



An Image-Based Computational Simulation of Pulmonary Embolism Using Radiological Images

F. Mirakhorli¹, B. Vahidi^{1*} and M. Pazoki²

¹Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran.

²Department of Pulmonary Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

ABSTRACT: Pulmonary embolism is one of the most prevalent diseases amid hospitalized patients. However, this phenomenon has not been investigated in the field of biomechanics so far and insufficient information is available about hemodynamic factors affecting this phenomenon. In this research, a patient-specific anatomical model of pulmonary arteries has been constructed from computed tomography images. Navier-Stokes equations, as the governing equations, have been solved in an arbitrary Lagrangian-Eulerian formulation, and the fluid-structure interactions method was used. Viscoelastic parameters were adopted in accordance with the red blood clot (stemmed from deep veins) properties for the structure model (emboli). Results revealed that the maximum shear stress magnitude applied on the embolus was about 957 Pa that was occurred when the clot plow into the wall of the artery. In addition, the average shear stress of the arterial wall was reduced about 42 percent due to the presence of the embolus. This reduction may lead to such phenomena as high pulmonary arterial resistance, low pulmonary arterial compliance, endothelial dysfunction, and consequently cause right heart dysfunction and pulmonary arterial hypertension if different clots repeatedly pass through the arteries.

Review History:

Received: 22/09/2018

Revised: 23/02/2019

Accepted: 14/04/2019

Available Online: 24/04/2019

Keywords:

Pulmonary embolism

Fluid-structure interactions

Viscoelasticity

Blood clot

1. INTRODUCTION

embolus mostly is a blood clot resulted from three certain conditions, called Virchow's triad, including abnormal blood flow (stasis, turbulence), hypercoagulability, and endothelial injury or dysfunction [1]. In 2012, Vahidi and Fatourae [2] investigated the motion of a blood clot through a stenotic common carotid artery so as to analyze effects of embolus size and stenosis severity on arterial hemodynamics, using Fluid-Structure Interactions (FSI) model. In another study, Abolfazli et al. [3] studied the trajectory of emboli in the carotid bifurcation, using the same approach as Vahidi and Fatourae, and the effects of size and density of emboli on its movements. Furthermore, other simulations have been performed in the carotid artery [4, 5] and cerebral arteries [6] in which thromboembolic phenomenon is simulated. Khodae et al. [6] simulated the motion of rigid and deformable emboli with different properties and size through circle of Willis to examine hemodynamics changes. The results revealed that clots with higher rigidity tend to enter to the larger arteries. Regarding literature review, what remains unclear, however, is how the blood clot moves through the pulmonary artery interact with the wall vessel, and affect hemodynamic factors. In the present study, we have utilized computed tomography pictures of a male patient to construct an image-based geometry of pulmonary artery, and simulate hitherto not-investigated Pulmonary Embolism (PE) phenomenon. Using fluid-structure interactions computational algorithm, different material properties for the emboli and a realistic model of pulmonary artery enabled us to track emboli

movements through the artery and investigate hemodynamic changes in the presence of blood clot, with implication of a large displacement model. Finally, this study was set out to accomplish this process (thrombus formation in deep veins and traveling toward lungs) which only the beginning of it was conceived in previous studies.

2. METHODOLOGY

2.1. Geometry reconstruction.

Mimics Innovation Suite software (Materialise Mimics Innovation Suite Medical.v 19.0), a computer image processor, was utilized to convert Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) images obtained from the radiological department of Sina hospital, Tehran, Iran to a Three-dimensional (3D) model of the pulmonary artery (shown in Fig. 1).

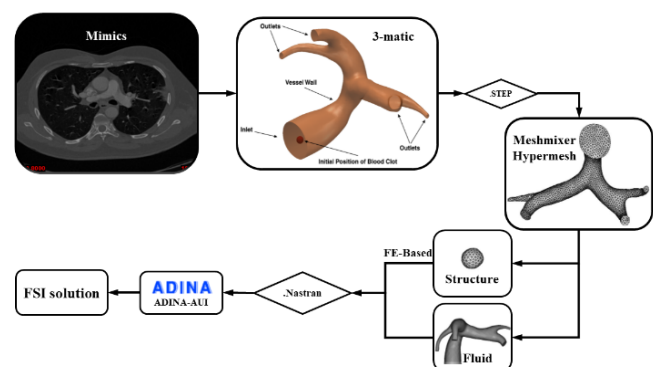


Fig. 1: Protocol for conducting image-based FSI analysis.

*Corresponding author's email: bahman.vahidi@ut.ac.ir



Copyrights for this article are retained by the author(s) with publishing rights granted to Amirkabir University Press. The content of this article is subject to the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC 4.0) License. For more information, please visit <https://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>.

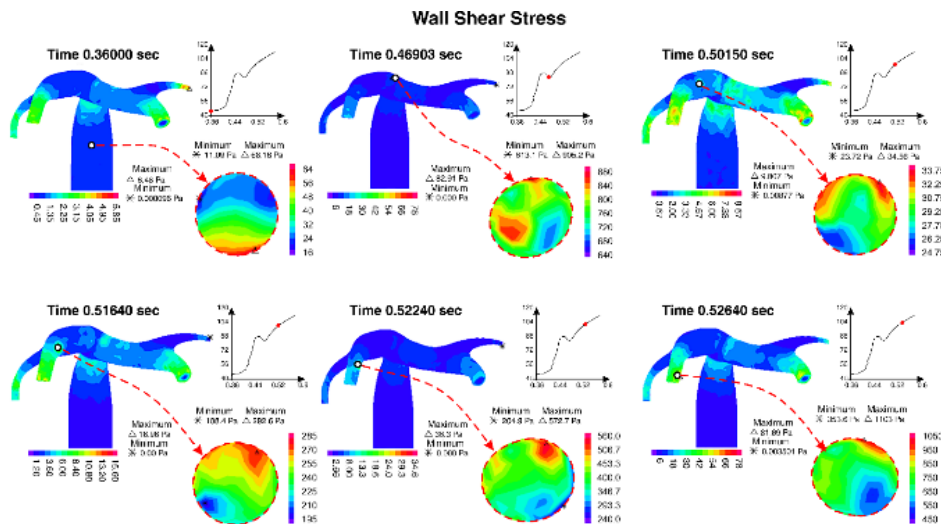


Fig. 2: Stress distribution on the wall of the artery and clot

2.2. Fluid-structure interaction.

Governing equations of this phenomenon are mass and momentum conservation. Using a FSI module, the coupled fluid and structure model was solved by ADINA software. Blood was assumed as a Newtonian, laminar, and viscous fluid with 3.48 cP viscosity and 1050 kg/m³ density [7]. Regarding Schmitt et al. [8], embolus density was assumed to be 1080 kg/m³, and rubber/foam material model (Mooney-Rivlin) was employed to simulate elastic behavior of clot. viscoelastic coefficients were derived from the characteristics of elastic and viscous components in the generalized Maxwell model to add viscose of the clot [8]. Also, Output pressure pulse wave of the right heart was applied as the entrance boundary condition and zero normal traction condition as the outlet boundary condition.

3. RESULTS AND DISCUSSION

The embolus released at 0.361 s, and finished its pass along the length of the artery for a duration of 0.1664 s while total number of steps was 3793. The diameter of the main pulmonary artery, in this study, was calculated to be 26.67 mm and was compared with previous study [9]. The average flow rate in main pulmonary artery was estimated at about 8.19 L/min, which was dependent on miscellaneous factors and varies from person to person. In this research, the diameter of the right and left branch was calculated about 3.8 and 7.7 mm, respectively. The results also revealed that clots tend to enter a larger diameter vessel [10]. According to Fig. 2, with decreasing diameter, the amount of shear stress on the wall of artery increased. The shear stress also has elevated on both artery wall and clot with getting the clot closer to the artery wall.

To investigate changes caused by the clot, results were compared to another simulation (Computational Fluid Dynamics (CFD) model of the pulmonary artery) performed without the presence of the clot. The comparison between the results of these two models indicated that the distribution of shear stress in them was significantly different, and it was

Table 1: Calculated shear stresses for two simulated models in the present study conclusion

| Shear stress contour | Range of shear stress |
|--|---|
| Fluid-structure interaction simulation of thromboemboli phenomenon | Min = 2.5e-3 Pa Max = 15.75 Pa Mean = 1.0276 Pa |
| Computational fluid dynamic simulation with the absence of emboli | Min = 0.0 Pa Max = 7.8 Pa Mean = 1.7697 Pa |

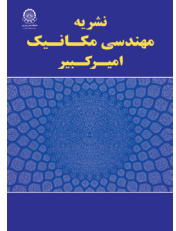
dropped in the FSI model simulated with emboli (shown in Table 1).

Using the basis of mechanobiology, mechanical behavior of blood and clot was investigated for a better understanding of this phenomenon. Once the clot collided with the artery wall, the maximum stress of 608 Pa was applied to the clot which can increase the risk of clot rupture through the artery and lead to pulmonary infarction. In addition, the presence of emboli has altered the normal distribution of shear stress on the wall of the pulmonary artery which can eventuate in pulmonary hypertension and finally right heart malfunction.

REFERENCES

- [1] V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster, Robbins basic pathology e-book, Elsevier Health Sciences, 2017.
- [2] B. Vahidi, N. Fatourae, Large deforming buoyant embolus passing through a stenotic common carotid artery: A computational simulation, Journal of Biomechanics, 45(7) (2012) 1312-1322.
- [3] E. Abolfazli, N. Fatourae, B. Vahidi, Dynamics of motion of a clot through an arterial bifurcation: a finite element analysis, Fluid Dynamics Research, 46(5) (2014) 055505-055505.
- [4] D. Mukherjee, J. Padilla, S.C. Shadden, Numerical investigation

- of fluid-particle interactions for embolic stroke, *Theoretical and Computational Fluid Dynamics*, 30(1-2) (2016) 23-39.
- [5] D. Mukherjee, S.C. Shadden, Inertial particle dynamics in large artery flows – Implications for modeling arterial embolisms, *Journal of Biomechanics*, 52 (2017) 155-164.
- [6] F. Khodaei, B. Vahidi, N. Fatouree, Analysis of mechanical parameters on the thromboembolism using a patient-specific computational model, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 15(5) (2016) 1295-1305.
- [7] J.E. Hall, A.C. Guyton, Guyton and Hall textbook of medical physiology, Saunders Elsevier, Philadelphia, PA :, 2011.
- [8] C. Schmitt, A. Hadj Henni, G. Cloutier, Characterization of blood clot viscoelasticity by dynamic ultrasound elastography and modeling of the rheological behavior, *Journal of Biomechanics*, 44(4) (2011) 622-629.
- [9] S. Karazincir, A. Balci, E. Seyfeli, S. Akoğlu, C. Babayigit, F. Akgül, F. Yalçın, E. Eğilmez, CT assessment of main pulmonary artery diameter, *Diagnostic and Interventional Radiology*, 14(2) (2008) 72-74.
- [10] B.T. Tang, S.S. Pickard, F.P. Chan, P.S. Tsao, C.A. Taylor, J.A. Feinstein, Wall Shear Stress is Decreased in the Pulmonary Arteries of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: An Image-Based, Computational Fluid Dynamics Study, *Pulmonary Circulation*, 2(4) (2012) 470-476.



شبیه‌سازی محاسباتی پدیده آمبولی ریوی با استفاده از تصاویر رادیولوژیکی بیمار

فاطمه میراخواری^۱، بهمن وحیدی^{۱*}، مرضیه پازوکی^۲

^۱ دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۲ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۳۹۷-۰۶-۳۱

بازنگری: ۱۳۹۷-۱۲-۰۴

پذیرش: ۱۳۹۸-۰۱-۲۵

ارائه آنلاین: ۱۳۹۸-۰۲-۰۴

کلمات کلیدی:

آمبولی ریوی

برهم‌کنش سیال-سازه

ویسکوالاستیسیته

لخته خونی

خلاصه: آمبولی ریوی یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها در میان جوامع بشری است. علی‌رغم وجود مطالعات پیشین در این باره، تاکنون این پدیده از منظر مکانیکی مورد بررسی قرار نگرفته و اطلاعات اندکی درباره‌ی عوامل همودینامیکی موثر در مسیر حرکت لخته و چگونگی برهم‌کنش میان آن‌ها وجود دارد. در این پژوهش هندسه بخشی از شریان ریوی مطابق با آناتومی یک بیمار خاص ساخته شد. سپس با استفاده از معادلات حاکم بر جریان خون و لخته که توسط الگوریتم محاسباتی برهم‌کنش سیال-سازه و در یک سیستم فرمول‌بندی لاگرانژی-اوپلری دلخواه حل شد، حرکت لخته در شریان شبیه‌سازی شد. برای مدل جامد نیز از یک مدل ویسکوالاستیک مطابق با خواص لخته‌های وریدی استفاده شد. نتایج نشان داد که بیش‌ترین تنش وارد شده بر لخته در زمانی رخ می‌دهد که لخته در کم‌ترین فاصله با دیواره شریان قرار داشته و در حدود ۹۵۷ پاسکال محاسبه شد. حضور لخته در جریان به‌طور متوسط سبب افت تنش برشی وارد بر دیواره‌ها در حدود ۴۲ درصد می‌شود که این کاهش می‌تواند موجب افزایش مقاومت عروقی، کاهش انعطاف‌پذیری، اختلال در عمل‌کرد سلول‌های اندوتلیال و یا افزایش فشار ریوی شود. دستاوردهای حاصل از این مقاله به‌همراه مطالعات دقیق‌تر عوامل موثر در ایجاد آمبولی می‌تواند طراحی روش‌های درمان و پیش‌گیری نوین را تسهیل نماید.

