

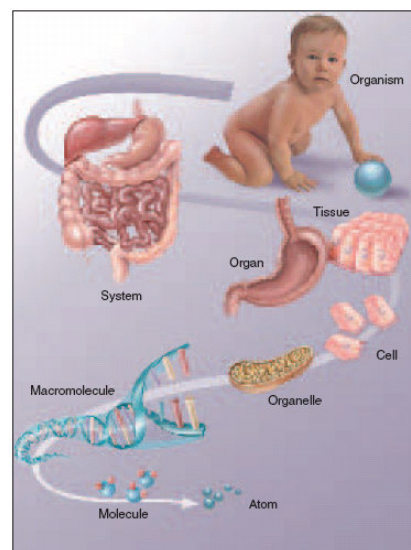


УВОД У БИОМЕХАНИКУ ТКИВА И ОРГАНА

Као што је познато, људски организам је хијерархијски организован, (види сл. 1.1): *организам* се састоји од *система органа*, системи органа се састоје од *органа*, органи се састоји од *ткива*, ткива се састоји од *ћелија*, ћелије састоје се (делимично) од *органела*, органела се састоји од *молекула*, те молекула се састоји од *атома*. Систем органа је скуп органа са јединственом колективном функцијом, на пример као што су циркулација, дисање и пробава. У људском телу има 11 система органа: спољашњи, покривни систем (кожа, коса, нокти), скелетни, мишићни, нервни, ендокрини, циркулаторни, лимфни, респираторни, мокраћни, пробавни, и репродуктивни систем. Обично органи једног система међусобно су физички повезани, на пример у оквиру мокраћног (уро лошког система), то су бубрези, мокраћни канали, бубрежни канали- уретер, бешика, који формирају претходно наведени систем.

Орган је структура састављена од два или више типова ткива који заједно обављају одређену функцију. Органи имају одређене анатомске границе и видно се разликују од структуре у околини истог. Међутим, постоје органи унутар органа-великих органа видљиви голим оком органи често садрже мање видљиве само микроскопом. Кожа, на пример, је највећи орган тела. У њој су заступљене хиљаде мањих органа: свака влас косе, нокти, жлезде, итд. су саме по себи органи. Такође, за *ткиво* можемо рећи да представља масу сличних ћелија и ћеличног производа који формирају одређено подручје унутар органа које обавља одређену функцију. Људски организам се састоји од само четири примарне класе ткива -епителног ткива, везивног, нервног и мишићног ткива. *Ћелије* су најмања јединице неког организма. Сам назив потиче од научника Хука (Hooke) који је 1663 године посматрао под микроскопом (сл.1.2) комадиће плуте и уочио да се она састоји « из малих кутијица » које је назвао *ћелије*. Ова своја запажања објавио је у књизи под називом *Micrographia*, 1665 године. Даљом анализом саме ћелије уочава се да је она затворена плазма мембраном која састављена од липида и протеина. Већина ћелија има једно језгро, органелу у којој се налази њен ДНК. Према томе, можемо рећи да су органеле микроскопске структуре у ћелији (митохондрије, лизозоми итд.) и које обављају унутар ћелије одговарајуће функције. Даље, органеле и друге ћелијске компоненте су састављене од молекула. Највећи молекули, као што су протеини, масти, а ДНК, називају се *макромолекули*. При томе, молекул је честица (particle) који се састоји од најмање два атома, најмањих честица које одликује јединствени хемијски идентитет.

Само проучавање комплексних система као што је људски организам може бити третиран генерално применом два приступа.



Слика 1.1

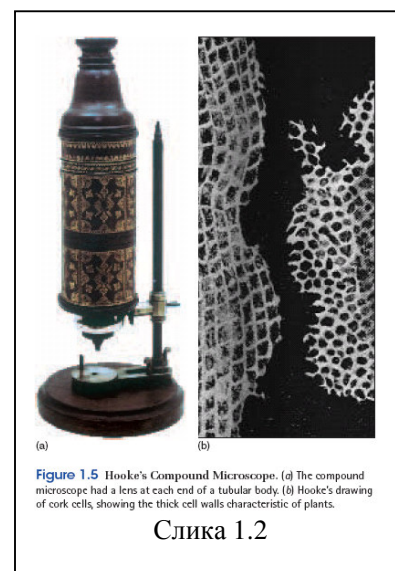
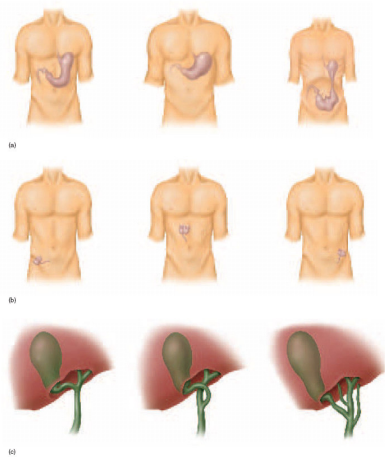


Figure 1.5 Hooke's Compound Microscope. (a) The compound microscope had a lens at each end of a tubular body. (b) Hooke's drawing of cork cells, showing the thick cell walls characteristic of plants.

