



Numerical Modeling of Concentric Left Ventricular Hypertrophy of the Human Heart

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Torbati S.¹ MSc,
Daneshmehr A.*¹ PhD

How to cite this article

Torbati S, Daneshmehr A. Numerical Modeling of Concentric Left Ventricular Hypertrophy of the Human Heart. Modares Mechanical Engineering. 2019;19(10):2491-2498.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the major cause of death in industrialized countries. Recent attempts in computational modeling of the human heart in normal and diseased conditions made it possible to find a way to predict the behavior and test the cures virtually with less harm for the human body. Ventricular hypertrophy that occurs in response to blood pressure and volume overload in ventricles can change its property and function and finally lead to heart failure. In this research, concentric left ventricular hypertrophy of the human heart was modeled in silico. The left ventricle (LV) model was implemented into the commercial nonlinear finite elements (FE) software ABAQUS/STANDARD through the user-defined subroutine UMAT based on continuum mechanics. We tried to determine the fibers distribution with more accuracy and considered the fibers and sheets dispersion in the anisotropic hyperelastic growing model. When the ventricular pressure and the resultant wall stress increased, the sheet growth multiplier started to increase from the endocardium to the epicardium and the ventricular wall became thicker. Residual stresses were observed in the model after unloading. Sheet growth multiplier changes versus stress showed that sheet growth multiplier increased dramatically near the maximum pressure while the stress remained almost constant.

Keywords Concentric Left Ventricular Hypertrophy; Growth Mechanics; Heart Fibers Dispersion; Hyperelastic Materials; Abaqus User Subroutines

¹School of Mechanical Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran

*Correspondence

Address: School of Mechanical Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran
Phone: +98 (21) 61119091
Fax: +98 (21) 66405047
daneshmehr@ut.ac.ir

Article History

Received: April 28, 2018
Accepted: February 23, 2019
ePublished: October 22, 2019

CITATION LINKS

[1] Impact of gender and exercise on cardiac adaptation to pathological situations: Sex hormones, exercise and cardiac adaptation [2] Differences in concentric cardiac hypertrophy and eccentric hypertrophy [3] Functional adaptation during the development of cardiac hypertrophy and heart failure in females [4] Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle [5] Robbins & Cotran pathologic basis of disease [6] Cardiac remodeling at the population level--risk factors, screening, and outcomes [7] A generic approach towards finite growth with examples of athlete's heart, cardiac dilation, and cardiac wall thickening [8] Computational modeling of passive myocardium [9] An orthotropic viscoelastic model for the passive myocardium: Continuum basis and numerical treatment [10] Modeling the dispersion in electromechanically coupled myocardium [11] Modeling athlete's heart syndrome caused by hypertension in strength training [12] Automatic generation of user material subroutines for biomechanical growth analysis [13] Atlas construction of cardiac fiber architecture using a multimodal registration approach [14] An orthotropic viscoelastic material model for passive myocardium: Theory and algorithmic treatment [15] Computational modeling of growth: Systemic and pulmonary hypertension in the heart [16] Computational modeling of growth

مدل‌سازی عددی هایپرتروفی کانسنتریک بطن چپ قلب انسان

سعید تربتی MSc

دانشکده مهندسی مکانیک، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

علیرضا دانش‌مهر PhD

دانشکده مهندسی مکانیک، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

چکیده

بیشترین میزان مرگ‌ومیر در کشورهای پیشرفته صنعتی در اثر بیماری‌های دستگاه قلبی-عروقی اتفاق می‌افتد. تلاش‌های اخیر در راستای مدل‌سازی عددی رفتار قلب انسان در حالت عادی و در صورت وقوع بیماری‌های مختلف این امکان را فراهم ساخته‌اند تا بتوان راهی برای مطالعه رفتار و آزمایش راه‌های درمان به‌صورت مجازی پیدا کرد تا آسیب‌های وارده به بدن انسان حداقل شوند. هایپرتروفی بطن‌ها که در اثر افزایش فشار و حجم خون داخل بطن ایجاد می‌شود، می‌تواند باعث تغییر در ساختار و عملکرد آن شده و منجر به نارسایی قلبی شود. در این پژوهش بیماری هایپرتروفی کانسنتریک بطن چپ قلب انسان در نرم‌افزار کامپیوتری شبیه‌سازی شده. مدل بطن چپ قلب در نرم‌افزار تجاری المان محدود غیرخطی ابکس/استاندارد با استفاده از سابروتین یومت براساس علم مکانیک محیط‌های پیوسته به‌کار گرفته شد. سعی شد راس‌های فیبرها با جزئیات و دقت بیشتری تعیین گردند و پراکندگی راس‌های فیبرها و صفحات قلبی در مدل غیر همسان‌گرد هایپرااستیک دارای رشد، مد نظر قرار گیرند. با افزایش فشار داخل بطن و تنش دیواره، ضریب رشد صفحه‌ای کم‌کم از داخل بطن در ناحیه اندوکاردیوم تا ناحیه اپیکاردیوم افزایش یافت و سرانجام سراسر دیواره ضخیم‌تر شد. بعد از باربرداری نیز کمی تنش پسماند در بطن مشاهده شد. تغییرات ضریب رشد صفحه‌ای برحسب تنش نشان داد که در حوالی فشار بیشینه داخل بطن، ضریب رشد با تقریباً ثابت ماندن تنش به مقدار چشم‌گیری افزایش یافت.

کلیدواژه‌ها: هایپرتروفی کانسنتریک بطن چپ، مکانیک رشد، پراکندگی فیبرهای قلبی، مواد هایپرااستیک، سابروتین‌های ابکس

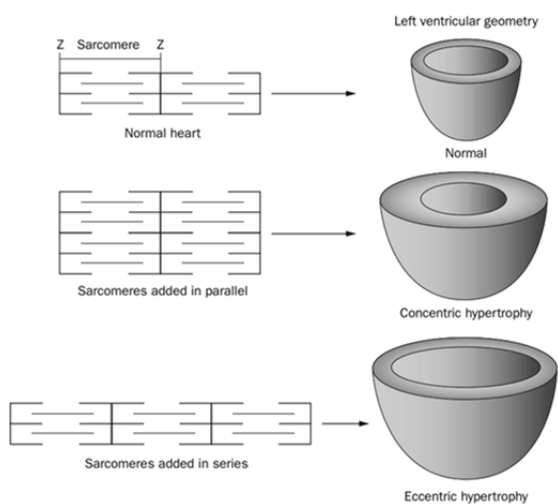
تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۲/۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۴

نویسنده مسئول: daneshmehr@ut.ac.ir

بازسازی بطن (هایپرتروفی) و مرگ سلولی (اپوپتوسیس) عوامل اصلی در سرعت‌بخشیدن به اختلال بطن چپ به‌شمار می‌آیند^[3]. در سال ۱۹۷۵ گروسمن و همکاران^[4] تغییرات میزان هایپرتروفی قلبی بیماران با فشار بیش از حد و حجم بیش از حد بطن چپ را مورد ارزیابی قرار دادند. در بیماران مبتلا به فشار بیش از حد مشاهده شد که نسبت ضخامت دیواره به شعاع بطن، در پاسخ به فشارهای افزایش‌یافته اوج سیستولیک و پایان دیاستولیک بیشتر شد. از طرف دیگر، در بیماران مبتلا به حجم بیش از حد خون داخل بطن، فشار پایان دیاستولیک بیشتر شد و نسبت ضخامت دیواره به شعاع تغییر نکرد. از این مشاهده این فرضیه بیان شد که قلب عمدتاً به تنش سیستولیک واکنش نشان می‌دهد و به‌همین دلیل بود که بازسازی جبران‌کننده قابل ملاحظه‌ای در بیماران با فشار بیش از حد اتفاق می‌افتاد.

