

Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу



Назив студијског програма: Машинско инжењерство

Модул: Примењена механика и аутоматско управљање

Ниво студија: Основне академске студије

Предмет: Основи биоинжењеринга

Број индекса: 92/2014

Ана М. Вуловић

**Компјутерско моделирање фракционих
резерви протока у коронарним артеријама
завршни рад**

Комисија за преглед и одбрану:

- 1. Проф. др Ненад Филиповић - ментор**
2. Проф. др Весна Ранковић
3. Проф. др Гордана Јовичић

Датум одбране: _____

Оцена: _____

Изјављујем да је Завршни рад, Формални оквир управљања комуникацијом са аспекта заштите интелектуалне својине, као и ауторских права на високошколским и факултетским институцијама у оквиру територије републике Србије, резултат мог, сопственог рада, а да су библиографске референце јасно наведене и сумиране у оквиру Литературе.

Захваљујем се ментору проф. др Ненаду Филиповићу на корисним саветима, пруженој подршци и примедбама током израде овог рада.

Захваљујем се Игору Савелјићу на указаној помоћи и подршци при изради овог завршног рада.

Захваљујем се својој породици на указаној подршци током израде рада и студирања, као и колегама и пријатељима са факултета на указаној помоћи и подршци.

Кандидат:

Вуловић Ана

Резиме

Начин одређивања вредности фракционих резерви протока помоћу експерименталних поступака спада у инвазивне методе, зато је погодније користити неки од начина да се одреди вредност фракционих резерви неинвазивним путем помоћу компјутерског моделирања струјања крви у коронарним артеријама. У овом раду приказано је поређење резултата добијених коришћењем нумеричких метода израчунавања фракционих резерви протока крви пацијената код којих је присутан одређени степен стенозе на зидовима крвног суда, са експерименталним резултатима истих пацијената претходно добијеним коришћењем интраваскуларног ултразвука (IVUS-а). Циљ рада је одређивање степена поклапања експерименталних резултата са нумеричким у сврху верификовања нумеричких резултата у односу на експерименталне као и одређивање предности коришћења компјутерских метода израчунавања у односу на инвазивне експерименталне методе.

Кључне речи: фракционе резерве протока, коронарне артерије, IVUS

Abstract

The way of determining the fractional flow reserve (FFR) in patients using experimental methods belongs to invasive principles of determination, therefore, for the benefit of patients, a new methods, like computational fluid dynamics are being used in simulation of blood flow in arteries and determination of FFR in cases of ischemic heart diseases. This thesis presents the comparison of results obtained using the computer methods of calculating fractional flow reserve in patients with certain degree of sclerotical changes in blood vessels, to the results in same patients previously obtained from experimental methods using the intravascular ultrasound (IVUS). The aim of this paper is determining the degree of matching of computational results in comparison to data obtained from experimental evaluation, for the purpose of verification of data obtained using computational methods and determining the benefits of using computational methods in comparison to experimental methods.

Key words: fractional flow reserve, coronary arteries, IVUS

Садржај	
Увод.....	1
1 Коронарна циркулација.....	2
1.1 Коронарне артерије	2
1.2 Грађа коронарних артерија.....	4
1.3 Ишемијске болести срца и крвних судова	5
1.4 Дијагностиковање ишемијских болести срца	7
1.5 Фракциона резерва протока (Fractional flow reserve – FFR)	7
1.6 Интраваскуларни ултразвук (Intravascular ultrasound – IVUS)	8
2 Моделирање струјања крви у артеријама.....	10
2.1 Дискретизација Навије – Стоксове једначине методом коначних елемената.....	12
2.2 Израчунавање фракционе резерве протока (FFR).....	15
3 Припрема нумеричких модела за прорачун.....	17
4 Резултати нумеричке симулације струјања крви	20
4.1 Поступак одређивања фракционе резерве протока	22
5 Поређење експерименталних резултата са нумеричким симулацијама	24
Закључак	33
Референце	34

Увод

Начин одређивања вредности FFR, како ће у раду бити детаљно описано спада у инванзивне методе. Како би се за добробит пацијената избегле примене ових метода развијене су друге мање инванзивне методе које се заснивају на процени FFR, применом компјутерског моделирања струјања крви кроз коронарне артерије. Моделирање струјања крви врши се коришћењем снимака са неког од савремених уређаја, компјутерске томографије или СТ скенера (Computer Tomography), магнетна резонанца (MRI), и сл.

Коришћењем снимака могуће је извршити реконструкцију геометрије коронарних артерија и помоћу добијене геометрије направити модел коначних елемената на коме се даље може извршити нумеричка симулација струјања крви кроз добијени модел коронарне артерије. Резултат симулације су поље брзина и притисака унутар крвних судова, на основу којих је могуће израчунати и вредност FFR у свакој тачки посматраног модела. Фракциона резерва протока (енг. Fractional Flow Reserve – FFR), дефинисана је као однос максималног протока у присуству стенозе и нормалног максималног протока, представља специфични индекс “тежине“ стенозе и од великог је значаја у евалуацији озбиљности стања пацијената.

Евалуација стања и лечење пацијената који имају стенозе умерене величине су велики изазов, а процена тежине стенозе се најчешће врши применом коронарне ангиографије, која представља златни стандард у постављању дијагнозе, али могу се користити и друге, прецизније методе попут IVUS – а о коме ће бити речи у наставку. Пацијенти који имају стенозе, често трпе многобројне нелогодности, од којих је најфреквентнија појава болова у грудима услед смањеног дотока кисеоника до срчаног мишића. Упркос присуству свих симптома, многи дијагностички тестови не могу дати јасну дијагнозу узрока болова у грудима без примене неких од инванзивних метода одређивања присуства склеротичних промена на зидовима крвног суда.

Примена нумеричке симулације FFR је значајна јер се добијају подаци о озбиљности здравственог стања пацијената насталог услед склеротичних промена на зидовима крвног суда без примене инванзивних, или коришћењем неких мање инванзивних метода.

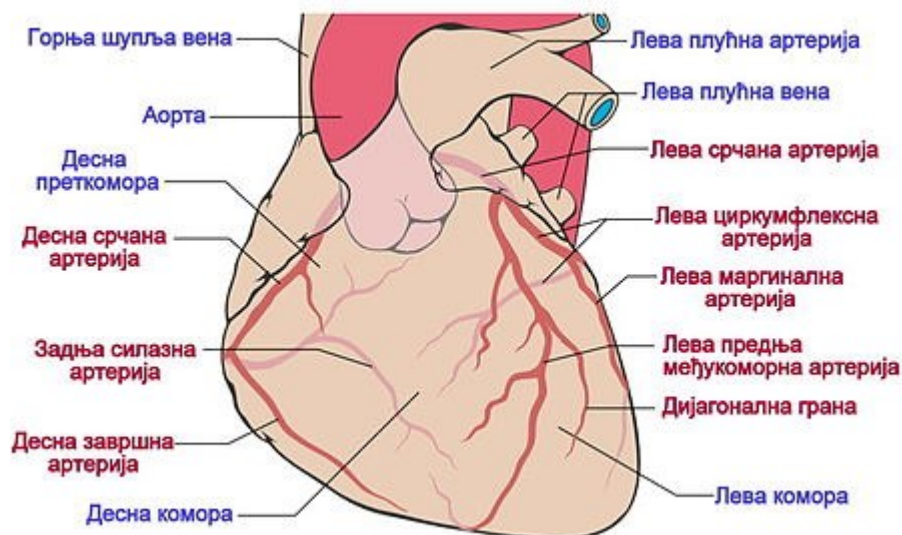
1 Коронарна циркулација

Како је срце као орган само по себи једна велика пумпа која ради непрекидно током читавог живота, за правилно функционисање и исхрану срца такође је потребна размена материја и снабдевеност довољном количином крви. За разумевање болести срца потребно је на одређеном нивоу познавање структуре и принципа функционисања срчаног мишића. Срце је преко разгранатих структура крвних судова у вези са свим органима у организму, али ниједан од функционалних крвних судова није задужен за исхрану самог срца, већ срце има своју посебну циркулацију која се назива срчана или коронарна циркулација. На коронарну циркулацију отпада 5-10% минутног волумена крви у нормалним условима, док се при физичкој активности проток повећава 4 до 5 пута. Главни предуслов за правилан рад срца је нормална коронарна циркулација коју сачињава артеријски и венски систем крвних судова. [3]

Артеријски систем чине лева и десна коронарна артерија које се на крајевима гранају у артериоле, а које се потом гранају у систем капилара. Како код коронарних артерија постоје веома комплексни покрети зидова као што су савијање, истезање, увртање и транслаторно померање услед срчаног и респираторног кретања, струјање флуида и дистрибуција смицајних напона се знатно разликују у односу на остале артерије, а сама природа деформације коронарних артерија проистиче из нешто различите грађе коронарних артерија у односу на остале артерије. Поред ових карактеристика, напони такође зависе и од облика суда кроз који крв протиче. Кад се проучавају услови струјања крви у коронарним артеријама са транспортом материје, долази се до закључка да су доминантни конвекциони услови услед малог дифузног коефицијента. [13]

1.1 Коронарне артерије

Артеријски систем срца чине десна и лева срчана (коронарна) артерија (Слика 1.1). Ове артерије се на својим крајевима гранају у артериоле. Артериоле се затим гранају у велики број капилара и задужени су за васкуларизацију срца и исхрану миокарда, коронарне артерије полазе од почетног дела аорте, одмах иза њених одговарајућих полумесечастих залистака. Срце које је заслужно за снабдевање свих органа у телу са крвљу има своју циркулацију. Њему, као великој пумпи која непрекидно ради у сваком тренутку људског живота, треба енергија за рад и правилну функцију. Миокард односно омотач срца се непрекидно контракује, а за снабдевање самог омотача срца крвљу и његову исхрану, задужене су лева и десна коронарна (веначна) артерија.



Слика 1.1 Коронарна циркулација

Лева коронарна артерија се у веначном жлебу дели на две гране, кружну и нисходну, интервентрикуларну.

Односно на:

- Предњу међукоморну грану, која се протеже кроз истоимену бразду на предњој страни срца;
- Циркумфлексну грану, која наставља кроз коронарну бразду и пружа се према позади обилазећи плућну површину срца

Лева срчана артерија исхрађује леву комору и леву преткомору, препредњи папиларни мишић у десној комори, мали део десне коморе, плућни конус, део срчане преграде и предњи зид десне коморе.

Десна коронарна артерија прелази удесно веначним жлебом на задњу страну срца и силази интервентрикуларним жлебом до срчаног врха, где са анастомозује с нисходном граном леве срчане артерије. Између бочних грана срчаних артерија не постоје анастомозе и код њиховог зачепљења долази до инфаркта миокарда. Десна срчана артерија исхрађује десну преткомору и комору, задњи део срчане преграде, задњи папиларни мишић у левој комори и задњу страну леве коморе и булбус аорте. Коронарне артерије спадају у групу функционално терминалних крвних судова, односно ону групу крвних судова чије су спојнице малог калибра, тако да у случају опструкције шупљине крвног суда најчешће долази до смањене оксигенације срчаног мишића, и самим тим развоја акутног инфаркта миокарда различитог степена.