Слика 1.2



Слика 1.3

- а) положај и облик желуца у зависности од мишићне мускулатуре субјекта
- б) положај слепог црева
- ц) спроводни сплет око јетре

-први приступ предлаже да се комплексни систем може боље упознати и проучити са научног становишта тако што се проучавају његове једноставније компоненте истог, и тај приступ је познат под називом *редукционизам*, (познат и у античко доба и уведен од стране Аристотела).

Међутим, с друге стране уочено је да се не може у потпуности предвидети људска личност само познавањем генетског кода ДНК-а и/или активности мозга. Тако, предложен је други, комплементарни приступ познат под називом *холистички приступ* где се уочава да постоје тзв. «израђајуће имовине» (“*emergent properties*”) целог организма и која се не могу добити кад се посматрају поједини делови, органи уоченог организма понаособ. Такав приступ долази посебно до изражаја у разумевању и лечењу болести које се јављају код људског организма када се не лечи само оболели орган, систем органа већ цео људски организам.

Са биолошког гледишта, живот није само једна особина. Њу одликују више особина које их разликују од неживих ствари.

- **Организација.** Живе организме одликује виши ниво организације и троше више енергије у одржавању истог.
- **Ћелијски састав.** Жива материја је увек састављена од једне или више ћелија.
- **Метаболизам-** збир свих унутрашњих електро-хемијских промена,
- **Брзина одговора и покрета-** способност организма да осећа као и могућност реаговања на (промене у свом окружењу) се зове одзив, (осетљивост). То се дешава на свим нивоима, од ћелије до целокупног тела.
- **Хомеостасис.** Иако се околина око организма мења организам одржава релативно стабилне интерне услове. Та способност да одржава унутрашњу стабилност, названа је *хомеостасис*.
- **Развој.** Развој је свака промена у облику или функцији током трајања у организму. У већини организама, она укључује два главна процеса: (1) диференцијација, трансформације ћелија без специјализоване функције у ћелијама које се залаже за одређени задатак, и (2) раст, повећање у величини.
- **Репродукција.** Сви живи организми могу производити копије самих, и тако преносе генетски материјал на своје потомке.
- **Еволуција.** Све живе врсте изложене су генетској промени из генерације у генерацију. То се дешава због мутације (промене у структури ДНК) јер су неизбежна и због критеријума преживљавања -притисака околине – биће фаворизовани неки појединци са већим репродуктивним успехом од других. За разлику од других карактеристика живота, еволуција је карактеристика која се види у оквиру саме популације у целини.

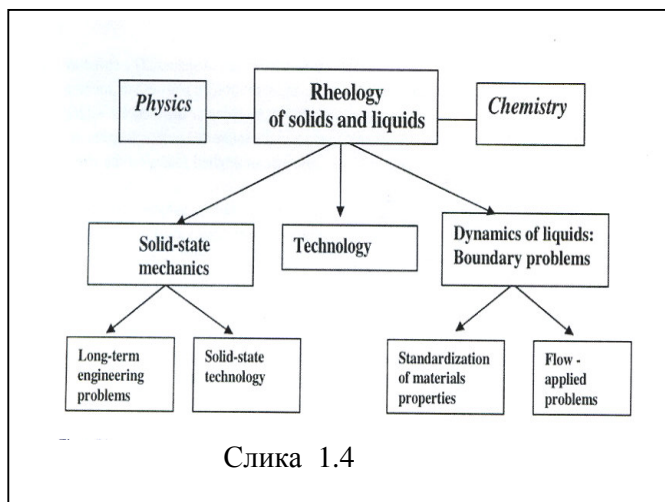
Физиолошке варијације

На слици сл.1.3 приказане су неке уобичајене варијације у људској анатомији. Такође, физиолошки параметри људског организма се разликују са полом субјекта, година старости, тежином, степеном физичке активности, окружењем итд. Стога је потребно увести референтне вредности тј. тзв. референтног човека (мушкараца) и жену. Референтни мушкарац је дефинисан здрав мушкарац 22 година стар, тежине 70кг, који живи у окружењу са средњом температуром од 20 степени Ц, који је анагажован лакшом физичком активношћу, и комзумира 2,800

(kcal) по дану. Референтна жена је исто као и код мушкарца осим тежине 58 kg, и узима 2,000 kcal/дану.

