



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ ИНЖЕЊЕРСКИХ НАУКА**  
**УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

**Александар Д. Миловановић**

**АНАЛИТИЧКО И НУМЕРИЧКО МОДЕЛИРАЊЕ**  
**ФРАКЦИОНЕ РЕЗЕРВЕ ПРОТОКА**  
**У КОРОНАРНИМ АРТЕРИЈАМА**

**Докторска дисертација**

**Крагујевац, 2024**



**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC**  
**FACULTY OF ENGINEERING**  
**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC**

**Aleksandar D. Milovanović**

**ANALYTICAL AND NUMERICAL MODELING  
OF FRACTIONAL FLOW RESERVE  
IN CORONARY ARTERIES**

**Doctoral Dissertation**

**Крагујевац, 2024**

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Александар Миловановић
Датум и место рођења: 18.01.1985. Крагујевац
Садашње запослење: Институт за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: Аналитичко и нумеричко моделирање фракционе резерве протока у коронарним артеријама
Број страница: 127
Број слика: 43
Број библиографских података: 212
Установа и место где је рад израђен: Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац
Научна област (УДК): 621:004 (Машинство/Механичко инжењерство: Рачунарство. Обрада података); 612.15:519.6 (Проток крви кроз артерије, вене и капиларе: Нумеричка анализа)
<b>Ментор:</b> Др Велибор Исаиловић, ванредни професор, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу
Број и датум одлуке Већа Универзитета о прихватања теме докторске дисертације: IV-04-503/9 од 13.07.2023. год.

## Захвалница

*Истраживања и резултати који су изложени у овој докторској дисертацији настали су као резултат мог вишегодишњег ангажовања у оквиру истраживачко-развојног Центра за биоинжењеринг Факултета инжењерских наука и Института за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу.*

*Велику захвалност дугујем свом ментору проф. др Велибору Исаиловићу на указаном поверењу, стрпљивом вођењу, корисним сугестијама и свој другој помоћи која је значајно допринела испуњавању циљева који су постављени приликом осмишљавања плана истраживања и израде докторске дисертације.*

*Посебне изразе захвалности желим да упутим проф. др Ненаду Филиповићу управнику Центра за биоинжењеринг, не само на пруженој прилици да будем део једног великог и изузетно успешног тима истраживача, да радим и учим у одличним условима, већ и на његовим сталним подстицајима, усмеравању и свеукупној подршци током израде дисертације.*

*Захваљујем се свим осталим члановима комисија који су учествовали у поступцима пријаве и оцене докторске дисертације на њиховим корисним примедбама и сугестијама чиме су допринели да ова дисертација добије свој што квалитетнији облик.*

*Захваљујем се и колегама из Центра за биоинжењеринг Факултета инжењерских наука и Института за информационе технологије на изузетној колегијалности, сарадњи и пријатељском односу, а посебно др Игору Савелићу на помоћи у прикупљању клиничких података неопходних за верификацију резултата добијених применом математичког модела формираног током израде ове дисертације.*

*Велику захвалност дугујем својој породици, родитељима Нади и Добрици на сваколикој подршци током израде дисертације, посебно на прихватању дела мојих обавеза како бих могао да се посветим истраживачком раду. Моја сестра Ана ме је такође подстицала да истрајем и овом приликом желим да јој изразим своју љубав.*

*Посебну захвалност и неизмерну љубав желим да искажем своме сину Стефану на његовој привржености и љубави која ме је испуњавала и давала снагу да истрајем у остварењу постављених циљева.*

# АНАЛИТИЧКО И НУМЕРИЧКО МОДЕЛИРАЊЕ ФРАКЦИОНЕ РЕЗЕРВЕ ПРОТОКА У КОРОНАРНИМ АРТЕРИЈАМА

## РЕЗИМЕ

Учесталост кардиоваскуларних болести у савременом свету се константно увећава. У оквиру ове групе болести преовладава болест коронарних артерија (енг. *Coronary Artery Disease, CAD*) коју најчешће изазива *атеросклероза*. Атеросклероза отежава снабдевање срчаног мишића крвљу што доводи до исхемије миокарда, а неретко и до срчаног удара (инфаркта миокарда). Да би се спречиле нежељене последице по здравље пацијената од непроцењиве важности је правовремена дијагноза ове болести и њено лечење предузимањем адекватне реваскуларизације коронарне артерије.

За дијагностику и праћење болести коронарних артерија развијен је већи број метода. Фракциона резерва протока (енг. *Fractional Flow Reserve, FFR*) одређена инвазивно широко је прихваћена као стандардна дијагностичка метода за процену функционалне важности стенозе коронарне артерије. Међутим, и поред њеног великог значаја, примена инвазивне методе има и одређене недостатке, укључујући ризик од васкуларних повреда, потребу за вазодилатацијом као и значајне медицинске трошкове. Због тога се појавила потреба за развојем ефикасне неинвазивне методе која би омогућила благовремену и поуздану дијагнозу без излагања пацијената ризику од нежељених последица.

Примена Рачунарске динамике флуида (енг. *Computational Fluid Dynamic, CFD*) омогућава одређивање FFR неинвазивним приступом који се заснива на дигиталној обради ангиографских снимака у циљу генерисања тродимензијског (3D) модела коронарне артерије са стенозом. Известан недостатак CFD модела представља чињеница да је ова метода временски прилично захтевна и да ангажује значајне рачунарске ресурсе.

Циљ ове докторске дисертације је да се формира алтернативно, ресурсно и временски мање захтевно, аналитичко решење које такође подразумева генерисање 3D модела коронарне артерије на основу ангиографских снимака. За разлику од CFD метода овде се одређивање FFR заснива на коришћењу фундаменталних закона динамике флуида. При томе се детаљно анализира струјна слика и идентификују сви губици струјне енергије у коронарној артерији са стенозом. Њихово одређивање је вршено ослањајући се на доказане принципе који се налазе у литератури. На основу израчунатог укупног пада притиска на крају је, познавајући притисак у аорти, одређивана вредност FFR.

Резултати добијени предложеном аналитичком методом упоређени су са расположивим клиничким подацима за 62 пацијента који су подвргнути инвазивној коронарографији, као и са резултатима добијеним коришћењем CFD симулације. На основу овог узорка клиничких података установљено је да FFR утврђена аналитичком методом има добру корелацију са клиничким подацима, као и са резултатима који су проистекли коришћењем CFD методе, конкретно, применом солвера PAK-F развијеног на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу. Тиме је потврђено да FFR одређена применом модела предложеног у овој дисертацији може да послужи као поуздан параметар за физиолошку процену стенозе коронарне артерије.

**Кључне речи:** коронарна артерија, атеросклероза, стеноза, фракциона резерва протока, ангиографија, CFD, пад притиска, аналитичка метода.

# ANALYTICAL AND NUMERICAL MODELING OF FRACTIONAL FLOW RESERVE IN CORONARY ARTERIES

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases are on the rise in the modern world, with Coronary Artery Disease (CAD), predominantly caused by atherosclerosis, leading the way. Atherosclerosis hampers blood flow to the heart muscle, resulting in myocardial ischemia and often culminating in a heart attack (myocardial infarction). Timely diagnosis and treatment, including appropriate revascularization of the coronary artery, are therefore crucial to preventing serious health outcomes for patients.

A number of methods have been developed to diagnose and monitor CAD, with the invasive measurement of Fractional Flow Reserve (FFR) being widely recognized as the gold standard for assessing the functional significance of coronary artery stenosis. However, despite its effectiveness, this invasive approach has certain drawbacks, such as the risk of vascular injury, the need for vasodilation and substantial medical costs. This underscores the need for a reliable, non-invasive diagnostic method that can provide timely and accurate results without subjecting patients to unnecessary risks.

Computational Fluid Dynamics (CFD) offers a non-invasive solution by determining FFR through digital processing of angiographic images to create a three-dimensional (3D) model of the stenosed coronary artery. However, CFD models are time-consuming and demand considerable computational resources.

The objective of this doctoral dissertation was to develop an alternative analytical approach that is less resource- and time-intensive but still capable of generating a 3D model of the coronary artery based on angiographic images. Unlike CFD methods, this approach calculates FFR by applying the fundamental principles of fluid dynamics. All energy losses in the stenosed coronary artery were identified and meticulously analysed using well-established principles from the literature. The FFR value was then determined by calculating the total pressure drop and using the known pressure value in the aorta.

The proposed analytical method was validated against clinical data from 62 patients who had undergone invasive coronary angiography and was also compared with results obtained from CFD simulations using the PAK-F solver developed at the Faculty of Engineering in Kragujevac. The findings demonstrated that the FFR calculated by the analytical method showed a good correlation with both the clinical data and the CFD results. This confirms that the FFR determined by the model proposed in this dissertation can serve as a reliable parameter for the physiological assessment of coronary artery stenosis.

**Key words:** coronary artery, atherosclerosis, stenosis, fractional flow reserve, angiography, CFD, pressure drop, analytical method.

# САДРЖАЈ

<b>1. УВОДНА РАЗМАТРАЊА.....</b>	<b>1</b>
1.1. Општи део.....	1
1.2. Предмет докторске дисертације.....	2
1.3. Основне полазне хипотезе .....	3
1.4. Допринос докторске дисертације .....	4
1.5. Организациона структура докторске дисертације .....	5
<b>2. АНАТОМИЈА И ФИЗИОЛОГИЈА СРЦА И КОРОНАРНЕ ЦИРКУЛАЦИЈЕ, НАСТАНАК АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ДИЈАГНОСТИКА .....</b>	<b>7</b>
2.1. Анатомија и физиологија срца и коронарне циркулације.....	7
2.2. Атеросклероза .....	12
2.3. Методе за дијагностиковање коронарне артеријске болести.....	14
<b>3. ПАРАМЕТРИ (ИНДЕКСИ) ЗА ПРОЦЕНУ ФИЗИОЛОШКОГ СТАЊА КОРОНАРНЕ ЦИРКУЛАЦИЈЕ .....</b>	<b>21</b>
3.1. Увод.....	21
3.2. Фракциона резерва протока ( <i>Fractional flow reserve, FFR</i> ).....	22
3.3. Коронарна резерва протока ( <i>Coronary flow reserve, CFR</i> ) .....	32
3.4. Индекс микроваскуларне резистенције ( <i>Index of Microvascular Resistance, IMR</i> ) .....	33
3.5. Коронарна хемодинамика .....	36
<b>4. ПРЕГЛЕД ДОСАДАШЊИХ ИСТРАЖИВАЊА КОЈА СЕ ОДНОСЕ НА АНГИОГРАФСКО ОДРЕЂИВАЊЕ FFR.....</b>	<b>43</b>
4.1. Уводне напомене.....	43
4.2. Основе истраживања заснованих на примени коронарне ангиографије и CFD технике..	45
4.3. Основе истраживања заснованих на примени аналитичких модела.....	48
4.4. Истраживања везана за формирање метода за одређивање FFR и за њихову верификацију .....	52
4.4.1. FFR-QCA .....	54
4.4.2. Квантитативни однос протока (QFR).....	54
4.4.3. virtuFFR (Virtual Fractional Flow Reserve).....	55
4.4.4. vFAI (Virtual Functional Assessment Index) .....	56
4.4.5. vesselFFR (Vessel Fractional Flow Reserve) .....	57
4.4.6. FFRangio .....	57
<b>5. АНАЛИТИЧКО ОДРЕЂИВАЊЕ ФРАКЦИОНЕ РЕЗЕРВЕ ПРОТОКА (FFR).....</b>	<b>60</b>
5.1. Уводне напомене.....	60
5.2. Аналитичко одређивање FFR.....	60
5.2.1. Пад притиска услед конвекције.....	61
5.2.2. Пад притиска услед контракције.....	62
5.2.3. Пад притиска услед дифузије .....	62

5.2.4. Пад притиска услед експанзије .....	69
5.2.5. Укупан пад притиска на стенози .....	70
5.2.6. Укупан пад притиска у коронарној артерији са стенозом .....	70
5.2.7. Поступак одређивања FFR аналитичком методом .....	72
<b>6. НУМЕРИЧКО ОДРЕЂИВАЊЕ ФРАКЦИОНЕ РЕЗЕРВЕ ПРОТОКА (FFR).....</b>	<b>74</b>
6.1. Уводне напомене.....	74
6.2. Формирање геометријског модела коронарне артерије са стенозом .....	74
6.2.1. Генерисање 3D модела коришћењем програмског пакета <i>Materialise Mimics 10</i> ....	75
6.2.2. Обрада формираног 3D модела применом програма <i>Geomagic Studio 10</i> .....	76
6.2.3. Формирање мреже коначних елемената применом програма <i>FEMAPv10</i> .....	78
6.2.4. Трансформација тетраедарске мреже коначних елемената у хексаедарску применом софтвера <i>FEM_PAK</i> .....	78
6.3. Гранични услови и реолошке карактеристике флуида (крви) .....	79
6.4. Нумеричка симулација струјања у коронарној артерији.....	80
<b>7. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>87</b>
7.1. Уводне напомене.....	87
7.2. Резултати истраживања .....	88
7.2.1. Резултати примене развијене аналитичке методе .....	88
7.2.2. Резултати примене нумеричке методе коришћењем софтвера PAK-F .....	90
7.2.3. Поређење резултата аналитичке и нумеричке методе .....	93
7.3. Дискусија .....	96
<b>8. ЗАКЉУЧНА РАЗМАТРАЊА .....</b>	<b>99</b>
<b>9 ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>102</b>



## СПИСАК КОРИШЋЕНИХ ОЗНАКА

$A$	површина
$A_0$	номинални попречни пресек коронарне артерије
$A_{dist}$	попречни пресек коронарне артерије дистално од стенозе
$A_{prox}$	попречни пресек коронарне артерије проксимално од стенозе
$A_{sten}$	минимални попречни пресек стенозе
$APV_M$	средња брзина струјања током индуковане хиперемije
$(APV_M)_{wfp}$	средња брзина струјања током индуковане хиперемije и периода без таласа
$APV_R$	средња брзина струјања током мировања
$C_1, C_2, C_3$	константе
$CBF$	проток крви кроз коронарну артерију
$CFR$	коронарна резерва протока
$CFV$	брзина струјања крви у током хиперемije
$CFVR$	резерва брзине коронарног протока
$D_0$	пречник коронарне артерије без стенозе
$D_s$	пречник коронарне артерије са стенозом
$dPR$	однос дијастолног притиска ( <i>Diastolic pressure ratio</i> )
$f$	коэффициент губитка притиска услед вискозног трења (зависи од реолошких својстава флуида)
$F$	запреминска сила
$FFR$	фракциона резерва протока
$FFR_{angio}$	фракциона резерва протока заснована на коронарној ангиографији ( <i>Coronary Angiography-Derived FFR</i> )
$FFR_{cor}$	фракциона резерва протока дефинисана у односу на проток крви кроз коронарну артерију
$FFR_{inv}$	фракциона резерва протока заснована на инвазивном мерењу ( <i>Invasively Determined FFR</i> )
$FFR_{myo}$	фракциона резерва протока дефинисана у односу на проток крви кроз миокард
$FFR_{anl}$	фракциона резерва протока одређена аналитички
$FFR_{exp}$	фракциона резерва протока одређена експериментално
$FFR_{num}$	фракциона резерва протока одређена нумерички
$HFV$	средња брзина струјања крви током хиперемije

$hMR$	микроваскуларна резистенција у стању хиперемije
$iFR$	Instantaneous wave-free ratio
$IMR$	индекс микроваскуларне резистенције
$k$	коэффициент увећања протока услед хиперемije
$k_1, k_2, k_3$	коэффициенти
$k_{ps}, k_{sd}$	коэффициенти губитка притиска
$K_t$	коэффициент турбуленције
$K_u$	коэффициент инерције
$K_v$	коэффициент вискозности
$L_{as}$	дужина коронарне гране од аорте до стенозе
$L_{entr}$	улазна дужина потребна за формирање развијеног профила брзине
$L_{ps}$	дужина проксималног (конфузорског) дела стенозе
$L_{sd}$	дужина дисталног (дифузорског) дела стенозе
$L_{sten}$	дужина стенозе
$L_u$	инертност
$L_{vess}$	дужина коронарне артерије од њеног излаза из аорте до излаза из стенозе
$P, p$	притисак
$P_a$	аортни притисак
$(P_a)_{wfp}$	аортни притисак у мировању током периода без таласа
$P_d$	коронарни притисак дистално од стенозе
$(P_d)_{wfp}$	дистални коронарни притисак у мировању током периода без таласа
$P_v$	венски притисак
$P_w$	коронарни оклузивни ( <i>wedge</i> ) притисак
$\Delta P$	пад притиска
$\Delta P^{\varphi \geq 0,05}$	укупан пад притиска у коронарној артерији са стенозом у случају када се на стенози не постиже развијени профил брзине
$\Delta P^{\varphi < 0,05}$	укупан пад притиска у коронарној артерији са стенозом у случају када се на стенози постиже развијени профил брзине
$\Delta P_1$	пад притиска проузрокован стенозом,
$\Delta P_2$	пад притиска проксимално од стенозе (до улаза артерије у аорту)
$\Delta P_{conv}$	пад притисака услед конвекције
$\Delta P_{contr}$	пад притисака услед наглог сужења попречног пресека због присуства стенозе
$\Delta P_{diff}$	пад притисака услед дифузије

$\Delta P_{exp}$	пад притисака наглог проширења попречног пресека коронарне артерије иза стенозе
$\Delta P_{exp}^{unif}$	пад притиска услед нагле експанзије на излазу из стенозе у случају униформног профила брзине
$\Delta P_{exp}^{par}$	пад притиска услед нагле експанзије на излазу из стенозе у случају параболоидног профила брзине
$\Delta P_{exp}^{blunt}$	пад притиска услед нагле експанзије на излазу из стенозе у случају затупљеног профила брзине
$\Delta P_{ps}$	пад притиска проксимално од стенозе (на месту сужења попречног пресека)
$\Delta P_{sd}$	пад притиска на крају стенозе где се попречни пресек артерије шири
$\Delta P_{ss}$	пад притиска на делу изражене стенозе
$\Delta P_{sten}^{\phi \geq 0,05}$	пад притиска у случају када се на стенози не постиже развијени профил брзине
$\Delta P_{diff}^{\phi < 0,05}$	пад притиска у случају када се на стенози постиже развијени профил брзине
$Q$	проток
$Q_{myo}$	проток крви кроз миокард
$Q_{coll}$	колатерални проток
$Q_{coll}^N$	хипотетички колатерални проток у случају одсуства стенозе
$Q_{cor}$	проток кроз епикардну коронарну артерију са стенозом
$Q_{cor}^N$	хипотетички проток кроз коронарну артерију у случају одсуства стенозе
$Q_{myo}^N$	хипотетички проток крви кроз миокард у случају одсуства стенозе
$Q_M$	максималан проток кроз коронарну артерију за време хиперемije
$Q_N$	максимални проток који би се хипотетички постигао при хиперемiji у коронарној артерији у случају одсуства стенозе
$Q_S$	максималан проток који може да се постигне у коронарној артерији стенозом
$Q_R$	проток коронарну артерију у стању мировања
$R$	полупречник
$R_c$	резистенција колатералне циркулације
$R_{myo}$	резистенција микроциркулације
$R_{prox}$	полупречник коронарне артерије проксимално од стенозе
$R_s$	резистенција стенозе у коронарној артерији;
$R_{sten}$	полупречник стенозе
$R_{vc}$	вискозни отпор

$s$	коэффицијент губитка притиска услед турбуленције (зависи од геометрије стенозе)
$t$	време
$T_{mn}$	средње транзитно време
$V, v, u$	брзина
$V_1$	брзина струјања испред локалног отпора (стенозе)
$V_2$	брзина струјања иза локалног отпора (стенозе)
$v_x, v_y, v_z$	компоненте вектора брзине у Декартовом координатном систему
$r, z$	координате поларно цилиндричног координатног система
$x, y$	бездимензијске координате
$\alpha$	<i>Womersley</i> број
$\alpha, \beta$	емпиријски параметри.
$\lambda$	градијент притиска
$\mu$	коэффицијент динамичке вискозности флуида
$\rho$	густина флуида
$\nu$	коэффицијент кинематске вискозности флуида
$\tau_{xx}, \tau_{xy}, \dots, \tau_{zz}$	компоненте тензора напона
$\phi$	брзина <i>невискозног</i> језгра
$\varphi$	бездимензијски радијус који одређује величину <i>невискозног</i> језгра
$\nabla$	Хамилтонов (набла) оператор

## СПИСАК КОРИШЋЕНИХ СКРАЋЕНИЦА

<b>2D QCA</b>	2D Quantitative Coronary Angiography	<b>HMR</b>	Hyperaemic Microvascular Resistance
<b>3D QCA</b>	3D Quantitative Coronary Angiography	<b>ICA</b>	Invasive Coronary Angiography
<b>CAD</b>	Coronary Artery Disease	<b>IMR</b>	Index of Microvascular Resistance
<b>CBF</b>	Coronary Blood Flow	<b>IVUS</b>	Intravascular Ultrasound
<b>CFD</b>	Computational Fluid Dynamics	<b>KE</b>	Коначни елемент
<b>CFR</b>	Coronary Flow Reserve	<b>LCA</b>	Left Coronary Artery
<b>CMVR</b>	Coronary MicroVascular Resistance	<b>MIMICS</b>	Materialises Interactive Medical Image Control System
<b>CT</b>	Computed Tomography	<b>МКЕ</b>	Метода коначних елемената
<b>CTA</b>	Computed Tomography Angiography	<b>MRI</b>	Magnetic Resonance Imaging
<b>CTCA</b>	Computed Tomography Coronary Angiography	<b>OCT</b>	Optical Coherence Tomography
<b>CT-FFR</b>	Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve)	<b>ПАК-F</b>	софтверски пакет за нумеричку симулацију струјања флуида применом методе коначних елемената
<b>CVD</b>	CardioVascular Diseases	<b>PET</b>	Positron Emission Tomography
<b>DICOM</b>	Digital Imaging and COmmunications in Medicine	<b>QFR</b>	Quantitative Flow Ratio
<b>DPR</b>	Diastolic Pressure Ratio	<b>RCA</b>	Right Coronary Artery
<b>EKG</b>	електрокардиографија	<b>SPECT</b>	Single Photon Emission Computed Tomography
<b>FEMAP</b>	Finite Element Modeling And Postprocessing	<b>vFAI</b>	Virtual Functional Assessment Index
<b>FFR</b>	Fractional Flow Reserve	<b>virtuFFR</b>	Virtual Fractional Flow Reserve
<b>HFV</b>	Hyperemic Flow Velocity	<b>STL</b>	Stereolithography

## СПИСАК СЛИКА

Слика 2.1. Основна анатомија срца (Извор: Pocket Prep) .....	7
Слика 2.2. Врсте коронарних крвних судова (Извор: Spione et al., 2022) .....	8
Слика 2.3. Срчани мишић са коронарним артеријама (Извор: Loukas et al., 2013) .....	9
Слика 2.4. Колатерална циркулација – илустрација .....	10
Слика 2.5. Илустрација (а) добро развијене и (б) и лоше развијене колатералне циркулације (Извор: Meier et al., 2013) .....	11
Слика 2.6. Болест коронарних артерија (Извор: Roger et al., 2011) .....	12
Слика 2.7. Фазе развоја атеросклерозе (Извор:SCAI web site) .....	14
Слика 2.8. Тродимензијска реконструкција срца добијена на основу СТСА на којој је видљива стеноза на левој коронарној артерији (LCA) (Извор: Goerne et al., 2021) .....	15
Слика 3.1. Подела система коронарне циркулације .....	22
Слика 3.2. Шематски приказ модела коронарне циркулације .....	22
Слика 3.3. Дијаграм притиска током два узастопна откуцаја срца .....	28
Слика 3.4. Илустрација периода срчаног циклуса на које се односи одређивање различитих NHPR индекса .....	31
Слика 3.5. Илустрација примене индекса за процену физиолошког стања коронарне циркулације .....	35
Слика 3.6. Дијаграм зависности протока од притиска у стању мировања и током хиперемije (Извор: Stegehuis et al., 2018) .....	37
Слика 3.7. Коронарна хемодинамика .....	38
Слика 3.8. Дијаграм зависности пада притиска од брзине струјања (протока) за различите интензитета стеноза (Извор: Stegehuis et al., 2018) .....	40
Слика 3.9. Графичка интерпретација коронарне резерве протока (CFR) и фракционе резерве протока (FFR) Извор: (Wijntjens et al., 2015) .....	41
Слика 4.1. Поступак процене коронарне физиологије (Извор: Tu, et al., 2020) .....	44
Слика 4.2. Приказ реконструкције дела коронарног стабла са увећаним делом који илустрације главне мере дела артерије са стенозом (Извор: Zhang et al., 2021) .....	50
Слика 4.3. Шематски приказ апроксимације коронарне стенозе .....	51
Слика 4.4. Илустрација резултата добијених коришћењем <i>CathWorks FFRangio</i> (Извор: Witberg et al., 2020) .....	58
Слика 5.1. Шематски приказ основних параметара струјања .....	64
Слика 5.2. Нормализовани реципрочни градијент притиска $1/\lambda$ у функцији бездимензијског радијуса $\phi$ .....	66
Слика 5.3. Шематски приказ (а) танке стенозе; (б) кратке стенозе, и (в) дуге стенозе ..	68
Слика 5.4. Алгоритам одређивања фракционе резерве протока (FFR) у коронарној артерији са стенозом .....	72

Слика 6.1. Илустрација 3D модела добијеног применом софтвера <i>MIMICS</i> .....	76
Слика 6.2. Приказ учитаног 3D модела у STL формату и радно окружење софтвера <i>Geomagic Studio</i> .....	77
Слика 6.3. Приказ 3D модела леве коронарне артерије током примене софтвера <i>Geomagic Studio</i> .....	77
Слика 6.4. Приказ завршне геометрије у <i>FEMAP</i> -у .....	78
Слика 6.5. Конвертовање једног КЕ облика тетраедра у четири КЕ облика хексаедра .....	79
Слика 7.1. Корелација између резултата аналитичке методе ( $\Delta P_{anl}$ ) и резултата експеримента ( $\Delta P_{exp}$ ) за градијент притиска .....	88
Слика 7.2. Бланд-Алтман дијаграм релативних разлика резултата аналитичке методе и експерименталних података за пад притиска .....	88
Слика 7.3. Корелација између резултата аналитичке методе ( $FFR_{anl}$ ) и резултата експеримента ( $FFR_{exp}$ ) за фракциону резерву протока миокарда .....	89
Слика 7.4. Бланд-Алтман дијаграм релативних разлика резултата аналитичке методе и експерименталних података за фракциону резерву протока .....	90
Слика 7.5. Корелација између резултата нумеричке методе ( $\Delta P_{num}$ ) и резултата експеримента ( $\Delta P_{exp}$ ) за градијент притиска .....	91
Слика 7.7. Корелација између резултата нумеричке методе ( $FFR_{num}$ ) и резултата експеримента ( $FFR_{exp}$ ) за фракциону резерву протока .....	92
Слика 7.8. Бланд-Алтман дијаграм релативних разлика резултата нумеричке методе и експерименталних података за фракциону резерву протока .....	93
Слика 7.9. Корелација између резултата нумеричке методе ( $FFR_{num}$ ) и резултата експеримента ( $FFR_{anl}$ ) за фракциону резерву протока .....	93
Слика 7.10. Бланд-Алтман дијаграм релативних разлика резултата нумеричке и аналитичке методе за фракциону резерву протока .....	94
Слика 7.11. Пример функционално значајне стенозе (Извор: Milovanovic et al., 2023)...	95
Слика 7.12. Пример стенозе чији се степен функционалне тежине налази у „сивој зони“ (Извор: Milovanovic et al., 2023) .....	95
Слика 7.13. Пример стенозе која није функционално значајна (Извор: Milovanovic et al., 2023) .....	95

## СПИСАК ТАБЕЛА

Табела 2.1. Хронолошки развој рендгенске компјутеризоване томографије (СТ) .....	18
Табела 3.1. Преглед најважнијих NHPR индекса .....	30
Табела 3.2. Специфичне клиничке околности у којима FFR, CFR и MR могу имати дијагностичку корист (Извор: Berry, 2014) .....	36
Табела 4.1. Преглед студија које истражују тачност фракционе резерве протока изведене из конвенционалних ангиографија .....	53
Табела 7.1. Упоредне вредности резултата примене различитих аналитичких метода за одређивање FFR .....	98



# 1.

## 1. УВОДНА РАЗМАТРАЊА

### 1.1. Општи део

Кардиоваскуларне болести (енг. *CardioVascular Diseases, CVD*) обухватају широк спектар болести срца и крвних судова међу којима преовладава болест коронарних артерија (Rayner et al., 2006; Stoney et al., 2018). Учесталост кардиоваскуларних болести у савременом свету, поготово у слабо развијеним земљама, у сталном је порасту што је узроковало да се током последњих сто година њихово учешће у смртности на глобалном нивоу повећа око три пута. Сматра се да је овај раст подстакнут убрзаним укупним друштвених кретањима (социјалним, демографским и економским) што је довело до тзв. *епидемиолошке транзиције* која је кардиоваскуларне болести истакла, не само као водећи медицински проблем, већ и као један од веома значајних друштвених проблема (Jenkins, 1988; Leal et al., 2007). Поменута транзиција је најпре, у последњим деценијама прошлог века, уочена у развијеним земљама, да би почетком овог века и у земљама у развоју, са појавом бољих животних услова, дошло до заокрета који, уместо, до тада преовлађујућих заразних болести, у први план ставља незаразне болести (Tsao et al., Libby et al., 2022).

Према подацима Светске здравствене организације на глобалном нивоу је 2022. године од кардиоваскуларних болести преминуло 19,8 милиона људи, што представља скоро трећину свих смртних случајева (Mensah et al., 2023). То у знатној мери превазилази број преминулих од канцера, који је са учешћем од 18,5% други по реду узрок смртности у свету. Национални Институт за јавно здравље *Милан Јовановић Батут* наводи да у Србији кардиоваскуларне болести имају још израженије учешће у укупној смртности које је 2022. године износило чак 47,3%. У истој години смртност од глобалне пандемије COVID-19 у Србији је износила 7,6% (Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, 2023).

Пошто се развој већине кардиоваскуларних болести, међу којима и болести коронарних артерија, одвија релативно споро оне се најчешће испољавају током старијег животног доба, па са продужетком људског века може само да се очекује повећање броја оболелих, а тиме и повећавање смртности (Neumann et al., 2020). Поред тога, запажено је све веће присуство кардиоваскуларних болести код млађих, радно способних људи, што поред медицинског истиче и њихов веома изражен социјално-економски значај. Несумњиво је

да даљи развој метода за дијагностиковање и лечење кардиоваскуларних болести има суштинску важност за унапређење здравља људи и очување њихове радне способности (Kandaswamy et al., 2018).

Влада уверење да је најмање 75% прераних смртности које изазивају кардиоваскуларне болести могуће спречити благовременим дијагностиковањем и предузимањем одговарајућег лечења, али такође и елиминисањем основних фактора ризика. То подразумева здрав начин живота који, пре свега, укључује редовну физичку активност, здраву исхрану, боравак у незагађеној средини, избегавање стреса, пушења и прекомерне употребе алкохола. Тиме се истовремено избегава и појава фактора који поспешују развој кардиоваскуларних болести, као што је прекомерна гојазност, повишен крвни притисак, повишена глукоза, повишен ниво липида у крви, хронична болест бубрега и друго (Perel et al., 2015; Amett et al., 2019).

Међу кардиоваскуларним болестима преовладава болест коронарних артерија (енг. *Coronary Artery Disease*, CAD). У преко 90% случајева ова болест настаје као последица *атеросклерозе*, (сужења коронарних артерија) која отежава снабдевање срчаног мишића крвљу и доводи до исхемије миокарда, а често и до срчаног удара - инфаркта миокарда (Bauersachs et al., 2019; Mancini et al., 2014). Други узроци могу бити разни облици артритиса, емболијска опструкција, болести аортних залистака, обољења везивних ткива, а у изузетним случајевима и спазам коронарних артерија.

## 1.2. Предмет докторске дисертације

Имајући у виду крајње упозоравајуће податке везане за учесталост болести коронарних артерија у савременом свету намеће се прека потреба за предузимањем одговарајућих мера како би се последице по здравље људи у што већој мери ублажиле. Постоје бројне методе/технике за дијагностиковање сужења коронарних артерија (стеноза). Поједине методе (електрокардиографија, ехокардиографија, холтер крвног притиска, ергометрија) указују на постојање неправилности у функционисању миокарда, али не омогућавају прецизније дијагностиковање болести коронарних артерија. Постоје, међутим, и друге методе (инвазивне и неинвазивне) за дијагностиковање ове болести које дају знатно бољи преглед коронарне циркулације, односно омогућавају прецизно лоцирање стенозе и поузданију процену њеног физиолошког значаја. У ове методе се сврставају инвазивна коронарна ангиографија, скинтиграфија, магнетна резонантна томографија, и компјутерска томографска ангиографија (енг. *Computed Tomography Angiography*, СТА) (Adamson & Newby, 2019).

Ипак, све наведене методе не могу сасвим поуздано да дају процену значаја (тежине) коронарне стенозе, поготово када се ради умереним стенозама, код којих сужење коронарне артерије износи између 55% и 75%. Разлог томе је што осим величине сужења коронарне артерије постоје и други фактори (дужина, положај, облик и број стеноза, евентуално постојање колатералног тока) који одређују функционални (физиолошки) значај стенозе. Свакако, поред наведених фактора приликом интерпретације ангиографских снимака присутна је и одређена доза људске субјективности.

На глобалном нивоу велики број истраживача ради на унапређењу постојећих и изналажењу нових метода које за циљ имају решавање поменутог проблема. Као резултат ових активности развијени су разни алгоритми и дефинисани одговарајући параметри за добијање објективније процене функционалне тежине коронарне стенозе, а тиме и за благовремено предузимање одговарајућег лечења пацијената (терапија

лековима, перкутана реваскуларизација миокарда - уградња стента или хируршка реваскуларизација миокарда – уградња by pass-a).

Међу параметрима који се предлажу за процену тежине коронарне стенозе издваја се фракциона резерва протока (енг. *Fractional Flow Reserve, FFR*). Фракциона резерва протока одређена инвазивно широко је прихваћена као *златни стандард* за процену функционалне важности стенозе коронарне артерије. Валидност фракционе резерве протока одређене инвазивном методом званично су потврдиле и неке међународне асоцијације, као што су Европско удружење кардиолога (*European Society of Cardiology, ESC*) или Амерички колеџ кардиолога (*American College of Cardiology, ACC*).

Међутим, и поред свих предности, примена инвазивне методе има и одређене недостатке, укључујући ризик од васкуларних повреда, потребу за вазодилатицијом, као и значајне медицинске трошкове. Због тога се појавила потреба за развојем ефикасне неинвазивне методе која би омогућила благовремену и поуздану дијагностику без излагања пацијената ризику од нежељених последица.

Са развојем Рачунарске динамике флуида (енг. *Computational Fluid Dynamics, CFD*) и са унапређењем квалитета и дигиталне обраде ангиографских снимака у циљу генерисања тродимензијског (3D) модела коронарне артерије са стенозом, створена је могућност да се одређивање FFR изврши неинвазивним приступом. Известан недостатак CFD методе лежи у томе што је она временски прилично захтевна и што ангажује значајне рачунарске ресурсе.

Предмет ове докторске дисертације је развој одговарајућег математичког модела за одређивање фракционе резерве протока аналитичким путем чиме се омогућава брже дијагностиковање и процена функционалног значаја коронарне стенозе. План израде докторске дисертације предвиђа да се на бази проучавања досадашњих истраживања из ове области осмисли и развије побољшана метода за тзв. *аналитичко одређивање фракционе резерве протока (аналитичка FFR)* која може да се користи за поуздану процену функционалне тежине коронарне стенозе а тиме и за ефикасно доношење одговарајуће одлуке о медицинској интервенцији коју треба предузети у циљу предупредивања нежељених последица по здравље и живот пацијената.

Поред развоја наведеног математичког модела, задатак дисертације садржан је и у његовој верификацији поређењем добијених резултата за фракциону резерву протока (*аналитичка FFR*) са одговарајућим резултатима који су добијени нумеричким симулацијама струјања флуида (крви) кроз коронарне артерије (*нумеричка FFR*), као и поређењем са расположивим експерименталним подацима добијеним инвазивним мерењем (*експериментална FFR*).

### 1.3. Основне полазне хипотезе

Постојање исхемије миокарда представља основни узрок који код оболелих од коронарне болести доводи до срчаног удара (инфаркта миокарда). Због тога је изузетно важно да се коронарна болест открије у што ранијој фази њеног развоја како би се предузимањем одговарајуће медицинске терапије спречило њено даље напредовање и побољшало здравствено стање пацијената.

На основу анализе бројних истраживања која се односе на изналажење поузданих и ефикасних метода за процену функционалне тежине коронарне стенозе, а чији је крајњи

циљ доношење одлуке о одговарајућем медицинском третману оболелих, произашле су основне полазне хипотезе којима се руководило приликом израде ове дисертације:

- Фракциона резерва протока (FFR) представља параметар (индикатор) помоћу којег се са задовољавајућом поузданошћу може проценити функционална тежина коронарне стенозе.
- Поуздана аналитичка метода којом би се избегли значајни трошкови, ризик од васкуларних повреда и значајно време при спровођењу инвазивне процедуре, а такође и релативно захтевне нумеричке симулације, омогућава знатно ефикасније одређивање FFR, бржу процену функционалне тежине коронарне стенозе, а тиме и правовремено доношење одлуке о одговарајућој медицинској терапији, што је посебно важно у случају потребе за коронарном реваскуларизацијом.
- Одређивање фракционе резерве протока аналитичким путем заснива се на чињеници да у коронарној артерији стеноза представља локални отпор који узрокује пад притиска сразмеран интензитету тог отпора, односно, смањењу проточног пресека коронарне артерије који је настао као последица атеросклерозе.
- Укупан пад притиска у коронарној артерији која садржи стенозу састоји се од следећих компонентних падова притиска:
  - пад притисака услед конвекције,
  - пад притисака услед наглог сужења проточног пресека на улазу у стенозу,
  - пад притисака услед дифузије (троши се на савладавање отпора трења, као и на убрзавање струјања кроз стенозу због сужења проточног пресека),
  - пад притисака услед наглог ширења проточног пресека коронарне артерије на изласку из стенозе.
- При струјању кроз коронарне артерије крв се понаша као нестишљив вискозан њутновски флуид.
- У коронарним артеријама преовлађује ламинаран режим струјања; изузетак је струјање крви на излазу из стенозе где, као последица вртложења флуидних делића, ламинаран режим струјања прелази у турбулентан.
- Профил брзине у коронарној артерији од излаза из аорте до улаза у стенозу има облик параболоида што одговара профилу брзине у случају ламинарног струјања.

#### 1.4. Допринос дисертације

Основни допринос ове докторске дисертације представља развој и верификација методе која може да послужи за ефикасно аналитичко одређивање FFR, која је широко прихваћена као поуздан параметар за процену физиолошког значаја коронарних стеноза и на основу које може да се дефинише одговарајући медицински третман, укључујући и евентуалну потребу за реваскуларизацијом коронарне артерије путем хируршке или перкутане коронарне интервенције.

Одређивање FFR применом стандардне инвазивне процедуре, или извршавањем нумеричких симулација базираних на ангиографији и CFD техници свакако представља велики напредак у настојањима да се изврши поуздана процена значаја коронарних стеноза. Међутим, овакве процедуре су ресурсно и временски прилично захтевне (за

једну анализу је потребно и до неколико сати), због чега се још увек нису створили услови за њихову широку примену у клиничкој пракси (Nørgaard et al., 2017). То је и основни разлог због чега се и даље обављају истраживања у циљу изналажења једноставнијих, временски ефикаснијих алтернативних решења, која би омогућила задовољавајућу дијагностичку тачност.

Предност развијеног модела, пре свега, огледа се у могућности његове брзе примене, непосредно након добијања ангиографских снимака коронарне артерије са стенозом. Тиме се значајно скраћује време потребно за процену функционалне тежине стенозе, а тиме и време неопходно за предузимање одговарајућег третмана пацијената, које често представља пресудан фактор за њихово излечење.

У односу на сличне моделе који могу да се нађу у литератури из предметне области, у овој докторској дисертацији учињено је одговарајуће побољшање које се огледа у реалнијем и комплекснијем третирању струјних феномена, а тиме и појединих отпора, односно губитака енергије који настају при струјању крви кроз коронарну артерију са стенозом. Пре свега, ово се односи на разматрање развоја струјне слике дуж артерије са стенозом што има пресудан утицај на одређивање укупног пада притиска који се појављује као последица отпора струјању. Овакав приступ омогућава израчунавање FFR без коришћења емпиријских параметара. Потребне улазне величине односе се само на геометрију артерије са стенозом (која се генерише на основу ангиографских снимака) и на реолошке карактеристике крви.

## 1.5. Организациона структура дисертације

Докторска дисертација садржи девет поглавља која су подељена на одговарајуће одељке и пододељке.

У поглављу 1 дефинисан је предмет и циљ дисертације, полазне хипотезе, као и њен научни допринос остварен развојем математичког модела за аналитичко одређивање фракционе резерве протока.

У поглављу 2 изложене су основе анатомије и физиологије коронарне циркулације, проблеми који настају због појаве кардиоваскуларних болести, развој процеса атеросклерозе и постојеће методе за њено дијагностиковање.

У поглављу 3 изложен је преглед постојећих параметра (индекса) који служе за процену физиолошког стања коронарне циркулације. Највећа пажња је посвећена фракционој резерви протока (FFR), а дат је и преглед осталих параметара, као што су нехимеремијски индекси (NHPR), коронарна резерва протока (енг. *Coronary Flow Velocity Reserve*, CFR) и индекс микроваскуларне резистенције (енг. *Index of Microvascular Resistance*, IMR). На крају поглавља изложене су основе коронарне хемодинамике.

У поглављу 4 представљена су и анализирана досадашња истраживања везана за примену коронарне томографске ангиографије и рачунарске динамике флуида (CFD), као и истраживања која се односе на изналажење модела за аналитичко одређивање FFR и његову верификацију.

У поглављу 5 изложен је поступак формирања математичког модела за аналитичко одређивање FFR. Најпре су идентификовани сви отпори струјању, односно падови притиска који се појављују у коронарној артерији која садржи стенозу. Затим је, за сваки

отпор струјању, детаљно изложен поступак којим се утврђује губитак струјне енергије који доводи до одговарајућег пада притиска. На крају је приказан алгоритам одређивања укупног пада притиска, односно одређивања фракционе резерве протока (FFR) у коронарној артерији са стенозом који узима у обзир постојање два могућа сценарија.

У поглављу 6 описан је поступак за нумеричко дефинисање FFR. Овај поступак, пре свега, подразумева формирање струјног домена које се заснива на обради ангиографских снимака, након чега се врши прорачун струјања коришћењем одговарајуће CFD методе, у овом случају методе коначних елемената (МКЕ). Детаљно је описан поступак за генерисање тродимензијског модела коронарне артерије који се заснива на дигиталној обради одговарајућих ангиографских снимака. Добијени модели су коришћени и приликом аналитичког моделирања изложеног у поглављу 5.

У поглављу 7 приказани су резултати добијени применом аналитичке и нумеричке методе одређивања фракционе резерве протока, њихово поређење са одговарајућим експерименталним резултатима који су добијени инвазивним мерењем и дискусија резултата.

У поглављу 8 су представљена закључна разматрања проистекла на основу анализе добијених резултата, као и предлози за даље унапређење развијеног аналитичког модела.

У поглављу 9 наведена је литература која је коришћења приликом израде докторске дисертације.

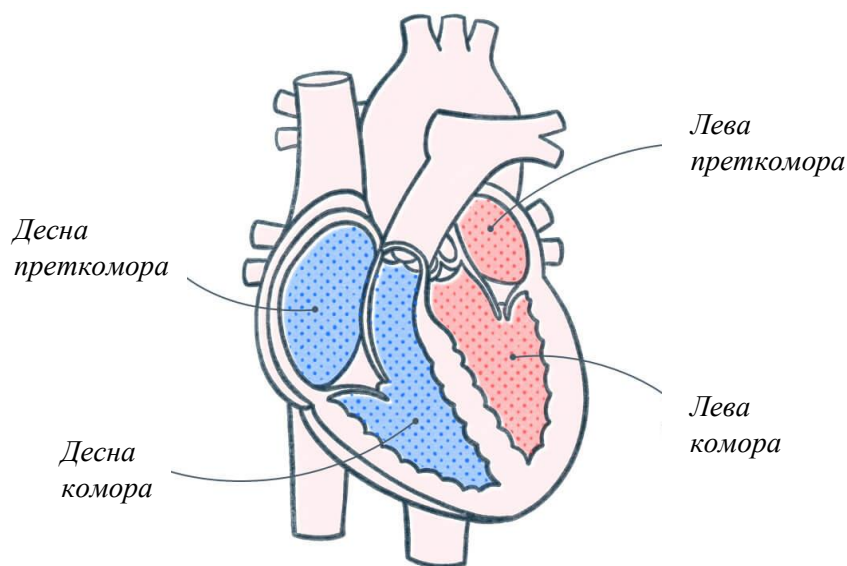
# 2.

## 2. АНАТОМИЈА И ФИЗИОЛОГИЈА СРЦА И КОРОНАРНЕ ЦИРКУЛАЦИЈЕ, НАСТАНАК АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ДИЈАГНОСТИКА

### 2.1. Анатомија и физиологија срца и коронарне циркулације

Коронарна циркулација је циркулација крви у веома богатој мрежи крвних судова који снабдевају срчани мишић (миокард) кисеоником и хранљивим материјама потребним за његово правилно функционисање (Shukri et al., 2014). Срце се састоји од леве и десне преткоморе које се налазе у његовом горњем делу и леве и десне коморе које су смештене испод преткомора (слика 2.1).

