



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Gépészmérnöki Kar
Hidrodinamikai Rendszerek Tanszék

Artériás véráramlás modellezése és alkalmazása az orvosi diagnosztikában

Doktori disszertáció alapján készült tézisfüzet

Készítette: Szabó Viktor
Alkalmazott matematikus (MSc)

Témavezető: Dr. Halász Gábor
Professor Emeritus

Budapest, 2017. szeptember 7.

Dolgozatomban a hemodinamika néhány véráramlással kapcsolatos kérdését vizsgáltam meg áramlástan és statisztikai módszerek segítségével. E kérdések egy része orvos kollégákban fogalmazódott meg. Az alábbiakban a kapott eredményeket foglalom össze.

1 HIPOVOLÉMIA DETEKTÁLÁSA ARTÉRIÁS VÉRNYOMÁSGÖRBÉK ALAPJÁN

1.1 Bevezetés

Hipovolémiáról akkor beszélünk, amikor csökken a szervezetben keringő folyadék mennyisége, a normovolémia pedig arra utal, amikor a keringő folyadék mennyisége megfelelő. A nem megfelelő időben történő folyadékpótlás volt az egyik leggyakoribb terápiás hiba a kórházban meghalt betegek körében [1]–[3], ezért célszerű egy olyan módszer kidolgozása, amellyel a hipovolémia időben felismerhető, azonban jelen pillanatban ilyen módszer nem ismert [4]. A hipovolémia egyértelmű igazolásához ill. mértékének meghatározásához megfelelő monitorozás és részletes hemodinamikai vizsgálatok szükségesek [5]–[7]. Kutatásunk során azt vizsgáltam meg, hogy lehet-e becslést adni egy beteg szervezetében keringő folyadék mennyiségére az artériás vérnyomáslefutás alapján. Egy ilyen módszer azért lenne előnyös, mert a vérnyomás – a legtöbb hemodinamikai paraméterrel ellentétben – non-invazív módon, egyszerűen mérhető, így a hipovolémia is könnyebben felismerhető lenne.

1.2 Módszerek

Vizsgálatunk során 18, műtét után felépülő, hipovolém beteget vizsgáltunk meg, akiket folyadékterápiával kezeltek. Mind a 18 betegnél pontosan két mérés állt rendelkezésre, egy a folyadékterápia előtt (HIPO), és egy utána (NORMO). Első lépésként olyan paramétert kerestem, amely a fenti tanuló adatbázisunkban lévő betegek vérnyomásgörbéjéből könnyen számítható, és statisztikailag kimutatható az eltérés a HIPO és a NORMO csoport között. Először minden beteg vérnyomásgörbéjéből véletlenszerűen kiválasztottam egy szívperiódusnak megfelelő szakaszt a folyadékterápia előtti (HIPO), ill. a folyadékterápia utáni (NORMO) csoportból, meghatároztam az átlagos vérnyomást (MAP) majd a gyors Fourier-transzformáció (FFT) segítségével kiszámítottam az első 8 Fourier-komponens amplitúdóját (A1-A8) és fázisát (PHI1-PHI8).

Párosított t-próba segítségével megmutattam, hogy az átlagos vérnyomás (MAP), és a diszkrét Fourier-transzformáció során kapott első harmonikus amplitúdó (A1) és fázis (PHI1) értéke szignifikánsan különbözik a HIPO és NORMO csoportokban ($p < 0,01$) (1.1. táblázat). Az eltérés az A1 esetében volt a legszignifikánsabb ($p < 0,001$).

Változó	Csoport	Átlag	Szórás	95% konfidencia intervallum	
				Alsó határ	Felső határ
MAP (mmHg)	HIPO	78,98	12,44	72,79	85,17
	NORMO	88,11	9,91	83,19	93,04
A1 (mmHg)	HIPO	18,09	5,44	15,38	20,79
	NORMO	24,29	5,45	21,58	27,00
PHI1 (rad)	HIPO	-1,52	0,14	-1,59	-1,45
	NORMO	-1,61	0,14	-1,68	-1,54

1.1. táblázat A vizsgált változók leíró statisztikái. A HIPO és NORMO csoporthoz tartozó 95%-os konfidencia intervallumok az A1 esetében diszjunktak.

Vizsgálatom következő lépéseként a logisztikus regresszió segítségével három olyan osztályozási módszert határoztam meg, amelyek e három paraméter segítségével egy ismeretlen beteget a HIPO ill. NORMO csoportba tudnak sorolni. A módszer segítségével 28, az előzőektől különböző betegek adatait vizsgáltam meg, akik közül orvosi diagnózis szerint 14-en a HIPO, 14-en a NORMO csoporthoz tartoztak.

A legjobb eredményt azzal az osztályozási módszerrel kaptam, amikor a csoportosítást csak az A1 értéke alapján végeztem (1.2. táblázat). Ez a módszer a 14 hipovolém betegből 10-nél (71%) hozott döntést, amiből 8-szor (azaz a döntések 80%-ában) jól döntött, 2-szer (a döntések 20%-ában) pedig nem. A normovolém betegek esetében 5 betegnél született döntés (35%), amiből 2 volt helyes (40%), 3 nem (60%).

Valódi csoport: Besorolás:	HIPO (n=14)			NORMO (n=14)		
	H	N	X	H	N	X
1. módszer	4	1	9	1	0	13
2. módszer	6	1	7	4	0	10
3. módszer	8	2	4	3	2	9

1.2. táblázat: Csoportosítási eredménye tesztszerekekre az egyes módszerek esetén
(H = hipo, N = normo, X = nincs döntés)

1.3 Összefoglalás

A fenti gondolatmenet alapján olyan paramétert találtam, amelynek értéke szignifikánsan eltér a hipo- és normovolém betegek körében. A paraméter értékét növeli, hogy a szakirodalomból ismert átlagos vérnyomásnál szignifikánsabb eltérést mutat, ráadásul meghatározása nem kíván külön beavatkozást vagy mérést, ugyanis az egyébként is rendelkezésre álló p(t) vérnyomáslefutásból rövid számítással (FFT) kiértékelhető. A fejezethez kapcsolódó 1. tézist az 5. fejezet tartalmazza.

2 TESTMOZGÁS HATÁSÁNAK MODELLEZÉSE ARTÉRIÁS ÉRHÁLÓZATOKBAN

2.1 Bevezetés

A nap jelentős részében testünk mozgásban van: utazás, sétálás vagy sportolás közben különböző hatásoknak van kitéve. A mozgás véráramlásra gyakorolt hatása a 80-as évektől napjainkig fontos kutatási téma [8], [9]. A tanulmányok túlnyomó többsége – néhány kivételtől [10], [11] eltekintve – csak egyetlen érszakaszt vizsgál, továbbá a mozgás hatását úgy veszi figyelembe, hogy a mozgásegységben szereplő gyorsulás értékét változtatta meg, leggyakrabban a koszinuszfüggvény segítségével. A megvizsgált tanulmányok között egyetlen olyan modellt sem találtam, amely alkalmas lenne arra, hogy rugalmas falú érhálózatban vizsgálja a mozgás véráramlásra gyakorolt hatását.