У погледу своје грађе и инервације коронарне артерије се разликују од осталих судова великог крвотока, спирални навоји средње опне у грађи зида артерије пружају

се искошеније у односу на остале артерије, па као последица грађе приликом контракције, под утицајем парасимпатикуса, проширују лумен судова.

Вене срчаног мишића скупљају се и образују веначни синус који се улива у десну преткомору. Ситније вене се уливају директно на доњем и спољњем зиду десне преткоморе. Веначни синус се налази на задњој страни срца између леве преткоморе и коморе, и наставља се на велику срчану вену, која се пење предњим интервентрикуларним жлебом и на свом врху има залистак. [3]

1.2 Грађа коронарних артерија

Артерија се састоји од три слоја:

- 1) Интима
- 2) Медиа
- 3) Адвентиција

Интима - је први унутрашњи слој артеријског зида. Протеже се од луминалне површине до унутрашње еластичне ламине. Садржи слој ендотелних ћелија које облажу унутрашњу површину крвног суда. Ендотелне ћелије су јако спљоштене и на њима се разликују апикална, базална и латерална површина. Апикална површина је у контакту са крвљу. Базални део ендотелних ћелија належе на базалну ламину. Са ове површине ендотелне ћелије шаљу продужетке ка средњем слоју. Преко продужетака ендотелне ћелије остварују комуникациону везу са мишићним ћелијама у артеријама и венама. Улога ендотела је вишеструка. Представља баријеру између крви и ткива и регулише транспорт и размену материја између ова два одељка организма. Контролише процесе коагулације крви, и представља највећи ендокрини орган тела. Субендотелни слој садржи растресито везивно ткиво и евентуално ретке глатке мишићне ћелије. Код здравих људи интима је веома танка. Интима постаје дебља са годинама. Ово укључује таложење масних наслага, калцијум, колагених влакана и фибрина. Као резултат овог таложења настаје атеросклеротични плак.

Медиа - је средишњи слој у зиду артерије. Представља део између унутрашње еластичне ламине до адвентиције. Састоји се из глатких мишићних ћелија, између којих у мањој или већој мери присутних еластичних влакана и ламела, колагених влакана и протеогликогена. Дебљина медије зависи од промера артерије и од вредности крвног притиска.

Адвентиција - је спољашњи слој, грађен од колагених влакана. Знатно је мање чврстоће у односу на медију, када је у неоптерећеном стању и када је изложена ниским притисцима. На високим притисцима адвентиција се претвара у чврст омотач, који не дозвољава да артерији руптира или да дође до њеног прекомерног истезања.[1]

1.3 Ишемијске болести срца и крвних судова

Ишемијске болести срца и крвних судова (болести коронарних артерија) су већ деценијама трећи по реду водећи узрок обољевања, радне неспособности и превремене смрти, како у развијеним земљама тако и у земљама у развоју. Ишемијске болести срца се јављају као последица сужења крвних судова, насталих у процесу атеросклерозе, при чему је доток крви, а самим тим и кисеоника, ограничен у одређеном делу тела. Атеросклероза је природни процес таложења и нагомилавања масти на зидовима срчаних артерија који почиње још у детињству (Слика 1.2).

Нагомилавањем масти у зидовима срчаних артерија, временом, узрокује њихово сужење и смањење протока крви кроз њих у след чега срчани мишић не добија довољно кисеоника и хранљивих материја. Значајним сужењем сматра се ако је лумен коронарних артерија смањен за 50-70%, док се преко 70% сматра тешким обликом сужења. У почетку се симптоми јављају у напору јер су тада потребе срчаног мишића (миокарда) за кисеоником веће, а понуда мала. Даљим нагомилавањем масти, артерија се све више сужава и симптоми се јављају и у мировању.

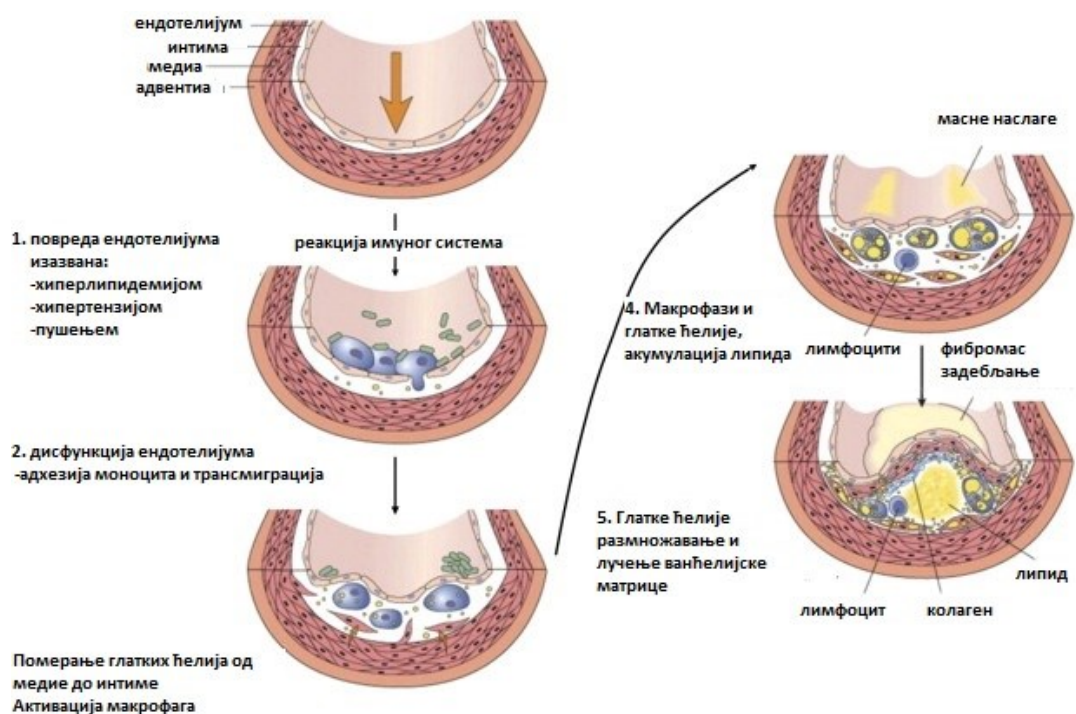


Слика 1.2 Изглед артерије захваћене процесом атеросклерозе

Овај процес нагомилавања масти у зидовима крвних судова проузрокован је дифузијом LDL (low - density lipoprotein) молекула, односно молекула атерогенезе из крви у зидове крвног суда (Слика 1.3). LDL до крвних судова може доспети на 3 начина: ендцитозом (посредованом рецептором), фагоцитозом и преко транспортних везикула.

Када се оксидовани LDL развије у насlage плака у зиду артерије, долази до низа реакција поправке оштећења у зиду изазваним уласком оксидованог LDL молекула. Оштећени зид реагује слањем специјалних белих крвних зрнаца – макрофага да апсорбују оксидоване молекуле формирајући специјалне пенасте ћелије тзв. foam cells, међутим, акумулирани макрофази у унутрашњем слоју крвног суда (интими), нису у

стању да разложе оксидовани молекули LDL и пуцају остављајући слој оксидованог холестерола на зиду артерије. [1]



Слика 1.3. Развој атеросклеротичног плака [1]

Срчана исхемија је израз који се користи да се дефинише смањен доток крви и кисеника до срчаног мишића. Може бити акутна (изазвана потпуним прекидом циркулације) или хронична (изазвана непотпуним прекидом циркулације). Већина исхемијских болести је изазвана атеросклеротичним процесима у крвним судовима, који су присутни чак и када лумен артерије изгледа нормално на налазима ангиографије.

Последице атеросклеротичних процеса се најчешће испољавају као ангина у случајевима када су велике области захваћене. Сужења најчешће настају нагомилавањем плака на зидовима артерија при руптури у зиду артерије. Дијагноза се поставља на темељу симптома, ЕКГ записа, теста оптерећења, а понекад коронарографијом. Превенција се састоји од утицаја на чиниоце ризика (нпр. хиперхолестеролемија, телесна неактивност, пушење).

Лечи се фармакотерапијом и захватима који смањују исхемију и побољшавају проток крви кроз коронарне артерије, такође и променама у стилу живота, престанак пушења, правилна исхрана и физичка активност су великог значаја у спречавању напретка болести.

У групу болести коронарних артерија спадају:

- стабилна ангина пекторис
- нестабилна ангина пекторис
- акутни инфаркт миокарда
- срчани застој

1.4 Дијагностиковање исхемијских болести срца

Неке од основних метода за дијагностиковање коронарних болести су :

- Електрокардиограм (ЕКГ)
- Тест оптерећења
- Ехокардиографија
- Коронарна ангиографија
- Магнетна резонанца
- Интраваскуларни ултразвук (IVUS)

1.5 Фракциона резерва протока (Fractional flow reserve – FFR)

Процена фракционе резерве протока је техника која се користи у коронарној катетеризацији за мерење разлике притисака код артерија са атеросклеротичним променама. Вредност FFR може бити одређена истовременим мерењем артеријског, дисталног коронарног, и централног венског притиска, приликом извођења уобичајене коронарне ангиографије или интраваскуларног ултразвука (IVUS). Ова мерења се врше како би се прецизно утврдило у којој мери стеноза артерије омета функционалан рад срчаног мишића и доток кисеоника до миокарда.

Ово је новитет и потенцијално клинички корисна техника у естимацији атеросклеротичних промена, а дефинише се као однос притиска након места стенозе и пре стенозе. Резултат представља бројчано пад притиска који се одвија услед наилаaska на стенозу, па тако на пример FFR вредности 0.80 значи да на месту стенозе долази до пада притиска за 20%. Другим речима FFR представља максималан проток у присуству стенозе, са максималним протоком у хипотетичком одсуству стенозе. За време коронарне катетеризације при процени FFR, катетер у виду жице са малим сензором на

врху се убацује кроз феморалну артерију, сензор на врху жице је претварач и најчешће мери притисак, температуру и проток како би се одредила озбиљност лезије.

Изводи се за време максималног протока крви – хиперемije, која се добија убризгавањем одређеног средства као што је нпр аденозин у крвоток. Одлука да се изводи перкутана транслуминална коронарна ангиопластика обично се базира на резултатима коронарне ангиографије, ангиографија се може користити за визуалну евалуацију унутрашњег пречника крвног суда. Код исхемијских болести ово често није довољно прецизан показатељ због тога одређивање фракционе резерве протока представља функционалнију евалуацију мерећи пад притиска изазван наглим сужењем крвног суда. Одређивање фракционе резерве протока има одређену предност у односу на друге технике као што су коронарна ангиографија, СТ скенер или интраваскуларни ултразвук о ком ће бити речи у наставку ради поређења.

