

Modellierung, Analyse und Berechnung der zerebrovaskularen Regulationsmechanismen

I N A U G U R A L – D I S S E R T A T I O N

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

SILVIA DAUN

aus Daun

Hundt Druck GmbH, Köln
2006

Berichtersteller: Prof. Dr. R. Seydel
Prof. Dr. T. Küpper

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Mai 2006

Kurzzusammenfassung

In dieser Arbeit wird sowohl ein mathematisches Modell der zerebralen Hämodynamik des Menschen als auch der Ratte entwickelt, um ein besseres Verständnis der zerebralen Perfusion nach einem Schädel–Hirn–Trauma zu erlangen. Die Modelle sind in der Lage, die Regulationsmechanismen, die auf die kleinen zerebralen Arterien und Arteriolen wirken, die Autoregulation, die CO_2 und NO Reaktivität zu simulieren und somit den Blutfluß im Gehirn dynamisch anzupassen. Weiterhin wurde spezielles Interesse auf die Ausschüttung von Katecholaminen während sympathischer Stimulation und deren Effekt auf die Herzrate, das Herzzeitvolumen und den Blutdruck gelegt. Es können also sowohl schwere Schädel–Hirn–Verletzungen des Menschen als auch der Ratte in einer sehr realistischen Art und Weise beschrieben werden.

Beide Modelle sind auf Bifurkationen untersucht worden und einige interessante Resultate und Unterschiede wurden entdeckt. Im Fall des Modells Mensch existieren Hopfpunkte. Die an diesen Punkten entstehenden periodischen Lösungen sind klinisch als Lundbergsche A–Wellen oder Plateauwellen bekannt. Die Analyse des Modells Mensch hat gezeigt, daß ein vasodilatatorischer Stimulus notwendig ist, um das Entstehen von Plateauwellen, deren Ursache bisher noch nicht geklärt war, hervorzurufen. Diese Tatsache stimmt mit experimentellen Daten von Rosner et al. [1] überein. Im Gegensatz dazu existieren keine Hopfpunkte innerhalb des Rattenmodells, d.h. es existieren dort keine Plateauwellen mit kritisch hohen Druckspitzen. Vom physiologischen Standpunkt aus führt uns dieses Resultat zu der Annahme, daß das hier aufgestellte System Ratte stabiler ist als das System Mensch. Weiterhin stellt sich aufgrund der Ergebnisse der Analysen beider Systeme die Frage, inwieweit ein Rattenmodell im Allgemeinen dazu geeignet ist, Vorhersagen über das Verhalten des Menschen in einer gegebenen klinischen Situation zu treffen.

Abstract

In this thesis a mathematical models for the description of cerebral hemodynamics of patients as well as of rats are developed and analyzed to give a better understanding of the cerebral perfusion after a severe head injury. These models are able to simulate the regulation mechanisms working on the small cerebral arteries and arterioles, the autoregulation, the CO_2 and NO reactivity, and thus to adapt dynamically the blood flow in the brain. Special interest is laid on the release of catecholamines and their effect on the heart frequency, the cardiac output and the blood pressure. Therefore these models are able to describe situations of severe head injuries in a very realistic way.

These two models are tested for bifurcations and some interesting results and differences between them have been found. In the case of the patient model one detects Hopf bifurcation points. The periodic solutions, which originate at these bifurcation points, are clinically known as Lundberg's A-waves or plateau waves. The reasons for the occurrence of plateau waves in the intracranial pressure have not yet been discovered.

The analysis of the model has shown that a vasodilatory stimulus is always necessary to evoke the start of plateau waves which agrees with experimental given data (see [1]). There are no Hopf bifurcation points in the rat model, i.e. there is no occurrence of plateau waves with critical high pressure peaks. In the physiological point of view this result leads to the assumption that the rat system is much more robust than the patient system.

The question is now, after analyzing both systems, whether a rat model is suitable for predicting the human behavior in a given clinical situation.

Einleitung

Der klinische Verlauf nach einem Schädel–Hirn–Trauma wird durch die komplexe Interaktion verschiedener physiologischer Systeme bestimmt. Der Durchblutung des Gehirns kommt hierbei eine Schlüsselrolle zu. Während das Verhalten des Gefäßsystems unter physiologischen Bedingungen experimentell und theoretisch umfangreich beschrieben ist, existieren keine relevanten Beschreibungen des Gefäßsystems im Rahmen eines Schädel–Hirn–Traumas, welche die verschiedenen zusätzlichen Parameter (wie die *NO* Produktion und die Katecholaminausschüttung) berücksichtigen.

Die Veränderungen der bei einem Schädel–Hirn–Trauma klinisch relevanten Parameter, wie der intrakranielle Druck (*ICP* bzw. P_{ic}), der zerebrale Blutfluß (*CBF* bzw. q) und der zerebrale Perfusionsdruck (*CPP*) werden durch lokale Mechanismen vor allem im Bereich der Arteriolen gesteuert (intrakraniell = innerhalb des Schädels, zerebral = zum Gehirn gehörend). Weiterhin wird die Kontrolle der zerebralen Perfusion ebenso durch Parameter des kardiopulmonaren Systems beeinflusst. Anderson et al. [2] zeigten im Tierexperiment, daß insbesondere in der Frühphase nach einem Schädel–Hirn–Trauma der intrakranielle Druck eng mit der Katecholaminantwort des Organismus, d.h. der Antwort des Organismus auf die Ausschüttung von Norepinephrine während sympathischer Stimulation, korreliert.

Die vorhandenen experimentellen Methoden erlauben keine hinreichend hohe räumliche Auflösung, so daß eine Untersuchung der komplexen dynamischen zerebrovaskularen Regulationsmechanismen nicht möglich ist (vaskular = das Blutgefäßsystem betreffend, zerebrovaskular = das Blutgefäßsystem des Gehirns betreffend).

Ziel ist es daher, ein in–silico Modell der zerebralen Perfusion zu entwickeln und zu analysieren, um so die grundlegenden Verhaltensweisen dieses autoregulativen Systems und deren Auswirkung auf die Parameter *ICP*, *CBF* und *CPP* beschreiben zu können.

In dieser Arbeit werde ich zwei Modelle aufstellen und betrachten: Das *Modell Ratte* und das *Modell Mensch*. Die Modellgleichungen sind in beiden Systemen im wesentlichen dieselben. Sie unterscheiden sich jeweils in den Parametern.

Die durchgeführten numerischen Simulationen des Rattenmodells stimmen mit experimentell gemessenen Daten von Sprague–Dawley Ratten überein.

Das Modell Mensch wurde mit Hilfe von basalen Daten aus der Literatur aufgestellt. Es beschreibt die zerebrale Hämodynamik des Menschen unter physiologischen Bedingungen sehr gut.

Beide Modelle wurden analysiert und miteinander verglichen. Dabei wurden einige interessante Phänomene und Unterschiede entdeckt. Im Falle des Modells Mensch existieren Hopfpunkte. Die an diesen Punkten entstehenden periodischen Lösungen sind klinisch als Lundbergsche A–Wellen oder Plateauwellen bekannt. Die Ursache für das Entstehen solcher Wellen im intrakraniellen Druck ist bisher noch nicht verstanden. Sie wird in dieser Arbeit durch die Analyse des von mir

aufgestellten Modells geklärt: Es ist ein vasodilatatorischer Stimulus notwendig, um das Entstehen von Plateauwellen hervorzurufen. Ein solcher vasodilatatorischer Stimulus ist durch Änderung der CO_2 Konzentration im Blut und der NO Produktion an den Endothelzellen der Gefäße gegeben. Diese Tatsache stimmt mit experimentellen Daten von [1] überein.

Innerhalb des Rattenmodells gibt es allerdings keine Hopfpunkte, d.h. es entstehen dort bei Veränderung der entsprechenden Parameter keine Plateauwellen mit kritisch hohen Druckspitzen. Vom physiologischen Standpunkt aus führt uns dieses Resultat zu der Annahme, daß das System Ratte stabiler ist als das System Patient. Desweiteren stellt sich aufgrund dieser Analysen die Frage, ob im Allgemeinen in einer physiologisch vorgegebenen Situation Schlußfolgerungen von einem Rattenmodell auf den Menschen gezogen werden können. In der hier betrachteten Situation eines Schädel–Hirn–Traumas beobachtet man zumindest völlig unterschiedliches Verhalten in dem mit Daten von Sprague–Dawley Ratten validierten System und im System Mensch.

Die Modellierungsidee besteht darin, die Blutzirkulation durch das Gehirn als einen hydraulischen Schaltkreis aufzufassen und die entsprechenden physikalischen Analogien zwischen elektrischen und hydraulischen Schaltkreisen auszunutzen. Es gilt das Ohm'sche Gesetz, welches die Beziehung zwischen Strom und Spannung, in diesem Fall zwischen Blutfluß und Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende der Gefäße, wiedergibt und die Gesetze von Kirchhoff. Die Gefäße des Kreislaufsystems bestehen aus in Serie und parallel geschalteten Gefäßen, wobei in dem Modell jeweils die parallelen Gefäße zu einem Compartment zusammengefaßt wurden. Die Dehnbarkeit der Blutgefäße, und damit deren Fähigkeit Volumen zu speichern, wird durch die sogenannte Compliance wiedergegeben. Sie entspricht der Kapazität eines Kondensators.

Die zerebrovaskulären Regulationsmechanismen, wie die Autoregulation, die CO_2 und NO Reaktivität wurden mit einem Tiefpass Filter erster Ordnung mit Zeitkonstante τ und Regulationsgewinn G (siehe Anhang) modelliert, da sie laut Mitsis et al. [3] effektiver sind, je mehr niederfrequente Anteile im Frequenzspektrum des Blutdruckes P_a vorhanden sind. Der Regulationsgewinn G ist ein Maß für die Intaktheit der Regulation.

Erste Arbeiten zur Modellierung der zerebralen Hämodynamik sind bereits von Ursino et al. [4] gemacht worden. (Als Hämodynamik wird die Beschreibung der für den Blutfluß in den Blutgefäßen verantwortlichen Kräfte bezeichnet.) Sie haben als erstes die Autoregulation und die CO_2 Reaktivität in ihrem Modell berücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit wurde das zugrunde liegende Modell von [4] durch folgende zusätzliche Punkte erweitert, um ein der Realität näheres und physiologisch anwendbares Modell zu erhalten:

- die extrakraniellen Gefäße, welche vom Herzen zum Gehirn und zurück führen und somit die Blutzirkulation schließen;
- die Pulsatilität des Blutflusses, welche durch Definition einer periodischen Funktion für das Herzzeitvolumen Q als Input für die systemische Zirkulation gegeben ist;

- ein Regulationsmechanismus, der die Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses von der Stickstoffmonoxidproduktion an den Endothelzellen der kleinen Arterien und Arteriolen beschreibt (*NO* Reaktivität);
- der Interaktion zwischen CO_2 und *NO* Reaktivität;
- die sympathische Stimulation, d.h. die Beschreibung der Ausschüttung von Norepinephrine ins Blut und dessen Einfluß auf die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen und somit auf den Blutdruck.

Zur Analyse der Modelle wurden gegebene Programmpakete, wie AUTO und CONTENT [5, 6] benutzt und weiter eigene Programme zur Überprüfung dieser Ergebnisse in MATLAB geschrieben.

Die Arbeit gliedert sich in folgende Kapitel: Im ersten Kapitel werden zunächst die Gleichungen des allgemeinen Modells der zerebralen Perfusion entwickelt. Kapitel 2 beschäftigt sich mit der Parameterbestimmung für das System Ratte und zeigt numerische Simulationen des Modells. Um das Modell Ratte und das Modell Mensch miteinander vergleichen zu können, werden in Kapitel 3 die Parameter für das System Mensch angegeben und einige Simulationen gezeigt. In Kapitel 4 werden beide Systeme auf Bifurkationen untersucht. Die physiologischen Schlüsse aus den beobachteten Phänomenen werden in Kapitel 5 gezogen. Weiterhin werden dort beide Systeme miteinander verglichen. Zum Abschluß der Arbeit wird in Kapitel 6 das Modell, seine Bildung und die Analysen diskutiert und Ausblicke für zukünftige Arbeiten gegeben.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben. Besonders danke ich Prof. Dr. Seydel, Prof. Dr. Neugebauer, sowie Dr. Thorsten Tjardes für das interessante Thema und die gute mathematische bzw. medizinische Betreuung. Weiterhin danke ich Prof. Dr. Küpper für die finanzielle Unterstützung in Form einer wissenschaftlichen Mitarbeiterstelle.

Köln, im März 2006

Silvia Daun

Inhaltsverzeichnis

1	Qualitative Modellbeschreibung	1
1.1	Extrakranielle Arterien	4
1.2	Herzzeitvolumen	5
1.3	Intrakranielle Hämodynamik	7
1.4	Große und mittlere zerebrale Arterien	8
1.5	Das piaie arterielle–arteriolare zerebrovaskulare Bett	9
1.6	Intrakranielle und extrakranielle venöse Zirkulation	9
1.7	H_2O Compartment	11
1.8	Zerebrovaskulare Regulationsmechanismen	12
1.8.1	Autoregulation	13
1.8.2	CO_2 Reaktivität	13
1.8.3	NO Reaktivität	14
1.8.4	Wirkungen der Kontrollmechanismen auf C_{pa} und R_{pa}	16
1.9	Katecholamine	18
1.9.1	Variabilität der Herzrate	18
2	Modell Ratte	21
2.1	Parameterbestimmung	21
2.1.1	Herzzeitvolumen	21
2.1.2	Aorta	22
2.1.3	Große und mittlere zerebrale Arterien	23
2.1.4	Piaie Arterien	24
2.1.5	Kleine und große zerebrale Venen	25
2.1.6	Terminale Venen, duraler Sinus	27

2.1.7	Intrakranieller Raum	27
2.1.8	Extrakranielle Venen	28
2.1.9	Autoregulation	28
2.1.10	CO_2 Reaktivität	29
2.1.11	NO Reaktivität	30
2.1.12	Sympathische Stimulation	30
2.2	Numerische Simulationen	32
3	Modell Mensch	41
3.1	Parameterbestimmung	41
3.2	Numerische Simulationen	42
4	Analyse der Modelle Mensch und Ratte	45
4.1	Sympathische Stimulation	45
4.1.1	Sympathische Stimulation – Mensch	46
4.1.2	Sympathische Stimulation – Ratte	47
4.2	Ödembildung	49
4.2.1	Analyse des verkleinerten Systems Mensch	49
4.2.2	Analyse des vollen Systems Mensch	63
4.2.3	Analyse des Systems Ratte	64
4.3	Autoregulation	66
4.3.1	Analyse des Systems Mensch	66
4.3.2	Analyse des Systems Ratte	73
4.4	CO_2 Reaktivität	75
4.4.1	Analyse des Systems Mensch	75
4.4.2	Analyse des Systems Ratte	81

4.5	<i>NO</i> Reaktivität	83
4.5.1	Analyse des Systems Mensch	83
4.5.2	Analyse des Systems Ratte	88
4.6	Numerische Methoden	90
5	Physiologische Schlüsse	91
5.1	Plateauwellen	91
5.2	Vergleich der Modelle Mensch – Ratte	94
5.2.1	Schlußfolgerung	95
6	Diskussion und Ausblick	97
7	Anhang	99
	Literatur	105
	Erklärung	113
	Lebenslauf	115

1 Qualitative Modellbeschreibung

Das Kreislaufsystem mit seinen verschiedenen Blutgefäßen teilt sich in zwei große Bereiche auf, den Körperkreislauf (systemisch) und den Lungenkreislauf (pulmonar). Der Körperkreislauf beginnt mit der Austreibung des sauerstoffreichen Blutes aus der linken Herzkammer in die große Körperschlagader, die Aorta. Von der Aorta zweigen alle anderen großen Arterien (Schlagadern) ab. Sie teilt sich auf in kleinere Arterien, die das Blut in die verschiedenen Körperbereiche transportieren. Die Äste verzweigen sich immer mehr. Die kleinen Arterienäste werden Arteriolen genannt. Die Arteriolen gehen schließlich in die Kapillaren über. In ihnen findet der Austausch von Sauerstoff, Nährstoffen und Stoffwechselendprodukten statt. Sie sind das Bindeglied zwischen Arterien und Venen. Die Kapillaren gehen in die Venolen über. Venolen sind feine Blutgefäße, die das nach dem Stoffaustausch sauerstoffarme Blut sammeln. Sie verbinden sich zu immer größeren Venen, die schließlich in die obere und untere Hohlvene münden. Diese beiden großen Venen führen das Blut zurück zum Herzen und münden im rechten Vorhof des Herzens (siehe Abbildung 1).

Piale Arterien sind intrakranielle Arterien, die in der und unter der Pia Mater verlaufen. Die Pia Mater stellt die innerste der drei Membranschichten dar, die sowohl Gehirn als auch Rückenmark umgeben (Pia Mater, Arachnoidea und Dura Mater). Es handelt sich um Gefäße, die von der Hirnrinde hinab in das Nervengewebe eindringen.

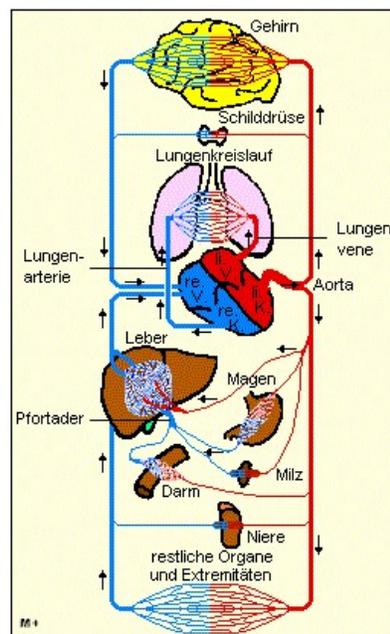


Abbildung 1: Pulmonarer und systemischer Blutkreislauf (aus [7]).

In dieser Arbeit wird der Blutfluß ausgehend vom Herzen durch das Gehirn und zurück mit Hilfe eines hydraulischen Systems von in Serie geschalteter Gefäße modelliert. Die nach jeder Verästelung vorhandenen parallelen Blutgefäße werden dabei jeweils zu einem Gesamtgefäß zusammengefaßt.

In Abbildung 2 ist das biomechanische Analogon des mathematischen Modells gezeigt. Ausgehend von der linken Herzkammer wird pro Zeiteinheit eine gewisse Menge an Blut, das Herzzeitvolumen Q , in die Aorta gepumpt. Ein Teil des Kreislaufsystems, der sich außerhalb des Schädels, also extrakraniell befindet, ist die Aorta. Sie bildet ein Segment des Modells und wird durch einen hydraulischen Widerstand R_a und eine hydraulische Compliance C_a dargestellt. Die Dehnbarkeit der Blutgefäße, und damit deren Fähigkeit Volumen zu speichern, wird durch die Compliance der Gefäße angegeben. Sie entspricht in einem hydraulischen Schaltkreis der Kapazität eines Kondensators in einem elektrischen Schaltkreis. Die Aorta verzweigt sich innerhalb des Schädels, also intrakraniell, in die großen und danach in die mittleren zerebralen Arterien. Das erste intrakranielle Segment des Modells umfaßt gerade diese großen und mittleren zerebralen Arterien. Es wird durch einen hydraulischen Widerstand R_{la} und eine hydraulische Compliance C_{la} modelliert, wobei sich R_{la} und C_{la} aus den Widerständen und Compliances der einzelnen Gefäße gemäß der gegebenen physikalischen Gesetze für serielle bzw. parallele Schaltungen berechnen.

Die mittleren zerebralen Arterien verzweigen sich wiederum in die kleinen pialen zerebralen Arterien und später in die Arteriolen. Diese Blutgefäße bilden das zweite intrakranielle Segment des Modells, welches durch den hydraulischen Widerstand R_{pa} und die hydraulische Compliance C_{pa} beschrieben wird. R_{pa} und C_{pa} werden aktiv durch die zerebrovaskulären Kontrollmechanismen (Autoregulation, CO_2 und NO Reaktivität) reguliert. Durch Einführung dieser Regulationsmechanismen wird das modellierte System nichtlinear. Der Widerstand R_{pa} besteht aus der Summe der Widerstände der kleinen zerebralen Arterien, der Arteriolen und der Kapillaren. Zur Modellierung dieses intrakraniellen Segmentes wird R_{pa} halbiert und sowohl vor die kleinen zerebralen Arterien und Arteriolen als auch vor die Kapillaren geschaltet. Dadurch wird sowohl der Blutfluß in diese pialen Arterien als auch der Blutfluß aus diesen Arterien in die Kapillaren durch den Widerstand R_{pa} abhängig von den Regulationsmechanismen.

Am Ende der Verästelungen der pialen zerebralen Arterien stehen die Kapillaren. Dies sind sehr dünne, kaum dehnbare Gefäße. Aus diesem Grund werden die Kapillaren nicht mit einer Compliance, sondern nur mit einem Widerstand, der in R_{pa} eingeht, modelliert. Die Kapillaren gehen in die Venolen über und verbinden sich zu immer größeren Venen. Das dritte intrakranielle Segment besteht aus den Venolen und den kleinen und großen zerebralen Venen. Es wird durch den hydraulischen Widerstand R_{pv} und die hydraulische Compliance C_{vi} dargestellt. Das letzte intrakranielle Segment beinhaltet die terminalen Venen, ausgehend von den großen zerebralen Venen bis zum duralen Sinus am Schädelausgang. Während intrakranieller Hypertension brechen diese Gefäße an ihrem Eingang in den duralen Sinus zusammen bzw. verengen sich. Der hydraulische Widerstand R_{vs} , der diese terminalen Venen beschreibt, wird mit Hilfe eines Starling Resistors modelliert, da mit diesem im Allgemeinen die Druck-Fluß Beziehung in kol-

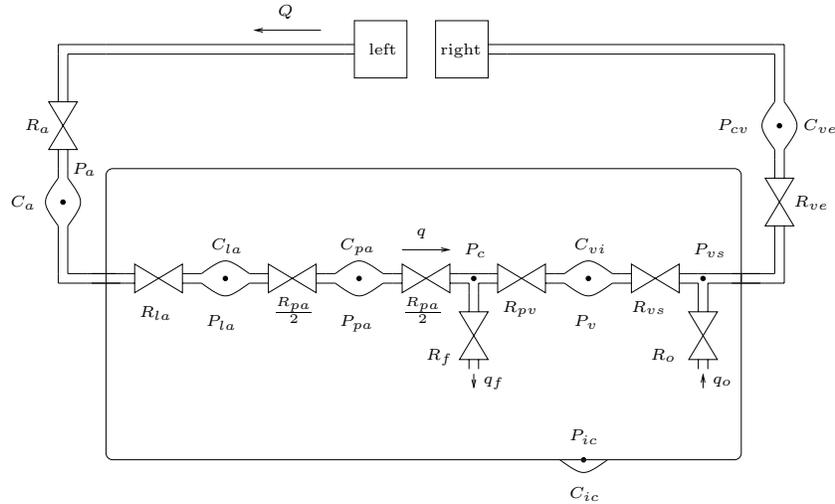


Abbildung 2: Biomechanisches Analogon des mathematischen Modells, in dem die Gefäßwiderstände (R) durch Restriktionen und die Kapazitäten (Compliances C) durch Aufwölbungen dargestellt sind. Der Blutkreislauf beginnt am Herzen mit dem Herzzeitvolumen Q , von dem nur ein Teil ins Gehirn fließt. Die extrakraniellen Blutgefäße werden durch einen systemisch arteriellen Widerstand R_a und eine Compliance C_a modelliert. Der zugehörige arterielle Druck ist P_a . Im Gehirn verästeln sich die Blutgefäße zunächst in die großen und mittleren zerebralen Arterien (R_{la} , C_{la} , und P_{la}) und anschließend in die kleinen pialen Arterien und Arteriolen (R_{pa} , C_{pa} und P_{pa}). Nach dem Kapillarbett beginnt der Rückfluß zum Herzen zunächst durch die Venolen und dann durch die mittleren und großen zerebralen Venen (R_{pv} , C_{vi} und P_v). Die terminalen intrakraniellen Venen werden durch den Widerstand R_{vs} repräsentiert und am duralen Sinus verläßt das Blut das Gehirn. Der Venendruck hier ist P_{vs} . Die extrakraniellen Venen werden durch einen systemisch venösen Widerstand R_{ve} und eine Compliance C_{ve} modelliert. Der Druck ist P_{cv} . Eine Ödembildung im Gehirn kann durch Wasserausfluß q_f an den Kapillaren bzw. Rückfluß q_o am duralen Sinus mit den Widerständen R_f und R_o beschrieben werden. Der Gesamtdruck im Gehirn ist P_{ic} und die Compliance C_{ic} . Der Kapillardruck ist P_c und der Fluß hier ist q .

labierenden Röhren beschrieben wird (siehe [8, 9]).

Die Modellierung der Compliance der kleinen und großen zerebralen Venen C_{vi} berücksichtigt ebenfalls diesen Kollaps der terminalen Venen. Da die Vorgänge, welche die Compliance der terminalen Venen verändern, für die Modellierung nicht interessant sind, wird diese vernachlässigt und das letzte intrakranielle Segment nur durch den hydraulischen Widerstand R_{vs} beschrieben. Die gesamte Compliance des intrakraniellen Raumes ist durch C_{ic} gegeben.

Die große extrakranielle Vene ist die Vena Cava. Sie transportiert das Blut vom Gehirn zurück zur rechten Herzkammer und wird durch den hydraulischen Widerstand R_{ve} und die hydraulische Compliance C_{ve} dargestellt.

Innerhalb dieses hydraulischen Schaltkreises ist die linke Herzkammer also die Quelle und die rechte Herzkammer die Senke.

Eine Ödembildung im Gehirn wird durch Wasserausfluß q_f an den Kapillaren in den intrakraniellen Raum, auch kraniospinaler Raum genannt, bzw. Rückfluß q_o aus dem intrakraniellen Raum in die Venen am duralen Sinus modelliert. Die Stärke des Ödems wird dabei durch Veränderung des Austrittswiderstandes R_f bzw. des Rückflußwiderstandes R_o reguliert.

In den nachfolgenden Abschnitten werde ich die Modellgleichungen des Systems für die einzelnen beschriebenen Compartments mit Hilfe des biomechanischen Analogons herleiten und anschließend die zerebrovaskulären Regulationsmechanismen, den Mechanismus der sympathischen Stimulation und deren Wirkung auf den intrakraniellen Druck, den zerebralen Blutfluß und den zerebralen Perfusionsdruck beschreiben.

1.1 Extrakranielle Arterien

Als Basismodell für die neuen Untersuchungen wurde eine Arbeit von Ursino et al. [4] verwendet. Darin wird lediglich die Hämodynamik innerhalb des intrakraniellen Raumes betrachtet und der Blutdruck P_a als konstanter Inputparameter für die zerebrale Blutzirkulation verwendet. In dieser Arbeit werden nun ebenfalls die extrakraniellen Arterien und das Herzzeitvolumen modelliert. Da der Blutdruck P_a vom Herzzeitvolumen Q abhängt, ist er hier nicht konstant.

Das Segment der extrakraniellen Arterien, ausgehend von der linken Herzkammer bis hin zu den großen zerebralen Arterien, wird durch einen hydraulischen Widerstand R_a und eine hydraulische Compliance C_a modelliert. Das Herzzeitvolumen beschreibt die Menge an Blut, die innerhalb einer gewissen Zeit vom Herzen in die Aorta gepumpt wird. Es ist durch eine Funktion Q modelliert, die später beschrieben wird. Die Blutvolumenveränderungen in den extra- und intrakraniellen Arterien und Venen sind durch die Differenz des Blutflusses in diese Gefäße und aus diesen Gefäßen gegeben. Synonym zu den Kapazitäten der Arterien und Venen werden die Compliances C benutzt. Die Blutvolumenveränderung dV_a/dt innerhalb der Aorta ist also gegeben durch die Differenz von Blutfluß in die Aorta (Q) und dem gesamten systemischen Blutfluß

aus der Aorta durch alle Organe des Körpers in die Vena Cava $((P_a - P_{cv})/R_s)$:

$$\frac{dV_a}{dt} = C_a \frac{dP_a}{dt} = Q - \frac{P_a - P_{cv}}{R_s}, \quad (1.1)$$

wobei C_a und P_a die Compliance und den Druck der Aorta bezeichnen und Q das Herzzeitvolumen, P_{cv} der zentrale Venendruck und R_s der gesamte systemische Widerstand ist. Der Blutfluß durch die Gefäße wird jeweils mit dem Ohm'schen Gesetz berechnet. Da der Druck innerhalb der Vena Cava P_{cv} sehr klein gegenüber dem Blutdruck P_a ist, kann dieser vernachlässigt werden und die Gleichung reduziert sich zu

$$\frac{dP_a}{dt} = \frac{1}{C_a} \left(Q - \frac{P_a}{R_s} \right). \quad (1.2)$$

Der Teil des Herzzeitvolumens Q , welcher von der Aorta ins Gehirn gelangt, ist dann gegeben durch $(P_a - P_{la})/R_{la}$.

1.2 Herzzeitvolumen

Empirische Beobachtungen von Stevens et al. [10] liefern den von ihnen beschriebenen Modellansatz für das Herzzeitvolumen Q , der in diesem Abschnitt erklärt wird.

Die Modellfunktion ist durch eine innere, mit der Herzfrequenz oszillierende Funktion, sowie durch eine Hüllfunktion für diese inneren Oszillationen gegeben. Die durch das Produkt dieser beiden Funktionen definierte vorläufige Flußfunktion $Q_3(t, n, \Phi)$, die im Folgenden noch normiert wird, lautet

$$Q_3(t, n, \Phi) = Q_1(t, n) \cdot Q_2(t, \Phi). \quad (1.3)$$

Die Hüllfunktion $Q_1(t, n)$ ist dabei definiert durch

$$Q_1(t, n) = \sin^n(\omega t) \quad \text{mit } n \text{ ungerade} \quad (1.4)$$

und die innere Funktion $Q_2(t, \Phi)$ besitzt die Form

$$Q_2(t, \Phi) = \cos(\omega t - \Phi). \quad (1.5)$$

Dabei bezeichnet ω die Hälfte der Basisfrequenz des Herzens und Φ den Phasenwinkel. Normalerweise liegt Φ im Bereich $0 < \Phi \leq \pi/2$. Im Fall $\Phi = 0$ entspricht das Blutvolumen, welches vom Herzen ausgeworfen wird der Menge an Blut, die zurück ins Herz fließt. Die Menge an Blut, die im Fall $\Phi > \pi/6$ zurück ins Herz fließt ist sehr gering. Die Funktionen Q_1 und Q_2 sind für die Parameterwerte $n = 13$ und $\Phi = 0$ in Abbildung 3 links zu sehen. Die vorläufige Flußfunktion Q_3 ist für $n = 13$ und $\Phi = \pi/10$ in Abbildung 3 rechts gezeigt.

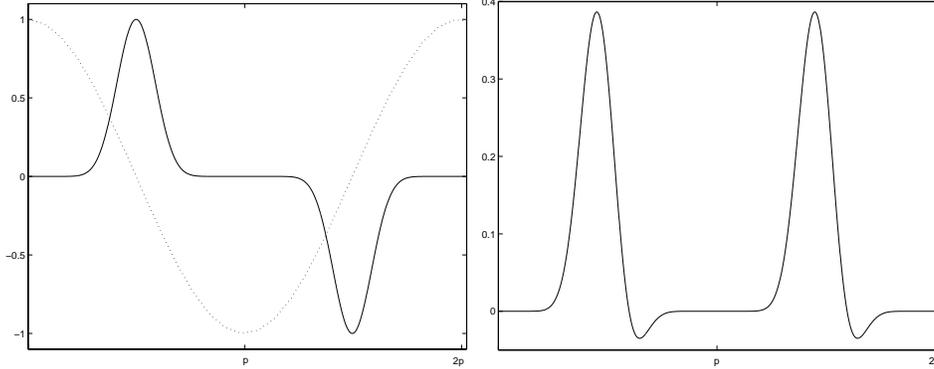


Abbildung 3: Links: Hüllfunktion Q_1 (durchgezogene Kurve) und innere Funktion Q_2 (gestrichelte Kurve) für $n = 13$ und $\Phi = 0$. Rechts: Vorläufige Flußfunktion $Q_3(t, 13, \pi/10)$.

Die Parameter der Modellfunktion des Herzzeitvolumens sind die Herzrate b , das Schlagvolumen ν , der Phasenwinkel Φ und n . Mit dem Parameter b berechnet sich die Periode $p = \frac{1}{b}$ des kardialen Zyklus und somit die Frequenz $\omega = \frac{\pi}{p}$.

Mit dieser Definition der Frequenz ω hat die vorläufige Flußfunktion Q_3 die gewünschte Periode p . Damit der gesamte Blutausstoß über eine Periode dem Schlagvolumen ν entspricht, muß die vorläufige Funktion Q_3 wie folgt normiert werden:

$$Q(t, n, \Phi) = \frac{\nu}{A(n, \Phi)} Q_3(t, n, \Phi) = \frac{\nu}{A(n, \Phi)} \sin^n(\omega t) \cos(\omega t - \Phi) \quad (1.6)$$

mit

$$A(n, \Phi) = \int_0^p Q_3(t, n, \Phi) dt. \quad (1.7)$$

Wegen $\omega = \frac{\pi}{p}$ und der Beziehung

$$\bar{A}(n, \Phi) = \int_0^\pi \sin^n(t) \cos(t - \Phi) dt = \frac{\sqrt{\pi} \Gamma(1 + \frac{n}{2}) \sin(\Phi)}{\Gamma(\frac{3+n}{2})} \quad (1.8)$$

mit der Eulerschen Gammafunktion Γ erhält man für $A(n, \Phi)$ den folgenden Ausdruck

$$A(n, \Phi) = \int_0^p Q_3(t, n, \Phi) dt = \int_0^{\frac{\pi}{\omega}} \sin^n(\omega t) \cos(\omega t - \Phi) dt = \frac{\bar{A}(n, \Phi)}{\omega}. \quad (1.9)$$

Abbildung 4 zeigt das modellierte Herzzeitvolumen $Q(t, n, \Phi)$ für $b = 378/60$ Schläge pro Sekunde, $\nu = 0.1852$ ml pro Schlag, $n = 13$ und $\Phi = \frac{\pi}{10}$, welches dem Herzzeitvolumen einer Ratte entspricht. Der Parameter n hat die folgende Bedeutung: Ein großes n repräsentiert eine kleine systolische Periode. Benutzt man den Wert $n = 13$, so beträgt die systolische Periode etwa ein

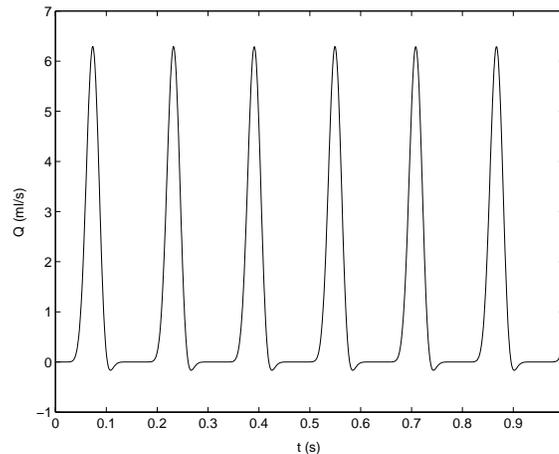


Abbildung 4: Mit der Modellfunktion Q simuliertes Herzzeitvolumen einer Ratte mit Herzrate $b = 378/60$ Schläge pro Sekunde, Schlagvolumen $\nu = 0.1852$ ml pro Schlag, $n = 13$ und $\Phi = \pi/10$.

Drittel des Herzzyklus, was mit physiologischen Standardtexten übereinstimmt.

Durch die Wahl dieser periodischen Herzzeitvolumenfunktion Q als Input für die systemische Blutzirkulation, wird der Blutdruck P_a und damit alle anderen Drücke und Flüsse des Systems pulsatil. Die Einführung eines pulsatilen Blutflusses erlaubt es, die Effekte von Herzrhythmusstörungen auf die zerebrale Perfusion zu untersuchen.

1.3 Intrakranielle Hämodynamik

Ein wichtiges biomechanisches Gesetz intrakranieller Hämodynamik beschreibt die Konstanz des gesamten Volumens innerhalb des kraniospinalen Raumes. Dieses Prinzip, bekannt als Monroe-Kellie Doktrin, impliziert, daß jede Volumenänderung in einem intrakraniellen Compartment eine Kompression oder Dislokation der übrigen Volumina, verbunden mit einer Veränderung des intrakraniellen Druckes herbeiführt. Dieses Phänomen wird mathematisch durch die intrakranielle Compliance C_{ic} beschrieben.

Laut Marmarou et al. [11] und Avezaat et al. [12] erhält man einen Ausdruck für die kraniospinale Compliance unter der Annahme, daß die intrakranielle Druck–Volumen Beziehung exponentiell ist. Man hat dann

$$C_{ic} = \frac{1}{k_E \cdot P_{ic}}, \quad (1.10)$$

wobei k_E der intrakranielle Elastizitätskoeffizient ist. Er ist ein Maß für die Steifheit des intrakraniellen Compartments.

Wendet man die Massenerhaltungsbeziehung unter Berücksichtigung aller hier vorhandenen

Compartments (große und mittlere zerebrale Arterien, piale zerebrale Arterien, zerebrale Venen und das H_2O Compartment, das die Ödembildung beschreibt) auf die Veränderung des intrakraniellen Volumens an, so erhält man die Differentialgleichung

$$\frac{dV_{ic}}{dt} = C_{ic} \cdot \frac{dP_{ic}}{dt} = \frac{dV_{la}}{dt} + \frac{dV_{pa}}{dt} + \frac{dV_v}{dt} + \frac{dV_{H_2O}}{dt}, \quad (1.11)$$

wobei t die Zeit bezeichnet. Das biomechanische Analogon des Modells in Abbildung 2 gibt die vier intrakraniellen Compartments zusammen mit den extrakraniellen arteriellen und venösen Blutbahnen an.

1.4 Große und mittlere zerebrale Arterien

Das erste intrakranielle Segment des Modells repräsentiert die Blutzirkulation in den großen und mittleren zerebralen Arterien. Die Hämodynamik dieses Segments wird durch einen hydraulischen Widerstand R_{la} und eine hydraulische Compliance C_{la} beschrieben. Im Gegensatz zum Modell von Ursino et al. ([13]) werden hier ebenfalls Veränderungen in der Kapazität C_{la} und deshalb im Blutvolumen V_{la} und im Blutdruck P_{la} modelliert. Die Blutvolumenveränderungen dV_{la}/dt in diesem Segment sind gegeben durch

$$\frac{dV_{la}}{dt} = \frac{P_a - P_{la}}{R_{la}} - \frac{P_{la} - P_{pa}}{R_{pa}/2}, \quad (1.12)$$

wobei P_{pa} und R_{pa} Druck und Widerstand der pialen Arterien und Arteriolen sind.

Da der Einfluß der zerebrovaskulären Regulationsmechanismen auf diese intrakraniellen Arterien sehr gering ist (siehe [14]), wird der Widerstand R_{la} als konstant angenommen. Weiterhin hängen Volumenveränderungen in diesem Compartment nur von Veränderungen im transmuralen Druck ($P_{la} - P_{ic}$) und nicht von Veränderungen in der Compliance C_{la} ab. Es handelt sich also bei diesen Gefäßen um sogenannte Passivgefäße. Aus diesem Grund gilt die folgende Gleichung

$$\frac{dV_{la}}{dt} = C_{la} \left(\frac{dP_{la}}{dt} - \frac{dP_{ic}}{dt} \right). \quad (1.13)$$

Aus den Gleichungen (1.12) und (1.13) erhält man somit eine Differentialgleichung, die die Veränderungen des Druckes dP_{la}/dt innerhalb der großen und mittleren zerebralen Arterien wiedergibt

$$\frac{dP_{la}}{dt} = \frac{1}{C_{la}} \left(\frac{P_a - P_{la}}{R_{la}} - \frac{P_{la} - P_{pa}}{R_{pa}/2} \right) + \frac{dP_{ic}}{dt}. \quad (1.14)$$

Weiterhin wird aufgrund empirischer Daten angenommen, daß die Compliance dieser Gefäße antiproportional zum transmuralen Druck ist, was äquivalent zur Annahme einer exponentiellen Druck–Volumen Beziehung innerhalb der großen und mittleren zerebralen Arterien ist:

$$C_{la} = \frac{k_{C_{la}}}{P_{la} - P_{ic}}, \quad (1.15)$$

mit Proportionalitätskonstante $k_{C_{la}}$.

1.5 Das piale arterielle–arteriolare zerebrovaskuläre Bett

Das zweite Segment simuliert die piale arterielle Zirkulation, ausgehend von den großen pialen bis einschließlich der kleinen pialen Arterien und der intraparenchymalen Arteriolen. Der Einfachheit halber wird hier nicht zwischen der Hämodynamik dieser verschiedenen großen Gefäße unterschieden, sondern es wird nur ein Segment, bestehend aus einem hydraulischen Widerstand R_{pa} und einer hydraulischen Compliance C_{pa} , betrachtet. Beide Parameter werden aktiv durch zerebrovaskuläre Kontrollmechanismen reguliert.

Die Volumenveränderung dV_{pa}/dt in den pialen Gefäßen ist durch folgende Gleichung gegeben:

$$\frac{dV_{pa}}{dt} = \frac{P_{la} - P_{pa}}{R_{pa}/2} - \frac{P_{pa} - P_c}{R_{pa}/2}. \quad (1.16)$$

Dabei bezeichnet P_c den Druck in den Kapillaren, welcher durch die Beziehung

$$\frac{P_{pa} - P_c}{R_{pa}/2} = q_f + \frac{P_c - P_v}{R_{pv}} \quad (1.17)$$

berechnet wird (Kirchhoffs Gesetz). Da der Wasserausfluß an den Kapillaren in den kraniospinalen Raum im Vergleich zum Blutfluß in die zerebralen Venen vernachlässigbar ist, wird q_f zur Berechnung von P_c gleich 0 gesetzt.

Volumenveränderungen in den pialen Arterien und Arteriolen hängen sowohl von Änderungen im transmuralen Druck ($P_{pa} - P_{ic}$), als auch von der Wirkung der zerebrovaskulären Kontrollmechanismen, welche die Compliance C_{pa} ändern, ab. Deshalb gilt:

$$\frac{dV_{pa}}{dt} = C_{pa} \left(\frac{dP_{pa}}{dt} - \frac{dP_{ic}}{dt} \right) + \frac{dC_{pa}}{dt} (P_{pa} - P_{ic}). \quad (1.18)$$

Der erste Term auf der rechten Seite der Gleichung (1.18) beschreibt die passiven Blutvolumenveränderungen, die durch transmurale Druckunterschiede ausgelöst werden. Der zweite Term gibt die aktiven Volumenveränderungen aufgrund der Wirkung der Regulationsmechanismen wieder.

Aus den drei Gleichungen (1.16), (1.17) und (1.18) erhält man folgende Differentialgleichung, welche die Druckveränderung dP_{pa}/dt in diesem pialen arteriellen Compartment wiedergibt:

$$\frac{dP_{pa}}{dt} = \frac{1}{C_{pa}} \left[\frac{P_{la} - P_{pa}}{R_{pa}/2} - \frac{P_{pa} - P_c}{R_{pa}/2} - \frac{dC_{pa}}{dt} (P_{pa} - P_{ic}) \right] + \frac{dP_{ic}}{dt}. \quad (1.19)$$

1.6 Intrakranielle und extrakranielle venöse Zirkulation

Das intrakranielle vaskuläre Bett der Venen wird durch eine Serienanordnung von zwei Segmenten beschrieben. Das erste Segment erstreckt sich von den postkapillaren Venolen bis hin zu

den großen zerebralen Venen und wird durch den venösen Widerstand R_{pv} und die intrakranielle venöse Kapazität C_{vi} modelliert. Die Blutvolumenveränderungen dV_v/dt in diesem Segment sind gegeben durch

$$\frac{dV_v}{dt} = \frac{P_c - P_v}{R_{pv}} - \frac{P_v - P_{vs}}{R_{vs}}, \quad (1.20)$$

wobei R_{vs} der Widerstand der terminalen intrakraniellen Venen und P_{vs} der Druck am duralen Sinus, d.h. am Schädelausgang, ist.