2.2 Módszerek

Kutatásaim során egy, a Hidrodinamikai Rendszerek Tanszék munkatársai által készített egydimenziós szimulációs modellt [12], [13] fejlesztettem tovább úgy, hogy az – az eredeti modelltől eltérően – nem csak mozgásmentes, hanem mozgó érhálózat vizsgálatára is használható. A mozgás véráramlásra gyakorolt, mechanikai hatását úgy vettem figyelembe, hogy az Euler egyenletet az érhez kötött, relatív koordináta-rendszerben írtam

fel, amelyben a gravitáció mellett a mozgásból (gyorsulásból) adódó tömegeerő (f_x) is szerepel:

$$\frac{\partial w}{\partial t} + w \frac{\partial w}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} + g \frac{dh}{dx} + f_x + \frac{32v}{D^2} w = 0 \quad (1)$$

ahol w – az eredeti modelltől eltérően – nem az abszolút, hanem az érszakaszhoz viszonyított relatív sebességet (m/s), D az érszakasz aktuális átmérőjét (m), p a transzmurális nyomást (Pa), h az emelkedés mértéket (m), v a kinematikai viszkozitást (m^2/s), g a gravitációs gyorsulást (m/s^2), ρ pedig a vérsűrűséget jelöli (kg/m^3).

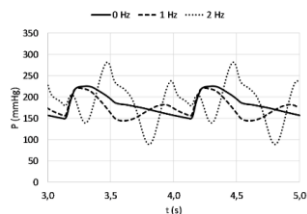
Az eredeti matematikai modellt egy elosztott fizikai modellen végzett mérések alapján validálták [14]. A módosított modellt validálására egy egyenletesen gyorsuló, illetve egy egyenletes forgómozgást végző érszakaszban került sor, ugyanis itt analitikus módon is meg lehetett határozni a nyomásprofil. A modell által kapott eredmények mindkét esetben jól közelítették az analitikusan számolt értékeket. Már itt utalok arra, hogy a 2.2.4 pontban összefoglaltam e modell korlátait: sok élettani jellemző változásának csak a tendenciáját ismerjük, számértékét nem.

2.2.1 Biciklizés

A modell segítségével elsőként a biciklizés véráramlásra gyakorolt hatását vizsgáltam meg [15]. A láb mozgását a négycsuklós mechanizmus alapján modelleztem. A vizsgálat során a pedálkörzés szögsebességét (ω) álló helyzetből kiindulva 2 fordulat/másodpercig (2 Hz-ig) növeltem. A szögsebesség növekedésével megnőtt az áramlás a bokában illetve az aortánál, a vállnál azonban nem történt jelentős változás (2.1. táblázat). A mozgás az átlagértékeket csak mérsékelten befolyásolta, viszont a grafikonok alakját jelentősen megváltoztatta (2.1. ábra). A vérnyomás- és vérssebesség-grafikonok alakja kvalitatív egyezést mutatott.

	aorta	váll	boka
0,0	5,095	0,326	0,074
0,5	5,101	0,326	0,078
1,0	5,137	0,326	0,081
1,5	5,142	0,326	0,085
2,0	5,191	0,326	0,087

2.1. táblázat Átlagos térfogatáram (l/perc) különböző szögsebességek esetén.



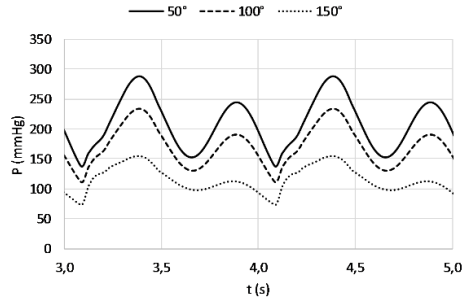
2.1. ábra Az alsó lábszárbán számolt vérnyomás biciklizés közben

2.2.2 Karkörzés

Ezután a párhuzam karkörzés hatását néztem meg [16]. A karok pozícióját ferde forgómozgás segítségével írtam le. A vizsgálatok során változtattuk a karkörzés sebességét (ω) 0 és 2 Hz között és a karok felső ill. alsó pozíciója közti szöget is (α) 50° és 150° között (2.3 ábra). Az aortánál a térfogatáram a szögsebesség növekedésével ill. a karkörzés szögének csökkenésével enyhén nőtt, ami a forgómozgás következtében fellépő centrifugális erővel magyarázható (2.2. táblázat). A mozgás itt is jelentős hatással volt a grafikonok alakjára (2.2. ábra). A hasi artériában a szögsebesség ill. a karkörzés szöge nem befolyásolta jelentősen az áramlást, a térfogatáram minden esetben 1,96 liter/perc volt.

	szív	50°	100°	150°
ω (Hz)	0,5	5,03	5,04	5,04
	1,0	5,13	5,11	5,07
	1,5	5,20	5,16	5,10
	2,0	5,41	5,32	5,17
	csukló	50°	100°	150°
ω (Hz)	0,5	0,029	0,029	0,029
	1,0	0,041	0,038	0,033
	1,5	0,055	0,048	0,036
	2,0	0,076	0,063	0,043

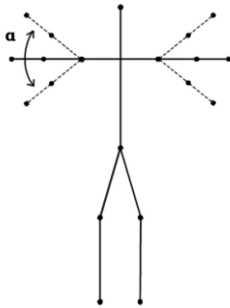
2.2. táblázat Átlagos véráram (l/perc) a szívben (A) és a csuklóban (B).



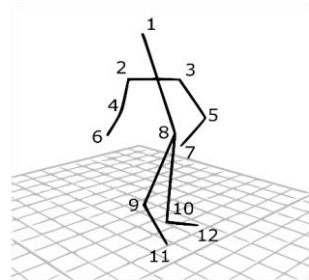
2.2. ábra A csukló artériájában számolt vérnyomás maximális sebességű (2 Hz) karmozgásnál

2.2.3 Futás

A futás esetében az egyes testrészek gyorsulásának meghatározása járásanalízis segítségével történt. Egy önkéntes testére 12 biomarkert rögzítettek, amelyek térbeli pozíciójának (x,y,z) koordinátáját a VICON Nexus szoftver (Vicon Motion Systems, Oxford, Egyesült Királyság) rögzítette 100 Hz-es frekvenciával (2.4. ábra). A mérés során az önkéntes egy futópadon állt, aminek a sebességét álló helyzetből indulva több lépésben 12 km/h-ig növekedett. Minden mérésnél a biomarker-pozíciók mellett az átlagos pulzusszám is meghatározásra került.



2.3. ábra Párhuzamos karkörzés modellje. A vízszintes vonal az álló ($\alpha=0^\circ$) esetet jelöli. Az felső végtagokon kívül a test többi részét állónak tekintették.

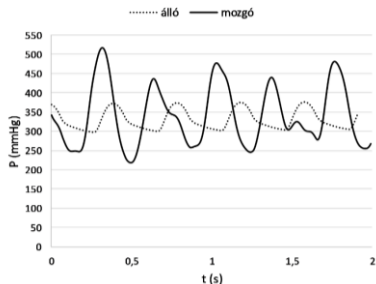


2.4. ábra Mozgásanalízis a VICON Nexus szoftverével. A biomarkerek a fejen (1), a vállakon (2-3), a könyökökön (4-5), a csuklóknál (6-7), a csipőnél (8), a térdknél (9-10) és a bokáknál (11-12) kerültek rögzítésre.

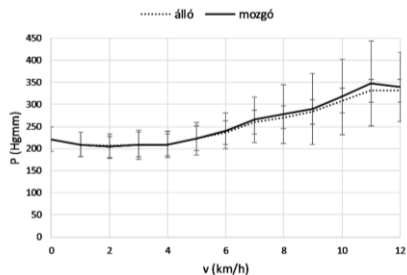
Az egyes érszakaszok térbeli pozícióját a csomópontokon rögzített biomarkerek pozíciójából határoztam meg. A szívnél térfogatáramot írtam elő bemeneti peremfeltételként, amelyet a pulzusszámnak megfelelően módosítottam korábbi mérési adatok alapján [17].

