

Kryspin MIROTA¹, Jarosław WASILEWSKI², Lech POŁOŃSKI²

e-mail: kryspin.mirota@gmail.com

¹ Katedra Podstaw Budowy Maszyn, Wydział Budowy Maszyn i Informatyki, Akademia Techniczno-Humanistyczna, Bielsko-Biala² III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Numeryczna ocena cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR)

Wprowadzenie

Zapotrzebowanie serca na tlen decyduje o przepływie wieńcowym. Różnica tętniczo-żylna wysycenia krwi tlenem w krążeniu wieńcowym jest maksymalna. Oznacza to, że wysiłkowe zapotrzebowanie na tlen może być zaspokojone wyłącznie poprzez zwiększenie objętościowego natężenia przepływu, a nie poprzez wzrost odbioru tlenu przez komórki mięśniowe, tak jak ma to miejsce np. w mięśniach szkieletowych. Zwiększenie przepływu wieńcowego jest zatem zasadniczym sposobem realizacji zapotrzebowania serca na tlen.

Regulacja przepływów wieńcowych, odpowiednio do adekwatnych potrzeb, realizowana jest za pośrednictwem mechanizmu wazodylatacyjnego prowokowanego zmianami naprężeń stycznych na powierzchni komórek śródbłonka. Z czasem na skutek postępujących zmian miażdżycowych ulega on upośledzeniu, wymagając nierazko interwencji kardiologicznych. Warunkiem powodzenia tego rodzaju działań jest możliwie precyzyjna ocena istotności hemodynamicznej zwężeń wywołanych miażdżycą [Wasilewski i in., 2011].

Koncepcja cząstkowej rezerwy wieńcowej

Ponieważ ocena wizualna zwężeń jest obarczona błędem i nie odzwierciedla istotności czynnościowej, przy podejmowaniu decyzji o rewaskularyzacji coraz powszechniej korzysta się z pomiaru cząstkowej rezerwy wieńcowej *FFR* (*Fractional Flow Reserve*). Założenia teoretyczne pomiaru *FFR* opracowali i wprowadzili do praktyki klinicznej na początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia *Nico Pijls i Bernard de Bruyne* [1996].

Wartość *FFR* określa relację maksymalnego przepływu przez zwężoną tętnicę wieńcową do maksymalnego przepływu, w warunkach gdyby nie była ona zwężona. Jeżeli na pewnym odcinku naczynia wystąpi przepływ Q , to towarzyszy mu różnica ciśnień $\Delta p = (p_{in} - p_{out})$, między wlotem (*in*) a wylotem (*out*). Wzajemna relacja jest w formie $\Delta p = RQ$, której współczynnik proporcjonalności reprezentuje opór naczyniowy. W takim razie, rezerwę cząstkową można określić także jako [Wasilewski i in., 2013]

$$FFR = \frac{(p_d - p_v)/R}{(p_a - p_v)/R} \approx \frac{p_d}{p_a} \quad (1)$$

gdzie

 p_a – ciśnienie w aorcie, p_v – centralne ciśnienie żylna, p_d – ciśnienie za zwężeniem.

Praktycznie badanie polega na równoczesnym pomiarze ciśnienie w aorcie (p_a) i za zwężeniem (p_d) w warunkach farmakologicznej hiperemii, czyli przekrwienia, stanowiącego ekwiwalent przepływu wieńcowego podczas maksymalnego wysiłku. Do pomiaru stosuje się przewodniki angiograficzne, zaopatrzone w czujnik piezoelektryczny służący do określenia ciśnienia. Interesujące jest, że wartość *FFR* nie zależy od takich czynników jak: częstość akcji serca, zmiany ciśnienia czy stopień uszkodzenia funkcji skurczowej lewej komory [Kollí i in., 2011]. Jego interpretacja jest bezpośrednia, zatem jeżeli zmierzona wartość *FFR* wynosi 0,6 to oznacza, że maksymalny przepływ objętościowy przez zwężoną tętnicę w warunkach maksymalnego wysiłku wynosi 60% w relacji do braku zwężenia.

Istnieje duża zgodność między pomiarem *FFR*, a istotnością hemodynamiczną zmiany. Wiarygodność diagnostyczna $FFR < 0,8$ wykrycia niedokrwienia w testach obciążeniowych wynosi 90%, natomiast $FFR > 0,8$ praktycznie je wyklucza [Tonino i in., 2009]. Niestety oznaczenie *FFR* jest badaniem inwazyjnym, przeto poszukuje się nieinwazyjnych metod wiarygodnej oceny czynnościowego znaczenia zmian w tętni-

cach wieńcowych. Jednym z takich rozwiązań jest numeryczne wyznaczenie *FFR* w oparciu o nieinwazyjne obrazowanie tomograficzne tętnic wieńcowych lub z wykorzystaniem obrazowania 3D za pomocą rotacyjnej koronarografii.

