



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ ИНЖЕЊЕРСКИХ НАУКА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Смиљана М. Томашевић

НУМЕРИЧКА И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА АНАЛИЗА КАРДИОМИОПАТИЈЕ

Докторска дисертација

Крагујевац, 2023.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

FACULTY OF ENGINEERING
UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

Smiljana M. Tomašević

NUMERICAL AND EXPERIMENTAL ANALYSIS OF CARDIOMYOPATHY

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023

Аутор
Име и презиме: Смиљана Томашевић
Датум и место рођења: 27.05.1992. Крагујевац
Садашње запослење: Истраживач сарадник, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу
Докторска дисертација
Наслов: Нумеричка и експериментална анализа кардиомиопатије
Број страница: 127
Број слика: 61
Број библиографских података: 162
Установа и место где је рад израђен: Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу
Научна област (УДК): 616.127:[519.6:004], 62:57.089 (Нумеричка анализа, Срчане тегобе. Миокард, Рачунарство. Обрада података, Инжењерство, Биомедицинске методе)
Ментор: др Ненад Филиповић, редовни професор, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 18.06.2020. год. (бр. 01-1/1791)
Број одлуке и датум прихватања теме докторске/уметничке дисертације: IV-04-518/14 од 12.07.2022. год.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Др Ненад Филиповић, редовни професор, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу 2. Др Гордана Јовичић, редовни професор, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу 3. Др Велибор Исаиловић, ванредни професор, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу 4. Др Лазар Велички, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду 5. Др Игор Савељић, научни сарадник, Институт за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Др Велибор Исаиловић, ванредни професор, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу 2. Др Гордана Јовичић, редовни професор, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу 3. Др Лазар Велички, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду 4. Др Игор Савељић, научни сарадник, Институт за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу 5. Др Горан Давидовић, редовни професор, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Датум одбране дисертације:

Захвалница

Најпре се захваљујем ментору проф. др Ненаду Филиповићу, редовном професору Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу, на указаном поверењу, као и на помоћи и личном залагању приликом израде докторске дисертације. Захваљујем се на прилици да учествујем у националном пројекту (ОИ174028), као и у више међународних пројеката (SGABU - бр. 952603; SILICOFCM - бр. 777204; TAXINOMISIS - бр. 755320) у оквиру Центра за биоинжењеринг Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу и Истраживачко развојног центра за биоинжењеринг (БиоИРЦ) у Крагујевцу. Дугогодишња сарадња и учешће у различитим пројектима омогућили су ми динамичан и подстицајан научно-истраживачки рад у области биоинжењеринга, стицање нових знања и вештина, учешће на многобројним међународним конференцијама, као и прилику да упознајем нове земље, градове, културе и научнике широм света.

Захваљујем се свим члановима комисије за оцену докторске дисертације на корисним сугестијама и исправкама које су допринеле још бољем квалитету докторске дисертације.

Захваљујем се колегиници др Тијани Ђукић са Института за информационе технологије у Крагујевцу, под чијем руководством сам радила део нумеричких модела струјања крви. Хвала и на пријатној сарадњи у оквиру TAXINOMISIS пројекта. Захваљујем се проф. др Србољубу Мијаиловићу са Технолошког института у Илиноису (САД) и колеги Момчилу Продановићу са Института за информационе технологије у Крагујевцу на помоћи приликом анализе и обраде експерименталних података.

Посебно се захваљујем колегиницама Александри Вуловић и Тијани Героски на сарадњи, колегијалности и лепом дружењу. Хвала свим колегиницама и колегама на пријатној вишегодишњој сарадњи. Хвала мојим другарицама из основне и средње школе, као и мојим цимеркама, на искреним пријатељствима која трају.

Неизмерну захвалност дугујем својој породици Ђоровић. Хвала мојим родитељима Зорици и Миловану на детињству пуном љубави, пожртвовања и бриге, а сада на безусловном пријатељству, подршци и најискренијем радовању. Хвала мојој сестри Невени и брату Предрагу за сву љубав и слогу.

На крају, највише се захваљујем свом животном сапутнику и супругу Марку на неизмерном разумевању и љубави током свих ових година.

У Крагујевцу, 2023. године

Смиљана Томашевић

РЕЗИМЕ

Иако су спроведене бројне клиничке студије и постављене смернице добре клиничке праксе, недостаци у разумевању механизма напредовања кардиомиопатије, стратификацији пацијената у ниско- и високо-ризичне групе, као и у одређивању и праћењу дејства терапија за сваког појединачног пацијента и даље постоје. Праћење прогресије кардиомиопатије и придружене аортопатије, као и ефеката лекова на миокард, наглашава потребу за развојем нових метода за боље разумевање срчаних функција.

Дата дисертација обухвата анализу хипертрофичне и дилатативне кардиомиопатије, као и придружених болести које се односе на различите степене аортне стенозе и утичу на срчану хипертрофију. Креирани су различити тродимензионални (3D) параметарски модели леве срчане коморе, као и 3D модели реалне анатомске геометрије аортног корена, и целог срца. Део података из спроведене клиничке студије и експерименталних истраживања кардиомиопатије искоришћени су за развој и валидацију нумеричких модела, стратификацију ризика од прогреса кардиомиопатије, као и за моделирање дејства различитих група лекова на срчану функцију.

Компјутерске симулације са 3D параметарским моделима леве срчане коморе изведене су помоћу спрегнутих микро- и макромодела, применом методе коначних елемената и флуид-солид интеракцијом. Интеракције лекова са кардиомиоцитима одређене су у оквиру експерименталних истраживања срчаног ткива, а резултати су имплементирани у спрегнути вишескални модел како би се одредио ефекат различитих група лекова на 3D модел леве коморе срца. Имплементирани су активни и пасивни модели мишића. На моделима реалне анатомске геометрије симулиран је утицај различитих степена аортне стенозе на одзиве флуида и солида, и дискутована је њена повезаност са хипертрофијом срца и аортопатијом. Представљене методе и резултати компјутерских симулација за различите типове кардиомиопатије и придружених кардиоваскуларних болести имаће значајан утицај на клиничке смернице и будуће правце лечења пацијената.