Die zerebralen Venen verhalten sich passiv, d.h. sie ändern ihr Volumen nur aufgrund von Veränderungen im transmuralen Druck ($P_v - P_{ic}$) und nicht aufgrund von Veränderungen in der Compliance C_{vi} . Daher gilt:

$$\frac{dV_v}{dt} = C_{vi} \left(\frac{dP_v}{dt} - \frac{dP_{ic}}{dt} \right). \quad (1.21)$$

Da der Einfluß der zerebrovaskulären Regulationsmechanismen auf die venöse Vaskulatur vernachlässigbar ist und die großen zerebralen Venen auch bei erhöhtem intrakraniellen Druck nicht zusammenbrechen (vgl. [15]), wird der Widerstand R_{pv} konstant gesetzt. Im Gegensatz dazu wird die venöse Compliance C_{vi} nicht als konstant angenommen, sondern wie folgt berechnet

$$C_{vi} = \frac{k_{ven}}{(P_v - P_{ic}) - P_{v1}}, \quad (1.22)$$

mit k_{ven} konstant. Der Parameter P_{v1} gibt den transmuralen Druck an, an dem die terminalen zerebralen Venen zusammenbrechen. Durch Einführung dieses Parameters wird die venöse Compliance im Falle des Zusammenbruchs der terminalen Venen unendlich, da kein Blut aus den großen zerebralen Venen in den duralen Sinus fließen kann. Gleichung (1.22) impliziert eine exponentielle Druck–Volumen Beziehung innerhalb der Venen, welche mit empirischen Daten übereinstimmt. Mittels Gleichungen (1.20), (1.21) und (1.22) ist die Druckveränderung dP_v/dt in diesem Compartment gegeben durch

$$\frac{dP_v}{dt} = \frac{1}{C_{vi}} \left(\frac{P_c - P_v}{R_{pv}} - \frac{P_v - P_{vs}}{R_{vs}} \right) + \frac{dP_{ic}}{dt}. \quad (1.23)$$

Das zweite Segment repräsentiert die terminalen intrakraniellen Venen bis hin zum duralen Sinus am Schädelausgang (lateral lakes und bridge veins). Während intrakranieller Hypertension brechen diese Gefäße an ihrem Eingang in den duralen Sinus zusammen oder verengen sich. Die Druck–Fluß Beziehung in kollabierenden Röhren kann mit Hilfe eines Starling Resistors ([8, 9]) beschrieben werden:

Im Fall $P_v > P_{vs} > P_{ic}$ ist der Fluß q_{vs} durch die terminalen Venen in den duralen Sinus gegeben durch $q_{vs} = (P_v - P_{vs})/R_{vs}$. Im Fall $P_v > P_{ic} > P_{vs}$ erhält man einen Fluß q_{ic} aus den großen zerebralen Venen in den intrakraniellen Raum, der sich gemäß $q_{ic} = (P_v - P_{ic})/R_{vs1}$ berechnet. Gilt $P_{ic} > P_v > P_{vs}$, so erhält man $q = 0$. Im Falle des Zusammenbruchs der terminalen Venen

gilt laut Gleichung (1.22) $1/C_{vi} = 0$. Mittels Gleichung (1.23) gilt dann $dP_v/dt = dP_{ic}/dt$. Der dritte Fall, in dem weder Blut in den duralen Sinus noch in den intrakraniellen Raum fließt, entspricht nicht der Realität. Wegen $dP_v/dt = dP_{ic}/dt$ kann er durch eine geeignete Wahl der Anfangswerte bei der Integration ausgeschlossen werden. Man wählt hierbei P_v stets größer als P_{ic} .

Der Widerstand R_{vs} hängt dann von den Drücken des Systems wie folgt ab

$$R_{vs} = \frac{P_v - P_{vs}}{P_v - P_{ic}} \cdot R_{vs1}, \quad (1.24)$$

wobei R_{vs1} der terminale venöse Widerstand im Falle $P_{ic} = P_{vs}$ ist.

Im Gegensatz zum Modell von [13] wird hier der Sinus-Venendruck P_{vs} nicht konstant gesetzt, sondern mit Hilfe von Kirchhoffs Gesetz abhängig von den anderen Drücken des Systems berechnet:

$$\frac{P_v - P_{vs}}{R_{vs}} + q_o = \frac{P_{vs} - P_{cv}}{R_{ve}}. \quad (1.25)$$

Da der Wasserrückfluß am duralen Sinus q_o im Vergleich zu den gegebenen Blutflüssen vernachlässigbar ist, wird q_o zur Berechnung von P_{vs} gleich 0 gesetzt.

Die extrakranielle venöse Zirkulation, ausgehend vom duralen Sinus durch die Vena Cava zurück zum Herzen, wird durch einen hydraulischen Widerstand R_{ve} und eine hydraulische Compliance C_{ve} modelliert. Diese Parameter werden als konstant angenommen, da bei der Modellierung keine Mechanismen, die auf diese Blutgefäße wirken, in Betracht gezogen wurden.

1.7 H_2O Compartment

Mit dem Modell kann die Bildung eines zerebralen Ödems beschrieben werden. Diese ist unter klinischen Aspekten im Verlauf einer Schädel-Hirn-Verletzung von besonderem Interesse. Der Mechanismus der Ödembildung wird durch Wasseraustritt q_f an den Kapillaren in den kranio-spinalen Raum und Wasserrücktritt q_o am duralen Sinus modelliert. Es wird angenommen, daß die beiden Prozesse passiv und unidirektional sind. Deshalb gelten die folgenden Gleichungen

$$q_f = \begin{cases} \frac{P_c - P_{ic}}{R_f} & \text{falls } P_c > P_{ic} \\ 0 & \text{sonst} \end{cases} \quad (1.26)$$

$$q_o = \begin{cases} \frac{P_{ic} - P_{vs}}{R_o} & \text{falls } P_{ic} > P_{vs} \\ 0 & \text{sonst,} \end{cases} \quad (1.27)$$

wobei R_f bzw. R_o der Austritts- bzw. Rücktrittswiderstand des Wassers ist.

Der Fall eines schweren zerebralen Ödems wird durch Verringerung des Austrittswiderstandes R_f und damit Vergrößerung des Wasseraustrittes q_f simuliert. Dabei wird angenommen, daß der Rückfluß q_o über diesen gesamten Zeitraum konstant und klein ist. Unter physiologischen Bedingungen sind q_f und q_o ungefähr 0. Volumenveränderungen innerhalb dieses H_2O Compartments sind gegeben durch $dV_{H_2O}/dt = q_f - q_o$.

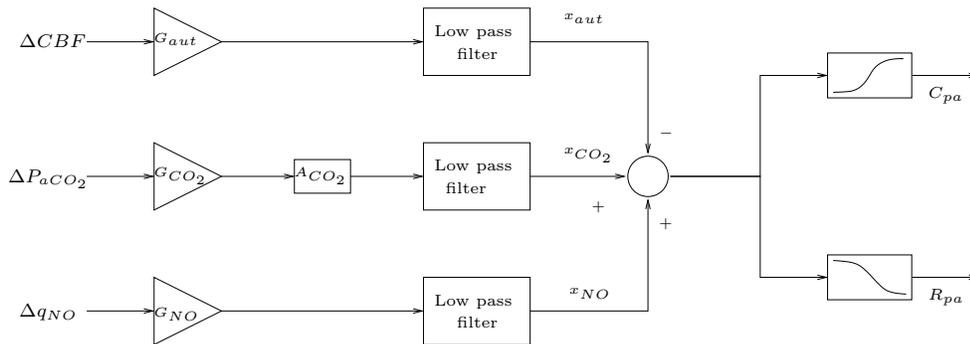


Abbildung 5: Dieses Blockdiagramm beschreibt die Wirkung der zerebrovaskularen Regulationsmechanismen des Modells. Der obere Ast beschreibt die Autoregulation, der mittlere die CO_2 Reaktivität und der untere die NO Reaktivität. Als Inputquantität der Autoregulation gilt die Veränderung des zerebralen Blutflusses ($\Delta CBF = \frac{q - q_n}{q_n}$). Die Inputquantitäten der CO_2 und NO Mechanismen sind der Logarithmus des arteriellen CO_2 Partialdruckes, $\Delta P_{aCO_2} = \log_{10}(P_{aCO_2}/P_{aCO_2n})$, und der Logarithmus der NO Produktionsrate, $\Delta q_{NO} = \log_{10}(q_{NO}/q_{NO_n})$, respektive. Die Dynamik dieser Mechanismen wird durch einen Tiefpass Filter erster Ordnung mit Zeitkonstanten τ und einem Gewinnfaktor G simuliert. Die Variablen x_{aut} , x_{CO_2} und x_{NO} sind drei Zustandsvariablen des Modells, die ein Maß für die Aktivität der Autoregulation, der CO_2 und NO Reaktivität respektive darstellen, sie sind in $ml/mmHg$ angegeben. Der Gewinnfaktor der CO_2 Reaktivität wird mit einem Korrekturfaktor A_{CO_2} multipliziert, da als Konsequenz einer Gewebischämie die CO_2 Reaktivität für geringe CBF Werte gesenkt ist. Diese drei Mechanismen wirken nichtlinear durch eine sigmoidale Beziehung auf die pial arterielle Compliance und den Widerstand.

1.8 Zerebrovaskuläre Regulationsmechanismen

Zerebrovaskuläre Regulationsmechanismen wirken auf die glatten Muskelzellen der pialen Arterien und Arteriolen. Dadurch verändern sie die Muskelspannung dieser Gefäße und es resultiert, bei einer Verringerung dieser Spannung, eine Gefäßerweiterung (Vasodilatation) und bei Erhöhung eine Gefäßverengung (Vasokonstriktion). Dadurch, daß diese Kontrollmechanismen den Gefäßradius beeinflussen, ändern sie auch den Widerstand R_{pa} und die Compliance C_{pa} und damit das Blutvolumen innerhalb der pial arteriell–arteriolen Vaskulatur.

Die zerebrovaskulären Regulationsmechanismen werden mit einem Tiefpass Filter erster Ordnung mit Zeitkonstante τ und Regulationsgewinn G modelliert, da sie laut Mitsis et al. [3] effektiver sind, je mehr niederfrequente Anteile im Frequenzspektrum des Blutdruckes P_a vorhanden sind. Der Regulationsgewinn G ist ein Maß für die Intaktheit der Regulation.

In diesem Abschnitt werden drei Mechanismen betrachtet, welche den zerebralen Blutfluß regulieren. Zwei davon, die Autoregulation und die CO_2 Reaktivität, wurden bereits von [13] beschrieben. Dieses Modell wird durch einen neuen zerebrovaskulären Regulationsmechanismus, die NO Reaktivität, erweitert und seine Wirkung auf die pial arterielle Compliance unter Benutzung der von [13] gegebenen Idee einer sigmoidalen Beziehung des gesamten Regulationsprozesses modelliert.

1.8.1 Autoregulation

Die zerebrale Autoregulation ist der Mechanismus, der eine konstante Hirndurchblutung trotz Variabilität des Perfusionsdruckes garantiert.

Weiterhin versteht man darunter die Eigenschaft bestimmter Blutgefäße, auf einen Anstieg des intravasalen Druckes mit einer Vasokonstriktion bzw. bei einem Druckabfall mit einer Vasodilatation zu reagieren.

Veränderungen innerhalb des intravasalen Druckes sind im allgemeinen schwer meßbar, sie bewirken aber direkte Änderungen im zerebralen Blutfluß, der mit einer Laser-Doppler-Flow-Technik leicht meßbar ist. Daher wird in diesem Modell die Aktivität der Autoregulation durch Veränderungen im CBF modelliert (siehe oberer Zweig aus Abbildung 5). Ihre Wirkung auf die arteriellen-arteriolaren pialen Gefäße wird durch eine Tiefpass Filter Dynamik erster Ordnung mit Zeitkonstante τ_{aut} und Regulationsgewinn G_{aut} beschrieben:

$$\tau_{aut} \frac{dx_{aut}}{dt} = -x_{aut} + G_{aut} \left(\frac{q - q_n}{q_n} \right). \quad (1.28)$$

Dabei ist die Variable x_{aut} ein Maß für die Aktivität der Autoregulation und q und q_n bezeichnen den gemessenen bzw. den basalen zerebralen Blutfluß.

Der zerebrale Blutfluß q wird mit dem Ohm'schen Gesetz berechnet:

$$q = \frac{P_{pa} - P_c}{R_{pa}/2}. \quad (1.29)$$

1.8.2 CO_2 Reaktivität

Die CO_2 Reaktivität beschreibt die Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses vom arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (P_{aCO_2}).

Eine Erhöhung des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes liefert eine Vergrößerung der Kohlendioxidkonzentration im Blut. Man nimmt an, daß dieses CO_2 an den Kapillaren ins Gewebe diffundiert (d.h. die geringe Menge an CO_2 , die schon an den Arteriolen zu diffundieren beginnt, wird vernachlässigt). Aufgrund einer hohen CO_2 -Konzentration im Gewebe kommt es dann zur Akkumulation von verschiedenen sogenannten Metaboliten, wie z.B. dem Wasserstoffion H^+ , im zerebralen Parenchym. Diese Metabolite diffundieren anschließend zum perivaskularen Raum, wo sie auf die glatten Muskelzellen der pialen Gefäße wirken, somit eine Vasodilatation hervorrufen und zur Erhöhung des zerebralen Blutflusses ($CBF = q$) beitragen (siehe Abbildung 6).

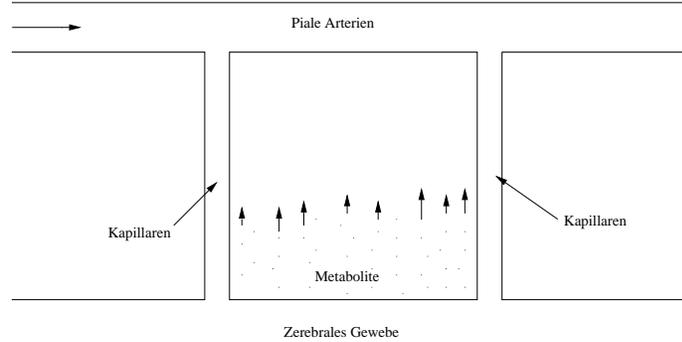


Abbildung 6: Verschiedene Metabolite akkumulieren im zerebralen Parenchym als Konsequenz einer Gewebshypoxie. Diese Metabolite diffundieren dann zum pial arteriellen perivaskulären Raum, wo sie auf die glatten Muskelzellen dieser Gefäße wirken und eine Vasodilatation hervorrufen.

Der mittlere Zweig in Abbildung 5 repräsentiert die CO_2 Reaktivität, welche durch Veränderungen im P_{aCO_2} aktiviert wird. Sie wird ebenfalls durch eine Tiefpass Filter Dynamik erster Ordnung mit Zeitkonstante τ_{CO_2} und Regulationsgewinn G_{CO_2} modelliert:

$$\tau_{CO_2} \frac{dx_{CO_2}}{dt} = -x_{CO_2} + G_{CO_2} A_{CO_2} \log_{10} \left(\frac{P_{aCO_2}}{P_{aCO_2n}} \right). \quad (1.30)$$

Dabei ist die Variable x_{CO_2} ein Maß für die Aktivität der CO_2 Reaktivität und P_{aCO_2n} der arterielle Kohlendioxidpartialdruck unter basalen Bedingungen. Der Korrekturfaktor A_{CO_2} wird in Unterabschnitt 1.8.4 beschrieben.

Die Antwort der pialen Gefäße auf arterielle CO_2 -Konzentrationsänderungen, und damit Änderungen im P_{aCO_2} , ist linear mit Veränderungen des pH-Wertes, d.h. Änderungen der H^+ -Konzentration im perivaskulären Raum, verbunden. Weiterhin beschreibt die Henderson-Hasselbalch Gleichung die Abhängigkeit des pH-Wertes vom Logarithmus der CO_2 -Konzentration. Aus diesen Gründen ist die Wahl des negativen dekadischen Logarithmus von P_{aCO_2} als Input für diese Regulation gerechtfertigt.

1.8.3 NO Reaktivität

Die NO Reaktivität beschreibt die Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses von der Stickstoffmonoxidproduktion (q_{NO}) an den Endothelzellen der pialen Gefäße.

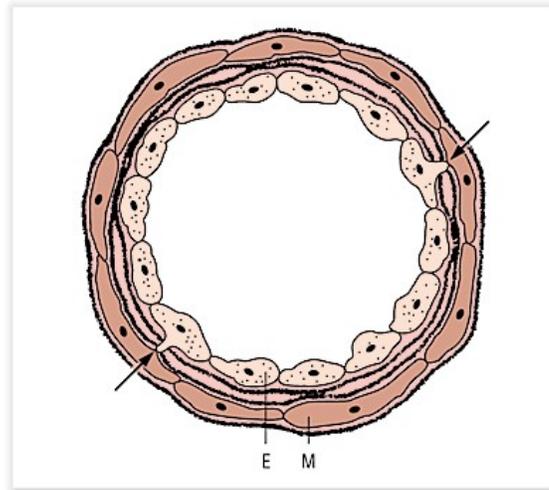


Abbildung 7: Arteriole: Wandaufbau aus Endothel (E), Gitterfaserhäutchen und glatten Muskelzellen (M). Es kann vorkommen, daß Endothelzellen und glatte Muskelzellen sich berühren (aus [16]).

Zur Modellierung dieser Regulation werden folgende Annahmen gemacht:

1. Nur der Einfluß von NO auf die glatten Muskelzellen der pialen Gefäße wird betrachtet, wohingegen die Antwort der großen Arterien und Venen auf NO vernachlässigt wird.
2. Obwohl es verschiedene Quellen von NO im Gehirn (z.B. neuronales oder endotheliales NO) gibt, wird hier nur das an den Endothelzellen produzierte NO betrachtet. Weiterhin werden keine Wechselwirkungen von NO mit anderen Substanzen berücksichtigt.

Im Fall eines Schädel–Hirn–Traumas wird Stickstoffmonoxid an den Endothelzellen der pialen Blutgefäße produziert (siehe Abbildung 7). Diese NO Moleküle wandern durch die Gefäßwand zu den glatten Muskelzellen und aktivieren dort einen Stoff namens Guanylcyclase, welcher zu einer erhöhten Produktion von guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cGMP) mit anschließender Relaxation führt. Im Gegensatz dazu führt eine Minderproduktion von NO zu einer Kontraktion der pialen Gefäße.

Der untere Zweig in Abbildung 5 repräsentiert die NO Reaktivität, welche durch Veränderungen in der NO Produktionsrate q_{NO} aktiviert wird. Sie wird durch eine Tiefpass Filter Dynamik erster Ordnung mit Zeitkonstante τ_{NO} und Regulationsgewinn G_{NO} modelliert:

$$\tau_{NO} \frac{dx_{NO}}{dt} = -x_{NO} + G_{NO} \log_{10} \left(\frac{q_{NO}}{q_{NO_n}} \right). \quad (1.31)$$

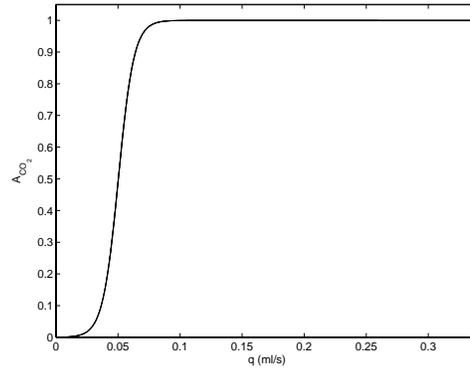


Abbildung 8: Abhängigkeit des Korrekturfaktors A_{CO_2} vom zerebralen Blutfluß q . Der basale Wert des zerebralen Blutflusses beträgt im Falle der Ratte $q_n = 0.1696$. Der Korrekturfaktor ist gleich 1, solange der zerebrale Blutfluß mehr als 50% des basalen Wertes beträgt, danach fällt er exponentiell.

Dabei ist die Variable x_{NO} ein Maß für die Aktivität der NO Reaktivität und q_{NO_n} die NO Produktionsrate unter basalen Bedingungen.

Es wird angenommen, daß die Produktionsrate q_{NO} in einem linearen Zusammenhang mit der Konzentration des Stickstoffmonoxids c_{NO} in der Gefäßwand steht und daß die Abhängigkeit des Gefäßradius vom Logarithmus der NO Konzentration unter physiologischen Bedingungen ebenfalls fast linear ist (siehe [17, 18]). Aus diesen Gründen wählt man den Logarithmus von q_{NO} als Input für diesen Kontrollmechanismus.

Das Minus-Zeichen im oberen Zweig von Abbildung 5 bedeutet, daß ein Anstieg im CBF zu einer Vasokonstriktion mit einer Verringerung der pialen Gefäßkapazität und einem Anstieg des Widerstandes als Konsequenz führt. Die Plus-Zeichen im mittleren und unteren Zweig von Abbildung 5 geben an, daß eine Erhöhung im arteriellen CO_2 Partialdruck oder in der endothelialen NO Produktion zu einer Vasodilatation mit einem Anstieg der pialen Compliance und einer Verringerung des pialen Widerstandes als führt.

1.8.4 Wirkungen der Kontrollmechanismen auf C_{pa} und R_{pa}

Die drei Regulationsmechanismen wirken nichtlinear auf die pialen Gefäße. Die erste Nichtlinearität besteht in der Abhängigkeit der CO_2 Reaktivität vom Niveau des zerebralen Blutflusses. D.h. während einer schweren Ischämie sinkt die Stärke der CO_2 Reaktivität deutlich, denn eine schwere Ischämie ist mit einer Gewebsacidosis, die den Effekt der CO_2 Veränderungen auf den perivaskularen pH-Wert dämpft, verbunden. Diese Tatsache wird durch den Korrekturfaktor A_{CO_2} ausgedrückt, der wie folgt definiert ist:

$$A_{CO_2} = \frac{1}{1 + \exp((-k_{CO_2}(q - q_n)/q_n) - b_{CO_2})}. \quad (1.32)$$

Die Parameter k_{CO_2} und b_{CO_2} sind so gewählt, daß A_{CO_2} ungefähr 1 ist, solange der CBF mehr als 50% des basalen Wertes beträgt und dann exponentiell fällt (siehe Abbildung 8).

Eine weitere Nichtlinearität ist gegeben durch die Tatsache, daß der gesamte Regulationsprozeß nicht durch die Summe der drei Mechanismen, sondern durch eine sigmoidale Beziehung mit oberem und unterem Sättigungsgrad beschrieben wird:

$$C_{pa} = \frac{(C_{pan} - \Delta C_{pa}/2) + (C_{pan} + \Delta C_{pa}/2) \cdot \exp((x_{CO_2} + x_{NO} - x_{aut})/k_{C_{pa}})}{1 + \exp((x_{CO_2} + x_{NO} - x_{aut})/k_{C_{pa}})}. \quad (1.33)$$

Dabei ist k_{CO_2} ein konstanter Parameter, der antiproportional zur Steigung der sigmoidalen Kurve an $C_{pa} = C_{pan}$ ist. C_{pan} ist die piale arterielle Compliance unter basalen Bedingungen und ΔC_{pa} gibt die Veränderungen innerhalb der Compliance an. Die Wahl einer solchen Kurve für die pial arterielle Compliance C_{pa} ist aufgrund von empirischen Daten gerechtfertigt.

Ein Absinken des CBF unter den basalen Wert liefert $x_{aut} < 0$. Die Vergrößerungen des CO_2 Partialdruckes und der NO Produktionsrate über die basalen Werte liefern $x_{CO_2} > 0$ und $x_{NO} > 0$. Insgesamt gilt also $x_{CO_2} + x_{NO} - x_{aut} > 0$ und mittels Gleichung (1.33) erhält man eine Erhöhung der Compliance aufgrund von Vasodilatation.

Umgekehrt liefert ein Anstieg im CBF , eine Verringerung des CO_2 Partialdruckes und eine Verringerung der NO Produktionsrate eine Vasokonstriktion verbunden mit einer Reduktion der Compliance.

Der Wert des Parameters $k_{C_{pa}}$ wird so gewählt, daß die Steigung der sigmoidalen Kurve an $C_{pa} = C_{pan}$ den Wert +1 besitzt. Diese Bedingung ist erfüllt durch die Annahme $k_{C_{pa}} = \Delta C_{pa}/4$. Zu beachten ist hierbei, daß die sigmoidale Kurve nicht symmetrisch ist (siehe [19, 20]). Der verursachte Anstieg des Blutvolumens durch Vasodilatation ist größer als die Verringerung des Blutvolumens aufgrund von Vasokonstriktion. Deshalb müssen in Gleichung (1.33) zwei verschiedene Werte für den Parameter ΔC_{pa} abhängig davon, ob Vasodilatation oder Vasokonstriktion betrachtet wird, gewählt werden. Man erhält:

$$\begin{cases} x_{CO_2} + x_{NO} - x_{aut} > 0 : & \Delta C_{pa} = \Delta C_{pa1}; k_{C_{pa}} = \Delta C_{pa1}/4 \\ x_{CO_2} + x_{NO} - x_{aut} < 0 : & \Delta C_{pa} = \Delta C_{pa2}; k_{C_{pa}} = \Delta C_{pa2}/4. \end{cases} \quad (1.34)$$

Betrachten wir noch einmal Gleichung (1.33): Für $(x_{CO_2} + x_{NO} - x_{aut}) \rightarrow \infty$ erhält man $C_{pa} \rightarrow (C_{pan} + \Delta C_{pa1}/2)$ und $(x_{CO_2} + x_{NO} - x_{aut}) \rightarrow -\infty$ liefert $C_{pa} \rightarrow (C_{pan} - \Delta C_{pa2}/2)$. D.h. $C_{pan} + \Delta C_{pa1}/2$ bzw. $C_{pan} - \Delta C_{pa2}/2$ ist der obere bzw. untere Sättigungsgrad der sigmoidalen Kurve.

Einen Ausdruck für dC_{pa}/dt erhält man durch Differentiation der Gleichung (1.33)

$$\begin{aligned} \frac{dC_{pa}}{dt} &= \frac{\Delta C_{pa}}{k_{C_{pa}}} \cdot \frac{\exp[(x_{CO_2} + x_{NO} - x_{aut})/k_{C_{pa}}]}{\{1 + \exp[(x_{CO_2} + x_{NO} - x_{aut})/k_{C_{pa}}]\}^2} \\ &\quad \times \frac{d(x_{CO_2} + x_{NO} - x_{aut})}{dt}. \end{aligned} \quad (1.35)$$

Die zerebrovaskulären Kontrollmechanismen wirken ebenfalls auf den pial arteriellen Widerstand R_{pa} . Da das Blutvolumen proportional zum Quadrat des inneren Gefäßradius und der Wider-

stand antiproportional zum inneren Gefäßradius in der 4. Potenz ist, gilt die folgende Beziehung zwischen pialem arteriellem Volumen und Widerstand

$$R_{pa} = \frac{k_R C_{pan}^2}{V_{pa}^2} \quad (1.36)$$

mit k_R konstant. Durch Einfügen des Parameters C_{pan}^2 in die Gleichung (1.36) erhält man unter basalen Bedingungen eine Unabhängigkeit des Widerstandes vom Blutvolumen.

1.9 Katecholamine

Katecholamine ist eine Gruppenbezeichnung für die aromatischen Amine Epinephrine (Adrenalin) und Norepinephrine (Noradrenalin) und deren Vorstufe Dopamin, die im Nebennierenmark gebildet werden. Norepinephrine ist zusätzlich ein Neurotransmitter im sympathischen Nervensystem.

In diesem Abschnitt geht es um die Ausschüttung von Katecholaminen in die Blutbahn und deren anschließende Zirkulation durch den Körper. In Stresssituationen und damit insbesondere bei einem Schädel–Hirn–Trauma wird das sympathische Nervensystem aktiviert. Zur Bewältigung dieses Stresses werden über die Nervenbahnen die Nebennierenhormone Epinephrine und Norepinephrine ins Blut ausgeschüttet. Da Norepinephrine (NE) der wichtigste Mediator des sympathischen Nervensystems ist, wird in dem Modell nur dieser Stoff und dessen Wirkung auf die Herzaktivität und den Blutfluß betrachtet.

Normalerweise wird der größte Teil von NE über die sympathischen Nervenbahnen wieder aufgenommen und dort metabolisiert. Ein geringer Anteil bleibt jedoch im Blut zurück und zirkuliert durch den Körper. Bei hoher sympathischer Nervenaktivierung (–stimulation) erhöht sich der Anteil an NE , welcher ins Blut gelangt und nicht reabsorbiert wird, dramatisch.

Ein erhöhter Anteil an NE im Blut führt zu einer erhöhten Herzrate b , einem erhöhten Schlagvolumen ν und, da Q eine Funktion von b und ν ist, zu einer Vergrößerung des Herzzeitvolumens Q .

1.9.1 Variabilität der Herzrate

Die Veränderung der Norepinephrine Konzentration im Blut $d[NE]/dt$ wird durch folgende Gleichung beschrieben

$$\frac{d[NE]}{dt} = r - \alpha_{NE}[NE], \quad (1.37)$$

wobei r die konstante NE Ausschüttung während sympathischer Nervenstimulation und α_{NE} die NE Eliminationsrate ist. Da absolute Werte von $[NE]$ nicht bekannt sind, kann r ohne Beschränkung der Allgemeinheit im Falle sympathischer Nervenaktivierung gleich 1 und ansonsten

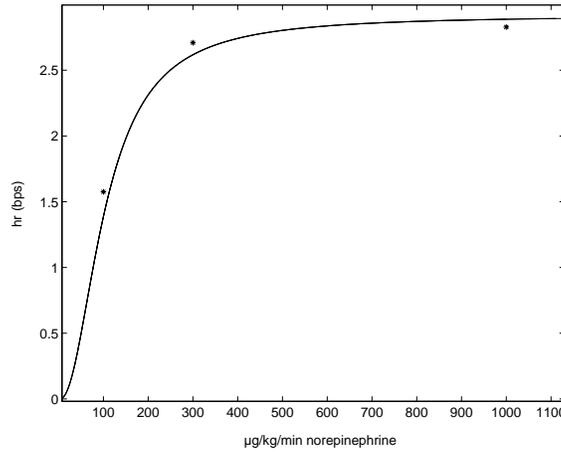


Abbildung 9: Abhängigkeit der Herzratenvariabilität hr von der Menge an Norepinephrine im Blut. Modellresultate (durchgezogene Kurve) und gemessene Daten (Sterne) von Muchitsch et al. [21].

gleich 0 gesetzt werden. Der Mechanismus der NE Ausschüttung wird also durch den Parameter r an- bzw. ausgeschaltet. Der Parameter α_{NE} spezifiziert hingegen die Stärke der sympathischen Nervenstimulation und kann im Laufe der Simulationen verändert werden.

Die Veränderung der Herzrate aufgrund eines plötzlichen Anstiegs der Norepinephrine Konzentration $[NE]$ im Blut wird durch folgende Differentialgleichung beschrieben

$$\tau_{hr} \frac{dhr}{dt} = -hr + G([NE]), \quad (1.38)$$

wobei hr die Herzratenvariabilität ist und die Funktion $G([NE])$ gemäß [22] definiert wird durch

$$G([NE]) = \frac{hr_{max} [NE]^2}{k_{NE}^2 + [NE]^2}.$$

Hierbei bezeichnet hr_{max} den maximalen Wert der Herzratenvariabilität und k_{NE} gibt die NE Konzentration an, welche die Hälfte der maximalen Herzratenveränderung liefert.

Die Abhängigkeit der Herzratenvariabilität von der Menge an Norepinephrine im Blut ist in Abbildung 9 gezeigt.

Die neue Herzrate \bar{b} ist somit gegeben durch

$$\bar{b} = b + hr. \quad (1.39)$$

Das in diesem Kapitel hergeleitete 10 dimensionale Differentialgleichungssystem ist als Gesamtüberblick im Anhang A3 aufgeführt.

2 Modell Ratte

2.1 Parameterbestimmung

In Kapitel 1 wurden allgemeine Modellgleichungen hergeleitet, die den Blutfluß durch das Gehirn und dessen Regulation beschreiben. Um ein Modell zu erhalten, welches speziell die zerebrale Hämodynamik einer Ratte realistisch beschreibt, ist die richtige Wahl der Modellparameter essentiell.

Zur Bestimmung der Parameterwerte unter basalen Bedingungen wurden gemessene Daten von Sprague–Dawley Ratten verwendet. Bei den in den nachfolgenden Abschnitten aus der Literatur zitierten Werte der Parameter und Variablen handelt es sich stets um deren Werte unter basalen Bedingungen, auch wenn dies nicht immer explizit erwähnt ist.

Die Werte der Compliances im kraniospinalen Raum, C_{la} , C_{pa} und C_{vi} und die intrakranielle Compliance C_{ic} wurden mit Hilfe der Druckkurven dieser Compartments in der Art angepaßt, daß die Modellamplituden der Druckkurven in jedem Compartment mit den gegebenen physiologischen Druckamplituden übereinstimmten (siehe [23, 24, 25, 26]).

Der basale Wert des Widerstandes der großen und mittleren zerebralen Arterien R_{la} wurde mit dem Hagen–Poiseuille’schen Gesetz berechnet. Alle anderen Modellwiderstände R_s , R_{pa} , R_{pv} , R_{vs} und R_{ve} wurden durch Lösen der Differentialgleichungen aus Kapitel 1 mit dem Durchschnittsdruckwert in jedem Compartment (siehe [23, 24, 25]) bestimmt. Alle Parameter unter basalen Bedingungen sind in Tabelle 1 gegeben.

Im Einzelnen sieht die Modellkalibrierung wie folgt aus:

2.1.1 Herzzeitvolumen

Zur Bestimmung des Blutvolumens Q , welches pro Zeiteinheit vom Herzen in die Aorta gepumpt wird, wird die Gleichung (1.6) aus Abschnitt 1.2 benutzt:

$$Q(t, n, \Phi) = \frac{\nu}{A(n, \Phi)} \sin^n(\omega t) \cos(\omega t - \Phi)$$

Zur Berechnung von Q werden folgende Hilfsfunktionen und Parameter benötigt:

- Die Periode p des Herzens ist reziprok zur Herzrate b :

$$p = \frac{1}{b}.$$

- Die Herzfrequenz ω berechnet sich wie folgt aus der Periode p bzw. der Herzrate b :

$$\omega = \frac{\pi}{p} = \pi b.$$

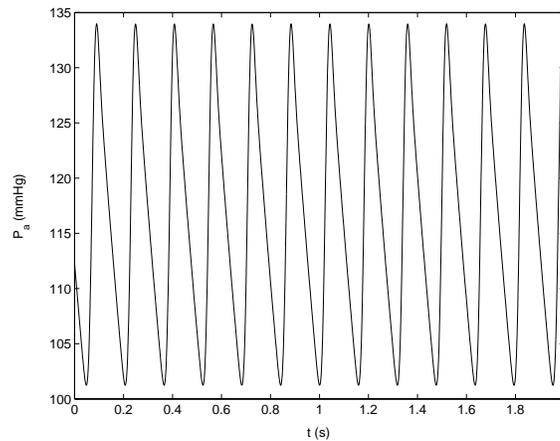


Abbildung 10: Simulierte Blutdruckkurve der Aorta. Man erhält sie durch Lösen der Gleichung (1.2).

- Die Parameter n und Φ wurden gemäß [10] wie folgt gewählt:

$$n = 13, \quad \Phi = \frac{\pi}{10}.$$

- Die Herzrate b hat unter basalen Bedingungen laut [27] den Wert

$$b = \frac{378}{60} \text{ Schläge pro Sekunde.}$$

- Da der Durchschnittswert des Herzzeitvolumens laut [27] den Wert $\bar{Q} = b\nu = 70/60$ ml/s besitzt, erhält man für das Schlagvolumen ν :

$$\nu = 0.1852 \text{ ml pro Schlag.}$$

Dieser Parameter gibt an, wieviel Blutvolumen pro Herzschlag aus dem Herzen gepumpt wird.

2.1.2 Aorta

Der Druck in der Aorta berechnet sich abhängig vom Herzzeitvolumen Q nach der Gleichung (1.2):

$$\frac{dP_a}{dt} = \frac{1}{C_a} \left(Q - \frac{P_a}{R_s} \right).$$

- Die Compliance der Aorta C_a hat laut [27] den Wert

$$C_a = 0.0042 \text{ ml/mmHg.}$$

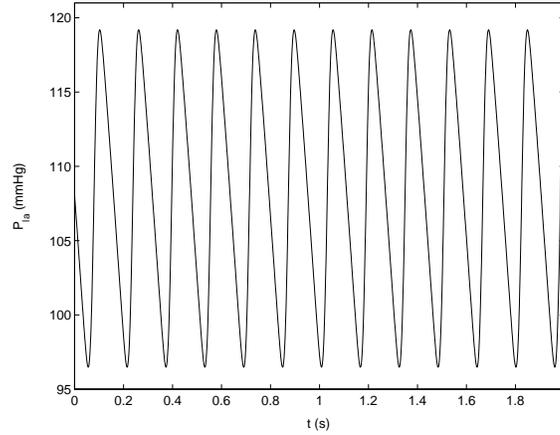


Abbildung 11: Simulierte Druckkurve der großen und mittleren zerebralen Arterien. Man erhält sie durch Lösen der Gleichung (1.14).

- Zur Berechnung des systemischen Widerstandes R_s benutzt man die Tatsache, daß sich das Blutvolumen in der Aorta unter basalen Bedingungen nicht ändert. Aus der Beziehung $\frac{dV_a}{dt} = 0$ erhält man dann

$$Q = \frac{P_a}{R_s}. \quad (2.1)$$

Laut [24] hat der systolische Blutdruck den Wert 134 ± 7 mmHg und der diastolische Blutdruck den Wert 98 ± 6 mmHg. Es ergibt sich also ein Durchschnittswert des Blutdruckes von $\overline{P_a} = 116$ mmHg. Setzt man diesen in die Gleichung (2.1) ein, so erhält man für den systemischen Widerstand R_s den Wert

$$R_s = 99.4286 \text{ mmHg s/ml}.$$

Der simulierte Druck in der Aorta ist in Abbildung 10 zu sehen.

2.1.3 Große und mittlere zerebrale Arterien

Volumenveränderungen in diesem Compartment sind gegeben durch die Gleichung (1.12):

$$\frac{dV_{la}}{dt} = \frac{P_a - P_{la}}{R_{la}} - \frac{P_{la} - P_{pa}}{R_{pa}/2}.$$

- Der Widerstand dieser großen und mittleren zerebralen Arterien R_{la} berechnet sich aus dem Hagen–Poiseuille’schen Gesetz $R = \frac{8\eta l}{r^4\pi}$, wobei η die Viskosität des Blutes innerhalb dieser Arterien des Gehirns bezeichnet. Laut [28] gilt $\eta = 3.4185 \cdot 10^{-3}$ Pa s. Der Durchmesser dieser zerebralen Arterien beträgt laut [29] 0.135 mm. Die Länge wurde eigenständig

gemessen und beträgt 15 mm. Aus diesen Werten ergibt sich ein Widerstand der großen und mittleren zerebralen Arterien von

$$R_{la} = 47.1609 \text{ mmHg s/ml.}$$

- Die arterielle Compliance C_{la} ist abhängig vom transmuralen Druck ($P_{la} - P_{ic}$) gemäß $C_{la} = \frac{k_{C_{la}}}{P_{la} - P_{ic}}$. Als Richtlinie zur Anpassung der Proportionalitätskonstante $k_{C_{la}}$ wurde eine Druckkurve der Carotidararterien benutzt (siehe [23]). Der Druck und die Druckamplitude dieser Gefäße, die extrakraniell den großen und mittleren zerebralen Arterien vorgeschaltet sind, sind etwas höher als Druck und Druckamplitude der großen und mittleren zerebralen Arterien. Die Compliance C_{la} wurde so eingestellt, daß die Druckamplitude dieser Gefäße 23 mmHg beträgt, was geringfügig niedriger ist, als die Druckamplitude der Carotidgefäße (28 mmHg). Man erhält

$$k_{C_{la}} = 0.0305 \text{ ml.}$$

Aus den Daten von [23] berechnet sich ein Durchschnittsdruckwert der Carotidararterien von $\bar{P}_{ca} = 110 \text{ mmHg}$. Weiterhin ist laut [25] der Blutfluß aus den Carotidararterien in die großen zerebralen Arterien gegeben durch

$$q_{ca} = \frac{P_{ca} - P_{la}}{R_{la}} = 2.64 \pm 3 \text{ ml/min.}$$

Mit dem oben berechneten Wert des Widerstandes R_{la} ergibt sich daraus ein Durchschnittsdruckwert der großen zerebralen Arterien von $\bar{P}_{la} = 108 \text{ mmHg}$.

Eine Simulation des Druckes in den großen und mittleren zerebralen Arterien ist in Abbildung 11 zu sehen.

2.1.4 Piale Arterien

Die Volumenveränderungen im pialen Compartment sind gegeben durch die Gleichung (1.16):

$$\frac{dV_{pa}}{dt} = \frac{P_{la} - P_{pa}}{R_{pa}/2} - \frac{P_{pa} - P_c}{R_{pa}/2}.$$

Innerhalb dieser Gefäße wirken die Regulationsmechanismen sowohl auf den Widerstand als auch auf die Compliance. R_{pa} und C_{pa} sind aus diesem Grund nicht konstant.

- Zur Berechnung des Widerstandes der pialen Arterien unter basalen Bedingungen wurde ausgenutzt, daß sich das Volumen innerhalb der großen und mittleren zerebralen Arterien nicht ändert, also $\frac{dV_{la}}{dt} = 0$ gilt, was wiederum äquivalent ist zu

$$\frac{P_a - P_{la}}{R_{la}} = \frac{P_{la} - P_{pa}}{R_{pa}/2}. \quad (2.2)$$

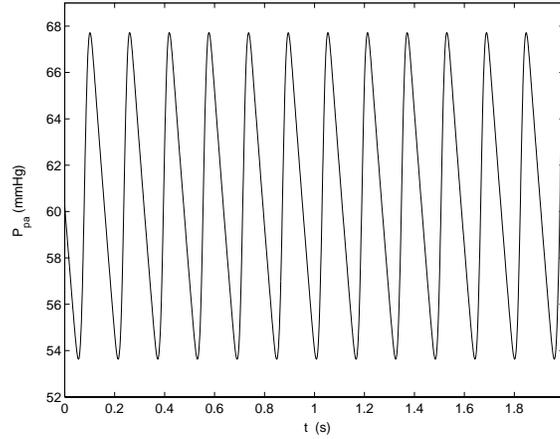


Abbildung 12: Simulierte Druckkurve der pialen Arterien. Man erhält sie durch Lösen der Gleichung (1.19).

Für den durchschnittlichen Druck in der Aorta gilt wie bereits erwähnt $\bar{P}_a = 116$ mmHg. Der systolische und der diastolische Druck in den pialen Gefäßen haben laut [24] die Werte 67 ± 4 mmHg und 53 ± 3 mmHg, so daß sich ein Durchschnittswert für den Druck in diesen kleinen Gefäßen von $\bar{P}_{pa} = 60$ mmHg ergibt. Für den durchschnittlichen Druckwert und den Widerstand der großen zerebralen Arterien benutzt man die bereits berechneten Werte, $\bar{P}_{la} = 108$ mmHg und $R_{la} = 47.1609$ mmHg s/ml. Setzt man diese Daten in die Gleichung (2.2) ein, so erhält man den pialen Widerstand unter basalen Bedingungen

$$R_{pan} = 565.9308 \text{ mmHg s/ml.}$$

- Die Compliance der pialen Gefäße unter basalen Bedingungen C_{pan} wurde so eingestellt, daß die Amplitude der Druckkurve etwa 14 mmHg beträgt, d.h. der diastolische und der systolische Blutdruck bei etwa 53 mmHg und 67 mmHg liegen (vgl. [24]):

$$C_{pan} = 4.7277 \cdot 10^{-7} \text{ ml/mmHg.}$$

Die simulierte Druckkurve dieser pialen Gefäße ist in Abbildung 12 zu sehen.

