

UNIVERZITET U NOVOM SADU PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET DEPARTMAN ZA FIZIKU



Matematičko modelovanje aneurizme abdominalne aorte (AAA)

-diplomski rad-

Mentor: dr Olivera Klisurić

Kandidat: Toth Arpad 256/08

Novi Sad, 2012.

1. Uvod

U svim sferama čovekovog života susrećemo se sa modelovanjem. Modeli su široko rasprostranjni u nauci, tehnici, ekonomije, psihologiji, umetnosti... U zavisnosti od oblasti primene mogu imati različitu primenu i značenje, ali sa jednom svrhom: pronalaženja uticaja različitih parametara na ispitivani sistem. Naravno, sistem je prilikom ispitivanja zamenjen modelom, čija je svrha upravo eksperimentisanje. U zavisnosti od sličnosti modela sa ispitivanim sistemom dobićemo i odgovarajući rezultat. Veća sličnost pruža bolje rezultate, ali tom prilikom treba naročito obratiti pažnju na broj parametara i složenost veza među njima. U velikom broju slučajeva za opisivanje složenih veza između velikog broja parametara, potreban je izuzetno sofisticiran matematički aprat. Jednačine koje se dobiju primenom tog aparat, nisu uvek rešive, čak ni najsavremenijim računarima. Prema tome treba uvek napraviti aproksimacije u skladu sa traženim rezultatima. Videti kako se veze mogu pojednostaviti, a da rezultat ostane u prihvatljivim granicama.

Modelovanje u medicini ima veoma veliki značaj. Zbog svoje neinvazivnosti se široko primenjuju. Naravno, čovekovo telo je izuzetno složeno, tako da je nemoguće napraviti savršeni model koji bi objedinio sve sisteme ljudskog organizma. Zbog toga se koriste pojednostavljeni modeli pojedinih organa ili sistema organa, koji se mogu i međusobno kombinovati.

Aneurizma trbušne aorte (AAA), odnosno njena ruptura je deseti vodeći uzrok smrti kod muškaraca starijih od 55 godina. AAA je retka kod žena mlađih od 55 godina. Glavni problem predstavlja činjenica da bolest nastaje neprimetno i uglavnom se otkriva kada pacijent dođe na pregled zbog drugih stomačnih problema. U Srbiji se godišnje otkrije 500-800 obolelih od AAA, a kod 50% pacijenata bolest se završava smrću. U proteklih 30 godina povećana je učestalost AAA četiri puta. U SAD zastupljenost AAA je 2-4% kod odrasle populacije, a godišnje se javlja oko 15000 smrtnih slučajeva kao posledica rupture AAA.

Cilj ovog rada je da pokaže slaganje rezultata dobijenih primenom fizičkih zakona i matematičkog aprata na AAA, sa rezultatima kliničkih ispitivanja. U prvom delu rada upoznaćemo se sa strukturom krvnih sudova, sa posebnim akcentom na abdominalnu aortu. Videćemo šta je aneurizma, njene vrste i potencionlne uzroke nastanka. U drugom delu rada upoznaćemo se sa osnovnim fizičkim veličinama koje su potrebne da bi se napravio jedan model AAA. U poslednjem delu rada obrađena je fizika AAA-mehanizam nastajanje, kao i opcije tretmana. Urađena je i analiza modela stentovanog AAA sa ciljem da se odrede optimalni parametri stenta, kao i predviđanja rupture zida AAA.

2. Struktura krvnih sudova

Iz leve komore se krv pumpa u aortu, cevasti krvni sud dijametra oko 2,5 cm kod odraslih osoba (Wright 1969), sa zidom debljine oko 1,5 mm. Preko brojnih sukcesivnih grananja krv na kraju stiže do mreže kapilara u tkivu. Mreža se sastoji od miliona tuba čiji dijametri iznose oko 8μ m, a debljina zidova na pojedinim mestima je manja od 0,2 μ m i njihova ukupna dužina dostiže 60000 milja kod odrasle osobe (Zweifach 1961). Sistemsko arterijsko stablo se progresvno deli da bi se stvorila što veća površina poprečnog preseka. Veliki broj strukturnih i funkcionalnih osobina arterija se menja sa udaljenošću od srca. Primećena je geometrijska redukcija individualnog lumena poprečnog preseka i porast krutosti zidova sudova. Kod arteriola i kapilara grananjem dolazi do značajnog povećanja površine poprečnog preseka, sa progresivnom redukcijom u zavisnosti od protoka krvi, sisitolnog i pulsnog pritiska. Unutrašnja obloga celog sistema od najsitnijih kapilara do srca pretstavlja glatki, neprekidni, jednoslojni endotelium. Veći krvni sudovi imaju obloge sastavljene od vezivnog tkiva i glatkih mišićnih vlakana, organizovanih u karakteristične slojeve. Ipak, njihova slojevita (laminarna) organizacija varira u zavisnosti od veličine i tipa, oslikavajući pri tome njihovu funkciju. Uobičajno se opisuju tri zone (tunike ili obloge) kod svih tipova krvnih sudova izuzev kapilara i sinusoida¹. Počev iznutra oni su tunica intima, tunica media i tunica advetitia (Slika 1). Ovi slojevi omogućavaju krvnim sudovima veliki broj bitnih osobina, uključujući endotelni sloj koji zahvaljujući činjenici da smanjuje trenje i sadrži vezivno tkivo u stanju je da izdrži longitudinalnu i kružnu silu usled preovlađavajućeg krvnog pritiska. Oni obezbeđuju elastičan odgovor na pulsnu promenu pritiska i varijaciju toka krvi.

Tunica intima je generalno jednoslojni endotelium spolja potpomognut finim subendoteliumnim vezivnim tkivom većinom sastavljenog od longitudinalnih elemenata. Fibromuskularna *tunica media* prostire se od unutrašnje do spoljašnje elastičnog sloja (*elastica interna* do *elastica externa*) i kružnog je rasporeda. *Tunica edventitia*, koja obuhvata spoljašnji elastični sloj, je većinom sa longitudinalnom i nepravilnom orijentacijom ćelija i vlakna i spaja se sa vezivnim tkivom okolnih struktura.

Krvni sudovi koji služe za isharnjivanje, *vasa vasorum*, i limfni sudovi nalaze se u adventiciji i kod nekih većih sudova u spoljašnjoj zoni tunike medije. Nervna vlakna mogu se nalaziti u sva tri sloja. Arterije su ugrađene u tanak, delikatan omotač od mekanog vezivnog tkiva, koje uobičajno obuhvataju i prateće vene, perivaskularne nerve, a ponekad i glavna nervna vlakna.

2.1 Debljina zida krvnih sudova

Forma i struktura zidova krvnih sudova varira u zavisnosti od pritiska i prirode pulsnog talasa. Iz tog razloga zidovi arterija su znatno deblji; zidovi arterija i vena koji se nalaze ispod srca su generalno deblji nego od onih koji se nalaze iznada, zahvaljujući većem hidrostatičkom pritisku u donjim regionima kada je telo u uspravnom položaju. Sistemske arterije imaju deblje zidove od plućnih, oslikavajući značajnu razliku u pritiscima. Arterije u lobanji i vertebralnim kanalima ("closed box" sistem) imaju veoma tanke zidove u odnosu na njihov dijametar, debljine spoljašnje i srednje tunike su redukovane, što je situacija koje se sreće i u kanalima dugih kostiju.

¹ Kapilari većeg kalibra i nepravilnog oblika.



Slika 1. Poprečni presek velikih krvnih sudova

Na mestima gde na njih deluju značajni pritisci ili druge mehaničke sile, na primer koronarne i karotidne arterije, sudovi često imaju debele, mišićave zidove, zahvaljujući debljoj srednjoj tunici. Elastične arterije uobičajno imaju zidove debljine desetog dela njihovog kalibra; ovaj odnos u mišićavim arterijama je oko četvrtine, kod arteriola je oko polovine i kod vena je jedna desetina ili manje.

2.2 Arterije

U velike elastične arterije ubrajamo: aortu i njegove glavne grane, brahioencefalično arterijsko stablo, zajedničku karotidnu arteriju, potključnu arteriju, zajedničke bederene arterije, plućne arterije i njihove grane.

Kod ovih krvnih sudova tunica intima je debljine oko 100 μ m, kod zdravih mladih osoba. Endotelijum je sastavljen od masti, poligonalnih ćelija koje leže na bazalnoj opni i spojene su međućelijskim spojem uključujući *zonulae occludentes*. Subendotelijalno tkivo je sastavljeno: prvo, od sloja isprepletanih, uglavnom longitudinalnih, vlakana kolagena i elastina, nekoliko fibroblasta, miocita i makrofaga; drugo, porozne elastične membrane (unutrašnji elastični sloj) kod manjih arterija. Kod većih arterija ovo nije jasno razgraničeno od središnje tunike, jer obe sadrže serije sličnih elastičnih membrana. Debljina intime varira u zavisnosti od uzrasta i drugih faktora: kod dece je skoro bezznačajna, ali kod odraslih mladih osoba je primetna, delimično zahvaljujući migraciji i proliferaciji miocita iz tunike medije, delom zbog različitih lipidnih naslaga, koje često formiraju nepravilne masne naslage. Kod mladih osoba tunica intima čini oko jedne šestine totalne debljine zida, ali posle srednjih godina, masne naslage mogu je značajno proširiti.

Veći deo *tunica media-e* čine kružne, koncentrične, porozne elastične lamele (do 40 slojeva kod normalne aorte), razdojene fibroznim tkivom sa bazofilično proteoglicinskim matricama prožetim snopovima kolagena i elastičnih vlakana, između kojih su kružno orijentisani miociti. Većina miocita su tipični pretstavnici ovog tipa ćelija, ali se pridodata intima često račvasto spaja sa lamelama. Postoji veoma jaka veza između unutrašnjeg pritiska elastičnih arterija i broja elastičnih lamela, koji sa pridodatim miocitima formiraju *"lamelarne jedinice"*.

Miociti su odgovorni za produkciju lamela, kolagenih i proteoglicinskih komponenata između njih. Po rođenju, aorta je lišena lamela, ali kasnije se njihov broj i debljina povećavaju. Njihov broj se takođe povećava u slučaju hipertenzije zbog povećanja mehaničkog pritiska.

U vaskularnom sistemu uređenje miocita varira. U elastičnim arterijama blizu srca, oni su radijalno ili bočno povezani sa lamelama ("*Spannmuskeln"*), a distalno oni su kružno raspoređeni, tako da pojedinačne ćelije leže jedna do druge; u oba regiona oni su blago uvijeni.

Tunic adventitia se uglavnom sastoji od kolagenog fibroznog tkiva koje sadrži nekoliko elastičnih vlakana; relativno je tanka i spaja se sa okolnim okolnim vezivnim tkivom.

Od srednjih godina dešavaju se strukturne promene na elastičnim arterijama, naročito na aorti i arterijama srca i mozga. Sadržaj kolagena i elastina se povećava, dok se sadržaj mišića i vode smanjuje što dovodi do krutosti. Kalcijumove soli i lipidi se takođe talože na intimi i medii, razdvajajući unutrašnje elastične lamine što može dovesti do patoloških slučajeva.