۱- مقدمه

دسته آمبولی ریوی حجیم، تحت حجیم و کم ریسک دسته‌بندی می‌کنند که به ترتیب ۵ تا ۱۰، ۲۰ تا ۲۵ و ۷۰ تا ۷۵ درصد بیماران را شامل می‌شوند. علی‌رغم مطالعات گسترده‌ای که پزشکان در راستای شناخت منشأ و عوامل موثر در ایجاد، پیشروی و درمان انجام داده‌اند، تشخیص بیماری همچنان به دلیل پنهان بودن نشانه‌های بیماری، چالش بزرگی باقی مانده است [۱].

آمبولی می‌تواند یک جرم جامد از جنس چربی، حباب هوا یا نیتروژن، کلسترول، قطعات خرد شده تومور، خرده‌های مغز استخوان، مایع آمنیوتیک و یا در بیش‌تر مواقع لخته خونی باشد [۲-۴]. پدیده آمبولی ریوی پدیده‌ای طبیعی است که غالباً در آن لخته خونی از ترومبوز وریدی نشأت گرفته و با عبور از بطن راست به شریان‌های ریوی راه پیدا می‌کند. متناسب با اندازه و جنس لخته بخشی از شریان و عروق پس از آن مسدود می‌شود و عواقبی متناسب با میزان گرفتگی به دنبال خواهد داشت. به‌عنوان اولین پیامد آن، می‌توان به مردن بافت زنده (انفارکتوس) در پایین دست جریان به دلیل نرسیدن خون

سلامت سلول‌ها و بافت‌های بدن به میزان اکسیژن موجود در خون که به‌وسیله ریه‌ها تامین می‌شود، وابسته است. بنابراین هرگونه مشکل و نارسایی در سیستم گردش خون می‌تواند پیامدهای جبران‌ناپذیری به دنبال داشته باشد. بیماری آمبولی ریوی با درگیر کردن به‌طور همزمان بافت ریه که مسئول تبادل اکسیژن و کربن دی‌اکسید بوده و سیستم گردش خون که وظیفه انتقال اکسیژن، کربن دی‌اکسید، مواد مغزی و هم‌چنین مواد زاید را دارد، می‌تواند به‌طور گسترده بر سلامت بدن تاثیر منفی بگذارد [۱]. این بیماری با مسدود کردن یکی از شاخه‌های شریان ریوی معمولاً به‌وسیله یک لخته خونی، عامل بسیاری از مرگ و میرهای ناگهانی است. منشأ این بیماری ترومبوز وریدی است که شایع‌ترین آن، ترومبوز ورید عمقی اندام تحتانی^۱ است [۱]. به‌طور کلی این بیماری را به سه

1 Lower Extremity DVT

* نویسنده عهده‌دار مکاتبات: bahman.vahidi@ut.ac.ir

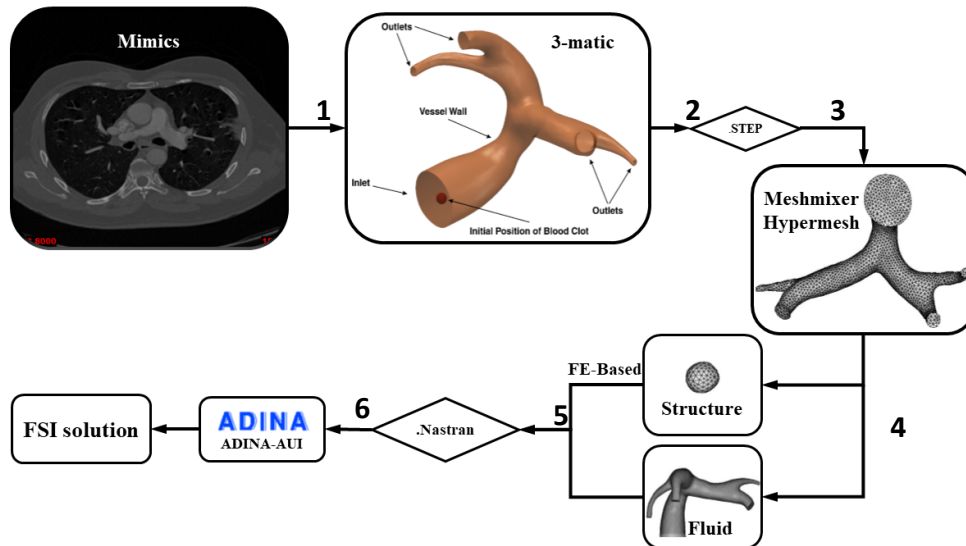


به آن، اشاره کرد. میزان شیوع این بیماری بین ۲ تا ۴ نفر از هر هزار نفر گزارش شده است که علی‌رغم کاهش ۴ درصدی همچنان سالانه جان ۲۰۰۰۰۰ نفر را در ایالت متحده می‌گیرد. بیماری که یک بار دچار آمبولی ریوی می‌شود، در معرض خطر برای آمبولی‌های بیشتر است. در مواقعی که اندازه آن کوچک باشد (۶۰ تا ۸۰ درصد)، لخته با گذشت زمان تجزیه شده و با جدار رگ ادغام می‌شود و یا یک شبکه فیبرینی تشکیل می‌دهد. از ویژگی‌های بالینی و آسیب‌شناسی اصلی این بیماری می‌توان به تنگی نفس، سنکوپ، سرفه و درد در قفسه سینه اشاره کرد که در نهایت می‌تواند منجر به نارسایی بطن راست، هیپرتانسیون ریوی و یا مرگ ناگهانی (با فاصله‌ی کوتاه پس از ظهور علائم) شود [۵].

نیروهای مکانیکی وارد بر سلول‌ها تاثیرات عمیقی بر کارکرد آن‌ها می‌گذارد که می‌تواند موجب تمایز میان سلول سالم و بیمار شود. به‌عنوان مثال، نیروهای همودینامیکی اعمال شده از طریق جریان خون به سلول‌های اندوتلیال (تغییرات همودینامیک جریان به‌دلیل عواملی مانند هایپرتانسیون که می‌تواند حاصل از حضور آمبولی در شریان باشد)، سبب تحریک و تغییر میزان ترشح فاکتورهای بیوشیمیایی انقباض و انبساط می‌شود که دارای نقشی حیاتی در تنظیم فشار خون در شریان است [۶ و ۷]. همچنین در معرض همین نیروهای همودینامیکی، با تحت تاثیر قرار گرفتن مورفولوژی گلبول‌های قرمز، رئولوژی خون و نیروهای همودینامیک وارد بر دیواره شریان نیز تحت تاثیر قرار گرفته و در نهایت تنظیمات مربوط به هموستاز نیز تحت تاثیر این تغییرات قرار می‌گیرند [۸]. به‌علاوه، تفاوت بیولوژیکی موجود در بافت‌ها و قسمت‌های مختلف بدن نیز شکل دهنده ویژگی‌های مختص به همان محل می‌شود. به‌عنوان مثال لخته‌های تشکیل شده در وریدها که منشاء آمبولی ریوی نیز می‌باشند، از لحاظ ساختاری دارای تفاوت‌هایی اساسی با لخته‌های تشکیل شده در شریان‌ها می‌باشند. این تفاوت عمدتاً به دلیل پایین بودن نرخ برش و کند بودن جریان خون در وریدها است که سبب پررنگ‌تر شدن نقش گلبول‌های قرمز در تشکیل ترومبوزیس و به‌دنبال آن تغییراتی در جنس لخته و مکانیزم تشکیل لخته، می‌شود. بخشی از این تغییرات شامل تغییر در سرعت تشکیل لخته و خواص مکانیکی آن، افزایش میزان پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز و کاهش دانسیته شبکه فیبرین است [۹-۱۷].

سلول‌های اندوتلیال مرکز اصلی تنظیم‌کننده هموستاز و مسئول حفظ تعادل میان مکانیزم‌های انعقادی و ضدانعقادی می‌باشند و مشخص می‌کنند که ترومبوز تشکیل شود، رشد کند و یا تجزیه شود. اندوتلیال در شرایط سالم فاکتورهای ضدانعقادی مختلفی آزاد می‌کند که مانع از تجمع پلاکت‌ها و انعقاد شده و میزان فیبرینولیز را افزایش می‌دهند [۱۸]. به هر حال، تحت شرایطی این عملکرد معکوس شده و فعالیت‌های انعقادی آغاز می‌شوند [۵]. یکی از مهم‌ترین عواملی که این شرایط را فراهم می‌کند و خون را مستعد ایجاد ترومبوز می‌کند، نیروهای همودینامیکی هستند. مطالعات اخیر نشان داده است که یکی از مهم‌ترین این نیروها، تنش برشی حاصل از جریان خون است که از طریق گیرنده‌های مکانیکی و متعاقباً علامت‌دهی^۱ آن‌ها، مسئول تنظیم عملکرد سلول‌های اندوتلیال است. بنابراین هرگونه افزایش یا کاهش در این تنش برشی و انحراف آن از حالت نرمال می‌تواند در عملکرد آن تاثیر گذاشته و موجب افزایش فشار ریوی، انسداد از طریق ترومبوزیس و تصلب شرایین شود [۱۸-۲۱].

افزایش یا کاهش تنش برشی در شریان‌ها در هر دو صورت ممکن است تغییراتی در مکانیزم‌های مکانوبیولوژیکی (مکانوبیولوژی بافت به‌معنی مطالعه تاثیر محیط مکانیکی بر پاسخ‌های زیستی بافت‌ها می‌باشد) دیواره ایجاد کند. کاهش تنش برشی و جریان‌های گردابی باعث آسیب به سلول‌های اندوتلیال شده و می‌تواند در رشد، میزان نفوذپذیری و در نتیجه ی آن متابولیسم و تغییر شکل آن‌ها تاثیرگذار باشد [۲۲]. به‌علاوه، کاهش تنش برشی در مقایسه با شرایط نرمال، در بیماران با افزایش فشار شریان ریوی مشاهده شده است که این خود سبب تغییر در بیان ژن، انقباضات عروقی و عدم کارکرد صحیح بطن راست می‌شود [۱۸-۲۱]. افزایش تنش برشی و در نتیجه نرخ برش در شریان‌ها نیز باعث رانده شدن بیش‌تر پلاکت‌ها به سمت دیواره و افزایش فعالیت آن‌ها می‌شود. در نتیجه میزان چسبندگی آن‌ها افزایش یافته و این خود عاملی مهم در ایجاد و افزایش رشد ترومبوز در محل شریان است [۲۳]. تغییرات در درصد اجزای مختلف موجود در یک لخته نیز از عواملی است که می‌تواند با تغییرات نرخ برش تغییر کند و در نهایت در خواص مکانیکی لخته تاثیرات چشمگیری بگذارد. به‌عنوان مثال، در تحقیقاتی که ریحا و همکاران [۲۴] انجام داده‌اند، مدول الاستیک و میزان تنش برشی و کرنش



شکل ۱: پروسه استخراج هندسه تا شبیه‌سازی. مرحله ۱: تبدیل عکس توموگرافی کامپیوتری در نرم‌افزار میمیکس به مدل سه‌بعدی، مرحله ۲: هندسه‌ی خروجی از نرم‌افزار ۳-متیک با فرمت استپ، مرحله ۳: شبکه‌بندی قلمروهای حل، مرحله ۴: مشخص کردن شرایط مرزی مدل، مرحله ۵: خروجی مدل جامد و سیال از نرم‌افزار هایپر مش با فرمت نسترن و حل مدل در نرم‌افزار آدینا در مرحله آخر.

Fig. 1. Protocol for conducting image-based FSI analysis. CT images was processed in Mimics and 3-matic software. In the next step, the STEP format of model was imported to Hypermesh and the final discrete fluid and solid domains were imported to ADINA software

ابوالفضلی و همکاران [۲۹] حرکت لخته را در درون شریان کاروتید به صورت دوبعدی شبیه‌سازی کرده و تاثیر زوایای مختلف میان این دوشاخگی را مورد بررسی قرار دادند. نیرو و تنش وارد بر لخته در زوایای مختلف و در محل برخورد لخته به انشعاب اندازه‌گیری شده و محل‌های تشکیل گردابه نیز در این تحقیق نشان داده شده است. به‌علاوه در این پژوهش مدل سه‌بعدی نیز تحت بررسی قرار گرفته است [۳۰]. به‌علاوه شبیه‌سازی‌های دیگری نیز در شریان کاروتید [۳۱ و ۳۲] و شبکه عروق مغزی [۳۳] انجام شده‌اند، که در هر کدام از آن‌ها نیز پدیده ترومبوآمبولی از منظر مکانیکی مورد بررسی قرار گرفته است. از جمله نتایج مهمی که در شبیه‌سازی حرکت لخته در چرخه‌ی ویلیس مغزاً حاصل شد می‌توان به محدوده تنش برشی وارد بر لخته در زمان‌های مختلف و افزایش تمایل لخته برای ورود به شریان بزرگ‌تر با افزایش میزان صلبیت آن، اشاره کرد [۳۴].