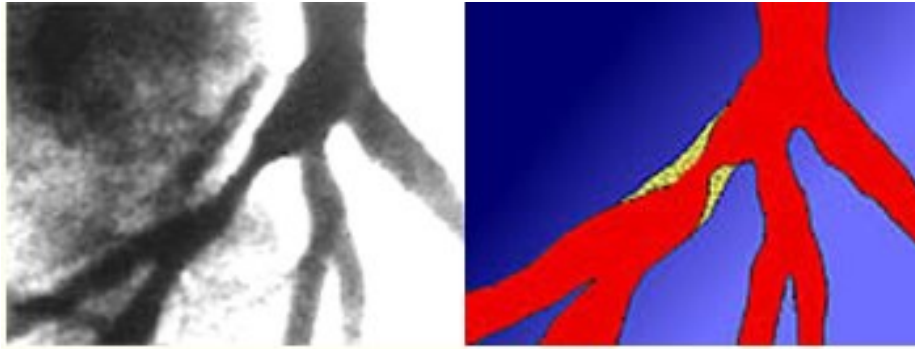
Стандардна ангиографија може да потцени или прецени сужење у артерији јер визуализује само контраст унутар крвног суда, друге технике могу да обезбеде неке податке које FFR не може, на пример интраваскуларни ултразвук може да открије тзв. рањиви плак, док се фракциона резерва одређује само на основу дебљине плака.

1.6 Интраваскуларни ултразвук (Intravascular ultrasound – IVUS)

Интраваскуларни ултразвук омогућава увид у унутрашњост коронарних артерија и представља напреднију методу од коронарне ангиографије или СТ скенера, јер пружа прецизнији увид у артерије. Такође помаже и код постављања стентова јер пружа прецизан увид у то да ли је стент постављен у добру позицију и да ли је пријањање стента уз зид крвног суда потпуно. Рад IVUS - а се заснива на принципу ехокардиографије. Ради тако што емитује таласе високе фреквенције тзв. ултразвучне таласе, ови таласи су ван људског чујног ранга и одбијају се од различитих врста ткива у телу, а ехо ових таласа се претвара у слику. У случају интраваскуларног ултразвука, претварачи који се налазе на врху катетера су величине близу четвртине инча (1 инч = 25.4 mm).

Катетер на који је прикачен претварач се убацује у артерију посредством жице пречника 0.36mm и дужине 200mm, на исти начин на који се позиционирају балони којима се врши ангиопластика или стентови. Оваквом применом у принципу добијамо катетер са малом камером на врху која нам омогућава да видимо попречни пресек артерије разликујући неколико нијанси сиве боје којом су означени слојеви у грађи артерије: интима, медиа, адвентиција и лумен артерије.

Тренутни златни стандард инвазивне ангиографије приказује само лумен као слику с рентгена добијену убризгавањем течности која ствара контраст (Слика 1.3).



Слика 1.4 *Стандардна коронарна ангиографија*

Иако стандардна ангиографија приказује сужења као и динамику протока, није довољно добра јер се помоћу ње не могу разазнати слојеви артерије као ни сами плак што је приказано на слици 1.4, десно. Резултати који се добијају помоћу интаваскуларног ултразвука могу променити слику саме болести и утицати на третман болести. На пример, код здраве артерије слој интима је танак, у блокираној односно оболелој артерији овај слој је задебљан под утицајем плака или раста околног ткива, а дијаметар лумена је редукован. Али често плак и раст околног ткива нису уједначено распоређени што узрокује ексцентричан изглед лумена. Тај облик се јасно види помоћу IVUS – а, а помоћу стандардне ангиографије га није могуће видети. Као последица тога, у зависности од погледа на стандардној ангиографији може да изгледа да је артерија више блокирана него што заправо јесте.

Други пример је да некада плак упада дубље у зидове артерије дајући утисак да артерија није блокирана, а да се притом велика количина плака налази у зидовима артерије стварајући ризик да дође до руптуре и изазове велике проблеме. Мане у односу на стандардну ангиографију јесу цена, повећано време извођења захвата, и сама процедура је на нивоу озбиљније интервенције због чега је потребно стручно особље за извођење.

2 Моделирање струјања крви у артеријама

Ламинарно струјање вискозног флуида описује се Навије Стоксовом једначином [2], која се добија из баланса количине кретања.

Изведимо прво једначину континуитета која представља баланс масе флуида. Посматрамо елементарну масу dm која у тачки простора испуњава елементарну запремину dV :

$$dm = \rho dV \quad (2.1)$$

где је $\rho(x_i, t)$ густина флуида. Маса m у запремини dV је:

$$m = \int_V \rho dV \quad (2.2)$$

Једначина баланса се изражава условом:

$$\frac{dm}{dt} = 0 \quad (2.3)$$

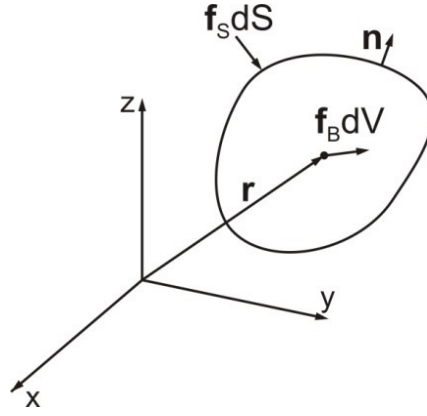
Ако применимо дефиницију материјалног извода [2] на једначину (2.3) добићемо:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{D}{Dt} \int_V \rho dV = \int_V \left(\frac{\partial \rho}{\partial t} + v_i \left(\frac{\partial \rho}{\partial x_i} \right) \right) dV = 0 \quad (2.4)$$

С обзиром на то да је запремина произвољна, једначину континуитета у тачки можемо написати у следећем облику:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + v_i \left(\frac{\partial \rho}{\partial x_i} \right) = 0 \quad (2.5)$$

Изведимо сада једначину која описује ламинарно струјање вискозног нестишљивог флуида. Посматрајмо елементарну запремину флуида dV , на коју делују спољашња запреминска сила f_B и спољашња површинска сила f_S на граници dS (Слика 2.1).



Слика 2.1 Елементарна запремина

Једначина промене момента количине кретања за посматрану запремину је:

$$\frac{D}{Dt} \int_V \rho \mathbf{v} dV = \int_V \mathbf{f}_B dV + \int_S \mathbf{f}_S dS \quad (2.6)$$

Ако заменимо једначину одржања масе (2.4) у једначину (2.6) добићемо:

$$\int_V \rho \frac{D\mathbf{v}}{Dt} dV = \int_V \mathbf{f}_B dV + \int_S \mathbf{f}_S dS \quad (2.7)$$

На основу Кошијеве теореме и Гаусове теореме о претварању површинског у запремински интеграл, добијамо:

$$\int_V \rho \frac{Dv_i}{Dt} dV = \int_V f_i^B dV + \int_V \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} dV \quad (2.8)$$

Конститутивна релација за Њутнов флуид има следећи облик:

$$\sigma_{ij} = -p\delta_{ij} + \tau_{ij} \quad (2.9)$$

где су p - притисак флуида, δ_{ij} - Кронекеров делта симбол ($= 0$ за $i \neq j$; $= 1$ за $i = j$),

τ - вискозни напон. Вискозни напон је пропорционалан брзини деформације:

$$\tau_{ij} = 2\mu\dot{e}_{ij} \quad (2.10)$$

У претходној једначини са $\dot{e}_{ij}$ означена брзина деформације флуида:

$$\dot{e}_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) \quad (2.11)$$

Када се једначине (2.9) и (2.10) замене у једначину (2.8), добија се:

$$\int_V \rho \frac{Dv_i}{Dt} dV = \int_V f_i^B dV + \int_V \left(-\frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \left(\frac{\partial^2 v_i}{\partial x_j \partial x_j} + \frac{\partial^2 v_j}{\partial x_j \partial x_i} \right) \right) dV \quad (2.12)$$

У претходној једначини подразумева се сабирање по поновљеном индексу j .

Како је запремина V произвољна, може се написати диференцијални облик претходне једначине:

$$\rho \left(\frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right) = -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \left(\frac{\partial^2 v_i}{\partial x_j \partial x_j} + \frac{\partial^2 v_j}{\partial x_j \partial x_i} \right) + f_i^B \quad (2.13)$$

Једначина (2.13) представља Навије – Стоксову једначину за нестишљиво вискозно струјање. Из једначине континуитета следи да је други члан у загради на десној страни једначине је једнак нули, па је коначан облик Навије Стоксове једначине:

$$\rho \left(\frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right) = -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \frac{\partial^2 v_i}{\partial x_j^2} + f_i^B \quad (2.14)$$

2.1 Дискретизација Навије – Стоксове једначине методом коначних елемената

Флуидни домен се дискретизује мрежом коначних елемената који су фиксирани у простору за дати временски тренутак. Усвајамо следећу интерполацију за брзину у некој тачки:

$$\mathbf{v} = \mathbf{N}\mathbf{V}, \text{ или } v_i = N_K V_i^K \quad (2.15)$$

при чему се подразумева сабирање по поновљеном индексу K . У претходној једначини $N_K(r, s, t)$, су интерполационе функције, које се користе за интерполацију геометрије и интерполацију брзина, $\mathbf{V}$ је вектор чворних брзина. Притисак се такође интерполира унутар елемента:

$$\mathbf{p} = \hat{\mathbf{N}}\mathbf{P}, \text{ или } p = \hat{N}_K p^K, \text{ сабирање по } K. \quad (2.16)$$

Применимо сада Галеркинов метод [2] за приближно решавање диференцијалних једначина на Навије Стоксову једначину:

$$\int_V N_K \rho \left(\frac{\partial v_i}{\partial t} + \frac{\partial v_i}{\partial x_j} v_j \right) dV = - \int_V N_K \frac{\partial p}{\partial x_i} dV + \int_V N_K \mu \frac{\partial^2 v_i}{\partial x_j^2} dV + \int_V N_K f_i^B \quad (2.17)$$

Применом Гаусове теореме на прва два члана на десној страни једначине добијамо:

$$\int_V N_K \frac{\partial p}{\partial x_i} dV = \int_V \frac{\partial (N_K p)}{\partial x_i} dV - \int_V \frac{\partial N_K}{\partial x_i} p dV = \int_S N_K p n_i dS - \int_V \frac{\partial N_K}{\partial x_i} p dV \quad (2.18)$$

$$\begin{aligned} \int_V \mu N_K \frac{\partial^2 v_i}{\partial x_j^2} dV &= \int_V \mu \frac{\partial}{\partial x_j} \left(N_K \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right) dV - \int_V \mu \frac{\partial N_K}{\partial x_j} \frac{\partial v_i}{\partial x_j} dV = \\ &= \int_S \mu N_K \frac{\partial v_i}{\partial x_j} n_j dS - \int_V \mu \frac{\partial N_K}{\partial x_j} \frac{\partial v_i}{\partial x_j} dV \end{aligned} \quad (2.19)$$

Заменом једначина (2.18) и (2.19) у једначину (2.17) добијамо:

$$\begin{aligned} \int_V \rho N_K \left(\frac{\partial v_i}{\partial t} + \frac{\partial v_i}{\partial x_j} v_j \right) dV &+ \int_V \mu \frac{\partial N_K}{\partial x_j} \frac{\partial v_i}{\partial x_j} dV - \int_V \frac{\partial N_K}{\partial x_i} p dV = \\ &= - \int_S N_K p n_i dS + \int_S \mu N_K \frac{\partial v_i}{\partial x_j} n_j dS + \int_V N_K f_i^B \end{aligned} \quad (2.20)$$