2.3 Abdominalna aorta

Trbušna aorta (aorta abdominalis) pruža se od aortnog otvora dijafragme, gde nastavlja grudnu aortu, levim bokom kičmenog stuba do donje ivice četvrtog slabinskog pršljena gde se završava bifurkacijom, deleći se na dve završne grane: desnu i levu zajedničku bedrenu arteriju (a. liliaca communis dextra et sinistra) (Slika 2). Trbušna aorta dalje daje parijetalne i visceralne pobočne grane. Obe grupe pobočnih grana se prema broju dele na parne i neparne. Parne parijetalne grane su: donja prečažna arterija (a. phrenica inferior), i četiri slabinske arterije (aa. lumbales), dok je neparna parijetalna grana središna krsna arterija (a. sacralis mediana). Parne visceralne grane su namenjene parnim trbušnim organima i polnim žlezdama: a. renalis, a. suprarenalis i a. testicularis (kod muškog pola), odnosno a. ovarica (kod ženskog pola). Neparne visceralne grane su: truncus coeliacus, a. mesenterica superior i a. mesenterica inferor. Celijačno arterijsko stablo (truncus coeliacus) se posle veoma kratkog puta deli na tri završne grane (a. gastrica sinistra, a. hepatica communis, a. lienalis) koje vaskularizuju želudac, duodenum, jetru, žučnu kesicu, slezinu i veći deo pankreasa. Gornja mesenterična arterija (a. mesenterica superior) svojim desnim pobočnim granama isharnjuje desnu polovinu debelog creva, a levim granama mezenterijalno tanko crevo (jejunum i ileum). Donja crevna arterija (a. mesenterica inferior) vaskularizuje levu polovnu debelog creva i deo rectuma.

Trbušna aorta kroz retroperitonealni prostor ide paralelno sa donjom šupljom venom, koja se nalazi desno od nje. Kako se spušta prema udovima aorta postaje sve manja u prečniku, jer se od nje odvajaju njene velike bočne grane (cilijačno stablo, gornja mezenterična arterija, leva i desna bubrežna arterija, i donja mezenterična arterija). U predelu XI rebru, ona je prečnika oko 25 mm, iznad odvajanja bubrežnih arterija, 22 mm, ispod bubrega, 20 mm, i na račvanju ilijačne arterije 19 mm (Slika 3).



Slika 2. Abdominal aorta i njene grane



Slika 3. Angiogram abdominalne aorte

3. Aneurizme

Aneurizma je abnormalno, ireverzibilno proširenje arterije koje se može javiti na moždanim kapilarima, koronarnoj areteriji, ili najčešće na abdominalnoj aorti ispod renalnih arterija (slika 4). Mogući uzroci su urođeni gentski poremećaji, hipertenzija, ateroskleroza, životni stil (pušenje, stres, neredovna fizička aktivnost, dijeta i dr.) kao i hemodinamički i biomehanički faktori. Moždane aneurizme (brain aneurysm-BA) i aneurizme abdominalne aorte (AAA) mogu se godinama neprimećeno razvijati. U oko 40% slučajeva moždane anurizme ljudi sa nerupturisanim aneurizmom doživeće smanjenje perifernog vida, komplikacije sa govorom, gubitak ravnoteže, probleme sa kratkoročnom memorijom, i/ili nagle promene u ponašanju. Samo 10% pacijenata sa AAA imaju simptome kao što je bol u abdomenu, bol u leđima, nesvestica, i/ili povraćanje. Međutim, kada dođe do rupture, pacijenti sa BA doživeće najgoru glavobolju u životu, mučninu, povrćanje, bol u vratu, zamućenje vida, bolove u oku, osetljivost na svetlost, gubitak osećaja, simptome moždanog udara i/ili smrt. Kod muškaraca je četiri puta veća verovatnoća da usled rupture nastupi smrt, nego kod žena.

Postoji nekoliko definicija AAA. Kako je dijametar abdominalne aorte između 15 mm i 24 mm, jedna definicija smatra da je AAA aorta sa infrarenalnim dijametrom većim od 30 mm. Druga definicija predlaže kriterijum da je AAA ako aorta ima 1,5 puta veći infrarenalni dijametar od očekivanog.



Slika 4. Aneurizma abdominalne aorte

One se klasično svrstavaju u tri osnovna tipa (Slika 5).

Prava aneurizma je građena od sva tri sloja zida arterije. Pri tome, u pojedinim slojevima, naročito u mediji, nalaze se različiti oblici oštećenja koji su doveli do slabljenja zida i posledične aneurizme.

Lažna aneurizma (pseudoaneurizma, "pulzirajući hematom") je hematom koji komunicira sa lumenom arterije. Oko hematoma stvara se vezivna čahura, a njegov unutrašnji deo se endotelizuje, tako da se u zidu lažne aneurizme ne nalaze uobičajna tri sloja arterije.

Disekantna aneurizma (disekujući hematom) se karakteriše raslojavanjem medije velikih arterija.



Slika 5. Klasifikacija aneurizama

Aneurizme mogu da nastanu na svim arterijama, ali najčešće se sreću na aorti, poplitealnoj arteriji, femoralnoj arteriji i arteriji aortnog luka. Sa aspekta etipatogeneze aneurizmi, osnovni poremećaj je strukturna slabost zida arterije izazvana raznim etiološkim faktorima. Retko su ovi faktori urođeni, a češće stečeni, kao što su zapaljenja, ateroskleroze i drugi degenerativni procesi, traume itd.

Aneurizma se može otkriti putem angiografije, ultrazvukom, ili CT-om. Kada je anuerizma otkivena njena lokacija i oblik se angriografijom utvrđuje sa velikom preciznošću. Postoje dve opcije tretmana: otvorena operacija ili manje-invazivna endovaskularna popravka aneurizme (endovascular aneurysm repair-EVAR). U slučaju EVAR-a kateter, koji sadrži implant, ubacuje se u femoralnu arteriju i navodi se do dela arterije koji je oštećen gde se implant isporučuje. Kod pacijenta sa BA, implant je namotaj od platine postavljen u aneurizmu da ispuni šupljinu, dok kod pacijenta sa AAA je graft-stent koji formira novi krvni sud i štiti oslabljeni zid AAA od pulsnog toka (slika 6). U tabeli 1. su date komparacije gore navedenih metoda.



Slika 6. Levo- popravka BA sa namotajem, desno- popravka AAA sa stentom

Otvorena operacija	EVAR
Pogodna za svakog pacijenta	Samo pacijenti sa "pogodnom anatomijom"
Velik abdominalni rez	Mali rez na preponi
Prosečno 6 dana hospitalizacije	Prosečno 2 dana hospitalizacije
Potpun oporavak nakon 6 nedelja	Potpun oporavak nakon 2 nedelje
Morbidnost:29%	Morbidnost:18%
Transfuzija krvi: visoka	Transfuzija krvi: niska
Stopa smrtnosti: 3.8%	Stopa smrtnosti:1.3%
Nepotreban dugoročan nadzor	Potreban dugoročan nadzor
Prosečni troškovi: 12500 \$	Prosečni troškovi: 20000 \$

Tabela 1. Poređenje između otvorene operacije i EVAR-a (Greenhalgh et al. 2004)

3.1 Aterosklerotične aneurizme

Aterosklerotične aneurizme se najčešće nalaze u aorti sa tipičnom lokalizacijom u trbušnoj aorti distalno od otvora renalnih arterija (Slika 4). Njihova veličina varira od nekoliko do dvadesetak santimetara u prečniku. Što je veća aneurizma veća je učestalost ruptura. Oblik aterosklerotične aneurizmi je obično vrećast ili vretenast. Kod vrećaste aneurizme (*aneurysma sacciforme*) postoji uzan otvor između aneurizme i lumena arterije. Vretenaste ili cilindrične aneurizme (*a. fusiforme et a. cylindricum*) pokazuju približno ravnomerno proširenje cele cirkumferencije arterije. Čunaste aneurizme (*a. naviculare*) karakteriše čunasto proširenje jednog dela cirkumferencije obolele arterije. Nekada je duži segment arterije difuzno proširen i izvijugan. Takvo proširenje se naziva *a.cirsoideum seu serpentinum*. U lumenu aneurizmi se često nalaze slojeviti trombi. Nekada su aterosklerotične aneurizme multipne. Tako npr. postoje multipne aneurizme aorte duž njenog toka, zatim može da se pojavi kombinacija aortne aneurizme sa aneurizmama arterija kao i druge varijacije. Pojava multipnih aneurizmi može da se označi kao "aneurzmatska bolest kod čoveka".

Patološko-histološki, intima pokazuje teške aterosklerotične promene često sa ulceracijama i parijetalnom trombozom. Medija je istanjena, fibrozirana sa gubitkom elastičnih lamela što je posledica kompresivne atrofije usled pritiska velikih aterosklerotičnih ploča intime. Ponekad može doći do sekundarne infekcije ovih aneurizmi, što još više oštećuje njihov zid i povećava opasnost od rupture.



Slika 4. Aterosklerotična aneurizma distalnog dela abdominalne aorte. Aterosklerotične promene se vide na početnim delovima zajedničkih ilijačnih arteija

3.2 Patofiziologija

Razvoj abdominalnih arterijskih aneurizama jasno je povezan sa promenama vezivnog tkiva arterijskog zida. Vlakna elastina i kolagena čine odlučujuće faktore mehaničkih svojstava aorte. Elastin i njemu pridruženi proteini čine mrežu elastičnih vlakana odgovornih za viskoelastične osobine. Elastin je učvršćen unakrsnim vezama između molekula i mogu biti degradirane određenim proteazama. Najviše elastičnih vlakana pridruženih glatkim mišićnim ćelijama nalazi se u *tinica media*-ji. Kolagen, u polimernoj formi, takođe je značajna komponenta *medie*-e i *advetiti*-je. Dva specifična tipa vlakana koleagena (tipa I i III) obezbeđuju rastegljive osobine i pomažu očuvanju strukturalnog integriteta vaskularnog zida. Pored vlakana kolagena i elastina, proteoglikani² su umešani u organizaciju zida aorte.

Jedna od najvažnijih histoloških karakteristika tkiva aneurzme je iscepkanost elastičnih vlakana i smanjena koncetracija elastina tokom rasta aneurizme sve do njene rupture. Gubitak elastičnih vlakana je među prvim koracima pri formiranju aneurzme. Fragmentacija elastina i istanjena media su najvažnije karakteristike zida aneurizme; adveticialno tkivo, u kojem je dominatan kolagen, odgovoran je za otpor aorte u nedostatku elastina iz medije.

² Proteoglikani su posebna vrsta glikoproteina sa velikom količinom polisaharida. Čine ih proteinsko jezgro sa kovalentno vezanim lancem glikozaminoglikana (GAG). Lanci GAG su dugački karboksilni polimeri. Oni su negativno naelektrisani usled prisustva sulfata i grupa uronske kiseline.

Degradacija kolagena je glavni uzrok rupture. Disbalans između degradacije kolagena i njegove sinteze može stvoriti kataboličko stanje koje vodi do rupture.

Promene elastina i kolagena u zidu aorte zavisno je od produkcije proteaza od strane vaskularnih ćelija zida (glatkih mišićnih ćelija u središnjem sloju i fibroblasta u adventitij) i od infiltriranih ćelija limfomonocita. Ove ćelije pod upalom u mediji i adventiciji potiču od krvi i od medijalne neovaskularizacije, koja je karakteristična za aneurizmu abdominalne aorte. Regrutacija leukocita u zidu aorte izazvana je fragmentima degradacije elastina kao i proinflamatornim cytokines, chemokines, i derivatima prostaglandina proizvedenih od strane mezenhimalnih ćelija i samih ćelija pod upalom. Imunitet takođe igra ulogu u razvoju abdominalnog arterijskog aneurizma. Elastin i kolagen su razgrađeni proteolitičkim enzimima najčešće predstavljeni matričnim metaloproteinasama (matrix metalloproteinases-MMP) lokalno aktiviranih od strane MMP-a ili plasmina stvorenog plasminogenim aktivatorima. Uloga MMP-a i plasmina u razvoju abdominalnog arterijskog aneurizma (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-TIMP) je takođe u povećana u zidu aneurizme. Međutim, balans između proteasa i antiproteasa koristi proteolizi.