Maximális sebesség (12 km/h) esetén az f_x átlagos értéke a bokában pedig 10,09 m/s² volt, ami azt jelenti, hogy 12 km/h sebességnél a futó alsó lábszárában átlagosan további 1g nagyságú gyorsulás lép fel. A mozgás hatására a nyomásértékek ingadozása jelentősen

megnőtt a mozgásmentes esethez képest (2.5 ábra). Az átlagos vérnyomás azonban nem változott jelentősen a mozgás hatásának figyelembe vételével (2.6 ábra): pl. a láb alsó részében az átlagnyomás a mozgás mindössze 5%-kal nőtt a mozgás hatására, a növekedés a többi helyen pedig még ennél is kevesebb volt. Ezzel szemben a mozgó érhálózatban számolt vérnyomásértékek ingadozása jelentősen megnőtt. A legjelentősebb növekedés a lábban volt tapasztalható: itt a vérnyomásértékek ingadozása több mint 200%-kal nagyobb volt a mozgásmentes esethez képest. Az átlagos térfogatáram változása az átlagos vérnyomáshoz hasonló jelleget mutatott.



2.5. ábra Vérnyomás a bokában maximális sebesség esetén mozgó (folytonos vonal) illetve álló (pontozott vonal) érhálózat esetén



2.6. ábra Átlagos vérnyomás változása a bokában a futópáds sebességének függvényében mozgó (folytonos vonal) illetve mozgásmentes (pontozott vonal) érhálózat esetén. A hibásávok a nyomásértékek ingadozását jelölik, amivel az egy szív ciklus alatt kapott diszkrét nyomásértékek korrigált tapasztalati szórásával jellemeztünk.

2.2.4 A modell korlátai

Vizsgálataim során elsősorban a mozgás mechanikai hatását vizsgáltam. A mozgás által okozott élettani hatásokat csak korlátozottan (pl. a pulzus változásán keresztül) vettem figyelembe. Noha ismert, hogy a mozgás befolyásolhatja pl. az érátmérő [18] vagy a perifériás ellenállás értékét [19], továbbá számos önszabályozó folyamat is hatással lehet az áramlásra [18], a fent bemutatott modellben ezek hatását nem tudtam figyelembe venni, mert jelen pillanatban ezen változások leírásáról nincs elegendő számszerű adat a szakirodalomban, ami a modellezéshez elengedhetetlen.

2.3 Összefoglalás

Módszert dolgoztam ki mozgó érhálózatokban keringő véráramlás egydimenziós modellezésére. Az áramlás egyenleteit az érhez kötött, relatív koordinárendszerben írtam fel, amelyben a gravitáció mellett a mozgásból (gyorsulásból) adódó tömegerő is szerepel. Megmutattam, hogy különböző mozgásformák esetén hogyan kell kiszámítani a tömegerőket és a numerikus megoldást is megadtam. A szimuláció egyszerű esetekben (gyorsuló, forgó érszakasz) az analitikus megoldással jól egyező eredményt mutatott. A modell előnye, hogy segítségével más, a szakirodalomban található, mozgásmentes, 1-dimenziós modellek alkalmazási területe is kiterjeszhető mozgó érhálózatokra. A fejezethez kapcsolódó 2. és 3. téziseket az 5. fejezet tartalmazza.

3 SZÍVMOZGÁS HATÁSÁNAK MODELLEZÉSE KOSZORÚÉRHÁLÓZATOKBAN

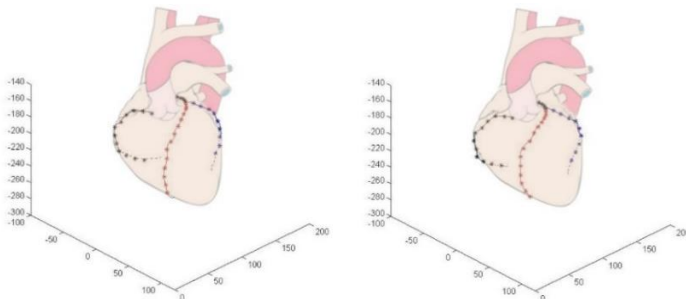
3.1 Bevezetés

Napjainkban a koszorúerek vizsgálata intenzív kutatási terület, ami elsősorban azzal magyarázható, hogy a kardiovaszkuláris betegségek világszerte a halálozások fő okát képezik [20]. Ezeket leggyakrabban a véráramlást akadályozó, ill. megállító érszűkület okozza. Egyes kutatások szerint a koszorúereknek a szívösszehúzódás során elszenvedett jelentős alakváltozása (torzulások, forgások) fontos szerepet játszhat az érszűkület kialakulásában [21]–[24], ezért a koszorúerek mozgásának modellezése is fontos feladat. A szívmozgás véráramlásra gyakorolt hatásának vizsgálatára több modell is született. Azonban egy olyan egydimenziós modellt sem találtunk, amely több, rugalmas falú szívkoszorúérből álló, mozgó érhalózatban is képes véráramlást szimulálni.

3.2 Módszerek

Kutatásaim során az előző fejezetben bemutatott, mozgó érhalózatok vizsgálatára alkalmas 1-dimenziós modell segítségével vizsgáltam meg három beteg főbb koszorúereiben a vér áramlását. Bemeneti peremfeltételként periodikusan változó aortanyomást írtam elő. Az érszakaszok végén – az eddigiektől eltérő módon – nem lineáris ellenállás-modellt, hanem a Westerhof és társai által megalkotott ún. 3-elemű Windkessel modellt [25], [26] alkalmaztam.

Az érszakaszok térbeli pozícióját komputertomográfiás (azaz CT) vizsgálatok alapján határoztam meg a MEDIS nevű orvosi képfeldolgozó szoftver segítségével. A vizsgálat során összesen három beteg CT-felvételei álltak rendelkezésemre. Minden beteghez összesen 10 felvétel tartozott, amelyek egy teljes szívciklus (szisztolé és diasztolé) különböző fázisaiban készültek (3.1. ábra). Minden felvételnél meghatároztam a három főbb koszorúér (RCA, LAD, LCX) középvonalának térbeli helyzetét 10-20 pontban, illetve kiszámoltam a pontvonalak által meghatározott érszakaszok átlagos átmérőjét.



3.1. ábra Az egyik beteg koszorúérhálózatának térbeli pozíciója a szisztolé elején (bal oldali ábra), és a végén (jobb oldali ábra) Patrick J. Lynch munkája¹ alapján. Az egyes tengelyek a pontok x, y, ill. z-koordinátáját mutatják mm-ben

¹ Patrick J. Lynch, medical illustrator derivative work: Fred the Oyster (talk) adaption and further labeling: Mikael Häggström (Coronary.pdf) [CC BY-SA 3.0](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronary.pdf), via Wikimedia Commons

Az egyes pontok térbeli pozíciójának időbeli változásából rekonstruáltam a koszorúérhálózat mozgását. Minden pontban meghatároztam a mozgásegyenletben szereplő gravitációs ($g \frac{dh}{dx}$) és tömegeterő (f_x) értékeit, majd kiszámoltam ezen értékek egy szivciklusra vett átlagát.

A CT-felvételekhez nem állt rendelkezésünkre a pulzusszám, ezért kezdetben ezt 60/percnek választottam. Mivel a pontok mozgása mindössze néhány mm volt (3.1. ábra), a szívmozgás áramlásra gyakorolt hatásának növelése érdekében fokozott szív működés – (magasabb pulzusszám) mellett is végeztem vizsgálatokat. Ez utóbbi esetben a pulzusszámot 150/percnek választottam, és az aortanyomást ennek megfelelően módosítottam.

A szimuláció elvégzése után mindhárom betegnél meghatároztam az egyes koszorúerekben az átlagos vérsebességet és -nyomást mérsékelt és fokozott szív működésnél, illetve mozgó és álló szivkoszorúerek esetén is.