2.1.5 Kleine und große zerebrale Venen

Die Volumenveränderungen innerhalb der kleinen und großen zerebralen Venen werden durch die Gleichung (1.20) berechnet:

$$\frac{dV_v}{dt} = \frac{P_c - P_v}{R_{pv}} - \frac{P_v - P_{vs}}{R_{vs}}.$$

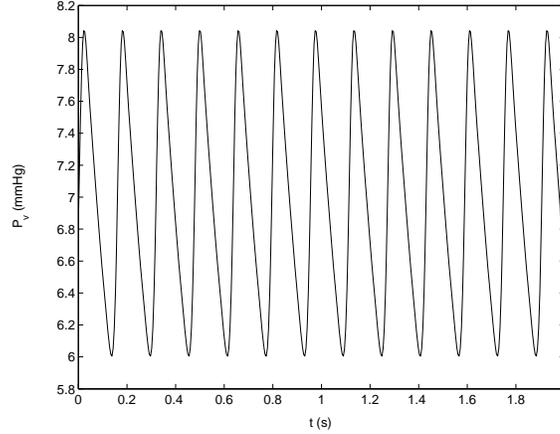


Abbildung 13: *Simulierte Druckkurve der zerebralen Venen. Man erhält sie durch Lösen der Gleichung (1.23).*

- Der konstante Widerstand R_{pv} berechnet sich aus der Beziehung (1.17):

$$\frac{P_{pa} - P_c}{R_{pa}/2} = q_f + \frac{P_c - P_v}{R_{pv}},$$

wobei q_f auch hier vernachlässigbar ist (siehe Gleichung (1.26)). Der durchschnittliche Venendruck \overline{P}_v beträgt laut [30] 7 ± 1 mmHg. Da unter basalen Bedingungen $\frac{dV_{pa}}{dt} = 0$ gilt, berechnet sich der Kapillardruck P_c gemäß

$$\frac{P_{la} - P_{pa}}{R_{pa}/2} = \frac{P_{pa} - P_c}{R_{pa}/2}. \quad (2.3)$$

Mit den obigen Werten für \overline{P}_{la} , \overline{P}_{pa} und R_{pan} erhält man $\overline{P}_c = 12$ mmHg. Insgesamt ergibt sich durch Einsetzen aller nun bekannten Werte in Gleichung (1.17) für den Widerstand der zerebralen Venen

$$R_{pv} = 29.4756 \text{ mmHg s/ml.}$$

- Die Compliance C_{vi} dieser zerebralen Venen ist vom transmuralen Druck ($P_v - P_{ic}$) abhängig und berechnet sich gemäß $C_{vi} = \frac{k_{ven}}{(P_v - P_{ic}) - P_{v1}}$. Der Parameter P_{v1} gibt den transmuralen Druck bei Zusammenbruch der terminalen Venen an und beträgt laut [13]

$$P_{v1} = -2.5 \text{ mmHg.}$$

Die Proportionalitätskonstante k_{ven} wurde so eingestellt, daß die Amplitude der Druckkurve der Venen etwas größer ist als die Druckamplitude der Jugularvenen. Diese Gefäße sind den zerebralen Venen nachgeschaltet, befinden sich somit extrakraniell und besitzen laut [36] eine Druckamplitude von 0.8 ± 0.2 mmHg. Mit der Wahl

$$k_{ven} = 4.9353 \cdot 10^{-8} \text{ ml}$$

beträgt die Druckamplitude der zerebralen Venen ungefähr 2 mmHg.

Eine Simulation des Druckverlaufs innerhalb der kleinen und großen zerebralen Venen ist in Abbildung 13 gezeigt.

2.1.6 Terminale Venen, duraler Sinus

Der Widerstand der terminalen Venen R_{vs} , ausgehend von den großen zerebralen Venen bis hin zum duralen Sinus, ist druckabhängig. Zur Berechnung seines Wertes unter basalen Bedingungen wird auch hier die Beziehung $\frac{dV_v}{dt} = 0$ benutzt, welche äquivalent ist zu

$$\frac{P_c - P_v}{R_{pv}} = \frac{P_v - P_{vs}}{R_{vs}}. \quad (2.4)$$

Weiterhin werden für P_c, P_v und R_{pv} die durchschnittlichen bzw. basalen Werte von oben benutzt und es wird angenommen, daß der Druck am duralen Sinus P_{vs} gleich dem Druck in den Jugularvenen ist. Nach [23] hat der Jugularvenendruck unter basalen Bedingungen den Wert 2.2 mmHg. Insgesamt ergibt sich also

$$R_{vsn} = 27.6434 \text{ mmHg s/ml.}$$

Der von den Drücken abhängige Widerstand R_{vs} berechnet sich gemäß $R_{vs} = \frac{P_v - P_{vs}}{P_v - P_{ic}} R_{vs1}$. Mit den durchschnittlichen Werten der gegebenen Drücke, dem basalen Wert des Widerstandes R_{vs} und dem durchschnittlichen basalen Wert des intrakraniellen Druckes, welcher laut [31] 6 mmHg beträgt, ergibt sich damit der Widerstand R_{vs1} :

$$R_{vs1} = 5.566 \text{ mmHg s/ml.}$$

2.1.7 Intrakranieller Raum

Die Volumenveränderungen im gesamten kraniospinalen Raum sind gegeben durch die Gleichung (1.11):

$$C_{ic} \cdot \frac{dP_{ic}}{dt} = \frac{dV_{la}}{dt} + \frac{dV_{pa}}{dt} + \frac{dV_v}{dt} + \frac{dV_{H_2O}}{dt}.$$

Die intrakranielle Compliance ist antiproportional zum intrakraniellen Druck gemäß $C_{ic} = \frac{1}{k_E P_{ic}}$. Die Konstante k_E wurde so eingestellt, daß die intrakranielle Druckkurve eine Amplitude von 1.4 mmHg besitzt, was den Daten von [26] entspricht. Es ergibt sich der Wert

$$k_E = 41 \text{ ml}^{-1}.$$

Eine Simulation des intrakraniellen Druckes ist in Abbildung 14 zu sehen.

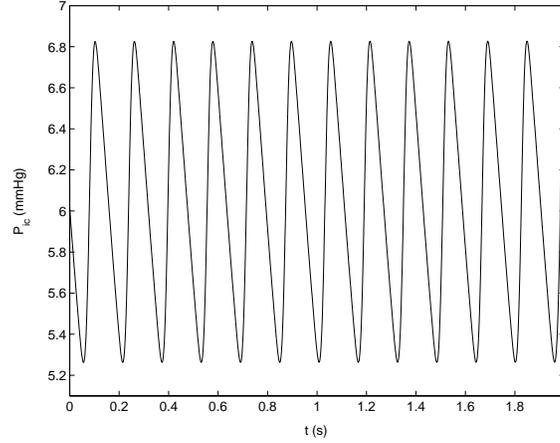


Abbildung 14: *Simulierte intrakranielle Druckkurve. Man erhält sie durch Lösen der Gleichung (1.11).*

2.1.8 Extrakranielle Venen

Den Widerstand der extrakraniellen Venen R_{ve} erhält man aus der Beziehung (1.25):

$$\frac{P_v - P_{vs}}{R_{vs}} + q_o = \frac{P_{vs} - P_{cv}}{R_{ve}}, \quad (2.5)$$

wobei q_o ebenfalls vernachlässigbar ist (siehe Gleichung (1.27)) und der durchschnittliche zentrale Venendruck P_{cv} laut [32] den Wert 1.7 mmHg besitzt. Mit den durchschnittlichen Werten für P_v und P_{vs} , sowie dem basalen Wert für R_{vs} ergibt sich insgesamt

$$R_{ve} = 2.9476 \text{ mmHg s/ml.}$$

2.1.9 Autoregulation

Die Autoregulation des Systems wird durch die Gleichung (1.28) beschrieben:

$$\tau_{aut} \frac{dx_{aut}}{dt} = -x_{aut} + G_{aut} \left(\frac{q - q_n}{q_n} \right).$$

Der Blutfluß unter basalen Bedingungen q_n ergibt sich aus der Beziehung $q = \frac{2(P_{pa} - P_c)}{R_{pa}}$. Mit den durchschnittlichen bzw. basalen Werten der Drücke P_{pa} und P_c und des Widerstandes R_{pa} erhält man den Fluß

$$q_n = 0.1696 \text{ ml/s.}$$

Der Autoregulationsgewinn G_{aut} wurde durch Anpassung der Modellkurve an die gemessene Autoregulationskurve von [35] eingestellt und beträgt

$$G_{aut} = 0.00006 \text{ ml/mmHg.}$$

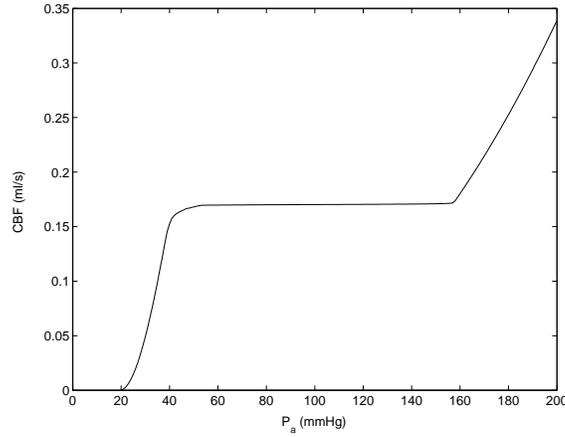


Abbildung 15: Simulierte Autoregulationskurve. Die untere Autoregulationsgrenze liegt im Bereich 40 bis 55 mmHg, was mit den Daten von Waschke et al. [33] übereinstimmt. Der Verlust der Autoregulation mit einem Anstieg des CBF als Konsequenz tritt bei $P_a = 150$ mmHg ein, was den gemessenen Ergebnissen von Schaller et al. [34] entspricht.

Die Zeitkonstante τ_{aut} hat laut [13] den Wert

$$\tau_{aut} = 20 \text{ s.}$$

2.1.10 CO_2 Reaktivität

Die CO_2 Reaktivität wird durch die Gleichung (1.30) wiedergegeben:

$$\tau_{CO_2} \frac{dx_{CO_2}}{dt} = -x_{CO_2} + G_{CO_2} A_{CO_2} \log_{10} \left(\frac{P_a CO_2}{P_a CO_{2n}} \right).$$

Dabei wurden die Zeitkonstante τ_{CO_2} und der Regulationsgewinn G_{CO_2} mit Hilfe von experimentellen Daten von [36] eingestellt. Sie besitzen die folgenden Werte:

$$\tau_{CO_2} = 50 \text{ s,} \quad G_{CO_2} = 0.000435 \text{ ml/mmHg.}$$

Der basale Wert des arteriellen CO_2 Partialdruckes beträgt laut [37]

$$P_a CO_{2n} = 33 \text{ mmHg.}$$

Für den Korrekturfaktor (siehe Gleichung (1.32))

$$A_{CO_2} = \frac{1}{1 + \exp((-k_{CO_2}(q - q_n)/q_n) - b_{CO_2})}$$

wurden die Konstanten $k_{CO_2} = 27$ und $b_{CO_2} = 19$ so gewählt, daß er für $q > 0.5q_n$ den Wert 1 besitzt (siehe Abbildung 8).

2.1.11 NO Reaktivität

Die NO Reaktivität wird mit Hilfe der Gleichung (1.31) modelliert:

$$\tau_{NO} \frac{dx_{NO}}{dt} = -x_{NO} + G_{NO} \log_{10} \left(\frac{q_{NO}}{q_{NO_n}} \right).$$

Die Ausschüttung von NO an den Endothelzellen unter basalen Bedingungen beträgt laut [38]

$$q_{NO_n} = 54.1 \text{ ng/g Gewebe.}$$

Die Zeitkonstante τ_{NO} und der Regulationsgewinn G_{NO} wurden mit Hilfe von experimentellen Daten von [39] und [40] eingestellt. Sie besitzen die folgenden Werte

$$\tau_{NO} = 40 \text{ s, } G_{NO} = 0.000125 \text{ ml/mmHg.}$$

Gemäß [41] ist die Wirkung der NO Produktion an den Endothelzellen auf den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck sehr gering. Deshalb wird hier nur der Einfluß von P_{aCO_2} auf die Produktionsrate q_{NO} betrachtet. Die Daten von [42] liefern eine 20%ige Erhöhung der NO Produktionsrate bei Vergrößerung des arteriellen CO_2 Partialdruckes um 70%. Aufgrund dieser Daten wird die Wechselwirkung der beiden Mechanismen durch folgende lineare Beziehung beschrieben:

$$q_{NO} = 0.4332 \cdot P_{aCO_2} + 39.8048. \quad (2.6)$$

Die Autoregulation wird aufgrund von Veränderungen im zerebralen Blutfluß durch NO beeinflusst. D.h. obwohl diese beiden Mechanismen nicht direkt miteinander gekoppelt sind, gibt das Modell den Effekt der NO Reaktivität auf die Autoregulation wieder.

2.1.12 Sympathische Stimulation

- Die Ausschüttung von Norepinephrine ins Blut im Falle sympathischer Nervenstimulation wird durch die Gleichung (1.37) beschrieben:

$$\frac{d[NE]}{dt} = r - \alpha_{NE}[NE].$$

Im Fall $r = 1$ liegt sympathische Stimulation vor und es wird NE ins Blut ausgeschüttet, im Fall $r = 0$ liegt keine Stimulation vor. Der Parameter α_{NE} gibt die Stärke des Stimulationsprozesses wieder und kann somit variiert werden.

- Die Herzratenvariabilität in Abhängigkeit von Norepinephrine wird durch die Gleichung (1.38) beschrieben:

$$\tau_{hr} \frac{dhr}{dt} = -hr + \frac{hr_{max}[NE]^2}{k_{NE}^2 + [NE]^2}.$$

$C_a = 0.0042 \text{ ml/mmHg}$	$R_s = 99.4286 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$
$n = 13$	$b = 378/60 \text{ Schläge pro Sekunde}$
$\nu = 0.1852 \text{ ml pro Schlag}$	$k_{Cla} = 0.0305 \text{ ml}$
$R_{la} = 47.1609 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$	$k_R = 1.6258 \cdot 10^6 \text{ mmHg}^3 \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$
$C_{pan} = 4.7277 \cdot 10^{-7} \text{ ml/mmHg}$	$\Delta C_{pa1} = 6.6188 \cdot 10^{-6} \text{ ml/mmHg}$
$\Delta C_{pa2} = 3.7822 \cdot 10^{-7} \text{ ml/mmHg}$	$R_{pv} = 29.4756 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$
$R_f = 2830 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$	$R_o = 1783 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$
$q_n = 0.1696 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$	$\tau_{aut} = 20 \text{ s}$
$G_{aut} = 0.00006 \text{ ml/mmHg}$	$\tau_{CO_2} = 50 \text{ s}$
$G_{CO_2} = 0.000435 \text{ ml/mmHg}$	$P_{aCO_2n} = 33 \text{ mmHg}$
$\tau_{NO} = 40 \text{ s}$	$G_{NO} = 0.000125 \text{ ml/mmHg}$
$q_{NO_n} = 54.1 \text{ ng/g Gewebe}$	$k_{CO_2} = 27$
$b_{CO_2} = 19$	$k_{ven} = 4.9353 \cdot 10^{-8} \text{ ml}$
$P_{cv} = 1.7 \text{ mmHg}$	$R_{vs1} = 5.566 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$
$P_{v1} = -2.5 \text{ mmHg}$	$R_{ve} = 2.9476 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$
$k_E = 41 \text{ ml}^{-1}$	$hr_{max} = 175/60 \text{ Schläge pro Sekunde}$
$\tau_{HR} = 2.1 \text{ s}$	$k_{NE} = 6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{s}$

Tabelle 1: Basale Werte der Modellparameter für das System Ratte.

Die maximale Herzratenvergrößerung hr_{max} und die Menge an NE , welche die Hälfte der maximalen Vergrößerung der Herzrate liefert k_{NE} , betragen laut [21] $175/60$ Schläge pro Sekunde und $6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{s}$. Laut [22] beträgt die Zeitkonstante τ_{hr} für mittlere und hohe Stimulationsintensitäten 2.1 s und für geringe Stimulation 1.1 s .

2.2 Numerische Simulationen

Mit den gegebenen Parameterwerten aus Tabelle 1 wurden in diesem Kapitel numerische Simulationen durchgeführt, um zu zeigen, daß das Modell eine vernünftige und realistische Beschreibung des physiologischen Systems wiedergibt.

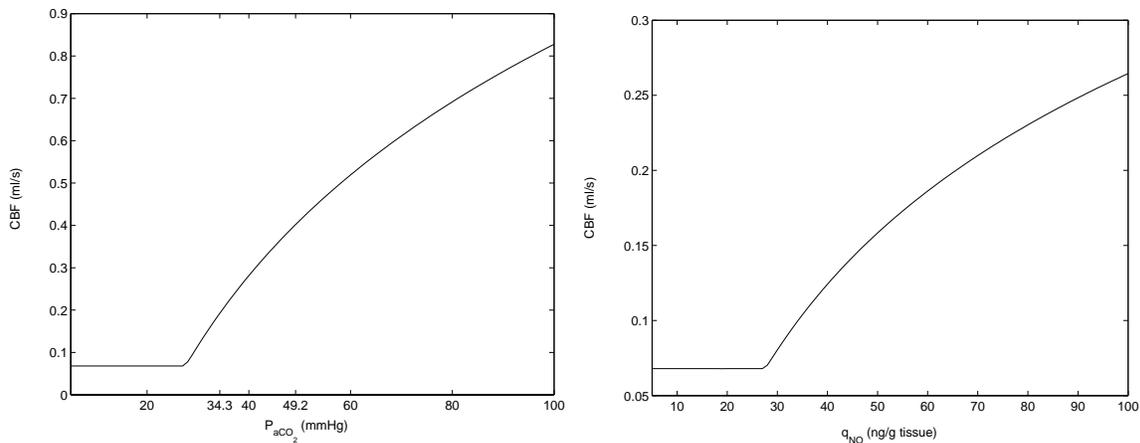


Abbildung 16: Links: Simulierte Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses vom arteriellen CO_2 Partialdruck. Bei Erhöhung des P_{aCO_2} von 34.3 mmHg auf 49.2 mmHg, wurde von Iadecola et al. [36] ebenfalls eine 2.3-fache Vergrößerung des zerebralen Blutflusses gemessen. Rechts: Simulierte Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses von Veränderungen in der NO Produktionsrate q_{NO} . Eine Produktionsrate von $q_{NO} = 54.1$ ng/g Gewebe liefert den basalen Wert des CBF ($q_n = 0.1696$ ml s^{-1}).

Die simulierte Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses vom arteriellen CO_2 Partialdruck ist links in Abbildung 16 gezeigt. Man beobachtet bei Erhöhung des P_{aCO_2} von 34.3 mmHg auf 49.2 mmHg eine 2.3-fache Vergrößerung des zerebralen Blutflusses. Dieses Resultat ist ebenfalls experimentell von Iadecola et al. [36] gemessen worden. Weiterhin wurde der Einfluß von Stickstoffmonoxid auf den zerebralen Blutfluß simuliert. Das Resultat ist rechts in Abbildung 16 zu sehen.

Um zu zeigen, daß die Wechselwirkung zwischen CO_2 und NO Reaktivität realistisch modelliert wurde, wird die Abhängigkeit des P_{aCO_2} von NO durch Berechnung der CO_2 Reaktivität mit basalem Wert von q_{NO} und mit Inhibition der NO Produktion simuliert. Die Resultate sind in Abbildung 17 zu sehen. Die durchgezogene Kurve stimmt mit der linken Kurve aus Abbildung 16 überein, da dort $q_{NO} = q_{NO_n}$ gilt. Die gestrichelte Kurve gibt das Simulationsresultat mit unterdrückter NO Produktion wieder, es gilt $q_{NO} = 0.1 \cdot q_{NO_n}$. Die resultierende Verkleinerung des zerebralen Blutflusses in Abhängigkeit von P_{aCO_2} aufgrund von NO Produktionsinhibition stimmt mit den Daten von [39] überein.

Weiterhin ist die Änderung der Norepinephrinekonzentration im Blut aufgrund sympathischer Nervenstimulation und ihre Wirkung auf die Herzrate, das Herzzeitvolumen und den Blutdruck

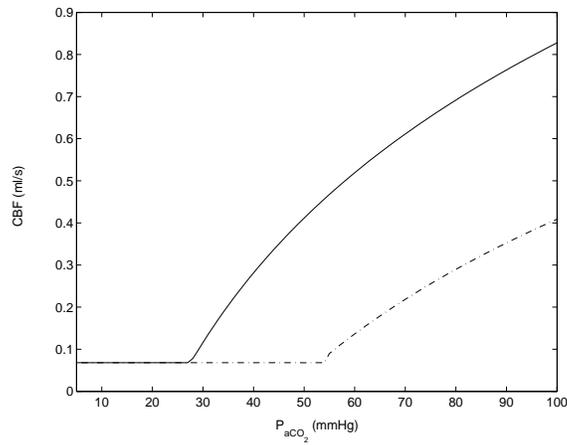


Abbildung 17: Simulierte Abhängigkeit der CO_2 Reaktivität von Stickstoffmonoxid. Hierzu wurde die in Gleichung (2.6) gegebene lineare Beziehung zwischen NO Produktion und CO_2 Partialdruck benutzt. Die durchgezogene Kurve zeigt die Abhängigkeit des CBF von P_{aCO_2} unter basalem Wert von q_{NO} . Die gestrichelte Kurve gibt das Simulationsresultat mit unterdrückter NO Produktion wieder, es gilt $q_{NO} = 0.1 \cdot q_{NO_n}$. Dieses Resultat stimmt mit experimentellen Daten von Wang et al. [39] überein.

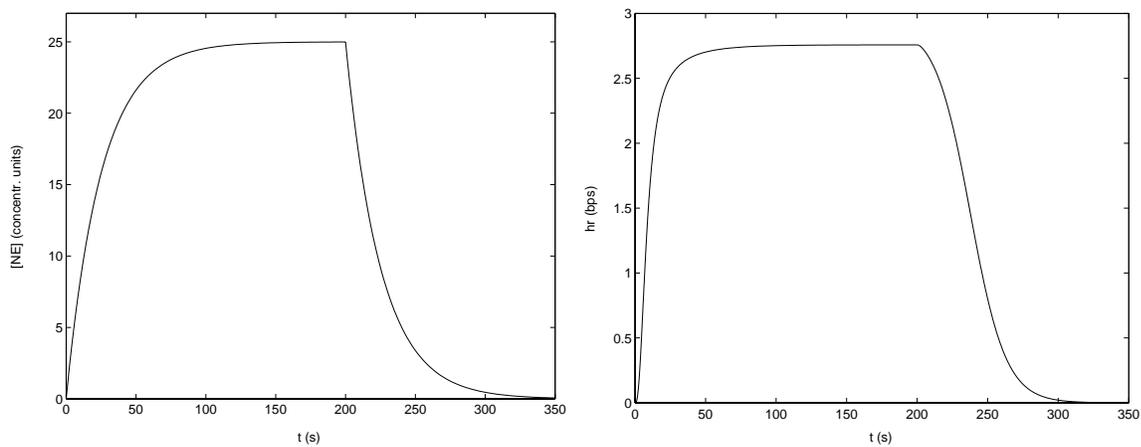


Abbildung 18: Links: Simulierter $[NE]$ Anstieg in einem Stimulationsintervall von 0 bis 200 Sekunden mit einer Stimulationsintensität von $\alpha_{NE} = 0.04$. Rechts: Simulierte Herzratenvariabilität aufgrund dieser Veränderungen in $[NE]$.

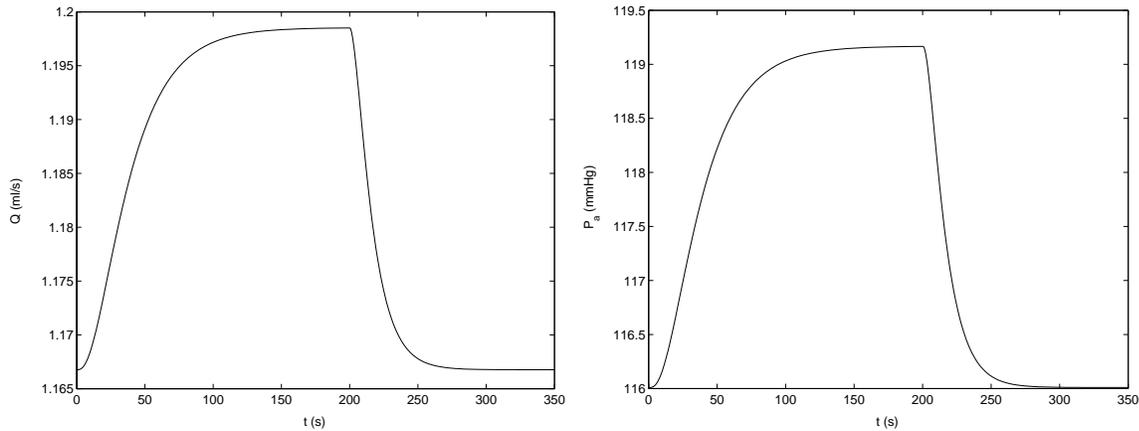


Abbildung 19: Links: Simulierte Änderung des Herzzeitvolumens Q und rechts: simulierte Vergrößerung des Blutdruckes P_a aufgrund einer $[NE]$ Erhöhung in einem Stimulationsintervall von 0 bis 200 Sekunden mit einer Stimulationsintensität von $\alpha_{NE} = 0.04$.

mit dem Modell berechnet worden. Die Stärke der sympathischen Nervenstimulation wird durch den Parameter α_{NE} reguliert. Wählt man für diesen Parameter den Wert $\alpha_{NE} = 0.04$, so erhält man damit eine numerisch berechnete NE -Ausschüttung, die mit einer von Mokrane et al. [22] experimentell gemessenen NE -Ausschüttung, bei einer Stimulation mit der Frequenz 2Hz, übereinstimmt. Abbildung 18 zeigt den simulierten Anstieg der NE Konzentration und die zugehörige simulierte Herzratenvariabilität. Jede Erhöhung der Herzrate führt zu einer Vergrößerung des Herzzeitvolumens Q und somit zu einer Erhöhung des Blutdruckes P_a . Der Einfluß der NE Konzentrationsänderungen und somit der Veränderungen der Herzrate auf diese kardialen Parameter wurde numerisch simuliert und die Resultate sind in Abbildung 19 zu sehen. Für diese Simulationen wurde ein Durchschnittswert für das Herzzeitvolumen benutzt, welches durch $Q = b \cdot \nu$ mit Herzrate b und Schlagvolumen ν (siehe [43]) definiert ist.

Zur weiteren Validierung des Modells wurden experimentelle Daten von [31, 33, 34, 44, 45, 46] als Referenzbeispiele benutzt und mit den numerischen Simulationen verglichen. Diese experimentellen Resultate spiegeln spezielle physiologische Situationen wieder und wurden nicht zur Kalibrierung des Modells herangezogen.

Hauerberg et al. [45] haben die Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses vom arteriellen CO_2 Partialdruck unter bestimmten intrakraniellen Druck- und Blutdruckbedingungen gemessen. Sie haben dazu die zu untersuchenden Sprague-Dawley Ratten in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe A: Die CO_2 Reaktivität wurde unter intrakranieller Normotension ($P_{ic} = 4$ mmHg) und folgenden Blutdruckwerten A_1 : $P_a = 97$ mmHg, A_2 : $P_a = 77$ mmHg und A_3 : $P_a = 64$ mmHg gemessen.

- Gruppe B: Die CO_2 Reaktivität wurde unter intrakranieller Hypertension ($P_{ic} = 31$ mmHg) und B_1 : $P_a = 104$ mmHg und B_2 : $P_a = 123$ mmHg gemessen.
- Gruppe C: Der intrakranielle Druck wurde weiter erhöht ($P_{ic} = 50$ mmHg) und die CO_2 Reaktivität wurde für folgende Blutdruckwerte ermittelt: C_1 : $P_a = 104$ mmHg und C_2 : $P_a = 123$ mmHg.

Zur numerischen Simulation wurden die Drücke P_a und P_{ic} analog zu den Gruppen A , B und C verändert und die CO_2 Reaktivität unter diesen Bedingungen berechnet.

Die numerische Simulation der Gruppe A ist links oben in Abbildung 20 gegeben. Eine Verringerung des arteriellen Blutdruckes unter intrakranieller Normotension liefert eine Verkleinerung des CBF bei erhöhten P_{aCO_2} Werten.

Das Resultat der Simulation der Gruppe B ist rechts oben in Abbildung 20 zu sehen. Eine Erhöhung des arteriellen Blutdruckes unter intrakranieller Hypertension liefert eine Vergrößerung des CBF bei erhöhten P_{aCO_2} Werten.

Die numerische Simulation der Gruppe C ist in Abbildung 20 unten gegeben. Eine Erhöhung des arteriellen Blutdruckes bei weiter erhöhtem P_{ic} liefert eine Vergrößerung des CBF bei erhöhten P_{aCO_2} Werten.

Man sieht weiterhin, daß die CO_2 Reaktivitäten für die folgenden Blutdruck- und intrakraniellen Druckwerte ähnlich sind:

1. $P_{ic} = 4$ mmHg und $P_a = 97$ mmHg
 $P_{ic} = 31$ mmHg und $P_a = 123$ mmHg,
2. $P_{ic} = 4$ mmHg und $P_a = 77$ mmHg
 $P_{ic} = 31$ mmHg und $P_a = 104$ mmHg
 $P_{ic} = 50$ mmHg und $P_a = 123$ mmHg.

D.h. sie sind immer dann ähnlich, wenn der zerebrale Perfusionsdruck, welcher aus der Differenz des Blutdruckes und des intrakraniellen Druckes besteht ($CPP = P_a - P_{ic}$), relativ konstant ist. Die gerade beschriebenen Veränderungen des zerebralen Blutflusses von P_{aCO_2} in Abhängigkeit des Blut- und des intrakraniellen Druckes wurden ebenfalls von [45] in ihren Experimenten beobachtet und gemessen.

Die simulierten CO_2 Reaktivitäten für unterschiedliche Werte des Blut- und intrakraniellen Druckes zeigen, daß der Effekt der Hyperventilation auf den CBF unter der Bedingung eines verringerten zerebralen Perfusionsdruckes reduziert ist. Hyperventilation steht für die Beschleunigung und/oder Vertiefung der Atmung über den Körperbedarf hinaus. Dadurch wird CO_2 aus dem Blut abgeatmet und der arterielle CO_2 Partialdruck sowie der CBF sinken. Eine Verringerung des CBF liefert die gewünschte Reduktion des intrakraniellen Druckes, der bei einem Schädel-Hirn-Trauma sehr hoch ist.

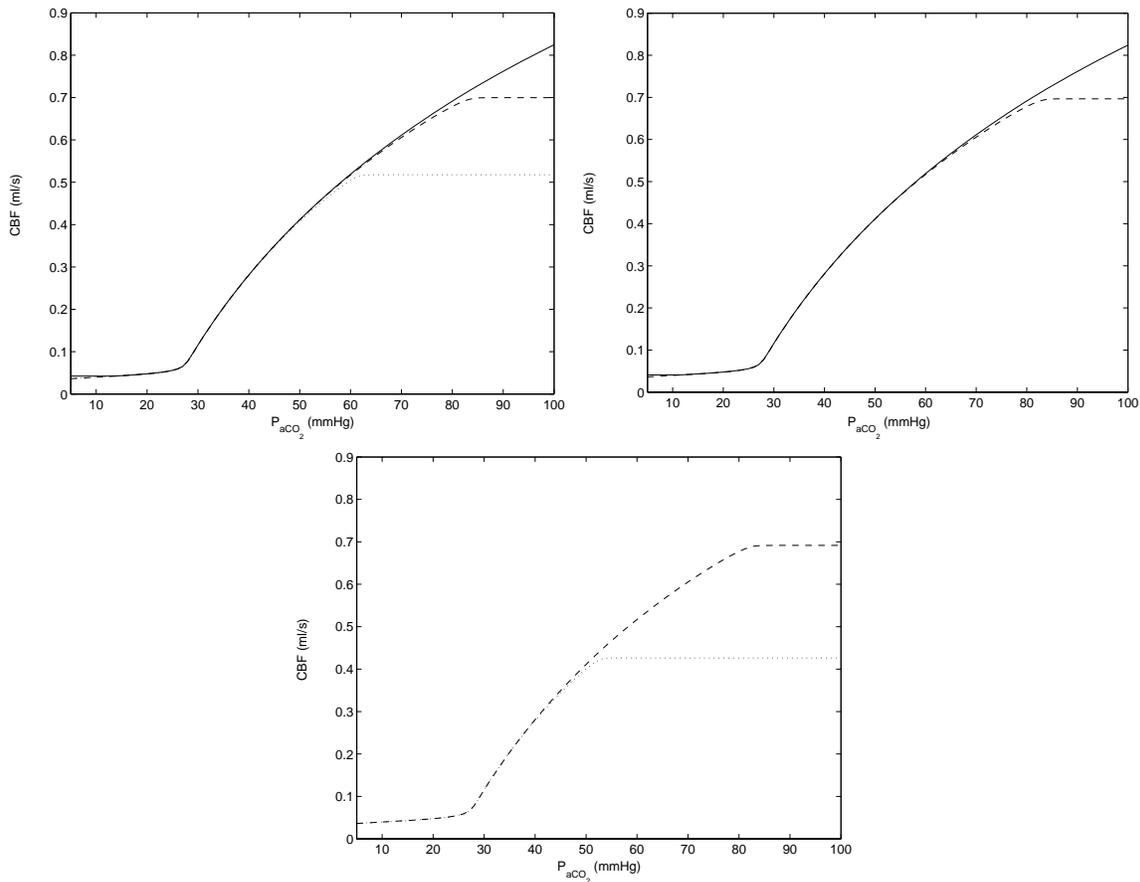


Abbildung 20: Links oben: Simulierte Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses von P_{aCO_2} für $P_{ic} = 4$ mmHg und A_1 : $P_a = 97$ mmHg (durchgezogene Linie), A_2 : $P_a = 77$ mmHg (gestrichelte Linie) und A_3 : $P_a = 64$ mmHg (gepunktete Linie). Eine Verkleinerung des Blutdrucks unter intrakranieller Normotension resultiert in einem Absinken des CBF für erhöhte Werte des P_{aCO_2} (vgl. experimentelle Daten von [45]). Oben rechts: Simulierte Abhängigkeit des CBF von P_{aCO_2} für $P_{ic} = 31$ mmHg und B_1 : $P_a = 104$ mmHg (gestrichelte Linie) und B_2 : $P_a = 123$ mmHg (durchgezogene Linie). Eine Erhöhung des Blutdrucks liefert eine Vergrößerung des CBF für größere Werte von P_{aCO_2} . Die Simulationsergebnisse von B_2 und A_1 sind ähnlich. Unten: Simulierte CO_2 Reaktivität für $P_{ic} = 50$ mmHg und C_1 : $P_a = 104$ mmHg (gepunktete Linie) und C_2 : $P_a = 123$ mmHg (gestrichelte Linie). Eine Erhöhung des Blutdrucks liefert eine Vergrößerung des CBF für größere Werte von P_{aCO_2} . Die Simulationsergebnisse von C_2 , A_2 und B_1 sind ähnlich. Diese Phänomene sind ebenfalls experimentell von [45] beobachtet und gemessen worden.

Durch Reduktion des CPP ist der CBF für erhöhte Werte von P_{aCO_2} bereits stark verkleinert, so daß eine Verringerung des P_{aCO_2} nicht mehr die gewünschte Veränderung im CBF und somit im intrakraniellen Druck hervorruft. Deshalb ist es bei der Behandlung von Patienten mit akuter intrakranieller Hypertension wichtig, den CPP durch Erhöhen des Blutdruckes auf einem normalen und konstanten Wert zu halten.

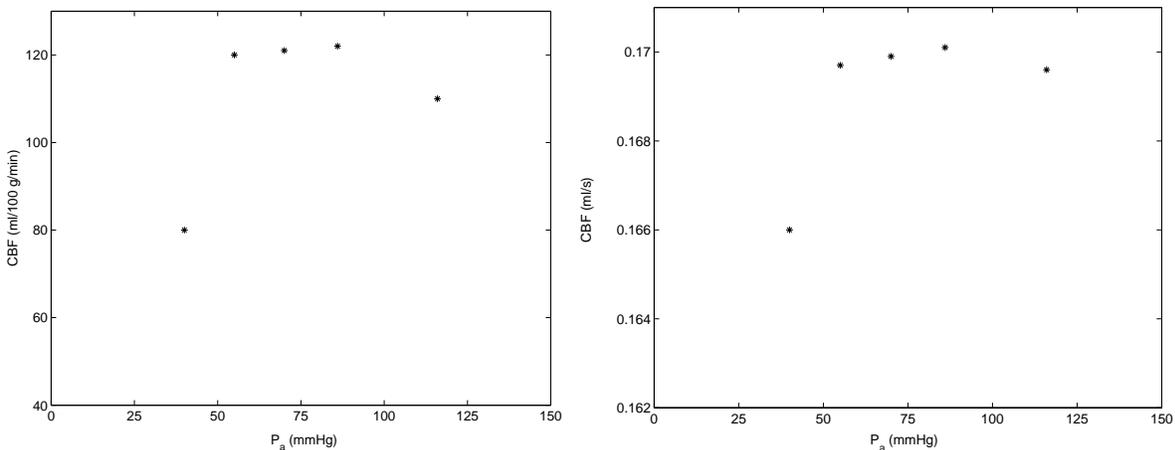


Abbildung 21: Links: Experimentell gemessene Daten von [33]. Der arterielle Blutdruck P_a wurde von 116 mmHg auf 86, 70, 55 und 40 mmHg gesenkt und der zerebrale Blutfluß für die entsprechenden Druckwerte in ml/100 g/min gemessen. Rechts: Der zerebrale Blutfluß wurde für die oben gegebenen Blutdruckwerte mit dem Modell berechnet. Die Veränderungen des CBF abhängig von Änderungen im Blutdruck sind qualitativ gleich und man sieht, daß die untere Autoregulationsgrenze im Bereich von 40 bis 55 mmHg liegen muß.

Zur Validierung der unteren Autoregulationsgrenze, welche im Bereich 40 bis 55 mmHg liegt, wurde eine Arbeit von [33] benutzt. Analog zu dieser experimentellen Studie wurde der arterielle Druck ausgehend vom basalen Wert (116 mmHg) nacheinander auf 86, 70, 55 und 40 mmHg gesenkt und der zerebrale Blutfluß zum entsprechenden Druckwert mit dem Modell berechnet. In Abbildung 21 werden die experimentellen Daten von [33] mit den numerischen Resultaten verglichen. Bei einer Verringerung des Blutdruckes von 55 auf 40 mmHg ist sowohl in den gemessenen, als auch in den simulierten Daten eine signifikante Verkleinerung des zerebralen Blutflusses zu beobachten.

Zur Validierung der oberen Autoregulationsgrenze, welche im Bereich 150 bis 160 mmHg liegt, wurde eine Arbeit von [34] benutzt. Die Daten der Kontrollgruppe der dort untersuchten Wistar Ratten werden in Abbildung 22 mit den numerischen Simulationen verglichen. Hierzu wurde der arterielle Druck um 10, 20, 30, 40 und 50 Prozent seines basalen Wertes erhöht und der zugehörige zerebrale Blutfluß gemessen bzw. berechnet. Wird der Blutdruck um 40 bis 50 Prozent seines basalen Wertes erhöht, so erkennt man sowohl in den gemessenen als auch in den simulierten

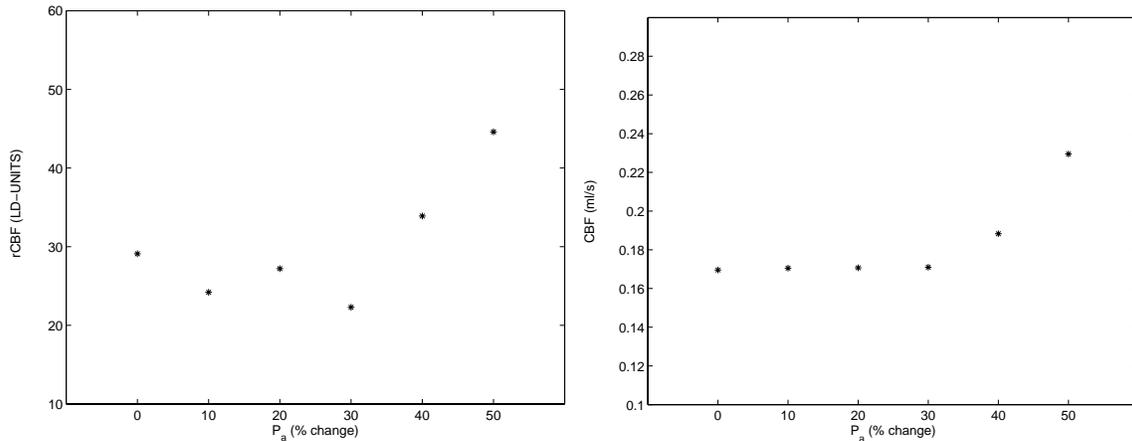


Abbildung 22: Links: Experimentell gemessene Daten von [34]. Der arterielle Blutdruck P_a wurde um 10, 20, 30, 40 und 50 Prozent seines basalen Wertes (116 mmHg) erhöht und der regionale zerebrale Blutfluß für die entsprechenden Blutdruckwerte in LD-Units gemessen (LD-Units = Einheiten der Laser-Doppler-Flow-Technik mit der der zerebrale Blutfluß experimentell gemessen werden kann). Rechts: Für die oben gegebenen Blutdruckwerte mit dem Modell berechneter zerebraler Blutfluß. Wird der Blutdruck um bis zu 40 bis 50% seines basalen Wertes erhöht, so ist die Vergrößerung des zerebralen Blutflusses in beiden Fällen qualitativ gleich. Die obere Regulationsgrenze liegt also im Bereich 150 bis 160 mmHg.

Daten eine deutliche Vergrößerung des zerebralen Blutflusses.

Im weiteren wurde mit gegebenen experimentellen Daten von [31, 33, 46] ein Closed Head Injury Modell (*CHI*) konstruiert, um Veränderungen der unteren Autoregulationsgrenze in dieser Situation zu untersuchen. Analog zu den Daten von [31], die eine Schädel-Hirn-Verletzung der Ratten im Labor nachgestellt haben, wurde der intrakranielle Druck in den ersten fünf Minuten nach der Verletzung von 6 mmHg auf 33 mmHg erhöht und in den anschließenden 23 h 55 min auf 28 mmHg abgesenkt. Die Veränderungen im arteriellen CO_2 Partialdruck und in der Herzrate innerhalb des ersten Tages nach der Verletzung wurden mit experimentellen Daten von [33] simuliert. Der arterielle Blutdruck wurde unter diesen Bedingungen linear auf 86, 70, 55 und 40 mmHg gesenkt und der zerebrale Blutfluß zum entsprechenden Druckwert unter der Bedingung einer Schädel-Hirn-Verletzung nach einer weiteren Stunde und 25 min berechnet (d.h. die numerische Berechnung des *CBF* erfolgt nach einer weiteren Integration von 5100 s). In Abbildung 23 ist die Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses vom arteriellen Druck unter der oben beschriebenen Situation einer Hirnverletzung gezeigt. Die berechnete untere Autoregulationsgrenze hat sich, vom Bereich 40 bis 55 mmHg unter basalen Bedingungen, erhöht und liegt nun im Bereich 70 bis 86 mmHg. Engelborghs et al. [46] haben unter basalen Bedingungen eine untere Autoregulationsgrenze von 46.9 ± 12.7 mmHg gemessen. Die Ratten, bei denen ein *CHI* experimentell im Labor simuliert wurde, wiesen eine nach oben verschobene untere Autoregulationsgrenze von 62.2 ± 20.8 mmHg auf. Im Vergleich zu den numerisch simulierten

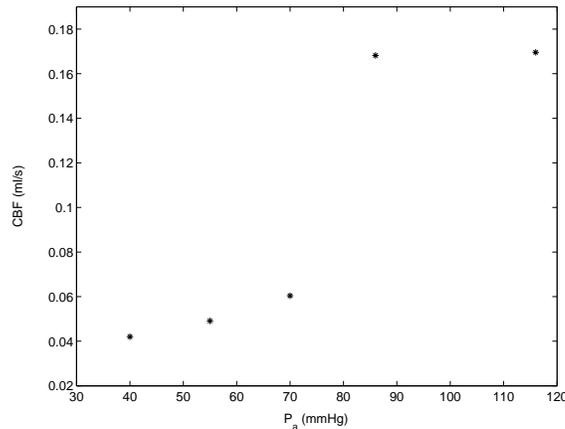


Abbildung 23: Numerisch simulierte Abhängigkeit des CBF vom arteriellen Druck im Falle einer Schädel–Hirn–Verletzung. Die Werte für den intrakraniellen Druck P_{ic} , den CO_2 Partialdruck P_{aCO_2} und die Herzrate b in einer solchen Situation sind durch experimentelle Daten von [31] und [33] gegeben. Die untere Autoregulationsgrenze ist erhöht und liegt nun im Bereich 70 bis 86 mmHg.

