

Soft-tissue alapú érfal modellezés pulzusdiagnosztikai felhasználásra



Földi Sándor

Info-bionika mérnöki MSc

IMNI-IB

Diplomaterv

Konzulensek:

Dr. Cserey György, Dr. Sótonyi Péter

Információs Technológiai és Bionikai Kar

Pázmány Péter Katolikus Egyetem

Budapest, 2013

Nyilatkozat

Alulírott Földi Sándor a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Karának hallgatója kijelentem, hogy ezt a diplomatervet meg nem engedett segítség nélkül, saját magam készítettem, és a diplomatervben csak a megadott forrásokat használtam fel. Minden olyan részt, melyet szó szerint, vagy azonos értelemben, de átfogalmazva más forrásból átvettem, egyértelműen a forrás megadásával megjelöltem. Ezt a Diplomatervet más szakon még nem nyújtottam be.

Budapest, 2013.12.30.

.....

Összefoglaló

A szív- és érhálózattal kapcsolatos betegségek a vezető halálokok között szerepelnek, ezért a kardiovaszkuláris rendszer vizsgálata rendkívül fontos. Erre a technológia fejlődése révén egyre több lehetőség van, a különböző diagnosztikai, orvosi képalkotó eszközöknek köszönhetően, melyek segítségével egyre több paraméter határozható meg. Azonban a komplex fiziológiai folyamatok hátterének megismerése továbbra is nehéz feladat. Ebben jelentenek segítséget az érhálózattal kapcsolatos számítógépes modellek, szimulációk. Ezek segítségével vizsgálhatók betegségek, az érfal elváltozásainak hatásai a véráramlásra. Nagy előnyük, hogy költséghatékony, könnyebben kivitelezhető megoldást biztosítanak egy adott folyamat vizsgálatára az in vivo nehezen megvalósítható, komplex kísérletek helyett. Segítségükkel megbecsülhetők egyes betegségek (például érszűkület) okozta változások a rendszerben, illetve segítséget nyújthatnak műtétek és terápiás megoldások tervezésében.

A pulzusdiagnosztika egy non-invazív, fájdalommentes orvosi diagnosztikai módszer. A vizsgálat során a pulzus karakterisztikáját mérik a radiális artérián. Ebből különböző kardiovaszkuláris és belső szervi megbetegedések állapíthatók meg. A pulzusdiagnosztika háttere tudományosan még nem feltárt, a mérhető karakterisztika és a betegségek közötti kapcsolat még nincs leírva. Az érfal és egy pulzusdiagnosztikai mérési megoldás modellezésének segítségével közelebb kerülhet ezen diagnosztikai eljárás tudományos, kvantitatív leírása. Emellett segítséget nyújthat a méréshez használt eszköz fejlesztésében is.

Jelen dolgozat kísérletet tesz egy érfal modell megalkotására, az alapoktól felépítve, mely alkalmas lehet a pulzusdiagnosztika hátterének vizsgálatára. Ennek keretében bemutatja a kardiovaszkuláris rendszer fiziológiáját, a hemodinamika alapfogalmait, a pulzusdiagnosztika alapjait, valamint a főbb biológiai, orvosi modellezési megközelítéseket, néhány példa megemlítésével. Bemutatja a készülő érfal modell tervezési menetét és az eddig elért eredményeket, melyeket elsősorban fiziológiai relevancia szempontjából értékel.

Abstract

Diseases connected to the cardiovascular system belong to the leading causes of death, so the study of this system is very important. Owing to the technological advancement we have more and more tool for this - different diagnostic tools and biomedical imaging systems, which can measure more and more parameter of the system. Yet, examining the background of complex physiological processes is still a very difficult task. The computational models, simulations of the cardiovascular system could be helpful in this. Thanks to these, one could examine the effects of diseases and alternations in the blood vessel wall to the blood flow. Their benefits are cost-effectiveness, and the ability of examining these complex prcesses in a much easier way, than the difficult in vivo experiments. They could evaluate the changes in the system by different diseases (like stenosis) or operations and different therapeutic solutions could be designed.

Pulse diagnosis is a non-invasive and painless medical diagnostic method. During this examnation the pulse characteristic is measured on the radial artery. Owing to this, different cardiovascular and internal organ diseases could be diagnosed. The background of pulse diagnosis is not fully scientifically explored, the connection between measured signals and different disease are not completely revealed. Modeling the blood vessel wall and a measuring system for pulse diagnosis could help in describing the scientific and quantitative background of pulse diagnosis. It could also help in development of a pulse diagnostic system.

This paper aims to construct a blood vessel model from the basics, which could be able to examine the background of pulse diagnosis. It introduces the physiology of the cardiovascular system, the elements of hemodynamics and pulse diagnosis, and also the main approaches of biological and medical simulations with some examples. The paper presents the made blood vessel wall modelâs design and the so far achieved results, which are evaluated in aspects of physiological relevance.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
2. Elméleti háttér	3
2.1. Fiziológiai háttér	3
2.1.1. A szív és a keringés	3
2.1.2. Az érhálózat elemei	6
2.1.3. Hemodinamika	10
2.2. Pulzusdiagnosztika	15
2.3. Érhálózattal és légyszövettel kapcsolatos modellezési eljárások	18
3. Tervezés	28
3.1. Alapok	28
3.2. A megvalósított szimulációs környezet	33
3.3. Radiális artéria modell	36
4. Eredmények	39
5. Eredmények értékelése	45
5.1. Megvalósított Matlab szimuláció kritikai elemzése	45
5.2. A radiális artéria modell eredményeinek értékelése	46
6. Összefoglalás, jövőbeli tervek	48
6.1. Jövőbeli tervek	49
Köszönetnyilvánítás	50
Referenciák	51

1. fejezet

Bevezetés

A tudomány és a technológia fejlődésének köszönhetően egyre komplexebb biológia rendszerek, fiziológiai folyamatok válnak vizsgálhatóvá, mely nagy fejlődést jelent az orvostudományban is. Ilyen komplex rendszert alkot a kardiovaszkuláris rendszer is, mellyel kapcsolatban még mindig rengeteg megválaszolatlan kérdés van. Továbbá a szív- és érrendszerrel kapcsolatos betegségek a vezető halálokok között szerepelnek, mely közül sokak esetében nem teljesen ismert a kialakulásának háttere. Az érhálózat az egész testet behálózza, minden belső szervvel kapcsolatban áll, mely révén információt hordoz róluk valamilyen formában. Ezt az információt próbálja felhasználni a pulzusdiagnosztika, mely egy non-invazív, fájdalommentes diagnosztikai eljárás. Ez az eljárás leginkább tapasztalatokon alapszik, háttere tudományosan még nem teljesen feltárt. Ebben jelenthet segítséget az érhálózat kvantitatív modelljének megalkotása. A számítógépek számítási teljesítményének növekedése lehetővé tette komplex folyamatok szimulációját, modellezését, mely egy fontos eszközzé vált az orvosi, biológiai kutatások során is. Ezek az eljárások különböző anyagmodellek segítségével reprezentálják a biológiai struktúrákat, mely az érfal esetében lágyszövetekhez alkalmazott anyagmodellt jelent. Ezek a modellek alkalmasak biológiai folyamatok közelítésére is, természetesen megfelelő egyszerűsítéseket téve, hiszen az ilyen fiziológiai folyamatok rendkívüli komplexitással bírnak. Jelenleg az ilyen jellegű biológiai szimulációk legfőképp valamely betegség (például érszűkület), vagy valamely gyógymód, gyógymódként beültetett eszköz (például stent) modellezésére szolgálnak. Sokkal ritkábbak az olyan vizsgálatok, melyek egy biológiai mérési környezetet, a mérés alapelveinek hátterét vizsgálják. Jelen dolgozat ilyen megközelítésből igyekszik vizsgálni az érfalat és a pulzusdiagnosztikát.

A dolgozat kísérletet tesz az érfal mechanikai működésének modellezésére, mely segítséget nyújthat a pulzusdiagnosztika alapelveinek vizsgálatában is. Ennek keretében bemutatja a szív-és érrendszer fiziológiáját, a vizsgálatát megvalósító hemodinamika főbb fogalmait. Kitér a pulzusdiagnosztika alapjainak, nehézségeinek, jelenlegi megvalósítási módjainak bemutatására. Összefoglalja a jelenlegi orvosi és fiziológiai szimulációk, modellek megvalósítás módjait, néhány példával illusztrálva. A dolgozat kísérletet tesz a

radiális artéria egy rövid szakaszának modellezésére. Ezt két megközelítésből teszi: egy alapjaiból felépített szimuláció segítségével, mely specifikusan az érfal modellezésére készült, valamint Comsol program segítségével. Az alapjaitól felépített szimuláció fő célja a modellezési eljárások megismerése, egy biológiai probléma mérnöki szemmel történő megközelítése, felírása, illetve az ezzel járó nehézségek megtapasztalása, ezek megoldásának keresése. Bemutatásra kerül ezen modell kialakításának jelenlegi fázisa, mely betekintést nyújt az eddig felmerülő problémák megoldásába, valamint ismerteti a fennálló korlátokat, nehézségeket. A dolgozat ismerteti továbbá, hogy ezen a modellen milyen módon lehetne megvalósítani a pulzus karakterisztika mérésének szimulációját, ez miben segíthet a pulzusdiagnosztikai mérésre alkalmas eszköz fejlesztésében. Végül értékelésre kerülnek a dolgozat eredményei, kitérve a megvalósított modellek korlátaira, valamint a jövőbeli fejlesztési tervekre.

A második fejezet bemutatja a dolgozat témájához tartozó elméleti háttérrel, a kardiovaszkuláris rendszer fiziológiáját, a hemodinamikát, a pulzusdiagnosztikát, valamint az orvosi, biológiai modellezés alapjait. A harmadik fejezet részletesen leírja az alapjaitól felépített érfal modellt, valamint egy Comsol segítségével megvalósított modellt. A negyedik fejezet röviden összegzi az elért eredményeket, az ötödik értékeli ezeket, kitérve a modellek korlátaira. Végül a hatodik fejezet összefoglalja a dolgozatot, és bemutatja a jövőbeli fejlesztési lehetőségeket, terveket.

2. fejezet

Elméleti háttér

Ezen fejezet összefoglalja a téma elméleti háttérével kapcsolatos irodalmat. Először egy rövid áttekintést ad a szív- és érrendszer fiziológiai háttéréről, és a legfontosabb hemodinamikai fogalmakról. Ezt követően rövid bemutatásra kerül a pulzusdiagnosztika, mint diagnosztikai eljárás, kitérve az ezzel kapcsolatos jelfeldolgozási alapokra. Végül áttekintést nyújt néhány fontos biológiai modellezéssel kapcsolatos elméleti alapról, kitérve egy-egy konkrét példára.

2.1. Fiziológiai háttér

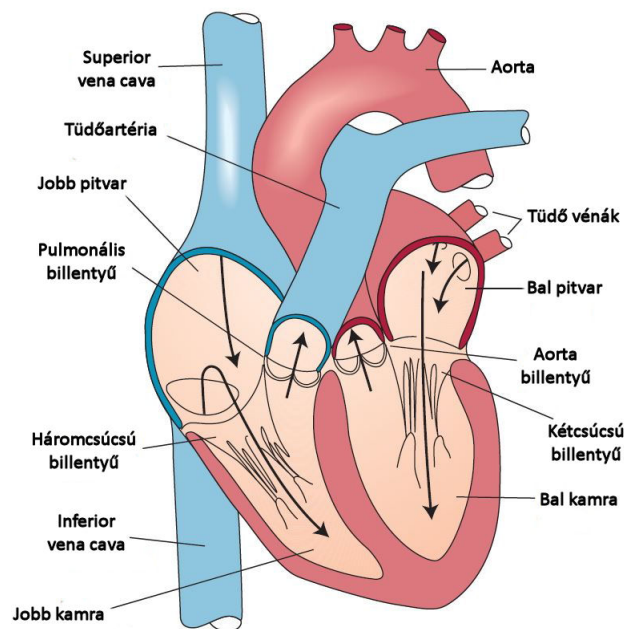
A keringési rendszer három fő részre bontható: a szívre, mely hajtja a véráramlást, valamint a kis- és nagyvérkőre. A kisvérkör a szív jobb kamrájából szállítja a szén-dioxid dús vért a tüdőbe, ahol megtörténik a gázcsere, majd az oxigén dús vér a bal pitvaron keresztül a bal kamrába kerül. Innen indul a nagyvérkör, mely a belső szervekhez, az emberi testet felépítő sejtekhez juttatja a működésükhöz szükséges oxigént és tápanyagokat, valamint elszállítja az anyagcsere melléktermékeket. Ebből is látható, hogy a szív- és az érrendszer rendkívül fontos szerepet tölt be, komplex rendszert alkot, ezáltal vizsgálata nehéz, ugyanakkor rendkívül meghatározó.

A következő alfejezetek a szív- és érrendszer fiziológiai háttérét mutatják be. Leírásra kerül az alapvető felépítése, működése, az ebben szerepet játszó főbb folyamatokkal.

2.1.1. A szív és a keringés

A szív a véráramlás motorja, fenntartója. A mellkasban elhelyezkedő szerv, melyet a perikardium vesz körül. Kívülről egy másik rostos membrán, az epikardium borítja a felszínét. A perikardium és az epikardium nagyon közel vannak egymáshoz, köztük vizes folyadék tölti ki a teret, mely a szív védelmét szolgálja a folyamatos mozgása közben [1]. A szív falát elsősorban szívizomsejtek, a miokardium alkotja. Ezen izomsejtek különlegessége, hogy nem fáradnak el, egész életen át tartó folyamatos működésre képesek. A szív két részre osztható: a bal- és a jobb szívfélre. A két szívfél felépítése alapvetően hasonló,

melyet a 2.1. ábra szemléltet. A legnagyobb különbséget a két oldal között a szívizomréteg vastagsága adja, ugyanis a jobb szívfélben sokkal vékonyabb a kamra fala, mivel a kisvérkörben az áramlás fenntartásához sokkal kisebb nyomás is elegendő, nem kell olyan nagy ellenállást leküzdenie, mint a nagyvérkör esetében a bal szívfélnek. Összesen négy üreg található a szívben: két pitvar és két kamra. Ezek belső falát endothél sejtréteg alkotja, melynek elsősorban szigetelő szerepe van. Az üregeket szívbillentyűk választják el egymástól. A billentyűk nyílása, záródása passzív folyamat, a nyomáskülönbségekből adódik, ez eredményezi a véráramlás egyirányú áramlását az érrendszerben. A pitvar és a kamra között helyezkedik el az atrioventrikuláris (pitvar-kamrai) billentyű. Ez megakadályozza, hogy vér áramoljon a kamrából a pitvarba, ugyanakkor engedi a pitvarból a kamrába történő áramlást.

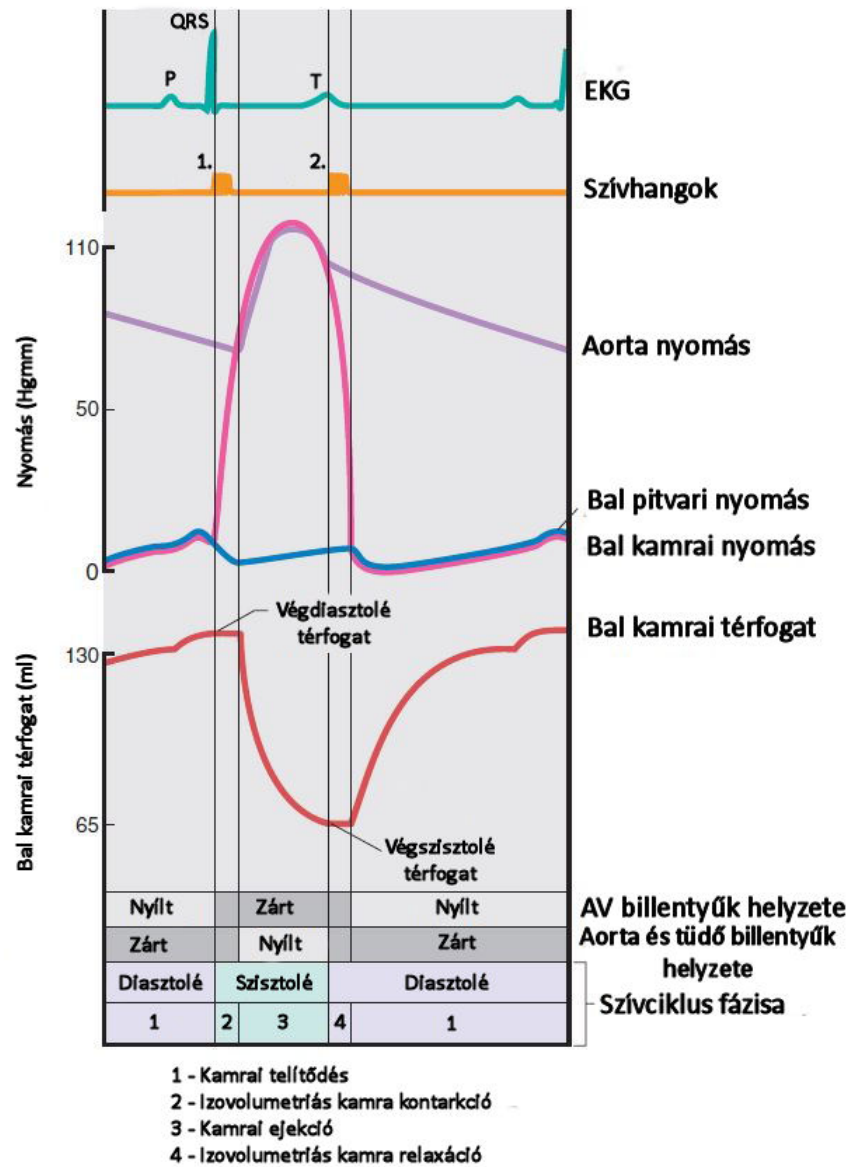


2.1. ábra. A szív felépítése [2]

Fontos kitérni a szív vezető rendszerére is, mely a szívizmok összehúzódását szabályozza, ezzel létrehozva a szív ciklust. A vezető rendszer a kontrakcióban részt nem vevő szívizomsejtekből alakult ki, mely teljesen behálózza a szívet. Gyors vezetést valósít meg, ezáltal képes az összes sejtet gyakorlatilag egyszerre kontrakcióba hozni. Ezek a vezetősért felelős sejtek úgynevezett 'gap junction'-ök (réskapcsolatok) által kapcsolódnak a szívizomsejtekhez, melyek gyors ingerületátvitelt tesznek lehetővé [1]. A szívritmus létrehozásáért a szinusz csomó (*sinoatrial node*) felelős, innen indul az ingerület. Először a pitvarok depolarizálódnak, kontraktálódnak gyakorlatilag egyszerre. Ezt követően az ingerület az atrioventrikuláris (pitvar-kamrai) csomóra terjed. Ez ingerli a két kamra között elhelyezkedő vezető rostokat, az úgynevezett His köteget, melyen keresztül az in-

gerület szétterjed a kamrákon, kontrakciót előidézve. Ez az elektromos tevékenység felelős a szív ciklusért.

A szív ciklus szimultán események jól összehangolt együttes megvalósulása által jön létre. Kezdjük a vizsgálatot a diasztolé első fázisának kezdetével, mely során a kamrák telítődnek. Ekkor a pitvar-kamrai billentyűk nyílt, az aorta és tüdő billentyűk zárt állapotban vannak, a szívmok elernyedtek, elektromos tevékenység nincs, a kamrák térfogata emelkedni kezd. A diasztolé első fázisának végén a szinusz csomóból megindul az



2.2. ábra. A szív ciklus eseményei [1]

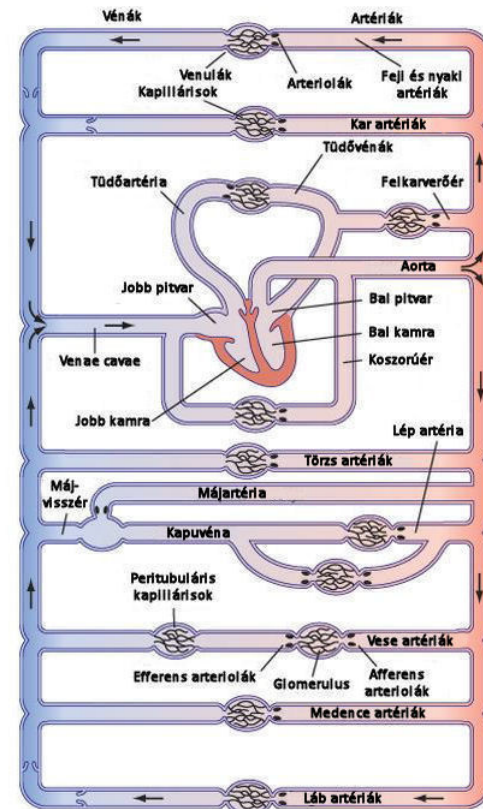
ingerület, mely révén megtörténik a pitvari kontrakció (pitvari szisztolé), ezt az elektromos tevékenységet jelzi az EKG jelen a P hullám. Ekkor a pitvarban nyomásemelkedés következik be, a pitvarból a vér a kamrákba lökődik, melytől hirtelen egy kisebb térfo-

gatemelkedés következik be. A diasztolé végén mérhető kamra térfogatot végdiasztolés térfogatnak nevezzük. Az ingerület az atrioventrikuláris csomóra kerülve megindítja a kamrai kontrakciót, a szív a szisztolé szakaszába lép, a pitvar-kamrai billentyűk bezáródnak (első szívhang). A kamra kontrakcióját az EKG jelen a QRS komplex jelzi. A szisztolé első fázisában az összes szívbillentyű zárt, a kamrák térfogata állandó (izovolumetriás kontrakció szakasza), a kamrában a nyomás meredeken emelkedni kezd. A szisztolé második szakaszában az aorta és tüdő billentyűk megnyílnak, megindul a kamrai ejekció. Kezdetben még tovább nő a kamrában a nyomás, ellenben meredeken csökkenni kezd a kamra térfogata. Rövid idő elteltével a nyomás csökkenni kezd. A szisztolé végén mérhető kamra térfogatot végszisztolés térfogatnak nevezzük. A szívizmok repolarizálódnak, ezt az EKG jelen a T hullám jelzi, az aorta és tüdő billentyűk bezáródnak (második szívhang), a szív újra a diasztolé fázisába lép. A szisztolé végétől az atrioventrikuláris billentyűk nyílásáig tartó szakaszt izovolumetriás kamra relaxációs szakasznak nevezzük. Ekkor a kamra térfogata állandó, a nyomás meredeken zuhanni kezd, a szívbillentyűk zártak. A pitvar-kamrai billentyűk nyílását követően visszajutunk a kiinduló pontunkig, a kamrák ismét telítődni kezdenek. A szív ciklus eseményeiről leírtakat a 2.2. ábra szemlélteti, foglalja össze.