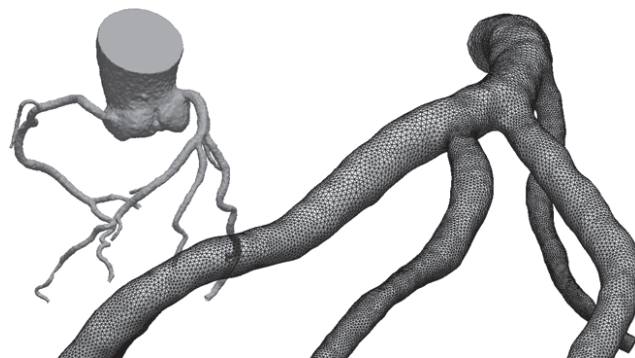
Sformułowanie modelu numerycznego

Struktura modelu przepływu w tętnicach wieńcowych opiera się na tradycyjnym układzie równań bilansowych masy i pędu

$$\begin{cases} \nabla \vec{v} = 0 \\ \rho \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + \rho \vec{v} \otimes \nabla \vec{v} = -\nabla p + \eta \nabla^2 \vec{v} \end{cases} \quad (2)$$

opisujących przepływ nieustalony medium nieściśliwego, a więc przedstawia się go w sposób mało swoisty klasyfikując jako model DNS (*Direct Numerical Simulation*) numerycznej mechaniki płynów. Do rozwiązania tego problemu obliczeniowego można wykorzystać różnorodne pakiety komercyjne oraz *open source*. Natomiast elementem krytycznym w tego rodzaju zadaniach symulacyjnych jest naśladowanie osobniczo zmiennych cech geometrii tętnic, krwi jako medium przepływowego i warunków granicznych (zwłaszcza w przekroju wlotowym tętnicy).

Model dyskretny geometrii tętnic przygotowano tutaj na bazie wyników wielowarstwowej tomografii komputerowej. Dokonano segmentacji 311 obrazów o rozmiarze 512×512, rekonstruując powierzchnię brzegową poprzez propagację konturu geodetycznego. Fragment modelu numerycznego lewej tętnicy wieńcowej (całość obejmuje 1 515 454 elementy skończone) przedstawiono na rys. 1 (w lewym rogu pokazano dodatkowo segmentację tętnic).



Rys. 1. Segmentacje tętnic wieńcowych (w lewym rogu) oraz siatka modelu numerycznego lewej tętnicy wieńcowej (w powiększeniu)

Model konstytutywny krwi. Dla układów heterofazowych, do których zaliczana jest krew, zasadniczym determinantem własności reologicznych jest frakcja fazy stałej, w przypadku krwi mierzona liczbą hematokrytową H [Mewis i in., 2012]. Dodatkowo należałoby jeszcze uwzględnić naturalną zdolność krwi do tworzenia *rouleaux*, których rozmiar i trwałość warunkowana jest stężeniem protein osoczowych (zwłaszcza fibrynogenu) i lokalnymi wartościami prędkości ścinania $\dot{\gamma}$ [Mewis i in., 2012]. Zatem ogólny reologiczny model konstytutywny krwi jako cieczy rozrzedzanej ścinaniem powinien być postulowany w postaci $\eta = \eta(H, Fib, \dot{\gamma})$.

W literaturze jest jednak niewiele opisanych prób sformułowania modelu reologicznego dla tego rodzaju struktury. Unikalnym pod tym względem jest model opracowany pierwotnie przez *Fredericka Walburna*, zwany współcześnie modelem *Walburna-Schnecka*:

$$\eta = c_1 e^{c_2 H + c_3 \frac{TPMA}{H^2}} \dot{\gamma}^{-c_4 H} \quad (3)$$

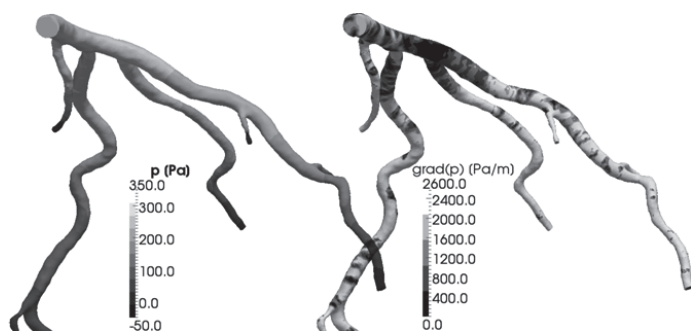
Wartości stałych empirycznych przyjmowane są zwykle jako [Walburn i in., 1976]:

$$c_1 = 0,797; c_2 = 0,0608; c_3 = 0,00499; c_4 = 14,585.$$

Warunki graniczne przyjęto w zwyczajowej formie dla przekrojów wylotowych i ścian, zaś w przekroju wlotowym wg danych literaturowych (odtworzących w przybliżeniu stan *in vivo*) [Perktold i in., 1991]. Obliczenia wykonano wykorzystując pakiet ANSYS Fluent, zaś pre- i post-processing w programach autorskich (K. Mirola).