Кључне речи: *компјутерске симулације, метода коначних елемената, кардиомиопатија, експериментална истраживања, аортна стеноза, параметарски 3D модели, модели реалне анатомске геометрије*

ABSTRACT

Although numerous clinical studies have been conducted and guidelines of good clinical practice have been established, there are lacks in understanding the mechanisms of cardiomyopathy progression, stratifying patients into low- and high-risk groups, as well as determining and monitoring the effects of therapies for each individual patient. Monitoring of cardiomyopathy progression and associated aortopathy, as well as the effects of drugs on the myocardium, highlights the need for development of new methods to better understand cardiac functions.

The presented dissertation includes the analysis of hypertrophic and dilated cardiomyopathy, as well as associated diseases related to different degrees of aortic stenosis affecting cardiac hypertrophy. Different three-dimensional (3D) parametric models of the left heart ventricle are created, as well as the 3D patient-specific models of aortic root and the whole heart. Part of the data from the conducted clinical and experimental studies of cardiomyopathy are used for the development and validation of numerical models, risk stratification of cardiomyopathy, as well as for modeling the effects of different drug groups on cardiac function.

Computational simulations including 3D parametric models of the left heart ventricle are performed using coupled micro- and macromodels, employing the finite element method and fluid-solid interaction. Drugs interactions with cardiomyocytes are determined within the experimental studies of heart tissue, while the results are implemented in a coupled multiscale model to determine the effects of different drug groups on a 3D model of the left heart ventricle. Active and passive muscle models are implemented. The influence of different aortic stenosis severities on fluid and solid behaviour was simulated on patient-specific models, whereas its association with cardiac hypertrophy and aortopathy was discussed. The presented methods and results of computational simulations for different types of cardiomyopathies and associated cardiovascular diseases will have a significant impact on clinical guidelines and future directions of patients' treatments.

Keywords: *computational simulations, finite element method, experimental studies, cardiomyopathy, aortic stenosis, parametric 3D models, patient-specific models*

САДРЖАЈ

1	УВОДНА РАЗМАТРАЊА	1
1.1	Предмет и циљ докторске дисертације.....	2
1.2	Основне полазне хипотезе	4
1.3	Допринос дисертације.....	4
1.4	Структура дисертације	5
2	АНАТОМИЈА, ФИЗИОЛОГИЈА И ФУНКЦИЈА СРЦА.....	7
2.1	Анатомија срца.....	7
2.1.1	Спољашња структура срца	7
2.1.2	Унутрашња структура срца.....	9
2.2	Анатомија аортног корена	13
2.3	Срчани рад.....	14
2.4	Срчана циркулација.....	17
2.5	Физиологија срчаног мишића.....	17
2.5.1	Електрофизиологија срчаног мишића.....	17
2.5.2	Контракција срчаног мишића.....	20
3	КАРДИОМИОПАТИЈА, ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ	25
3.1	Појам и типови кардиомиопатије	25
3.1.1	Хипертрофична кардиомиопатија	26
3.1.2	Дилатативна кардиомиопатија	28
3.1.3	Рестриктивна кардиомиопатија	29
3.1.4	Аритмогена кардиомиопатија десне коморе.....	30
3.2	Дијагностиковање кардиомиопатије	31
3.2.1	Електрокардиографија.....	31
3.2.2	Ехокардиографија	34
3.2.3	Магнетна резонанца	37
3.2.4	Компјутеризована томографија	38
3.3	Фармаколошко и хируршко лечење	39
3.4	Коморбидитети кардиомиопатије са посебним освртом на валвуларне болести срца.....	41
3.4.1	Валвуларна аортна стеноза.....	42

4	ПРЕГЛЕД ДОСАДАШЊИХ ИСТРАЖИВАЊА.....	44
5	ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ИСТРАЖИВАЊА КАРДИОМИОПАТИЈЕ.....	47
5.1	Клиничка студија и испитивање кардиомиопатије	47
5.2	Експериментална истраживања кардиомиопатије и њихова интеграција са моделирањем дејства лекова	52
5.2.1	Лекови који модулирају калцијумове (Ca^{2+}) транзијенте.....	53
5.2.2	Лекови који утичу на кинетику контрактилних протеина.....	55
6	НУМЕРИЧКО РЕШАВАЊЕ ФЛУИД-СОЛИД МОДЕЛА И ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЈЕ СРЦА.....	58
6.1	Методе за моделирање протока крви и крвних судова	59
6.1.1	Проток крви у великим крвним судовима.....	59
6.1.2	Основне једначине протока крви.....	59
6.1.3	Методе за моделирање протока крви у великим крвним судовима	60
6.2	Флуид-солид интеракција.....	62
6.3	Јако и слабо спрезање.....	64
6.4	Модел мишића.....	65
6.4.1	Феноменолошки и биофизички модели мишића.....	65
6.4.2	Интеграција МКЕ модела са мишићним влакнима	67
6.4.3	Нелинеарни материјални модел мишића	73
6.5	Електрофизиологија срца	76
7	МОДЕЛИРАЊЕ И НУМЕРИЧКА АНАЛИЗА ПАРАМЕТАРСКОГ МОДЕЛА СРЦА.....	81
7.1	Генерисање 3D модела и гранични услови	81
7.2	Резултати и валидација.....	83
7.2.1	Стратификација ризика од прогреса кардиомиопатије	83
7.2.2	Симулације утицаја лекова на побољшање стања HCM и DCM модела срца (спрегнути ПАК солвер и МП сурогат модел).....	90
8	МОДЕЛИРАЊЕ И НУМЕРИЧКА АНАЛИЗА МОДЕЛА СРЦА РЕАЛНЕ АНАТОМСКЕ ГЕОМЕТРИЈЕ.....	95
8.1	Генерисање 3D модела.....	95
8.1.1	Реконструкција 3D геометрије на основу 2D слика	95
8.1.2	Моделирање fine геометрије површинских 3D модела	98
8.1.3	Генерисање запреминских 3D модела	100