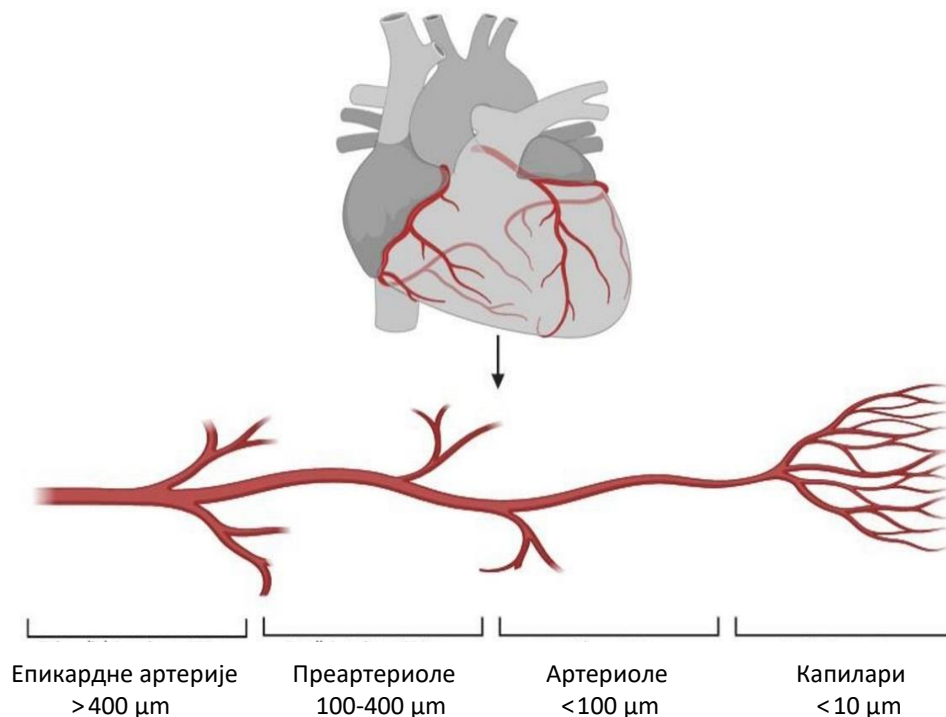
Најчешће се говори о левој и десној страни срца, сходно томе како у нормалним околностима циркулише крв. Њих раздваја мишићна преграда (енг. septum). Крв која је сиромашна кисеоником сакупља се из свих делова тела преко венског система циркулације и доводи у десно срце (преткомору и комору) и даље у плућа где се обогаћује кисеоником. Тако обогаћена крв се преко плућних вена одводи у лево срце (преткомору и комору), одакле се кроз аорту (главну артерију) преко артеријских крвних судова испумпава у све делове тела.



Слика 2.1. Основна анатомија срца (Извор: Pocket Prep)

Функционисање срца заснива се на контракцији срчаног мишића (миокарда) која је узрокована електричним импулсима насталим у синусном чвору у десној преткомори (природном *pacemaker*-у срца). Учесталост (фреквенција) контракција срца у стању мировања се налази у границама од 60 до 90 откуцаја у минути (енг. *beats per minute* - bpm). За време спавања фреквенција срца пада на 40 – 50 bpm, док се током физичког напора увећава и до 160+ bpm. У том случају потреба срца за кисеоником и проток крви кроз срце се вишеструко повећавају, што још више истиче веома важну улогу коронарне циркулације (Frederic et al., 2003). При нормалном раду срчани мишић има равномерне откуцаје. У супротном, када то није случај, говоримо о аритмији која, по правилу, указује на одређену болест срца.

У основи, може се говорити да систем коронарних артеријских крвних судова обухвата неколико (вештачки замишљених) целина (Schelbert, 2010; Camici et al., 2015; Fonseca et al., 2016), и то: епикардне коронарне артерије, мале артерије (преартериоле), артериоле и капиларе (слика 2.2).



Слика 2.2. Врсте коронарних крвних судова (Извор: Spione et al., 2022)

Епикардне коронарне артерије представљају релативно велике крвне судове (пречника изнад 400 μm) који у здравом стању пружају мали отпор струјању крви. Преартериоле (мале артерије) су крвни судови пречника 100-400 μm у којима се дешава значајнији пад притиска. Даљим гранањем настају артериоле, (пречника испод 100 μm) у којима је пад притиска веома изражен.

Артериоле представљају главну компоненту метаболичке регулације крвотока миокарда и имају улогу да регулишу доток крви у капиларну мрежу (пречника <10 μm) на чијем нивоу се обавља размена супстрата између крви и ткива.

Концептуално, сви коронарни крвни судови, према њиховој величини, могу да се поделе у две групе, и то на:

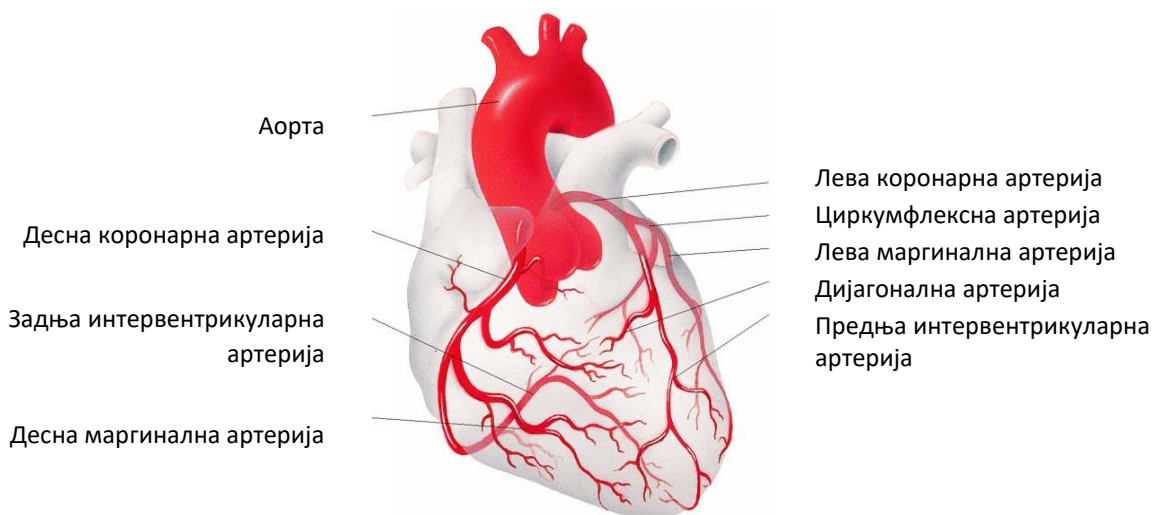


- а) коронарну макроциркулацију, која обухвата крвне судове чији је пречник већи од 400  $\mu\text{m}$  (главне, епикардне коронарне артерије) и
- б) коронарну микроциркулацију која обухвата крвне судове чији је пречник мањи од 400  $\mu\text{m}$  (преартериоле, артериоле и капиларе) (Zhou et al., 2022a).

Треба напоменути да постоје и неке друге варијанте разврставања где се као граница наводе вредности пречника између 200  $\mu\text{m}$  и 300  $\mu\text{m}$ .

Макроциркуларни систем (коронарна макроциркулација) се може јасно визуализовати коронарном ангиографијом, док се микроваскуларни систем (коронарна микроциркулација) на ангиографским снимцима не може јасно оцртати (Коо, 2014). Коронарна микроциркулација, која садржи око 90% крви миокарда, служи као главни регулатор његовог крвотока, поготово као одговор на разне физиолошке захтеве. У случају појачане физичке активности артериоле, у складу са перфузионим притиском (градијентом притиска који обезбеђује потребну прокрвљеност миокарда), константно мењају тонус глатких мишића унутар самих крвних судова, а самим тим и пречник, прилагођавајући се потребама миокарда за кисеоником. Када су артериоле максимално проширене коронарни микроваскуларни отпор (енг. *Coronary MicroVascular Resistance*, CMVR) је минималан, док је проток крви (енг. *Coronary Blood Flow*, CBF) максималан (стање хиперемије, односно добре прокрвљености). У том случају проток крви је линеаран погонском притиску.

Постоје бројне варијанте система коронарне циркулације које се разликују, како према месту настанка, тако и према броју и улози коју имају поједини коронарни крвни судови. Основу система коронарне циркулације (слика 2.3) чине две главне коронарне артерије - лева и десна, и обе настају из почетног, проширеног дела аорте који се назива булбус, дајући многе гране и огранке које обавијају срце (Loukas et al., 2013).



Слика 2.3 Срчани мишић са коронарним артеријама (Извор: Loukas et al., 2013)

Обе коронарне артерије су смештене у коронарним жљебовима а обавијене су танком срчаном марамицом.

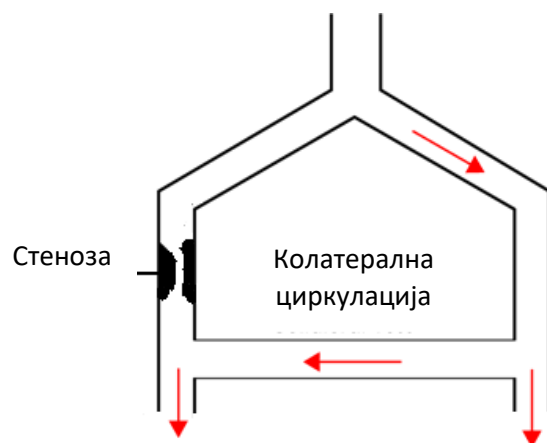
Десна коронарна артерија (енг. *Right Coronary Artery*, RCA) снабдева крвљу десну половину срца. Налази се између десне преткоморе и коморе срца и спушта се уз његов задњи зид гранајући се у задњу интервентрикуларну (задњу силазну) артерију и десну

маргинална артерију. Задња интервентрикуларна артерија, која представља највећу грану десне коронарне артерије, спушта се низ задњу интервентрикуларну бразду ка врху срца где се сусреће са предњом интервентрикуларном артеријом. Десна маргинална артерија се протеже дуж доње десне стране срца снабдевајући десну комору срца.

Лева коронарна артерија (енг. *Left Coronary Artery, LCA*), која снабдева крвљу леву половину срца, започиње главним стаблом од којег се одвајају две гране: предња интервентрикуларна артерија и циркумфлексна артерија. Предња интервентрикуларна артерија се спушта предњом страном срца обезбеђујући крв предњем делу септума (мишићног зида који раздваја леву и десну преткомору и леву и десну комору срца) септалним гранама, и предњем зиду леве коморе дијагоналном граном. Циркумфлексна артерија, која је обично мања од предње интервентрикуларне артерије, налази се између леве преткоморе и леве коморе и пружа се дуж леве стране према задњој страни срца снабдевајући крвљу зидове комора и леву преткомору са задње стране.

Обе коронарне артерије гранају се даље у мање крвне судове све до нивоа капилара прекривајући цело срце и улазећи дубље у сам срчани мишић обезбеђујући његову прокрвљеност и хранећи његове ћелије. Гране десне и леве коронарне артерије формирају два артеријска прстена у срцу: попречни прстен, који је смештен у коронарној бразди, и уздужни прстен, који је смештен у предњој и задњој интервентрикуларној бразди.

Дуги низ година сматрало се да главе коронарне артерије имају своје завршетке у деловима срца које снабдевају крвљу и да између њих не постоји никаква веза (Meier et al., 2013). Због тога, уколико би се једна од ових артерија зачепила, пацијенти би обично били подвргавани операцији при којој је успостављан бајпас (енг. *bypass*), или уграђиван стент у циљу реваскуларизације миокарда. Међутим, каснија истраживања су показала да постоје алтернативни начини снабдевања крвљу оних подручја која су угрожена појавом оклузије у коронарним артеријама којима се, иначе, у нормалним условима врши њихово снабдевање (Seiler, 2010; Seiler et al., 2013). Тиме се објашњава зашто поједини пацијенти са атеросклерозом имају рекурентну симптоматску болест, док је неки други пацијенти немају. Колатерална циркулација представља природни бајпас који може постојати између делова исте коронарне артерије или између различитих коронарних артерија (слика 2.4).



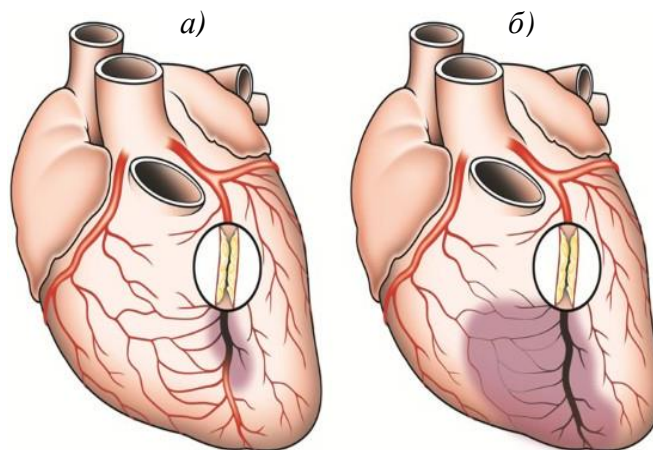
Слика 2.4. Колатерална циркулација - илустрација

Овај резервни систем снабдевања чини мрежа ситних крвних судова који могу постојати у срцу, или се накнадно могу развити услед појаве нерегуларних стања. Уколико постоје, колатерални крвни судови (колатерали) су код здравих особа најчешће потпуно неактивни, пошто на њиховим крајевима не постоји градијент притиска који би омогућио да се успостави струјање крви између артерија које овакви крвни судови повезују. У случају појаве стенозе, пак, која за последицу има појаву разлике притиска на крајевима колатерала, долази до њиховог активирања и успостављања система колатералне циркулације.

Уочено је да је склоност за активирање колатерала различито развијена код различитих особа, што значајно утиче на осетљивост миокарда у случају појаве стенозе. Добро развијена колатерална циркулација има способност да премости значајну стенозу тако да пацијенти, или не буду свесни постојања атеросклерозе, или се тиме њихово стање знатно ублажава и избегава настанак трансмуралног инфаркта миокарда.

На слици 2.5а приказано је срце са добро развијеном колатералном циркулацијом, док је на слици 2.5б приказано срце са слабо развијеним природним обилазним судовима. Осенчена површина представља подручје које је, због одсуства колатерала, а тиме и колатералне циркулације, под ризиком од појаве инфаркта миокарда у случају оклузије леве коронарне артерије.

Треба напоменути да у људској популацији постоје различите варијанте система коронарне циркулације, чији називи потичу од доминантности појединих коронарних артерија приликом снабдевања срца крвљу (Kastellanos et al., 2018).



Слика 2.5. Илустрација (а) добро развијене и (б) и лоше развијене колатералне циркулације (Извор: Meier et al., 2013)

Сходно томе, може се рећи да постоје: десни коронарни тип, када се снабдевање срца крвљу претежно обавља гранама десне коронарне артерије; леви коронарни тип, када највећи део срца прима крв кроз гране леве коронарне артерије, и кододоминантни (униформни) тип, када обе коронарне артерије подједнако учествују у снабдевању срца крвљу. Поред претходно поменутих типова коронарне циркулације, у случају када између њих не постоји изразита разлика, често се уводе и допунски, прелазни типови - средњи десни и средњи леви.

На основу спроведених истраживања закључено је, и опште прихваћено, да међу свим врстама снабдевања срца крвљу у људској популацији преовладава десни тип. Ове анатомске варијације су нормалне и не указују на постојање нерегуларности рада срчаног мишића (исхемију миокарда). Оне настају због различите развијености појединих коронарних артерија. Треба имати у виду да ће у случају појаве атеросклеротичне стенозе у артеријама мањег пречника зона исхемије миокарда бити мања. У супротном, настанак стенозе у артеријама већег пречника доводи до знатно већег оштећења миокарда.

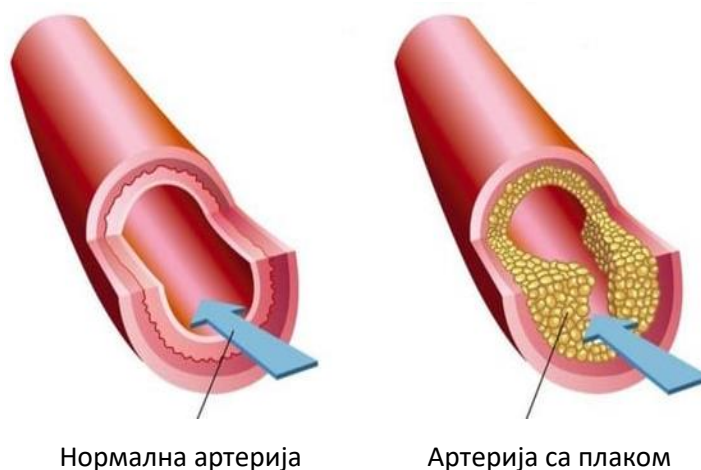
Величина (пречник) коронарних артерија зависи од низа фактора, међу којима су најважнији пол, физичка активност, старост, као и неки патолошки процеси (Reig, 2003). Код жена, у општем случају, због мање телесне масе, коронарне артерије имају мањи пречник. Смањење њиховог пречника долази и са повећањем година старости. Са друге стране, физичка активност доприноси увећању коронарних артерија (, Cademartiti et al., 2008). Међутим, увећање коронарних артерија може да се појави и као последица срчаних обољења која појачавају рад срца.

Сви подаци везани за анатомију коронарних артерија су веома важни при анализи рада срца, дијагностици кардиоваскуларне болести, као и при одређивању евентуалних третмана које треба предузети.

## 2.2. Атеросклероза

Као и сваком другом ткиву у људском организму, и срчаном мишићу је, да би правилно обављао своју функцију, потребна одговарајућа количина крви богате кисеоником, па сваки поремећај у функционисању коронарних артерија доводи до бројних нежељених последица по човеково здравље, веома често угрожавајући и сам његов живот. Због тога је веома важно разумети процесе који доводе до атеросклерозе, као и начине њеног дијагностиковања и лечења.

Атеросклероза (Pothineni et al., 2017) се јавља као последица таложења масних наслага (холестерола), фиброзног ткива, калцијума и других супстанци које су садржане у крви, што резултира појавом атеросклеротичног плака (атерома) на унутрашњости зидова крвних судова (слика 2.6).



Слика 2.6. Болест коронарних артерија (Извор: Roger et al., 2011)

Атеросклероза може бити општа, мада се углавном појављује на коронарним артеријама и артеријама мозга. Атеросклеротичне промене се јављају и у артеријама удова, поготово у онима које су удаљене. Развој атеросклерозе се одвија током низа година, а подстичу га фактори ризика који су описани у одељку 1.1.

Таложeње холестерола и осталих поменутих супстанци доводи до смањења проточног пресека коронарних артерија (појаве стенозе) чиме се значајно смањује, а у екстремним случајевима и у потпуности зауставља доток крви у миокард. У таквим околностима оболела артерија није у стању да срчани мишић снабде неопходном количином кисеоника што доводи до исхемије миокарда. Интензитет ове болести директно зависи од тога колико коронарна лезија утиче на губитак хидродинамичког притиска у коронарној артерији.

Исхемија миокарда, поред тога што изазива нелагодан осећај притиска и бола у грудима (ангина пекторис), врату и леђима, као и њихову укоченост, недостатак даха и умор, може да доведе до значајног слабљења срчаног мишића а тиме и до нарушавања његовог правилног функционисања. Уколико дође до руптуре атеросклеротске наслаге (плака) најчешће долази до зачепљења коронарне артерије, а тиме и до потпуног заустављања протока крви што, по правилу, доводи до инфаркта миокарда (Roger et al., 2011; Townsend et al., 2016).

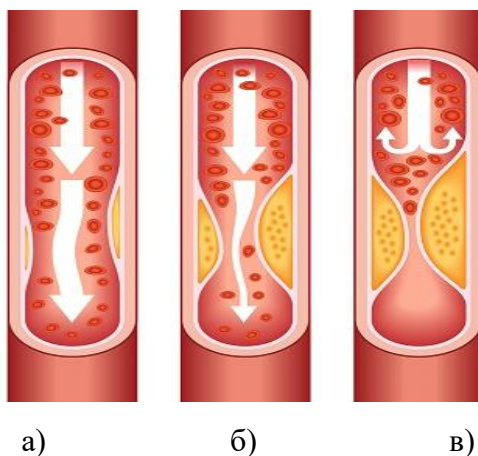
Треба напоменути да атеросклеротски плакови, према садржају масног и фиброзног ткива, могу бити стабилни или нестабилни. За настанак инфаркта миокарда одговорни су такозвани нестабилни плакови који имају више масног ткива а истовремено танак фиброзни омотач (капу) који лако пуца и ослобађа садржај плака, за разлику од стабилних плакова који имају чврст фиброзни омотач који их штити од оштећења и пуцања.

Атеросклероза најчешће започиње још у раној младости, а интензитет њеног развоја зависи, како од генетских предиспозиција, тако и од начина исхране и других животних навика. Исхрана сиромашна влакнима, а богата мастима и холестеролом, затим пушење, недовољна физичка активност, гојазност, као и стрес, главни су фактори ризика за настанак и развој болести коронарних артерија. Због тога је изузетно важно да се одговарајућим приступом успоставе, колико год је то могуће, здраве животне навике, како би се поменути фактори ризика свели на најмању могућу меру, а тиме побољшао и квалитет живота.

Представљено поједностављено, може се рећи да се процес настанка атеросклерозе развија кроз три фазе (Delewi et al., 2022) (слика 2.7). На почетку процеса, на зидовима коронарних артерија настају ситне наслаге (слика 2.7а) чије увећање стимулише, између осталих фактора ризика, и висок крвни притисак. У другој фази холестерол који је садржан у крви лепи се за поменуте наслаге и временом стврдњава у плак (слика 2.7б) што доводи до смањења њихове еластичности, односно до повећања њихове крутости. Последњу фазу карактерише увећање плака до те мере да се значајно смањује проточни пресек артерије (слика 2.7в), ограничавајући снабдевање крвљу, не само срчаног мишића, већ и других органа и ткива у телу човека, озбиљно угрожавајући његово здравље, па и сам живот.

Пошто миокард веома ефикасно користи кисеоник и хранљиве материје из крви, често долази до значајног развоја атеросклерозе, односно до појаве значајне стенозе у

коронарној артерији, а да нема никаквих наговештаја болести. Опструкција коронарних артерија може достићи износ и преко 80%, а да се не примете никакве нерегуларности у функционисању миокарда. У том случају први симптоми коронарне болести најчешће буду и изразито озбиљни.



Слика 2.7. Фазе развоја атеросклерозе (Извор:SCAI web site)

У случају изненадне опструкције коронарних артерија настаје срчани удар (инфаркт миокарда), док се у случају опструкције снабдевања мозга крвљу јавља мождани удар. Периферне васкуларне болести се, пак, јављају када дође до озбиљне атеросклерозе у артеријама ногу.

Према томе, постојање исхемије миокарда је преовлађујући фактор ризика који може довести до нежељених озбиљних последица по здравље пацијената. Због тога је од пресудног значаја рана дијагноза болести и предузимање одговарајуће медицинске терапије која ће предупредити настанак даљих компликација (Fin et al., 2014). Чак и у најтежим случајевима благовремена коронарна реваскуларизација најчешће омогућава успостављање нормалног функционисања миокарда.

### 2.3. Методе за дијагностиковање коронарне артеријске болести

У циљу дијагностиковања болести коронарних артерија могу да се користе бројне методе и технике (Anthony, 2005; Chin et al., 2012; Cagle and Cooperstein, 2018). Поједине технике (анализа крви, електрокардиографија, ехокардиографија, ергометрија, холтер крвног притиска) указују на постојање неправилности у функционисању миокарда, али не омогућавају прецизније дијагностиковање болести коронарних артерија. Овакви тестови се најчешће предузимају као превентивни кораци у случајевима када не постоје индикације да се ради о озбиљнијим коронарним поремећајима.

**Анализа крви** омогућава добијање података о нивоу холестерола, триглицерида, шећера, липопротеина или протеина који представљају маркере за инфламацију. Абнормалне вредности ових података указују на постојање ризика за постојање болести коронарних артерија, те се на основу тога предузимају даље претраге коришћењем софистициранијих метода.

**Електрокардиографија (ЕКГ)** је неинвазивна, а истовремено и једна од најстаријих метода која омогућава добијање графичког записа електричне активности срца. Ова метода се заснива на чињеници да срчани мишић генерише струју ниског интензитета

која се захваљујући доброј електропроводности коже може регистровати постављањем одговарајућих електрода на екстремитетима и грудном кошу. Помоћу електрокардиографије могу да се открију неправилности у ритму откуцаја срца, као и недовољна покретљивост неких његових делова који настају као последица смањеног прилива крви, а што указује на постојање болести коронарних крвних судова. Иако електрокардиографија не омогућава прецизну дијагностику коронарне болести, добијени резултати су веома корисни јер указују на евентуалну потребу за предузимањем других, поузданијих дијагностичких метода.

**Ехокардиографија (ултрасонографија, ултразвук срца)** је такође неинвазивна метода која користи звучне таласе високих фреквенција у циљу омогућавања визуализације срчане структуре. Поред тога што омогућава дијагностиковање стања у коронарним артеријама ехокардиограм показује да ли крв правилно струји кроз срчане коморе и срчане залиске, односно да ли евентуално постоје оштећења срчаног мишића. Тиме се може открити евентуално постојање крвних угрушака унутар миокарда, накупљање течности у перикарду, као и проблеми са аортом.

**Тест оптерећења** (најчешће се обавља коришћењем ергономског бицикла) представља методу којом се утврђује како се срце понаша приликом његовог излагања физичком напору пошто се у том случају лакше препознају евентуални срчани проблеми. Да би се они открили потребно је да се током вршења теста оптерећења стање миокарда прати електрокардиографијом или ехокардиограмом. Овај тест се често примењује као прелиминарна дијагностичка метода.

Поред наведених метода, постоје и друге дијагностичке методе (инвазивне и неинвазивне), помоћу којих се на квалитетнији и поузданији начин могу открити коронарне стенозе и утврдити њихов функционални значај. У ове методе спадају инвазивна коронарна ангиографија, сцинтиграфија, магнетна резонантна томографија (магнетна резонанца) и компјутерска томографска ангиографија (СТА) (Mangla et al., 2017; Adamson and Newby, 2019).

**Инвазивна коронарна ангиографија** (енг. *Invasive Coronary Angiography*, ICA), је годинама важила за *златни* стандард у дијагностици болести коронарних артерија. Први успешан покушај катетеризације срца урадио је немачки лекар Вернер Теодор Ото Форсман (Werner Theodor Otto Forßmann) 1929. године, када је кроз вену сопствене руке увео катетер и довео га до срца, што је потврђено рендгенским снимком. За свој допринос у истраживању болести срца, а посебно за развој методе која је омогућила катетеризацију срца, Вернер Фросман је 1956. године добио Нобелову награду за физиологију и медицину (Heiss et al., 1992).

Инвазивна коронарна ангиографија се углавном користи за локализацију и оцену тежине лезија коронарних артерија у случају процене да постоји потреба за реваскуларизацијом или премошћавањем коронарних артерија. Она представља инвазивну дијагностичку процедуру којом се уз помоћ софистициране радиолошке опреме обавља преглед унутрашњости (лумена) крвних судова срца или коронарних артерија и веома је поуздана у одређивању локације и тежине стенозе. Прву селективну коронарну ангиографију извео је Мејсон Сонс (Mason Sones) на клиници у Кливленду 1958. године. Он је открио да се коришћењем катетера у коронарну артерију може увести контрастни медијум и на тај начин омогући визуализација опструкције крвног суда.

Инвазивна коронарна ангиографија користи рендгенске зраке како би се направиле слике крвних судова пацијента (Demir et al., 2022). Како би крвни судови постали видљиви, потребно је, као што је већ напоменуто, да се у коронарну артерију кроз катетер убризга контрастно средство (течна боја). Контрастно средство има способност да апсорбује рендгенске зраке више или мање од телесних ткива или органа, чиме се омогућава да крв унутар коронарне артерије буде видљива на рендгенском снимку, а самим тим се може идентификовати њена евентуална блокада (стеноза).

Иако визуелна процена стенозе на основу снимака даје информације о њеној тежини, коронарна рендген ангиографија не може у потпуности да дефинише функционални значај стенозе. На то је први указао Grüntzig још 1979. године (Grüntzig et al., 1979). Према Пателу (Patel et al., 2010) приликом ICA ангина пекторис није видљива код близу 40% пацијената. Стога одлуке у вези са лечењем болести коронарних артерија (медицинска терапија, перкутана коронарна интервенција или хируршка реваскуларизација) засноване само на изгледу рендген снимака нису сасвим поуздане.

Утврђено је (Bhatt, 2018) да инвазивна коронарна ангиографија може потценити или преценити тежину стенозе, посебно у случају умерене стенозе. То је због тога што исхемији, поред сужење крвног суда, доприносе и неколико других фактора, као што су дужина стенозе, њен облик и локација, као и евентуално постојање колатералног тока. То значи да исти степен стенозе може имати различит утицај на различите пацијенте. У општем случају, инвазивна коронарна ангиографија може бити дијагностичка и терапијска.

Будући да су инвазивне технике повезане са одређеним ризиком од васкуларних повреда (Mowatt et al., 2008), као и са додатним трошковима, било је неопходно развити ефикасне неинвазивне методе како би се обезбедила поуздана дијагноза и заштитили пацијенти од нежељених последица. Развој неинвазивних метода омогућен је, пре свега, интензивним развојем компјутерске технике у последњим деценијама.

**Сцинтиграфија (нуклеарно скенирање срца)** представља неинвазиван дијагностички тест у нуклеарној медицини који пружа могућност објективнијег налаза јер показује како се крв креће до срчаног мишића у мировању и током излагања физичком напору. Често се користе у дијагнози CAD код пацијената са високим ризиком (оних који имају дијабетес, високе вредности калцијума у коронарној артерији, породичну историју везану за CAD) или у даљој истрази код оних особа код којих је ЕКГ тест показао абнормалне резултате (Chin et al., 2012). При томе се користе специјалне камере и радиоактивна супстанца (енг. *Tracer*) како би се формирале дводимензијске слике срца које могу да открију нерегуларности у снабдевању срца крвљу, односно да дијагностикују коронарну болест срца и оштећење срчаног мишића.

Посебне технике нуклеарног теста су *Компјутеризована томографија са једним фотоном* (енг. *Single Photon Emission Computed tomography*, SPECT) (Jones et al., 2013) и *Позитронска емисиона томографија* (енг. *Positron Emission Tomography*, PET) (Krumm et al., 2018). Коришћењем ових техника добијају се тродимензијске слике коронарних артерија чиме се омогућава знатно квалитетнија дијагностика. Имајући у виду да нуклеарно скенирање укључује излагање организма јонизујућем зрачењу примену свих ових техника треба ограничити на случајеве када је очекивана клиничка корист већа од поменутог ризика.



**Магнетна резонанца/Магнетна резонантна томографија** (енг. *Magnetic Resonance Imaging, MRI*) представља радиолошку методу која се заснива на генерисању слика крвних судова коришћењем јаког електромагнетског поља и радиофреквентних електромагнетских таласа (Schwitter et al., 2013; Najhosseiny et al., 2020). Ова неинвазивна дијагностичка метода може да се обавља уз коришћење ангиографског контраста, или без њега.

Због ограничења у резолуцији снимака добијених овом методом, најчешће се користи за снимање већих крвних судова (артерија врата, мозга, ногу, торакалне и абдоминалне аорте или бубрежних артерија). Услед тога, ова метода је мање поуздана од инвазивне коронарографије и компјутеризоване томографске коронарне ангиографије (СТСА) за дијагностику стања коронарних артерија. Поред лошије просторне резолуције, недостаци су дужина трајања и високи трошкови скенирања, као и немогућност примене код пацијената са пејсмејкером и другим имплантима који су осетљиви на магнет. Са друге стране, магнетна резонанца, поред њеног неинвазивног карактера, има и друге предности (пацијент при снимању није изложен никаквом јонизујућем зрачењу, коришћена контрастна средства су мање токсична).

Поред основне (MRI) технике развијена је и **Магнетна резонантна ангиографија (MRA)** која се заснива на упоређивању, односно на *одузимању* два снимка који су направљени за време фаза систоле (фаза контракције срца) и дијастоле (фаза релаксације срца). Наиме, током обе ове фазе слика непокретног ткива остаје непромењена, док се слика покретног ткива (крви) мења. Током фазе систоле крв струји већом брзином што утиче на слабљење, па и ишчезавање сигнала, а насупротив томе, током фазе дијастоле сигнал се одржава. Одузимањем поменута два снимка може се утврдити локација и изглед коронарне лезије.

**Компјутеризована (компјутерска) томографска ангиографија** (енг. *Computed Tomography Angiography, СТА*) је минимално инвазивна радиолошка метода која подразумева рендгенско снимање крвних судова уз примену контрастних средстава која се убригзавају у крвоток (Fleischmann and Voas et al., 2011). Разликује се од конвенционалне рендген ангиографије по томе што се за снимање користе савременији спирални компјутеризовани скенери. Користећи рендгенске зраке за визуализацију протока крви у крвним судовима, СТА приказује њихове анатомске детаље и ствара одговарајуће тродимензионалне слике. Ове слике се могу ротирати у било ком смеру или се могу направити њихови пресеци како би се омогућава што боља дијагностика. На овај начин може да се открије болест крвних судова у раној фази када још увек лекови и модификација начина живота могу да зауставе, или да у великој мери успоре њен даљи развој. У најновије време развијена је Компјутерска томографија са бројањем фотона (енг. *Photon-counting computed tomography, РССТ*), која представља нову генерацију СТ скенера засновану на рендгенским детекторима са директном конверзијом рендгенских зрака, за разлику од конвенционалних СТ детектора, заснованих на индиректној конверзији рендгенских зрака и интеграцији сигнала у целом енергетском спектру (Flohr and Schmidt, 2023).

Компјутеризована томографска ангиографија се развила у касним деведесетим годинама прошлог века када су се појавили први скенери са високом просторном и контрастном резолуцијом (Kuchynka et al., 2015, Ngam et al., 2020). Тиме се посебно указала могућност

да се направи значајан искорак у дијагностици болести коронарних артерија, будући да, с обзиром на њихове мале димензије, друге неинвазивне технике нису давале најбоље резултате. Поред бољег квалитета снимака који се добијају применом ове методе, знатно је смањено време снимања, а тиме и изложеност пацијента штетном рендген зрачењу.

Развој СТ уређаја одвијао се у неколико фаза, а сваку генерацију одређује врста детектора и начин кретања цеви и детектора. Хронолошки развој рендгенске компјутеризоване томографије представљен је у табели 2.1.

**Табела 2.1.** Хронолошки развој рендгенске компјутеризоване томографије (СТ)

Година	СТ скенер (ознака)	Број пресека по обртају и број рендгенских цеви (ако постоје)	Време ротације портала (s)
1975	ЕВСТ	–	–
1980	DSR	–	–
1989	SSCT	1 пресек по обртају	0,8 – 1,0
1992	2 MSCT	2 пресека по обртају	
1998	4 MSCT	4 пресека по обртају	0,5 – 0,8
2001–2002	8–32 MSCT	8, 16 и 32 пресека по обртају	0,38 – 0,50
2004	64 MSCT	64 пресека по обртају	0,33 – 0,42
2005–2006	DSDECT	2 рендгенске цеви спојене са 2 низа детектора	0,33
2007–2008	256 MSCT	256 пресека по обртају	0,27 – 0,35
2008–2013	SSDECT	1 рендгенска цев са брзим kVp пребацавањем и 1 детектор, или 1 рендгенска цев са два детектора	0,35 – 0,40
2012	640 MSCT	640 пресека по обртају	0,275
2014	SOMATOM CounT	Нова технологија заснована на бројању фотона (PCCT), 1 детектор, први прототип	0,50
2017	PCD-CT-CZT	Нова технологија заснована на бројању фотона (PCCT), 1 детектор,	0,33
2020	SOMATOM CounT Plus	Нова технологија заснована на бројању фотона (PCCT), 1 детектор	0,30
2021	PCD-DSCT NAEOTOM Alpha	Нова технологија заснована на бројању фотона (PCCT), 2 детектора	0,25

Извор: Hurlock et al., 2009, Ngam et al., 2020; Flohr and Schmidt, 2023

Ознаке: СТ – компјутерска томографија; ЕВСТ – СТ са електронским снопом; DSR – динамички просторни реконструктор; SHCT – једноструки спирални скенер; MSCT – вишеслојни скенер; DSDECT – скенер са двоструким извором и са двоструком енергијом; SSDECT – скенер са једним извором и двоструком енергијом; PCD – СТ детектор са бројањем фотона

Компјутеризованом томографском ангиографијом се може детектовати постојање калцијума у коронарној артерији што је искоришћено за развој посебне методе везане за израчунавање *калцијум скор*, а на основу којег се процењује степен ризика за настанак кардиоваскуларне болести (Agatston et al., 1990). Здраве коронарне артерије не садрже калцијум, тако да његова појава може да буде симптом њихове болести. Поред тога, скенирање коронарног калцијума може помоћи у процени ризика од коронарне болести срца код пушача, али и код особа које не припадају ризичним групама нити имају симптоме срчане болести.

Компјутеризована томографска коронарна ангиографија (енг. *Computed Tomography Coronary Angiography*, СТСА) користи компјутеризовану томографску (СТ) ангиографију за скенирање коронарних артерија. Показало се да ова метода представља неинвазивни и релативно јефтин дијагностички алат за идентификацију постојања коронарне стенозе (Min et al., 2010; Ngam et al., 2020) која са великом сигурношћу може да идентификује постојање коронарних стеноза, или да искључи постојање болести коронарних артерија код пацијената са малим ризиком.

На слици 2.8 приказана је тродимензијска реконструкција срца добијена коришћењем компјутеризоване томографске коронарне ангиографије, а на којој је видљива изражена стеноза на левој коронарној артерији.



Слика 2.8. Тродимензијска реконструкција срца добијена на основу СТСА на којој је видљива изражена стеноза на левој коронарној артерији (LCA)  
(Извор: Goerne et al., 2021)

У почетку су у примени СТСА постојала знатна техничка ограничења. Због режима рада срца који подразумева сталне покрете малих коронарних артерија, што је поготово изражено код пацијената са високим или неправилним пулсом, процена оклузије коронарних артерија била је прилично ограничена. У том случају било је потребно користити бета блокаторе како би се смањио број откуцаја срца и донекле побољшао квалитет слике.

Поменута ограничења су касније превазиђена увођењем нове генерације скенера са повећањем броја детектора и повећањем брзине ротације рендгенских цеви. Уз то, унапређење радних станица и софтвера за постпроцесирање и прелазак са аналитичке на итеративну реконструкцију слике довело је до брже и поузданије евалуације стања коронарних артерија на основу СТСА снимака (Ulzheimer et al, 2009; Adamson and Newby, 2019). Значајан напредак је учињен последњих година увођењем РССТ технологије која омогућава бољу просторну и контрастну резолуцију, смањење шума и смањен ниво зрачења.

Данас се добар квалитет снимака направљених овом методом може добити у око 95% случајева. Основни недостатак СТСА методе остаје изложеност пацијената јонизујућем зрачењу, мада је са постигнутим технолошким напретком његов интензитет знатно смањен.

Иако је недвосмислено доказано да СТСА поуздано детектује постојање коронарне стенозе, односно, њене анатомске карактеристике, бројне студије (Hoffmann et al., 2005; Meijboom et al., 2008; Dewey et al., 2011; Xin et al., 2015) су установиле да ова метода, као и све остале које се ослањају на визуелну процену опструкције коронарних артерија, не даје поуздану везу са исхемијом специфичном за лезије са лажно позитивном стопом. Показало се да већина стеноза откривених помоћу СТСА није узрок исхемије, па би ослањање само на изворне, визуелне процене значаја стеноза могло довести до прекомерног и неоправданог упућивања пацијената на реваскуларизацију неискхемичних коронарних лезија.

Према томе, све наведене методе не омогућавају директну процену физиолошког (хемодинамског) значаја коронарне стенозе (Secchi et al., 2016), поготову када се ради о умереној стенози код које сужење коронарне артерије износи од 55% до 75%. Ово долази отуда што поред износа (процента) сужења проточног пресека коронарне артерије на функционални значај (тежину) коронарне стенозе утичу и бројни други чиниоци, међу којим су дужина стенозе, њен положај и облик, виталност миокарда, као и евентуалан развој колатералног струјања. Због тога, исти интензитет стенозе се неће манифестовати на исти начин код различитих пацијената - код једног може да доведе до исхемије миокарда, а код другог не. Поред наведеног, као што је већ напоменуто, тумачење ангиографских снимака зависи и од субјективне људске процене.

Поменути недостаци су довели до развоја додатних процедура/метода и изналажења побољшаних критеријума за процену функционалног значаја коронарних стеноза. О њима ће бити говора у следећем поглављу.

# 3.

## 3. ПАРАМЕТРИ (ИНДЕКСИ) ЗА ПРОЦЕНУ ФИЗИОЛОШКОГ СТАЊА КОРОНАРНЕ ЦИРКУЛАЦИЈЕ

### 3.1. Увод

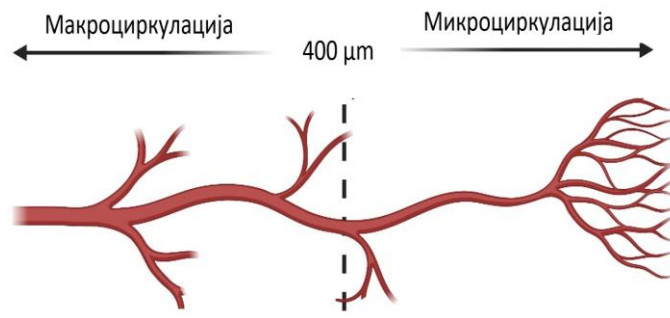
Како би се превазишли недостаци поменути у претходном одељку вршена су бројна истраживања која су имала за циљ изналажење побољшаних алгоритама који би омогућили објективнију процену функционалног значаја коронарних стеноза, односно доношење што квалитетније одлуке везано за лечење пацијената са присутним срчаним слабостима (терапија лековима или одговарајућа коронарна реваскуларизација).

Наведена истраживања су потврдила да визуелна процена функционалног значаја коронарних стеноза често није довољно поуздана, те да се знатно квалитетнија процена тежине коронарне болести може извршити коришћењем одговарајућих параметара који свеобухватније описују њихов утицај на правилан рад срца (Sraan et al., 2006; Siogkas et al., 2019; Morris et al., 2022).

Истраживања спроведена у последњих неколико деценија показала су да поред епикардне атеросклеротичне болести узрок исхемије миокарда може да лежи и у поремећеној коронарној микроциркулацији (Adjedj et al., 2018). То је указало на потребу да се поље дијагностике прошири и на ово коронарно подручје у којем је, као што је већ напоменуто у одељку 1.2, примена ангиографије и других метода снимања сасвим ограничена (Коо, 2014).

За разлику од болести коронарних артерија код којих долази до формирања плака, у случају коронарне микроваскуларне болести (енг. *Coronary Microvascular Disease*, CMD) долази до задебљања ћелија које облажу унутрашње зидове малих крвних судова чиме се смањује њихов проточни пресек. Пошто су крвни судови у микроциркулацији сувише ситни поуздана дијагностика микроваскуларне дисфункције је углавном ограничена на одређене индиректне показатеље (Al-Obaidi et al., 2018; Ada et al., 2021). Најчешће коришћена подела система коронарне циркулације приказана је на слици 3.1 (Candrea et al., 2021; Zhou et al., 2022b).

У даљем тексту је дат преглед најчешће коришћених метода и параметара за процену функционалног стања укупне коронарне циркулације (макроциркулације и микроциркулације).



Слика 3.1. Подела система коронарне циркулације

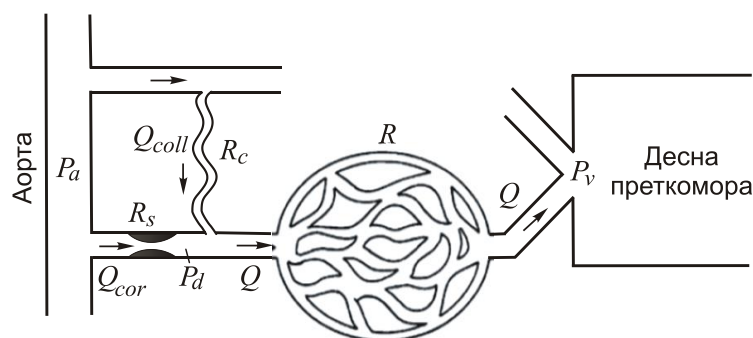
### 3.2. Фракциона резерва протока

Фракциона резерва протока (енг. *Fractional flow reserve*, FFR), коју је први предложио и верификовао Pijls (Pijls et al., 1993; Pijls et al., 1996) представља значајан напредак у процени функционалног значаја стенозе коронарне артерије. Увођење параметра FFR омогућило је да се у знатној мери превазиђу дотадашњи недостаци процене функционалног значаја коронарних стеноза која се заснивала на визуелном тумачењу ангиографских снимака, на односу градијената притиска и протока, или на вредности коронарне резерве протока (енг. *Coronary Flow Reserve*, CFR) (Gould et al., 1974).

Фракциона резерва протока, FFR заснива се на чињеници да стеноза, као локални отпор у коронарној артерији, узрокује одговарајући губитак (пад) притиска који је сразмеран интензитету самог отпора, односно, смањењу проточног пресека који је настао због појаве атеросклерозе.

Изворно, FFR је класификован као коронарни FFR ( $FFR_{cor}$ ) и миокардни FFR ( $FFR_{myo}$ ) (Pijls et al., 1993). Разлика између ова два параметра је у томе да ли се узима, или не узима у обзир колатерално струјање мерењем, тзв. коронарног оклузивног (енг. *wedge*) притиска.

На слици 3.2 представљен је шематски приказ модела коронарне циркулације као распоред променљивих резистенција (отпора) повезаних редно и паралелно.



Слика 3.2. Шематски приказ модела коронарне циркулације (Извор: Pijls, 1993).

$Q = Q_{myo}$  - проток кроз миокард;  $Q_{cor}$  - проток кроз коронарну артерију;  
 $Q_{coll}$  - колатерални проток;  $P_a$  - аортни притисак;  $P_d$  - коронарни притисак дистално од стенозе;  $P_v$  - венски притисак;  $R$  - резистенција микроциркулације;  $R_c$  - резистенција колатералне циркулације;  $R_s$  - резистенција стенозе у коронарној артерији

У случају максималне прокрвљености коронарних крвних судова (која се најчешће обезбеђује употребом аденозина или неког другог фармаколошког агенса), резистенција миокарда ( $R=R_{myo}$ ), као и резистенција колатералне циркулације ( $R_c$ ) су минималне и константне, док је истовремено резистенција коронарне стенозе ( $R_s$ ) максимална и, такође, константна.

Средњи аортни притисак ( $P_a$ ), централни венски притисак, односно притисак у десној преткомори ( $P_v$ ) и коронарни притисак дистално од стенозе ( $P_d$ ) дефинишу се на уобичајен начин, док се коронарни оклузивни (*wedge*) притисак ( $P_w$ ) дефинише као притисак дистално (низводно) од стенозе током оклузије коронарне артерије.