Претходну једначину можемо написати у матричном облику, уз примену једначина (2.15) и (2.16):

$$\mathbf{M}\dot{\mathbf{V}} + (\mathbf{K}_{vv} + \mathbf{K}_{\mu})\mathbf{V} + \mathbf{K}_{vp}\mathbf{P} = \mathbf{F}_v \quad (2.21)$$

$$\left[(K_{vv})_{KJ} \right]_i = \int_V \rho N_{K,i} N_{J,j} dV \quad (2.22)$$

$$\left[(K_{\mu})_{KJ} \right]_i = \int_V \mu N_{K,i} N_{J,j} dV \quad (2.23)$$

$$\left[(K_{vp})_{KJ} \right]_i = - \int_V N_{K,i} \hat{N}_J dV \quad (2.24)$$

$$\left[(F_v)_K \right]_i = \int_V N_{K,i} f_i^B dV + \int_S N_{K,i} (-p\delta_{ij} + \mu v_{i,j}) n_j dS \quad (2.25)$$

Систем једначина (2.21) представља систем једначина коначних елемената који се пакује на уобичајени начин. На овај систем једначина примењује се уобичајена инкрементално итеративна шема. Убрзање можемо да изразимо преко брзина на почетку и на крају корака:

$$\dot{\mathbf{V}} = \frac{1}{\Delta t} (\mathbf{V}^{n+1} - \mathbf{V}^n) \quad (2.26)$$

Затим, брзине и притиске у текућој итерацији можемо да напишемо као збир вредности из претходне итерације и прираштаја у текућој итерацији:

$$\mathbf{V}^i = \mathbf{V}^{i-1} + \Delta \mathbf{V}^i, \quad \mathbf{P}^i = \mathbf{P}^{i-1} + \Delta \mathbf{P}^i \quad (2.27)$$

Када једначине (2.27) и (2.28) заменимо у систем једначина (2.21) добићемо коначан облик дискретизоване Навије Стоксове једначине:

$$\begin{bmatrix} \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} + {}^{n+1}\hat{\mathbf{K}}_{vv}^{i-1} & \mathbf{K}_{vp} \\ \mathbf{K}_{vp}^T & \mathbf{0} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} \Delta \mathbf{V}^i \\ \Delta \mathbf{P}^i \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} {}^{n+1}\mathbf{F}_{ext}^{i-1} \\ \mathbf{0} \end{Bmatrix} - \begin{bmatrix} \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} + {}^{n+1}\mathbf{K}_{vv}^{i-1} & \mathbf{K}_{vp} \\ \mathbf{K}_{vp}^T & \mathbf{0} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} {}^{n+1}\mathbf{V}^{i-1} \\ {}^{n+1}\mathbf{P}^{i-1} \end{Bmatrix} + \begin{Bmatrix} \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M}^n \mathbf{V} \\ \mathbf{0} \end{Bmatrix}$$

Где су:

$$\left[\left({}^{n+1}\hat{K}_{vv}^{(i-1)} \right)_{KJ} \right]_{ik} = \left[{}^{n+1}K_{KJ}^{(i-1)} \right]_{ii} + \left[{}^{n+1}J_{KJ}^{(i-1)} \right]_{ik} \quad (2.29)$$

$$\left[{}^{n+1}J_{KJ}^{(i-1)} \right]_{ik} = \rho \int_V N_K {}^{n+1}v_{i,k}^{(i-1)} N_J dV \quad (2.30)$$

2.2 Израчунавање фракционе резерве протока (FFR)

FFR се дефинише као однос максималног протока кроз коронарну артерију у присуству стенозе и максималног протока кроз нормалну коронарну артерију (тј. максимални проток у кроз артерију на којој не постоји стеноза).

$$FFR = \frac{Q^S}{Q^N} \quad (3.1)$$

где је:

Q^S - проток кроз артерију са стенозом

Q^N - проток кроз нормалну артерију (без стенозе)

Проток кроз нормалну артерију се може израчунати на следећи начин:

$$Q^N = \frac{p_a - p_v}{R} \quad (3.2)$$

а проток кроз артерију са стенозом:

$$Q^S = \frac{p_d - p_v}{R} \quad (3.3)$$

У једначинама (3.2) и (3.3) фигуришу следеће величине:

p_a - средњи притисак у аорти,

p_d - средњи дистални притисак у коронарној артерији са стенозом,

p_v - средњи венски притисак,

R - отпор кроз срце.

Када једначине (3.2) и (3.3) заменимо у једначину (3.1), добићемо:

$$FFR = \frac{p_d - p_v}{p_a - p_v} \approx \frac{p_d}{p_a} \quad (3.4)$$

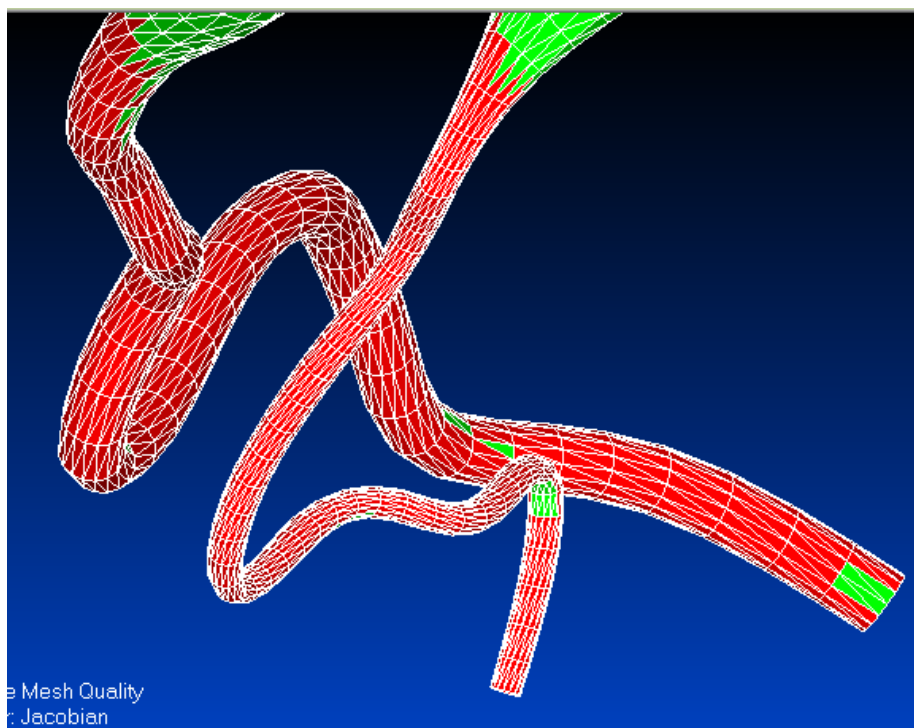
Нормалан венски притисак је близак нули, тако да се може занемарити. У том случају,

FFR је приближно једнак односу $\frac{p_d}{p_a}$.

Код нормалних коронарних артерија је $FFR = 1.0$. Не постоји прецизно дефинисан податак о томе која је критична вредност FFR у односу на величину стенозе. У клиничким испитивањима се сматра да је критична вредност у опсегу 0.75 до 0.8. За веће вредности FFR сматра се да стеноза није значајна, а за мање вредности се сматра да стеноза значајно утиче на проток крви кроз коронарну артерију.

3 Припрема нумеричких модела за прорачун

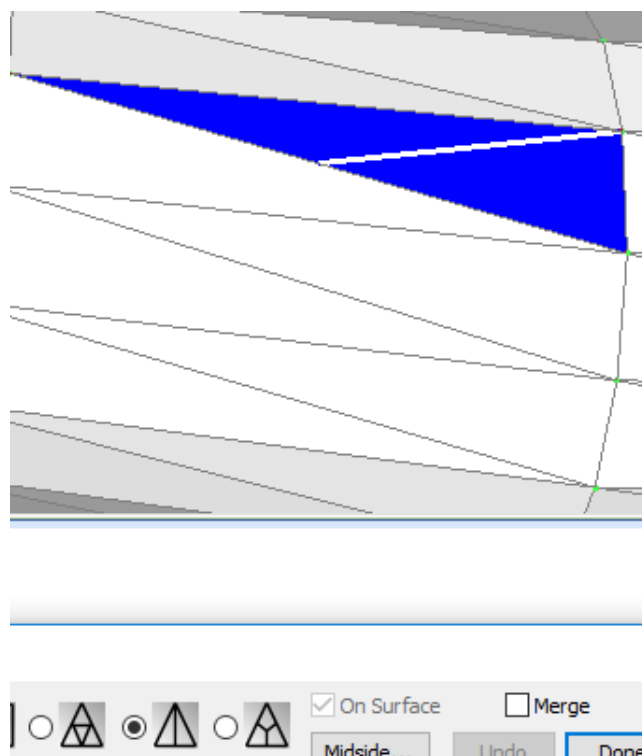
Како би било могуће извршити прорачуне на већ измоделираној геометрији у програму, потребно је извршити одређене преправке геометрије у виду отклањања неповољних троуглова из структурне мреже модела у FEMAP – у. Ова припрема се врши како би било могуће генерисати одговарајући нумерички модел са тетрама за прорачун при чему неће бити неповољних структура унутар самог модела (Слика 3.1).



Слика 3.1 Геометрија са неповољним елементима

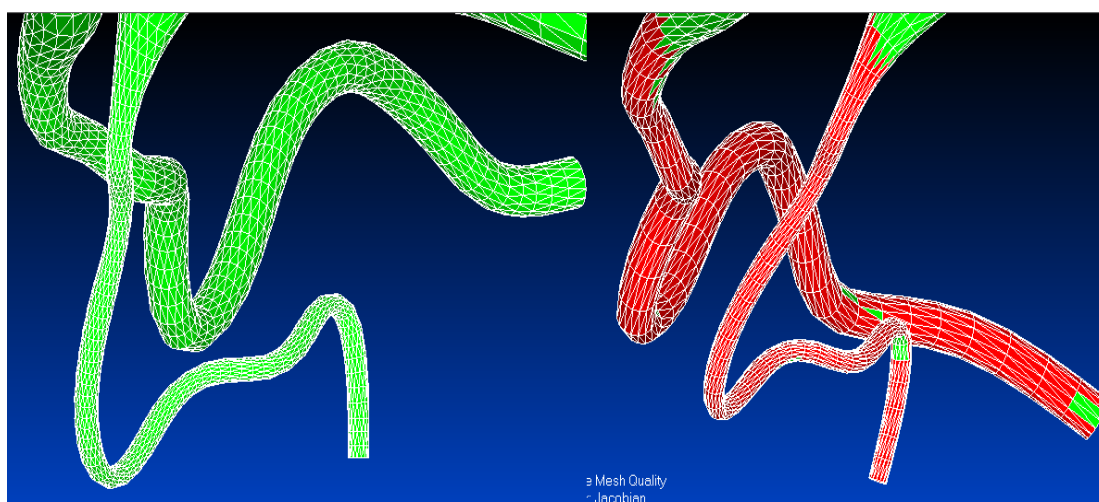
Критеријум за отклањање лоших троуглова се поставља према Јакобијану. Коришћењем опције **Toggle entity locator**  из палете алата **Meshing Toolbox** лоцирамо троуглове који су према Јакобијановом критеријуму неповољног квалитета за израду нумеричког модела, односно при пресликавању истих из једног у други координатни систем долази до велике дисторзије.