Daten ist auch hier eine deutliche Vergrößerung der unteren Autoregulationsgrenze im Falle einer Schädel–Hirn–Verletzung zu beobachten.

In Abbildung 24 ist der Effekt der NO Inhibition mit N^ω –nitro–L–arginine Methylester (L–NAME) (20 mg/kg) auf den arteriellen Druck P_a und den Laser–Doppler–Fluß in der Großhirnrinde einer Ratte gezeigt. Hudetz et al. [44] haben den Laser–Doppler–Fluß (LDF) dreißig Minuten nach Administration von L–NAME gemessen und festgestellt, daß er von 159 ± 14 auf 135 ± 11 perfusion units (PU) gesunken war (15%ige Reduktion). Der arterielle Druck hingegen erhöhte sich von 105 ± 4 mmHg auf 132 ± 6 mmHg, was einer 26%igen Vergrößerung entspricht. Der Effekt der Stickstoffmonoxidinhibition auf den zerebralen Blutfluß wurde numerisch simuliert, indem die folgenden Parameter linear innerhalb von dreißig Minuten (bedeutet: Integration über 1800 s) verändert wurden: der basale Wert des Blutdruckes ($P_a = 116$ mmHg) wurde auf 146.16 mmHg erhöht, was einer 26%igen Vergrößerung entspricht. Die basale NO Produktionsrate ($q_{NO} = 54.1$ ng/g Gewebe) wurde auf 5.4 ng/g Gewebe verkleinert. Diese Verringerung der NO Produktionsrate um 90% entspricht einer NO Inhibition mit L–NAME. Nach weiterer Integration von 1800 Sekunden wurde der zerebrale Blutfluß berechnet und festgestellt, daß er von 0.1696 ml s^{-1} auf 0.1393 ml s^{-1} gesunken war. Diese 17.8%ige Verringerung des CBF stimmt gut mit der von [44] experimentell gemessenen 15%igen Reduktion des LDF überein.

Atan et al. [47] haben in einem anderen Experiment die Wirkung der NO Inhibition auf den Blutfluß während eines hämorrhagischen Schocks, d.h. während einer Schädel–Hirn–Verletzung, untersucht. Ein solcher Schock wurde induziert, indem in 2–Minuten–Intervallen Blut abgenommen wurde, bis der arterielle Blutdruck auf den Wert 40 mmHg gesunken war. Danach wurde der Blutdruck künstlich 60 Minuten lang auf diesem Level gehalten. Dann wurde L–NAME injiziert

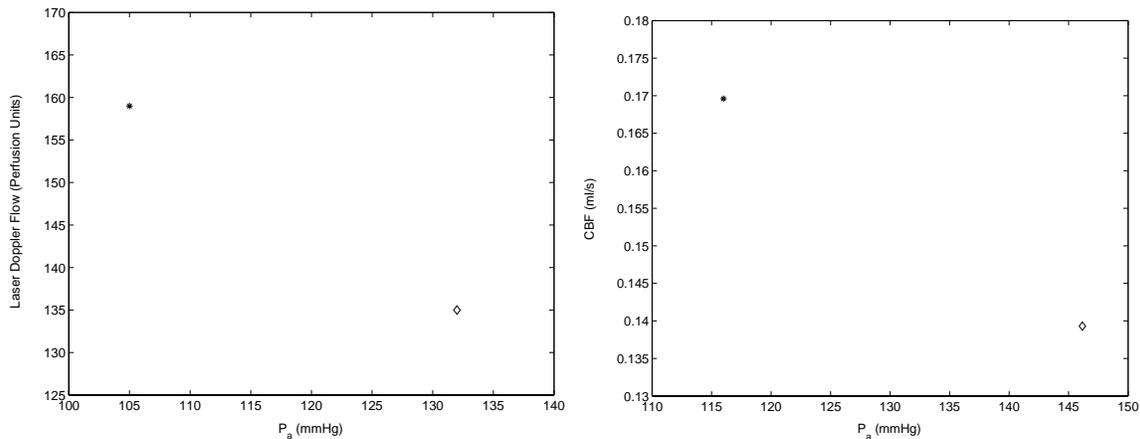


Abbildung 24: Links: Experimentell gemessene Daten von [44], welche die Wirkung der *NO* Inhibition mit *L-NAME* auf den arteriellen Druck P_a und den Laser-Doppler-Fluß (*LDF*) in der Großhirnrinde einer Ratte zeigen. *, Kontrollgruppe; \diamond , *L-NAME*. Rechts: Numerisch simulierter Effekt der *L-NAME* Injektion und des erhöhten Blutdruckes P_a auf den *CBF*. Eine 26%ige Erhöhung des Blutdruckes und eine 90%ige Verringerung der *NO* Produktionsrate liefern eine 17.8%ige Verkleinerung des *CBF*. Dieses Resultat stimmt gut mit der von [44] experimentell gemessenen 15%igen Reduktion des *LDF* überein.

und die künstliche Konstanthaltung des Blutdruckes beendet. Das Ergebnis dieses Experimentes war eine etwa 50%ige Verringerung des zerebralen Blutflusses.

Stellt man diese Versuchssituation numerisch nach, so erhält man nach Verringerung des Blutdruckes auf 40 mmHg und Verkleinerung der *NO* Produktionsrate auf 5.4 ng/g Gewebe, was der Injektion von *L-NAME* entspricht, eine Verringerung des zerebralen Blutflusses um 56.72%. Dieses Ergebnis stimmt gut mit dem experimentellen Daten von [47] überein.

Während eines hämorrhagischen Schocks, d.h. einer Schädel-Hirn-Verletzung, kommt es zur Überproduktion von *NO* Molekülen und somit zur Erhöhung des *CBF* und des intrakraniellen Druckes. Ein hoher intrakranieller Druck verlangt nach Intervention. Spritzt man also in diesem Fall einen Stoff, der die produzierten *NO* Moleküle bindet, so bewirkt man ein Absinken im *CBF* und somit auch im intrakraniellen Druck. Obige Simulationen zeigen, daß das Modell diese gewünschte Verringerung des *CBF* liefert.

3 Modell Mensch

3.1 Parameterbestimmung

Die Parameter der in Kapitel 1 allgemein hergeleiteten Modellgleichungen werden in diesem Kapitel so bestimmt, daß das resultierende Modell die zerebrale Hämodynamik des Menschen realistisch beschreibt.

Der einzige Unterschied zwischen den Gleichungen des Modells Mensch und des Modells Ratte aus Kapitel 2 besteht in dem Zusammenhang zwischen der NO und der CO_2 Reaktivität, welcher für die Ratte durch die Gleichung (2.6) beschrieben ist:

$$q_{NO} = 0.4332 \cdot P_{aCO_2} + 39.8048.$$

Im Falle des Menschen gibt es keine verlässlichen Quellen, die eine entsprechende Abhängigkeit der NO Produktionsrate vom P_{aCO_2} oder umgekehrt beschreiben. Aus diesem Grund ist keine Relation zwischen q_{NO} und P_{aCO_2} im Modell Mensch berücksichtigt worden.

In den nachfolgenden Kapiteln wird sowohl das Modell Mensch als auch das Modell Ratte analysiert und die Ergebnisse werden miteinander verglichen.

Die für das Modell Mensch notwendigen Parameter sind wie folgt bestimmt, bzw. von früheren Arbeiten übernommen worden:

Die arterielle Compliance C_a wurde so gewählt, daß der diastolische Druck 80 mmHg und der systolische Druck 120 mmHg betragen, d.h. die Amplitude den Wert 40 mmHg besitzt. Dies stimmt mit allgemein bekannten physiologischen Daten überein.

Die Werte für den systemischen Widerstand R_s , die Herzrate b und das Schlagvolumen ν sind von Peskin et al. [43] übernommen worden.

Der Parameter $k_{C_{la}}$ ist ein Maß für die Compliance der großen und mittleren zerebralen Arterien ($C_{la} = k_{C_{la}} / (P_{la} - P_{ic})$) und so gewählt, daß die Compliance unter basalen Bedingungen 0.8 ml/mmHg beträgt. McGavock et al. [48] haben in ihrer experimentellen Arbeit eine Compliance dieser zerebralen Arterien von 1.0 ± 0.4 ml/mmHg gemessen.

Die Arbeiten von Ursino et al. [4, 13] bildeten die Grundlage für das in Kapitel 1 hergeleitete Modell. Die darin gegebenen Werte für die Parameter, welche den Widerstand der großen zerebralen Arterien, die Compliance und den Widerstand der pialen und der intra- und extrakraniellen venösen Gefäße, sowie die Autoregulation und die CO_2 Reaktivität im Falle des Menschen beschreiben, sind für dieses Modell übernommen worden und mussten nicht wie im Falle der Ratte (siehe Kapitel 2) berechnet bzw. kalibriert werden.

Der Wert der basalen NO Produktionsrate beträgt laut Vaughn et al. [49] $6.8 \times 10^{-14} \mu\text{mol} \cdot \mu\text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$. Da die produzierten NO Moleküle sehr schnell nach Produktion metabolisiert werden, wurde die Zeitkonstante für diesen Mechanismus τ_{NO} als ein Viertel der Zeitkonstante der CO_2 Reaktivität τ_{CO_2} gewählt.

Die Parameter hr_{max} , τ_{hr} , k_f und τ_{NE} , welche den Prozeß der sympathischen Stimulation be-

$C_a = 1.5 \text{ ml/mmHg}$	$R_s = 1.05 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$
$b = 80/60 \text{ Schläge pro Sekunde}$	$\nu = 70 \text{ ml pro Schlag}$
$k_{C_{la}} = 64.4 \text{ ml}$	$R_{la} = 0.6 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$
$k_R = 13100 \text{ mmHg}^3 \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$	$C_{pan} = 0.205 \text{ ml/mmHg}$
$\Delta C_{pa1} = 2.87 \text{ ml/mmHg}$	$\Delta C_{pa2} = 0.164 \text{ ml/mmHg}$
$R_{pv} = 0.88 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$	$R_f = 2380 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$
$R_o = 526.3 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$	$q_n = 12.5 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$
$\tau_{aut} = 20 \text{ s}$	$G_{aut} = 3 \text{ ml/mmHg}$
$\tau_{CO_2} = 40 \text{ s}$	$G_{CO_2} = 8 \text{ ml/mmHg}$
$P_{aCO_2n} = 40 \text{ mmHg}$	$\tau_{NO} = 10 \text{ s}$
$G_{NO} = 5 \text{ ml/mmHg}$	$q_{NO_n} = 6.8 \times 10^{-14} \mu\text{mol} \cdot \mu\text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$
$k_{CO_2} = 15$	$b_{CO_2} = 0.5$
$k_{ven} = 0.155 \text{ ml}$	$P_{cv} = 4 \text{ mmHg}$
$R_{vs1} = 0.366 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$	$P_{v1} = -2.5 \text{ mmHg}$
$R_{ve} = 0.16 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$	$k_E = 0.077 \text{ ml}^{-1}$
$hr_{max} = 72.6/60 \text{ Schläge pro Sekunde}$	$\tau_{hr} = 5 \text{ s}$
$k_f = 1.21 \text{ Hz}$	$\tau_{NE} = 9 \text{ s}$

Tabelle 2: Basale Werte der Modellparameter des Systems Mensch.

schreiben, sind in einer Arbeit von Mokrane et al. [22] für Hunde angegeben. Da für diese Parameter keine mir zugänglichen Patientendaten existieren und die kardialen Parameter von 30 bis 40 kg schweren Hunden laut [22] mit denen des Menschen vergleichbar sind, wurden die Daten von [22] in das System übernommen.

3.2 Numerische Simulationen

Mit den gegebenen Parameterwerten aus Tabelle 2 wurden numerische Simulationen durchgeführt, um zu zeigen, daß das Modell ebenfalls eine vernünftige und realistische Beschreibung der zerebralen Perfusion des Menschen wiedergibt.

In Abbildung 25 links ist die Autoregulationskurve des Menschen gezeigt, welche die Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses vom arteriellen Blutdruck wiedergibt. Die untere bzw. obere Autoregulationsgrenze liegt bei 50 mmHg bzw. 140 mmHg. Ursino et al. [13] haben diese Grenzen ebenfalls durch Simulation erhalten und mit experimentellen Daten belegt.

Die Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses vom arteriellen CO_2 Partialdruck ist in Abbildung 25 rechts zu sehen. Die Simulationsergebnisse stimmen mit gemessenen Daten von Harper et al. [50] und mit simulierten Ergebnissen von [13] überein.

Links in Abbildung 26 ist die NO Reaktivität gezeigt. Die simulierte Abhängigkeit des CBF von

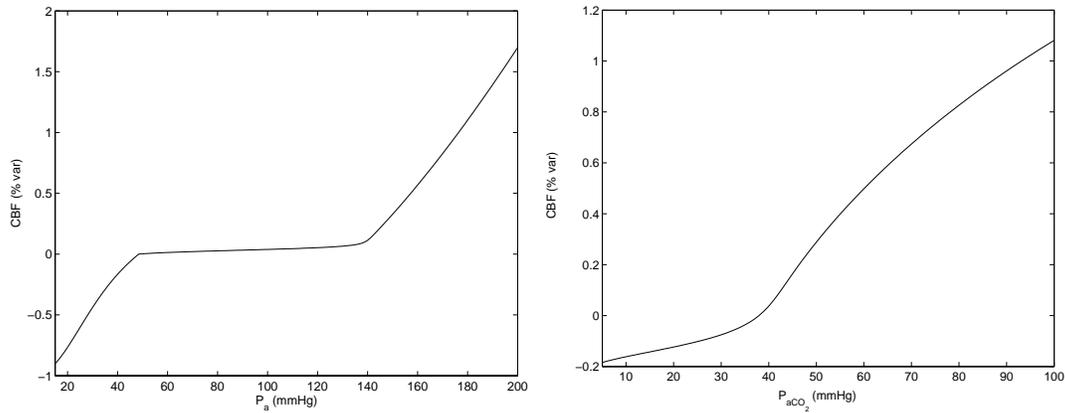


Abbildung 25: Regulationsmechanismen des Modells Mensch. Links: Autoregulationskurve, untere und obere Autoregulationsgrenze liegen bei $P_a = 50$ mmHg und $P_a = 140$ mmHg (vgl. [13]). Rechts: CO_2 Reaktivität. Die simulierte Veränderung des CBF aufgrund von Änderungen im $P_{a\text{CO}_2}$ stimmt mit gemessenen Daten von Harper et al. [50] überein.

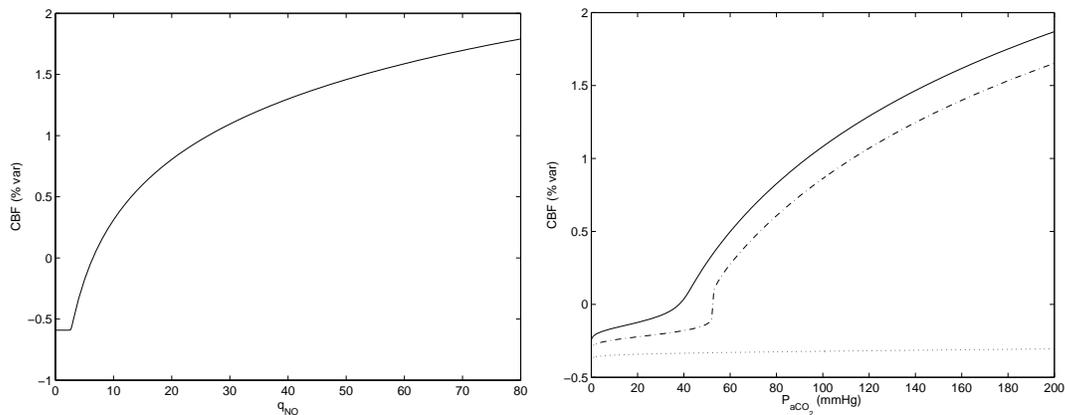


Abbildung 26: Links: NO Reaktivität. Die simulierte Änderung des CBF aufgrund von Veränderungen in der NO Produktionsrate stimmt mit Daten von Kavdia et al. [51] überein. Rechts: Abhängigkeit der CO_2 Reaktivität von der NO Produktionsrate: $q_{\text{NO}} = 6,8$ (basaler Wert, durchgezogene Linie), $q_{\text{NO}} = 5$ (gestrichelte Linie) und $q_{\text{NO}} = 4$ (gepunktete Linie).

der *NO* Produktionsrate stimmt mit Daten von Kavdia et al. [51] überein, die in ihrem Modell die Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers von der endothelialen *NO* Konzentration simuliert und mit gemessenen Daten belegt haben. Der basale Wert der *NO* Produktionsrate q_{NO} beträgt 6.8. Bei zusätzlicher *NO* Produktion weiten sich die pialen Gefäße und der zerebrale Blutfluß steigt an, wohingegen bei Verminderung der *NO* Produktion die Gefäße kontrahieren und der zerebrale Blutfluß sinkt.

Abbildung 26 rechts zeigt die Abhängigkeit der CO_2 Reaktivität von der *NO* Produktionsrate. Man sieht, daß der *NO* Mechanismus trotz Vernachlässigung einer direkten Beziehung zwischen P_{aCO_2} und q_{NO} , einen indirekten und sehr starken Einfluß auf die CO_2 Reaktivität hat. Dieser indirekte Einfluß gilt aufgrund der Änderung des zerebralen Blutflusses durch *NO*, welche auf der einen Seite als Input der Autoregulation dient und auf der anderen Seite den Korrekturfaktor A_{CO_2} der CO_2 Reaktivität beeinflusst und somit die Stärke dieser Regulation beeinträchtigt.

4 Analyse der Modelle Mensch und Ratte

In diesem Kapitel möchte ich die beiden gegebenen Modelle analysieren und miteinander vergleichen. In der Entwicklung der Modelle wurde das Herzzeitvolumen als periodische Funktion beschrieben, um einen pulsatilen Blutfluß und periodische Drücke innerhalb des Systems, d.h. um ein realistischeres Modell zu erhalten.

Die Analysen der Systeme werde ich mit mittleren Drücken und mittlerem Blutfluß durchführen, welche man mit dem Ansatz $Q = b \cdot \nu$ erhält. Diese Funktion Q hängt von der Herzrate b und dem Schlagvolumen ν ab. Sie gibt laut [43] den mittleren Wert des Herzzeitvolumens an. Die Modellgleichungen sind damit autonom.

Um die Anzahl der zu untersuchenden Parameter sinnvoll zu reduzieren, werde ich nur auf die physiologisch wichtigsten Mechanismen, auf die auch in der Modellbildung der Schwerpunkt gelegt wurde, eingehen: 1. die Ausschüttung von Norepinephrine aufgrund sympathischer Stimulation, 2. die Ödembildung, 3. die Autoregulation, 4. die CO_2 Reaktivität und 5. die NO Reaktivität. Bei der Analyse dieser Mechanismen werde ich jeweils zuerst das System Mensch und danach das System Ratte untersuchen und abschließend eine entsprechende Schlußfolgerung ziehen.

Der Einfachheit halber werde ich bei den Analysen auf die Einheiten der Parameter und Variablen verzichten.

4.1 Sympathische Stimulation

Zur Untersuchung der Wirkung von Norepinephrine auf die Herzrate, das Herzzeitvolumen und somit auf den Blutdruck wird ein 3 dimensionales System betrachtet, welches sich durch Einschränkung des in Kapitel 1 hergeleiteten 10 dimensional Systems (vgl. Anhang A3) ergibt. Die übrigen 7 Gleichungen des Systems spielen für diesen Mechanismus der sympathischen Stimulation keine Rolle und werden daher außer Acht gelassen. Das 3 dimensionale System lautet:

$$\frac{dP_a}{dt} = \frac{1}{C_a} \left(Q - \frac{P_a}{R_s} \right) \quad (4.1)$$

$$\frac{d[NE]}{dt} = r - \alpha_{NE}[NE] \quad (4.2)$$

$$\tau_{hr} \frac{dhr}{dt} = -hr + \frac{hr_{max}[NE]^2}{k_{NE}^2 + [NE]^2}. \quad (4.3)$$

Die Gleichung (4.1) ist mit den Gleichungen (4.2) und (4.3) gekoppelt, da sich das Herzzeitvolumen Q aus dem Produkt von Herzrate und Schlagvolumen berechnet und die Herzrate gemäß Gleichung (1.39) durch die Herzratenvariabilität hr verändert wird. Der bei diesem Mechanismus interessante Parameter ist die NE Eliminationsrate α_{NE} .

Das System ist analytisch lösbar und die Lösungen sind

$$\begin{aligned} P_a &= (P_{a0} - QR_s)\exp(-t/(C_a R_s)) + QR_s \\ [NE] &= \frac{r}{\alpha_{NE}}(1 - \exp(-\alpha_{NE}t)) \\ hr &= \frac{hr_{max}[NE]^2}{k_{NE}^2 + [NE]^2}(1 - \exp(-t/\tau_{hr})), \end{aligned}$$

wobei P_{a0} den Anfangswert des arteriellen Druckes P_a bezeichnet. Der Gleichgewichtspunkt liegt an $\overline{P_a} = QR_s$, $\overline{[NE]} = r/\alpha_{NE}$ und $\overline{hr} = \frac{hr_{max}[NE]^2}{k_{NE}^2 + [NE]^2}$.

4.1.1 Sympathische Stimulation – Mensch

Die Abhängigkeit der NE Konzentration, der Herzratenvariabilität, des Herzzeitvolumens und des Blutdruckes vom Stimulationsparameter α_{NE} im Fall des Menschen sind in Abbildung 27 zu sehen. Wie auch am Gleichgewichtspunkt des Systems erkennbar, ist beim Grenzübergang $\alpha_{NE} \rightarrow 0$ folgendes zu beobachten:

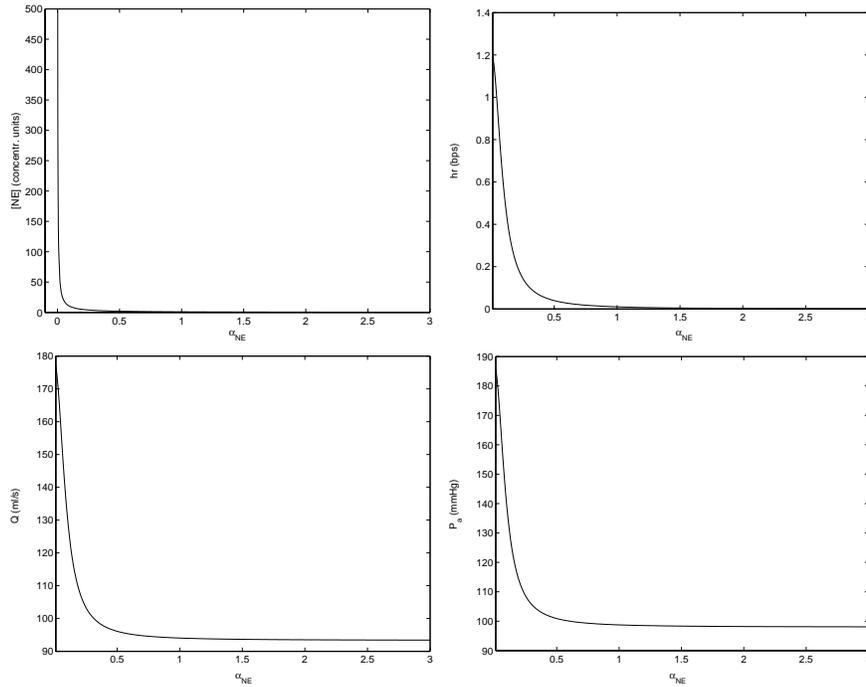


Abbildung 27: Abhängigkeit der NE Konzentration (oben links), der Herzratenvariabilität (oben rechts), des Herzzeitvolumens (unten links) und des Blutdruckes (unten rechts) vom Stimulationsparameter α_{NE} im Fall des Menschen; r wurde hierbei gleich 1 gesetzt. Die Gleichgewichtskurven sind über das gesamte α_{NE} -Intervall stabil und es befinden sich keine Bifurkationen darauf.

Die NE Konzentration geht gegen ∞ , da weniger Norepinephrine aus dem Blut eliminiert wird. Die Herzratenvariabilität konvergiert gegen ihren maximalen Wert von $72.6/60$ und somit das Herzzeitvolumen gegen 178.03 . Der Blutdruck P_a konvergiert gegen $QR_s = 186.935$.

4.1.2 Sympathische Stimulation – Ratte

Die Abhängigkeit der NE Konzentration, der Herzratenvariabilität, des Herzzeitvolumens und des Blutdruckes vom Stimulationsparameter α_{NE} im Fall der Ratte sind in Abbildung 28 zu sehen. Wie ebenfalls am Gleichgewichtspunkt des Systems erkennbar, ist beim Grenzübergang $\alpha_{NE} \rightarrow 0$ folgendes zu beobachten: Die NE Konzentration geht gegen ∞ , da weniger NE eliminiert wird. Die Herzratenvariabilität konvergiert gegen ihren maximalen Wert von $175/60$ und somit das Herzzeitvolumen gegen 1.7069 . Man erhält für $\alpha_{NE} \rightarrow 0$ ebenfalls einen endlichen Grenzwert des Blutdruckes von 169.7173 .

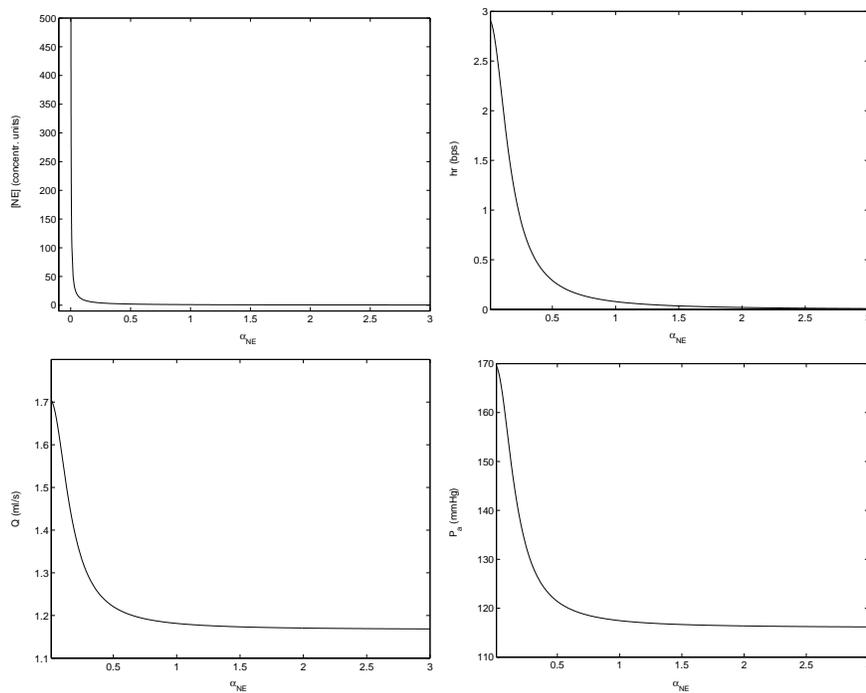


Abbildung 28: Abhängigkeit der NE Konzentration (oben links), der Herzratenvariabilität (oben rechts), des Herzzeitvolumens (unten links) und des Blutdruckes (unten rechts) vom Stimulationsparameter α_{NE} im Fall der Ratte; r wurde hierbei gleich 1 gesetzt. Die Gleichgewichtskurven sind über das gesamte α_{NE} -Intervall stabil und es befinden sich keine Bifurkationen darauf.

Sowohl im Fall des Systems Mensch als auch im Fall des Systems Ratte sind die untersuchten Gleichgewichtskurven über das gesamte α_{NE} -Intervall stabil und es sind keine Bifurkationen darauf vorhanden.

Der Mechanismus der sympathischen Stimulation wird in den Analysen der zerebrovaskulären Regulationsmechanismen in den nachfolgenden Abschnitten außer Acht gelassen, da in diesem keine nichtlinearen Phänomene auftreten. Das bedeutet, daß der Parameter r , welcher die Stimulation ein- bzw. ausschaltet, gleich 0 gesetzt wird. Integriert man nun mit den Anfangswerten $[NE] = 0$ und $hr = 0$, so liefern die Gleichungen (4.2) und (4.3) keine Veränderung der NE Konzentration bzw. der Herzrate. Daher werden die Gleichungen (4.2) und (4.3) im ursprünglichen 10 dimensional System (siehe Kapitel 1 bzw. Anhang A3) weggelassen und es wird in den nachfolgenden Abschnitten das verbleibende 8 dimensionale System untersucht.

4.2 Ödembildung

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage, wie sich der intrakranielle Druck in Abhängigkeit der Stärke eines Ödems verändert. Weiterhin ist interessant, inwieweit die Inputparameter der Regulationsmechanismen P_{aCO_2} und q_{NO} die auftretenden Oszillationen in diesem Mechanismus der Ödembildung beeinflussen. Eine Ödembildung ist durch Wasserausfluß an den Kapillaren und durch Reabsorption am duralen Sinus definiert und wird durch Reduktion des Austrittswiderstandes R_f und durch Erhöhung des Rückflußwiderstandes R_o simuliert. Diese Parameter werden daher im Folgenden als Bifurkationsparameter gewählt.

4.2.1 Analyse des verkleinerten Systems Mensch

Betrachtet wird der Mechanismus der Ödembildung zunächst im Fall des Menschen. Hierzu wird das in Kapitel 1 aufgestellte 10 dimensionale System (siehe Anhang A3) geeignet verkleinert. Da der Mechanismus der sympathischen Stimulation hier nicht von Interesse ist, werden die beiden zugehörigen Gleichungen (1.37) und (1.38) außer Acht gelassen. Weiterhin wird angenommen, daß das Volumen innerhalb der großen und mittleren zerebralen Arterien nicht aktiv durch die zerebrovaskulären Regulationsmechanismen verändert wird. Diese Volumenveränderung wird daher in der gesamten Volumenveränderung des intrakraniellen Raumes nicht berücksichtigt und die Gleichung (1.14) vernachlässigt. Das zu untersuchende System ist also 7 dimensional. Die gesamte Volumen- bzw. Druckveränderung innerhalb des intrakraniellen Raumes, sowie der Blutfluß in die pialen Gefäße sind somit gegeben durch

$$\begin{aligned} \frac{dV_{ic}}{dt} &= \frac{dV_{pa}}{dt} + \frac{dV_v}{dt} + q_f - q_o, \\ \frac{dP_{ic}}{dt} &= \frac{1}{C_{ic}} \left(\frac{P_a - P_{pa}}{(R_{la} + R_{pa}/2)} - \frac{P_{pa} - P_c}{R_{pa}/2} + \frac{P_c - P_v}{R_{pv}} - \frac{P_v - P_{vs}}{R_{vs}} + q_f - q_o \right) \\ q_{pa} &= \frac{P_a - P_{pa}}{(R_{la} + R_{pa}/2)}. \end{aligned}$$

Als Bifurkationsparameter wurde der Widerstand R_f gewählt. Das zugehörige Bifurkationsdiagramm ist in Abbildung 29 gezeigt. An $R_f = 154.7669$ befindet sich ein Hopfpunkt, an dem periodische Lösungen entstehen und die Gleichgewichtskurve instabil wird. Die Eigenwerte sind $\lambda_{1/2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0294736$ und der erste Lyapunovkoeffizient lautet $l_1 = 1.20753 \cdot 10^7$. An $R_f = 89.9499$ befindet sich ein weiterer Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1/2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0233547$ und dem ersten Lyapunovkoeffizienten $l_1 = 6.70342$, an dem die periodischen Lösungen verschwinden und der Ast der Gleichgewichtslösungen wieder stabil wird. In Abbildung 29 unten ist der zeitliche Verlauf des intrakraniellen Druckes bei linearer Erhöhung von R_f von 80 auf 190 gezeigt. Das Entstehen und Verschwinden der periodischen Lösungen an den Hopfpunkten ist deutlich erkennbar.

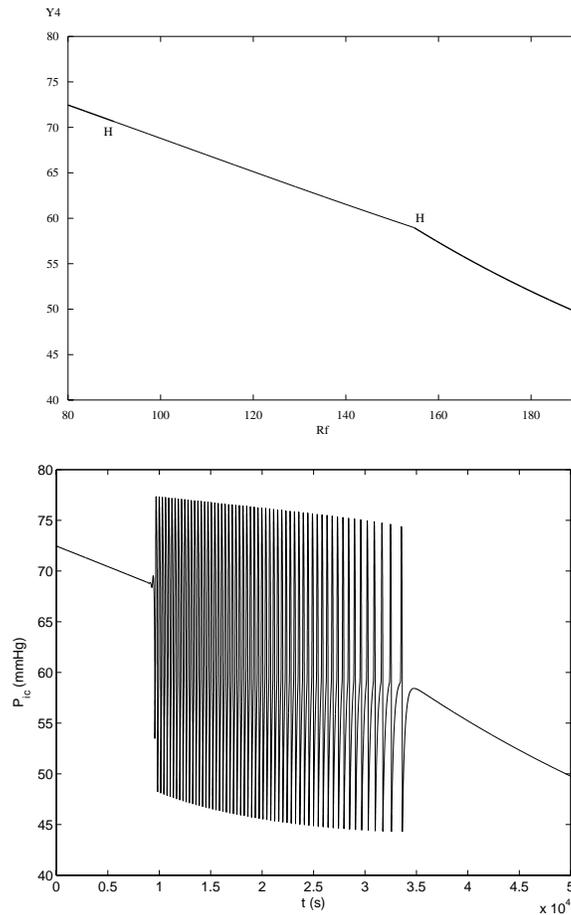


Abbildung 29: Oben: Bifurkationsdiagramm, in dem der intrakranielle Druck in Abhängigkeit des Parameters R_f gezeigt ist. An $R_f = 154.7669$ befindet sich der erste Hopfpunkt (H), an dem periodische Lösungen entstehen und die Gleichgewichtskurve instabil wird (Fortsetzung von $R_f = 2380$ in Richtung 0). Die Eigenwerte sind $\lambda_{1/2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0294736$ und der erste Lyapunovkoeffizient lautet $l_1 = 1.20753 \cdot 10^7$. An $R_f = 89.9499$ befindet sich ein weiterer Hopfpunkt (H) mit den Eigenwerten $\lambda_{1/2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0233547$ und $l_1 = 6.70342$, an dem die periodischen Lösungen verschwinden und der Ast der Gleichgewichtslösungen wieder stabil wird (- stabil, - instabil). Unten: Der intrakranielle Druck ist gegen die Zeit aufgetragen. Es wurde von 0 bis 50000 integriert und parallel R_f linear von 80 auf 190 erhöht. Man kann deutlich das Entstehen bzw. Verschwinden der periodischen Lösungen erkennen.

Um festzustellen, ob es sich an den Hopfpunkten um einen harten oder weichen Stabilitätsverlust der Gleichgewichtskurve handelt, wurden in Abbildung 30 die Situationen lokal um die Verzweigungspunkte genauer untersucht. Man sieht, daß in beiden Fällen eine subkritische Hopf-bifurkation vorliegt, was auch die positiven Lyapunovkoeffizienten bestätigen. Von der stabilen Gleichgewichtskurve, welche einen harten Verlust der Stabilität erleidet, zweigen jeweils instabile periodische Lösungen ab. Diese konnten aufgrund numerischer Probleme nur teilweise berechnet werden. In Abbildung 31 sieht man, daß die periodische Lösung für $R_f = 154.7677$ steifer ist als die für $R_f = 87.5232$, was die numerischen Probleme bei der Fortsetzung erklärt.

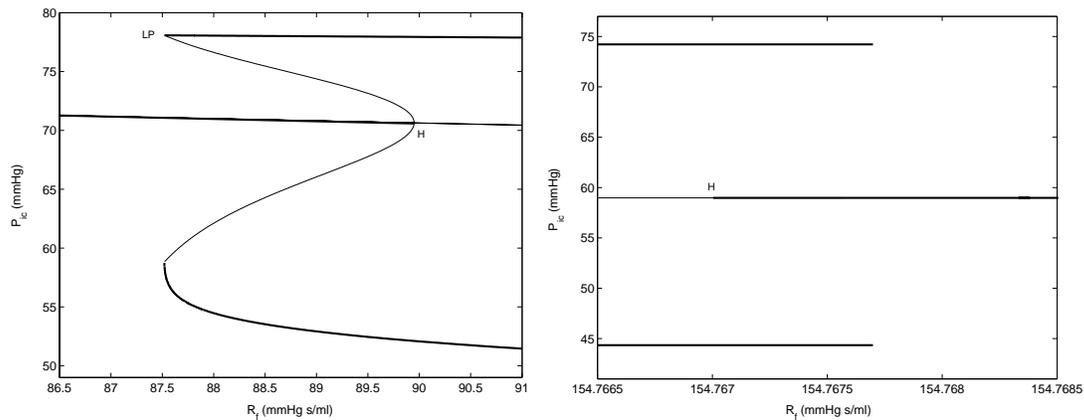


Abbildung 30: Links: Situation am Hopfpunkt an $R_f = 89.9499$: Es zweigen instabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast ab, welcher die Stabilität verliert. Rechts: Situation am Hopfpunkt an $R_f = 154.7669$: Auch hier zweigen instabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast ab, welche aus numerischen Gründen nicht berechnet werden konnten. (- stabil, - instabil). Weiterhin sind zwar in der Nähe beider Hopfpunkte die stabilen periodischen Orbits eingezeichnet, aber nur ein Limitpunkt (LP), an dem der Ast der periodischen Lösungen die Stabilität wechselt, konnte berechnet werden. Er befindet sich an $R_f = 87.52$. Das bistabile Gebiet am Hopfpunkt an $R_f = 154.7669$ ist wesentlich kleiner, als das zum Hopfpunkt an $R_f = 89.9499$ gehörige.

Die Fortsetzung des gefundenen Hopfpunktes an $R_f = 89.9499$ gegen den Parameter k_E ist links in Abbildung 32 zu sehen. Der Parameter k_E ist ein Maß für die Größe der intrakraniellen Compliance, welche über die Beziehung $C_{ic} = 1/(k_E P_{ic})$ berechnet wird. Man sieht, daß sich bei einer Verringerung des Austrittswiderstandes R_f von 89 auf 80 der Parameter k_E sehr stark vergrößert. Wählt man also als Wert für den Widerstand $R_f = 80$, so muß der Parameter k_E auf etwa das 100-fache erhöht und damit die intrakranielle Compliance stark verkleinert werden, um ein Entstehen von Oszillationen im System zu erhalten. An $R_f = 108.0423$ und $k_E = 0.03003$ befindet sich ein verallgemeinerter Hopfpunkt (GH) auch Bautin-Bifurkation genannt. An diesem Punkt ist der erste Lyapunovkoeffizient gleich 0, was bedeutet, daß sich die Stabilität der an den Hopfpunkten abzweigenden periodischen Orbits ändert.

Setzt man den Hopfpunkt an $R_f = 89.9499$ gegen die NO Produktionsrate q_{NO} fort, so erhält man die Hopfkurve rechts in Abbildung 32. Für $R_f \rightarrow \infty$ gilt $q_{NO} \rightarrow \infty$ und für $R_f \rightarrow 0$

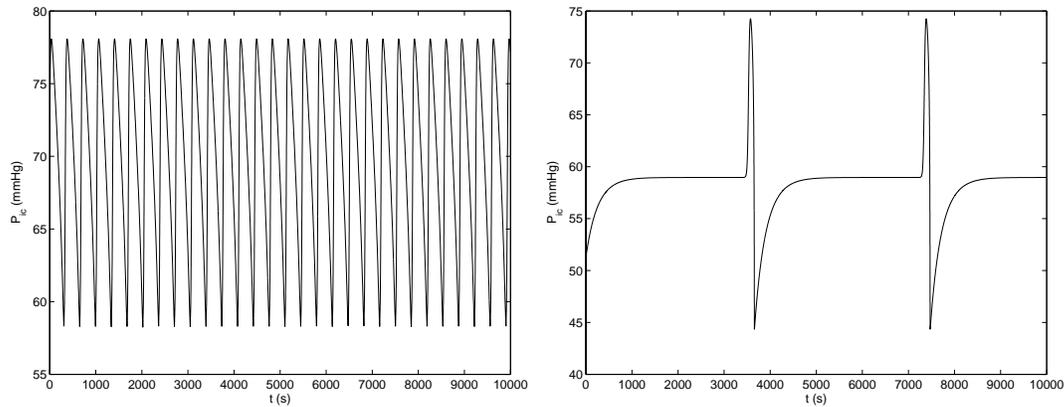


Abbildung 31: Links: Periodische Lösung für $R_f = 87.5232$. Die restlichen Parameter besitzen die basalen Werte. Rechts: Periodische Lösung für $R_f = 154.7677$ (Kurven nach Einschwingen). Die Form der Wellen ist unterschiedlich und die Frequenz erhöht sich bei Verkleinerung von R_f . Weiterhin sieht man, daß die periodische Lösung für $R_f = 154.7677$ steifer ist, als die für $R_f = 87.5232$, was die numerischen Schwierigkeiten der Fortsetzung dieser periodischen Lösung (siehe Abbildung 30) erklärt.

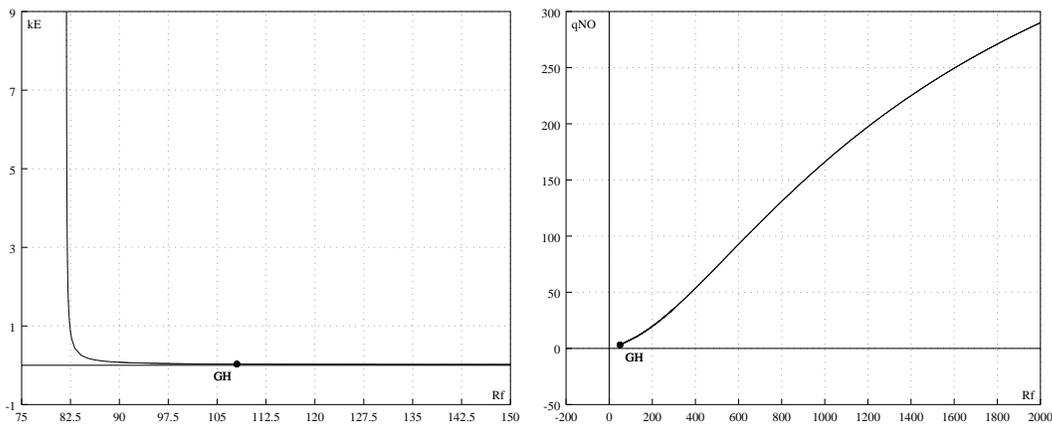


Abbildung 32: Links: Fortsetzung des Hopfpunktes an $R_f = 89.9499$; k_E wurde als zweiter Parameter gewählt. An $R_f = 108.0423$ und $k_E = 0.03003$ befindet sich ein verallgemeinerter Hopfpunkt. Rechts: Fortsetzung des Hopfpunktes an $R_f = 89.9499$; q_{NO} wurde als zweiter Parameter gewählt. An $R_f = 50.23542$ und $q_{NO} = 3.02547$ befindet sich ein verallgemeinerter Hopfpunkt. An diesem Punkt konnte die Hopfkurve aus numerischen Gründen nicht weiter fortgesetzt werden. Es sind jeweils keine weiteren Bifurkationspunkte auf den stabilen Hopfkurven vorhanden.

gilt $q_{NO} \rightarrow 0$. D.h. bei hohen Werten von R_f muß die Produktion an NO erhöht werden, um oszillatorisches Verhalten beobachten zu können, wobei bei kleinen Werten von R_f , d.h. bei einem hohen Wasserausfluß in den kraniospinalen Raum, die NO Produktionsrate entsprechend niedrig sein kann, um Oszillationen zu erhalten. Weiterhin befindet sich an $R_f = 50.23542$ und $q_{NO} = 3.02547$ ein verallgemeinerter Hopfpunkt.