Увод у (био)реологију

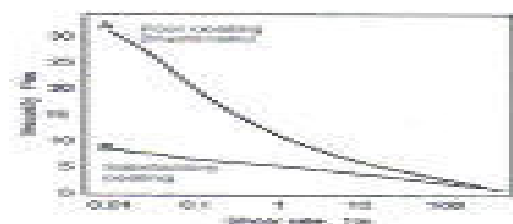
Реологија је наука која се бави деформацијама и течењем материје, (на грчком значи «тећи») Деформација је општи израз који се односи на промену величине и облика материјалног тела. Течење је израз који се користи када је деформација временски зависна и обично карактерише понашање флуида (чврстих тела). Овде се превасходно бавимо реологијом чврстих тела, и посебно биолошких чврстих тела посебно. Даље, може се рећи такође да је реологија наука која се бави математичким својствима различитих чврстих, течних технолошких и природних производа. Превасходни циљ реологије је да путем модела представљају главне особитости понашања тих материјала. Понашање тих материјала је однос између спољашњих оптерећења и промене облика. Модел даје математичку формулацију таквог односа. Реолошка својства су изражене по узору структуре (тј математичку слику) и вредности параметара (константи) које су укључене у моделу као карактеристике материјала.



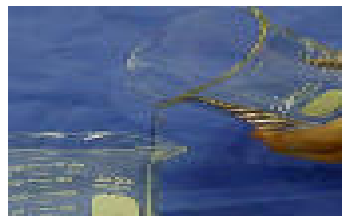
Неки интересантни феномени реолошких материјала

Shear-thinning and shear-thickening

Меморија флуида
(Fluid memory)



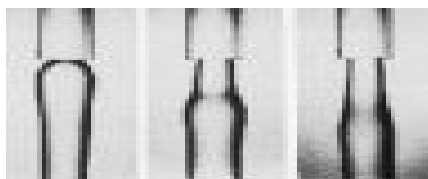
Напон течења (Yield stress)



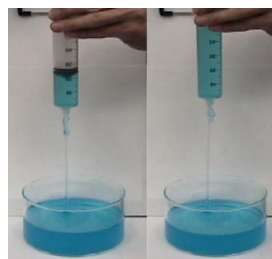
Weissenberg ефекат-
Weissenberg effect



Die swell (испупчење)



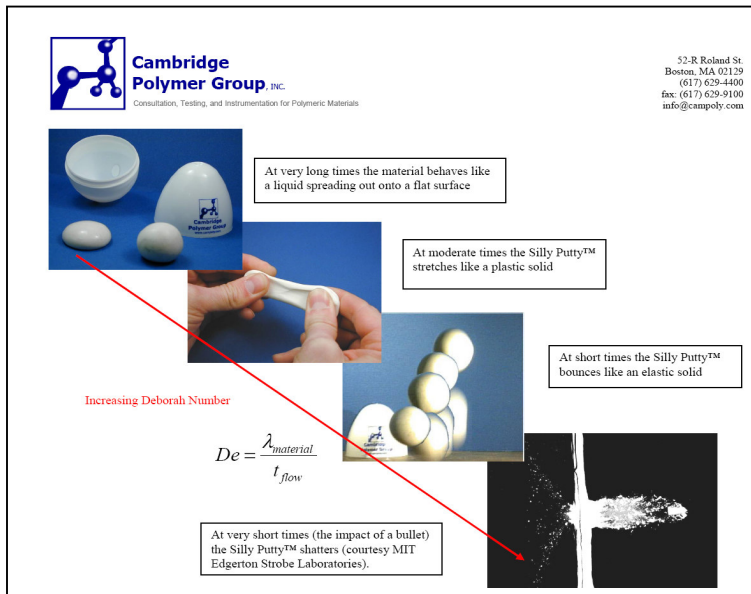
Безцевни сифон (Tubeless Syphon)



Неке најзначајније области примене реологије и реолошких материјала

- полимери (Polymer melts, solutions including composites)
- гума (Rubber)
- мазива (Lubricants)
- боје, (Paints) и тонери (Printing inks)
- производња хартије Paper and pulp
- храна (Food)
- биолошки флуиди (Biological fluids)
- фармацевтски и козметички производи (Cosmetics, Pharmaceuticals)

Један илустративни пример понашања реолошког полимера - *Rheology of Silly Putty*-



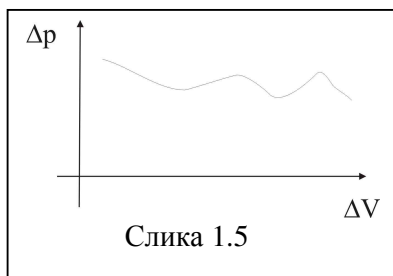
Кратак историјат развоја реологије

- 1676 Нук-ов закон еластичности
- 1687 Newton-ов закон вискозности
- 1874 Boltzman-ова теорија линеарних вискоеластичних материјала
- 1916 Bingham-ов модел за “вископластичне материјале”

Основне поставке биореологије

Биолошка ткива карактеришу следећа својства са становишта размене односно губитка енергије:

- а) еластична
- б) вискоеластична
- ц) пластична
- д) вископластична
- е) поропластична
- Глина- пример пластичног материјала
- Хрскавица- пример поропластичног материјала
- а) и ц) – временски независна
- б), д), е) временски зависна- за материју је битно претходно стање (“историја”) тј. материјал има меморију (faid memory)



Вискоеластична тела имају временску константу $T \sim 50-60$ година $T \sim$ дужина живота.