در این پژوهش، برای اولین بار مدلی از آمبولی ریوی ساخته شد. هدف از انجام این پژوهش، ساخت مدلی سه‌بعدی و مبتنی بر واقعیت آناتومیکی بوده است که به وسیله آن بتوان حرکت لخته‌ای کروی شکل را در جریان خون با ویژگی‌های همودینامیکی متعلق به شریان اصلی ریه شبیه‌سازی کرد. همانطور که در شکل ۱ (مرحله

لازم برای شکست، برای لخته‌های قرمز (لخته‌های وریدی با نرخ برش پایین‌تر و درصد گلبول‌های قرمز بیشتر) محاسبه شد. مطالعات انجام شده توسط هانگ و همکاران [۲۵] نیز نشان داد که سلول‌های پلاکت میزان تحمل بسیار کم‌تری در برابر تنش برشی، نسبت به گلبول‌های قرمز، از خود نشان می‌دهند. ماکسول و همکاران [۲۶] نیز در پژوهش خود تاثیرات جریان برشی را بر روی چگونگی فعال شدن و تجمع پلاکت‌ها مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها نشان دادند که پلاکت‌ها در نرخ برش‌های پایین‌تر از 1000 s^{-1} با مکانیزمی کاملاً متفاوت با آن‌هایی که در نرخ برش بیش از 10000 s^{-1} فعال می‌شوند.

علی‌رغم مطالعات فراوانی که در این زمینه صورت گرفته است، مطالعات اندکی پدیده ترومبوآمبولی را در شریان‌های رایج در این بیماری، شبیه‌سازی و مورد بررسی قرار داده‌اند. از اولین مدل‌سازی‌های انجام شده می‌توان به شبیه‌سازی وحیدی و فتورایی [۲۷ و ۲۸] اشاره نمود که در آن همودینامیک حرکت لخته شریانی و تنش‌های وارد بر آن در یک شریان به‌صورت متقارن محوری با یک گرفتگی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج حاصل از این تحقیقات نشان داد که در زمان تماس میان لخته و گرفتگی، جدایش جریان به‌طور گسترده در محل گرفتگی ایجاد می‌شود که این نواحی به‌میزان زیادی مستعد تشکیل و رشد ترومبوز شریانی می‌باشند. پس از آن،

بیمار^۴، فایل هندسی با فرمت استپ^۵ استخراج شده و با استفاده از نرم‌افزار هایپر مش^۶ قلمرو حل به شبکه‌های بسیار کوچک چهاروجهی تقسیم‌بندی شد. این روند از ابتدا تا انتها در شکل ۱ نشان داده شده است.

۲-۲- خواص مکانیکی خون و لخته

خون در این تحقیق، سیالی با خواص نیوتونی، چگالی 1050 kg/m^3 و لزجت $3/48 \text{ cP}$ در نظر گرفته شد [۳۶]. جریان سیال آرام و تراکم‌ناپذیر فرض شد و با توجه به تحقیقات پیشین، فرض نیوتونی بودن آن در جریان‌های بزرگ با نرخ برش بیش از 100 s^{-1} فرضی صحیح است [۳۷ و ۳۸].

در این پژوهش، شعاع لخته $2/667$ میلی‌متر فرض شد. از آنجایی که منشاء آمبولی ریوی عمدتاً ترومبوز تشکیل شده در ورید عمقی ساق پا است [۵]، لخته علاوه بر فیبرین و پلاکت، دارای درصد قابل توجهی از گلبول‌های قرمز است. این افزایش تجمع گلبول‌های قرمز عمدتاً ناشی از پایین بودن نرخ برش بوده که سبب به دام افتادن منفعل آن‌ها به صورت فضایی در شبکه‌ی در حال رشد فیبرین می‌شود [۱۰، ۱۵، ۱۶]. تاکنون تحقیقات متعددی در راستای درک این پدیده و تاثیر آن در خواص مکانیکی لخته انجام شده است [۱۰، ۱۳، ۱۷، ۴۱-۳۹] که در این میان از داده‌های آزمایش اشمیت و همکاران [۱۷] که در آن خواص مکانیکی لخته در شرایط فیزیولوژیکی مشابه با ورید عمقی محاسبه شده‌اند، در این پژوهش استفاده شد. چگالی لخته خون 1080 kg/m^3 فرض شد و از مدل مونی-ریولین (هایپرالاستیک) برای شبیه‌سازی لخته استفاده شد. به علاوه، برای اضافه کردن تأثیرات ویسکوالاستیک لخته به مدل مونی-ریولین، تنش حاصل از جزء الاستیک و جزء لزجی در مدل ماکسول تعمیم‌یافته (که مدلی بسیار رایج برای شبیه‌سازی رفتار بافت زنده بوده و در شکل ۲ (ب) آورده شده است)، محاسبه شد و ضرایب مربوط به آن از مدل استخراج شدند. رابطه تنش بر حسب ثوابت ویسکوالاستیک در رابطه (۱) آورده شده است [۴۲]:

$$\sigma = \int_0^t E^\infty \left[1 + \sum_{\alpha} \beta^\alpha \exp\left(-\frac{t-t'}{\tau^\alpha}\right) \right] \dot{\epsilon} dt' \quad (1)$$

دوم) مشخص شده است، ورودی جریان بر روی ابتدای شریان اصلی که از بطن راست خارج می‌شود قرار گرفته است. سپس شریان اصلی در دو مرحله به شاخه‌های راست و چپ منشعب شده است. با انتخاب مدلی مناسب و منطبق با خواص لخته وریدی برای جنس لخته، می‌توان چگونگی حرکت لخته، تاثیر آن بر روی همودینامیک جریان و همچنین تأثیرات متقابل جریان خون بر رفتار لخته را دقیق‌تر مورد بررسی قرار داد. افت تنش برشی به دلیل حضور لخته در شریان و میزان قابل توجهی تنش برشی وارد شده به لخته در هنگام برخورد به دیواره شریان از مهم‌ترین نتایج حاصل از این پژوهش بوده است.

۲- الگوسازی نظری

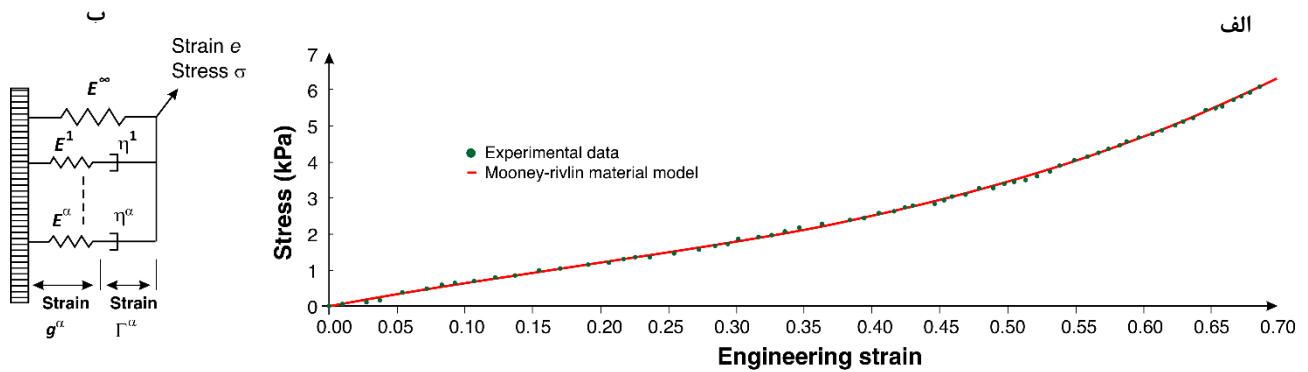
در این مطالعه، برای ساخت مدلی اولیه بر مبنای آناتومی انسان، تصاویر توموگرافی کامپیوتری مربوط به چندین بیمار آمبولی ریوی از بخش ریه و رادیولوژی بیمارستان سینا، تهران، استخراج و مورد بررسی قرار گرفته شده است. سپس از میان آن‌ها، یکی از تصاویر بر مبنای کیفیت عکس‌ها و درجه بیماری انتخاب شد و روند ساخت هندسه شریان بر مبنای آن آغاز شد. سپس شبیه‌سازی با حرکت لخته از ابتدای شریان ریوی (خروجی بطن راست) انجام شد.

۲-۱- ساخت هندسه

برای ساخت مدل اولیه از نرم‌افزار میمیکس ویرایش ۱۹^۱ که یک پردازشگر تصاویر کامپیوتری و تلفیقی از علوم مهندسی و دانش پزشکی است و تصاویر با فرمت دیجیتال^۲ استفاده شد. این تصاویر شامل ۸۳۲ قطعه عکس از قفسه‌ی سینه مردی ۴۴ ساله با آمبولی ریوی و با علائم تنگی نفس و هیپوکسی، می‌شود. به منظور تمرکز بر رفتار لخته در شریان اصلی و انشعاب‌های اصلی آن و همچنین کاهش هزینه‌های محاسباتی، از مدل‌سازی شاخه‌های جانبی و انشعاب‌های کوچک‌تر صرف‌نظر شده است. سپس مدل اولیه ساخته شده در نرم‌افزار میمیکس، در نرم‌افزار کوپل شده با آن^۳، پردازش شده و هندسه نهایی آن تولید شد. قطر شریان اصلی ریوی در این پژوهش $67/26$ میلی‌متر محاسبه شد که با عدد گزارش شده در مطالعات پیشین [۳۵] مطابقت دارد. پس از اتمام ساخت مدل مخصوص

4 Patient Specific
5 STEP
6 Hypermesh

1 Materialise Mimics Innovation Suite Medical.v 19.0
2 Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)
3 3-Matic



شکل ۲: الف) نمودار رابطه‌ی تنش و کرنش برای جنس لخته [۲۸]، ب) معادل یک بعدی مدل ویسکوالاستیک [۴۲].

Fig. 2. A) Stress–strain curve according to Mooney-Rivlin material model. B) Generalized Maxwell model used for the determination of viscoelastic property of blood clot.

جدول ۱: خواص مکانیکی لخته [۱۷]

Table 1. Mechanical properties of venous-based blood clot.

| E^∞ (Pa) | E^1 (Pa) | E^2 (Pa) | η^1 (Pa.s) | η^2 (Pa.s) | τ^1 (s) | τ^2 (s) | β^1 | β^2 | ρ (kg/m ³) |
|-----------------|-----------------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------------|--------------|--------------------------|-----------|-----------------------------|
| ۵۱۸/۴۲ | $1/3 \times 10^{+15}$ | ۷۴۸/۶۶ | ۰/۱۳ | ۲/۹۵ | $0/1 \times 10^{-15}$ | ۰/۰۰۳۹۴ | $0/0025 \times 10^{+15}$ | ۱/۴۴۴ | ۱۰۸۰ |

۳-۲- روش حل محاسباتی

برای حل عددی این مسئله، از نرم‌افزار آدینا^۱ و برایش ۹/۳/۴، ماژول برهم‌کنش سیال-جامد^۲ و حل گذرا استفاده شد. معادلات حاکم بر این پدیده، معادلات پایستگی جرم و مومنوم هستند که در دستگاه لاگرانژی-اویلری^۳ دلخواه^۳ تحلیل می‌شوند. دستگاه لاگرانژی-اویلری دلخواه در واقع شامل دو دستگاه اویلری و لاگرانژی می‌شود که در آن یک مختصات مرجع دلخواه نیز باید معرفی شود. این دستگاه در حقیقت به شبکه اجزای محدود جامد اجازه‌ی تجربه تغییر شکل و جابه‌جایی‌های بزرگ را می‌دهد. معادلات حاکم به صورت خلاصه در زیر آمده‌اند [۴۳]:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\rho \frac{\partial v}{\partial x_i} - w_i \frac{\partial \rho}{\partial x_i} \quad (۴)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = -(\tau_{ij,j} + \rho b_i) - \rho w_i \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \quad (۵)$$

$$\tau_{ij} = -p \delta_{ij} + \mu (v_{i,j} + v_{j,i}) \quad (۶)$$

در این معادلات ρ نشان‌دهنده چگالی، b نیروهای حجمی، δ

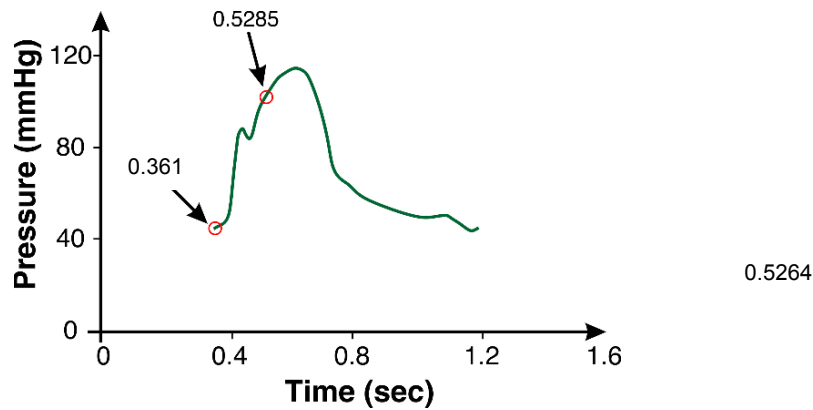
$$\tau^\alpha = \frac{\eta^\alpha}{E^\alpha} \quad (۲)$$

$$\beta^\alpha = \frac{E^\alpha}{E^\infty} \quad (۳)$$

روابط (۲) و (۳) نیز ثوابت ویسکوالاستیک را برحسب مدول الاستیک و لزجت اجزای مدل در هر زنجیره نشان می‌دهند. نمودار تنش-کرنش استفاده شده در شکل ۲ (الف) و خواص ویسکوالاستیک لخته مطابق با مدل ماکسول تعمیم‌یافته، در جدول ۱ آورده شده است.