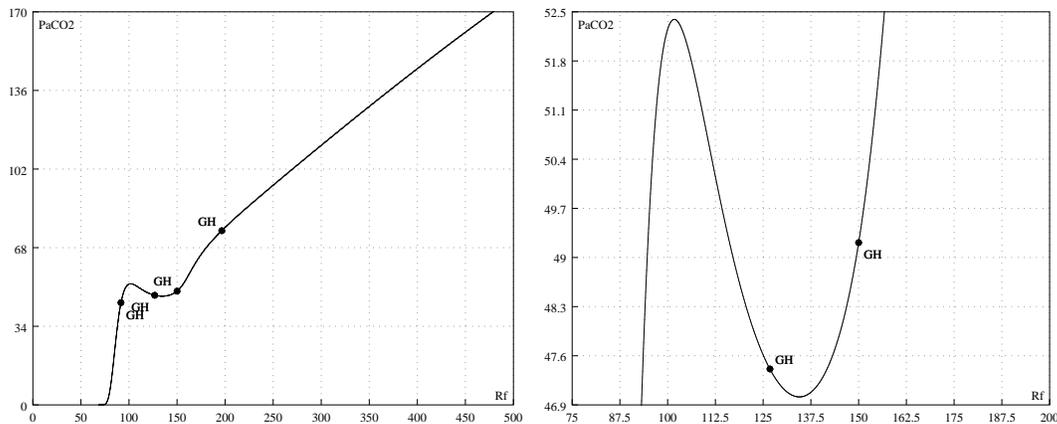


Abbildung 33: Links: Fortsetzung des Hopfpunktes an $R_f = 89.9499$; P_{aCO_2} wurde als zweiter Parameter gewählt. Die Hopfkurve ist über das gesamte Parameterintervall stabil und es befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte an $R_f = 91.713$ und $P_{aCO_2} = 44.2424$, an $R_f = 126.765$ und $P_{aCO_2} = 47.4111$, an $R_f = 150.005$ und $P_{aCO_2} = 49.2119$, sowie an $R_f = 196.476$ und $P_{aCO_2} = 75.3635$. Rechts: Vergrößerung des lokalen Maximums und Minimums der Hopfkurve.

Die Fortsetzung der Hopfkurve an $R_f = 89.9499$ gegen den arteriellen CO_2 Partialdruck P_{aCO_2} ist in Abbildung 33 zu sehen. Auffällig ist hierbei das P_{aCO_2} -Intervall, in dem sich für jeweils einen P_{aCO_2} -Wert mehrere Hopfpunkte für unterschiedliche R_f -Werte befinden. Weiterhin findet ein mehrmaliger Wechsel der Stabilität der an den Hopfpunkten abzweigenden periodischen Lösungen statt, denn es befinden sich an $R_f = 91.713$ und $P_{aCO_2} = 44.2424$, an $R_f = 126.765$ und $P_{aCO_2} = 47.4111$, an $R_f = 150.005$ und $P_{aCO_2} = 49.2119$, sowie an $R_f = 196.476$ und $P_{aCO_2} = 75.3635$ verallgemeinerte Hopfpunkte.

Für beispielsweise $P_{aCO_2} = 50$ befindet sich an $R_f = 217.016$ ein Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0292696$ und dem ersten Lyapunovkoeffizienten $l_1 = 1.65944 \cdot 10^7$. Da der erste Lyapunovkoeffizient positiv ist, handelt es sich hier um eine subkritische Hopfbifurkation an der instabile periodische Lösungen von der Gleichgewichtskurve, welche die Stabilität verliert, abzweigen.

An $R_f = 152.051$ gewinnt sie wieder an Stabilität und die periodischen Lösungen verschwinden, denn dort befindet sich ein zweiter Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0326201$ und $l_1 = -7.63785$. Der erste Lyapunovkoeffizient ist negativ, d.h. hier liegt eine superkritische Hopfbifurkation vor, an der stabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsst abzweigen.

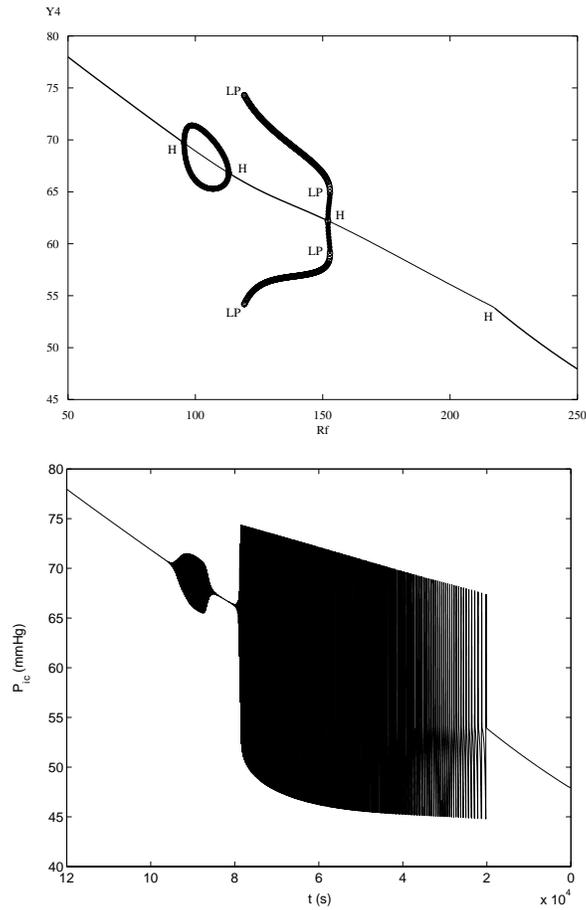


Abbildung 34: Oben: Gleichgewichtskurve, welche die Abhängigkeit des intrakraniellen Druckes von R_f im Fall $P_{aCO_2} = 50$ beschreibt. An $R_f = 217.016$, $R_f = 152.051$, $R_f = 113.071$ und $R_f = 95.596$ befinden sich Hopfpunkte. An $R_f = 95.596$ entstehen stabile periodische Lösungen, die an $R_f = 113.071$ wieder verschwinden. An $R_f = 152.051$ zweigen ebenfalls stabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast ab. Diese verlieren am ersten Limitpunkt (LP) an $R_f = 152.8443$ die Stabilität und gewinnen sie am zweiten LP an $R_f = 119.2$ wieder. Die Fortsetzung dieser stabilen Lösungen, sowie der instabilen periodischen Lösungen am Hopfpunkt an $R_f = 217.016$ ist aus numerischen Gründen nicht möglich. (- stabil, - instabil). Unten: Der intrakranielle Druck ist gegen die Zeit aufgetragen. Es wurde von 0 bis 120000 integriert und parallel R_f linear von 250 auf 50 verkleinert. Man kann deutlich ein zweifaches Entstehen bzw. Verschwinden der periodischen Lösungen erkennen.

Ein dritter Hopfpunkt liegt an $R_f = 113.071$ mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.027836$ und dem ersten Lyapunovkoeffizienten $l_1 = -31.6373$. Die Gleichgewichtskurve wird instabil und es entstehen stabile periodische Lösungen, da es sich wegen $l_1 < 0$ um eine superkritische Hopfbifurkation handelt. Diese periodischen Lösungen verschwinden am Hopfpunkt an $R_f = 95.596$ mit $\omega = 0.0241961$ und $l_1 = -13.6781$ und der Gleichgewichtsast wird wieder stabil. Auch hier handelt es sich wegen $l_1 < 0$ um eine superkritische Hopfbifurkation.

Dieser Stabilitätswechsel der Gleichgewichtskurve für $P_{aCO_2} = 50$ ist in Abbildung 34 oben dargestellt. Weiterhin sieht man, daß an den Hopfpunkten an $R_f = 95.596$ und $R_f = 113.071$ stabile periodische Lösungen entstehen und sich treffen. Es liegt an beiden Hopfpunkten ein weicher Stabilitätsverlust der Gleichgewichtskurve vor. An $R_f = 152.051$ entstehen stabile periodische Lösungen und der Gleichgewichtsast erleidet ebenfalls einen weichen Verlust der Stabilität. Die periodischen Lösungen verlieren am ersten Limitpunkt (*LP*) an $R_f = 152.8443$ die Stabilität und gewinnen sie am zweiten *LP* an $R_f = 119.2$ wieder. Die Fortsetzung dieser stabilen Lösungen, sowie der instabilen periodischen Lösungen am Hopfpunkt an $R_f = 217.016$ ist aufgrund der Steifheit dieser periodischen Lösungen nicht möglich.

Weiterhin zeigt der zeitliche Verlauf des intrakraniellen Druckes (Abbildung 34 unten), daß bei linearer Veränderung des Parameters R_f zweimal periodische Lösungen entstehen und wieder verschwinden.

Wählt man den Widerstand R_o als Bifurkationsparameter, so erhält man die Gleichgewichtskurve in Abbildung 35 oben. An $R_o = 8093.4224$ befindet sich ein erster Hopfpunkt, an dem periodische Lösungen entstehen und der Gleichgewichtsast die Stabilität verliert. Die Eigenwerte sind $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.00770639$ und der erste Lyapunovkoeffizient lautet $l_1 = 3.00063 \cdot 10^9$. Wegen $l_1 > 0$ handelt es sich um eine subkritische Hopfbifurkation.

An $R_o = 15054.4703$ befindet sich ein weiterer Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.00440402$ und dem erstem Lyapunovkoeffizienten $l_1 = 14625.1$. An diesem Punkt verschwinden die periodischen Lösungen und der Gleichgewichtsast wird wieder stabil. Wegen $l_1 > 0$ handelt es sich auch hier um eine subkritische Hopfbifurkation.

In Abbildung 35 unten ist der zeitliche Verlauf des intrakraniellen Druckes bei linearer Erhöhung von R_o von 5000 auf 21000 gezeigt. Das Entstehen und Verschwinden der periodischen Lösungen an den Hopfpunkten ist deutlich erkennbar.

In Abbildung 36 sind die Situationen lokal um die Verzweigungspunkte dargestellt. In beiden Fällen liegt eine subkritische Hopfbifurkation vor, an der instabile periodische Lösungen entstehen, die aufgrund numerischer Probleme nur teilweise berechnet werden konnten. Betrachtet man in Abbildung 37 die periodischen Lösungen für $R_o = 8093.38$ und $R_o = 15077.8$, so wird deutlich, daß die Steifheit der periodischen Orbits für die Probleme bei der numerischen Fortsetzung verantwortlich ist. Weiterhin sieht man, daß die Gleichgewichtskurve an beiden Hopfpunkten einen harten Verlust der Stabilität erleidet.

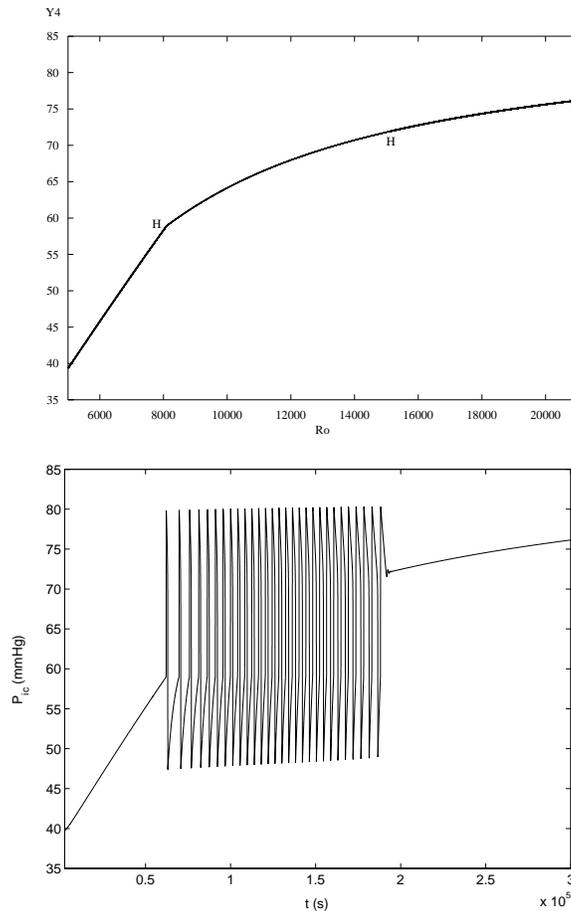


Abbildung 35: Oben: Bifurkationsdiagramm, in dem der intrakranielle Druck in Abhängigkeit des Parameters R_o gezeigt ist. An $R_o = 8093.4224$ befindet sich ein Hopfpunkt, an dem periodische Lösungen entstehen und der Gleichgewichtsast die Stabilität verliert. Die Eigenwerte sind $\lambda_{1/2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.00770639$ und der erste Lyapunovkoeffizient lautet $l_1 = 3.00063 \cdot 10^9$. An $R_o = 15054.4703$ befindet sich ein weiterer Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1/2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.00440402$ und $l_1 = 14625.1$. Dort verschwinden die periodischen Lösungen und der Gleichgewichtsast wird wieder stabil (- stabil, - instabil). Unten: Der intrakranielle Druck ist gegen die Zeit aufgetragen. Es wurde von 0 bis 300000 integriert und parallel R_o linear von 5000 auf 21000 erhöht.

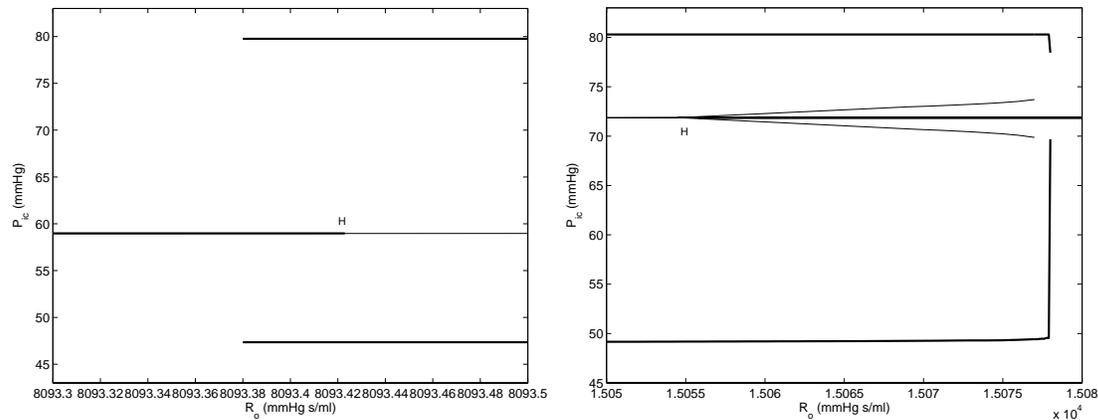


Abbildung 36: Links: Situation am Hopfpunkt an $R_o = 8093.4224$: Es zweigen instabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast, welcher die Stabilität verliert, ab. Diese konnten aus numerischen Gründen nicht berechnet werden. Rechts: Situation am Hopfpunkt an $R_o = 15054.4703$: Auch hier zweigen instabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast ab und dieser wird instabil (- stabil, - instabil). Weiterhin sind zwar in der Nähe beider Hopfpunkte jeweils die stabilen periodischen Orbits gegeben, aber die Limitpunkte, an denen der Ast der periodischen Lösungen die Stabilität wechselt, konnten nicht berechnet werden. Das bistabile Gebiet am Hopfpunkt an $R_o = 8093.4224$ ist wesentlich kleiner, als das zum Hopfpunkt an $R_o = 15054.4703$ gehörige.

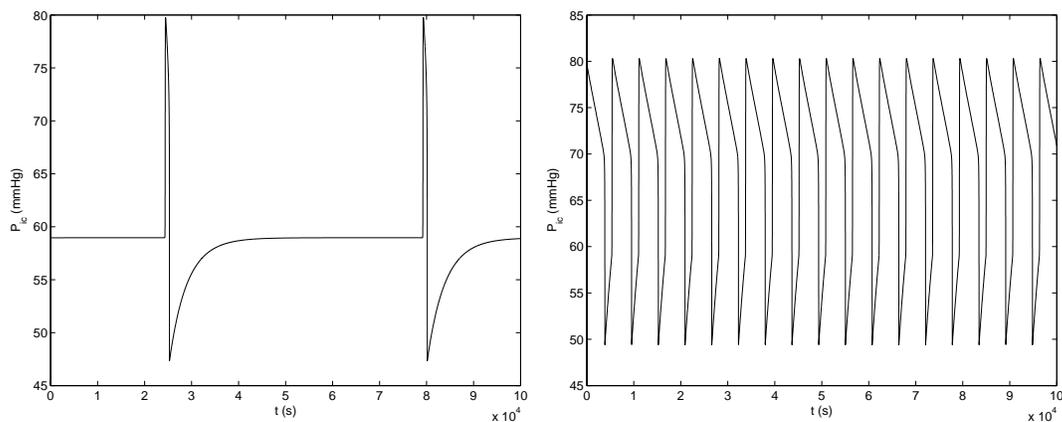


Abbildung 37: Links: Periodische Lösung für $R_o = 8093.38$. Die restlichen Parameter besitzen die basalen Werte. Rechts: Periodische Lösung für $R_o = 15077.8$. Man sieht einen deutlichen Unterschied in der Form der Wellen. Weiterhin wird die Frequenz der Wellen für höhere Parameterwerte von R_o größer (Lösungen nach Einpendeln). Die Steifheit der periodischen Lösungen erklärt die numerischen Schwierigkeiten ihrer Fortsetzung (siehe Abbildung 36).

Die Fortsetzung des gefundenen Hopfpunktes an $R_o = 15054.4703$ gegen den Parameter k_E , der ein Maß für die intrakranielle Compliance ist, ist in Abbildung 38 zu sehen. Eine Vergrößerung des Reabsorptionswiderstandes R_o von 16200 auf 16700 hat einen sehr starken Anstieg von k_E von etwa 0.3 auf ungefähr 12 zur Folge. D.h. um bei einer Vergrößerung des Widerstandes R_o weiterhin oszillatorisches Verhalten beobachten zu können, muß der Parameter k_E sehr stark vergrößert und damit die intrakranielle Compliance verkleinert werden.

Setzt man den Hopfpunkt an $R_o = 15054.4703$ gegen die NO Produktionsrate q_{NO} fort, so erhält man die Hopfkurve rechts in Abbildung 38. An $R_o = 33.6097$ und $q_{NO} = 488.524$ befindet sich ein verallgemeinerter Hopfpunkt, an dem sich die Stabilität der an den Hopfpunkten abzweigenden periodischen Lösungen ändert.

Für hohe Werte von R_o reicht zum Entstehen von Oszillationen im System bereits eine geringe Menge an Stickstoffmonoxid aus. Bei einem NO Produktionswert von über 497 existieren auch bei kleinen Widerstandswerten keine periodischen Lösungen.

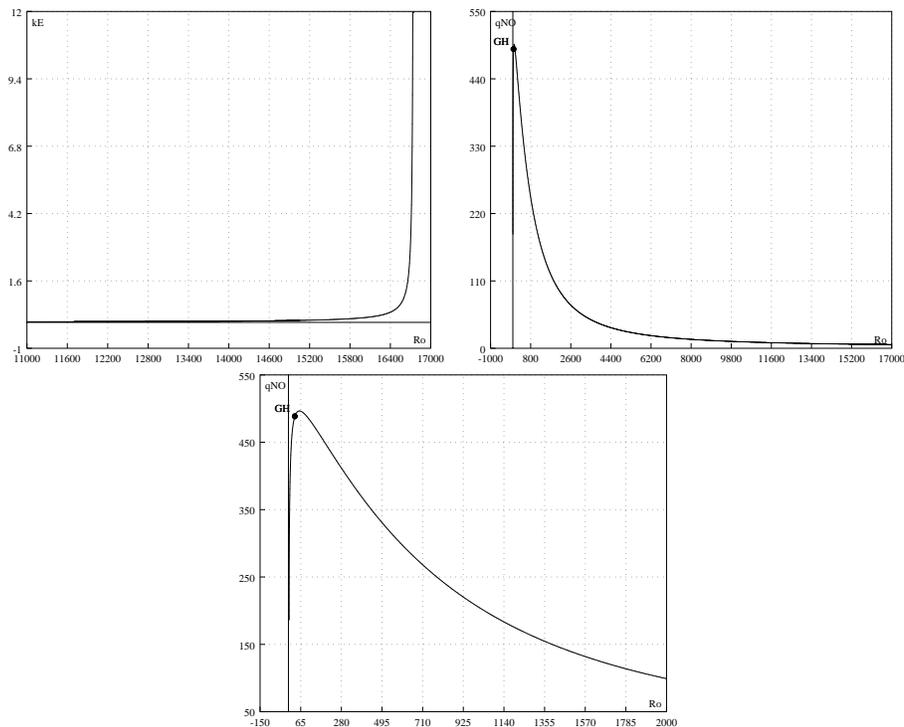


Abbildung 38: Links oben: Fortsetzung des Hopfpunktes an $R_o = 15054.4703$. Die Parameter R_o und k_E sind gegeneinander aufgetragen. Rechts oben: Fortsetzung des Hopfpunktes an $R_o = 15054.4703$. Die Parameter R_o und q_{NO} sind gegeneinander aufgetragen. An $R_o = 33.6097$ und $q_{NO} = 488.524$ befindet sich ein verallgemeinerter Hopfpunkt. Die Fortsetzung der Hopfkurve an $q_{NO} \approx 182$ und $R_o \approx 4$ ist aus numerischen Gründen nicht möglich. Für Werte der Parameter q_{NO} und R_o , die sich innerhalb der Hopfkurve befinden, existieren periodischen Lösungen. Die Hopfkurven aus diesen Abbildungen sind über das gesamte Parameterintervall stabil. Unten: Vergrößerung des Parameterdiagramms von rechts oben.

Die Fortsetzung der Hopfkurve an $R_o = 15054.4703$ gegen den arteriellen CO_2 Partialdruck P_{aCO_2} ist in Abbildung 39 zu sehen. Bei hohen Werten des Widerstandes R_o genügt bereits eine geringe Konzentration an CO_2 im Blut, um oszillatorisches Verhalten zu erzeugen. Für P_{aCO_2} -Werte größer als 585 existieren allerdings auch für kleine Werte von R_o keine periodischen Lösungen.

Auffällig ist hier ebenfalls das P_{aCO_2} -Intervall, in dem sich für jeweils einen Wert von P_{aCO_2} mehrere Hopfpunkte für unterschiedliche Werte von R_o befinden. Weiterhin findet ein mehrmaliger Wechsel der Stabilität der an den Hopfpunkten abzweigenden periodischen Lösungen statt, denn es befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte an $R_o = 32.8949$ und $P_{aCO_2} = 578.002$, an $R_o = 6991.789$ und $P_{aCO_2} = 68.37817$, an $R_o = 8616.24$ und $P_{aCO_2} = 47.8594$, an $R_o = 9746.61$ und $P_{aCO_2} = 47.0013$, sowie an $R_o = 14164.79$ und $P_{aCO_2} = 55.11835$.

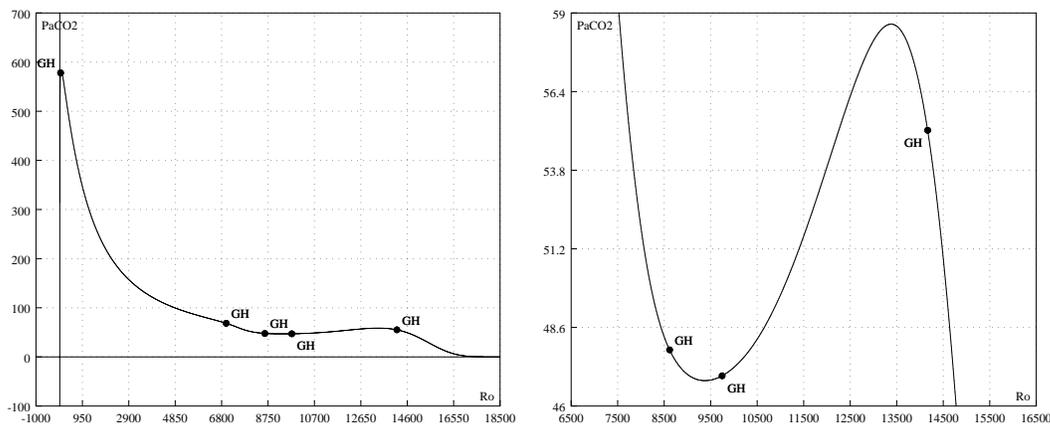


Abbildung 39: Links: Fortsetzung des Hopfpunktes an $R_o = 15054.4703$. Die Parameter R_o und P_{aCO_2} sind gegeneinander aufgetragen. An $R_o = 32.8949$ und $P_{aCO_2} = 578.002$, an $R_o = 6991.789$ und $P_{aCO_2} = 68.37817$, an $R_o = 8616.24$ und $P_{aCO_2} = 47.8594$, an $R_o = 9746.61$ und $P_{aCO_2} = 47.0013$, sowie an $R_o = 14164.79$ und $P_{aCO_2} = 55.11835$ befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte. Die Hopfkurve konnte an $P_{aCO_2} \approx 313$ und $R_o \approx 4$ aus numerischen Gründen nicht weiter fortgesetzt werden. Für Werte der Parameter P_{aCO_2} und R_o , die innerhalb der Kurve liegen existieren periodische Lösungen. Rechts: Vergrößerung des lokalen Maximums und Minimums der Hopfkurve.

Für $P_{aCO_2} = 50$ befindet sich an $R_o = 5771.89$ ein Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.00908198$ und dem ersten Lyapunovkoeffizienten $l_1 = 2.07771 \cdot 10^9$. Die Stabilität der Gleichgewichtskurve geht verloren und periodische Lösungen entstehen. Der erste Lyapunovkoeffizient ist positiv, deshalb liegt eine subkritische Hopfbifurkation vor.

An $R_o = 8206.54$ wird die Gleichgewichtskurve wieder stabil und die periodischen Lösungen verschwinden, denn dort befindet sich ein zweiter Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0211884$ und $l_1 = -81.0316$. Der erste Lyapunovkoeffizient ist negativ, d.h. es liegt hier eine superkritische Hopfbifurkation vor, an der stabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast abzweigen.

Ein dritter Hopfpunkt liegt an $R_o = 11093.0$ mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega =$

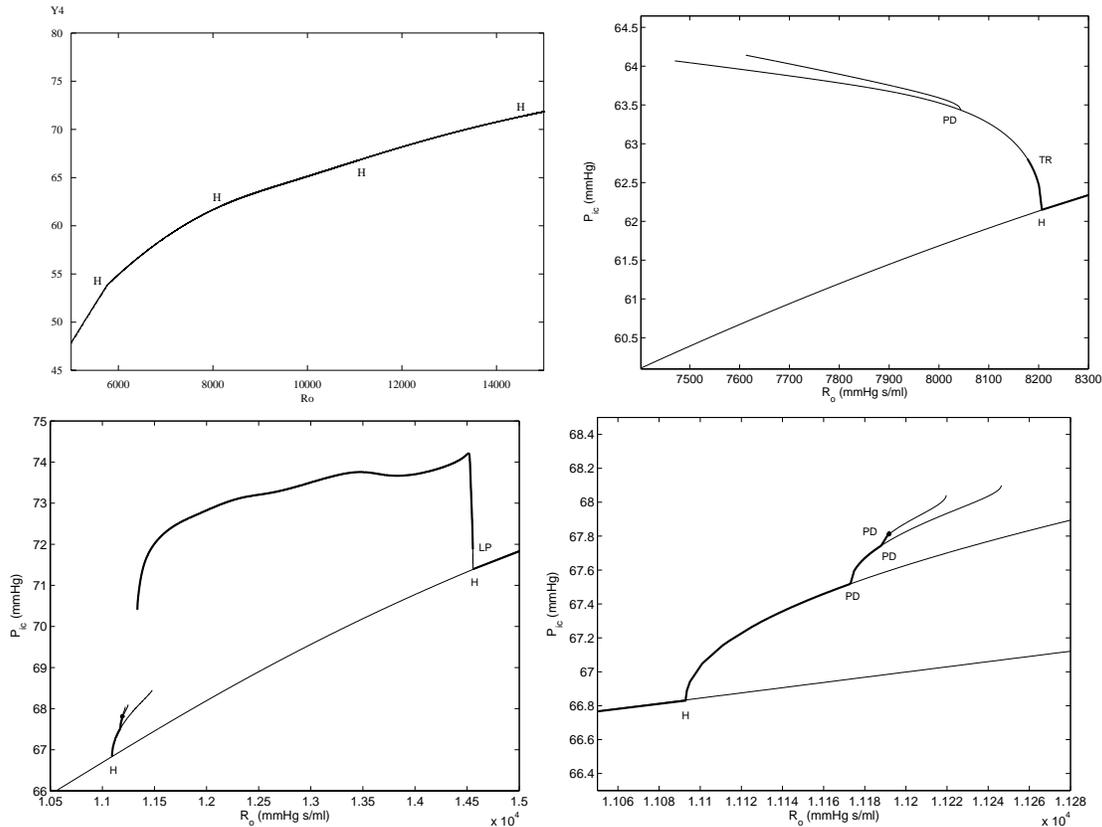


Abbildung 40: Oben links: Gleichgewichtskurve, welche die Abhängigkeit des intrakraniellen Druckes von R_o im Falle $P_{aCO_2} = 50$ beschreibt. An $R_o = 5771.89, 8206.54, 11093.0$ und 14556.4 befinden sich Hopfpunkte (H). Oben rechts: Am Hopfpunkt an $R_o = 8206.54$ zweigen stabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast ab. Diese verlieren an der Torus Bifurkation (TR) an $R_o = 8177.796$ ihre Stabilität. Weiterhin befindet sich an $R_o = 8044.2$ eine Periodenverdopplung (PD). Die dort abzweigenden periodischen Lösungen sind ebenfalls instabil. Unten links: Am Hopfpunkt an $R_o = 14556.4$ entstehen instabile periodischen Lösungen, welche am Limitpunkt (LP) an $R_o = 14557.9$ stabil werden. Unten rechts: Vergrößerung der Situation am Hopfpunkt an $R_o = 11093.0$, an dem stabile periodische Lösungen entstehen. An $R_o = 11173$, sowie an $R_o = 11188$ und an $R_o = 11191.77$ befinden sich Periodenverdopplungen (PD), an denen jeweils die periodische Lösung die Stabilität verliert (- stabil, - instabil).

0.00886129 und dem ersten Lyapunovkoeffizienten $l_1 = -2355.74$. Da es sich wegen $l_1 < 0$ um eine superkritische Hopfbifurkation handelt, zweigen von der Gleichgewichtskurve, die instabil wird, stabile periodische Lösungen ab.

Diese periodischen Lösungen verschwinden am Hopfpunkt an $R_o = 14556.4$ mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.00459074$ und $l_1 = 4081.44$ und der Gleichgewichtsast wird wieder stabil. Da der erste Lyapunovkoeffizient positiv ist, handelt es sich um eine subkritische Hopfbifurkation an der instabile periodische Lösungen entstehen.

Dieser Stabilitätswechsel der Gleichgewichtskurve für $P_{aCO_2} = 50$ ist in Abbildung 40 oben links dargestellt. Weiterhin sind die abzweigenden periodischen Lösungen an $R_o = 8206.54$, $R_o = 11093.0$ und $R_o = 14556.4$ genauer untersucht worden. Die Fortsetzung der instabilen periodischen Lösungen an $R_o = 5771.89$ war aufgrund ihrer Steifheit nicht möglich. Man sieht in Abbildung 40 oben rechts, daß am Hopfpunkt an $R_o = 8206.54$ stabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast, der einen weichen Verlust der Stabilität erleidet, abzweigen. Diese periodischen Lösungen verlieren an der Torus Bifurkation (TR) an $R_o = 8177.796$ ihre Stabilität. Desweiteren befindet sich an $R_o = 8044.2$ eine Periodenverdopplung (PD). Die dort abzweigenden periodischen Lösungen sind ebenfalls instabil. Integriert man das System für einen Parameterwert von $R_o = 7700$, so erhält man die in Abbildung 41 gegebene Trajektorie auf dem Torus.

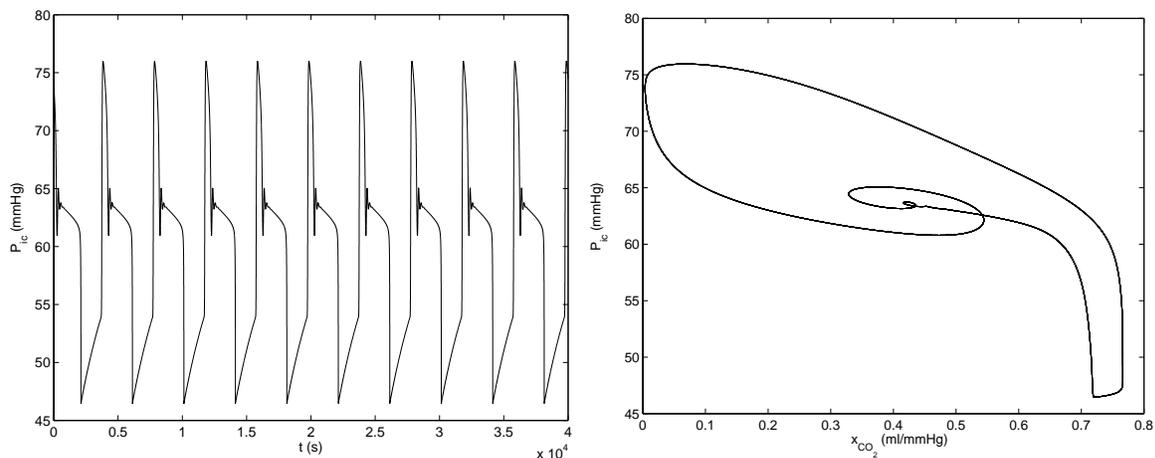


Abbildung 41: Links: Trajektorie auf dem Torus für $R_o = 7700$. Rechts: Zugehöriges Phasendiagramm.

Am Hopfpunkt an $R_o = 14556.4$ entstehen instabile periodischen Lösungen, welche am Limitpunkt (LP) an $R_o = 14557.9$ stabil werden (siehe Abbildung 40 unten links, es liegt hier ein harter Stabilitätsverlust der Gleichgewichtskurve vor). Eine Vergrößerung der Situation am Hopfpunkt an $R_o = 11093.0$, an dem stabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast, der einen weichen Verlust der Stabilität erleidet, abzweigen, ist in Abbildung 40 unten rechts gezeigt. Es konnten drei Periodenverdopplungen (PD), an denen jeweils die periodische Lösung die Stabilität verliert, berechnet werden. Die erste befindet sich an $R_o = 11173$, die zweite an $R_o = 11188$

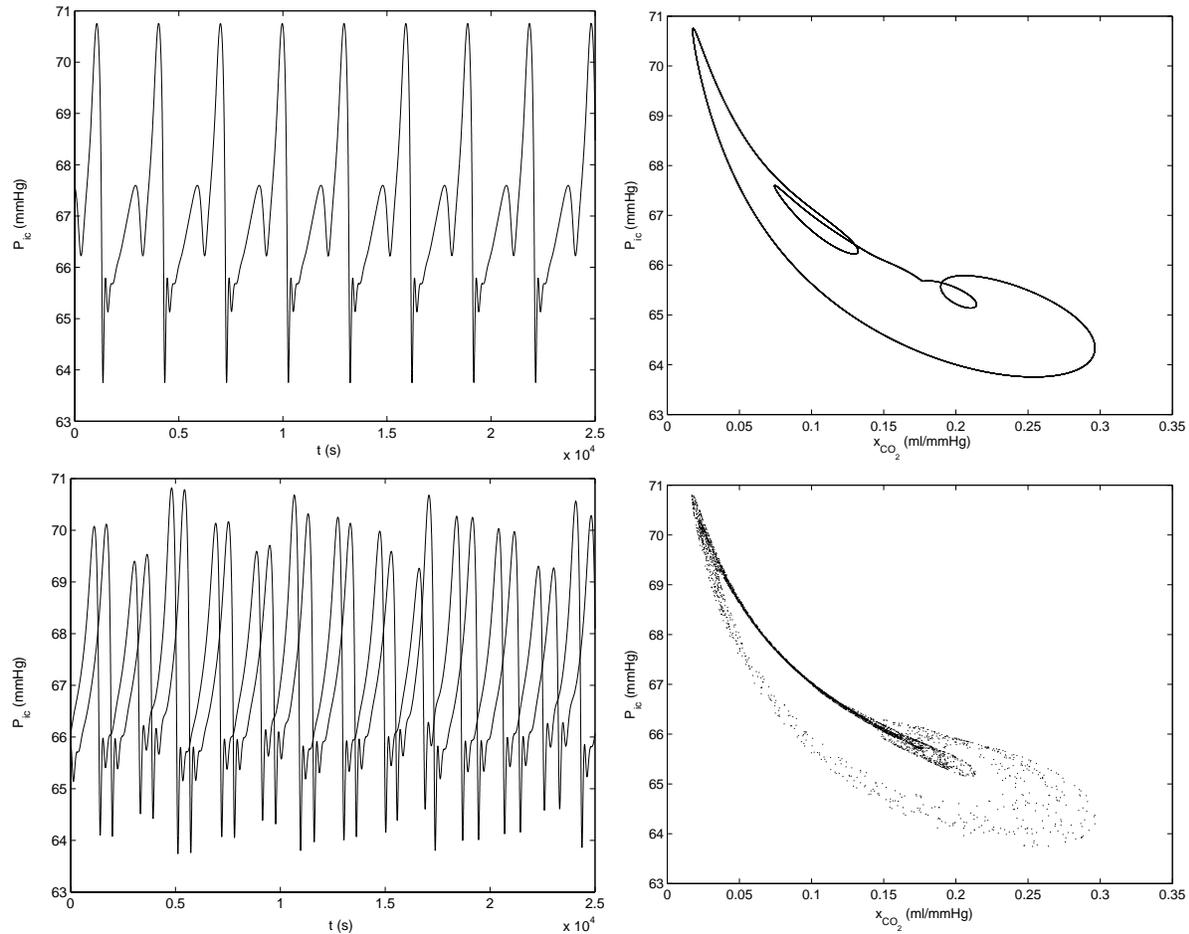


Abbildung 42: Oben links und rechts: Trajektorie des Systems für $R_o = 11270$ und zugehöriges Phasendiagramm. Man sieht, daß dieser Wert für den Parameter R_o noch eine stabile periodische Lösung liefert. Unten: Es gilt $R_o = 11333$. Links: Trajektorien für unterschiedliche Anfangswerte, wobei der zweite Anfangswert aus einer minimalen Störung des ersten entstanden ist. Es liegt hier eine sensitive Abhängigkeit der Anfangswerte vor. Rechts: Zugehöriges Phasendiagramm für eine der Trajektorien. Hierbei wurde das System von 0 bis 8000000 integriert und es sind 4000 Punkte im Abstand von $\Delta t = 2000$ eingezeichnet. Mit dieser Wahl des Parameters R_o zeigt das System chaotisches Verhalten.

und die dritte, an der die periodischen Lösungen aus numerischen Gründen nicht weiter fortgesetzt werden konnten, an $R_o = 11191.77$.

Es stellt sich nun die Frage, welche nichtlinearen Phänomene im Parameterbereich $R_o = 11220$ und $R_o = 11336$ existieren. Zur Klärung dieser wurde das System für unterschiedliche Werte von R_o in diesem Bereich integriert. Eine Trajektorie für $R_o = 11270$ und das zugehörige Phasendiagramm sind in Abbildung 42 oben links und rechts gezeigt. Man sieht, daß dieser Wert für den Parameter R_o noch eine stabile periodische Lösung liefert. Erhöht man allerdings den Wert von R_o auf 11333 und integriert anschließend das System für diesen Parameterwert und unterschiedliche Anfangswerte, so erhält man die Trajektorien aus Abbildung 42 unten links. Da der zweite Anfangswert als Störung des ersten Anfangswertes um 0.001 gewählt wurde, liegt hier eine sensitive Abhängigkeit der Anfangswerte vor. In Abbildung 42 unten rechts ist das zugehörige Phasendiagramm für eine der Trajektorien gezeigt. Hierbei wurde das System von 0 bis 8000000 integriert und es sind 4000 Punkte im Abstand von $\Delta t = 2000$ eingezeichnet. Die zum Parameterwert $R_o = 11333$ gehörige Trajektorie ist also chaotisch.

4.2.2 Analyse des vollen Systems Mensch

In diesem Unterabschnitt wird die Abhängigkeit des intrakraniellen Druckes von einer Ödembildung, d.h. von den Parametern R_f und R_o , unter Berücksichtigung der Veränderung des Volumens innerhalb der großen und mittleren zerebralen Arterien untersucht. Dieser Aspekt wurde in Abschnitt 4.2.1 vernachlässigt. Durch Hinzunahme der Gleichung (1.14) wird das zu untersuchende System 8 dimensional. Der Mechanismus der sympathischen Stimulation wird hier ebenfalls vernachlässigt.

Die gesamte Volumenveränderung im kraniospinalen Raum und der Blutfluß in die pialen Gefäße berechnen sich also wie in Kapitel 1:

$$\begin{aligned} \frac{dV_{ic}}{dt} &= \frac{dV_{la}}{dt} + \frac{dV_{pa}}{dt} + \frac{dV_v}{dt} + q_f - q_o, \\ q &= \frac{P_{la} - P_{pa}}{R_{pa}/2}. \end{aligned}$$

Als Bifurkationsparameter wurden die Widerstände R_o und R_f gewählt. Die zugehörigen Bifurkationsdiagramme sind in Abbildung 43 links und rechts gezeigt. Auffällig ist hierbei, daß im Vergleich zu den Ergebnissen aus Abschnitt 4.2.1 keine Hopfpunkte auf den Gleichgewichtskurven existieren und somit keine periodischen Lösungen bei Veränderung der Parameter entstehen. Die Gleichgewichtskurven sind auf dem gesamten R_o -, bzw. R_f -Intervall stabil und es sind ebenfalls keine weiteren Bifurkationen darauf vorhanden.

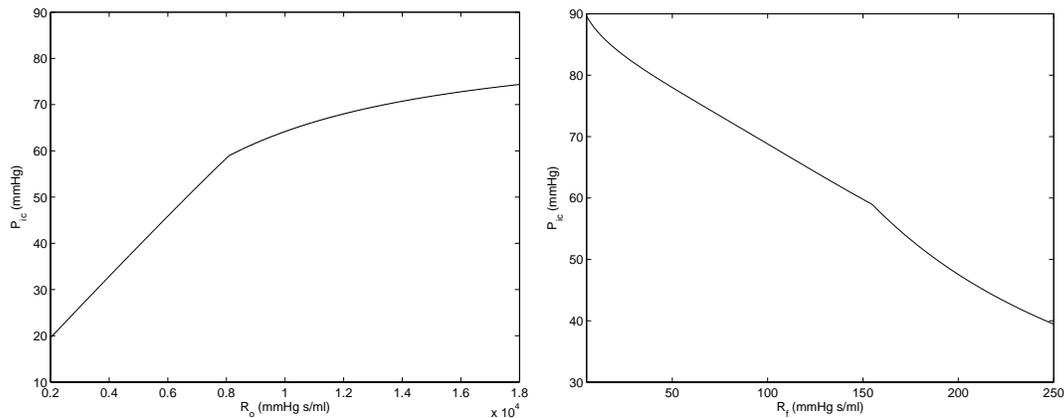


Abbildung 43: Stabile Gleichgewichtskurven des vergrößerten Systems Mensch, welche die Abhängigkeit des intrakraniellen Druckes von R_o (links) und R_f (rechts) wiedergeben. Es sind in beiden Fällen keine Hopfbifurkationen auf den Gleichgewichtskurven vorhanden. Die an $R_o \approx 8093$ und an $R_f \approx 154$ liegenden Knicke lassen sich auf Sprungstellen in den stückweise definierten Funktionen q_f , q_o , C_{pa} und C'_{pa} (siehe Gleichungen (1.26), (1.27), (1.33) und (1.34)) zurückführen.

4.2.3 Analyse des Systems Ratte

In diesem Unterabschnitt wird der Mechanismus der Ödembildung für das System Ratte aus Kapitel 2 analysiert. In Abbildung 44 ist die Abhängigkeit des intrakraniellen Druckes von den Regelungsparametern R_o und R_f gezeigt. Die Gleichgewichtskurven sind über das gesamte R_o - bzw. R_f -Intervall stabil und weisen keinerlei Bifurkationen auf.

Dieses Rattenmodell berücksichtigt ebenfalls eine Volumenveränderung innerhalb der großen und mittleren zerebralen Arterien und es entstehen hier, wie auch im vollen System Mensch (siehe Unterabschnitt 4.2.2), bei Veränderung der Parameter keine Oszillationen.