افزایش مداوم کار مکانیکی در اثر فشار یا حجم بیش از حد (مثلاً فشار خون سیستمی یا تنگی دریچه آئورت) یا سیگنال‌های تروفیک (مثلاً آن‌هایی که واسطه فعال‌شدن گیرنده‌های بتا آدرنژیک هستند) سبب می‌شود سلول‌های مایوسیت بزرگ شوند و هایپرتروفی رخ بدهد. این حالت به‌طور کلی سبب افزایش اندازه و جرم قلب می‌شود. به‌طور کلی هایپرتروفی قلبی خود را به دو شکل منحصربه‌فرد فیزیولوژیکی به‌نام‌های هایپرتروفی کانسنتریک (Concentric Hypertrophy) و هایپرتروفی اکسنتریک (Eccentric Hypertrophy) نشان می‌دهد. در هایپرتروفی ناشی از فشار بیش از حد یا کانسنتریک سارکومرهای جدید عمدتاً به‌صورت موازی با محور بزرگ سلول‌ها کنار سارکومرهای موجود قرار می‌گیرند و سبب افزایش سطح مقطع مایوسیت‌های بطن‌ها و در نهایت افزایش کانسنتریک ضخامت دیواره می‌گردند. در مقابل در هایپرتروفی ناشی از حجم بیش از حد یا اکسنتریک، سارکومرهای جدید به‌صورت سری به سارکومرهای موجود اضافه گشته و غالباً باعث اتساع بطن قلب می‌شوند. در نتیجه در حالت اتساع بطن، ضخامت دیواره ممکن است بیشتر یا کمتر از حالت عادی شود^[5]. شکل ۱ شماتیک وضعیت‌های هایپرتروفی کانسنتریک و اکسنتریک را با حالت عادی در مقیاس میکروسکوپی و ماکروسکوپی با یکدیگر مقایسه می‌نماید.



شکل ۱) هایپرتروفی کانسنتریک و اکسنتریک^[6]

مدل‌سازی هایپرتروفی کانسنتریک به‌کمک تئوری رشد محدود براساس تجزیه ضریب تانسور گرادیان تغییر شکل نخستین بار

۱- مقدمه

در کشورهای پیشرفته صنعتی بیشترین میزان مرگ و میر زنان و مردان در اثر بیماری‌های دستگاه قلبی-عروقی گزارش شده است. رشد و تطابق قلب انسان بالغ بیشتر از طریق هایپرتروفی صورت می‌گیرد، به‌همین دلیل سرطان به‌ندرت در قلب رخ می‌دهد. هایپرتروفی قلبی یک فرآیند تطابقی می‌باشد که در اثر افزایش تنش دیواره قلبی-ناشی از افزایش بیش از حد فشار و حجم خون داخل بطن-اتفاق می‌افتد و در آن تعداد سلول‌ها افزایش نمی‌یابد و فقط بزرگتر می‌شوند^[1]. با وجود این که هنگام پیشرفت هایپرتروفی سیستم‌های هورمونی مختلفی فعال می‌شوند، به‌نظر می‌رسد تفاوت تنش و کرنش دیواره بطن‌ها، وقوع بازسازی کانسنتریک و اکسنتریک و تغییر ساختار قلب را تعیین می‌کند^[2]. اگرچه این حالت تطابقی برای مدت مشخصی عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد، اما استمرار طولانی‌مدت آن مضر بوده و سبب ایجاد اختلال و نارسایی قلبی خواهد شد. نارسایی به‌حالتی گفته می‌شود که قلب نتواند خون اکسیژن‌دار کافی را به بافت‌های دیگر بدن برساند. خطر مرگ در اثر نارسایی قلبی در زنان ۱۰ سال دیرتر از مردان است^[3]. امروزه می‌دانیم که هایپرتروفی و نارسایی قلبی هر دو با بازسازی در ارتباط هستند. در واقع بازسازی بافت قلب هنگام هایپرتروفی، در نهایت خطر ایجاد نارسایی قلبی خواهد داشت.

۳-۲- بخش الاستیک

رفتار بافت قلب انسان به صورت یک ماده هایپرالاستیک کامپوزیتی با تابع انرژی بر مبنای ناوردهای بهبود یافته^[10] به شکل رابطه (۳) فرض شد:

$$\psi = \psi_{vol}(J_e) + \psi_{iso}(\bar{I}_1, \bar{I}_{4f}^*, \bar{I}_{4s}^*, \bar{I}_{8fs}) \quad (3)$$

که در آن J_e دترمینان تانسور گرادیان تغییر شکل الاستیک و $\bar{I}_1, \bar{I}_{4f}^*, \bar{I}_{4s}^*, \bar{I}_{8fs}$ ناوردهای بخش ایزوکوریک یا حجم ثابت تغییر شکل راست کوشی- گرین الاستیک بوده و به شکل روابط (۷-۴) تعریف می شوند. در مورد نحوه تجزیه حجم ثابت تانسور گرادیان تغییر شکل در قسمت پیوست توضیح داده خواهد شد.

$$\bar{I}_1 = \bar{C}_e : I \quad (4)$$

$$\bar{I}_{4f} = \bar{C}_e : (f_0 \otimes f_0), \bar{I}_{4s} = \bar{C}_e : (s_0 \otimes s_0) \quad (5)$$

$$\bar{I}_{4f}^* = \kappa_f \bar{I}_1 + (1 - 3\kappa_f) \bar{I}_{4f}, \bar{I}_{4s}^* = \kappa_s \bar{I}_1 + (1 - 3\kappa_s) \bar{I}_{4s} \quad (6)$$

$$\bar{I}_{8fs} = \bar{C}_e : \text{sym}(f_0 \otimes s_0) = \bar{C}_e : \frac{1}{2} [(f_0 \otimes s_0) + (s_0 \otimes f_0)] \quad (7)$$

به طوری که κ_s و κ_f مقادیر عددی بوده که چگونگی پراکندگی فیبرها و صفحه ها را مشخص می کنند. در ادامه، قسمت حجم متغیر تابع انرژی به شکل رابطه (۸) فرض می گردد^[9]:

$$\psi_{vol}(J_e) = \frac{\kappa}{2} [\ln(J_e)]^2 \quad (8)$$

برای نمایش مدول بالک از نماد κ استفاده شد. رابطه (۹) نشان دهنده قسمت حجم ثابت تابع انرژی کرنشی قلب می باشد^[9].

$$\psi_{iso} = \frac{a}{2b} \{ \exp[b(\bar{I}_1 - 3)] - 1 \} + \sum_{i=f,s} \frac{a_i}{2b_i} \{ \exp[b_i(\bar{I}_{4i}^* - 1)^2] - 1 \} + \frac{a_{fs}}{2b_{fs}} \{ \exp[b_{fs} \bar{I}_{8fs}^2] - 1 \} \quad (9)$$

برای محاسبه تنش دوم پیولاکیرشف الاستیک S_e با مشتق گرفتن از تابع انرژی کرنشی نسبت به تانسور تغییر شکل راست کوشی- گرین الاستیک C_e ، رابطه (۱۰) حاصل می گردد.

$$S_e = 2 \frac{\partial \psi}{\partial C_e} = S_{e,vol} + S_{e,iso} \quad (10)$$