Поред претходно побројаних притисака, дефинише се и разлика средњег аортног притиска и притиска дистално од стенозе:

$$\Delta P = P_a - P_d \quad (3.1)$$

Укупан проток крви кроз миокард ( $Q_{myo}$ ) представља збир протока кроз артерију са стенозом ( $Q_{cor}$ ) и колатералног протока ( $Q_{coll}$ ):

$$Q_{myo} = Q_{cor} + Q_{coll} \quad (3.2)$$

У случају да нема стенозе, ови протоци добијају ознаке  $Q_{myo}^N$ ,  $Q_{cor}^N$  и  $Q_{coll}^N$  респективно, при чему се узима да је  $Q_{coll}^N = 0$ , што значи да је:

$$Q_{myo}^N = Q_{cor}^N \quad (3.3)$$

Фракциону резерву протока, која се односи на коронарну артерију у којој је присутна стеноза изворно су дефинисали Pijls и др. (Pijls et al., 1993), и то као однос максималног протока који може да се постигне у коронарној артерији са стенозом ( $Q_{cor}$ ) и максималног протока који би се хипотетички постигао у истој коронарној артерији у случају да стеноза не постоји ( $Q_{cor}^N$ ):

$$FFR_{cor} = \frac{Q_{cor}}{Q_{cor}^N} \quad (3.4)$$

Уколико би се фракциона резерва протока дефинисала у односу на проток крви кроз миокард, аналогно претходном, може да се напише да је:

$$FFR_{myo} = \frac{Q_{myo}}{Q_{myo}^N} \quad (3.5)$$

У случају максималне вазодилатације, односно максималне прокрвљености коронарних крвних судова (која се постиже помоћу вазодилататора као што је аденозин или помоћу других фармаколошких агенса) може се прихватити да су резистенције (отпори) миокарда ( $R_{myo}$ ) и колатералне циркулације ( $R_c$ ) минималне и константне (Pijls et al., 1993).

Такође, показало се (Gould, 1990) да је однос разлике средњег аортног притиска ( $P_a$ ) и централног венског притиска ( $P_v$ ), са једне стране, и разлике коронарног оклузивног (*wedge*) притиска ( $P_w$ ) и централног венског притиска ( $P_v$ ), са друге стране, има константну вредност.

Ако се претпостави да је при тоталној оклузији (запречености) коронарне артерије због постојања одговарајуће стенозе (слика 3.2) резистенција те артерије постаје  $R_s = \infty$ , што значи да је кроз такву артерију нема протока крви ( $Q_{cor} = 0$ ), онда произилази да важе следеће једнакости протока и притисака:

$$Q_{myo} = Q_{coll}$$

$$P_d = P_w$$

У том случају се проток кроз миокард може представити као:

$$Q_{myo} = \frac{P_a - P_v}{R_{myo} + R_c} \quad (3.6)$$

или:

$$Q_{myo} = \frac{P_w - P_v}{R_{myo}} \quad (3.7)$$

одакле произилази следећа веза:

$$\frac{P_a - P_v}{P_w - P_v} = \frac{R_{myo} + R_c}{R_{myo}} = 1 + \frac{R_c}{R_{myo}} = C_1 \quad (3.8)$$

Због лакшег даљег извођења на основу једначине (3.8) могу да се формирају и следећа два односа:

$$\frac{P_w - P_v}{P_a - P_w} = \frac{R_{myo}}{R_c} = C_2 \quad (3.9)$$

$$\frac{P_a - P_v}{P_a - P_w} = \frac{R_{myo}}{R_c} + 1 = C_3 \quad (3.10)$$

Константе  $C_1$ ,  $C_2$  и  $C_3$  које, очигледно, имају различите вредности, карактеришу колатералну резистенцију у односу на отпор миокарда кога снабдева колатерална циркулација при максималној вазодилатацији.

Даље, из једначине (3.4) следи:

$$FFR_{cor} = \frac{Q_{cor}}{Q_{cor}^N} = \frac{Q_{myo} - Q_{coll}}{Q_{myo}^N - Q_{coll}^N} \quad (3.11)$$

Пошто је  $Q_{coll}^N = 0$ , онда једначина (3.11) добија следећи облик:



$$\begin{aligned}
FFR_{cor} &= \frac{Q_{myo} - Q_{coll}}{Q_{myo}^N} = \\
&= \frac{(P_d - P_v)/R - (P_a - P_d)/R_c}{(P_a - P_v)/R} = \\
&= \frac{(P_d - P_v) - (P_a - P_d) \cdot R/R_c}{(P_a - P_v)} \quad (3.12)
\end{aligned}$$

Заменом константе  $C_2$  из једначине (3.9) у једначину (3.12) следи коначан израз за коронарну фракциону резерву протока  $FFR_{cor}$ :

$$\begin{aligned}
FFR_{cor} &= \frac{(P_d - P_v)(P_a - P_w) - (P_a - P_d)(P_w - P_v)}{(P_a - P_v)(P_a - P_w)} = \frac{P_d - P_w}{P_a - P_w} = \\
&= 1 - \frac{\Delta P}{P_a - P_w} \quad (3.13)
\end{aligned}$$

Фракциона резерва протока миокарда  $FFR_{myo}$  (следећи ознаке на слици 3.2), може да се дефинише на начин који је аналоган дефинисању  $FFR_{cor}$ , па произилази да је:

$$FFR_{myo} = \frac{Q_{myo}}{Q_{myo}^N} = \frac{(P_d - P_v)/R_{myo}}{(P_a - P_v)/R_{myo}} = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v}$$

или

$$FFR_{myo} = 1 - \frac{\Delta P}{P_a - P_v} \quad (3.14)$$

Дакле, током максималне хиперемije (када је коронарни отпор минимизиран), због приближно линеарне везе протока и притиска, FFR се може одредити на основу познавања вредности одговарајућих притисака (аортног и венског притиска и пада притиска услед присуства стенозе).

Као што се види из једначина (3.13) и (3.14) за одређивање  $FFR_{cor}$  неопходно је мерити коронарни оклузивни (*wedge*) притисак ( $P_w$ ) којим се узима утицај колатералног и венског протока на проток крви у миокарду, док је за одређивање  $FFR_{myo}$  потребно мерити притисак у десној преткомори (централни венски притисак)  $P_v$ .

За мерење притиска  $P_w$  неопходно је надувавање балона у коронарној артерији како би се блокирао проток крви, док је за мерење притиска  $P_v$  потребна венска катетеризација што значајно компликује читаву процедуру.

Са друге стране, бројна истраживања су показала да узимање у обзир притисака  $P_w$  и  $P_v$  веома мало мења вредности фракционих резерви протока  $FFR_{cor}$  и  $FFR_{myo}$ , па самим тим, у највећем броју случајева неће променити нити одлуку о евентуалној реваскуларизацији (Pijls and De Bruyne, 2000; Bech et al., 2001; De Bruyne et al., 2012;

Toth et al., 2016). Ипак, због комплетности анализе утицаја притисака  $P_w$  и  $P_v$  на вредности фракционих резерви протока  $FFR_{cor}$  и  $FFR_{myo}$  треба нагласити да утицај наведених притисака расте са порастом тежине стенозе.

FFR добијена на основу спровођења инвазивне коронарне ангиографије (ICA) убрзо је постала стандард (често названа *златни стандард*) за процену функционалног значаја коронарних стеноза, односно, за доношење одлуке о евентуалној примени одговарајуће коронарне ревакуларизације – перкутане или хируршке (De Bruyne et al., 2012; Min et al., 2012); Tesche et al., 2017). Тонино и др. (Tonino et al., 2009) су доказали валидност одлука које су предузимане на основу претходно утврђених FFR вредности. На основу тога улога FFR у идентификацији болести коронарних артерија призната је 2014. године у смерницама Европског удружење кардиолога кроз препоруку класе 1А (Kolh and Windecker, 2014; Beltrame et al., 2017).

Вредности за FFR се налазе у границама између 0 и 1 (Elgendy et al., 2014). За случај сасвим здраве коронарне артерије (без икаквог смањења њеног проточног пресека) вредност износи  $FFR=1$ , док је у случају потпуне блокаде протока крви кроз коронарну артерију вредност  $FFR=0$  (Pijls et al., 1995). Уколико је, на пример, вредност  $FFR=0,90$  то значи да предметна коронарна артерија снабдева миокард са 90% протока крви у односу на проток који би се кроз исту артерију хипотетички остварио у случају да је артерија потпуно здрава.

Истраживања су показала да постоји одређен степен варијабилности у томе како се једна те иста вредност фракционе резерве протока (FFR) манифестује како у случају различитих пацијената, тако и у случају различитих коронарних артерија код истог пацијента. Велика већина истраживача из ове области је сагласна (а то су потврдиле и бројне студије које су предузимане у циљу правилног дијагностиковања коронарне болести) да коронарна стеноза нема функционалан значај када је  $FFR > 0,80$  (Kern and Samady, 2010; Montalescot et al., 2013). Такође, постоји сагласност да је у случају вредности  $FFR < 0,75$  несумњиво у питању функционално значајна стеноза која може да доведе до исхемије миокарда (Misaka et al., 2011), када се углавном предлаже перкутана или хируршка ревакуларизација.

Међутим, када су у питању вредности  $0,75 < FFR < 0,80$  постоје различите интерпретације функционалне тежине коронарне стенозе. Један приступ је да се и у таквим случајевима ради о функционално значајној стенози која захтева ревакуларизацију коронарне артерије, док, сходно другом мишљењу, ова „сива зона“ захтева накнадну процену која се врши на основу шире клиничке слике (Petraco et al., 2013). У циљу утврђивања поменутих граничних вредности за FFR, као и ради провере њене поузданости уопште, реализовано је неколико међународних студија, међу којима се по обиму издвајају студија DEFER (*FFR to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenoses*) (Pijls et al., 2007) и студија FAME (*FFR versus Angiography for Multivessel Evaluation*) (Tonino et al., 2010), у којима су учествовали истраживачки тимови из неколико истакнутих институција у САД и Европи.

У студији FAME вршено је упоређивање тачности процене тежине коронарних стеноза која се ослањала само на ангиографске снимке са проценом њихове тежине која се, поред визуелне прегледе снимака, пре свега, заснивала на вредностима фракционе резерве

протока. Према протоколу ове студије, пре него што се приступило предузимању одговарајућег начина лечења укупно 1.005 пацијената који су имали вишеструке стенозе насумично је подељено у две групе тако да је за њих 496 дијагностика вршена на бази визуелне процене ангиографских снимака, док је за 509 пацијената процена функционалне тежине стенозе вршена на основу вредности за FFR. Пре него што је извршена ова расподела на основу ангиографских снимака идентификоване су све оне стенозе које су узроковале смањење пречника коронарне артерије веће од 50%. Ове стенозе су потенцијално биле индиковане за реваскуларизацију, односно за предузимање перкутане коронарне интервенције (PCI) уградњом стента или балон дилатацијом. У случају када је критеријум за уградњу стента била само визуелна процена сви пацијенти са поменутиим степеном стенозе (њих 496) били су подвргнути PCI. За другу групу од 509 пацијената најпре је одређиван FFR за сваку оболелу коронарну артерију, па је PCI вршена само за вредности  $FFR \leq 0,80$ . Ових 509 пацијената имало је укупно 1.414 стеноза ( $2,8 \pm 1$  стеноза по пацијенту), али је мерење FFR успешно извршено за 1.329 стеноза.

Пре него што је вршено мерење FFR све стенозе су (на основу визуелне процене ангиографских снимака) зависно од степена опструкције попречног пресека коронарних артерија, биле подељене у следеће групе:

- група 1 - 47% стеноза (смањење пречника на 50% до 70%)
- група 2 - 39% стеноза (смањење пречника на 71% до 90%)
- група 3 - 14% стеноза (смањење пречника на 1% до 9%)

На основу вредности које су добијене мерењем FFR показало се да је у групи 1 било 35% функционално значајних стеноза ( $FFR \leq 0,80$ ) док 65% стеноза није било функционално значајно ( $FFR > 0,80$ ).

У групи 2, која је према проценама ангиографских снимака обухватала теже стенозе, вредности за FFR су показале да је 80% стеноза било функционално значајно ( $FFR \leq 0,80$ ) док за 20% стеноза то није био случај ( $FFR > 0,80$ ).

У групи 3 на основу вредности за FFR дијагностиковано је 96% функционално значајних стеноза.

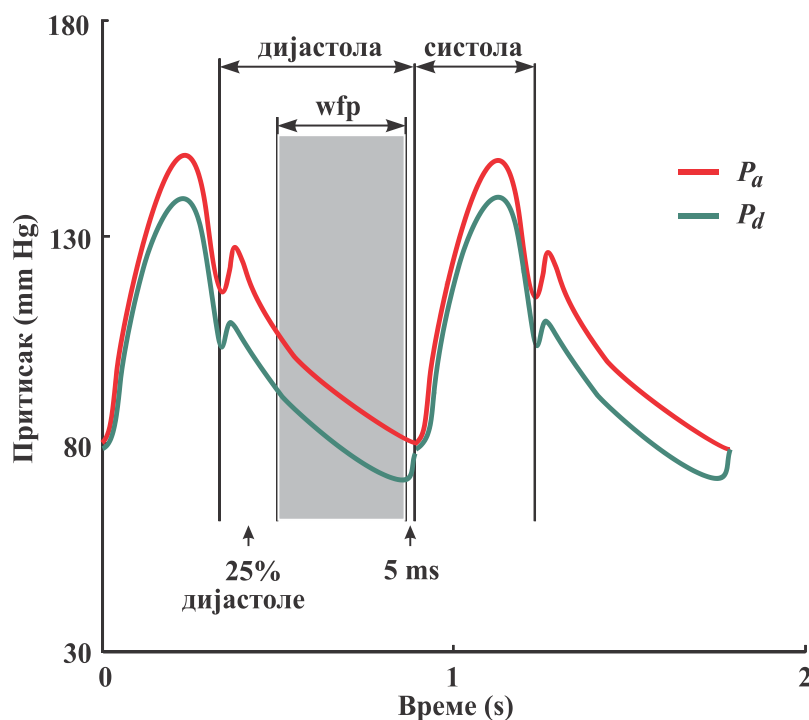
Дакле, визуелна процена ангиографских снимака пропустила је да дијагностикује функционално значајну стенозу у више од трећине случајева (35%) у групи 1. Насупрот томе, показало се да у групи 2 која је обухватала теже стенозе једна петина стеноза (20%) које су као функционално значајне идентификоване визуелним прегледом, а заправо то нису биле. Једино је у групи 3 (где спадају изузетно тешке стенозе) слагање процене њихове функционалне тежине коришћењем два наведена критеријума, према очекивању, било веома добро (96%).

Од анализираних 509 пацијената са ангиографски идентификованим вишеструким коронарним стенозама, само 235 (46%) је имало функционално значајну вишеструку болест ( $\geq 2$  коронарне артерије са  $FFR \leq 0,80$ ).

Према томе, студија FAME је показала да се коришћењем дијагностике која је добијена на основу FFR критеријума знатно смањила стопа значајних нежељених срчаних догађаја након годину дана од предузете одговарајуће коронарне интервенције.

Као сурогат индексу FFR настало је неколико других индекса, такозваних *non-hyperaemic pressure ratios* (NHPRs), такође заснованих на мерењу притиска (Vijayan et al., 2017, Johnson et al., 2019). Њихов настанак се везује за тежњу да се избегне потреба за изазивањем хиперемije, чиме се штеди време, смањују трошкови, као и потенцијални нежељени ефекти до којих може довести примена аденозина и других фармаколошких агенса. Наиме, проучавањем зависности коронарног притиска и протока дошло се до идеје да се искористи специфичан период у раду срца који постоји током дијастоле а током којег не постоје осцилације притиска (*период без таласа*, енг. *wave free period, wfp*). Овај период почиње 25% времена након почетка периода дијастоле и завршава се 5 ms пре њеног завршетка (слика 3.3).

Физиолошки посматрано у овом периоду дијастоле постоје услови слични онима који се постижу када се изазива хиперемija коришћењем аденозина или других вазодилатора, чиме се омогућава да коронарни притиска буде пропорционалан протоку. Примена овог принципа створила је могућност за успостављање такозваних NHPR индекса.



Слика 3.3. Дијаграм притиска током два узастопна откуцаја срца

Један од таквих индекса, **Instantaneous wave-free ratio (iFR)**, који је први постао комерцијално расположив, пласирала је компанија *Philips Volcano Corporation, San Diego, California, USA*. Пошто је iFR патентиран, на његово коришћење имају право само на они који поседују одговарајућу лиценцу.

Овај индекс се односи на претходно поменути период током дијастоле (*период без таласа*) током којег је коронарна микроваскуларна резистенција у коронарној артерији минимална и константна (Baumann, et al., 2018). То значи да се током овог периода остварују услови слични онима који се постижу коришћењем вазодилатора. Студија ADVISE (Sen et al., 2012) је потврдила минималну вредност и стабилност микроваскуларне резистенције током *периода без таласа*, те да iFR може бити алтернатива

FFR. Вредност индекса iFR се израчунава као однос дисталног коронарног притиска у мировању ( $P_d$ ) и аортног притиска ( $P_a$ ) током периода без таласа (Baumann, et al., 2018):

$$iFR = \frac{P_{d\ wfp}}{P_{a\ wfp}} \quad (3.15)$$

Истраживања која су спроведена кроз две клиничке студије, iFR-SWEDEHEART (Instantaneous Wave-Free Ratio Versus Fractional Flow Reserve in Patients With Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome) (Gotberg et al., 2017) и DEFINE-FLAIR (Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation) (Davies et al., 2017) потврдила си да iFR није инфериоран у односу на фракциону резерву протока (FFR) па се препоручује његово коришћење приликом процене функционалног значаја епикадних коронарних стеноза (van't Veer, et al., 2017). Уважавање наведених закључака довело је до тога да iFR недавно буде уврштен у *Европске смернице за реваскуларизацију миокарда*.

Након пласирања овог индекса конкурентске компаније су развиле и друге NHPR индексе међу којима се издвајају Нехиперемиски (*resting*) однос  $P_d/P_a$ , *Diastolic pressure ratio (DPR)*, *Diastolic hyperemia-free ratio (DFR)* и *Resting full-cycle ratio (RFR)*. Сви ови индекси се такође одређују на основу односа притисака дистално (иза) и проксимално (испред) стенозе, а основне разлике се односе на периоде срчаног циклуса током којих се врши мерење одговарајућих притисака.

**Нехиперемиски (*resting*)  $P_d/P_a$**  представља однос средњег дисталног притиска и средњег аортног притиска током читавог срчаног циклуса. У односу на FFR његова предност је краће време потребно за мерење одговарајућих притисака.

**Diastolic pressure ratio (dPR)** који је развила компанија *Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA*, за разлику од iFR индекса, израчунава се као однос средње вредности притиска 2 cm дистално од стенозе и средњег аортног притисака током целог периода дијастоле, односно:

$$dPR = \frac{P_{d\ diastole}}{P_{a\ diastole}} \quad (3.16)$$

**Diastolic hyperemia-free ratio (DFR)** се израчунава као средња вредност односа  $P_d/P_a$  током периода када је дистални коронарни притисак  $P_d$  мањи од средње вредности аортног притиска  $P_a$ :

$$DFR = \left( \frac{P_d}{P_a} \right)_{P_d < (P_a)_{sr}} \quad (3.17)$$

**Resting full-cycle ratio (RFR)** који је пласирала компанија *Abbott Vascular, Santa Clara, California, USA* одређује се израчунавањем минималног односа  $P_d/P_a$  током укупног срчаног циклуса.

$$RFR = \left( \frac{P_d}{P_a} \right)_{min} \quad (3.18)$$

Уобичајено је да се узима одговарајућа средња вредност овог индекса током 4-5 циклуса. Овај индекс указује на максимални градијент притиска кроз стенозу током периода дијастоле.

Установљено је да гранична вредност за четири наведена NHPR индекса (iFR, dPR, DFR и RFR) износи 0,89, док је за нехиперемички однос  $P_d/P_a$  гранична вредност 0,91. Према томе, за све случајеве када су вредности ових индекса мање од наведених граничних вредности индикована је перкутана коронарна интервенција.

Поред наведених, постоје и други индекси којима се процењује функционална тежина коронарних стеноза.

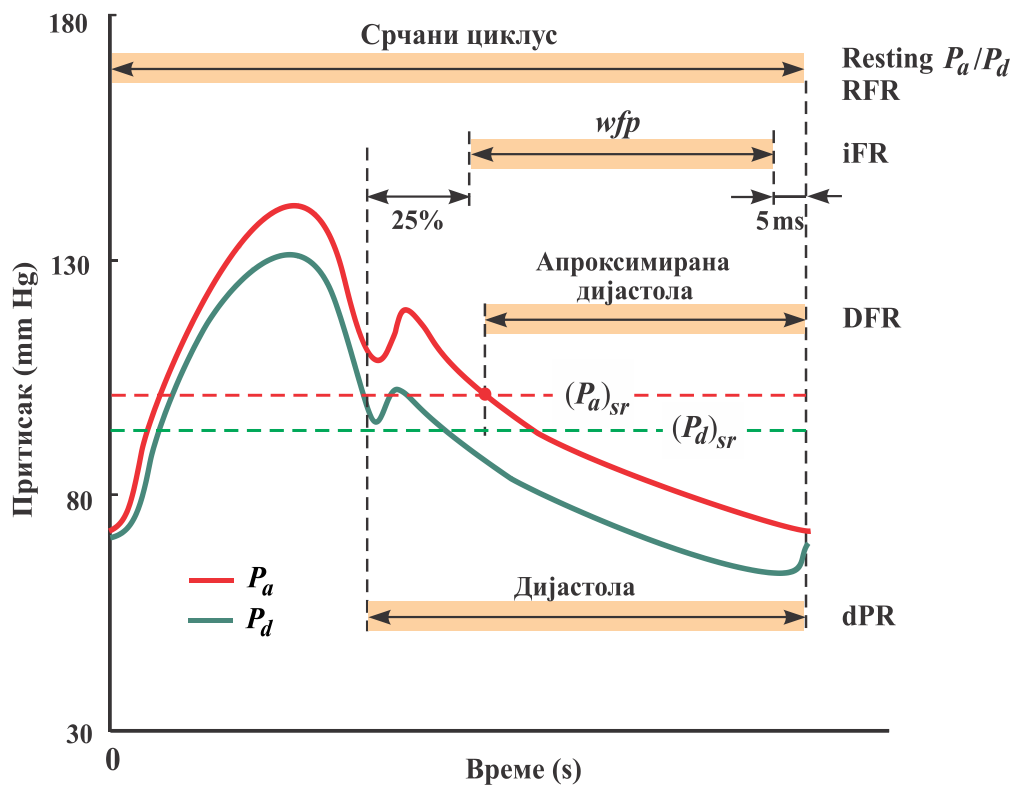
Табела 3.1. Преглед најважнијих NHPR индекса

NHPR	Начин одређивања	Период срчаног циклуса	Компанија	Индикована PCI
Instantaneous wave-free ratio (iFR)	Однос $P_d/P_a$ током периода без таласа (wfr) за време дијастоле	Период без таласа (wfr) за време дијастоле	Philips Healthcare	$\leq 0,89$
Resting Pd/Pa	Средња вредност односа $P_d/P_a$ током укупног срчаног циклуса	Укупан срчани циклус	Општи	$\leq 0,91$
Diastolic pressure ratio (dPR)	Средња вредност односа $P_d/P_a$ током укупног периода дијастоле	Период дијастоле	Boston Scientific	$\leq 0,89$
Diastolic hyperemia-free ratio (DFR)	Средња вредност односа $P_d/P_a$ током периода дијастоле када је $P_a$ мањи од средњег $P_a$	Период дијастоле када је $P_a$ мањи од средњег $P_a$	Boston Scientific	$\leq 0,89$
Resting full-cycle ratio (RFR)	Минималан $P_d/P_a$ за време укупног срчаног циклуса, као средња вредност током 4-5 циклуса	Укупан срчани циклус	Abbott	$\leq 0,89$

На слици 3.4 приказани су периоди срчаног циклуса меродавни за израчунавање наведених нехиперемичких (NHPR) индекса.

У литератури из ове области могу да се нађу бројне компаративне анализе, како dPR индекса, тако и других индекса заснованих на притиску, а које су представљене у односу на фракциону резерву протока (Kern and Seto, 2017; Kojima et al., 2022). Уз одређене варијације, зависно од популације пацијената, врсте стеноза, коришћене мерне опреме и

других мерних услова, добијени резултати углавном показују солидно слагање, што указује на поузданост ових метода у процени функционалног значаја коронарних стеноза.



Слика 3.4. Илустрација периода срчаног циклуса на који се односи одређивање различитих NHPR индекса

Последњих деценија настао је огроман број радова који се баве анализом, верификацијом и унапређењем процедура за израчунавање FFR. Инвазивна коронарна ангиографија је широко коришћена за процену кључних параметара коронарне физиологије (коронарног притиска, протока и микроваскуларног отпора) чиме је омогућено добијање нових, клинички релевантнијих дијагностичких информација (Lee et al., 2015). Паралелно са тим, следећи технолошка и друга унапређења у области коронарне ангиографије, рачунарске технике, као и рачунарске динамике флуида, појавила се могућност да се FFR израчунава коришћењем неинвазивних метода, о чему ће се детаљније говорити у поглављу 3.

Због веома малих димензија крвних судова у микроциркулацији, и немогућности њиховог подвргавања реваскуларизацији, дуго је главна пажња у клиничкој кардиологији посвећивана великим, епикардним артеријама, и поред сазнања да се код пацијената са микроваскуларном дисфункцијом могу појавити лошији исход него код оних са макроциркуларном дисфункцијом. Имајући ово у виду, да би се добила што објективнија слика стања коронарне циркулације, као и што боља процена везано за евентуалну терапију коронарних пацијената, предузимана су бројна истраживања у циљу изналажења адекватних показатеља.

### 3.3. Коронарна резерва протока

Коронарна резерва протока (енг. *Coronary flow reserve*, CFR) је један од често коришћених параметара за процену микроваскуларне функције код оних пацијената код којих не постоји значајна епикардна лезија. Овај концепт, уведен седамдесетих година двадесетог века (Gould and Lipscomb, 1974) претходио је појави FFR концепта и указује на способност повећања коронарног протока током излагања организма физичком напору или након фармаколошке дилатације (стања хиперемije, које се постиже применом одговарајућих фармаколошких агенса, као што је аденозин) изнад вредности базалног протока (протока у стању мировања), (Hoffman et al., 1984):

$$CFR = \frac{Q_M}{Q_R} \quad (3.19)$$

где је  $Q_M$  максимални проток кроз артерију за време хиперемije, а  $Q_R$  проток кроз исту артерију у стању мировања.

CFR се заснива на чињеници да пад притиска који настаје због присуства значајне коронарне стенозе изазива нижи микроциркулацијски отпор чиме се умањује способност коронарне циркулације да пружи адекватан одговор на повећану потребу миокарда за кисеоником. То значи да се, као и у случају FFR, вредност CFR смањује са повећањем тежине лезије.

У клиничкој пракси се најчешће, уместо протока, мери брзина струјања крви. То омогућава чињеница да је брзина струјања пропорционална протоку уколико је површина попречног пресека крвног суда константна (Wilson et al., 1985). Тада се говори о **Резерви брзине коронарног протока** (енг. *Coronary Flow Velocity Reserve*, CFVR) (Marcus et al., 1982):

$$CFVR = \frac{APV_M}{APV_R} \quad (3.20)$$

где су  $APV_M$  и  $APV_R$  средње брзине струјања током индуковане хиперемije и током мировања, респективно.

Постоји неколико, како инвазивних, тако и неинвазивних метода за одређивање вредности CFR, односно CFVR. У инвазивне методе спадају мерење брзине струјања коришћењем интракоронарног Doppler катетера (Doucette et al., 1992) или путем интракоронарне термодилуције (Barbato et al., 2004). Захваљујући технолошком напретку касније се појавило неколико нових неинвазивних метода, као што су **позитрон емисиона томографија** (PET), **коронарна магнетна резонанца** (CMR), **трансезофагеална ехокардиографија**, а најчешће је коришћена **трансторакална Doppler ехокардиографија** (Kim et al., 2004).

При коришћењу CFR за процену физиолошког значаја коронарне циркулације постоји неколико недоумица и недостатака. Прво, пошто се овде ради о односу максималног и базалног протока, повећана вредност за CFR може да буде узрокована или повећањем максималног или смањењем базалног протока, а може бити и комбинација ова два узрока. Друго, пошто вредност CFR говори о вишеструком повећању коронарног



протока од стања мировања до стања хиперемije, овај индекс истовремено одражава и стање микроваскулатуре. Због тога је, за разлику од FFR, њоме обухваћена процена укупне коронарне физиологије, па се не може направити разлика између стања епикардних коронарних артерија и стања микроваскуларне циркулације. Постоје и друга ограничења у коришћењу CFR при процени микроциркулације, као што је велика варијабилност мерења, али и упитност стања мировања у случају **акутног коронарног синдрома** (ACS) (Puumirat et al., 2017).

Сматра се да вредности коронарне резерве протока  $CFR < 2,5$  указују на постојање исхемије миокарда, мада се често, због зависности процене од хемодинамских услова (Hoffman, 2000), наводе и друге граничне вредности које се крећу у интервалу од 2,0 до 3,0. Код сасвим здравих особа вредност CFR може бити већа од 4,0, а код неких достићи и износ 6,0 (Knuuti et al., 2020).

Треба, међутим, напоменути да код пацијената који имају убрзан рад срца (тахикардију) или неке друге проблеме, вредност CFR може бити повећана, што треба имати у виду приликом тумачења добијених резултата.

### 3.4. Индекс микроваскуларне резистенције (IMR)

Индекс микроваскуларне резистенције (енг. *Index of Microvascular Resistance*, IMR) увели су Fearon и др. 2003. године (Fearon et al., 2003), као први параметар који првенствено служи за инвазивну процену микроциркулације. Наиме, микроциркулација је, због немогућности да буде ангио-графски видљива, дуго била изазов у смислу физиолошке процене. Међутим, са техничким напретком у мерењу интракоронарног притиска и протока, квантитативна функционална процена коронарне микроциркулације постала је изводљива.

IMR представља однос дисталног коронарног притиска и инверзног средњег транзитног времена (Layland et al., 2012):

$$IMR = \frac{P_d}{1/T_{mn}} \quad (3.21)$$

где је  $P_d$  дистални коронарни притисак, а  $T_{mn}$  средње транзитно време.

Овде се, у складу са принципима дилутације узима да је средње транзитно време обрнуто пропорционално коронарном протоку,  $Q \sim 1/T_{mn}$ .

Мерење се обавља у миру и при максималној хиперемiji, уз коришћење технике термодилуције и уз претпоставку да ће се при максималној хиперемiji избећи промена васкуларног тонуса у стању мировања, те да ће се постићи минимални микроваскуларни отпор (Aarnoudse et al., 2004). Примена метода термодилуције подразумева мерење протока на бази убризгавања, најчешће хладног, физиолошког раствора у крвоток и праћења промене температуре крви.

IMR дефинисан изразом (3.21) веома добро одсликава физиологију микроциркулације у случају када постоји одсуство значајних епикардних стеноза. Тада се претпоставља да је укупан миокардни проток крви једнак коронарном протоку. Међутим, уколико је

епикардна стеноза веома изражена често долази до развоја одговарајуће колатералне циркулације (Solberg et al., 2014) која може значајно да допринесе миокардном протоку, док се, сагласно томе, коронарни проток смањује. У том случају, коришћење израза (3.21) би довело до прецењивања микроваскуларног отпора (Yong et al., 2012; Layland et al., 2012).

Да би се овај проблем превазишао неопходно је додатно мерење коронарног оклузивног (*wedge*) притиска (притиска забележеног дистално од стенозе за време блокаде коронарне артерије надуваним балоном током ангиопластике) како би се узео у обзир колатерални проток у формули за тачније одређивање IMR. Тиме, коригован израз (3.21) добија следећи облик:

$$IMR = P_a T_{mn} \frac{P_d - P_w}{P_a - P_w} \quad (3.22)$$

где је  $P_a$  средњи проксимални коронарни притисак,  $P_d$  средњи дистални коронарни притисак, а  $T_{mn}$  средње транзитно време.

Пошто је за примену израза (3.22) неопходно инвазивно надувавање балона унутар коронарне артерије Yong и др. (Yong et al., 2013) развили су методу којом се избегава мерење оклузивног притиска, а истовремено омогућили одређивање IMR и у условима када је присутна значајна епикардна стеноза. Наиме, они су пошли од чињенице да разломак у изразу (3.20) представља један од начина за израчунавање FFR ( $FFR_{cor}$ ) када се доводи у однос максималан протока крви у посматраној коронарној артерији и хипотетички максималан проток крви у истој артерији у одсуству стенозе (Kern et al., 2006), односно  $FFR_{cor} = (P_d - P_w) / (P_a - P_w)$ , па следи да је:

$$IMR = P_a T_{mn} FFR_{cor} \quad (3.23)$$

Претходно наведени начин израчунавања FFR се разликује од онога који су у клиничку праксу увели Pijls и сарадници (Pijls et al., 1996) када  $FFR_{myo} = P_d / P_a$  представља однос максималног протока крви у датом миокарду и хипотетичког максималног протока крви кроз исту артерију када не би постојала стеноза. Они су претпоставили да између  $FFR_{cor}$  и  $FFR_{myo}$  постоји одређена корелација, што је истраживањима и потврђено. Показало се да је поменута веза линеарна, односно да је  $FFR_{cor} = 1,34 FFR_{myo} - 0,32$ .

Имајући у виду све специфичности и различите начине дефинисања, не може се са сигурношћу прописати строга граница за нормалне вредности индекса микроваскуларне резистенције. Нека истраживања (Fearon and Kobayashi, 2017) препоручују да вредност индекса IMR у нормалним околностима треба да буде мања од 25.

За разлику од индекса IMR који се заснива на коришћењу методе термодилуције, у литератури се појављује њему сличан индекс који се назива **Хиперемична микроваскуларна резистенција** (енг. *Hyperaemic Microvascular Resistance*, hMR). Овај индекс се израчунава на основу резултата мерења дисталног коронарног притиска и средње вршне брзине струјања током индуковане хиперемije коришћењем Доплерове методе:

$$hMR = \frac{P_d}{APV_M} \quad (3.24)$$

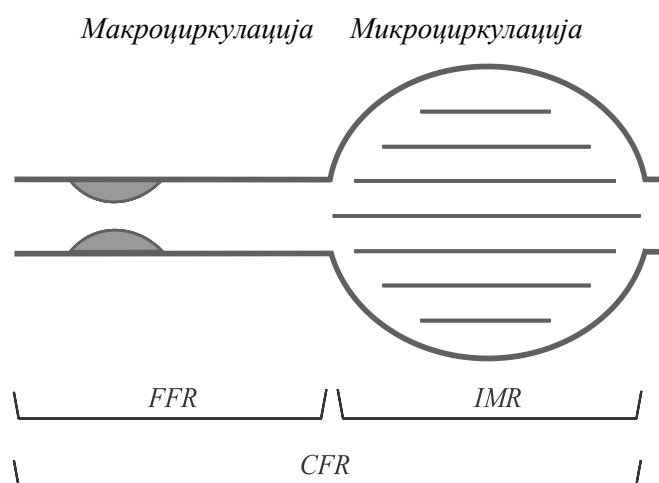
Иако је са теоријске тачке гледишта овај индекс еквивалентан индексу IMR у клиничкој пракси се није показало да између њих постоји добра корелација (Fearon et al., 2003; Williams et al., 2018). Због тога је коришћење hMR углавном остало на нивоу истраживања.

**Минимална микроваскуларна резистенција** (енг. *Minimal Microvascular Resistance, mMR*) је још један сличан индекс који, за разлику од hMR, користи податке добијене мерењем дисталног притиска и брзине APV за време „wave-free“ периода током дијастоле, односно када је микроваскуларна резистенција минимална.

$$mMR = \frac{P_{d_{wfp}}}{APV_{M_{wfp}}} \quad (3.25)$$

На основу свега претходно изложеног може се рећи да у основи постоје три главна параметра за процену функционалног стања коронарне циркулације - FFR, CFR и IMR. Као што је већ напоменуто, CFR може да се примени на укупну коронарну циркулацију, FFR се користи за физиолошку процену макроциркулације (епикардних артерија), док је IMR резервисан само за физиолошку процену стања микроциркулације. У поређењу са CFR, IMR даје поузданије резултате, јер на њега знатно мање утичу присуство епикардне коронарне стенозе и хемодинамске променљиве, као што су крвни притисак и пулс (Ng et al., 2006).

На слици 3.5. су илустроване области примене основних параметара за процену физиолошког стања коронарне циркулације.



Слика 3.5. Илустрација примене индекса за процену физиолошког стања коронарне циркулације

Berry (Berry, 2014) наводи специфичне клиничке околности у којима фракциона резерва протока (FFR), коронарна резерва протока (CFR) и индекс микроваскуларне резистенције (IMR) могу имати дијагностичку корист (табела 3.2).

Табела 3.2. Специфичне клиничке околности у којима FFR, CFR и MR могу имати дијагностичку корист (Извор: Berry, 2014)

#### FFR

- Коронарне стенозе 50–90% ангиографске тежине, посебно када недостају функционалне информације (Wijns et al., 2010)
- Серијске коронарне стенозе
- Умерена дисфункција леве главне коронарне артерије (LMCA)
- Пост-PCI/стент оптимизација
- Озбиљне лезије у бочним гранама главних коронарних артерија
- Лезије које нису одговорне за инфаркт (*non-culprit* лезије) код акутних коронарних синдрома (ACS)
- Процена тежине стенозе аортног залиска (вентила)

#### CFR

- Процена коронарне васкуларне функције
- Дијагноза микроваскуларне ангине

#### IMR

- Процена коронарне микроваскуларне функције
- Прогноза у случају акутног инфаркта миокарда

### 3.5. Коронарна хемодинамика

За функционалну оцену коронарне циркулације важно је разумети основне законе динамике флуида. Често се као хидраулични еквивалент Омовог закона ( $U=RI$ ) у електротехници наводи однос (Tamimi & Mohammed, 2021):

$$CBF = \frac{\Delta P}{R} \quad (3.26)$$

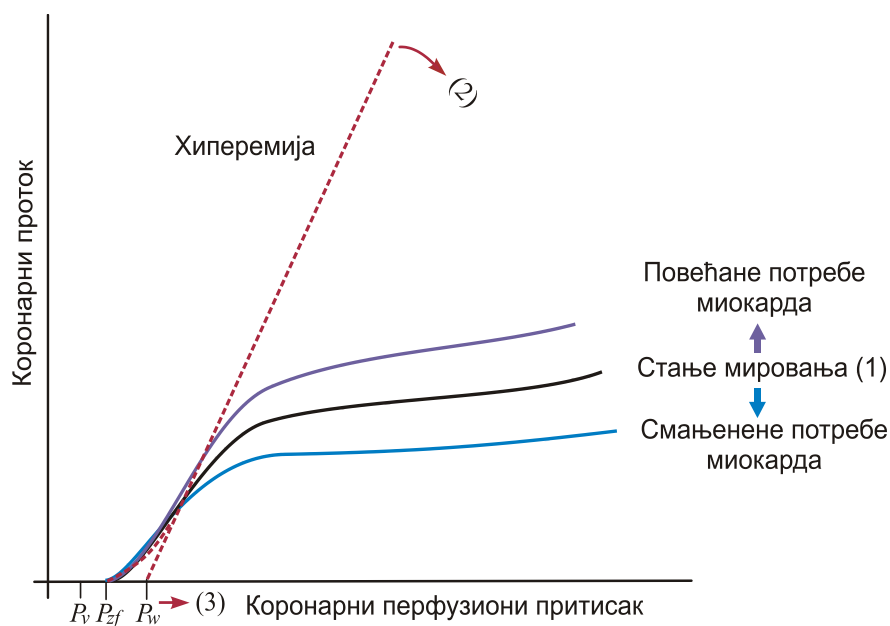
где је  $CBF$  (енг. *Coronary Blood Flow*) проток крви кроз посматрану коронарну артерију (аналоган јачини електричне струје  $I$ ),  $\Delta P$  разлика притисака која узрокује струјање (аналогна електричном напону  $U$ ), док је  $R$  отпор струјању, који је аналоган електричном отпору  $R$ .

Као што је већ напоменуто, у оквиру микроциркулације артериоле се понашају као резистентни крвни судови који усклађују свој пречник са перфузионим притиском прилагођавајући се потребама миокарда за кисеоником и другим хранљивим материјама које крв носи. У случају максималне вазодилатације, односно проширености артериола (када је отпор струјању крви минималан), утврђено је да постоји линеарна веза између протока и одговарајућег градијента притиска. Тиме се оправдава коришћење израза (3.26).

На слици 3.6 приказана је зависност коронарног притиска и протока. У стању мировања коронарни проток, захваљујући феномену ауторегулације (van de Hoef et al., 2012), остаје релативно стабилан (константан) у физиолошком опсегу перфузионог притиска. Наиме,

када потребе миокарда расту долази до ширења (вазодилатације) резистентних крвних судова (артериола и капилара) чиме се њихов отпор смањује, а повећава перфузија (прокрвљеност) миокарда. У супротном, када се потребе миокарда смањују артериоле и капилари се скупљају, њихов отпор повећава, а тиме смањује перфузија миокарда (Pries et al., 2015).

Поменута два процеса, у складу са процесом метаболичке адаптације, одржавају стабилан коронарни проток са променама перфузионог притиска што доводи до приближно паралелног померања линије на дијаграму која илуструје њихову зависност (Stegehuis et al., 2018). Ова ауторегулација се дешава у распону аортног притиска од 50 до 150 mmHg.

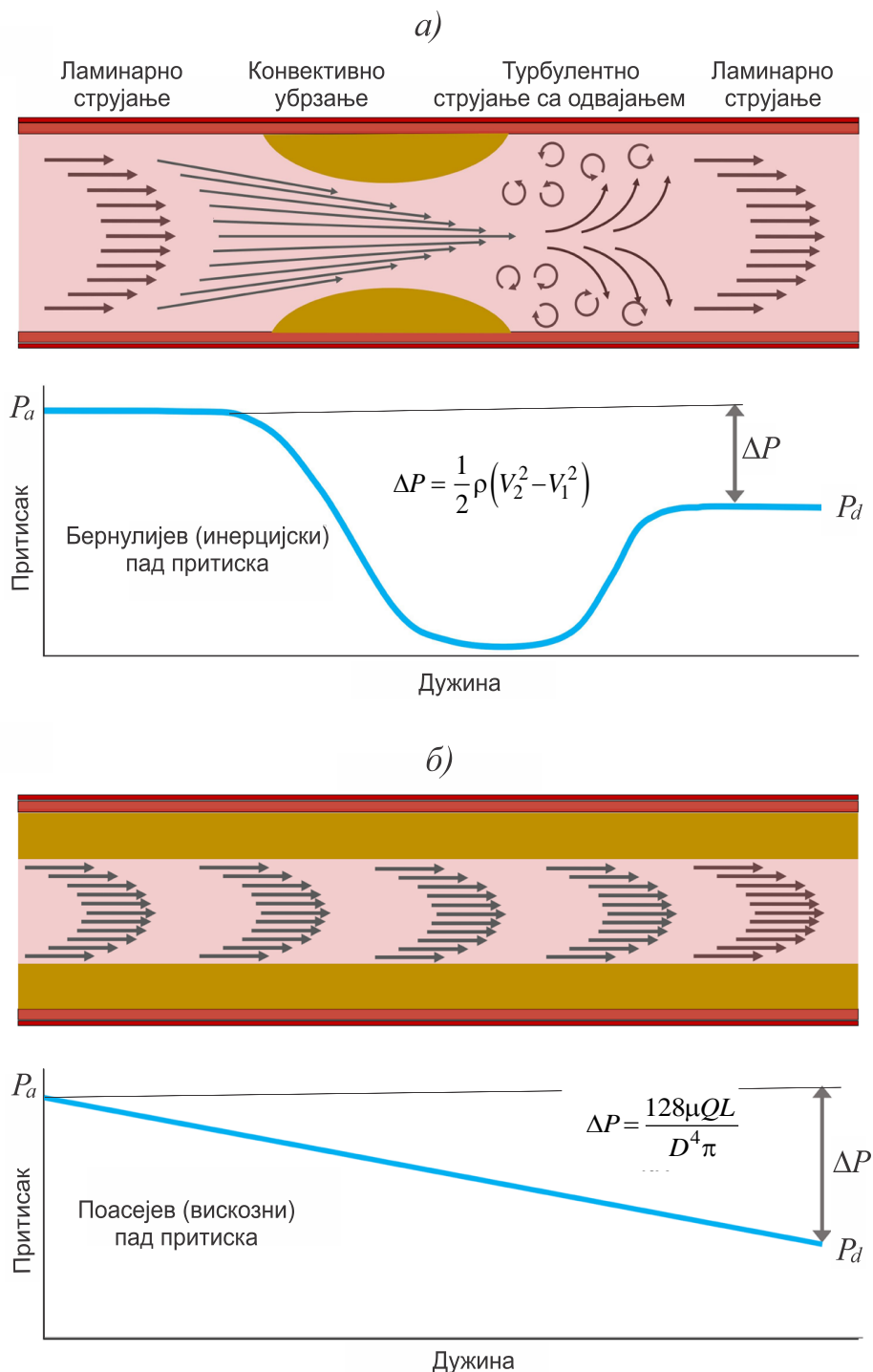


Слика 3.6. Дијаграм зависности протока од притиска у стању мировања и током хиперемичке везе (Извор: Stegehuis et al., 2018)

Способност резистентних крвних судова да врше поменуту ауторегулацију престаје у случају када се користе снажни коронарни вазодилататори, као што су аденозин или папаверин. Тада коронарна циркулација не може да се прилагоди притиску, већ се у највећем делу успоставља линеарна веза између протока и притиска. Међутим, при ниским вредностима перфузионог притиска ова линија је закривљена. Пресек нултог протока на осци притиска ( $P_{zf}$ ) незнатно премашује венски притисак ( $P_v$ ). Права екстраполације хиперемичне везе притисак-проток и њен пресек са осом притиска одређује коронарни оклузивни (*wedge*) притисак који зависи од колатералног протока и броја откуцаја срца (срчаног пулса).