ОПИС РЕОЛОШКОГ СИСТЕМА: потребно је знати

- Кинематичке једначине - (исто за све материјале)
- Енергетске једначине - (исто за све материјале)
- + конститутивна једначина за сваки материјал посебно.

Примери: За еластично тело Хуков закон веза напона и деформације- $\sigma = \sigma(\epsilon)$

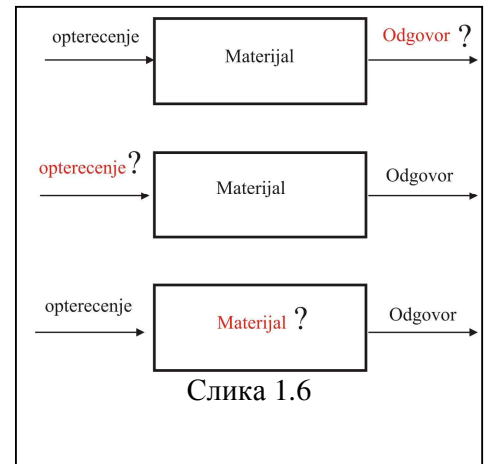
Пример плућа – веза $p = p(V)$ (сл. 1.5)

Постоје генерално три проблема (сл.1.6):

- Први случај: зна се оптерећење и математички модел материјала, објекта(лин.,нелинеаран) тражи се одговор
- Други случај: знамо материјал и одговор(излаз) а не знамо врсту оптерећења(«улаз» у систем)- пример-плућа
- Трећи случај: знамо оптерећење, знамо одговор потребно је одредити параметре тог материјала

Постоје три прилаза проучавања реолошких особина ученог материјала, флуида:

- Микромеханички(физика чврстог стања)
- Макромеханички (теорија непрекидних средина- феноменолошки приступ)
- Ad- hoc приступ -тестирање



Слика 1.6

први микромеханички приступ –пример идеалног гаса -примена кинетичке теорије гасова на бази статистичке механике, успоставља се веза између p, v, T (притиска, спец. запремине, температуре) односно уочавају се на пример (изотермички, адијабатски процес,итд.), који су *реверзибилни процеси*. тј. p, T не зависе од од претходних стања. У биореологији то није тачно! Њих одликује иреверзибилност (неповратност) процеса и постоји губитак енергије, постоји зависност од историје деформација, историје температуре итд. Изузетак чине- идеално еластична чврста тела.

Макроскопски приступ- познат и као “инжењерски приступ” , комбинује и тестирање материјала и аналитичке резултате. Пример: на бази експерименталних мерења одређујем параметре које враћам у конститутивну једначину.

- Очекивани резултати? Ако не, поново се модификује модел односно одређују параметри итд. док се не постигне жељена тачност.

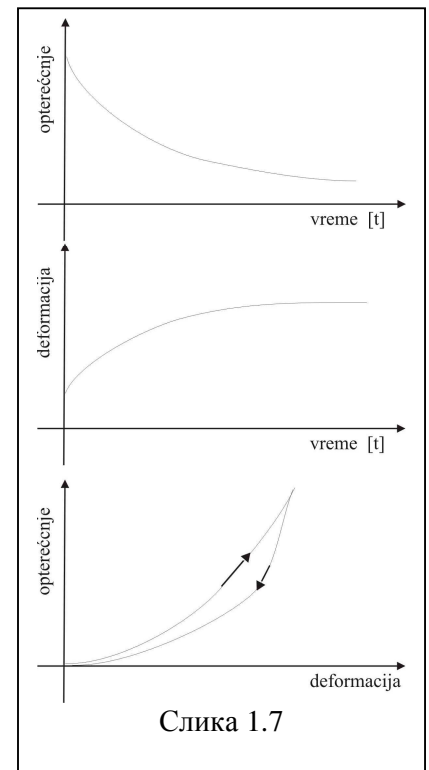
Пример Хуковог закона из механике непрекидних средина идентификују се два коефицијнта материјала E_y , (Њунгов моду еластичности и μ -Пуасонов коефицијент)

Ad- hoc приступ –спроводи се тестирање (ништа не знам)

Пример плућа (сл. 1.5) дијаграм $p = p(\Delta V)$

- одређујем само униформну деформацију плућа.

Не објашњава друге ствари.. на пр. неуниформну вентилацију плућа итд... Предност ове методе огледа се у веома брзом одговору за веома кратко време.



Слика 1.7

Реолошко понашање биолошких ткива и органа

Биолошка ткива имају карактеристике, својства као и други материјали: *еластична, вискоеластична, пластична, вископластична, поропластична*. Међутим она имају и особине које немају неболошки материјали на пр.

- Особина *преднапрегнутости* (преднапон постоји.... аналогија са преднапрегнутим бетоном.) Примери: плућа, кожа, срце. Последица тога је да - конститутивна једначина зависи од преднапона, тј постоји почетни напон.

б) Раст ткива

ц) Промена ткива због физиолошких процеса

Динамичко понашање биолошких ткива (сл. 1.7) је често окарактерисано са три следеће карактеристике: релаксацијом напона, пузањем и хистерезисном кривом.