و سهم های مرتبط با بخش حجم متغیر و حجم ثابت تانسور تنش دوم پیولاکیرشف الاستیک برابر مقادیر زیر هستند:

$$S_{e,vol} = 2 \frac{\partial \psi_{vol}}{\partial C_e} = \kappa \ln(J_e) C_e^{-1} \quad (11)$$

$$S_{e,iso} = 2 \frac{\partial \psi_{iso}}{\partial C_e} = 2 \frac{\partial \psi_{iso}}{\partial \bar{C}_e} : \frac{\partial \bar{C}_e}{\partial C_e} = \bar{S}_e : \mathbb{P}^t = \mathbb{P} : \bar{S}_e \quad (12)$$

که در رابطه (۱۲) نماد \bar{S}_e به عنوان تانسور تنش دوم پیولاکیرشف الاستیک حجم ثابت به اصطلاح ساختگی و \mathbb{P} تانسوری مرتبه ۴ به نام تانسور تصویری شناخته می شوند و در ادامه مشخص می گردند.

$$\bar{S}_e = 2 \frac{\partial \psi_{iso}}{\partial \bar{C}_e} = 2 [\psi'_{iso}(\bar{I}_1) H_1 + \sum_{i=f,s} \psi'_{iso}(\bar{I}_{4i}^*) H_{4i} + \psi'_{iso}(\bar{I}_{8fs}) H_{8fs}] \quad (13)$$

$$\mathbb{P} = \left(\frac{\partial \bar{C}_e}{\partial C_e} \right)^t = J_e^{-\frac{2}{3}} (\bar{I} \otimes \bar{I} - \frac{1}{3} C_e^{-1} \otimes C_e) \quad (14)$$

مشتقات ψ'_{iso} و تانسورهای ساختاری مرتبه دوم H در پیوست مشخص خواهند گردید. نمایش اندیسی انواع مختلف ضرب های دایادیک تانسوری در پیوست مرجع^[11] بیان شده است. برای محاسبه تانسور مدول مماس (یا تانسور الاستیسیته) لاگراتژی الاستیک از تنش دوم پیولاکیرشف الاستیک نسبت به تغییر شکل راست کوشی- گرین الاستیک مشتق گیری شده و رابطه (۱۵) به دست می آید.

توسط گوکتپ و همکاران^[7] انجام شد که تابع انرژی کرنشی استفاده شده در بخش الاستیک آن، مدل ساده شده همسان گرد نئوهوکین بود. سپس در پژوهشی دیگر^[8] به مدل سازی دقیق تر این پدیده، با لحاظ نمودن راستای فیبر و صفحه در مدل هایپرالاستیک ناهمسان گرد پرداخت. راستاهای استفاده شده در پژوهش های پیشین تقریبی بودند. همچنین پراکندگی فیبرها و صفحات در مدل های پیشین لحاظ نشده بود. در این پژوهش، براساس علم مکانیک محیط های پیوسته پدیده هایپرتروفی کانستریک بطن چپ در اثر افزایش فشار خون داخل بطن مدل سازی گردید. حل مسأله با کمک روش های المان محدود و میان یابی نیوتن و روش ضمنی اوایلر انجام شد. رفتار بطن و توزیع تنش و نحوه رشد در خلال یک دوره تناوب بارگذاری مورد بررسی و تحلیل قرار گرفتند. برای دقیق تر شدن نتایج، راستای فیبرها با دقت بیشتری در هر ناحیه از بطن به صورت مجزا تعیین گردید، از طرف دیگر، پراکندگی راستای فیبرها و صفحات با بهبود بخشیدن ناوردهای استفاده شده در تعریف تابع انرژی کرنشی، در نظر گرفته شد.

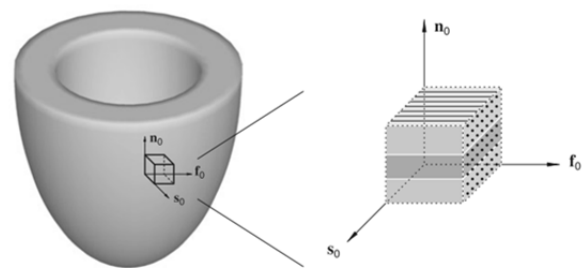
۲- مدل سازی رشد محدود

در این بخش به معرفی روابط و بیان فرضیات و شرایط استفاده شده در مدل سازی پرداخته می شود. با تجزیه ضربی تانسور گرادیان تغییر شکل کلی به دو بخش الاستیک و رشد، رابطه (۱) حاصل می گردد.

$$F = F_e \cdot F_g \quad (1)$$

۲-۱- راستاها

ساختار دیواره قلب به صورت یک ماده کامپوزیت متشکل از لایه ها (صفحات) و فیبرها در نظر گرفته شد. شکل ۲ شماتیک مدل استفاده شده برای رشد بطن چپ به همراه راستای فیبرها و صفحات را نشان می دهد. در شکل ۲ برای نمایش راستای صفحات از بردار s_0 و برای نمایش راستای فیبرها از بردار f_0 استفاده شده است. بردار n_0 به گونه ای انتخاب می شود که بر s_0 و f_0 عمود باشد و به صورت ضرب خارجی دو بردار مذکور تعریف می گردد.



شکل ۲) شکل شماتیک مدل بطن چپ قلب انسان به همراه راستای فیبرها و صفحات^[9]

۲-۲- بخش رشد

در هایپرتروفی کانستریک رابطه (۲) برای گرادیان تغییر شکل رشد به گونه ای فرض می شود تا ضخیم شدن دیواره بطن چپ در راستای صفحه های کامپوزیت s_0 صورت گیرد.

$$F_g = I + (\vartheta_s - 1) s_0 \otimes s_0 \quad (2)$$

که در آن ϑ_s ضریب رشد صفحه ای و I تانسور یک مرتبه ۲ می باشند. نماد \otimes برای ضرب دایادیک دو بردار به کار رفته و نمایش اندیسی آن در قسمت پیوست بیان می شود.

مدول مماس لاگرانژی، با استفاده از روابط (۲۳) و (۲۴) در مطالعه تربیتی و دانش‌مهر^[11] تانسور الاستیسیته کورتیشنال یا همان تانسور ژاکوبین مماس مورد نیاز سابروتین یومت در نرم‌افزار ابکس^[12] به‌دست می‌آید.

۲-۶- روش میان‌یابی محلی نیوتن

با توجه به مشاهدات تجربی، فرض شد معادله تکاملی رابطه (۲۷) برای ضریب رشد برقرار باشد^[7].

$$\dot{\vartheta}_s = k(\vartheta_s)\phi(M_e) \quad (27)$$

$$k(\vartheta_s) = \frac{1}{\tau} \left(\frac{\vartheta_{\max} - \vartheta_s}{\vartheta_{\max} - 1} \right)^\gamma \quad (28)$$

$$\frac{\partial k}{\partial \vartheta_s} = -\frac{\gamma}{\vartheta_{\max} - \vartheta_s} k(\vartheta_s) \quad (29)$$

$$\phi(M_e) = \langle \text{tr}(M_e) - P_{\text{crit}} \rangle \quad (30)$$

در معادلات (۲۸) و (۲۹)، ϑ_{\max} بیشینه ضریب رشد، γ و τ ضرایب ثابت مؤثر در سرعت رشد بافت، P_{crit} میزان فشار بحرانی، $\langle \rangle$ بیانگر پرانتز ماکولی و $\text{tr}(M_e)$ اثر تانسور تنش مندل می‌باشند.