A szív ciklus megismerése után tekintsük át a vér útját a keringési rendszerben. A két vérkört a két szívfél választja ketté, ugyanakkor a szív teremti meg az összekötésüket is. A szén-dioxid dús vér a vénákon keresztül a jobb pitvarba kerül, majd az atrioventrikuláris billentyűk nyílását követően a jobb kamrába jut. Innen a szemilunáris billentyűk nyílását követően a tüdőaortába áramlik, mely a tüdőkapillárisokba fut, ahol megtörténik a gázcsere. A tüdővénán keresztül a már oxigén dús vér a bal pitvarba kerül, onnan a bal kamrába, ahonnan az aortán, az artériákon és arteriolákon keresztül eljut a belső szervekhez, illetve a végtagokhoz és a kapilláris hálózatokon keresztül megtörténik a gáz- és anyagcsere. A folyamat során szén-dioxid dúsá váló vér a venulákon keresztül a vénákban gyűlik össze, mely visszashállítja a szívhez. A keringési rendszert vázlatosan a 2.3. ábra szemlélteti. Ebből jól látható, hogy a keringési rendszer a teljes emberi testet behálózza, kapcsolatban áll minden belső szervvel.

2.1.2. Az érhálózat elemei

Az érhálózat alkotói: aorta és artériák, arteriolák, kapillárisok, venulák és vénák. Ezen elemek tulajdonságai nagy jelentőséggel bírnak. A testben erősen szétágazó struktúrát alkotnak, különböző méretűek, és az egyes elemek más-más szerepet töltenek be a véráramlásban. Közös bennük, hogy mindegyik belső falát folytonos, egyrétegű endothél sejtréteg alkotja. Ez egyfajta szigetelőként működik, megakadályozza a vér átjutását az érfalon. A 2.1. táblázat foglalja össze az egyes érszakaszok legfontosabb tulajdonságait. Ebből is látható, hogy a nyomás az artériáktól a vénák felé egyre csökken, amely egyúttal a véráramlás sebességének csökkenését is eredményezi.



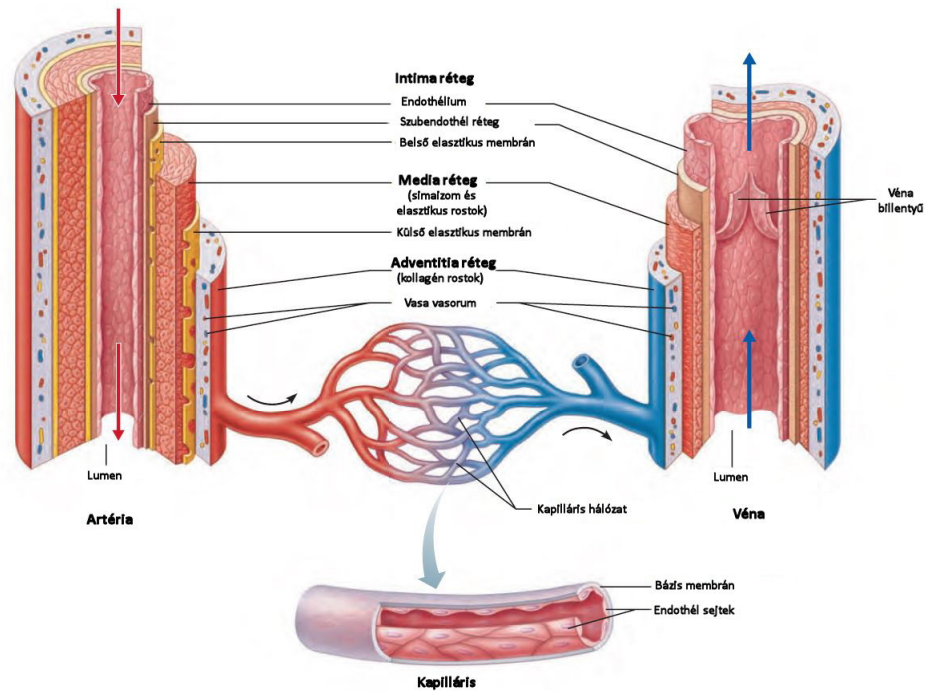
Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

2.3. ábra. A keringési rendszer vázlatos képe [3]

2.1. táblázat. Az érhálózat elemei [4]

Ér típus	Lumen átmérő (mm)	Fal vastagság (mm)	Érelemek össz száma	Vértérfogat (%)	Átlag nyomás (kPa)
Aorta	25	2	1	2	12,5
Nagy artériák	1-10	1	50	5	12
Kis artériák	0,5-1	1	10^3	5	12
Arteriolák	0,01-0,5	0,03	10^4	5	7
Kapillárisok	0,006-0,01	0,001	10^6	5	3
Venulák	0,01-0,5	0,003	10^4	25	1,5
Vénák	0,5-15	0,5	10^3	50	1
Vena cava	30	1,5	2	3	0,5

Az érfal felépítése réteges szerkezetű. Három fő réteget különböztethetünk meg: intima, media és adventitia. Az érfalon belül lévő részt, ahol a vér áramlik, lumennek nevezzük. Az érfal felépítését a 2.4. ábra szemlélteti. A legbelső réteg az intima, melyet



2.4. ábra. Az érfal szerkezete artériákban és vénákban [5]

elsősorban az említett endothél sejtréteg alkot, mely a bázismembránhoz és egy vékony kötőszöveti réteghez (subendothélium) kapcsolódik [4]. Az intimát egy úgynevezett belső elastikus lamella választja el a középső rétegtől, a mediától. A mediát simaizom és elastikus szövet alkotja. A nagyobb artériák esetén még az utóbbi van túlsúlyban, a kisebb artériákban azonban egyre nagyobb a simaizom aránya. A mediát és a külső réteget, az adventitiát az úgynevezett külső elastikus lamella választja el egymástól. Az adventitiát elsősorban laza kötőszövet alkotja, kollagén rostokkal és kevés simaizmokkal behálózva. A nagyobb erek külső rétege idegeket, ereket ellátó ereket (vasa vasorum) és nyirokereket is tartalmaz. Az adventitia alapvetően kisebb szerepet játszik az érfal mechanikájában, viszont a sérülése krónikus változásokat eredményezhet az érfal tulajdonságaiban [4]. Ugyanakkor magasabb vérnyomás mellett is előtérbe kerül a szerepe. A kollagén és az elastin aránya a teljes érfal tekintetében szintén változó a különböző érszakaszokon, és nagyban befolyásolják az érfal tulajdonságait, elsősorban tágulékony-ság szempontjából. Alacsonyabb nyomáson még az elastinok szerepe nagyobb, ekkor az érfal a nyomás hatására könnyen tágul, majd egy küszöb nyomás érték felett a kollagén szerepe megnő, az érfal merevebbé válik, a tágulékony-ság mértéke lecsökken [6]. A simaizmok mellett ez a folyamat felelős azért, hogy az ér ne tágulhasson túl, ne repedjen meg.

Az aorta és az artériák a legnagyobb átmérőjű erek. Feladatuk elsősorban a vér perifériára való eljuttatása, a véráramlás fenntartása a diasztolé ideje alatt. Kicsi az ellenállásuk, ezért vezető ereknek is szokták őket nevezni [2]. Kevés simaizom mellett nagy arányban tartalmaznak elasztin és kollagén rostokat. Főleg az elasztinnak köszönhetően - amely akár kétszeresére is képes megnyúlni a nyugalmi hosszához képest - az artériák képesek kitágulva fogadni, és ideiglenesen megtartani a szív által a szisztolé alatt kilökött nagy vérmennyiséget, majd passzív módon fokozatosan visszanyerve kiindulási átmérőjüket a szervek felé nyomva a többletet [2], ezáltal a diasztolé ideje alatt is fenntartva a véráramlást (szélkázán effektus). Az aorta a legnagyobb artéria, belső átmérője a 2,5 cm-t is elérheti. Közvetlenül a szívből indul ki, az említett szélkázán effektus elsődleges szereplője. Belőle ágaznak szét az artériák. Az egész érrendszerre jellemző, hogy a szétágazással csökken az ágak átmérője, így a legkisebb artériák körülbelül 0.1 mm-es belső átmérővel rendelkeznek. Másik hatása az elágazódásnak, hogy az egyre kisebb érhálózati elemek, egyre nagyobb számban fordulnak elő (ez látható a 2.1. táblázatban is).

Az arteriolák sokkal kisebb erek, struktúrális felépítésükben is erősen különböznek az artériáktól. Elsődleges szerepük az egyes szervekhez jutó vérmennyiség szabályozása. Ezt úgy valósítják meg, hogy a falukban lévő simaizom réteg segítségével aktívan képesek változtatni az átmérőjüket. Épp ezért bennük sokkal nagyobb arányban van jelen a simaizom, mint az artériák esetében, míg az elasztikus szövet mértéke kisebb. Az átmérőjük csökkentésével növelik az ellenállásukat, ezáltal csökkentve az adott irányba folyó vér mennyiségét. Ezen képessége miatt az arteriolákat szokás rezisztencia ereknek is nevezni.

A kapillárisok (mikroerek) az érhálózat legkisebb elemei, ugyanakkor számuk a legnagyobb. A legvékonyabb kapillárisokon épp, hogy csak átfér egy vörösvértest. Falát az egyetlen sejtrétegnyi endothél alkotja. Elsődleges szerepük az oxigén és az anyagcsere melléktermékek cseréje diffúzió révén, így gyakorlatilag ezek felelősek az emberi test sejtjeinek életben tartásáért. Elzáródásuk épp ezért nagy problémákat jelentene a környező sejtek számára. Ezt kivédendő, a nagy számuknak is köszönhetően, egy-egy sejt csoporttal több kapilláris szál is kapcsolatban áll. Kis méretük ellenére, az össz keresztmetszeti felületük körülbelül 4500 cm^2 [2].

A kapillárisokból a vér a venulákban gyűlik össze. A venulák első szakaszán még történhetnek anyagcsere folyamatok, melyet elősegít, hogy nagyon vékony faluk van. Faluk az arteriolákhoz hasonlóan nagy arányban tartalmaz simaizmokat, melyek segítségével képesek változtatni a belső átmérőjüket. Elsődleges szerepük a vér összegyűjtése, vénákba juttatása.

A vénák szintén vékony falú erek (főleg az átmérőjükhöz képest), többnyire simaizmokkal behálózva, melyekkel képesek aktív átmérő változtatásra. Vékony faluk révén nagyon meghatározó a transzmurális nyomás (az érfal külső és belső felületére ható nyomás különbsége), melynek kis változása passzív nyúláshoz vezethet [2]. A vénák egyik különlegessége a csak egyirányú áramlást lehetővé tevő véna billentyűk megjelenése. Ez

a szív felé hajtja a vért, megakadályozza annak visszaáramlását. Erre azért van szükség, mert a vénáknál már nagyon alacsony a vérnyomás, és a vér áramlási sebessége is, így például álló testhelyzetben le kell győznie a gravitációt, hogy a vért visszajuttassa a szívbe. Másik fontos szerepük a vér tárolása, ugyanis bennük található az össz vértérfogat 50 %-a (2.1. táblázat), ezért konduktancia ereknél is szokták nevezni őket.

2.1.3. Hemodinamika

A hemodinamika a kardiovaszkuláris rendszer tulajdonságainak és működésének biomechanikai megközelítésével foglalkozó tudomány. Fontos részét képezi a véráramlás és az érfal különböző tulajdonságai, egymásra gyakorolt hatásuk, interakcióik. Ebben az alfejezetben bemutatásra kerülnek a hemodinamika alapjai.

A hemodinamika megértéséhez szükséges néhány áramlástan alapismeret is. Az áramlástan szempontjából legfontosabb fizikai paraméterek a sűrűség, a hőmérséklet, a viszkozitás és a nyomás. Az áramlásoknak két fő típusát különböztetjük meg: a lamináris áramlást és a turbulens áramlást. Lamináris (réteges) áramlásnál az egymás mellett áramló folyadékrétegek anyaga csak a molekuláris diffúzióval keveredik egymással. A sebességvektor a cső bármely pontján időben nem változik, az áramlás stacionárius, ha a kiömlő folyadékmennyiség nem változik [7]. Turbulens áramlásnál az áramlási tér egy adott pontjában a sebességvektor ingadozik, mely az egymás után haladó, különböző méretű és intenzitású örvények következménye [7]. Ennek vizsgálata igen nehéz, bonyolult. Egy áramlástan probléma vizsgálatához, megoldásához fel kell írunk a hidrodinamikai egyenletrendszer. Ennek egyik legfontosabb tagja a Navier-Stokes egyenlet. Ez a következőképpen írható fel:

$$\frac{\partial \underline{v}}{\partial t} + \underline{v} \nabla \underline{v} = -g - \frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \nabla^2 \underline{v}, \quad (2.1)$$

ahol ν a kinematikai viszkozitás, amit a dinamikai viszkozitás és a sűrűség hányadosából kaphatunk, $\underline{v} \nabla \underline{v}$ a nyomás gradiens, mely hajtja a rendszert, $\nabla^2 \underline{v}$ pedig a súrlódást írja le. Az egyenletrendszer másik tagja a kontinuitás egyenlet, mely a következő:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla(\rho \underline{v}) = 0. \quad (2.2)$$

Ha a sűrűség állandó, akkor a kontinuitás egyenlet $\nabla(\underline{v}) = 0$ alakot ölti (tömeg folytonossági egyenletből térfogat folytonossági egyenlet lesz), mely összenyomhatatlan áramlást eredményez. Ezzel az egyenletrendszer le is zárható, de bizonyos esetekben szükséges lehet további egyenletekkel való kiegészítésére, például a hőmérséklet/koncentráció egyenlettel, mely a következő módon írható fel:

$$\frac{\partial x}{\partial t} = -\underline{v} \nabla x + D \nabla^2 x + S_x, \quad (2.3)$$

ahol $x = c$ koncentráció terjedés esetén vagy $x = T$ hőmérséklet terjedés esetén. A koncentráció terjedést vizsgálva nagy sebességeknél az advekció ($\underline{v}\nabla c$) dominál, kis mérettartományban pedig a diffúzió ($D\nabla^2 c$). Ezen parciális differenciál egyenletrendszernek a legtöbb esetben nincs analitikus megoldása, numerikus módszerek segítségével közelíthetjük a megoldását. Annak eldöntése, hogy egy áramlás lamináris vagy turbulens a Reynolds-szám segítségével történik. A Reynolds-szám dimenzió nélküli, a Navier-Stokes egyenlet advektív és viszkózus tagjának aránya adja meg, azaz a következő formula segítségével számíthatjuk ki:

$$Re = \frac{\frac{U^2}{L}}{\nu \frac{U}{L^2}} = \frac{U * L}{\nu}, \quad (2.4)$$

ahol U a sebesség nagyságrendje, L a mérettartomány nagyságrendje, ν pedig a kinematikus viszkozitás. Ha a Reynolds-szám kisebb egy kritikus értéknél, akkor lamináris, ha nagyobb, akkor turbulens áramlásról beszélünk. Ez a kritikus érték probléma függő és gyakran hiszterézist mutat, de a $Re = 2000$ általában egy megfelelő küszöbérték. Fiziológias körülmények között a véráramlás lamináris, azonban például az érszűkületknél megjelenhetnek örvények, melytől turbulenssé válik az áramlás. Két áramlás hasonló, ha Reynolds-számuk megegyezik.

A következőkben néhány a vérkeringés szempontjából meghatározó hemodinamikai alapfogalom kerül leírása. Ilyen a viszkozitás, melyen az egymáson elmozduló folyadékrészecskék közötti belső súrlódást értjük [8]. A folyadék ezen belső, elmozdulással szembeni rezisztív tulajdonságát a viszkozitási koefficienssel lehet jellemezni. Ez a következő módon számítható:

$$\eta = \frac{S_t}{\kappa}, \quad (2.5)$$

ahol S_t a nyírófeszültség, az egységnyi felületre érintőlegesen ható erő, κ pedig a nyírássebesség, mely a viszkometriás áramlási sebességgrádiens mérőszáma, ami lamináris áramlás esetén jó közelítéssel megegyezik a folyadék lineáris sebességgrádiensével. Ha a nyírófeszültség és a nyírássebesség közti kapcsolat lineáris, akkor newtoni folyadékról beszélünk. Ilyen például a vérplazma és a víz. A vér azonban nem-newtoni folyadék, mely azt jelenti, hogy a viszkozitása függ a nyírássebességtől és az áramlási sebességgradienstől. Ennek oka, hogy a vérben szilárd részecskék, a vérsejtek vannak diszpergálva a newtoni vivőfolyadékban. Az ilyen folyadékelegyeket szuszpenzióknak nevezzük. A vér azonban közel úgy viselkedik, mint egy newtoni folyadék, amennyiben a nagyobb erekben lamináris áramlási képet mutat, ekkor viszonylag alacsony a viszkozitása [8]. A vér viszkozitása függ az érátmérőtől, a véráramlás sebességétől, és a hőmérséklettől is. Szintén a viszkozitással áll kapcsolatban az endothéliumot tangenciális irányban deformáló véráramlás, melynek egységnyi felületre vett, normalizált értékét szintén nyírófeszültségnek nevezzük (S_τ). Ennek nagysága arányos a vér viszkozitásával és áramlási sebességgrádiensével.

Biomechanikai szempontból fontos tulajdonsága az ereknek az elaszticitásuk. Ez azt mutatja meg, hogy az érfal a szív által létrehozott pulztilis nyomás változás hatására mennyire tágul ki. Ezt a rugalmas ellenállást az úgynevezett elasztikus (vagy Young-) modulus (E_θ) segítségével jellemezhetjük, mely a tangenciális irányú rugalmas feszültség (S_θ) és a megegyező irányú relatív megnyúlás (ϵ_θ) hányadosa [6, 8]. A relatív megnyúlás (strain) egy dimenzió nélküli viszonyszám, azt mutatja meg, hogy a kezdeti hosszhoz képest mennyivel nyúlt meg az adott anyag adott erőhatásra. A tangenciális irányú feszültség és a relatív megnyúlás közötti kapcsolat az erek esetében nemlineáris, minél kitágultabb az érfal, annál nehezebben tágítható tovább, egyre nagyobb nyomás hatására egyre kisebb a változás. Fontos az erek disztenzibilitása (D), mely az ér lumen térfogatának változása egységnyi nyomásváltozás hatására, azaz a következő módon írható fel:

$$D = \frac{\Delta V}{\Delta P V_0}. \quad (2.6)$$

Az erek kapacitanciája (compliance, C) alatt azt az abszolút értékben vett változást értjük, mely adott vérnyomás változás hatására megadja a térfogatváltozást, azaz a teljes vérmennyiség változását. Szoros kapcsolatban áll a disztenzibilitással. A következő módon írható fel:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}. \quad (2.7)$$

A disztenzibilitás és az elasztikus modulus között az alábbi összefüggés írható fel:

$$D = \frac{3}{2} \frac{1}{E_\theta} \frac{r_i}{h}, \quad (2.8)$$

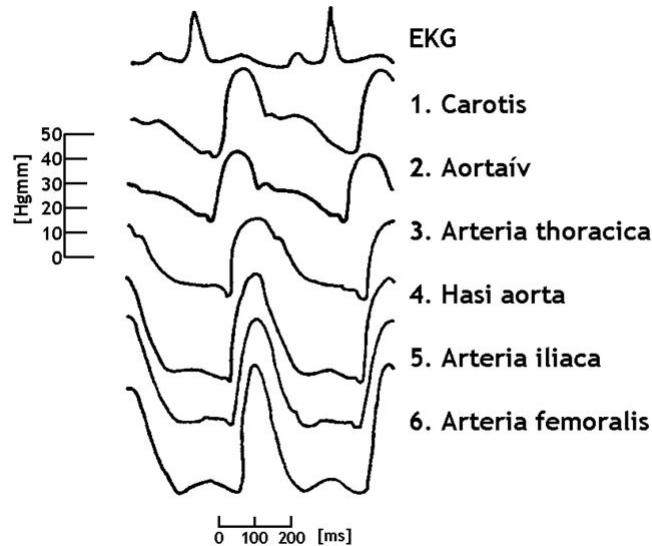
ahol r_i a ér belső sugara, h pedig az ér falvastagsága. A kapacitancia és a disztenzibilitás értékeit erősen befolyásolja az adott érszakasz geometriája is. Ez kompenzálható, amennyiben olyan elasztikus modulus értéket alkalmazunk, mely a geometriától is függ [8].