Pored razređivanja ekstracelilarnog matriksa, elastična medija podleže redukciji gustine glatkih mišićnih ćelija, što se smatra ključnim događajem u razvoju abdominalnog arterijskog aneurizma. Glatke mišićne ćelije učestvuju u remodelovanju vaskularnog zida putem brojnih ekstracelularnih matričnih proteina kao i proteaseom i njenim inhibitorima. Glatke mišićne ćelije imaju dodatnu ulogu protiv upale i proteolize. In-vitro istraživanja glatkih mišića aorte pokazala su da proizvode manje monocit hemotaktički proteina-1 (monocyte chemotactic protein-1, MPC-1), glavnog zapaljenskog medijatora kod abdominalne aneurizme, što je doprinelo ideji o zaštitnoj ulozi glatkih mišićnih ćelija.

Razvoj aneurizme abdominalne arterije je takođe povezana sa zidnim trombom kod većine pacijenata. Za razliku od okluzivnih bolesti, tok krvi je očuvan što kod aneurizme rezultuje remodelovanjem komponenata tromba. Evolucija dijametra aneurizme povezana je sa markerima plazme fibrinskih formacija i degradacije, kao i sa cirkulišućim kompleksom plasmin- \Box_2 -anti-plasmin koji je povezan sa promenama na trombu. Uloga prilepljenog tromba u degenraciji aneurizme je takođe istraživana. Iako, tromb može značajno redukovati pritisak na zid aneurizme, njegovo povećanje dovodi do lokalne hipoksije u unutrašnjem sloju medije, što može indukovati povećanu neovaskularizaciju i zapaljenje. Povezanost tromba sa razvojem aneurzme kao izvora proteasa takođe je predložena posle utvrđivanja da je tromb obogaćen sa MMP-9 (gelatinasa B). Prikupljeni su i dokazi o polimorfonuklearnim neutrofilima (PMN) koji hvataju i talože MMP-9 u tromb aneurizme. Takođe je dokazano postojanje plasminogena i njegovog aktivatora (u-PA) u trombu na zidu aneurizme, koji može rezultovati lakalnim stvaranjem plasmina, koji je aktivator MMP-a.

4. Fizičke osnove

4.1 Zakon održanja mase (jednačina kontinuiteta)

Zakoni održanja izraženi preko DN/Dt povezani su sa otvorenim sistemom (Ojlerova³ forma) u odnosu na fiksiranu kontrolnu zapreminu (control volume-C.V.) sa materijom koja protiče kroz kontrolnu površinu (control surface-C.S.) sa mogućnosti akumlacije opisuje se matematički:

$$\frac{DN}{Dt}\Big|_{\substack{\text{zatvoren}\\\text{sistem}}} = \frac{\partial}{\partial t} \iiint_{C.V} \rho \eta \, dV + \iint_{C.S} \rho \eta \vec{v} \cdot d\vec{A}$$
(4.1)

što predstavlja Rejnoldsovu⁴ transportnu teoremu (RTT), za kontrolnu zapreminu koja miruje, gde je specifična osobina $\eta = \frac{N}{m} = \begin{cases} 1 \\ \vec{v} \\ e \end{cases}$.

Uzmajući da je $N \equiv m$ odakle sledi da je $\eta \equiv 1$, stoga je RTT (jed.4.1):

$$0 = \frac{\partial}{\partial t} \int_{C.V} \rho \, dV + \int_{C.S} \rho \vec{v} \cdot d\vec{A} \tag{4.2}$$

Uzimajući u obzir Gausovu⁵ teoremu o divergenciji

$$\iint_{S_0} \rho \vec{v} \cdot dS = \iiint_{V_0} \nabla \cdot (\rho \vec{v}) \, dV \tag{4.3}$$

gde je $\nabla \cdot (\rho \vec{v}) \equiv \operatorname{div}(\rho \vec{v})$ i $\vec{v} \cdot d\vec{S} = \vec{v} \cdot \hat{n} dS$, pa jednačina 4.2 može biti napisana

$$0 = \iiint_{C.V} \left[\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v}) \right] dV \tag{4.4}$$

kako je $dV \neq 0$, dobijamo jednačinu kontinuiteta

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v}) = 0 \tag{4.5}$$

Za stacionaran tok

$$\nabla \cdot (\rho \vec{v}) = 0 \tag{4.6}$$

a za nestišljivi fluid

$$\nabla \cdot \vec{v} = 0 \quad ili \quad div \ \vec{v} = 0 \tag{4.7}$$

³ Leonhard Paul Euler

⁴ Osborne Reynolds

⁵ Johann Carl Friedrich Gauss

4.2 Zakon održanja impulsa (integralna forma)

Uzmajući da je $N \equiv m\vec{v}$ odakle sledi da je $\eta \equiv \vec{v}$, stoga je RTT

$$m\frac{D\vec{v}}{Dt} = m\vec{a} = \vec{F}_{telo} + \vec{F}_{površina} = \frac{\partial}{\partial t} \int_{C.V} \rho \, \vec{v} dV + \int_{C.S} \vec{v} \rho \, \vec{v} \cdot d\vec{A} \quad (4.8)$$

gde je $\vec{F}_{telo} = \int_{C.V} \rho \vec{f}_b dV$ i $\vec{F}_{površina} = \int_{C.S} T \cdot d\vec{A}$. Gde je T tenzor ukupnog napona (vidi jednačinu 4.12), odatle dobijamo

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{C.V} \rho \, \vec{v} dV + \int_{C.S} \vec{v} \rho \vec{v} \cdot d\vec{A} = \int_{C.S} T \cdot d\vec{A} + \int_{C.V} \rho \, \vec{f_b} dV \quad (4.9)$$

4.3 Tenzori napona i vektori napona

U većini slučajeva \vec{f}_b je jednostavno gravitacija po jedinici zapremine, $(\rho \vec{g})$, Košijev⁶ ili ukupni tenzor napona T u jednačini 4.9 je nova nepoznata koja pretstavlja krajnji problem. T je povezana sa glavnom promenljivom \vec{v} ili njenim izvodima. U razvijenoj formi

$$T = -pI + \tau \tag{4.10 a}$$

gde je *p* termodinamički pritisak (ili statički pritisak za $\Delta \vec{v} = 0$), *I* je jedinični tenzor i τ je tenzor napona. Za bilo koji koordinatni sistem, vektor napona $\vec{\tau}$ povezan je sa simetričnim tenzorom drugog reda *T* kao

$$\vec{\tau} = \hat{n} \cdot T = T \cdot \hat{n}$$

gde je \hat{n} normalni (jedinični) vektor. U odsustvu simetrije tenzora $T_{ij} = T_{ji}$, inifinitezimalni element fluida ($\Delta \forall \rightarrow 0$) težiće u $|\vec{\omega} \rightarrow \infty|$. U tenzorskoj notaciji tenzor ukupnog napona se za Dekartov⁷ koordinatni sistem može napisati kao:

$$T_{ij} = -p\delta_{ij} + \tau_{ij} \tag{4.10 b}$$

gde je $-p\delta_{ij}$ je izotropni deo (statični fluid i neviskozan tok) i τ_{ij} je odstupajući deo za koju je potrebno naći jednačinu. Fizički, $\tau_{ij} \cong \tau_{(i=sila)(j=pravac)}$ predstavlja polje sile po jedinici površine kao rezultat otpora deformaciji elementa fluida, unutrašnje trenje. Ova tačka gledišta za fluide dovodi do postulata

$$\tau_{ij} = fct(\varepsilon_{ij})$$

gde je $\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} (v_{i,j} + v_{j,i})$ mera tenzora deformacije. Veza između τ_{ij} i ε_{ij} (uzimajući u obzir vrtložni tenzor ξ_{ij}) može se formalnije izvesti, ako počnemo sa premeštanjem fluida iz tačke *P*

⁶ Augustin Louis Cauchy

⁷ Renatus des Cartes

 $(sa \vec{v} u t)$ u tačku $P'(\vec{v} + d\vec{v} u t + dt)$ gde se pojavljuje distanca ds. Razvijajući totalni izvod u Dekartovim koordinatama

$$d\vec{v} = \begin{bmatrix} \frac{\partial u}{\partial x} & \frac{\partial u}{\partial y} & \frac{\partial u}{\partial z} \\ \frac{\partial v}{\partial x} & \frac{\partial v}{\partial y} & \frac{\partial v}{\partial z} \\ \frac{\partial w}{\partial x} & \frac{\partial w}{\partial y} & \frac{\partial w}{\partial z} \end{bmatrix} d\vec{s_l} = \nabla \vec{v} d\vec{s} \qquad (4.11 \text{ a})$$

prostorna promena, ili deformacija, koju trpi element fluida u toku vremena dt može se izraziti kao tenzor deformacije

$$\frac{d\vec{v}}{d\vec{s}} = \nabla \vec{v} = \frac{\partial v_i}{\partial x_j}$$
(4.11 b)

Ovo se može rastaviti na tenzor izobličenja ε_{ij} (simetrični deo) i vrtložni (ili tenzor rotacije) ξ_{ij} :

$$\frac{\partial v_i}{\partial x_j} = \varepsilon_{ij} + \xi_{ij} \qquad (4.12)$$

Lako se može pokazati da je:

- $\xi_{yx} = -\xi_{xy} = \omega_z$, i $\xi_{zy} = -\xi_{yz} = \omega_x$ gde je $\omega_z = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial y} \right)$, stoga je $2\vec{\omega} = \nabla \times \vec{v} = \vec{\xi}$
- $\varepsilon_{ii} = \dot{\gamma}_{ii} \equiv \frac{\partial v_i}{\partial x_i}$ pokazuje promenu zapremine (dilataciju)
- $\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \dot{\gamma}_{ij}, i \neq j$, predstavlja distorziju elementa
- Tenzor smicanja $\dot{\gamma}_{ij} \equiv \frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i}$ i $\frac{1}{2}$ u $\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2}\dot{\gamma}_{ij}$ su matematički neophodni da bi se slagalo sa jednačinom 4.12.

Stoks⁸ je predložio da je τ linearna funkcija ε , što nije slučaj za nenjutnovske fluide, razređene gasove i za neke fluide koji teku u mikroskopskim cevčicama. Za nenjutnovske tečnosti

$$\tau = \lambda (\nabla \cdot \vec{v})I + \cdot 2\mu\varepsilon \qquad (4.13)$$

gde koeficijent viskoznosti λ i μ zavise samo od termodinamičkog stanja fluida. Za tok nestišljivog fluida, $\nabla \cdot \vec{v} = 0$ (jed. 4.7) tenzor ukupnog napona redukije se na

$$T_{ij} = -p\delta_{ij} + 2\mu\varepsilon_{ij} \qquad (4.14)$$

gde je

$$2\mu\varepsilon_{ij} \equiv \tau_{ij} = \mu\left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i}\right) = \mu\dot{\gamma}_{ij} \qquad (4.15)$$

⁸ George Stokes

gde $\dot{\gamma}_{ij} \equiv 2\varepsilon_{ij}$ se naziva tenzor smicanja.

4.4 Osnovni model nenjutnovkse tečnosti

Određene smeše ispoljavaju neobično ponašanje određeno njihovim sastavom ili molekularnom strukturom. Stoksova hipoteza o linearnoj vezi između tenzora smicanja i brzine smicanja, kod nenjutnovskih fluida ne važi, jer efektivna viskoznost zavisi od brzine smicanja.