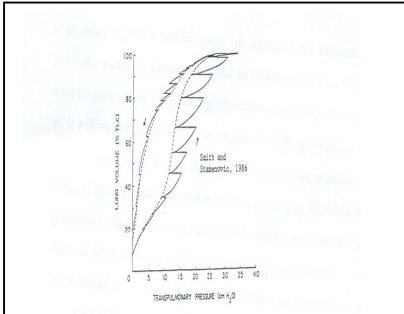


Figure 2: Pressure-volume curve for rabbit lungs obtained by stepwise inflation and deflation. At each step, volume was held constant while the pressure relaxed to its equilibrium value (from Smith and Stamenovic, 1989).

Слика 1.8

- Релаксација напона представља опадање напона у материјалу при датој конст. промени деформације током времена. (конст деформација) -сл. 1.7 (горњи график)
- Пузање представља континуирану промену деформације која се одвија при датом (константном напону, оперећењу (конст. оптерећење-напон) –сл.1.7 (средњи график)
- Хистерзис се може описати као разлика у кривама оптерећења-растерећења на дијаграму напон-деформација (циклично оптерећење растерећење)-сл. 1.7 (доњи график)

У биолошким материјалима могу се појавити и разматрати сва три истовремено, види сл. 1.8.

Такође може се рећи, да деформација узрокује: повећање потенцијалне енергије, односно топлотну интеракцију с околином због трења узрокованог пластичним течењем. Код вискоеластичних материјала један део енергије је у виду еластичне енергије а један део се дисипира /вискозни процеси/. Сваки вискоеластични систем који поседује релаксацију напона, и пузање показује у већој или мањој мери и хистерезисна својства. Код вискоеластичних система ови феномени се манифестују са извесним кашњењем (time-delay) достизања механичке равнотеже, при чему ако је брзина деформације приближно мала, можемо сматрати да је у питању један изотермички процес а ако је брзина деформације велика процес је приближно адијабатски тако да систем не показује хистерезисна својства. Уочавају се 2 еластична стања која одговарају 2 екстремним случајевима, сл.1.9

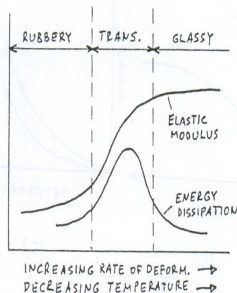


Figure 3: Effects of rate of rate of deformation and temperature on elasticity and energy dissipation of a "typical" viscoelastic material during cyclic loading.

Слика 1.9

- једно адијабатско (стакласто) стање и једно изотермичко (гумено) стање. У "гуменом" стању модул еластичности достиже минимум, док у "стакластом" достиже максимум. Вискоеластично понашање које узрокује дисипацију енергије дешава се у оквиру транзиционе зоне са средњим брзинама деформације, сл. 1.9 и ту дисипација енергије достиже свој максимум.

Биолошка ткива показују широко, расподељена хистерезисна својства.

- а) Уочава се да код биолошких ткива, пример плућа односно хистерезис врло мало зависи од брзине деформације и то је уочено код многих биолошких ткива.
- б) Такође, уочава се да код биолошких ткива која имају вискоеластична својства није довољно знати претходне параметре већ се мора узети у обзир и чињеница да модул еластичности зависи и од амплитуде деформације, сл. 1.10

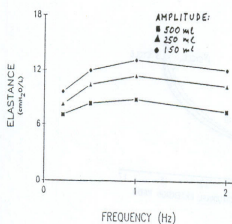


Figure 4: Elastic modulus of human chest wall in vivo obtained during sinusoidal forcing (Barnas et al., 1989).

Слика 1.10

- узимајући у обзир особине разматране под а) и б) може се рећи да оне представљају карактеристике *пластичних материјала*.
- Код пластичних материјала постоји механичка равнотежа а дисипација енергије се одвија захваљујући термодинамичкој неравнотежи. (неревверзибилни процес) (суво трење између делова итд...)
- ц) ефекат предуслова (preconditioning effect)- потребно је пар циклуса пре него што систем уђе у хистерезис (тзв. у ширем смислу “загревање”) сл. 1.11

Ако материјал показује и вискоеластична и пластичноеластична својства онда су то *вископластични материјали*.

Неке особине хрскавице, мишићљ, тетива, лигамената

Највећи број еластичних материјала садржи протерине *еластин, колаген, резилин, абдуктин*. При томе резилин је уочен код инсеката, док је абдуктин нађен код ракова.