Hemodynamika przepływów wieńcowych

Zarówno w przypadku badań inwazyjnych jak i nie inwazyjnych, źródłowym parametrem hemodynamicznym są wartości ciśnień. Na rys. 2 przedstawiono uzyskane rozkłady ciśnień i ich gradientów dla przeciętnych wartości: $H = 45,0\% \text{ vol}$ oraz $TPMA = 2,5 \text{ g/dm}^3$.

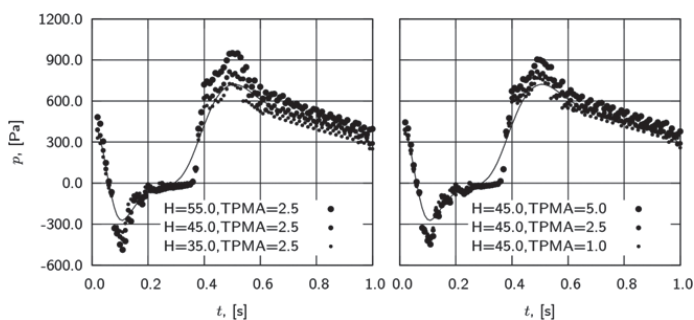


Rys. 2. Ciśnienie i gradienty ciśnienia w LCA, jako uśrednione w cyklu

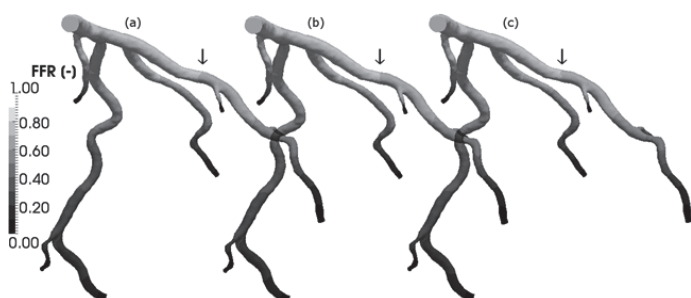
Niejaką na kanwie tych wyników przygotowano kolejny rys. 3. Pokazuje on zmiany ciśnienia na wlocie do lewej tętnicy wieńcowej, dla liczby hematokrytowej $H = 35, 45$ i $55\% \text{ vol}$ oraz poziomu protein osocza $TPMA = 1,0; 2,5; 5,0 \text{ g/dm}^3$.

Łatwo zauważyć (Rys. 3) wpływ dwóch podstawowych parametrów stanu krwi (i jej reologii) na obraz przepływu. Efekt liczby hematokrytowej jest wyraźnie silniejszy. W zakresie zmian hematokrytu $35,0 \div 55,0\% \text{ vol}$ ciśnienia różnią się od ciśnienia uzyskanego przy średniej wartości hematokrytu ($H = 45,0\% \text{ vol}$) o $(-34,2) \div (+48,9) \text{ Pa}$. Podobnie – odpowiednio w zakresie zmian $TPMA$ i średniej – ciśnienia różnią się o $(-19,4) \div (+35,0) \text{ Pa}$.

Analizując rozkłady ciśnień łatwo można zidentyfikować zwężenia, aczkolwiek nie uzyskuje się w ten sposób żadnej informacji odnośnie



Rys. 3. Ciśnienie w przekroju wlotowym lewej tętnicy wieńcowej, LCA



Rys. 4. Częstkowa rezerwa wieńcowa FFR dla trzech poziomów liczby hematokrytowej: 35,0% vol (a), 45,0% vol (b) i 55,0% vol (c)

ich znaczenia hemodynamicznego. Stąd też podjęto próby oszacowania wirtualnego FFR. Rys. 4 przedstawia rezultaty obliczeń FFR dla hematokrytu 35,0; 45,0; i 55,0% vol, przy stałej wartości $TPMA = 2,5 \text{ g/dm}^3$.

O ile wpływ hematokrytu na wywołane przepływem gradienty ciśnień jest znaczący, to trudno zauważyć efekty tego w prezentowanych wynikach obliczeń wskaźnika rezerwy FFR (por. miejsca oznaczone strzałkami).