У зависности од квалитета и прецизности програма за генерисање модела, јавља се различит број троуглова за преправку. Како би коришћење опције **Remesh** у програму за едитовање и припрему геометрије **Geomagic** нарушило квалитет геометрије и угрозило прецизност прорачуна, мрежа се мора сређивати поступно у FEMAP – у коришћењем алата за едитовање елемената из палете **Mesh** и опције **Interactive Split**  (Слика 3.2)



Слика 3.2 Коришћење опције *Interactive split* при сређивању

Коришћењем опције **Interactive split** постиже се креирање међучворова како би се после сређивања очувала тачност геометрије уз преправку "лоших" елемената, створила униформна мрежа (Слика 3.3) и тиме испунили услови за генерисање нумеричког модела који ће се користити у накнадном прорачуну.



Слика 3.3 Изглед мреже након и пре сређивања у **FEMAP** – у

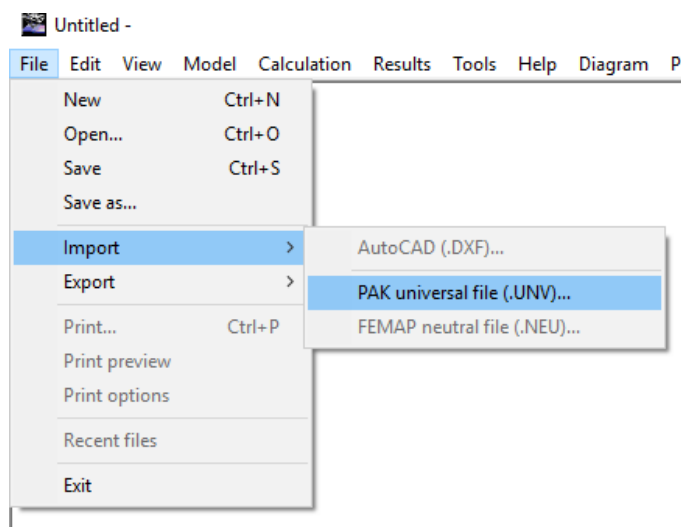
Након завршетка обраде геометрије, модели се извозе из FEMAP – а посредством опције **File Export**, фајл се експортује у облику нумеричког модела одабиром опције **Analysis Model** и при експортовању фајла, чекира се опција **Stereolitography**, како би

се модел експортовао у облику **STL** фајла који се касније користи при прорачуну. Да би се прорачун могао покренути потребно је у FEMAP – у извршити ренумерацију чворова и елемената пре конвертовања модела за анализу.

4 Резултати нумеричке симулације струјања крви

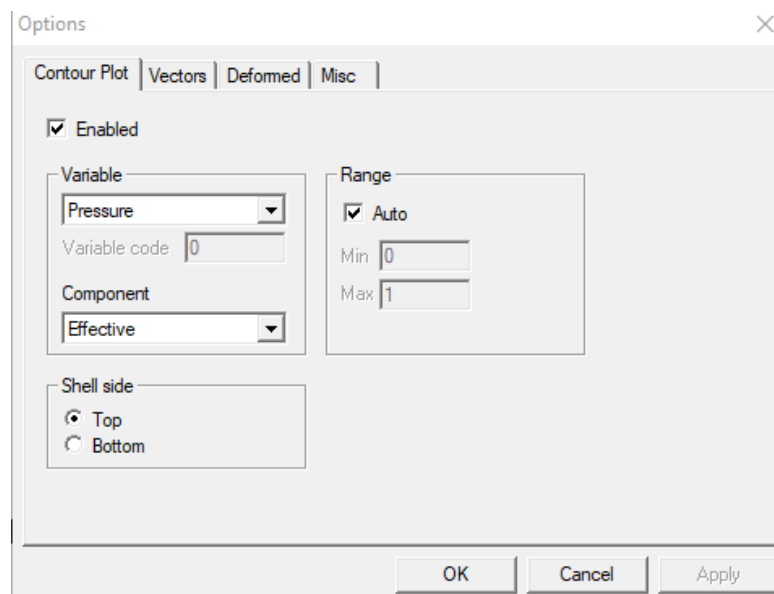
Прорачун унапред припремљених модела се врши посредством солвера **PAKF** који се користи као солвер за флуиде и део је програмског пакета **PAK** који представља солвер развијен на Факултету инжењерских наука. Резултати добијени нумеричком симулацијом пореде се са резултатима добијеним експерименталним мерењима помоћу интраваскуларног ултразвука.

Експериментална мерења су вршена на 7 пацијената, нумерички резултати мерења су очитавани посредством **CAD stress** – а, а вредности притиска пацијената у тачно одређеним чворовима могу се очитати коришћењем неког од програма за едитовање као што је Notepad или UltraEdit. Очитавање резултата се врши стартовањем програма и импортовањем .UNV (universal) фајла добијеног из солвера за флуиде (Слика 4.1).



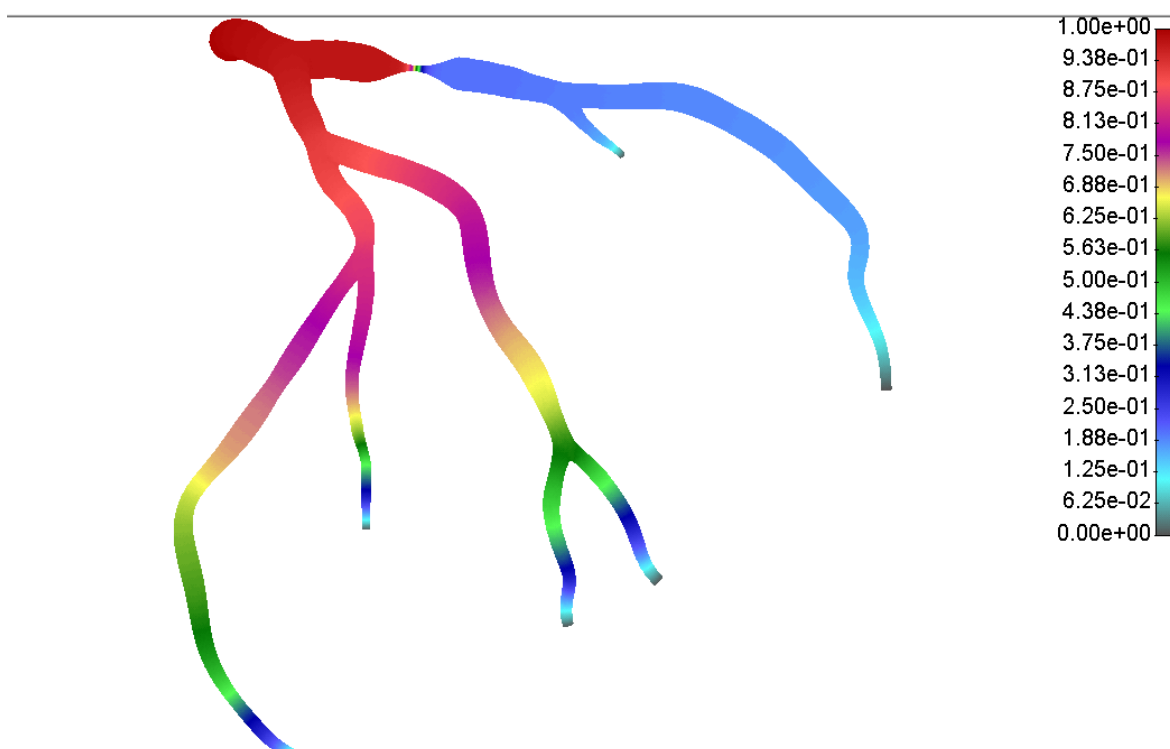
Слика 4.1 Учитавање *pakf* фајла

Да би се очитале вредности притиска у чворовима коначних елемената мора се као променљива селектовати притисак, а затим се на основу генерисане скале могу очитати резултати изведеног прорачуна (Слика 4.2).



Слика 4.2 Селектовање променљиве *Pressure*

Са слике 4.3 која представља пример очитавања добијених резултата се види да вредност притиска опада дуж артерије, па је тако вредност притиска на улазу у артерију највећа док се са одаљавањем смањује до вредности 0 на излазима из артерије, што је задато почетним условима струјања крви кроз артерију.

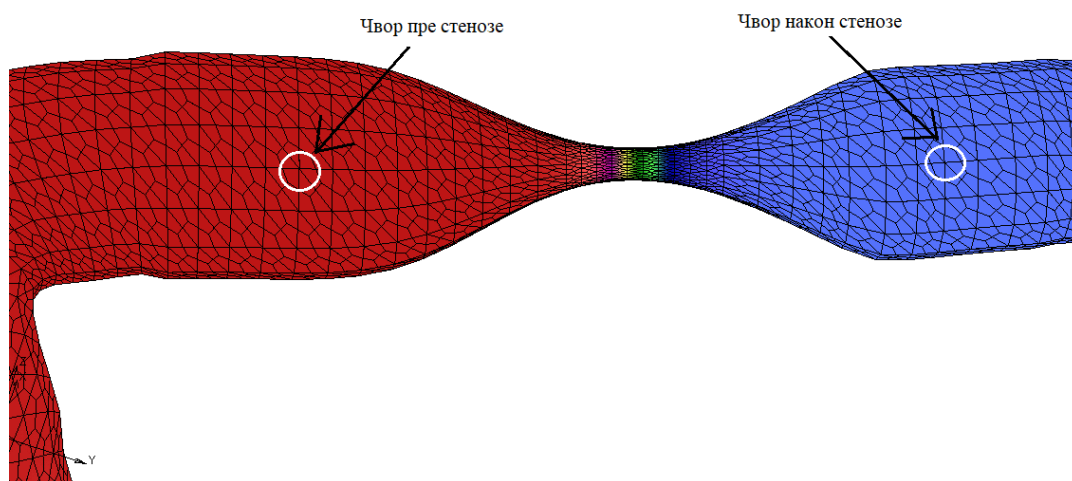


Слика 4.3 Вредности притиска пацијента скалиране бојама, очитавање вредности се врши у основним јединицама *Pascal* – има

Такође се може видети да вредност притиска опада на местима сужења, која представљају места са одређеном опструкцијом суда, што је последица губитка дела кинетичке енергије флуида при удару о зидове крвног суда на местима сужења. На местима опструкција инерцијалне силе постају доминантне у односу на вискозне и струјање крви након удара о опструкцију прелази из ламинарног у турбулентно. Овакво струјање ствара услове за дуже задржавање крви у близини зида артерије, како крв носи са собом велики број једињења, низом хемијских реакција на местима већ постојећих сужења долази до нагомилавања и раста плака.