Nagyon fontos a vérnyomáshullámok propagációja, mely pulzusdiagnosztikai szempontból gyakorlatilag az információ hordozója. A hullámterjedés nagyon sok mindentől függ. A terjedés sebessége függvénye a disztenzibilitásnak, merevebb erekben a hullámterjedés sebessége nagyobb. Ezt a következő egyenlet írja le [8]:

$$v = \frac{1}{\sqrt{\rho D}}, \quad (2.9)$$

ahol ρ a vér sűrűsége. Ez a sebesség nagyon fontos a perifériáról visszaverődő hullámok esetén. Egy tipikus pulzus hullámot három fő hullámkomponens határoz meg: perkúziós hullám, mely a szisztolénak felel meg, a dikrotikus hullám, mely a szívbillentyűk záródásakor jön létre (a diasztolé kezdetét jelzi), és a perifériáról visszaverődő hullám, az úgynevezett *Tidal-wave*, melynek csúcsa egészséges esetben a radiális artérián mérhető nyomásgörbén a perkúziós és a dikrotikus hullám csúcsai közé esik. Egy ilyen tipikus radiális artérián mért pulzusgörbét mutat a 2.8. ábra. Az érfal merevségétől függően

változhat ennek a perifériáról visszaverődő hullámnak a sebessége, ezáltal más jellegű karakterisztikát létrehozva a mérhető jelben. Ez a pulzusdiagnosztika szempontjából egy fontos folyamat, diagnosztikus jelentőségű. Különböző pontjain az érhálózatnak, különböző nyomásgörbék adódnak, ezt mutatja a 2.5. ábra. Azonban a hullámterjedést



2.5. ábra. Az érhálózat különböző pontjain mérhető pulzus görbe [8]

nem csak az érfal merevsége, és ezáltal a terjedés sebessége befolyásolja, hanem bármely érrendszerben fellépő változás (például érszűkület) hatása jellegében más-más mérhető karakterisztikát eredményez, ezért is ennyire összetett a pulzusdiagnosztika, mely részletesebben a következő alfejezetben kerül bemutatásra. A vérnyomás az erekben két komponensből tevődik össze: egy statikus oldalnyomásból és egy dinamikus komponensből, a kinematikus nyomásból, mely arányos a sebesség négyzetével és az áramló vér tömegével. A teljes nyomás 90-95%-át az oldalnyomás adja, a teljes, valós vérnyomás csak egy bevezetett katéter segítségével mérhető. Az oldalnyomás maximumát szisztolés nyomásnak, minimumát diasztolés nyomásnak nevezzük, mely non-invazív módon, például Riva Rocci vérnyomásmérés segítségével mérhető. Ebből számítható az artériás középnyomás, mely a szisztolés vérnyomás harmadának és a diasztolés vérnyomás kétharmadának összegéből adódik. Fontos még a véráram, mely a vér térfogatáramlási sebessége (Q), tehát adott idő alatt elmozduló vérmennyiség. Ebből adódik az erek egyik fontos tulajdonsága, a rezisztenciájuk, véráteresztő képességük. Ez az áramkörökkel analóg módon írható le, tehát a hidraulikus rezisztencia (R):

$$R = \frac{P_i - P_o}{Q}, \quad (2.10)$$

ahol $P_i - P_o$ a nyomáscsökkenés a be- és kimenet között, Q pedig az előbb említett térfogatáramlási sebesség. Az áramlás a következő módon írható le egy csőben (Poiseuille

törvény):

$$Q = \frac{\pi * (P_i - P_o) * r^4}{8 * \eta * l}, \quad (2.11)$$

ahol r a cső rádiusza, l a cső hossza, η pedig az áramló folyadék viszkozitása. Newtoni folyadékot és lamináris áramlást feltételezve, a Poiseuille egyenletet átrendezve, adódik a hidraulikus rezisztencia egyenlet, mely a következő [3]:

$$R = \frac{P_i - P_o}{Q} = \frac{8 * \eta * l}{\pi * r^4}, \quad (2.12)$$

tehát az áramlás ellenállása csak a cső méretétől és a folyadék karakterisztikájától függ. Ez is igazolja, hogy az arteriolák és kapillárisok ellenállása a legnagyobb. Szintén az áramkörökkel analóg módon írhatók fel a párhuzamosan és sorosan kapcsolt érszakaszok eredő ellenállása. Az erek hullámellenállását, karakterisztikus impedanciáját (Z_0) a következő összefüggés írja le:

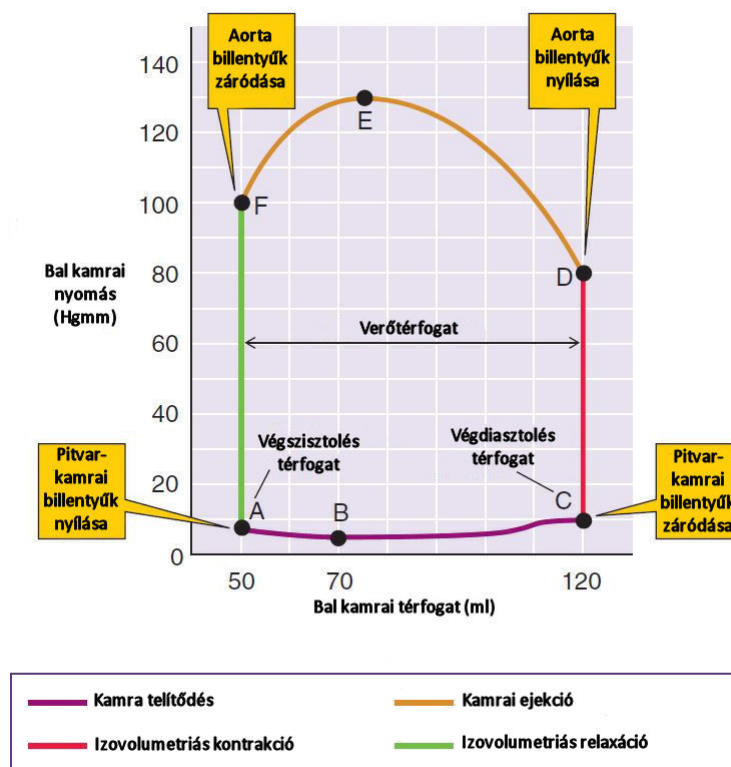
$$Z_0 = \frac{1}{r^2 \pi} \sqrt{\frac{\rho}{D}}, \quad (2.13)$$

ahol r az ér sugara, ρ a vér sűrűsége, D pedig az ér disztenzibilitása [8]. Ezek alapján elmondható, hogy a hullámellenállás elsősorban az ér geometriájától és rugalmasságától függ.

Az erekkel kapcsolatban még fontos megjegyezni, hogy az érfal nem tisztán elasztikus anyagú, hanem van szöveten belüli súrlódása, ezáltal viszkoelasztikus anyagi tulajdonságokat mutatva, mint például a kúszás, a feszültségrelaxáció és a hiszterézis [8]. Fiziológiás körülmények, változások során azonban elsősorban az elasztikus tulajdonságok dominálnak.

A hemodinamikai vizsgálatokban is fontos szerepet tölt be a szív, mely a véráramlás fenntartásáért felelős. A következőkben néhány a szívvel kapcsolatos, de a teljes kardiovaszkuláris rendszer szempontjából meghatározó fogalom kerül bevezetésre. Az első ilyen a pulzustér fogat (verőtér fogat), mely a szisztolé alatt a kamrából kilökődő vér térfogata, azaz a végdiasztolés és a végszisztolés térfogat különbsége. Az ejekciós frakció megadja, hogy a végdiasztolés térfogat hányad része hagyja el a kamrát a szisztolé alatt (pulzustér fogat és végdiasztolés térfogat hányadosa). A perctér fogat a szív által egy perc alatt kipumpált vérmennyiség. Ezt a szívfrekvencia (pulzusszám) és a pulzustér fogat szorzataként kaphatjuk meg. A szív hemodinamikai vizsgálatára egy fontos és gyakran alkalmazott módszer a kamra térfogat - kamra nyomás függvény felvétele. Ez leírja a teljes szív ciklust, eseményei jól meghatározható módon megjelennek, ugyanakkor visszacsatolást ad a szív egészségi állapotáról is. Egy ilyen nyomás-tér fogat görbe látható a 2.6. ábrán. Ezen összefüggés segítségével leírható a bal kamra funkciója, melyet befolyásol a preload (végdiasztolés térfogat), az afterload (az aortanyomás, mellyel szemben dolgozik a bal kamra), a szívfrekvencia és a kontraktilitás (pumpafunkció). Utóbbi vizsgálata a legnehezebb, ebben nyújt nagy segítséget a nyomás-tér fogat analízis, melyből

a végszisztolés nyomás-térfogat összefüggés meredeksége és a verőmunka (végdiasztolés nyomás-térfogat összefüggés meredeksége) nyerhető, mely paraméterek jól jellemzik a kontraktilitást, emellett függetlenek a szívfrekvenciától, a preload és az afterload értékeitől. Ezenkívül a nyomás-térfogat összefüggés segítségével számítható a szív által végzett munka, az úgynevezett verőmunka is. A diasztolé során felvehető görbe alatti terület (a 2.6. ábrán az A, B és C pontok által meghatározott görbe) valamint a szisztolé során lévő (C, D, E, F és A pontok által meghatározott) görbe alatti terület különbsége adja a szív által végzett munkát.

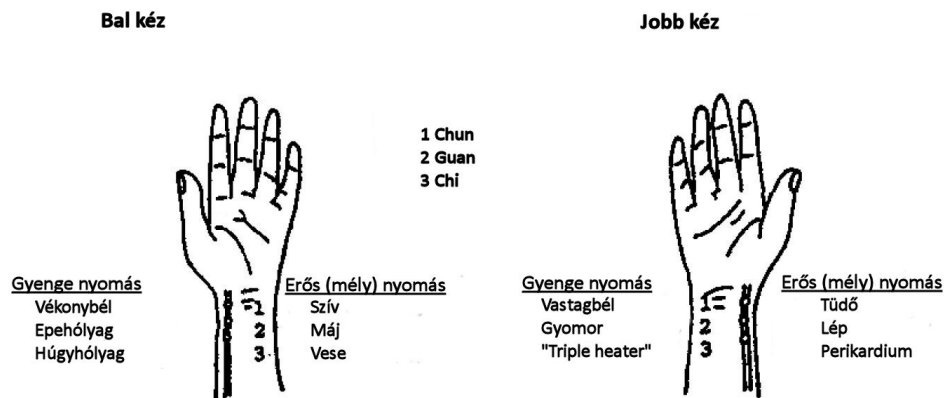


2.6. ábra. A szív bal kamrájának nyomás-térfogat görbéje [9]

2.2. Pulzusdiagnosztika

A pulzusdiagnosztika egy non-invazív, fájdalommentes vizsgálati módszer, mellyel szív- és érrendszeri, valamint különböző belső szervi megbetegedések állapíthatók meg. Alapelve, hogy az érhálózat kapcsolatban áll minden belső szervünkkel, azok hatást gyakorolnak rá, és ez a hatás mérhető módon megjelenik a pulzus karakterisztikájában, amit általában a radiális artérián szoktak vizsgálni. A pulzusdiagnosztika alapjait a Tradicionális Kínai Orvoslásban írták le, épp ezért a Tradicionális Kínai Pulzusdiagnosztika (TKP) [10] a legismertebb formája. Ugyanakkor más civilizációkban is megjelent a pulzus hullám vizsgálatának jelentősége (például tibetiek, görögök [6]). A TKP-t végző orvos három

ujjal vizsgálja a páciens, mindkét csuklón a radiális artéria három pontjában, különböző nyomáserősségeket alkalmazva. A feltevés szerint a különböző pontok és nyomáserősségek különböző szerveknek felelnek meg [11], melyet a 2.7. ábra szemléltet, tehát egyetlen vizsgálat során több belső szerv állapotáról nyerhető információ. Ez a feltevés azonban nem igazolt tudományosan, hagyományokra, megfigyelésekre épít. Háttérének, igazságtartalmának tudományos bizonyítását csak a közelmúltban kezdték el komolyabban vizsgálni [12], azonban a feladat komplexitása miatt még az elején tartanak a vizsgálatok, viszont az eddigi eredmények biztatóak. A kvantitatívan leírt, tudományosan bizonyított háttér hiánya mellett hátránya a TKP-nak, hogy nagyon hosszú tanulást, legalább 10 éves gyakorlatot igényel, valamint szubjektív. Ezen hátrányok orvoslása érdekében kezdték meg a pulzusdiagnosztika digitális megvalósítását, mely szintén sikereket mutat. Több belső szervi megbetegedést sikerült magas pontossággal megállapítani ilyen rendszerek által (például vakbélgyulladás, hasnyálmirigy-gyulladás [13]).



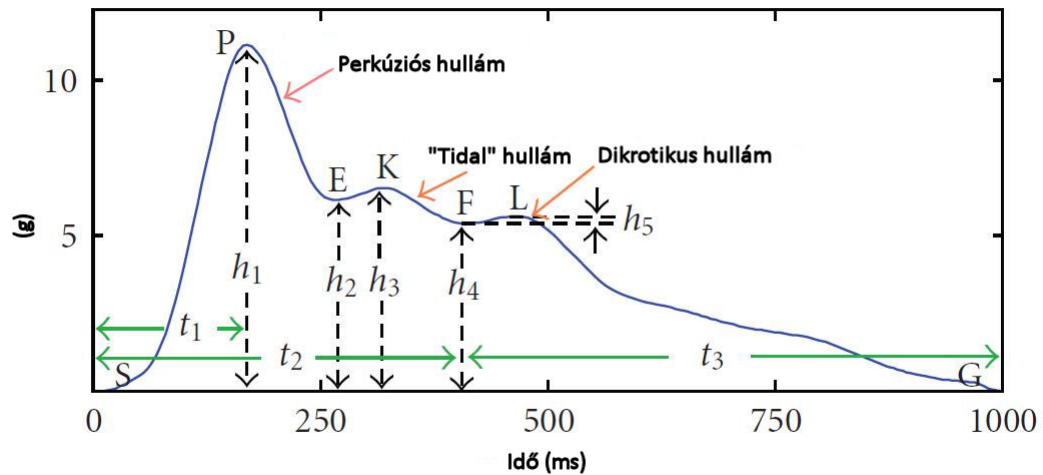
2.7. ábra. A TKP által leírt pozíciók és a szervek kapcsolata [11]

A pulzusdiagnosztika digitális megvalósításához különböző, non-invazív elven működő mérőberendezéseket szoktak alkalmazni. Ilyen például a Doppler-ultrahang rendszer [13, 14, 15, 16], különböző erő- vagy nyomásmérő szenzorok [17, 18], tapintószenzor tömbök [19, 20], vagy tonometriás [21, 22] technikát alkalmazó berendezések. Mindegyik megoldásnak megvan a maga előnye és természetesen hátránya. Elterjedt, ugyanakkor a gyakorlatban talán mégis a legnehezebben kivitelezhető megoldás az ultrahang segítségével történő pulzus görbe felvétel. Itt ugyanis a vizsgálatot végző orvos ügyessége, nevezetesen, hogy mennyire képes egy helyben, ugyanakkora nyomóerővel tartani az ultrahang fejet a radiális artéria felett, erősen befolyásolja a mérés pontosságát. A nyomás- és erőmérő szenzoroknál a zaj jelent nagy problémát, hisz a radiális artérián mérhető jel igen gyenge, ezért a pontos karakterisztika rögzítéséhez nagyon érzékeny, zajoktól mentes szenzorokra van szükség. Ugyanez igaz a tapintószenzor tömbökre is. Ezek a szenzorok, mint minden működő rendszer vizsgálatára szolgáló eszköz, a mérés közben hatást

gyakorolnak a környezetükre, interakcióba lépnek vele. A pulzusdiagnosztika esetében a különböző nyomáserőségekkel történő vizsgálatok miatt ez a hatás, mely lokálisan változtat az áramlási és érmechanikai tulajdonságokon, nem jelent hátrányt, hisz a tradicionális vizsgálati módszer esetében gyakorlatilag ugyanilyen interakcióba lépnek az ujjak a radiális artériával. Ez a tapintás modellezésére alkalmas szenzorok esetében azt is jelentheti, hogy valóban digitális módon leírhatóvá válna a tapintásérzet alapján felállított diagnózis, amennyiben a különböző pozíciókban történő mérések valóban plusz információt szolgáltatnak. Ez pedig közelebb vihet a pulzusdiagnosztika kvantitatív leírásához, háttérének megértéséhez. Ezt bővebben a tervezésről szóló rész bevezetőjében fejtem ki.

A pulzusdiagnosztika jelfeldolgozási szempontból is összetett feladat. A mérhető jel a radiális artérián rendkívül gyenge, épp ezért különösen fontosak a megfelelő jelfeldolgozási eljárások. A legjellemzőbb zajok a szenzor saját működéséből fakadó hálózati és egyéb, specifikusan az adott szenzorra jellemző zajok. Ezek általában magas frekvenciás zajokat jelentenek, valamint a kéz mozgásból, légzésből származó artefaktok, melyek inkább alacsony frekvenciás zajok. Ezek kiszűréséhez zéró-fázisú szűrőt [23], vagy egyre gyakrabban wavelet dekompozíció alapuló szűrőket alkalmaznak [24, 25, 26]. A szűrt jelet egy-periódusú jelekké kell bontani, ezt általában egy meghatározott ablakolási technika segítségével szokták végrehajtani [14, 23]. Ezek segítségével hozható meg a diagnózis. Az egy-periódusú jeleket a további jelszűrés végett átlagolni szokták, természetesen csak a megfelelő mértékben hasonló jelek esetén, melynek eldöntéséhez különböző technikák alkalmazhatók [23, 27]. Ez két elv alapján tehető meg: egy tíz perces időintervallumon belül egy adott személy pulzus karakterisztikája nem változik [20], illetve egy személyre adott időintervallumon belül maximum 2-3 különböző karakterisztikájú jel lehet jellemző (általában csak egy típusú karakterisztika domináns). Az átlagolt jelen először az úgynevezett karakterisztikus pontokat kell megkeresni [28], melyeket a 2.8. ábra szemléltet. Ezután következik a jellemzők keresése. Ezek leggyakrabban alkalmazott típusai: abszolút [28], relatív [29], valamint a hemodinamikai [30] jellemzők. A jellemző vektor esetében nagyon fontos a vektor mérete, mind a túl kevés, mind a túl sok (redundanciát tartalmazhat) jellemző rontja az osztályozás pontosságát [29]. A diagnózis meghozásához automatizált osztályozó eljárást alkalmaznak. Ezekhez a leggyakrabban alkalmazott technikák a legközelebbi szomszéd osztályozók [13], az SVM (*Support Vector Machine*) [15, 31], a különböző neurális hálózatokon alapuló osztályozók [22, 32] és a fuzzy logikával összekapcsolt neurális hálózatok [33]. Ez utóbbi a mérhető értékek mellett a fuzzy logika segítségével igyekszik a tapintás által leírható érzeteket is figyelembe venni, mintegy digitalizálva a pulzusdiagnosztikát végző orvos tapasztalatait.

A fentiekből is látható, hogy a pulzusdiagnosztika mennyire összetett módszer. Háttérének ismerete még hiányos, ebben jelenthet segítséget a mérés számítógépes modellezése.



2.8. ábra. A karakterisztikus pontok (P,E,K,F és L) és az abszolút jellemzők: h_1 , a perkúziós csúcs, h_2 , a perkúziós völgy, h_3 , a 'Tidal' csúcs, h_4 , a 'Tidal' völgy amplitúdója, h_5 pedig a dikrotikus csúcs magassága (a 'Tidal' völgyhöz képest). A t_1 a perkúziós csúcs, a t_2 a dikrotikus hullám kezdetének ('Tidal' völgy pont) időpillanatát, míg a t_3 a dikrotikus hullám kezdetétől a pulzus hullám lefutásának végéig tartó (szisztolé kezdete) időintervallum hosszát jelöli [28]

2.3. Érhálózattal és lágyszövettel kapcsolatos modellezési eljárások

Az orvosi kutatásokban nagyon sok paraméter, folyamat csak nehezen vizsgálható, nehezen mérhető gyakorlati úton. A számítástechnika fejlődésének, a számítási teljesítmény gyors növekedésének hála, ma már készíthetők számítógépes modellek bizonyos problémákról, melyek segítségével vizsgálhatók biológiai, biomechanikai folyamatok, azok hátterére adott esetben könnyebben megérthetővé válik. Emellett segítséget nyújthat kísérletek megtervezésében is, mely sok időt és költséget spórolhat meg a kutatók számára. Az alábbiakban bemutatásra kerül néhány érhálózattal, lágyszövetekkel kapcsolatos számítógépes modellezési megközelítés, néhány konkrét példát kiemelve a modell megalkotása szempontjából.

Az érrendszerrel kapcsolatban a leggyakoribb szimulációs megközelítés a véráramlás, és a véráramlás okozta nyomáshullám terjedése az érhálózatban. A terjedés modellezését három fő csoportba sorolhatjuk [34]:

- **0 dimenziós, vagy Windkessel modell:** teljes leírást ad az érhálózatról, de a nyomás és az áramlás terjedése külön nem szerepel benne. Egy adott artéria szakaszra adja meg a nyomás és az áramlás közötti kapcsolatot. Előnye, hogy

csak néhány paraméterrel reprezentálja a vizsgált szakasztól távoli területek tulajdonságait, ezáltal rendkívül csökkentve a számításigényt. Hátránya viszont, hogy a hullámterjedési sebességet végtelen nagynak feltételezi, komplexebb folyamatok nem vizsgálhatók a segítségével.

- **1 dimenziós vagy disztribúciós modellek:** Az artériás fát kis, ismert geometriájú és mechanikai tulajdonságú szegmensekre bontják. A hullám terjedés leírása történhet a Womersley-féle oszcillátoros terjedési elmélet szerint, vagy az elektromos vezetés leírásával analóg módon. Ezek a modellek leírhatók akár a Navier-Stokes egyenletek segítségével is.
- **3 dimenziós modellek:** Ezek a modellek nagy számításigényűek, és gyakran nagyon bonyolultak. Akkor szokták alkalmazni őket, ha részletes leírásra van szükség egy adott terület háromdimenziós áramlásáról, melyek többnyire fiziológiai vagy patológiai okokból nagyon fontosak. A háromdimenziós modellek képesek leírni az érfal nyírásfeszültség mezőjét vagy az örvénylési mezőt. Hátrányuk a nagy számításigény mellett, hogy erősen függnek a kezdeti feltételektől, melyek egy része nem is ismert pontosan. Manapság ezeket a háromdimenziós modelleket úgynevezett *Computational Fluid Dynamics* (CFD) szoftverek segítségével készítik el, számítják ki. Ezek segítségével leírhatók az érfal és az áramló vér közötti interakciók is.