Postoje dva izvore nelineargnog viskoznog toka:

- pravi nenjutnovski fluidi kao što su lubrikanti, krv na nižim smicanjima (share rate), boje, sirupi i drugi prehrambeni fluidi, kao i polimerne tečnosti sa molekularnom masom većom od 10⁴
- suspenzije sa unifromo dispergovanim česticama kao što su paste i emulzije, gde prisutvo ili odsustvo neenjutnovskog efekta u homogenoj smeši primarno zavisi od brzine difuzije čestica u odnosu na relativno strujanje zadatog toka.

Postoje dva pristupa za dobijanje reološke jednačine stanja: teorija mehanike kontinuuma i teorija molekularne dinamike. U radu ce se koristiti prvi pristup. Stacionaran tok, koji nas zanima, može se analitički predstaviti viskoznošću koji zavisi od brzine smicanja $\eta = \eta(\dot{\gamma})$, čemu odgovara set eksperimentalnih podataka.

Za njutnovske tečnosti tenzor smicanja τ je u linearnoj vezi sa tenzorom brzine smicanja $\dot{\gamma} = \Delta \vec{v} + (\Delta \vec{v})^{tr}$. Za nenjutnovske tečnosti potrebna je nelinerna veza sa $\dot{\gamma}$. Za nestišljive fluide imamo:

$$\tau_{ij} = \begin{cases} \mu \dot{\gamma}_{ij} & \text{za njutnovske tečnosti} \\ \eta \ (\dot{\gamma} \ ili \ \tau) \dot{\gamma}_{ij} & \text{za nenjutnovske tečnosti} \end{cases}$$

 $Cassonov^9$ model je pogodan za simulaciju suspenzije sfernih čestica u polimernom rastvoru:

$$\sqrt{\tau_{ij}} = \begin{cases} 0 \quad za \quad \tau \le \tau_0 \\ \sqrt{\tau_0} + \sqrt{\mu_0} \sqrt{\dot{\gamma}_{ij}} \quad za \ \tau > \tau_0 \end{cases}$$
(4.16)

Modifikovani Cassonov model može da posluži za simulaciju proticanja krvi, što može da se predstavi pomoću tenzora napona τ pomoću sledeće relacije:

$$\tau = 2\eta(II_D)D \qquad (4.17)$$

gde je $\varepsilon \equiv D = \frac{1}{2} [\Delta \vec{v} + (\Delta \vec{v})^{tr}] = \frac{1}{2} \dot{\gamma}$ mera tenzora izobličenja, a visokznost je funkcija tenzora smicanja

$$\eta(II_D) = \frac{1}{2\sqrt{II_D}} \left[C_1(Ht) + C_2(Ht) \sqrt{2\sqrt{II_D}} \right]^2 \quad (4.18)$$

⁹ Casson

gde je Ht hematokrit, a II_D druga scalarna invarij
nta D koja je

$$II_D = [(traceD)^2 + (traceD^2)]$$
 (4.19)

Možemo napisati u vidu komponenti na sledeći način:

$$II_D = D_{11}D_{22} + D_{11}D_{33} + D_{22}D_{33} - D_{12}D_{21} - D_{13}D_{31} - D_{23}D_{32}$$
(4.20)

Koeficijenti C_1 i C_2 su određeni za Ht = 40% kao $C_1 = 0.2 (dyne/cm^2)^{1/2}$ i $C_2 = 0,18 (dyne \cdot s/cm^2)^{1/2}$ (cf. Merrill, 1968). Na slici 5. prikazan je grafik koji pokazuje zavisnost viskoznosti η od brzine smicanja $\dot{\gamma} = 2\sqrt{H_D}$. Humana heodinamika diskutovana je za $\mu = 0.0348 \, dyne \cdot s/cm^2$ što daje $\nu = 0.033 \, cm^2/s$, što garantuje gladak prelaz sa Cassonovog fluida na njutnovsku tečnost. Na drugoj strane krive, budući da je Cassonov model rešiv samo za $\dot{\gamma} > 1 \, s^{-1}$, uzeto je $\eta = \eta(\dot{\gamma} = 1) = 0.1444 \, dyne \cdot s/cm^2$ kada je $\dot{\gamma} < 1 \, s^{-1}$, što je stanje sa nultim smicanjem.



Slika 5. Primer reologije krvi sa niskim smicanjem (share rate)

4.5 Osnovni naponi

Interakcija materije sa bilo kojom tačkom tela određeno je tenzorom napona

$$\sigma_{ij} = \begin{bmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} & \sigma_{13} \\ \sigma_{21} & \sigma_{22} & \sigma_{23} \\ \sigma_{31} & \sigma_{32} & \sigma_{33} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_x & \tau_{xy} & \tau_{xz} \\ \tau_{yx} & \sigma_y & \tau_{yz} \\ \tau_{zx} & \tau_{zy} & \sigma_z \end{bmatrix}$$
(4.21)

gde su σ_{ii} normalni naponi, stvoreni od strane sile F_i normalne na površinu A_i , i $\sigma_{ij} = \tau_{ij}$ naponi smicanja uzrokovani tangencionalnom silom F_j koja deluje na površinu A_i sa normalnim vektorom n_i (Slika 6).

Tenzor napona je simetričan $\tau_{ij} = \tau_{ji}$. Ova jednačina se može primeniti na paralelopiped u stanju mirovanja $\sum \vec{F} = m\vec{a} = 0$ i $\sum \vec{M} = I\vec{a}=0$, gde je *m* masa materijala, \vec{a} ubrzanje, $\vec{M} = \vec{r} \times \vec{F}$ moment sile, *I* moment inercije, \vec{a} vektor angularnog ubrzanja. Normalni i napon smicanja određeni navedenim silama prikazani su na slici 6b:

- aksialna sila~ $\int \sigma_{ii} dA$, gde su σ_{ii} naponi istezanja ili sabijanja
- sila smicanja~ $\int \tau_{ij} dA$, koja pokušava da pomeri granični deo paralelopipeda
- momenti koji može da savije stranicu $M_y = \int \sigma_x z dA$, $M_z = \int \sigma_x y dA$, ili mogu da saviju telo $T = -\int (\tau_{xz}y \tau_{xy}z) z dA$.



Slika 6. Naponi i sile: (a) 3-D ispunjen element sa pozitivnim naponom; (b) 2-D komponete sile i napona u A_y-ravni

4.5 Primena na krvne sudove

Veliki krvni sudovi mogu se aproksimovati sa cevima sa različitom debljinom zidova, gde je σ_z aksialni ili longitudinalni napon i σ_{θ} kružni napon. Pritisak zida, koji je razlika krvnog pritiska i spoljašnjeg pritiska, stvara napon (Slika 7).



Slika 7. (a) cev sa aksijalnom simetrijom; (b) sile na elementu cevi sa tankim zidom; (c) sile na elementu cevi sa debelim zidom

Tanki zidovi impliciraju da je $t/r_1 < 0.1$ i kružni napon se može zanemariti, dok akisajlna simetrija onemogućava bilo kakav napon smicanja. Prema tome, za 1-D silu jednačina je (slika b):

$$2(\sigma_{\theta} t \Delta z) - p(2r_1 \Delta z) = 0 \qquad (4.22)$$

i kružni napon je

$$\sigma_{\theta} = \frac{pr_1}{t} \qquad (4.23)$$

U slučaju da je jedan kraj krvnog suda zatvoren pritisak stvara longitudinalni napon i imamo:

$$\sigma_z (2\pi r_1 t) - p(\pi r_1^2) = 0 \quad (4.24)$$
$$\sigma_z = \frac{pr_1}{2t} \quad (2.25)$$

Većina krvnih sudova su sa debelim zidovima $r_1 \leq tr_2$ i za cev sa otvorenim krajem $(\sigma_z = 0)$ radijalna sila je izbalansirana na elementu $(\Delta r \theta) \Delta r$ zidova suda:

$$\sigma_r|_{r+\Delta r}(r+\Delta r)\Delta\theta\Delta z - \sigma_r r(\Delta\theta\Delta z) - \sigma_\theta\Delta r\Delta z\sin\frac{\Delta\theta}{2} = 0 \quad (4.26)$$

Uzimajući da je $\sin \frac{\Delta \theta}{2} \approx \frac{\Delta \theta}{2}$ i $\sigma_r|_{r+\Delta r} \approx \sigma_r + \frac{\partial \sigma_r}{\partial r} \Delta r$ zanemarujući članove višeg reda, dobijamo:

$$\frac{d\sigma_r}{dr} + \frac{\sigma_r - \sigma_\theta}{r} = 0 \quad (4.27)$$

Da bi rešili ovu jednačinu, potreban nam je izraz za $\sigma_{\theta}(r)$. Alternativno možemo iz jednačine $\varepsilon_{ij} = \frac{1+\nu}{E}\sigma_{ij} - \frac{\nu}{E}\sigma_{kk}\delta_{ij}$ izraziti istezanje u funkciji radijalnog pomeraja $u_r = u$:

$$\varepsilon_r = \frac{du}{dr}$$
 (4.28)
 $\varepsilon_\theta = \frac{u}{r}$ (4.29)

Prema tome u polarnim koordinatama dobijamo:

$$\sigma_r = \frac{E}{1-\nu^2} \left(\frac{du}{dr} + \nu \frac{u}{r} \right) \quad (4.30)$$
$$\sigma_\theta = \frac{E}{1-\nu^2} \left(\nu \frac{du}{dr} + \frac{u}{r} \right) \quad (4.31)$$

Na osnovu ovoga dobijamo:

$$\frac{d^2u}{dr^2} + \frac{1}{r}\frac{du}{dr} - \frac{u}{r^2} = 0 \quad (4.32)$$
$$\frac{d}{dr} \left[\frac{1}{r}\frac{d}{dr} (ur) \right] = 0 \quad (4.33)$$

Dva stanja zida najbolje se mogu izraziti pomoću radijalnog napona:

$$\sigma_r = \begin{cases} p_{in} = -p_1 \ za \ r = r_1 \\ p_{out} = -p_2 \ za \ r = r_2 \end{cases}$$
(4.34)

Uzimajući u obzir da je $u(r) = C_1 r + \frac{C_2}{r}$ dobijamo:

$$\sigma_r = \frac{E}{1-\nu^2} \Big[(1+\nu)C_1 - \frac{1-\nu}{r^2}C_2 \Big] \quad (4.35)$$
$$\sigma_\theta = \frac{E}{1-\nu^2} \Big[(1+\nu)C_1 + \frac{1-\nu}{r^2}C_2 \Big] \quad (4.36)$$

Nakon uvrštavanja jednačina stanja zidova (4.34) dobijamo Lamov¹⁰ izraz za $r_1 \le r \le r_2$:

$$\sigma_r = \frac{p_1 r_1^2}{r_2^2 - r_1^2} \left(1 - \frac{r_2^2}{r^2} \right) - \frac{p_2 r_2^2}{r_2^2 - r_1^2} \left(1 - \frac{r_1^2}{r^2} \right) \quad (4.37)$$

$$\sigma_r = \frac{p_1 r_1^2}{r_2^2 - r_1^2} \left(1 + \frac{r_2^2}{r^2} \right) - \frac{p_2 r_2^2}{r_2^2 - r_1^2} \left(1 + \frac{r_1^2}{r^2} \right) \quad (4.38)$$

što je prikazano na slici 8.