4.1 Поступак одређивања фракционе резерве протока

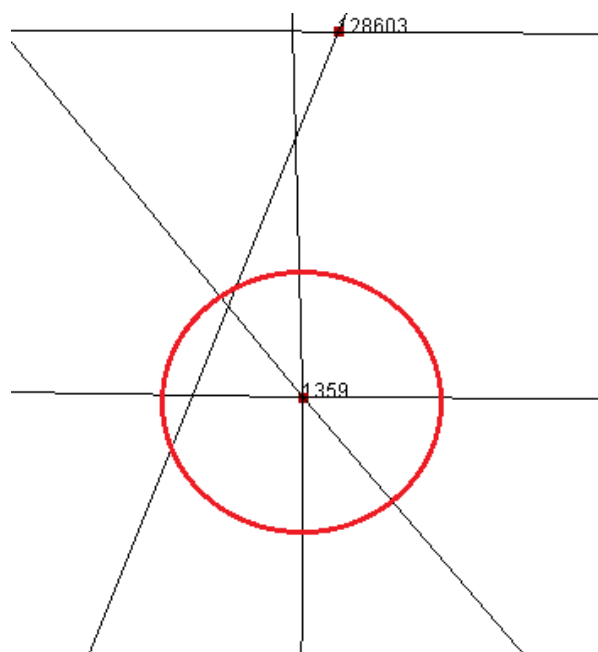
Поступак израчунавања фракционе резерве протока са резултата добијених компјутерском симулацијом, принципски се слично се врши одређивању FFR – а у пракси. Након импортовања раkf фајла, добијеног претходним извршавањем прорачуна у солверу, у CAD – stress (Слика 4.1) и селектовања променљиве коју посматрамо (Слика 4.2) лоцирамо критична места са стенозама на артерији. Места на артерији захваћена атеросклеротичним променама се лако уочавају јер се на измоделираној геометрији која представља реконструкцију снимка артерије лако препознају сужења која одговарају стенозама на реалном снимку артерије.



Слика 4.4 Уочени чворови за читавање притиска

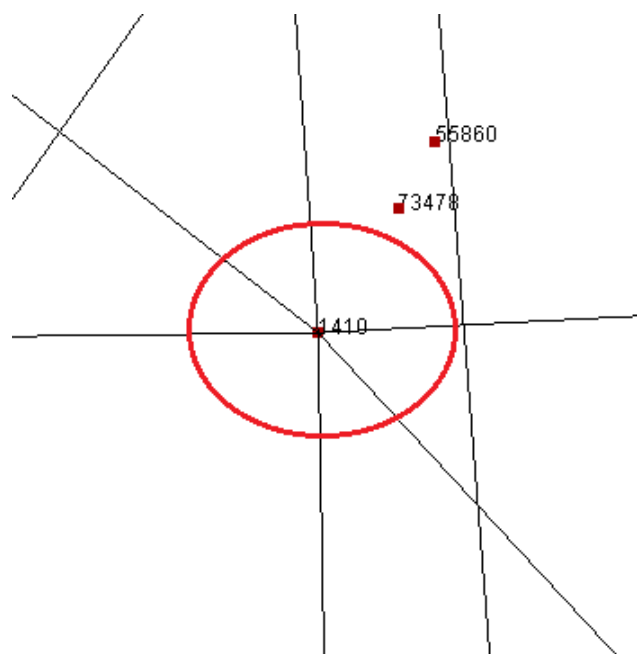
Када смо лоцирали места потенцијалних стеноза вршимо читавање притиска из одабраних чворова нумеричког модела (Слика 4.4). Одабир чворова вршимо на истом растојању с обе стране од места стенозе, и бирамо чворове за читавање који се налазе на истој уздужној линији с обе стране стенозе. Чвор у коме ћемо читавати нижу вредност притиска бирамо тако што лоцирамо први чвор на "проширењу" односно на месту где се стеноза враћа у првобитни облик и у том чвору вршимо читавање

притиска. Чвор пре наилазка на стенозу бирамо непосредно пре места где артерија почиње да мења свој пречник, овакво читавање се врши како би се прецизно одредила вредност пада притиска на месту сужења.



Слика 4.5 Уочени чвор на месту пре стенозе

Када одредимо посматране чворове пре (Слика 4.5) и након (Слика 4.6) сужења, читавамо редни број чвора на основу ког ћемо из програма за едитовање резултата одредити вредност притиска на тим местима. Фракциону резерву протока на месту тог сужења рачунамо као однос притиска из чвора након и чвора пре сужења артерије.



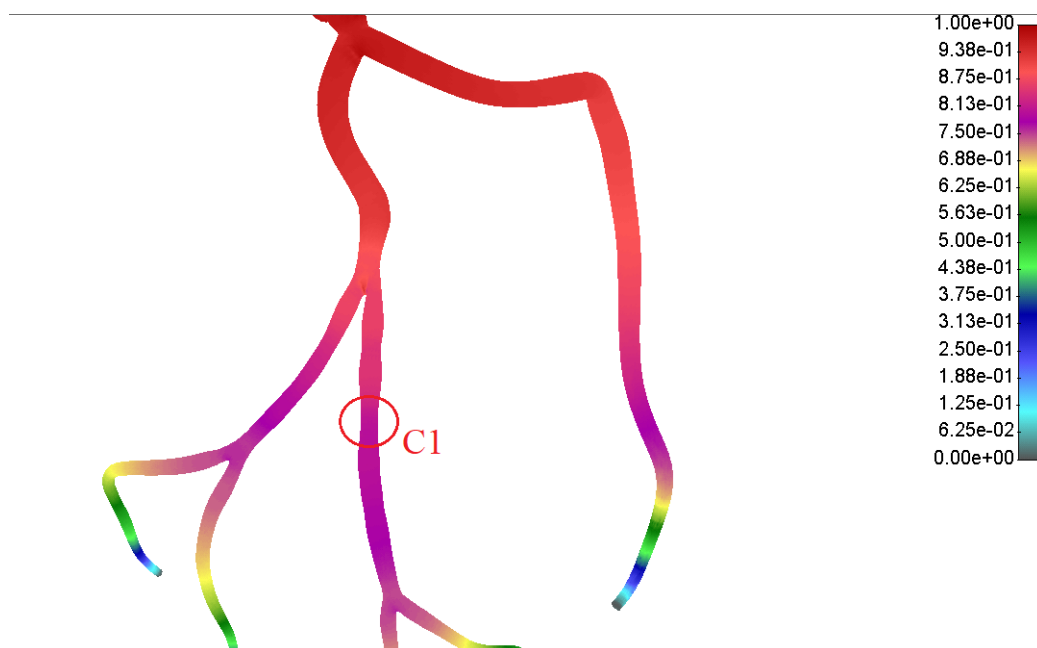
Слика 4.6 Уочени чвор на месту након стенозе

5 Поређење експерименталних резултата са нумеричким симулацијама

Вредности притисака добијени нумеричким симулацијама за свих 7 пацијената, на местима сужења, пре и после, као и вредност фракционе резерве протока на задатом месту биће представљени у табелама 5.1 – 5.8. Вредности притиска биће тражене на овим местима како би се проценила тежина стенозе, односно да ли је стеноза критична и тражи интервенцију или је у границама нормалних вредности.

Места стеноза на којима су узимане вредности притиска биће приказана на сликама 5.1 – 5.8. Сви резултати на сликама добијени су коришћењем софтвера за симулацију струјања крви кроз артерије, и резултати добијени прорачунима се пореде са експерименталним резултатима добијеним мерењима интраваскуларног ултразвука.

На слици 5.1 приказане су вредности притиска пацијента број 1, пацијенту је установљена стеноза на месту означеном са **C1**, а тежина стенозе у експерименталним мерењима и нумеричком прорачуну дате су у табели 5.1.

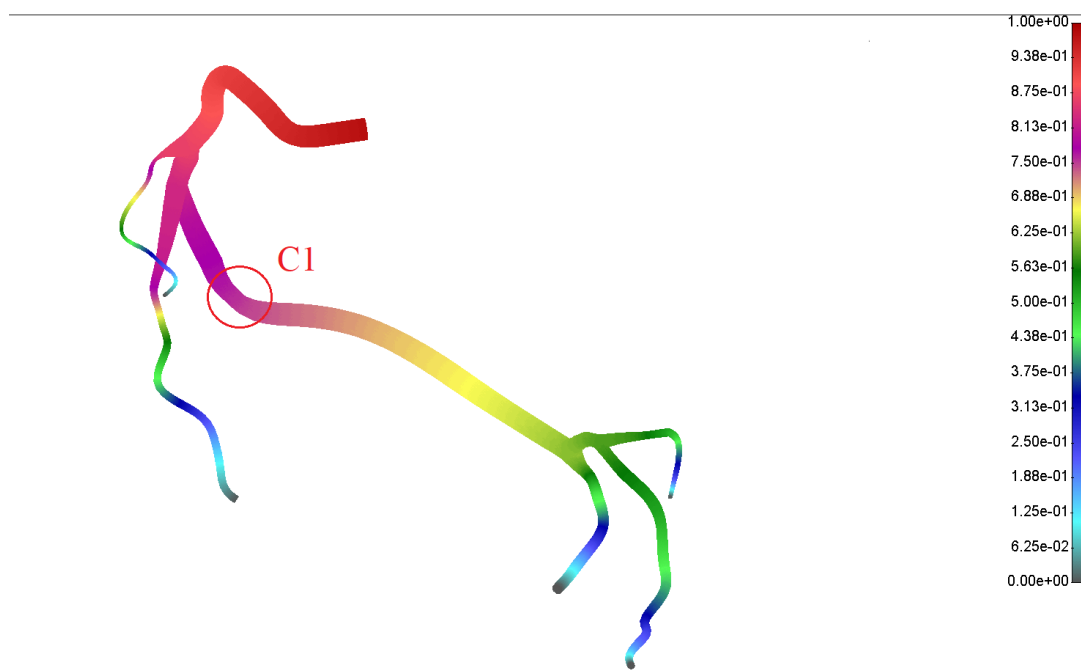


Слика 5.1 Стеноза на месту **C1**

Табела 5.1 Вредности фракционих резерви на местима сужења пацијента бр. 1

Пацијент 1	
Стеноза	C1
Притисак пре	7,12
Притисак после	6,72
FFR анализа	0,94
FFR експеримент	0,91

На слици 5.2 приказане су вредности притиска пацијента број 2 на десној коронарној артерији, пацијенту је установљена стеноза на месту означеном са **C1**, а тежина стенозе у експерименталним мерењима и нумеричком прорачуну дате су у табели 5.2.