Еластин – протеин (посебно важан за крвне судове и плућа, најпознатији линеарно еластични биоматеријал $E_y \sim 0.6 \text{ MPa}$, види сл. 1.12 (вратни лигамент коња и крава) до 60 % линеарног издужења ,одликује га мали хистерезис. Слично понашање је уочено и код голубова (код лигамента који је лоциран у крилима)

Резилин и абдуктин имају слична понашања (до 20 % линеарног издужења)

Понашање слично као код гуме (тзв. “гумени” материјали)

- Еластин ($E_y 0.6 \cdot 10^7 \text{ dyn / cm}^2$)
- Резилин ($1.8 \cdot 10^7$) dyn / cm^2
- Абдуктин ($1-4 \cdot 10^7 \text{ dyn / cm}^2$)
- Вулканизована гума $1.4 \cdot 10^7 \text{ dyn / cm}^2$

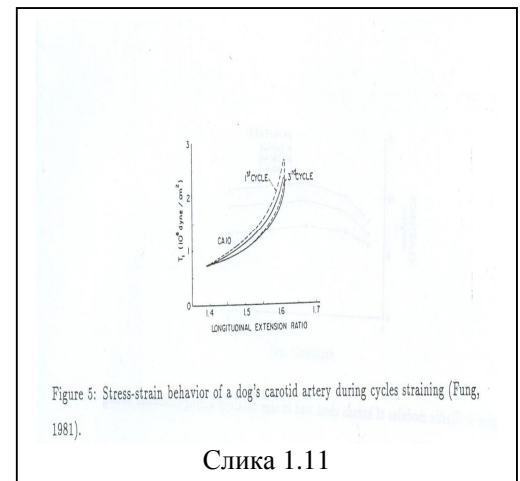
За разлику од еластина изолована влакна колагена имају σ (50–100MPa), и $E_y \sim 1 \text{ GPa}$. Тако, на пример, кост се састоји из минералне фазе 60%, колаген матрице 30%, и

воде 10%. Зглобне површине кости покривене су зглобном хрскавицом, а састоји се углавном од колагена.

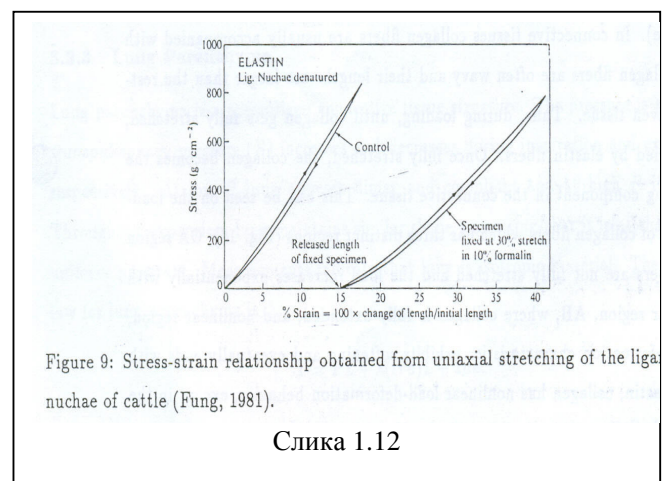
мека везивна ткива- хрскавица, лигаменти, тетиве, крвни судови

Хрскавица представља један истовремено порозни материјал, вискоеластични материјал, где је време релаксације $T=1\sim 5 \text{ sec}$, анизотропан, односно има хистерезис услед цикличних оптерећења као и $\sigma_p \sim 5 \text{ MPa}$ -а на притисак.

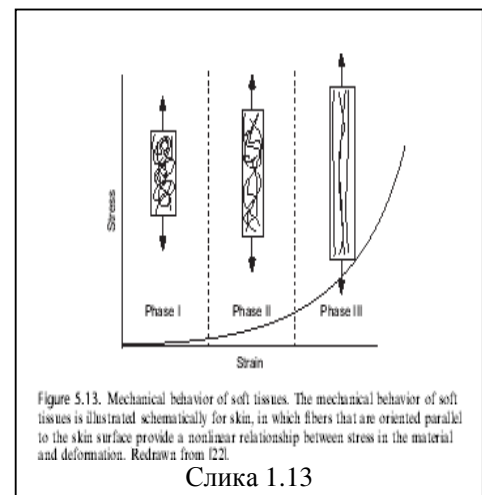
Тетиве и лигаменти првенствено преносе напрезање – напонско стање; паралелни снопови колагених влакана. Тетива има σ (50–100MPa) и има високо нелинеарну зависност $\sigma = \sigma[\epsilon]$, средњи део је линеаран са $E_y \sim 1\text{--}2 \text{ GPa}$. И тетиве и лигаменти имају хистерезис, вискоеластично пузање и релаксацију напона као и изражен утицај преднапона.