برای حل معادله دیفرانسیل تکاملی رشد از روش میان‌یابی محلی نیوتن و تقریب رو به عقب ضمنی اویلر استفاده می‌گردد. ابتدا از روش تفاضل محدود به جداسازی زمان پرداخته می‌شود:

$$\dot{\vartheta}_s \approx \frac{\Delta \vartheta_s}{\Delta t} = \frac{\vartheta_{s,n+1} - \vartheta_{s,n}}{t_{n+1} - t_n} = \frac{\vartheta_s - \vartheta_{s,n}}{t - t_n} \quad (31)$$

برای نمایش ساده‌تر روابط از این به بعد از نوشتن زیرنویس $n + 1$ صرف نظر خواهد شد. باقی‌مانده محلی R و مماس باقی‌مانده $K_{R\theta}$ به شکل رابطه‌های (۳۱) و (۳۲) تعریف می‌گردند:

$$R = \Delta \vartheta_s - \dot{\vartheta}_s \Delta t \rightarrow 0 \quad (32)$$

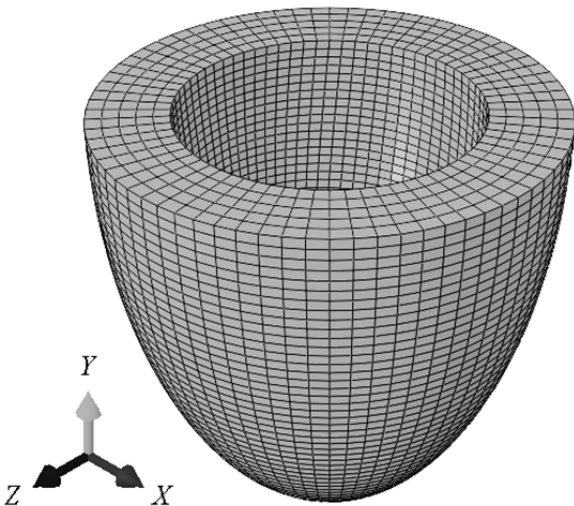
$$K_{R\theta} = \frac{\partial R}{\partial \vartheta_s} = 1 - k \Delta t \frac{\partial \phi}{\partial \vartheta_s} - \phi \Delta t \frac{\partial k}{\partial \vartheta_s} \quad (33)$$

بعد از آن ضریب رشد با استفاده از روش میان‌یابی محلی نیوتن به شکل رابطه (۳۳) به‌روزرسانی خواهد شد.

$$\vartheta_s - \frac{R}{K_{R\theta}} \rightarrow \vartheta_s \quad (34)$$

۲-۷- هندسه و مش‌بندی

بطن چپ قلب انسان به شکل یک بیضی‌گون با هندسه‌ای مشابه به ابعاد مدل بطن چپ استفاده شده در منبع [9] ساخته شد. شبکه‌بندی مدل بطن چپ با استفاده از المان‌های ۶ وجهی در شکل ۳ نمایش داده شده است.



شکل ۳ بیضی‌گون مش‌بندی شده برای مدل‌سازی بطن چپ قلب

$$\mathbb{L}_e = 2 \frac{\partial S_e}{\partial C_e} = 4 \frac{\partial^2 \psi}{\partial C_e \otimes \partial C_e} = \mathbb{L}_{e,\text{vol}} + \mathbb{L}_{e,\text{iso}} \quad (15)$$

با مشتق‌گیری از دو بخش تانسور تنش، دو بخش تانسور مدول مماس لاگرانژی الاستیک محاسبه می‌گردند.

$$\mathbb{L}_{e,\text{vol}} = 2 \frac{\partial S_{e,\text{vol}}}{\partial C_e} \quad (16)$$

$$\mathbb{L}_{e,\text{vol}} = -\kappa \ln(J_e) (C_e^{-1} \otimes C_e^{-1} + C_e^{-1} \otimes C_e^{-1}) + \kappa C_e^{-1} \otimes C_e^{-1}$$

$$\mathbb{L}_{e,\text{iso}} = 2 \frac{\partial S_{e,\text{iso}}}{\partial C_e} = \mathbb{P} : \bar{\mathbb{L}}_e : \mathbb{P}^t$$

$$+ \frac{1}{3} J_e^{-\frac{2}{3}} (\bar{S}_e : C_e) (C_e^{-1} \otimes C_e^{-1})$$

$$+ C_e^{-1} \otimes C_e^{-1} + \frac{2}{3} C_e^{-1} \otimes C_e^{-1}$$

$$- \frac{2}{3} J_e^{-\frac{2}{3}} (C_e^{-1} \otimes \bar{S}_e + \bar{S}_e \otimes C_e^{-1})$$

که در رابطه (۱۷) $\bar{\mathbb{L}}_e$ مدول مماس ساختگی الاستیک است و به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\bar{\mathbb{L}}_e = 2 \frac{\partial \bar{S}_e}{\partial \bar{C}_e} = 4 [\psi''_{\text{iso}}(\bar{I}_1) \mathbb{H}_1 + \sum_{i=1,2,3} \psi''_{\text{iso}}(\bar{I}_{4i}^*) \mathbb{H}_{4i}]$$

$$+ \psi''_{\text{iso}}(\bar{I}_{8fs}) \mathbb{H}_{8fs}]$$

مشتقات ψ''_{iso} و تانسورهای ساختاری مرتبه چهارم \mathbb{H} در پیوست نمایش داده می‌شوند.

۲-۴- محاسبه تانسور تنش کلی

برای محاسبه تانسور تنش دوم پیولاکیرشف کلی از رابطه (۱۹) استفاده می‌گردد.

$$S = 2 \frac{\partial \psi}{\partial C} = 2 \frac{\partial \psi}{\partial C_e} : \frac{\partial C_e}{\partial C} = F_g^{-1} \cdot S_e \cdot F_g^{-t} \quad (19)$$

که در واقع مفهوم رو به عقب با استفاده از تانسور گرادیان تغییر شکل رشد را بیان می‌کند. در انتها با کمک رابطه (۲۰) تانسور تنش کوشی کل حاصل می‌شود.

$$\sigma = \frac{1}{J} F \cdot S \cdot F^t \quad (20)$$

۲-۵- محاسبه تانسور الاستیسیته کلی

در این بخش با مشتق‌گیری از تانسور تنش دوم پیولاکیرشف کلی، تانسور مدول مماس یا تانسور الاستیسیته کل محاسبه می‌شود.

$$\mathbb{L} = 2 \frac{\partial S(F, F_g)}{\partial C} = \mathbb{L}_1 + \mathbb{L}_2 \quad (21)$$

که در آن، \mathbb{L}_1 مفهوم رو به عقب تانسور مدول مماس (الاستیسیته) لاگرانژی الاستیک با استفاده از گرادیان تغییر شکل رشد را به شکل رابطه (۲۲) بیان می‌کند.

$$\mathbb{L}_1 = 2 \frac{\partial S}{\partial C} \Big|_{F_g} = [F_g^{-1} \otimes F_g^{-1}] : \mathbb{L}_e : [F_g^{-t} \otimes F_g^{-t}] \quad (22)$$

$$\mathbb{L}_2 = 2 \left[\frac{\partial S}{\partial F_g} : \frac{\partial F_g}{\partial \vartheta_s} \right] \otimes \frac{\partial \vartheta_s}{\partial C} \quad (23)$$

مشتقات رابطه (۲۳) به صورت زیر محاسبه می‌شوند.

$$\frac{\partial S}{\partial F_g} = -[F_g^{-1} \otimes S + S \otimes F_g^{-1}]$$

$$- [F_g^{-1} \otimes F_g^{-1}] : \frac{1}{2} \mathbb{L}_e : [F_g^{-t} \otimes C_e$$