Болест малих крвних судова или абнормална функција леве коморе смањују нагиб односа протока и притиска (означено стрелицом 2 на слици 3.6) (Duncker et al., 1997). Повишени крајњи дијастолни притисак леве коморе (Jeremy et al., 1986) као и хипертрофија леве коморе (Duncker et al., 1995) узрокују паралелно померање поменуте линије удесно (стрелица 3).

На слици 3.7 представљени су губици притиска у случајевима: а) локалне (стандардне) појаве стенозе у коронарној артерији, и б) дифузне коронарне артеријске болести која је мање уобичајена, а коју карактерише присуство дугих, континуираних плакова унутар коронарних артерија.



Слика 3.7. Коронарна хемодинамика

У складу са законима механике флуида у коронарном крвном суду са присутном стенозом (слика 3.7а), појављује се и губитак притиска услед локалног отпора (сужења крвног суда). Са смањењем попречног пресека крвног суда, сходно једначини

континуитета, настаје повећање брзине струјања, односно повећање кинетичке енергије флуида.

У складу са законом о одржању укупне механичке енергије ово повећање кинетичке енергије се врши на рачун смањења притиска. После стенозе, након што се поново успостави нормалан попречни пресек крвног суда, доћи ће до смањења брзине струјања, односно до смањења кинетичке енергије, што доводи до делимичног повећања притиска, али не и до износа притиска који је постојао пре стенозе. Разлог лежи у томе што се поновна трансформација кинетичке енергије у притисак, услед губитака због формирања секундарних (вртложних) струја иза стенозе не може да изврши у потпуности.

Поремећај струјања који узрокује стеноза доводи до промене режима струјања крви, односно до преласка ламинарног струјања крви у турбулентно струјање, што је праћено губитком струјне енергије, а тиме и притиска. На неком растојању низводно (дистално) од стенозе, уколико нема нових поремећаја, поново се успоставља ламинаран режим струјања.

Пад притиска због присуства коронарне стенозе може упрошћено да се представи следећим изразом (Morris et al., 2022):

$$\Delta P_s = \frac{1}{2} \rho (V_2^2 - V_1^2) \quad (3.27)$$

где су  $V_1$  и  $V_2$  брзине струјања крви испред локалног отпора (стенозе) и на месту сужења, респективно.

Имајући у виду да је проток константан, претходни израз може да се напише и у следећем облику:

$$\Delta P_s = s Q^2 \quad (3.27a)$$

Поред локалног губитка притиска, при струјању вискозног флуида у општем случају, па, према томе, и при струјању крви кроз коронарне артерије, појављује се и пад притиска услед трења (слика 3.7б). Када је присутна континуирана стеноза овај ефекат је, због смањења попречног пресека крвног суда, још израженији. При ламинарном струјању, губитак притиска услед трења је описан Хаген-Поасејевим (Hagen-Poiseuille) законом (Munson, Young & Okiishi, 2009):

$$\Delta P_f = \frac{128 \mu Q L}{D^4 \pi} \quad (3.28)$$

где је  $Q$  проток крви,  $L$  дужина цеви (у овом случају дужина посматране деонице коронарне артерије),  $D$  пречник крвног суда и  $\mu$  коефицијент динамичке вискозности флуида (крви).

Из израза (3.28) се закључује да постоји линеарна зависност између пада притиска и протока,

$$\Delta P_f = f Q \quad (3.28a)$$

где је

$$f = \frac{128 \mu L}{D^4 \pi}$$

Израз (3.28) представља експерименталну потврду израза који следи из Навије-Стоксових (Navijer-Stokes) једначина за ламинарно струјање вискозног флуида (Вороњец и Обрадовић, 1979). Овај израз може да се напише и у следећем облику:

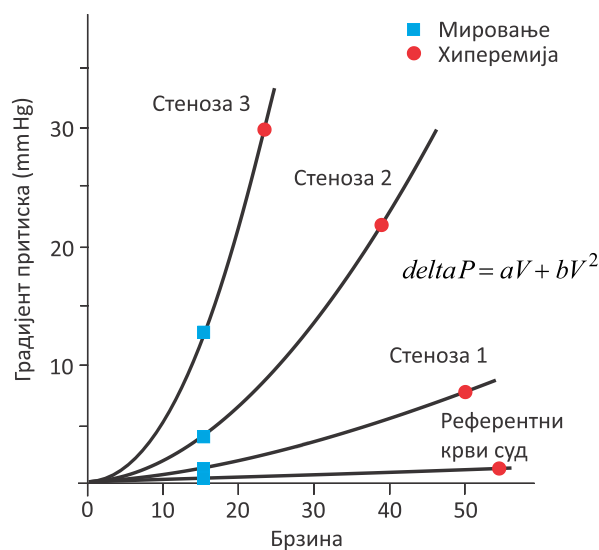
$$Q = \frac{\Delta P_f D^4 \pi}{128 \mu L} \quad (3.28b)$$

Из Поасејевог закона се види да се проток мења са четвртим степеном пречника крвног суда, што указује да и најмање промене у тонусу артериола доводе до значајне промене протока крви. Према томе, имајући у виду једначине (3.27a) и (3.28a), укупан пад притиска у коронарној артерији са стенозом може да се напише у следећем облику:

$$\Delta P = fQ + sQ^2 \quad (3.29)$$

где је  $f$  коефицијент који зависи од реолошких својстава флуида и узима у обзир вискозно трење, док је  $s$  коефицијент који зависи од геометрије стенозе (сужења попречног пресека коронарне артерије). Из израза (3.29) се види да пад притиска услед појаве стенозе расте са квадратом протока.

На слици 3.8 представљене су криве зависности пада притиска и брзине струјања крви кроз коронарну артерију за различите случајеве стеноза. Ова зависност показује хемодинамичке карактеристике стенозе дате геометрије. Криве означене на слици са 1, 2 и 3 постају све стрмије са повећањем тежине стенозе, односно са повећањем степена оклузије коронарне артерије.



Слика 3.8. Дијаграм зависности пада притиска од брзине струјања (протока) за различите интензитета стеноза (Извор: Stegehuis et al., 2018)

Треба напоменути да у случају класичне (локалне) стенозе у изразу (3.29) преовладава квадратни члан, и то утолико више што је стеноза опаснија. У супротном, када нема стенозе, зависност пада притиска од протока је линеарна, па израз (3.29) добија облик:

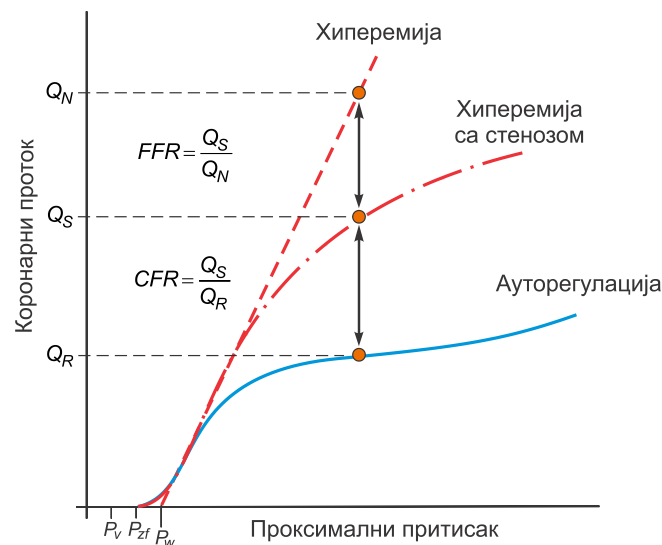
$$\Delta P = fQ \quad (3.30)$$

Претходна зависност је на слици 3.8 приказана правом линијом при чему је назначено да се односи на референтни крвни суд.



За различите случајеве стеноза, плави квадрати означавају промену пада притиска при константном протоку у стању мировања, док црвени кругови означавају промену пада притиска при максималној хиперемiji. Пад притиска је одређен микроваскуларним отпором и вазодилаторским капацитетом низводних резистентних коронарних крвних судова.

У складу са претходним запажањима, на слици 3.9 представљени су концепти коронарне резерве протока (CFR) и фракционе резерве протока (FFR). Зависности протока и притиска представљене су за три случаја: стања мировања, када се дешава ауто-регулација (плава линија), хиперемичног стања коронарне артерије са стенозом (црвена крива линија) и хипотетички здраве коронарне артерије при максималној вазодилатацији (црвена права линија).



Слика 3.9. Графичка интерпретација коронарне резерве протока (CFR) и фракционе резерве протока (FFR) Извор: (Wijntjens et al., 2015)

У случају здраве коронарне артерије (када стеноза није присутна), сходно зависности која је приказана на слици 3.6, зависност пада притиска од протока при максималној хиперемiji је линеарна. Присуство стенозе прогресивно смањује максимални проток и поред стања хиперемije. Однос хиперемичног протока  $Q_S$  и протока у стању мировања (базалног протока)  $Q_R$  представља коронарну резерву протока (CFR), као што је то већ дефинисано изразом (3.19):

$$CFR = \frac{Q_S}{Q_R} \quad (3.31)$$

Фракциона резерва протока (FFR) је, сходно дефиницији датој у одељку 3.2, одређена као однос максималног протока који може да се постигне у коронарној артерији са присутном стенозом ( $Q_S$ ) и максималног протока који би се хипотетички постигао при хиперемiji у истој артерији у случају да коронарна стеноза не постоји ( $Q_N$ ):

$$FFR = \frac{Q_S}{Q_N} \quad (3.32)$$

Треба напоменути да је резистенција макроциркулације, због већег пречника епикардних артерија, много мања у односу на микроваскуларну резистенцију. Да би епикардне артерије повећале своју резистенцију до нивоа упоредивости са микроциркулацијом морале би значајно да смање свој пречник. Све док се то не деси нема знакова који указују на исхемију миокарда што не погодује раном откривању коронарне болести. Када дође до смањења површине попречног пресека коронарне артерије већег од 75%, систем коронарне ауторегулације, у тежњи да одржи нормалан проток крви, доводи до вазодилатације артериола, а тиме и до смањења микроваскуларне резистенције. На тај начин, до извесног степена, ауторегулација компензује поремећај настао појавом стенозе у епикардној артерији.

Међутим, са напредовањем болести, у једном тренутку артериоле достижу максималну дилатацију и више нису у стању да одговоре повећаним потребама миокарда за кисеоником и другим хранљивим материјама. Тада перфузија миокарда искључиво остаје зависна од перфузионог притиска дистално од стенозе и веома брзо почињу да се испољавају знаци исхемије миокарда, поготово након излагања организма физичком напору или стресу (Chilian WM, et al., 1990; Andrew et al., 2011).

# 4.

## 4. ПРЕГЛЕД ДОСАДАШЊИХ ИСТРАЖИВАЊА КОЈА СЕ ОДНОСЕ НА АНГИОГРАФСКО ОДРЕЂИВАЊЕ FFR

### 4.1. Уводне напомене

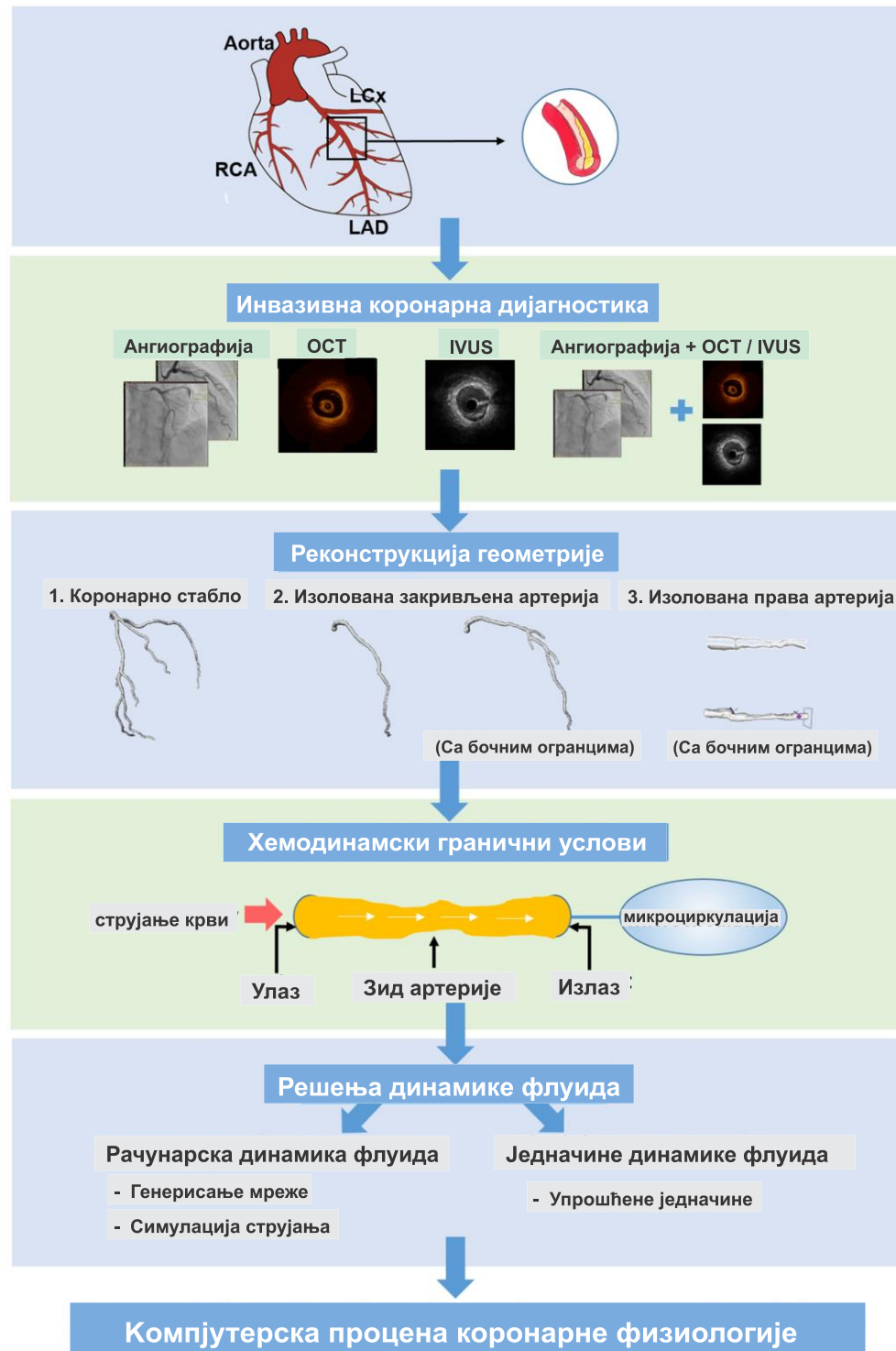
Бројна истраживања, поготово у последње две деценије, показала су оправданост теорије да процена потребе за коронарном реваскуларизацијом треба да буде заснована на функционалној (физиолошкој), а не на анатомској процени значаја коронарних лезија. За процену функционалног значаја коронарних стеноза последњих деценија предложен је већи број параметара. Међу њима се, како по заступљености тако и по поузданости процене коју даје, издваја фракциона резерва протока (FFR). Из тог разлога неколико међународних медицинских асоцијација као што су Европско удружење кардиолога (енг. *The European Society of Cardiology*, ESC) и Амерички колеџ кардиолога (енг. *The American College of Cardiology*, ECC) званично су препоручили употребу инвазивно одређене FFR при процени функционалне тежине коронарних стеноза, односно при доношењу одлуке о реваскуларизацијом коронарних артерија (Montalescot et al., 2013; Levine et al., 2011).

Међутим, и поред доказаних предности, FFR још увек није довољно заступљена у клиничкој пракси. За то постоји неколико разлога који се углавном односе на повећане трошкове поступка, излагање пацијента одређеном ризику приликом вршења инвазивних мерења, као и на значајно време неопходно за њихово спровођење уз употребу хиперемичких средстава у циљу изазивања вазодилатације коронарних крвних судова (Tebaldi et al., 2018).

У исто време, све је присутнија тежња да сама дијагностичка процедура постане хуманија, односно, да се уместо инвазивне методе која захтева увођење катетера са сензором за мерење притиска у крвни суд, користе неинвазивне методе засноване на ангиографији. Бројна истраживања усмерена ка томе довела су до појаве нових, алтернативних метода као што су претходно наведене NHPR (*Non-Hyperemic Pressure Ratios*) којима се избегава хиперемичка, и FFR заснована на ангиографији.

Развој компјутерске технике омогућио је значајно унапређење метода за одређивање FFR, пре свега оних које се заснивају на неинвазивном приступу, чиме се елиминише потреба за увођење сензора притиска у коронарну артерију, као и за коришћењем одређених хиперемичких агенса у циљу индуковања вазодилатације.

У општем случају, одређивање FFR састоји се из три корака: (1) формирање модела коронарне артерије на основу ангиографских снимка чиме се дефинише рачунарски домен; (2) избор методе хемодинамског моделирања, и (3) прописивање одговарајућих граничних услова. Поступак, који обухвата поменути процедуру, укључујући и технике инвазивног снимања коронарних артерија, као што су оптичка кохерентна томографија (енг. *Optical Coherence Tomography*, OCT) и интраваскуларни ултразвук (енг. *Intravascular Ultrasound*, IVUS) приказан је на слици 4.1 (Tu, et al., 2020).



Слика 4.1. Поступак процене коронарне физиологије (Извор: Tu, et al., 2020)

Међу ангиографским методама прва се појавила дводимензионална квантитативна коронарна ангиографија (енг. *Two-Dimensional Quantitative Coronary Angiography*, 2D QCA) чији је допринос, пре свега, био превазилажење непрецизности визуелне процене ангиографских слика. Ипак, показало се да 2D QCA нема најбољу корелацију са физиолошким показатељима значаја коронарних стеноза, као што је FFR (Park et al., 2012; Toth et al., 2014). То је и разумљиво имајући у виду да 2D QCA није у стању да узме у обзир неправилности у погледу закривљености коронарних артерија и асиметрију њихових стеноза (Yong et al., 2011).

Новија, 3D QCA (енг. *Three-Dimensional Quantitative Coronary Angiography*) метода (Tu et al., 2014) је омогућила знатно бољу тачност и слагање са FFR, управо отклањајући недостатке које има 2D QCA метода. 3D QCA реконструкција коронарне артерије се заснива на формирању њеног тродимензијског модела на основу две или више дводимензијских ангиографских пројекција.

Напредак у разумевању односа између QCA и мерења величина као што су притисак и проток, а пре свега развој рачунарске технике, који је омогућио укључивање рачунарске динамике флуида (енг. *Computational Fluid Dynamics*, CFD) и 3D реконструкцију коронарних артерија, створили су реалну основу за одређивање FFR заснованог на ангиографији (Gould et al., 1978).

Важно је истаћи да је струјање крви у организму уопште, па и кроз коронарне крвне судове нестационарно (неустаљено). Међутим, овакав приступ решавању струјања у циљу одређивања FFR доводи до знатног усложњавања прорачуна, укључујући и велико рачунарско време потребно за његово спровођење. Због тога се, по правилу, нестационарност струјања најчешће игнорише, а то се оправдава чињеницом да се и при инвазивном одређивању FFR ради о мерењу средње вредности притиска у току неколико срчаних циклуса.

За прорачун се најчешће користе два основна приступа у динамици флуида:

- (1) CFD модели који се базирају на примени 3D Навије-Стоксових једначина и
- (2) аналитички модели засновани на примени емпиријских једначина динамике флуида.

Предност првог приступа је већа прецизност (Pellicano et al., 2017), док су редуковани модели, због много краћег времена, много погоднији за клиничку примену (Seike et al., 2018; Yu et al., 2019).

#### **4.2. Основе истраживања заснованих на примени коронарне ангиографије и CFD технике**

Taylor и др. (Taylor et al., 2013) први су предложили неинвазивно одређивање FFR применом рачунарске динамике флуида. Показало се (Sun. & Xu, 2014; Zhang et al., 2014) да је CFD у садејству са компјутерском томографском ангиографијом (СТА) у стању да идентификује коронарну стенозу и процени њен физиолошки значај.

У основи CFD модели се, као што је већ речено, заснивају на примени Навије-Стоксових једначина, чији потпуни облик за случај нестишљивог флуида гласи (Кojić & Filipović, 1998):

$$\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + v \cdot \nabla \vec{v} = \vec{F} - \frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \nabla^2 \vec{v} \quad (4.1)$$

и једначине континуитета:

$$\frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_y}{\partial y} + \frac{\partial v_z}{\partial z} = 0 \quad (4.2)$$

где је  $v$  брзина струјања,  $p$  притисак,  $F$  запреминска сила,  $\rho$  густина, а  $\nu$  коефицијент кинематске вискозности флуида.

Користећи индексну нотацију за случај стационарног струјања претходне једначине могу да се напишу и у следећем облику (Filipović et al., 2011):

$$\rho(u_i \cdot \nabla)u_i + \nabla p_i - \mu \Delta u_i = 0 \quad (4.1a)$$

$$\nabla u_i \quad (4.2a)$$

Као резултат симулације коронарног струјања коришћењем CFD технике, неинвазивна резерва фракционог протока (CT-FFR) може да се израчуна без додатних инвазивних медицинских интервенција (Min et al., 2012).

Тачност симулације крвотока применом CFD зависи од многих фактора као што су квалитет реконструкције геометрије, квалитет мреже, коришћена нумеричка метода и одговарајући гранични услови. Одређивање CT-FFR се обично врши коришћењем следећих претпоставки (Pantos et al., 2014):

- (1) у стању мировања, проток крви кроз коронарну артерију је пропорционалан потреби миокарда за кисеоником;
- (2) отпор микроциркулације је обрнуто пропорционалан величини коронарне артерије;
- (3) коронарна микроциркулација има предвидљив одговор на максимална хиперемична стања.

Одређивање CT-FFR које комбинује коронарну компјутеризовану томографску (CT) ангиографију и нумеричке симулације коришћењем CFD методе верификовано је кроз неколико глобалних клиничких испитивања (DISCOVER-FLOW, DeFACTO, NXT) као неинвазивна техника за процену функционалног значаја стенозе.

Најважнији кораци у овој техници су: (1) креирање 3D рачунарског домена (коронарног анатомског модела) коришћењем CT снимака; постоји неколико техника помоћу којих се то може урадити, а најчешће се користе дворованска и ротациона коронарна ангиографија; (2) прописивање улазних и излазних хемодинамских граничних услова, и (3) примена CFD методе за решавање одговарајућих једначина (Tesche et al., 2017; Wong et al., 2012). Конверзија ових парцијалних диференцијалних једначина у систем алгебарских једначина најчешће је вршена коришћењем методе коначних елемената или методе коначних запремина (Tu et al., 2018).

Уобичајени гранични услови на улазу су вредности притиска или брзине (протока). Улазни притисак се може узети из мерења специфичних за пацијенте, али и из просечних података популације. Брзина се може одредити на основу ангиографских снимака (Yu et

al., 2019). Гранични услови на излазу се обично задају тако да се брзина сматра константном (Razavi et al., 2022). На зиду артерије, сходно условима које важе за вискозан флуид, брзина струјања је једнака нули (*no-slip condition*).

Након генерисања рачунског домена и наметања одговарајућих граничних услова, коришћењем CFD методе израчунава се поља притиска и поље брзине. На основу добијених података израчунава се CT-FFR у свакој тачки домена нормализацијом поља просечног притиска у коронарној артерији са просечним притиском у аорти током периода максималне хиперемije. На овај начин се може израчунати CT-FFR у целом рачунарском (васкуларном) домену, а самим тим и у региону са стенозом.

Навије-Стоксове једначине се могу решавати и коришћењем многих расположивих комерцијалних софтвера, као што су ANSYS Fluent, CFD module, Star-CCM+, PAK-F, OpenFOAM, итд. Треба напоменути да је уочена нешто мања поузданост добијених решења када се вредности CT-FFR налазе у такозваној „сивој“ зони, односно између 0,75 и 0,80 (De Bruyne & Sarma, 2008). Са друге стране, доказано је да вредности CT-FFR > 0,90 и CT-FFR ≤ 0,60 дају много већу сигурност.

Генерално, приступ заснован на CFD техници укључује различите алгоритме који се могу заснивати на 3D моделирању или на поједностављеном (1D или 2D) моделирању. Иако је 3D приступ (Taylor et al., 2013) показао сасвим добре резултате (у поређењу са инвазивном методом), ипак је у питању дуготрајна процедура која подразумева коришћење рачунара са високим перформансама. Због тога се често, да би се ова ограничења превазишла, прибегавало коришћењу математичких модела нижег реда (1D и 2D модели) и истраживала могућност да се помоћу њих оствари задовољавајућа тачност уз знатно краће време рачунања.

Типичан 1D модел подразумева постојање само компоненте брзине у правцу струјања. Навије-Стоксове једначине се интеграле уз претпоставку да профил брзине у попречном пресеку коронарне артерије има облик параболоида (Bessemis, 2007). Услед недостатка потпуних просторних информација, 1D модели могу да израчунају само просечне аксијалне брзине и градијенте притиска.

Дводимензијске (2D) методе не захтевају прописивање профила брзине у попречном пресеку и имају могућност да обухвате гранање протока. Ghigo и сарадници (Ghigo, et al., 2017) су предложили 2D модел који дели попречни пресек крвног суда на већи број коаксијалних прстенова. У том случају Навије-Стоксове једначине се интеграле уз претпоставку константне аксијалне брзине на нивоу сваког прстена. Сходно томе, профил брзине у попречном пресеку се израчунава уместо да се претпоставља. Ово такође значи да су профили брзине дуж аксијалне координате променљиви, што обезбеђује и детекцију потенцијалног гранања протока на месту рачвања коронарне артерије.

Постоји, свакако, велики замах у коришћењу савремених технологија за процену физиолошког значаја артеријских стеноза. Комјутеризована томографска коронарна ангиографија (СТСА) заузима у томе веома значајно место.

Према резултатима једногодишње ADVANCE (Assessing Diagnostic Value of Non-invasive CT-FFR in Coronary Care) студије (Patel et al., 2020; Takagi et al., 2022) CT-FFR побољшава идентификацију пацијената код којих постоји тренд ка нежељеним

кардиоваскуларним исходима (енг. *Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE), (СТ-FFR < 0,80) и обрнуто, показује извесност повољних клиничких исхода код пацијената са вредностима СТ-FFR > 0,80 (0,75).

У току је велика кинеска петогодишња студија (China СТ-FFR Study-2) која је започета 2019. године а у коју је укључено 29 медицинских центара у Кини. Планирано је да се њоме обухвати више од 10.000 пацијената који имају неопструктивну коронарну болест, али који нису претходно подвргавани реваскуларизацији. Њен главни циљ је да провери постављену хипотезу о поузданости везе FFR одређене на бази компјутеризоване томографске коронарне ангиографије (СТСА) и исхода пацијената са необструктивном коронарном болешћу.

#### 4.3. Основе истраживања заснованих на примени аналитичких модела

У литератури се могу наћи различити аналитички модели развијени за израчунавање пада притиска дуж лезија потребног за израчунавање FFR. Сви ови модели су међусобно слични и представљају генерализацију Бернулијеве једначине (закона одржања енергије) (García, et al., 2005; Itu et al., 2013). Заједничко за већину ових модела је да третирају стенозу као локални отпор који узрокује нагли пад притиска. Под претпоставком да је струјање крви нестишљиво, пад притиска се може изразити у функцији запреминског протока и има следећи општи облик (Lygas & Lee, 2012):

$$\Delta P = k_1 Q + k_2 Q^2 + k_3 \frac{\partial Q}{\partial t} \quad (4.3)$$

где  $\Delta P$  представља пад притиска, док су  $k_1$ ,  $k_2$ , и  $k_3$  коефицијенти, који нису унапред познати и које треба израчунати експериментално.

Чланови на десној страни једначине представљају вискозне, турбулентне и инерцијске падове притиска, респективно. Први члан се односи на ламинарно струјање када пад притиска зависи линеарно од брзине струјања. Квадратни члан узима у обзир пад притиска изазван турбуленцијом низводно од стенозе, док се тећи члан односи на губитак притиска изазван убрзавањем струјања (Gould, 1978). Young и сарадници (Young et al., 1977) су развили свој модел ослањајући се на једначину (4.3), узимајући тако у обзир све три врсте губитака притиска.

Seeley и Young (Seeley & Young, 1976) користе сличан приступ, дефинишући пад притиска следећим изразом:

$$\Delta P = \frac{\mu K_v}{2\pi R_0^3} Q + \frac{\rho K_t}{2A_0^2} \left( \frac{A_0}{A_s} - 1 \right)^2 Q |Q| + \frac{\rho K_u L_s}{A_0} \frac{\partial Q}{\partial t} \quad (4.4)$$

где је:

$$K_v = \frac{32L_a}{D_0} \left( \frac{A_0}{A_s} \right)^2, \quad L_a = 0,83L_s + 1,64D_s, \quad K_t = 1,52, \quad K_u = 1,2$$

У претходном изразу  $D_s$  и  $D_0$  су пречници коронарне артерије са и без стенозе, респективно;  $L_s$  је дужина стенозе;  $K_v$  је коефицијент вискозности;  $K_t$  је коефицијент турбуленције, а  $K_u$  је коефицијент инерције.



García и сарадници (García et al., 2005) за израчунавање пада притиска користе следећи израз:

$$\Delta P = \frac{\rho Q^2}{2} \left( \frac{1}{A_s^2} - \frac{1}{A_0^2} \right) + \frac{\rho \alpha}{\sqrt{A_0}} \left( \frac{A_0}{A_s} - 1 \right)^\beta \frac{\partial Q}{\partial t} \quad (4.5)$$

где је  $Q$  проток,  $A_s$  минимални попречни пресек стенозе,  $A_0$  номинални попречни пресек артерије, док су  $\alpha = 6,28$  и  $\beta = 0,06$  емпиријски параметри.

Itu и сарадници (Itu et al., 2013) израчунавају пад притиска на следећи начин:

$$\Delta P = K_v(\alpha) R_{vc} Q + \frac{\rho K_t}{2A_0^2} \left( \frac{A_0}{A_c} - 1 \right)^2 Q |Q| + K_u L_u \frac{\partial Q}{\partial t} + K_c(\alpha) R_{vc} \bar{Q} \quad (4.6)$$

где је

$$K_v = 1 + 0,053 \left( \frac{A_s}{A_0} \right) \alpha^2, \quad K_c = 0,0018 \alpha^2, \quad K_t = 1,52, \quad K_u = 1,2$$

$$R_{vc} = \frac{8\mu}{\pi} \int_0^{L_s} \frac{1}{R(x)^4} dl, \quad L_u = \frac{\rho}{\pi} \int_0^{L_s} \frac{1}{R(x)^2} dl, \quad \alpha = R_0 \sqrt{\frac{\rho f}{\mu}}, \quad f = HR \left( \frac{2\pi}{60} \right)$$

Овај модел је сличан моделу који су предложили Seeley и Young, међутим, овде се вискозни отпор  $R_{vc}$  (у првом члану) израчунава коришћењем Поасејевог закона. Други и трећи члан представљају турбулентне и инерцијске губитке, респективно. Четврти члан моделира фазну разлику између брзине и пада притиска.  $L_u$  је инертност,  $\bar{Q}$  је средња вредност протока,  $K_c$  је коефицијент, а  $\alpha$  Womersley број.

У случају устаљеног (стационарног) струјања, трећи члан се изоставља. Тако, Parafaklis и др. (Parafaklis et al., 2014) повезују пад притиска са протоком користећи само два прва члана:

$$\Delta P = f Q + s Q^2 \quad (4.7)$$

где је  $f$  коефицијент губитка притиска услед вискозног трења, а  $s$  коефицијент губитка притиска услед турбуленције.

Овом приликом су за детаљније представљање издвојене две најтипичније методе за аналитичко одређивање FFR.

**Нуро и сарадници** (Huo et al., 2012) су предложили методу за аналитичко одређивање FFR која је заснована на примени закона о одржању енергије. Ови аутори одређују укупан пад притиска  $\Delta P$  који узрокује коронарна стеноза узимајући у обзир различите врсте губитака струјне енергије (притиска):

$$\Delta P = \Delta P_{conv} + \Delta P_{contr} + \Delta P_{diff} + \Delta P_{exp} \quad (4.8)$$

где су  $\Delta P_{conv}$ ,  $\Delta P_{contr}$ ,  $\Delta P_{diff}$  и  $\Delta P_{exp}$  падови притисака изазваних конвекцијом, наглим сужењима проточног пресека због присуства стенозе, дифузијом и наглим ширењем проточног пресека на изласку из стенозе, респективно.

Сматрајући да је прелаз од здравог дела коронарне артерије ка стенози постепен и да нема промене режима струјања у том делу, занемарен је губитак притиска услед сужења.

На основу тако израчунатог пада притиска  $FFR$  се одређује према изразу:

$$FFR = \frac{P_a - \Delta P}{P_a} \quad (4.9)$$

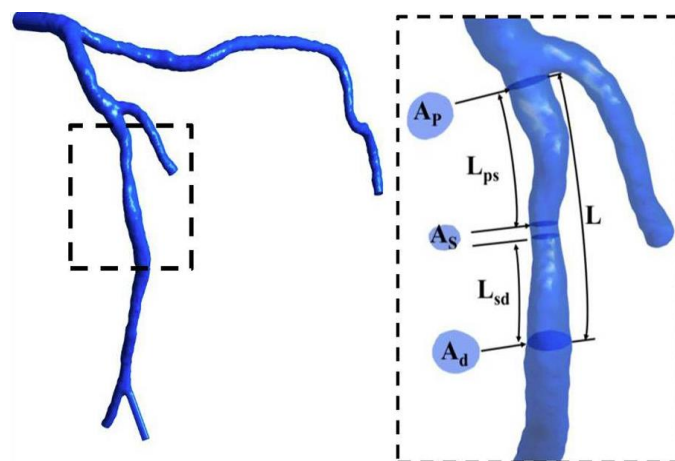
где је  $P_a$  аортни притисак (притисак проксимално од стенозе).

Истраживања су спроведена *in vitro* тако што су коронарне стенозе (симетричне и асиметричне) симулиране уградњом одговарајућих манжетни, док су истраживања у циљу верификације предложене методе урађена *in vivo* на животињама (свињама) при чему су стенозе такође формиране вештачким путем, уградњом специјалних манжетни. Запажено је прилично добро слагање добијених резултата. Методом најмањих квадрата утврђена је следећа линеарна веза између експериментално и теоријски одређених вредности,

$$FFR_{exp} = 0,85FFR_{theory} + 0,1 \quad (4.10)$$

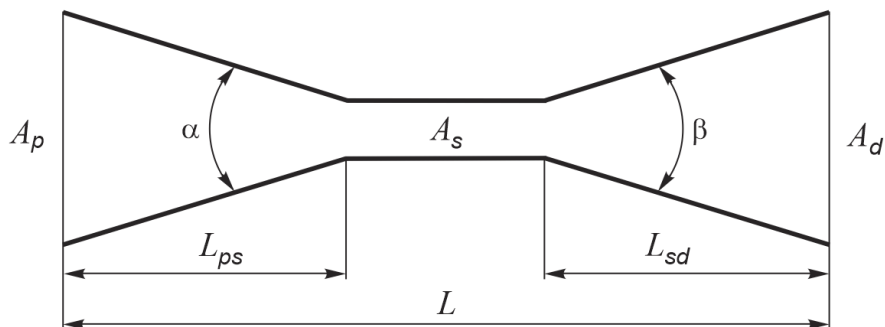
при чему је коефицијент корелације био 0,84.

**Zhang и сарадници** (Zhang et al., 2021) дефинишу методу за аналитичко одређивање  $FFR$  која се заснива на коришћењу снимака направљених применом компјутерске томографске ангиографије (СТА). На основу поменутих снимака аутори су генерисали 3D модел коронарне артерије и на основу њега дефинисали неопходне анатомске (геометријске) карактеристике посматране коронарне артерије која садржи стенозу (минималан пречник стенозе, њену дужину, углове сужења на улазу и проширења на излазу из стенозе, итд) (Ahmadi et al., 2016). На слици 4.2 приказана је илустрација реконструкције леве коронарне артерије са стенозом.



Слика 4.2. Приказ реконструкције дела коронарног стабла са увећаним делом који илустрације главне мере дела артерије са стенозом (Извор: Zhang et al., 2021)

Геометрија стенозе је, сходно слици 4.2, моделирана тако што је претпостављено да стенозу чине три дела (слика 4.3): проксимални (конфузорски) део (*ps*), део стенозе са минималним пречником (*ss*) и дистални (дифузорски) део (*sd*).



Слика 4.3. Шематски приказ апроксимације коронарне стенозе

Одређивање FFR је извршено коришћењем следећег израза:

$$FFR_{AM} = \frac{P_a - (\Delta P_1 + \Delta P_2)}{P_a} \quad (4.11)$$

где је  $P_a$  аортни притисак у условима хиперемije,  $\Delta P_1$  је пад притиска проузрокован стенозом, док  $\Delta P_2$  представља пад притиска проксимално од стенозе (до улаза артерије у аорту).

Пад притиска  $\Delta P_1$  се односи на губитке струјне енергије (притиска) услед конвекције, дифузије, наглог сужења и проширења на три претходно дефинисана сегмента стенозне артерије, па је:

$$\Delta P_1 = \Delta P_{ps} + \Delta P_{ss} + \Delta P_{sd} \quad (4.12)$$

Одговарајући падови притисака,  $\Delta P_{ps}$  (проксимално од стенозе, на делу где се дешава сужавање попречног пресека коронарне артерије),  $\Delta P_{ss}$  (на делу изражене стенозе) и  $\Delta P_{sd}$  (дистално од стенозе, на делу где се попречни пресек артерије шири) који чине укупан пад притиска  $\Delta P_1$  у једначини (4.12) рачунати су према следећим изразима:

$$\Delta P_{ps} = \frac{\rho Q^2}{2} \left( \frac{1+k_{ps}}{A_s^2} - \frac{1}{A_p^2} \right) \quad (4.13)$$

$$\Delta P_{ss} = \frac{8\pi\mu L_s Q}{A_s^2} \quad (4.14)$$

$$\Delta P_{sd} = \frac{\rho Q^2}{2} \left( \frac{1}{A_s^2} - \frac{k_{sd}-1}{A_d^2} \right) \quad (4.15)$$

где су  $k_{ps}$  и  $k_{sd}$  коефицијенти губитка притиска.

Пад притиска  $\Delta P_2$  проксимално од стенозе такође је рачунат коришћењем Поасејеве једначине:

$$\Delta P_2 = \frac{8\pi\mu L_{as} Q}{A^2} \quad (4.16)$$

где  $\mu$  представља динамичку вискозност крви (најчешће се узима да је  $\mu = 0,0045 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ ) док су  $L_{as}$ ,  $A$  и  $Q$ , дужина коронарне гране од аорте до стенозе, површина њеног лумена и проток, респективно.

Проток  $Q$  се односи на стање мировања, када се може прихватити да је линеарно зависан од масе леве коморе (Wieneke et al., 2005). Ова маса, односно запремина, је одређивана коришћењем *Segment CT* софтвера који аутоматски оцртава одговарајуће ендокардне контуре и контуре леве коморе на моделу добијеном на основу СТСА. При томе је коришћен закон скалирања. Проток током стања хиперемije  $Q_{AM}$  је затим одређиван као  $Q_{AM} = kQ$ , где је  $k$  коефицијент увећања протока узрокованог хиперемijом који зависи од минималног пречника стенозе.

Коначно, заменом израза (4.13) до (4.16) у израз (4.11) следи:

$$FFR_{AM} = 1 - \frac{\Delta P_{ps} + \Delta P_{ss} + \Delta P_{sd} + \Delta P_2}{P_a} \quad (4.17)$$

Установљено је да постоји добро слагање резултата добијених коришћењем предложене методе са одговарајућим вредностима које су измерене применом инвазивне методе, те да ова метода може ефикасно да послужи приликом физиолошке процене значаја коронарних стеноза.

Осим аналитичке методе, Zhang и сарадници су за одређивање FFR користили и нумеричке симулације. Аутори су закључили да аналитичка метода по својим дијагностичким перформансама није инфериорна у односу на CFD методе, а да је за њену реализацију потребно знатно краће рачунарско време.

#### 4.4. Истраживања везана за формирање метода за одређивање FFR и за њихову верификацију

У последње време велика пажња је посвећена унапређењу метода за одређивање фракционе резерве протока (FFR) на основу 3D QCA, а посебно на основу коришћења комјутеризоване томографске коронарне ангиографије (СТСА). Бројна истраживања (Driessen et al., 2019) су показала да 3D QCA, а посебно СТ-FFR могу бити поуздана метода за процену физиолошког стања не само коронарних артерија, већ и целог коронарног стабла.

Недавно извршена мета-анализа 13 студија (Collet et al., 2018) показала је да постоји веома добро слагање овако израчунатих FFR индекса са референтним инвазивно добијеним вредностима. Тиме је потврђен значајан потенцијал неинвазивног одређивања FFR заснованом на коронарној ангиографији.

Поменута мета-анализа је пошла од идентификације свих расположивих радова који су се бавили одређивањем FFR базираној на ангиографији (angio-FFR). Иницијално је идентификовано око 1600 радова, од којих је, после рецензије апстрактата њих 260 испуњавало услове за вршење даље процене. На крају, после извршене комплетне рецензије постављене строге критеријуме испунило је 13 радова који су били предмет поменуте студије. У овим радовима збирно су била обухваћена 1842 крвна суда. Укупна преваленца (учесталост) исхемије која је била дефинисана на основу инвазивно

добијених вредности за фракциону резерву протока (за  $FFR < 0,80$ ) износила је 34%, односно 622 од 1842.

Од укупно анализираних 13 радова, у три рада је одређивање пада притиска вршено коришћењем CFD методе, док је десет радова користило упрошћене формуле динамике флуида. Са друге стране, у осам студија FFR је одређиван на основу ангиографије коришћењем квантитативног односа протока (енг. *Quantitative Flow Ratio*, QFR) (QFR<sup>®</sup>, *Medis medical imaging systems, Leiden, the Netherlands* and *Pulse medical imaging technology, China*), две су користиле FFRangio однос притисака проксимално и дистално од стенозе (*Cathworks, Kfar-Sba, Israel*), док су у три случаја коришћени комерцијални софтвери засновани на 3D QCA методи (*QAngio XA 3D QCA, Medis medical imaging systems, the Netherlands* или *CAAS QCA 3D, Pie Medical, Maastricht, the Netherlands*).

Преглед наведених радова (студија) приказан је у табели 4.1.

Табела 4.1. Преглед студија које истражују тачност фракционе резерве протока изведене из конвенционалних ангиографија

Студије	Број лезија	Технологија	Метода	Референтни стандард	Праг	Учесталост исхемије (%)
WIFI II, 2017	240	QFR	Мат. формула	IV FFR	$\leq 0,80$	28
FAVOR II Europe/Japan, 2017	317	QFR	Мат. формула	IV FFR	$\leq 0,80$	29
Tar et al., 2017	68	MEDIS 3D-QCA	Мат. формула	IV FFR	$\leq 0,80$	42
Yazaki et al., 2017	151	QFR	Мат. formula	IV FFR	$\leq 0,80$	27
FAVOR II China, 2017	328	QFR	Мат. формула	IV FFR	$\leq 0,80$	32
FAVOR Pilot, 2016	84	QFR	Мат. формула	IV FFR	$\leq 0,80$	24
Morris et al., 2013	35	Virtualy der. FFR	CFD	IV FFR	$\leq 0,80$	17
Pellicano et al., 2017	203	FFRangio	Мат. формула	IV or IC FFR	$\leq 0,80$	32
Tu et al., 2014	77	FFRQCA	CFD	IV FFR	$\leq 0,80$	23
Kornowski et al., 2016	101	FFRangio	Мат. формула	IV or IC FFR	$\leq 0,80$	30
Trobs et al., 2015	100	Syngo IZ3D	CFD	IV or IC FFR	$\leq 0,80$	23
van Rosendael et al., 2017	15	QFR	Мат. формула	IV FFR	$\leq 0,80$	13
Legutko et al., 2017	123	QFR	Мат. формула	NA	$\leq 0,80$	40

Извор: Collet et al., 2018

CFD, computational fluid dynamics; FFR, fractional flow reserve; IC, intracoronary; IV, intravenous; QCA, quantitative coronary angiography; QFR, quantitative flow ratio.

На основу урађене свеобухватне анализе изведени су следећи закључци (Collet et al., 2018):

- (1) дијагностичке перформансе FFR засноване на ангиографији (angio-FFR) су добре и исказују висок степен слагања са референтним инвазивно измереним вредностима за FFR код пацијената са стабилном коронарном болешћу;
- (2) дијагностичка тачност FFR заснованог на ангиографији није зависила у великој мери од тога да су за прорачун коришћене упрошћене формуле динамике флуида или знатно комплекснија CFD метода;

- (3) нису запажене неке битније разлике у тачности идентификације физиолошки значајних коронарних стеноза приликом коришћења различитих софтверских пакета;
- (4) у такозваној „сивој“ зони (када је  $0,75 < FFR < 0,80$ ) постоји висока сензитивност (вероватноћа избегавања детекције лажно позитивних случајева исхемије) и висока специфичност (вероватноћа избегавања детекције лажно негативних случајева исхемије);

У литератури постоје разне ознаке за FFR добијену коришћењем неинвазивних метода заснованих на коронарној ангиографији. У покушају да се направи њихова одређена систематизација предложена су различита разврставања. Једно од њих приказано је у даљем тексту.

#### 4.4.1. FFR-QCA

Tu и др. (Tu et al., 2014) први предлажу методу која омогућава физиолошку процену умерених стеноза коришћењем 3D QCA методе за израчунавање средњег протока и средњег притиска током коронарне вазодилатације. За одређивање FFR-QCA примењени су CFD ANSYS софтвери и то ICEM (за реконструкцију коронарне геометрије) и FLUENT (за решавање нелинеарних Навије-Стоксових једначина применом методе коначних запремина). Крв је третирана као нестишљив њутновски флуид чија густина и вискозност су мерени код сваког индивидуалног пацијента. Средњи запремински проток у стању хиперемije и средњи измерени притисак су задати на улазу у домен, док је на излазу претпостављен потпуно развијени профил брзине (профил који се даље не мења дуж струјања), односно претпоставља се да на одређеном растојању дистално од стенозе престаје њен утицај на струјање.

Након извршеног прорачуна 3D домена FFR-QCA индекс је одређиван као однос средњих притисака на улазу и излазу из коронарне стенозе. Ова метода омогућава симулацију и у случају да се стеноза налази непосредно уз рачву. Тада се дистрибуција протока на две гране одређује на основу углова које оне праве у односу на основну (проксималну) грану.

