

Posudek na disertační práci

Výpočtové modelování proudění krve za účelem neinvazivního posouzení životnosti bypassových štěpů

autorky

Ing. Aleny Jonášové

Předložená práce se zbývá numerickou simulací proudění krve v modelech cévních bypassů. Práce je napsána v anglickém jazyce a je rozdělena do šesti kapitol. V úvodních kapitolách je podán podrobný přehled současného stavu řešené problematiky a velmi podrobný rozbor vlastností krve a cév. Autorka v této části ukazuje, že krev lze uvažovat jako nestlačitelnou vazkou tekutinu s viskozitou závislou na velikosti smykové rychlosti v laminárním režimu a že pro zvolenou třídu problémů lze stěnu cévy uvažovat jako pevnou. Ve čtvrté kapitole jsou podrobně popsána tři numerická schémata pro řešení Navierových-Stokesových rovnic modelujících proudění nestlačitelné zobecněné newtonské kapaliny. Všechna tři schémata vycházejí z formulace pomocí konečných objemů. První z nich využívá metodu umělé stlačitelnosti s centrální aproximací toků a s přídavnou vazkostí Jamesonova typu. Zbývající dvě schémata jsou variantami projekčních metod dle Chorina lišící se hlavně způsobem aproximace časové derivace a konvektivních toků. V prvním případě je použita Crankova-Nicolsonova metoda v kombinaci s centrální aproximací zatímco ve druhém případě je časová derivace aproximována pomocí zpětné Eulerovy metody 2. řádu a pro konvektivní členy je použita protiproudová aproximace. Předposlední kapitola prezentuje řadu numerických výsledků získaných simulacemi proudění v různých konfiguracích cévních bypassů a to včetně modelů, jejichž geometrie byla získána pomocí počítačové tomografie. Výsledky jsou doplněny pečlivým rozбором a jsou z nich učiněny praktické závěry (malý vliv úhlu napojení a významný vliv průměru). Poslední kapitola shrnuje dosažené výsledky.

Hodnocení práce

Práce obsahuje vyčerpávající rozbor modelů krve, popisuje numerické metody pro simulace proudění krve, obsahuje řadu numerických simulací a analýzu výsledků. Jedná se tedy o velmi ucelené dílo, které by se dle mého názoru mělo stát doporučenou literaturou pro každého doktoranda zabývajícího se prouděním krve. Vzhledem k mé specializaci nemohu fundovaně posoudit jednotlivé modely krve popisované v úvodních kapitolách a proto se při hodnocení budu soustředit spíše na problematiku numerických simulací. Zde autorka používá standardní numerické metody, které byly v minulosti úspěšně použity pro řešení široké škály problémů proudění. Vzhledem k tomu, že jádrem práce je modelování proudění krve se složitými rheologickými vlastnostmi ve složitých oblastech, je použití standardních metod dle mého názoru vhodnou volbou. Autorka u každé z implementovaných metod provádí ověření pomocí srovnání výsledků s daty dostupnými v literatuře. Zde by bylo vhodné doplnit vzájemné srovnání třech uvedených metod alespoň pro jeden společný případ. V další kapitole autorka provádí řadu simulací a analyzuje výsledky. Autorka jednoznačně splnila vytyčené všechny cíle práce (úplný model bypassu, studie vlivu geometrie, studie vlivu závislosti viskozity na smykové rychlosti, implementace Windkesselova modelu). Práce přináší řadu nových výsledků z nichž některé mohou mít praktický dopad (vliv geometrie napojení cév) a je bezesporu velkým přínosem v oboru simulací v hemodynamice. Práce má logickou strukturu, je napsána velice přehledně a srozumitelně a po

formální stránce k ní nemám žádné připomínky. Autorka hlavní výsledky své práce publikovala na konferencích (18x) a v časopisech (7x) a to včetně impaktovaných časopisů. Tím jednoznačně splnila jednu z podmínek úspěšné obhajoby.

K předložené práci mám následující dotazy a poznámky:

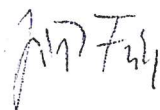
1. Bylo by možné provést vzájemné srovnání třech uvedených numerických metod pro jeden vybraný případ?
2. Stabilizovaná varianta projekční metody používá metodu typu *upwind*. Ta je však pouze prvního řádu přesnosti. Byl zkoumán vliv numerické vazkosti tohoto schématu na kvalitu výsledků (např. srovnáním z centrální metodou)?
3. Modifikovaná projekční metoda popsána v kapitole 4.4.1 používá centrální aproximaci druhého řádu přesnosti. Ta je stabilní pouze pro dostatečně malé hodnoty Péceletova čísla vztaženého na velikost buňky sítě. Jaké byly (alespoň přibližně) hodnoty tohoto čísla v řešených případech?
- 4.