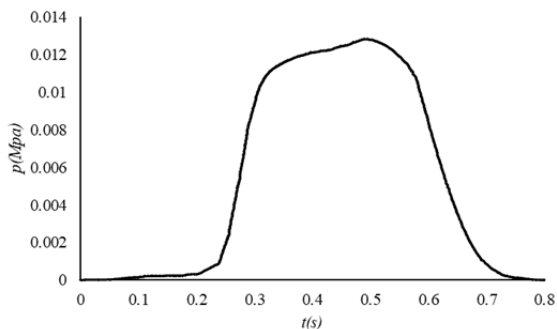
$$+ C_e \otimes F_g^{-t}]$$

$$\frac{\partial F_g}{\partial \vartheta_s} = s_0 \otimes s_0 \quad (24)$$

$$\frac{\partial \vartheta_s}{\partial C} = \frac{\partial \vartheta_s}{\partial C_e} : \frac{\partial C_e}{\partial C} = \left[\frac{k}{K_{R\theta}} \Delta t \right] \left[\frac{1}{2} C : \mathbb{L}_1 + S \right] \quad (25)$$

در رابطه (۲۶) از متغیرهای روش میان‌یابی محلی نیوتن استفاده شده است که در ادامه معرفی خواهند شد. بعد از محاسبه تانسور

ضرایب ثابت مورد نیاز در حل معادلات با استفاده از نتایج اندازه‌گیری‌های هندسی و آزمایش‌های تجربی استخراج گردیدند که در جدول ۱ خلاصه می‌شوند.



نمودار (۱) نمودار فشار برحسب زمان برای بطن چپ قلب در یک سیکل [7]

جدول (۱) پارامترهای استفاده‌شده در مدل‌سازی

مشخصه	نماد	مقدار	[مرجع]	یکا
ضرایب هایپرالاستیک	a	۰/۳۰۹	[14]	kPa
	b	۹/۱۹۴	[14]	-
	a_s	۱/۳۸۳	[14]	kPa
	b_s	۱۹/۴۷۶	[14]	-
	a_f	۱۲/۰۹۳	[14]	kPa
	b_f	۲۰/۴۱۷	[14]	-
پراکندگی راستاها	a_{fs}	۰/۲۷۲	[14]	kPa
	b_{fs}	۱۲/۲۶۶	[14]	-
سرعت تطابق	κ_s	۰/۰۹	[9]	-
	κ_f	۰/۰۸	[9]	-
درجه رشد غیرخطی	τ	۱	[15]	1/s
پیشینه ضریب رشد	γ	۳	[15]	-
	ϑ_{max}	۳	[7]	-
فشار بحرانی	P_{crit}	۱۲	[7]	kPa

پارامتر پنالتی معمولاً مقدار $\kappa \approx 1000a$ در نظر گرفته می‌شود [9]. مطابق یافته‌های راش و همکاران [15] انتخاب پارامترهای سرعت تطابق و درجه رشد غیرخطی عمومی است و این دو عدد فقط در سرعت رشد تأثیر خواهند گذاشت و نتیجه نهایی تغییری نخواهد کرد. پس برای نمایش بهتر، پارامترها به گونه‌ای انتخاب شدند تا رشد با سرعت بیشتری صورت بگیرد.

۲-۱۰- روش حل

دو معادله تعادل ممنوم خطی و معادله تکاملی با روش مبتنی بر نقاط انتگرال‌گیری [16] با استفاده از سابروتین‌های یومت (UMAT) برای تعیین چگونگی رفتار ساختار ماده هنگام رشد و یوامپ (UAMP) برای تعیین مقادیر فشار داخل بطن در نرم‌افزار ابکس (ABAQUS) نسخه ۲۰۱۷ بر پایه روش المان محدود حل گردیدند. الگوریتم کلی حل و استفاده از روابط مشابه [11] هستند.

۳- نتایج

شکل ۶ مدل بطن چپ بعد از یک سیکل تپش به همراه نحوه توزیع ضریب رشد صفحه‌ای در صورت وجود هایپرتروفی کانسنتریک را نشان می‌دهد.

در هایپرتروفی کانسنتریک مشاهده می‌شود که اختلاف ضریب رشد صفحه‌ای در راستای ارتفاع در اندوکاردیوم و اپیکاردیوم وجود دارد. دلیل این اختلاف، رشد در جهت صفحات قلبی می‌باشد که عمود بر

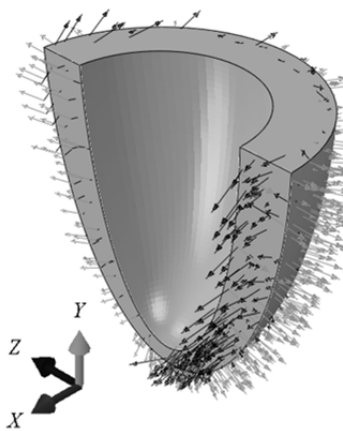
۲-۸- تعیین راستای فیبرها و صفحات

لایه‌های صفحات قلبی در راستای عمود بر سطح داخلی یا اندوکاردیوم و سطح خارجی یا اپیکاردیوم در طول ضخامت فرض گردیدند. راستای فیبرها مطابق داده‌های ژنگ و وی [13] به المان‌های مدل اعمال شد. شکل ۴ توزیع سه‌بعدی راستای فیبرهای قلبی را نشان می‌دهد.



شکل (۴) نمایش بزرگ‌نمایی شده ترکتوگرافی فیبرها [13]

تعریف زوایای فیبرها به گونه‌ای انجام شد که زاویه آن‌ها با صفحه افقی XZ از بالا به پایین کاهش یافته و در ابکس به صفر برسد. راستاهای مذکور با کدنویسی در نرم‌افزار متلب (MATLAB) برای هر المان تعیین گردیدند. شکل ۵ توزیع راستای فیبرها و صفحات قلبی در مدل بطن چپ را نمایش می‌دهد.



شکل (۵) راستاهای فیبرها و صفحات قلبی در بطن چپ

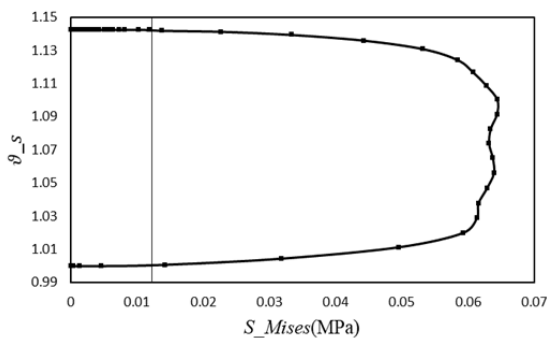
۲-۹- شرایط مدل و بارگذاری

جابجایی در راستای محور Y برای صفحه بالایی یا بیس مدل قلب صفر فرض گردید و همچنین نوار بیرونی صفحه بالای مدل در جهت‌های X و Z بدون جابجایی فرض شد. تغییرات فشار متناوب اعمال شده به اندوکاردیوم بطن چپ در یک سیکل برحسب زمان در نمودار ۱ نمایش داده می‌شود.

فهرهایی به ضریب سختی 0.001 N/mm در دو راستای X و Z به اپیکاردیوم متصل گشتند. این فنرها برای لحاظ اثر بافت اطراف قلب که دور آن را احاطه کرده‌اند، به مدل اضافه شدند. از طرف دیگر، اثر بافت قلب بالای بطن چپ توسط فنرهای دارای ضریب سختی 1 N/mm در دو راستای X و Z به صفحه بالای بطن اعمال گردید.