Ова метода је показала дијагностичку тачност у 88,3% случајева, осетљивост од 78% и специфичност од 93%, са степеном корелације од  $r = 0,7$ . Време спровођења целокупне процедуре потребно за процену физиолошког значаја стенозе износило је мање од 10 минута.

#### 4.4.2. Квантитативни однос протока (QFR)

Квантитативни однос протока (енг. *Quantitative Flow Ratio*, QFR) је параметар заснован на ангиографији који је до сада најчешће коришћен (Tu et al., 2016). У овом раду је, дакле FFR (означен као QFR) одређиван на бази три модела струјања заснованих на различито дефинисаним средњим брзинама у условима хиперемije, и то:

- (1) fQFR, за фиксну хиперемичну брзину од 0,35 m/s добијену на основу претходних FFR студија (Tu et al., 2014);
- (2) cQFR, виртуални за брзину моделирану на основу ангиографских снимака коришћењем израза  $HFV = a_0 + a_1 CFV + a_2 CFV^2$  (где је CFV брзина струјања крви током коришћења контрастног средства), и

- (3) aQFR, за брзине измерене током ангиографског снимања уз примену вазодилатације аденозином.

Реконструисана коронарна артерија је подељена на неколико сегмената, а пад притиска је за сваки од њих одређиван коришћењем израза (4.7) везујући се за брзину постигнуту у условима хиперемije

$$\Delta P = aHFV + bHFV^2 \quad (4.18)$$

Ова метода (QFR) је први пут верификована у међународној FAVOR пилот студији која се бавила проналажењем оптималног начина за ефикасно одређивање FFR заснованог на ангиографији. Студија је показала надмоћност QFR методе (у сва три случаја) у односу на 3D QCA методу када је реч о предвиђању FFR (дијагностичка тачност је била 80%, 86% и 87% према 65%, респективно). Интерно посматрано, уочава се да је већа тачност, односно боље слагање добијених резултата са одговарајућим резултатима добијеним стандардном инвазивном методом, постигнуто коришћењем варијанти прорачуна у којој су одређивани cQFR и aQFR.

Друге две студије (FAVOR II Europe-Japan и FAVOR II China) су такође, процењујући дијагностичке перформансе QFR методе, утврдиле висок степен слагања са референтним инвазивно добијеним подацима (Xu et al., 2017; Westra et al., 2018). У оба студије је средња разлика износила  $-0,01 \pm 0,06$ .

У оквиру студије FAVOR II China (која је окупила неколико универзитетских клиничких центара у Кини), Ту и сарадници (Tu et al., 2021) су предложили нову методу за одређивање QFR индекса ( $\mu$ QFR) која се спроводи само на основу једног ангиографског снимка користећи вештачку интелигенцију (AI) за дефинисање димензија коронарног стабла (коронарних артерија и њихових грана). При томе је за прецизније дефинисање крвних судова на нижем нивоу (артеријских грана) коришћен Murray-ев закон бифуркације:

$$r_0^3 = \sum r_i^3 \quad (4.19)$$

Студија је показала да је дијагностичка тачност овако добијених резултата сасвим упоредива са резултатима који се добијају на основу формирања 3D модела, а да се при томе процедура добијања QFR индекса знатно поједностављује. Коришћењем граничне вредности  $FFR \leq 0,80$  за дефинисање функционално (физиолошки) значајних коронарних стеноза установљена је дијагностичка тачност од 93%, осетљивост од 87,5% и специфичност од 96,2%.

Поред тога, применом  $\mu$ QFR методе истовремено се процењује и физиолошки значај како главних артерија тако и њихових грана. На тај начин се пружа могућност свеукупне боље процене коронарних лезија у односу на случај када се анализира појединачна коронарна артерија.

#### 4.4.3. virtuFFR (Virtual Fractional Flow Reserve)

Morris и др. (Morris et al., 2013) су реализовали студију VIRTU-1 (VIRTUal Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) са циљем да развију модел (VIRTUHEART model, University of Sheffield, UK) који ће бити у стању да поуздано одреди виртуални

FFR (vFFR) само на основу коришћења ангиографских снимака коронарних артерија са стенозом. Да би добили одговарајуће податке неопходне за генерисање 3D модела коронарне артерије пацијенти су подвргавани ротационој коронарној ангиографији (енг. *Rotational Coronary Angiography*, RoCA). Након генерисања 3D модела одговарајући прорачунски домен су дискретизовали коришћењем око милион коначних елемената облика тетраедра.

На основу измерених вредности за притисак и брзину креирани су одговарајући гранични услови. Симулација је изведена коришћењем CFD софтвера ANSYS CFX, уз претпоставку да је у питању нестационарно просторно (3D) струјање (најопштији случај струјања), чиме је добијено решење за одговарајуће Навије-Стоксове једначине и једначину континуитета.

Коришћењем резултата добијених прорачуном одређиване су вредности за vFFR које су се сасвим добро слагале са одговарајућим FFR вредностима које су добијене применом стандардне инвазивне методе. Наиме, стенозе које су захтевале реваскуларизацију (када је  $FFR < 0,80$ ) су идентификоване са тачношћу од 97%. Просечна разлика између vFFR и измереног FFR је била  $\pm 0,06$ , а коефицијент корелације 0,84.

#### 4.4.4. vFAI (Virtual Functional Assessment Index)

Parafaklis и сарадници (Parafaklis et al., 2014) су развили поједностављену неинвазивну методу за виртуалну хемодинамску процену коронарних лезија увођењем виртуалног индекса vFAI (*virtual Functional Assessment Index*). За израчунавање притиска проксимално и дистално од стенозе они су користили 3D QCA и CFD моделирање засновано само на ангиографским подацима, па није било потребе за инвазивним мерењем притиска, нити потребе за применом вазодилататора. Коришћена је претходно наведена квадратна зависност (4.7) пада притиска на стенози од протока,

$$\Delta P = fQ + sQ^2 \quad (4.7a)$$

Непознати коефицијенти  $f$  и  $s$  су овде одређивани CFD анализом коришћењем две вредности протока, 1 и 3 ml/s. Једначина (4.7a) се може изразити и у следећем облику:

$$\frac{P_d}{P_a} = 1 - f \frac{Q}{P_a} - s \frac{Q^2}{P_a} \quad (4.7b)$$

Површина испод криве  $P_d/P_a = f(Q)$  је затим израчуната за опсег протока између 0 и 4 ml/s (средња вредност протока у нормалној коронарној артерији човека плус повећање од 2SD у условима хиперемije). Узимајући вредности са дијаграма vFAI индекс је коначно одређиван као средња вредност односа дисталног и проксималног притиска у овом опсегу протока.

Одређивање vFAI се може вршити за било који сегмент посматране коронарне артерије. Показало се да у физиолошкој процени стеноза vFAI индекс даје боље резултате у поређењу са стандардном 3D QCA методом. Користећи граничну вредност за vFAI од  $vFAI \leq 0,82$ , установљена је дијагностичка тачност од 88%, осетљивост од 90% и сензитивност од 86%. Тиме је vFAI индекс показао своју супериорност у односу на процену процентуалног смањења попречног пресека коронарне артерије која се може извршити само на основу 3D QCA методе.



#### 4.4.5. vesselFFR (Vessel Fractional Flow Reserve)

Masdjedi и сарадници (Masdjedi et al., 2020) су предложили методу за израчунавање FFR крвног суда које је засновано на 3D QCA методи. За генерисање тродимензијског модела коронарне артерије они користе две ангиографске пројекције које заклапају угао од најмање 30°. За решавање струјања у формираном домену CFD техником користе се упрошћене Навије-Стоксове једначине при чему се узима да је флуид њутновски, да је профил брзине на улазу у облику параболоида и да је са *no-slip* условом на зидовима крвног суда. Пад притиска се израчунава, узимајући у обзир губитке услед вискозности и губитке услед турбуленције у постстенотичној области, коришћењем следеће формуле (Kirkeeide et al., 1986):

$$\Delta P = \frac{8\pi\mu L}{A_s} \left( \frac{1}{A_s} \right) Q + \frac{\rho}{2} \left( \frac{1}{A_s} - \frac{1}{A_n} \right)^2 Q^2 \quad (4.20)$$

где је  $\mu$  динамичка вискозност флуида,  $\rho$  густина флуида,  $Q$  проток флуида,  $L$  дужина стенозе,  $A_s$  минимални попречни пресек стенозе,  $A_n$  попречни пресек артерије без стенозе.

Максимални проток у условима вазодилатације одређен је емпиријским путем на основу клиничких података, док се претпоставља да је проксимална коронарна брзина дуж коронарне артерије константна. Као гранични услов на улазу задаје се инвазивно измерени притисак проксимално од стенозе. Индекс vesselFFR се израчунава аутоматски применом поменуте CFD методе.

Користећи наведени алгоритам компанија CAAS, Pie Medical Imaging (Мастрихт, Холандија) је развила одговарајући комерцијални софтвер. Његова верификација је извршена кроз FAST I студију која је показала високу тачност индекса vesselFFR у поређењу са референтном инвазивно одређеном FFR. Позитивна оцена је потврђена и кроз наредну FAST II студију (Neleman et al., 2021) током које је утврђена тачност од 93% у дијагностиковању физиолошки значајне коронарне стенозе.

#### 4.4.6. FFRangio

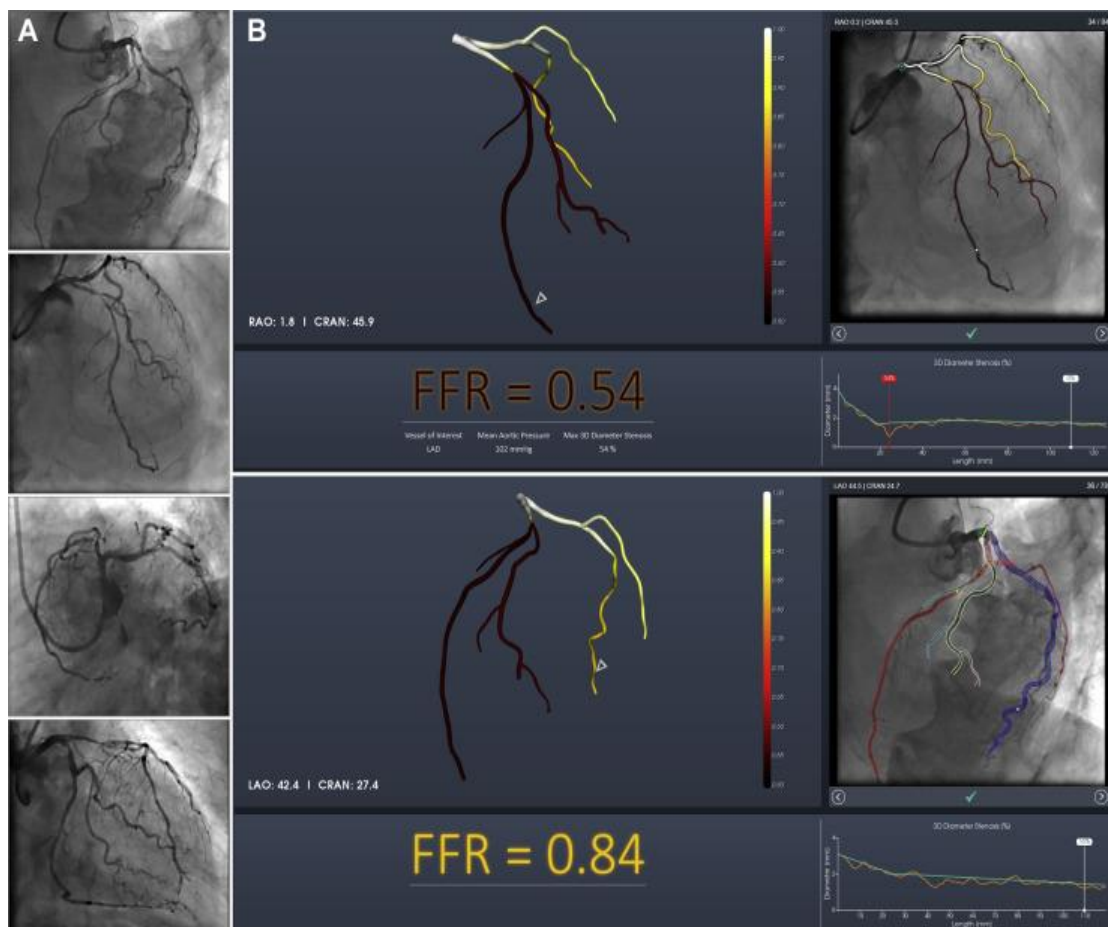
Kornowski и сарадници (Kornowski et al., 2016) су развили метод који је такође заснован на компјутерској томографској ангиографији и на коришћењу CFD методе за симулацију 3D струјања, на основу чега су одређивали вредност FFR коју су дефинисали као FFRangio. Због посебног значаја њихових истраживања, чији резултати су преточени у одговарајући софтвер, ова метода ће бити детаљније представљена.

Да би одредили параметар FFRangio аутори су најпре, базирајући се на ангиографским снимцима, генерисали 3D модел целог коронарног стабла. После генерисања 3D модела вршили су његову верификацију тако што су из њега извучили 2D пројекције и њих упоређивали са изворним снимцима. Метода садржи механизам компензације који омогућава да се на основу свих расположивих пројекција коригују било који  $x$ - $y$ - $z$  помаци која настају због дисања пацијента, његовог померања, или померања стола током ангиографског снимања. На основу аутоматске анализе генерисаног 3D модела укупног коронарног стабла детектоване су постојеће коронарне стенозе. Идеја за примену стерео геометрије у формирању 3D модела коронарне артерије постојала је и раније (Shechter et

al., 2003; Yang et al., 2016), али је мала ефикасност расположивих технологија ограничавала њену примену.

Компанија CathWorks, Ltd из Израела развила је комерцијални софтвер за дефинисање индекса FFR<sub>angio</sub> заснованог на коронарној ангиографији (енг. *coronary angiography-derived FFR*). Помоћу овог софтвера коронарно стабло се моделира као низ редно везаних сегмената са одговарајућим карактеристикама (дужина, пречник, коефицијент трења и др.). Посебно је узиман у обзир облик стенозе због његовог утицаја на интензитет турбуленције која се јавља на њеном изласку. Одређивање пада притиска у сваком од сегмената вршено је на основу Поазејевог и Бернулијевог закона (Kirkeeide, 1991). Поступак предвиђа формирање два модела коронарног стабла – једно које садржи стенозу и друго које је без стенозе. Параметар FFR<sub>angio</sub> се одређује на основу односа максималних протока за два наведена коронарна стабла. Целокупна процедура је неинвазивна, без катетеризације и без коришћења фармаколошких агенаса за изазивање вазодилатације. Приказ резултата се врши у облику обојеног коронарног стабла са приказаним FFR вредностима за сваку стенозу.

Илустрација једног од резултата добијеног применом софтвера који је развила и пласирала компанија CathWorks, и његово поређење са резултатом добијеним за исто коронарно стабло класичном инвазивном процедуром, приказана је на слици 4.4 (Witberg et al., 2020).



Слика 4.4. Илустрација резултата добијених коришћењем CathWorks FFR<sub>angio</sub> (Извор: Witberg et al., 2020)

На слици су показана четири ангиографска снимка коронарног стабла (лево, А) код пацијента са две стеноза које су уочене на левој предњој интервентрикуларној артерији (LAD) и на левој циркумфлексној артерији (LCx). На основу ових снимака формиран је 3D модел коронарног стабла (десно, В) који је обојен у складу са израчунатим вредностима за *FFR<sub>angio</sub>*. Добијене FFR вредности (*FFR<sub>angio</sub>* = 0,54 за LAD и *FFR<sub>angio</sub>* = 0,84 за LCx) веома се добро слажу са одговарајућим референтним вредностима добијеним применом стандардне инвазивне методе (*FFR<sub>inv</sub>* = 0,49 за LAD и *FFR<sub>inv</sub>* = 0,86 за LCx).

Да би се утврдиле дијагностичке перформансе CathWorks софтвера, односно његов степен поузданости за физиолошку процену коронарних стеноза и доношења одлуке о потреби предузимања реваскуларизације коронарних артерија, урађено је неколико студија (Kornowski et al., 2016; Pellicano et al., 2017; Kornowski et al., 2018; Fearon et al., 2019; Omori et al., 2019).

Свих пет студија је показало да *FFR<sub>angio</sub>* поседује изузетно добре дијагностичке перформансе које су биле стабилне у широком опсегу пацијената и различитих врста стеноза. Посебност ове методе у односу на друге сродне методе засноване на ангиографији је у томе што она једина обезбеђује 3D реконструкцију, не само једног сегмента коронарне артерије, већ целог коронарног стабла.

# 5.

## 5. АНАЛИТИЧКО ОДРЕЂИВАЊЕ ФРАКЦИОНЕ РЕЗЕРВЕ ПРОТОКА (FFR)

### 5.1. Уводне напомене

Основни задатак ове дисертације је да се на бази моделирања струјања крви у људским коронарним артеријама изврши одређивање фракционе резерве протока (FFR) као једног од параметара који се најчешће користи за процену физиолошког значаја коронарних стеноза, а тиме и за процену потребе за реваскуларизацијом путем хируршке или перкутане коронарне интервенције. У ту сврху искоришћене су две методе које репрезентују, са једне стране веома софистицирано одређивање FFR у условима примене CFD технике уз коришћење коронарне ангиографије (које је временски прилично захтевно и ангажује значајне рачунарске ресурсе), и, са друге стране, аналитички модел који омогућава релативно брзо добијање решења коришћењем поједностављених математичких израза базираних на принципима динамике флуида, односно на израчунавању пада притиска који настаје услед присуства стенозе.

Крајњи циљ је био да се резултати добијени применом две наведене методе верификују њиховим поређењем са одговарајућим експерименталним подацима добијеним применом стандардне инвазивне процедуре. Посебно је било од интереса установити колико ефикасна аналитичка метода може бити поуздана у процени функционалног значаја стеноза у коронарним артеријама.

### 5.2. Аналитичко одређивање FFR

Одређивање FFR базирано на ангиографији и CFD техници свакако представља велики напредак у настојањима да се процена значаја коронарних стеноза врши коришћењем неинвазивног приступа овом проблему. Као што је већ речено, оваква процедура је и ресурсно и временски веома захтевна (за једну анализу је потребно и до неколико сати), због чега се још увек нису створили услови за њену широку примену у клиничкој пракси (Nørgaard et al., 2017). То је и основни разлог да се и даље обављају истраживања у циљу изналажења једноставнијих, ефикаснијих алтернативних решења која би пружала задовољавајућу дијагностичку тачност.

У том правцу користе се CFD симулације нижег реда (1D или 2D) уз претпоставку да је струјање стационарно (Ko et al., 2017; Zhang et al., 2018), као и модел заснован на

машинском учењу (Tesche et al., 2018). И поред тога, поуздана аналитичка метода чијим коришћењем би се избегле рачунарски веома захтевне CFD симулације допринела би ефикаснијем, клинички прихватљивијем одређивању FFR, а, сходно томе, убрзала би процену функционалне тежине коронарне стенозе и предузимање одговарајућег лечења. У одељку који се односио на преглед досадашњих истраживања у овој области представљено је неколико аналитичких метода.

У овој дисертацији је учињен приступ заснован на закону о одржању енергије који разматра разне врсте губитака струјне енергије, односно разне врсте губитка притиска који настају услед присуства стенозе. Међутим, имајући у виду да су новија истраживања (Gould, 2009) показала да класичан, упрошћен приступ одређивању пада притиска у случају локалног отпора не описује на најбољи начин струјне феномене у коронарној артерији са стенозом (као локалним отпором), овом приликом се, наслањајући се на истраживања која су вршили Нуо и сарадници (Нуо et al., 2012) и Zhang и сарадници (Zhang et al., 2021) приступило комплекснијем разматрању овог проблема. Пре свега, ово се односи на разматрање развоја струјне слике дуж саме стенозе што има знатан утицај на одређивање губитака струјне енергије, односно одговарајућег пада притиска. Овај приступ истовремено значи формирање таквог аналитичког модела који омогућава израчунавање FFR без коришћења емпиријских параметара. Све улазне величине односе се само на геометрију артерије са стенозом и реолошке карактеристике флуида (крви).

Фракциона резерва протока (FFR) је рачуната према изразу (4.9):

$$FFR = \frac{P_a - \Delta P}{P_a} \quad (5.1)$$

где је  $P_a$  аортни притисак, а  $\Delta P$  укупан пад притиска у коронарној артерији од аорте до излаза из стенозе.

Укупан пад притиска у делу артерије са стенозом износи:

$$\Delta P = \Delta P_{conv} + \Delta P_{contr} + \Delta P_{diff} + \Delta P_{exp} \quad (5.2)$$

где је  $\Delta P_{conv}$  пад притиска услед конвекције,  $\Delta P_{contr}$  пад притиска услед контракције (сужења) на улазу у стенозу,  $\Delta P_{diff}$  пад притиска који се троши на савладавање отпора услед трења и на убрзавање флуида,  $\Delta P_{exp}$  пад притиска услед наглог проширења попречног пресека иза стенозе.

### 5.2.1. Пад притиска услед конвекције

Пад притиска услед конвекције износи (Хајдин, 2021):

$$\Delta P_{conv} = \frac{\rho}{2} (V_{out}^2 - V_{in}^2) = \frac{\rho Q^2}{2} \left( \frac{1}{A_{out}^2} - \frac{1}{A_{in}^2} \right) \quad (5.3)$$

где је  $\rho$  густина флуида (крви),  $V$  брзина струјања крви,  $Q$  проток крви током стања хиперемije, док величине  $A_{in}$  и  $A_{out}$  представљају попречне пресеке на улазу и излазу области са стенозом.

### 5.2.2. Пад притиска услед контракције

У случају када је струјање испред стенозе униформно (ово се јавља када је стеноза лоцирана близу аорте па нема простора да се успостави потпуно развијено струјање) пад притиска услед наглог сужења коронарне артерије може да се израчуна према следећем обрасцу (Miller, 1990):

$$\Delta P_{contr} = \frac{\rho Q^2}{2} \frac{1}{2} \left( \frac{1}{A_{sten}^{8/3}} - \frac{1}{A_{prox} A_{sten}^{5/3}} \right)^{3/4} \quad (5.4)$$

где су  $A_{sten}$  и  $A_{prox}$  попречни пресек стенозе и проксимално од стенозе, респективно.

Уколико је, пак, дужина проксимално у односу на стенозу довољна да се успостави потпуно развијено струјање (са параболичним профилем брзине), одговарајући пад притиска се може израчунати према обрасцу (Sisavath et al., 2002):

$$\Delta P_{contr} = \frac{\rho Q^2}{2} \frac{6}{\pi} \left( \frac{(1/R_{sten}^4) - (1/R_{sten}^2 R_{prox}^2)}{Re_{sten}} \right) \quad (5.5)$$

где је  $R_{sten}$  најмањи полупречник стенозе,  $R_{prox}$  полупречник коронарне артерије проксимално од стенозе, док је  $Re_{sten} = 2\rho Q/\mu R_{sten}$  одговарајући Рејнолдсов број на улазу у стенозу.

### 5.2.3. Пад притиска услед дифузије

Пад притиска услед дифузије настаје као последица трења, али се њему може приписати и губитак енергије (притиска) који се јавља због убрзавања струјања кроз коронарну стенозу (Хајдин, 2021).

Може се претпоставити да је на улазу у стенозу брзина униформна (константна) по попречном пресеку, а да се затим под утицајем граничног слоја област униформне брзине постепено сужава према оси струјне цеви (слика 5.1), све док се на неком растојању низводно не постигне потпуно развијен (параболични) профил брзине. Уколико се уведе бездимензијски радијус  $\phi$  који одређује величину невискозног језгра, а који се смањује са повећањем аксијалне координате:

$$\phi = \frac{r}{R} = \frac{2r}{D} \quad (5.6)$$

где је  $r$  полупречник језгра са константном брзином, а  $D$  пречник стенозне артерије, онда је на улазу у посматрану област вредност бездимензијског коефицијента  $\phi = 1$ , између улаза и места где се постиже потпуно развијено струјање је  $0 < \phi < 1$ , а надаље низводно је  $\phi = 0$ .

Да би се добио израз за пад притиска услед дифузије поћи ће се од општег облика Навије-Стоксових једначина и једначине континуитета у поларном координатном систему:

$$\frac{\partial v_r}{\partial r} + \frac{v_r}{r} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_\theta}{\partial \theta} + \frac{\partial v_z}{\partial z} = 0 \quad (5.7)$$

$$\begin{aligned}
v_r \frac{\partial v_r}{\partial r} + \frac{v_\theta}{r} \frac{\partial v_r}{\partial \theta} + v_z \frac{\partial v_r}{\partial z} - \frac{v_\theta^2}{r} &= f_r - \frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial r} + v \left( \frac{\partial^2 v_r}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_r}{\partial r} - \frac{v_r}{r^2} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v_r}{\partial \theta^2} - \frac{2}{r^2} \frac{\partial v_\theta}{\partial \theta} + \frac{\partial^2 v_r}{\partial z^2} \right) \\
v_r \frac{\partial v_\theta}{\partial r} + \frac{v_\theta}{r} \frac{\partial v_\theta}{\partial \theta} + v_z \frac{\partial v_\theta}{\partial z} + \frac{v_r v_\theta}{r} &= f_\theta - \frac{1}{\rho r} \frac{\partial P}{\partial \theta} + v \left( \frac{\partial^2 v_\theta}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_\theta}{\partial r} - \frac{v_\theta}{r^2} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v_\theta}{\partial \theta^2} + \frac{2}{r^2} \frac{\partial v_r}{\partial \theta} + \frac{\partial^2 v_\theta}{\partial z^2} \right) \\
v_r \frac{\partial v_z}{\partial r} + \frac{v_\theta}{r} \frac{\partial v_z}{\partial \theta} + v_z \frac{\partial v_z}{\partial z} &= f_z - \frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial z} + v \left( \frac{\partial^2 v_z}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_z}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v_z}{\partial \theta^2} + \frac{\partial^2 v_r}{\partial z^2} \right)
\end{aligned} \tag{5.8}$$

У случају струјања кроз праве кружне цеви које се приближно може посматрати као осносиметрично ( $\partial/\partial\theta = 0$ ) може се узети да аксијална брзина не зависи од аксијалне координате ( $\partial v_z/\partial z = 0$ ), да не постоји брзина у правцу радијуса ( $v_r = 0$ ) и да се притисак мења само дуж струјања ( $P=P(z)$ ). Поред тога, спољашње силе, које су нижег реда величине, могу да се занемаре ( $f = 0$ ), па се претходне једначине (5.7) и (5.8) свде на следећи облик:

$$\frac{\partial v_r}{\partial r} + \frac{v_r}{r} + \frac{\partial v_z}{\partial z} = 0 \tag{5.9}$$

$$v_r \frac{\partial v_z}{\partial r} + v_z \frac{\partial v_z}{\partial z} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial z} + v \left( \frac{\partial^2 v_z}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_z}{\partial r} \right) \tag{5.10}$$

Очигледно је да после примене претходно наведених ограничења преостаје само трећа једначина система (5.8).

Одговарајући гранични услови гласе:

$$\begin{array}{lll}
\text{за } z=0, & v_z=v_0 & \text{за све вредности координате } r \\
\text{за } r=R, & v_z=0 & \text{за све вредности координате } z \\
\text{за } r=0, & \partial v_z/\partial r=0 & \text{за све вредности координате } z
\end{array} \tag{5.11}$$

Уколико се уведу бездимензијске величине коришћењем следећих смена (Fargie and Martin, 1971):

$$x = \frac{z v}{v_0 R^2}, \quad y = \frac{r}{R}, \quad u = \frac{v_z}{v_0}, \quad v = v_r \frac{R}{v}, \quad p = \frac{P}{\rho v_0^2} \tag{5.12}$$

једначине (5.9) и (5.10) могу да се напишу у бездимензијском облику:

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{1}{y} \frac{\partial}{\partial y} (yv) = 0 \tag{5.13}$$

$$u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} = -\frac{\partial p}{\partial y} + \frac{1}{y} \frac{\partial}{\partial y} \left( y \frac{\partial u}{\partial y} \right) \tag{5.14}$$

Гранични услови (5.11) сада добијају облик:

$$\begin{array}{lll}
\text{за } x=0, & u=1 & \text{за све вредности координате } y \\
\text{за } y=1, & u=0 & \text{за све вредности координате } x \\
\text{за } y=0, & \partial u/\partial y=0 & \text{за све вредности координате } x
\end{array} \tag{5.15}$$

Када се једначине (5.13) и (5.14) интеграле по попречном пресеку, узимајући у обзир граничне услове (5.11), добија се:

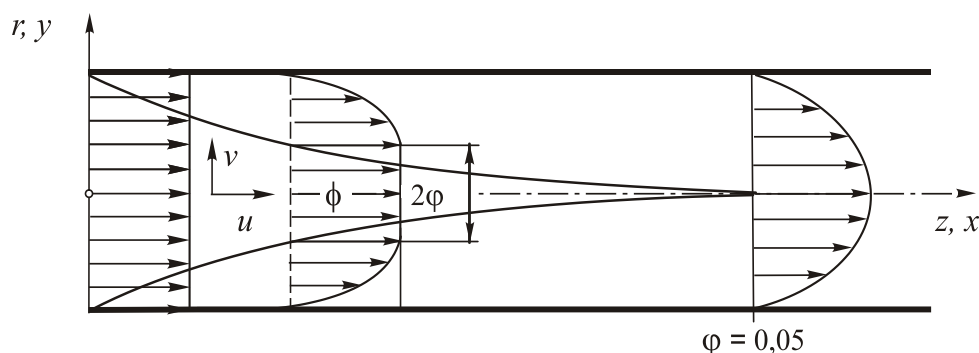
$$\int_0^1 yu \, dy = \frac{1}{2} \quad (5.16)$$

$$\frac{d}{dx} \int_0^1 yu^2 \, dy = -\frac{1}{2} \frac{dp}{dx} + \left( \frac{\partial u}{\partial y} \right)_{y=1} \quad (5.17)$$

Према слици 5.1 аксијална брзина има следећу расподелу:

$$\left. \begin{aligned} u &= \phi & (0 \leq y \leq \phi) \\ u &= \phi \left[ 1 - \left( \frac{y-\phi}{1-\phi} \right)^2 \right] & (\phi \leq y \leq 1) \end{aligned} \right\} \quad (5.18)$$

где  $\phi$  и  $\phi$  зависе само од координате  $x$ , при чему је, сходно граничним условима (5.15), за  $x = 0$ ,  $\phi = \phi = u = 1$ , где је  $\phi$  брзина невискозног језгра.



Слика 5.1. Шематски приказ основних параметара струјања

После замене једначине (5.18) у једначину (5.16) добија се израз за брзину невискозног језгра у функцији његовог бездимензијског радијуса  $\phi$ :

$$\phi = \frac{6}{3 + 2\phi + \phi^2} \quad (5.19)$$

док замена једначина (5.18) и (5.19) у једначину (5.17) доводи до следеће једнакости:

$$\frac{6}{5} \frac{d}{dx} \left[ \frac{5 + 6\phi + 4\phi^2}{(3 + 2\phi + \phi^2)^2} \right] = -\frac{1}{2} \frac{dp}{dx} - \frac{12}{(1-\phi)(3 + 2\phi + \phi^2)} \quad (5.20)$$

После диференцирања, једначина (5.20) гласи:

$$\frac{d\phi}{dx} = \frac{5(3 + 2\phi + \phi^2)^2}{1 + 4\phi + 9\phi^2 + 4\phi^3} \left[ \frac{1}{1-\phi} + \frac{dp}{dx} \frac{3 + 2\phi + \phi^2}{24} \right] \quad (5.21)$$



Од улаза у стенозу па све до постизања потпуно развијеног струјања (параболичног профила брзине) пад притиска има двоструку улогу – да савладава отпоре услед трења и да убрзава струјање. У посматраној области вредност бездимензијског радијуса  $\varphi$  невискозног језгра опада (од почетне вредности  $\varphi = 1$  до вредности  $\varphi = 0$ ), при чему се његово опадање стално успорава (слика 5.1). То значи да ће први извод  $dp/dx$  са порастом координате  $x$  да расте, и то од неке почетне негативне вредности до нуле. Ова, максимална вредност се постиже истовремено са постизањем потпуно развијеног струјања.

Према томе, из једначине (5.21) за  $dp/dx = 0$  следи максимална вредност извода (градијента) притиска, што значи да све остале његове вредности у посматраној области мора да буду:

$$\frac{\partial p}{\partial x} \leq - \frac{24}{(1-\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)} \quad (5.22)$$

са граничном вредношћу за  $\varphi = 0$  која износи:

$$\left( \frac{dp}{dx} \right)_{\varphi=0} = -8 \quad (5.23)$$

Градијент притиска, који је дефинисан једначином (5.22), може да се нормализује у односу на вредност која је одређена једначином (5.23) тако да после тога једначина (5.22) постаје:

$$\lambda = \frac{dp}{dx} / \left( \frac{dp}{dx} \right)_{\varphi=0} \geq \frac{3}{(1-\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)} \quad (5.24)$$

одакле се закључује да када  $x \rightarrow 0$ ,  $\varphi \rightarrow 1$ , а  $\lambda \rightarrow \infty$ .

Пошто и притисак  $p$  и параметар  $\varphi$  зависе од координате  $x$ , да би се дошло до решења, неопходна је, уз релацију (5.21), још једна допунска релација. Та релација се може добити када се једначина (5.13) примени на зид ( $y = 1$ ) струјне цеви (коронарне артерије) где су брзине  $u = v = 0$ , после чега следи:

$$\frac{dp}{dx} = \left[ \frac{1}{y} \frac{\partial}{\partial y} \left( y \frac{\partial u}{\partial y} \right) \right]_{y=1} \quad (5.25)$$

Заменом једначина (5.18), (5.19) и (5.23) у једначину (5.25) добија се израз:

$$\lambda = \frac{3(2-\varphi)}{2(1-\varphi)^2(3+2\varphi+\varphi^2)} \quad (5.26)$$

Из једначине (5.26) може се закључити да она оквирно следи неједнакост (5.24), те да коректно испуњава услове да је  $\lambda = 1$  за  $\varphi = 0$ , а да  $\lambda \rightarrow \infty$ , за  $\varphi = 1$ .

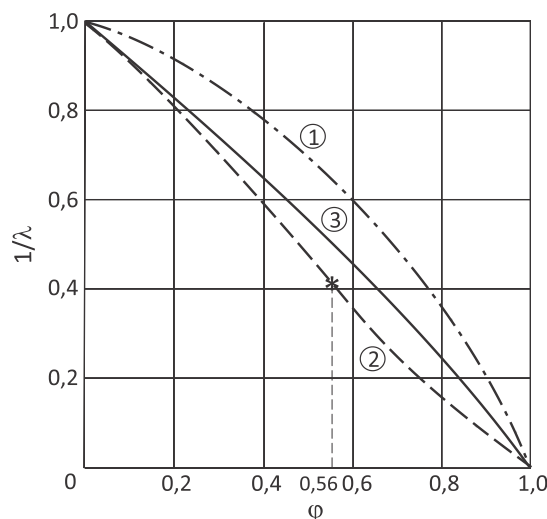
Међутим, као што се запажа на слици 5.2, зависност градијента притиска  $\lambda$  од бездимензијског радијуса  $\varphi$  дата једначином (5.21) је таква да постоји благи превој за вредност  $\varphi=0,56$ .

Да би се избегла бесконачна вредност нормализованог градијента притиска  $\lambda$  када је  $\varphi = 1$ , на слици 5.2 приказана је његова реципрочна вредност ( $1/\lambda$ ) у функцији бездимензијског радијуса  $\varphi$ . Пошто постојање превојне тачке није у складу са претходним закључком да градијент притиска мора монотонно да расте, Fargie и Martin (Fargie and Martin, 1971) предлажу сасвим блиску, али једноставнију квадратну (параболичну) зависност за градијент притиска  $\lambda$  у облику:

$$\lambda - \frac{1}{8} \frac{dp}{dx} = \frac{6}{(1-\varphi)(6+\varphi)} \quad (5.27)$$

која задовољава претходне граничне услове ( $\lambda \rightarrow \infty$  за  $\varphi = 1$  и  $\lambda = 1$  за  $\varphi = 0$ ), као и услов да је за  $\varphi = 0$ ,

$$\left[ \frac{d}{d\varphi} \left( \frac{1}{\lambda} \right) \right]_{\varphi=0} \leq -\frac{5}{6}$$



Слика 5.2. Нормализовани реципрочни градијент притиска  $1/\lambda$  у функцији бездимензијског радијуса  $\varphi$   
1 - гранична вредност; 2 - једначина (5.26); 3 - једначина (5.27)

Из једначина (5.21) и (5.27) може да се елиминира градијент притиска  $dp/dx$  па, узимајући у обзир прву смену из (5.12), следи:

$$\frac{x}{4} = \frac{z}{Re D} = \frac{1}{4} \int_{\varphi}^1 \frac{(1-\varphi)(6+\varphi)(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{5\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi \quad (5.28)$$

Из израза (5.28), уколико се стави да је  $z = L$  и разложи израз за  $Re$  број, добија се зависност дужине и бездимензијског радијуса  $\varphi$ :

$$\frac{\pi \mu L}{\rho Q} = \int_{\varphi}^1 \frac{(1-\varphi)(6+\varphi)(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{5\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi \quad (5.29)$$

Ако се стави да је  $L = L_{sten}$  онда је:

$$\frac{\pi\mu L_{sten}}{4\rho Q} = \frac{1}{4} \int_{\varphi}^1 \frac{(1-\varphi)(6+\varphi)(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{5\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi \quad (5.30)$$

па се, познавајући дужину  $L$ , проток  $Q$ , густину  $\rho$  и динамичку вискозност флуида  $\mu$ , из израза (5.30) може одредити вредност бездимензијског радијуса  $\varphi$ , која је потребна за израчунавање одговарајућег пада притиска.

Привидни коефицијент трења у функцији градијента притиска може се, узимајући у обзир једначину (5.27), као и прву и четврту смену из једначина (5.12), изразити на следећи начин:

$$f_x = \frac{-2D}{4\rho v_0^2} \frac{dP}{dz} = \frac{16\lambda}{Re} = \frac{96}{Re(1-\varphi)(6+\varphi)} \quad (5.31)$$

Одговарајући пад притиска може да се израчуна према изразу који предлаже Miller (Miller, 1990):

$$\Delta P = \rho \frac{v_0^2}{2} f_x Re x \quad (5.32)$$

После замене једначина (5.31) и (5.28) у једначину (5.32) добија се пад притиска услед дифузије:

$$\Delta P_{diff} = \rho \frac{v_0^2}{2} \frac{96}{5} \int_{\varphi}^1 \frac{(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi \quad (5.33)$$

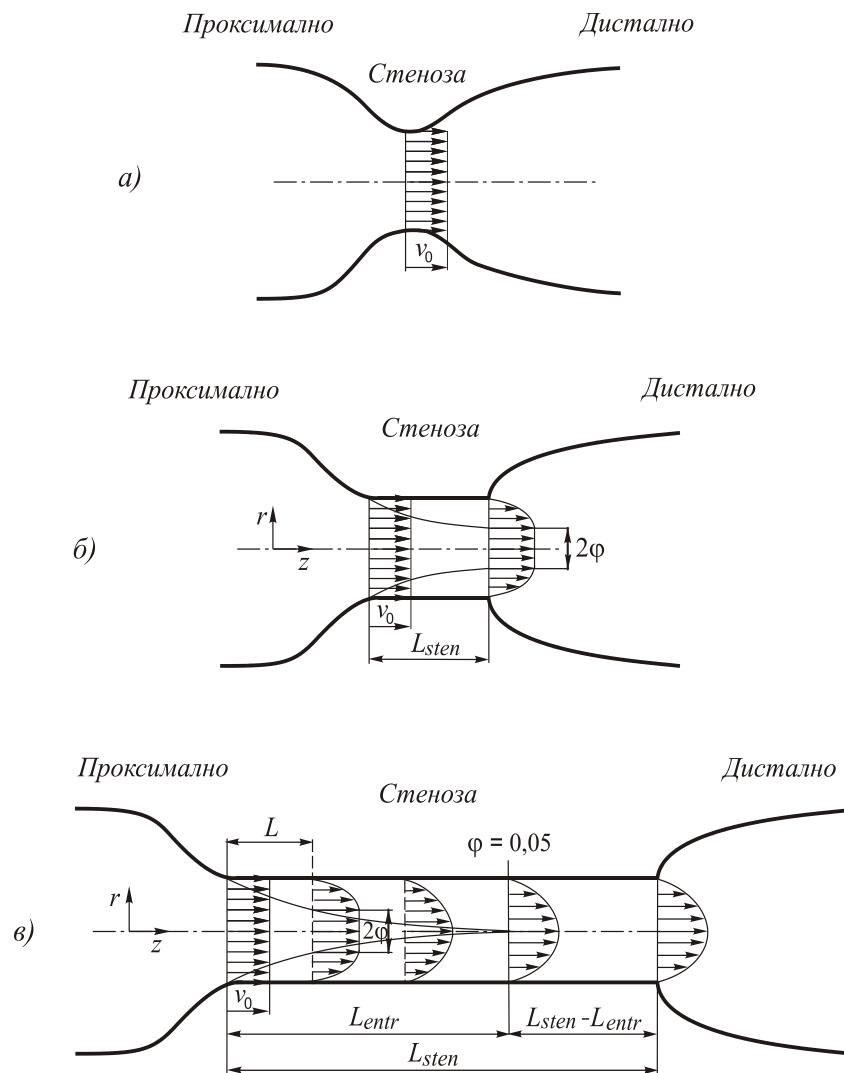
Израз (5.33) узима у обзир пад притиска услед убрзавања струјања које се дешава на улазној дужини  $L_{entr}$  (слика 5.3в).

У коронарној артерији могу да се формирају стенозе различитих дужина. На слици 5.3 приказани су типични случајеви стеноза: (а) танке стенозе (коју карактерише униформна брзина по попречном пресеку); (б) кратке стенозе (чија дужина није довољна да се постигне потпуно развијено струјање,  $\varphi \geq 0,05$ ), и (в) дуге стенозе (која омогућава да се постигне потпуно развијено струјање,  $\varphi < 0,05$ ).

Треба напоменути да је вредност бездимензијске координате од  $\varphi = 0,05$  овом приликом изабрана као нека довољно мала вредност. Наиме, пошто вредност  $\varphi$  са порастом аксијалне координате, односно са удаљавањем од улаза у коронарну стенозу, све спорије опада, из практичних разлога је било потребно дефинисати крај улазне дужине  $L_{entr}$  на којој се осећа утицај убрзавања струјања и да се после може сматрати да је профил брзине постао потпуно развијен.

Када је на целој дужини стенозе ( $L_{sten}$ )  $\varphi \geq 0,05$  (слика 5.3б) онда се одговарајући пад притиска рачуна према изразу (5.33):

$$\Delta P_{diff}^{\varphi \geq 0,05} = \frac{\rho Q^2}{2A_{sten}^2} \frac{96}{5} \int_{\varphi}^1 \frac{(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi \quad (5.34)$$



Слика 5.3. Шематски приказ (а) танке стенозе; (б) кратке стенозе, и (в) дуге стенозе

Међутим, када се на некој дужини од улаза у стенозу ( $L_{entr}$ ) постигне потпуно развијено струјање (узима се да је то на месту где је  $\varphi = 0,05$ ), које се надаље одвија до излаза из стенозе (слика 5.3в), онда се дужина стенозе дели на два дела: на улазну област дефинисану дужином  $L_{entr}$  ( $\varphi \geq 0,05$ ) и на област коју карактерише потпуно развијено струјање ( $\varphi < 0,05$ ) чија дужина износи  $L_{sten} - L_{entr}$ . Тада се улазна дужина  $L_{entr}$  рачуна коришћењем израза (5.30) тако што се стави да је  $L = L_{entr}$ , а да је доња граница интеграла  $\varphi = 0,05$ , па следи:

$$L_{entr} = \frac{\rho Q}{\pi \mu} \int_{0,05}^1 \frac{(1-\varphi)(6+\varphi)(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{5\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi \quad (5.35)$$

У овом случају паду притиска услед убрзавања (5.34) треба додати одговарајући пад притиска услед трења на делу стенозе са потпуно развијеним струјањем, а који се рачуна по Поасејевој формули (4.16). (При томе, за доњу границу интеграла ставља се вредност  $\varphi = 0,05$ , док дужина на којој се рачуна пад притиска према Поасејевој формули износи  $L_{sten} - L_{entr}$ ):

$$\Delta P_{diff}^{\varphi < 0,05} = \frac{\rho Q^2}{2A_{sten}^2} \frac{96}{5} \int_{0,05}^1 \frac{(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi + \int_0^{L_{sten}-L_{entr}} \frac{8\pi\mu Q}{A_{sten}^2} dx \quad (5.36)$$

Пошто се у изразу за фракциону резерву протока (FFR) појављује аортни притисак, за правилно одређивање FFR неопходно је да се поред пада притиска на стенози узме у обзир и пад притиска услед трења у здравом делу артерије проксимално од стенозе, до саме аорте. Овај део пада притиска се такође рачуна према Поасејевој формули (4.16), па укупан пад притиска услед дифузије који настаје у посматраном делу артерије са стенозом износи:

а) за случај  $\varphi \geq 0,05$ :

$$\Delta P_{diff}^{vess} = \frac{\rho Q^2}{2A_{sten}^2} \frac{96}{5} \int_{\varphi}^1 \frac{(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi + \int_0^{L_{vess}-L_{sten}} \frac{8\pi\mu Q}{A_{in}^2} dx \quad (5.37)$$

б) за случај  $\varphi < 0,05$ :

$$\Delta P_{diff}^{vess} = \frac{\rho Q^2}{2A_{sten}^2} \frac{96}{5} \int_{0,05}^1 \frac{(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi + \int_0^{L_{vess}-L_{entr}} \frac{8\pi\mu Q}{A_{in}^2} dx \quad (5.38)$$

У претходним изразима  $L_{vess}$  представља дужину крвног суда (коронарне артерије) од његовог излаза из аорте до излаза из стенозе.

#### 5.2.4. Пад притиска услед експанзије

Пад притиска услед нагле експанзије, који је узрокован наглим проширењем попречног пресека коронарне артерије иза стенозе је значајан те се ни у ком случају не може занемарити. Према облику профила брзине на излазу из стенозе разликује се неколико случајева.