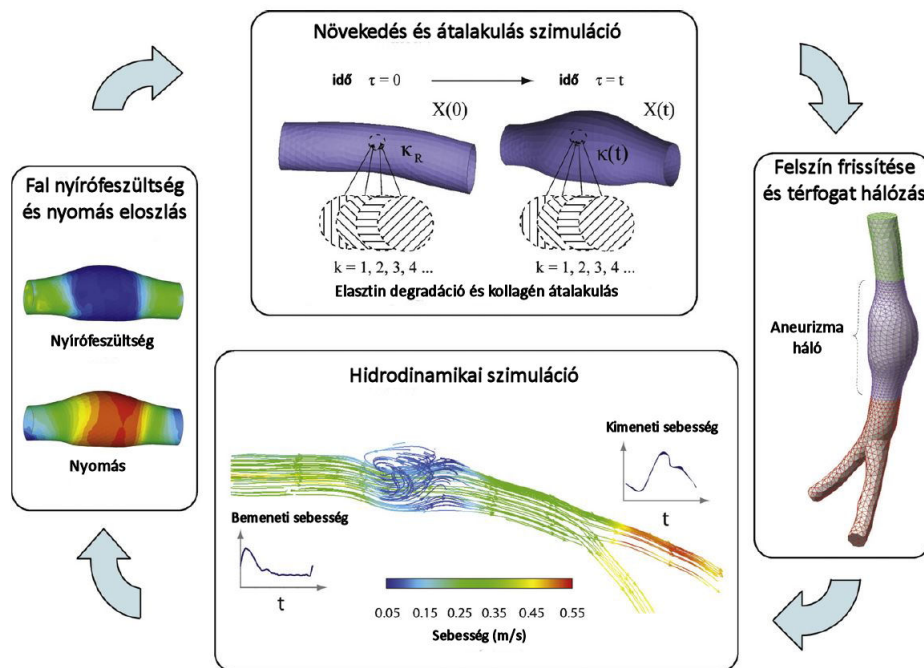
Az igazán komplex feladatokhoz ezt a három modellezési megközelítést egyszerre szokták alkalmazni. Az egy- és a nulladimenziós módszer együttes alkalmazásából például realisztikus kezdeti feltételek adhatók meg a háromdimenziós módszer számára egy érszakasz vizsgálatokhoz [34], például ilyen elvű szimulációt készítettek a [35]-ben.

Minden szimuláció szempontjából fontos a probléma helyes matematikai leírása, a megfelelő kezdeti és peremfeltétel megadása. Ezek közé tartozik például a modell geometriájának megadása is. Ez alapvetően kétféleképpen történhet: egy közelítő geometria megrajzolásával erre alkalmas szoftverek segítségével, vagy valamilyen képalkotó eljárás segítségével, mellyel valós, pontos geometriát kaphatunk. Erre alkalmas például a 3D MR (Mágneses Rezonancia) képek, vagy az érhálózat esetén a háromdimenziós rotációs angiográfia segítségével készített képek. Az így nyert geometriák esetében lényeges elem a szimuláció szempontjából a hálózás (mesh) elkészítése. A hálózás segítségével diszkretizálható a tér, amit vizsgálunk, minősége erősen befolyásolja az eredmény pontosságát. Különböző eljárások léteznek, melyek közül kétdimenzióban a háromszög alapú mesh a legelterjedtebb [36], háromdimenzióban pedig a tetraéderek hálózása, mely azt jelenti, hogy a belső térfogat tetraéderekkel van kitöltve, míg a felszín általában háromszög alapú hálózattal van lefedve [37]. A probléma megoldásának megközelítése is változó. Alkalmazható például a véges elem analízis, a véges térfogat analízis vagy a véges differenciák módszere is a különböző folyamatokat leíró matematikai egyenletrendszerek megoldása során.

Az áramlástani szimulációk segítségével leggyakrabban betegségeket, illetve beültetett mesterséges érszakaszokat, graftokat és stenteket szoktak vizsgálni. Ezek a szimulációk gyakran össze vannak kötve az érfal mechanikai szimulációjával, de vannak esetek, amikor az érfalat csupán egy merev csőnek tekintik. A következőkben erre mutatok be néhány példát, melyeken keresztül a leggyakoribb megközelítések is összefoglalásra kerülnek.

Az egyik gyakran modellezett betegség az aneurizma. Az aneurizma egy lokalizált, krónikus, degeneratív ér betegség, mely az érfal tágulásához vezet [38]. Szinte kizárólag az aortába és az artériákba jellemző. A szimulációk középpontjában a hasi aorta aneurizma és az agyi aneurizmák állnak. A hasi aorta esetén, ha az aneurizma miatt vékony érfal áthatad, a beteg azonnal meghalhat belső vérzés következtében, míg az agyi aneurizma könnyen agyvérzés forrása lehet. Ezek a gyakori halálokok közé tartoznak, ezért is fontos vizsgálatuk. Az aneurizmákkal kapcsolatos számítógépes modellezések elsősorban a kialakulásának hátterét kívánják feltárni. A létrejöttük a véráramlásból származó hatások eredménye, melybe a direkt mechanikai erők és biomechanikai hatások is beletartoznak, ezek vezetnek az érfal degradációjához és szerkezeti átalakulásához [38]. Ezen hatások leginkább az érfal nyírófeszültség eloszlásának segítségével vizsgálhatók. Például a [38] publikációban a carotis artéria kettéágazásánál vizsgálták a nyírófeszültség eloszlását az érfalon, mely egy gyakori hely az aneurizma kialakulására. A modellhez használt geometriai adatokat háromdimenziós rotációs angiográfia képek alapján határozták meg. A modellezés során először kizárólag a folyadék transzport egyenleteit oldották meg, egy rögzített geometrián az alap terhelés megoszlásának megismerése céljából. Ezt követte a keringési rendszerből származó globális paraméterek figyelembe vétele, majd a csúcsot körülvevő áramlás térbeli megoszlásának és lokális tulajdonságainak vizsgálata. Végül egy olyan összetett modellt alkottak meg, mely időfüggő, magában foglalja az érfal elaszticitását, ezáltal térben és időben változó paramétereket nyerve, ráadásul a folyadék - érfal interakciót is figyelembe véve. A szimuláció során nem vették számításba az érfal réteges szerkezetét, és az anyagtulajdonságok lokális változását, valamint az ágak görbületét. Mivel a három ágra illeszthető síkok egymással bezárt szöge átlagosan közel volt a 360° -hoz, így egy síkban lévőknek tekintették őket. A folyadék szempontjából a vért newtoninak, az áramlást laminárisnak tekintették, a bemenet pedig pulzatilis sebesség profilú volt. Utóbbi feltevések, egyszerűsítések gyakoriak az érhálózattal kapcsolatos szimulációknál, hiszen jól közelítik a valóságot, ugyanakkor kisebb lesz a szimuláció számításgénye. Hasonló vizsgálatot mutat be a [39] publikáció, mely keretében szintén az agyi aneurizmákat vizsgálták. Három páciens esetében készítettek felvételeket az aneurizma különböző fázisairól, az orvosi képkalkító eljárással kapott (3 dimension digital subtraction angiography, 3D-DSA) háromdimenziós geometriát alkalmazták a CFD szimulációk során. Itt elsősorban az aneurizma különböző fázisaiban vizsgálták az áramlási viszonyokat, így az érfalat merevnek tekintették. A folyadék tulajdonságait az előzőleg bemutatott szimulációval

megegyező módon adták meg. Egy jobban eltérő, érdekes szimulációs megközelítést mutat be a [40] publikáció. Itt a hasi aorta aneurizma növekedését szimulálták. A cél az volt, hogy megértsék azokat a háttér folyamatokat, mely a hasi aorta aneurizma növekedésében és struktúrális gyengülésében játszanak szerepet. Ez fontos mind diagnosztikai, mind páciens függő műtét tervezési szempontból is. A szimulációhoz egy egészséges hasi aorta háromdimenziós MR képét használták fel kiindulási geometriaként. Meghatározták azt a régiót, ahol az aneurizma létrejöhet. A kezdeti feltételek megadása és az áramlás felírása az előzőekben bemutatottakhoz hasonlóan történt. A szimuláció különlegességét az adja, hogy minden egyes hemodinamikai szimulációs ciklust követően (ami jelen esetben hét szív ciklust jelent) következett egy aorta fal növekedés és struktúrális átalakulás. Ez az elasztin degradáció és a kollagén átalakulás következménye. Az így keletkező új geometriára egy frissített hálózást készítve ismét elvégezték a hemodinamikai szimulációt, a belőle kapott eredmények (nyomás és nyírófeszültség eloszlás az ér falán) felhasználásával újra kiszámították a struktúrális változásokat. Ezt iterálva képet kaptak a hasi aorta aneurizma kialakulásának háttéréről. A szimuláció főbb lépéseit a 2.9. ábra foglalja össze.



2.9. ábra. Hasi aorta aneurizma szimuláció lépéseinek összefoglaló ábrája [40]

Ez egy jó példa az úgynevezett kapcsolt szimulációkra, mely áramlási és mechanikai szimulációt is alkalmaz a probléma megoldására, oly módon, hogy ezek egymásra is hatást gyakorolnak.

Talán még gyakoribb a különböző mértékű, eltérő geometriájú és kialakulását tekintve különböző okokra visszavezethető érszűkületek modellezése az egyes artéria szakaszokon. Ez utal a fontosságára is. Az érszűkület is komoly problémákat okozó betegség, ráadásul

a legtöbb esetben nincs is észrevehető tünete. Ha például a szív koszorúerében történik az érszűkület következtében egy elzáródás, az azonnali halálhoz vezethet. Ugyancsak nagy problémát jelent az érszűkületet okozó plakkok felrepedése, "felrobbanása". Ezek a plakkok mind geometriai, mind érfal tulajdonság beli változásokat okoznak, ez pedig a véráramlás megváltozásához is vezet. Most röviden néhány érszűkület modellezéssel kapcsolatos példa kerül megemlítésre, amely vagy modellezési megközelítés vagy szimulációs kérdésfelvetés szempontjából érdekes. Az eddig bemutatott alapvető szimulációs megközelítések itt is érvényesek, tehát a geometria vagy a valódi egy közelítése, vagy orvosi képpalkotó eszközök segítségével nyert. Az érszűkület szimulációk esetén is gyakoriak a kapcsolt szimulációk. Például a [41]-ben három különböző megközelítéssel készítettek szimulációt egy 45 százalékos érszűkületről. Az első modell tisztán áramlási szempontból vizsgálta a problémát. Itt az érfalat merevnek tekintették, a bemenet szinusz függvénynek megfelelő pulzatilis térfogatáram volt, a vért összenyomhatatlan newtoni folyadéknak tekintették, az áramlást pedig laminárisnak feltételezték. A második megközelítés csupán az érfal mechanikájára koncentrált. A szűkült érfalat összenyomhatatlannak, izotrópnak és lineárisan elasztikusnak feltételezték. A belső nyomást úgy állították be, hogy 5%-os eltérést eredményezzen az ér belső sugarában. Az érfal elmozdulását végeelem módszer segítségével oldották meg. A harmadik megközelítés az előző kettő összekapcsolásából jött létre. Ez két fő szempontból különbözik a kiindulási modellektől: az érfalra pulzatilis belső nyomás hat, mely függ az áramlástól, az áramlás szempontjából pedig nem egy merev, hanem egy elmozdulásra képes fal veszi körül. Ennek kiszámításához az aneurizmák modellezésénél bemutatott kapcsolt szimulációhoz hasonló megoldást alkalmaztak. A három különböző modell elkészítésének köszönhetően jobb képet kaptak arról, hogy az érfal kapacitanciája milyen hatással van az áramlásra (tisztán áramlási és a kapcsolt modell eredményének összevetése), illetve, hogy a pulzatilis áramlás milyen hatást gyakorol a henger alakú falra (tisztán mechanikai és a kapcsolt modell eredményének összevetése). A pulzatilis áramlás vizsgálatával foglalkoztak a [42]-ben, azt vizsgálva, hogy az érszűkület vizsgálatakor az egyszerű harmonikusan pulzáló bemenet (például szinusz függvény szerint) nem ad a valós, fiziológias pulzálásnak megfelelő áramlási képet a szűkület környezetében. Ebben az esetben is lamináris áramlást feltételeztek, összenyomhatatlan, newtoni folyadéknak tekintve a vért. A szűkület mértékét 56%-osnak vették. Hasonló vizsgálatot végeztek a [43]-ban is, itt 75%-osnak véve a szűkületet. Magas fokú (90-95%) koszorúér szűkületekkel foglalkoztak a [44]-ben. A koszorúér szűkület vizsgálata a szívinfarktus szempontjából különösen fontos. Az ilyen nagy fokú szűkületek esetén nagyon könnyen elzáródhat az ér. Ezért az embolizáció vagy a trombus kialakulása felelősek, melyek létejét elősegíti az érfal magas nyírófeszültség értéke. Különböző geometriával rendelkező magas fokú szűkületekre végezték el a szimulációt, az előzőekkel megegyező feltevésekkel az áramlás és a vér szempontjából. Az eredmények valóban azt mutatták, hogy ilyen fokú szűkületnél jelentős mértékben nő a nyírófeszültség, illetve, hogy ez még

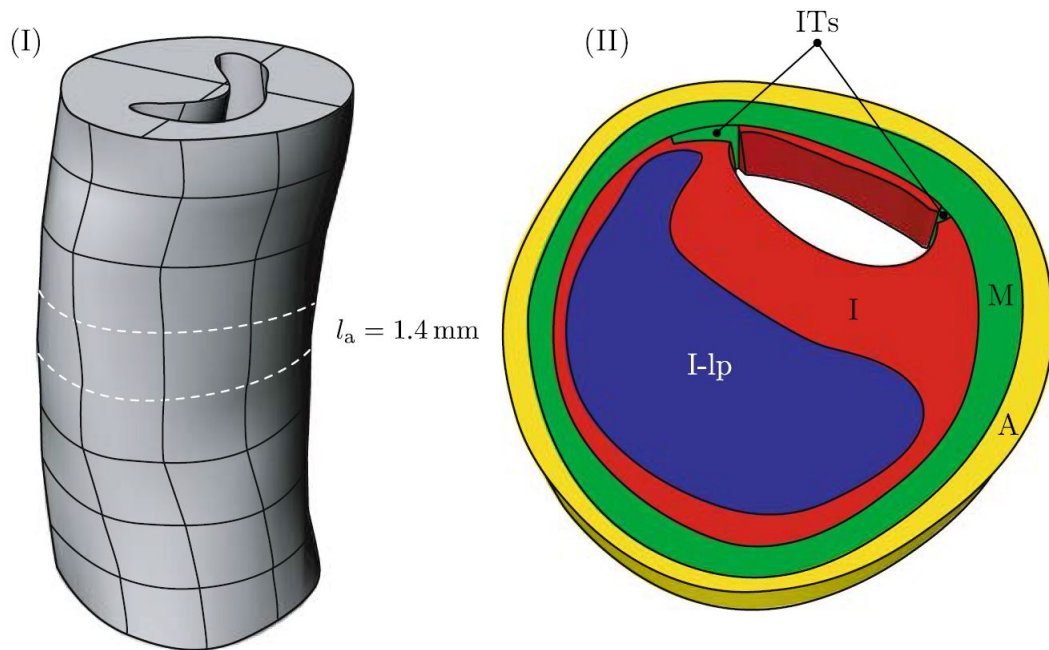
inkább igaz egyenetlen falú szűkületek esetében. Végül még egy érdekes vizsgálatot említenék meg, ahol laminárisnak tekintették az áramlást, a [45]-ben elvékonyodó artériákban vizsgálták az érszűkületet, pulzáló bemenetet adva a modellnek.

Az érszűkületek vizsgálata esetén sok esetben nem megfelelő közelítés, ha az áramlást laminárisnak tekintjük. Ilyen esetekben turbulens áramlást kell feltételeznünk. Az alábbiakban egy-két turbulens áramlást feltételező érszűkület modell kerül említésre. A [46]-ban különböző mértékű (30, 50 és 70%-os) szűkületeket vizsgáltak, igyekezve úgy paraméterezni a modellt, hogy az a valós fiziológiai körülményekhez közel essen. Az áramlás modellezéséhez alacsony Reynolds-számú $k-\omega$ modellt alkalmaztak, ahol k a turbulens kinetikus energia, ω pedig a specifikus disszipációs ráta. Az érfalat homogénnek, izotrópnak és közel összenyomhatatlannak tekintették, lineárisan elasztikus anyagmodellt alkalmazva. Megvizsgálták, hogy érdemes-e turbulens áramlást feltételezni. A szimulációt lamináris áramlásra is lefuttatva azt kapták, hogy a 30%-os szűkület esetén az eredmények megegyeznek, ellenben nagyobb arányúra már eltérések mutatkoznak, a leszálló ágban a turbulens feltételezésű modell közelebb áll a fiziológiailag valós képhez, így szükséges a turbulencia bevezetése. Ezzel bizonyos szempontból szoros összefüggésben áll a [47]-ben folytatott vizsgálat. Itt a különböző gyakran használt turbulens modellekre ($k-\omega$ modell és a különböző $k-\epsilon$ modellek) futtatták le ugyanazt az érszűkületi szimulációt. Az eredmények alapján elmondható, hogy az alacsony Reynolds-számú $k-\omega$ modell közelíti a legjobban a valóságot. Utolsó ilyen jellegű példaként a [48]-ban a koszorúér szűkület geometriáját valódi plakkk morfológia segítségével vizsgálták, melyet intravaszkuláris ultrahang képalkotás segítségével rögzítettek. A valós morfológiának köszönhetően sokkal realisabb képet kaptak az áramlási jellemzőkről. Az előbb leírtakkal ellentétben azonban $k-\epsilon$ modellt alkalmaztak a turbulens áramlás szimulációjához.

A betegségek után következzen néhány szimulációs példa az erek gyógyítására alkalmazott graftokkal és stentekkel kapcsolatban. Graftokat alkalmaznak például érszűkületek áthidalására. Ezek az áthidaló szakaszok származhatnak a testből vett más érszakaszból (általában vénából, ritkábban artériából), bizonyos esetekben alkalmazható állati eredetű érszakasz, vagy mesterséges módon előállított. Utóbbi esetén például érdemes a mérnöki tervezés során szimulálni, hogy az elkészített mesterséges érszakasz bírja-e a rá ható pulzatis, magas belső nyomást. A graftokkal kapcsolatban nagyon fontos, hogy milyen módon változtatják meg az áramlási viszonyokat az adott területen, illetve, hogy a faluk vagy a rögzítést megvalósító varrat milyen mechanikai hatásoknak van kitéve, ezeknek van-e élettani rizikója. Épp ezért műtét tervezési szempontból igen fontos a modellezésük. Erre példa a [49]-ben végzett graft szimuláció, melyben különböző bypass graft megoldásokat modelleztek kapcsolt szimuláció segítségével, azaz az áramlási viszonyok mellett a mechanikai viselkedést is modellezték.

A stentek érszűkületek kitágítására szolgálnak. Szimulációjuk több szempontból is fontos. Egyrészt tervezési szempontból, olyan stenteket kell készíteni, melyek tartósan

képesek ellenállni az érfalban őket érő mechanikai hatásoknak [50]. Ez szimulációk segítségével jól közelíthető, ezáltal egy költséghatékony és relatív gyors tervezést biztosítva a mérnökök számára. Másrészt fontos az is, hogy ne váljanak újabb betegségek kialakulásának okozójává, például gyulladás, vagy újabb szűkület, esetleg trombus kialakulásának kiindulópontjaivá. Az [51]-ben a stent beültetésének technikáját modellezték. A szimuláció mechanikai volt, az áramlást nem vették számításba. A stentek beültetéséhez ballon katétert szoktak alkalmazni. Ebben a vizsgálatban ezt a beültetési technikát próbálták szimulálni, három különböző geometriájú stent segítségével. MR képből rekonstruálták a háromdimenziós szűkült emberi csípő artériát. Az érfalat négy különböző anyagtulajdonságú rétegre osztották: adventitia, media, intima és a lipid plak, melyet a 2.10. ábra szemléltet. Az artéria szöveteit anizotrópnak, heterogénnek, nagy mértékben deformál-

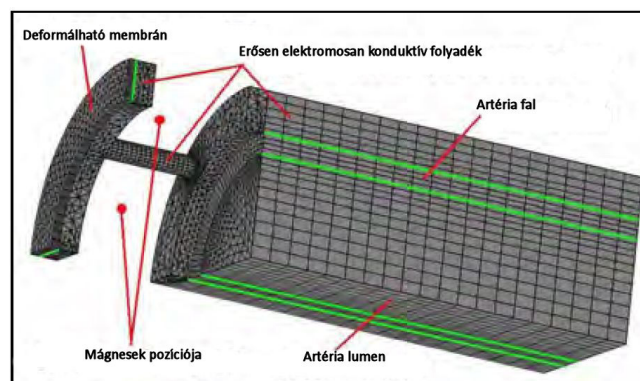


2.10. ábra. Az (I) kép a rekonstruált szűkült emberi csípő artéria háromdimenziós képe, a (II) kép a modellezett érfal rétegei: A - adventitia, M - media, I - intima, I-lp a lipid plak és a mediával egyező anyagtulajdonságú ITs - "kezdeti hasadékok" [51]

hatónak, közel összenyomhatatlannak és pszeudo-elasztikus tulajdonságúnak vették. A stent rozsdamentes acél anyagtulajdonságú. A ballon katétert hengeres szerkezetűnek vették, növekvő belső nyomással, ennek megfelelően folyamatosan növekvő átmérővel. A ballonra kétféle anyagfeltevés érvényesül: tengely irányban folyamatosan kemény tulajdonságú, míg kerületi irányba kezdetben puha, majd egy küszöb belső nyomást elérve merev tulajdonságokat mutat. A szimuláció során numerikus módszerek segítségével írták le a három komponens interakcióját. A szimuláció négy lépésből állt, melyet mindhárom stentre elvégeztek: először a szűkült érfalra ható átlagos artériás nyomással vizsgálták a

falban lévő feszültség eloszlást, majd a ballonnal való tágítással stent nélkül, majd stenttel, végül a behelyezett stenttel ismét az átlagos artériás nyomással terhelve. A stent hatását az áramlási viszonyokra az [52]-ben vizsgálták. Itt kiindulásként karotiszba ültetett stentet vettek alapul a szimulációhoz, ellenben a szimuláció során a stentet csak mint más anyagtulajdonsággal rendelkező érszakaszt tekintették, külön geometriát és az érfal-stent interakciókat figyelmen kívül hagyva. A vizsgálat arra irányult, hogy megállapítsák, hogy a beültetett stentnek köszönhetően visszaáll a szűkület nélküli, egészséges sebességprofil, illetve, hogy mitől lehetséges, hogy bizonyos esetekben a beültetést követően még nagyobb sebesség is mérhető, mint a egészséges esetben (az érszakasz kapacitanciájával hozható összefüggésbe).