8.2 Пацијент са клинички потврђеном НСМ и симулираном аортном стенозом	102
8.2.1 Материјалне карактеристике и гранични услови	102
8.2.2 Резултати CFD анализе за различите степене симулиране аортне стенозе	103
8.3 Пацијент са благом стенозом аортног корена.....	107
8.3.1 Материјалне карактеристике и гранични услови	107
8.3.2 Резултати структурне анализе	108
9 ЗАКЉУЧНА РАЗМАТРАЊА.....	110
ЛИТЕРАТУРА	113

ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

1D	Једнодимензионално
2D	Двонодимензионално
3D	Тродимензионално
АВ	Атриовентрикуларни
АРП	Апсолутни рефракторни период
АТП	Аденозин трифосфат
дАТП	2-деокси аденозин трифосфат
ЕКГ	Електрокардиографија
МКЕ	Метод коначних елемената
МП	Мијаиловић-Продановић
РПП	Релативни рефракторни период
СА	Синоатријални
СР	Саркоплазматични ретикулум
ФСИ	Флуид-солид интеракција
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
ALE	Arbitrary Lagrangian Eulerian
ARBs	Angiotensin Receptor Blockers
ARVC	Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy
AVA	Aortic Valve Area
BSPM	Body Surface Potential Map
CD	Color Doppler
CFD	Computational Fluid Dynamics
CT	Computed Tomography
CWD	Continuous Wave Doppler
DCM	Dilated Cardiomyopathy
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EDV	End-Diastolic Volume
EF	Ejection Fraction
ESC	European Society of Cardiology
ESV	End-Systolic Volume
FDA	Food And Drug Administration
FSI	Fluid-Solid Interaction
HCM	Hypertrophic Cardiomyopathy
HFSA	Heart Failure Society of America

HPC	High-Performance Computing
ICD	Implantable Cardioverter-Defibrillator
ISCTs	In Silico Clinical Trials
IVS	Inter-Ventricular Septal Wall Thickness
IVSD	Interventricular Septal Diameter
LA (PLAX)	Left Atrial Diameter in Parasternal Long Axis View
LAVs	Left Atrial Volume in Systole
LVAD	Left Ventricle Assisting Devices
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVIDd	Left Ventricular Internal Diameter in Diastole
LVIDs	Left Ventricular Internal Diameter in Systole
LVOTO	Left Ventricular Outflow Tract Obstruction
LVPW	Left Ventricular Posterior Wall Thickness in Diastole
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSCT	Multislice Computed Tomography
MUSICO	Muscle Simulation Code
MVA	Mitral Valve Area
NYHA	New York Heart Association
PV	Pressure-Volume
PWD	Pulsed Wave Doppler
RCM	Restrictive Cardiomyopathy
RVd	Right Ventricular Diameter
SAM	Systolic Anterior Motion
SS	Systolic Separation
SV	Stroke Volume
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TDI	Tissue Doppler Imaging
TnC	Troponin-C
TnI	Troponin-I
TnT	Troponin-T
VCI	Vena Cava Inferior
VHD	Valvular Heart Disease
WHO	World Health Organization
WT	Wild Type

ЛИСТА СЛИКА

Слика 2.1. Слојеви срчаног мишића (Martini et al., 2018).....	8
Слика 2.2. Срчане преткоморе и коморе (Mohr, 2006).	9
Слика 2.3. Попречни пресек леве и десне срчане коморе (Martini et al., 2018).....	10
Слика 2.4. Срчани записи (Срце и болести срца, 2023).	11
Слика 2.5. Унутрашњи поглед на срце који илуструје срчане преткоморе и коморе, слојеве зида и главне крвне судове повезане са срцем (Cardiovascular System, Pearson Education, 2023).	12
Слика 2.6. Илустрација и номенклатура компоненти аортног корена (Charitos & Sievers, 2013).....	13
Слика 2.7. Шематски приказ PV дијаграма у левој срчаној комори. А-Б изоволуметријска релаксација, Б-В фаза пуњења, В-Г изоволуметријска контракција, Г-А ејекциона фаза (Cheng et al., 2005).....	15
Слика 2.8. Промена притиска у левој комори и притиска у аорти током нормалног срчаног циклуса са означеним фазама (Howard et al., 2003).	16
Слика 2.9. Систем електричне проводљивости срца (Mohr, 2006).....	19
Слика 2.10. Модел клизног филамента мишићне контракције. Актински филаменти клизе поред филамената миозина према средини саркомере, резултујући скраћењем саркомере без промене дужине филамената (Cooper, 2000).....	22
Слика 2.11. а) Миозин II молекула; б) Дебели филамент миозина формиран повезивањем миозин II молекула (Cooper, 2000).....	23
Слика 2.12. а) Контракција мишића деловањем протеина тропомиозина и тропонина везаних за актинске филаменте. При ниској концентрацији Ca^{2+} , комплекс тропомиозин-тропонин блокира везивање миозина за актин. Везивање Ca^{2+} за ТnC помера комплекс, ослобађајући активна места на актину за везивање миозина и омогућавајући наставак контракције; б) Попречни пресек (Cooper, 2000).....	24
Слика 3.1. а) Илустрација пресека здравог срца; б) Илустрација пресека срца са хипертрофичном кардиомиопатијом, уз означено задебљање зида леве срчане коморе (Nishimura et al., 2003).....	28
Слика 3.2. а) Илустрација пресека здравог срца; б) Илустрација пресека срца са дилатативном кардиомиопатијом, уз означено увећање леве срчане коморе (X. Cheng et al., 2023; Mayo Clinic: Dilated Cardiomyopathy, 2023).....	29
Слика 3.3. Р талас, QRS комплекс and Т талас.	32
Слика 3.4. Положај прекордијалних електрода.	33
Слика 3.5. Ехокардиографски фенотипи HCM-а, модификовано из (Marian & Braunwald, 2017). а) Парастернални пресек срчаних комора који приказује хипертрофију септума;	