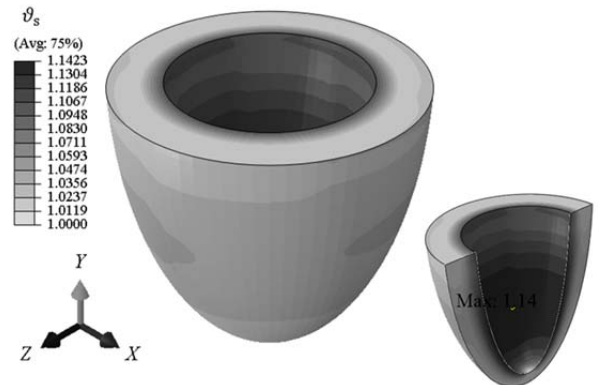
و تنش دارای خاصیت سیمتری محوری نیستند که به دلیل نحوه توزیع راستای فیبرهای قلبی و پراکندگی این راستاها در دیواره بطن است. پس مدل کلی بطن چپ با وجود هندسه متقارن، نمی‌تواند به شکل متقارن محوری در نظر گرفته و حل شود. برای بررسی رابطه میان تنش مایزز و ضریب رشد، نمودار ۲ برای نقطه انتگرال‌گیری اول المانی که بیشترین ضریب رشد را داشت، ترسیم شده است.

وابستگی کامل میزان هایپرتروفی کانسنتریک با بارگذاری یا تنش دیواره بطن در نمودار ۲ قابل مشاهده است. این شکل رابطه بین تنش مایزز و ضریب رشد صفحه‌ای را نمایش می‌دهد. با افزایش تنش تا وقتی که مقدار تنش هنوز به میزان حد بحرانی آن (حد بحرانی تنش با خط عمودی در نمودار مشخص شده است) نرسیده است، ضریب رشد بدون تغییر می‌ماند. بعد از بیشتر شدن تنش از حد بحرانی، ضریب رشد و در نتیجه ضخامت شروع به افزایش می‌کنند. در مرحله باربرداری تا زمانی که هنوز تنش از میزان بحرانی بیشتر است رشد اتفاق می‌افتد و بعد از کمتر شدن فشار بطن، ضریب رشد ثابت می‌ماند و دیگر تغییر نمی‌کند. از طرفی در محدوده فشار حوالی میزان بیشینه فشار داخل بطن، ضریب رشد با نوسان حوالی مقدار تنش بیشینه به مقدار چشم‌گیری افزایش می‌یابد. دیده می‌شود که نقاط برآمدگی و افت وخیز نمودار متناسب با همان برآمدگی‌های نمودار فشار داخل بطن برحسب زمان ایجاد شده است. نکته دیگر حائز اهمیت این است که تغییرات ضریب رشد صفحه‌ای برحسب تنش مایزز غیرخطی بوده و مشتق دوم متوسط آن در ابتدای بارگذاری مثبت و در باربرداری منفی است. برای تجسم بهتر، نحوه تغییر شکل جداره و توزیع ضریب رشد صفحه‌ای و تنش متناظر به صورت مجزا در پنج موقعیت زمانی مختلف حین یک تپش در شکل ۸ مشخص می‌گردد.

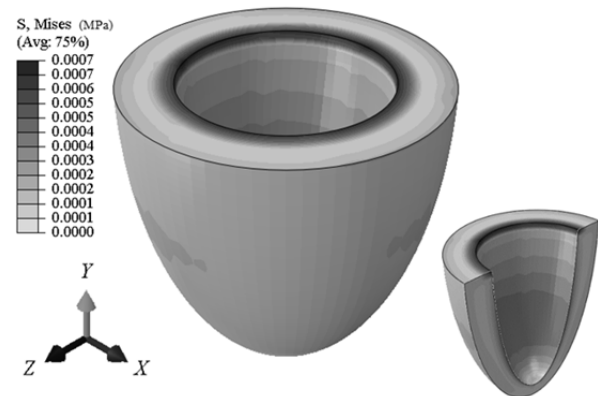


نمودار (۲) نمودار ضریب رشد صفحه‌ای بر حسب تنش مایزز

اندوکاردیوم و اپیکاردیوم فرض شدند. در این پژوهش یکی از تفاوت‌های فرضیات مدل‌سازی هایپرتروفی بطن چپ با مدل قلب ورزشکار [11] در مسأله تراکم‌پذیری است. توزیع تنش پسماند مایزز دیواره بطن در انتهای یک سیکل بعد از هایپرتروفی در شکل ۷ قابل مشاهده است.



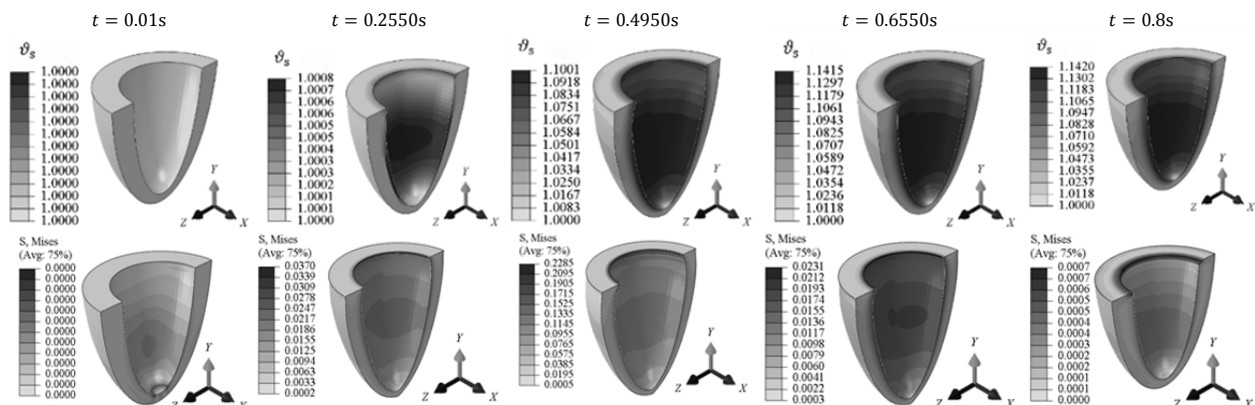
شکل (۶) توزیع ضریب رشد صفحه‌ای



شکل (۷) توزیع تنش مایزز برحسب مگاپاسکال

همان‌طور که در شکل ۷ ملاحظه می‌شود پس از باربرداری، تنش پسماند در انتهای سیکل در داخل بطن به خصوص در نقاط بالای بطن ایجاد می‌شود. توزیع تنش نیز همانند رشد در راستای محور Y دارای اختلاف است که به دلیل جهت رشد کانسنتریک ایجاد شده است.

