

Kalp-Damar Sistemi Elektrik Analog Devresinin Optimal Kontrolü

Optimal Control of the Electrical Analogue of the Cardiovascular System

K. A. Kadıpaşaoğlu ve Gamze Balkan

Kontrol-Otomasyon Mühendisliği Bölümü
Elektrik-Elektronik Fakültesi
Yıldız Teknik Üniversitesi, Esenler, İstanbul
kamuran @yildiz.edu.tr

Özetçe

Makalenin Giriş bölümü, Değişkenlikler Hesabı'nın (Calculus of Variations) tarihsel gelişimi ve metodun Optimal Kontrol Teorisinde kullanılmak üzere, bilhassa Pontryagin Maksimum Prensibi kapsamında, olgunlaştırılması ve yorumlanması üzerine nisbeten detaylı bir derleme olarak hazırlanmıştır. İkinci bölümde, kalp-damar sistemi fizyolojisi ve sistemde yer alan geribeslemeli kontrol mekanizmaları kısaca tanıtılmıştır. Yöntem ve Bulgular başlığı altında, Simülank tabanında tasarlanan basit bir analog elektrik devresi örneğinde, kalp-damar sistemi hemodinamik denklemlerinin çıkarımı ve denklemlerden elde edilen basınç ve hacim benzetimleri sunulmuştur. Tartışma bölümünde ilk olarak, tabiattaki tüm yaşam ve hayatta kalım örneklerinde olduğu gibi, dolaşım sisteminin de optimal koşullarda işlemek üzere evrildiği varsayımı ileri sürülmüştür. Akabinde, gerçeğe yakın (yani verilen örnekten daha karmaşık) analog modellere fizyolojik kontrol mekanizmalarının entegrasyonu konusunda süregelen çalışmalarımızdan bahsedilmiş, bu kapsamda özellikle Pontryagin Prensipleri uyarınca önerdiğimiz birtakım tasarım stratejileri ve karar algoritmaları tartışılmıştır.

Abstract

In the first part of this communication, the historical development of Calculus of Variations and its integration in Optimal Control Theory is briefly described, with particular emphasis on Pontryagin Maximum Principle as a major contribution to the analytical and interpretative power of the methodology. The second part is dedicated to the explanation of cardiovascular system physiology and the natural feedback mechanisms that are at play therein. Next, ventricular and circulatory dynamics are modeled on a representative electrical analogue circuit, the volume and pressure outputs of which are compared to physiologic tracings from the literature. In the Discussion section, the hypothesis is proposed that, to survive metabolic stressors as well as environmental disturbances, the circulatory system has evolved to operate under optimal conditions. Along this assumption, our ongoing efforts to apply Optimal Control Theory principles to the modeling of cardiovascular feedback mechanisms are described, particularly in the context of incorporating the Maximum Principle in the formulation of control algorithms and decision strategies.

1. Giriş

1.1 Yaşayan Güç (*vis viva*) ve Eylem (Action):

“En mükemmel biçimde tasarlanmış bir evrende, tüm fiziki süreçlerin mümkün olan eniyi (optimal) koşullarda gerçekleşmesinin gerekliliği” düşüncesi ilk defa 1741-1750 yılları arasında yayınlanan dört makalesinde Fransız matematikçi Pierre Louis Maupertuis tarafından öne sürülmüştü [1-4]. Maupertuis, 1729'da Basel Üniversitesinde Johann Bernoulli'nin danışmanlığında çalışırken, kendisinden iki kuşak önce aynı kurumda matematik profesörü olan Gottfried Wilhelm Leibniz'in eserleriyle tanışmış, bu yazılarda büyük üstadın *vis viva* (yaşayan kuvvet) adını verdiği bir kavramla karşılaşmıştı. Tanrısal değişmezliğin dünya yüzündeki izdüşümü olarak tanımladıkları $m \cdot v$ kavramının tabiattaki miktarının eksilip artmayacak şekilde korunduğunu ileri süren Descartes [5] ve takipçilerinin aksine Leibniz, *vis viva* olarak tanımladığı $m \cdot v^2$ miktarının değişmezliğini savunmaktaydı [6]. Maupertuis'un Leibniz'den esinlenerek ilk makalesinde geliştirdiği teoriye göre, bir sistem “... öylesine özel bir pozisyonda dengeye (hareketsiz konuma) gelir ki, bu konfigürasyonda oluşacak sonsuz küçük (infinitesimal) bir değişiklik, “*vis viva*” değerinde ancak aynı derecede küçük bir değişikliğe yol açar.” Sonraları *vis viva* yerine “Eylem” (Action, A) terimini kullanmayı tercih eden Maupertuis, ikinci makalesinde “bir ışık hüzmesinin birbirine bitişik fakat değişik yoğunluktaki iki ortamdan geçerken,” üçüncü makalesinde ise “noktasal bir kütlenin gelişigüzel bir yerçekimsel alanın etkisinde yol alırken” en kısa mesafeyi katetmelerini teorisine destek olarak gösterdi.

1.2 Değişkenlikler Hesabı (Calculus of Variations):

“Hareket” ve “Kuvvet” kavramlarının gerçek içeriğinin matematikçi filozoflar (ya da filozof matematikçiler) arasında şiddetle tartışıldığı o yıllarda Maupertuis'in en önemli destekçilerinden biri, kendisi de 1720-23 yılları arası Basel Üniversitesi'nde Johann Bernoulli ile çalışmış olan, zamanın en saygın bilim insanlarından Leonard Euler idi. Nitekim Euler, Maupertuis'in 2. makalesiyle aynı yılda (1744) yayımladığı çalışmasında, ondan aldığı ilhamla, “Asgari Eylem İlkesi”ni (Principle of Least Action) öne sürdü [7]. Bundan 10 yıl kadar sonra, henüz 19 yaşındaki Joseph Louis Lagrange, matematik iliminde çığır açacak nitelikte birtakım önermelerini, 12 Ağustos 1755 tarihli bir mektupta Euler'le

paylaştı. Mektupta Lagrange Gallileo'dan beri Fermat, Huygens, Newton, Johann ve Jakob Bernoulli kardeşler, ve L'Hopital dahil olmak üzere kendinden önce gelen birçok üstadın çözmek için çaba sarfettiği Tautochrone (ve dolayısıyla Brachistochrone) problemine yepyeni bir analitik çözüm ve çözümde kullanılmak üzere yepyeni bir notasyon getiriyordu [8]. Tautochrone (tauto: eşit, chrone: zaman) problemi, özel bir yörünge (path) denklemini bulmaya yönelikti. Bir dik düzlemin değişik yüksekliklerdeki iki noktası arasında çizilecek bu yörünge üzerindeki her hangi iki noktadan bırakılan bilyelerin, yalnızca yerçekiminin etkisiyle, en alt noktaya aynı zamanda erişmeleri gerekiyordu. Rotanın düz bir çizgi olamayacağı aşikardı. Fakat Galileo Galilei bile problemin doğru cevabını ıskalamış, 1638 yılında bunun bir çember olması gerektiğini iddia etmişti [9]. Eğrinin gerçek denklemi 1673'de, pandül tipi saatler imal etmekle hayatını kazanan, boş zamanlarını ise Leibniz'e doktora danışmanlığı yapmakla geçiren Christiaan Huygens tarafından bulundu. Huygens, kendi icadı olan “*Reductio ad Absurdum*” (Anlamsız derecede küçük boyutlara indirgeme) metodunu trigonometriye uyarlayarak söz konusu eğrinin koordinatlarını:

$$\begin{cases} x = r(\theta - \sin \theta) \\ y = r(1 - \cos \theta) \end{cases} \quad (1)$$