Egy többszörösen összetett szimulációt mutat be az [53], melyben egy energia nyerő rendszer működését vizsgálták szimuláció segítségével. Ez a rendszer energiát venne fel a vérnyomás pulzáló változásából, melyet az artéria fal deformációja révén valósítana meg az elektromágneses hidrodinamika alapfeltevéseinek felhasználásával. Ehhez egy erősen elektromosan konduktív folyadékot alkalmaznának, melyet az artéria fal nyomás hatására történő deformációja hajtana. Egy folyamatosan fenntartott mágneses tér révén ez a folyadékmozgás az elektromágneses hidrodinamika elvei szerint elektromos energiát hoz létre. A cél ezzel, hogy az emberbe ültetett elektromos orvosi eszközök (például pacemaker) energiaellátása megoldott legyen, ne legyen szükség külső tápellátásból származó töltésre, vagy műtétekre a lemerült eszköz cseréjéhez. Ez egy jó példa egy ötlet megvalósíthatóságának szimulációjához. Az elképzelt geometriát a 2.11. ábra szemlélteti. Az eddig bemutatott kapcsolt szimulációkhoz képest annyival több ez a modell, hogy az



2.11. ábra. A generátor geometriája [53]

áramlás és az érfal mechanika mellett az elektromágneses terek szimulációjára is szükség van. Az eredmények alapján az eszköz tényleges megvalósítása előtt még sok tervezésre van szükség, ugyanis az ilyen módon nyerhető energiamennyiség nagyon kicsi, ráadásul az eszköz drasztikusan csökkenti az érfal maximális radiális deformációját, mely fiziológiai szempontból kockázatos.

A mechanikai szimulációk az orvosi gyakorlatban és oktatásban is alkalmazott műtéti szimulációk terén elterjedt, melyek nagyrészt lágyszövetként modellezik a belső szerveket. Ezek elsődleges célja az oktatás és a műtétek megtervezése, viszont sok olyan aspektus is előkerül, mely a fiziológiás működés leírása szempontjából is fontos. Itt előtérbe kerül a valós idejű megjelenítés, fizikai szimuláció kérdésköre is, melyet manapság egyre inkább sokprocesszoros rendszerekkel, leginkább videokártyák (GPU) általános célú felhasználásával igyekeznek megvalósítani. Az alábbiakban erre hozok néhány példát, elsősorban a mechanikai szimulációk megvalósítási lehetőségei szempontjából. A műtéti szimulációk során a legfontosabb az ütközések modellezése, azaz, hogy milyen deformáció alakul ki, amikor egy virtuális szövethez, belső szervhez hozzáérünk a virtuális eszközökkel (például virtuális szike). Illetve az is fontos, hogy a szikével elvágva egy testet, annak hogyan változik a struktúrája, a vágást követően a mechanikai tulajdonságai [54, 55]. Ezeknek a szimulációknak egyik hátránya, hogy a legtöbb esetben csak felszíni deformációt számolnak megfelelő matematikai modellekkel felírva, azaz a test belül üres. Ennek egyik oka a szimuláció gyorsítása, hiszen a műtét modellezése valós időben kell, hogy történjen. Ezért ezek a deformációk csak közelítik a valóságot, nem törekszenek a nagyfokú pontosságra. Ez esetben nincs is szükség többre, hiszen ez is nagy segítséget jelenthet a műtéti gyakorlat megszerzésében. Ugyanakkor a számítástechnika fejlődésének, a számítógépek teljesítmény növekedésének köszönhetően már vannak olyan szimulációk, melyek több réteget is modelleznek egy lágyszövetben, ezzel még inkább közelítve a valóságot [56]. A hálózás segítségével nyert pontok közötti kapcsolatot többféle modell segítségével is fel lehet írni. Az egyik gyakran alkalmazott módszer az úgynevezett tömeg-rugó-csillapítás (mass-spring-damper) modell [57], mely talán egyszerűbben megérthető, könnyebben elképzelhető más komplex felírási módokkal szemben. Egy érdekes mechanikai megközelítésű érfal szimulációt mutat be a [58], mely nemlineáris tömeg-rugó modellt alkalmaz például érfal szimulációhoz. A modell különlegessége, hogy két- és háromdimenziós hibridnek tekinthető. A számítási igény csökkentése érdekében, kihasználva a modellezni kívánt terület geometriai adottságait, egy deformálható középvonalból és egy felszín rekonstrukcióból áll. A felszínen egy tömegpont hat másikkal áll kapcsolatban, mely kapcsolatokat a rugók írják le. A kezdeti pozícióba történő visszatérés érdekében fix pozíciókat határoztak meg, azaz minden tömegponthoz hozzá van rendelve a saját kezdeti pozíciója. Az ettől való elmozdulás szintén egy rugó segítségével van leírva, ezzel biztosítva, hogy a rendszer mindig a kezdeti állapotba való visszatérés irányába igyekezen változni. A középvonal is pontokra osztott, köztük a kapcsolatot nemlineáris rugók írják le. A nemlinearitás a Duffing egyenletből származik. A középvonal változásához igazodnak a felszíni pontok. A felszíni pontok kirajzolását M-Rep módszer segítségével valósították meg. A szimuláció virtuális műtéti szimulációs célra készült, ezért a gyorsaság fontos szempont volt, ennek ellenére egy relatív pontos modellt kaptak a nemlineáris felírásnak köszönhetően. Ellenben sok korlátja van ennek a megközelítésnek, ugyanis az

érfal működése ilyen módon nem modellezhető vele, nagyobb átalakítások szükségesek például a pulzatis belső nyomás beépítéséhez.

A fentiekből látható, hogy rengeteg modellezési megközelítés létezik a kardiovaszkuláris rendszerrel és az orvosi gyakorlattal kapcsolatban. Ugyanakkor ezek elsősorban valamely betegség modellezésével vagy műtétek valós idejű szimulálásával foglalkoznak. Az irodalomkutatás során nem találtam olyan publikációkat, melyek egy kardiovaszkuláris mérési elv működésével foglalkoztak volna, a méréseket sokkal inkább a megalkotott modell validálására alkalmazták. A pulzusdiagnosztikával kapcsolatban sincsenek számítógépes modellezési megközelítésről szóló publikációk. A megfelelő alfejezetben már említésre került, hogy csak a közelmúltban kezdtek el komolyabban foglalkozni a pulzusdiagnosztika háttérének kvantitatív leírásával, modellezésével.

3. fejezet

Tervezés

Az elméleti háttér összefoglalása során előkerült fontos megoldatlan probléma a pulzusdiagnosztika háttérének, a pulzusdiagnosztikai méréseknek pontos, kvantitatív leírása, modellezése. A különböző szervek kóros állapotai, az ér falának biofizikai tulajdonságai, a különböző pontokban történő szimultán mérés különböző mélységekben, hogyan befolyásolják a kitapintható pulzus karakterisztikát még nincs részletesen vizsgálva, feltárva, leírva. Ezzel szoros kapcsolatban, az alkalmazott szenzor segítségével hogyan közelíthető meg leginkább az emberi tapintásérzet, hogyan írható le kvantitatív módon a TKP által meghatározott pulzus görbék, ezek mely betegségekhez kapcsolódnak, miért pont egy adott típusú pulzus görbe tartozik egy adott jelhez szintén részletes vizsgálatra szorul. Ezek mind olyan kérdések, mellyel, mint ahogy az előző fejezetben említésre került, csak a közelmúltban kerültek komolyabban a vizsgálat középpontjába. Nagyon komplex, szimulációs szempontból nehezen megközelíthető kérdések ezek, melyek azonban nagyon fontosak az automatizált pulzusdiagnosztika megvalósítása szempontjából. Ezek megválaszolása nagyban segítheti egy ilyen célra készülő rendszer fejlesztését, és a betegség - jel karakterisztika kapcsolat révén elősegítheti a pontosabb diagnózis felállítását is. A dolgozat kísérletet tesz egy pulzusdiagnosztikai mérés modellezésére alkalmazható szimulációs környezet kialakítására, melynek tervezési menetét jelen fejezet mutatja be részletesen.

3.1. Alapok

A következőkben a Matlab program segítségével megkezdett szimuláció alapjai kerülnek bemutatásra. Az ilyen módon elkészített szimulációs alapok célja a különböző multifizikai szimulációs programok működésének megértése, egy biológiai struktúra mérnöki leírásának közelebbről történő megtapasztalása, valamint egy probléma specifikus, ezáltal problémára optimalizálható megvalósítás elkészítése volt. Utóbbi azért hasznos, mert a különböző modellező, szimulációs programok komplexebb problémák esetén megležitostosan számítás és erőforrás igényesek. Ezen programok használata közben, főleg háromdimenziós feladatok esetén, gyakran előkerülő probléma az óriási memóriaigényük, mely

következtében sok esetben csak a szuperszámítógépeken futtathatók. Erre jelenthet megoldást egy adott feladatra specifikusan optimalizált szimulációs környezet.

A szimuláció végeselem modellezési eljárásan alapul, ami azt jelenti, hogy az adott érfal szakaszt tömegpontokra bontjuk. A tömegpontok közötti kapcsolat adja meg a modellezni kívánt struktúra anyagának tulajdonságait. Itt több anyagmodell közül is lehet választani, jelen dolgozatban az elemek közötti kapcsolatokat a '*mass-spring-damper*' modell adja, mely mint neve is mutatja csillapított rugók segítségével írja le a tömegpontok közötti interakciókat. Ez a megközelítés általánosnak vehető az anyagtudományok világában, mivel könnyebben elképzelhető, megérthető, mint sok bonyolultabb anyagmodell, ugyanakkor segítségével jól közelíthetők az anyag tulajdonságai. A modellt a következő másodrendű differenciálegyenlet írja le:

$$m * \ddot{x} = -k * x + c * \dot{x}, \quad (3.1)$$

ahol m az egyes rácspontok tömege, k a rugó merevség, míg c a csillapítás mértéke. Ennek a differenciál egyenletrendszernek a megoldása numerikus közelítő módszer segítségével történik. Jelen szimulációban az alkalmazott eljárás a Verlet-féle integrációs módszer, melyet az alábbi egyenlet ír le:

$$x(t+h) = 2 * x(t) - x(t-h) + \frac{1}{2} * \ddot{x}(t) * h^2 + O(h^4), \quad (3.2)$$

ahol h az időbeli lépésköz. Minél kisebb h értéke, annál kisebb a hiba, ellenben annál hosszabb ideig tart ugyanazon időszakasz szimulációja. Előnye, hogy stabil módszer és relatív gyors [59]. Hátránya viszont, hogy explicit megoldó, melynél a hiba gyorsan nő nagyobb lépésköze.

Az első megközelítés kétdimenzióban vizsgálta volna az érfal keresztmetszeti viselkedését a belső pulzáló nyomás hatására. Ezzel a megközelítéssel több probléma is adódott. A legsúlyosabb a modell paraméterezése. Nem álltak rendelkezésre olyan adatok, melyek biológiailag relevánssá tehetnék volna a modellt. A másik súlyos probléma a futásidő volt. Ez abból fakadt, hogy a releváns megvalósítás próbái közben a nagyon alacsony tömeg értékek, valamint a nagy belső nyomás (10 kPa nagyságrend) miatt erősen vissza kellett venni az időlépésközt. Ez pedig a teljesen soros megvalósítás esetén azt eredményezte, hogy egy szív ciklus (körülbelül egy másodperc) szimulációja napokig tartott volna. Ráadásul ez a probléma erősen összefügg a tömegpontok számával is, így ezzel a megközelítéssel reménytelen lett volna a háromdimenzióba történő kiterjesztés, mivel az nagy mértékben növeli a szükséges tömegpontok számát. Ezért szükség volt egy olyan megoldásra, amely jelentős mértékben gyorsít a számításban. Mivel egy-egy tömegpontra egy cikluson - időpillanaton - belül csak az adott pillanat stacionárius állapota hat, ezért a tömegpontok mentén párhuzamosítható a probléma. A párhuzamosítást grafikus kártya segítségével, az NVIDIA CUDA felhasználásával, Matlab-ban kíséreltem meg. A grafikus kártyákon elhelyezkedő általános célú processzorok segítségével az utóbbi időben egyre

népszerűbbé vált különböző matematikai, fizikai, kémiai problémák megoldásának párhuzamos megvalósítása. A párhuzamos architektúrákra történő programozást összefoglaló néven SIMD (Single Instruction on Multiple Data) programozásnak nevezzük, mely össze is foglalja a lényegét: egyetlen utasítást hajtunk végre egyszerre több adatelemen. Ez úgy valósul meg, hogy egy feldolgozó egységhez (processzorhoz) több utasítás végrehajtási szál csatlakozik (sokkal több szál van, mint processzor). Ezen szálak mindegyike ugyanazt az utasítást hajtja végre más-más adaton. A párhuzamos programozáshoz szükség van egy úgynevezett *host*-ra, mely az utasításokat kiadja, ez a számítógép esetében a CPU, és egy *device*-ra, amely az utasítások végrehajtását, a számítást végzi, ami jelen esetben a GPU. A *host* oldalon kell beállítani, hogy a GPU esetében mennyi szálát szeretnénk felhasználni, mennyi számítási egységet (magot), és a memóriakezeléssel kapcsolatos beállításokat. A GPU programozás esetében a memóriakezelés kulcskérdés, nagyban befolyásolja az adott kód futásidejét. A memóriatípusok GPU-n: globális memória, lokális memória és privát memória. Ebben a sorrendben csökken az elérési idejük, ugyanakkor a méretük is. A GPU memóriájára való feltöltés a *host* memóriájából történik, a számítás befejezését követően pedig ide tölthető le az eredmény. Fontos megjegyezni, hogy ez a feltöltés/letöltés a két memória között egy lassabb folyamat, illetve, hogy számítás közben nem érhető el adat a két memória között. A GPU úgynevezett kernel függvényeket képes futtatni, melyek alapvető felépítése megegyezik a C++-ból ismert függvényekével. Ezt a kernel függvényt hajtja végre minden egyes szál. A programozás során a memóriakezelés mellett figyelni kell a szinkronizációra, ugyanis a szálak nem minden esetben teljesen pontosan egyező sebességgel hajtják végre a feladatot (itt a ns-os eltérések is jelentősek), így amennyiben egy adattagon több szál is dolgozik, akkor előfordulhat, hogy azelőtt történik egy írási folyamat egy elemen, mielőtt annak szükséges értékét kiolvasta volna egy másik szál. Erre a szinkronizációra van beépített függvény, csak a megfelelő módon történő alkalmazására kell figyelni.

Ahogy az az első fejezet modellezéssel kapcsolatos részében előkerült, végeelem modellezés során fontos az adott geometriáról készített hálózás. Ez a háló jelen szimuláció esetében a Comsol segítségével készült el, onnan lett beolvasva. A kétdimenziós esetben háromszög alapú *mesh*, a háromdimenziósnál a felszínen háromszög alapú, a térbeli elemek között tetraéderes hálózás valósult meg. A beolvasás során a három dimenziós esetben azonban felmerült egy komoly probléma, nevezetesen a megvalósított érfal belső falát alkotó elemek közötti kapcsolatok. A szimuláció során szükség van a belső felszín kiszámítására, mely a belső felületet alkotó háromszögek segítségével történik (ezen számítás pontos módszere lejjebb lesz olvasható). A problémát az okozta, hogy a hálózás alapján a felszíni szomszédok esetében olyan pontok között is volt kapcsolat, mely között volt másik felszíni pont is, ezzel létrehozva a felszín számítása szempontjából felesleges plusz háromszögeket. Ezen fals háromszögek nagy része megegyezett abba, hogy tompaszögűek voltak, míg a valódi felszíni háromszögek mind hegyesszögűek. Azonban plusz

szűrésre is szükség volt a hengerpalást alján és tetején, ahol néhány hegyesszögű háromszög is adódott, mely bizonyos esetekben manuálisan történt.

A háromdimenziós modell esetében fontos szempont volt a valóság közeli paraméterértékek beállítása, azaz az egyes pontokhoz tartozó rugóállandó, csillapítás érték és tömeg megadása. A megközelítés lineáris, ellenben figyelembe veszi a kialakított hálózás szerkezetét. A tömegpontok esetében a következő módszer segítségével került megállapításra a megfelelő érték [60]:

$$m_i = \frac{1}{4} \sum_{t \in \Omega_i} \rho_t V(t), \quad (3.3)$$

ahol m_i az i -edik tömegpont tömege, Ω_i az i -edik tömegponthoz tartozó tetraéderek halmaza, ρ_t és $V(t)$, pedig a t tetraéder sűrűsége és térfogata. A tetraéder térfogatot a Heron-formula típusú tetraéder térfogat számítási módszer segítségével számoltam ki. Jelentős probléma a "*mass-spring-damper*" modell esetén a rugóállandó és a csillapítás meghatározása az egyes rugók esetén. Ilyen jellegű adatokat az érfallal kapcsolatban nem is lehet az irodalomban fellelni. Erre nyújtott megoldást a Young modulust és a tetraéder oldalhosszát - ami ugyebár egy rugó leírására szolgál - felhasználó összefüggés, mellyel meghatározható a két tömegpont kapcsolatát felíró rugóállandó értéke a következő módon [60]:

$$k_{ij} = \sum_{t \in \Omega_{ij}} \frac{2\sqrt{2}}{25} l_t E, \quad (3.4)$$

ahol k_{ij} az i -edik és j -edik tömegpontot összekötő rugó koefficiense, Ω_{ij} az i -edik és j -edik tömegpontok által meghatározott szakaszt tartalmazó tetraéderek halmaza, E a Young modulus és l_t egy feltételezett élhossz, melyet a következő képlet ír le:

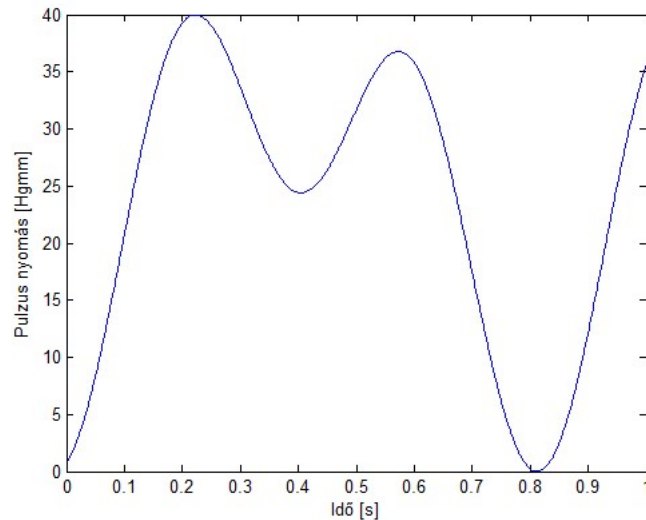
$$l_t = (V(t) * \frac{12}{\sqrt{2}})^{\frac{1}{3}}. \quad (3.5)$$

A csillapítás esetében egyelőre a tömegből és az átlagos rugóállandóból számítható kritikus csillapítási értéket tartalmazza a modell ($c = 2 * \sqrt{k * m}$).

Szükség van egy bemeneti jelre is az artériaszakasz működésének vizsgálatára. Ez jelen szimuláció esetében a belső falra ható nyomás értéke, melyet egyelőre egy szinusz függvények segítségével előállított pulzus jel közelítő képlet ír le, a [24]-ban leírtak felhasználásával:

$$p(n) = A * (\sin(2 * \pi * 0.2 * n * 6) + \sin(2 * \pi * 0.4 * n * 6)), \quad (3.6)$$

ahol A a kívánt amplitúdójú jel előállításáért felelős, n pedig az adott időpillanat. Az így generált pulzus jel frekvenciája 1,2 Hz, ami körülbelül egy 72-es pulzusnak felel meg. Leginkább egy *DUOWave*-re hasonlít, azonban az elsődleges szempont a pulzáló tulajdonság megléte volt a jel előállításánál. Ez a jel látható a 3.1. ábrán. Később valós mért adatok interpolációjának segítségével lesz előállítva a bemeneti jel, azonban a fejlesztés során



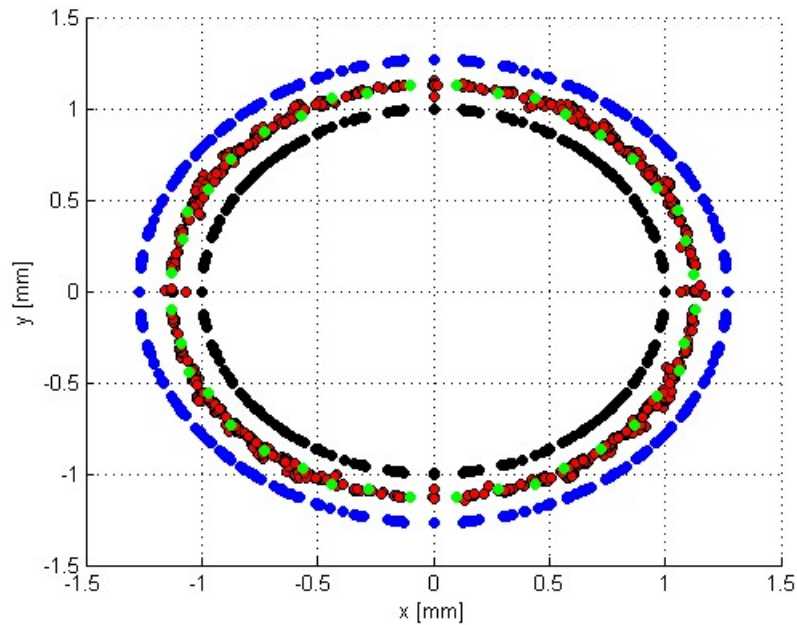
3.1. ábra. A bemeneti pulzus nyomás karakterisztikája

ez a generált jel jobban láthatóvá teszi a modell működését, könnyebben ellenőrizhető a várt viselkedés megléte. A pulzusnyomás előtt van egy preload fázis, mely során egy másodperc alatt fokozatosan eléri a belső nyomás a diasztolés nyomás értékét (lineárisan növelve). Ez a bemeneti jel szempontjából azt jelenti, hogy az első egy másodpercben a pulzusnyomás értéke nulla.