3.3 Eredmények

Megfigyeltem, hogy a tömegeterő átlagos értéke még fokozott szív működésnél is sokkal kisebb volt a gravitáció hatásához képest. A mozgó érálózatban számolt átlagos sebességértékek legfeljebb 0,01 m/s-mal (3.1. táblázat), a nyomásértékek pedig legfeljebb 2 mmHg-rel tértek el a mozgásmentes érálózatban számolt értékektől (3.2. táblázat).

v (m/s)		1. beteg		2. beteg		3. beteg	
		A)	B)	A)	B)	A)	B)
Mozgó	LCX	0,21	0,33	0,10	0,18	0,25	0,45
	LAD	0,17	0,38	0,09	0,16	0,14	0,14
	RCA	0,14	0,21	0,15	0,18	0,14	0,22

3.1. táblázat Átlagos vérsebesség mérsékelt (A) és fokozott (B) szív működésnél mozgó érálózatban. A mozgó és mozgásmentes érálózatban számolt értékek közt nem volt lényeges különbség (<0,01 m/s).

P (mmHg)		1. beteg		2. beteg		3. beteg	
		A)	B)	A)	B)	A)	B)
Mozgó	LCX	104,6	229,4	100,9	226,4	100,1	223,4
	LAD	103,4	228,9	104,1	226,0	101,1	226,0
	RCA	103,9	228,3	102,6	225,9	103,1	228,6
Mozgás-mentes	LCX	104,5	228,0	100,9	226,4	100,2	225,5
	LAD	103,4	227,9	104,1	227,1	101,1	226,0
	RCA	103,8	229,2	102,5	227,2	103,4	229,1

3.2. táblázat Átlagos vérnyomás mérsékelt (A) és fokozott (B) szív működésnél

3.4 Összefoglalás

Ebben a fejezetben a szívmozgás koszorúerekben keringő vér áramlására gyakorolt hatását vizsgáltam. Vizsgálataimat a korábban bemutatott, mozgó érálózatokra alkalmazható modell segítségével végeztem el azzal a különbséggel, hogy a perifériáknál nem a lineáris, hanem az ún. 3-elemű Windkessel ellenállásmodellt használtam. A mozgó hálózatban számolt átlagos sebesség- és nyomásértékek még fokozott szív működés esetén

sem tértek el jelentősen a statikus hálózatban számolt értékektől, amely azt jelzi, hogy a szívmozgásnak nincs jelentős hatása az átlagos vérsébségre és -nyomásra. Ez megegyezik korábbi, 3D-modelleket használó, hasonló kutatások eredményeivel [27], [28], viszont a lényegesen kisebb számítási idő miatt bizonyos helyzetekben (pl. valós idejű számítások esetén) a fenti modell használata előnyösebb lehet bonyolult 3D-modelleknél. A fejezethez kapcsolódó 3. tézist az 5. fejezet tartalmazza.

4 ARTÉRIÁS VÉRNYOMÁS MODELLEZÉSE KOSZORÚÉR-SZÜKÜLETBEN

4.1 Bevezetés

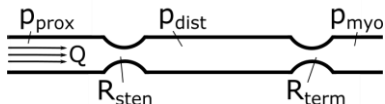
Ahogy az előző fejezetben említésre került, a szívkoszorúér-betegségeket leggyakoribban a véráramlást akadályozó, ill. megállító érszűkületek okozzák. Az orvosok az érszűkületek súlyosságának megbízható módon történő értékelésére az elmúlt évek kutatásai alapján az ún. részleges áramlási tartalékot (fractional flow reserve, FFR) használják [29], ami az érszűkület utáni (disztális) és az azelőtti (proximális) átlagos vérnyomások (Pa) hányadosa:

$$\frac{\overline{\Delta p_{st}}}{\overline{p_{prox}}} = \frac{\overline{p_{prox}} - \overline{p_{dist}}}{\overline{p_{prox}}} = 1 - \frac{\overline{p_{dist}}}{\overline{p_{prox}}} = 1 - FFR \quad (2)$$

A klinikai gyakorlatban akkor javasolt a műtéti beavatkozás, ha az FFR értéke 80% alatt van [30]. Míg a kapcsolódó cikkek túlnyomó többsége az FFR minél pontosabb meghatározását tűzi ki célul [31]–[33], egyes kutatások szerint nem csak az FFR értéke, hanem a vérnyomáslefutás alakja is fontos információt tartalmaz az érszűkületről [34]–[36]. Ebben a fejezetben az érszűkület utáni vérnyomásgörbe modellezésével foglalkozom.

4.2 Módszerek

Az előző fejezetben megállapítottam, hogy a szívmozgás hatása nem befolyásolja jelentősen a véráramlást a koszorúerekben, ezért vizsgálataimat mozgásmentes érhálózatban végeztem, a szívmozgás hatását nem vettük figyelembe. A bemenetnél aortanyomást (proximális nyomás, p_{prox}) írtam elő peremfeltételként. A perifériákon és az érszűkületben pedig lineáris ellenállás-modellt használtam (4.1. ábra).



4.1. ábra Az érszűkület vázlatos rajza. Az érszűkületet reprezentáló ellenállást (R_{sten}) az érszűkület után (p_{dist}) és előtt (p_{prox}), míg az arteriolákat reprezentáló ellenállást (R_{term}) a szívizomban (p_{myo}) és az érszűkület után (p_{dist}) lévő nyomás hányadosa határozza meg.

Az artériás véráramlás számítására alkalmas módszer jó eredményeket szolgáltat, ha a perifériás ellenállások állandó értékűek [12]. A koszorúérben kialakuló áramlás azonban speciális, ezért ennek számolása időben változó perifériás ellenállással, vagy időben változó ellennyomással lehet célravezető. A koszorúérben kialakuló áramlás modellezésekor az érszakaszok végénén változó ellennyomást tételeztem fel.

A periférián a változó ellennyomást (p_{myo}), a bal kamra nyomásából (p_{LV}) becsültem. Ghista és társai az alábbi összefüggés segítségével határozták meg a bal kamra falában ébredő sugárirányú $\sigma(r)$ feszültségeloszlás közelítő értékét a p_{LV} kamranyomás (Pa) függvényében [37]:

$$\sigma(r) = p_{LV} \frac{r_i^3}{r_e^3 - r_i^3} \left(1 - \frac{r_e^3}{r^3} \right), \quad (3)$$

ahol r_i és r_e rendre a kamra belső és külső sugarát jelölik (m). Ennek a kifejezésnek a sugár menti átlaga – az átlagos kamraméreteket figyelembe véve – $0,44 \cdot p_{LV}$ értékre adódott. Úgy tekintetem, hogy a szívizomban ébredő radiális feszültség megegyezik a szívizomban lévő nyomással, ezért a szívizomnyomás (p_{myo}) átlagos értékét a balkamranyomás (p_{LV}) 44%-ának választottam.