Када је брзина на излазу из стенозе по попречном пресеку униформна (слика 5.3а) пад притиска услед нагле експанзије се рачуна према Борда-Карноовој формули (Вороњец и Обрадовић, 1979):

$$\Delta P_{exp}^{unif} = \frac{\rho Q^2}{2} \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right)^2 \quad (5.39)$$

У случају параболоидног профила брзине (слика 5.3в), за израчунавање пада притиска услед нагле експанзије, Oliveira и Pinho (Oliveira & Pinho, 1997) предлажу следећу формулу:

$$\Delta P_{exp}^{par} = \rho Q^2 \left[ \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right) \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{3} \frac{1}{A_{dist}} \right) \right] \quad (5.40)$$

Када је профил брзине недовољно развијен (туп профил, енг. *blunt profile*) на излазу из стенозе (слика 5.3б), пад притиска услед нагле експанзије може да се добије интерполацијом, па следи:

$$\Delta P_{exp}^{blunt} = \Delta P_{exp}^{unif} + \left( \Delta P_{exp}^{parab} - \Delta P_{exp}^{unif} \right) (1-\varphi)^2 \quad (5.41)$$

односно, узимајући у обзир изразе (5.39) и (5.40) који важе за ова два профила брзина,

$$\Delta P_{exp}^{blunt} = \frac{\rho Q^2}{2} \left\{ \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right)^2 + \left[ 2 \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right) \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{3 A_{dist}} \right) - \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right)^2 \right] (1-\varphi)^2 \right\} \quad (5.42)$$

### 5.2.5. Укупан пад притиска на стенози

На основу претходног разматрања различитих видова губитака енергије, односно падова притисака, може се одредити укупан пад притиска на самој стенози (Milovanovic et al., 2023).

У случају да је на целој дужини стенозе  $\varphi \geq 0,05$  (слика 5.3б), пад притиска на стенози се добија као збир одговарајућих падова притисака услед дифузије (5.34) и експанзије (5.42), односно:

$$\Delta P_{sten}^{\varphi \geq 0,05} = \frac{\rho Q^2}{2 A_{sten}^2} \frac{96}{5} \int_{\varphi}^1 \frac{(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi + \frac{\rho Q^2}{2} \left\{ \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right)^2 + \left[ 2 \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right) \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{3 A_{dist}} \right) - \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right)^2 \right] (1-\varphi)^2 \right\} \quad (5.43)$$

У другом случају, када се на некој локацији дуж стенозе постиже потпуно развијено ламинарно струјање (параболични профил брзине), односно када бездимензијски параметар постане  $\varphi < 0,05$ , онда се решавању проблема приступа тако што се узима да се дужина стенозе састоји од улазне дужине ( $L_{entr}$ ) и дужине са потпуно развијеним струјањем ( $L_{vess} - L_{entr}$ ). Тада се укупан пад притиска на стенози рачуна као збир одговарајућих падова притиска услед дифузије и експанзије који су дефинисани изразима (5.36) и (5.40), респективно, па следи:

$$\Delta P_{diff}^{\varphi < 0,05} = \frac{\rho Q^2}{2 A_{sten}^2} \frac{96}{5} \int_{0,05}^1 \frac{(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi + \int_0^{L_{sten}-L_{entr}} \frac{8\pi\mu Q}{A_{sten}^2} dx + \rho Q^2 \left[ \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right) \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{3 A_{dist}} \right) \right] \quad (5.44)$$

### 5.2.6. Укупан пад притиска у коронарној артерији са стенозом

Пошто се одређивање фракционе резерве протока (FFR) врши на основу познатог аортног притиска, неопходно је познавати укупан пад притиска у посматраном делу артерије са стенозом, почевши од саме аорте.

Укупни пад притиска се одређује коришћењем израза (5.2):

$$\Delta P = \Delta P_{conv} + \Delta P_{contr} + \Delta P_{diff} + \Delta P_{exp} \quad (5.45)$$

Као што је већ раније напоменуто, пад притиска услед контракције попречног пресека на улазу у стенозу зависно од улазне геометрије може бити од мањег или већег утицаја. И овде се, као и приликом одређивања пада притиска на самој стенози, разликују два случаја.

Уколико је на целој дужини стенозе вредност бездимензијске радијалне координате  $\varphi \geq 0,05$  (слика 5.36), што је најчешћи случај који се појављује у коронарним артеријама, онда се укупан пад притиска, рачуна као збир одговарајућих падова притиска услед конвекције (5.3), контракције (5.5), дифузије (5.34) и експанзије (5.42), па према изразу (5.2) следи:

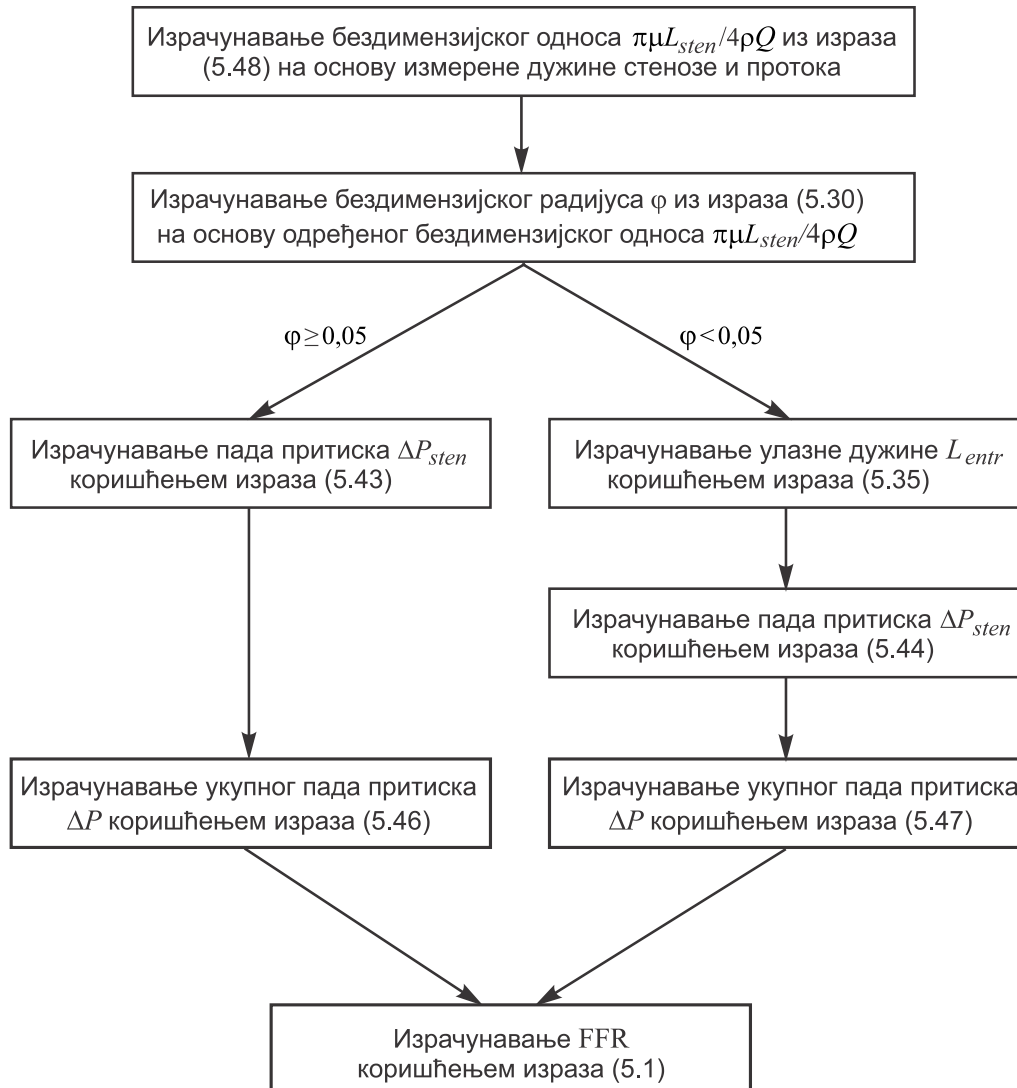
$$\begin{aligned} \Delta P_{\varphi \geq 0,05} = & \frac{\rho Q^2}{2} \left( \frac{1}{A_{out}^2} - \frac{1}{A_{in}^2} \right) + \frac{\rho Q^2}{2} \frac{6}{\pi} \left( \frac{1/R_{sten}^4}{Re_{sten}} - \frac{1/R_{sten}^2 R_{prox}^2}{Re_{sten}} \right) + \\ & + \rho \frac{Q^2}{2A_{sten}^2} \frac{96}{5} \int_{\varphi}^1 \frac{(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi + \\ & + \int_0^{L_{vess}-L_{sten}} \frac{8\pi\mu Q}{A_{in}^2} dx + \frac{\rho Q^2}{2} \left\{ \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right)^2 + \left[ 2 \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right) \cdot \right. \right. \\ & \cdot \left. \left. \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{3 A_{dist}} \right) - \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right)^2 \right] (1-\varphi)^2 \right\} \end{aligned} \quad (5.46)$$

У случају када се на некој локацији дуж стенозе постиже параболични профил брзине ( $\varphi < 0,05$ ), онда се укупан пад притиска у коронарној артерији са стенозом рачуна као збир одговарајућих падова притиска који настају услед конвекције, контракције, дифузије и експанзије, а који су дефинисани изразима (5.3), (5.5), (5.36) и (5.40), респективно, па следи:

$$\begin{aligned} \Delta P_{\varphi < 0,05} = & \frac{\rho Q^2}{2} \left( \frac{1}{A_{out}^2} - \frac{1}{A_{in}^2} \right) + \frac{\rho Q^2}{2} \frac{6}{\pi} \left( \frac{1/R_{sten}^4}{Re_{sten}} - \frac{1/R_{sten}^2 R_{prox}^2}{Re_{sten}} \right) \\ & + \rho \frac{Q^2}{2A_{sten}^2} \frac{96}{5} \int_{0,05}^1 \frac{(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi + \\ & + \int_0^{L_{vess}-L_{entr}} \frac{8\pi\mu Q}{A_{in}^2} dx + \rho Q^2 \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{A_{dist}} \right) \left( \frac{1}{A_{sten}} - \frac{1}{3 A_{dist}} \right) \end{aligned} \quad (5.47)$$

### 5.2.7. Поступак одређивања FFR аналитичком методом

Алгоритам одређивања пада притиска у коронарној артерији услед присуства стенозе, потребан за израчунавање фракционе резерве протока (FFR) коришћењем представљене аналитичке методе, приказан је на слици 5.4.



Слика 5.4. Алгоритам одређивања фракционе резерве протока (FFR) у коронарној артерији са стенозом

На почетку прорачуна, на основу познате дужине стенозе и протока крви кроз посматрану коронарну артерију, уз прихватање података да густина крви износи  $\rho = 1050 \text{ kg/m}^3$ , а њена динамичка вискозност  $\mu = 0,00365 \text{ Pas}$ , израчунава се бездимензијска величина:

$$\frac{\pi\mu L_{sten}}{\rho Q} \quad (5.48)$$

После тога се, помоћу израза (5.30) израчунава бездимензијски радијус  $\phi$  на којем брзина још увек задржава униформност (радијус такозваног *невискозног језгра*).



У случају да је добијена вредност  $\varphi \geq 0,05$  (слика 5.3б) онда се закључује да се улазна дужина  $L_{entr}$  простире дуж целе стенозе. Тада се пад притиска на стенози израчунава коришћењем израза (5.43) док се укупан пад притиска потребан за одређивање FFR израчунава коришћењем израза (5.46), при чему је за аортни притисак узета вредност од 100 mm Hg.

У случају да је добијена вредност  $\varphi < 0,05$  (слика 5.3в), најпре је потребно из израза (5.35) израчунати улазну дужину  $L_{entr}$ :

$$L_{entr} = \frac{\rho Q}{\pi \mu} \int_{0,05}^1 \frac{(1-\varphi)(6+\varphi)(1+4\varphi+9\varphi^2+4\varphi^3)}{5\varphi(3+2\varphi)(3+2\varphi+\varphi^2)^2} d\varphi \quad (5.49)$$

После израчунавања дужине  $L_{entr}$  приступа се одређивању пада притиска на стенози применом израза (5.44) а затим се, у циљу израчунавања укупног пада притиска примењује израз (5.47).

На крају, на основу израза (5.1) одређује се фракциона резерва протока (FFR) за посматрану стенозу:

$$FFR_a = \frac{P_a - \Delta P}{P_a} \quad (5.50)$$

Треба напоменути да је целокупна процедура заснована на геометрији одговарајуће коронарне артерије са стенозом која се добија генерисањем њеног тродимензијског модела на основу расположивих ангиографских снимака. Поступак обраде медицинских снимака детаљно је изложен у следећем поглављу.



## 6. НУМЕРИЧКО ОДРЕЂИВАЊЕ ФРАКЦИОНЕ РЕЗЕРВЕ ПРОТОКА

### 6.1. Уводне напомене

У циљу свеобухватнијег приступа и додатне провере развијеног алгоритма за аналитичко одређивање фракционе резерве протока (FFR), представљеног у претходном поглављу, у овој дисертацији су добијени резултати поређени, како са клиничким подацима добијеним инвазивном методом, тако и са резултатима који су добијени применом нумеричких симулација.

Рачунарска динамика флуида (CFD) је са интензивним технолошким развојем постала моћан ресурс, не само у техничким, већ и у медицинским истраживањима. Коришћење CFD све више постаје део дијагностичког процеса када се ради о струјању флуида (превасходно крви и ваздуха) у људском организму, па сходно томе, ова техника се може употребити и приликом процене функционалног значаја коронарних стеноза путем одређивања FFR.

За одређивање FFR по методологији заснованој на CFD неопходно је познавати расподелу протока и притиска у одговарајућој коронарној артерији са стенозом. Читава процедура садржи три глобална корака:

- 1) генерисање анатомског модела коронарне артерије са стенозом коришћењем снимака начињених компјутерском томографијом (СТА),
- 2) постављање адекватних граничних услова,
- 3) примена одговарајуће нумеричке методе за одређивање поља брзине и поља притиска базирајући се на основне законе динамике флуида (закон о одржању енергије и закон о одржању масе).

### 6.2. Формирање геометријског модела коронарне артерије са стенозом

Процес формирања 3D модела коронарне артерије која садржи стенозу, а који је заснован на компјутерској обради расположивих 2D ангиографских снимака, састоји се од неколико фаза (Савелић, 2016):

- аквизиција СТ снимака
- сегментација СТ снимака и детектовање контуре

- генерисање 3D модела
- обрада 3D модела
- креирање завршне мреже коначних елемената
- задавање граничних услова

За добијање 2D СТ снимака коришћен је скенер марке Siemens SOMATOM Dual Source 256, чија димензија пиксела износи 0,33 mm а дебљина слоја 0,3 mm. У циљу постизања оптималног облика 3D модела ангажовано је неколико софтверских пакета.

Најпре је потребно да се применом одговарајућег софтвера (у овом случају *Materialise Mimics 10.01*) изврши сегментација СТ снимака и формирање 3D модела коронарне артерије.

Након тога, неопходно је да се прелиминарно формиран 3D анатомски модел путем адекватног програма (овом приликом применом софтвера *Geomagic Studio 10*) трансформише и изврши његова дорада у циљу што боље припреме за касније формирање мреже коначних елемената (КЕ).

Следећа фаза у припреми добијеног 3D модела за нумеричку симулацију струјања представља генерисање мреже КЕ што је учињено применом софтвера *FEMAP 10*.

На крају се врши подешавање претходно формиране мреже КЕ програмом *FEM\_PAK*.

### **6.2.1. Генерисање 3D модела коришћењем програмског пакета *Materialise Mimics 10.01***

Након аквизиције 2D снимака учињених компјутерском томографијом приступило се њиховој сегментацији у циљу добијања, најпре контура коронарне артерије, а затим и генерисања одговарајућег 3D модела. У ту сврху коришћен је програмски пакет *MIMICS (Materialises Interactive Medical Image Control System)*, верзија 10.01.

*MIMICS* представља интерактивни алат за визуализацију и сегментацију СТ (али и других, као што су MRI, microCT, X-ray, Ultrasound или Confocal Microscopy) медицинских снимака у циљу 3D приказивања одговарајућег објеката. Развијен је од стране белгијске компаније *Materialises* која је специјализована за развој софтвера и технологија за медицинску, стоматолошку и индустрију адитивне производње. Овај софтвер може да обрађује било који број 2D снимака, уколико то дозвољавају перформансе коришћеног рачунара.

*MIMICS* укључује неколико функција визуализације као што су побољшање контраста, померање, зумирање и ротацију формираних 3D слика, као и одговарајућа мерења од тачке до тачке, како на 2D пресецима, тако и на реконструисаном 3D моделу.

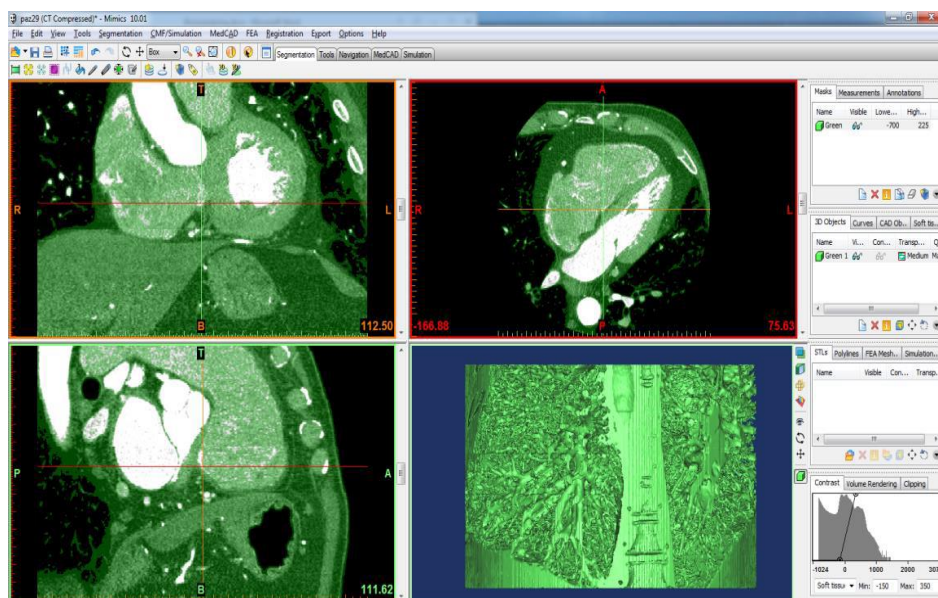
Поступак формирања 3D модела одвија се у неколико фаза:

- читавање СТ снимака
- подешавање контраста на читаним снимцима
- сегментација снимака
- генерисање 3D модела
- експортовање добијеног 3D модела у стандардни *STL* формат

Креирање иницијалног анатомског модела применом софтвера *MIMICS* започиње учитавањем СТ снимака (слика) у DICOM (*Digital Imaging and COmmunications in Medicine*) формату (који представља међународни стандард за медицинске слике) са резолуцијом 512×512 пиксела. При овој треба водити рачуна да се оријентација снимака прилагоди координатном систему *MIMICS* софтвера.

Могућност подешавања контраста учитаних снимака умногоме помаже да се истакну делови од интереса за реконструкцију 3D модела. Програмска опција *Thresholding* омогућава да се изврши сегментација слика у циљу разграничења различитих анатомских делова и издвајања оних који су од интереса за даљу обраду. Затим се коришћењем опције *Calculate 3D*, формира привремени изглед 3D модела одговарајућег дела коронарне артерије. Последњи корак током рада са *MIMICS* софтвером представља експортовање добијеног 3D модела у стандардни *STL* формат.

На слици 6.1 приказана је илустрација једног 3D модела добијеног применом софтверског пакета *MIMICS*.



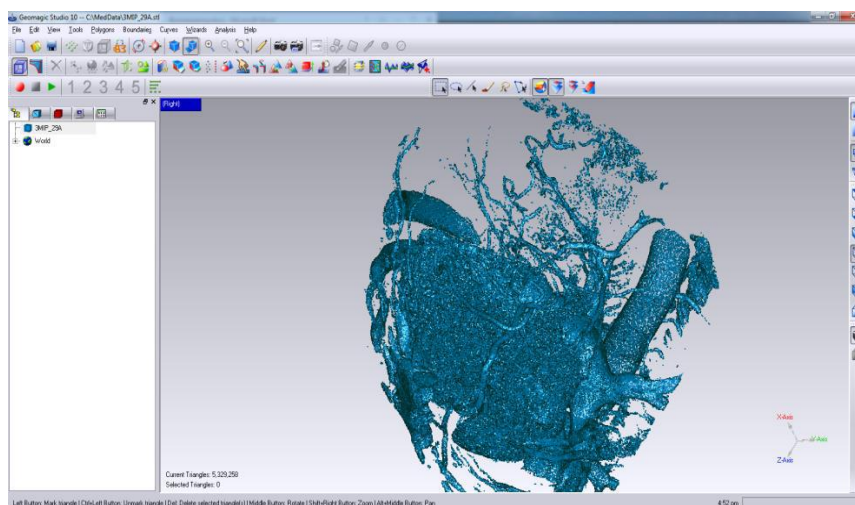
Слика 6.1. Илустрација 3D модела добијеног применом софтвера *MIMICS*

### 6.2.2. Обрада формираног 3D модела применом програма *Geomagic Studio 10*

Као што је претходно напоменуто, 3D модел добијен коришћењем софтверског пакета *MIMICS* садржи, поред предметне коронарне артерије са стенозом, и све друге детаље које садрже и изворни 2D снимци, па је неопходна његова даља обрада. Поред тога, потребно је извршити и оптимизацију добијене површинске троугаоне мреже која није погодна за нумеричку симулацију како због постојања преклапања, тако и због изобличености многих елемената. У том циљу извршено је експортовање добијеног фајла у *ASCII STL (stereolithography)* формат.

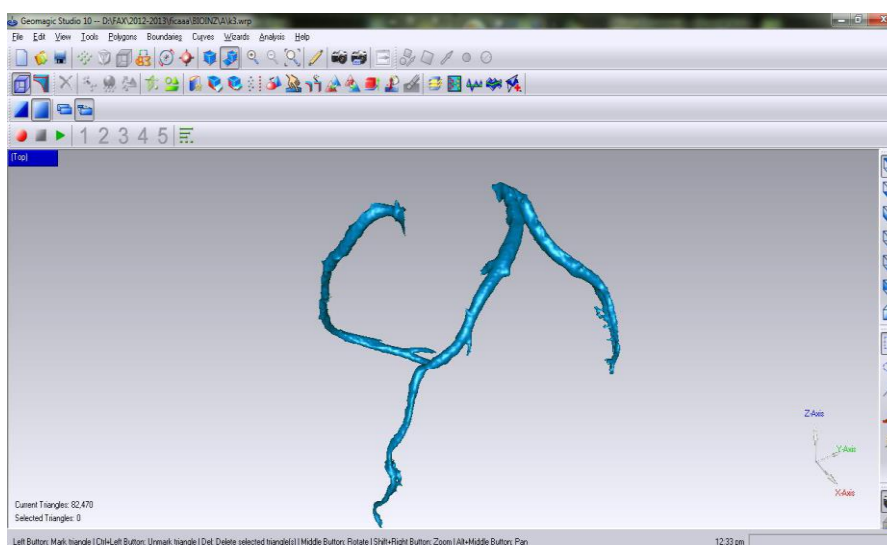
Из поменутих разлога за даљу трансформацију и неопходну дораду формираног 3D анатомског модела у циљу добијања параметарског модела, примењен је програмски пакет *Geomagic Studio 10*. Овај инжењерски алат намењен компјутерски подржаном дизајнирању развила је компанија *Geomagic* из Северне Каролине (САД).

Поступак даље обраде 3D објекта започиње учитавањем модела у *STL* формату (добијеног применом софтвера *MIMICS*). Илустрација једног учитаног 3D модела и одговарајуће радно окружење софтвера *Geomagic Studio 10* приказана је на слици 6.2.



Слика 6.2. Приказ учитаног 3D модела у *STL* формату и радно окружење софтвера *Geomagic Studio*

*Geomagic Studio 10* је софтверски пакет који служи за реконструкцију дигитализованих 3D објеката. Овај софтвер омогућава вршење неопходних корекција на расположивом 3D моделу, односно отклањање сувишних и непотребних садржаја (коришћењем опција за одсецање, брисање, селекцију или додавање) како би се издвојила одговарајућа коронарна артерија и добио изворни *CAD* модел са мрежом која је погодна за каснију нумеричку симулацију струјања. Наиме, пошто претходно добијена мрежа садржи велики број троуглова који су оштри или се секу неопходно је одговарајуће уређивање како би се избегле нагле промене и остварио њен континуитет. Применом софтвера *Geomagic Studio* добија се 3D модел чија је илустрација (за леву коронарну артерију) приказана на слици 6.3.



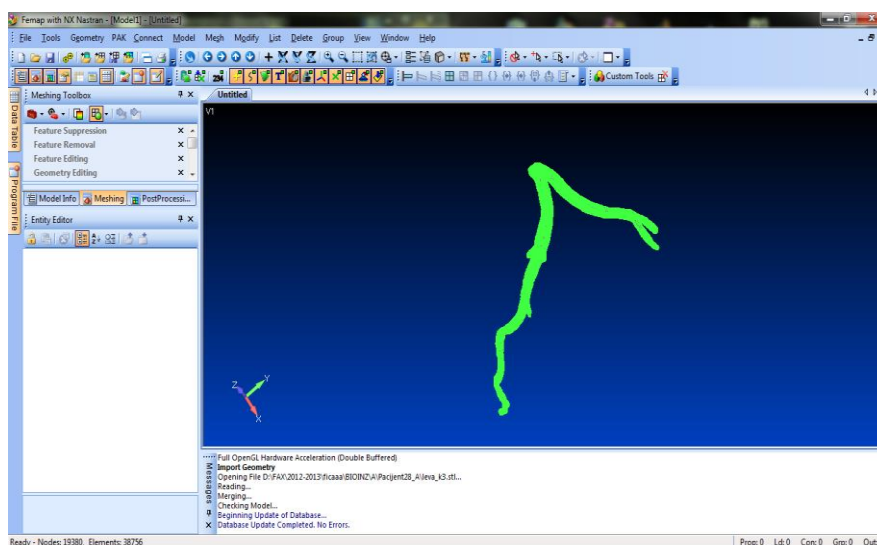
Слика 6.3. Приказ 3D модела леве коронарне артерије током примене софтвера *Geomagic Studio*

Између осталог, примењени софтвер *Geomagic Studio 10* има и могућност промене величине објекта, као и његово репозиционирање, чиме се убрзава процес генерисања површине. Због каснијег дефинисања граничних услова на улазним и излазним граничним површинама мора се обезбедити да троуглови леже у равни.

### 6.2.3. Формирање мреже коначних елемената применом програма *FEMAPv10*

Након потпуне реконструкције анатомске површине коронарне артерије било је потребно да се генерише мрежа коначних елемената, за шта је послужио софтверски пакет за инжењерске анализе *FEMAP (Finite Element Modelling and Post-Processing)* развијен од стране америчке компаније *Siemens PLM Software*. У циљу генерисања мреже коначних елемената претходно добијен 3D модел у *STL* формату је експортиран из софтвера *Geomagic Studio*.

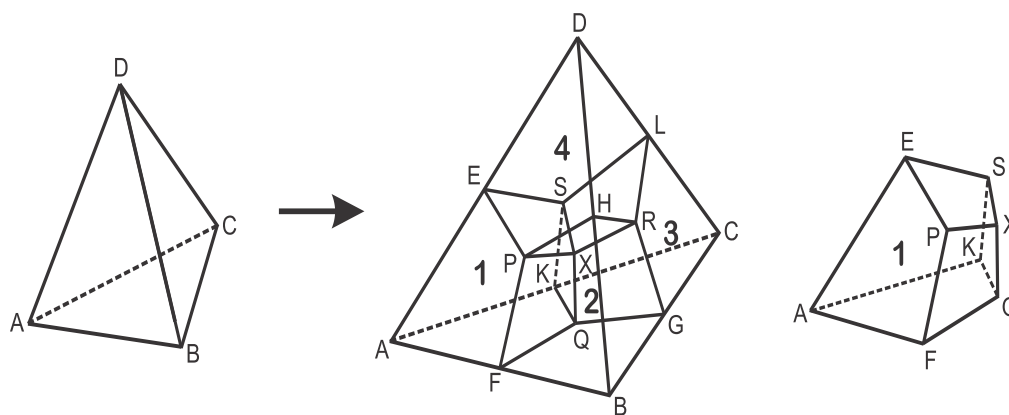
Коришћењем одговарајућих команди овог софтвера извршава се низ корака, почев од самог учитавања 3D модела у *STL* формату, затим, испитивања квалитета учитане мреже троуглова и, сходно потреби, корекције/брисања неадекватних (оштрих) троуглова, и на крају - испуњавања мреже коначним елементима облика тетраедра који садрже четири чвора. *FEMAP* софтвер има могућност да након генерисања мреже коначних елемената провери њен квалитет. Илустрација облика завршне геометрије (за леву коронарну артерију) у софтверу *FEMAP* приказан је на слици 6.4.



Слика 6.4. Приказ завршне геометрије у *FEMAP*-у

### 6.2.4. Трансформација тетраедарске мреже коначних елемената у хексаедарску применом софтвера *FEM\_PAK*

Применом програма *FEMAP* креирају се тродимензијски коначни елементи облика тетраедра. Пошто су за каснију нумеричку симулацију струјања коришћени знатно погоднији и рачунарски ефикаснији коначни елементи у облику хексаедра, за даљу дораду 3D модела коронарне артерије, односно за претварање коначних елемената облика тетраедра у коначне елементе облика хексаедра искоришћен је софтвер *FEM\_PAK* развијен у Центру за биоинжењеринг на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу. Начин конвертовања је приказан на слици 6.5.



Слика 6.5. Конвертовање једног KE облика тетраедра у четири KE облика хексаедра

Конвертовање се врши тако што се на средини сваке ивице тетраедра и у тежишту сваке његове странице постављају додатни чворови. Спајањем новопостављених чворова, на начин представљен на слици 6.5, од сваког коначног елемента облика тетраедра формирају се четири елемента облика хексаедра који садрже по осам чворова.

Применом претходно наведених процедура коначно се генерише мрежа коначних елемената 3D модела посматране коронарне артерије, после чега се, уз претходно дефинисање граничних услова, извршава нумеричка симулација струјања применом солвера PAK-F развијеног на Факултету инжењерских наука (Којић и др., 2018).

### 6.3. Гранични услови и реолошке карактеристике флуида (крви)

Уобичајени гранични услови на улазу су вредности притиска или брзине (протока). На улазу се задаје параболични профил брзине (сходно претпоставци о ламинарном режиму струјања). Улазни притисак је узет из мерења специфичних за пацијенте, као и из просечних података популације (као средња вредност систолног и дијастолног брахијалног притиска), док се на излазном пресеку задаје константна вредност нултог притиска.

Брзина се може одредити на основу ангиографских снимака (Yu et al., 2019). На улазу у струјни домен узима се да је брзина нормална (управна) на улазни пресек. На излазу из струјног домена струјање се сматра потпуно развијеним, односно, узима се да је брзина константна дуж осе крвног суда (Razavi et al., 2022):

$$\frac{\partial v}{\partial x} = 0$$

На зиду артерије, сходно условима које важе за вискозан флуид, брзина струјања је једнака нули (*no-slip condition*). Поред тога, коронарна артерија се сматра непокретном, са крутим и непропустљивим зидом, што значи да не постоји деформација мреже којом се дискретизује струјни домен.

Приликом нумеричке симулације претпостављено је да се ради о нестишљивом, њутновском флуиду (крви) чија густина износи  $\rho = 1050 \text{ kg/m}^3$ , а динамичка вискозност  $\mu = 0,00365 \text{ Pas}$ .

#### 6.4. Нумеричка симулација струјања у коронарној артерији

Након генерисања рачунског домена и наметања одговарајућих граничних услова, применом PAK-F солвера заснованог на методи коначних елемената израчунаване су вредности притиска у изабраном струјном домену коронарне артерије са стенозом. Одређивање расподеле притиска која је неопходна за израчунавање фракционе резерве протока нумеричким путем ( $FFR_{num}$ ) врши се применом главних општих једначина динамике флуида које се односе на одржање импулса (Навије-Стоксове једначине) и одржање масе (једначина континуитета).

Пре него што се пређе на основе математичког модела који користи PAK-F солвер изложиће се шире математичке основе на којима се базира рачунарска динамика флуида (*Computational Fluid Dynamics – CFD*).

У општем случају нестационарног тродимензијског струјања стишљивог вискозног флуида ове једначине гласе (Вороњец и Обрадовић, 1979):

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \text{div}(\rho \vec{v}) = 0 \quad (6.1)$$

$$\frac{d\vec{v}}{dt} = \vec{f} - \frac{1}{\rho} \text{grad } p + \nu \Delta \vec{v} + \frac{\nu}{3} \text{grad } \text{div} \vec{v} \quad (6.2)$$

У развијеној форми у Декартовом координатном систему претходне једначине имају следећи облик:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(\rho u) + \frac{\partial}{\partial y}(\rho v) + \frac{\partial}{\partial z}(\rho w) = 0 \quad (6.3)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} + w \frac{\partial u}{\partial z} &= f_x - \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} + \nu \Delta u + \frac{\nu}{3} \frac{\partial}{\partial x}(\text{div} \vec{v}) \\ \frac{\partial v}{\partial t} + u \frac{\partial v}{\partial x} + v \frac{\partial v}{\partial y} + w \frac{\partial v}{\partial z} &= f_y - \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial y} + \nu \Delta v + \frac{\nu}{3} \frac{\partial}{\partial y}(\text{div} \vec{v}) \\ \frac{\partial w}{\partial t} + u \frac{\partial w}{\partial x} + v \frac{\partial w}{\partial y} + w \frac{\partial w}{\partial z} &= f_z - \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial z} + \nu \Delta w + \frac{\nu}{3} \frac{\partial}{\partial z}(\text{div} \vec{v}) \end{aligned} \quad (6.4)$$

где је  $\nu$  брзина струјања,  $p$  притисак,  $\vec{f}$  спољашња сила (по јединици масе),  $\rho$  густина, а  $\nu$  коефицијент кинематске вискозности флуида.

Пошто се крв може третирати као нестишљив флуид ( $\rho = \text{const}$ ) (Филиповић, 2012) претходно наведене једначине се свде на следеће облике:

$$\text{div} \vec{v} = 0 \quad (6.5)$$

$$\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + \vec{v} \cdot \text{div} \vec{v} = \vec{f} - \frac{1}{\rho} \text{grad } p + \nu \nabla^2 \vec{v} \quad (6.6)$$

односно, у развијеном облику:



$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial w}{\partial z} = 0 \quad (6.7)$$

$$\begin{aligned} \rho \left( \frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} + w \frac{\partial u}{\partial z} \right) &= \rho f_x - \frac{\partial p}{\partial x} + \mu \nabla^2 u \\ \rho \left( \frac{\partial v}{\partial t} + u \frac{\partial v}{\partial x} + v \frac{\partial v}{\partial y} + w \frac{\partial v}{\partial z} \right) &= \rho f_y - \frac{\partial p}{\partial y} + \mu \nabla^2 v \\ \rho \left( \frac{\partial w}{\partial t} + u \frac{\partial w}{\partial x} + v \frac{\partial w}{\partial y} + w \frac{\partial w}{\partial z} \right) &= \rho f_z - \frac{\partial p}{\partial z} + \mu \nabla^2 w \end{aligned} \quad (6.8)$$

Претходне једначине у циљу даље анализе могу да се изразе у различитим облицима (интегралном/диференцијалном, конзервативном/неконзервативном, итд.). За CFD анализу је често погодан конзервативни облик једначина који на левој страни садржи дивергенцију појединих физичких величина. Модификовани облик једначина (6.7) и (6.8) гласи:

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial w}{\partial z} = 0 \quad (6.9)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}(\rho u) + \frac{\partial}{\partial x}(\rho u^2 + p) + \frac{\partial}{\partial y}(\rho uv) + \frac{\partial}{\partial z}(\rho uw) &= \rho f_x + \frac{\partial \tau_{xx}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yx}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{zx}}{\partial z} \\ \frac{\partial}{\partial t}(\rho v) + \frac{\partial}{\partial x}(\rho uv) + \frac{\partial}{\partial y}(\rho v^2 + p) + \frac{\partial}{\partial z}(\rho vw) &= \rho f_y + \frac{\partial \tau_{xy}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yy}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{zy}}{\partial z} \\ \frac{\partial}{\partial t}(\rho w) + \frac{\partial}{\partial x}(\rho uw) + \frac{\partial}{\partial y}(\rho vw) + \frac{\partial}{\partial z}(\rho w^2 + p) &= \rho f_z + \frac{\partial \tau_{xz}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yz}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{zz}}{\partial z} \end{aligned} \quad (6.10)$$

где су компоненте тензора напона:

$$\begin{aligned} \tau_{xx} &= 2\mu \frac{\partial u}{\partial x}, & \tau_{yy} &= 2\mu \frac{\partial v}{\partial y}, & \tau_{zz} &= 2\mu \frac{\partial w}{\partial z} \\ \tau_{xy} &= \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x} \right), & \tau_{xz} &= \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial x} \right), & \tau_{yz} &= \frac{1}{2} \left( \frac{\partial v}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial y} \right) \\ \tau_{xy} &= \tau_{yx}, & \tau_{xz} &= \tau_{zx}, & \tau_{yz} &= \tau_{zy}. \end{aligned} \quad (6.11)$$

Једначине (6.9) и (6.10) могу да се напишу у следећем (конзервативном) матричном облику:

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial(E-E_v)}{\partial x} + \frac{\partial(F-F_v)}{\partial y} + \frac{\partial(G-G_v)}{\partial z} = H \quad (6.12)$$

где је  $Q$  вектор конзервативних променљивих:

$$Q = \begin{bmatrix} \rho \\ \rho u^2 \\ \rho v^2 \\ \rho w^2 \end{bmatrix} \quad (6.13)$$

док су  $E$ ,  $F$  и  $G$  конвективни вектори (мада поред конвективних чланова садрже и градијенте притиска) који се односе на невискозне флуksеве:

$$E = \begin{bmatrix} \rho u \\ \rho u^2 + p \\ \rho u v \\ \rho u w \end{bmatrix} \quad F = \begin{bmatrix} \rho v \\ \rho u v \\ \rho v^2 + p \\ \rho v w \end{bmatrix} \quad G = \begin{bmatrix} \rho w \\ \rho u w \\ \rho v w \\ \rho w^2 + p \end{bmatrix} \quad (6.14)$$

Вектори  $E_v$ ,  $F_v$  и  $G_v$  представљају дифузионе векторе, односно векторе вискозних флуksева:

$$E_v = \begin{bmatrix} 0 \\ \tau_{xx} \\ \tau_{xy} \\ \tau_{xz} \end{bmatrix} \quad F_v = \begin{bmatrix} 0 \\ \tau_{yx} \\ \tau_{yy} \\ \tau_{yz} \end{bmatrix} \quad G_v = \begin{bmatrix} 0 \\ \tau_{zx} \\ \tau_{zy} \\ \tau_{zz} \end{bmatrix} \quad (6.15)$$

док вектор  $H$  репрезентује спољашње силе:

$$H = \begin{bmatrix} 0 \\ \rho f_x \\ \rho f_y \\ \rho f_z \end{bmatrix} \quad (6.16)$$

Претходно наведена форма главних једначина динамике флуида се, по правилу, користи када се за њихово нумеричко интеграње користи метода коначних запремина (*Finite volume method, FVM*).

За решавање струјних проблема методом коначних елемената (енг. *Finite Element Method, FEM*), која је искоришћена у примењеном софтверском пакету РАК-F (Којић и др., 2018), погодно је да се систем диференцијалних једначина (6.7) и (6.8) напише применом индексне нотације (правила поновљених индекса). При томе, уколико се уместо ознака  $(x, y, z)$  за координате уведу нове ознаке  $(x_1, x_2, x_3)$  а уместо ознака за компоненте брзина  $(u, v, w)$  уведу нове ознаке  $(v_1, v_2, v_3)$ , ове једначине добијају следећи облик (Filipovic & Koјic, 2004):

$$\frac{\partial v_i}{\partial x_i} = 0 \quad (6.17)$$

$$\rho \left( \frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right) = f_i - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \frac{\partial^2 v_i}{\partial x_j \partial x_j} = 0 \quad i = 1, 2, 3 \quad (6.18)$$

или

$$v_{i,i} = v_{1,1} + v_{2,2} + v_{3,3} = 0 \quad (6.19)$$

$$\rho \left( \frac{\partial v_i}{\partial t} + v_{i,j} v_j \right) + p_{,i} - \mu v_{i,jj} - f_i^V = 0 \quad (6.20)$$

где је  $f_i^V = f_i/\rho$  спољашња сила по јединици запремине.

Када се једначине (6.20) помноже са интерполацијским функцијама за компоненте брзине у коначном елементу које су облика (Којић и др., 2010).

$$v_i = h_I V_i^I \quad I = 1, 2, \dots, N \quad (6.21)$$

(где су  $V_i^I$  компоненте брзине у чворовима коначног елемента,  $h_I$  интерполацијске функције, а  $N$  број чворова елемента) и изврши интеграљење по запремини коначног елемента, следи:

$$\begin{aligned} & \int_V \rho h_I \frac{\partial v_i}{\partial t} dV + \int_V \rho h_I (v_1 v_{i,1} + v_2 v_{i,2} + v_3 v_{i,3}) dV + \int_V \rho h_I p_{,i} dV - \\ & - \int_V \mu h_I v_{i,jj} dV - \int_V h_I f_i^V dV = 0 \end{aligned} \quad (6.22)$$

Применом Галеркиновог метода тежинских остатака (која се овде неће описивати) на трећи и четврти интеграл у једначини (6.22) добија се:

$$\int_V h_I p_{,i} dV = \int_S h_I p n_i dS - \int_V h_{I,i} p dV \quad (6.23)$$

$$\int_V \mu h_I v_{i,jj} dV = \int_S \mu h_I v_{i,j} n_j dS - \int_V \mu h_{I,j} v_{i,j} dV \quad (6.24)$$

где  $S$  представља површину која обухвата запремину  $V$  коначног елемента. Из техничких разлога, односно због нумеричког поступка, за интерполацију притиска се користе само угаони чворови, па се, сходно томе, интерполацијске функције за притисак разликују од оних за брзину, и гласе:

$$p = \hat{h}_I P_I \quad I = 1, 2, \dots, M \quad (6.25)$$

Када се једначине (6.21) и (6.23), (6.24) и (6.25) замене у једначину (6.22) добија се једначина која се може изразити у следећем матричном облику:

$$\dot{\mathbf{M}}\mathbf{V} + \mathbf{K}_{vv}\mathbf{V} + \mathbf{K}_{vp}\mathbf{P} = \mathbf{F}_v \quad (6.26)$$

где је вектор брзине  $\mathbf{K}\mathbf{E}$

$$\mathbf{V}^T = [\mathbf{V}_1^T \mathbf{V}_2^T \mathbf{V}_3^T] \quad (6.27)$$

који се састоји од субвектора

$$\mathbf{V}_i^T = [\mathbf{V}_i^1 \mathbf{V}_i^2 \dots \mathbf{V}_i^N] \quad (6.28)$$

Матрице  $\mathbf{M}$ ,  $\mathbf{K}_{vv}$ ,  $\mathbf{K}_{vp}$  и вектор  $\mathbf{F}_v$  (из једначине (6.26)) садрже следеће одговарајуће субматрице и субвекторе:

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} \bar{\mathbf{M}} & 0 & 0 \\ 0 & \bar{\mathbf{M}} & 0 \\ 0 & 0 & \bar{\mathbf{M}} \end{bmatrix} \quad (6.29)$$

$$\mathbf{K}_{vv} = \begin{bmatrix} \bar{\mathbf{K}}_{vv} & 0 & 0 \\ 0 & \bar{\mathbf{K}}_{vv} & 0 \\ 0 & 0 & \bar{\mathbf{K}}_{vv} \end{bmatrix} \quad (6.30)$$

$$\mathbf{K}_{vp} = \begin{bmatrix} \bar{\mathbf{K}}_{vp1} \\ \bar{\mathbf{K}}_{vp2} \\ \bar{\mathbf{K}}_{vp3} \end{bmatrix} \quad (6.31)$$

$$\mathbf{F}_v^T = [\mathbf{F}_v^T \mathbf{F}_{v2}^T \mathbf{F}_{v3}^T] \quad (6.32)$$

Компоненте ових субматрица и субвектора су:

$$\bar{\mathbf{M}}_{IJ} = \rho \int_V h_I h_J dV \quad (6.33)$$

$$(\bar{\mathbf{K}}_{vv})_{IJ} = \int_V h_I v_j h_{J,j} dV + \int_V \mu h_{I,j} h_{J,j} dV \quad (6.34)$$

$$(\mathbf{K}_{vpi})_{IJ} = - \int_V h_{I,i} \hat{h}_J dV \quad (6.35)$$

$$(\mathbf{F}_{vi})_I = \int_V h_I f_i^V dV + \int_S h_I (-p \delta_{ij} + \mu v_{i,j}) n_j dS \quad (6.36)$$

У случају једначине континуитета, она се множи са интерполацијским функцијама за притисак  $\hat{h}_I$  (Којић и др., 2010) и интегрални по запремини коначног елемента. Тиме се добија следећа матрична једначина:

$$\mathbf{K}_{vp}^T \mathbf{V} = 0 \quad (6.37)$$

у којој је матрица  $\mathbf{K}_{vp}$  дефинисана изразима (6.31) и (6.35).

Груписањем матричних једначина (6.26) и (6.37) добија се следећи јединствен систем једначина:

$$\begin{bmatrix} \bar{\mathbf{M}} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{\mathbf{V}} \\ \dot{\mathbf{P}} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \mathbf{K}_{vv} & \mathbf{K}_{vp} \\ \mathbf{K}_{vp}^T & 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{F}_v \\ \mathbf{0} \end{bmatrix} \quad (6.38)$$

Систем једначина (6.38) представља несиметричан и нелинеаран систем парцијалних диференцијалних једначина где су непознате величине у чворовима КЕ три компоненте вектора брзине и притисак ( $\mathbf{V}$  и  $\mathbf{P}$ ). Матрица  $\mathbf{K}_{vv}$  је нелинеарна, што је очигледно из израза (6.34).