Slika 8. Grafik zavisnosti radijusa od pritiska

¹⁰ Lamov

5. Fizika AAA

5.1 Mehanizam nastanka AAA

Mehanika zida arterije je određena gradivnim komponentama zida. Kao što je rečeno zid se uglavnom sastoji od elastina, kolagena i glatkih mišićnih ćelija (Slika 9). Elastični elastin igra glavnu ulogu na niskim prtiscima i odgovoran je za elastične osobine arterije. Kolagen je 1000 puta krući i igra glavnu ulogu na visokim pritiscima sprečavajući preteranu dilataciju i rupturu krvnog suda. Glatke mišićne ćelije imaju mogućnost za kontrakciju i relaksaciju što menja mehaniku zida. Dokazano je da su glatke mišićne ćelije od manjeg značaja u abdominalnoj aorti. Prema tome, odnos kolegan-elastin je glavni faktor mehaničkih osobina zida aorte. Kod zdravih arterija, čvrstoća raste sa godinama kao rezultat porasta odnosa kolegen-elastina u zidu. Muškarci imaju čvršće zidove od žena. Osim toga razlike u godinama i polu su najizraženije na aorti što može objasniti činjenicu da je smrtnost muškaraca od AAA 4:1 u odnosu na žene. Stoga promene u strukturi i sastavu zida arterije uticaće na mehaničke osobine zida. U bilo kom slučaju, porast odnosa kolegen-elastin rezultuje porastom čvrstoće zida i smanjenjem elastičnosti. Ruptura aneurizme nastaje kada primenjeni napon premaši moć istezanja zida aorte. Međutim, u uslovima normalnog pritiska ne može se detektovati nedostatak kolagena i prema tome ne može se predvideti mogućnost pucanja zida.



Slika 9. Poređenje vlakna kolagena i elastina u zidu arterije (Raghavan 2002.)

Odnos napona i elastičnosti na znatno većim odnosima kolagen-elastina koji je u AAA prikazan je na slici 10. Modul elastičnosti je znatno veći nego kod normalne aorte, dok se napon slamanja značajno smanjuje.



Slika 10. Poređenje mehaničkih osobina zida AAA i normalne aorte

Povećanje čvrstoće zida nepovoljno utiče na prevenciju rupture AAA; sa povećanjem čvrstoće zida, napon istezanja zida će opasti. Na primer, Jungov modul u zidu AAA može dostići preko 4 *MPa*, što je skoro tri puta više nego kod normalnog arterijskog zida, dok je napon istezanja samo 50% od normalne arterije. Čvrstoća se povećava sa godinama, dok napon istezanja značajno opada sa godinama. U suštini, dok veći Jungov modul elastičnosti smanjuje napon zida AAA, napon istezanja je manji nego mahanički napon u zidu AAA, prema tome do rupture AAA ipak može doći iako je zid postao čvršći Slika 11.



Slika 11. Efekat napona istezanja opada na rupturi AAA

5.2 Napon zida AAA i ruptura

Generalni zaključak je da je maksimalni napon zida najbolji indikator rupture AAA, veoma su bitni i maksimalni dijametar i brzina rasta kao i aismetrija vrata aorte, pored toga se izuzetno lako mogu meriti. Generalno, tri napona, longitudinalni, kružni i Von Mises¹¹, se koriste za analizu rupture AAA. Međutim, zbog kompleksnog mehanizma rupture i često kompleksne geometrije, napon koji uzrokuje rupturu razlikuje se od slučaja do slučaja. Pored toga, način

¹¹ Von Misses

definisanja graničnog napona i napona istezanja za različite pacijente je izuzetno kompleksno, jer *in vivo* merenja napona nisu moguća, a softverski paketi za analizu nisu česti.

Jasno je da kada lokalni mehanički napon premaši napon istezanja zida AAA, ruptura može iznenada nastati. Dakle, najbolji i najprecizniji alat za određivanje rizika rupture zida AAA je maksimalni napon zida arterije.

5.3 Opcije tretmana: ugradnja stenta

Generalno, stentovi su proširive metalne ili plastične perforirane tube, žičane mreže, žičani namotaji i dr. Oni se dostavljaju pomoću katetera, kroz vaskularni sistem katetera počevši od femoralne arterije pa do patološkog područja (npr. aneiruzma aorte ili moždana aneurizma). Za vizualizaciju vaskularnog sistema pacijenta i precizno postavljanje stenta koristi se fluroskopija.

Za aneurizmu mozga, koji je tipično mehur, tanki namotaj od platine smešta se unutar mehura, što se naziva embolizacija namotajem. Na ovaj način, dotok krvi u aneurizmu je blokiran i dolazi do značajnog pada pritiska i može se sprečiti ruptura arterije.

Za aneurizmu abdominalne aorte koristi se stent-graft (ili endovaskular graft EVG), koji se tipično sastoji od NiTi žičane mreže ugrađene u sintetički materijal kao što je ePTFE ili Dracon.Postoje tri tipične konfiguracije stenta, obične u obliku cevi koje se upotrebljavaju kod koronarnih arterija, sa bifurkacijama koje čine veliku većinu i aorto-uni-iliačni implanti koji se koriste kada ja jedna iliačna grana sužena. Kada EVG u kateteru stigne na željeno mesto, postavlja se pomoću dva mehanizma: samoekspanizije ili balon-ekspanzije.

Očigledno, kada je EVG korektno postavljen i nema komplikacija, implant funkcioniše kao novi krvni sud. Obnavlja normalan protok krvi i štiti oslabljeni zid aneurizme od pulsnog pritiska. Glavne komplikacije mogu nastati zbog loše implantacije, frakture ili habanja materijala, unutrašnjeg curenja i zbog migracije (akisajlno pomeranje tokom vremena). Ovi događaji su često spareni sa mnogobrojnim uzrocima u hemodinamici i biomehanici. Potencialno najopasnija je migracija EVG, koja se dešava kada sile koje vuku nadole nadjačaju sile fiksacije EVG-a. Kao rezultat, šupljina aneurizme može opet biti izložena visokom krvnom pritisku koji može dovesti do rupture. Stoga, potrebno je znati da se maksimalna sila migracije menja sa pritiskom, inercijom i silama trenja. Ovaj problem se može numerički rešiti i dobijaju se dobri rezultati.

5.4 Analiza modela stentovanog AAA

U cilju demonstracije beneficija stent-graft implanta, razmatraćemo laminarno osnosimetrično proticanje krvi kroz cevasti stent koji interaguje sa zaostalom krvlju u šupljini i sa zidom aneurizme (Slika 12). Pretpostavljeno je da je EVG uniformni i samoekspandirajući omotač sa istim dijametrom (1.7 cm) kao unutrašnji zid arterije. Da bi simulilari efekat samoekspanzije i omogućili kontakt između EVG-a i unutrašnjeg zida aorte, primenili smo prenapon u vratu EVG-a pre početka simulacije; stoga, vrat EVG-a se ekspanduje za 15% da bi se obezbedio permanentni kontakt za zidom arterije. Maksimalna sila fiksacije EVG-a je ključni faktor koji utiče na migraciju. Da bi proučili početnu migraciju EVG, maksimalna sila migracije F, koja je potrebna da se ukloni EVG iz vrata AAA, se računa iz različitih praktičnih situacija. Šupljina je popunjena zaostalom krvlju koji trpi vremenski zavistan pritisak kao rezultat interakcije između EVG-a, zaostale krvi i zida AAA.



Slika 12. Model Abdominalnog arterijskog aneurizma: (a) shema stentovanog AAA; (b) talasna forma izlazne brzine; (c) talasna forma izlaznog pritiska

U tabeli 2. se nalaze vrednosti parametara korišćenih u simulaciji, od kojih je Jungov modul ključni faktor koji utiče na napon zida. Eksperimentalni podaci pokazuju da je Jungov modul AAA znatno veći od normalne arterije. Ovde je pretpostavljeno da se Jungov modul menja linearno sa dijametrom AAA:

$$E = 1.2 + \frac{(2.7 - 1.2)(D_{AAA} - D_{vrat})}{D_{AAA,max} - D_{vrat}} \quad (5.1)$$

Zdrav deo arterije (vrat) je nestišljiv sa Poasonovim odnosom 0.49, i zid AAA je skoro nestišljiv sa Poasonovim odnosom 0.45. Za cilindrični NiTi stent protkan sa graft materijalom, nisu bili dostupni direktni eksperimentalni podatci, stoga su upotrebljeni ekvivalentni parametri (Suzuki at al. 2001). Debljina zida aneurizme igra bitnu ulogu u deformaciji zida i naponu. Uzimajući u obzir efekat naduvavanja, pretpostavljeno je da je debljina zida svega 1.0-1.5 mm, menjajući se od vrata do mesta maksimalnog diametra.

Tipičan oblik talasa brzine koja utiče prikazana je na slici 12.b, sa maksimalnim Rejnoldsovim brojem (Re_{max}) 1950 i prosečnim Rejnoldsovim brojem ($Re_{prosečno}$) 330. Za mereni spoljašni pritisak (Slika 12.c) maksimalna i srednja vrednost su 122 *mmHg* i 98.7 *mmHg* respektivno. Za period pulsa uzeto je T = 1.2 s. profil unutrašnje brzine je uniforman i potpuno se razvija u cevi čija je dužina deset diametra vrata. Treba naglasiti da će vremenski zavistan Rejnoldsov broj biti donekle različit za nestentovanu simulaciju kako se dijametar lumena menja postepeno $\frac{\Delta Re_m}{Re_m} < 5\%$.

Normalna	a arterija	Zid AAA		EVG		
Debljina zida	1.5 mm	Debljina zida 1.0-1.5 mm		Ekvivalentna	0.2 mm	
		_		debljina		
Unutrašnji	17 mm	Maksimalni	60 mm	Spoljašnji	17 mm	
diametar		unutrašnji		diametar		
		diametar				
Dužina	30 mm	Dužina	80 mm	Dužina	120 mm	
Jangov modul	1.0 MPa	Jangov modul	1.2-2.7 MPa	Ekvivalentni	19.8 MPa	
				Jangov modul		
Poasonov	0.49	Poasonov	0.45	Ekvivalentni	0.27	
odnos		odnos		Poasonov		
				odnos		
Gustina	1.12 g/cm^3	Gustina	1.12 g/cm^3	Ekvivalentna	6.0 g/cm^3	
				gustina		

Tabela 2. Parametri potrebni za simulaciju stentovanog AAA

Osnovne jednačine u tenzorskoj notaciji, prateći Ajnštajnovu konvenciju su:

kontinuiteta

momenta

 $\rho \frac{\partial u_i}{\partial t} + \rho (u_j - \hat{u}_j) u_{i,j} = -p_{i,j} + \tau_{ij,j} + \rho f_i \quad u \quad {}^F \Omega(t) \quad (5.3)$

$$\tau_{ij} = \eta \dot{\gamma_{ij}} \quad (5.4)$$

 $u_{i,i} = 0$ (5.2)

model nenjutnovske tečnosti

$$\eta = \frac{\eta_p}{\left[1 - \frac{1}{2} \left(\frac{k_0 + k_\infty \dot{\gamma}_r^{1/2}}{1 + \dot{\gamma}_r^{1/2}}\right)\right]^2} \quad (5.5)$$

gde je u_i vektor brzine, p_i skalar pritiska, ρ gustina fluida, f_i sila tela u vremenu t po jedinici mase, u_i je vektor brzine pomeranja zida u vremenu t, ${}^F\Omega(t)$ je pokretni domen prostora u kome je fluid opisan, $\dot{\gamma}_{ij}$ je tenzor brzine smicanja, $\eta_p = 0.014 \, dyn \cdot sec/cm^2$ je viskoznost plazme, $\dot{\gamma}_r = \dot{\gamma}/\dot{\gamma}_c$ je relativan odnos smicanja sa $\dot{\gamma}_c$ definisanim fenomenološko kinetičkim modelom (Buchanan et al. 2000), $k_0 = 4.5862$ je donja granica Quemada konstante viskoznosti, $k_{\infty} = 1.2917$ je gornja granica Queamada konstate viskoznosti i Ht = 40% je hematokrit.