biçiminde ifade etti [10]. Denklemlere aşina olan Huygens için bunların bir yuvarlanma eğrisinin (cycloid) Kartezyen koordinatları olduğunu belirlemek zor olmamıştı. Semboller eğriyi oluşturan çemberin yarıçapı (r) ve çemberin anlık yuvarlanma açısını (θ) tanımlıyordu. Huygens'in motivasyonu teoriden ziyade pratik bir ihtiyaçtan kaynaklanıyordu: Çözümü, açık denizlere yelken açan kaşiflerin bulundukları enlemi hatasız hesaplamakta kullanacakları ve periyodu salınım genişliğinden etkilenmeyecek bir saat yapımında kullanmak niyetindeydi. Bunu takip eden iki yıl boyunca Leibniz, hocasının notlarından çalışarak “*Absurdum*” yöntemini geliştirdi ve “yeni ve mucizevi kuvvette bir metod” bulunduğunu tüm Avrupa'ya ilan etti. “Infinitesimal Calculus” (Sonsuz Küçükler Hesabı) adını verdiği metodun sembolünü de “Summation” (Toplama) kelimesinin ilk harfinden seçti. Hatta, Mayıs 1697'de, yeni metodunu Brachistochrone probleminin (brachy: hızlı; Tautochrone problemindeki iki nokta arasında bilyenin en hızlı düşüş yörüngesinin denklemi) analitik çözümünü bulmakta kullandı [11]. Gerçi Leibniz'in gururla tekrar tekrar “benim” diye bahsettiği metodun neredeyse tıpkısını Isaac Newton 10 yıl öncesinden keşfetmiş, üstelik metodu aynı problemi çözmekte kullanmış ve çözümünü, Ocak 1667'de, yani Leibniz'den 5 ay önce Kraliyet Akademisi yayın organında anonim olarak yayımlanmıştı [12]. Üstelik rivayete göre Leibniz'in 2 ayını alan çözümü Newton, darphanedeki işinden erken döndüğü bir gece, sabaha kadar çalışarak bulabilmişti. Newton'un makalesini anonim yayınlaması işe yaramamış çünkü Johann Bernoulli çözümü görür görmez “aslanı pençesinden” tanıyivermişti. Bu, bu yeni metodu kimin daha önce bulduğu konusunda iki dev arasında yıllardır süren bir tartışmanın sadece küçük bir parçasıydı [13]. Öte yandan Brachistochrone problemini çözme işi de, aralarında de L'Hopital ve Johann Bernoulli ile abisi (ve hocası) Jakob da olmak üzere, Avrupa'lı matematikçileri birbirine düşüren ilginç bir yarış haline dönmüştü [14]. Sonuçta Tauto- ve Brachystochrone eğrilerinin ortak denklemini, “Sonsuz Küçükler Hesabı” notasyonuyladır.

$$dx = \sqrt{\frac{y}{2r-y}} dy \quad (2)$$

olarak verilecekti. Şimdi Euler'in okumakta olduğu mektupta ise Lagrange, Tautochrone eğrisini bulmaya diğerleri gibi enerjinin korunumu prensibiyle

$$v = \sqrt{2gy} \quad (3)$$

başlasa da, bunu eğri üzerindeki bir mesafenin yatay ve dikey koordinatlar cinsinden türevsel ifadesi

$$\begin{aligned} ds &= \sqrt{1 + \left(\frac{dy}{dx}\right)^2} dy \\ &= \sqrt{1 + (\dot{y})^2} dy \end{aligned} \quad (4)$$

ile birleştiriyor, ve başlangıç-bitiş noktaları arasındaki zamanı bir integral olarak ifade ediyordu:

$$t = \frac{1}{\sqrt{2g}} \int_0^{x_1} \sqrt{\frac{1+(\dot{y})^2}{y}} dx \quad (5)$$

Integralin çözümünü

$$t = \pi \sqrt{\frac{r}{g}} \quad (6)$$

olarak hesaplayan Lagrange, eğrinin üzerinde yuvarlanan bir bilyenin en alçak noktaya varış zamanının bilyenin yuvarlanmaya başladığı noktanın yüksekliğinden (y) bağımsız olduğunu ispatlıyordu. Buraya kadar strateji ve yol orijinal sayılmasa da, Lagrange integrali çözmek için tamamen özgün bir yöntem geliştirmişti. Daha başlangıçta tautochrone eğrisini Maupertuis'in öne sürdüğü optimal konfigürasyon,

$$Z=Z(\dot{y}, y) \quad (7)$$

olarak kabul eden Lagrange, akabinde Eylem'i (A), Z fonksiyonunun (fonksiyonun fonksiyonu) başlangıç ve bitiş noktaları arasında entegrali cinsinden tanımlamıştı:

$$A(\dot{y}, y) = \int_{y_1}^{y_2} Z(\dot{y}, y) dy \quad (8)$$

Bir sonraki adımda Maupertuis'in “bu konfigürasyonda yapılacak sonsuz küçük (infinitesimal) değişim” kavramını yine kendi icadı olan “ δ ” sembolizmini kullanarak “ δZ ” olarak canlandıran Lagrange, son olarak, yine Maupertuis'in terminolojisinde geçen “*vis viva* değerinde oluşacak aynı derecede küçük değişiklik” konseptini, “A fonksiyonunun birinci dereceden (first order) değişiminin sıfır olması,” ya da teknik terimiyle “A'nın birinci dereceden durağan olması” (stationary to first order) olarak yorumlamıştı:

$$\delta A(y, \dot{y}) = \int_{y_1}^{y_2} \left[\frac{\partial Z}{\partial y} \delta y + \frac{\partial Z}{\partial \dot{y}} \delta \dot{y} \right] dy = 0 \quad (9)$$

Euler mektupta sergilenen matematik dehasından oldukça etkilendi ve vakit kaybetmeden metodu çalışmalarına entegre etti. Aynı zamanda formüldeki y değişkenini genel koordinat sisteminde q sembolüyle gösterip, x değişkenini de “zaman” olarak tanımladı. Bir yıl sonra, Berlin Bilimler Akademisi'ne “Değişkenler Hesabı” (Calculus of Variations) başlığıyla sunduğu bildiride, nihai denklemi

$$\frac{\partial}{\partial q} Z(q, \dot{q}) = \frac{d}{dt} \left[\frac{\partial}{\partial \dot{q}} Z(q, \dot{q}) \right] \quad (10)$$

şeklinde verirken “Turin'li genç matematik üstadını” referans vermeyi ihmal etmedi [15]. Lagrange ise, 1788 yılında yayımladığı “*Mechanique Analytique*” başlıklı başyapıtında yöntemle Euler-Lagrange (E-L) denklemi adını vererek Euler'in nezaketini karşılıksız bırakmadı [16]. Kısa zamanda klasikler arasına kabul edilen kitabında Lagrange'ın Kinetik (T) ve Potansiyel Enerji (U) farkı olarak ifade ettiği Z

fonksiyonali literatüre “Lagrangian” (L) olarak geçti

$$L(q, \dot{q}) = T - U = \frac{1}{2}m\dot{q}^2 - U(q) \quad (11)$$

Zamanda veya uzayda önceden belirlenmiş başlangıç ve bitiş noktaları arasında sürtünmesiz hareket eden bir sistemin dinamik denklemlerini, sadece Kartezyen koordinatlarda değil, genel (ör. polar veya silindrik) koordinatlarda da rahatça verebilen E-L denklemi o kadar güçlüydü ki, klasik mekaniğin tartışmasız yıldızı olan Newton’un 2. kanunu bile neredeyse unutulmaya yüz tuttu. Bir sonraki adımda Lagrange [17], kısıtlı (constrained) optimizasyon problemlerinde kısıt denkleminin, $Q(x,y)$, ve optimize edilmek istenen fonksiyonun, $F(x,y)$, optimal noktada aynı tanjanta dik (yani birbirlerine paralel) olmaları gerektiği, dolayısıyla gradyanlarının birbirlerinin skalar katı vektörler olmaları şartından hareketle, her iki fonksiyonu sabit bir çarpan (λ) vasıtasıyla tek bir denkleme birleştirmeyi başardı:

$$\nabla(F - \lambda G) = 0 \quad (12)$$

Böylece kısıtlı sistemlerin dinamiği de Lagrange Çarpanları (Lagrange Multipliers) adı verilen bu metot ile kolayca çözülebilir hale geldi. Avrupa’nın ihtilaller, katliamlar ve savaşlarla çalkalandığı bir çağda matematik alanında kaydedilen bu başarılar, şüphesiz fiziki uygulamaları da beraberinde getirecek ve ufuktaki Endüstriyel Devrimin işaretçisi olacaktı.