در این جدول τ و β (ذکر شده در روابط (۲) و (۳)) ضرایب ویسکوالاستیسیته و μ و E نیز به ترتیب لزجت دمپر و الاستیسیته فنر در مدل تعمیم‌یافته ماکسول است. در ابتدای این شبیه‌سازی، لخته به‌وسیله فنرهایی صلب ثابت نگه داشته شد و پس از گذشت تعدادی گام زمانی و پایا شدن جریان خون، در جریان رها می‌شود. به‌منظور ساده‌سازی، مشابه فرضیات پژوهش‌های پیشین [۲۸، ۳۰، ۳۴] در این شبیه‌سازی از تاثیرات جاذبه نیز صرف‌نظر شد. لازم به ذکر است که مرز برهم‌کنش سیال-جامد بر روی سطح لخته قرار گرفت و دیواره شریان دارای شرط عدم لغزش است.

1 ADINA Engineering, Watertown, MA, USA
2 FSI
3 Arbitrary Lagrangian-Eulerian (ALE)



شکل ۳: سیکل فشار اعمال شده در ورودی شریان [۴۴]: نقاط ۰/۳۶۱ ثانیه شروع حرکت لخته و ۰/۵۲۶۴ ثانیه، زمان انتهایی حرکت لخته را نشان می‌دهند.

Fig. 3. Pressure pulse wave with start (0.361 s) and end point (0.5264 s) in which embolus passes through the artery

روش حل مناسب در نرم‌افزار برای حل این مسئله، استفاده از حل گر تنک^۲ براساس روش حذفی گوس^۳ و جفت‌شدگی دو سویه مستقیم^۴ است که دارای سرعت و دقت بیشتری نسبت به روش تکراری^۵ است [۴۵]. در این روش معادلات سیال و جامد به صورت همزمان حل می‌شوند. میزان تکرارنس مربوط^۶ برای فشار و سایر متغیرهای جریان برابر با ۰/۰۰۱، ضرایب آسودگی جابه‌جایی^۷ و تنش^۸ نیز به ترتیب ۰/۸ و ۰/۷ و تعداد تکرار به‌ازای هر گام زمانی در هر دو مدل سیال و جامد برابر با ۷۰۰ است. گام‌های زمانی استفاده شده در این مسئله با توجه به موقعیت مکانی و زمانی لخته در بازه زمانی گسترده‌ای قرار می‌گیرد که مقدار بیشینه آن 0.2×10^{-3} و مقدار کمینه آن 0.1×10^{-9} است. با توجه به ماهیت مسئله و دشواری حل آن و به منظور جلوگیری از تخریب شدن مش از روش انطباق پذیری^۹ استفاده شد. در این روش پس از هر بار تخریب شدن شبکه در اثر حرکت لخته، شبکه دوباره بازسازی شده و حل ادامه پیدا می‌کند. به‌علاوه، به منظور مدل کردن تماس میان لخته و دیواره شریان و جلوگیری از تخریب مش، از مدل تماس صلب استفاده شد. برای اطمینان از عدم وابستگی حل به تعداد المان، شبیه‌سازی با تعداد المان‌های چهاروجهی^{۱۰} مختلف انجام شد و تنش برشی در یک سطح مقطع با حضور لخته اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل به همراه سطح مقطع مذکور در شکل ۴ آورده شد. نتایج حاکی از آن است که دقت

دلتای کرونگر، v و w به ترتیب سرعت ماده و سرعت مرجع و τ تانسور تنش است. شرط مرزی مناسب برای مرز برهم‌کنش سیال-جامد شرط سازگاری جابه‌جایی یا شرط سینماتیکی است که مطابق با آن داریم [۴۳]:

$$d_s = d_f \quad (7)$$

هم‌چنین شرط دینامیکی با تعادل تنش به صورت معادله زیر بیان می‌شود [۴۳]:

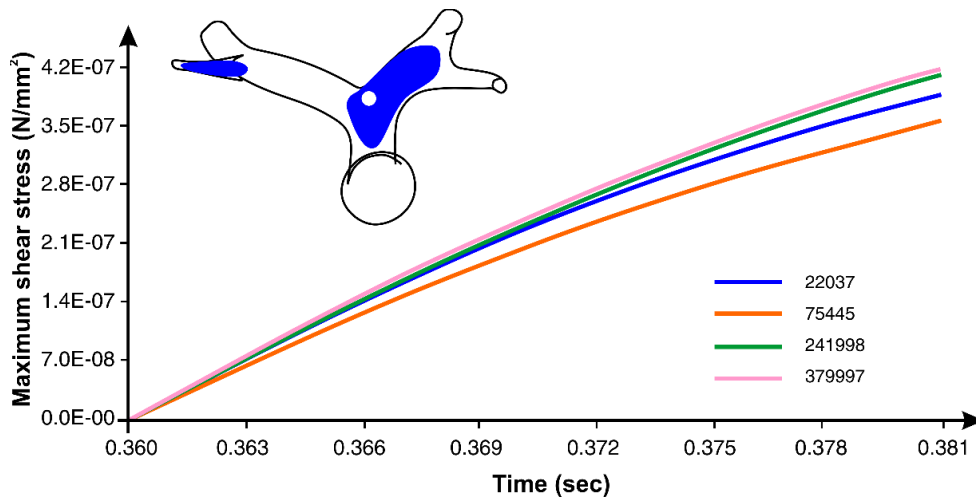
$$n \cdot \tau_f = n \cdot \tau_s \quad (8)$$

در روابط (۷) و (۸)، d_s و d_f به ترتیب بیان گر جابه‌جایی سیال و جامد و τ_s و τ_f نیز به ترتیب بیان گر تنش در سیال و جامد می‌باشند. باید توجه داشت که این دو معادله تنها برای شرط مرزی برهم‌کنش سیال-جامد (بر روی لخته) صدق می‌کنند.

سیال خروجی از بطن راست مستقیماً وارد شریان اصلی ریوی می‌شود. بنابراین چرخه فشار خروجی از بطن راست به‌عنوان شرط مرزی ورودی شریان استفاده شد [۴۴]. این چرخه در شکل ۳ نشان داده شده است که شامل نقاط ابتدا و انتهای مسیر حرکت لخته نیز است. هم‌چنین با در نظر گرفتن اثرات خود تنظیمی در عروق، برای شرط مرزی خروجی فشار ثابتی در نظر گرفته نشده و کشش نرمال^۱ صفر برای این مرزها اعمال شده است. این شرط به منظور بررسی واقع‌بینانه‌تر همودینامیک جریان در این پژوهش اعمال شده است. به‌علاوه به منظور رسیدن به یک جریان توسعه‌یافته در شریان از یک طول توسعه‌یافتگی به طول ۱۵۰ میلی‌متر پیش از مقطع ورودی استفاده شد.

1 Normal Traction

- 2 Sparse Solver
- 3 Gauss Elimination
- 4 Direct Coupling
- 5 Iterative
- 6 Relative Tolerance
- 7 Displacement Relaxation Factor
- 8 Stress Relaxation Factor
- 9 Steered Adaptive Mesh
- 10 Tetrahedral Elements



شکل ۴: نتایج حاصل از آزمایش استقلال حل از شبکه محاسباتی (تنش برشی برحسب زمان)، سطح مقطع آبی رنگ نشان دهنده سطحی است که نتایج از آن استخراج شده است.

Fig. 4. Effect of mesh size on the average of wall shear stress on the selected blue surface.

ثانیه رها شد و در طی ۰/۱۶۶۴ ثانیه (تا زمان نشان داده شده در شکل ۳) با ۳۷۹۳ گام زمانی در مجموع، به انتهای مسیر مورد نظر می‌رسد، که نتایج نیز تا انتهای این زمان استخراج شده است. جدول ۲ قطر شاخه اصلی شریان ریوی محاسبه شده در این پژوهش را در مقابل قطرهای محاسبه شده در سایر پژوهش‌ها نشان می‌دهد. این مقایسه نشان می‌دهد که قطر به دست آمده در این تحقیق با دقت خوبی در محدوده قطرهای فیزیولوژیکی گزارش شده است. به علاوه مقدار متوسط دبی در شریان اصلی ریه معادل ۸/۱۹ لیتر بر دقیقه محاسبه شد. این میزان دبی به عوامل متعددی بستگی داشته و برای هر فرد مقداری متفاوت است. با این حال دبی متوسط حاصل از این پژوهش در بازه فیزیولوژیکی گزارش شده در پژوهش لنخار و همکاران [۴۶] که برابر با ۱۱۳ ± ۳۵ میلی لیتر بر ثانیه (و یا معادل $۶/۷۸ \pm ۲/۱$ لیتر بر دقیقه) است، قرار دارد.

در شکل ۵ (الف) مسیر حرکت لخته را پس از رها شدن در شریان و تا انتهای مسیر می‌توان مشاهده کرد. به علاوه، توزیع سرعت را در سطح مقطعی از شریان (به ترتیب در صفحات XY و ZY) که در آن آمبولی حضور دارد، نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود، در قسمت گلویی با کاهش سطح مقطع و همین‌طور تغییر زاویه، سرعت در مرکز مجرا افزایش یافته است. سرعت بیشینه با توجه به شکل ۵ تا رسیدن به زمان ۰/۴۵۸۵۲ ثانیه (قله کوچک روی نمودار شکل ۳) افزایش یافته است و سپس تا زمان ۰/۴۶۴۵ (دره کوچک بر روی نمودار) کاهش پیدا می‌کند. همچنین شکل ۵ (ب) اندازه و

جدول ۲: قطر شریان اصلی ریوی محاسبه شده مخصوص بیمار برای افراد مختلف

Table 2. Main pulmonary artery diameter obtained in this study compared to previous published data.

| قطر شاخه‌ی اصلی شریان وریدی (میلی‌متر) | |
|--|--------------------------|
| ۲۶/۶۷ | در این پژوهش |
| ۲۹/۸ | چان و همکاران [۴۷] |
| $۲۶/۶ \pm ۲/۹$ | کارازینسر و همکاران [۴۸] |
| ۲۷ ± ۱ | تانگ و همکاران [۳۵] |

هم‌گرایی جواب‌ها بین ۲۲.۰۳۷ و ۷۵.۴۴۵ المان در حدود ۸ درصد، بین ۷۵.۴۴۵ و ۲۴.۱۹۸۸ المان در حدود ۱۳ درصد و بین ۲۴.۱۹۸۸ و ۳۷.۹۹۹۷ المان در حدود ۲ درصد است. با توجه به این نتایج، افزایش تعداد المان‌های شبکه به بیش از ۲۴.۱۹۹۸ المان در دقت مسئله تاثیر چندانی نداشته است. بنابراین به‌منظور کاهش هزینه‌های محاسباتی، تعداد ۲۴.۱۹۹۸ المان چهاروجهی^۱ انتخاب شد. لازم به‌ذکر است که شبکه جامد نیز دارای ۲۲۸ المان چهاروجهی است.

۳- نتایج و بحث

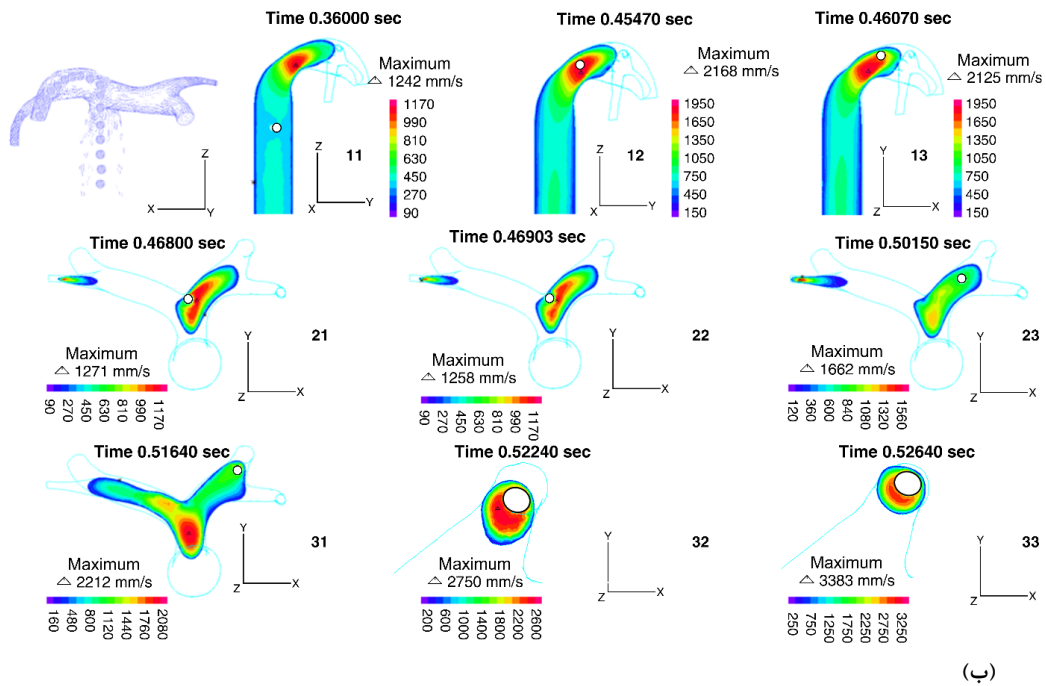
۳-۱- تحلیل دینامیکی حرکت لخته و میدان سرعت و گرادیان فشار در حضور لخته