A p_{LV} értékét az ún. időben változó elasztancia modell segítségével határoztam meg, amelyet először Suga tett közzé [38], és Krams alkalmazott először koszorúerekre [39]. Később több tanulmány is ezt a módszert alkalmazta a bal kamra modellezésére [40], [41]. A szívkamra E_{LV} elasztanciáját (Pa/m^3) a p_{LV} és a bal kamra V_{LV} térfogatának (m^3) hányadosaként definiálja úgy, hogy a kamratérfogatot a nulla túlnyomásnál mért V_0 ún. "holttérfogattal" (m^3) korigálja:

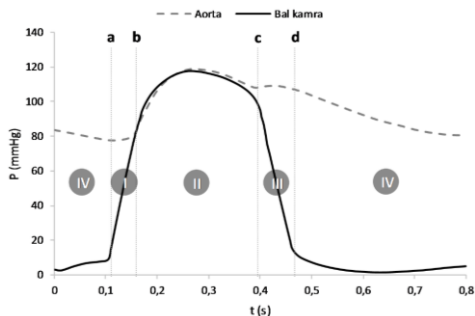
$$E_{LV}(t) = \frac{p_{LV}(t)}{V_{LV}(t) - V_0} \quad (4)$$

A bal kamra nyomását a szív ciklus egyes fázisaiban különböző módon határoztam meg Vanderberghe publikációja [42] alapján (4.2. ábra):

1. fázis – Izovolumetrikus kontrakció: Ez az összehúzódás kezdeti szakasza, amely a mitrális (kamra) billentyű záródásától (a) az aortabillentyű nyitásáig (b) tart. Ebben a fázisban a bal kamra teljesen telt, térfogata maximális, ezért p_{LV} (4) alapján számolható:

$$p_{LV}(t) = E_{LV}(t) \cdot (V_{max} - V_0) \quad (5)$$

Ebben a fázisban az elasztancia közelítésére több módszer is használható. Jelen betegek esetén a szinuszos közelítés bizonyult a legjobb módszernek [42], mi szerint:



4.2. ábra A szív ciklus fázisai [43] alapján. A szaggatott vonal az aortanyomást, a folytonos vonal pedig a bal kamra nyomását mutatja.

$$E_{LV}(t) = E_{max} \cdot \sin\left(\frac{t\pi}{2T_{rise}}\right) \quad (6)$$

ahol T_{rise} a szisztolé időtartamának (s) kb. 83%-a és az E_{max} értéke az aortabillentyű bezárásánál (c) mért nyomás, és a legkisebb térfogatkülönbség hányadosa:

$$E_{max} = \frac{p_c}{V_{min} - V_0} \quad (7)$$

2. fázis – Ejekció: Ez a fázis az aortabillentyű nyitásától (b) annak zárásáig (c) tart a szisztolé alatt. Ebben a fázisban a kamranyomás közelítőleg megegyezik az aortanyomással, ezért – a nyitott aorta-billentyű ellenállását elhanyagolva – p_{LV} meghatározása ez alapján történik.

3. fázis – Izovolumetrikus relaxáció: Ez a fázis az aortabillentyű zárásától (c) a mitrális billentyű nyitásáig (d) tart a diasztolé kezdeti szakaszában. Ebben a fázisban a bal kamra térfogata minimális, ezért p_{LV} (4) alapján számolható:

$$p_{LV}(t) = E_{LV}(t) \cdot (V_{min} - V_0). \quad (8)$$

Az elasztancia számítása itt is a szinuszos közelítés alapján történik [42]:

$$E_{LV}(t) = E_{max} \cdot \left(1 - \sin\left(\frac{(t - T_{rise})\pi}{2T_{fall}}\right)\right) \quad (9)$$

ahol T_{fall} a szisztolé időtartamának (s) kb. 17%-a és E_{max} értéke az 1. fázishoz hasonlóan számolható.

4. fázis - Telítődés: Ez a fázis a mitrális billentyű nyitásától (d) annak zárásáig (a) tart a diasztolé alatt. Ebben a fázisban bal kamrában a túlnyomás közelítőleg 0 Pa, ezért az elasztancia értéke is 0 Pa/m³.

A bal kamra V_{min} minimális és V_{max} maximális értékét rendre 40 ml-nek, ill. 120 ml-nek választottuk. Ezen értékek megváltoztatása nem befolyásolta jelentősen a végeredményt. A V_0 értéke az aortabillentyű nyitásakor (b) ill. zárásakor (c) mért nyomás alapján számolható:

$$V_0 = \frac{p_b V_{min} - E_b p_c V_{max}}{p_b - E_b p_c} \quad (10)$$

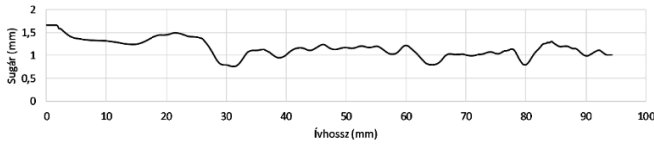
ahol E_b az aortabillenyű nyitásakor (b) számolt normalizált elasztancia, azaz:

$$E_b = \frac{E_{LV}(t_b)}{E_{max}} = \sin\left(\frac{t_b\pi}{2T_{rise}}\right) \quad (11)$$

4.2.1 Mérési adatok

A vizsgálatokhoz öt páciens egy-egy szívkoszorúérszakaszának angiográfiás (érfestéses) vizsgálat alapján készült 3D-geometriáját használtam fel (4.3. ábra). A Debreceni Egyetem Kardiológiai Intézetbe beutalt betegek a helyi protokollok alapján diagnosztikai angiográfiás vizsgálaton estek át. A koszorúérfestés a beteg egészségügyi állapotától ill. a műtő orvos preferenciájától függően az alkari- vagy a combverőeren keresztül történt. A procedúra a helyi etikai bizottság jóváhagyásával, és a beteg írásos engedélyével történt.

A kapott 3D-adatokból a VMTKLab program segítségével meghatároztam az érszakasz geometriai jellemzőit (pl. átlagos átmérő, hossz). Rendelkezésre állt továbbá minden betegnél a vérnyomáslefutás az érszakaszon található szűkület előtt az aortában (proximális vérnyomás, p_{prox}) illetve a szűkület után (disztális vérnyomás, p_{dist}), és a mérések során meghatározott FFR érték (1. (2) képlet).



4.3. ábra A BME4-es páciens koszorúérszakaszának sugáreloszlása az ívhossz függvényében

Végül pedig minden betegnél ismert volt az átlagos térfogatáram, amelynek meghatározása a koszorúér geometriája és a kontrasztanyag áramlási sebessége alapján történt (4.1. táblázat).

Az érszűkület ellenállása (R_{sten}) és az ágvégi ellenállás (R_{term}) értékét a következő módon határoztam meg: először kiszámoltam a teljes nyomásesést, azaz az aorta- ill. szívizomnyomás átlagának különbségét:

$$\Delta p_{total} = \overline{p_{prox}} - \overline{p_{myo}} = \overline{p_{prox}} - 0,44 \cdot \overline{p_{LV}} \quad (12)$$

A nyomásesést egyrészt a szűkületnél található ellenállás, másrészt az ágvégi ellenállás, harmadsorban pedig az érszakaszokon bekövetkező sűrűlődségi veszteség okozza (Δp_{fric}). Ez utóbbi – lamináris áramlást feltételezve – közelítőleg az alábbi módon számítható:

$$\Delta p_{fric} = \frac{32 \cdot v \cdot L \cdot \rho \cdot v}{D^2}, \quad (13)$$

ahol v a kinematikai viszkozitás ($3 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$), L az érszakasz hossza (m), ρ a vérsűrűség (1050 kg/m^3), v a vér sebessége (m/s), és D az érszakasz aktuális átmérője (m), amelynek

értéke a nyomás függvényében változik. A sűrűlési nyomásveszteség levonása után meghatározható a szűkület- és az ágvégi ellenállás összege (Ns/m⁵):

$$R_{sten} + R_{term} = \frac{\Delta p_{total} - \Delta p_{fric}}{Q}, \quad (14)$$

ahol Δp_{total} a teljes, Δp_{fric} pedig a sűrűlési átlagos nyomásveszteség (Pa), Q pedig az átlagos térfogatáram (m³/s).