б) парастернални пресек који приказује концентричну хипертрофију срца; в) систолно померање предњег митралног листића, доприносећи LVOTO-у; г) брзине у тренутку LVOTO-а, приказујући градијент ≈ 100 mmHg; д) ткивни доплер, приказ смањене брзине померања интервентрикуларног септума; ђ) колор доплер, М-режим снимања леве коморе који показује брзину протока у левој комори током срчаног циклуса, а користи се, заједно са другим индексима, за процену дијастолне функције.....	36
Слика 3.6. MRI снимак са HCM-ом апекса срца. а) Енд-дијастолни четворокоморни приказ који указује на апикалну хипертрофију. б) Енд-систолни четворокоморни приказ који указује на задебљање леве коморе и апикално померање папиларних мишића (Makavos et al., 2019).....	38
Слика 5.1. Клиничка студија: расподела систолног притиска за три групе пацијената под различитим терапијама.....	49
Слика 5.2. Клиничка студија: расподела дијастолног притиска за три групе пацијената под различитим терапијама.....	49
Слика 5.3. Клиничка студија: Абнормалности појединих таласа ЕКГ-а за три групе пацијената под различитим терапијама.....	50
Слика 5.4. Клиничка студија: просечне вредности димензија и запремина леве срчане преткоморе и коморе за три групе пацијената под различитим терапијама.....	50
Слика 5.5. Клиничка студија: средње вредности параметара за вентрикуларни капацитет пуњења и пражњења.....	51
Слика 5.6. Сценарио 1: Дејство лека путем модулације Ca^{2+} транзијената (Filipovic, Sustersic, et al., 2022).....	53
Слика 5.7. а) Ca^{2+} транзијенти добијени из хуманих HCM трабекула (Coppini et al., 2019); б) Ефекти дизопирамида на трзајну контракцију хуманих HCM трабекула, приказани као поређење експериментално добијених напетости трзаја (Coppini et al., 2019) (пуне линије), MUSICO предвиђања (испрекидане линије) и МП сурогат модела (тачкасте линије) у присуству (црвена боја) и без дизопирамида (црна боја). Адаптирано из (Prodanovic et al., 2021).....	54
Слика 5.8. Ефекти дигоксина на трзајну контракцију хуманих DCM трабекула. а) Ca^{2+} транзијенти за DCM у присуству (розе боја) и без дигоксина (љубичаста боја). б) Зависност максималне напетости од максималне концентрације калцијума трзајних контракција у присуству повећаних доза дигоксина; в) Предвиђања MUSICO-а (испрекидане линије) и МП сурогат модела (тачкасте линије) у присуству (црвена боја) и без дигоксина (црна боја).....	55
Слика 5.9. Сценарио 2: Дејство лекова на промену кинетике контрактилних протеина (Filipovic, Sustersic, et al., 2022).	56
Слика 5.10. Ефекти АТП-а и дАТП-а на трзајну контракцију трабекула код мишева са DCM-ом. Трзајне контракције су изазване истим Ca^{2+} транзијентима (а). Предвиђања MUSICO-а (испрекидане линије) и МП сурогат модела (тачкасте линије) поређена су са	

експерименталним испитивањима (пуне линије) (б). Адаптирано из (Prodanovic et al., 2021).....	57
Слика 6.1. Размена информација за решавање проблема флуид-солид интеракције (Филиповић, 2012).....	65
Слика 6.2. ФСИ алгоритам интегрисан са вишескалним моделом мишићне контракције. Мишић је дискретизован на коначне елементе, где сваки елемент садржи мишићно влакно и интеграционе тачке (Filipovic et al., 2006).....	71
Слика 6.3. Алгоритам спрезања МКЕ и МП микромодела.	72
Слика 6.4. Шематски приказ геометрије леве срчане коморе са материјалним елементом и векторима на зиду (Bovendeerd et al., 1992).	74
Слика 6.5. Оријентација моделираних влакана леве срчане коморе. а) Модел реалне анатомске геометрије; б) Један издвојен слој елемената зида са оријентацијом влакана код параметарског модела леве срчане коморе; в) Принцип оријентације влакана од епикарда до ендокарда.....	75
Слика 6.6. Конститутивне криве за ткиво леве срчане коморе, за различите односе деформација e_2/e_1 . Пуне линије: правац влакана; испрекидане линије: Sheet правац. а) Конститутивне криве при биаксијалном затезању и растерећењу ткива, са хистерезисом; б) просечне вредности конститутивних кривих, добијених узимањем у обзир средњих вредности при затезању и растерећењу ткива (Kojić et al., 2023; Sommer et al., 2015).....	76
Слика 6.7. 3D модел коначних елемената са означеним позицијама прекордијалних водова V1-V6.	78
Слика 6.8. Резултујући ЕКГ сигнал - приказ прекордијалних водова V1-V6 за здраво срце (плава боја) и исхемију апекса срца (црвена боја).	80
Слика 7.1. Геометрија леве срчане коморе за пацијенте 3 и 5, респективно.	82
Слика 7.2. Задате улазне и излазне брзине у митралном и аортом залиску, респективно.	82
Слика 7.3. Процедура потребна за извршење прорачуна.....	83
Слика 7.4. Предикција ризика од прогреса болести за пет одабраних пацијената са НСМ-ом.....	85
Слика 7.5. Пацијент 3: расподела померања, притисака и брзина, респективно.....	87
Слика 7.6. Пацијент 5: расподела померања, притисака и брзина, респективно.....	88
Слика 7.7. Пацијент 3 PV дијаграм.....	89
Слика 7.8. Пацијент 5: PV дијаграм.....	89
Слика 7.9. PV дијаграми за НСМ у почетном стању (без примењеног лека) и уз примену лекова дизопирамид и мавакамтен.....	91
Слика 7.10. PV дијаграми за DCM у почетном стању (без примењеног лека) и уз примену лекова дигоксин и ДАТП.	91