Fazit: Berücksichtigt man eine zusätzliche Volumenveränderung innerhalb des intrakraniellen Raumes, nämlich die der großen zerebralen Arterien, was einer realistischeren Beschreibung der zerebralen Hämodynamik entspricht, so bleibt das Verhalten des Systems stationär.

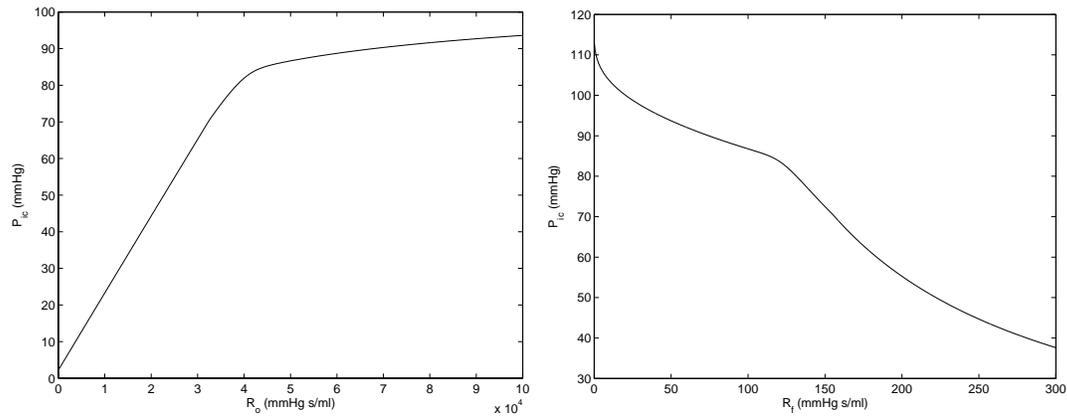


Abbildung 44: Veränderung des intrakraniellen Druckes in Abhängigkeit der Widerstände R_o (links) und R_f (rechts). Alle anderen Parameter besitzen die basalen Werte. Die Gleichgewichtskurven sind stabil und es befinden sich keine codim-1 Punkte darauf.

4.3 Autoregulation

Die Autoregulation wird in diesem Modell durch die Gleichung (1.28) beschrieben:

$$\tau_{aut} \frac{dx_{aut}}{dt} = -x_{aut} + G_{aut} \left(\frac{q - q_n}{q_n} \right),$$

wobei der zerebrale Blutfluß q kein konstanter Parameter ist, sondern von den Drücken des Systems gemäß $q = (P_{pa} - P_c)/(R_{pa}/2)$ abhängt. In diesem Abschnitt wird der pial arterielle Druck in Abhängigkeit des Autoregulationsgewinnes G_{aut} untersucht, da dieser Parameter ein Maß für die Intaktheit der Regulation ist.

4.3.1 Analyse des Systems Mensch

Berechnet man den pial arteriellen Druck in Abhängigkeit von G_{aut} unter basalen Werten aller übrigen Parameter, so erhält man das Bifurkationsdiagramm in Abbildung 45 oben. Die Gleichgewichtskurve ist über das gesamte G_{aut} -Intervall stabil und es existieren keine Bifurkationen darauf. Erhöht man den arteriellen CO_2 Partialdruck auf 100 und die NO Produktionsrate auf 20 und läßt bei Berechnung der Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes von G_{aut} alle übrigen Parameter gleich, so erhält man das Bifurkationsdiagramm in Abbildung 45 unten. Hier befindet sich an $G_{aut} = 2.84426$ ein Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0109842$ und dem ersten Lyapunovkoeffizienten $l_1 = -1.3085 \cdot 10^{11}$. Dieser ist negativ, d.h. hier liegt eine superkritische Hopfbifurkation vor, an der stabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast abzweigen.

An $G_{aut} = 2.0682$ befindet sich ein zweiter Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.00761849$ und $l_1 = 13.6734$. Da der erste Lyapunovkoeffizient positiv ist, liegt hier eine subkritische Hopfbifurkation vor. Es zweigen instabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast ab.

In Abbildung 46 oben ist eine Vergrößerung der Gleichgewichtskurve mit den darauf vorhandenen Hopfpunkten aus Abbildung 45 unten gezeigt. In Abbildung 46 unten ist der zeitliche Verlauf des pial arteriellen Druckes bei linearer Verkleinerung des Regulationsgewinnes G_{aut} von 4 auf 0 gegeben. Das Entstehen und Verschwinden der periodischen Lösungen an den Hopfpunkten ist deutlich erkennbar.

In Abbildung 47 sind die Situationen lokal um die Verzweigungspunkte dargestellt. An $G_{aut} = 2.0682$ (links) liegt eine subkritische Hopfbifurkation vor, an der instabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast, der einen harten Stabilitätsverlust erleidet, abzweigen. Betrachtet man in Abbildung 48 links die periodische Lösung für $G_{aut} = 2.0677$, so wird deutlich, daß auch hier die Steifheit der periodischen Orbits für die Probleme bei der numerischen Fortsetzung verantwortlich ist. An $G_{aut} = 2.84426$ (rechts) liegt eine superkritische Hopfbifurkation vor, an der

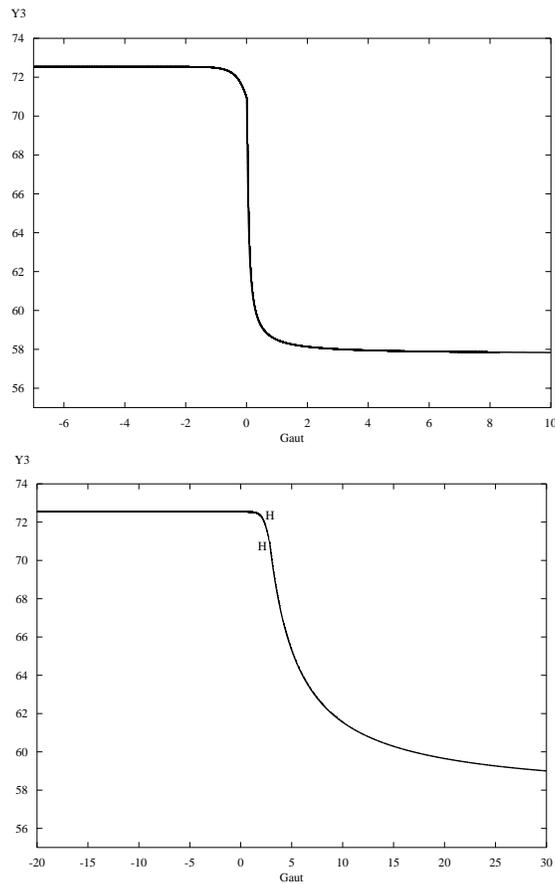


Abbildung 45: Oben: Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes vom Autoregulationsgewinn G_{aut} unter basalen Bedingungen. Die Sprungstellen in den stückweise definierten Funktionen q_f , q_o , C_{pa} und C'_{pa} (siehe Gleichungen (1.26), (1.27), (1.33) und (1.34)) sind für den Knick in der Gleichgewichtskurve an $G_{aut} \approx 0.1$ verantwortlich. Unten: Zur Untersuchung der Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes vom Autoregulationsgewinn wurde hier $P_{aCO_2} = 100$ und $q_{NO} = 20$ gesetzt. An $G_{aut} = 2.84426$ befindet sich ein erster Hopfpunkt, an dem periodische Lösungen entstehen und die Gleichgewichtskurve instabil wird. Die Eigenwerte sind $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0109842$ und $l_1 = -1.3085 \cdot 10^{11}$. An $G_{aut} = 2.0682$ befindet sich ein zweiter Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.00761849$ und $l_1 = 13.6734$, an dem die periodischen Lösungen verschwinden und der Gleichgewichtsast wieder stabil wird. (Fortsetzung des Gleichgewichtspunktes an $G_{aut} = 3$ in Richtung 0, - stabil, - instabil).

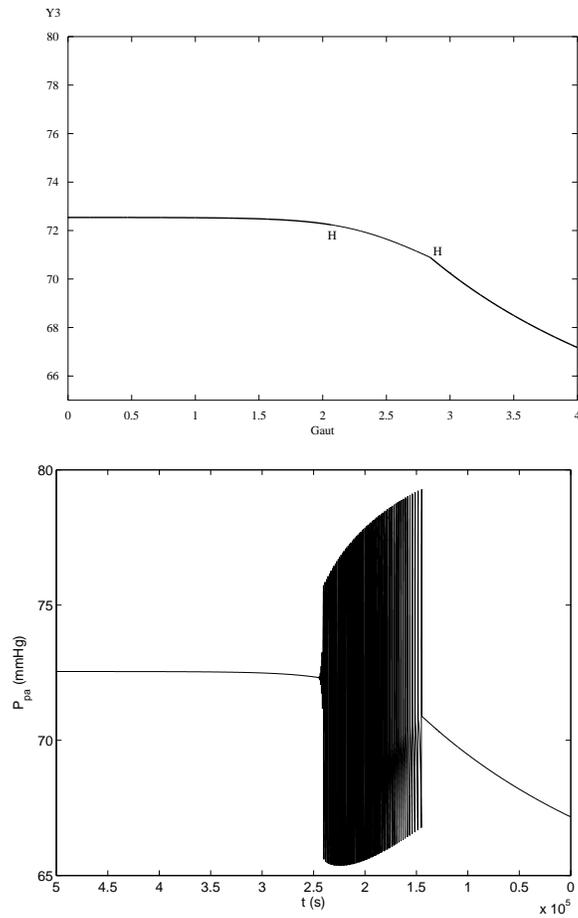


Abbildung 46: Oben: Vergrößerung des Diagramms aus Abbildung 45 unten (- stabil, - instabil). Unten: Der pial arterielle Druck ist gegen die Zeit aufgetragen. Es wurde von 0 bis 500000 integriert und parallel G_{aut} linear von 4 auf 0 verkleinert.

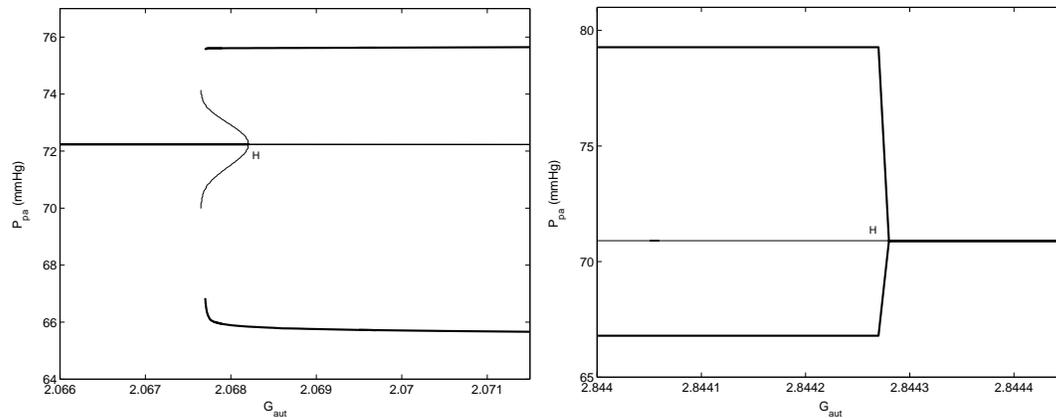


Abbildung 47: Es gilt $q_{NO} = 20$ und $P_{aCO_2} = 100$. Links: Situation am Hopfpunkt an $G_{aut} = 2.0682$. Der Gleichgewichtsast verliert an diesem Hopfpunkt die Stabilität und man sieht, daß instabile periodische Lösungen von ihm abzweigen. Diese Lösungen konnten aus numerischen Gründen nicht weiter fortgesetzt und der zugehörige Limitpunkt nicht berechnet werden. Rechts: Situation am Hopfpunkt an $G_{aut} = 2.84426$. An diesem Punkt verliert die Gleichgewichtskurve die Stabilität und stabile periodische Lösungen zweigen von ihr ab. (- stabil, - instabil).

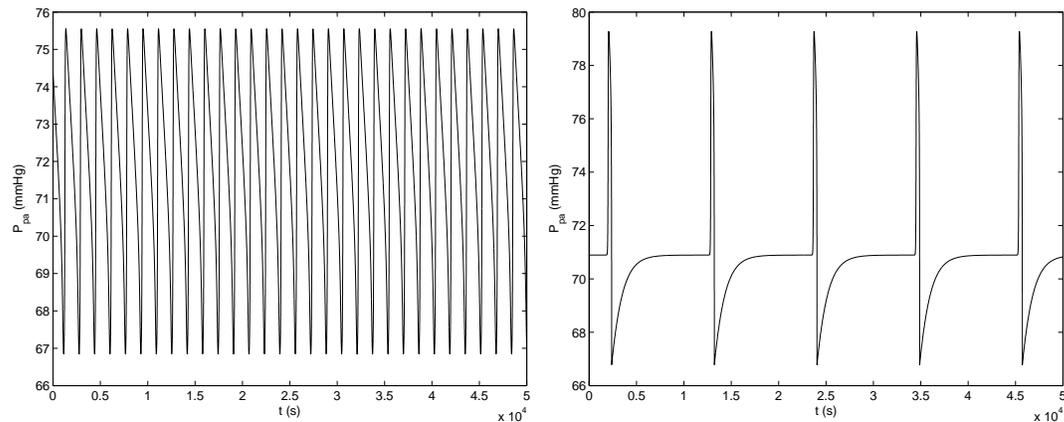


Abbildung 48: Auch hier gilt $q_{NO} = 20$ und $P_{aCO_2} = 100$. Links: Periodische Lösung für $G_{aut} = 2.0677$. Rechts: Periodische Lösung für $G_{aut} = 2.84425$. (Kurven nach Einschwingen). Die Form der Wellen ist unterschiedlich und die Frequenz erhöht sich bei Verkleinerung von G_{aut} . Weiterhin sieht man, daß diese periodischen Lösungen steif sind, was die numerischen Schwierigkeiten ihrer Fortsetzung (siehe Abbildung 47) erklärt.

stabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast abzweigen und dieser einen weichen Verlust der Stabilität erleidet. Diese stabilen periodischen Orbits sind durch Integration berechnet worden. In Abbildung 48 rechts ist eine periodische Lösung für $G_{aut} = 2.84425$ zu sehen.

Die Fortsetzung des Hopfpunktes an $G_{aut} = 2.0682$ gegen die Parameter R_f und R_o , welche den Mechanismus der Ödembildung beschreiben, ist in Abbildung 49 links und rechts zu sehen. Die gezeigten Hopfkurven sind stabil und es befindet sich jeweils ein verallgemeinerter Hopfpunkt an $G_{aut} = 2.014335$ und $R_f = 2861.47$ bzw. an $G_{aut} = 2.02577$ und $R_o = 454.719$. An diesen Verzweigungspunkten ist jeweils der erste Lyapunovkoeffizient gleich 0. D.h. die an den Hopfpunkten abzweigenden periodischen Lösungen ändern ihre Stabilität.

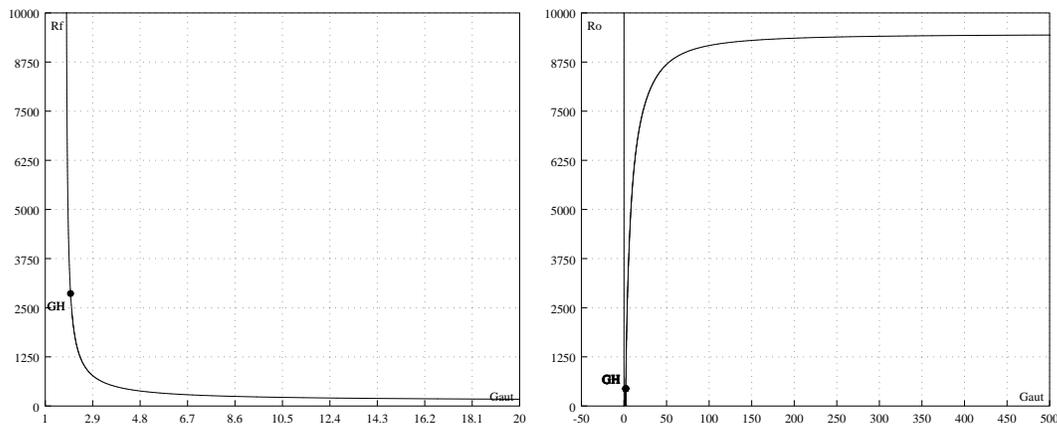


Abbildung 49: Fortsetzung des Hopfpunktes an $G_{aut} = 2.0682$ gegen den Parameter R_f (links) und R_o (rechts). Es befindet sich jeweils ein verallgemeinerter Hopfpunkt auf diesen stabilen Hopfkurven an $G_{aut} = 2.014335$ und $R_f = 2861.47$ bzw. an $G_{aut} = 2.02577$ und $R_o = 454.719$.

Setzt man den Hopfpunkt an $G_{aut} = 2.0682$ gegen den arteriellen CO_2 Partialdruck fort, so sieht man in Abbildung 50 links, daß sich an $P_{aCO_2} = 91.6104$ und $G_{aut} = 1.9587$ bzw. an $P_{aCO_2} = 47.1034$ und $G_{aut} = 1.49001$ verallgemeinerte Hopfpunkte befinden.

Dieses Phänomen beobachtet man ebenfalls bei der Fortsetzung des gegebenen Hopfpunktes gegen die NO Produktionsrate q_{NO} (Abbildung 50 rechts). Der Wechsel der Stabilität der an den Hopfpunkten abzweigenden periodischen Lösungen ist hier durch die verallgemeinerten Hopfpunkte an $G_{aut} = 1.94256$ und $q_{NO} = 17.0233$ bzw. an $G_{aut} = 1.49001$ und $q_{NO} = 5.99672$ gegeben.

Für Werte der Parameter P_{aCO_2} und G_{aut} bzw. q_{NO} und G_{aut} , die innerhalb der Hopfkurven liegen, beobachtet man oszillatorisches Verhalten im System. Für beispielsweise $q_{NO} < 6$ und $G_{aut} < 1.35$ ist das System stationär.

Untersucht man die Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes von G_{aut} wie im Falle der Ratte mit einer Herzrate von 378 Schlägen pro Minute anstatt 80 Schlägen pro Minute, so beobachtet man ein Entstehen periodischer Lösungen an $G_{aut} = 0.376337$. Für diesen verkleinerten Wert

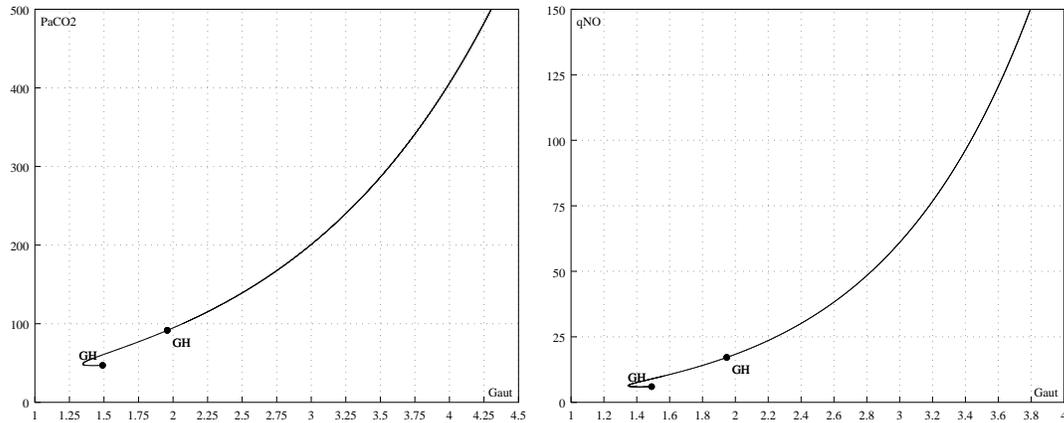


Abbildung 50: Der arterielle CO_2 Partialdruck ist links und die NO Produktionsrate rechts in Abhängigkeit des Autoregulationsgewinnes gezeigt. Es befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte auf den Hopfkurven an $P_{aCO_2} = 91.6104$ und $G_{aut} = 1.9587$, an $P_{aCO_2} = 47.1034$ und $G_{aut} = 1.49001$, bzw. an $G_{aut} = 1.94256$ und $q_{NO} = 17.0233$ und an $G_{aut} = 1.49001$ und $q_{NO} = 5.99672$. Die Hopfkurven sind an $P_{aCO_2} = 47.1034$ und $G_{aut} = 1.49001$ bzw. an $G_{aut} = 1.49001$ und $q_{NO} = 5.99672$ aus numerischen Gründen nicht weiter fortsetzbar. Die gezeigten Hopfkurven sind stabil.

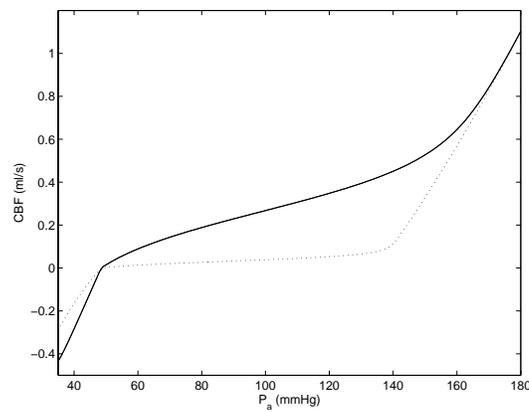


Abbildung 51: Autoregulationskurve für den basalen Wert des Regulationsgewinnes $G_{aut} = 3$ (gestrichelte Kurve) und für $G_{aut} = 0.376$ (durchgezogene Kurve). Im Falle des verminderten Regulationsgewinnes existiert kein Bereich, in dem der CBF in Abhängigkeit des arteriellen Blutdrucks relativ konstant ist.

des Regulationsgewinnes G_{aut} ist der Mechanismus der Autoregulation nicht mehr intakt (vgl. Abbildung 51).

Die Fortsetzung des Hopfpunktes an $G_{aut} = 2.0682$ gegen die Herzrate b ist in Abbildung 52 gezeigt. Es befindet sich ein verallgemeinerter Hopfpunkt an $G_{aut} = 2.46236$ und $b = 1.21094$.

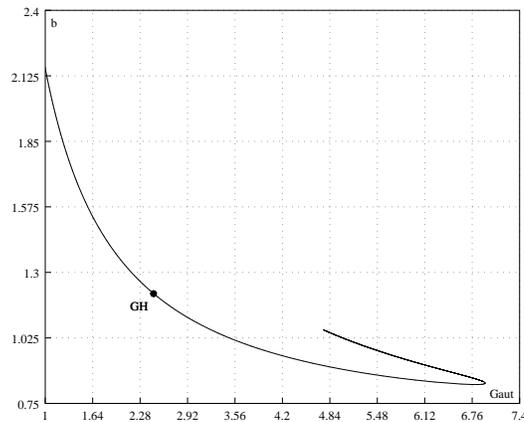


Abbildung 52: Fortsetzung des Hopfpunktes an $G_{aut} = 2.0682$ gegen die Herzrate b . Es befindet sich ein verallgemeinerter Hopfpunkt an $G_{aut} = 2.46236$ und $b = 1.21094$. Die Fortsetzung der Hopfkurve an $G_{aut} \approx 4.75$ und $b \approx 1.06$ bereitet aus numerischer Sicht Schwierigkeiten. Für Parameterwerte, die innerhalb dieser Kurve liegen, existieren periodische Lösungen.

In Abbildung 53 links wurde $k_{C_{la}}$ als zweiter Bifurkationsparameter gewählt. Dieser ist ein Maß für die Compliance der großen und mittleren zerebralen Arterien, die sich wie folgt berechnet: $C_{la} = k_{C_{la}} / (P_{la} - P_{ic})$. An $G_{aut} = 2.11523$ und $k_{C_{la}} = 79.7735$ befindet sich eine verallgemeinerte Hopfbifurkation. Die Fortsetzung der Hopfkurve an $G_{aut} \approx 2.84$ und $k_{C_{la}} \approx 115$ ist aus numerischen Gründen nicht möglich. Setzt man allerdings den entsprechenden Gleichgewichtspunkt für beliebige einzelne vorgegebene $k_{C_{la}}$ -Werte gegen den Parameter G_{aut} fort, so erhält man jeweils zwei Hopfpunkte und sieht, daß die Hopfkurve rechts sehr steil abfällt (für z.B. $k_{C_{la}} = 5$ erhält man einen zweiten Hopfpunkt an $G_{aut} = 2.84431$).

In Abbildung 53 rechts ist die Fortsetzung des Hopfpunktes an $G_{aut} = 2.0682$ gegen den Parameter k_{ven} gezeigt. Dieser ist ein Maß für die Größe der venösen Compliance, die gemäß $C_{vi} = k_{ven} / ((P_v - P_{ic}) - P_{v1})$ berechnet wird. An $G_{aut} = 2.12872$ und $k_{ven} = 25.756$ und an $G_{aut} = 2.825355$ und $k_{ven} = 135.3273$ befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte.

Setzt man den entsprechenden Gleichgewichtspunkt für beliebige einzelne vorgegebene k_{ven} -Werte gegen G_{aut} fort, so erhält man auch hier jeweils zwei Hopfpunkte und sieht, daß die Hopfkurve, die an $G_{aut} \approx 2.84$ und $k_{ven} \approx 132.3$ aus numerischen Gründen nicht weiter fortgesetzt werden konnte, rechts sehr steil abfällt (für z.B. $k_{ven} = 25$ erhält man einen zweiten Hopfpunkt an $G_{aut} = 2.84413$).

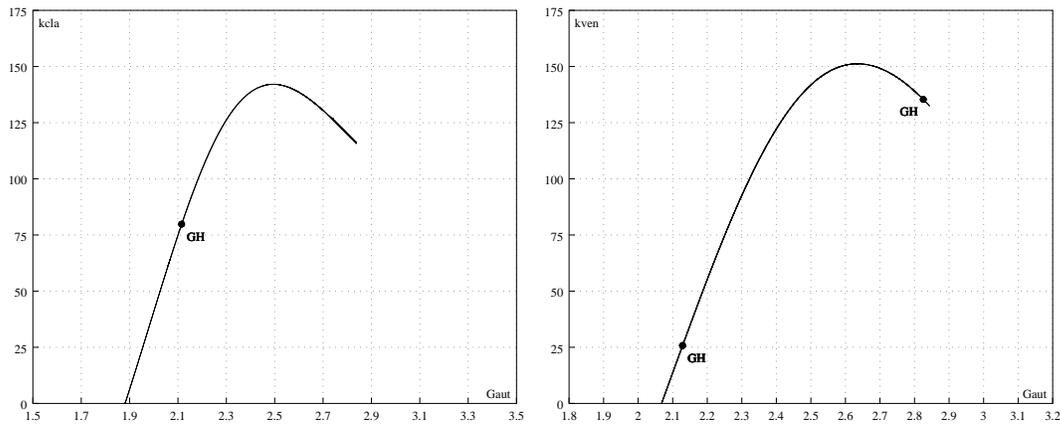


Abbildung 53: Links und rechts: Fortsetzung des Hopfpunktes an $G_{aut} = 2.0682$ gegen den Parameter k_{cla} bzw. k_{ven} . An $G_{aut} = 2.11523$ und $k_{C_{la}} = 79.7735$ bzw. $G_{aut} = 2.12872$ und $k_{ven} = 25.756$ und an $G_{aut} = 2.825355$ und $k_{ven} = 135.3273$ befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte. Für Werte der Parameter, die sich innerhalb dieser Hopfkurven befinden, existieren periodische Lösungen. Die Fortsetzung der Hopfkurven an $G_{aut} \approx 2.84$ und $k_{C_{la}} \approx 115$ bzw. $G_{aut} \approx 2.84$ und $k_{ven} \approx 132.3$ ist jeweils aus numerischen Gründen nicht möglich. Alle gezeigten Hopfkurven sind über das gesamte G_{aut} -Intervall stabil.

4.3.2 Analyse des Systems Ratte

Untersucht man die Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes der Ratte vom Autoregulationsgewinn unter basalen Bedingungen, so erhält man die linke Kurve aus Abbildung 54. Diese Gleichgewichtskurve ist wie im Falle des Menschen über das gesamte G_{aut} -Intervall stabil und es befinden sich keine Bifurkationspunkte darauf.

Erhöht man den arteriellen CO_2 Partialdruck wie im Falle des Menschen in Unterabschnitt 4.3.1 um das 2.5-fache, und die NO Produktionsrate um das 2.94-fache und berechnet in diesem Fall die Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes vom Regulationsgewinn, so erhält man die Gleichgewichtskurve rechts in Abbildung 54. Auch diese ist stabil und es befinden sich keine Verzweigungspunkte, insbesondere keine Hopfpunkte, darauf.

Fazit: Vergleicht man die Ergebnisse der Analyse des Systems Ratte aus diesem Unterabschnitt mit denen des Systems Mensch aus Unterabschnitt 4.3.1, so sieht man, daß die Systeme unterschiedliche nichtlineare Phänomene aufweisen, obwohl die Modellgleichungen für die Autoregulation in beiden Systemen strukturell gleich sind. Das Rattenmodell ist im Vergleich zum Modell Mensch, in dem ein Entstehen und Verschwinden periodischer Lösungen in dem Mechanismus der Autoregulation beobachtet wird, stationär.

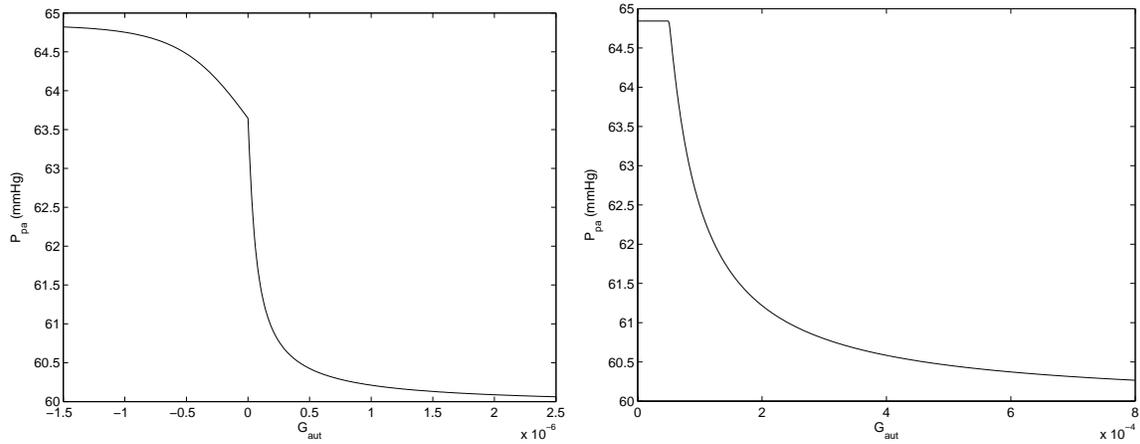


Abbildung 54: Links: Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes der Ratte vom Autoregulationsgewinn unter basalen Bedingungen. Der Knick an $G_{aut} \approx 0.05$ läßt sich auf Sprungstellen in den stückweise definierten Funktionen q_f , q_o , C_{pa} und C'_{pa} (siehe Gleichungen (1.26), (1.27), (1.33) und (1.34)) zurückführen. Rechts: Addiert man einen zusätzlichen Parameter f zur Gleichung (2.6), so erhält man bei Änderung dieses Parameters eine Veränderung der NO Produktionsrate in Abhängigkeit des arteriellen CO_2 Partialdruckes. Hier gilt nun $P_{aCO_2} = 82.5$ und $f = 84$, was etwa einer 2.94-fachen Erhöhung der NO Produktionsrate entspricht. Die Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes vom Autoregulationsgewinn ist gezeigt. In beiden Fällen ist die Gleichgewichtskurve über das gesamte G_{aut} -Intervall stabil und es befinden sich keine $\text{codim}-1$ Punkte darauf.

4.4 CO_2 Reaktivität

Die CO_2 Reaktivität wird in dem Modell durch die Gleichung (1.30) beschrieben:

$$\tau_{CO_2} \frac{dx_{CO_2}}{dt} = -x_{CO_2} + G_{CO_2} A_{CO_2} \log_{10} \left(\frac{P_{aCO_2}}{P_{aCO_2n}} \right).$$

In diesem Abschnitt wird der pial arterielle Druck in Abhängigkeit des arteriellen CO_2 Partialdruckes P_{aCO_2} untersucht, da dieser als Input der Regulation dient.

4.4.1 Analyse des Systems Mensch

Als Bifurkationsparameter wurde hier P_{aCO_2} gewählt. Das zugehörige Bifurkationsdiagramm ist in Abbildung 55 oben gezeigt. An $P_{aCO_2} = 214.114222$ befindet sich ein erster Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0135925$ und dem ersten Lyapunovkoeffizienten $l_1 = -8.81296 \cdot 10^{10}$. Da der Lyapunovkoeffizient negativ ist, handelt es sich um eine superkritische Hopfbifurkation. Der Gleichgewichtsast verliert an diesem Punkt die Stabilität und es zweigen stabile periodische Lösungen von ihm ab. An $P_{aCO_2} = 394.1046$ befindet sich ein zweiter Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.00742405$ und $l_1 = 85.951$. Die periodischen Lösungen verschwinden an diesem Punkt und die Gleichgewichtskurve wird wieder stabil. Wegen $l_1 > 0$ handelt es sich um eine subkritische Hopfbifurkation an der instabile periodische Lösungen entstehen.

In Abbildung 55 unten ist der zeitliche Verlauf des pial arteriellen Druckes bei linearer Erhöhung von P_{aCO_2} von 170 auf 440 gezeigt. Das Entstehen und Verschwinden der periodischen Lösungen an den Hopfpunkten ist deutlich erkennbar.

In Abbildung 56 sind die Situationen lokal um die Verzweigungspunkte an $P_{aCO_2} = 214.114222$ (links) und $P_{aCO_2} = 394.1046$ (rechts) dargestellt. An $P_{aCO_2} = 214.114222$ liegt eine superkritische Hopfbifurkation vor, an der stabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast abzweigen und dieser einen weichen Stabilitätsverlust erleidet. Die stabilen periodischen Orbits sind hier durch Integration berechnet worden. In Abbildung 57 links ist eine periodische Lösung für $P_{aCO_2} = 214.1142222$ zu sehen. An $P_{aCO_2} = 394.1046$ liegt eine subkritische Hopfbifurkation vor, an der instabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast abzweigen. Man sieht, daß dieser einen harten Verlust der Stabilität erleidet. In Abbildung 57 rechts ist eine periodische Lösung für $P_{aCO_2} = 394.87$ gezeigt.

Das oszillatorische Verhalten, das hier in Abhängigkeit des Parameters P_{aCO_2} auftritt, befindet sich außerhalb des physiologisch sinnvollen Bereichs. Werte des arteriellen CO_2 Partialdruckes von über 120 werden selten im menschlichen Gehirn beobachtet. Im Folgenden wird untersucht, unter welchen Bedingungen, d.h. durch Änderung welcher Parameter, sich die periodischen Lösungen in einen Parameterbereich von P_{aCO_2} von 40 bis etwa 100 verschieben.

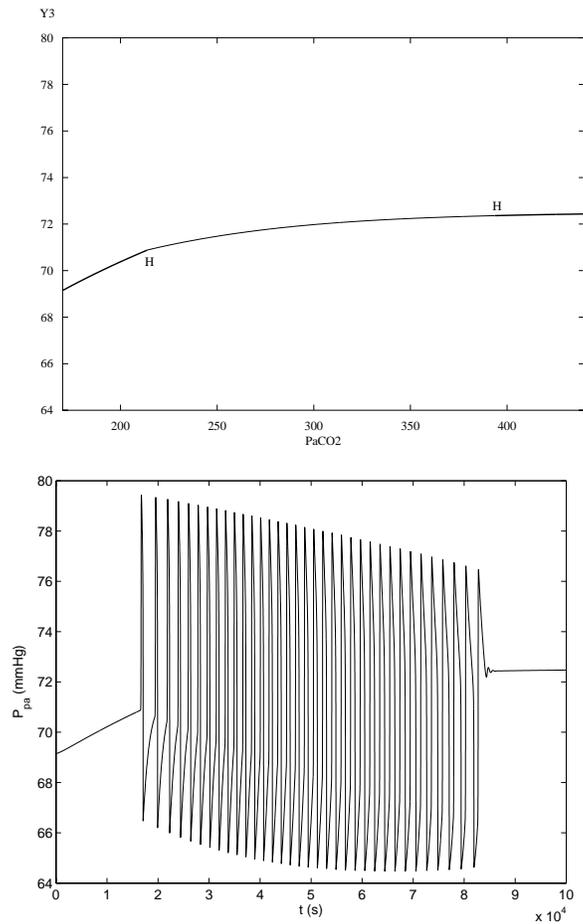


Abbildung 55: Oben: Bifurkationsdiagramm, welches die Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes vom arteriellen CO₂ Partialdruck wiedergibt. An $P_{aCO_2} = 214.114222$ befindet sich ein erster Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0135925$ und dem ersten Lyapunovkoeffizienten $l_1 = -8.81296 \cdot 10^{10}$. Die Stabilität des Gleichgewichtszweiges geht verloren und es entstehen periodische Lösungen. An $P_{aCO_2} = 394.1046$ befindet sich ein zweiter Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.00742405$ und $l_1 = 85.951$. Die periodischen Lösungen verschwinden an diesem Punkt und die Gleichgewichtskurve wird wieder stabil (- stabil, - instabil). Unten: Der pial arterielle Druck ist gegen die Zeit aufgetragen. Es wurde von 0 bis 100000 integriert und parallel P_{aCO_2} linear von 170 auf 440 erhöht.

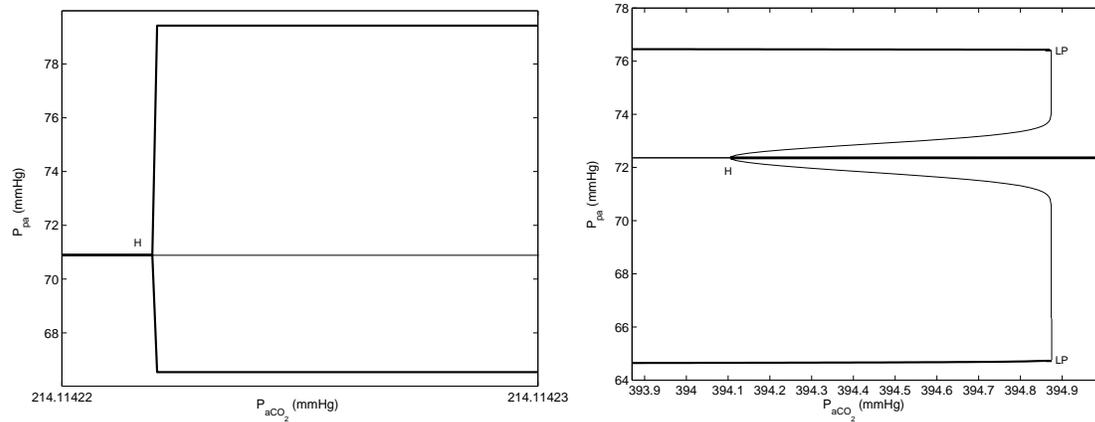


Abbildung 56: Links: Situation am Hopfbogenpunkt an $P_{aCO_2} = 214.114222$. Die Gleichgewichtskurve verliert an diesem Punkt die Stabilität und man sieht, daß stabile periodische Lösungen von ihr abzweigen. Rechts: Situation am Hopfbogenpunkt an $P_{aCO_2} = 394.1046$. An diesem Punkt verliert der Gleichgewichtsast die Stabilität und instabile periodische Lösungen zweigen von ihm ab. Diese instabilen periodischen Lösungen werden am Limitpunkt (LP) an $P_{aCO_2} = 394.874$ wieder stabil (- stabil, - instabil).

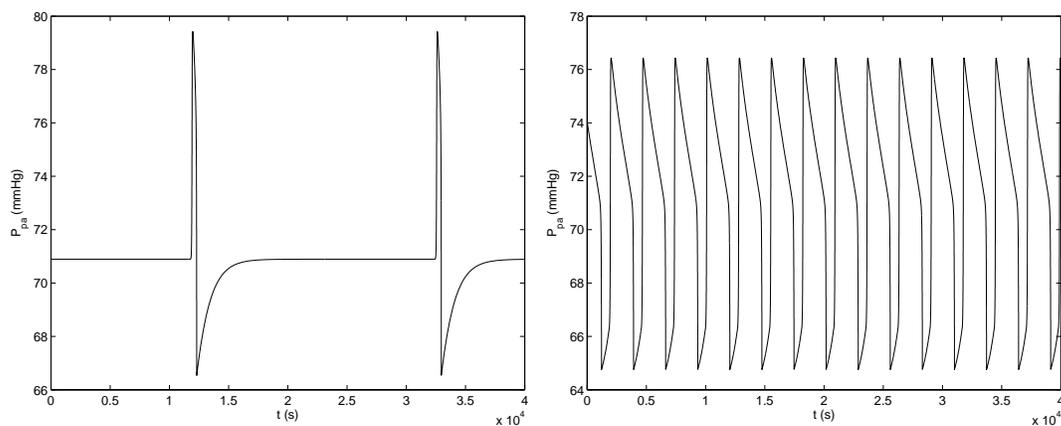


Abbildung 57: Links: Periodische Lösung für $P_{aCO_2} = 214.114222$. Rechts: Periodische Lösung für $P_{aCO_2} = 394.87$ mmHg (Kurven nach Einschwingen). Die Form der Wellen ist unterschiedlich und die Frequenz erhöht sich bei Vergrößerung von P_{aCO_2} . Weiterhin sieht man, daß diese periodischen Lösungen steif sind.

Abbildung 58 zeigt die Fortsetzung des Hopfpunktes an $P_{aCO_2} = 394.1046$ gegen die NO Produktionsrate q_{NO} . Dieser Parameter dient als Input für den NO Mechanismus. Für $P_{aCO_2} \rightarrow \infty$ gilt $q_{NO} \rightarrow 0$ und für $P_{aCO_2} \rightarrow 0$ gilt $q_{NO} \rightarrow \infty$. Eine Vergrößerung der NO Produktion liefert also eine Verschiebung der vom Parameter P_{aCO_2} abhängigen Oszillationen in einen physiologisch sinnvollen Bereich ($P_{aCO_2} < 100$).

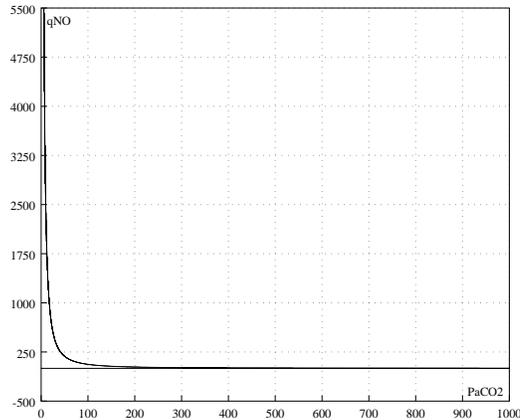


Abbildung 58: Fortsetzung des Hopfpunktes an $P_{aCO_2} = 394.1046$. Die Parameter P_{aCO_2} und q_{NO} sind gegeneinander aufgetragen. Die Hopfkurve ist über das gesamte P_{aCO_2} -Intervall stabil und es befinden sich keine Bifurkationspunkte darauf.

In Abbildung 59 ist die Fortsetzung des Hopfpunktes an $P_{aCO_2} = 394.1046$ gegen den Widerstand R_f der Ödembildung gezeigt. Am verallgemeinerten Hopfpunkt an $P_{aCO_2} = 122.886$ und $R_f = 453.329$ ändern die an den Hopfpunkten abzweigenden periodischen Lösungen ihre Stabilität, da dort der erste Lyapunovkoeffizient gleich 0 ist. Für Werte der Parameter P_{aCO_2} und R_f , die innerhalb der Hopfkurve liegen, beobachtet man oszillatorisches Verhalten im System. Auch hier werden die periodischen Lösungen erst durch Verkleinerung des Widerstandes R_f , d.h. erhöhtem Wasserfluß in den kraniospinalen Raum, in einen physiologisch sinnvollen P_{aCO_2} -Bereich von etwa 94 bis 100 verschoben.