Ten paradoksalny rezultat łatwo można wyjaśnić. W celu oszacowania przyjęto założenie, że tętnica jest kanałem cylindrycznym. Wówczas model reologiczny Walburna i Schnecka będzie miarą gradientu ciśnienia $[Pa/m]$:

$$\Gamma = 2c_1 e^{c_2 H + c_4 \frac{TPMA}{H}} \left[\left(3 + \frac{1}{1 - c_3 H} \right) \left(\frac{Q_0}{\pi} \right) \left(\frac{1}{r_0} \right)^{3 + \frac{1}{1 - c_3 H}} \right]^{1 - c_3 H} \quad (4)$$

gdzie:

Q_0 – strumień objętościowy, r_0 – promień naczynia.

Jeżeli nie wystąpią znaczące zwężenia, to Γ będzie ulegał tylko niewielkim zmianom. Stąd w dowolnym przekroju, odległym od wlotu o l_d , naczynia o długości l_d , ciśnienia występujące w zależności definicyjnej FFR wyniosą $p_a = \Gamma l_d$ oraz $p_d = \Gamma (l_d - l_a)$. Zatem zarówno hematokryt H jak i stężenie protein osocza $TPMA$, niezależnie od wartości gradientu Γ w przepływie nie wpłyną na wyliczony FFR.

Wynik ten wskazuje na kolejną interesującą własność FFR, jako parametru diagnostycznego, który pokazuje problem z całkowicie odmienną perspektywą.

Wnioski

Jeżeli metody numerycznego wyznaczania rezerwy wieńcowej FFR zostaną pozytywnie zweryfikowane w praktyce klinicznej, to przyczyni się do zmniejszenia odsetka chorych niepotrzebnie kierowanych po angio-TK do koronarografii. Równocześnie zwiększy się odsetek osób, u których po rewaskularyzacji należy oczekiwać korzyści klinicznych.

Potencjalną wiarygodność diagnostyczną wirtualnego FFR w podstawowy sposób warunkuje zastosowany model przepływu, a zwłaszcza jakość segmentacji obrazów angio-TK i uzyskanej na jej bazie siatki dyskretyzacyjnej oraz założone warunki graniczne. Każdy z tych elementów musi odzwierciedlać osobniczo zmienne cechy przepływu i geometrii. Rozwiązanie tego problemu nie jest łatwe i wymaga prac interdyscyplinarnych zespołów badawczych.

Dodatkowym ograniczeniem dla zastosowania tego rodzaju metod w diagnostyce są stosunkowo duże nakłady obliczeniowe, skutkujące długim czasem rozwiązania postawionego finalnie zadania numerycznego. Należy jednak oczekiwać, że zastosowanie nowych rozwiązań zarówno w zakresie sprzętu jak i oprogramowania spowoduje, że badania obrazowe tętnic zostaną wkrótce uzupełnione o czwarty wymiar, jakim są warunki przepływu [Wasilewski i in., 2013].

LITERATURA

- Kolli K.K., Banerjee R.K., Peelukhana S.V., 2012. Influence of heart rate on fractional flow reserve, pressure drop coefficient, and lesion flow coefficient for epicardial coronary stenosis in a porcine model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **30**, H382-H387. DOI: 10.1152/ajpheart.00412.2010
- Mewis J., Wagner N.J., 2012. *Colloidal Suspension Rheology*. Cambridge University Press, Cambridge
- Perktold K., Nerem R.M., Peter R.O., 1991. A numerical calculation of flow in a curved tube model of the left main coronary artery. *J. Biomech.*, **24**, 175-189. DOI: 10.1016/0021-9290(91)90176-N
- Pijls N.H., De Bruyne B., Peels K., 1996. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N. Engl. J. Med.*, **334**, 1703-1708. DOI: 10.1056/NEJM199606273342604
- Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H., 2009. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.*, **360**, 213-224. DOI: 10.1056/NEJMoa0807611
- Walburn F.J., Schneck, D.J., 1976. A constitutive equation for whole human blood. *Biorheology*, **13**, 3, 201-210
- Wasilewski J., Kiljański T., (Red.), 2011. *Biomechaniczna przyczyna miażdżycy*. Wyd. Pol. Łódzkiej, Łódź (ISBN 978-83-7283-467-6)
- Wasilewski J., Mirola K., Hawranek M., Poloński L., 2013. Invasive and non-invasive fractional flow reserve index in validation of hemodynamic severity of intracoronary lesions. *Post. Kardiol. Inter.*, **9**, 2, 160-169. DOI: 10.5114/pwki.2013.35452