У циљу једноставнијег приказа поступка интеграције систем једначина (6.38) може да се напише у облику:

$$\hat{\mathbf{M}}\dot{\mathbf{U}} + \hat{\mathbf{K}}\mathbf{U} = \mathbf{F} \quad (6.39)$$

где матрице  $\hat{\mathbf{M}}$  и  $\hat{\mathbf{K}}$  садрже одговарајуће подматрице, вектор  $\mathbf{F}$  је вектор десне стране, док  $\mathbf{U}$  представља вектор генералисаних померања чворова који садржи брзине  $\mathbf{V}$  и притиске  $\mathbf{P}$ .

Када се примени инкрементално-итеративни поступак (Којис, et al., 2008; Филиповић, 2012) добија се за сваки временски корак  $\Delta t$  прираштај генералисаног померања  $\Delta \mathbf{U}$ . Дакле, користи се поступак имплицитне интеграције полазећи од услова да је једначина (6.39) задовољена на крају корака, односно:

$${}^{t+\Delta t}\hat{\mathbf{M}} {}^{t+\Delta t}\dot{\mathbf{U}} + {}^{t+\Delta t}\hat{\mathbf{K}} {}^{t+\Delta t}\mathbf{U} = {}^{t+\Delta t}\mathbf{F} \quad (6.40)$$

где је

$${}^{t+\Delta t}\dot{\mathbf{U}} = \frac{1}{\Delta t} ({}^{t+\Delta t}\mathbf{U} - {}^t\mathbf{U}) \quad (6.41)$$

при чему леви индекси “ $t$ ” и “ $t+\Delta t$ ” означавају величине на почетку и на крају корака интеграције.

Полазећи од познатог стања на почетку корака долази се до једначине која одговара  $i$ -тој итерацији:

$$\begin{aligned} & \left( \frac{1}{\Delta t} {}^{t+\Delta t}\hat{\mathbf{M}}^{(i-1)} + {}^{t+\Delta t}\hat{\mathbf{K}}^{(i-1)} \right) \Delta \mathbf{U}^{(i)} = \\ & = {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{(i-1)} - \left( \frac{1}{\Delta t} {}^{t+\Delta t}\hat{\mathbf{M}}^{(i-1)} + {}^{t+\Delta t}\hat{\mathbf{K}}^{(i-1)} \right) {}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(i-1)} \end{aligned} \quad (6.42)$$

Из једначине (6.42) одређује се прираштај  $\Delta \mathbf{U}^{(i)}$  као и генералисано померање

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(i)} = {}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(i-1)} + \Delta \mathbf{U}^{(i)} \quad (6.43)$$

где је

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(0)} = {}^t\mathbf{U} \quad (6.44)$$

Итеративни поступак се наставља све док прираштај променљиве  $\mathbf{U}$  у чворовима не постане довољно мали, односно мањи од неке унапред задате мале вредности  $\varepsilon$ .

$$\|\Delta \mathbf{U}^{(i)}\| \leq \varepsilon \quad (6.45)$$

Коришћењем софтверског пакета РАК-F (Којић и др., 2018), који се заснива на описаној процедури примене методе коначних елемената израчунавана су одговарајућа поља притиска и поља брзине у коронарној артерији са стенозом.

На основу добијених података за брзину и притисак израчунавају се вредности притиска у свакој тачки домена нормализацијом поља просечног притиска у коронарној артерији са просечним притиском у аорти током периода максималне хиперемije. На овај начин се може израчунати FFR у целом рачунарском (васкуларном) домену, а самим тим и у региону са стенозом коришћењем израза:

$$FFR_{num} = \frac{P_a - \Delta P}{P_a} \quad (6.46)$$

# 7.

## 7. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

### 7.1. Уводне напомене

У овом поглављу су представљени резултати добијени применом предложеног математичког модела за аналитичко одређивање фракционе резерве протока ( $FFR_{anl}$ ), као и резултати проистекли из примене нумеричких симулација ( $FFR_{num}$ ), које су извршене коришћењем солвера *PAK-F* развијеног на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу (Којић и др., 2018).

Ови резултати су поређени са расположивим клиничким подацима за 62 пацијента који су били подвргнути инвазивној коронарографији. Овом приликом коришћени су одговарајући подаци за пацијенте са неколико европских клиника који су били на располагању захваљујући реализацији међународног пројекта *SMARTool (Simulation Modeling of Coronary Artery Disease: A Tool for Clinical Decision Support)* из програма *Horizon 2020*, којим је руководио проф. Ненад Филиповић. Овај узорак се може сматрати довољно репрезентативним за верификацију новоразвијене аналитичке методе за одређивање фракционе резерве протока, као и за извођење одговарајућих закључака. Такође, додатно су поређени и резултати аналитичке методе са одговарајућим резултатима који су добијени коришћењем нумеричке методе.

Уобичајено је да се резултати оваквих истраживања представљају у виду дијаграма корелације између одговарајућих величина (пада притиска и фракционе резерве протока) добијених теоријски (прорачуном) и експериментално. Поред ових дијаграма, у циљу што боље визуализације резултата, за приказивање додатних статистичких параметара (средње вредности и стандардног одступања) коришћени су Бланд-Алтман дијаграми. Помоћу ових дијаграма се може квантификовати слагање две врсте података, и најчешће се примењују за поређење резултата нове методе са референтном методом.

Неопходне геометријске величине одређене су на основу ангиографских снимака који су послужили да се, уз коришћење комерцијалних софтвера описаних у поглављу 6, генерише тродимензијски модел коронарне артерије са стенозом. Поред тога, узето је да густина крви износи  $\rho = 1050 \text{ kg/m}^3$ , а да је њена динамичка вискозност  $\mu = 0,00365 \text{ Pas}$ . На основу статистичких података за популацију прихваћено је да вредност притиска на излазу из аорте у коронарну артерију износи  $Pa = 100 \text{ mm Hg}$ .

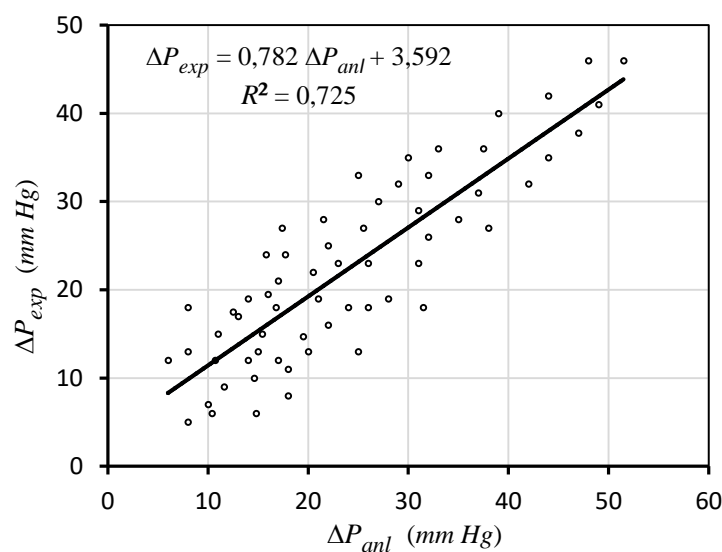
Резултати добијени коришћењем предложене аналитичке методе поређени су са експерименталним подацима и са резултатима добијеним коришћењем софтвера *PAK-F*.

## 7.2. Резултати истраживања

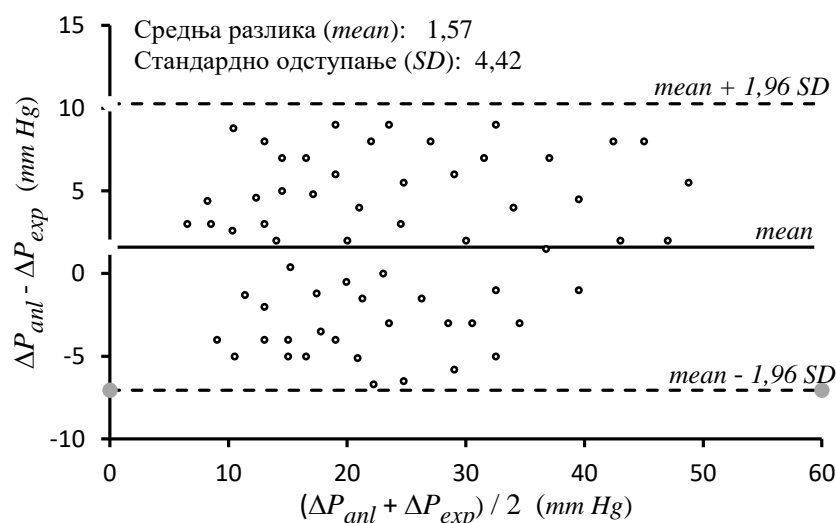
### 7.2.1. Резултати примене развијене аналитичке методе

У овом случају пад притиска је рачунат коришћењем једначине (5.2) уз коришћење одговарајућих геометријских параметара стенозе (пречника крвног суда проксимално и дистално од стенозе, минималног пречника стенозе и дужине стенозе) и протока који су добијени на основу ангиографских снимака.

На слици 7.1 представљена је корелација између резултата за пад притиска добијених коришћењем аналитичке методе и експерименталних резултата. Применом методе најмањих квадрата добијена је једначина регресионе праве,  $\Delta P_{exp} = 0,782\Delta P_{anl} + 3,592$ , док је коефицијент детерминације износио  $R^2 = 0,725$ .



Слика 7.1. Корелација између резултата аналитичке методе ( $\Delta P_{anl}$ ) и резултата експеримента ( $\Delta P_{exp}$ ) за градијент притиска



Слика 7.2. Бланд-Алман дијаграм релативних разлика резултата аналитичке методе и експерименталних података за пад притиска

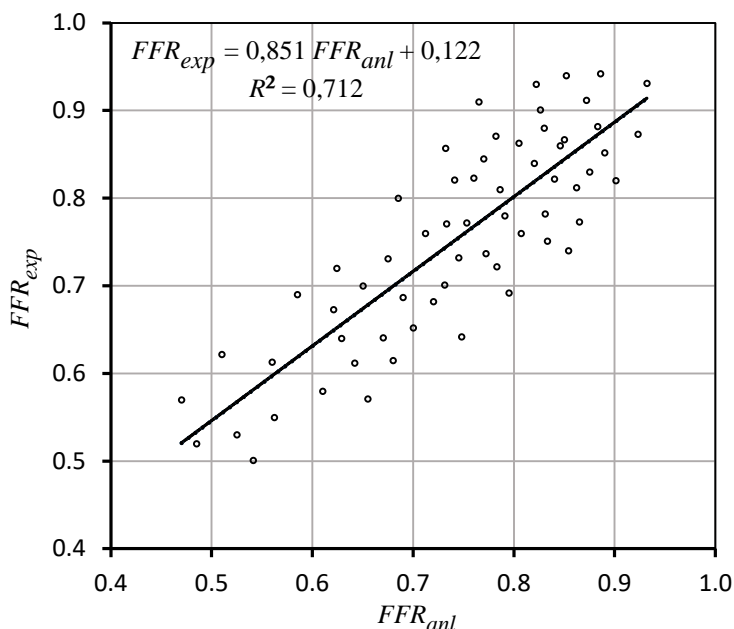


На слици 7.2 приказан је одговарајући Бланд-Алтман дијаграм који показује зависност разлике притисака добијених теоријски и експериментално од њихове средње вредности.

Средња разлика (*mean difference, bias*) добијених резултата износи  $-1,57$ , док је стандардно одступање (*standard deviation*)  $4,42 \text{ mm Hg}$ . Уочено је да се аналитички израчунате вредности за пад притиска налазе у опсегу солидног слагања са експерименталним подацима.

На слици 7.3 представљена је корелација између резултата који су добијени коришћењем аналитичке методе и експерименталних резултата за фракциону резерву протока миокарда. Једначина одговарајуће регресионе праве је  $FFR_{exp} = 0,851FFR_{anl} + 0,122$ , док је коефицијент детерминације износио  $R^2 = 0,712$ .

У случају анализе података само за вредности  $FFR_{anl} \leq 0,80$  коефицијент детерминације износи  $R^2 = 0,694$ , дакле има нешто мању вредност.



Слика 7.3. Корелација између резултата аналитичке методе ( $FFR_{anl}$ ) и резултата експеримента ( $FFR_{exp}$ ) за фракциону резерву протока миокарда

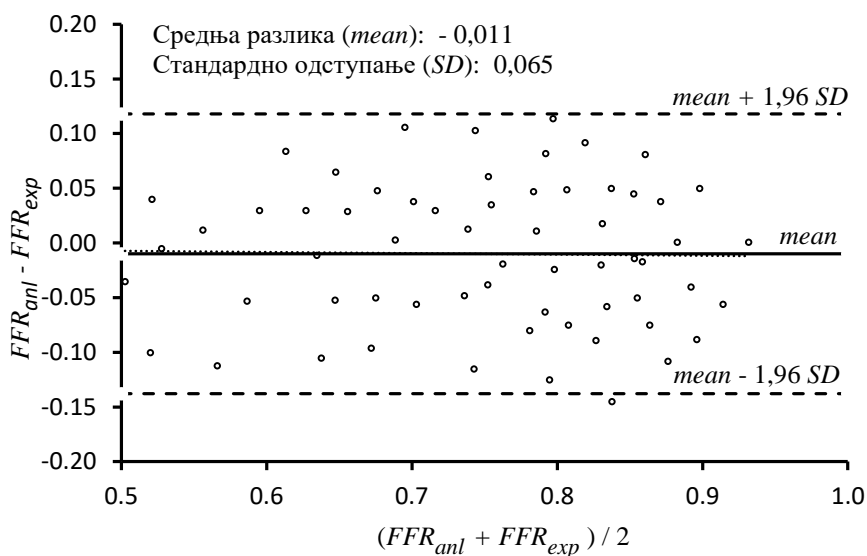
Као што је већ напоменуто, анализирани су резултати за укупно 62 пацијента. Инвазивно измерене вредности за FFR су указале да од укупног броја пацијента стеноза није била функционално (физиолошки) значајна ( $FFR > 0,80$ ) код 25 пацијената, код 9 пацијената вредности су биле у тзв. „сивој зони“ ( $0,75 \leq FFR \leq 0,80$ ) када се не може са сигурношћу тврдити да је потребна реваскуларизација, док је код 28 пацијената утврђена функционално значајна стеноза ( $FFR < 0,75$ ) која је свакако захтевала реваскуларизацију коронарне артерије). Уколико би се као оштра граница за постојање исхемије прихватила вредност  $FFR \leq 0,80$  закључило би се да је у случају 37 пацијената постојала физиолошки значајна стеноза.

Аналитички метод је показао да је коронарна стеноза била незнатна код 22 пацијената, да су вредности биле у „сивој зони“ код 10 пацијената, док је функционално значајна

стеноза (која захтева реваскуларизацију коронарне артерије) идентификована код 30 пацијената. Уколико би се придружила и ризична „сива зона“, функционално значајна стеноза ( $FFR \leq 0,80$ ) би постојала у случају 40 пацијената. Дакле, аналитички метод је, у односу на експеримент, идентификовао већи број пацијената који захтевају реваскуларизацију.

Као што се види са дијаграма 7.3 највећи број расположивих експерименталних података је био у опсегу већих вредности за фракциону резерву протока. И поред тога, запажају се већа одступања две групе резултата у случајевима функционално значајнијих стеноза, односно у случајевима када је оклузија израженија.

На слици 7.4 представљен је одговарајући Бланд-Алтман дијаграм за фракциону резерву протока који илуструје зависност разлике добијених резултата применом предложене аналитичке методе и експерименталних вредности од њихове средње вредности. Средња разлика добијених резултата је  $mean = -0,011$ , док је стандардно одступање ( $SD = 0,065$ ) Добијене вредности се налазе у опсегу који је веома конкурентан вредностима које се могу наћи у литератури (Hou et al., 2012; Zhang et al., 2021; Zhang et al., 2021).



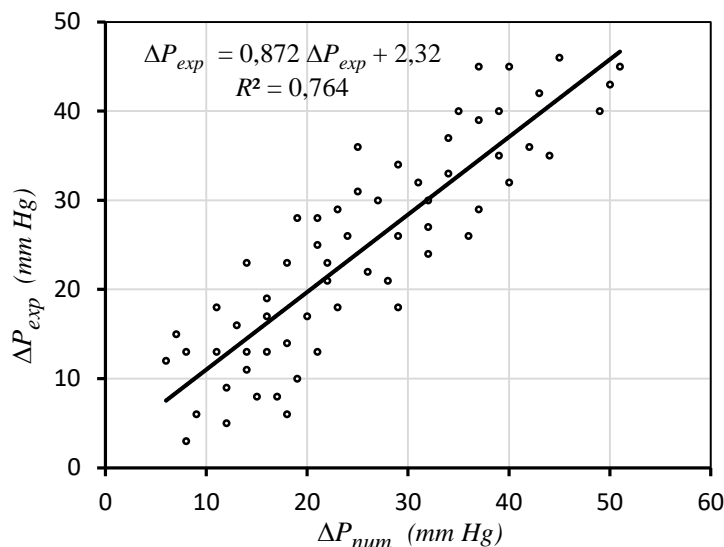
Слика 7.4. Бланд-Алтман дијаграм релативних разлика резултата аналитичке методе и експерименталних података за фракциону резерву протока

### 7.2.2. Резултати примене нумеричке методе коришћењем солвера *PAK-F*

У циљу потпунијег сагледавања ваљаности свих резултата истраживања у овом одељку представљени су резултати који су добијени коришћењем солвера *PAK-F* развијеног на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу. Ови резултати су такође упоређени са расположивим експерименталним подацима.

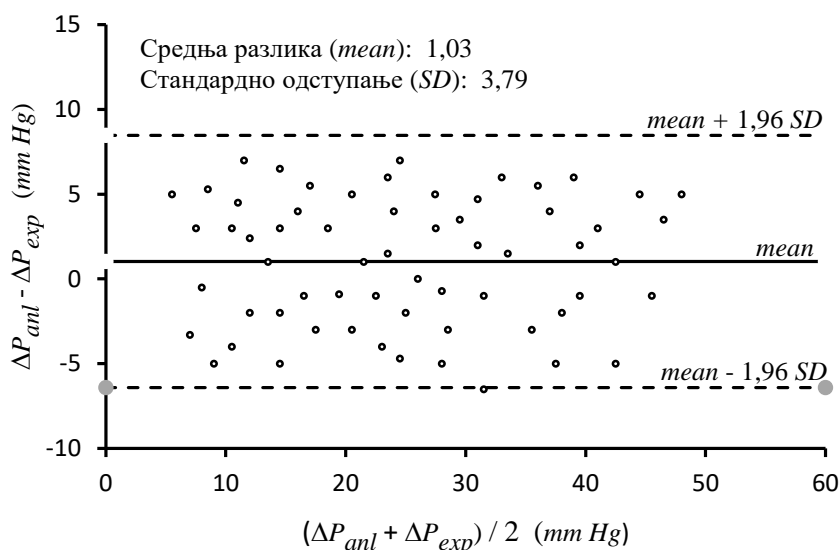
На слици 7.5 представљена је корелација између резултата за пад притиска добијених коришћењем нумеричке методе и експерименталних резултата.

Применом методе најмањих квадрата добијена је једначина одговарајуће регресионе праве,  $\Delta P_{exp} = 0,872 \Delta P_{anl} + 2,32$ , док је за коефицијент детерминације добијена вредност  $R^2 = 0,764$ .



Слика 7.5. Корелација између резултата нумеричке методе ( $\Delta P_{num}$ ) и резултата експеримента ( $\Delta P_{exp}$ ) за градијент притиска

На слици 7.6 приказан је Бланд-Алтман дијаграм који показује зависност разлике притисака добијених применом нумеричке методе и експериментално од њихове средње вредности.

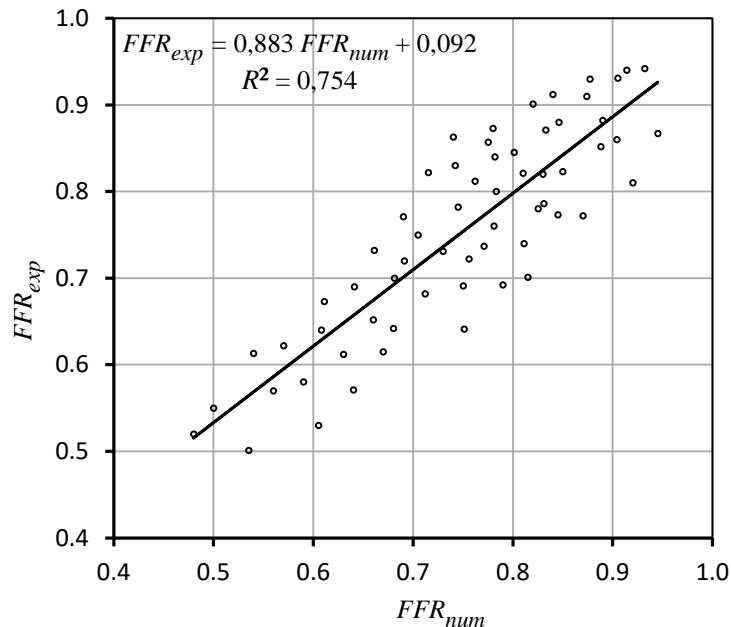


Слика 7.6. Бланд-Алтман дијаграм релативних разлика резултата нумеричке методе и експерименталних података за пад притиска

Средња разлика (добијених резултата износи 1,03, док је стандардно одступање 3,79 mm Hg. У односу на аналитичке резултате, нумерички израчунате вредности се, према очекивању, унеколико боље слажу са расположивим експерименталним подацима за пад притиска.

На слици 7.7 представљена је корелација између резултата који су добијени коришћењем нумеричке методе и експерименталних резултата за фракциону резерву протока

миокарда. Једначина регресионе праве је  $FFR_{exp} = 0,883 FFR_{anl} + 0,092$ , док је коефицијент детерминације износио  $R^2 = 0,754$ . У случају анализе података само за вредности  $FFR_{anl} \leq 0,80$  коефицијент детерминације износи  $R^2 = 0,746$ , дакле, има незнатно мању вредност.



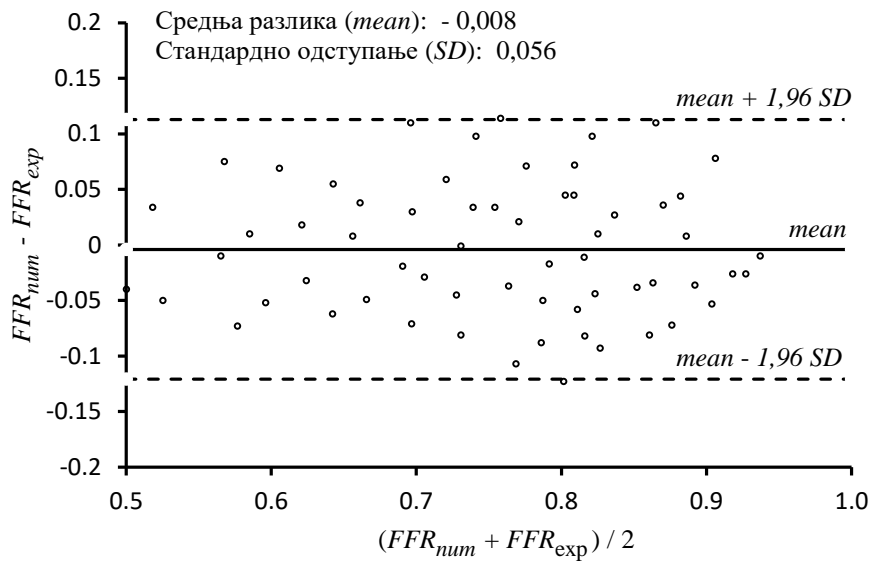
Слика 7.7. Корелација између резултата нумеричке методе ( $FFR_{num}$ ) и резултата експеримента ( $FFR_{exp}$ ) за фракциону резерву протока

Резултати добијени применом нумеричке методе показују да је, од укупно 62 пацијента, коронарна стеноза била незнатна код 24 пацијената (инвазивном методом је било идентификовано њих 25), да су вредности биле у „сивој зони“ код 11 пацијената (9), док је функционално значајна стеноза (која захтева реваскуларизацију коронарне артерије) идентификована код 27 пацијената (28). Уколико би се придружила и ризична „сива зона“, функционално значајна стеноза ( $FFR \leq 0,80$ ) би постојала у случају 38 пацијената (37).

Као и у случају пада притиска и резултати за FFR добијени нумеричком симулацијом имају, у односу на резултате добијене аналитичком методом, нешто боље слагање са експерименталним подацима. Овакав резултат је очекиван када се има у виду да нумеричке симулације применом CFD технике (у овом случају методе коначних елемената) полазе од најопштијих, Навије-Стоксових једначина које описују струјање реалног (вискозног) флуида.

На слици 7.8 представљен је одговарајући Бланд-Алтман дијаграм који илуструје зависност разлике фракционих резерви протока добијених применом нумеричке методе и експериментално од њихове средње вредности.

Средња разлика добијених резултата износи  $mean = -0,006$ , док је стандардно одступање  $SD = 0,056$ , што показује да се ради о довољно малим вредностима, чиме се потврђује висока поузданост РАК-Ф солвера при његовом коришћењу за одређивање FFR.

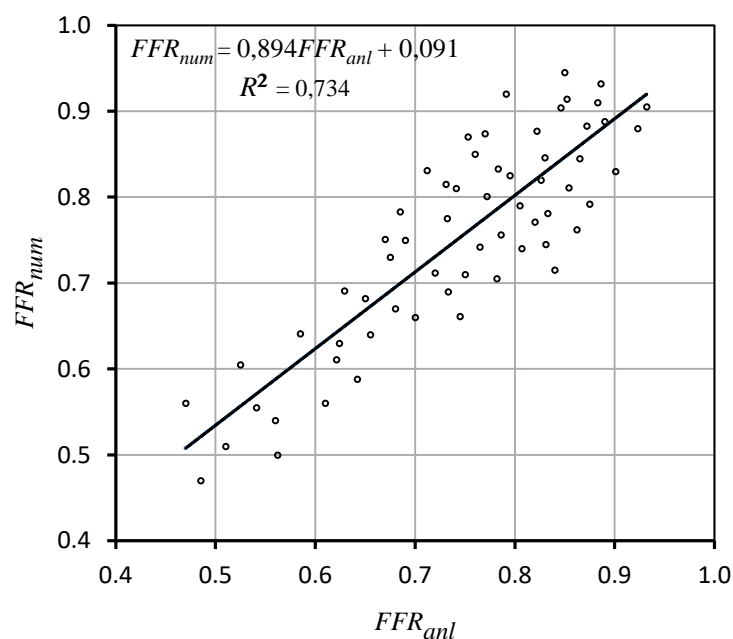


Слика 7.8. Бланд-Алман дијаграм релативних разлика резултата нумеричке методе и експерименталних података за фракциону резерву протока

### 7.2.3. Поређење резултата аналитичке и нумеричке методе

У циљу потпуније илустрације односа добијених резултата у овом одељку је дато поређење вредности за фракциону резерву протока које су добијене применом развијеног аналитичког модела са вредностима које су произашле нумеричким моделирањем, односно коришћењем солвера *PAK-F*.

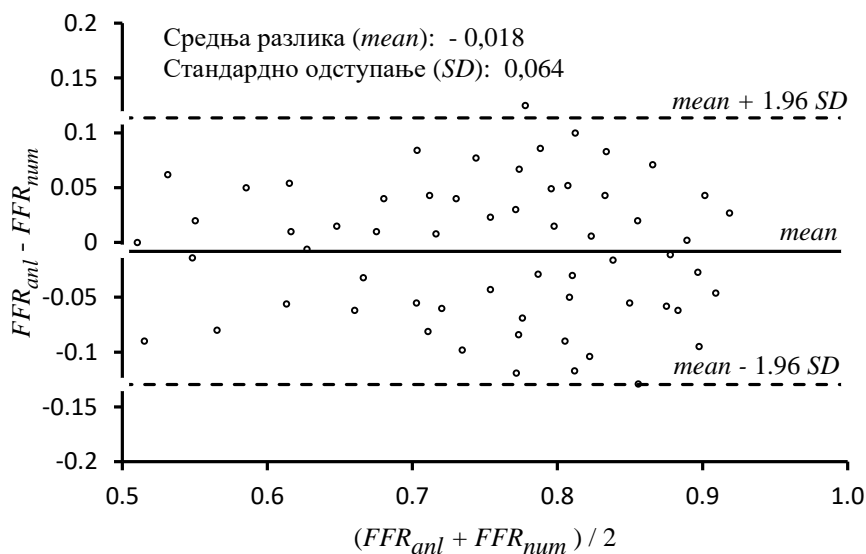
На слици 7.9 представљено је поређење резултата за фракциону резерву протока миокарда који су добијени коришћењем аналитичке и нумеричке методе.



Слика 7.9. Корелација између резултата нумеричке методе ( $FFR_{num}$ ) и резултата експеримента ( $FFR_{anl}$ ) за фракциону резерву протока

Овом приликом добијена је једначина регресионе праве  $FFR_{num} = 0,894FFR_{anl} + 0,091$ , док је коефицијент детерминације износио  $R^2 = 0,734$ . У случају анализе података само за вредности  $FFR_{anl} \leq 0,80$  коефицијент детерминације износи  $R^2 = 0,715$ , дакле, има нешто мању вредност.

На слици 7.10 представљен је одговарајући Бланд-Алтман дијаграм за фракциону резерву протока који показује зависност разлике резултата добијених применом предложене аналитичке методе и резултата проистеклих нумеричким решавањем коришћењем софтвера *PAK-F*.



Слика 7.10. Бланд-Алтман дијаграм релативних разлика резултата нумеричке и аналитичке методе за фракциону резерву протока

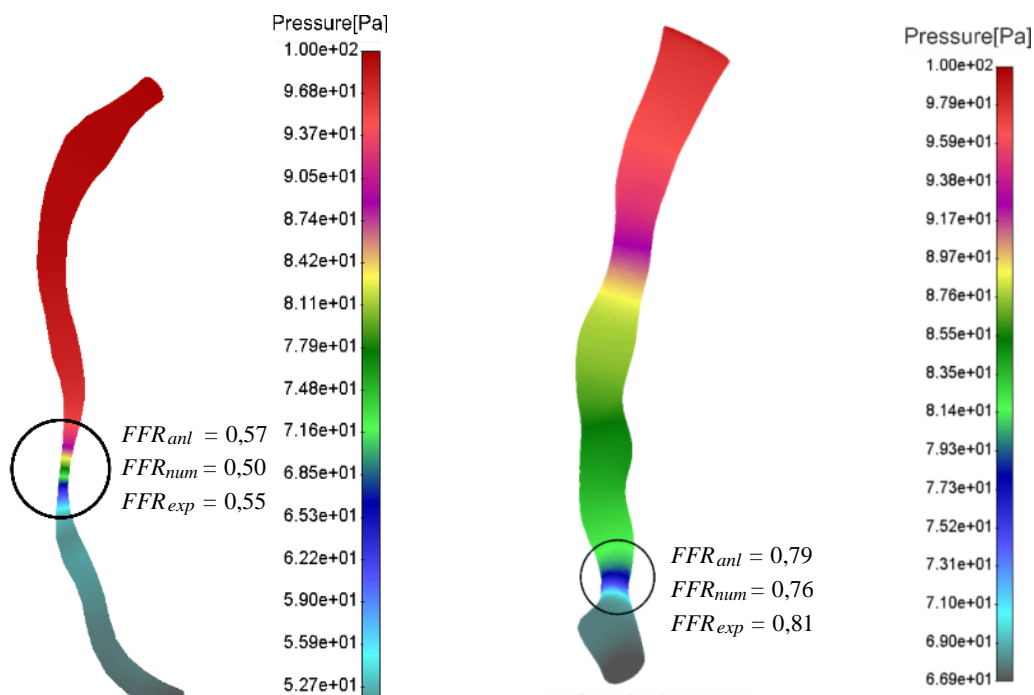
Средња разлика ових резултата износи  $mean = -0,018$ , док је стандардно одступање  $SD = 0,064$ . Ове вредности показују солидно слагање резултата добијених коришћењем развијене аналитичке методе са резултатима који су одређени применом нумеричких симулација.

На сликама 7.11, 7.12 и 7.13 приказани су примери три стенозе у десној коронарној артерији са различитим степенима опструкције (Milovanovic et al., 2023).

Стеноза приказана на слици 7.11 представља функционално (изразито) значајну стенозу, имајући у виду да су добијене вредности за FFR знатно испод доње граничне вредности ( $FFR = 0,75$ ). Оваква стеноза свакако захтева реваскуларизацију.

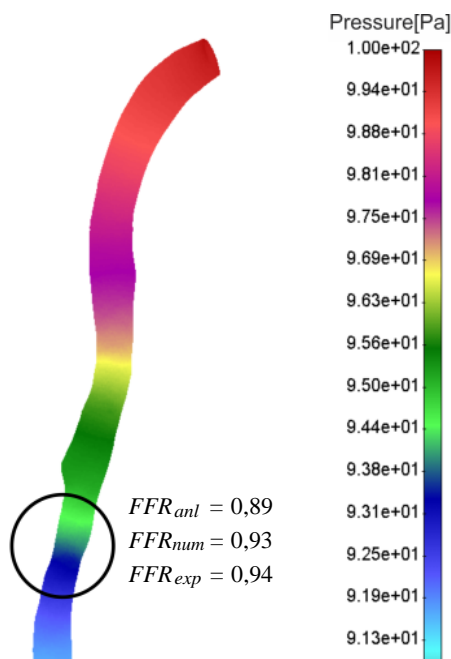
На слици 7.12 приказана је стеноза чије се FFR вредности налазе у тзв. „сивој зони“ ( $0,75 \leq FFR \leq 0,80$ ) када не постоји општа сагласност у погледу њеног третмана. Неки кардиолози сматрају да је и тада потребна реваскуларизација, док други имају став да овакав случај захтева накнадну процену која се врши на основу шире клиничке слике.

Стеноза приказана на слици 7.13 не представља функционално значајну стенозу, пошто су вредности за FFR изнад горње граничне вредности ( $FFR = 0,80$ ). Оваква стеноза не захтева реваскуларизацију.



Слика 7.11. Пример функционално значајне стенозе  
(Извор: Milovanovic et al., 2023)

Слика 7.12. Пример стенозе чији се степен функционалне тежине налази у „сивој зони“  
(Извор: Milovanovic et al., 2023)



Слика 7.13. Пример функционално незначајне стенозе (Извор: Milovanovic et al., 2023)

Треба напоменути да су приказани примери бирани тако да се, по могућству, вредности за FFR одређивано по све три методе (аналитичка, нумеричка и експериментална) нађу у оквиру једне од три области: област функционално значајних стеноза, прелазна област („сива зона“) и област када стеноза није функционално значајна. Због тога, евентуална блискост вредности одређених коришћењем поменуте три методе, или њихова различитост не пружају глобалну слику.

### 7.3. Дискусија

У раду је развијена неинвазивна, аналитичка метода за одређивање фракционе резерве протока која представља опште прихваћен параметар за утврђивање функционалног значаја коронарних стеноза, односно за доношење релевантне одлуке о одговарајућем лечењу (терапија лековима, перкутана реваскуларизација миокарда - уградња стента или хируршка реваскуларизација миокарда – уградња *by pass-a*).

Предложена метода је заснована на општем закону о одржању енергије и узима о обзир различите врсте губитка струјне енергије, односно различите падове притиска услед присуства стенозе у коронарним артеријама (пад притиска услед конвекције, пад притиска услед дифузије, пад притиска услед контракције попречног пресека крвног суда на улазу у стенозу, као и пад притиска услед његовог наглог проширења на излазу из стенозе).

Овакав приступ истовремено значи формирање таквог аналитичког модела који омогућава израчунавање FFR без коришћења емпиријских параметара. Све улазне величине односе се само на геометрију артерије са стенозом и реолошке карактеристике крви.

Када се ради о губицима струјне енергије флуида (крви), односно губицима притиска учињена је претпоставка да је непосредно испред улаза у стенозу профил брзине приближно равномеран, односно да параболични профил брзине који постоји проксимално (*узводно*) у здравом делу артерије, на самом улазу у стенозу, због наглог сужења попречног пресека, углавном задржава свој средишни, заравњени облик. Оваква претпоставка је потпуно у складу са раније прихваћеним моделима (Young et al., 1977; Huo et al, 2012; Zhang et al., 2016) који важе за ламинарно струјање које преовладава у здравим коронарним артеријама, за разлику од могућих турбулентних режима струјања који се у артеријама могу појавити у случају постојања стенозе у самој аорти (Berger & Jou, 2000).

Пошто се није располагало подацима за облик попречног пресека стенозе, одређена идеализација је учињена са претпоставком да је он кружног облика. Имајући у виду истраживања које су спровели Huo и сарадници (Huo et al, 2012) облик стенозе има занемарљив утицај на пад притиска, а самим тим и на вредност FFR. Исти аутори су анализирали и утицај пулзације струјања и закључили да у односу на временски осредњену вредност протока током срчаног циклуса нема битнијих разлика у добијеним резултатима.

Предложена аналитичка метода подразумева да су зидови коронарне артерије крути, те, према томе, не узима у обзир њихову пулзацију током срчаног циклуса. Ово је у складу са закључцима (Qiu & Tarbell, 2000; Ramaswamy et al., 2004) да поменуте пулзације имају много мањи утицај од геометрије стенозе, односно, од струјне слике која се сходно њој формира.

Показало се да на пад притиска у коронарној стенози највећи утицај има улазни ефекат који изазива такозвани дифузни губитак енергије. Овај губитак је у принципу узрокован губитком енергије услед трења, али у улазном региону он служи и за убрзавање струјања кроз стенотични део артерије. Са повећањем граничног слоја, почев од улаза у стенозу, мења се и профил брзине. Зависно од дужине стенозе на њеном крају може да се постигне



параболичан профил (потпуно развијено струјање) или затупљен профил брзине. Управо је ова транзиција струјања веома утицајна на пад притиска. Свакако, ово се посебно односи на дуже стенозе код којих дифузни губитак енергије (притиска) долази до изражаја. Резултати прорачуна показују да је у том случају за најмање половину укупног пада притиска одговоран губитак енергије услед дифузије. Радови који овај ефекат нису на прави начин узимали у обзир (Selley et al., 1976, Young et al., 1977) имали су за резултат знатно мање падове притиска од оних који су добијени референтном инвазивном методом.

Поред разматрања развоја струјне слике у улазном региону у овој дисертацији је при израчунавању пада притиска услед нагле експанзије узет у обзир и облик профила брзине на излазу из стенозе (потпуно развијен параболоидни профил брзине, или недовољно развијен профил брзине – туп профил, *blunt profile*). У случају када стеноза није довољно дугачка да би се развио параболични профил брзине за одређивање коефицијента губитка у случају тупог профила брзине коришћена је полиномска интерполација другог реда (5.41).

Уочено је да вредност FFR не мора увек бити пропорционална сужењу попречног пресека коронарне артерије који настаје због присуства стенозе. На пад притиска, а тиме и на FFR значајно утиче дужина стенозе. Умерени степен стенозе комбинован са њеном релативно великом дужином ( $\geq 20$  mm), управо због израженог ефекта дифузије, доводи до већег пада притиска него у случају кратке стенозе са већим степеном сужења њеног проточног пресека. Управо је због тога важно да се на прави начин третира пад притиска услед дифузије.

Када се као критеријум за постојање исхемије миокарда прихвате вредности  $FFR \leq 0,80$ , у односу на инвазивно одређен FFR (као референтни стандард), аналитичком методом је погрешно класификовано 7 лезија, док је нумеричком методом погрешно класификовано 5 лезија.

Уколико се, пак, као критеријум за постојање исхемије миокарда прихвати критеријум  $FFR \leq 0,75$  испоставља се да, у односу на референтни стандард, аналитичка метода на изабраном узорку погрешно класификује 6 лезија, док нумеричка метода погрешно класификује 5 лезија.

Такође, запажена је, релативно посматрано, нешто мања тачност резултата аналитичког модела (у односу на инвазивно измерене вредности) у области ниских вредности за FFR. Овај недостатак свакако умањује чињеница да у случају изражених стеноза (за које се везују ниске вредности за FFR) детаљнија дијагностика и није неопходна, пошто се одлука о потреби реваскуларизације може донети већ на основу прегледа ангиографских снимака.

Време потребно за непосредно извршавање прорачуна (без генерисања 3D модела коронарне артерије са стенозом) је било мање од два минута, што, како је већ напоменуто, представља основну предност аналитичког модела.

Да би се процениле дијагностичке карактеристике аналитичке методе добијени резултати су поређени са резултатима које наводе Huo и сарадници (Huo et al., 2012), Zhang и сарадници (Zhang et al., 2016) и Zhang и сарадници (Zhang et al., 2021). Ово поређење је представљено у табели 7.1.

Табела 7.1. Упоредне вредности резултата примене различитих аналитичких метода за одређивање FFR.

FFR	Hou et al., 2012	Zhang et al., 2016	Zhang et al., 2021	Milovanovic, 2024
$R^2$	0,700	0,680	0,670	0,712
<i>Bias</i>	0,010	0,016	- 0,003	- 0,011
<i>SD</i>	0,060	0,066	0,163	0,065

Запажа се да су применом предложене аналитичке методе добијени резултати који су најприближнији резултатима које наводе Нуро и сарадници (Нуро et al., 2012), при чему је у овом случају коефицијент детерминације незнатно виши, док је стандардно одступање нешто веће.

Треба имати у виду да се при верификацији, како аналитичке тако и нумеричке методе, располагало са релативно скромним бројем експерименталних података. Стога, свакако остаје потреба да се развијени аналитички модел и даље тестира на већем узорку пацијената који у овој фази истраживања није био доступан.

Резултати истраживања проистекли из ове докторске дисертације делимично су објављени у оквиру два рада публикована у часопису са импакт фактором са SCI листе (Milovanovic et al., 2023; Milovanovic et al., 2024).



## 8. ЗАКЉУЧНА РАЗМАТРАЊА

У овој докторској дисертацији развијен је аналитички математички модел за одређивање фракционе резерве протока (FFR) која је опште прихваћена као поуздан параметар за процену функционалног (хемодинамског) значаја коронарних стеноза, односно за доношење одлуке о адекватном лечењу пацијената код којих је идентификована одговарајућа коронарна болест.

Инвазивно одређивање вредности FFR, опште прихваћено као референтни (такозвани „златни“) стандард у дијагностици исхемије миокарда, као и његово одређивање коришћењем савремених CFD техника свакако омогућавају поузданија предвиђања тежине коронарне болести. Међутим, поред очигледних предности обе методе имају и своје недостатке.

Инвазивна метода је временски веома захтевна, изазива извесну, мада пролазну, нелагодност код пацијената, укључује потребу за вазодилатицијом, ризик од васкуларних повреда због провлачења интракоронарне жице за мерење притиска кроз крвне судове, као и значајне медицинске трошкове. Са друге стране, изванредан недостатак CFD модела представља чињеница да је и ова метода временски прилично захтевна и да ангажује значајне рачунарске ресурсе.

Циљ ове дисертације је био да се формира алтернативно, ресурсно и временски мање захтевно, а довољно поуздано аналитичко решење које би могло да буде алтернатива претходно поменути техникама које се користе за одређивање FFR. Поготово у случајевима када је неопходна брза процена функционалне тежине стенозе. Ово решење, као и у случају коришћења CFD методе, такође подразумева генерисање 3D модела коронарне артерије које се врши на основу димензијских ангиографских снимака стенотичне области.

Одређивање фракционе резерве протока аналитичким путем заснива се на чињеници да стеноза представља локални отпор у коронарној артерији који узрокује одговарајући пад притиска пропорционалан величини поменутог локалног отпора. При томе, детаљно је анализирана струјна слика и идентификовани сви губици струјне енергије, односно сви падови притиска који због тога настају у коронарној артерији са стенозом. Њихово одређивање је вршено ослањајући се на доказане принципе који се могу наћи у литератури. На основу израчунатог укупног пада притиска на крају је, познавајући притисак у аорти, одређивана вредност FFR. Овај модел не укључује емпиријске

параметре па се може користити за предвиђање пада притиска, односно за дефинисање FFR у случају различитих коронарних стеноза.

Резултати добијени предложеном аналитичком методом упоређени су са расположивим клиничким подацима за 62 пацијента који су подвргнути инвазивној коронарографији, као и са резултатима добијеним коришћењем CFD симулације. На основу овог узорка клиничких података установљено је да FFR утврђена аналитичком методом има релативно добру корелацију са клиничким подацима, као и са резултатима који су проистекли коришћењем CFD методе, конкретно, применом солвера PAK-F развијеног на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу.

Истовремено, резултати добијени применом аналитичке методе која је развијена у овој докторској дисертацији показују добро слагање и са одговарајућим резултатима других аутора који се могу наћи у литератури (Hou et al., 2012; Zhang et al., 2021; Zhang et al., 2021), а који су представљени у табели 7.1. Тиме је потврђено да FFR одређена применом модела предложеног у овој дисертацији може да послужи као поуздан параметар за процену физиолошког значаја стенозе коронарне артерије, поготово када се ради о умереним стенозама.

Резултати истраживања проистекли из ове докторске дисертације објављени су у оквиру неколико радова, од којих су два рада публикована у међународном часопису са импакт фактором са SCI листе (Milovanovic et al., 2023; Milovanovic et al., 2024).

Основна предност аналитичког модела у односу на друге методе је вишеструко краће време потребно за извршавање прорачуна, односно за израчунавање фракционе резерве протока, чиме се омогућава бржа процена функционалне тежине стенозе и штеди драгоцену време у процедури која претходи предузимању одговарајућег медицинског третмана, укључујући и евентуалну потребу за реваскуларизацијом коронарне артерије путем хируршке или перкутане коронарне интервенције.

Запажено је да губитак енергије на улазу у стенозу, где долази до континуиране промене струјне слике због израженог трења пресудно утиче на укупан пад притиска а тиме и на вредност FFR. Ово се поготово односи на дуже стенозе. Тиме је потврђена оправданост детаљне анализе дифузног губитка енергије и узимања у обзир струјних феномена у улазном делу стенозе. Поред тога, математички модел је обухватио и различите облике профила брзине који могу да се појаве на излазу из стенозе, што је имало за циљ повећање тачности израчунавања одговарајућег губитка струјне енергије, односно пада притиска.

У случају стеноза са великим степеном оклузије (више од 90%) запажена је нижа тачност предложеног модела, која, између осталог, може бити узрокована и развојем колатералног протока који може да настане због отежаног протока крви кроз стенозу. Међутим, у случају тешких стеноза нису ни неопходне детаљније претраге, већ се поуздана одлука о потреби реваскуларизације може донети на основу визуелног прегледа ангиографских снимака.