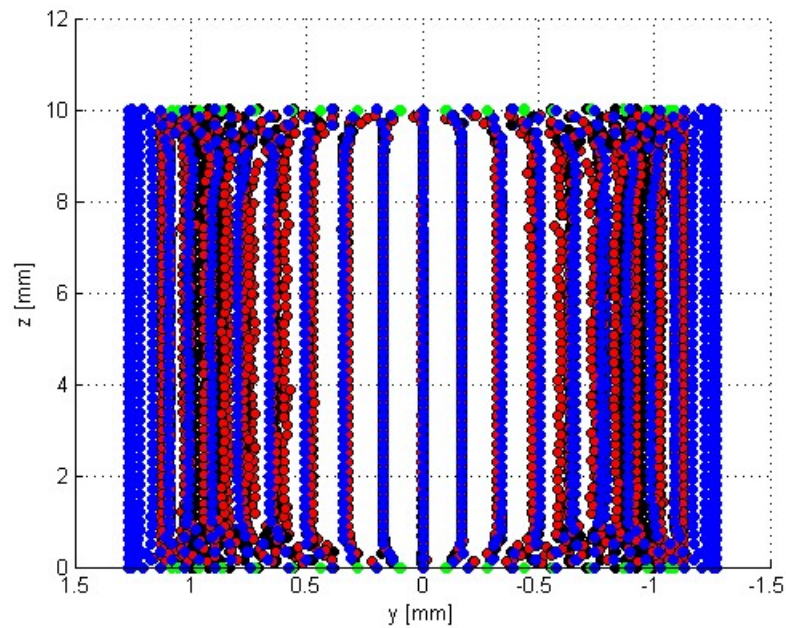
A pulzusdiagnosztikai mérés közelítő modellezése érdekében a modellbe beépítésre került egy gömbkupola (a szenzort modellezi), amellyel elnyomható az érfal, valamint egy sík felület, mely a csontot reprezentálja. A mérési elv a TDK munkám során alkalmazott háromdimenziós tapintószenzor alapján kerül modellezésre. Ez egy félgömb alakú szenzor, mely a felszínére ható erővektort képes mérni. Ennek a segítségével igyekszünk megvalósítani egy pulzusdiagnosztikai eszközt. A mérés során a radiális artéria fölé helyezzük ezt a szenzort, majd megfelelő erővel rögzítjük, mely különböző mértékben szoríthatja el a radiális artériát. Az így felépített modell segítségével vizsgálható lenne, hogy a radiális artérián futó nyomáshullám a szenzor mely pontjában hat a legnagyobb erővel, ami a háromdimenziós erővektor irányát befolyásolja. Később bevezetésre kerülhetne a szenzor mérési elve is, mely a kupola deformációján alapszik. Ez segítheti a helyes felhelyezés megtervezését, a szenzor - érfal kapcsolat egy kvantitatív leírása révén pedig pontosabb képet adhat arról, hogy a mérhető jel hogy viszonyul az érfalban megjelenő pulzus hullámhoz, illetve, hogy az érfal különböző állapotaiban, például merevebb érfal esetén, milyen változások következnek be a mért jelben.

3.2. A megvalósított szimulációs környezet

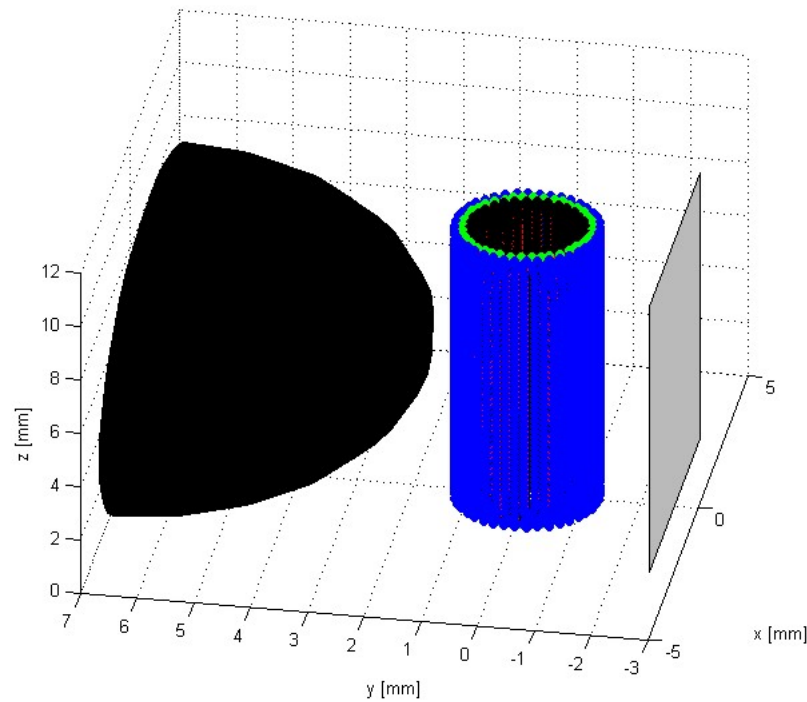
A megvalósított háromdimenziós radiális artéria szakaszt a 3.2. ábra mutatja felülről, a 3.3. ábra oldalsó nézetből és a 3.4. ábra a pulzusdiagnosztikai mérés modellezésére szolgáló megvalósítást oldalról. A belső átmérő 2 mm, míg a falvastagság 0,27 mm.



3.2. ábra. Az elkészített modell felülnézetből



3.3. ábra. Az elkészített modell oldalról



3.4. ábra. A pulzusdiagnosztikai mérés modellezésének kialakítása (fekete félgömb reprezentálja a szenzort, a szürke sík a csontot)

A modellezett szegmens hossza 10 mm. Így a hálózást követően a tömegpontok száma 7031. A rugók nyugalmi hossza a kezdeti hosszuként van beállítva. A diasztolés nyomás 80 Hgmm, a szisztolés 120 Hgmm, így a pulzusnyomás értéke 40 Hgmm. Az artéria sűrűségét 960 kg/m^3 -nek, az elastikus modulusát $3 \cdot 10^6 \text{ Pa}$ -nak választottam.

A Matlab-ban készült kód szolgál *host* kódként. Ebben történik az adatok GPU memóriájára történő feltöltése, illetve a kernel függvények paramétereinek beállítása, azok elindítása. A beállított paraméterek közé tartozik, hogy egy-egy kernel függvény hány magot, illetve mennyi szálat használhat fel. A program fejlesztéséhez egy NVIDIA GeForce GTX 660 szolgált, melynél egy-egy maghoz 1024 szál tartozik, így ezen paraméterek beállítása ehhez lett igazítva. A megvalósítás röviden a következő kernel függvényekből áll:

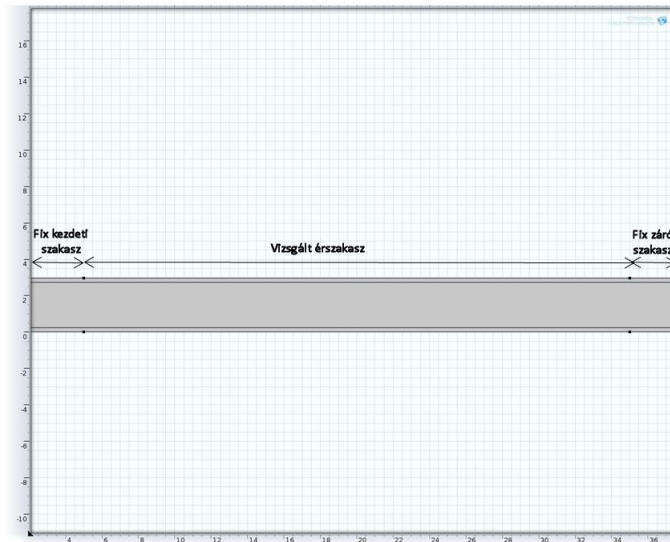
- **Tömegpontok sebességének kiszámítása:** A három dimenziós vektor elemeire külön-külön lefuttatott kernel. Előző és jelenlegi koordináták különbsége leosztva az időlépésközzel adja az értékét.
- **Rugóerő kiszámítása:** Szükséges a szomszédos pontoktól vett távolság és a két pont közti irányvektor, melyek segítségével már számítható a rugóerő ($F = -k \cdot (r - l_0)$ képletet alapul véve). A háromdimenziós koordinátavektor mindhárom elemére szükség van, így a teljes koordináta mátrix a bemenete.

- **A belső felszín alkotó háromszögek területének kiszámítása:** Itt egy-egy háromszögre párhuzamos a futás. A számításhoz a Heron-képlet került felhasználásra.
- **A belső felszín kiszámítása:** A belső háromszögek felszíneinek összege adja. Nem triviálisan párhuzamosítható probléma. A megoldáshoz szükség van a korábban említett szinkronizációra. Egy redukciós eljárás alkalmazásával például egy nyolc tagból álló összegzés, ami soros megvalósítással hét lépésben valósítható meg, a párhuzamosítás segítségével három lépésre redukálható. Minél több tagból áll az összeg, annál nagyobb a gyorsítás mértéke a soroshoz képest. Itt megjegyzendő, hogy nagyon nagy pontszám esetén a párhuzamos feldolgozás is lassul, mivel ezen számítás végzése során csak egy mag használható (a lokális memória elérése okán), de ebben az esetben is jelentősen gyorsabb lesz a soros kódnál. Illetve léteznek olyan megoldások, trükkök, melyekkel nagyobb pontszám esetén is gyorsítható a párhuzamosított megoldás, de erre jelen esetben nem volt szükség.
- **Belső háromszögek középpontjainak kiszámítása:** A háromszöget alkotó pontok koordinátáinak átlagából kapható, a háromszögek szerint párhuzamosítható.
- **Az egyes háromszögek síkjainak normálvektora**
- **Belső nyomás kiszámítása:** A belső nyomás értékét a generált pulzus jel adja, irányát pedig az adott tömegpontot tartalmazó belső felszíni háromszögek normálvektorainak átlaga (előző kernel által kiszámított). Ez egy számításigényes megoldás, azonban az ilyen módon megvalósított nyomásirány pontosabb becslést adhat. Alapesetben lehetne egyszerűen sugárirányú, azonban például a mérés szimulációja során, amikor az érfal geometriája jelentősen megváltozik, ez egy rossz közelítést adna.
- **Külső nyomóerő kiszámítása:** A pulzusdiagnosztikai mérés modellezésének megvalósításához szükséges. Kiszámítja, hogy a szenzor milyen erővel hat a külső felszíni pontokra.
- **Csontból származó erőhatás:** Szintén a pulzusdiagnosztikai mérés modellezésének megvalósítására szolgál. Ha a szenzorral történő nyomás hatására modellezett érfal szakasz rányomódik a csontot reprezentáló síkra, akkor egy ellenirányú tartóerőt fejt ki.
- **Gyorsulások kiszámítása:** A fenti kernelek által kiszámított erők összegzése és a tömeggel való leosztása. A Verlet integrálhoz szükséges a kiszámítása.
- **Verlet integrál:** A numerikus módszer képlete alapján a három dimenzió minden egyes koordinátájára külön-külön kiszámítja a következő állapotát, helyzetét.

Ezen függvények futnak le az időlépés szerinti soros iteráció során. Egy ciklus futásideje átlagosan 0.09 másodperc, amennyiben nem történik kirajzolás, és 0.35 másodperc, ha történik. A kirajzolás két szempontból lassít: szükség van a koordináta adatok letöltésére a GPU memóriájából, valamint az így nyert adatok segítségével frissíteni kell a kirajzolt ábrát. Ez pontszám függően lassít, így a folyamatos kirajzolás kerülendő. A fejlesztés során nehézséget jelentett a kernel függvények helyességének ellenőrzése, ugyanis azáltal, hogy a GPU memóriájából a kernel függvények futása alatt nem nyerhető ki az információ, nehéz volt eldönteni, hogy az eredmények helyesek-e. Ezért a szimuláció paraméterezése olyan értékekkel történt, melynél ez az ellenőrzés valamivel könnyebb volt. Így csak a fejlesztés vége felé tértem át a biológiailag releváns paraméterértékekre. Itt adódott a probléma, hogy egy-egy tömegpont tömege nagyon kicsinek adódott, ugyanakkor a nagy belső nyomás miatt nagy erők hatottak rá. Ennek következményeként, egy tízezred másodperces időlépésköz során olyan nagy erőértékek keletkeztek, hogy a numerikus közelítés hibája révén a modell felrobbant. Ennek megoldásaként az időlépésköz csökkentésére volt szükség, melyet radikálisan kis értékre, kisebb, mint 10^{-8} másodperc-re kellene állítani, ahhoz, hogy a numerikus közelítés hibája ne robbantsa fel a modellt. Ez matematikai és programozási eszközök segítségével valószínűleg növelhető, de jelen dolgozat kereteiben még nem sikerült megoldást találni rá. Így viszont lehetetlenné vált a biológiailag releváns paraméterezésű szimuláció vizsgálata a rendkívül hosszú futásidő miatt.

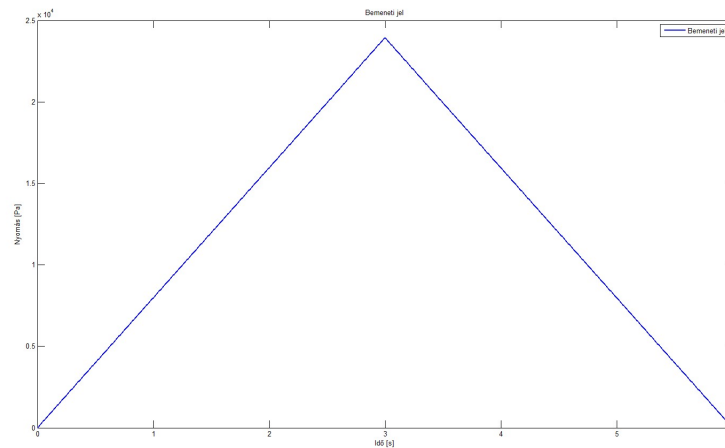
3.3. Radiális artéria modell

Comsol program segítségével modelleztem a radiális artéria egy szakaszát. A modell kétdimenziós, egy 2 cm-es szakaszt vizsgál. Két lépésből áll: először egy áramlási szimuláció, majd az ebből kapott feszültségértékek felhasználásával egy mechanikai érfal szimuláció. A peremfeltételek miatt a teljes geometria 4 cm hosszú, mert szükséges egy kezdeti és egy vég szakasz, amely fix, illetve elegendően hosszú ahhoz, hogy a bemeneti áramlási tranziensek eltűnjenek. Az artéria fala egyrétegű, izotróp, a belső átmérőt 2,5 mm-nek, a falvastagságot 0,23 mm-nek választottam [61]. A megvalósított geometriát a 3.5. ábra mutatja. Az áramlást összenyomhatatlan lamináris áramlásnak feltételeztem, a vért pedig newtoni folyadéknak, mely feltevések az elméleti háttér alapján gyakran alkalmazott közelítései az érhálózat áramlási viszonyainak vizsgálata során. A vér sűrűsége $1060 \frac{kg}{m^3}$, dinamikus viszkozitása $0,005 Pa \cdot s$. Az érfal anyagát viszkoelasztikus tulajdonságúnak választottam, mely szintén egy gyakori feltevés az érfal esetében. A Young modulust $3 \cdot 10^6 Pa$ [61], a sűrűséget $960 \frac{kg}{m^3}$ -nek, a Poisson arányt 0.499-nek [6] választottam. Ugyanakkor megvizsgáltam, hogy hiperelasztikus tulajdonságok mellett milyen viselkedést mutat a modell. A hiperelasztikus anyagtulajdonság elsősorban az aorta és a nagyobb, kevés simaizmot tartalmazó artériák falánál gyakori feltevés, de vizsgálata más

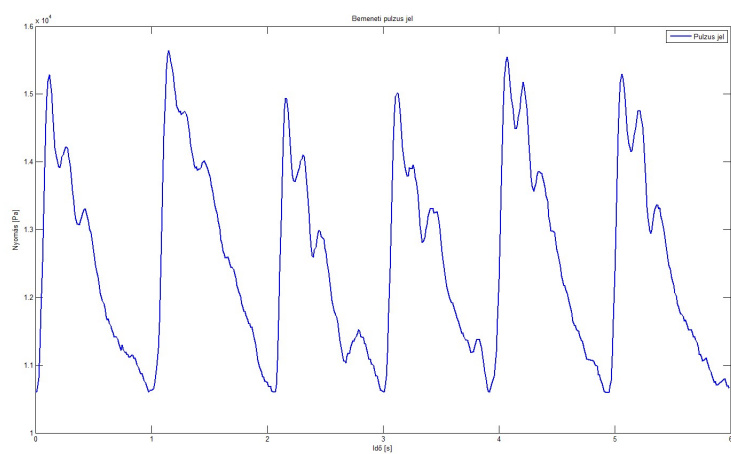


3.5. ábra. Comsol modell geometriája

esetekben is érdekes lehet. Az anyagtulajdonságokat a viszkoelasztikus paramétereknek megfelelően állítottam be, így az első Lamé paraméter $4.993 \cdot 10^8 \frac{N}{m^2}$, a nyírási modulus pedig $1 \cdot 10^9 \frac{N}{m^2}$. A modellt két különböző bemenettel vizsgáltam: egy folyamatosan növekvő, majd csökkenő nyomású (3.6. ábra) és egy valódi mért pulzus jel segítségével (3.7. ábra), melynél a diasztolés nyomás 80 Hgmm, a szisztolés 120 Hgmm. Az áramlástan vizsgálat során a be- és kimenet közötti nyomáscsökkenést 1%-nak feltételeztem.



3.6. ábra. Növekvő, majd csökkenő bemeneti nyomásgörbe

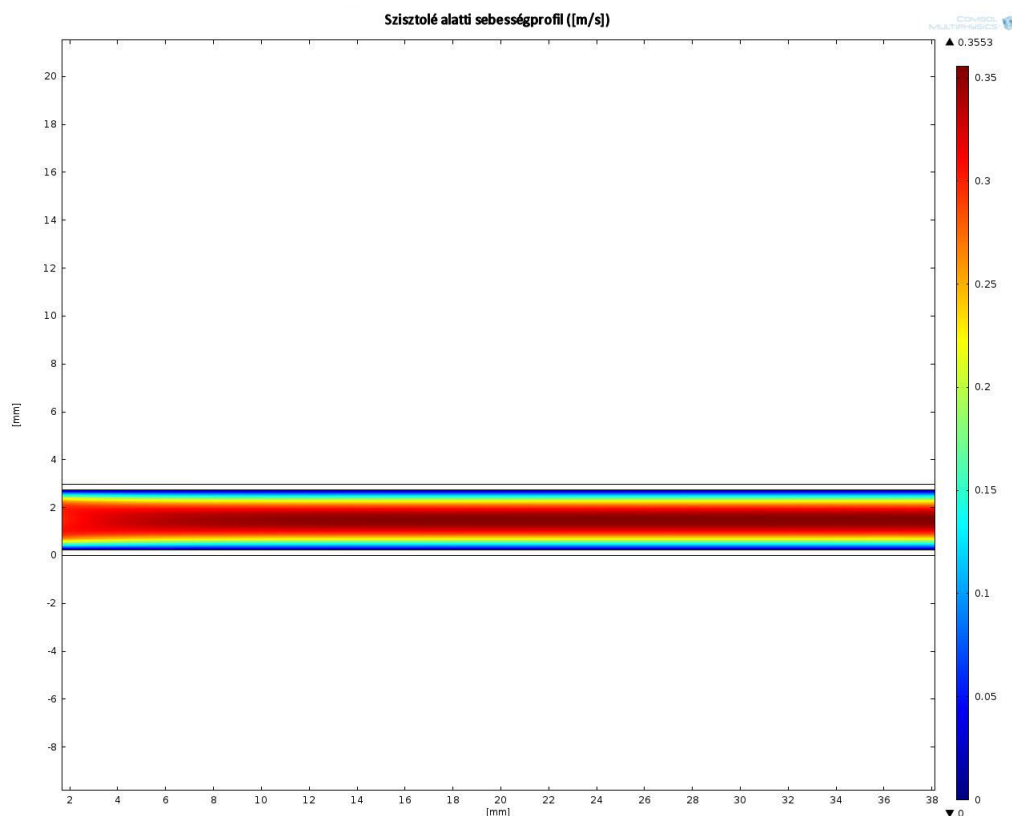


3.7. ábra. Mért pulzus jelből származó bemenet

4. fejezet

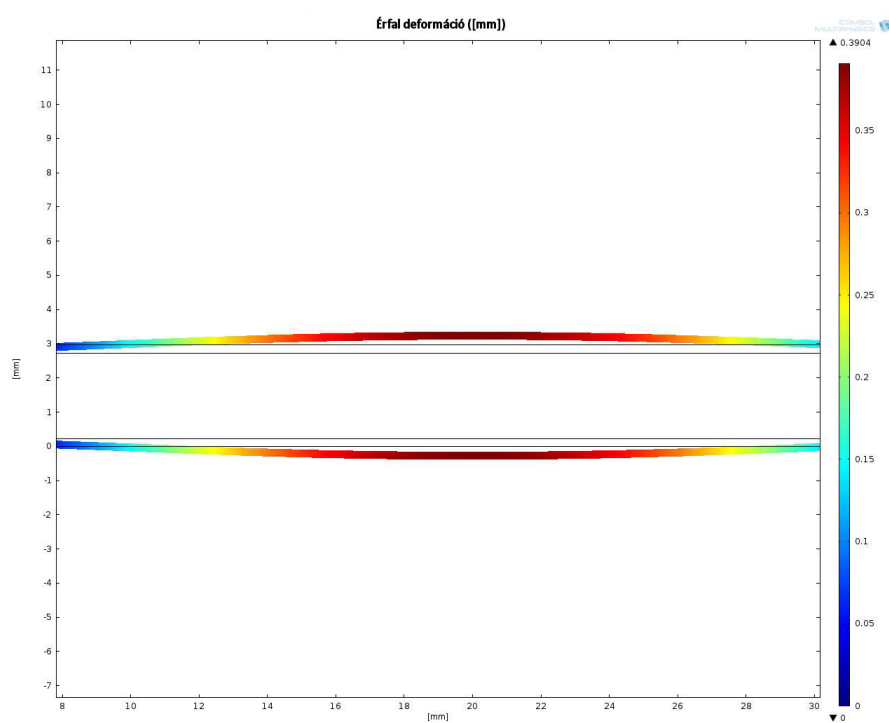
Eredmények

Az alábbiakban bemutatásra kerülnek a Comsol szimulációk eredményei. A 4.1. ábra mutatja a pulzáló bemenet esetén a szisztolé fázisában kialakuló áramlási sebességprofil.