نکته دیگر قابل توجه این است که با وجود سیمتری محوری هندسه ساده شده بطن چپ، همان‌طور که انتظار می‌رفت نتایج رشد



شکل (۸) تغییرات توزیع ضریب رشد صفحه‌ای و تنش مایزز در خلال یک سیکل بارگذاری

تنش تا وقتی که تنش هنوز به حد بحرانی آن نرسیده بود، ضریب رشد بدون تغییر ماند. بعد از بیشتر شدن تنش از حد بحرانی، ضریب رشد و در نتیجه ضخامت شروع به افزایش کرد. در مرحله باربرداری تا زمانی که هنوز تنش از میزان بحرانی بیشتر بود رشد اتفاق افتاد و بعد از کمتر شدن تنش، ضریب رشد ثابت ماند و دیگر تغییر نکرد. از طرفی در محدوده فشار حوالی میزان بیشینه فشار داخل بطن، ضریب رشد با تقریباً ثابت ماندن تنش به مقدار چشم‌گیری افزایش یافت. نقاط برآمدگی و افت‌وخیز نمودار متناسب با همان برآمدگی‌های نمودار فشار داخل بطن برحسب زمان ایجاد گشت [7]. البته وابستگی این نمودار به چگونگی انتخاب گام‌های حل توسط نرم‌افزار نیز وجود دارد. در واقع ماهیت روش مبتنی بر نقاط انتگرال‌گیری یعنی حل شدن دو معادله یکی به صورت محلی و دیگری به صورت کلی، سبب می‌شود با تغییر نحوه انتخاب گام حل میزان پاسخ نهایی کمی تغییر داشته باشد که از معایب این روش به حساب می‌آید. در انتهای این بخش مجدد تاکید می‌شود که تطابق دقیق نتایج این مدل با داده‌های تجربی نیازمند لحاظ نمودن هم‌زمان همه عوامل مؤثر دیگر از جمله عوامل شیمیایی و الکتریکی و سن و جنسیت و غیره می‌باشد [11].

تشکر و قدردانی: موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

تأییدیه اخلاقی: موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

تعارض منافع: موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

سهم نویسندگان: سعید تربتی (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه پژوهشگر اصلی/تحلیلگر آماری/نگارنده بحث (۵۰٪)؛ علیرضا دانش‌مهر (نویسنده دوم)، نگارنده مقدمه/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی/تحلیلگر آماری/نگارنده بحث (۵۰٪)

منابع مالی: موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است

۵- پیوست‌ها

نماد \otimes در صورتی که بین دو بردار (مثلاً a و b) استفاده شود، به معنای ضرب دایادیک برداری می‌باشد. نمایش اندیسی آن بدین صورت است:

$$(a \otimes b)_{ij} = a_i b_j \quad (A1)$$

برخی از انواع دیگر نمادها و عملگرهای تانسوری در پیوست مرجع [11] معرفی شده‌اند.

دترمینان تانسور گرادیان تغییر شکل بیانگر نسبت حجم محیط پیوسته پس از تغییر شکل به حجم آن پیش از تغییر شکل است. قسمت ایزوکوریک یا حجم ثابت تانسور گرادیان تغییر شکل الاستیک \bar{F}_e به گونه‌ای تعریف می‌گردد تا دترمینان آن برابر مقدار یک باشد.

$$\det(\bar{F}_e) = 1 \quad (A2)$$

یک انتخاب مناسب تعریف \bar{F}_e به صورت زیر است:

$$\bar{F}_e = J_e^{-\frac{1}{3}} F_e \quad (A3)$$

که J_e همان دترمینان تانسور گرادیان تغییر شکل الاستیک است.

$$J_e = \det(F_e) \quad (A4)$$

بدین صورت قسمت ایزوکوریک تانسور تغییر شکل راست کوشی-گرین الاستیک محاسبه می‌گردد.

$$\bar{C}_e = \bar{F}_e^t \cdot \bar{F}_e = J_e^{-\frac{2}{3}} C_e \quad (A5)$$

محاسبه مشتقات تابع انرژی کرنشی نسبت به ناورداها در محاسبه تانسورهای تنش و الاستیسیته کاربرد دارد.

$$\psi'_{iso}(\bar{I}_1) = \frac{\partial \psi_{iso}}{\partial \bar{I}_1} = \frac{a}{2} \exp[b(\bar{I}_1 - 3)] \quad (A6)$$

در شکل ۸ مشاهده می‌شود که در ابتدای سیکل تا زمانی که فشار داخل بطن باعث نشده که تنش دیواره از حد بحرانی بیشتر شود، ضریب رشد در همه جای دیواره برابر عدد یک بوده و این یعنی هنوز ضخامت جداره افزایش نیافته است. با گذر زمان و افزایش فشار خون، کم‌کم ضخامت دیواره بیشتر می‌گردد و این در مقیاس میکروسکوپی معادل بیشتر شدن سارکومرها به صورت موازی یا کانستریک با یکدیگر است. تا زمانی که به فشار بیشینه داخل بطن نزدیک می‌شویم، تنش داخل بافت نیز افزایش می‌یابد و هم‌زمان ضخیم‌تر نیز می‌گردد. اما با گذر از بیشینه فشار و کمتر شدن آن، با وجود این که هنوز ضریب رشد در حال افزایش است، دیگر کشیدگی در راستای صفحات کمتر شده تا در انتهای سیکل به حالت اولیه خود نزدیک گردد.

در هایپرتروفی کانستریک بطن چپ رفتار ماده به صورت هایپرالاستیک تقریباً تراکم‌ناپذیر فرض گردید. به همین دلیل افزایش ضخامت از داخل بطن یا اندوکاردیوم آغاز شده است.

۴- بحث و نتیجه‌گیری

همان‌طور که پیش‌تر بیان گردید، بیشترین میزان مرگ و میر در کشورهای پیشرفته صنعتی ناشی از بیماری‌های دستگاه قلبی-عروقی است. در این پژوهش، هایپرتروفی کانستریک بطن چپ قلب انسان در اثر افزایش فشار خون داخل بطن که ممکن است در اثر تنگی دریچه‌ها یا عوامل دیگر رخ بدهد، با استفاده از علم مکانیک محیط‌های پیوسته و روش المان محدود از دیدگاه ماکروسکوپی و با فرض تقریباً تراکم‌ناپذیر بودن رفتار هایپرالاستیک ناهمسان‌گرد شبیه‌سازی گردید. از موارد نوآورانه این پژوهش می‌توان به تعریف لاگرانژی معادلات الاستیک در رشد، تعیین دقیق‌تر راستاهای فیبرها و صفحات و لحاظ نمودن نحوه پراکندگی این راستاها در بطن چپ برای بررسی اثر هایپرتروفی کانستریک در این بطن اشاره نمود.

در شکل ۶ از توزیع ضریب رشد مشخص شد که ضخیم‌شدگی در شروع هایپرتروفی کانستریک، در لایه داخلی یا اندوکاردیوم نسبت به لایه خارجی با اپیکاردیوم بیشتر است و در طول ضخامت بطن چپ با پیشروی از اندوکاردیوم به سمت اپیکاردیوم کاهش می‌یابد. شکل ۸ همین توزیع ضریب رشد را در خلال یک سیکل تپش قلب نمایش می‌دهد. در ابتدای سیکل تا زمانی که فشار داخل بطن باعث نشده که تنش دیواره از حد بحرانی بیشتر شود، ضریب رشد برابر عدد یک بوده و این یعنی هنوز ضخامت جداره افزایش نیافته است. با گذر زمان و افزایش فشار خون، کم‌کم ضخامت دیواره بیشتر می‌گردد و این در مقیاس میکروسکوپی معادل بیشتر شدن سارکومرها به صورت موازی یا کانستریک با یکدیگر است. در شکل ۱ این تعبیر نمایش داده شده است. با افزایش فشار داخل بطن تا میزان بیشینه، کشیدگی بافت جداره نیز افزایش می‌یابد و هم‌زمان ضخیم‌تر نیز می‌گردد. اما با گذر از بیشینه فشار و کمتر شدن آن، با وجود این که هنوز ضریب رشد در حال افزایش است، دیگر کشیدگی کمتر شده تا در انتهای سیکل به حالت اولیه خود بازگردد. همان‌طور که در شکل ۷ ملاحظه شد، پس از باربرداری مقداری تنش پسماند پس از رشد در انتهای سیکل در داخل بطن به خصوص در نقاط بالای بطن ایجاد شد.