Додатно, ограничење предложеног аналитичког модела је то што се може применити само за појединачне стенозе у коронарној артерији. У случају вишеструких, серијских стеноза, због њихове међусобне интеракције, струјне слике проксимално и дистално од стеноза мењају се у одређеној мери, зависно од њихове тежине и међусобне удаљености,

што би довело до грешке у резултату. Да би предложени модел био применљив за серијске стенозе потребна је његова модификација како би се поменути утицаји на пад притиска узели у обзир.

Унапређење развијеног аналитичког модела за одређивање FFR, односно за процену физиолошког значаја коронарних стеноза, може да иде у правцу истраживања утицаја модификоване струјне слике на улазу у стенотичну лезију где свакако профил брзине није идеално равномеран.

Поред тога, одређено побољшање ефикасности предложеног модела би се постигло унапређењем поступка генерисања тродимензијског модела коронарне артерије са стенозом чиме би се смањило одговарајуће време које, за сада, значајно превазилази само време прорачуна потребно за израчунавање фракционе резерве протока.



## 9. ЛИТЕРАТУРА

- Aarnoudse, W., van den Berg, P., van de Vosse, F., et al. (2004). Myocardial resistance assessed by guidewire-based pressure-temperature measurement: in vitro validation. *Catheter Cardiovascular Interventions*, 62, 56-63.
- Ada, C & Yong, A. (2021). Assessment of the coronary microcirculation in the cardiac catheterisation laboratory. *Vessel Plus*, 5, No57, 1-13.
- Adamson, P.D. & Newby, D.E. (2019). Non-invasive imaging of the coronary arteries, *European Heart Journal*, 40(29), 2444-2454.
- Adjedj, J., Picard, F., Durand-Viel, G., Sigal-Cinqualbre, A., Daou, D., Diebold, B. & Varenne, O. (2018). Coronary microcirculation in acute myocardial ischaemia: From non-invasive to invasive absolute flow assessment, *Archives of Cardiovascular Diseases*, 111(4), 306-315.
- Agatston, A.S., Janowitz, W.R., Hildner, F.J., Zusmer, N.R., Viamonte, M. & Detrano. R. (1990). Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of American College of Cardiology*, 15, 827-832.
- Ahmadi, A., Stone, G.W., Leipsic, J., Serruys, P.W., Shaw, L., Hecht, H., et al. (2016). Association of coronary stenosis and plaque morphology with fractional flow reserve and outcomes. *JAMA Cardiology*, 1, 350-357.
- Al-Obaidi, F.R., Fearon, W.F. & Young, A.S.C. (2018). Invasive physiological indices to determine the functional significance of coronary stenosis, *Heart & Vasculature*, 18, 39-45.
- Andrew, P.S. & Braunwald, E. (2011). *In the book: Harrison's Principles of Internal Medicine*. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jamwson J and Loscalzo J. Ed 18. USA, McGrawHill.
- Anthony, D. (2005). Diagnosis and Screening of Coronary Artery Disease. Review article. *Primary Care*, 32(4), 931-946.
- Arnett, D.K., Blumenthal, R.S., Albert, M.A., Buroker, A.B., Goldberger, Z.D., et al. (2019). ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 140(11), e596-e646.
- Barbato, E., Aarnoudse, W., Aengevaeren, W.R., et al. (2004). Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice. *European Heart Journal*, 25(3), 219-223.

- Bauersachs, R., Zeymer, U., Brière, J.B., Marre, C., Bowrin, K. & Huelsebeck, M. (2019). Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Therapeutics*, doi:10.1155/2019/8295054.
- Baumann, S., Chandra, L., Skarga, E., Renker, M., Borggreffe, M., Akin, I. & Lossnitzer, D. (2018). Instantaneous wave-free ratio (iFR) to determine hemodynamically significant coronary stenosis: A comprehensive review. *World Journal of Cardiology*, 10(12), 267-277.
- Bech, G.J., De Bruyne, B., Pijls, N.H., de Muinck, E.D., Hoorntje, J.C., Escaned, J. et al. (2001). Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*, 103(24), 2928-2934.
- Beltrame, J.F., Crea, F., Kaski, J.C. et al. (2017). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina, *European Heart Journal*, 38(33), 2565-2568.
- Berger, S. A. & Jou, L.D. (2000). Flows in stenotic vessels. *Annual Review of Fluid Mechanics*. 32, 347-382.
- Berry, C. (2014). Fractional Flow Reserve, Coronary Flow Reserve and the Index of Microvascular Resistance in Clinical Practice. *Radcliffe Cardiology*, 1-6.
- Bessemis, D. (2007). *On the propagation of pressure and flow waves through the patient-specific arterial system*. Ph.D. Thesis, TU Eindhoven, The Netherlands.
- Bhatt, D.L. (2018). Fractional Flow Reserve Measurement for the Physiological Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity. *JAMA*, 320(12), 1275-1276.
- Cademartiti, F., La Grutta, L., Malagò, R., et al. (2008). Prevalence of anatomical variants and coronary anomalies in 543 consecutive patients studied with 64-slice CT coronary angiography. *European Radiology*, 18, 781-791.
- Cagle, S.D. & Cooperstein, N. (2018). Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management. *Primary Care*, 45(1), 45-61.
- Camici, P.G., d'Amati, G. & Rimoldi, O. (2015). Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nature Reviews Cardiology*, 12(1), 48-62
- Candrea, A., Gallinoro, E., van't Veer, M., et al. (2021). Basics of Coronary Thermodilution. *Journal of American College of Cardiology*, 14(6), 595-605.
- Chilian, W.M., et al. (1990). Coronary microvascular responses to reductions in perfusion pressure. Evidence for persistent arteriolar vasomotor tone during coronary hypoperfusion. *Circulation Research*, 66, 1227-1238.
- Chin, D., Battistoni, A., Tocci, G., Passerini, J., Parati, G. & Volpe, M. (2012). Non-Invasive Diagnostic Testing for Coronary Artery Disease in the Hypertensive Patient: Potential Advantages of a Risk Estimation-Based Algorithm, *American Journal of Hypertension*, 25(12), 1226-1235.
- Collet, C., Onuma, Y., Sonck, J., et al. (2018). Diagnostic performance of angiography-derived fractional flow reserve: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *European Heart Journal*, 39, 3314-3321.
- Davies, J.E., Sen, S., Dehbi, H.M., et al. (2017). Use of the instantaneous wavefree ratio or fractional flow reserve in PCI. *New England Journal of Medicine*, 376(19), 1824-1834.

- De Bruyne, B. & Sarma, J. (2008). Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart*, 94, 949-945.
- De Bruyne, B., Pijls, N.H., Kalesan, B., Barbato, E., Tonino, P.A., Piroth, Z., et al. (2012). Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 367(11), 991-1001.
- Delewi, R., Yang, H. & Kastelein, J. (2022). Text book of cardiology: Atherosclerosis. Available at: [https://www.textbookofcardiology.org/wiki/Main\\_Page](https://www.textbookofcardiology.org/wiki/Main_Page) (Accessed: 27 Dec. 2022).
- Demir, O., Rahman, H., van de Hoef, T., Escaned, J., Piek, J.J., Plein, S. & Perera, D. (2022) Invasive and non-invasive assessment of ischaemia in chronic coronary syndromes: translating pathophysiology to clinical practice. *European Heart Journal*, 43(2), 105-117.
- Dewey, M. (2011). Coronary CT versus MR angiography: pro CT - the role of CT angiography. *Radiology*, 258(2), 329-339.
- Doucette, J.W., Corl, P.D., Payne, H.M., et al. (1992). Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation*, 85(5), 1899-1911.
- Driessen, R.S., Danad, I., Stuijzand, W.J., Raijmakers, P.G., Schumacher, S.P., van Diemen, P.A., et al. (2019). Comparison of coronary computed tomography angiography, fractional flow reserve, and perfusion imaging for ischemia diagnosis. *Journal of American College of Cardiology*, 73, 161-173.
- Duncker, D. J., Zhang, J., Pavek, T. J., Crampton, M. J. & Bache, R. J. (1995). Effect of exercise on coronary pressure-flow relationship in hypertrophied left ventricle. *American Journal of Physiology*, 269, 271-281.
- Duncker, D. J. & Bache, R. J. (1997). Effect of chronotropic and inotropic stimulation on the coronary pressure-flow relation in left ventricular hypertrophy. *Basic Research in Cardiology*, 92, 271-286.
- Elgendy, I.Y., Conti, C.R. & Bavry, A.A. (2014). Fractional flow reserve: an updated review. *Clinical Cardiology*, 37(6), 371-380.
- Fargie, D. & Martin, B.W. (1971). Developing laminar flow in a pipe of circular cross-section. *Proc. of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences*, 321, 461 - 476.
- Fearon, W.F., Balsam, L.B., Farouque, H.M., et al. (2003). Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*, 107, 3129-2132.
- Fearon, W.F. & Kobayashi, Y. (2017). Invasive assessment of the coronary microvasculature: the index of microcirculatory resistance. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 10, e005361.
- Fearon, W.F., Achenbach, S., Engstrom, T., et al. (2019). FAST-FFR Study Investigators Accuracy of fractional flow reserve derived from coronary angiography. *Circulation*, 139, 477-484.
- Fihn, S.D., Blankenship, J.C., Alexander, K.P., Bittl, J. A., Byrne, J.G., Fletcher, B.J., et al. (2014). ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation*, 130, 1749-1767.



- Filipovic, N., & Kojic, M. (2004). Computer simulations of blood flow with mass transport through the carotid artery bifurcation. *Theoretical and Applied Mechanics*, 31(1), 1-33.
- Filipovic, N., Rosic, M., Tanaskovic, I., Milosevic, Z., et al. (2011). Three-Dimensional Numerical Simulation of Plaque Formation and Development in the Arteries. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 16(2), 272-278.
- Fleischmann, D. & Boas, F.E. (2011). Computed tomography: old ideas and new technology. *European Radiology*, 21, 510-517.
- Flohr, T., & Schmidt, B. (2023). Technical Basics and Clinical Benefits of Photon-Counting CT. *Investigative Radiology* 58(7), 441-450.
- Fonseca, D.A., Antunes, P.E., & Dulce Cotrim, M. (2016). *The Morphology, Physiology and Pathophysiology of Coronary Microcirculation*. In H. Lenasi (Ed.), *Microcirculation Revisited - From Molecules to Clinical Practice*. IntechOpen.
- Frederic, H.M., Michael J.T., Robert B.T., William C.O., Claire W.G., et al. (2003). *Human anatomy, Fourth edition, Pearson Education International*; chapter 21, 560-561.
- Garcia, D., Pibarot, P. & Duranda, L. G. (2005). Analytical Modeling of the Instantaneous Pressure Gradient Accross the Aortic Valve, *Journal of Biomechanics*, 38(6), 1303-1311.
- Ghigo, A.R., Fullana, J.M. & Lagrée, P.Y. (2017). A 2D Nonlinear Multi-ring Model for Blood Flow in Large Elastic Arteries, *Journal of Computational Physics*, 350, 136-165.
- Goerne, H., de la Fuente, D., Cabrera, M., et al. (2021). Imaging Features of Complications after Coronary Interventions and Surgical Procedures, *RadioGraphics*, 41(3), 699-719.
- Gotberg, M., Christiansen, E.H., Gudmundsdottir, I.J., et al. (2017). Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *New England Journal of Medicine*, 376(19), 1813-1823.
- Gould, K.L. & Lipscomb, K. (1974). Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *American Journal of Cardiology*, 34, 48-55.
- Gould, K.L., Lipscomb, K. & Hamilton, G.W. (1974). Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *American Journal of Cardiology*, 33, 87-94.
- Gould K.L. (1978). Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. I. Physiologic basis and experimental validation. *American Journal of Cardiology*. 41(2), 267-278.
- Gould, K.L. (1990). *Coronary Artery Stenosis*. New York, Elsevier, 1990.
- Gould, K.L. (2009). Does coronary flow trump coronary anatomy? *Journal of American College of Cardiology Imaging*, 2, 1009-1023.
- Gruntzig, A.R., Senning, A. & Siegenthaler, W.E. (1979). Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *New England Journal of Medicine*, 301(2), 61-68
- Hajhosseiny, R., Bustin, A., Munoz, C., Rashid, I., Cruz, G., Manning, W.J., Prieto, C., René M. & Botnar, R.M. (2020) Coronary Magnetic Resonance Angiography: Technical Innovations Leading Us to the Promised Land? *JACC: Cardiovascular Imaging*, 13(12), 2653-2672.

- Heiss, H., Hurst, W. & Willis, J. (1992). Werner Forssmann: 6A German problem with the Nobel Prize. *Clinical Cardiology*, 15(7), 547-549.
- Hoffman, J.I.E. (1984). Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation*. 70, 153-159.
- Hoffman, J.I. (2000). Problems of coronary flow reserve. *Annals of Biomedical Engineering*, 28(8), 884-896.
- Hoffmann, M.H., Shi, H., Schmitz, B.L., et al. (2005). Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA*, 293(20), 2471-2478.
- Huo, Y., Svenson, M., Choy, J.S., Zhang, Z.D. & Kassab, G.S. (2012). A validated predictive model of coronary fractional flow reserve. *Journal of the Royal Society Interface*, 9, 1325-1338.
- Hurlock, G.S., Higashino, H. & Mochizuki, T. (2009). History of cardiac computed tomography: single to 320-detector row multislice computed tomography. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 25(suppl 1), 31-42.
- Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“. (2023). Здравствено-статистички годишњак Републике Србије за 2022. годину. ISSN 2217-3714 (Online). <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2022v1.pdf>
- Itu, L., Sharma, P., Ralovich, K., Mihalef, V., Ionasec, R., Everett, A., et al. (2013). Non-invasive hemodynamic assessment of aortic coarctation: validation with in vivo measurements. *Annals of Biomedical Engineering*, 41(4), 669-681.
- Jenkins, C. D. (1988). Epidemiology of cardiovascular diseases. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(3), 324-332.
- Jeremy, R. W., Hughes, C. F. & Fletcher, P. J. (1986). Effects of left ventricular diastolic pressure on the pressure-flow relation of the coronary circulation during physiological vasodilatation. *Cardiovascular Research*, 20, 922-930.
- Johnson, N.P., Li, W., Chen, X., et al. (2019). Diastolic pressure ratio: New approach and validation vs. the instantaneous wave-free ratio. *European Heart Journal*, 40(31), 2585-2594.
- Jones, D.W., Hogg, P. & Seeram, E. (2013). *Practical SPECT/CT in nuclear medicine*. London: Springer.
- Kandaswamy, E. & Zuo, L., (2018). Recent advances in treatment of coronary artery disease: role of science and technology. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 424.
- Kastellanos, S., Aznaouridis, K., Vlachopoulos, C., Tsiamis, E., Oikonomou, E. & Tousoulis, D. (2018). Overview of coronary artery variants, aberrations and anomalies. *World Journal of Cardiology*, 10(10), 127-140.
- Kern, M.J., Lerman, A., Bech, J.W., et al. (2006). Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association committee on diagnostic and interventional cardiac catheterization, council on clinical cardiology. *Circulation*, 114, 1321-1341.
- Kern, M.J. & Samady, H. (2010). Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *Journal of American College of Cardiology*, 55(3), 173-185.
- Kern, M.J. & Seto, A.H. (2017). Agreement and differences among resting coronary physiological indices. *Journal of American College of Cardiology*, 70(27), 2124-2127.

- Kim, H.K., Kim, Y.J., Sohn, D.W., Park, Y.B. & Choi, Y.S. (2004). Transthoracic echocardiographic evaluation of coronary flow reserve in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, 94(2-3), 167-171.
- Kirkeeide, R.L. Gould, K.L. & Parsel, L. (1986). Assessment of Coronary Stenoses by Myocardial Perfusion Imaging During Pharmacologic Coronary Vasodilation. VII. Validation of Coronary Flow Reserve as a Single Integrated Functional Measure of Stenosis Severity Reflecting All Its Geometric Dimensions. *JACC*, 7(1), 103-113.
- Kirkeeide, R.L. (1991). Coronary obstructions, morphology physiologic significance. In: Reiber JHC, Serruys PW, eds. *Quantitative Coronary Arteriography*. Dordrecht: Kluwer Academy, 229-244.
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., et al. (2020). ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 41(3), 407-477.
- Ko, B.S., Cameron, J.D., Munnur, R.K., Wong, D.T.L., Fujisawa, Y., Sakaguchi, T., et al. (2017). Noninvasive CT-derived FFR based on structural and fluid analysis: a comparison with invasive FFR for detection of functionally significant stenosis. *JACC Cardiovascular Imaging*, 10, 663-673.
- Kojić, M., Filipović, N., Slavković, R., Živković, M. & Grujović, N. (1998). *PAK-F: Program for FE analysis of fluid flow with heat transfer*, Faculty of Mechanical Engineering University of Kragujevac.
- Kojic M., Filipovic N., Stojanovic B. & Kojic N., editors. (2008). *Computer Modeling in Bioengineering: Theoretical Background, Examples and Software*. John Wiley & Sons.
- Kojic M., Filipovic N., Zivkovic M., Slavkovic R., Grujovic N. & Milosevic M. (2018). *PAK Finite Element Program*. Serbia and R&D Center for Bioengineering, Kragujevac, Serbia: University of Kragujevac.
- Kojima, H., Ishii, H., Tanaka, A., Funakubo, H., Kato, T., et al. (2022). Comparative study of fractional flow reserve and diastolic pressure ratio using a guidewire with a sensor for measuring intravascular pressure. *Medicine*, 101(52), e32578.
- Kolh, P. & Windecker, S. (2014). ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines, *European Heart Journal*, 35(46), 3235-3236.
- Koo, B.K. (2014). Coronary circulation; macro or micro, that is the question. *Korean Circulation Journal*, 44(3), 139-40.
- Kornowski, R., Lavi, I., Pellicano, M. et al. (2016). Fractional flow reserve derived from routine coronary angiograms. *Journal of American College of Cardiology*, 68, pp. 2235-2237.
- Kornowski, R., Vaknin-Assa, H., Assali, A., Greenberg, G., Valtzer, O. & Lavi, I. (2018). Online angiography image-based FFR assessment during coronary catheterization: a single-center study. *Journal of Invasive Cardiology*, 30, 224-229.
- Krumm, P., Mangold, S., Gatidis, S., Nikolaou, K., Nensa, F., Bamberg, F. & la Fougère, C. (2018). Clinical use of cardiac PET/MRI: current state-of-the-art and potential future applications. *Japan Journal of Radiology*, 36(5), 313-323.
- Kuchynka, P., Lambert, L., Černý, V., et al. (2015). Coronary CT angiography. *Cor et Vasa*, 57(6), e425-432.

- Layland, J., MacIsaac, A.I., Burns, A.T., Somaratne, J.B., et al. (2012). When collateral supply is accounted for epicardial stenosis does not increase microvascular resistance. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 5, 97-102.
- Leal, J., Luengo-Fernández, R., Gray, A., Petersen, S., & Rayner, M. (2006). Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *European heart journal*, 27(13), 1610–1619.
- Lee, B. K., Lim, H. S., Fearon, W. F., Yong, A. S., Yamada, R., Tanaka, S., Lee, D. P., Yeung, A. C., & Tremmel, J. A. (2015). Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*, 131(12), 1054–1060.
- Levine, G.N., Bates, E.R., Blankenship, J.C., et al. (2011). ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*, 124, 574-651.
- Libby, P., Bonow, R.O., Mann, D.L., et al. (2022). *Braunwald's Heart Disease, Single Volume: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Elsevier, 12<sup>th</sup> edition, p2032.
- Loukas, M., Sharma, A., Blaak, C., et al. (2013). The Clinical Anatomy of the Coronary Arteries. *Journal of cardiovascular translational research*, 6(2), 197-207.
- Lyras, K.G. & Lee, J. (2021). An improved reduced-order model for pressure drop across arterial stenosis. *PLoS One*, 16(10), e0258047.
- Mancini, G.B.J., Gosselin, G., Chow, B., et al. (2014). Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 30(8), 837-849.
- Mangla, A., Oliverosm, E., Williamsm, K.A. & Kalram, D.K. (2017). Cardiac Imaging in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Current Problems in Cardiology*, 42(10), 316-366.
- Marcus, M.L., Doty, D.B., Hiratzka, L.F., Wright, C.B., Eastham, C.L. (1982). Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *New England Journal of Medicine*, 307, 1362-1366.
- Masdjedi, K., van Zandvoort, L.J.C., Balbi, M.M., et al. (2020). Validation of 3-dimensional quantitative coronary angiography based software to calculate fractional flow reserve: Fast assessment of stenosis severity (FAST)-study. *EuroIntervention*, 16(7), 591-599.
- Meier, P., Schirmer, S.H., Lansky, A.J., et al. (2013). The collateral circulation of the heart. *BMC Medicine*, 11, 143-150.
- Meijboom, W.B., Meijs, M.F., Schuijf, J.D., et al. (2008). Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(25), 2135-2144.
- Mensah, G., Fuster, V., Roth, G. (2023). A Heart-Healthy and Stroke-Free World: Using Data to Inform Global Action. *JACC*, 82(25) 2343–2349.
- Miller, D.S. (1990). *Internal flow systems: design and performance prediction*, 2nd edition, Cranfield, UK: British Hydromechanics Research Association.

- Milovanovic, A., Saveljic, I. & Filipovic, N. (2023). Numerical vs Analytical Comparison with Experimental Fractional Flow Reserve Values of Right Coronary Artery Stenosis. *Technology and Health Care*, 31(3), 977-990.
- Milovanovic, A., Isailovic, V., Saveljic, I. & Filipovic, N. (2024). Accuracy of Analytically Determined Fractional Flow Reserve Derived from Coronary Angiography for Non-Invasive Assessment of Coronary Artery Stenosis. *Technology and Health Care*, 32(6), 4613-4626.
- Min, J.K., Shaw, L.J. & Berman, D.S. (2010). The present state of coronary computed tomography angiography a process in evolution. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(10), 957-965.
- Min, J.K., Leipsic, J., Pencina, M.J., et al. (2012). Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*, 308, 1237-1245.
- Misaka, T., Kunii, H., Mizukami, H., et al. (2011). Long-term clinical outcomes after deferral of percutaneous coronary intervention of intermediate coronary stenoses based on coronary pressure-derived fractional flow reserve. *Journal of Cardiology*, 58(1), 32-37.
- Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., et al. (2013). ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 34(38), 2949-3003.
- Morris, P.D., Ryan, D., Morton, A.C., Lycett, R., Lawford, P.V., Hose, D.R. & Gunn, J.P. (2013). Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: Modeling the significance of coronary lesions: Results from the VIRTU-1 (VIRTUal Fractional Flow Reserve from Coronary Angiography) study. *Journal of American Cardiology Interventions*, 6, 149-157.
- Morris, P.D., Al-Lamee, R.K. & Berry, C. on behalf of the BCIS Research and Development Committee, (2022). Coronary physiological assessment in the catheter laboratory: haemodynamics, clinical assessment and future perspectives. *Heart*, 108, 1737-1746.
- Mowatt, G., Cummins, E., Waugh, N., Walker, S., Cook, X.J., Hillis, G.S. & Fraser, C. (2008). Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technology Assessment*, 12(17). iii-xi, 1-143.
- Munson, B.R., Young, D.F. & Okiishi, T.H. (2009). *Fundamentals of Fluid Mechanics* (6th ed.). New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. P.725.
- Neleman, T., Masdjedi, K., Van Zandvoort, L.J.C., Tomaniak, M., Ligthart, J.M.R., Witberg, K.T., et al. (2021). Extended validation of novel 3D quantitative coronary angiography-based software to calculate vFFR: the FAST EXTEND study. *JACC Cardiovascular Imaging*, 14(2), 504-506.
- Neumann, F.J., Sechtem, U., Banning, A.P., et al. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 41(3), 407-477.
- Ng, M.K., Yeung, A.C. & Fearon, W.F. (2006). Invasive Assessment of the Coronary Micro-Circulation: Superior Reproducibility and Less Hemodynamic Dependence of Index of Micro-Circulatory Resistance Compared with Coronary Flow Reserve. *Circulation*, 113(1), 2054-2061.

- Ngam, P.I., Ong, C.C., Chai, P., Wong, S.S., Liang, C.R. & Teo, L.L.S. (2020). Computed tomography coronary angiography – past, present and future. *Singapore Medical Journal*, 61(3), 109-115.
- Nørgaard, B.L., Hjort, J., Gaur, S., et al. (2017). Clinical use of coronary CTA–derived FFR for decision-making in stable CAD. *JACC Cardiovascular Imaging*, 10(5), 541-550.
- Oliveira, P.J. & Pinho, F. T. (1997). Pressure drop coefficient of laminar Newtonian flow in axisymmetric sudden expansions. *International Journal of Heat Fluid Flow*, 18(5), 518-529.
- Omori, H., Witberg, G. & Kawase, Y. (2019). Angiogram based fractional flow reserve in patients with dual/triple vessel coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 283, 17-22.
- Pantos, I. & Katritsis, D. (2014). Fractional Flow Reserve Derived from Coronary Imaging and Computational Fluid Dynamics. *Intervention Cardiology*, 9(3), 145-150.
- Papafaklis, M.I., Muramatsu, T., Ishibashi, Y., et al. (2014). Fast virtual functional assessment of intermediate coronary lesions using routine angiographic data and blood flow simulation in humans: comparison with pressure wire–fractional flow reserve. *Euro-Intervention*, 10, 574-583.
- Park, S.J., Kang, S.J., Ahn, J.M., Shim, E.B., Kim, Y.T., Yun, S.C., et al. (2012). Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve. *JACC Cardiovascular Intervention*, 5(10), 1029-1036.
- Patel, M.R., Peterson, E.D., Dai, D., Brennan, et al. (2010) Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *New England Journal of Medicine*, 362(10), 886-895.
- Patel, M.R., Nørgaard, B.L., Fairbairn, T.A., Nieman, K., Akasaka, T., Berman, D.S., et al. (2020). 1-Year impact on medical practice and clinical outcomes of FFR-CT: the ADVANCE registry. *JACC Cardiovascular Imaging*, 13(1), 97-105.
- Pellicano, M., Lavi, I., De Bruyne, B., Vaknin-Assa, H., Assali, A., Valtzer, O., et al. (2017). Validation study of image-based fractional flow reserve during coronary angiography. *Circulation: Cardiovascular Intervention*, 10, e005259.
- Perel, P., Avezumy, A., Huffmanz, M., Paisx, P., Rodgersk, A., Vedanthan, R., Wood, D. & Yusuf, S. (2015). Reducing Premature Cardiovascular Morbidity and Mortality in People with Atherosclerotic Vascular Disease. The World Heart Federation Roadmap for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Global Heart*, 10(2), 99-110,
- Petraco, R., Sen, S., Nijjer, S., Echavarría-Pinto, M., et al. (2013). Fractional flow reserve–guided revascularization: practical implications of a diagnostic gray zone and measurement variability on clinical decisions. *JACC Cardiovascular Intervention*, 6(3), 222-225.
- Pijls, N.H., van Son, J.A., Kirkeeide, R.L., De Bruyne, B. & Gould, K.L. (1993). Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 86(4), 1354-1367.
- Pijls, N.H.J., Van Gelder, B., Van der Voort, P., et al. (1995). Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*, 92, 3183-3193.

- Pijls, N.H., De Bruyne, B., Peels, K., et al. (1996). Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *New England Journal of Medicine*, 334, 1703-1708.
- Pijls, N. & De Bruyne, B. (2000). *Coronary pressure*. Springer, New York.
- Pijls, N.H., van Schaardenburgh P., Manoharan G., et al. (2007). Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *Journal of American College of Cardiology*, 49(21), 2105-2111.
- Pothineni, N.V.K., Subramany, S., Kuriakose, K., Lily, F., Shirazi, L.F., Romeo, F., Shah, P.K. & Mehta, J.L. (2017). Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease, *European Heart Journal*, 38(43), 3195-3201.
- Pries, A.R., Badimon, L., Bugiardini, R., et al. (2015). Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *European Heart Journal*, 36(45), 3134-3146.
- Puymirat, E., Simon, T., Cayla, G., et al. (2017). Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program 1995 to 2015. *Circulation*, 136(20), 1908-1919.
- Qiu, Y., Tarbell, J.M. (2000). Numerical simulation of pulsatile flow in a compliant curved tube model of a coronary artery. *Journal of Biomechanical Engineering*, 122: 77–85.
- Ramaswamy, S.D., Vigmostad, S.C., Wahle, A., Lai YG, Olszewski ME, Braddy KC, et al. (2004). Fluid dynamic analysis in a human left anterior descending coronary artery with arterial motion. *Annual Biomedical Engineering*, 32: 1628–1641.
- Rayner, M., Allender, S., & Scrborough, P. (2009). Cardiovascular disease in Europe. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 16(2 suppl 1), S43-S47.
- Razavi, A., Sachdeva, S., Frommelt, P.C. & LaDisa, J.F. (2022). Computational Assessment of Hemodynamic Significance in Patients With Intramural Anomalous Aortic Origin of the Coronary Artery Using Virtually Derived Fractional Flow Reserve and Downstream Microvascular Resistance. *Journal of Biomechanical Engineering*, 144, 031005.
- Reig, J. (2003). Anatomical variations of the coronary arteries: The most frequent variations. *European Journal of Anatomy*, 7 (Suppl 1), 29-41.
- Roger, V.L., Go, A.S., Lloyd-Jones, D.M., Adams, R.J., Berry, J.D., Brown, T.M., et al. (2011). Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 123, e18-e209.
- Schelbert, H.R. (2010). Anatomy and physiology of coronary blood flow. *Journal of Nuclear Cardiology*, 17(4), 545-54.
- Schwitzer, J., Wacker, C.M., Wilke, N., Al-Saadi, et al. (2013). For the MR-IMPACT Investigators, MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease, *European Heart Journal*, 34(10), 775-781.
- Secchi, F., Ali, M., Faggiano, E., Cannao, P.M., Fedele, M., Tresoldi, S., Di Leo, G., Auricchio, F. & Sardanelli, F. (2016). Fractional flow reserve based on computed tomography: an overview. *European Heart Journal*, 8(Supplement E), E49-E56.

- Seeley, B. D. & Young, D. F. (1976). Effect of Geometry on Pressure Losses accross Models of Arterial Stenosis, *Journal of Biomechanics*, 9(7), 439-448.
- Seike, F., Uetani, T., Nishimura, K. et al. (2018). Intravascular ultrasound-derived virtual fractional flow reserve for the assessment of myocardial ischemia. *Circulation Journal*, 82, 815-823.
- Seiler, C. (2010). The human coronary collateral circulation. *European Journal of Clinical Investigation*, 40(5), 465-476.
- Seiler, C., Stoller, M., Pitt, B. & Meier, P. (2013). The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *European Heart Journal*, 34(34), 2674-2682.
- Sen, S., Escaned, J., Malik, I.S., et al. (2012). Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE study. *Journal of American College of Cardiology*, 59(15), 1392-402.
- Shechter, G., Devernay, F., Coste-Manière, E., Quyyumi, A. & McVeigh, ER. (2003). Three-dimensional motion tracking of coronary arteries in biplane cineangiograms. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 22, 493-503.
- Shukri, I.G., Hawas, J.M., Karim, S.H., & Ali, I.K.M. (2014). Angiographic Study of the Normal Coronary Artery in Patients Attending Ulaimani Center for Heart Diseases. *European Scientific Journal, ESJ*, 10(24), 384-415.
- Siogkas, P.K., Anagnostopoulos, C.D., Liga, R., Exarchos, T.P., Sakellarios, A.I., Rigas, G., et al. (2019). Noninvasive CT-based hemodynamic assessment of coronary lesions derived from fast computational analysis: a comparison against fractional flow reserve. *European Radiology*, 29(4), 2117-2126.
- Sisavath, S., Jing, X., Pain, C.C. & Zimmerman, R.W. (2002). Creeping flow through an axisymmetric sudden contraction or expansion. *Journal of Fluids Engineering*, 124(1), 273-8.
- Solberg, O., Ragnarsson, A., Kvarsnes, A., Endresen, K., Kongsgård, E., Aakhus, S., Gullestad, L., Stavem, K. & Aaberge, L. (2014). Reference interval for the index of coronary microvascular Resistance. *EuroIntervention*, 9, 1069-1075.
- Spaan, J.A.E., Piek, J.J., Hoffman, J.I.E. & Siebes, M. (2006). Physiological Basis of Clinically Used Coronary Hemodynamic Indices. *Circulation*, 113, 446-455.
- Spione, F., Arevalos, V., Gabani, R., et al. (2022). Coronary microvascular angina: a state-of-the-art review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 30(9), 1-8.
- Sтары, H.C., et al. (1995). A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. *American Heart Association. Circulation*, 92, 1355-1374.
- Steghuis, V.E., Wijntjens, G.W., Murai, T., Piek, J.J., & van de Hoef, T.P. (2018). Assessing the Haemodynamic Impact of Coronary Artery Stenoses: Intracoronary Flow versus Pressure Measurements. *European cardiology*, 13(1), 46-53.
- Stoney, C.M., Kaufmann, P.G., & Czajkowski, S.M. (2018). Cardiovascular disease: Psychological, social, and behavioral influences: Introduction to the special issue. *American Psychologist*, 73(8), 949-954.



- Sun, Z. & Xu, L. (2014). Computational fluid dynamics in coronary artery disease. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 38(8), 651-663.
- Takagi, H., Leipsic, J.A., McNamara, N., Martin, I., et al. (2022). Trans-lesional fractional flow reserve gradient as derived from coronary CT improves patient management: ADVANCE registry. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 16(1), 19-26.
- Tamimi, O., & Mohammed, M. H. (2021). Pulmonary Vascular Resistance Measurement Remains Keystone in Congenital Heart Disease Management. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8:607104.
- Taylor, C.A., Fonte, T.A. & Min, J.K. (2013). Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: Scientific basis. *Journal of American College of Cardiology*, 61, 2233-2241.
- Tebaldi, M., Biscaglia, S., Fineschi, M., Musumeci, G., Marchese, A., Leone, A.M., et al. (2018). Evolving routine standards in invasive hemodynamic assessment of coronary stenosis: the nationwide Italian SICI-GISE cross-sectional ERIS study. *JACC Cardiovascular Intervention*, 11(15), 1482-1491.
- Tesche, C., De Cecco, C.N., Albrecht, M.H, Duguay, T.M, Bayer, R.R., Litwin, S.E., et al. (2017). Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve. *Radiology*. 285(1), 17-33.
- Tesche, C., De Cecco, C.N., Baumann, S., Renker, M., McLaurin, T.W., Duguay, T.M., et al. (2018). Coronary CT angiography–derived fractional flow reserve: Machine learning algorithm versus computational fluid dynamics modeling. *Radiology*, 288, 64-72.
- Tonino, P.A.L., De Bruyne, B., Pijls, N.H.J., et al. (2009). Fractional flow reserve versus angiography for guiding PCI in patients with multivessel coronary disease (FAME study). *New England Journal of Medicine*, 360, 213-224.
- Tonino, P.A., Fearon, W.F., De Bruyne, B., et al. (2010). Angiographic severity versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME Study (FFR versus angiography in multivessel evaluation). *Journal of American College of Cardiology*, 55(25), 2816-2821.
- Toth, G., Hamilos, M., Pyxaras, S., Mangiacapra, F., Nelis, O., De Vroey, F., et al. (2014). Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *European Heart Journal*, 35(40), 2831-2838.
- Toth, G.G., De Bruyne, B., Rusinaru, D., Di Gioia, G., Bartunek, J., Pellicano, M., et al. (2016). Impact of right atrial pressure on fractional flow reserve measurements: comparison of FFR and myocardial FFR in 1,600 coronary stenoses. *JACC Cardiovasc Intervention*, 9(5), 453-459.
- Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., & Nichols, M. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 37, 3232-3245.
- Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Alonso, A., Beaton, A. Z., et al. (2022). Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, 145(8), e153-e639.
- Tu, S., Barbato, E., Koszegi, Z., Yang, J., Sun, Z., Holm, N.R., et al. (2014). Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame

- count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovascular Intervention*, 7(7), 768-777.
- Tu, S., Westra, J., Yang, J., von Birgelen, C., Ferrara, A. et al. (2016). Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 9(19), 2024-2035.
- Tu, J., Yeoh, G.H. & Liu, C. (2018). *Computational Fluid Dynamics: A Practical Approach*, Butterworth-Heinemann, 601p.
- Tu, S., Westra, J., Adjedj, J., Ding, D., Liang, F., Xu, B., Holm, N.R., Reiber, J.H.C. & Wijns, W. (2020). Fractional flow reserve in clinical practice: from wire-based invasive measurement to image-based computation, *European Heart Journal*, 41(34), 3271-3279.
- Tu, S., Ding, D., Chang, Y., Li, C., Wijns, W., Xu, B. (2021). Diagnostic accuracy of quantitative flow ratio for assessment of coronary stenosis significance from a single angiographic view: A novel method based on bifurcation fractal law. *Cateterisation and Cardiovascular Intervention*, 97(S2), 1040-1047.
- Ulzheimer, S., Flohr, T. & Multislice, C.T. (2009): *Current Technology and Future Developments*. In: Reiser M, Becker C, Nikolaou K, Glazer, G., eds. Multislice CT. Medical Radiology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009, 3-23.
- Van de Hoef, T.P., Nolte, F., Rolandi, M.C. et al. (2012). Coronary pressure-flow relations as basis for the understanding of coronary physiology. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 52, 786-793.
- Van't Veer, M., Pijls, N.H.J., Hennigan, B., et al. (2017). Comparison of different diastolic resting indexes to iFR: are they all equal? *Journal of Am. College of Card.*, 70(25), 3088-96.
- Vijayan, S., Barmby, D.S., Pearson, I.R., Davies, A.G., Wheatcroft, S.B. & Sivananthan, M. (2017). Assessing Coronary Blood Flow Physiology in the Cardiac Catheterisation Laboratory. *Current Cardiology Reviews*, 13(3), 232-243.
- Westra, J., Andersen, B.K., Campo, G., Matsuo, H., Koltowski, L., Eftekhari, A., et al. (2018). Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: the FAVOR II Europe-Japan study. *Journal of American Heart Association*, 7(14), e009603.
- Wieneke, H., von Birgelen, C., Haude, M., Eggebrecht, H., Möhlenkamp, S., Schmermund, A., et al. (2005). Determinants of coronary blood flow in humans: quantification by intracoronary Doppler and ultrasound. *Journal of Applied Physiology*, 98, 1076-1082.
- Wijntjens, G.W., Lavieren, M.A., Hoef, T.V., & Piek, J.J. (2015). Physiological assessment of coronary stenosis: a view from the coronary microcirculation. *Interventional Cardiology*, 7, 401-414.
- Williams, R.P., de Waard, G.A., De Silva, K., et al. (2018). Doppler versus thermodilution-derived coronary microvascular resistance to predict coronary microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *American Journal of Cardiology*, 121, 1-8.

- Wilson, R.F., Laughlin, D.E., Ackell, P.H., et al. (1985). Transluminal, subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man. *Circulation*, 72, 82-92.
- Witberg, G., De Bruyne, B., Fearon, W.F., Achenbach, S., Engstrom, T., Matsuo, H. & Kornowski, R. (2020). Diagnostic Performance of Angiogram-Derived Fractional Flow Reserve: A Pooled Analysis of 5 Prospective Cohort Studies, *JACC: Cardiovascular Interventions*, 13(4), 488-497.
- Wong, J.T., Le, H., Suh, W.M., Chalyan, D.A., Mehraien, T., Kern, M.J., Kassab, G.S. & Molloy, S. (2012). Quantification of fractional flow reserve based on angiographic image data. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 28(1), 13-22.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J. (2010). Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 31(20), 2501-2555.
- Xin, L., Zhenzhou, L., Lina, P., Zhifan, G., WenHua, H., Heye, Z. & Yuan-Ting, Z. (2015). Numerical study of the mechanical interaction between the carotid atherosclerosis plaque and the blood flow field distribution: a geometric assessment of the plaque vulnerability. *Journal of Medical Imaging Health Information*, 5, 1-12.
- Xu, B., Tu, S., Qiao, S., Qu, X., Chen, Y., Yang, J., et al. (2017). Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis. *Journal of American College of Cardiology*, 70(25), 3077-87.
- Yang, Y., Zhu, Q., Peng, C., Wang, H., Xue, W., Lin, G., Wen, Z., Chang, J., Wang, M., Liu, G. & Li, S. (2016). A novel approach for modelling vegetation distributions and analysing vegetation sensitivity through trait-climate relationships in China. *Scientific Reports*, 6, 24110.
- Yong, A.S., Ng, A.C., Brieger, D., Lowe, H.C., Ng, M.K. & Kritharides, L. (2011). Three-dimensional and two-dimensional quantitative coronary angiography, and their prediction of reduced fractional flow reserve. *European Heart Journal*, 32(3), 345-353.
- Yong, A.S., Ho, M., Shah, M.G. Ng, M.K. & Fearon, W.F. (2012). Coronary microcirculatory resistance is independent of epicardial stenosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 5, 103-108.
- Yong, A.S., Layland, J., Fearon, W.F. et al. (2013). Calculation of the index of microcirculatory resistance without coronary wedge pressure measurement in the presence of epicardial stenosis. *JACC Cardiovascular Interventions*, 6(1), 53-58.
- Young, D.F., Cholvin, N.R., Kirkeeide, R.L. & Roth, A.C. et al. (1977). Hemodynamics of arterial stenoses at elevated flow rates. *Circulation Research*, 41(1), 99-107.
- Yu, W., Huang, J., Jia, D., Chen, S.,. (2019). Diagnostic accuracy of intracoronary optical coherence tomography-derived fractional flow reserve for assessment of coronary stenosis severity. *EuroIntervention*, 15, 189-197.
- Zhang, J.M., Zhong, L., Su, B. et al. (2014). Perspective on CFD studies of coronary artery disease lesions and hemodynamics: A review. *Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 30(6), 659-680.
- Zhang, J.M., Zhong, L., Luo, T. et al. (2016). Simplified Models of Non-Invasive Fractional Flow Reserve Based on CT Images. *PLoS One*, 11(5), e0153070

- Zhang, J.M., Shuang, D., Baskaran, L., Wu, W., Teo, S.K., Huang, W., et al. (2018). Advanced analyses of computed tomography coronary angiography can help discriminate ischemic lesions. *International Journal of Cardiology*, 267, 208-214.
- Zhang, J., Han, H., Tan, R., et al. (2021). Diagnostic Performance of Fractional Flow Reserve from CT Coronary Angiography with Analytical Method. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8, 739633.
- Zhou, J., Onuma, Y., Garg, S., Kotoku, N., Kageyama, S., et al. (2022a). Angiography derived assessment of the coronary microcirculation: is it ready for prime time? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 20(7), 549-566.
- Zhou, F., Chen, Q., Luo, X., Cao, W., Li, Z., et al. (2022b). Prognostic Value of Coronary CT Angiography-Derived Fractional Flow Reserve in Non-obstructive Coronary Artery Disease: A Prospective Multicenter Observational Study. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 7780.
- Вороњец, К. & Обрадовић, Н. (1979). *Механика флуида*. Грађевинска књига, Београд.
- Којић, М., Славковић, Р., Живковић, М., Грујовић, Н. (2010). *Метода коначних елемената I – Линеарна анализа*. Машински факултет Универзитета у Крагујевцу
- Савељић, И. (2016). *Нумеричко решавање односа правог и лажног лумена акутне аортне дисекције – докторска дисертација*, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.
- Филиповић, Н. (2012). *Основи биоинжењеринга*. Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.
- Хајдин, Г. (2021). *Механика флуида, књига прва, основе*; шесто измењено и допуњено издање, Грађевински факултет, Универзитет у Београду.

## БИОГРАФИЈА АУТОРА

Александар Миловановић је рођен 18. 01. 1985. године у Крагујевцу, Република Србија. Основно образовање стекао је у основној школи „21. октобар“ у Крагујевцу, средње образовање у Првој крагујевачкој гимназији а дипломске академске студије завршио је на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу 2011. године.

У периоду од децембра 2011. год. до јула 2012. год. радио је у предузећу „TSS Metal Industry, doo“ у Крагујевцу, док је у периоду од септембра 2012. год. до новембра 2014. год. био запослен у предузећу „Таково осигурање АДО“, такође у Крагујевцу.

Током маја и јуна 2012. год. боравио је усавршавању на Техничком универзитету у Копенхагену, Данска (Technical University of Denmark) у оквиру TEMPUS WBC-VMNet пројекта.

Током 2013. године завршио је летњу школу рачунарства у компанији HERMES SoftLAB.

На Техничком универзитету у Копенхагену завршио је током јуна 2013. год. EASETECH Training course - Управљање животним циклусом чврстог отпада. На основу тога Факултет инжењерских наука је стекао право на коришћење софтвера EASETECH за истраживачке намене.

На Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу био је запослен од маја 2015. год. до децембра 2019. год, као истраживач-сарадник на пројектима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

Од децембра 2019. год. запослен је на Институту за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу.

Учествовао је у реализацији неколико националних и међународних пројеката из области енергетске ефикасности и биоинжењеринга.

Докторске академске студије на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу првобитно је уписао 2014. год. на студијском програму Машинско инжењерство, научна област Енергетика и процесна техника, да би их поново уписао 2020. год. такође на студијском програму Машинско инжењерство, научна област Биоинжењеринг.

Као студент докторских студија, био је ангажован на извођењу аудиторних и лабораторијских вежби на предметима Механика флуида, Инжењерски алати и Енергија и животна средина.

Говори енглески, а служи се и немачким језиком.

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

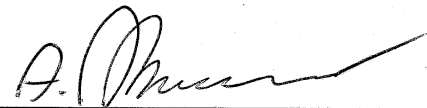
АНАЛИТИЧКО И НУМЕРИЧКО МОДЕЛИРАЊЕ ФРАКЦИОНЕ РЕЗЕРВЕ ПРОТОКА  
У КОРОНАРНИМ АРТЕРИЈАМА

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође *потврђујем*:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица*,

У Крагујевцу, 19. 08.2024. године,



ПОТПИС АУТОРА

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

АНАЛИТИЧКО И НУМЕРИЧКО МОДЕЛИРАЊЕ ФРАКЦИОНЕ РЕЗЕРВЕ ПРОТОКА  
У КОРОНАРНИМ АРТЕРИЈАМА

истоветне.

У Крагујевцу, 19. 08.2024. године,



потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Александар Миловановић

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

---

---

---

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.



припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делим под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делим под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, 19. 08.2024. године,



потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: [http://creativecommons.org/rs/](http://creativecommons.org.rs/)