A (14) jobb oldalának meghatározása után megkaptam a két ellenállás összegét. Ezután az összeget úgy bontottam két részre, hogy a szimuláció eredményeként kapott, érszűkület utáni vérnyomás és térfogatáram minél közelebb legyen a mért értékekhez, ill. a szimuláció során kapott véráram jó közelítéssel megegyezzen a mérés eredményével. Ez az optimalizálás néhány lépésben manuálisan is elvégezhető. A végeredmény kapott, egyes betegekhez tartozó ellenállásértékek között jelentős eltérések voltak (4.1. táblázat).

A koszorúerek adatai között szerepel a két rugalmassági modulus is. Ezek értéke befolyásolja az ér deformálódó átmérőjét, és ezen keresztül a Δp_{fric} , továbbá R_{sten} és R_{term} értékét is. Ezekkel az adatokkal futtattam a programot, számoltam a p_{dist} és FFR értékét. A rugalmassági modulusok értékének 30-50%-os változtatása szemmel alig észrevehető változást okozott a disztális vérnyomásgrafikonokban.

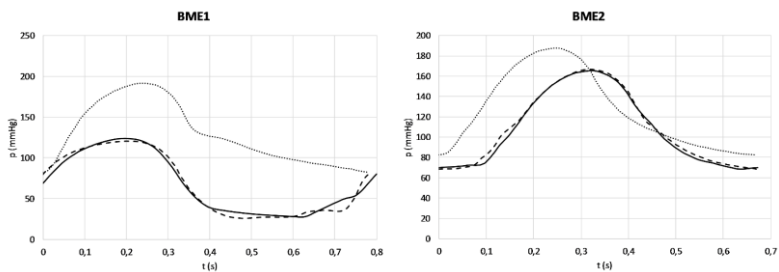
4.3 Eredmények

A mért és a számolt FFR ill. térfogatáram értékek nagyon jó egyezést mutattak (4.1. táblázat). A mért és számolt disztális vérnyomás közötti átlagos négyzetes eltérés gyöke (RMSE) minden esetben 9 mmHg-nél kevesebb volt, és az eltérés az átlagos disztális nyomás 3-13%-át tette ki. Ez az eltérés a rövidebb geometriával rendelkező érszakaszoknál volt jelentősebb.

Beteg	L (mm)	Q (ml/s)		FFR (-)		R _{sten} (Ns/m ⁵)	R _{term} (Ns/m ⁵)	RMSE (mmHg)
		Mért	Számolt	Mért	Számolt			
BME1	85	2,88	2,89	0,53	0,53	1,73E+09	1,49E+09	5,40 (8%)
BME2	75	3,49	3,48	0,87	0,85	5,25E+08	2,49E+09	2,91 (3%)
BME3	51	3,21	3,23	0,81	0,84	1,05E+08	1,79E+09	8,81 (13%)
BME4	94	2,73	2,79	0,93	0,92	3,15E+08	4,52E+09	6,94 (5%)
BME10	88	4,66	4,65	0,73	0,73	3,78E+08	9,98E+08	4,45 (8%)

4.1. táblázat Az egyes páciensekhez tartozó számolt és mért paraméterek értékei. Az RMSE a mért és számolt disztális vérnyomásértékek közti átlagos négyzetes eltérés négyzetgyökét jelenti (Root Mean Squared Error). A zárójelben az RMSE átlagos disztális vérnyomáshoz viszonyított százalékos értéke szerepel.

A mért és szimulált vérnyomásokat az 4.4/a-b. ábra mutatja. Minden beteg esetén minőségi egyezés volt a mért és szimulált vérnyomás között. Az egyezés kiemelkedően jó volt a BME1, BME2 és BME4 betegek esetében.



4.4/a-b. ábra A BME1 és BME2-es betegekhez tartozó mért proximális (pontozott vonal), mért disztális (szaggatott vonal) és számított disztális (folytonos vonal) vérnyomás

4.4 Összefoglalás

Az imént bemutatott módszer igazolja azt, hogy az élettani paraméterértékek személyre szabott megválasztásával a mért és a szimulált eredmények jó összhangban vannak. A módszer előnye, hogy a személyre szabott adatok segítségével más véráram esetén is könnyen meghatározható a disztális vérnyomáslefutás alakja. In vivo mérés során a szívkoszorúerek véráramának változtatása nem, vagy csak korlátozott mértékben valósítható meg, a modell segítségével azonban más térfogatáramok esetén is könnyen meghatározható a disztális vérnyomáslefutás alakja. A gyors (<2 perc) futási időnek köszönhetően a szimuláció lehetővé teszi a véráramlás görbealakra gyakorolt hatásának modellezését, ami az orvosoknak fontos információt nyújthat különböző hipotézisek vizsgálatához [34]–[36]. A fejezethez kapcsolódó 4. tézist az 5. fejezet tartalmazza.

5 TÉZISPONTOK

1. Tézis

Az artériás vérnyomásgörbe Fourier-transzformációja során kapott első harmonikushoz tartozó amplitúdó értéke hipovolémia esetén kisebb, mint normovolém esetben ($p < 0,001$), ezért alkalmas paraméter a hipovolémia észlelésére.

A tézishoz kapcsolódó publikációk [43], [44]:

- Viktor Szabo; Gabor Halasz, CSc; Tibor Gondos, MD, CSc: Detecting hypovolemia in postoperative patients using a discrete Fourier transform. Computers in Biology and Medicine (IF: 1.475) (DOI:10.1016/j.combiomed.2015.01.018)
- Szabó Viktor; Gondos Tibor; Halász Gábor: Matematikai statisztikai módszerek alkalmazása vérnyomásgrafikonok elemzésére. OGÉT 2014-XXII. Nemzetközi Gépészeti Találkozó. 2014. pp. 347-350.

2. Tézis

Összefüggő artériás érhálózat esetén a testmozgás véráramlásra gyakorolt mechanikai hatásának modellezése az áramlási egyenletek egyes artériaszakaszokhoz kötött, relatív koordinátarendszerben történő felírásával lehetséges. A gravitáció hatása mellett a mozgásból (gyorsulásból) származó tömegeerő is szerepel. Ekkor a mozgásegyenlet minden egyes artériaszakaszra az alábbi alakban írható fel:

$$\frac{\partial w}{\partial t} + w \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} + g \frac{dh}{dx} + f_x + \frac{32v}{D^2} w = 0 \quad (15)$$

ahol w a vérrészecske érszakaszhoz képest mért relatív sebessége (m/s), p a transzmurális nyomás (Pa), ρ a vérsűrűség (kg/m^3), g a gravitációs gyorsulás (m/s^2), h az emelkedés mértéke (m), f_x a tömegeerő (m/s^2), v a kinematikai viszkozitás (m^2/s), D pedig az érszakasz aktuális átmérője (m).

A fenti összefüggésben szereplő f_x egy virtuális erőter, amelynek az érhálózat pontjaiban felvett értéke a megfelelő érszakasz mozgásából számítható ki.

A tézishoz kapcsolódó publikáció [45]:

- V. Szabó and G. Halász: 1-D blood flow modelling in a running human body, Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, pp. 1–8, Apr. 2017.

3. Tézis

A 2. tézisben bemutatott modell segítségével az alábbi megállapítások tehetők:

- 2 fordulat/másodperc sebességű biciklizés ill. párhuzamos karkörzés esetén a mozgás által okozott mechanikai hatás a vérnyomásértékek ingadozását a mozgó végtagokban több mint kétszeresére növeli.
- 12 km/h sebességgel történő futás közben az alsó lábszárak mozgása által okozott mechanikai hatás a vérnyomás átlagos értékét a lábban kevesebb mint 5%-kal, viszont nyomásértékek ingadozását több mint háromszorosára növeli.