Závěr

Předložený text patří mezi nejlepší disertační práce, které jsem v uplynulých letech posuzoval. Autorka jednoznačně prokázala schopnost samostatné vědecké práce a splnila všechny předpoklady pro úspěšnou obhajobu disertace. Proto předloženou práci **doporučuji** k obhajobě.

V Praze, dne 5.1.2015

Doc. Ing. Jiří Fürst, PhD.



Prof.Ing. Svatava Konvičková,CSc.
ČVUT v Praze, fakulta strojní
Odbor biomechaniky
Technická 4
166 07 Praha 6

Oponentní posudek disertační práce

vypracované Ing. Alenou Jonášovou

s názvem : *Výpočtové modelování proudění krve za účelem neinvazivního posouzení
životnosti bypassových štěpů*

*Computational Modelling of Hemodynamics for non-invasive assessment of
Arterial Bypass graft patency*

Předložená disertační práce vypracovaná na Západočeské univerzitě v Plzni, Fakulta aplikovaných věd, je předkládána k obhajobě ve vědním oboru Aplikovaná mechanika.

Práce v celkovém rozsahu 169 stran, vypracovaná v anglickém jazyce svým tématem i náplní plně odpovídá tomuto zaměření.

Práce se zabývá aktuálním a mimořádně obtížným tématem a to matematickým modelováním proudění krve v idealizovaných a reálných modelech cévních bypassů. Cílem disertační práce bylo poskytnout technické nástroje pro možnosti dalšího výzkumu v této oblasti a dá se konstatovat, že se to disertantce podařilo.

- **Postup při řešení problému a použité metody**

V úvodu práce disertantka shrnuje problematiku základních vlastností krve a to její reologické, biologické a fyziologické vlastnosti, dále pak problematiku cévních náhrad a to jak jejich vlastnosti fyzikální a konstrukční, ale zejména pak jejich funkční vlastnosti z pohledu remodelace a adaptace v biologickém prostředí.

V další kapitole pak je uveden výklad numerických metod používaných při simulacích dynamiky kapalin (metoda umělé stlačitelnosti, metoda konečných objemů a projekční metody). Disertantka tak dokonale seznamuje čtenáře s danou problematikou a může pak přistoupit k prezentaci svých výsledků. Všechny prezentované metody a postupy jsou použity správně a vedou k zajímavým a použitelným výsledkům.

- **Výsledky disertační práce a její přínosy**

Z klinické praxe je známé selhání implantovaných bypassových štěpů. Toto selhání je v mnoha případech vyvoláno narušeným proudovým polem a dlouhodobým působením abnormálního smykového napětí. Pro objasnění této problematiky provedla disertantka řadu numerických simulací, které vedly k vyvinutí výpočetních algoritmů, které jsou implementovány pro numerické řešení ustáleného a pulsačního proudění krve v různých modelech cévního bypassu. Takto získané numerické výsledky pak detailně analyzuje a diskutuje s ohledem na charakter proudového pole a rozložení významných hemodynamických parametrů běžně užívaných pro posouzení rizik možného selhání chirurgicky vytvořeného bypassu.

Je možné konstatovat, že ucelená práce věnující se výpočtovému modelování proudění krve v cévních náhradách zatím neexistovala. Je proto záslužné, že je tato problematika shrnuta do ucelené práce a umožní tak další výzkum a pokrok v této oblasti.

- **Přehlednost a jazyková úroveň disertační práce**

Disertační práce je členěna zcela logicky do jednotlivých kapitol, které mají návaznost a poskytují dostatečný přehled o řešené problematice, použitých metodách i přehled všech dosažených výsledků. Práce je napsána v anglickém jazyce a to bez zjevných chyb a překlepů, stejně tak grafická úroveň práce je výborná, bez jakýchkoli připomínek.

- **Publikace disertantky**

Disertantka publikovala své výsledky v 7 časopiseckých publikacích a na 18 konferencích. Některé časopisecké publikace byly uveřejněny v prestižních časopisech s impakt faktorem, stejně tak i některé konference, kterých se zúčastnila měly velký mezinárodní dopad. To vše dokazuje kvalitu předkládaných výsledků i kvalitu práce disertantky.