شبهه‌سازی از ابتدای سیکل انقباضی شروع شد و لخته در $۰/۳۶۱$

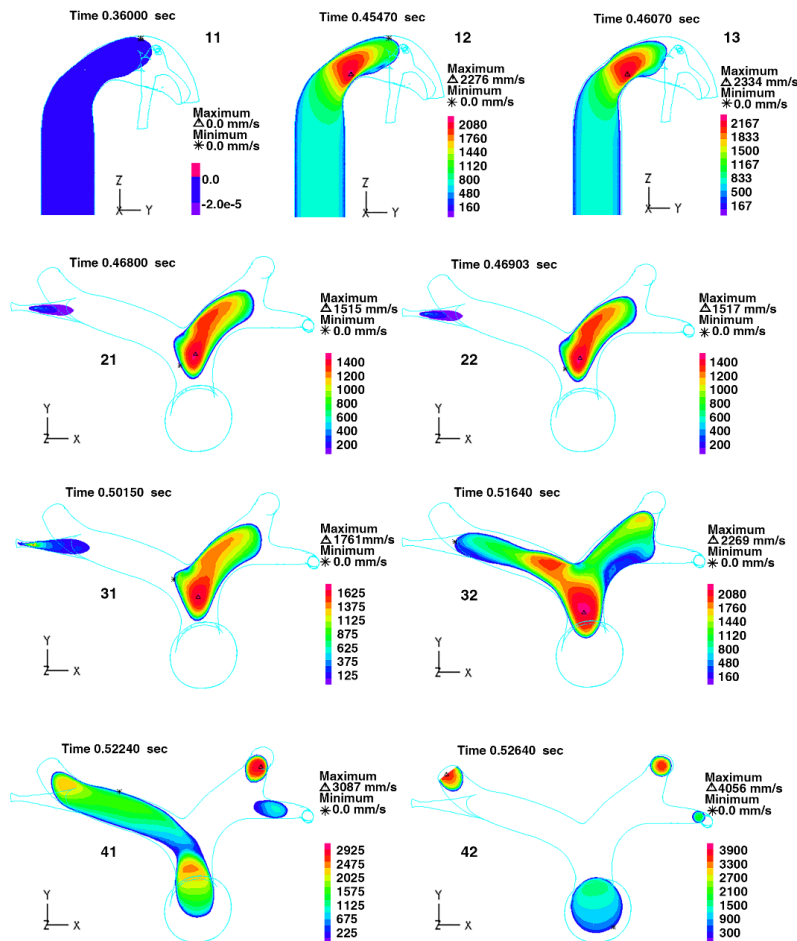
1 Tetrahedral Elements

Velocity Magnitude

الف



(ب)

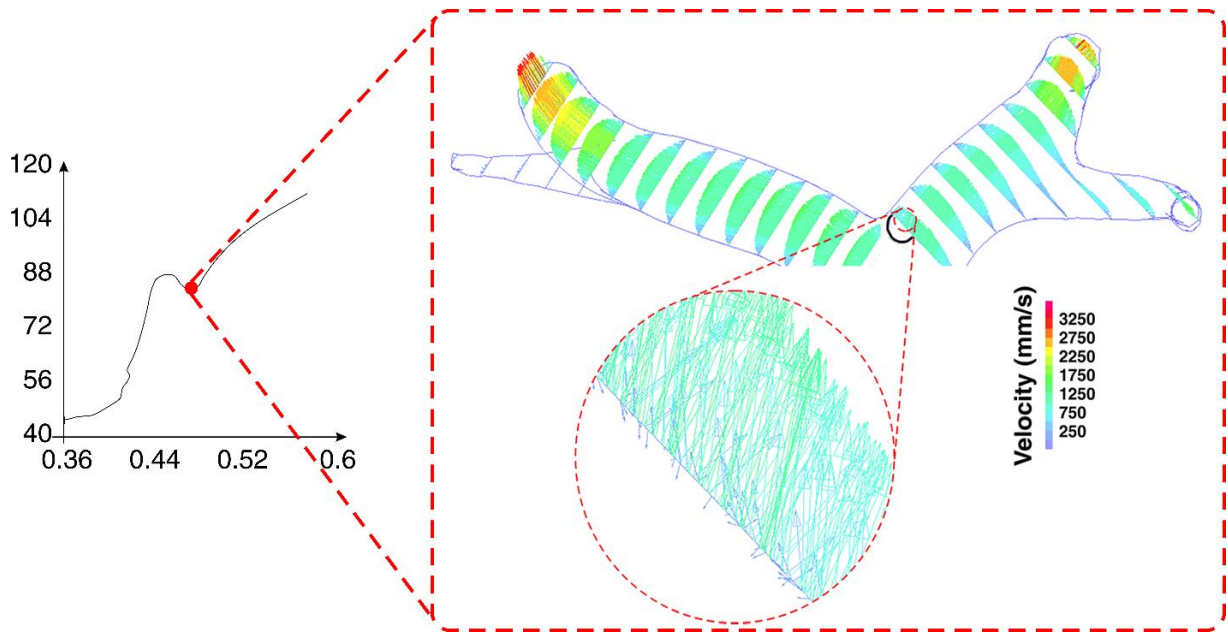


شکل ۵: الف) مسیر حرکت لخته و توزیع سرعت در صفحات مختلف. ب) نشان دهنده لخته خون در شریان است. ب) توزیع سرعت در شریان سالم و بدون حضور لخته.

Fig. 5. A) Embolus trajectory and distribution of the velocity magnitude on the different surfaces, B) velocity distribution in intact artery without the blood clot.

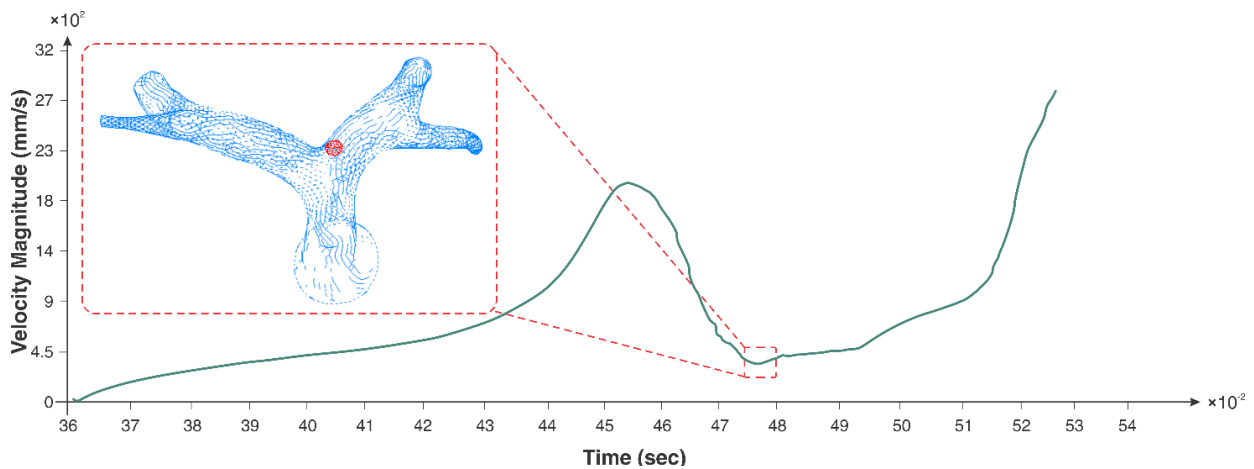
در این پژوهش قطر شاخه راستی به طور تقریبی $8/3$ میلی‌متر و شاخه چپ $7/7$ میلی‌متر محاسبه شده است. در تحقیق پیشین نیز نتایج نشان داد به طور کلی لخته‌ها تمایل دارند به رگ با قطر بزرگ‌تر وارد شود [۳۴]. این امر به خوبی در نمودار شکل ۷ نیز نشان داده شده است. سرعت لخته نیز با رسیدن به قوس شریان، به تدریج افزایش پیدا می‌کند. با نزدیک شدن لخته به محل دو شاخگی، گرادیان فشار در نقطه جلویی لخته افزایش پیدا کرده و مانع از شتاب گرفتن لخته می‌شود (شکل ۸). در نتیجه سرعت لخته به سرعت کاهش پیدا کرده

توزیع سرعت را در شریانی بدون حضور لخته با زمان‌های متناظر با شکل ۵ (الف) نشان می‌دهد. همچنین با مشاهده بردارهای سرعت در سطح مقطع‌های نشان داده شده در شکل ۶ جهت و اندازه آن‌ها تحت تاثیر حرکت لخته، مورد ارزیابی قرار گرفته شده است. مشاهدات نتایج در این بخش حاکی از آن بوده است که تنها در مناطقی که لخته به دیواره بسیار نزدیک شده است، بی‌نظمی‌های کوچکی در جریان اطراف آن مشاهده شده است.



شکل ۶: بردار سرعت در شاخه‌های شریان ریوی و بزرگنمایی در محل تلاقی با لخته.

Fig. 6. Velocity vectors in the bifurcation with the magnification in the collision place.

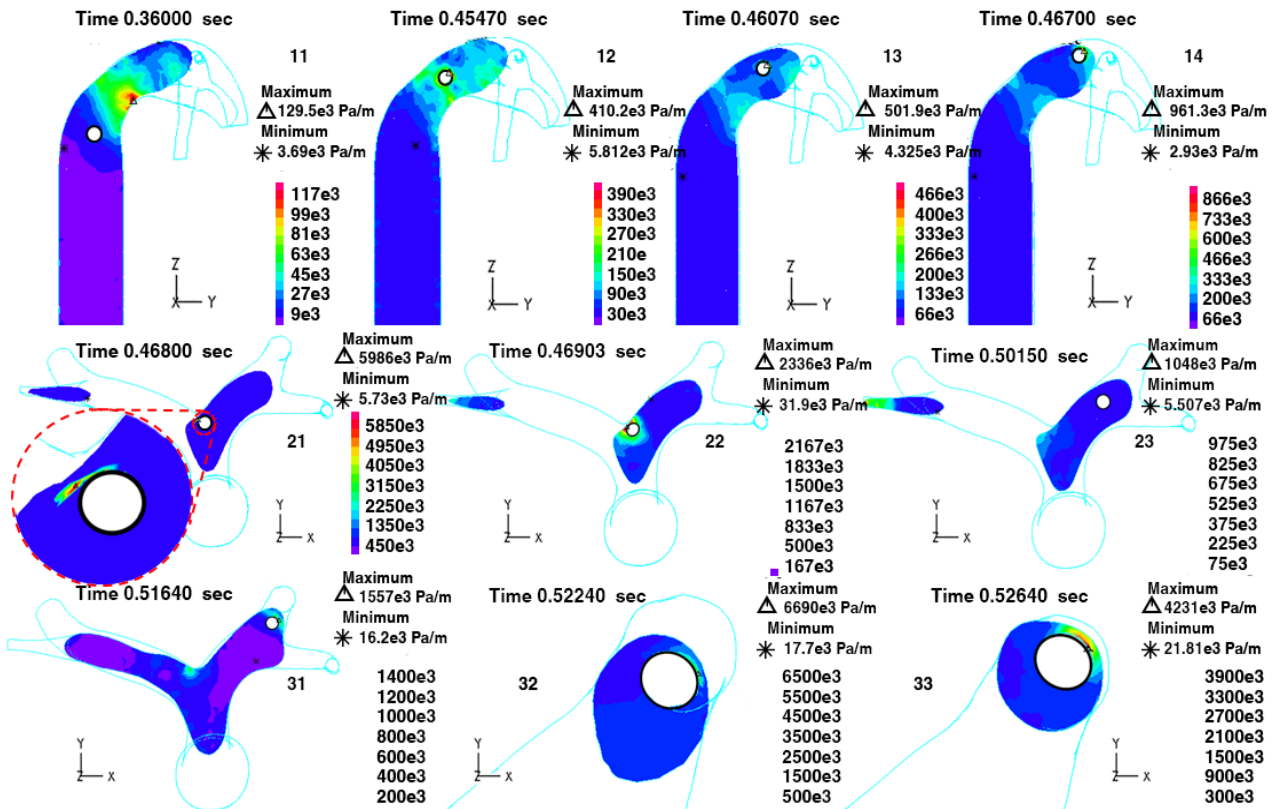


شکل ۷: نمودار سرعت لخته بر حسب زمان برای لخته بر حسب زمان. مکان لخته در شریان در نقطه کمینه نمودار نشان داده شده است (میانگین سرعت برای تمام المان‌های موجود بر روی لخته).

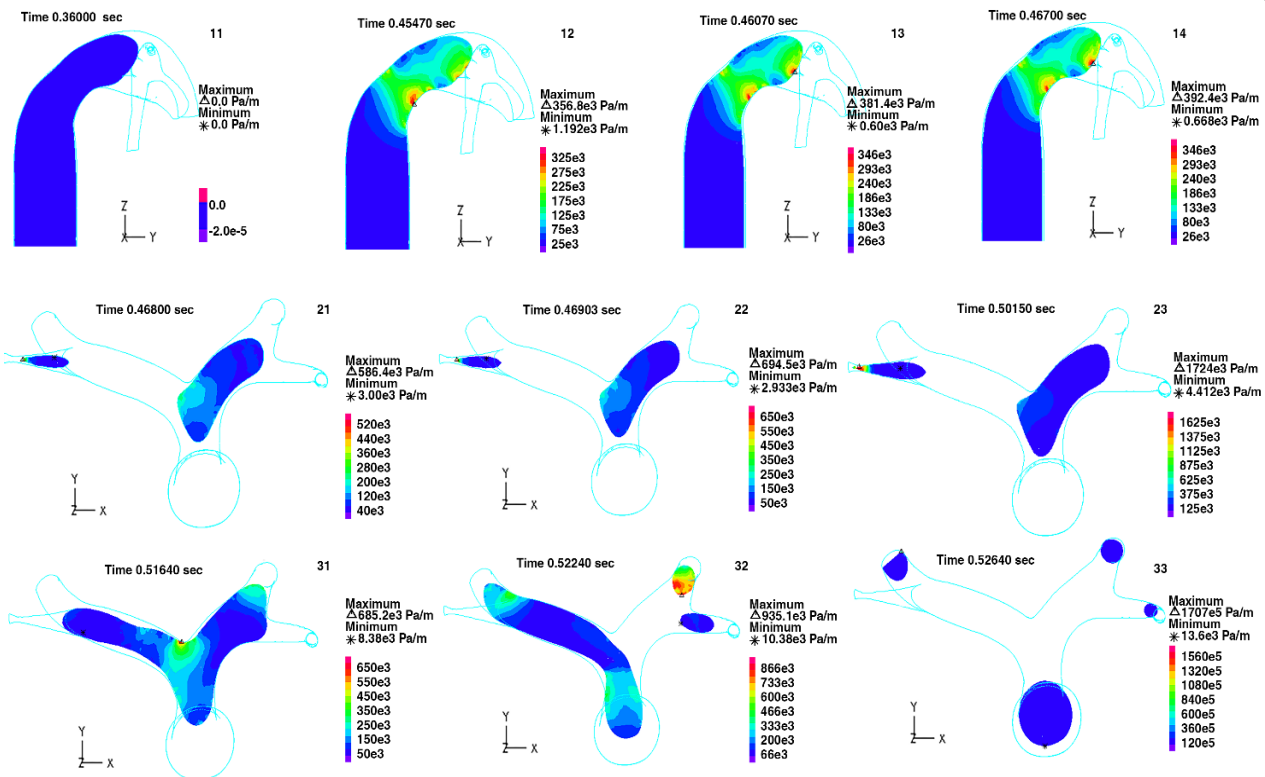
Fig.7. Plot of the clot velocity magnitude vs. time duration. The location of blood clot is shown at the lowest velocity.