5.5 Jednačine osnovne strukture

Osnovne jednačine za dinamiku strukture su:

momenti
$$\rho a_i = \sigma_{ii,i} + \rho f_i \, \mathrm{u} \, S\Omega(t) \, (5.6)$$

gde a_i spaja dinamiku toka fluida sa mehanikom strukture

$$a_{i} = \frac{d\widehat{u_{i}}}{dt} \quad (5.7)$$
ravnotežno stanje $\sigma_{ij}n_{i} = T_{i} \quad \text{na} \quad {}^{S}\Gamma(t) \quad (5.8)$
konstitutivna $\sigma_{ij} = D_{ijkl}\varepsilon_{kl} \quad \text{u} \quad {}^{S}\Omega(t) \quad (5.9)$

 ${}^{S}\Omega(t)$ je domen strukture u trenutku t, n_i je spoljašnja normala na površinu zida ${}^{S}\Gamma(t)$, T_i je vektor trakcije površine u trenutku t, ${}^{S}\Gamma(t)$ je granica domena strukture, σ_{ij} je tenzor mehaničkog napona, D_{ijkl} je Lagranžov elastični tenzor, i ε_{kl} je tenzor deformacije.

U cilju analize distribucije napona i u endovaskularnom graftu i u zidu arterije, koristimo Von Misesov napon za komplikovane geometrije:

$$\sigma_{von\,Misses} = \frac{\sqrt{2}}{2} \sqrt{(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2} \quad (5.10)$$

gde su σ_1, σ_2 i σ_3 tri osnovna napona.

5.6 Numerički metod

U cilju nalaženja maksimuma Von Misesovog napona u AAA sa i bez stenta, potrebno je rešiti numerički pridruženi set PDJ-a. Za ovaj određeni problem Li & Kleinstreuer upotrebili su CFX 4.4 (Ansys) da bi dobili distribuciju pritiska krvi, koji nakon integracije, predstavlja napon na zidove. Polje sile u zavisnosti od toka krvi je zatim ubačen u Ansys 7.1 da bi dobili pomeranje zida i distribuciju napona zida. Obrnuto, kretanje zida menja poprečni presek površine i na taj način utiče na proticanje krvi (brzinu i pritisak). Sa ciljem da se zadovolji kompatibilnost softvera, potrebna je višečlana Lagranžova interpolacija za opterećenje i deformaciju između CFX-a i Ansys-a. Uzimajući u obzir program za rešavanje toka, Lagranževa interpolacija je upotrebljena za dobijanje novih domena granica a zatim CFX upotrebljen za pravljenje nove mreže. Uzimajući u obzir program za rešavanje strukture, polje pritiska toka je automatski

interpolisan u opterećenje pritiska-pomoću Ansysa. Za interakciju fluid-struktura u šupljini AAA, specialni program Fliud79, može da izvede automatski transfer opterećenja i deformacije. Da bi spojili CFX i Ansys uspešno, specijalni kodovi su pisani u FORTRAN-u za CFX i APDL (Ansys Parametric Design Language). Dijagram spajanja fluid-struktura interakcije data je na slici 13.



Slika 13. Diagram spajanja CFX-ANSYS

5.7 Validnost modela

U cilju testiranja tačnosti rešavanja problema sa CFX-Ansys-om nekoliko studija je izvedeno.Uzeti su u obzir teoretski rezultati za elastični cilindar i sferne zidove kao i klinički

podatci, uključujući dijametar, pritisak, i pulsno kretanje zida stentovanog AAA. Male razlike između simulacije i teoretske analize kao i kliničkih observacija prikazani su u tabelama 3 i 4.

		Rezultati simulacije CFX-ANSYS	Teoretski rezultati (Nichols et al. 1990)	Greška
Arterija	Radialna deformacija (unutrašnji zid)	0.0121 cm	0.0203	4.4%
	Kružni napon (unutrašnji zid)	0,119 MPa	0.115 MPa	3.4%
	Radialno istezanje (unutrašnji zid)	0.0209	0.0203	4.3%
	Radialno istezanje (spoljašnji zid)	0.0161	0.0155	2.8%
AAA	Maksimalni kružni napon	0.17 MPa	0.16 MPa (Lapasov zakon)	5.8%

Tabela 3. Poređenje rezultata simulacije i teorijske analize

	Rezultati simulacije CFX-ANSYS	Klinička posmatranja
Pad Von Mises-ovog pritiska	80%	75% (Sonesson at al. 2003)
Porast diametra	10.2%	10% (Blankenstiju & Prinssen,
		2002)
Maksimalno pomeranje zida	1.57 mm u nestentovanom AAA;	1mm u nestentovanom AAA i 0,2
	0.231 mm u stentovanom AAA	mm u stentovanom AAA (Malina et
		al. 1998)

Tabela 4. Poređenje rezultat simulacije i kliničkih posmatranja

5.8 Rezultati i diskusija

Rezltati opisuju prednosti EVG-a koji štiti oslabljeni zid arterije i ukazuju na sile interferencije vrata i moguće migracije EVG-a kao i mogućnosti rupture slika 17. Treba napomenuti da su slike 15. i 16. izvedene pod uslovom puslnog toka, dok je za ostala stacionarna stanja $P_{out} = 120 \ mmHg$ i pridruženi Rejnoldsov broj Re = 1200 jer se maksimalni sistolni pritisak postiže za ovu vrednost Rejnoldsovog broja. Iako se distribucija pritiska zida razlikuje za stacionarne i dinamičke tokove, apsolutna razlika pritiska između unutrašnjosti i spoljašnjosti za stacionarni i pulsni je veoma mala u poređenju sa srčanim pritiskom. Uticaj oblika toka i stoga napona zida na strukturu nije toliko značajan koliko promena srčanog pritiska. Ovo ukazuje, da pod istim srčanim pritiskom, maksimalna deformacija i vrednosti napona zida su veoma slični za stacionaran i dinamički tok (Tabela 5). Stoga, iz razloga efikasnosti računara, ekvivalentan stacionaran tok je upotrebljen za simulaciju uticaja EVG na sile interferencije vrata EVG-a. Krvni pritisak je glavni uzročnik deformacije zida i izlazni pritiska dostiže svoj maksimum od $P_{out} = 120 \ mmHg$ kada je Re = 1200.

	Maksimalni Von Mises-ov napon	Maksimalna deformacija (mm)
	(Pa)	
Stacionaran	6.80E+05	0.2225
Dinamički	6.77E+05	0.2216



Tabela 5. Poređenje mehaničkog ponašanja zida EVG-a između stacionarnog i dinamičkog toka (Re = 1200)

Slika 14. Poređenje stentovanog i nestentovanog AAA

Upoređujući slike 14. a i 14. b možemo zaključiti da EVG nosi veći deo pritiska krvi, zbog toga je ekspanzija aneurizme sada minimalna, i položaj makismuma Von Misesovog napona pomera se sa zidova AAA na EVG. Za nestentovani AAA, maksimalna promena diametra iznosi 1.5 mm i maksimalni von Misesov napon u zidu dostiže 0.589 MPa. Nakon ugradnje EVG-a promena diametra iznosi svega 0.19 mm, dok maksimalni von Misesov napon opadne na 0.153 MPa. Utvrđeno je da sacularni pritisak redukovan sa 122 mmHg na 29.4 mmHg, što je 24,1% prosečnog pritiska lumena. Dok slika 14 prikazuje najveće vrednosti dmax-proširenje i napon zida, slika 15 a prikazuje vremensku promenu $d_{AAA,max}$. Može se videti da EVG može značajno smanjiti uticaj pulsnog kretanja na zidove AAA. Amplituda deformacije iznosi svega 14% nestentovanog AAA. Šta više, pokret zida nije više osetljiv na pulsni pritisak, što znači da je izuzetno redukovan uticaj profila krvnog pritiska na potencialnu rupturu AAA.

Regioni sa visokim mehaničkim naponom i niskim napon smicanja zida (NSZ) se skoro podudaraju u AAA. Takvi regioni pogoduju formiranju tromba, pored toga konstante snažne promene NSZ-a mogu oštetiti endotelijum. Slika 15.b ukazuje da EVG može redukovati vrednosti NSZ-a na nulu, stvarajući skoro uniformnu raspodelu NSZ na unutrašnje zidove EVG-a.

U stentovanom AAA, čak i bez unutrašnjeg curenja, krvni pritisak u šupljini AAA nije nula (Sonessin et al.2003). Dodouše, zbog toga što je ustajala krv nestišljiva, samo u slučaju da je zid EVG/AAA fleksibilan, pomerljive granice zida mogu stvoriti sakularni pritisak kao rezultat hidrauličnog efekta okolnog zida. Simulacija pokazuje da se pritisak šupljine menja od 26,9 do 29.4 mmHg (p_{sac}/p_{lumen} varira 24% – 32.7%) tokom jednog srčanog ciklusa u odsustvu unutrašnjeg krvarenja (Slika 16). Ako uporedimo slike 12c i 16a evidentno je da sacularni pritisak i izlazni pritisak variraju skoro sinhronizovano. Rezultati simulacije se slažu sa

kliničkim i eksperimentalnim rezultatima. Prema tome, pod uslovom interakcije fluid-struktura, sakularni pritisak nije nula u odsustvu unutrašnjeg curenja i ustajala krv može preneti pritisak, utičući na deformaciju EVG-a i zida AAA.

Pomeranje stenta može se dogoditi u slučaju da sila fiksacije vrata EVG-a nije dovoljna da preovlada maksimalnu silu indukovanu tokom krvi. Generalno, pomeranje je aktivirano promenom momenata, pritiska, i napona smicanja zida uzrokovano lokalnim tokom krvi, neprikladnom konfiguracijom vrata aorte (ili oštećenjem tkiva), i/ili biomehaničkom degradacijom materijala proteze. Migracija EVG-a je i dalje glavni problem nakon endovaskularne popravke aneurizme (EVAR). Pomeranje može uzrokovati, unutrašnje curenje, krivljenje i uvrtanje, savijanje, razdražavanje tromba i gasa, i finalno otkazivanje EVG-a. Treba napomenuti da promene momenta i napona smicanja zida mogu biti zanemarene u pravim EVG cevima kada se uporede sa pritiskom koji ciklično menja aksijalnu silu u razgranatom EVG-u. Pod uslovom iste brzine i izlaznog pritiska, deformacije fleksibilnog zida su veoma slične za stacionarni i dinamički tok. Prema tome, za analizu pomeranja uzet stacionaran izlazni pritisak od 120 mmHg u simulaciji sa CFX-Ansys-om. U cilju da se izračuna maksimalna sila fiksacije koju EVG može da pruži, vučna sila F je primenjena na EVG slika 12.a. Ova sila je postepeno povećavana; kada je EVG počeo da se pomera, maksilmalna vrednsot vučne sile F za izmeštanje EVG je zabeležena. Ova vučna sila je jednaka maskimalnoj sili fiksacije EVG-a.



Slika 15. (a) poređenje deformacije zida AAA u vremenu; (b) poređenje WSS stentovanog i nestentovanog modela AAA



Slika 16. (a) promena sacularnog pritiska sa vremenom; (b) promena odnos sacularnog pritiska sa zapreminskim pritiskom u vremenu

Na osnovu Kulonovog zakona trenja, koeficijent trenja i kontaktna površina određuju fiksacionu silu. Usled nedostatka eksperimentalnih podatka o koeficijentu trenja vrata EVG-a, uzeti su podaci na osnovu Lambertovih eksperimenata. Opseg koeficijenta je $0.1 \le f \le 1.0$. Na slici 17a može se videti da veći koeficijent trenja povećava maksimalnu fiksacionu silu EVG, dostižući maksimum kada je f > 0.8. Iako je linearni Kulonov zakon korišćen za svaki kontaktni element, veza između maksimalne fiksacione sile i koeficijenta trenja je nelinearan za ceo kontakt EVG-AAA.