Слика 1.11

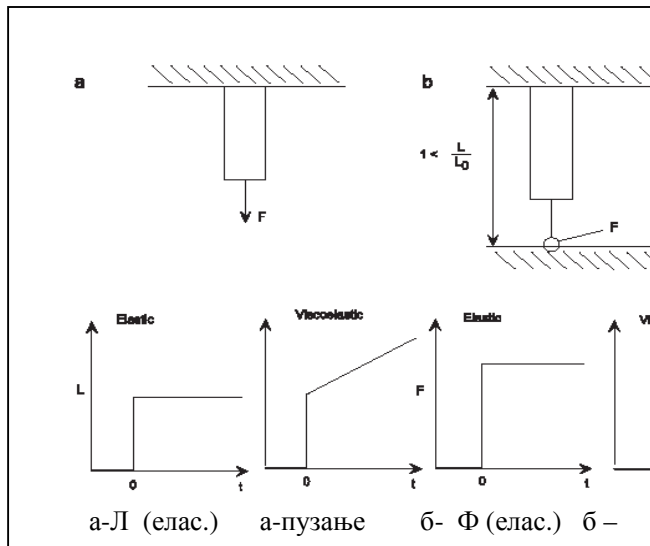


Слика 1.12



Слика 1.13

На слици 1.13 приказано је шематски понашање коже-типичног примера вискоеластичног материјала где су влакана оријентисана паралелно у односу на површину коже. Ако су у питању мале деформације (фаза I) ткиво се понаша као еластичан материјал, микроскопски влакна колагена су деформисана без издужења. Ако се деформације повећају (фаза II) влакна колагена бивају деформисана у правцу деформације и при томе повећава крутост коже. Са повећањем оптерећења до граничних деформација (фаза III), влакна колагена су индивидуално придружена у смеру примењеног оптерећења и она су издужена. На тај начин добија се нелинеарна зависност $\sigma = \sigma(\epsilon)$ коже види сл. 1.13.



На слици 1.14 се може уочити разлика у понашању еластичног и вискоеластичног материјала, типичан одзив на константно издужење а) а-Л за еластичан материјал и (а-пузање) – случај вискоеластичног материјала и б) случај константног оптерећења (б-Ф одговор у случају еластичног материјала и б- рел. нап. случај вискоеластичног материјала

Типичне карактеристике (не)еластичног материјала су приказане на сл. 1.15

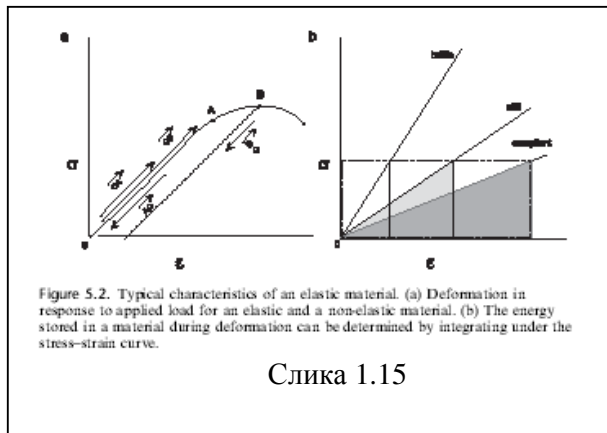
а) $\sigma = \sigma(\epsilon)$, у домену линеарних деформација $\sigma = E\epsilon$, за нееластичан материјал постоји хистерезис.

б) енергија која се акумулира у материјалу може се одредити на бази интеграције површине криве $\sigma = \sigma(\epsilon)$ види сл. 1.15 и за

линеарне (еластичне) материјале једнака је

$$U_0 = \frac{1}{2} \sigma \epsilon$$

У циљу моделирања вискоеластичног понашања материјала развијени су одговарајући модели сл. 1.17, имајући у виду основне карактеристике опруга и вискозног апсорбера слика.1.16 односно њихових комбинација.



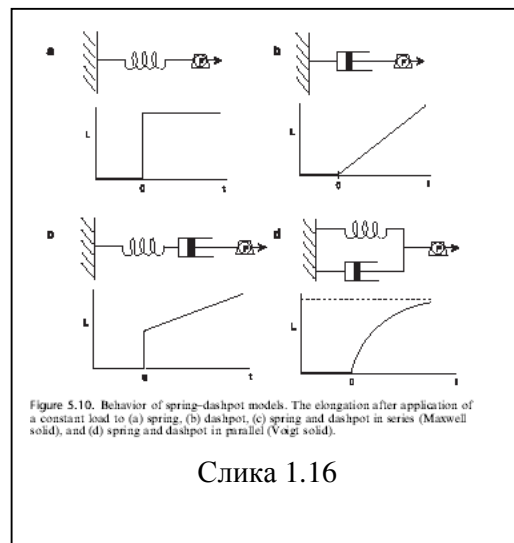
Брзина промене деформације $U(t)$ се може дефинисати на следећи начин:

$$dU(t) = c(t - \tau) \frac{dF}{d\tau} \Big|_{\tau} d\tau \quad U(t) = \int_0^t c(t - \tau) \frac{dF}{d\tau} \Big|_{\tau} d\tau$$