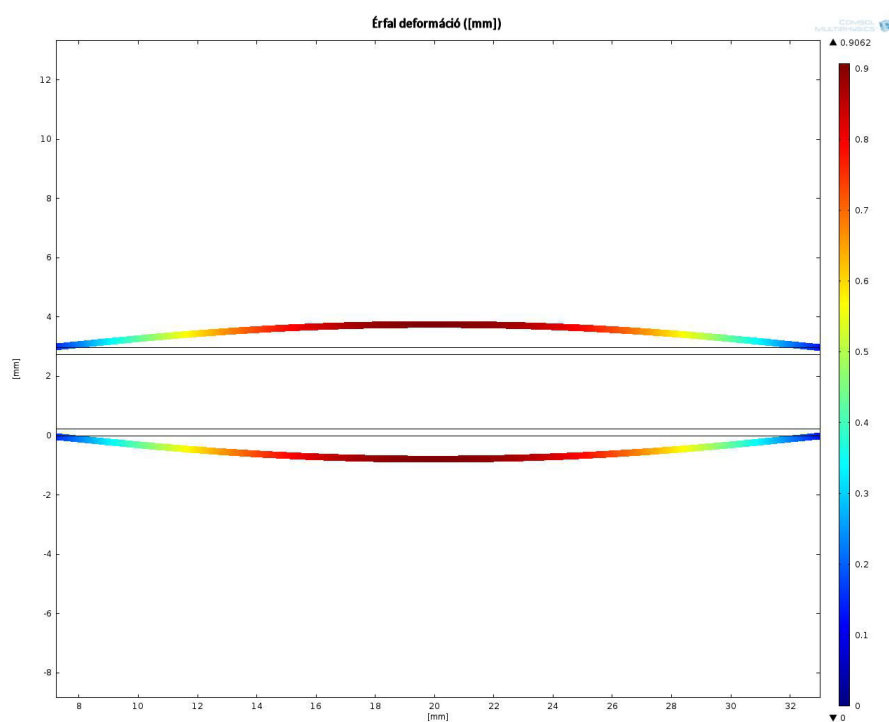


4.1. ábra. A szisztolé fázisában kialakuló sebességprofil

A 4.2. ábra mutatja a szisztolé fázisában kialakult elmozdulás mértékét az érfalban az áramlási szimulációból nyert feszültségértékek hatására a viszkoelasztikus anyagtulajdonságú modellben. A 4.3. ábra ugyanezt szemlélteti a hiperelasztikus anyagtulajdonságú modell esetén.

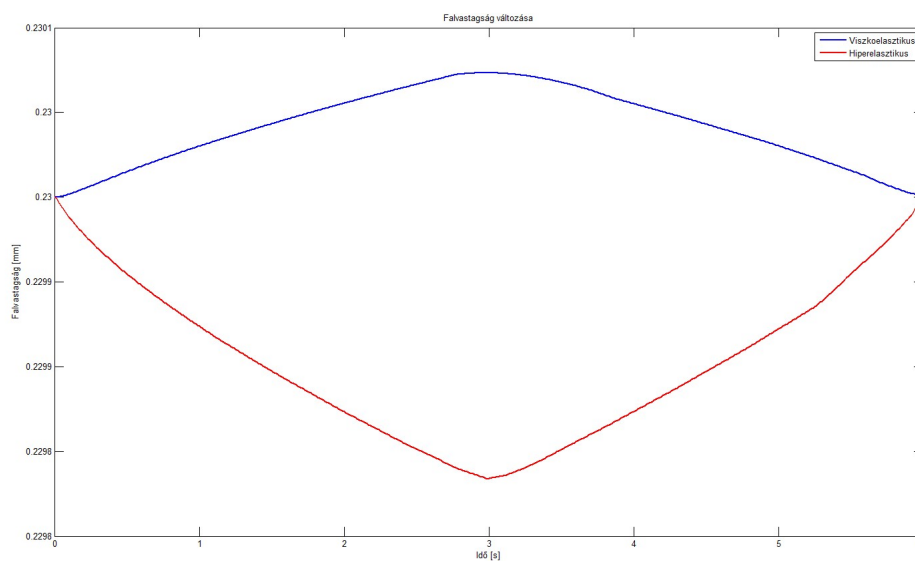


4.2. ábra. A szisztolé fázisában kialakuló érfal deformáció a viszkoelasztikus modellben

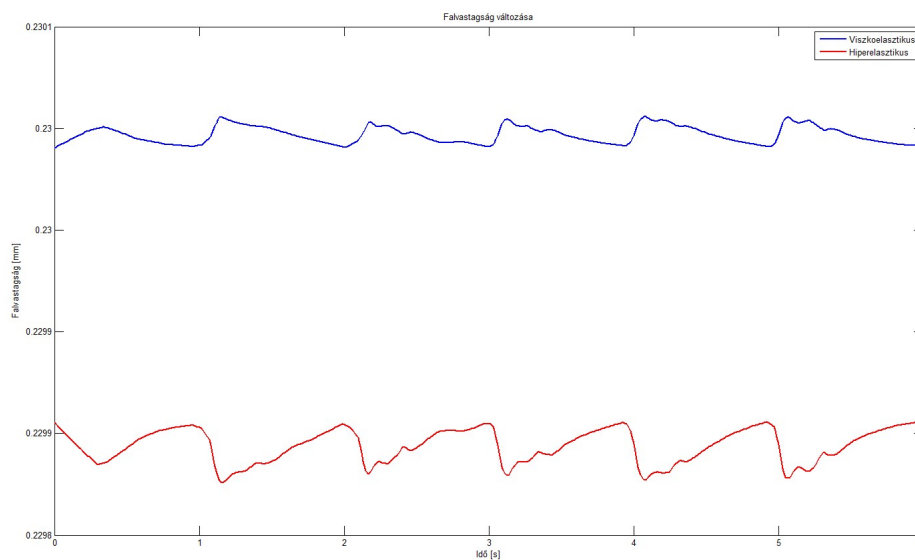


4.3. ábra. A szisztolé fázisában kialakuló érfal deformáció a hiperelasztikus modellben

A falvastagság változását mutatja a 4.4. ábra a lineárisan változó nyomás bemenetre a két különböző anyagtulajdonságú modellre, míg a 4.5. ábra a pulzáló bemenet esetén.



4.4. ábra. Az érfal vastagságának változása a lineáris bemenetre

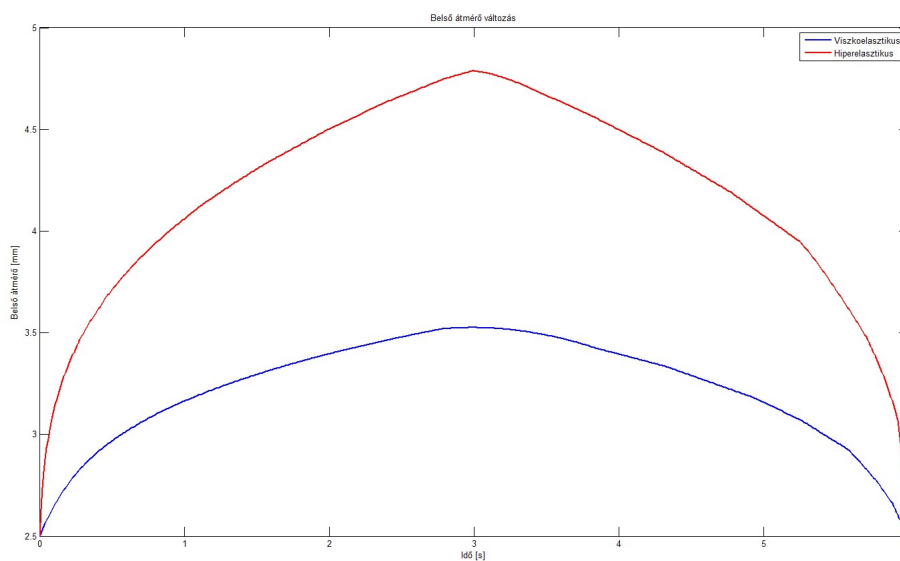


4.5. ábra. Az érfal vastagságának változása a pulzus jel hatására

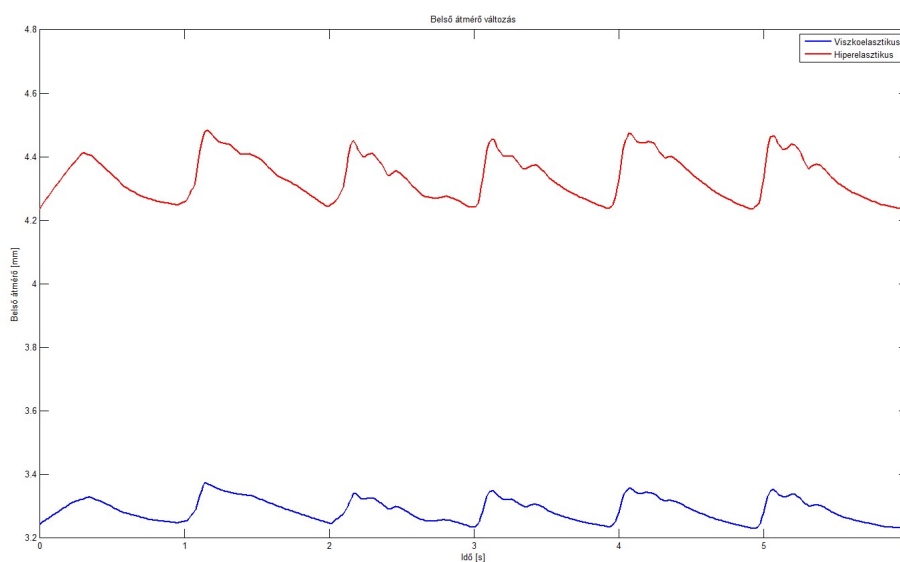
A falvastagság változása nagyon kicsi, $7,33 \cdot 10^{-5}$ mm a viszkoelasztikus, és $1,66 \cdot 10^{-4}$ mm a hiperelasztikus esetben, ami tekinthető összenyomhatatlan tulajdonságúnak.

A belső átmérő változását szemlélteti a 4.6. ábra a lineáris bemenet hatására. A 4.7. ábra. mutatja a pulzus hullám hatására bekövetkező átmérő változást. A szisztolé

és diasztolé közötti maximális átmérő belüli különbség viszkoelasztikus esetben 0,134 mm-nek, ami megfelel a fiziológias 5%-os eltérésnek, hiperelasztikus esetben 0,2547 mm-nek adódott.

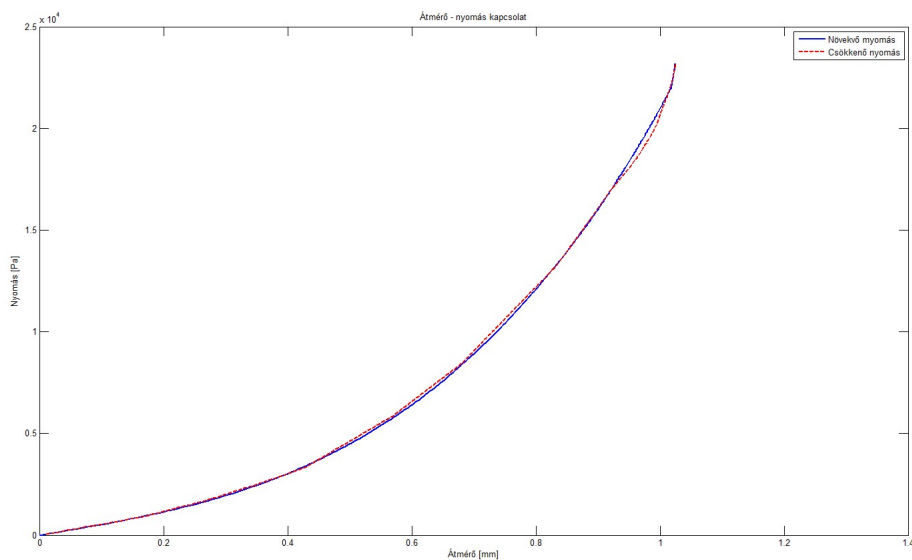


4.6. ábra. Az ér belső átmérőjének változása a lineáris bemenet hatására

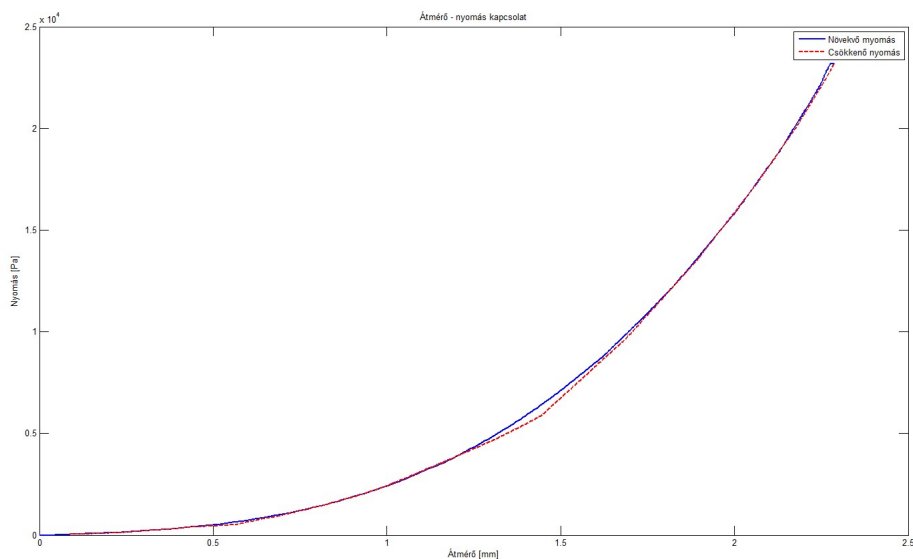


4.7. ábra. Az ér belső átmérőjének változása a pulzus jel hatására

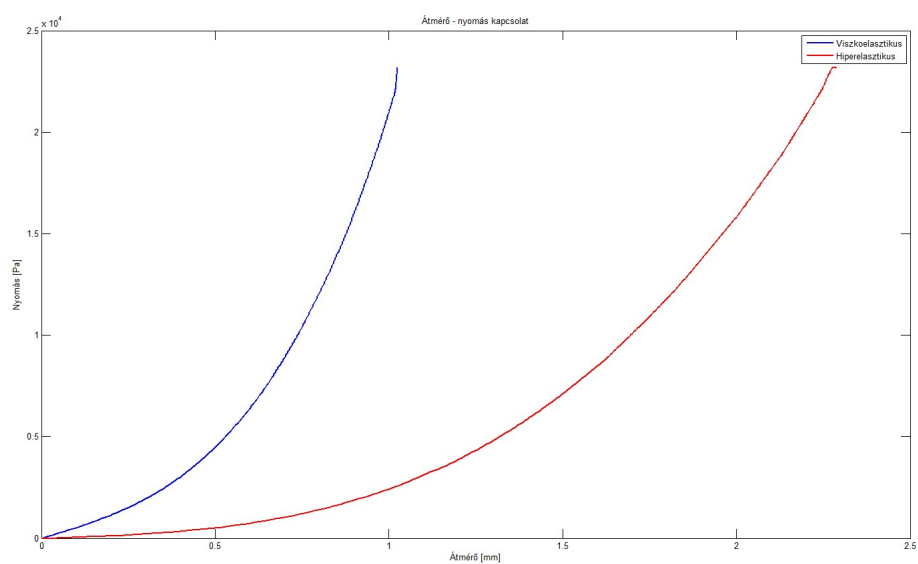
A lineárisan változó bemenettel vizsgálva az átmérő - nyomás kapcsolatot, nemlineáris összefüggés adódott. Ezt a 4.8. ábra mutatja a viszkoelasztikus, a 4.9. ábra a hiperelasztikus esetre. A két anyagtulajdonságú modellre növekvő nyomás mellett az összehasonlítást a 4.10. ábra mutatja.



4.8. ábra. Átmérő-nyomás kapcsolat a viszkoelasztikus anyagtulajdonságú modellre



4.9. ábra. Átmérő-nyomás kapcsolat a hiperelasztikus anyagtulajdonságú modellre



4.10. ábra. Átmérő-nyomás kapcsolat a két különböző anyagtulajdonságú modellre növekvő bemenetű nyomás esetén

5. fejezet

Eredmények értékelése

5.1. Megvalósított Matlab szimuláció kritikai elemzése

A tervezés részben bemutatott szimulációs környezet mechanikai megközelítésből vizsgálja az érfal működését. Ez elsősorban a pulzusdiagnosztikai mérés modellezése szempontjából fontos, ugyanis az ehhez használt erőmérő tapintószenzor a radiális artéria fala által kifejtett erőhatásokat képes mérni (a 2013-as Zieger Flórával készített "Pulzusdiagnosztika 3D tapintószenzorokkal" című közös TDK dolgozatunkban részletesen bemutatásra került egy ilyen rendszer fejlesztésének alapja). Az első kétdimenziós megközelítés GPU segítségével történő párhuzamosítása jelentős gyorsulást eredményezett: 100 iteráció a soros kód esetében 85 másodpercig tartott kirajzolás nélkül, míg ugyanez a GPU-s kód esetében 0,476 másodperc, és kirajzolással együtt is csak 14,359 másodperc volt. Ráadásul a GPU-s megvalósítás esetében a tömegpontok számának növelése sokkal kisebb mértékben lassít, mint a soros kódban. Ez a párhuzamos számítás elveiből triviálisan következik. Ez tette lehetővé a sokkal komplexebb, több számítást igénylő háromdimenziós modell megvalósításának elkészítését, mellyel a cél a biológiai relevancia bevezethetőségének lehetősége volt, amellet, hogy a háromdimenziós megvalósítás önmagában is egy realisabb képet ad a problémáról. A háromdimenziós szimuláció csak GPU-ra készült el az említett nagy számításigény miatt. A fejlesztés nehézségeire a tervezésről szóló részben már kitértem. A legnagyobb problémát a biológiailag releváns adatok beállítása során felmerült nagyon kis időlépésköz igény jelenti. Ezzel önmagában hiába gyors egy-egy iteráció, túl sokra van szükség, hogy valóban gyors legyen egy adott időszakasz, például két másodperc (az egy másodperces preload fázis és egy szívciklus) szimulációja. Ezért sajnos ilyen értelemben még nem kerülhetett ellenőrzésre a megvalósított szimulációs környezet helyessége, biológiai relevanciája. Sőt, a nagyon kis időlépésköz miatt a pulzáló bemenet sem állítható elő, túl nagy lenne a készülő vektor mérete, ami már nem tölthető fel GPU-ra, illetve a CPU oldalon is csak akkor készül el, ha elegendő mennyiségű memóriával rendelkezik az adott gép. Ami elmondható a szimuláció várható viselkedéséről, hogy a lineáris megközelítés miatt még bizonyos jelenségek, mint a hiszterézis jelensége,

valószínűleg nem jelennek meg a modellen. Ellenben az érfal deformációját már jó közelítéssel képes lehet leírni, ami a pulzusdiagnosztikai mérés vizsgálatának szempontjából fontos. A megvalósított modell segítségével bizonyos érfallal kapcsolatos betegségek is vizsgálhatók. Definiálható például érszűkülettel rendelkező geometria, valamint kalcifikáció hatására elmeszesedett érszegmens is. Mindkét esetben segít, hogy minden egyes tömegponthoz és a hozzájuk tartozó kapcsolatokhoz akár egyénileg is definiálhatók a paraméterértékek, ezzel pedig jól lokalizálható elváltozások is modellezhetők. Megfelelő geometria és ismert anyagparaméterek által relatív könnyen bevezethető a modellbe egy többrétegű érfal megközelítés is, ahol az intima, a media és az adventitia is saját szerepét tölti be az érfal működésében, ezáltal biológiailag még relevánsabbá téve a modellt. Azonban az elsődleges feladat annak megoldása, hogy jelentős mértékben növelhető legyen az időlépésköz mértéke, ezzel lehetővé téve a modell relevanciájának vizsgálatát és a további fejlesztéseket. Ez elsősorban matematikai módszerekkel lehetséges, mert a numerikus közelítés pontosítására van szükség. Egy ciklus futásideje több nagyságrenddel valószínűleg nem javítható már. A matematikai módszer keresése során fontos szempont, hogy párhuzamosítható megoldás legyen.