Слика 7.11. Померања, притисци и расподела брзина у максимуму систоле - HCM у почетном стању (без примењеног лека) и уз примену лекова дизопирамид и мавакамтен.....	93
Слика 7.12. Померања, притисци и расподела брзина у максимуму систоле - DCM у почетном стању (без примењеног лека) и уз примену лекова дигоксин и дАТП.	94
Слика 8.1. Учитавање слика у Mimics.....	96
Слика 8.2. Приказ фронталног (а), сагиталног (б) и трансверзалног (в) пресека за реконструисан модел срца.	97
Слика 8.3. Приказ фронталног (а), сагиталног (б) и трансверзалног (в) пресека за реконструисан модел аортног корена.	97
Слика 8.4. Финална мрежа коначних елемената површинског модела срца са околним венским и артеријским структурама.	99
Слика 8.5. Мрежа коначних елемената за модел аортног корена (поглед одоздо и изометријски приказ, респективно).	100
Слика 8.6. Илустрација мреже коначних елемената пре (лево) и после (десно) ремоделирања.....	101
Слика 8.7. Дистрибуција брзина у максимуму систоле – без аортне стенозе.....	104
Слика 8.8. Дистрибуција брзина у максимуму систоле – 30% аортне стенозе.....	104
Слика 8.9. Дистрибуција брзина у максимуму систоле – 70% аортне стенозе.....	105
Слика 8.10. Дистрибуција тангенцијалних напона у максимуму систоле – без аортне стенозе.	106
Слика 8.11. Дистрибуција тангенцијалних напона у максимуму систоле – 30% аортне стенозе.	106
Слика 8.12. Дистрибуција тангенцијалних напона у максимуму систоле – 70% аортне стенозе.	107
Слика 8.13. Поља Von Mises-овог напона у зиду аортног корена и куписима у тренутку максимума систоле (поглед одоздо и изометријски приказ, респективно).	109

ЛИСТА ТАБЕЛА

Табела 3.1. Параметри у нормалном ехокардиографском налазу, значење и референтне вредности (Jurilj & Bozic, 2013).....	35
Табела 3.2. Дејство различитих група лекова на HCM и DCM.....	39
Табела 3.3. Процена тежине аортне стенозе (Messika-Zeitoun & Lloyd, 2018; Vahanian et al., 2012).....	43
Табела 6.1. Електрофизиолошки параметри за различите сегменте модела срца (Sovilj et al., 2013).....	79
Табела 7.1. Опште карактеристике изабраних пет пацијената са HCM.....	84
Табела 7.2. Извештај модула за стратификацију ризика од прогреса кардиомиопатије за одабраних пет пацијената са HCM-ом.	85
Табела 7.3. Поређење LVEF-а за почетно стање пацијената (Baseline) и стање при последњем прегледу (Follow up): клиничка студија и нумеричка симулација.	90
Табела 8.1. Материјалне карактеристике модела солида аортног корена са куписима (Ghasemi Pour et al., 2022; Gnyaneshwar et al., 2002).	108

1 УВОДНА РАЗМАТРАЊА

Кардиоваскуларне болести представљају широк појам који обухвата болести коронарних артерија, цереброваскуларне болести, болести периферних артерија, реуматске болести срца, конгениталне (урођене) болести срца, дубоку венску тромбозу и плућну емболију. Према извештајима светске здравствене организације, процењено је да је 17,9 милиона људи преминуло услед последица кардиоваскуларних болести током 2019. године, што представља 32% од укупног броја преминулих (*World Health Organization (WHO)*, 2021). Другима речима, кардиоваскуларне болести су водећи глобални узрок смртности. Од свих кардиоваскуларних болести, 85% смртности узроковано је срчаним и можданим ударом. Преко $\frac{3}{4}$ кардиоваскуларних болести откривено је у ниже и средње развијеним земљама. Ове поражавајуће чињенице последица су заступљености различитих фактора ризика, као што су конзумација цигарета, физичка неактивност, прекомерна конзумација алкохола, итд. За повољан исход лечења кардиоваскуларних болести њихово рано откривање је од кључног значаја како би се што је раније могуће започео одговарајући медицински третман и праћење пацијената. Сходно томе, светска здравствена организација спроводи глобални акциони план са циљем да се до 2025. године за 25% смањи број превремених смртних исхода услед последица кардиоваскуларних болести. Два кључна елемента акционог плана су директан фокус на превенцију и праћење кардиоваскуларних болести. Када је реч о кардиомиопатији, упркос бројним клиничким студијама и смерницама добре клиничке праксе, постоје недостаци у разумевању механизма напредовања болести, стратификацији пацијената у ниско- и високо-ризичне групе, као и у одређивању и праћењу дејства терапија за сваког појединачног пацијента.

Последњих година посебан акценат стављен је на унапређење здравствених система и услуга које су на располагању пацијентима и лекарима, у чему главни допринос има све већа синергија медицине, биологије, хемије, рачунарских наука и инжењеринга. Рачунарске технике се све више користе као помоћ у разумевању хемодинамичких и механичких карактеристика крвних судова, при чему је моделирање постало неопходан алат у пружању подршке у *in vitro* и *in vivo* експерименталним истраживањима, од макро- до микро- и нано-нивоа. Компјутерски модели су примењени у истраживањима, али се, такође, користе и у медицинској пракси. Њихова практична употреба у медицини се свакодневно унапређује са циљем да се успостави директан спој (обrade слика) између органа пацијената и компјутерских модела, праћених „*on line*“ повратним информацијама лекарима о резултатима компјутерских симулација. Напредовањем техника обраде слика са дијагностичких апарата (ултразвук, магнетна резонанца, компјутеризована томографија, ангиографија) могуће је генерисати параметарске тродимензионалне (3D) моделе, али и реконструисати реалну анатомску геометрију крвних судова (и других унутрашњих органа) од интереса за сваког појединачног пацијента, и то у различитим тренуцима срчаног циклуса. Компјутерске симулације се могу користити