- A szív rugalmas felfüggesztése miatt kialakuló szívmozgás 150-es pulzus esetén elhanyagolható (<1%) mechanikai hatást gyakorol az átlagos vésebesség- és vérnyomásértékekre, így a koszorúerek áramlási problémái mozgásmentes helyzetben vizsgálhatók.

A tézishez kapcsolódó publikációk: [15], [16], [46]:

- V. Szabó, G. Halász: Effect of Arm Circumduction on Arterial Blood Flow. First European Biomedical Engineering Conference for Young Investigators (ENCY2015) (ISBN: 978-981-287-572-3)
- Viktor Szabó, Gábor Halász: Effect Of Cycling Motion On Human Arterial Blood Flow. Conference on Modelling Fluid Flow (CMFF'15), (ISBN:978-963-313-190-9)
- Szabó Viktor; Halász Gábor: Szívmozgás hatása szívkoszorúerekben keringő vér áramlására. OGÉT 2016-XXIV. Nemzetközi Gépészeti Találkozó. 2016. pp. 398-401.

4. Tézis

Szívkoszorúérben a perifériát ill. az érszűkületet jelölő R_{term} ill. R_{sten} lineáris ellenállások betegspecifikus értéke az alábbi módon határozható meg az ér geometriája, az átlagos térfogatáram (Q), valamint a proximális (p_{prox}) és disztális (p_{dist}) vérnyomáslefutás ismeretében:

1. A koszorúér perifériáján uralkodó átlagos szívkamraizom-nyomás értéke (a kamrafal átlagos radiális feszültsége) a $p_{LV}(t)$ balkamra nyomás 44%-ával közelíthető.
2. A koszorúérben kialakuló teljes nyomásesés időátlaga az aortanyomás (proximális nyomás) és a szívizomnyomás átlagának különbségéből határozható meg:

$$\Delta p_{total} = \overline{p_{prox}} - \overline{p_{myo}} = \overline{p_{prox}} - 0,44 \cdot \overline{p_{LV}} \quad (16)$$

3. A balkamra nyomása az időben változó elasztanciamodell segítségével számítható ki a szívkamra E_{LV} elasztanciájának és a bal kamra V_0 "holttérfogattal" korrigált V_{LV} térfogatának szorzataként:

$$p_{LV}(t) = E_{LV}(t) \cdot (V_{LV}(t) - V_0) \quad (17)$$

4. Az elasztancia értéke a Vandenberghe által publikált szinuszos közelítés [42] segítségével számítható ki a proximális vérnyomásgörbe alapján.
5. A perifériás és az érszűkület ellenállásának összege a súrlódási nyomásvesztéssel csökkentett nyomásesés és az átlagos térfogatáram hányadosaként határozható meg:

$$R_{sten} + R_{term} = \frac{\Delta p_{total} - \Delta p_{fric}}{Q}, \quad (18)$$

6. Az egyes ellenállások értéke egyszerű, néhány lépésben manuálisan is elvégezhető optimalizálás során választható meg úgy, hogy a szimuláció eredményeként kapott szűkület utáni vérnyomás és térfogatáram minél közelebb legyen a mért értékekhez.

A módszer segítségével olyan nyomáslefutások is számíthatók, amelyek vizsgálatára mérés technikai vagy etikai korlátok miatt nincs lehetőség.

A tézishez kapcsolódó publikáció [47]:

- V. Szabó, C. Jenei, and G. Halász, "Modelling Blood Pressure in Stenosed Coronary Arteries," Period. Polytech. Mech. Eng., 2017.

6 IRODALOMJEGYZÉK

- [1] S. A. Deane, P. L. Gaudry, P. Woods, D. Cass, M. J. Hollands, R. J. Cook, and C. Read, "The management of injuries--a review of deaths in hospital.," *Aust. N. Z. J. Surg.*, vol. 58, no. 6, pp. 463–469, 1988.
- [2] A. Sauaia, F. A. Moore, E. E. Moore, K. S. Moser, R. Brennan, R. A. Read, and P. T. Pons, "Epidemiology of trauma deaths: a reassessment.," *J. Trauma*, vol. 38, no. 2, pp. 185–93, Feb. 1995.
- [3] D. S. Kauvar, R. Lefering, and C. E. Wade, "Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations.," *J. Trauma*, vol. 60, no. 6 Suppl, pp. S3–S11, 2006.
- [4] A. L. Holder, G. Clermont, and M. R. Pinsky, "Early Identification of Occult Bleeding Through Hypovolemia Detection," in *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*, vol. 2014, J.-L. Vincent, Ed. Springer International Publishing, 2014, pp. 555–567.
- [5] T. Gondos, "Volumetriás hemodinamikai monitorozás," *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*, vol. 30, no. S1, pp. 2–11, 2000.
- [6] G. Marx and T. W. L. Scheeren, "Advanced hemodynamic monitoring in the critically ill patient: Nice to have or need to treat?," *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 30, no. 5, pp. 1–2, Oct-2016.
- [7] R. C. Pacagnella, J. P. Souza, J. Durocher, P. Perel, J. Blum, B. Winikoff, and A. M. Gülmezoglu, "A Systematic Review of the Relationship between Blood Loss and Clinical Signs," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 3. 2013.
- [8] V. K. Sud and G. S. Sekhon, "Blood flow subject to a single cycle of body acceleration," *Bull. Math. Biol.*, vol. 46, no. 5–6, pp. 937–949, Sep. 1984.
- [9] A. Zaman, N. Ali, and M. Sajid, "Numerical simulation of pulsatile flow of blood in a porous-saturated overlapping stenosed artery," *Mathematics and Computers in Simulation*, vol. 134, pp. 1–16, 2017.
- [10] V. K. Sud and G. S. Sekhon, "Analysis of blood flow through a model of the human arterial system under periodic body acceleration.," *J. Biomech.*, vol. 19, no. 11, pp. 929–41, Jan. 1986.
- [11] D. S. Sankar and A. K. Nagar, "Nonlinear Fluid Models for Biofluid Flow in Constricted Blood Vessels under Body Accelerations: A Comparative Study," *J. Appl. Math.*, vol. 2012, 2012.
- [12] G. Bárdossy and G. Halász, "A 'backward' calculation method for the estimation of central aortic pressure wave in a 1D arterial model network," *Comput. Fluids*, vol. 73, pp. 134–144, Mar. 2013.
- [13] G. Bárdossy and G. Halász, "Modeling blood flow in the arterial system," *Period. Polytech. Mech. Eng.*, vol. 55, no. 1, p. 49, May 2011.
- [14] F. Molnár, S. Till, and G. Halász, "Arterial blood flow and blood pressure measurements at a physical model of human arterial system," in *3rd European Medical and Biological Engineering Conference - EMBEC'05*, 2005, pp. 1–7.