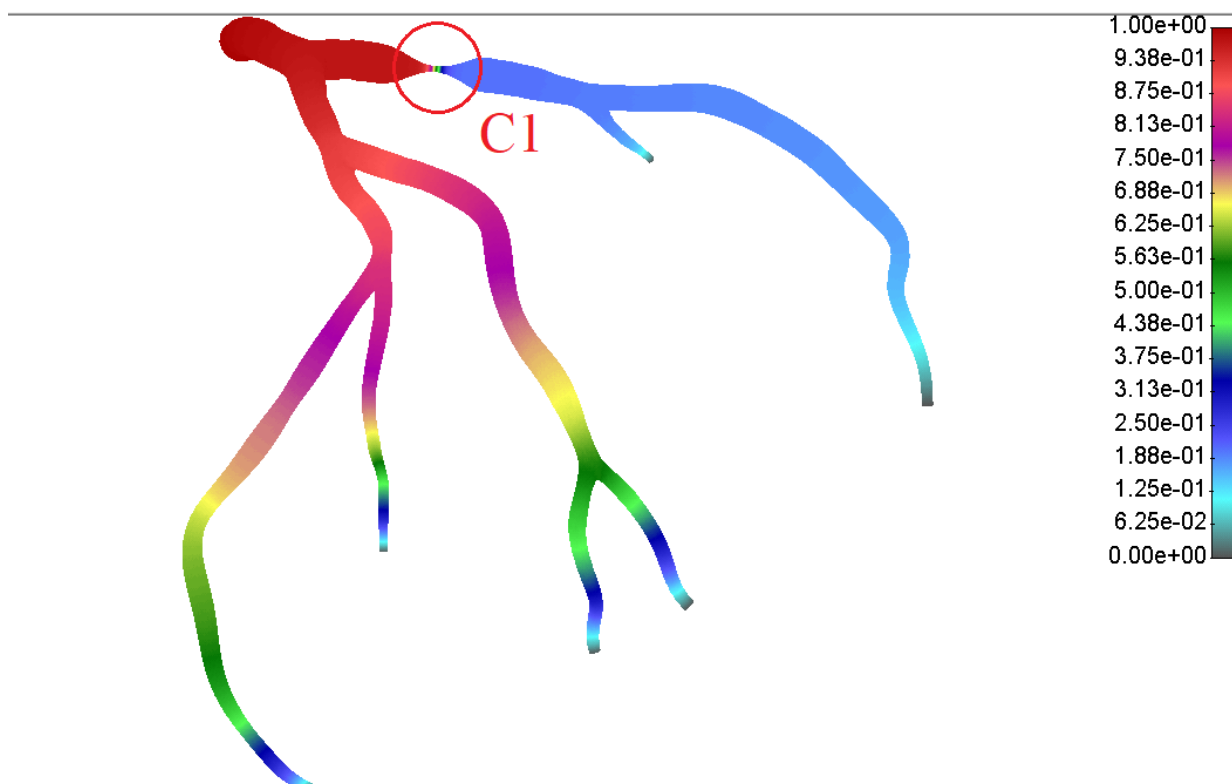


Слика 5.2 Стеноза **C1** на десној коронарној артерији пацијента број 2

Табела 5.2 Вредности фракционих резерви на местима сужења пацијента бр. 2

Пацијент 2 - десна артерија	
Стеноза	C1
Притисак пре	3,88
Притисак после	3,66
FFR симулација	0,94
FFR експеримент	0,89

На слици 5.3 приказане су вредности притиска пацијента број 2 на левој коронарној артерији, пацијенту је установљена стеноза на месту означеном са **C1**, а тежина стенозе у експерименталним мерењима и нумеричком прорачуну дате су у табели 5.3.

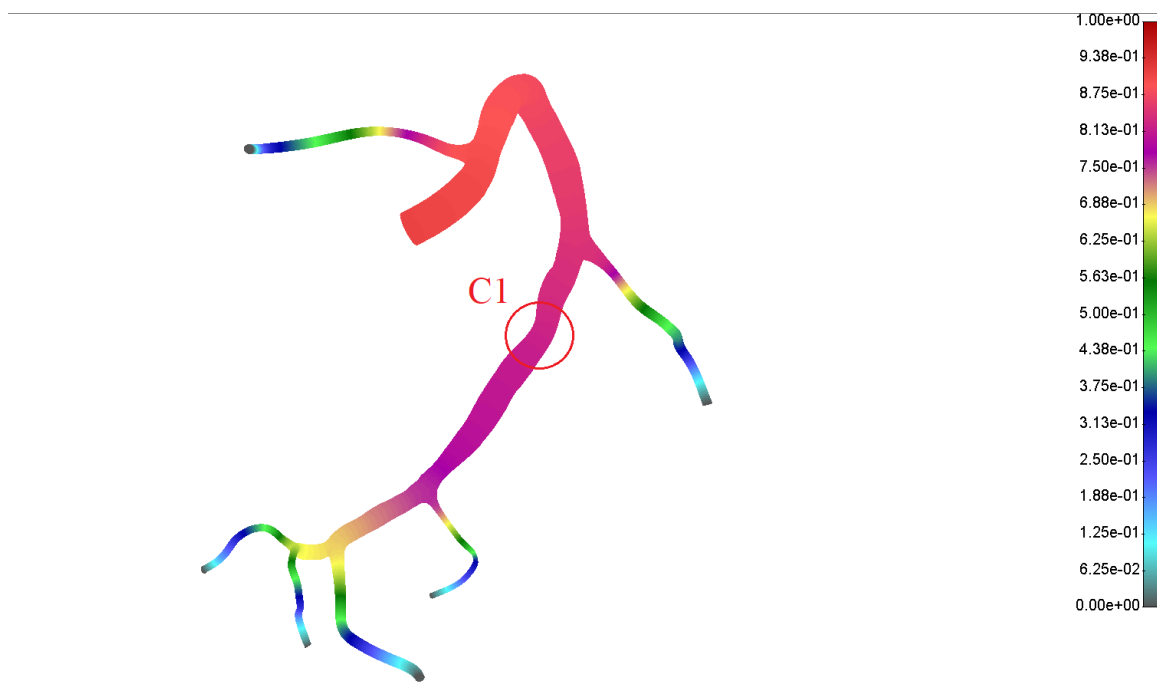


Слика 5.3 Стеноза **C1** на левој коронарној артерији пацијента број 2

Табела 5.3 Вредности фракционих резерви на местима сужења пацијента бр. 2

Пацијент 2 - лева артерија	
Стеноза	C1
Притисак пре	4,24
Притисак после	0,89
FFR симулација	0,21
FFR експеримент	0,21

На слици 5.4 приказане су вредности притиска пацијента број 3 на десној коронарној артерији, пацијенту је установљена стеноза на месту означеном са **C1**, а тежина стенозе у експерименталним мерењима и нумеричком прорачуну дате су у табели 5.4.

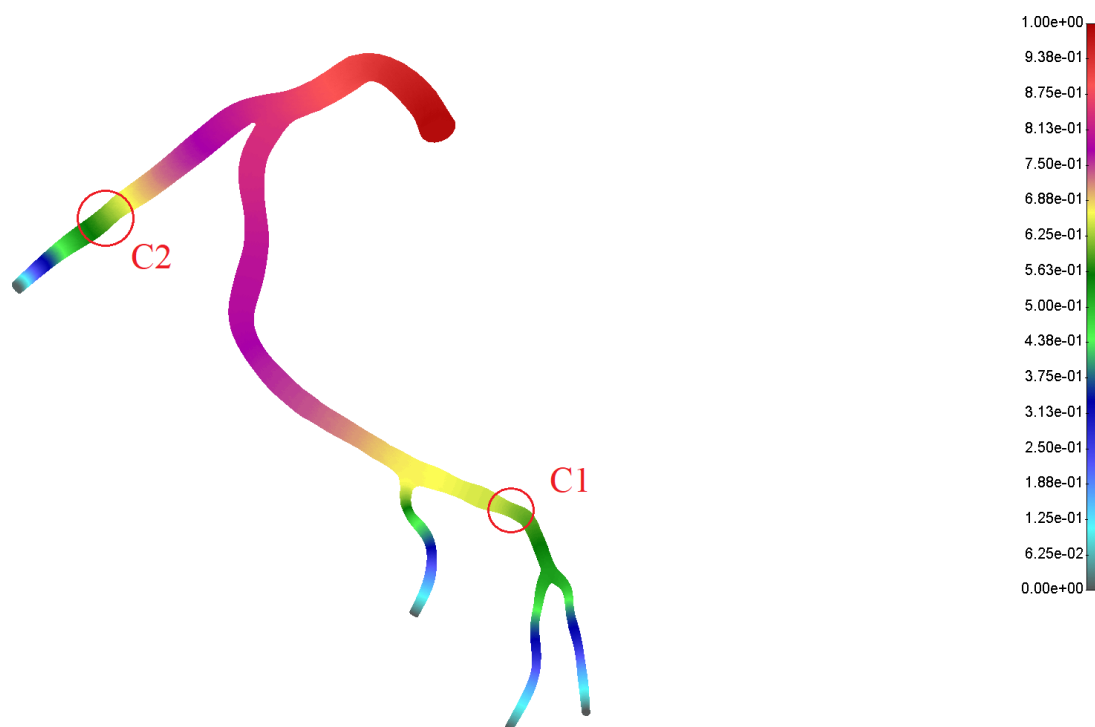


Слика 5.4 Стеноза C1 на коронарној артерији пацијента број 3

Табела 5.4 Вредности фракционих резерви на местима сужења пацијента бр. 3

Пацијент 3	
Стеноза	C1
Притисак пре	6,69
Притисак после	6,52
FFR симулација	0,97
FFR експеримент	0,92

На слици 5.5 приказане су вредности притиска пацијента број 4 на десној коронарној артерији, пацијенту су установљене две стенозе на местима означеним са C1 и C2, а тежина стеноза у експерименталним мерењима и нумеричком прорачуну дате су у табели 5.5.



Слика 5.5 Стенозе C1 и C2 на коронарној артерији пацијента број 4

Табела 5.5 Вредности фракционих резерви на местима сужења пацијента бр. 4

Пацијент 4		
Стеноза	C1	C2
Притисак пре	1,94	2,06
Притисак после	1,81	1,69
FFR симулација	0,93	0,82
FFR експеримент	0,88	0,8

На слици 5.6 приказане су вредности притиска пацијента број 5 на десној коронарној артерији, пацијенту су установљене три стенозе на местима означеним са C1, C2 и C3, а тежина стеноза у експерименталним мерењима и нумеричком прорачуну дате су у табели 5.6.