Die Fortsetzung des arteriellen CO_2 Partialdruckes gegen den Reabsorptionswiderstand R_o ist in Abbildung 60 gezeigt. Rechts in dieser Abbildung ist der interessante P_{aCO_2} -Bereich noch einmal vergrößert dargestellt. Sowohl an $P_{aCO_2} = 96.0295$ und $R_o = 2380.24$ als auch an $P_{aCO_2} = 101.584$ und $R_o = 3168.17$ und an $P_{aCO_2} = 532.1577$ und $R_o = 70.76279$ befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte.

Die Hopfkurve endet nicht an $P_{aCO_2} \approx 329.73$ und $R_o \approx 8.307$ bzw. an $P_{aCO_2} = 96.0295$ und $R_o = 2380.24$, sondern ist geschlossen. Sie konnte aufgrund numerischer Schwierigkeiten nicht weiter berechnet werden. Setzt man allerdings den entsprechenden Gleichgewichtspunkt für beliebige einzelne vorgegebene R_o -Werte gegen den Parameter P_{aCO_2} fort, so erhält man jeweils zwei Hopfpunkte und sieht, daß sich die Hopfkurve schließt (für z.B. $R_o = 1500$ erhält man einen Hopfpunkt an $P_{aCO_2} = 129.8$ und einen an 221.564 , für $R_o = 1000$ erhält man Hopfpunkte an

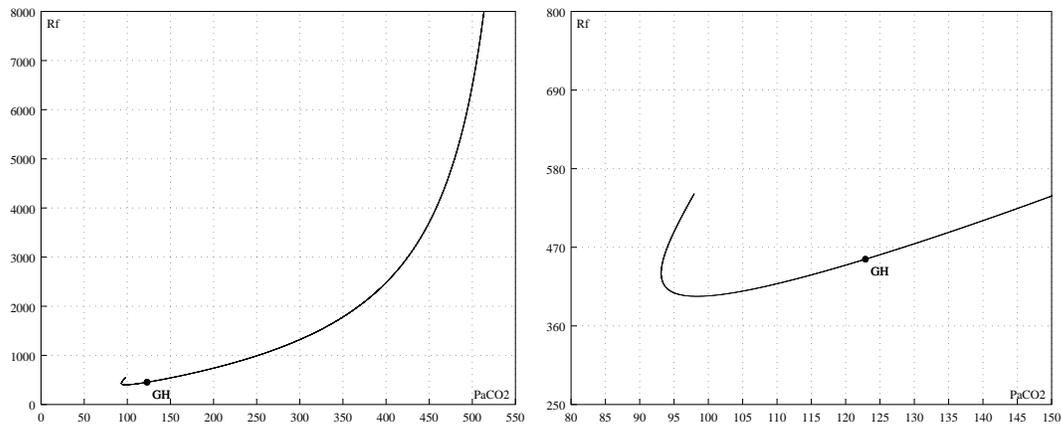


Abbildung 59: Links: Fortsetzung des Hopfpunktes an $P_{aCO_2} = 394.1046$. Die Parameter P_{aCO_2} und R_f sind gegeneinander aufgetragen. An $P_{aCO_2} = 122.886$ und $R_f = 453.329$ befindet sich eine verallgemeinerte Hopfbifurkation. Die Fortsetzung der Hopfkurve an $P_{aCO_2} \approx 98.38$ und $R_f \approx 552.5$ ist aus numerischen Gründen nicht möglich. Sie ist über das gesamte P_{aCO_2} -Intervall stabil. Rechts: Vergrößerung des linken Diagramms.

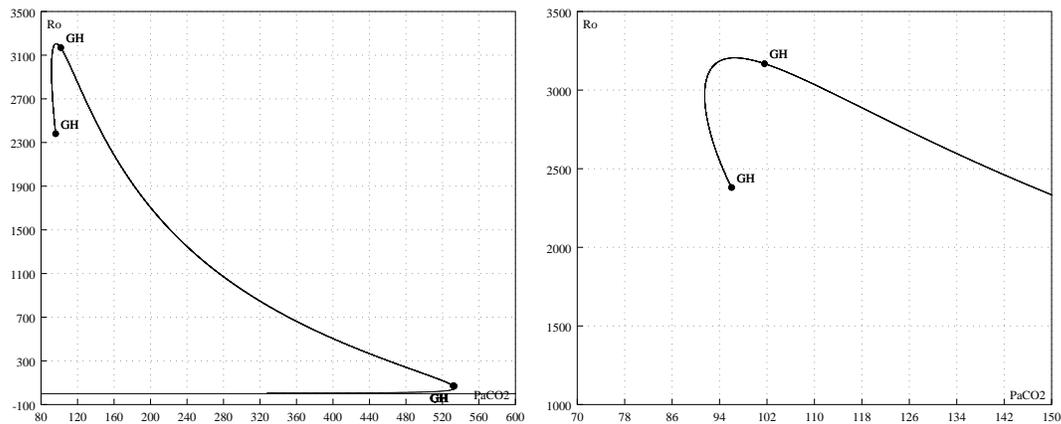


Abbildung 60: Links: Fortsetzung des Hopfpunktes an $P_{aCO_2} = 394.1046$. Die Parameter P_{aCO_2} und R_o sind gegeneinander aufgetragen. Sowohl an $P_{aCO_2} = 96.0295$ und $R_o = 2380.24$ als auch an $P_{aCO_2} = 101.584$ und $R_o = 3168.17$ und an $P_{aCO_2} = 532.1577$ und $R_o = 70.76279$ befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte. Die Fortsetzung der stabilen Hopfkurve an $P_{aCO_2} = 96.0295$ und $R_o = 2380.24$ bzw. an $P_{aCO_2} \approx 329.73$ und $R_o \approx 8.307$ ist aus numerischen Gründen nicht möglich. Rechts: Vergrößerung des linken Diagramms.

$P_{aCO_2} = 163.483$ und an $P_{aCO_2} = 291.791$, und für $R_o = 500$ erhält man einen Hopfpunkt an $P_{aCO_2} = 217.739$ und einen an 401.204).

Eine Vergrößerung des Reabsorptionswiderstandes R_o verschiebt die Oszillationen des Systems ebenfalls in einen physiologisch sinnvollen P_{aCO_2} -Bereich (< 100).

Untersucht man die Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes von P_{aCO_2} wie im Falle der Ratte mit einer Herzrate von 378 Schlägen pro Minute anstatt 80 Schlägen pro Minute, so erhält man zwar ebenfalls oszillatorische Phänomene, allerdings liegen diese sehr weit außerhalb des physiologisch sinnvollen Bereichs. Der erste Hopfpunkt befindet sich an $P_{aCO_2} = 1.35166 \cdot 10^7$ und der zweite Hopfpunkt an $P_{aCO_2} = 4.52137 \cdot 10^7$.

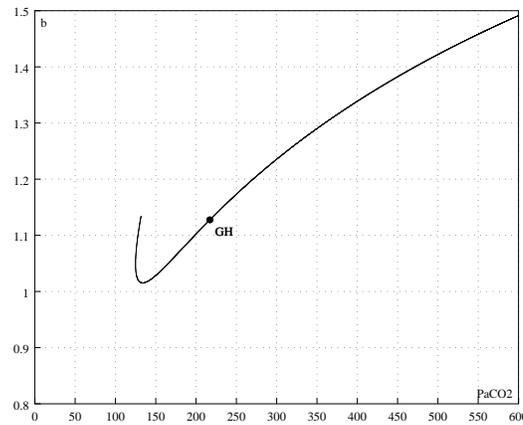


Abbildung 61: Fortsetzung des Hopfpunktes an $P_{aCO_2} = 394.1046$ gegen die Herzrate b . An $P_{aCO_2} = 217.188$ und $b = 1.12767$ befindet sich eine verallgemeinerte Hopfbifurkation. Die Fortsetzung dieser stabilen Kurve an $P_{aCO_2} \approx 131.683$ und $b \approx 1.134$ bereitete aus numerischen Gründen Schwierigkeiten.

Die Fortsetzung des Hopfpunktes an $P_{aCO_2} = 394.1046$ gegen die Herzrate b ist in Abbildung 61 gezeigt. An $P_{aCO_2} = 217.188$ und $b = 1.12767$ befindet sich ein verallgemeinerter Hopfpunkt. Weiterhin sieht man, daß eine Veränderung der Herzrate die periodischen Lösungen nicht in einen physiologisch sinnvollen P_{aCO_2} -Bereich verschiebt. Die periodischen Lösungen existieren für Werte der Parameter P_{aCO_2} und b , die innerhalb der Hopfkurve liegen.

Die Fortsetzung des Hopfpunktes an $P_{aCO_2} = 394.1046$ gegen den Parameter $k_{C_{la}}$ ist links in Abbildung 62 gezeigt. Der Parameter $k_{C_{la}}$ ist ein Maß für die Compliance der großen und mittleren zerebralen Arterien, die sich wie folgt berechnet: $C_{la} = k_{C_{la}} / (P_{la} - P_{ic})$. An $P_{aCO_2} = 215.938$ und $k_{C_{la}} = 120.991$ und an $P_{aCO_2} = 340.395$ und $k_{C_{la}} = 137.71$ befinden sich verallgemeinerte Hopfbifurkationen. Die Fortsetzung der Hopfkurve an $P_{aCO_2} = 215.938$ und $k_{C_{la}} = 120.991$ ist aus numerischen Gründen nicht möglich. Setzt man allerdings den entsprechenden Gleichgewichtspunkt für beliebige einzelne vorgegebene $k_{C_{la}}$ -Werte gegen den Parameter P_{aCO_2} fort, so erhält man jeweils zwei Hopfpunkte und sieht, daß die Hopfkurve links sehr steil abfällt (für z.B. $k_{C_{la}} = 5$ erhält man einen ersten Hopfpunkt an $P_{aCO_2} = 214.114$).

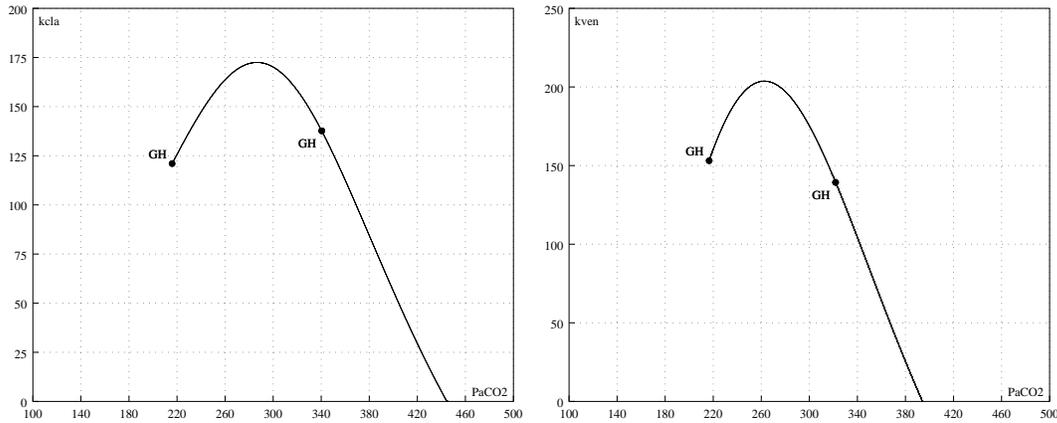


Abbildung 62: Fortsetzung des Hopfpunktes an $P_{aCO_2} = 394.1046$ gegen die Parameter k_{Cla} (links) und k_{ven} (rechts). An $P_{aCO_2} = 215.938$ und $k_{Cla} = 120.991$ und an $P_{aCO_2} = 340.395$ und $k_{Cla} = 137.71$ bzw. an $P_{aCO_2} = 216.587$ und $k_{ven} = 153.108$ und an $P_{aCO_2} = 321.881$ und $k_{ven} = 139.318$ befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte. Die Fortsetzung der Hopfkurven ist jeweils aus numerischen Gründen nicht möglich. Die gezeigten Hopfkurven sind über das gesamte P_{aCO_2} -Intervall stabil.

In Abbildung 62 rechts ist die Fortsetzung des Hopfpunktes an $P_{aCO_2} = 394.1046$ gegen den Parameter k_{ven} gegeben. Dieser Parameter ist ein Maß für die Größe der venösen Compliance, die gemäß $C_{vi} = k_{ven}/((P_v - P_{ic}) - P_{v1})$ berechnet wird. An $P_{aCO_2} = 216.587$ und $k_{ven} = 153.108$ und an $P_{aCO_2} = 321.881$ und $k_{ven} = 139.318$ befinden sich ebenfalls verallgemeinerte Hopfpunkte. Setzt man die entsprechenden Equilibria für beliebige einzelne vorgegebene k_{ven} -Werte gegen den Parameter P_{aCO_2} fort, so erhält man auch hier jeweils zwei Hopfpunkte und sieht, daß die Hopfkurve, die ebenfalls an $P_{aCO_2} = 216.587$ und $k_{ven} = 153.108$ aus numerischen Gründen nicht weiter fortgesetzt werden konnte, links sehr steil abfällt (z.B. für $k_{ven} = 25$ befindet sich ein erster Hopfpunkt an $P_{aCO_2} = 214.114$).

4.4.2 Analyse des Systems Ratte

In Abbildung 63 ist die Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses und des pial arteriellen Druckes vom arteriellen CO_2 Partialdruck gezeigt. Bei Veränderung dieses Druckes innerhalb des Intervalls $27 < P_{aCO_2} < 126$ ändert sich der zerebrale Blutfluß und damit der pial arterielle Druck. Die Gleichgewichtskurven sind über das gesamte P_{aCO_2} -Intervall stabil und es treten keine Bifurkationen, insbesondere keine Hopfpunkte, auf.

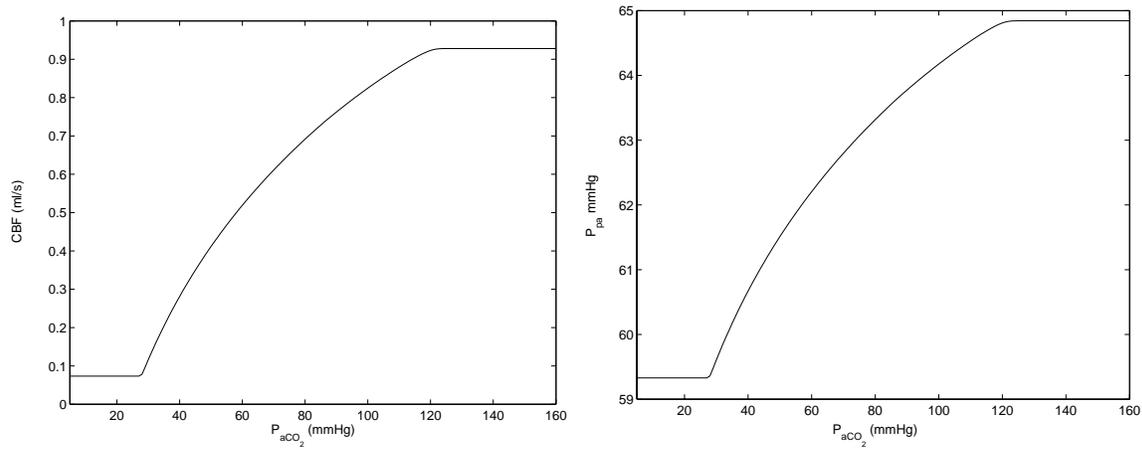


Abbildung 63: Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses (links) und des pial arteriellen Druckes (rechts) vom arteriellen CO_2 Partialdruck. Für Parameterwerte kleiner 27 und größer 126 tritt sowohl im zerebralen Blutfluß als auch im pialen Druck keine Änderung mehr ein. Es befinden sich keine $\text{codim}-1$ Punkte auf den stabilen Gleichgewichtskurven.

Fazit: Analog zu den Ergebnissen aus Abschnitt 4.3 zeigen die Analysen des Systems Ratte aus diesem Unterabschnitt und des Systems Mensch aus Unterabschnitt 4.4.1, daß beide Systeme auch im Fall der CO_2 Reaktivität unterschiedliche nichtlineare Phänomene aufweisen, obwohl die Modellgleichungen auch hier in beiden Systemen strukturell gleich sind. Das Rattenmodell ist im Vergleich zum Modell Mensch, in dem ein Entstehen und Verschwinden periodischer Lösungen im Mechanismus der CO_2 Reaktivität beobachtet wird, stationär.

4.5 NO Reaktivität

Die NO Reaktivität wird in dem Modell durch die Gleichung (1.31) beschrieben:

$$\tau_{NO} \frac{dx_{NO}}{dt} = -x_{NO} + G_{NO} \log_{10} \left(\frac{q_{NO}}{q_{NO_n}} \right).$$

In diesem Abschnitt wird der pial arterielle Druck in Abhängigkeit der NO Produktionsrate q_{NO} untersucht, da dieser als Input der Regulation dient.

4.5.1 Analyse des Systems Mensch

Als Bifurkationsparameter wurde hier q_{NO} gewählt. Das zugehörige Bifurkationsdiagramm ist in Abbildung 64 gezeigt. An $q_{NO} = 99.596882$ befindet sich ein Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0136013$ und dem ersten Lyapunovkoeffizienten $l_1 = -8.92143 \cdot 10^{10}$. Da dieser negativ ist, handelt es sich um eine superkritische Hopfbifurkation, an der stabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast abzweigen. An $q_{NO} = 264.3572$ befindet sich ein weiterer Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.00742405$ und $l_1 = 85.9504$. Die periodischen Lösungen verschwinden an diesem Punkt und die Gleichgewichtskurve wird wieder stabil. Wegen $l_1 > 0$ handelt es sich um eine subkritische Hopfbifurkation, an der instabile periodische Lösungen entstehen.

In Abbildung 64 unten ist der zeitliche Verlauf des pial arteriellen Druckes bei linearer Erhöhung von q_{NO} von 30 auf 320 gezeigt. Das Entstehen und Verschwinden der periodischen Lösungen an den Hopfpunkten ist deutlich erkennbar.

In Abbildung 65 sind die Situationen lokal um die Verzweigungspunkte dargestellt. An $q_{NO} = 99.596882$ (links) liegt eine superkritische Hopfbifurkation vor, an der stabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast abzweigen und dieser einen weichen Stabilitätsverlust erleidet. Die stabilen periodischen Orbits sind hier durch Integration berechnet worden. In Abbildung 66 links ist eine periodische Lösung für $q_{NO} = 99.596883$ zu sehen. An $q_{NO} = 264.3572$ (rechts) liegt eine subkritische Hopfbifurkation vor, an der instabile periodische Lösungen vom Gleichgewichtsast, der einen harten Verlust der Stabilität erleidet, abzweigen. In Abbildung 66 rechts ist eine periodische Lösung für $q_{NO} = 265.18$ gezeigt.

Diese unter basalen Werten aller übrigen Parameter gefundenen Hopfpunkte liegen bereits in einem physiologisch sinnvollen q_{NO} Bereich. Der Rest des Abschnitts beschäftigt sich mit der Frage, welche Parameter des Systems Einfluß auf den NO Mechanismus nehmen und die oszillatorischen Phänomene im q_{NO} Bereich verschieben.

In Unterabschnitt 4.4.1 wurde bereits ein Parameterdiagramm gezeigt, welches die Abhängigkeit der NO Produktionsrate vom arteriellen CO_2 Partialdruck wiedergibt. Daher wird hier auf die Fortsetzung einer der Hopfpunkte gegen P_{aCO_2} verzichtet.

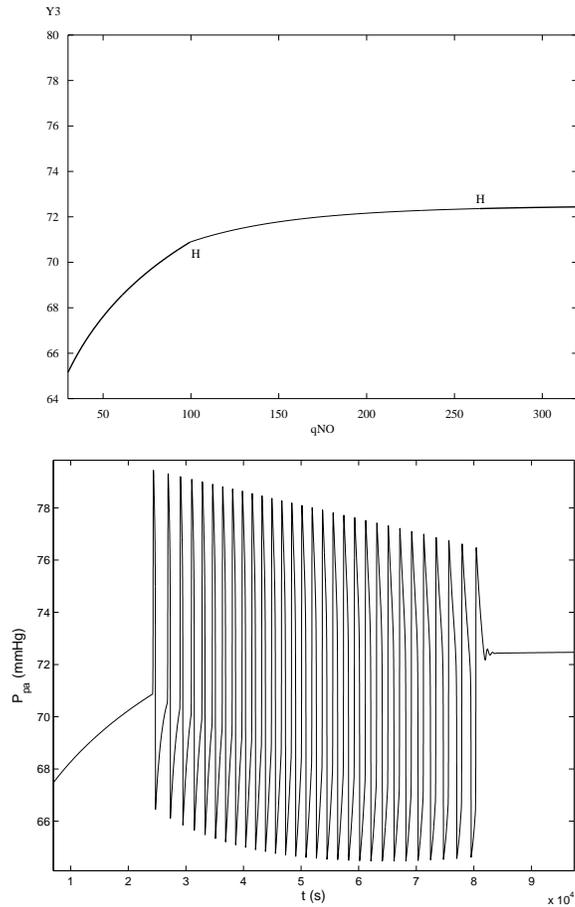


Abbildung 64: Oben: Bifurkationsdiagramm, welches die Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes von der NO Produktionsrate wiedergibt. An $q_{NO} = 99.596882$ befindet sich ein Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.0136013$ und dem ersten Lyapunovkoeffizienten $l_1 = -8.92143 \cdot 10^{10}$. Die Stabilität des Gleichgewichtszweiges geht an diesem Punkt verloren und es entstehen periodische Lösungen. An $q_{NO} = 264.3572$ befindet sich ein weiterer Hopfpunkt mit den Eigenwerten $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ mit $\omega = 0.00742405$ und $l_1 = 85.9504$. Die periodischen Lösungen verschwinden an diesem Punkt und der Gleichgewichtszweig wird wieder stabil (- stabil, - instabil). Unten: Der pial arterielle Druck ist gegen die Zeit aufgetragen. Es wurde von 0 bis 100000 integriert und parallel q_{NO} linear von 30 auf 320 erhöht.

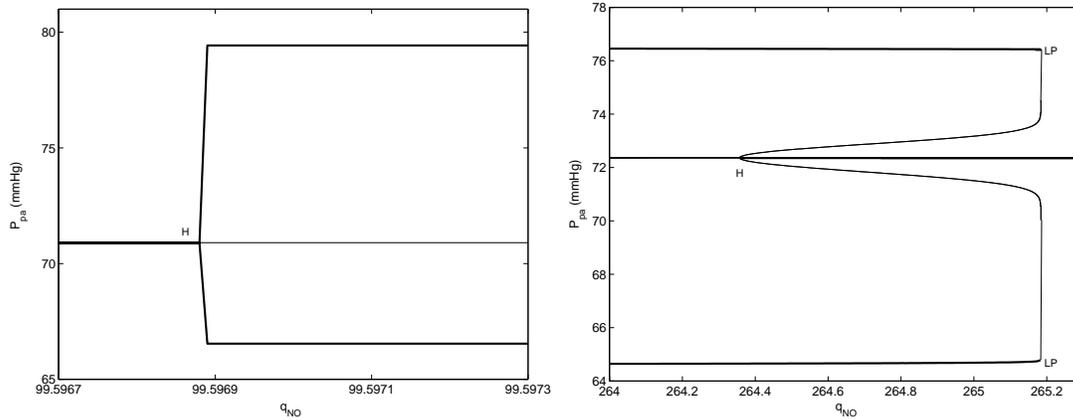


Abbildung 65: Links: Situation am Hopfbifurkationspunkt an $q_{NO} = 99.596882$. Die Gleichgewichtskurve verliert an diesem Punkt die Stabilität und man sieht, daß stabile periodische Lösungen von ihr abzweigen. Rechts: Situation am Hopfbifurkationspunkt an $q_{NO} = 264.3572$. An diesem Punkt verliert der Gleichgewichtsast die Stabilität und instabile periodische Lösungen zweigen von ihm ab. Diese instabilen periodischen Lösungen werden am Limitpunkt (LP) an $q_{NO} = 265.183$ wieder stabil. (- stabil, - instabil).

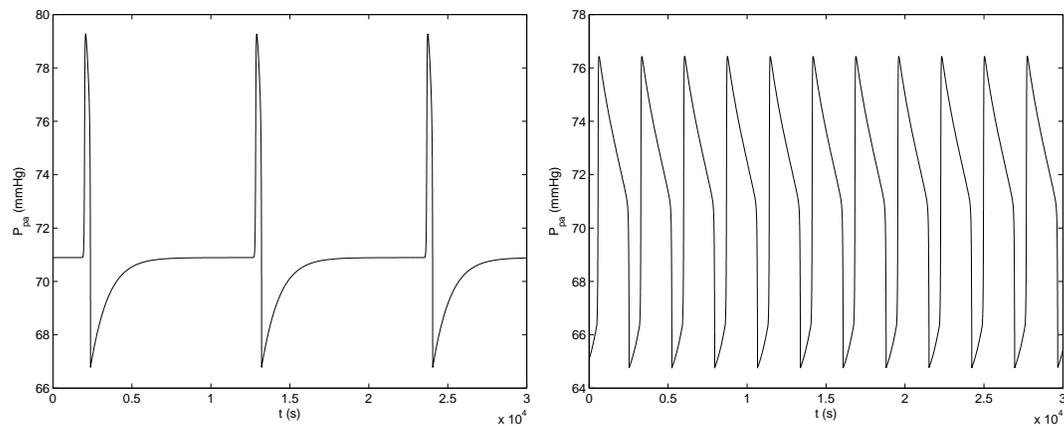


Abbildung 66: Links: Periodische Lösung für $q_{NO} = 99.596883$. Rechts: Periodische Lösung für $q_{NO} = 265.18$ (Kurven nach Einschwingen). Die Form der Wellen ist unterschiedlich und die Frequenz erhöht sich bei Vergrößerung von q_{NO} . Weiterhin sieht man, daß diese periodischen Lösungen steif sind.

Der Hopfpunkt an $q_{NO} = 264.3572$ wurde gegen den Parameter R_o fortgesetzt. Die resultierende Hopfkurve ist in Abbildung 67 links gezeigt. Sowohl an $q_{NO} = 30.2064$ und $R_o = 3168.28$ als auch an $q_{NO} = 427.368$ und $R_o = 71.11$ befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte. Da an diesen Punkten der erste Lyapunovkoeffizient gleich 0 ist, findet ein Wechsel der Stabilität der an den Hopfpunkten abzweigenden periodischen Lösungen statt. Die Kurve endet nicht an $q_{NO} \approx 181.663$ und $R_o \approx 8.307$ bzw. $q_{NO} \approx 27.861$ und $R_o \approx 3205.25$, sondern ist geschlossen. Es gibt numerische Schwierigkeiten bei der Fortsetzung der Hopfkurve. Setzt man allerdings den entsprechenden Gleichgewichtspunkt für beliebige einzelne vorgegebene R_o -Werte gegen den Parameter q_{NO} fort, so erhält man jeweils zwei Hopfpunkte und sieht, daß sich die Hopfkurve schließt (für z.B. $R_o = 1700$ erhält man einen Hopfpunkt an $q_{NO} = 39.3382$ und einen an $q_{NO} = 89.6356$, bzw. für $R_o = 850$ erhält Hopfpunkte an $q_{NO} = 73.4286$ und an $q_{NO} = 188.966$). In Abbildung 67 rechts ist die Fortsetzung des Hopfpunktes an $q_{NO} = 264.3572$ gegen den Parameter R_f , welcher neben R_o die Ödembildung beschreibt, gezeigt. An $q_{NO} = 40.9652$ und $R_f = 453.326$ befindet sich ein verallgemeinerter Hopfpunkt.

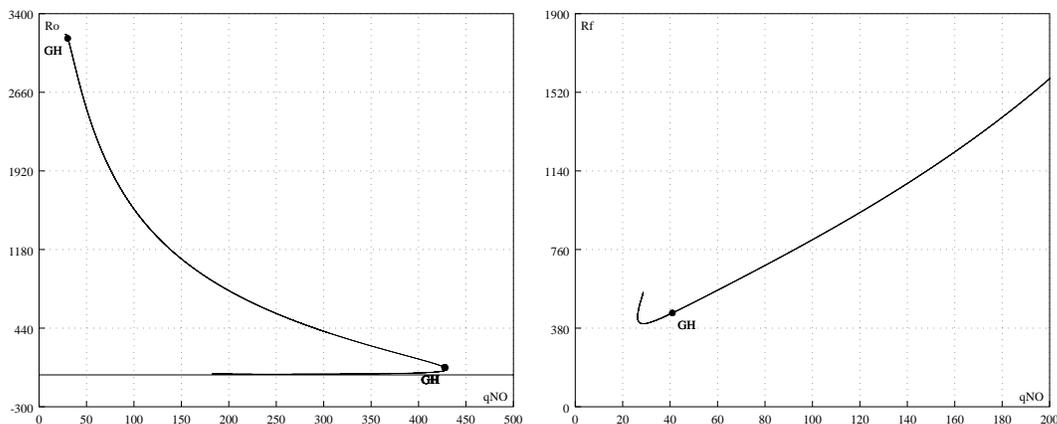


Abbildung 67: Fortsetzung des Hopfpunktes an $q_{NO} = 264.3572$ gegen die Parameter R_o und R_f . Links: Sowohl an $q_{NO} = 30.2064$ und $R_o = 3168.28$ als auch an $q_{NO} = 427.368$ und $R_o = 71.11$ befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte. Rechts: An $q_{NO} = 40.9652$ und $R_f = 453.326$ befindet sich ein verallgemeinerter Hopfpunkt. Die Fortsetzung der stabilen Kurve an $q_{NO} \approx 28.698$ und $R_f \approx 552.335$ ist aus numerischen Gründen nicht möglich. Für Werte der Parameter q_{NO} und R_o bzw. q_{NO} und R_f , die sich jeweils innerhalb dieser Hopfkurven befinden, existieren periodische Lösungen.

Untersucht man die Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes von q_{NO} wie im Falle der Ratte mit einer Herzrate von 378 Schlägen pro Minute anstatt 80 Schlägen pro Minute, so erhält man zwar ebenfalls Oszillationen, allerdings liegen diese sehr weit außerhalb des physiologisch sinnvollen Bereichs. Der erste Hopfpunkt befindet sich an $q_{NO} = 4.77 \cdot 10^9$ und der zweite Hopfpunkt an $q_{NO} = 3.29 \cdot 10^{10}$.

Die Fortsetzung des Hopfpunktes an $q_{NO} = 264.3572$ gegen die Herzrate b ist links oben in Abbildung 68 gezeigt. An $q_{NO} = 101.894$ und $b = 1.12767$ befindet sich eine verallgemeinerte

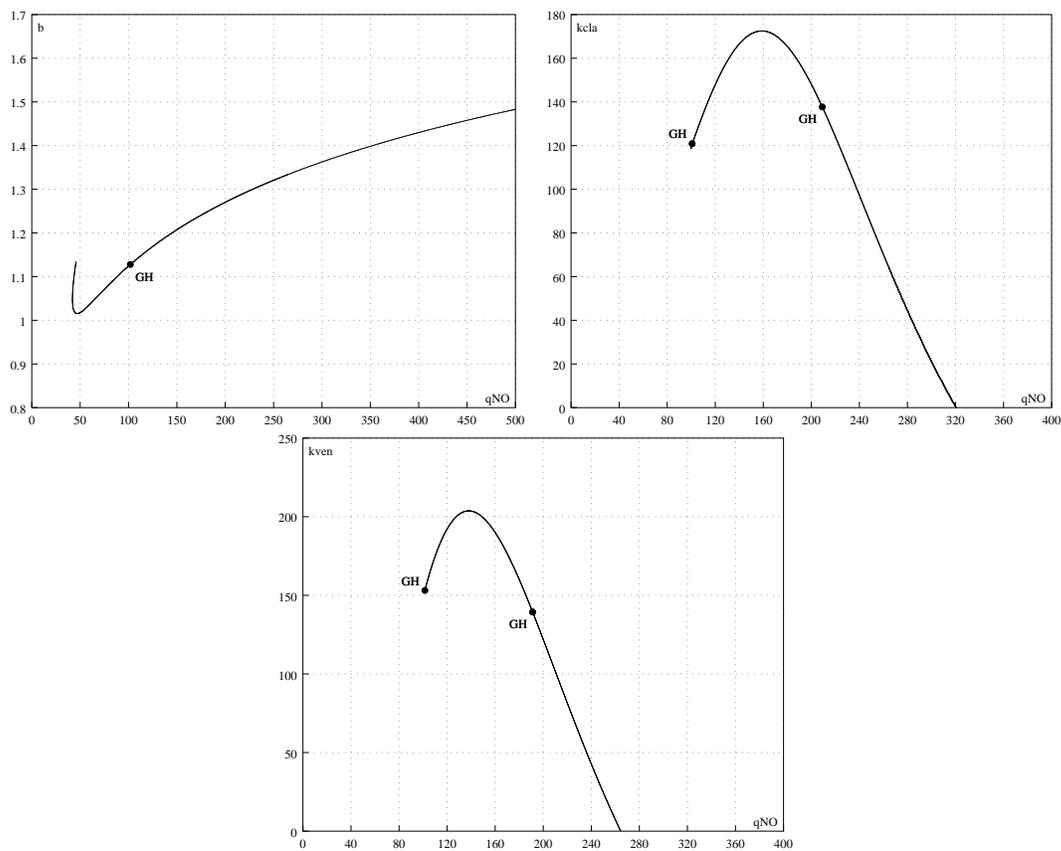


Abbildung 68: Fortsetzung des Hopfpunktes an $q_{NO} = 264.3572$ gegen die Herzrate b (oben links), die Parameter $k_{C_{la}}$ (oben rechts) und k_{ven} (unten). Auf allen drei stabilen Hopfkurven befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte. Für Parameterwerte, die sich innerhalb der einzelnen Hopfkurven befinden, existieren jeweils periodische Lösungen.

Hopf Bifurkation.

Im Parameterdiagramm in Abbildung 68 oben rechts wurde $k_{C_{la}}$ als zweiter Bifurkationsparameter gewählt. Dieser ist ein Maß für die Compliance der großen intrakraniellen Arterien. An $q_{NO} = 100.958$ und $k_{C_{la}} = 120.991$ sowie an $q_{NO} = 209.11$ und $k_{C_{la}} = 137.716$ befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte. Die Fortsetzung der Hopfkurve an $q_{NO} \approx 99.922$ und $k_{C_{la}} \approx 119.361$ ist aus numerischen Gründen nicht möglich. Setzt man allerdings den entsprechenden Gleichgewichtspunkt für beliebige einzelne vorgegebene $k_{C_{la}}$ -Werte gegen den Parameter q_{NO} fort, so erhält man jeweils zwei Hopfpunkte und sieht, daß die Hopfkurve links sehr steil abfällt (für z.B. $k_{C_{la}} = 5$ erhält man einen ersten Hopfpunkt an $q_{NO} = 99.5972$).

In Abbildung 68 unten ist die Fortsetzung des Hopfpunktes an $q_{NO} = 264.3572$ gegen den Parameter k_{ven} gezeigt. Dieser ist ein Maß für die Größe der venösen Compliance. An $q_{NO} = 101.444$ und $k_{ven} = 153.108$ sowie an $q_{NO} = 191.217$ und $k_{ven} = 139.316$ befinden sich verallgemeinerte Hopfpunkte. Setzt man die entsprechenden Equilibria für beliebige einzelne vorgegebene k_{ven} -Werte gegen den Parameter q_{NO} fort, so erhält man auch hier jeweils zwei Hopfpunkte und sieht, daß die Hopfkurve, die ebenfalls an $q_{NO} = 101.444$ und $k_{ven} = 153.108$ aus numerischen Gründen nicht weiter fortgesetzt werden konnte, links sehr steil abfällt (für z.B. $k_{ven} = 25$ befindet sich ein erster Hopfpunkt an $q_{NO} = 99.5978$).

4.5.2 Analyse des Systems Ratte

Die NO Produktionsrate des Systems Ratte ist im Gegensatz zu der des Systems Mensch vom arteriellen CO_2 Partialdruck gemäß der Gleichung $q_{NO} = 0.4332 \cdot P_{aCO_2} + 39.8048$ abhängig (siehe Gleichung (2.6)). Eine Veränderung dieser Produktionsrate unter Erhalt der Abhängigkeit von P_{aCO_2} erzielt man durch Addition eines zusätzlichen Parameters f . Man hat also $q_{NO} = 0.4332 \cdot P_{aCO_2} + 39.8048 + f$.

In Abbildung 69 ist die Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes vom Parameter f gezeigt. Während dieser Analyse besaß der Parameter P_{aCO_2} den basalen Wert. Man sieht, daß sich der pial arterielle Druck bei einer Vergrößerung der NO Produktion bis zu 8800 und bei einer Verkleinerung bis zu -26 ändert und darüber hinaus konstant bleibt. Die Gleichgewichtskurven sind über das gesamte Parameterintervall stabil und es befinden sich keine Bifurkationspunkte, insbesondere keine Hopfpunkte, darauf.

Fazit: Analog zu den Ergebnissen aus den Abschnitten 4.3 und 4.4 weisen das System Ratte und das System Mensch ebenfalls für die NO Reaktivität unterschiedliche nichtlineare Phänomene auf, obwohl auch hier die Modellgleichungen in beiden Systemen strukturell gleich sind. Das Rattenmodell ist im Vergleich zum Modell Mensch, in dem ein Entstehen und Verschwinden periodischer Lösungen im Mechanismus der NO Reaktivität beobachtet wird, stationär.

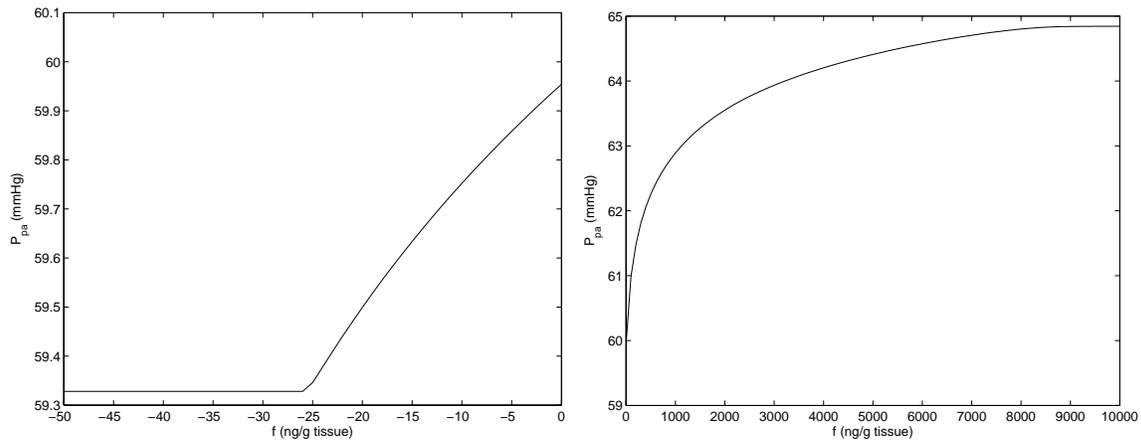


Abbildung 69: Abhängigkeit des pial arteriellen Druckes vom Parameter f . Für Parameterwerte größer 8800 und kleiner -26 ist der pial arterielle Druck konstant. Weiterhin befinden sich keine $\text{codim}-1$ Punkte auf diesen stabilen Gleichgewichtskurven.

4.6 Numerische Methoden

Das im Anhang als Gesamtübersicht gegebene Differentialgleichungssystem wurde mit MATLAB 6.5.0 integriert. Da das System sehr steif ist, wurde ein BDF-Verfahren, welches als Löser `ode15s` in MATLAB implementiert ist und neben den anderen implementierten Lösern für steife Probleme `ode23s`, `ode23t` und `ode23tb` die höchste Genauigkeit liefert, benutzt.

Die durch Integration gefundenen Gleichgewichtspunkte und die auf den Gleichgewichtskurven liegenden Hopfpunkte sind mit der Software CONTENT [6] fortgesetzt bzw. aufgespürt worden. Diese Software benutzt dazu die entsprechenden Methoden bzw. Testfunktionen aus [52], Kap. 4, 5 und [53], Kap. 10.

Betrachtet man in Kapitel 4 die Bifurkationsdiagramme für die Parameter R_f , R_o , G_{aut} , P_{aCO_2} und q_{NO} , so weisen alle Diagramme einen Knick für einen entsprechenden Parameterwert auf. Diese Knicke lassen sich auf Sprungstellen in den stückweise definierten Funktionen q_f , q_o , C_{pa} und C'_{pa} (siehe Gleichungen (1.26), (1.27), (1.33) und (1.34)) zurückführen. Aufgrund dieser Sprungstellen erfüllt das System nicht die notwendigen Glattheitsbedingungen zur Fortsetzung von Hopfpunkten, was die numerischen Schwierigkeiten bei der Fortsetzung der an den Knicken der Bifurkationsdiagramme liegenden Hopfpunkte und damit der weiteren Fortsetzung der Hopfkurven (siehe z.B. Abbildung 68) erklärt.

Die Fortsetzung der periodischen Lösungen an den Hopfbifurkationen sind mit der Software AUTO [5] durchgeführt worden. AUTO benutzt zu dieser Fortsetzung die sogenannte orthogonale Kollokation, die Schwierigkeiten mit steifen Problemen hat, siehe [54], [55]. Da die periodischen Lösungen in diesem System sehr steif sind, erklärt dies die Probleme der Fortsetzung in Kapitel 4.

Die Berechnungen mit MATLAB und CONTENT wurden auf einem Windows 2000 System auf einem Intel Pentium 4 mit 3.00 GHz und 1024 MB RAM und die Berechnungen mit AUTO unter Unix auf einer Sun Fire 3800 Workstation mit 4 UltraSPARC-III+900 MHz Prozessoren durchgeführt. Die graphische Auswertung der mit obigen Programmen berechneten Ergebnisse erfolgte mit der Software Gnuplot.

5 Physiologische Schlüsse

5.1 Plateauwellen

Bei basalem intrakraniellen Druck treten mit der Pulsfrequenz korrelierte Amplituden von 1 bis 4 mmHg auf. Diese Pulswellen können regelmäßig im Hirndrucksignal nachgewiesen werden. Langsamer als die Pulswelle ist die Atemwelle mit Amplituden von 2 bis 10 mmHg. Neben der Puls- und Atemmodulation zeigt der intrakranielle Druck weitere spezifische Wellen. Nach Lundberg werden diese langsamen Wellen in A, B und C-Wellen eingeteilt. Die A(Plateau)-Welle ist durch einen raschen Anstieg, und einen anschließenden in ein langsam weiter progredientes Plateau übergehenden Verlauf charakterisiert, wobei bei einer Wellendauer von 5 bis über 20 Minuten Druckwerte von über 40 – 100 mmHg erreicht werden. Eine etwas langsamere Welle ist die B-Welle mit Periodendauern von 0.5 bis 3 je Minute und Amplituden von wenigen mmHg bis zu 20 mmHg. Die von Lundberg als C-Welle bezeichnete Welle mit Perioden von 4 bis 8 je Minute und Amplituden bis zu 20 mmHg entsprechen den blutdruckabhängigen Wellen, die nur bei einem hohen intrakraniellen Druck auftreten.

Ein typischer Verlauf einer intrakraniellen Plateauwelle, gemessen von [56], ist in Abbildung 70 zu sehen.

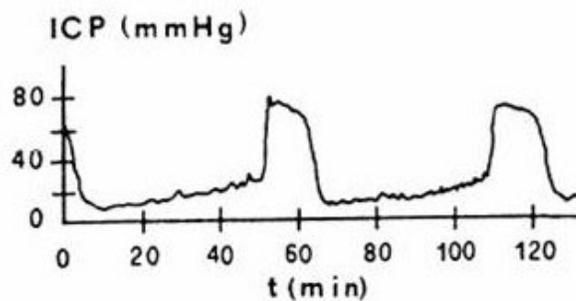


Abbildung 70: *Typischer klinischer Verlauf einer intrakraniellen Plateauwelle (siehe [56]).*

Der Ursprung solcher Plateauwellen ist bisher noch nicht verstanden.

Ursino et al. [56] haben 1997 zum ersten Mal in einem vereinfachten mathematischen Modell der zerebralen Hämodynamik versucht, das Entstehen dieser Plateauwellen zu erklären. Sie haben festgestellt, daß diese Oszillationen ohne jede externe Störung einfach als Konsequenz der intrinsischen Instabilität des Systems auftreten können.