Pressure Gradient

(الف)

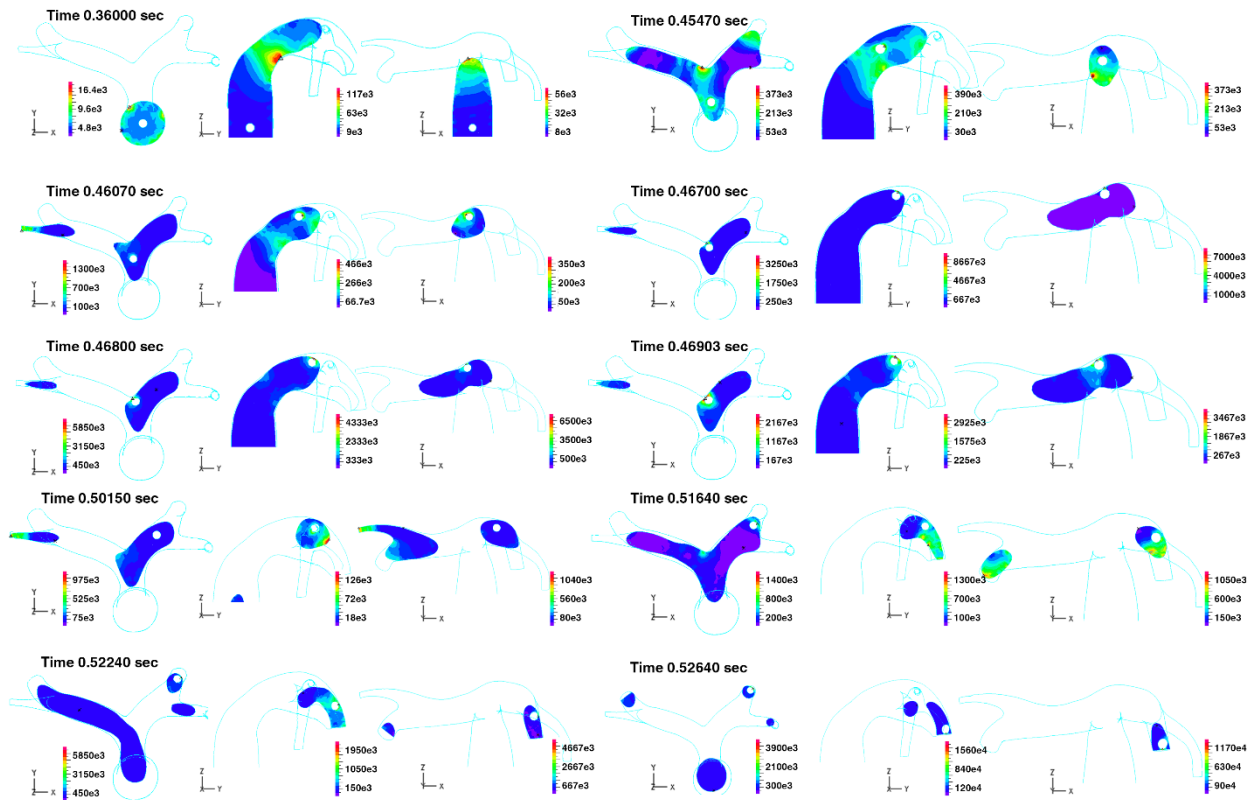


(ب)



شکل ۸: الف) گرادیان فشار در حضور لخته برحسب پاسکال بر متر. ○ نشان دهنده لخته خون در شریان است. ب) گرادیان فشار در شریان سالم و بدون حضور لخته.

Fig. 8. A) Pressure gradient on the different surfaces, B) Pressure gradient in intact artery without the blood clot (Pa/m).



شکل ۹: توزیع گرادیان فشار در سه بعد از زمان‌های متناظر با شکل ۸.

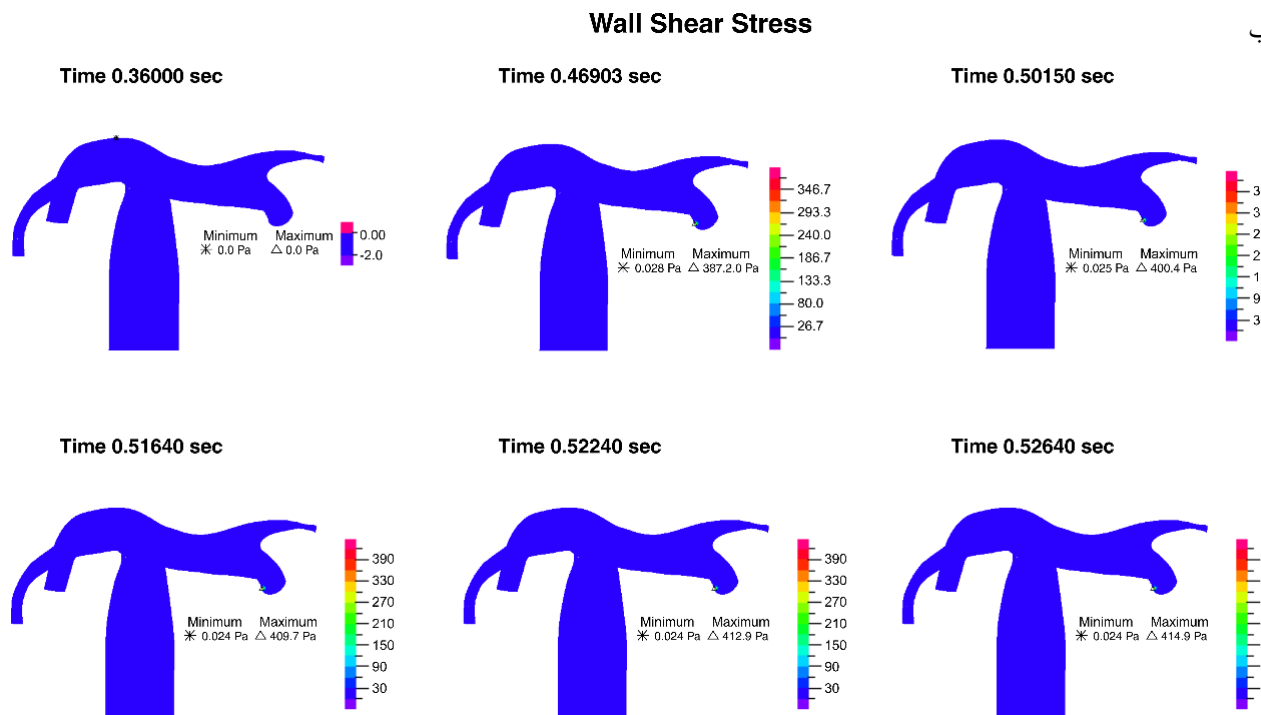
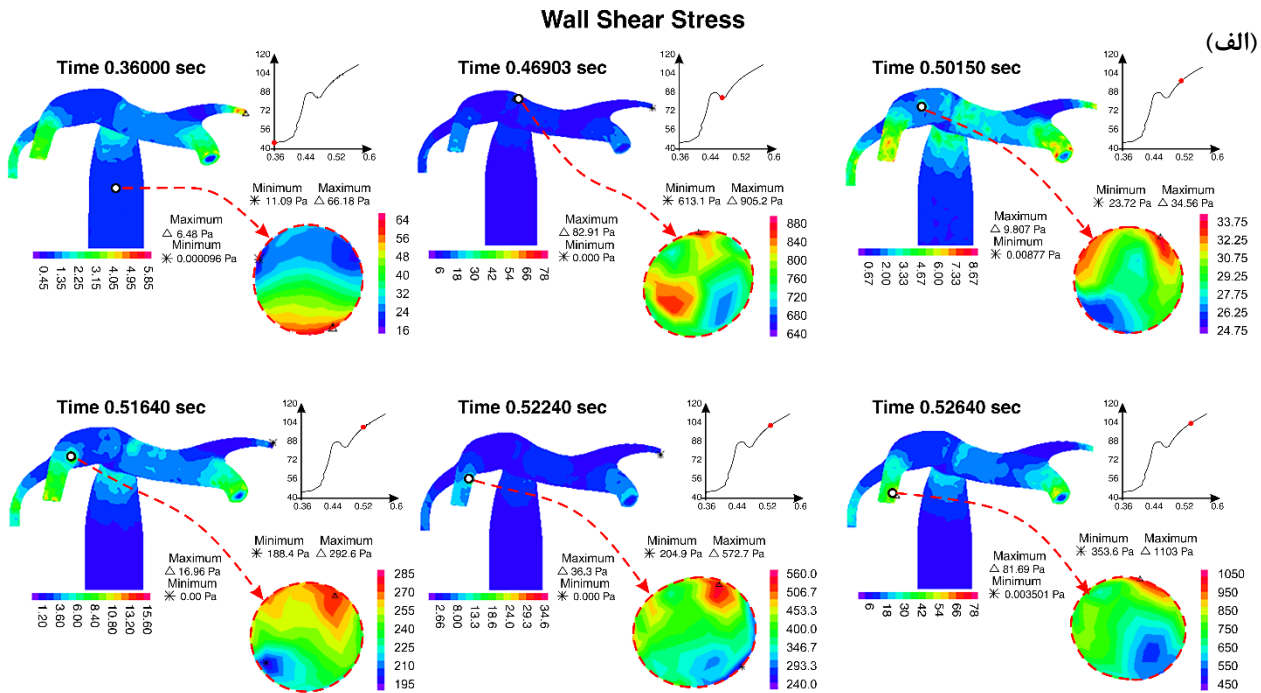
Fig.9. Pressure gradient distribution in three different dimensional with similar time points in Fig. 8.

۲-۳- آنالیز توزیع تنش برشی وارد بر لخته و شریان و بررسی تغییر شکل لخته

شکل ۱۰ توزیع تنش برشی وارد بر شریان ریوی و لخته را نشان می‌دهد. با توجه به این شکل، با کاهش قطر میزان تنش برشی وارد شده بر شریان نیز بیشتر می‌شود. محدوده مقادیر حاصل از توزیع تنش در شریان و افزایش آن با کاهش قطر، با مقادیر گزارش شده در مرجع [۲۳] نیز مطابقت دارد. طبق این پژوهش (ساکارسیان و همکاران [۲۳])، به‌طور متوسط تنش برشی در آئورت بالارونده در حدود ۱ پاسکال به حدود ۶ پاسکال در مویرگ‌ها افزایش پیدا می‌کند. با توجه به شکل ۱۰ (الف)، میزان تنش برشی با نزدیک شدن لخته به دیواره بر روی هر دو افزایش پیدا کرده است. با در نظر گرفتن مکان لخته در یک زمان مشخص درون شریان و همچنین مقایسه تنش وارد بر لخته و شریان به‌طور همزمان، مشاهده می‌شود که با نزدیک شدن لخته به دیواره شریان، تنش برشی در هر دو افزایش می‌یابد. تغییرات تنش برشی بر روی لخته در نمودار شکل ۱۱ نیز

و در فاصله‌ای بسیار اندک از دیواره رگ به حرکت خود ادامه می‌دهد. در نهایت برآیند نیروهای وارد بر لخته مسیر حرکت لخته را به سمت شاخه بزرگ‌تر که شاخه راستی است، سوق می‌دهد.

همان‌طور که در شکل ۸ نشان داده شده است، با رسیدن لخته به دیواره شریان در محل دوشاخگی، گرادیان فشار وارد شده به لخته به ۵/۹۸۶ کیلوپاسکال بر متر (در زمان ۰/۴۶۸ ثانیه (قسمت ۲۱) که لخته به دیواره بسیار نزدیک شده است) می‌رسد. اختلاف فشاری که در ادامه مسیر لخته، در مجاورت دیواره وجود دارد، مانع از چسبیدن لخته به دیواره شده و سرعت حرکت لخته را کاهش می‌دهد. با ادامه پیش‌روی لخته و ورود آن به انشعاب بعدی گرادیان فشار اطراف لخته باعث ایجاد نیرویی جلوبرنده شده و سرعت لخته را بالا می‌برد. از طرفی، با کاهش قطر شریان نیز سرعت لخته با شتاب بیشتری افزایش پیدا می‌کند. همچنین، تغییرات گرادیان فشار در هر لحظه متناظر با شکل ۸، در هر سه بعد از شریان ریوی نشان داده شده است (شکل ۹).