- **Dotazy**

(1) Je dobře známo, že syntetické cévní náhrady malých průměrů (<6mm; tj. ty, které by byly použitelné právě pro přemostění věnčitých tepen), sléhávají. Na s. 43 uvádíte, že důvodem je nízká rychlost proudění (resp. malý průtok) v těchto místech řečiště, která vede k riziku vzniku trombózy, aterosklerózy a intimální hyperplazie.

Jak by se podle vás na riziku vzniku těchto patologií projevilo, kdyby byly náhrady malých průměrů konstruovány z poddajnějších materiálů, než jsou polyetylentereftalát (PET, Dacron) anebo polytetrafluoretylen (PTFE, Teflon)? V úvahu dnes již připadají například elektrospinnované kolagenní náhrady nebo náhrady z biopolymerů napodobujících elastin. Mohla by zvýšená poddajnost stěny ovlivnit hodnoty smykového napětí na stěně tak, aby se předcházelo vzniku zmíněných patologií?

(2) Porovnáním výsledků tří konstitutivních modelů pro vazké chování krve v několika různých geometriích (idealizovaná přemostění i individuální geometrie rekonstruovaná z CT skenů) jste dospěla k závěru, že variabilita v použitých konstitutivních modelech má na výsledky simulací menší vliv než právě použité geometrie. Zejména se pak zdá, že velmi důležitým je poměr mezi poloměry

připojovaných tepen. To je určitě dobrá zpráva pro výrobce protéz, neboť viskozita krve je, na rozdíl od rozměrů a materiálů protéz, něco, co nedokáží změnit.

Nicméně farmakoterapie zaznamenala v posledních desítkách let bouřlivý rozvoj. Jsou známy účinky léků a léčivých látek, ať už přímé nebo zprostředkované, na viskozitu krve? Lze tvrdit, že konstitutivní modely krve, které jste použila ve vaší práci, jsou vhodné i pro pacienty medikované antikoagulačními farmaky jako jsou Heparin nebo Warfarin?

(3) Uvažujete o tom, že byste pokračovala v uvedené problematice a do svých simulací zahrnula deformovatelnou stěnu?

Závěr :

Disertační práce Ing. Aleny Jonášové řeší vysoce aktuální problematiku, pro jejíž řešení autorka použila odpovídající postupy a metody. Doktorandka splnila stanovené cíle a tím přispěla k dalšímu rozvoji dané problematiky oboru Aplikovaná mechanika. Plně prokázala schopnost samostatné vědecké práce.

Mohu proto disertační práci *Computational Modelling of Hemodynamics for non-invasive assessment of Arterial Bypass graft patency* Ing. Aleny Jonášové plně doporučit k obhajobě a po jejím úspěšném ukončení udělit vědecký titul Ph.D.



Prof. Ing. Svatava Konvičková, CSc.
ČVUT v Praze, fakulta strojní
Odbor biomechaniky
Technická 4
166 07 Praha 6

V Praze dne 15.12. 2014

Posudek na disertační práci k získání titulu "PhD" v oboru *Aplikovaná mechanika*

Název práce: *Computational modelling of hemodynamics for non-invasive assesment of arterial bypass graft patency*

Výpočtové modelování proudění krve za účelem neinvazivního posouzení životnosti bypassových štěpů