1.3 Hamilton hareket denklemleri:

Bir sonraki yüzyılda, Dublin Trinity College’dan William Rowan Hamilton (1805-1865), Legendre dönüşümlerini kullanarak E-L denklemini Faz Uzayı’nda (Phase Space) konum-momentum (q - p) genel koordinatları cinsinden son derece zarif bir simetriyle ifade etti:

$$\begin{cases} \frac{\partial H}{\partial p} = \dot{q} \\ \frac{\partial H}{\partial q} = -\dot{p} \end{cases} \quad (13)$$

Bu denklemlerde kullanılan Hamiltonian (H)

$$H(q, p) = p\dot{q} - L \quad (14)$$

$$= m\dot{q}^2 - (T - U) \quad (15)$$

$$= m\dot{q}^2 - \left(\frac{1}{2}m\dot{q}^2 - U\right) \quad (16)$$

$$= T + U \quad (17)$$

direkt olarak sistemin toplam enerjisini, yani zamanda korunan (conserved) bir değeri (quantity) veriyordu. Hamilton’un hareket denklemleri, aralarında James Clark Maxwell (1831-1879), Ludwig Boltzman (1844-1906), ve Satyendra Nath Bose (1894- 1974) olmak üzere sayısız teorisyonu etkileyecek, İstatistiki Fizik biliminin temel kuramlarını ortaya koyarak Termodinamik ve Kuantum Mekaniği alanlarının yolunu açacaktı.

1.4 Optimal Kontrol Teorisi:

Otomatik Kontrol alanında Değişimler Hesabı (Calculus of Variations) metodunun kullanılması, II. Dünya Harbini takip eden yılların hemen ardından soğuk savaşın başlamasıyla ivme kazandı. Uzaya gönderilecek uyduların yörünge kontrolünden, it dalaşına giren savaş uçaklarını en kısa zamanda en yüksek irtifaya çıkaracak rotanın (Brachistochrone problemi) denklemine kadar, her konuda Rus ve Amerikalı matematikçiler arasında amansız bir yarış başladı [18]. Bu gergin ortamda, Amerikan Hava Kuvvetleri komutanı Orgeneral H.H. “Hap” Arnold’un önerisi üzerine 1948 yılında

Santa Monica’da kurulan RAND (Research and Development) Corporation, askeri projelere bilimsel destek sağlamakta görevlendirildi. RAND Matematik ekibinden Magnus R. Hestenes [19], Rufus P. Isaacs, ve Richard E. Bellman [20], zaman kaybetmeden Optimalite, Gözlenebilirlik (Observability), Kontrol Edilebilirlik (Controllability) ve Yönlendirilebilirlik (Steerability) teorileri üzerinde çalışmaya başladılar. Rusya tarafında ise, 1919 yılında, Institute of Physics and Mathematics Vladimir Andreevich Steklov tarafından Leningrad’ta (şimdi St. Petersburg) kurulmuş, Enstitü’nün Matematik Bölümü 1934’de Steklov Matematik Enstitüsü adıyla Moskova’ya taşınmıştı. Lev Semyonovich Pontryagin’in liderliğinde 1955’ten itibaren burada toplanan matematikçiler Vladimir Grigor’evich Boltyanskii ve Revaz Valerianovich Gamkrelidze, aynı hızla çalışmaya başladılar [21]. Üçlünün gayretleri daha 1957’de Rusların Sputnik’i başarıyla yörüngeye oturtmasıyla ilk meyvesini verdi. Bu umulmadık gelişme karşısında büyük bir paniğe kapılan Amerikalılar cevap vermekte gecikmedi ve kendi uydularını fırlattılar. Böylece ilerleyen yıllarda Soğuk Savaş’ın merkezine oturacak olan uzaydan bilgi toplama, savunma ve saldırı yarışı başlamış oldu [22].

1.5 Pontryagin maksimum prensibi (PMP):

Pontryagin ve ekibinin Optimal Kontrol Teorisine en önemli katkısı, Değişkenler Hesabı, Lagrange Çarpanları ve Hamilton Hareket Denklemlerini bir bütün halinde birleştirerek, durum uzayında tanımlanmış dinamik bir sistemin belirli bir süre zarfında alacağı toplam değeri, kabul edilebilir (admissible) bir veya birden çok kontrol değişkeni (control, u , Rusça “upravlenie=kontrol” kelimesinin baş harfi) kullanarak maksimize eden bir yöntem geliştirmiş olmalarıdır [23]. Metodun kısaca tanımı şu şekilde yapılabilir:

Durum değişkenleri [state variables, $x_i(t)$, $i=1, \dots, n$] ve kontrol [$u_j(t)$ ($j=1, \dots, m$)] değişkenleri cinsinden sistemi belirleyen fonksiyonel $f_0(x_i, u_j, t)$ olarak tanımlanırsa, optimize edilmesi gereken Eylem (A) veya Amaç Fonksiyonali (Objective Functional, J)

$$J(x_i, u_j, t) = \int_{t_1}^{t_2} f_0(x_i, u_j, t) dt \quad (18)$$

şeklinde ifade edilebilir. Sistemin dinamik denklemleri ise n adet, başlangıç ve/veya bitiş koşulları belirlenmiş, birinci dereceden türevli denklem ile gösterilebilir:

$$\dot{x}_i = f_i(x_i, u_j, t) \quad x_i(t = 0/T) = x_{i0} \quad (19)$$

Bu aşamada, dinamik denklemlerin birer kısıt koşulu olarak kabulüyle, Langrange Çarpanları metodundan faydalanılabilir, ve Eylem ve Kısıt Koşulları yükseltilmiş (augmented) tek bir denklem seti halinde birleştirmek mümkün olur:

$$J(x_i, u_j, t) =$$

$$\int_{t_1}^{t_2} \{f_0(x_i, u_j, t) + \sum_{i=1}^n \lambda_i(t) [\dot{x}_i - f_i(x_i, u_j, t)]\} dt \quad (20)$$

PMP formalizminde, Langrange çarpanlarına denk gelen $\lambda_i(t)$ değişken terimleri, Yükseltilmiş Sistemin İlişik Değişkenleri (Adjoint Variables of the Augmented System) olarak adlandırılmaktadır. PMP metodunda son olarak, Değişimler Hesabı yöntemiyle, gerçek optimal konfigürasyonu temsil eden Eylem’in birinci dereceden durağan (stationary) olduğu varsayılır ve sadeleştirilmiş notasyon ile

$$\delta J = \int_{t_1}^{t_2} \delta[f_0 - \lambda_i(\dot{x}_i - f_i)] dt = 0 \quad (21)$$

önermesine varılabilir. Denklemin cebirsel manipülasyonu

$$\begin{aligned} \delta J &= \int_{t_1}^{t_2} \delta [f_0 + \lambda_i f_i] dt - \int_{t_1}^{t_2} \delta (\lambda_i \dot{x}_i) dt \\ \delta J &= \delta \left\{ \int_{t_1}^{t_2} [f_0 + \lambda_i \dot{x}_i] dt - \lambda_i x_i \Big|_{t_1}^{t_2} \right\} \\ \delta J &= \delta \int_{t_1}^{t_2} [H + \dot{\lambda}_i x_i] dt = 0 \end{aligned} \quad (22)$$

ifadesine erişilir. Son denklemin eldesinde,

$$f_0 + \lambda_i \dot{x}_i = H(\lambda_i, x_i) \quad (23)$$

tanımlaması eşitliği varsayılmıştır. Bunun sebebi, eşitliğin sol tarafındaki ifadenin Hamiltonian özelliklerini göstermesidir:

$$\begin{cases} \frac{\partial H}{\partial \lambda_i} = \dot{x}_i \\ \frac{\partial H}{\partial x_i} = -\dot{\lambda}_i \end{cases} \quad (24)$$