5.2. A radiális artéria modell eredményeinek értékelése

Két különböző anyagtulajdonságú modell került összehasonlításra, a viszkoelasztikus és a hiperelasztikus. Az eredmények alapján elmondható, hogy a viszkoelasztikus modell van közelebb a fiziológiailag elvárható viselkedéshez. Az egy százalékos nyomás esés hatására létrejövő áramlás (4.1. ábra) a fiziológiás véráramlás sebességértékeit adja, így ez egy fiziológiai szempontból helyes becslésnek tekinthető. Az érfal deformáció mértéke a viszkoelasztikus modell esetében jó közelítéssel adja a mérhető értékeket [61], a szisztolés és diasztolés átmérő közötti különbség egy egészséges ember esetében körülbelül 5%-osnak megfelelő. Az átmérő változásánál jól látható a pulzáló bemenet esetén, hogy jó közelítéssel visszaadja az eredeti bementi karakterisztikát (4.7. ábra), azonban csak a harmadik szív ciklus után válik pontossá, az első két ciklus esetén a tranziensek még látványos hibát okoznak. Az érfal vastagságának változása nagyon kicsinek adódott, így az érfal tekinthető összenyomhatatlannak. Az apró változás esetében ellenben érdekes eredmény adódott a viszkoelasztikus modellnél (4.4. és 4.5. ábrák), ugyanis a nyomásnövekedés hatására a várhatóval ellentétben nagyon csekély mértékben vastagabbá vált, helyett, hogy a hiperelasztikus modellel megegyező módon csökkent volna az értéke. De mivel ez a változás lényegében elenyészően csekély, így nagy mértékben nem befolyásolja a modell pontosságát. A biológiai relevancia szempontjából fontos eredmény az átmérő - nyomás kapcsolat (4.8., 4.9. és 4.10. ábrák), melyek mindegyik esetben nemlineáris eredményt adtak. Ez azt mutatja, hogy a modellek rendelkeznek az érfal azon tulajdonságával, hogy egyre nagyobb nyomás mellett egyre kevésbé tágíthatók tovább. A hiperelasztikus esetben egy

sokkal jobbra toltabb görbét kapunk, mely azt jelenti, hogy kisebb nyomás növekedés hatására nagyobb az átmérőbeli változás (4.10. ábra). Ebből is látható, ami a tervezés részénél is említésre került, hogy a hiperelasztikus anyagmodell a kevésbé muskuláris, kevés simaizmot tartalmazó artériák modellezésére alkalmasabb. Vizsgálatra került, hogy a modellek mutatják-e az érfalra jellemző hiszterézis jelenségét (4.8., 4.9. ábrák), azonban az eltérés a le- és felszálló ág között olyan csekély, hogy nem jelenthető ki, hogy fellépet a hiszterézis jelensége, valószínűbb, hogy az eltérés a numerikus számítási hiba következménye. A legnagyobb korlátját a modellnek a véráramlás és az érfal kölcsönös kapcsolatának hiánya adja, mivel jelen esetben csak a véráramlás hatása van vizsgálva az érfal működésére. Ennek megoldása egy kapcsolt folyadék-szerkezeti mechanika szimulációban rejlik. A másik hátrány a kétdimenziós megvalósítás, mely bár közelítőleg jó eredményt ad a valóságra vetítve, de főleg különböző deformációk esetén, erősen csökkenhet a pontossága. Az ilyen jellegű szimulációk megvalósítása azonban nagyon számításigényes feladat, sok memóriával rendelkező erős számítógép kell hozzá.

6. fejezet

Összefoglalás, jövőbeli tervek

A dolgozat részletesen bemutatta a kardiovaszkuláris rendszer fiziológiai hátterét, a vizsgálatához szükséges főbb fogalmakat. Bemutatta a pulzusdiagnosztikát, mint orvosi diagnosztikai módszert, mely esetében szükséges és fontos az elvei hátterének megismerése, megértése, hogy megfelelő mérőeszköz, diagnosztikai rendszer készülhessen hozzá. Részletesen leírásra kerültek az orvosi gyakorlatban, biológiai vizsgálatokban alkalmazott főbb szimulációs módszerek, megközelítések.

Jelen dolgozat egy hosszabb távú vizsgálat, kutatás alapjait kívánja szolgálni. Ez a cél az érhálózat komplex működésének megértése, illetve a pulzusdiagnosztikai vizsgálat hátterének feltárása, a nagyrészt tapasztalatokon alapuló jelenségek tudományos alátámasztása, kvantitatív leírása. Ennek keretében kísérletet tettem egy érfal szimuláció megvalósítására végeselem módszer segítségével. A megvalósítás még távolról sincs kész, viszont egy jó alapot szolgáltathat a későbbi fejlesztés szempontjából, illetve az elkészítése során nyert tapasztalatoknak köszönhetően közelebb kerültem az érhálózat működésének megértéséhez, egy biológiai probléma, folyamat mérnöki megközelítésű elemzéséhez, felírásához. A háromdimenziós, alapoktól kezdve felépített modell SIMD programozással, CUDA keretrendszer segítségével Matlabban készült. A párhuzamos programozásnak köszönhetően egy-egy iteráció gyorsan hajtódik végre, azonban a numerikus közelítés hibájának következményeként szükséges nagyon kicsi időlépésköz miatt a valós paraméterezésű modell biológiai relevanciájának vizsgálata még nem készülhetett el, előbb matematikai módszerek segítségével a numerikus közelítés pontosítására van szükség, hogy az időlépésköz is növelhetővé váljon. A dolgozat kitért a modellen egy lehetséges pulzus karakterisztika mérés modellezésének megvalósítására, melynek szimulációja segítheti a szenzor felhelyezésének fejlesztését, valamint vizsgálhatóvá teszi a mérhető jel kialakulásának hátterét, hogy az érfal állapota, hogyan befolyásolja a mérhető karakterisztikát.

Megvalósításra került egy kétdimenziós radiális artéria érszakasz modell Comsol program segítségével, mely két különböző anyagmodellt, viszkoelasztikus valamint hiperelasztikus, vizsgált megegyező paraméterezés mellett. Az eredmények alapján a radiális artéria modellezésére a viszkoelasztikus anyagmodell az alkalmasabb. Ez mutatta az érfalra jel-

lemző belső átmérő - nyomás összefüggés nemlineáris jellegét, valamint a fiziológiailag helyes paraméterezésre körülbelül a valóságban várható értékeket adta eredményül.

A dolgozat végül értékelte az elért eredményeket, megvizsgálva a modellek biológiai relevanciáját, korlátait.

6.1. Jövőbeli tervek

Az elsődleges cél a dolgozatban többször előkerülő matematikai és adott esetben programozási eszközökkel a Matlabban elkészített szimuláció időlépésközének jelentős mértékben történő növelése, ezt követően pedig a biológiai relevanciájának ellenőrzése, hibás esetben a paraméterezés javítása. Ha ez sikerült, a mérés modellezésének pontosítása lenne a következő fontos lépés, azáltal, hogy a modellbe beépítésre kerülne a szenzor deformáción alapuló működési elve. Ehhez a szenzort is a végeselem módszer segítségével kell modellezni, mint az érfalat. Ez már egy jó közelítést adhat a pulzusdiagnosztikai mérés folyamatairól, a mérhető jel kialakulásának módjáról, mely segítséget nyújthat a szenzor felhelyezési módjának fejlesztésében. Ezt követné a nemlineáris paraméterek (rugó állandó, csillapítás) bevezetése, melynek segítségével több rétegű érfal és különböző érfallal kapcsolatos betegségek is modellezhetővé válnának.

Kapcsolt szimuláció segítségével, valamilyen multifizikai modellező program felhasználásával (Comsol, Ansys) szeretnék megvalósítani egy biológiaiailag releváns háromdimenziós érfal modellt, mely a véráramlás - érfal kapcsolat kölcsön interakciójának elemzésére is képes. Ez jó összehasonlítási alapot jelenthetne a készülő másik szimuláció számára is, mind az eredmények, mind a teljesítmény, erőforrásigény szempontjából. Adott esetben annak validálását is szolgálhatja.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm a munkám során nyújtott segítséget, útmutatást konzulenseimnek, dr. Cse-rey Györgynek és dr. Sótonyi Péternek.

Köszönöm a hemodinamikai alapok bemutatását dr. Radovits Tamásnak. Köszönöm a szimuláció elkészítése során nyújtott segítséget, tanácsokat dr. Veres Józsefnek. Köszönöm az ötleteket és az együttműködést Nagy Róbertnek.

Végül szeretnék köszönetet mondani Zieger Flórának hasznos ötleteiért és a dolgozat hibáinak kijavításában nyújtott segítségéért.

Referenciák

- [1] E. Widmaier, H. Raff, and K. Strang, „Vander’s human physiology: the mechanisms of body function,” 2004. 2.1.1, 2.1.1, 2.2
- [2] H. Raff and M. Levitzky, *Medical Physiology: A Systems Approach*. Mcgraw-hill, 2011. 2.1, 2.1.2
- [3] B. M. Koeppen and B. A. Stanton, *Berne & Levy Physiology*. Elsevier Health Sciences, 2008. 2.3, 2.1.3
- [4] L. Formaggia, A. Quarteroni, and A. Veneziani, *Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system*, vol. 1. Springer, 2009. 2.1, 2.1.2
- [5] E. N. Marieb and K. Hoehn, *Human anatomy and physiology*. Pearson Education, 2007. 2.4
- [6] W. W. Nichols and M. F. O’Rourke, *McDonald’s blood flow in arteries: theoretical, experimental, and clinical principles*. CRC Press, 2011. 2.1.2, 2.1.3, 2.2, 3.3
- [7] L. Tamás, „Az áramlástan alapjai,” *Műegyetemi kiadó*, 2004. 2.1.3
- [8] E. Monos, „Hemodinamika: a vérkeringés dinamikája,” 2001. 2.1.3, 2.1.3, 2.1.3, 2.5, 2.1.3
- [9] W. F. Boron and E. L. Boulpaep, *Medical Physiology, 2e Updated Edition: with STUDENT CONSULT Online Access*. Elsevier Health Sciences, 2012. 2.6
- [10] B. Flaws, *The Secret of Chinese Pulse Diagnosis*. Blue Poppy Press, 1995. 2.2
- [11] S. Fu and S. Lai, „A system for pulse measurement and analysis of Chinese medicine,” in *Engineering in Medicine and Biology Society, 1989. Images of the Twenty-First Century., Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in*, pp. 1695–1696, IEEE, 1989. 2.2, 2.7
- [12] K. Bilton, L. Hammer, and C. Zaslowski, „Contemporary chinese pulse diagnosis: A modern interpretation of an ancient and traditional method,” *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 2013. 2.2

- [13] Y. Sun, B. Shen, Y. Chen, and Y. Xu, „Computerized Wrist Pulse Signal Diagnosis Using KPCA,” *Medical Biometrics*, pp. 334–343, 2010. 2.2, 2.2, 2.2
- [14] Y. Chen, L. Zhang, D. Zhang, and D. Zhang, „Wrist pulse signal diagnosis using modified Gaussian models and Fuzzy C-Means classification,” *Medical engineering & physics*, vol. 31, no. 10, pp. 1283–1289, 2009. 2.2
- [15] L. Liu, N. Li, W. Zuo, D. Zhang, and H. Zhang, „Multiscale sample entropy analysis of wrist pulse blood flow signal for disease diagnosis,” in *Intelligent Science and Intelligent Data Engineering*, pp. 475–482, Springer, 2013. 2.2, 2.2
- [16] Y. Chen, L. Zhang, D. Zhang, and D. Zhang, „Computerized Wrist Pulse Signal Diagnosis Using Modified Auto-Regressive Models,” *Journal of Medical Systems*, pp. 1–8, 2009. 2.2
- [17] D. Zhang, W. Zuo, D. Zhang, H. Zhang, and N. Li, „Classification of pulse waveforms using edit distance with real penalty,” *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, vol. 2010, p. 28, 2010. 2.2
- [18] D. Zhang, W. Zuo, Y. Li, and N. Li, „Pulse waveform classification using erp-based difference-weighted knn classifier,” *Medical Biometrics*, pp. 191–200, 2010. 2.2
- [19] Y.-F. Chung, C.-S. Hu, C.-C. Yeh, and C.-H. Luo, „How to standardize the pulse taking method of traditional chinese medicine pulse diagnosis,” *Computers in biology and medicine*, 2013. 2.2
- [20] C.-S. Hu, Y.-F. Chung, C.-C. Yeh, and C.-H. Luo, „Temporal and spatial properties of arterial pulsation measurement using pressure sensor array,” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, 2011. 2.2
- [21] J. U. Kim, Y. J. Jeon, Y.-M. Kim, H. J. Lee, and J. Y. Kim, „Novel diagnostic model for the deficient and excess pulse qualities,” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, 2011. 2.2
- [22] A. C. Tang, J. W. Chung, and T. K. Wong, „Digitalizing traditional chinese medicine pulse diagnosis with artificial neural network,” *Telemedicine and e-Health*, vol. 18, no. 6, pp. 446–453, 2012. 2.2, 2.2
- [23] C. Xia, Y. Li, J. Yan, Y. Wang, H. Yan, R. Guo, and F. Li, „A practical approach to wrist pulse segmentation and single-period average waveform estimation,” in *2008 International Conference on BioMedical Engineering and Informatics*, pp. 334–338, IEEE, 2008. 2.2

- [24] L. Xu, D. Zhang, and K. Wang, „Wavelet-based cascaded adaptive filter for removing baseline drift in pulse waveforms,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 52, no. 11, pp. 1973–1975, 2005. 2.2, 3.1
- [25] K. Wang, L. Xu, L. Wang, Z. Li, and Y. Li, „Pulse baseline wander removal using wavelet approximation,” in *Computers in Cardiology, 2003*, pp. 605–608, IEEE, 2003. 2.2
- [26] L. Xu, D. Zhang, K. Wang, N. Li, and X. Wang, „Baseline wander correction in pulse waveforms using wavelet-based cascaded adaptive filter,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 37, no. 5, pp. 716–731, 2007. 2.2
- [27] B. Thakker and A. Vyas, „Outlier pulse detection and feature extraction for wrist pulse analysis,” *Engineering and Technology*, vol. 55, pp. 173–176, 2009. 2.2
- [28] P. Zhang and H. Wang, „A framework for automatic time-domain characteristic parameters extraction of human pulse signals,” *Eurasip Journal on advances in signal Processing*, vol. 2008, pp. 1–9, 2008. 2.2, 2.2, 2.8
- [29] C. Xia, Y. Li, J. Yan, Y. Wang, H. Yan, R. Guo, and F. Li, „Wrist Pulse Waveform Feature Extraction and Dimension Reduction with Feature Variability Analysis,” in *Bioinformatics and Biomedical Engineering, 2008. ICBBE 2008. The 2nd International Conference on*, pp. 2048–2051, IEEE, 2008. 2.2
- [30] H. Yan, Y. Wang, R. Guo, Z. Liu, F. Li, F. Run, Y. Hong, and J. Yan, „Feature extraction and recognition for pulse waveform in Traditional Chinese Medicine based on hemodynamics principle,” in *Control and Automation (ICCA), 2010 8th IEEE International Conference on*, pp. 972–976, IEEE. 2.2
- [31] Q. Guo, K. Wang, D. Zhang, and N. Li, „A wavelet packet based pulse waveform analysis for cholecystitis and nephrotic syndrome diagnosis,” in *Wavelet Analysis and Pattern Recognition, 2008. ICWAPR’08. International Conference on*, vol. 2, pp. 513–517, IEEE, 2008. 2.2
- [32] C.-C. Chiu, S.-J. Yeh, and C.-H. Chen, „Self-organizing arterial pressure pulse classification using neural networks: theoretical considerations and clinical applicability,” *Computers in biology and medicine*, vol. 30, no. 2, pp. 71–88, 2000. 2.2
- [33] L. Xu, M. Q.-H. Meng, K. Wang, W. Lu, and N. Li, „Pulse images recognition using fuzzy neural network,” *Expert systems with applications*, vol. 36, no. 2, pp. 3805–3811, 2009. 2.2
- [34] F. van de Vosse and N. Stergiopulos, „Pulse wave propagation in the arterial tree,” *Annual Review of Fluid Mechanics*, vol. 43, pp. 467–499, 2011. 2.3

- [35] M. Andersson, J. Lantz, and M. Karlsson, „Modeling of subject arterial segments using 3d fluid structure interaction and 1d-0d arterial tree network boundary condition,” 2011. 2.3
- [36] X. Wang and V. Devarajan, „Improved 2d mass-spring-damper model with unstructured triangular meshes,” *The Visual Computer*, vol. 24, no. 1, pp. 57–75, 2008. 2.3
- [37] F. Weichert, A. Schröder, C. Landes, A. Shamaa, S. K. Awad, L. Walczak, H. Müller, and M. Wagner, „Computation of a finite element-conformal tetrahedral mesh approximation for simulated soft tissue deformation using a deformable surface model,” *Medical & biological engineering & computing*, vol. 48, no. 6, pp. 597–610, 2010. 2.3
- [38] R. Nagy, „Numerical assessment of mechanical parameters leading to aneurysm formation,” 2.3
- [39] Z. Kulcsár, A. Ugron, M. Marosfői, Z. Berentei, G. Paal, and I. Szikora, „Hemodynamics of cerebral aneurysm initiation: the role of wall shear stress and spatial wall shear stress gradient,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 32, no. 3, pp. 587–594, 2011. 2.3
- [40] A. Sheidaei, S. Hunley, S. Zeinali-Davarani, L. Raguin, and S. Baek, „Simulation of abdominal aortic aneurysm growth with updating hemodynamic loads using a realistic geometry,” *Medical engineering & physics*, vol. 33, no. 1, pp. 80–88, 2011. 2.3, 2.9
- [41] K. Lee and X. Xu, „Modelling of flow and wall behaviour in a mildly stenosed tube,” *Medical engineering & physics*, vol. 24, no. 9, pp. 575–586, 2002. 2.3
- [42] G. Zendejbudi and M. Moayeri, „Comparison of physiological and simple pulsatile flows through stenosed arteries,” *Journal of Biomechanics*, vol. 32, no. 9, pp. 959–965, 1999. 2.3
- [43] Q. Long, X. Xu, K. Ramnarine, and P. Hoskins, „Numerical investigation of physiologically realistic pulsatile flow through arterial stenosis,” *Journal of Biomechanics*, vol. 34, no. 10, pp. 1229–1242, 2001. 2.3
- [44] D. L. Bark Jr and D. N. Ku, „Wall shear over high degree stenoses pertinent to atherothrombosis,” *Journal of biomechanics*, vol. 43, no. 15, pp. 2970–2977, 2010. 2.3
- [45] G.-T. Liu, X.-J. Wang, B.-Q. Ai, and L.-G. Liu, „Numerical study of pulsating flow through a tapered artery with stenosis,” *Chinese Journal of Physics*, vol. 42, no. 4, pp. 401–409, 2004. 2.3

- [46] M. Li, J. Beech-Brandt, L. John, P. Hoskins, and W. Easson, „Numerical analysis of pulsatile blood flow and vessel wall mechanics in different degrees of stenoses,” *Journal of biomechanics*, vol. 40, no. 16, pp. 3715–3724, 2007. 2.3
- [47] S. S. Varghese, S. H. Frankel, *et al.*, „Numerical modeling of pulsatile turbulent flow in stenotic vessels,” *TRANSACTIONS-AMERICAN SOCIETY OF MECHANICAL ENGINEERS JOURNAL OF BIOMECHANICAL ENGINEERING*, vol. 125, no. 4, pp. 445–460, 2003. 2.3
- [48] K. Bhaganagar, C. Veeramachaneni, and C. Moreno, „Significance of plaque morphology in modifying flow characteristics in a diseased coronary artery: Numerical simulation using plaque measurements from intravascular ultrasound imaging,” *Applied Mathematical Modelling*, 2012. 2.3
- [49] F. Migliavacca and G. Dubini, „Computational modeling of vascular anastomoses,” *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, vol. 3, no. 4, pp. 235–250, 2005. 2.3
- [50] S. Chua, B. Mac Donald, and M. Hashmi, „Finite-element simulation of stent expansion,” *Journal of Materials Processing Technology*, vol. 120, no. 1, pp. 335–340, 2002. 2.3
- [51] D. E. Kioussis, T. C. Gasser, and G. A. Holzapfel, „A numerical model to study the interaction of vascular stents with human atherosclerotic lesions,” *Annals of biomedical engineering*, vol. 35, no. 11, pp. 1857–1869, 2007. 2.3, 2.10
- [52] D. COMSOL, C. B. Books, C. Consultants, S. Chart, C. S. Chart, C. Multiphysics, and F. M. CFD, „Using computational fluid dynamics model to predict changes in velocity properties in stented carotid artery,” 2.3
- [53] A. Pfenniger, V. M. Koch, A. Stahel, and R. Vogel, „Energy harvesting from variation in blood pressure through deformation of arterial wall using electro-magneto-hydrodynamics,” 2.3, 2.11
- [54] J. Brown, S. Sorkin, C. Bruyns, J.-C. Latombe, K. Montgomery, and M. Stephanides, „Real-time simulation of deformable objects: Tools and application,” in *Computer Animation, 2001. The Fourteenth Conference on Computer Animation. Proceedings*, pp. 228–258, IEEE, 2001. 2.3
- [55] G. Picinbono, H. Delingette, and N. Ayache, „Nonlinear and anisotropic elastic soft tissue models for medical simulation,” in *Robotics and Automation, 2001. Proceedings 2001 ICRA. IEEE International Conference on*, vol. 2, pp. 1370–1375, IEEE, 2001. 2.3

- [56] J. Qin, W.-M. Pang, Y.-P. Chui, T.-T. Wong, and P.-A. Heng, „A novel modeling framework for multilayered soft tissue deformation in virtual orthopedic surgery,” *Journal of medical systems*, vol. 34, no. 3, pp. 261–271, 2010. 2.3
- [57] S. Zhang, L. Gu, P. Huang, and J. Xu, „Real-time simulation of deformable soft tissue based on mass-spring and medial representation,” in *Computer Vision for Biomedical Image Applications*, pp. 419–426, Springer, 2005. 2.3
- [58] F. Chen, L. Gu, P. Huang, J. Zhang, and J. Xu, „Soft tissue modeling using nonlinear mass spring and simplified medial representation,” in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE*, pp. 5083–5086, IEEE, 2007. 2.3
- [59] J. Mosegaard, P. Herborg, and T. Sorensen, „A gpu accelerated spring mass system for surgical simulation,” *Studies in health technology and informatics*, vol. 111, pp. 342–348, 2005. 3.1
- [60] A. Sala, G. Turini, M. Ferrari, F. Mosca, and V. Ferrari, „Integration of biomechanical parameters in tetrahedral mass-spring models for virtual surgery simulation,” in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE*, pp. 4550–4554, IEEE, 2011. 3.1, 3.1
- [61] S. Laurent, X. Girerd, J.-J. Mourad, P. Lacolley, L. Beck, P. Boutouyrie, J.-P. Mignot, and M. Safar, „Elastic modulus of the radial artery wall material is not increased in patients with essential hypertension,” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 14, no. 7, pp. 1223–1231, 1994. 3.3, 3.3, 5.2