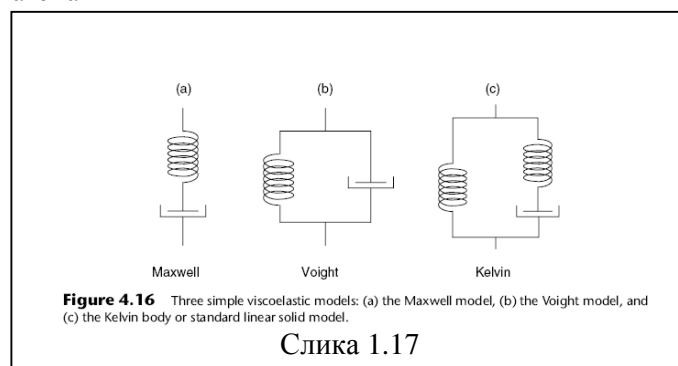
односно може се одредити одговарајуће пузање материјала, где $c(t - \tau)$ представља функцију пузања, а са τ је означено одговарајуће кашњење, (систем има меморију). На сличан начин може се дефинисати и брзина промена оптерећења услед релаксације материјала тј:

$$dF(t) = k(t - \tau) \frac{dU}{d\tau} \Big|_{\tau} d\tau$$

односно после интеграције могуће је одредити и релаксацију напона уоченог материјала. Уочавају се три основна модела и то *Максвелов*, *Келвинов*, и *Војтов модел*, сл.1.17 на бази којих је могуће описати вискоеластично понашање биоматеријала. Детаљније извођење одговарајућих математичких модела биће дато касније. Један пример моделирања мишића је дат од стране Палладино анд Ноордерграаф (1998) види сл. 1.19



Слика 1.16



Слика 1.17

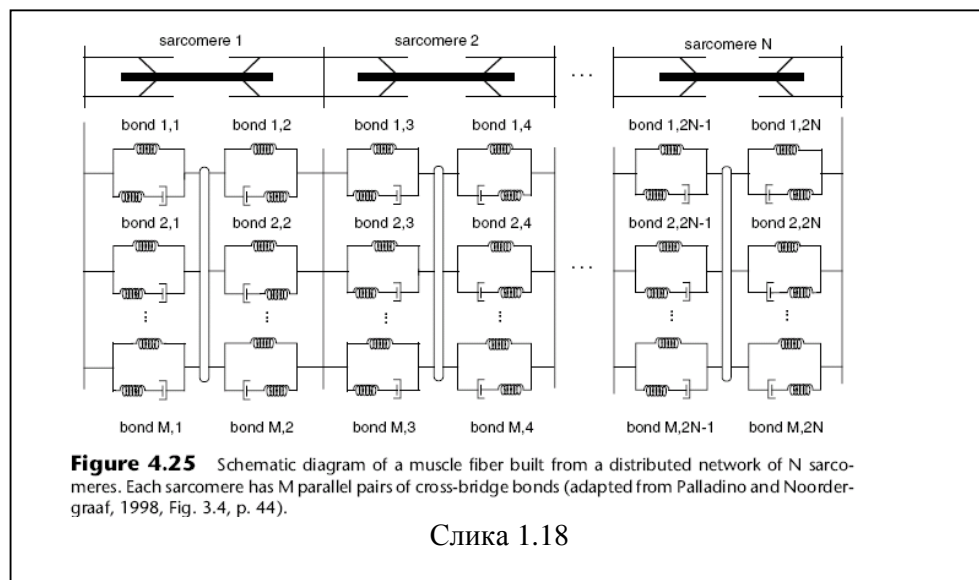


Figure 4.25 Schematic diagram of a muscle fiber built from a distributed network of N sarcomeres. Each sarcomere has M parallel pairs of cross-bridge bonds (adapted from Palladino and Noordergraaf, 1998, Fig. 3.4, p. 44).

Слика 1.18

Питања

1. У хијерархији људске структуре који је ниво између система органа и ткива? Између ћелије и молекула?
2. Колико имамо и навести све органске системе?
3. Колико су ткива битна у дефинисању органа (функцијски, структурно) ?
4. Шта је то редуccionизам, холицизам?
5. Разлика између живих и неживих ствари, објеката.
6. Шта је то реферетни мушкарац, жена, потреба за таквим дефинисањем?
7. Чиме се бави реологија?
8. Подела биоматеријала са становишта размене односно губитка енергије.
9. За опис једног реолошког система шта је потребно знати?
10. Навести и обаснити три прилаза при проучавању реолошких особина ученог материјала, флуида.
11. Динамичко понашање биолошких ткива чиме је окарактерисано?
12. Упоредити особине еластина, колагена.
13. Који се модели користе у циљу одређивања релаксације напона, пузања?

Задаци:

1. На бази основних модела опруге и вискозног апсорбера који су познати из механике извести одговарајући Максвелов, Војтов модел.

LITERATURA

1. Thomas G. Mezger, The Rheology Handbook 2nd Edition by 2006, Vincentz Network, Hannover, Germany
2. W. Mark Saltzman, Tissue engineering: engineering principles for the design of replacement organs and tissues / Oxford, 2004
3. Robert L., et al, Principles of Tissue Engineering, Academic Press, 2005.
4. Stamenović D., Pisana predavanja iz bioreologije, Seminar za reologiju, PMF, 2002.
5. Bronzino J. Biomedical Engineering-Handbook, CRC Press, 2000