Bu iki ilişki, sırasıyla, orijinal sistem ve yükseltilmiş sistemin dinamik hareket denklemlerini verir. Hamiltonian'ın bir diğer özelliği,

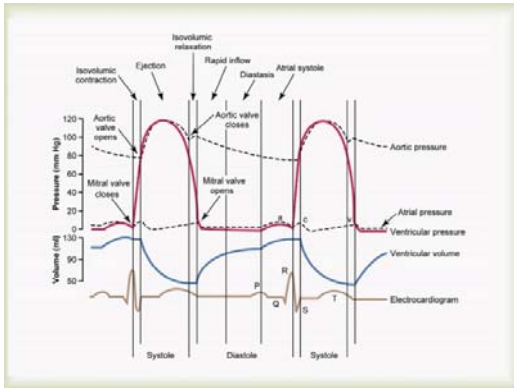
$$\frac{\partial H}{\partial u_j} = 0 \quad (25)$$

kontrol değişkenlerinin optimal yörüngelerinin (trajectory) belirlenmesinde kullanılır. PMP metodu, önceden belirlenen bitiş koşullarını en kısa sürede sağlayan kontrol yörüngesini hesaplamak için kullanılıyorsa Optimal Zaman-Sabit Bitiş (Optimal Time-Fixed End Points) veya sadece Dikey Ufuk (Vertical Horizon); bitiş koşullarına dikkat etmeksizin Amaç Fonksiyonunu sabit zamanda optimize eden kontrol yörüngesini bulmak için kullanılıyorsa Serbest Zaman-Serbest Bitiş (Free Time-Free End Points) ya da sadece Yatay Zaman (Horizontal Time) Problemi olarak adlandırılır.

2. Kalp-Damar Sistemi

2.1 Fizyolojik prensipler:

Kalp, metabolik ihtiyacı karşılamak için kanı vücuda gerekli debi ve basınçta aktaran pistonlu bir pompa olarak ele alınabilir. Doğaldır ki her pompa gibi kalp kasının (miyokard) da enerjiye ihtiyacı vardır. Nitekim, sol karıncığın aort içine



Şekil 1: Sol karıncık basıncı ve hacminin zamanla değişimi [24].

bastığı oksijenlenmiş kanın nispeten küçük bir yüzdesi miyokardı besleyen koroner damarlara girerek bu gereksinime cevap verir. Pistonun her döngüsü (Cycle) boyunca, miyokardın aktif olarak sıkışarak (Sistol) belli hacimde kanı (Stroke Volume, SV) aorta pompalaması (Ejection) esnasında vücut dokuları okjenli kanla buluşur. Miyokardın gevşemesi

süresince (Diastol) aort içinde kalan kanın basıncı exponansiyel olarak düşer (Şekil 1). Bu süre zarfında kanın bir kısmının koroner damarlara dolmasıyla da kalp kası gereken oksijeni alırken, aynı zamanda kalan kan vücuda beslemeye devam eder. Döngü süresi (Period, T), sistol ve diastol toplam süresine (sırasıyla, t_s ve t_d) eşit, döngünün frekansı (Heart Rate, HR) ters orantılıdır:

$$HR = \frac{60 \text{ dak/san}}{T \text{ san/vuru}} \quad (26)$$

2.2 Kalp-Damar sisteminde kontrol mekanizmaları:

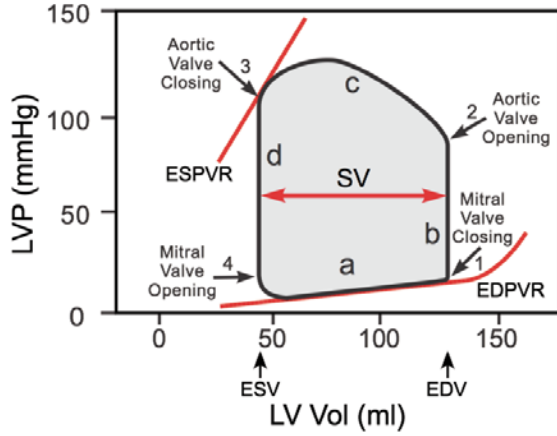
Sol karıncığın başlıca işlevi, fiziki aktivitenin gerektirdiği ortalama kalp debisini (Cardiac Output, CO) yeterli basınç değerlerinde üretmek, böylece metabolizmanın anlık enerjisi (oksijen) ve besin ihtiyacını karşılamak olarak tanımlanabilir.

$$CO \text{ (L/dak)} = SV \text{ (L/döngü)} * HR \text{ (döngü/dak)}$$

Metabolizmanın normal seviyede seyrettiği (dinlenme, hafif aktivite), yavaşladığı (uyku, hipotermi) veya hızlandığı (fiziki aktivite, yüksek ateş, vs) durumlarda, miyokardın hüresel ve beynin nöro-hormonal geribesleme mekanizmaları devreye girer. Bu sayede 1) Süreklilik arzeden durumlarda sistem kararlı bir dengede (homeostasis) çalıştırılır, ya da 2) Değişen metabolik koşullara ve dışsal bozucu etmenlere (disturbance) göre yeni denge koşulları oluşturulur ve sistemin kararlılığı yeniden tesis edilir. Metabolik aktivite seviyesi ne olursa olsun, fizyolojik öncelik sırasına göre:

- Dokuların değişen oksijen ihtiyacını karşılamak üzere CO denge seviyesi belirlenir. Bu işlev HR (dolayısıyla T) seviyesini ayarlayan ve sabitleyen (chronotropic) hormonal mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirilir.
- Diastolde karıncığa giren ve sistolde karıncıktan çıkan debiler eşitlenerek karıncık hacmi sabit bir dengede tutulur. Frank-Starling Kanunu adı verilen bu mekanizma [25], mikro düzeyde miyokard hücrelerinin diastolik uzama/gerilme ve sistolik kasılma/kuvvet üretme ilişkisine bağlı olarak çalışır. [26].
- Döngü içindeki sistol/diastol oranı (t_s/t_d) belirlenir. Denge koşullarında HR sabitleneceğine göre ideal oran, sistole eklenecek her milisaniyenin diastolü aynı miktarda kısaltacağı mantığına dayalı bir kar-zarar hesabına dayandırılır. Diastol gerektiğinden kısa tutulursa, karıncığın dolması için tanınan süre azalacağından Frank-Starling mekanizması uyarınca CO düşer. Bu da hem sistemik dokuların, hem de yalnızca diastolde koroner damarlardan beslenebilen miyokardın daha az oksijen almasına sebep olur. Öte yandan diastol çok uzarsa aorttaki kan basıncı çok düşeceğinden diğer dokuların beslenmesi tehlikeye girer.
- Fiziki aktivite sırasında artan debinin atardamar basıncını tehlikeli seviyelere yükseltmemesi, aynı zamanda koroner debinin mümkün olduğunca yükselmesi için, damar dirençleri Ohm Kanunu'na göre ayarlanır. Bu mekanizma, damar çapını etkileyen (vasoactive) hormonların salgılanması ile aktive edilir [27].
- Metabolik talebin aşırı yükselmesi durumunda yukarıda sayılan mekanizmalar yeterli olmayabilir. Böyle anlarda, son çare olarak, miyokardın içsel (intrinsic) kasılabilirliğini (contractility) modüle eden moleküller (inotropic hormonlar) devreye girmek zorunda kalabilir. Sol karıncık adalesinin kasılabilirlik seviyesinin yaygın olarak kabul edilen en güvenilir göstergesi, sistol sonundaki Basınç/Hacim ilişkisi (End-Systolic P-V Relationship,

ESPVR), ve bu ilişkinin eğimini gösteren Maksimum Elastans ($e_{\max}$) parametresidir [28]. $e_{\max}$ 'ın fizyolojik önemi, döngünün P-V düzleminde yansıtılmasıyla görselleştirilebilir (Şekil 2).