Die pathologischen Gegebenheiten, welche hauptsächlich zur intrakraniellen Instabilität und somit zu Oszillationen führen, sind nach [56] eine Reduktion der intrakraniellen Compliance C_{ic} und eine Beeinträchtigung der Zirkulation der zerebrospinal Flüssigkeit (*CSF*) im Gehirn. Dabei wird vorausgesetzt, daß diese Veränderungen bei Patienten mit intakter Autoregulation

auftreten.

Dieses von [56] aufgestellte Modell entspricht in folgendem Aspekt nicht der Realität: Es berücksichtigt keine Volumenveränderung der großen und mittleren zerebralen Arterien innerhalb des kraniospinalen Compartments. Erst durch die in meinem Modell vorgenommenen Erweiterungen, d.h. durch Berücksichtigung dieser Volumenveränderung, erhält man ein realistischeres Modell der zerebralen Perfusion mit dem sich der eigentliche Ursprung der Plateauwellen erklären läßt. Dazu wurde in Kapitel 4.2 der Mechanismus der Ödembildung genauer betrachtet und untersucht. Dieser ist analog zur *CSF* Zirkulation im vereinfachten Modell von [56] modelliert worden und ist deshalb unter dem Aspekt der Systemdynamik mit diesem vergleichbar. Die Analysen aus Kapitel 4.2 haben ergeben, daß bei Veränderung der für diesen Mechanismus relevanten Parameter R_f , R_o und k_E nur im Fall des verkleinerten Systems Mensch Oszillationen entstehen. Bei diesem verkleinerten System wird, genau wie bei den Modellen von [4], [13] und [56], zur Modellierung vereinfachend vorausgesetzt, daß sich das Volumen innerhalb der großen zerebralen Arterien nicht ändert.

Betrachtet man allerdings das von mir erweiterte System, welches die großen zerebralen Arterien als eigenes Compartment modelliert und somit deren Volumenänderung berücksichtigt, so sieht man in Abbildung 71, daß in diesem Fall keine Hopfpunkte existieren. Das System geht also bei Änderungen der Parameter, die eine Ödembildung beschreiben, nicht von einem stationären in einen periodischen Zustand über.

Nach den Analysen meines Modells ist also eine Reduktion der intrakraniellen Compliance und eine Beeinträchtigung der Ödembildung nicht allein für die intrakranielle Instabilität und das Entstehen der Plateauwellen verantwortlich.

Daß allerdings die Regulationsmechanismen, welche aufgrund von Änderungen im CO_2 Partialdruck und in der *NO* Produktionsrate für einen vasodilatatorischen Stimulus sorgen, für das Entstehen und Verschwinden der periodischen Lösungen verantwortlich sind, haben wir in den Analysen aus den Kapiteln 4.3, 4.4 und 4.5 gesehen.

Dieses Resultat stimmt mit experimentellen Daten von Rosner et al. [1] überein, welche bestätigen, daß ein vasodilatatorischer Stimulus notwendig ist, um das Entstehen von Plateauwellen herbeizurufen.

Mit dem Modell simulierte Plateauwellen sind in Abbildung 72 zu sehen. Hierbei wurde die Herzrate auf 99 Schläge pro Minute erhöht, was einer Vergrößerung des systemischen Blutdruckes P_a auf ungefähr 121 mmHg entspricht und die *NO* Produktionsrate auf 350 erhöht. Weiterhin wurde rechts in Abbildung 72 der Rückflußwiderstand der Ödembildung R_o zusätzlich auf 1000 mmHg s/ml erhöht. Man sieht hier, daß eine Veränderung des Parameters R_o sehr wohl Auswirkungen auf die Form der Wellen, d.h. die Größe des Plateaus, und auf die Amplitude hat, auch wenn er nicht allein für das Entstehen dieser Wellen verantwortlich ist.

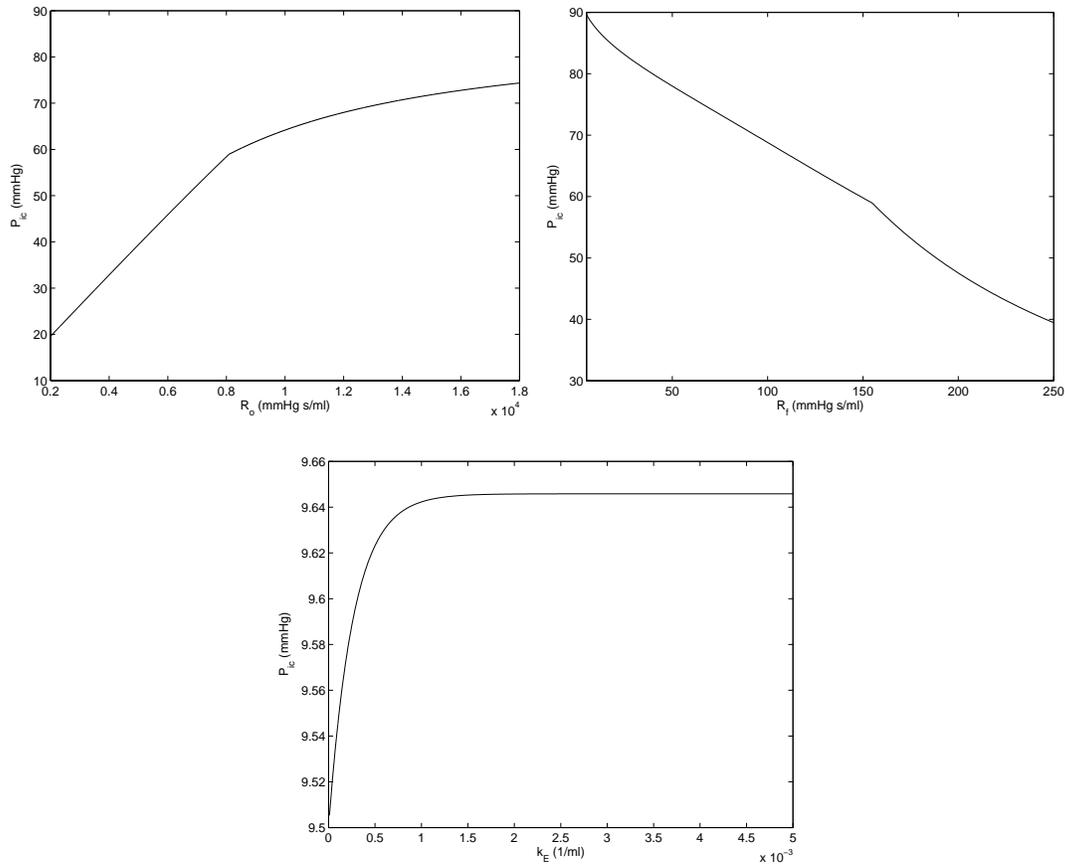


Abbildung 71: *Stabile Gleichgewichtskurven des vergrößerten Systems Mensch, welche die Abhängigkeit des intrakraniellen Druckes von R_o (links oben), von R_f (rechts oben) und k_E (unten) wiedergeben. Es treten keine Hopfpunkte auf und somit findet bei Änderung dieser Parameter kein Übergang des Systems von einem stationären in einen periodischen Zustand statt.*

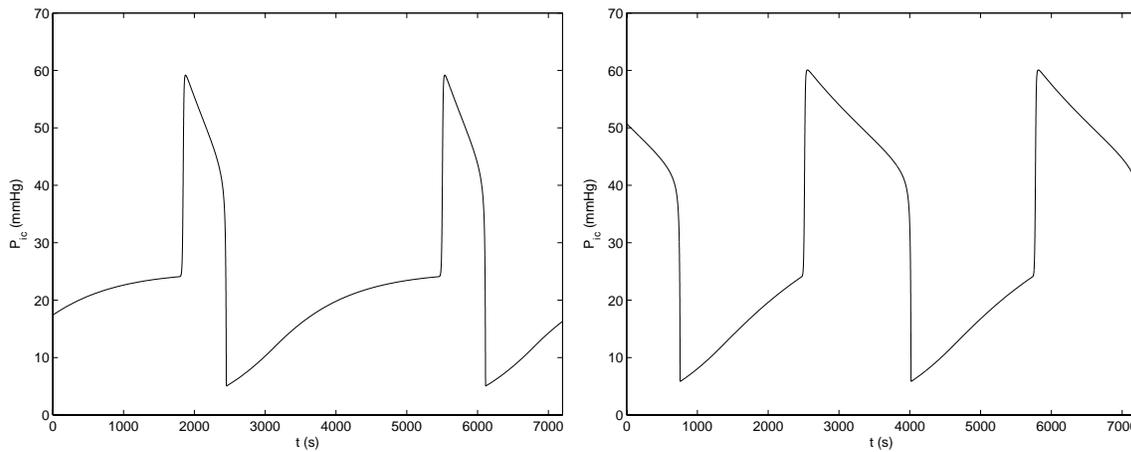


Abbildung 72: *Simulierte intrakranielle Plateauwellen. Die Herzrate wurde auf 99 Schläge pro Minute und die NO Produktionsrate auf 350 erhöht. Links: Druckwellenverlauf für den basalen Wert von R_o . Rechts: Der Rückflußwiderstand R_o wurde zusätzlich auf 1000 mmHg s/ml erhöht.*

5.2 Vergleich der Modelle Mensch – Ratte

In den Kapiteln 4.1, 4.2.2 und 4.2.3 haben wir gesehen, daß die Mechanismen der sympathischen Stimulation und der Ödembildung im Fall des Systems Mensch und des Systems Ratte phänomenologisch miteinander vergleichbar sind. Es stellt sich nun allerdings die Frage, warum man ganz unterschiedliches Verhalten in den drei Regulationsmechanismen zwischen dem Modell Mensch und dem Modell Ratte beobachtet.

Zwischen diesen beiden Modellen bestehen die folgenden strukturellen und physiologischen Unterschiede:

- Die Drücke in den einzelnen Gefäßabschnitten des Systems Mensch und des Systems Ratte unterscheiden sich nur unwesentlich voneinander. Im Gegensatz dazu besitzt die Ratte eine wesentlich höhere Herzrate als der Mensch.

In den Analysen des Modells Mensch in den Kapiteln 4.3.1, 4.4.1 und 4.5.1 haben wir gesehen, daß bei einer Vergrößerung der Herzrate auf einen Wert, der dem einer Ratte entspricht, die Oszillationen nicht einfach verschwinden, aber physiologisch in einem unrealistischen Bereich bzw. in einem Bereich, in dem der Mechanismus der Autoregulation außer Kraft gesetzt ist, liegen.

- Betrachtet man die Längen und Durchmesser und damit die Widerstände beider Modelle, so erkennt man, daß diese durch eine entsprechende Skalierung ineinander überführt werden können. Diese Skalierung gilt nicht für die Kapazitäten der beiden Systeme. Die intra- und extrakraniellen Kapazitäten der Ratte sind relativ gesehen kleiner, als die des Menschen.

In den Abbildungen 53, 62 und 68 sieht man, daß sich die im Modell Mensch gefundenen Hopfpunkte für die entsprechenden Werte der Compliances des Rattenmodells, $k_{C_{ia}} = 0.0305$ und $k_{ven} = 4.9353 \cdot 10^{-8}$, im G_{aut-} , P_{aCO_2-} und q_{NO-} Wert nur unwesentlich von den Hopfpunkten für die basalen Werte der Compliances des Menschen unterscheiden. Die Oszillationen werden also bei Veränderung der intrakraniellen Compliances weder in einen physiologisch sinnvollen noch in einen physiologisch unrealistischen Bereich verschoben.

Angesichts der oben aufgezählten Punkte liegt die Vermutung nahe, daß die Herzrate im Vergleich zu den Compliances stärker zum oszillatorischen Verhalten des Systems Mensch beiträgt. Sie ist allerdings nicht allein für das Entstehen solcher Phänomene verantwortlich, denn analysiert man das Modell Ratte mit einer Herzrate, die der des Menschen entspricht, so stellt man fest, daß auch in diesem Fall keine periodischen Lösungen entstehen.

5.2.1 **Schlußfolgerung**

Aus medizinischer Sicht sind die im Modell Mensch im mittleren intrakraniellen Druck zu beobachtenden Plateauwellen wegen ihrer plötzlichen Druckspitzen sehr gefährlich. Bei dem System Ratte steigt der mittlere intrakranielle Druck bei Veränderung der entsprechenden Parameter zwar auch an, aber es existieren nur stationäre Lösungen und somit keine gefährlichen Druckunterschiede. Die Vermutung liegt also nahe, daß das Rattenmodell aus physiologischer Sicht stabiler ist, als das Modell Mensch.

Aus mathematischer Sicht kann man allerdings auch anders argumentieren. Betrachtet man nämlich im System Mensch die bistabilen Gebiete um die gegebenen Hopfpunkte, so sprechen diese für die Flexibilität des Systems. Da es im System Ratte solche Gebiete nicht gibt, ist dieses System im Vergleich zum System Mensch nicht in der Lage, auf äußere Veränderungen zu reagieren.

Ein großer Teil der Tierversuche, die im Labor durchgeführt werden, um einen klinischen Verlauf nach einer Erkrankung eines Patienten besser verstehen zu können, wird an Ratten durchgeführt. Aufgrund der Ergebnisse der Analysen des Systems Mensch und des Systems Ratte in dieser Arbeit stellt sich nun die Frage, inwieweit ein Rattenmodell im Allgemeinen dazu geeignet ist, Vorhersagen über das Verhalten des Menschen in einer gegebenen klinischen Situation zu treffen und ob es nicht sinnvoller wäre, die Versuche mit anderen Tieren durchzuführen.

In der hier untersuchten Situation der zerebralen Perfusion bei einem Schädel–Hirn–Trauma, hat man zumindest gesehen, daß völlig unterschiedliches Verhalten im intrakraniellen Druck in dem mit Daten von Sprague–Dawley Ratten validierten System und im System Mensch auftritt.

6 Diskussion und Ausblick

In dieser Arbeit wird ein mathematisches Modell präsentiert, welches die zerebrale Hämodynamik unter physiologischen Gesichtspunkten beschreibt. Ziel der Modellierung war es, einen tieferen Einblick in die Mechanismen der zerebrovaskulären Perfusion mit speziellem Interesse an der Interaktion der verschiedenen Regulationsmechanismen zu gewinnen. Die Analyse des Systems im Falle des Menschen und der Ratte sind in Kapitel 4 gegeben und die physiologischen Schlüsse in Kapitel 5 gezogen worden.

Erst durch Einführung einer Herzzeitvolumenfunktion als Input für die systemische Blutzirkulation, wurde der Blutdruck P_a und damit alle anderen Drücke und Flüsse des Systems pulsatil. Die Einführung eines pulsatilen Blutflusses erlaubt es, die Effekte von Herzrhythmusstörungen auf die zerebrale Perfusion zu untersuchen. Das ist ein wichtiges Problem im Hinblick auf die größer werdende Anzahl von älteren Traumapatienten mit Herzerkrankungen. Da das modellierte System geschlossen ist, d.h. zum ersten Mal ein Modell der zerebralen Hämodynamik mit dem Herzen verbunden wurde, resultiert jede Veränderung des Herzzeitvolumens in Änderungen der anderen systemischen Drücke und Flüsse.

Die Aufrechterhaltung eines adäquaten zerebralen Perfusionsdruckes ist das Hauptziel der *TBI* (traumatic brain injury) Therapie. Diese wird als wichtige therapeutische Intervention angesehen, da sie mit einer erheblichen Reduktion der Sterblichkeit und einer Verbesserung der Überlebensqualität in Zusammenhang steht und wahrscheinlich die Durchblutung der ischämischen (sauerstoffarmen) Regionen des Gehirns nach einer schweren *TBI* verbessert (siehe [58]). Dieses Ziel kann durch intravenöse Applikation von Vasopressoren (blutdrucksteigernden Mitteln) erreicht werden. Das Organ, auf welches diese Vasopressoren wirken, ist das Herz. Dort rührt eine Erhöhung des Herzzeitvolumens von der Veränderung der Herzrate und der Kontraktilität her.

Aus diesem Grund darf das Subsystem der sympathischen Regulation der Herzfunktion in einem physiologisch relevanten Modell der zerebralen Perfusion nicht fehlen. In der jetzigen Version des Modells wird nur der grundlegende Mechanismus der Norepinephrine-Physiologie betrachtet, da sich das Modell im Allgemeinen nur auf die wesentlichen und robusten Mechanismen der zerebralen Perfusion konzentriert.

Ein genaueres Modell der *NO* Bildung müsste sowohl eine Vielzahl von Zelltypen (z.B. Endothelzellen, Astrozyten etc.) als auch ein kompliziertes System der subzellulären Strukturen beinhalten. Ein solches Modell der *NO* Physiologie würde das Modell als ganzes nur komplizierter machen und in dem für uns interessanten Fall, der Regulation des Blutflusses während eines Schädel-Hirn-Traumes, keine zusätzliche Information liefern. Die Vereinfachung der *NO* Physiologie ist also gerechtfertigt.

Es ist wichtig zu erwähnen, daß das Stickstoffmonoxid, welches während einer Schädel–Hirn–Verletzung produziert wird, ebenfalls in anderen Regionen des Gehirns und nicht nur an den kleinen Arterien und Arteriolen gebildet wird. Es hat deshalb auch eine Wirkung auf die glatten Muskelzellen und somit auf die Compliances und Widerstände der großen zerebralen Arterien und der zerebralen Venen. Außerdem wird es ebenfalls an den extrakraniellen Venen gebildet und trägt somit zu Veränderungen im Schlagvolumen ν , in der Herzrate b und im systemischen Widerstand R_s bei.

Einige Experimente geben den Hinweis darauf, daß die großen zerebralen Arterien ebenfalls an der Konstanthaltung des zerebralen Blutflusses beteiligt sind. D.h. ein nächster Schritt in Richtung Verbesserung des aktuellen Modells bestünde darin, die Compliance C_{la} und den Widerstand R_{la} aktiv durch die Regulationsmechanismen wie im Falle der pialen Gefäße zu ändern.

7 Anhang

A1 Physiologische Grundlagen

Die in diesem Kapitel erklärten physiologischen Grundlagen wurden dem Buch [59] und den Artikeln [60, 61, 62, 63, 64] entnommen.

Typen von Arterien

Je nach Funktion und Lokalisation müssen Arterien verschiedenen Ansprüchen genügen und unterscheiden sich daher in ihrem Aufbau:

- **Muskulärer Typ:** Diese kleineren Arterien liegen relativ herzfern (peripher) und sind als Widerstandsgefäße u.a. durch ihre glatte Muskulatur maßgeblich an der Aufrechterhaltung des Blutdrucks beteiligt, da sie durch Verengung ihres Durchmessers den erforderlichen Blutdruck herstellen können (tun sie dies nicht, so spricht man von einer orthostatischen Dysregulation mit Schwindel- und Schwächeanfällen u.a. nach dem Aufstehen).
- **Elastischer Typ:** Die großen herznahen Körperarterien gehören zu den stark dehnbaren Gefäßen. Bei jedem Blutausschuss werden diese Gefäße gedehnt, so daß ein Teil der Energie gespeichert wird. In der Herzpause (Diastole) ziehen sich die Gefäße wieder zusammen und treiben das Blut weiter peripherwärts. Diese Eigenschaft nennt man Windkesselfunktion. D.h. der pulsatile Blutfluß, der durch den ruckartigen Herzschlag (die Systole) verursacht wird, wird durch ihre elastische Schwingungsfähigkeit in eine quasi-kontinuierliche Strömung umgewandelt und so werden in der Peripherie des Kreislaufs die Organe und Gewebe vor gefährlichen Blutdruckspitzen oder –"tälern" geschützt.

Compliance

Die Compliance dient in der Physiologie als ein Maß für die Dehnbarkeit von Körperstrukturen. Sie wird zur Beschreibung und Quantifizierung der elastischen Eigenschaften der betrachteten Gewebe gebraucht und gibt an, wieviel Gas oder Flüssigkeit man in eine umwandete Struktur füllen kann, bis der Druck um eine Druckeinheit ansteigt.

Die Compliance wird in Volumenerhöhung pro Erhöhung des applizierten Füllungsdruckes gemessen:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}.$$

Die Maßeinheit ist ml/mmHg.

Besonders dehbare Strukturen besitzen eine hohe Compliance, besonders steife Strukturen zei-

gen niedrige Werte. Der Kehrwert der Compliance ist die Elastance (Steifigkeit). Die Volumenerhöhung kann durch Messung der zugeführten Volumina ermittelt werden. Die Druckdifferenz ist gegeben durch die Veränderung des transmuralen Drucks. Das ist der Unterschied zwischen Innen- und Außendruck der Arterienwand.

Wandaufbau

Die Gefäßwände der Arterien sind dicker (muskelreicher) und haben eine deutlicher ausgeprägte Schichtung als die der Venen.

Grundsätzlich besteht eine arterielle Wand aus drei Schichten, deren Bestandteile alle lateinisch-anatomische Namen tragen; von der blutführenden Seite aus gesehen sind dies:

- die Tunica interna (auch die Intima) besteht aus einem einschichtigen Endothel, der darauf aufsetzenden Schicht aus lockerem Bindegewebe, dem Stratum subendotheliale sowie daran anschließend der Membrana elastica interna (besonders gut entwickelt bei den muskulären, peripheren Arterien);
- die Tunica media (oder schlicht die Media) ist bei den peripheren Arterien aus mehreren, dicht anliegenden, ringförmigen und schräg gewundenen Muskelschichten aufgebaut, die auch elastische Fasern und solche aus Kollagen enthalten, bei den elastischen Arterien ähnlich aufgebaut, allerdings mit mehr Kollagen und vielen schwingungsfähigen und gefensterten Membranen (teilweise befindet sich zwischen der Media und der Adventitia noch zusätzlich eine Membrana elastica externa);
- die Tunica externa (auch Adventitia), welche v.a. aus elastischem und kollagenem, faserigen Bindegewebe besteht und über ihre Vasa vasorum (die Gefäße der Gefäße) und Nerven die Gesamtarterie ernährt und steuert.

A2 Physikalische Grundlagen

Die folgenden physikalischen Grundlagen wurden dem Buch [65] und den Artikeln [66, 67] entnommen.

Das Gesetz von Hagen–Poiseuille

Der Volumenstrom \dot{V} , d.h. das geflossene Volumen V pro Zeiteinheit, bei einer laminaren Strömung einer viskosen Flüssigkeit durch ein Rohr (Arterie, Kapillare) mit dem Radius r und

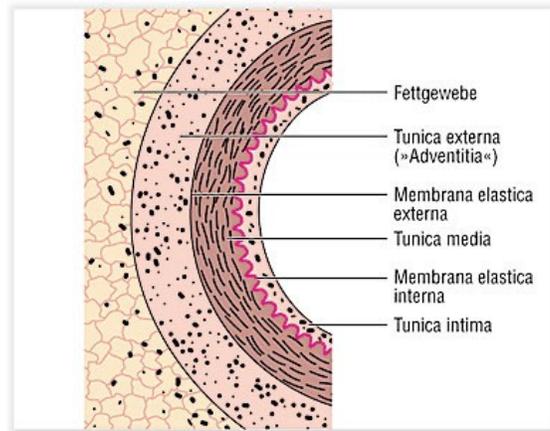


Abbildung 73: Wandaufbau einer Arterie vom muskulären Typ (aus [64]).

der Länge l wird mit dem Gesetz von Hagen-Poiseuille (nach Gotthilf Heinrich Ludwig Hagen, 1797–1884; Jean Louis Marie Poiseuille, 1797–1869) beschrieben. Es lautet

$$\dot{V} = \frac{r^4 \pi \Delta P}{8 \eta l}$$

mit

\dot{V} Volumenstrom durch das Rohr

r Innenradius des Rohres

l Länge des Rohres

η dynamische Viskosität der strömenden Flüssigkeit

ΔP Druckdifferenz zwischen Vorder- und Rückseite des Rohres.

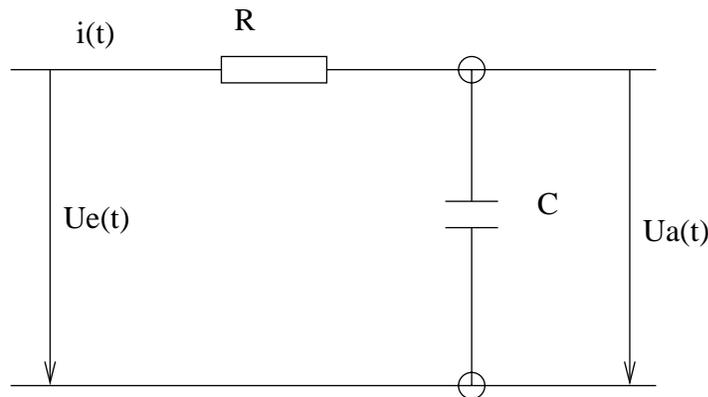
Dieses Gesetz folgt direkt aus dem stationären, parabolischen Strömungsprofil durch ein Rohr, das aus den Navier–Stokes Gleichungen hergeleitet werden kann. Bemerkenswert ist die Abhängigkeit des Volumendurchflusses (Blutfluß) von der 4. Potenz des Durchmessers des Rohres.

Entsprechend berechnet sich der Widerstand des Rohres wie folgt

$$R = \frac{8 \eta l}{r^4 \pi}.$$

Er ist also antiproportional zur 4. Potenz des inneren Radius des Rohres.

Wichtig ist diese Abhängigkeit in der Medizin bei der Regulierung des Blutkreislaufes. Durch geringe Querschnittsveränderungen wird dort die Durchblutung sehr effektiv geregelt.

Abbildung 74: RC -Tiefpass 1. Ordnung

Tiefpass Filter erster Ordnung mit Zeitkonstante τ

Ein Tiefpass ist eine Schaltung die Wechselspannungen mit tiefen Frequenzen am Eingang U_e auf den Ausgang U_a passieren läßt, hohe Frequenzen jedoch dämpft.

Er läßt sich u.a. durch einen RC -Tiefpass realisieren, siehe Abbildung 74. Ein Tiefpass hat mindestens einen Energiespeicher, dies kann ein Kondensator und/oder eine Induktivität sein. Hat er mehr als einen Energiespeicher, so spricht man von einem Tiefpass höherer Ordnung. In Abbildung 74 handelt es sich also um einen Tiefpass erster Ordnung.

Die Maschengleichung für die Schaltung lautet:

$$U_e(t) - U_a(t) - U_R(t) = U_e(t) - U_a(t) - i(t)R = 0.$$

Für die Stromstärke $i(t)$ gilt:

$$i(t) = \frac{d}{dt}q(t) = C \frac{d}{dt}U_c(t) = C \frac{d}{dt}U_a(t).$$

Setzt man dieses $i(t)$ in den mittleren Teil der obigen Gleichung ein, so erhält man eine Differentialgleichung

$$U_e(t) - U_a(t) - RC \frac{d}{dt}U_a(t) = 0,$$

bzw. mit $\tau = RC$ für die Zeitkonstante der Schaltung

$$\tau \frac{d}{dt}U_a(t) = U_e(t) - U_a(t)$$

für die Ausgangsspannung $U_a(t)$.

Die zerebrovaskulären Regulationsmechanismen (die Autoregulation, die CO_2 und die NO Reaktivität) sind mit Hilfe eines Tiefpass Filters erster Ordnung modelliert worden.

A3 Modellgleichungen

In diesem Abschnitt ist das gesamte Differentialgleichungssystem, das in Kapitel 1 hergeleitet wurde, angegeben, um einen Überblick über alle Modellvariablen zu liefern.

$$\begin{aligned}
\frac{dP_a}{dt} &= \frac{1}{C_a} \left(Q - \frac{P_a}{R_s} \right) \\
\frac{dP_{ic}}{dt} &= \frac{1}{C_{ic}} \left(\frac{P_a - P_{la}}{R_{la}} - \frac{P_{pa} - P_c}{R_{pa}/2} + \frac{P_c - P_v}{R_{pv}} - \frac{P_v - P_{vs}}{R_{vs}} + q_f - q_o \right) \\
\frac{dP_{la}}{dt} &= \frac{1}{C_{la}} \left(\frac{P_a - P_{la}}{R_{la}} - \frac{P_{la} - P_{pa}}{R_{pa}/2} \right) + \frac{dP_{ic}}{dt} \\
\frac{dP_{pa}}{dt} &= \frac{1}{C_{pa}} \left[\frac{P_{la} - P_{pa}}{R_{pa}/2} - \frac{P_{pa} - P_c}{R_{pa}/2} - \frac{dC_{pa}}{dt} (P_{pa} - P_{ic}) \right] + \frac{dP_{ic}}{dt} \\
\frac{dP_v}{dt} &= \frac{1}{C_{vi}} \left(\frac{P_c - P_v}{R_{pv}} - \frac{P_v - P_{vs}}{R_{vs}} \right) + \frac{dP_{ic}}{dt} \\
\frac{dx_{aut}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{aut}} \left[-x_{aut} + G_{aut} \left(\frac{q - q_n}{q_n} \right) \right] \\
\frac{dx_{CO_2}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{CO_2}} \left[-x_{CO_2} + G_{CO_2} A_{CO_2} \log_{10} \left(\frac{P_{aCO_2}}{P_{aCO_2n}} \right) \right] \\
\frac{dx_{NO}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{NO}} \left[-x_{NO} + G_{NO} \log_{10} \left(\frac{q_{NO}}{q_{NO_n}} \right) \right] \\
\frac{d[NE]}{dt} &= r - \alpha_{NE}[NE] \\
\frac{dhr}{dt} &= \frac{1}{\tau_{hr}} [-hr + G([NE])].
\end{aligned}$$

Literatur

- [1] Rosner, M. J., Becker, D. P., 1984, Origin and Evolution of plateau waves. Experimental observations and a theoretical model. *J Neurosurg*, **60**(2), 312-324.
- [2] Anderson, R. E., Atkinson, J. L. D., 2003, Intracranial pressure response to severe head injury induced apnea and catecholamine surge. *J Trauma*, **54**, 550-554.
- [3] Mitsis, G. D., Zhang, R., Levine, B. D., Marmarelis, V. Z., 2002, Modeling of Nonlinear Physiological Systems with Fast and Slow Dynamics II. Application to Cerebral Autoregulation. *Annals of Biomedical Engineering*, **30**, 555-565.
- [4] Ursino, M., Lodi, C. A., 1998, Interaction among autoregulation, CO_2 reactivity, and intracranial pressure: a mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **274**, H1715-H1728.
- [5] Doedel, E. J., Kernévez, J.-P., 1986, AUTO: Software for Continuation Problems in Ordinary Differential Equations with Applications. *California Institute of Technology, Applied Mathematics*.
- [6] Kuznetsov, Y. A., Levitin, V. V., 1997, CONTENT: A Multiplatform Environment for Analyzing Dynamical Systems. *Dynamical Systems Laboratory, Centrum voor Wiskunde en Informatica, Amsterdam*.
- [7] Der Blutkreislauf, Artikel auf der Seite <http://www.medizin.fo.de/venen/anatomie/blut-kreislauf.shtml>, Seite existierte am 13.2.06.
- [8] Lyon, C. K., Scott, J. B., Anderson, D. K., Wang, C. Y., 1981, Flow through collapsible tubes at high Reynolds numbers. *Circ Res*, **49**, 988-996.
- [9] Ursino, M., Di Giammarco, P., 1991, A mathematical model of the relationship between cerebral blood volume and intracranial pressure changes: the generation of plateau waves. *Ann Biomed Eng*, **19**, 15-42.
- [10] Stevens, S. A., Lakin, W. D., Goetz, W., 2003, A differentiable, periodic function for pulsatile cardiac output based on heart rate and stroke volume. *Math Biosci*, **182**(2), 201-211.
- [11] Marmarou, A., Shulman, K., LaMorgese, J., 1975, Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J Neurosurg*, **43**, 523-534.
- [12] Avezaat, C. J. J., Eijndhoven, J. H. M., Wyper, D. J., 1979, Cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume-pressure relationship. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **42**, 687-700.

- [13] Ursino, M., Ter Minassian, A., Lodi, C. A., Beydon, L., 2000, Cerebral hemodynamics during arterial and CO_2 pressure changes: in vivo prediction by a mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **279**, H2439-H2455.
- [14] Giller, C. A., Bowman, G., Dyer, H., Mootz, L., Krippner, W., 1993, Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery*, **32**, 737-742.
- [15] Auer, L. M., MacKenzie, E. T., 1984, Physiology of the cerebral venous system. *The Cerebral Venous System and its Disorders*, 169-227.
- [16] Roche Lexikon Medizin, Arteriola, Artikel auf der Seite [http : //www.gesundheit.de/roche /index.html?c = http : //www.gesundheit.de/roche/ro00000/r02183.000.html](http://www.gesundheit.de/roche/index.html?c=http://www.gesundheit.de/roche/ro00000/r02183.000.html), Seite existierte am 13.2.06.
- [17] Yu, M., Sun, C.-W., Maier, K. G., Harder, D. R., Roman, R. J., 2002, Mechanism of cGMP contribution to the vasodilator response to NO in rat middle cerebral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **282**, H1724-H1731.
- [18] Arribas, S. M., Vila, E., McGrath, J. C., 1997, Impairment of vasodilator function in basilar arteries from aged rats. *Stroke*, **28**, 1812-1820.
- [19] Kontos, H. A., Wei, E. P., Navari, R. M., Levasseur, J. E., Rosenblum, W. I., Patterson Jr., J. L., 1978, Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **234**, H371-H383.
- [20] Mchedlishvili, G., 1986, Arterial behavior and blood circulation in the brain. *New York: Plenum*, 1-338.
- [21] Muchitsch, E.-M., Pichler, L., Schwarz, H. P., 2004, Effects of α_1 -acid glycoprotein in combination with catecholamines on hemorrhagic hypovolemic shock in rats. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, **54**(2), 95-101.
- [22] Mokrane, A., Nadeau, R., 1998, Dynamics of heart rate response to sympathetic nerve stimulation. *Am J Physiol*, **275**, H995-H1001.
- [23] Gotoh, T. M., Fujiki, N., Tanaka, K., Matsuda, T., Gao, S., Morita, H., 2004, Acute hemodynamic responses in the head during microgravity induced by free drop in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **286**, R1063-R1068.
- [24] Baumbach, G. L., 1996, Effects of increased pulse pressure on cerebral arterioles. *Hypertension*, **27**, 159-167.
- [25] Sugiyama, T., Kawamura, K., Nanjo, H., Sageshima, M., Masuda, H., 1997, Loss of arterial dilation in the reendothelialized area of the flow-loaded rat common carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **17**, 3083-3091.

- [26] Holtzer, S., Vigue, B., Ract, C., Samii, K., Escourrou, P., 2001, Hypoxia–hypotension decreases pressor responsiveness to exogenous catecholamines after severe traumatic brain injury in rats. *Crit Care Med*, **29**(8), 1609-1614.
- [27] Molino, P., Cerutti, C., Julien, C., Cuisinaud, G., Gustin, M.-P., Paultre, C., 1998, Beat-to-beat estimation of windkessel model parameters in conscious rats. *Am J Physiol*, **274**, H171-177.
- [28] Viskosität von Blut, Artikel auf der Seite http://monet.unibas.ch/intro-physik/Kapitel_7/sld033.htm, Seite existierte am 10.01.06.
- [29] Nordborg, C., Fredriksson, K., Johansson, B. B., 1985, The Morphometry of Consecutive Segments in Cerebral Arteries of Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats. *Stroke*, **16**(2), 313-320.
- [30] Mayhan, W. G., Heistad, D. D., 1986, Role of veins and cerebral venous pressure in disruption of the blood–brain barrier. *Circ Res*, **59**, 216-220.
- [31] Engelborghs, K., Verlooy, J., Van Reempts, J., Van Deuren, B., Van de Ven, M., Borgers, M., 1998, Temporal changes in intracranial pressure in a modified experimental model of closed head injury. *J Neurosurg*, **89**, 796-806.
- [32] Lee, R. J., Sievers, R. E., Gallinghouse, G. J., Ursell, P. C., 1998, Development of a model of complete heart block in rats. *J Appl Physiol*, **85**(2), 758-763.
- [33] Waschke, K. F., Riedel, M., Lenz, C., Albrecht, D. M., von Ackern, K., Kuschinsky, W., 2004, Regional heterogeneity of cerebral blood flow response to graded pressure–controlled hemorrhage. *J Trauma*, **56**, 591-603.
- [34] Schaller, C., Nakase, H., Kotani, A., Nishioka, T., Meyer, B., Sakaki, T., 2002, Impairment of autoregulation following cortical venous occlusion in the rat. *Neurol Res*, **24**, 210-214.
- [35] Harper, S. L., Bohlen, H. G., Rubin, M. J., 1984, Arterial and microvascular contributions to cerebral cortical autoregulation in rats. *Am J Physiol*, **246**, H17-H24.
- [36] Iadecola, C., 1992, Does nitric oxide mediate the increases in cerebral blood flow elicited by hypercapnia? *Proc Natl Acad Sci USA*, **89**(9), 3913-3916.
- [37] Muir, J. K., Ellis, E. F., 1993, Cocaine potentiates the blood pressure and cerebral blood flow response to norepinephrine in rats. *Eur J Pharmacol*, **249**(3), 287-292.
- [38] Malyshev, I. Y., Zenina, T. A., Golubeva, L. Y., Saltykova, V. A., Manukhina, E. B., Mikoyan, V. D., Kubrina, L. N., Vanin, A. F., 1999, NO–Dependent mechanisms of adaptation to hypoxia. *Nitric oxide: Biology and Chemistry*, **3**(2), 105-113.

- [39] Wang, Q., Pelligrino, D. A., Baughman, V. L., Koenig, H. M., Albrecht, R. F., 1995, The role of neuronal nitric oxide synthase in regulation of cerebral blood flow in normocapnia and hypercapnia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, **15**(5), 774-778.
- [40] Niwa, K., Lindauer, U., Villringer, A., Dirnagl, U., 1993, Blockade of nitric oxide synthesis in rats strongly attenuates the CBF response to extracellular acidosis. *J Cereb Blood Flow Metab*, **13**(3), 535-539.
- [41] Wang, Q., Pelligrino, D. A., Koenig, H. M., Albrecht, R. F., 1994, The role of endothelium and nitric oxide in rat pial arteriolar dilatory responses to CO_2 in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab*, **14**, 944-951.
- [42] Harada, M., Fuse, A., Tanaka, Y., 1997, Measurement of nitric oxide in the rat cerebral cortex during hypercapnoea. *NeuroReport*, **8**, 999-1002.
- [43] Hoppensteadt, F. C., Peskin, C. S., 2004, Modeling and Simulation in Medicine and the Life Sciences. *Texts in Applied Mathematics, Springer Verlag*, **10. Auflage**.
- [44] Hudetz, A. G., Smith, J. J., Lee, J. G., Bosnjak, Z. J., Kampine, J. P., 1995, Modification of cerebral laser-Doppler flow oscillations by halothane, P_{CO_2} , and nitric oxide synthase blockade. *Am J Physiol*, **269**, H114-H120.
- [45] Hauerberg, J., Ma, X., Bay-Hansen, R., Pedersen, D. B., Rochat, P., Juhler, M., 2001, Effects of alterations in arterial CO_2 tension on cerebral blood flow during acute intracranial hypertension in rats. *J Neuro Anes*, **13**(3), 213-221.
- [46] Engelborghs, K., Haseldonckx, M., Van Reempts, J., Van Rossem, K., Wouters, L., Borgers, M., Verlooy, J., 2000, Impaired autoregulation of cerebral blood flow in an experimental model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, **17**(8), 667-677.
- [47] Atan, S., Moochhala, S. M., Chye, K., Low, K., Teo, A. L., Lu, J., 2004, Effects of aminoguanidine and L-arginine methyl ester resuscitation following induction of fluid percussion injury and severe controlled hemorrhagic shock in the rat brain. *J Neurosurg*, **101**, 138-144.
- [48] McGavock, J. M., Mandic, S., Lewanczuk, R., Koller, M., Vondermuhl, I., Quinney, A., Taylor, D., Welsh, R., Haykowsky, M., Cardiovascular adaptations to exercise training in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Department of Physiology, University of Alberta, Edmonton, AB*, http://www.epicore.ualberta.ca/pdf_files/CSRD2004Abstracts.pdf, Seite existierte am 21.11.05.
- [49] Vaughn, M. W., Kuo, L., Liao, J. C., 1998, Estimation of nitric oxide production and reaction rates in tissue by use of a mathematical model. *Am J Physiol*, **274**, H2163-H2176.

- [50] Harper, A. M., Glass, H. I., 1965, Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **28**, 449-452.
- [51] Kavdia, M., Tsoukias, N. M., Popel, A. S., 2002, Model of nitric oxide diffusion in an arteriole: impact of hemoglobin-based blood substitutes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **282**, H2245-H2253.
- [52] Seydel, R., 1994, Practical Bifurcation and Stability Analysis. *Springer-Verlag*, **2. Auflage**.
- [53] Kuznetsov, Y. A., 1998, Elements of Applied Bifurcation Theory. *Springer-Verlag*, **2. Auflage**.
- [54] Ascher, U. M., Mattheij, R. M. M., Russell, R. D., 1988, Numerical Solution of Boundary Value Problems for Ordinary Differentialequations. *SIAM*, **1. Auflage**.
- [55] Heider, P., 2002, Diplomarbeit: Der Einfluß der Phasenbedingung auf die Berechnung periodischer Lösungen autonomer Differentialgleichungssysteme. *Mathematisches Institut der Universität zu Köln*.
- [56] Ursino, M., Lodi, C. A., 1997, A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *J Appl Physiol*, **82**(4), 1256-1269.
- [57] Olufsen, M. S., Nadim, A., Lipsitz, L. A., 2002, Dynamics of cerebral blood flow regulation explained using a lumped parameter model. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, **282**, R611-R622.
- [58] The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for cerebral perfusion pressure. *J Neurotrauma*, **17**, 2000; 507-511
- [59] Faller, A., 1988, Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion. *Thieme*, **11. Auflage**.
- [60] Hämostatik und Hämodynamik, Artikel auf der Seite <http://i115srv.vu-wien.ac.at/physik/ws95/w95c0dir/w95c2000.htm>, Seite existierte am 22.11.05.
- [61] Gefäßsystem, Artikel auf der Seite www.mta-labor.info/fachbereiche/anatomie/gefaesssystem.php, Seite existierte am 23.11.05.
- [62] Typen von Arterien, Artikel auf der Seite www.paradisi.de/Lexikon/A/Arterie/Typen_von_Arterien.php, Seite existierte am 22.11.05.
- [63] Vascular Compliance, Artikel auf der Seite www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP004.htm, Seite existierte am 22.11.05.

- [64] Roche Lexikon Medizin, Arteria, Artikel auf der Seite www.gesundheit.de/roche/ro00000/r02183.000.html, Seite existierte am 22.11.05.
- [65] Gerthsen, C., Kneser, H. O., Vogel, H., 1992, Physik, Ein Lehrbuch zum Gebrauch neben Vorlesungen. *Springer-Verlag*, **16. Auflage**.
- [66] Tiefpassfilter, Artikel auf der Seite <http://de.wikipedia.org/wiki/Tiefpass>, Seite existierte am 22.11.05.
- [67] RC-Tiefpass, Artikel auf der Seite www.minic.ac.at/ammu/13/13_5.htm, Seite existierte am 21.11.05.

Erklärung

Ich versichere, daß ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; daß diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; daß sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, daß ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluß des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. Seydel betreut worden.

Köln, im März 2006

Teilpublikation

- [1] Daun, S., Tjardes, T., 2005, Development of a species-specific model of cerebral hemodynamics. *Journal of Theoretical Medicine*, **6**(3), 181-195.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name	Silvia Daun
Geburtsdatum	02.07.1979
Geburtsort	Daun
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Eltern	Herbert Daun und Elvira Daun, geb. Leif

Schulbildung:

1985-1989	Grundschule, Dockweiler
1989-1998	Thomas–Morus–Gymnasium, Daun, Abschluß Abitur

Studium:

ab Oktober 1998	Studium der Mathematik mit Nebenfach Chemie an der Universität zu Köln
November 2000	Vordiplom Mathematik
November 2000	Zwischenprüfung Chemie
Juli 2003	Diplom Mathematik
ab August 2003	Beginn des Promotionsstudiums im Studienfach Mathematik an der Universität zu Köln

Berufliche Tätigkeit:

Juli 2003 - Okt. 2003	Wissenschaftliche Hilfskraft am Mathematischen Institut der Universität zu Köln, Lehrstuhl Prof. Dr. Küpper
seit Nov. 2003	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Mathematischen Institut der Universität zu Köln, Lehrstuhl Prof. Dr. Küpper