за добијање детаљног тока информација, укључујући смичуће напоне на зиду, опадање притиска, регионалне стагнације и поновне циркулације крви, турбуленције, као и однос напон-деформација унутар зидова крвних судова параметарске и реалне анатомске геометрије. Такође, актуелне *in silico* клиничке студије (енгл. *In Silico Clinical Trials - ISCTs*) укључују персонализоване компјутерске симулације, библиотеке виртуелних пацијената и експеримената, системе подршке одлучивању и друге интегрисане протоколе, са циљем развоја нових медицинских уређаја, као и унапређења постојећих клиничких процедура и регулатива.

1.1 Предмет и циљ докторске дисертације

Срце је снажна биолошка пумпа која се састоји из два синхронизована система, десног срца које прима дезоксигенисану крв из великих вена и доставља је у плућну циркулацију, и левог срца које сакупља оксигенисану крв из плућног крвотока и пумпа је у системску циркулацију. Са анатомског становишта срце има веома сложену грађу, чија се структура може представити и анализирати на више димензионих скала. На макроскопском нивоу, срце се састоји из две преткоморе и две коморе, између којих се налазе срчани записци, обезбеђујући једносмеран проток крви од преткоморе ка комори. Између десне преткоморе и коморе налази се трикуспидна валвула, док се између леве преткоморе и коморе налази митрална (бикуспидна) валвула. На излазу из десне срчане коморе ка пулмонарној (плућној) артерији налази се пулмонарна валвула, док се на излазу из леве коморе ка аорти налази аортна валвула. Вишеслојна, анизотропна и хеликоидна архитектура мишићног ткива срца (миокарда) утиче на његово сложено биомеханичко понашање. Срчани циклус са фазама систоле и дијастоле карактерише наизменично отварање и затварање срчаних валвула, једносмеран проток крви, синхронизоване контракције срчаних преткомора и комора побуђене електро-механичким импулсима. На овај начин се обезбеђује нормалан и неометан физиолошки рад срца.

Насупрот анатомски и физиолошки нормалној срчаној функцији, постоје различита наследна и стечена обољења срца која доводе до озбиљних кардиоваскуларних компликација и срчане инсуфицијенције (слабости). Један од најчешћих узрочника срчане инсуфицијенције јесте кардиомиопатија, обољење миокарда повезано са вентрикуларном дисфункцијом (поремећајем рада срчаних комора) и, најчешће, снижењем истисне (ејекционе) фракције срца (количином крви која се испумпа из срчане коморе приликом једне контракције). Кардиомиопатија изазива промену електро-механичких карактеристика миокарда, утичући на дебљину и ригидност мишићног ткива, хипертрофију, вентрикуларну дилатацију и аритмију, а затим и на дисфункцију срчаних валвула, као и венских и артеријских структура. Поред кардиомиопатије, постоје и други релативно чести разлози за настанак срчане инсуфицијенције, при чему је аортна стеноза, која представља прогресивно сужење отвора аортног записка и доводи до ремоделирања леве срчане коморе и хипертрофије, свакако један од њих.

Разумевање сложених механизма који карактеришу различите типове кардиомиопатија и њихово деловање на биомеханику срца захтева мултидисциплинарност која се огледа у познавању срчане анатомије и електрофизиологије, механике флуида и солида и интеракције флуид-солид. Услед специфичности кардиомиопатије и придружених болести, као и ограничених могућности за *in vivo* испитивања, нумеричке (лат. *In silico*) методе налазе велику примену као подршка клиничким и експерименталним истраживањима. Праћење напредовања болести, дејства лекова, предвиђање оправданости оперативних захвата, као и оцењивање њихове успешности, наглашава потребу за развојем ефикасних метода за боље разумевање кардиомиопатије. Имајући у виду мали број студија базираних на нумеричким методама које обухватају различите типове кардиомиопатије и последичне дисфункције, и уједно имплементирају експериментална истраживања за развој и валидацију модела, изложена докторска дисертација пружиће допринос овој врсти студија. Напредак у разумевању механизма кардиомиопатије и аортопатије имаће значајан утицај на даља клиничка истраживања.

Предмет рада докторске дисертације односи се на анализу хипертрофичне и дилатативне кардиомиопатије, као и на анализу аортопатије (аортне стенозе) применом методе коначних елемената, интегришући клиничке и експерименталне податке са нумеричким моделима. Модели срца као и нумеричке анализе обухватају 3D моделе и то:

- поједностављене параметарске моделе и
- моделе реалне анатомске геометрије.

Узимајући у обзир да је једна од главних метода дијагностиковања кардиомиопатије у клиничкој пракси снимање пацијента применом магнетне резонанце, ехокардиографије, или компјутеризоване томографије, подаци у облику медицинских слика су полазиште за креирање компјутерских модела. У докторској дисертацији, креирање параметарских 3D модела и модела реалне анатомске геометрије, а затим и развој и валидација нумеричких метода, извршени су на основу клиничких и експерименталних података који су били доступни кандидату учешћем на међународном истраживачко-развојном пројекту SILICOFM, у оквиру програма Европске Уније „Хоризонт 2020“.

У нумеричким прорачунима пасивни и активни модели срца су имплементирани, узимајући у обзир електро-механичко понашање, механику флуида и солида. На тај начин могуће је одредити карактеристике протока крви, односно ејекциону фракцију срца, као и вентрикуларну дисфункцију (хипертрофију и дилатацију миокарда, ригидност миокарда) за различите типове кардиомиопатије. Део рада посвећен је експерименталном испитивању кардиомиопатије на анималним и хуманим узорцима, као и спроведеној клиничкој студији, у сарадњи са клиничким и истраживачким центрима SILICOFM пројекта, при чему су резултати функционалних и морфолошких карактеристика срца имплементирани у нумеричке моделе и коришћени за њихову валидацију.