Şekil 2: Kalp Döngüsünün evreleri. a; Dolum (Filling), b; Sabit volümde sıkışma (Isovolumic Contraction, IVC), c; Basma (Ejection), d; Sabit volümde gevşeme, IVR). ESPVR, EDVPR: Miyokardın kasılabilirlik/gevşeyebilirlik endeksleri, ESV/EDV: Sistol/Diastol sonu karıncık hacimleri, SV: Stroke Volume (EDV-ESV).

Kalbe dönen kan hacmi artarsa döngünün başlangıcı (Resimde 1 no.lu nokta) daha yüksek bir diyastol sonu hacim (EDV) değerine kayar ve diyastolik aort basıncı (Nokta 2) bir miktar yükselir. Sistol sonu karıncık basıncı (P_{es}) ve hacmindeki (ESV) artışlar ise Nokta 3'ün ESPVR çizgisi üzerinde sağa ve yukarı hareket etmesiyle belirlenir. Dolayısıyla ESPVR çizgisinin eğimi ($e_{\max}$) ne kadar yüksekse, ESV o kadar az artacak, dolayısıyla SV o kadar yüksek olacaktır. Sabit $e_{\max}$ değerinde EDV'deki artışa cevap olarak SV'nin kendiliğinden artması Frank-Starling mekanizmasının PV düzleminde ifadesidir. Daha ciddi yük artışlarına cevaben inotropik hormonlar salgılanmasıyla $e_{\max}$ yükselir, böylece hem SV hem de sistemik basınçların yükselmesi sağlanır.

2.3 Kalp-damar sisteminin modellenmesi:

Kalp-Damar sistemi modelleri bilimsel veya teknik ihtiyaçlara çözüm bulmak amacıyla geliştirilen matematiksel (analitik veya sayısal) ya da fiziki (hidro-mekanik) simülasyon devreleridir. Sayısal ve fiziki modellerde, hayati öneminden dolayı sol kalp ve sistemik sirkülasyon mutlaka dahil edilirken, sağ kalp ve akciğer dolaşımı genellikle ihmal edilir. Bilimsel/egitimsel amaçla tasarlanan matematik modeller genellikle fizyolojik ve patolojik mekanizmaları anlamak ve bunların, hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar öncesi, çeşitli farmakolojik girişimlere cevabını çözümlemek amacıyla tasarlanır [29-32]. Hidro-dinamik devreler ise, bilhassa kalp kapağı protezleri [33] veya sol ventrikül destek pompaları [34] gibi tıbbi cihaz prototiplerinin performansını klinik öncesi dönemde değerlendirmek için tasarlanıp hayata geçirilir.

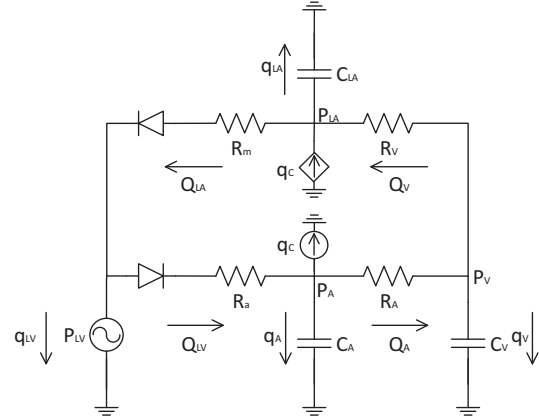
3. Yöntem

Bu bölümde, ekibimiz tarafından geliştirilmekte olan modellerden biri örnek alınarak, sol kalp-sistemik dolaşım sisteminin analog elektrik devresinin tasarım ve devrenin dinamik hareket denklemlerinin çıkarım süreci gösterilmiştir. İlk aşamada, yalnızca sol kalp ve sistemik dolaşımı kapsayan

hidrolik sistem, Basıncı-Voltaj analogisi kullanımıyla basit bir elektrik devresi olarak tasarlanmıştır. İkinci aşamada sistem hareket denklemleri durum uzayında ifade edilmiştir.

3.1. Analog elektrik devre

Terminoloji sabit olmasa bile, genellikle sol kulakçık (left atrium, LA), aort ve toplar damar hacimleri sabit sığaçlar (capacitance, C) ile; hidrolik damar dirençleri ve kalp kapakçıkları (çek valfler) ise, sırasıyla, elektrik direnç (R) ve diyotlarla gösterilir (Şekil 3). Değişken basınç (P) ve debiler



Şekil 3: Kalp-Damar sisteminin analog devresi.

(damarlarda Q, sığaçlarda q) yerine analog devrede, sırasıyla, voltaj ve akım kullanılır. Sabit ve değişkenleri hacimsel bölmelere göre tanımlayan alt simgeler 'm' ve 'a' (mitral ve aort kapakları), 'A' (aort) ve 'V' (toplar damarlar), 'LA' ve 'LV' (sol kulakçık ve karıncık), ve 'c' (koroner damarlar) olarak gösterilir. Modelin en karmaşık parçası olan, fakat aynı zamanda orijinal bir benzetimin en özgün yanını teşkil eden sol karıncık (left ventricle, LV), genellikle değişken bir sığaç (variable capacitance) olarak temsil edilir:

$$e_{LV}(t) = C_{LV}^{-1}(t) \quad (27)$$

Döngü süresince sol karıncığın basınç-hacim ilişkisi:

$$P_{LV}(t) = e_{LV}(t) \cdot [V_{LV}(t) - V_0] \quad (28)$$

formülü kullanılarak sabitlenir. Formülde görülen V_0 , sıfır karıncık iç basıncına tekabül eden teorik karıncık hacmini belirtir (Resim 2. de ESPVR çizgisinin hacim eksenini kestiği nokta). Karıncık elastansının döngü içinde zamana bağlı olarak değişimi, en basitinden empirik verilerden eğri uydurma (curve fitting) yöntemiyle belirlenebilir (verilen örnekte olduğu gibi), veya daha karmaşık modellerde anatomik (miyokard içindeki fiber dizini) [35], hücrel (sarcomer mekanikleri) [36], moleküler (actin, myosin, ATP, vs) [37] veya iyonik (Ca^{++} , Mg^{++} , vs) [38] seviyelerdeki mekanizmalardan çıkarılır.

Sistol esnasında karıncığın sıkışması elastans, sistemik damarların genişlemesi ise komplians olarak gösterilmekle beraber, diyastolde bu benzetimin tersi söz konusudur. Karıncık genişleyerek kanla dolarken, arter duvarları sıkışarak sığaçta depoladığı kanı sisteme basmaya devam eder. Yalnız arada önemli bir fark vardır: Sığaç dolmaları (Sistolde arter, diyastolde karıncık) her zaman pasif olarak gerçekleşirken, sistolde karıncığın sıkışması (contraction) aktiftir. Diyastolde

arterlerin sıkışması ise, damar duvarlarındaki elastik moleküllerin (collagen ve elastin) pasif bir yay gibi, üzerlerindeki sistolik yük kalkınca eski uzunluklarına dönmesiyle (elastic recoil) gerçekleşir. Arteriyel elastans da denklem 27 gibi aynı sembol (e_A) ve aynı formülle gösterilir. Yalnızca e_A iki değişkenin çarpımı olsa bile sabit bir parametredir çünkü, sözkonusu değişkenlerin tanımlarından,

$$e_A = P_A(t) V_A^{-1}(t) \quad (29)$$

$$= [R_A Q_A(t)] [T Q_A(t)]^{-1} = R_A/T \quad (30)$$

yaklaşık eşitliği bulunabilir. Arteriyel elastansın daha tam bir tanımı

$$e_A = \frac{R_T}{t_s + \tau_A \left(1 - e^{-\frac{t_d}{\tau_A}}\right)} \quad (31)$$

olarak verilmiştir [39]. Bu ifadede R_T ve τ_A terimleri, sırasıyla, toplam arteriyel direnç ($R_a + R_A$) ve arteriyel zaman sabiti ($R_A C_A$) değerlerini tanımlamaktadır. Arteriyel elastans için bir diğer tanım da P-V diyagramından elde edilebilir:

$$e_A = \frac{P_{LV} es}{V_{LV} es - V_{LV} ed} \quad (32)$$

Bu formüldeki “es” ve “ed” alt simgeleri sırasıyla sistol sonu (Şekil 2, nokta 3) ve diyastol sonu (Şekil 2, nokta 1) anlarına tekabül etmektedir.