- [15] V. Szabó and G. Halász, “Effect of cycling motion on human arterial blood flow,” in *Proceedings of Conference on Modelling Fluid Flow (CMFF’15)*, J. Vad, Ed. Budapest: CFD.HU Kft, 2015, p. Paper 104. 4 p.
- [16] V. Szabó and G. Halász, “Effect of Arm Circumduction on Arterial Blood Flow,” in *First European Biomedical Engineering Conference for Young Investigators*, vol. 50, Á. Jobbágy, Ed. Singapore: Springer Singapore, 2015, pp. 87–90.
- [17] V. Gemignani, E. Bianchini, F. Faita, M. Giannoni, E. Pasanisi, E. Picano, and T. Bombardini, “Assessment of cardiologic systole and diastole duration in exercise stress tests with a transcutaneous accelerometer sensor,” in *2008 Computers in Cardiology*, 2008, pp. 153–156.
- [18] D. N. Ku, “Blood flow in arteries,” *Annu. Rev. Fluid Mech.*, vol. 29, no. 1, pp. 399–434, Jan. 1997.
- [19] R. Hambrecht, A. Wolf, S. Gielen, A. Linke, J. Hofer, S. Erbs, N. Schoene, and G. Schuler, “Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, no. 7, pp. 454–60, Feb. 2000.
- [20] WHO, “WHO Cardiovascular diseases (CVDs),” *Cardiovascular diseases (CVDs)*, 2016. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. [Accessed: 03-Jan-2017].
- [21] J. Friedman, T. Hastie, and R. Tibshirani, *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction.*, vol. 1. Springer, 2009.
- [22] Z. Ding and M. H. Friedman, “Dynamics of Human Coronary Arterial Motion and Its Potential Role in Coronary Atherogenesis,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 122, no. 5, p. 488, Oct. 2000.
- [23] Z. Ding, H. Zhu, and M. H. Friedman, “Coronary Artery Dynamics In Vivo,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 30, no. 4, pp. 419–429, Apr. 2002.
- [24] Y. Qiu and J. M. Tarbell, “Numerical Simulation of Pulsatile Flow in a Compliant Curved Tube Model of a Coronary Artery,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 122, no. 1, p. 77, Feb. 2000.
- [25] N. Westerhof, F. Bosman, C. J. De Vries, and A. Noordergraaf, “Analog studies of the human systemic arterial tree,” *J. Biomech.*, vol. 2, no. 2, pp. 121–143, May 1969.
- [26] M. Zamir, *The Physics of Coronary Blood Flow*. Springer US, 2006.
- [27] A. Theodorakakos, M. Gavaises, A. Andriotis, A. Zifan, P. Liatsis, I. Pantos, E. P. Efstathopoulos, and D. Katritsis, “Simulation of cardiac motion on non-Newtonian, pulsating flow development in the human left anterior descending coronary artery.,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 18, pp. 4875–92, Sep. 2008.
- [28] D. Zeng, Z. Ding, M. H. Friedman, and C. R. Ethier, “Effects of cardiac motion on right coronary artery hemodynamics.,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 31, no. 4, pp. 420–9, Apr. 2003.
- [29] N. H. J. Pijls, W. F. Fearon, P. A. L. Tonino, U. Siebert, F. Ikeno, B. Bornschein,

- M. van't Veer, V. Klauss, G. Manoharan, T. Engstrøm, K. G. Oldroyd, P. N. Ver Lee, P. A. MacCarthy, and B. De Bruyne, "Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 56, no. 3, pp. 177–84, Jul. 2010.
- [30] B. De Bruyne, N. H. J. Pijls, J. Bartunek, K. Kulecki, J. W. Bech, H. De Winter, P. Van Crombrugge, G. R. Heyndrickx, and W. Wijns, "Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction.," *Circulation*, vol. 104, no. 2, pp. 157–162, 2001.
- [31] E. Boileau, S. Pant, C. Roobottom, I. Sazonov, J. Deng, X. Xie, and P. Nithiarasu, "Estimating the accuracy of a reduced-order model for the calculation of fractional flow reserve (FFR)," *Int. j. numer. method. biomed. eng.*, Jun. 2017.
- [32] S. Gaur, K. A. Øvrehus, D. Dey, J. Leipsic, H. E. Bøtker, J. M. Jensen, J. Narula, A. Ahmadi, S. Achenbach, B. S. Ko, E. H. Christiansen, A. K. Kaltoft, D. S. Berman, H. Bezerra, J. F. Lassen, and B. L. Nørgaard, "Coronary plaque quantification and fractional flow reserve by coronary computed tomography angiography identify ischaemia-causing lesions," *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 15, pp. 1220–1227, 2016.
- [33] K. Tanaka, H. G. Bezerra, S. Gaur, G. F. Attizzani, H. E. Bøtker, M. A. Costa, C. Rogers, and B. L. Nørgaard, "Comparison Between Non-invasive (Coronary Computed Tomography Angiography Derived) and Invasive-Fractional Flow Reserve in Patients with Serial Stenoses Within One Coronary Artery: A NXT Trial substudy," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 44, no. 2, pp. 580–589, 2016.
- [34] Z. Kőszegi, C. Jenei, J. Sánta, P. Sánta, and B. Tar, "Relation between fractional flow reserve and the intracoronary pressure waveform," *Eur. 2015*, 2015.
- [35] M. Vavuranakis, I. Stamatopoulos, T. G. Papaioannou, S. Nikolopoulos, K. Toutouzas, and C. Stefanadis, "Alterations of pressure waveforms along the coronary arteries and the effect of microcirculatory vasodilation," *Int. J. Cardiol.*, vol. 117, no. 2, pp. 254–259, 2007.
- [36] P. Lugosi, J. Santa, P. Santa, Z. Beres, B. Tar, P. Polgar, and Z. Koszegi, "Nonhyperemic intracoronary pressure waveform analysis predicts the fractional flow reserve," *2010 Computers in Cardiology*. pp. 1079–1082, 2010.
- [37] D. N. Ghista, L. Zhong, R.-S. Tan, and E. Y. K. Ng, "Left Ventricular Filling Performance Characteristics," in *Cardiac perfusion and pumping engineering*, D. Ghista and E. Ng, Eds. Singapore: World Scientific Publishing Company Pte Limited, 2007, pp. 191–213.
- [38] H. Suga, K. Sagawa, and A. A. Shoukas, "Load Independence of the Instantaneous Pressure-Volume Ratio of the Canine Left Ventricle and Effects of Epinephrine and Heart Rate on the Ratio," *Circ. Res.*, vol. 32, no. 3, pp. 314–322, Mar. 1973.
- [39] R. Krams, P. Sipkema, and N. Westerhof, "Varying elastance concept may explain coronary systolic flow impediment," *Am J Physiol Hear. Circ Physiol*, vol. 257, no. 5, pp. H1471–1479, Nov. 1989.
- [40] P. Reymond, F. Merenda, F. Perren, D. Rüfenacht, and N. Stergiopulos,

“Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree.,” *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 297, no. 1, pp. H208-22, Jul. 2009.

- [41] J. P. Mynard and J. J. Smolich, “One-Dimensional Haemodynamic Modeling and Wave Dynamics in the Entire Adult Circulation,” *Ann. Biomed. Eng.*, Apr. 2015.
- [42] S. Vandenberghe, P. Segers, and P. R. Verdonck, “Mathematical Modeling of Ventricular-Assist Devices,” in *Cardiac perfusion and pumping engineering*, D. N. Ghista and E. Y.-K. Ng, Eds. Singapore: World Scientific Publishing Company Pte Limited, 2007, pp. 419–475.
- [43] V. Szabó, G. Halász, and T. Gondos, “Detecting hypovolemia in postoperative patients using a discrete Fourier transform,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 59, pp. 30–34, Apr. 2015.
- [44] V. Szabó, T. Gondos, and G. Halász, “Matematikai statisztikai módszerek alkalmazása vérnyomásgrafikonok elemzésére,” in *OGÉT 2014-XXII. Nemzetközi Gépészeti Találkozó*, 2014, pp. 347–350.
- [45] V. Szabó and G. Halász, “1-D blood flow modelling in a running human body,” *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, vol. 9, pp. 1–8, Apr. 2017.
- [46] V. Szabó and G. Halász, “Szívmozgás hatása szívkoszorúerekben keringő vér áramlására,” in *OGÉT 2016-XXIV. Nemzetközi Gépészeti Találkozó*, 2016, pp. 398–401.
- [47] V. Szabó, C. Jenei, and G. Halász, “Modelling Blood Pressure in Stenosed Coronary Arteries,” *Period. Polytech. Mech. Eng.*, vol. 2, 2017.