Резултати нумеричких симулација, приказ и поређење различитих физичких величина (брзина струјања крви, потенцијали, однос притисак-запремина, напони, итд.) представљају утицај геометрије, материјалних карактеристика и граничних услова на биомеханички одзив модела срца. Циљ докторске дисертације огледа се у бољем разумевању биомеханичких процеса кардиомиопатије и придружених болести (аортне стенозе), затим у доприносу праћења кардиомиопатије и стратификацији ризика од прогреса болести, као и у планирању фармаколошког лечења, при чему ће бити омогућен искорак ка развоју персонализованих компјутерских алата. Комплексна геометрија и материјални модели, као и сложеност нумеричких симулација утицаће на даљи развој нових методологија и виртуелног срца.

1.2 Основне полазне хипотезе

У циљу развоја методологије за нумеричку и експерименталну анализу кардиомиопатије уведене су следеће претпоставке:

1. Развој нумеричких модела базираних на методи коначних елемената утиче на боље разумевање механичких и физиолошких процеса у различитим доменима кардиоваскуларног система.
2. Применом методе коначних елемената могу се довољно тачно анализирати механизми кардиомиопатије и одредити промене физичких величина које указују на срчану слабост.
3. Биомеханички и електрофизиолошки одзив модела срца зависи од геометријских и материјалних карактеристика.
4. Интеграција клиничких и експерименталних података са нумеричким моделима кардиомиопатије омогућује ефикасан развој и валидацију модела.
5. Тачни и временски ефикасни нумерички модели могу допринети праћењу кардиомиопатије, оптимизацији планирања оперативних захвата и исходима лечења.

1.3 Допринос дисертације

Представљена дисертација, као један од научних резултата SILICOFCM *in silico* клиничке студије доноси новитете у испитивању кардиомиопатије, пре свега хипертрофичне и дилатативне кардиомиопатије, интеграцијом домена флуида и солида, методама моделирања на више скала, као и испитивањем дејства лекова на биомеханичке одзиве модела срца. Моделирањем интеракције лекова са срчаним мишићем на више скала, могу се избећи нежељени ефекти лекова, може се спречити

изненадна срчана смрт, а време потребно за жељени резултат лечења лековима се може скратити. Основна мотивација за овакав приступ се ослања на унапређењу компјутерског моделирања у испитивању ефеката фармаколошких третмана, у циљу смањења експеримената над животињама и клиничких студија над људима. Такође, допринос дисертације се огледа у стратификацији ризика од прогреса кардиомиопатије, испитивању електрофизиологије срца, као и у компјутерској анализи аортне стенозе која утиче на срчану хипертрофију.

На основу представљеног концепта, може се закључити да је оправдана потреба за развојем нових, ефикасних метода за боље разумевање кардиомиопатије и срчаних функција, које би омогућиле праћење прогресије кардиомиопатије и придружених аортопатија, као и ефеката лекова на миокард. Узимајући у обзир мали број студија које обухватају вишескалне нумеричке методе и уједно имплементирају и клиничка и експериментална истраживања за развој и валидацију модела различитих типова кардиомиопатија и придружених болести, дата докторска дисертација пружиће допринос овој врсти студија. Напредак у анализи срчане функције и разумевању механизма кардиомиопатије имаће значајан утицај на клиничка истраживања и будуће правце лечења пацијената.

1.4 Структура дисертације

У [поглављу 1](#) дефинисани су предмет и циљ докторске дисертације, полазне хипотезе, као и допринос дисертације.

У [поглављу 2](#) објашњена је анатомија срца (спољашња и унутрашња структура), анатомија аортног корена, срчани рад и срчана циркулација. Такође, овим поглављем обухваћена је електрофизиологија срчаног мишића, као и механизми контракције срчаног мишића.

У [поглављу 3](#) дефинисан је појам кардиомиопатије и представљени су њени типови, као и главне методе дијагностиковања и методе лечења. Посебна пажња посвећена је механичким карактеристикама различитих типова кардиомиопатија. Такође, обухваћене су најчесталије хируршке и фармаколошке методе лечења, како би се разумело у којим аспектима лечења компјутерске методе могу дати највећи допринос. Овим поглављем обухваћени су и коморбидитети кардиомиопатије са посебним освртом на валвуларну аортну стенозу и њену повезаност са хипертрофијом миокарда.

У [поглављу 4](#) дат је преглед досадашњих истраживања кардиомиопатије применом различитих експерименталних и нумеричких метода.

У [поглављу 5](#) описане су клиничка студија и испитивање кардиомиопатије, чији су резултати коришћени за развој и валидацију нумеричких модела. Такође, дат је преглед експерименталних истраживања кардиомиопатије и њихова интеграција са моделирањем дејства различитих група лекова на срчану функцију.

У [поглављу 6](#) описане су нумеричке методе засноване на методи коначних елемената за моделирање протока крви, затим флуид-солид интеракција, модели мишића, као и електрофизиологија срца.

У [поглављу 7](#) описано је моделирање и нумеричка анализа параметарског модела срца. Представљени су резултати за симулирано дејство лекова на хипертрофичну и дилатативну кардиомиопатију, као и резултати стратификације ризика од прогреса хипертрофичне кардиомиопатије.

У [поглављу 8](#) приказано је моделирање и нумеричка анализа модела срца реалне анатомске геометрије, укључујући околне венске и артеријске структуре. Дати су резултати нумеричких прорачуна за симулиране различите степене аортне стенозе и дискутована је њена повезаност са хипертрофијом срца и аортопатијом. Такође, приказани су резултати структурне анализе за модел аортног корена реалне анатомске геометрије са благом стенозом аортног корена.