Slika 17. Veza između migracione sile i: (a) koeficijenta trenja; (b) dužine vrata; (c) krvnog pritiska; (d) dilatacije vrata

Da bi se obezbedio dovoljan koeficijent trenja, dužina vrata aorte i prema tome kontaktna površina je veoma bitna. Klinički, proksimalna dužina vrata treba biti veća od 13 mm. Slika 17.b pokazuje da je maksimalna fiksaciona sila proporcionalna dužini vrata. Prema tome, ako pacijent ima dugačak infrarenalni vrat, najbolja metoda za jačanje fiksacije i izbegavanje migracije EVG-a je upotrebiti dodatnu dužinu. Veliki broj pacijenata ima kratak infrarenalani vrat i za njih je trans renalna fiksacija rešenje.

Hipertenzija je česta pojava kod pacijenata sa AAA. Simulacija pokazuje da visoki krvni pritisak može značajno smanjiti maksimalnu silu fiksacije (slika 17.c), delimično zbog dilatacije vrata. U slučaju da je krvni pritisak *p* veći od 160 *mmHg*, rizik od migracije je veoma visok. Treba napomenuti da povišeni krvni pritisak može uzrokovati smanjenje kontakta ali ne i odvajanje jer je EVG samo-ekspadirajući. Koristi se prenapon na EVG koji može proizvesti predimenzioniranje od 15% između vrata EVG i arterijskog zida. Zbog toga, ako je defomacija zida uzrokovana krvnim pritiskom manja od 15% dijametra, kontakt ostaje. Ipak, kontaktna sila će opadati što dovodi do toga da je mala sila potrebna za pomeranje EVG-a. Kao što je rečeno, za razgranati EVG, pulsni krvni pritisak može uzrokovati veliku longitudinalnu silu na EVG, što može dovesti do pomeranja EVG-a. Možemo zaključiti da povišeni krvni pritisak igra veoma bitnu ulogu u pomeranju EVG-a i kod cevastih i kod razgranatih EVG-a.

Dilatacija vrata implicira da zahvaljujući biohemijskim procesima u tkivu zida, da se povećava dijametar vrata AAA nakon postavljanja AAA. Kao rezultat, kontakt između EVG i AAA opada i redukuje se maksimalna fiksaciona sila koju EVG može da pruži. Dilatacija vrata je veoma čest problem u primeni EVG. U cilju testiranja ovog događaja, povećavan je diametar vrata za 0% do 20% od njegove prvobitne veličine u cilju simulacije dilatacije vrata. Zbog primenjenog prenapona i krvnog pritiska na EVG, kontakt ostaje između EVG-a i AAA, ali se redukuje kontaktna sila slika (17d) do 25%. Klinički, dilatacija je glavni uzrok za pomeranje EVG-a. Istraživanja su pokazala da diametar raste oko 0.5 mm godišnje nakon otvorene operacije. Međutim, nakon EVAR-a rast diametra vrata može dostići 0.7 – 0.9mm godišnje za proksimalni region i 1.7 – 1.9 mm za distalni region. Neka istraživanja pokazuju da dilatacija nastaje u suprarenalnoj arteriji i bez postavlja EVG. Prema tome, dilatacija uzrokuje pomeranje EVG-a, ali uzrok dilatacije nije samo postavljanje EVG-a; postoji niz drugih faktora koji su povezani sa osobinama tkiva.



Slika 18.Uticaj obilka vrata na migraciju EVG-a

Na osnovu kliničkih istraživanja, oblici vrata mogu biti grupisani u cevaste, kupaste, obrnuto kupaste, buraste i blendaste. Dužine segmenata vrata su iste za sve oblike i geometrije su prikazane na slici 18. Očigledno, region AAA i svi biomehanički parametri su bili identični za pet slučaja. Kao što je očekivano, cevasti vrat je najpogodniji za EVAR ugradnju i fiksaciju vrata, jer su ostala četiri oblika nepravilna i mogu smanjiti kontaktnu površinu na mali prsten.Oblik blende je najgori, njegova maksimalna fiksaciona sila iznosi svega 10% od cevaste konfiguracije. Klinički, vrat sa oblikom blende ili kupe nije pogodan za EVAR. Kako pacijenti imaju različite oblike vrata, specifičan dizajn EVG-a za određene pacijente može sprečiti migraciju.

5.9 Predviđanje rupture AAA

Fokusirajući se na tipičnu aneurizmu abdominalne aorte (AAA), od velikog je intresa da se kvantitavno odredi li je potrebna otvorena operacija ili endovaskularna reparacija aneurizme (EVAR). Da bi izvršili procenu rizika od rupture AAA, ključni biomehanički faktori i njihove granične vrednosti, ukazujući na rizikik od moguće rupture AAA, prikazane su u tabeli 6.

Maksimalni diametar	Granična vrednost: 5.5cm (muškarci); 5.0cm (žene)
Brzina ekspanzije	Granična vrednost: 0.5cm/godišnje
Mehanički napon	Granična vrednost: 0.44MPa
Intra-luminalni tromb	Granična vrednost: $V_{ILT}/V_{AAA} = 0.62$
Diastolni pritisak	Granična vrednost: 90 mmHg i 105 mmHg kao
	srednji i visok nivo rizika od rupture AAA
Krutost zida	Granična vrednost rupture: krutost počinje da
	opada
Asimetrija	Visok rizik: indeks aimetrije
	$a = d_{AAA,max} = 0.65$
	$\rho - \frac{1}{L_{AAA}} = 0.05$
Sakularni indeks	Visok rizik za AAA sa velikom zakrivljenošću

Tabela 6. Parametri koji se koriste u predviđanju rupture AAA (vidi sliku 3.3.8)

U cilju da odredimo napon zida, upotrebićemo Laplasovu jednačinu koja povezuje krvni pritisak i procečni napon zida:

$$\sigma = \frac{pr}{ct} \quad (5.11)$$

gde je σ prosečni napon zida, p je pritisak, r je radijus, t je debljina zida, dok je c = 1 za cilindre i c = 2 za sfere. Jednačina 5.11 uveliko precenjuje i podcenjuje stvarni napon zida aneurizme zbog velikog broja aproksimacija. U cilju da se obezbedi upotrebljiva, tačna i lako računljiva jednačina za predviđanje maksimalnog napona zida AAA, jednačina 5.11 je proširena. Proširivanje je bazirano na kliničkim posmatranjima i kompjuterskim kalkulacijama (Li & Kleinstreuer, 2005). Ova funkcionalna forma je:

$$\sigma_{max} = 0.006 \frac{(1 - 0.68a)e^{0.0123(0.85p_{Sys} + 19.5d_{AAA,max})}}{t^{0.63}\beta^{0.125}} u \left[MPa\right] \quad (5.12)$$

gde je σ_{max} maksimalni napon zida koji se javlja najfrekventnije na mestu koji odgovara 2/3 maksimalnog diametra AAA, odnos površine $a = \frac{A_{ILT,max}}{A_{AAA,max}}$, index asimetrije $\beta = \frac{l_p}{l_a}$, gde su l_p i l_a udaljenosti od centralne tačke O do zadnje i prednje strane (vidi sliku 19), p_{sys} je sistolni krvni pritisak u mmHg, $d_{AAA,max}$ je maksimalni diametar AAA (cm), i t je debljina zida (mm) na mestu , $d_{AAA,max}$. $A_{AAA,max}$ i $A_{ILT,max}$ su poprečni preseci površine AAA i intraluminalnog tromba (ILT) na mestu $d_{AAA,max}$, respektivno. Za tehnike oslikavanja koje ne obezbeđuju merenje površine, poprečni presek se aproksimativno može izračunati:

$$A_{AAA,max} = \frac{\pi d_{AAA,max}H}{4} \qquad (5.13)$$

gde je H osa u ravni normalna na $d_{AAA,max}$ (vidi sliku 19). Površina lumena se može izračunati pomoću sledeće jednačine:

$$A_{ILT,max} = A_{AAA,max} - A_{lumen,max} \quad (5.14)$$

U slučaju da je debljina zida t teška za određivanje sa CT-snimaka, može se aproksimativno izračunati:

$$t = 3.9(\frac{d_{AAA,max}}{2})^{-0.2892} u \ [mm] \quad (5.14)$$

gde je $d_{AAA,max}$ u mm.

Jednačina 5.12 ne predstavlja samo nelinearnu vezu između napona zida i krvnog pritiska, diametra i debljine zida, već uključuje i efekte ILT i AAA aismetrije.

Primedba:

- Dok jednačina 5.12 integriše efekat koncetracije napona uzrokovanog asimetrijom na istom području, za ozbiljno deformisane geometrije evaluacija maksimalnog napona zida je suviše komplikovana sa ovom jednostavnom jednačinom.
- Uzeto je da je materijal ILT uniforman. Utvrđeno je da upotreba parametara prosečnog ILT-a, a ne specifičnog za svakog pacijenta, rezultuje sa maksimalnom greškom od samo 5% u određivanju napona zida.
- Zaostali napon je zanemaren jer je njegova amplituda znatno manja (3%) od mehaničkog napona uzrokovanog krvnim pritiskom u arterijskom zidu.



Slika 19. Geometrjski parametri AAA

U cilju testiranja validnosti nove jednačine napona zida, izračunat je srednji stres, korišćenjem podataka iz deset različitih kliničkih i numeričkih modela AAA, i rezultati su upoređeni sa jednačinom 5.12. Kao što se vidi u tabeli 7. maksimalna greška dobijena korišćenjem nove jednačine je 9.5%, dok je greška Laplasove jednačine 85.6%.

Model	p	d _{AAA,max}	t			Maksimalni	Nova je	ednačina	Lapl	asova
AAA	(mmHg)	(cm)	(cm)			napon ⊔	nap	ona	jednačina za	
						(MPa)			cili	ndar
							Napon	Greška	Napon	Greška
							(MPa)		(MPa)	
Filinger et	120	6.7	0.19	0	0.4	0.32	0.335	4.7%	0.281	12.2%
al.	130	5.5	0.19	0	0.4	0.3	0.278	7.3%	0.25	16.7%
(2003,2002)										
Wang at al.	128	6.1	0.184	0.54	0.3	0.19	0.208	9.5%	0.282	48.4%
(2002)	155	6.4	0.175	0.3	0.9	0.35	0.343	2.0%	0.277	20.9%
Vorp et al.	120	6	0.15	0	0.3	0.33	0.34	3.0%	0.319	3.3%
(1998)										
Reghavan	115	5.2	0.19	0	0.7	0.23	0.21	8.7%	0.209	9.1%
et al. (2000)	188	5.5	0.19	0	0.9	0.43	0.46	6.9%	0.362	5.7%
Thurbikar	120	5.86	0.104	0	0.5	0.37	0.389	5.1%	0.449	21.4%
et al. (2000)	120	5.86	0.158	0	0.5	0.28	0.299	6.7%	0.296	5.7%
Li &	120	5.0	0.05	0.15	1	0.43	0.412	4.2%	0.798	85.6%
Kleinstreuer										
(2005)										

Tabela 7. Poređenje sa novom jednačinom napona

5.10 Habanje zida AAA sa vremenom

Očigledno, osobine zida AAA menjaju se postepeno sa godinama; napon zida je funkcija vremena. Da bi što tačnije predvideli rupturu AAA, procena vremenski zavisnog habanja zida je veoma značajno. Bazirano na literaturi (Li, 2005), sila pucanja je blisko povezana sa godinama, kao i krutoća zida, odnos kolagen-elastin, i sadržaj ILT-a. Bezdimenzioni model za procenu habanja zida sa vremenom može se izraziti kao:

$$\frac{\sigma_{break,AAA}}{\sigma_{break,normal}} = \left(\frac{E_{p,AAA}}{E_{p,ref}}\right)^a \left(\frac{V_{ILT}}{V_{AAA}}\right)^b \quad (5.15)$$

gde su $\sigma_{break,AAA}$, $\sigma_{break,normal}$, $E_{p,AAA}$, $E_{p,AAA}$, V_{ILT} , V_{AAA} sile pucanja u zidu AAA i normalnoj abdominalnoj aorti, respektivno, pritisak-napon (pressure-strain) elastični moduo, , referentni pritisak-napon elastični moduo, zapremina ILT-a, i zapremina AAA, gde se eksponenti *a* i *b* mogu odrediti iz kliničkih podataka.