3.2. Analog devre dinamik denklemleri

Sistem hareket denklemlerini durum uzayında belirlemek amacıyla, Durum Değişkenleri (state variables, x_i), Sistem Girdileri (kontrol parametreleri, u_j) ve gerekiyorsa Çıktıları (y_k); ayrıca devre sabitlerinden oluşan Sistem, [A], ve Kontrol Matrisleri, [B], kullanılır:

$$[\dot{x}_i] = [A]x_i + [B]u_j \quad (33)$$

Durum değişkenlerinin seçimi serbest olsa da, amaç minimum değişkenle maksimum izlenebilirlik sağlamak olmalıdır. Örnekte durum değişkenleri pasif sığaç voltajları, kontrol parametreleri ise sol karıncık basıncı ve koroner arter debisi olarak belirlenmiştir.

$$[x_i] = [P_A \ P_V \ P_{LA}]^T; \ [u_j] = [P_{LV} \ q_c]^T \quad (34)$$

Son olarak Sistem ve Kontrol Matrisleri tanımlanmıştır:

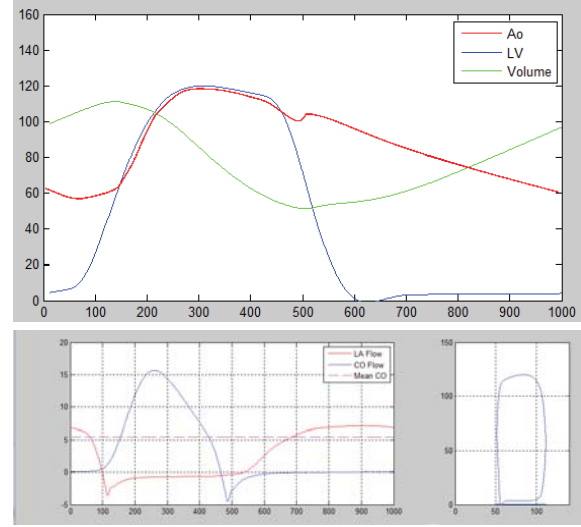
$$[A] = \begin{bmatrix} -\left(\frac{1}{R_a} + \frac{1}{R_A}\right) \frac{1}{C_A} & \frac{1}{R_A C_A} & 0 \\ \frac{1}{R_A C_V} & -\left(\frac{1}{R_A} + \frac{1}{R_V}\right) \frac{1}{C_V} & \frac{1}{R_V C_V} \\ 0 & \frac{1}{R_V C_{LA}} & -\frac{1}{R_V C_{LA}} \\ \frac{1}{R_a} & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$[B] = \begin{bmatrix} \frac{1}{R_A C_A} & 0 & 0 \\ -\frac{1}{R_A C_A} & 0 & \frac{1}{C_A} \end{bmatrix}^T$$

4. Bulgular

Analog model sistemine girdi olarak empirik bir elastans trasesi verildiğinde elde edilen benzetimler Şekil 4. de

verilmiştir. Burada, sol ventrikül (mavi) ve aort (kırmızı) basınç eğrileri ile sol ventrikül hacim eğrisi (yeşil) üst grafikte; sol ventrikül ve sol atriyum akış traseleri sol alt grafikte görülmektedir. Sağ alt grafik ise PV düzleminde sol ventrikül döngüsünü göstermektedir. Kalp ritminin 60/dak (döngü süresi 1000 msan) olarak sabitlendiği durumda, sistolik/diyastolik basınçlar sol ventrikülden 120/5 mmHg, aortta 120/80 olarak verilmektedir. Ventrikül hacminin 50-110 ml arasında değiştiğinden hareketle, basma hacmi yaklaşık 85 ml/vuruş, ortalama kalp debisi ise 5 L/dak. nın biraz üzerinde olarak hesaplanabilir. Model çıktıları Şekil 1. deki normal fizyolojik verilerle karşılaştırıldığında, bu sade tasarımla bile gerçeğe oldukça yakın benzetimler yapabildiği görülmektedir.



Şekil 4: Analog devre basınç ve hacim çıktıları

5. Tartışma

Dolaşım sistemini oldukça yüksek doğrulukla simüle edebilen bu gibi basitleştirilmiş matematik benzetimler rahatlıkla fiziki (hidromekanik) modellerin kurulmasında temel alınabilir. Oysa ki karmaşık geribesleme mekanizmalarını içermemeleri açısından bu modellerin sistem içi ve dışı bozucu etmenlere cevabı zayıftır. Öte yandan, aktif olarak fizyolojik kontrol mekanizmalarını içeren sayısal modeller, girift (implicit) ve çizgisel olmayan (non-linear) denklemleri içermeleri açısından, çoğunlukla teoride kalırlar ve fiziki devre tasarımına kolayca uygulanamazlar.¹

Kalp-damar sisteminin evrimsel baskılardan geçtiği ve durum değişkeni değerlerini her koşulda optimal ve kararlı bir dengede sabitleyen kontrol mekanizmaları geliştirdiği düşünülebilir. Hatta bir adım ileri gidip sistemin tabiatındaki her doğal süreç gibi Asgari Eylem İlkesine göre çalıştığı öne sürülebilir. Yukarıda bahsedilen fizyolojik gereksinim ve kısıtların, hücrel ve humoral kontrol değişkenlerinin, ve

¹ Bu durumda, modeli sadeleştirmek için, doğrusal olmayan terimler topluca bir matrisler çarpımı içinde ifade edilebilir, ve bu çarpım gerektiğinde ya doğrusallaştırılır yahut da tamamen ihmal edilebilir.

$$[\dot{x}_i] = [A]x_i + [B]u_j + [E][F]$$

muhtemelen optimize edilen bir veya birden fazla “Eylem” değerinin varlığı kalp-damar sistemi modellemesi girişimlerini ideal ve cazip bir Optimal Kontrol problemi haline getirmektedir. Sonuçta sayısal modellere Optimal Kontrol prensiplerini dahil eden, örneğin Lagrange Çarpanları [40] veya PMP [41-43] uygulamaları aracılığıyla sol karıncık hemodinamiğini çözümlenmeyi amaçlayan çalışmalara rastlanmaktadır. Sınırlı sayıdaki bu çalışmalar, genellikle elastans çıkarımını ve nöro-hormonal geribesleme faktörlerini ihmal ettiklerinden dolaşım sisteminin gerçekçi modelleri olmaktan uzaktır. Literatürdeki bu eksikliği kapatmak amacıyla süregelen çalışmalarımızda önerilen birtakım stratejileri aşağıda sıralayarak makaleyi sonlandırıyoruz.