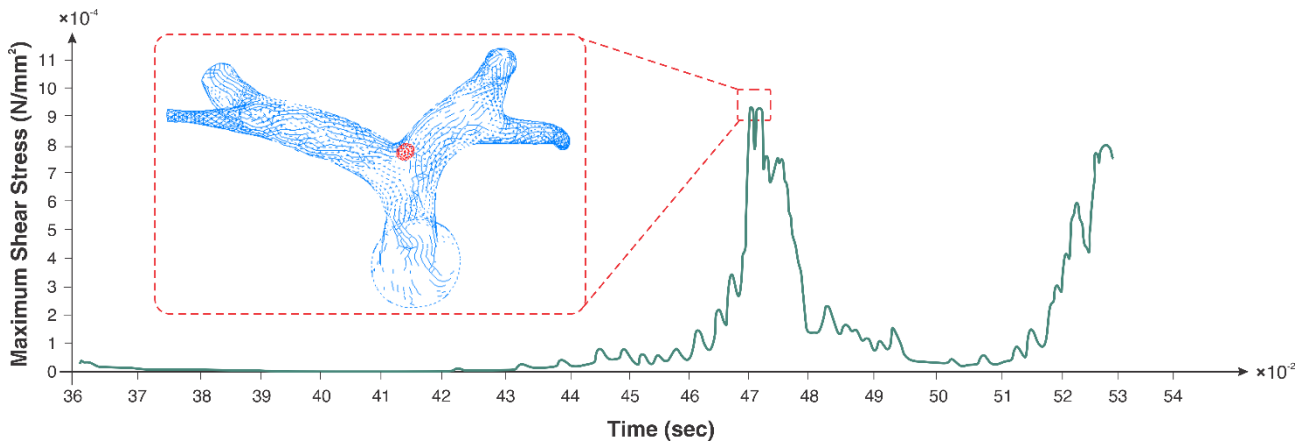


شکل ۱۰: (الف) توزیع تنش برشی بر روی دیواره شریان و لخته، (ب) توزیع تنش برشی بر روی دیواره شریان سالم و بدون حضور لخته.

Fig. 10. A) Wall shear stress distribution on the pulmonary arterial wall and clot, B) Wall shear stress distribution on the intact pulmonary arterial wall

آن به محل اشعاب جریان، با نوسان‌های کوچکی تنش وارد بر آن افزایش پیدا می‌کند و در زمان برخورد لخته به دیواره شریان، میزان تنش برشی وارد بر آن به بیشینه مقدار خود می‌رسد (۹۵۷/۵۶ پاسکال در زمان ۰/۴۶۸۴۱ ثانیه). در ادامه مسیر نیز این الگو تکرار می‌شود

قابل مشاهده است. تنش برشی در ابتدا و پیش از رها شدن لخته در حدود ۲۰ پاسکال توسط جریان بر لخته وارد می‌شود. در زمان ۰/۳۶۱ ثانیه و پس از رها شدن لخته و با حرکت آن همراه با جریان، این تنش کاهش پیدا می‌کند. با وارد شدن لخته به قوس شریان و نزدیک شدن



شکل ۱۱: تغییرات تنش برشی وارد بر روی سطح لخته نسبت به زمان.

Fig. 11. Plot of maximum shear stress on the surface of clot versus time duration.

بیشینه وارد بر لخته در قسمت جلویی لخته که در نزدیک‌ترین فاصله با دیواره‌ی شریان است، در هنگام عبور از انشعاب اول شریان ریوی ۹۵۷ پاسکال محاسبه شد. با توجه به نتایج تحقیقاتی که در بالا ذکر شد، پلاکت‌های موجود در لخته (به‌طور تقریبی ۰/۰۱ ثانیه در معرض تنش بیش از ۲۰۰ پاسکال) می‌توانند به‌محض قرار گرفتن در معرض این تنش‌ها شروع به لیز شدن کنند که این موضوع می‌تواند سبب گسیختگی و یا رشد لخته نیز شود [۲۶]. در شکل ۱۱، نوساناتی دیده می‌شود که به‌دلیل حرکت مداوم لخته و تغییرات دائمی هندسه ایجاد شده و نشان از تغییرات غیرخطی ایجاد شده در تنش است.

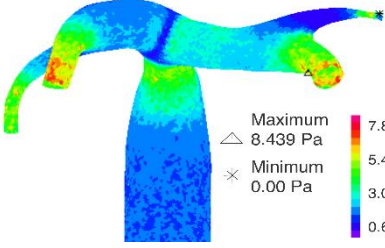
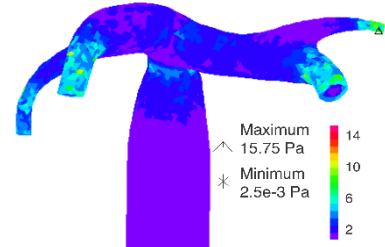
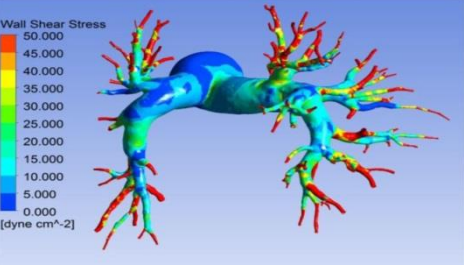
به‌منظور بررسی تغییرات حاصل از حضور لخته در داخل شریان، شبیه‌سازی دیگری بدون حضور لخته انجام شد که نتایج آن در جدول ۲ آورده شده است. جدول ۲ نتایج حاصل از دو مدل شبیه‌سازی دینامیک سیالات محاسباتی شریان ریه (مدل شبیه‌سازی شده بدون حضور آمبولی) و یک مدل شبیه‌سازی برهم‌کنش سیال-جامد را نشان می‌دهد. مقایسه نتایج در مدل اول و دوم نشان می‌دهد که علی‌رغم افزایش تنش برشی بیشینه به‌دلیل حضور لخته خون در شریان، توزیع تنش در آن‌ها تفاوت قابل توجهی با یک‌دیگر داشته و تنش برشی وارد شده به قسمت گلویی و قوس شریان در مدل با حضور آمبولی افت بسیاری داشته است. این امر در بلند مدت و با تکرار حضور آمبولی می‌تواند سبب کاهش تنش برشی متوسط، افزایش مقاومت^۱ عروقی، کاهش انعطاف‌پذیری^۲ عروقی و در نتیجه

و با فاصله گرفتن لخته از دیواره تنش کاهش و با نزدیک شدن آن به دیواره تنش اعمالی به لخته افزایش پیدا می‌کند. مطابق با نتایج به‌دست آمده در تحقیق [۲۴]، با افزایش هماتوکریت نمونه خون هر یک از لخته‌ها، مدول الاستیک و تنش برشی شکست (در حدود ۲۱۱ پاسکال برای نمونه خون با هماتوکریت ۴۰٪) در لخته کاهش یافته و هم‌زمان تغییر شکل‌پذیری لخته به میزان قابل توجهی نیز افزایش پیدا کرده است. ریحا و همکاران [۲۴] در پژوهش خود نتیجه گرفتند که یک لخته (حاصل از نمونه خون با هماتوکریت ۴۰٪) با این میزان تنش برشی شکست، حتی در شرایط پاتولوژیکی (که در آن حداکثر تنش برشی در شریان ۴۰ پاسکال بوده است) دچار گسیختگی نمی‌شود. این در حالی است که در پژوهش حاضر میزان تنش برشی وارد شده بر لخته (با فرض نزدیک بودن جنس و شکل هر دو لخته در مرجع [۲۴] و پژوهش حاضر) بیش از تنش برشی قابل تحمل آن بوده (۹۵۷ < ۲۱۱) و احتمال گسیختگی را در آن بسیار بالا می‌برد. در تحقیقی که توسط هانگ و همکاران انجام شد [۲۵] نیز نشان داده شد که میزان تنش برشی بیش از ۱۶/۵ پاسکال بلافاصله پس از اعمال، سبب شروع لیز شدن پلاکت در نمونه لخته‌های غنی از پلاکت می‌شود. این در حالی است که در تنش‌های کم‌تر از ۱۰ پاسکال، میزان لیز شدن پلاکت‌ها تا ۶۰-۷۵ دقیقه اول قابل اندازه‌گیری نبوده است. در مطالعه حاضر ثابت شد که علاوه بر عواملی مانند لیز شدن فیبرین‌ها، برخورد لخته با دیواره شریان و برهم‌کنش میان آن‌ها نیز می‌تواند لخته را متحمل تنش‌های بزرگی کند که در آن احتمال واپاشی لخته وجود خواهد داشت. مطابق با شکل ۱۱ تنش برشی

1 Resistance
2 Compliance

جدول ۳: تنش برشی وارد بر دیواره شریان در حضور لخته، بدون حضور لخته و در مدل دینامیک محاسباتی سیال شریان ریوی [۴۹].

Table 3. Calculated shear stresses for CFD model without the clot, FSI model with the presence of the clot, and previous published data.

| کانتور تنش برشی | محدوده‌ی تنش برشی | |
|--|--|--|
|  | <p>تنش کمینه = ۰/۰ Pa تنش بیشینه = ۷/۸ Pa تنش برشی میانگین = ۱/۷۶۹۷ Pa در زمان ۰/۴۰۰ S</p> | <p>مدل اول: شبیه‌سازی دینامیک سیالات محاسباتی (بدون حضور آمبولی)</p> |
|  | <p>تنش کمینه = ۰/۰ Pa تنش بیشینه = ۱۵/۷۵ Pa تنش برشی میانگین = ۱/۰۲۷۶۱ Pa در زمان ۰/۴۰۰ S</p> | <p>مدل دوم: شبیه‌سازی برهم‌کنش سیال-سازه پدیده‌ی ترومبوآمبولی</p> |
|  | <p>تنش کمینه = ۰/۰ Pa تنش بیشینه = ۵/۰ Pa</p> | <p>مدل سوم: شبیه‌سازی دینامیک سیالات محاسباتی شریان ریوی خیفنس و همکاران [۴۹]</p> |

این شاخه‌ها بر تنظیم میزان مقاومت ایجاد شده در جریان عروقی و تقسیم جریان تاثیرگذار بوده است [۵۰]. فرض کردن شکل لخته متفاوت با حالت ایده‌آل کروی و نزدیک به شکل‌هایی که در بعضی از مقالات از آن استفاده شده است [۵۱ و ۵۲] و یا در عکس‌های پزشکی یا در بدن بیماران پس از مرگ دیده می‌شود [۵۳ و ۵۴] از جمله فرضیات دیگری است که می‌تواند نتایج حاصل از شبیه‌سازی را به واقعیت نزدیک‌تر و قابل اعتمادتر کند. هم‌چنین می‌توان به‌جای استفاده از مدل صلب دیواره شریان، آن را انعطاف‌پذیر در نظر گرفت و برهم‌کنش آن را نیز با خون و لخته مورد بررسی قرار داد. حضور چند لخته به‌صورت هم‌زمان و یا با گذشت زمان از دیگر مواردی است که سبب عوارضی چون نارسایی بطن راست و هیپرتانسیون می‌شود [۵] و می‌توان از منظر علم مکانیک نیز آن را مورد بررسی قرار داد. گام بعدی (پس از یک شبیه‌سازی مبتنی بر واقعیت و قابل اعتماد)

افزایش فشار ریوی^۱ شود. مقایسه مدل اول و سوم [۴۹] نیز الگوی توزیع تنش تقریباً یکسانی را در هر دو مدل نشان می‌دهد. با این تفاوت که تنش برشی بیشینه در مدل اول بیش‌تر از مدل سوم است. مهم‌ترین دلیل به‌وجود آورنده این تفاوت، حذف انشعاب‌های بعدی از شریان ریوی در مدل حاضر است که تاثیر بسیار مهمی در توزیع جریان سیال و مقاومت عروقی دارند [۵۰].

۳-۳- محدودیت‌ها و مطالعات آتی

در راستای بهبود شبیه‌سازی این پدیده، یکی از مهم‌ترین عواملی که می‌توان در نظر گرفت حضور نسل‌های بعدی شریان ریوی است که به‌دلیل هزینه‌های محاسباتی بسیار بالا، در این پژوهش از حضور آن‌ها در هندسه مدل صرف‌نظر شده است. ثابت شده است که وجود

1 Pulmonary Arterial Hypertension

Principles of Internal Medicine 19th Ed, McGraw-Hill AccessMedicine, 2015.