Autor práce: *Ing. Alena Jonášová*

Západočeská universita v Plzni, Fakulta aplikovaných věd

Numerické modelování kardiovaskulárního systému člověka je a v budoucnosti ještě více bude, nedílnou součástí chirurgických metod odstraňující poruchy proudění krve, ať už vrozené či vzniklé během života člověka. Visko-elastické vlastnosti krve a obecně všech biologických tkání jsou závislé jak na věku tak i na způsobu života jedince. K těmto specifickým vlastnostem tkáně je třeba i uvážit jedinečnost geometrického tvaru jednotlivých orgánů, v našem případě cévního systému. Různé geometrické anormality cév i tepen mohou způsobovat nežádoucí změny průtokových poměrů v krevním oběhu a tím způsobit nežádoucí obstrukce. Právě tyto důvody podporují modelování procesů ve tkáních a orgánech pacientů. Ukazuje se, že ke snižování výkonu a nárůstu „poruchovosti“ kardiovaskulárního systému přispívá patologická geometrie cév, pokles elasticity cévních stěn a následně pak nárůst tečného napětí na její intimě, které může vyvolat její poškození. Důsledkem poškození a následného zánětu může docházet ke hromadění trombů, a přes nedostatečnou výživu cévní stěny až ke vzniku arteriosklerotických plátů. V případech kdy dochází k narušení látkové výměny v cévní stěně, narůstá nebezpečí stenozy, výdutí (aneurysmat) a vzniku tortuozity. Klesající elasticita stěny má za následek i nárůst netlumených pulsací a následně i nárůst celkového krevního tlaku. Zatím nejúčinnějším a život zachraňujícím zákrokem je vytvoření arteriálního bypassu. Moderní biomechanické metody si již nelze představit bez dostatečných znalostí anatomie a znalostí mechaniky tkání (viskoelastických vlastností tepen a žil) a samozřejmě i znalostí jejich změn (remodelace) s věkem. I když je známa již řada obecných zákonitostí biomechaniky tepen a žil, je a bude vždy třeba všechny jejich používané mechanické modely, doplňovat empiricky stanovenými parametry. Matematická simulace kardiovaskulárního systému, nebo alespoň jeho částí, jako jsou např. arteriální bypassy bude časem nedílnou součástí léčebného procesu. Právě tomuto problému je věnována předkládaná disertační práce.

Formulace cílů práce a metody jejich dosažení ukazují na aktuálnost a společenský význam předkládané práce. Hlavním cílem bylo vypracování numerické metody vhodné ke stanovení proudových poměrů, včetně třetího napětí (WWS) a oscilujícího třetího indexu (OSI) v arteriálním bypassu konkrétního pacienta. Práce je psána anglicky a v ní formulované cíle jsou následující:

1. vytvořit model bypassů včetně jejich spojovacích částí a to jak v modelové zjednodušené geometrii tak i pro geometrii konkrétního pacienta
2. posoudit vliv geometrie na hemodynamiku
3. posoudit vliv rheologických vlastností krve na hemodynamiku
4. porovnat vliv modelových okrajových podmínek a podmínek stanovených Windkessel modelem

Hodnocení.

Práce ukazuje na velikou složitost modelování hemodynamických poměrů ve složité aktuální geometrii cév. Z literární rešerše vyplynulo, že napojení bypassů může mít zásadní vliv na vnik oblastí s vysokým WWS a při pulzačním proudění i OIS. Tyto veličiny jsou zatím hlavními ukazateli vniku nežádoucích arteriálních lézí.

Hlavním problémem práce byl návrh vhodného numerického algoritmu k řešení nestlačitelného vazkého 3D proudění ve složité geometrii přenášené z konkrétního pacienta užitím CT. Dalším neméně důležitým problémem bylo stanovení vhodných okrajových podmínek, především na výstupu.

Moje hodnocení z hlediska bodů relevantních pro disertační práci k udělení titulu PhD je následující:

- *Rozbor z hlediska současného stavu řešené problematiky.* V práci je využito nejnovějších poznatků z oblasti materiálových modelů viskozity krve. Posouzen je jak vliv hemoglobinu, koncentrace plasmových proteinů a globulinu. Diskutován je vliv geometrie (průměru cév) a i vliv teploty. Všechny tyto parametry ovlivňují dynamiku arteriosklerózy. Použity jsou dva osvědčené algoritmy k řešení N-S rovnic. V obou případech jde o diskretizaci prostoru metodou konečných objemů a časový vývoj je aproximován jednak zpětnou diferencí a jednak nepodmíněně stabilním Crank-Nicolsonovým schematem. Jak metoda umělé stlačitelnosti tak i druhá, projekční metoda, byly naprogramovány autorkou práce. Ke generaci výpočtové sítě byl použit komerční software HyperMesh a k vizualizaci výsledků software Amira.
- *Teoretický přínos k řešení dané problematiky.* V této oblasti spatřuji jako hlavní přínos řešení proudění krve v aktuální geometrii. Významné je porovnávání výsledků pro různé modely viskozity (Newtonova tekutina, modely autorů Carreau-Jasuda a Crosse) a vliv geometrie bypassů (především vliv průměru a úhlu napojení). Autorka ukázala, že největší vliv na smyková napětí má poměr průměru graft/céva. Nejlépe vychází případy, když se tento poměr příliš neliší od jedné.
- *V praktickém využití výsledků spatřuji největší přínos práce.* Na základě relativně velkého počtu numerických experimentů pro různé geometrie bypassů a různé modely viskozity krve, ukázala značnou věrohodnost současných hemodynamických výpočtů. Výsledky mohou být ještě zkresleny okrajovými podmínkami, především na výstupu z cév. Tuto část numerického modelování je ještě třeba sledovat a hledat nějaký vhodný způsob zahrnutí elasticity cév. V reálných podmínkách hraje elasticita kardiiovaskulárního systému dominantní roli při zvládnutí zátěže. Vasodilatace cév je jedním z klíčových mechanismů při transportu krve a při regulaci krevního tlaku.
- *použité metody považuji za vhodné a i způsob jejich aplikace za zdařilý.* Jak teoretická formulace problému tak i návaznost na její použití, odpovídá současným trendům biomechaniky. Byl ukázán silný vliv geometrie modelových bypassů a ukázána možnost simulovat hemodynamiku ještě před provedením chirurgického zákroku.
- *Doktorandka prokázala patřičné znalosti v oboru numerické matematiky a biomechaniky člověka a to jak v oblasti teorie tak i v oblasti aplikace.* Vědeckou metodou prokázala, že lze numericky simulovat proudové poměry ve složité geometrii bypassu konkrétního pacienta. Kvality uchazečky dokumentuje i její publikační aktivita: 6 článků v časopisech s IF, 1