5.1 Sistemin PMP ile optimizasyon stratejileri:

• Döngünün sadece sıkışma süresinde (b ve c evreleri, Şekil 2) aktif güç gerektiği için (yukarıda verilen Sistem Matrisi, [A], formatında olduğu gibi), mitral kapak üzerinde (R_m) oluşan gevşeme dinamikleri optimizasyona dahil edilmeyebilir. Böylece “Eylem”, (Amaç Fonksiyonali, f_0 , teriminin integrali), önce mitral kapağın, arkasından da aort kapağının kapandığı anlar (Şekil 2’de sırasıyla, t_{ed} : Nokta 1 ve t_{es} : Nokta 2) arasında gerçekleşiyor varsayılır:

$$J(x_i, u_j, t) = \int_{t_{ed}}^{t_{es}} f_0(x_i, u_j, t) dt \quad (35)$$

Buna ilaveten, Eylemi Sabit Hacimde Sıkışma (IVC) ve Basma (Ejection) olarak iki ayrı integral halinde tanımlayan PMP modelleri de olabilir. Döngünün periyodu (T) genellikle belirlenmiş olsa da, t_e/t_d oranının optimize edilip edilmeyeceği tercihe bağlıdır. Sabit periyod içinde optimal bir sıkışma süresi (t_{es}) belirlenecekse, başlangıçta Eylem süresi ve durum değişkenlerinin bitiş değerleri bilinmiyor demektir. Yukarıda değinildiği gibi bu bir “Free Time-Free End Points” problemi olarak değerlendirilir. Kuramın “transversality condition” özelliği uyarınca bu durumda, değişkenlere atanan Lagrange Çarpanlarının bitiş değeri $\lambda(T) = 0$ olarak seçilmelidir [44]. Metabolik ve fizyolojik gereklilikler, kısıt denklemi kabul edilerek sistemin dinamik denklemleri arasına katılabilir. Kısıt koşulu, bu durumda, değişkenin sınır şartlarıyla belirtilmelidir. Örneğin, V_{LV} durum değişkeni kabul edilirse

$$\dot{V}_{LV} = q_{LV} = Q_{LA} - Q_{LV} \quad (36)$$

$$\dot{V}_{LV} = -Q_{LV} = \frac{1}{R_a} (-P_{LV} + P_A) \quad (37)$$

denkleminde, diyastolün ihmal edilmesi ve Eylem süresince karıncığa kan dolmaması, $Q_{LA} = 0$ kabulüyle dolaylı olarak belirtilmiş olur. Bunun yanında verilen sınır şartı da

$$V_{LV}(t = t_{ed}) = V_{LVed} \quad (38)$$

başlangıç koşulunu sabitlemektedir. Değişkenin bitiş değeri

$$V_{LV}(t = t_{es}) = V_{LVes} \quad (39)$$

ise, V_{LVes} için optimal değer henüz hesaplanmadığı için bu aşamada belirlenemez ve $\lambda_{V_{LV}}(T) = 0$ olur.

• Eylem’in entegrandını oluşturan Amaç fonksiyonali, maksimize veya minimize edilmesi gereken döngü boyunca yapılan İş (Stroke Work, SW veya Verim gibi performans göstergelerinden biri olarak seçilir. Örneğin, sol karıncık döngü verimi, (Yapılan İş)/(Giren Enerji) oranına eşittir. Yapılan iş, SW, P-V düzleminde döngü içinde kalan alana eşittir. Giren Enerji’nin ise, yine aynı düzlemde Pressure-Volume Area (PVA) olarak adlandırılan ve $V_0-P_{es}-P_{bs}-V_{ed}$ noktaları arasında kalan alanla doğru orantılı olarak arttığı empirik olarak gösterilmiştir [45].

$$MV_{O_2} = \alpha PVA \quad (40)$$

Denklemden MV_{O_2} miyokard oksijen ihtiyacı (1 ml $O_2 = 20$ J), α ise empirik bir sabittir ($\alpha = 1.8 \times 10^{-5}$ mL O_2 /mmHg·mL).

• Türevsel ifadeyle gösterilemediği için sistemin dinamik denklemleri arasına katılamayan kısıt şartları varsa bunlar, Eylem’in maksimize ya da minimize edildiğine dikkat etmek şartıyla, birer ceza/ödül fonksiyonu ($\pm$ Penalty Function) olarak Amaç Fonksiyonali eklenebilir. Örneğin, daha önce izah edildiği gibi, sistol süresi gereğinden fazla uzarsa diyastol kısalacağından, miyokardın yeterince beslenmesine zaman kalmayabilir. Bunu önlemek için, q_c ’nin yani t_d ’nin maksimizasyonu kistas olarak tanımlanabilir. Yukarıda verilen örnekte t_d Eylem sınırları içine alınmamış olsa dahi, aynı amaca t_s ’nin minimizasyonu ile ulaşılabilir. Oysa t_s kısalırsa, kanı vücuda basmak için tanınan süre azalacak, sonuçta SV düşecek, bu da CO’nun yeterli düzeyde sabit tutulması kistasıyla çelişecektir. Bu sorunu çözmek için SV’nin artması pozitif, q_c ’nin artması ise negatif katsayılı (her ikisi de t_s cinsinden) birer Penalty Function olarak tanımlanır, ve bunlar Amaç Fonksiyonuna dahil edilirse, PMP her iki kistasın da ağırlıklarına göre dikkate alınacağı optimal bir t_s/t_d oranı belirleyecektir.

• Modelin her türlü metabolik şart altında durum değişkenlerini fizyolojik sınırlarda tutması gerekmesi de, modüler bir tasarımla bu amaca mümkün olduğunca yaklaşılabılır. Böyle bir model, kontrolörleri gitgide ağırlaşan fiziki aktivite koşullarına cevap vermek üzere tandem olarak devreye sokacak bir algoritmaya sürülebilir. Ayrıca çeşitli fizyolojik patolojileri (yüksek tansiyon, koroner damar hastalığı, kalp yetmezliği, konjenital anomaliler, vs) simüle eden kontrolörler de kullanılabilir.

• Görece basit modeller, chronotropic ve inotropic mekanizmalara gerek duyulmaksızın, sadece Frank-Starling mekanizmasını, yani normal veya hafif fiziki aktivite seviyelerini simüle edebilir. Bu durumda R_a , HR ve e_{max} parametrelerinin değişmediği kabul edilerek bir sadeleştirmeye gidilir. Kalp ritmi (dolayısıyla döngü periyodu, T) ve sistemik arter direnci sabitlendiğine göre arteriyel elastans (e_a) da sabit kabul edilebilir. Frank-Starling tipi yüke bağımlı (load-dependent) modellerde, en önemli bozucu etken (disturbance) olarak sol karıncığın ön-yükü (preload) alınır. Ön-yük terimi, miyokardın tam kasılmaya başlayacağı esnada taşınması gereken yükü belirtir ve, doğal olarak, döngü sonu itibarıyla sol karıncığa dönen toplam kan hacmi (V_{LVed} ya da kısaca EDV) olarak tanımlanır.

“Eylem” miktarının optimizasyonu, EDV’nin denge değerine eriştirilmesi ve/veya bu değer civarındaki küçük değişimlere (dEDV) göre yeni bir denge tesis edilmesi (Frank Starling) stratejisine göre tasarlanır. Burada orijinal bir yaklaşımla, Ceza/Ödül Fonksiyonları, sırasıyla, q_c ve SV’nin EDV’ye göre türevleri olarak tanımlanabilir. SV’nin maksimum yükselmesi ESV’nin maksimum azalmasını gerektirdiğinden, bir olasılıkla da, ESV’nin EDV’ye göre türevi maksimize edilip Ceza Fonksiyonu olarak Amaç Fonksiyonali dahil edilebilir.

• Inotropic/chronotropic mekanizmalar modele dahil edilmedi ise, ve EDV haddinden fazla artınca Frank-Starling mekanizması yetersiz kalıyorsa, sistemin kalp yetmezliği patolojisini simüle ettiği düşünülebilir.

Sol karıncık elastansının analitik olarak üretildiği, veriminin PMP ile optimize edildiği, ve nörohormonal geribesleme mekanizmalarıyla kontrol edilen bir kalp-damar sistemi benzetim modeli geliştirme çalışmalarımız yukarıda sıralanan bu stratejiler doğrultusunda devam etmektedir.