- [2] M.S. Kramer, J. Rouleau, T.F. Baskett, K.S. Joseph, Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study, *Lancet*, 368(9545) (2006) 1444-1448.
- [3] M.A. Mirski, A.V. Lele, L. Fitzsimmons, T.J.K. Toung, Diagnosis and Treatment of Vascular Air Embolism, *Anesthesiology*, 106(1) (2007) 164-177.
- [4] S. Akhtar, Fat Embolism, *Anesthesiology Clinics*, 27(3) (2009) 533-550.
- [5] V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster, Robbins basic pathology e-book, Elsevier Health Sciences, 2017.
- [6] C.F. Dewey, S.R. Bussolari, M.A. Gimbrone, P.F. Davies, The Dynamic Response of Vascular Endothelial Cells to Fluid Shear Stress, *Journal of Biomechanical Engineering*, 103(3) (1981) 177-177.
- [7] E. Tzima, M. Irani-Tehrani, W.B. Kiosses, E. DeJana, D.a. Schultz, B. Engelhardt, G. Cao, H. DeLisser, M.a. Schwartz, A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress, *Nature*, 437(7057) (2005) 426-431.
- [8] O. Traub, B.C. Berk, Lamina Shear Stress : Mechanisms by Which Endothelial Cells Transduce an Atheroprotective Force, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(5) (1998) 677-685.
- [9] K.C. Gersh, C. Nagaswami, J.W. Weisel, Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes, *Thrombosis and Haemostasis*, 102(6) (2009) 1169-1175.
- [10] M.M. Aleman, B.L. Walton, J.R. Byrnes, A.S. Wolberg, Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis, *Thrombosis Research*, 133(SUPPL. 1) (2014) S38-S40.
- [11] J.D. Barr, A.K. Chauhan, G.V. Schaeffer, J.K. Hansen, D.G. Motto, Red blood cells mediate the onset of thrombosis in the ferric chloride murine model, *Blood*, 121(18) (2013) 3733-3741.

می‌تواند برنامه‌ریزی برای پیش‌برد روش‌های آزمایشگاهی به‌منظور بررسی اثر تنش‌های وارد بر سلول‌های اندوتلیال جداره رگ در اثر حضور آمبولی و در نتیجه فهم سازوکار بیماری‌های مرتبط با آن در حوزه‌ی پاتولوژیکی باشد.

۴- نتیجه‌گیری

مطالعه دینامیک خون به‌عنوان بررسی رفتارهای مکانیکی یک سیال زیستی با استفاده از مبانی مکانوبیولوژی، در جهتی است که با برقرار کردن ارتباط میان عکس‌العمل‌های زیستی و نیروهای مکانیکی، نقشی بسیار مهم و ضروری در فهم این پدیده طبیعی (آمبولی) ایفا می‌کند. از آنجایی‌که فرضیات جریان در همودینامیک آن بسیار تاثیرگذار است، به‌منظور رفع نواقص و کمبودهای موجود در مطالعات پیشین، در این پژوهش هدف بر آن بود که با استفاده از تئوری‌های مکانیک سیالات عددی (گسسته‌سازی معادلات ناویر-استوکس با روش اجزای محدود و ایجاد شبکه سیال با فرمول‌بندی لاگرانژی-اولیری دلخواه)، پدیده ترومبوآمبولی در شریان ریوی ساخته شده با بهره‌گیری از تصاویر توموگرافی کامپیوتری و تا حد امکان با شرایط مرزی و اولیه‌ی منطبق با واقعیت، شبیه‌سازی کرده و نتایج حاصل از آن مورد بررسی قرار گیرد. با توجه به سائز لخته، جهت‌گیری و محلی که مسدود می‌کند، می‌توان آن را در یکی از سه دسته کلی آمبولی ریوی قرار داد. از آنجایی‌که در این پژوهش لخته از شاخه‌های سگمنتال عبور کرده و در ادامه مسیر به پایین دست می‌رود، می‌توان آن را جزئی از دسته‌ی تحت حجیم دانست. تنش برشی وارد بر لخته در لحظه‌ی برخورد با دیواره شریان به مقدار بیشینه‌ای معادل ۶۰۸ پاسکال رسید که این میزان تنش، احتمال گسیختگی لخته در درون جریان و پیامدهایی مانند انفارکتوس ریوی حاصل از تعداد لخته‌های بیش‌تر و کوچک‌تر را افزایش می‌دهد. از طرفی حضور لخته با ایجاد اختلال در توزیع تنش برشی طبیعی وارد بر دیواره شریان و کاهش ۴۲ درصدی تنش برشی متوسط، میزان احتمال ایجاد افزایش فشار ریوی را در بیمار افزایش داده و در طولانی مدت بر روی عملکرد بطن راست نیز تاثیر می‌گذارد [۵۵].

۵- مراجع

- [1] T.R. Harrison, D.L. Kasper, A.S. Fauci, Harrison's

- Circulation research, 76(4) (1995) 536-543.
- [22] Y.C. Fung, S.Q. Liu, Elementary Mechanics of the Endothelium of Blood Vessels, *Journal of Biomechanical Engineering*, 115(1) (1993) 1-1.
- [23] K.S. Sakariassen, L. Orning, V.T. Turitto, The impact of blood shear rate on arterial thrombus formation, *Future science OA*, 1(4) (2015) FSO30-FSO30.
- [24] P. Riha, X. Wang, R. Liao, J.F. Stoltz, Elasticity and fracture strain of whole blood clots, *Clinical hemorheology and microcirculation*, 21(1) (1999) 45-49.
- [25] T.C. Hung, R.M. Hochmuth, J.H. Joist, S. Sutera, Shear-induced aggregation and lysis of platelets, in, 1976, pp. 258-290.
- [26] M.J. Maxwell, E. Westein, W.S. Nesbitt, S. Giuliano, S.M. Dopheide, S.P. Jackson, Identification of a 2-stage platelet aggregation process mediating shear-dependent thrombus formation, *Blood*, 109(2) (2007) 566-576.
- [27] B. Vahidi, N. Fatouaee, Numerical Analysis of Fully Blocked Human Common Carotid Artery Resulted from Arterial Thromboembolism Using a Contact Finite Element Model (in persian), *Iranian Journal of Biomedical Engineering*, 4 (2009) 285-296.
- [28] B. Vahidi, N. Fatouaee, Large deforming buoyant embolus passing through a stenotic common carotid artery: A computational simulation, *Journal of Biomechanics*, 45(7) (2012) 1312-1322.
- [29] E. Abolfazli, B. Vahidi, N. Fatouaee, A FSI Simulation of Thromboembolism in Carotid Artery Bifurcation: Roles of Bifurcation Dividing Angle on Arterial Hemodynamics (in persian), *Amirkabir Journal of Mechanical Engineering*, 45(1) (2013) 29-38.
- [30] E. Abolfazli, N. Fatouaee, B. Vahidi, Dynamics of motion of a clot through an arterial bifurcation: a finite element analysis, *Fluid Dynamics Research*, 46(5) (2014) 055505-055505.
- [12] P.S. Olson, U. Ljungqvist, S.-E. Bergentz, I.N. Stainless, I.N. The, Thrombus formation in stainless steel tubes used as vascular implants in the dog, *Thrombosis Research*, 4(2) (1974) 271-283.
- [13] P. Sigvard Olson, U. Ljungqvist, S.E. Bergentz, Analysis of platelet, red cell and fibrin content in experimental arterial and venous thrombi, *Thrombosis Research*, 5(1) (1974) 1-19.
- [14] J. Hirsh, M.R. Buchanan, F.A. Ofori, J. Weitz, Evolution of Thrombosis, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 516(1 Blood in Cont) (1987) 586-604.
- [15] J.J. Hathcock, Flow effects on coagulation and thrombosis, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(8) (2006) 1729-1737.
- [16] A.J. Reininger, Platelet function under high shear conditions, *Hämostaseologie*, 29(1) (2009) 21-22, 24.
- [17] C. Schmitt, A. Hadj Henni, G. Cloutier, Characterization of blood clot viscoelasticity by dynamic ultrasound elastography and modeling of the rheological behavior, *Journal of Biomechanics*, 44(4) (2011) 622-629.
- [18] A.M. Malek, S. Izumo, S.L. Alper, Modulation by pathophysiological stimuli of the shear stress-induced up-regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in endothelial cells, *Neurosurgery*, 45(2) (1999) 334-335.
- [19] A.B. Fisher, S. Chien, A.I. Barakat, R.M. Nerem, Endothelial cellular response to altered shear stress, *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 281(3) (2001) L529-533.
- [20] A.B. Fisher, A.B. Al-Mehdi, Y. Manevich, Shear stress and endothelial cell activation, *Critical care medicine*, 30(5 Suppl) (2002) S192-197.
- [21] M. Noris, M. Morigi, R. Donadelli, S. Aiello, M. Foppolo, M. Todeschini, S. Orisio, G. Remuzzi, A. Remuzzi, Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow conditions,

- [41] N. Tynngård, T. Lindahl, S. Ramström, G. Berlin, Effects of different blood components on clot retraction analysed by measuring elasticity with a free oscillating rheometer, *Platelets*, 17(8) (2006) 545-554.
- [42] A.U. Manual, manual2006adina, ADINA R\&D, Watertown, Mass, (2006).
- [43] K.-J. Bathe, H. Zhang, A mesh adaptivity procedure for CFD and fluid-structure interactions, *Computers & Structures*, 87(11-12) (2009) 604-617.
- [44] V. Castelain, P. Hervé, Y. Lecarpentier, P. Duroux, G. Simonneau, D. Chemla, Pulmonary artery pulse pressure and wave reflection in chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension, *Journal of the American College of Cardiology*, 37(4) (2001) 1085-1092.
- [45] K.-j. Bathe, Z. Hou, S. Ji, Finite element analysis of fluid flows fully coupled with structural interactions, *Computers & Structures*, 72(1-3) (1999) 1-16.
- [46] J.W. Lankhaar, M.B.M. Hofman, J.T. Marcus, J.J.M. Zwanenburg, T.J.C. Faes, A. Vonk-Noordegraaf, Correction of phase offset errors in main pulmonary artery flow quantification, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 22(1) (2005) 73-79.
- [47] C.S. Ng, A.U. Wells, S. Padley, A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter, *Journal of thoracic imaging*, 14(4) (1999) 270-278.
- [48] S. Karazincir, A. Balci, E. Seyfeli, S. Akoğlu, C. Babayiğit, F. Akgül, F. Yalçın, E. Eğilmez, CT assessment of main pulmonary artery diameter, *Diagnostic and Interventional Radiology*, 14(2) (2008) 72-74.
- [49] V.O. Kheyfets, L. Rios, T. Smith, T. Schroeder, J. Mueller, S. Murali, D. Lasorda, A. Zikos, J. Spotti, J.J. Reilly, E.A. Finol, Patient-specific computational modeling of blood flow in the pulmonary arterial circulation, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 120(2) (2015) 88-101.
- [31] D. Mukherjee, S.C. Shadden, Inertial particle dynamics in large artery flows – Implications for modeling arterial embolisms, *Journal of Biomechanics*, 52 (2017) 155-164.
- [32] D. Mukherjee, J. Padilla, S.C. Shadden, Numerical investigation of fluid-particle interactions for embolic stroke, *Theoretical and Computational Fluid Dynamics*, 30(1-2) (2016) 23-39.
- [33] F. Khodaei, N. Fatouree, B. Vahidi, Analyzing the effect of Deformability of Blood Clots on their Motion in the Cerebrovascular Arteries, *Modares Mechanical Engineering*, 16(1) (2016) 1-9.
- [34] F. Khodaei, B. Vahidi, N. Fatouree, Analysis of mechanical parameters on the thromboembolism using a patient-specific computational model, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 15(5) (2016) 1295-1305.
- [35] B.T. Tang, S.S. Pickard, F.P. Chan, P.S. Tsao, C.A. Taylor, J.A. Feinstein, Wall Shear Stress is Decreased in the Pulmonary Arteries of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: An Image-Based, Computational Fluid Dynamics Study, *Pulmonary Circulation*, 2(4) (2012) 470-476.
- [36] J.E. Hall, A.C. Guyton, Guyton and Hall textbook of medical physiology, Saunders Elsevier, Philadelphia, PA :, 2011.
- [37] T.J. Pedley, *The Fluid Mechanics of Large Blood Vessels*, Cambridge University Press, Cambridge, 1980.
- [38] S.A. Berger, L.D. Jou, Flows in Stenotic Vessels, *Annual Review of Fluid Mechanics*, 32(1) (2000) 347-382.
- [39] Y. Cadroy, S.R. Hanson, Effects of red blood cell concentration on hemostasis and thrombus formation in a primate model, *Blood*, 75(11) (1990) 2185-2193.
- [40] J.E. French, The structure of natural and experimental thrombi, *Ann R Coll Surg Engl*, 36(June) (1964) 191-200.

- 273-276.
- [53] V. Fineschi, E. Turillazzi, M. Neri, C. Pomara, I. Riezzo, Histological age determination of venous thrombosis: a neglected forensic task in fatal pulmonary thrombo-embolism, *Forensic science international*, 186(1-3) (2009) 22-28.
- [54] J.H. Ryu, P.A. Pellikka, D.A. Froehling, S.G. Peters, G.L. Aughenbaugh, Saddle pulmonary embolism diagnosed by CT angiography: frequency, clinical features and outcome, *Respiratory medicine*, 101(7) (2007) 1537-1542.
- [55] G. Walcott, H.B. Burchell, A.L. Brown, Primary pulmonary hypertension, *The American Journal of Medicine*, 49(1) (1970) 70-79.
- [50] V. Kheyfets, M. Thirugnanasambandam, L. Rios, D. Evans, T. Smith, T. Schroeder, J. Mueller, S. Murali, D. Lasorda, J. Spotti, E. Finol, The Role of Wall Shear Stress in the Assessment of Right Ventricle Hydraulic Workload, *Pulmonary Circulation*, 5(1) (2015) 90-100.
- [51] M. Ariane, D. Vigolo, A. Brill, F.G.B. Nash, M. Barigou, A. Alexiadis, Using Discrete Multi-Physics for studying the dynamics of emboli in flexible venous valves, *Computers and Fluids*, 166 (2018) 57-63.
- [52] S.L. Wang, H.A. Timmermans, J.A. Kaufman, Estimation of trapped thrombus volumes in retrievable inferior vena cava filters: a visual scale, *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 18(2) (2007)