وابستگی کامل میزان هایپرتروفی کانستریک با بارگذاری یا فشار بطن برای نقطه انتگرال‌گیری المانی که بیشینه ضریب رشد در آن اتفاق افتاد، در نمودار ۲ ترسیم شده است. این شکل رابطه بین تنش مایز و ضریب رشد صفحه‌ای را نمایش می‌دهد. با افزایش

hypertrophy and heart failure in females. In: Ostadal B, Dhalla NS, editors. Cardiac adaptations: Molecular mechanisms, advances in biochemistry in health and disease. 4th Volume. New York: Springer; 2013. pp. 201-212.

4- Grossman W, Jones D, Mc Laurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. The Journal of Clinical Investigation. 1975;56(1):56-64.

5- Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins & Cotran pathologic basis of disease. 9th Edition. Amsterdam: Elsevier; 2014.

6- Gjesdal O, Bluemke DA, Lima JA. Cardiac remodeling at the population level--risk factors, screening, and outcomes. Nature Reviews Cardiology. 2011;8(12):673-685.

7- Göktepe S, Abilez OJ, Kuhl E. A generic approach towards finite growth with examples of athlete's heart, cardiac dilation, and cardiac wall thickening. Journal of the Mechanics and Physics of Solids. 2010;58(10):1661-1680.

8- Göktepe S, Acharya SNS, Wong J, Kuhl E. Computational modeling of passive myocardium. International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. 2011;27(1):1-12.

9- Gültekin O, Sommer G, Holzapfel GA. An orthotropic viscoelastic model for the passive myocardium: Continuum basis and numerical treatment. Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering. 2016;19(15):1647-1664.

10- Eriksson TSE, Prassl AJ, Plank G, Holzapfel GA. Modeling the dispersion in electromechanically coupled myocardium. International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. 2013;29(11):1267-1284.

11- Torbati S, Daneshmehr AR. Modeling athlete's heart syndrome caused by hypertension in strength training. Modares Mechanical Engineering. 2018;18(3):389-394. [Persian]

12- Young JM, Yao J, Ramasubramanian A, Taber LA, Perucchio R. Automatic generation of user material subroutines for biomechanical growth analysis. Journal of Biomechanical Engineering. 2010;132(10):104505.

13- Zhang Y, Wei H. Atlas construction of cardiac fiber architecture using a multimodal registration approach. Neurocomputing. 2017;259:219-225.

14- Cansiz FB, Dal H, Kaliske M. An orthotropic viscoelastic material model for passive myocardium: Theory and algorithmic treatment. Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering. 2015;18(11):1160-1172.

15- Rausch MK, Dam A, Göktepe S, Abilez OJ, Kuhl E. Computational modeling of growth: Systemic and pulmonary hypertension in the heart. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology. 2011;10(6):799-811.

16- Kuhl E, Menzel A, Steinmann P. Computational modeling of growth. Computational Mechanics. 2003;32(1-2):71-88.

$$\psi'_{\text{iso}}(\bar{I}_{4f}^*) = \frac{\partial \psi_{\text{iso}}}{\partial \bar{I}_{4f}^*} = a_f \exp[b_f(\bar{I}_{4f}^* - 1)^2] (\bar{I}_{4f}^* - 1) \quad (A7)$$

$$\psi'_{\text{iso}}(\bar{I}_{4s}^*) = \frac{\partial \psi_{\text{iso}}}{\partial \bar{I}_{4s}^*} = a_s \exp[b_s(\bar{I}_{4s}^* - 1)^2] (\bar{I}_{4s}^* - 1) \quad (A8)$$

$$\psi'_{\text{iso}}(\bar{I}_{8fs}) = \frac{\partial \psi_{\text{iso}}}{\partial \bar{I}_{8fs}} = a_{fs} \exp[b_{fs} \bar{I}_{8fs}^2] \bar{I}_{8fs} \quad (A9)$$

$$\psi''_{\text{iso}}(\bar{I}_1) = \frac{\partial^2 \psi_{\text{iso}}}{\partial \bar{I}_1^2} = \frac{ab}{2} \exp[b(\bar{I}_1 - 3)] \quad (A10)$$

$$\psi''_{\text{iso}}(\bar{I}_{4f}^*) = \frac{\partial^2 \psi_{\text{iso}}}{\partial \bar{I}_{4f}^{*2}} = a_f [1 + 2b_f(\bar{I}_{4f}^* - 1)^2] \exp[b_f(\bar{I}_{4f}^* - 1)^2] \quad (A11)$$

$$\psi''_{\text{iso}}(\bar{I}_{4s}^*) = \frac{\partial^2 \psi_{\text{iso}}}{\partial \bar{I}_{4s}^{*2}} = a_s [1 + 2b_s(\bar{I}_{4s}^* - 1)^2] \exp[b_s(\bar{I}_{4s}^* - 1)^2] \quad (A12)$$

$$\psi''_{\text{iso}}(\bar{I}_{8fs}) = \frac{\partial^2 \psi_{\text{iso}}}{\partial \bar{I}_{8fs}^2} = a_{fs} [1 + 2b_{fs} \bar{I}_{8fs}^2] \exp[b_{fs} \bar{I}_{8fs}^2] \quad (A13)$$

در نهایت تانسورهای ساختاری مرتبه دوم H و مرتبه چهارم \mathbb{H} از روابط زیر محاسبه می‌شوند.

$$H_1 = \frac{\partial \bar{I}_1}{\partial \bar{C}_e} = I \quad (A14)$$

$$H_{4f} = \frac{\partial \bar{I}_{4f}^*}{\partial \bar{C}_e} = \kappa_f I + (1 - 3\kappa_f) f_0 \otimes f_0 \quad (A15)$$

$$H_{4s} = \frac{\partial \bar{I}_{4s}^*}{\partial \bar{C}_e} = \kappa_s I + (1 - 3\kappa_s) s_0 \otimes s_0 \quad (A16)$$

$$H_{8fs} = \frac{\partial \bar{I}_{8fs}}{\partial \bar{C}_e} = \text{sym}(f_0 \otimes s_0) \quad (A17)$$

$$\mathbb{H}_1 = H_1 \otimes H_1 \quad (A18)$$

$$\mathbb{H}_{4f} = H_{4f} \otimes H_{4f} \quad (A19)$$

$$\mathbb{H}_{4s} = H_{4s} \otimes H_{4s} \quad (A20)$$

$$\mathbb{H}_{8fs} = H_{8fs} \otimes H_{8fs} \quad (A21)$$

منابع

1- Azibani F, Delcayre C, Samuel J. Impact of gender and exercise on cardiac adaptation to pathological situations: Sex hormones, exercise and cardiac adaptation. In: Ostadal B, Dhalla NS, editors. Cardiac adaptations: Molecular mechanisms, advances in biochemistry in health and disease. 4th Volume. New York: Springer; 2013. pp. 213-231.

2- Müller AL, Dhalla NS. Differences in concentric cardiac hypertrophy and eccentric hypertrophy. In: Ostadal B, Dhalla NS, editors. Cardiac adaptations: Molecular mechanisms, advances in biochemistry in health and disease. 4th Volume. New York: Springer; 2013. pp. 147-166.

3- Dent MR, Elimban V, Malik A, Tappia PS, Dhalla NS. Functional adaptation during the development of cardiac