Kaynakça

- [1] J.L. Maupertuis, "Loi du repos des corps", *Académie des Sciences de Paris*, 1741.
- [2] J.L. Maupertuis, "Accord de plusieurs lois naturelles qui avaient parus jusqu'ici incompatibles", *Académie des Sciences de Paris*, 1744.
- [3] J.L. Maupertuis, "Les lois du mouvement et du repos déduites d'un principe métaphysique", *Berlin Academy of Sciences*, 1746.
- [4] J.L. Maupertuis, *Essai de Cosmologie*, 1750.
- [5] R. Descartes, "Principia Philosophiae," *Oeuvres*, eds. C. Adam ve P. Tannery, Paris, 1897-1913, Cilt VIII, s: 61
- [6] C. Iltis, "Leibniz and the vis viva controversy," *Isis*, Cilt: 62, No:1, s:21-35, 2010.
- [7] L. Euler, "Methodus Inveniendi Lineas Curvas Maximi Minive Proprietate Gaudentes", *Euler Arch* E65, 1744.
- [8] J.L. Lagrange, "Letter to Euler", 12 Ağustos 1755.
- [9] G. Galilei, "Scholium of Theorem XXII, Proposition XXXVI," s. 371 in: (1638) *Discorsi e Dimostrazione Matematiche Intorno a due Nuove Scienze*, Eds C. Solis ve J. Sádaba. İspanya, 1981.
- [10] C. Huygens, *Horologium oscillatorium* (1673), Impression Analytique, Bruxelles, 1966.
- [11] G.W. Leibniz, "Solutions to the problem published by J. Bernoulli, " *Acta Eruditorum Lipsi*, Cilt/Sayı: Mayıs, s. 201, 1697.
- [12] Anonymous, "Letter sent to Charles Montague, President of the Royal Society, " *Philos Trans Royal Soc London*, Cilt:19, Sayı: Ocak; s.424-425, 1697.
- [13] B.E. Blank, "The Calculus Wars," *Notices Am Math Soc*, Cilt: 56, Sayı: 5, s. 602-610, 2009.
- [14] M. de I. Herrera, "Galileo, Bernoulli, Leibniz and Newton around the brachistochrone problem," *Revista Mexicana de Fisica*, Cilt: 40, No: 3, s:459-475, 1994.
- [15] L. Euler, "Elementa Calculi Variationum", read to the Berlin Academy of Sciences, *Euler Arch* E296, 1756.
- [16] J.L. Lagrange, *Mechanique Analytique*, 1788
- [17] J.L. Lagrange, *Théorie des fonctions analytiques*, 1797.
- [18] H.J. Pesch ve M. Plail, "The cold war and the maximum principle of optimal control," *Documenta Mathematica*, Extra Volume ISMP, s. 331–343, 2012.
- [19] M. R. Hestenes, "A general problem in the calculus of variations with applications to the paths of least time," Res Memo No. 100, RAND Corp, Santa Monica, 1950
- [20] R.E. Bellman, "The theory of dynamic programming," *Bull Am Math Soc*, Cilt: 60, s. 503–516, 1954.
- [21] V.G. Boltyanskii, R.V. Gamkrelidze ve L.S. Pontryagin, "On the theory of optimal processes" (Rusça), *Doklady Akademii Nauk SSSR*, Cilt: 110, s.7–10, 1956.
- [22] Bissell, C. C. "Russian and Soviet contributions to the development of control engineering: a celebration of the Lyapunov centenary." *Trans InstMeasurement Control*, Cilt:14, Sayı:4, s.170-178. 1992.
- [23] A.V. Dmitruk, "On the development of PMP in the works of A.Y. Dubovitskii and A.A. Milyutin," *Control and Cybernetics*, Cilt:38, Sayı:4A, s.923-957, 2009.
- [24] A. Guyton ve J.E. Hall, *Textbook of Medical Physiology*, 10. Baskı, Elsevier, Şili, 2000.
- [25] H-G. Zimmer, "Who discovered the Frank-Starling mechanism," *Physiology*, Cilt:17, Sayı:5, s:181-4, 2002.
- [26] A.M Gordon, A.F. Huxley ve F.J. Julian. "The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres," *J Physiol*, Cilt:184, Sayı:1, s.170-92, 1966
- [27] I. Sarelius ve U. Pohl, "Control of muscle blood flow during exercise," *Acta Physiol (Oxf)*, Cilt: 199, Sayı: 4, s.349–65, 2010.
- [28] H. Suga, K. Sagawa ve A.A. Shoukas, "Load Independence of the Instantaneous Pressure-Volume Ratio of the Canine Left Ventricle," *Circ Res*, Cilt:32, s.314-322, 1973.
- [29] G. Ortiz-León, M. Vilchez-Monge, ve J.J. Montero-Rodríguez, "Simulations of the CV System Using the Cardiovascular Simulation Toolbox," MCPS'14–Medical Device Interoperability, Safety, and Security Assurance Ed: V. Turau, s.28–37. Dagstuhl, Germany.
- [30] *Cardiovascular System Models and Measurements*. Eds T. Kenner, R. Busse, ve H. Hinghofer, Springer 1980.
- [31] D. Garcia, P. Barenbrug, P. Pibarot, A.Dekker, F.vd Veen, J. Maessen, J. Dumesnil, ve L. Durand, "A ventricular-vascular coupling model in aortic stenosis", Cilt: 288, s.H1874–84, 2005.
- [32] D. Burkhoff ve K. Sagawa, "Ventricular efficiency predicted by an analytical model," *AJP Regulatory Integrative Comp Physiol*, Cilt:250, s.1021-1027, 1986.
- [33] L. Scotten, D. Walker ve R.T. Brownlee, "Construction and evaluation of a hydromechanical simulation facility for the assessment of mitral valve prostheses," *J Med Eng Tech*, Cilt:3, Sayı:1, s.11-8, 1979.
- [34] M. Vollkron, H. Schima, L. Huber ve G. Wieselthaler, "Interaction of the Cardiovascular System with an Implanted Rotary Assist Device," *Artificial Organs*, Cilt:26, Sayı:4, s.349–359, 2002.
- [35] T. Arts, R.S. Reneman ve P.C. Veenstra, "A Model of the Mechanics of the Left Ventricle," *Annals Of Biomedical Engineering*, Cilt: 7, s. 299-318, 1979
- [36] L. Marcucci ve T. Yanagida, "Micro-mechanical Model of Muscle Contraction," Ed: C.T. Lim, J.C.H. Goh, *WCB 2010, IFMBE Proc*, Cilt:31, s. 768–71, 2010.
- [37] R. J. Solaroam, "Integration of Myofilament Response to Ca²⁺ with Cardiac Pump Regulation and Pump Dynamics," *J. Physiol*. Cilt:277, s. S155–S163, 1999.
- [38] S., Hiroyuki, "Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption," *Am. J. Physiol.*, Cilt:236, Sayı:3,s.H498-H505,1979
- [39] K.Sunagawa, W/L. Maughan, D/ Burkhoff ve K Sagawa, "Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle." *AJP-Heart and Circ Physiol*, Cilt:245, Sayı:5, s.H773-80, 1983.
- [40] S. M. Yamashiro, J. A. Daubenspeck, ve F. M. Bennett Optimal Regulation of LV Ejection Pattern," *App Math and Comp*, Cilt:5, s.41-54, 1979.
- [41] E.J. Noldus, "Optimal Control Aspects of Left Ventricular Ejection Dynamics," *J Theor Biol*, Cilt: 63, s.275-309, 1976.
- [42] A. Livnat ve SYamashiro, "Optimal control evaluation of LV systolic dynamics," *AJP.240 (Regulatory Integrative Comp. Physiol.)*, Cilt: 9, s.R370-R383, 1981.
- [43] R.P. Hamalainen ve J.J. Hamalainen, "On the Minimum Work Criterion," in Optimal Control Models of Left-Ventricular Ejection, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Cilt: BME-32, Sayı: 11, 1985.
- [44] A.C. Chiang, *Elements of Dynamic Optimization*, 1991.
- [45] H. Suga, "Cardiac Energetics: From Emax to Pressure–Volume Area," *Clin and Exp Pharmacol Physiol*, Cilt:30, s.580–585, 2003.