článek v recenzovaném časopise a 18 konferenčních příspěvků, 1 software a spoluautorka 1 monografie.

- *Formální úroveň práce je vynikající.* V práci jsem nenašel žádné věcné ani tiskové chyby
- *Cíle stanovené v disertaci byly splněny.*

K práci mám dva následující dotazy:

- 1 Při použití numerické metody umělé stlačitelnosti je pro případ nestacionárního proudění důležitá velikost odpovídající rychlosti zvuku. V nestlačitelné tekutině je rychlost zvuku nekonečná, což také neodpovídá realitě. Tato fiktivní umělá rychlost zvuku by však měla být řádově větší než rychlost proudu. Domnívám se, že v případě, že bude s rychlostí proudu srovnatelná bude deformovat časový vývoj pulsací, především pulsací tlaku. Je známo, že dosáhne-li v některém místě proudového pole rychlost tekutiny rychlosti zvuku, dochází k aerodynamickému ucpání, popř. k rázovým jevům. Z hlediska numerického řešení pak k nestabilitě. Jaká byla tato rychlost ve Vašich výpočtech a pozorovala jste při její změně nějaké změny v průběhu tlaku?
- 2 Vliv nereálných odtokových okrajových podmínek může zásadně změnit hemodynamický obraz smykových napětí. Tomuto nedostatku by se nechalo předejít uvažováním elasticity cév, tj. řešit, tzv. fluid-structure interaction. Taková úloha je však zatím pro reálnou geometrii z kapacitních důvodů prakticky neřešitelná. V kap. 5.3 jste ukázala, že užitím okrajových podmínek stanovených podle 3-elementového Windkessel modelu (nazývaný 0D nebo kompartmentový či lumped model) dochází ke značným rozdílům ve všech sledovaných veličinách. Vedle 3 elementového modelu již existují kompartmentové modely s více jak 20 elementy. Uvažujete využít některý z těchto modelů pro realističtější stanovení okrajových podmínek a nebo chcete jít cestou modelování elasticity cév?

Uvedené dotazy nijak nesnižují vynikající úroveň práce, jejich cíl je upozornit autora na některé možné rezervy použité metody. Předpokládám, že další rozvoj této metody bude pokračovat, neboť je výzvou nejen pro numerické matematiky ale i pro biomechaniky experimentátory a pro kardiochirurgy.

Závěr

Práce má velmi dobrou odbornou i grafickou úroveň a tvoří kompaktní celek, počínaje formulací cílů, přes definici metod jak těchto cílů dosáhnout, až ke konkrétním výsledkům. *Navrhla originální numerickou metodu výpočtu proudění krve bypassovými štěpy a ukázala, že lze stanovit místa nebezpečných smykových napětí.* Mohu konstatovat, že předložená práce splňuje ustanovení § 72, odst. 3 Zákona č. 111/1998 o vysokých školách a doporučuji ji k obhajobě. Navrhuji aby byl **Ing. Aleně Jonášové** po úspěšné obhajobě, udělen titul PhD na Fakultě aplikovaných věd ZČU v Plzni.

V Praze dne 4. prosince 2014


Prof. Ing. František Maršík, DrSc
Ústav termomechaniky AVČR