5.11 Parametar predostrožnosti

U cilju kvantifikacije predviđanja rupture AAA za pojedinca, ključni biomehanički parametri: napon zida (jednačine 5.12 i 5.15), odnos maksimalnog diametra AAA i diametra vrata normalne aorte, i prosečna stopa rasta AAA određeni su na bazi CT merenja i izraženi u obliku vremenski zavisnog paramtetra predostrožnosti (severity parameter-SP):

$$SP = \sum_i \alpha_i P_i$$
 (5.16)

gde su α_i težinski koeficijenti i P_i su bezdimenzione biomehaničke veličine.

Parametar predostrožnosti može varirati između 0 i 1 (ili 0 i 100%), gde SP(t) < 0.2indukuje nizak rizik od rupture, SP(t) < 0.7 prosečan rizik od rupture i kada je SP(t) > 0.7potrebno je razmotriti hiruršku intervenciju.

6. Zaključak

U radu smo videli da se rezultati matematičkih modela pokazuju izuzetno dobro slaganje sa rezultatima dobijenih kliničkim merenjima. Odstupanja su rezultat aproksimacija, koja moraju biti načinjena kako bi dobili sisteme jednačina koji se mogu rešiti. Teorijski moguće je napraviti model koji će savršeno opisivati AAA. Naravno taj model bi važio samo za određenog pacijenta, sa tačno određenom geometrijom, što nije pogodno, jer u tom slučaju moramo za svakog pacijenta praviti poseban model, što je praktično nemoguće. Sledeći problem na koji nailazimo je činjenica da, u većini slučajeva, tako kompleksan set jednačina nije moguće rešiti. Ako se ipak nekim slučajem i dođe do rešenja ostaje i dalje pitanje da li su parametri kojima se opisuje model klinički dostupni. Na osnovu ovoga možemo zaključiti da su aproksimacije neophodne. Koje aproksimacije ćemo načiti zavisi od namene i potrebne tačnosti modela.

Osnovna primena ovih modela je u kliničkoj praksi. Naime, odgovarajućim softverskim paketima možemo predvideti šta će dogoditi sa određenom aneurizmom. Nekom od odgovarajućih tehnika oslikavanja prikupe se neophodni parametri za određenog pacijenta i na osnovu njih model sa određenom tačnosšću može izračunati verovatnoću rupture. Druga izuzetno bitna činjenica je da sa praktično istim setom podataka možete analizirati opcije tretmana. U slučaju EVAR-a možete izračunati optimalne parametre stenta, koje predstavlja najbolje rešenjenje za pacijenta.

Nažalost ovakvi softverski paketi još nisu ušli u širu upotrebu u kliničkoj praksi. Videli smo benefite koje nam pruža model u slučaju EVAR-a. Sa odgovarajućim modelom smo praktično u mogućnosti da odredimo idealan stent koji bi predstavljao trajno rešenje za pacijenta i smanjio stopu smrtnosti.

Videli smo da su matematički modeli AAA veoma bitni za medicinu. Zato je potrebno njihovo stalno usavršavanje. To je zaista težak zadatak koji zahteva izuzetne stručnjake.

7. Literatura

- 1. Clement Kleinstreuer; Biofluid Dynamics Principles and Selected Applications; Taylor & Francis Group; 2006 Boca Raton
- 2. P.L. Williams, R. Warwick, M. Dyson, L.H. Bannister; Gray's Anatomy Thirty Seventh Edition; Churchill Livingstone, London 1989
- 3. M. Atanacković, D. Bacetić, G. Basta-Jovanović, A. Begić-Juneva, I. Borićić, D. Brašanac, et all; Patologija; Medicinski fakultet: Beograd 2003
- 4. Christopher R.H. Newton, Rahul K. Khare; Urgentna medicina; Book Marso; Beograd 2007
- 5. Gilbert R. Upchurch, Timothy A. Schaub; Abdominal Aortic Aneurism; University of Michigan Health System, Ann Arbor; Michigan 2006
- 6. N. Sakalihasan, R. Limet, O. Defawe; Abdominal Aortic Aneurysm; Univesity of Liege, Liege 2005
- Irena Tanasković, Aleksandra Maladenović-Mihailović, Slavica Ušaj-Knežević, Vesna Stanković, at all; Histohemijska i imunohistohemijska analiza rupturisanog zida aneurizme aterosklerotične abdominalne aorte; Ministarstvo odbrane Republike Srbije, Uprava za vojno zdravstvo, Beograd 2010
- 8. Stanoje Stojanović; Mehanika Fluida; Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad 2002
- 9. K. Voronjec, N. Obradović; Mehanika fluida; Građevinska Knjiga; Beograd 1960
- 10. Milan Plavšić; Mehanika fluida; Naučna knjiga; Beograd 1976
- 11. Đorđe Mušicki, Božidar Milić; Matematičke osnove teorijske fizike; Naučna knjiga; Beograd 1975
- 12. Božidar Žižić; Kurs opšte fizike-fizička mehanika; Građevinska knjiga; Beograd 1987
- 13. Olga Hadžić, Đurđica Takači; Matematičke metode; Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad 2000
- 14. http://en.wikipedia.org/wiki/Abdominal_aortic_aneurysm

Sadržaj

1. U	/od1
2. St	ruktura krvnih sudova2
2.1	Debljina zida krvnih sudova2
2.3	Abdominalna aorta
3.Aneu	rizme6
2.4	Aterosklerotične aneurizme
2.5	Patofiziologija
3. Fi	zičke osnove11
3.1	Zakon održanja mase (jednačina kontinuiteta)11
3.2	Zakon održanja impulsa (integralna forma)12
3.3	Tenzori napona i vektori napona12
3.4	Osnovni model nenjutnovkse tečnosti14
4.5	Osnovni naponi 15
3.5	Primena na krvne sudove16
4. Fi	zika AAA19
4.1	Mehanizam nastanka AAA 19
4.2	Napon zida AAA i ruptura
4.3	Opcije tretmana: ugradnja stenta
4.4	Analiza modela stentovanog AAA
4.5	Jednačine osnovne strukture
4.6	Numerički metod
4.7	Validnost modela
4.8	Rezultati i diskusija
4.9	Predviđanje rupture AAA
4.10	Habanie zida AAA sa vremenom
	····· · · · · · · · · · · · · · · · ·
4.11	Parametar predostrožnosti
4.11 5. Za	Parametar predostrožnosti

Biografija

Rođen sam 16.01.1989. u Zrenjaninu. Osnovnu školu "Braća Stefanović" završio sam u Neuzini. Nakon završetka osnovne škole upisao sam prirodno-matematički smer u Zrenjaninskoj gimnaziji. Po završetku gimnazije 2008. upisao sam Prirodno-matematički fakultet u Novom Sadu, studijski program fizika, modul medicinska fizika.

UNIVERZITET U NOVOM SADU

PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj:	
RBR	
Identifikacioni broj:	
IBR	
Tip dokumentacije:	Monografska dokumentacija
TD	
Tip zapisa:	Tekstualni štampani materijal
TZ	1 5
Vrsta rada:	Diplomski rad
VR	1
Autor:	Toth Arpad 256/08
AU	•
Mentor:	Dr Olivera Klisurić
MN	
Naslov rada:	Matematičko modelovanje Aneurizme Abdominalne Aorte (AAA)
NR	
Jezik publikacije:	srpski (latinica)
JI Jezik izvoda:	srnski/anglaski
Эелік ідубай. П	SI PSKI CII BICSKI
Zemlia nublikovanja:	Srbija
7.P	Stolja
Uže geografsko nodručie:	Voivodina
UGP	() () () () () () () () () () () () () (
Godina:	2012
GO	
Izdavač:	Autorski reprint
IZ	
Mesto i adresa:	Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad
MA	
Fizički opis rada:	Broj poglavlja/broj strana/broj tabela/ broj slika/broj grafika/broj
FO	referenci/broj priloga: 5/43/7/19/0/14/0
Naučna oblast:	Fizika
NO	
Naučna disciplina:	Medicinska Fizika
ND	
Predmetna odrednica/ ključne reči:	Matematičko modelovanje, Aneurizma Abdominalne Aorte
PO	
UDK	
Çuva se:	Biblioteka departmana za fiziku, PMF-a u Novom Sadu
CU	
Važna napomena:	nema
VN	
Izvod:	Opisani su mogući uzroci AAA, kao i primena fizičkih zakona i
IZ	matematičkog aparata na rešavanje osnovnog problema kod EVAR-a- određivanje fikascione sile. Utvrđeno je slaganje određenih modela sa kliničkim merenjima.

Datum prihvatanja teme od NN veća: DP	18.09.2012.
Datum odbrane: DO	25.09.2012.
Članovi komisije: KO	
Predsednik:	Dr Marko Nedeljkov, redovni profesor
član:	Dr Dragan Spasić, redovni profesor
član:	Dr Olivera Klisurić, asistent profesora

UNIVERSITY OF NOVI SAD FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS

KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number:	
ANO	
Identification number:	
INO	
Document type:	Monograph publication
DT	
Type of record:	Textual printed material
TR	
Content code	Final naner
CC	r mur pupor
Author:	Toth Arnad
AI	Tom A pad
Mentor/comentor:	Dr Olivera Klisurić
MN	Di Olivera Klisulie
	Methamatical Modelling of Abdominal Apartic Anouncem (AAA)
	Mamematical Modelling of Abdominal Aortic Aneuryshi (AAA)
Language of text:	Serbian (Latin)
Language of abstract:	English
Country of publication:	Serbia
СР	
Locality of publication:	Vojvodina
LP	
Publication year:	2012
PY	
Publisher:	Author's reprint
PU	
Publication place:	Faculty of Science and Mathematics, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad
PP	
Physical description:	5/43/7/19/0/14/0
PD	
Scientific field:	Physics
SF	
Scientific discipline:	Medical Physics
SD	
Subject/ Key words:	Mathematical Modelling, Abdominal Abdominal Aortic Aneurysm
SKW	
UC	
Holding data:	Library of Department of Physics, Trg Dositeia Obradovića 4
HD	= =
Note:	none
N	
Abstract.	Possible causes of AAA is described as well as the application of physical
AB	laws and the mathematical apparatus to solve basic problems in $FVAR_{-2-}$
	determination fixation forces. It was established agreement of certain
	determination invation forces. It was established agreement of certain
	models with clinical measurements.

Accepted by the Scientific Board: 18.09.2012. ASB

Defended on:	25.09.2012.
DE	
Thesis defend board:	
DB	
President:	Marko Nedeljkov Ph.D, Full professor, Faculty of Sciences, Novi Sad
Member:	Dragan Spasić Ph.D., Full professor, Faculty of Technical Sciences, Novi
	Sad
Member:	Olivera Klisurić Ph.D, assistent professor, Faculty of Sciences, Novi Sad
President: Member: Member:	Marko Nedeljkov Ph.D, Full professor, Faculty of Sciences, Novi Sad Dragan Spasić Ph.D., Full professor, Faculty of Technical Sciences, Novi Sad Olivera Klisurić Ph.D, assistent professor, Faculty of Sciences, Novi Sad