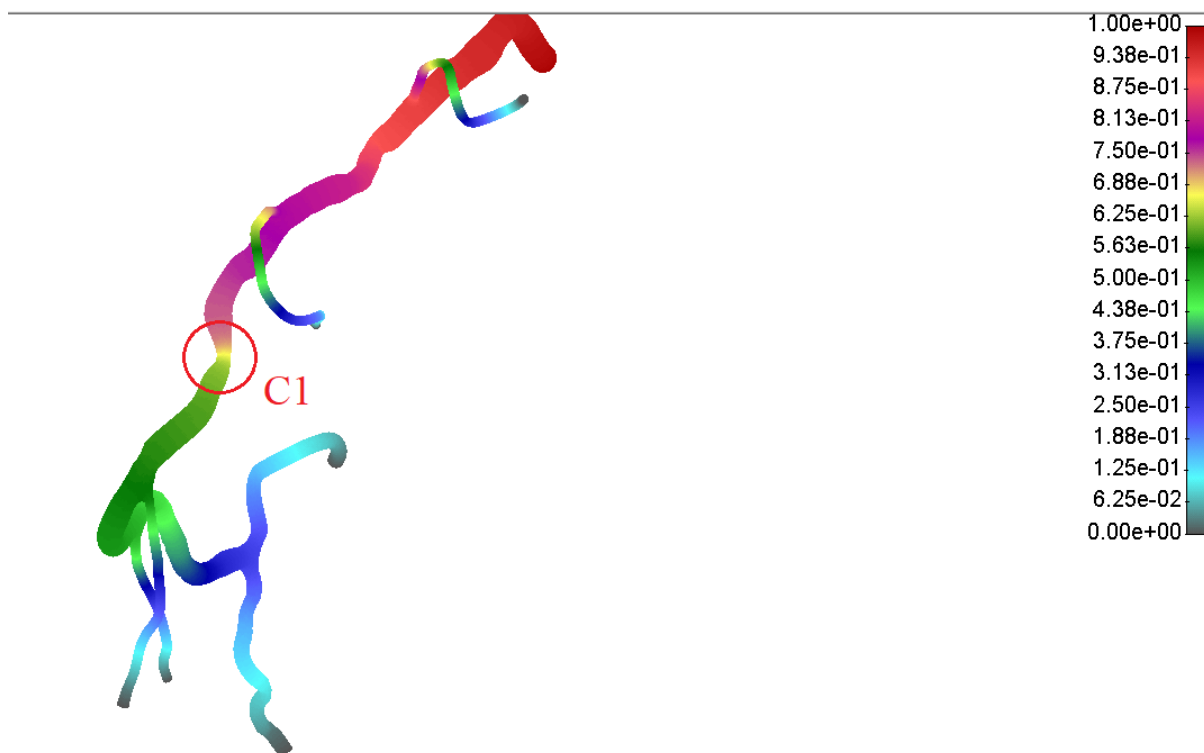


Слика 5.6 Стенозе C1, C2 и C3 на коронарној артерији пацијента број 5

Табела 5.6 Вредности фракционих резерви на местима сужења пацијента бр. 5

Пацијент 5			
Стеноза	C1	C2	C3
Притисак пре	2,08	1,78	2,35
Притисак после	1,75	1,38	1,94
FFR симулација	0,84	0,78	0,83
FFR експеримент	0,82	0,77	0,81

На слици 5.7 приказане су вредности притиска пацијента број 6 на десној коронарној артерији, пацијенту је установљена стеноза на месту означеном са C1, а тежина стенозе у експерименталним мерењима и нумеричком прорачуну дата је у табели 5.7.

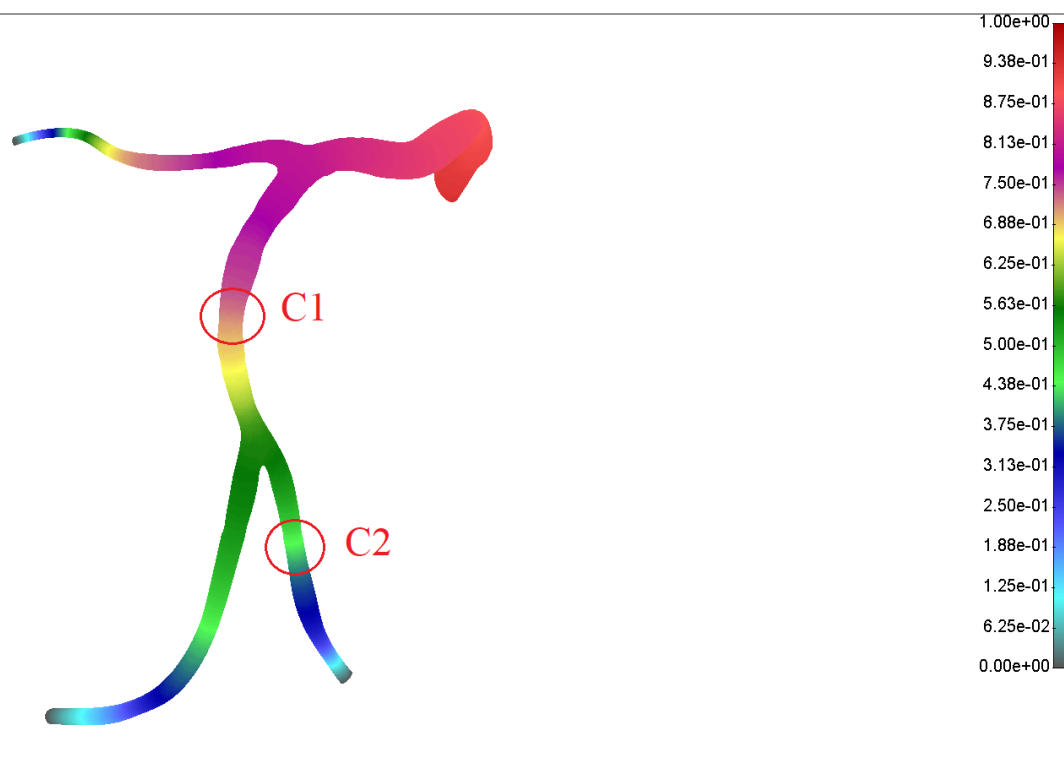


Слика 5.7 Стеноза *C1* на коронарној артерији пацијента број 6

Табела 5.7 Вредности фракционих резерви на местима сужења пацијента бр. 6

Пацијент 6	
Стеноза	C1
Притисак пре	2,5
Притисак после	2,06
FFR симулација	0,82
FFR експеримент	0,79

На слици 5.8 приказане су вредности притиска последњег пацијента број 7 такође на десној коронарној артерији, пацијенту су установљене стенозе на местима означеним са **C1** и **C2**, а тежина стеноза у експерименталним мерењима и нумеричком прорачуну дате су у табели 5.8.



Слика 5.8 Стенозе C1 и C2 на коронарној артерији пацијента број 7

Табела 5.8 Вредности фракционих резерви на местима сужења пацијента бр. 7

Пацијент 7		
Стеноза	C1	C2
Притисак пре	3,75	2,46
Притисак после	3,34	1,72
FFR симулација	0,89	0,70
FFR експеримент	0,87	0,68

Како би се стекла реалнија слика о подацима приказаним на претходним поређењима симулација и експеримената и поређењима вредности фракционе резерве, на слици 5.9 приказан је графички однос резултата експеримента и симулације. На слици 5.10 се јасно види степен поклапања резултата симулације са резултатима експеримента, при чему је видљиво да код нумеричке анализе нема великих одступања и да се резултати симулације у великој мери поклапају са резултатима експериментално измерених вредности, што представља резултате од великог значаја за примену у клиничкој пракси. Наиме коришћењем нумеричких симулација и применом одређених врста софтвера могле би се избећи скупе, компликоване и инвазивне процедуре као што је коронарна ангиографија или примена интраваскуларног ултразвука. Обе процедуре се у клиничкој пракси примењују при

одређивању фракционе резерве протока, а представљају јако компликоване процедуре за извођење јер је потребно јако стручно особље за извођење истих, а по добробит пацијената представљају јако инванзивне процедуре и било би корисно избегавати их у пракси. Како се модели који се користе при нумеричким прорачунима могу добити помоћу компјутерске томографије (СТ скенера) или магнетне резонанце (MRI) и сл, јасно је да су ово знатно мање инванзивне процедуре за добијање података. Поређењем резултата добијених са модела за анализу, са експерименталним мерењима са интавакуларног ултразвука евидентан је висок степен поклапања добијених резултата, што би значило да би на основу овог податка ова процедура одређивања помоћу компјутерских симулација била ефикасна у замени инванзивних метода одређивања фракционе резерве протока код пацијената.



Слика 5.9 Поређење резултата експеримента и анализе



Слика 5.10 Сликовито приказан степен поклапања резултата *FFR* – а

Закључак

У оквиру овог рада изложено је читавање вредности компјутерске симулације извршене на моделима за анализу, поређење и верификација истих на основу већ постојећих експерименталних података добијених коришћењем интраваскуларног ултразвука (IVUS – а). Како је одређивање вредности FFR је од великог значаја у клиничким испитивањима, познавање вредности FFR код пацијената са дегенеративним променама на крвним судовима може значајно помоћи у доношењу одлука о евентуалним интервенцијама.

Правовремено донешена одлука о уградњи стента може спречити инфаркт миокарда и последице које инфаркт са собом доноси. Најпоузданији начини одређивања фракционе резерве протока свакако јесу експериментални, посредством коронарне ангиографије или интраваскуларног ултразвука. Како су ово релативно компликоване процедуре за извођење, у овом раду је направљен покушај да се прикаже како се ове вредности могу добити применом компјутерске симулације струјања крви.

Циљ овог рада је био приказати да извршена компјутерска симулација може да понови резултате за које постоје клиничка мерења. Примена оваквих врста симулација које задовољавају одређене критеријуме прецизности, била би корисна у одређивању фракционе резерве протока код пацијената код којих већ постоји историја болести јер би се избегла примена инвазивних метода.

Референце

- [1] Ненад Филиповић, *Основи биоинжењеринга*, Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Крагујевац, 2012.
- [2] Kojic M., Filipovic N., Stojanovic B., Kojic N., (2008) *Computer Modeling in Bioengineering: Theoretical Background, Examples and Software*, John Wiley and Sons, Chichester, England
- [3] М.С. Бошковић, *Анатомија човека*, Научна КМД, Београд 2005.
- [4] Kojic M., Slavkovic R., Zivkovic M., Grujovic N., (1998) *Metod konačnih elemenata I – Linearna analiza*. Mašinski fakultet u Kragujevcu.
- [5] Menard M. Gertler, Hillar E. Leetma, Erich Saluste, James L. Rosenberg, Robert G. Guthrie, *Ischemic Heart Disease - Insulin, Carbohydrate, and Lipid Interrelationships*, 1972
- [6] Z.Milosevic, M.Radovic, J.Bird, Z.Teng, M.Obradovic, I.Saveljic, S.Savic, N.Filipovic, *Plaque progression modeling by using hemodynamic simulation and histological data*, март 2017
- [7] Filipovic, N., (1999) *Numeričko rešavanje spregnutih problema deformabilnog tela i fluida - doktorska disertacija*, Mašinski fakultet u Kragujevcu.
- [8] Исаиловић, В., *Моделирање струјања крви у коронарним артеријама са проценом фракционе резерве протока (FFR) – семинарски рад*, Факултет информационих технологија у Београду
- [9] Byoung-Kwon Lee, *Computational Fluid Dynamics in Cardiovascular Disease*, Korean Circulation Journal, 2011
- [10] Dai N, Lv HJ, Xiang YF, Fan B, Li WM, Xu YW, *Three-dimensional modeling and numerical analysis of fractional flow reserve in human coronary arteries*.
- [11] http://www.medicinenet.com/heart_disease_coronary_artery_disease/article.htm, август 2017
- [12] https://en.wikipedia.org/wiki/Coronary_artery_disease, август 2017
- [13] https://en.wikipedia.org/wiki/Cardiac_arrest, август 2017
- [14] https://en.wikipedia.org/wiki/Myocardial_infarction, август 2017
- [15] <https://sr.wikipedia.org/sr/Ангиопластика>, август 2017

- [16] https://sh.wikipedia.org/wiki/Ljudsko_srce#Sr.C4.8Dana_.28koronarna.29_cirkulacija, август 2017
- [17] <http://www.ptca.org/ivus/ivus.html>, септембар 2017
- [18] https://en.wikipedia.org/wiki/Intravascular_ultrasound, септембар 2017
- [19] https://en.wikipedia.org/wiki/Fractional_flow_reserve, септембар 2017