У [поглављу 9](#) дата су закључна разматрања докторске дисертације, допринос науци и друштву, иновације, као и правци будућих истраживања.

Последње [поглавље](#) садржи цитирану литературу.

2 АНАТОМИЈА, ФИЗИОЛОГИЈА И ФУНКЦИЈА СРЦА

2.1 Анатомија срца

Срце је снажна биолошка пумпа чија је основна функција пумпање крви кроз крвне судове сталним ритмичким контракцијама. Према својој грађи, срце је шупљав мишићни орган који се састоји из два синхронизована система: десног срца, које прима дезоксигенисану крв из великих вена и доставља је у плућни крвоток, и левог срца, које сакупља оксигенисану крв из плућног крвотока и пумпа је у системску циркулацију (Guyton, 1991). Свако од ова два одвојена срца је пулсирајућа пумпа која се састоји из две шупљине: преткомора (атријума, енгл. *Atria*) и комора (вентрикула, енгл. *Ventricles*). Срчане преткоморе функционишу као резервоари крви пре њеног испумпавања у срчане коморе. Преткоморе имају мању пумпну снагу у односу на срчане коморе које пумпају крв ка плућном и системском циркулаторном систему.

Срце је просечне величине стиснуте људске песнице, облика неправилне тростране пирамиде, просечне тежине од 200 g до 450 g. Срце куца око 100000 пута дневно, при чему се за то време испумпа око 7500 литара крви. Асиметрично је позиционирано у средњем делу грудног коша, односно у доњем делу грудне дупље (медијастинуму). Скоро две трећине срца налази се лево од средње равни грудног коша, између унутрашње стране левог и десног плућног крила (Standring, 2008).

2.1.1 Спољашња структура срца

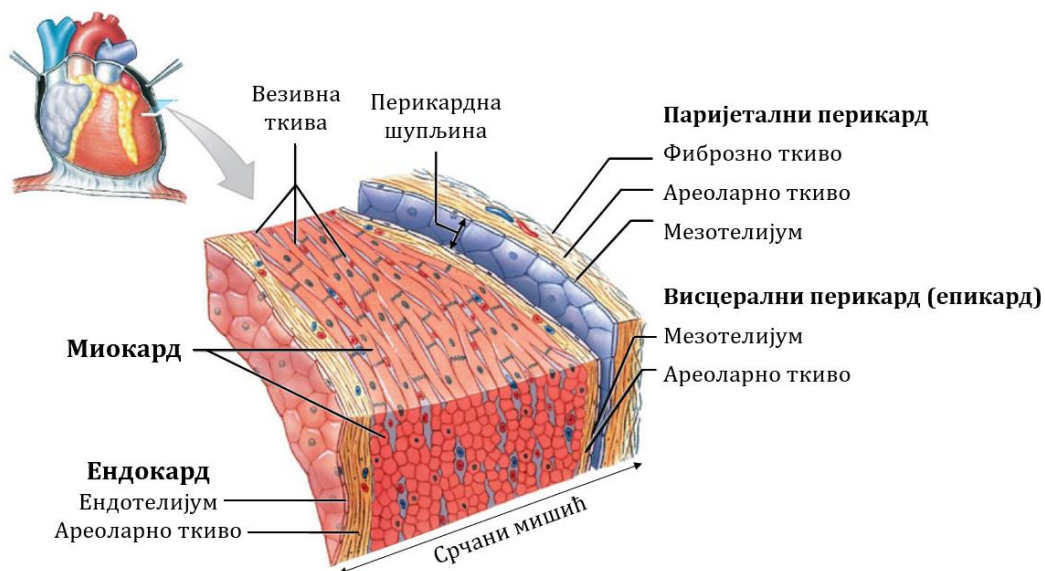
Зид срчаног мишића граде три слоја (Слика 2.1): ендокард, миокард и епикард (Martini et al., 2018). Епикард представља спољашњу површину срца, док је унутрашњост срца обложена слојем ендотелних ћелија које чине ендокард. Срце је обавијено срчаном овојницом, односно срчаном кесом (перикардом).

Перикард (лат. *Pericardium*) обавија срце са спољашње стране, одваја га од осталих органа средишњег дела грудне дупље и штити од различитих спољашњих и унутрашњих утицаја. Налази се у средишњем делу грудне дупље и простире се од великих крвних судова (горе) до дијафрагме (доле,) од предњег зида грудног коша (напред) до једњака (позади), од левог плућног крила (лево) до десног плућног крила (десно). Перикард се састоји од влакнастог везивног ткива. Анатомску грађу перикарда чине висцерални перикард (унутрашњи перикард, или епикард), паријетални перикард (спољашњи паријетални перикард, или перикардијум) и перикардна шупљина (међупростор). Висцерални перикард, тј. епикард (који је заправо спољашњи слој срчаног мишићног ткива) пријања уз миокард, док се изван паријеталног перикарда налази фиброзни слој (фиброзни перикард). На фиброзни перикард наслањају се спољашњи (адвентивни) слојеви суседних великих крвних судова, а он је спојен са централним фиброзним делом дијафрагме на њеној задњој

(постериорној) страни и причвршћен за задњу површину грудне кости помоћу стерноперикардних лигамената. Перикардна шупљина се налази између висцералног и паријеталног перикарда и испуњена је малом количином течности која омогућава да слојеви срчане овојнице без трења клизе један преко другог за време срчане активности. Између два слоја перикарда обично се налази око 20 до 50 ml серозне светло ружичасте течности (ликвор перикарда) која делује као мазиво, односно смањује трење током срчаних контракција.

Ендокард (лат. *Endocardium*) је танак омотач који прекрива унутрашњост срчаних шупљина (комора и преткомора), као и све избочине и формације унутар њих. Површина ендокарда може бити глатка и равна, или избочена у облику гредица, односно трабекула (лат. *Trabeculae carneae*). Ендокард гради залиске (валвуле) на нивоу срчаних ушћа. Ендокард се састоји од ендотела, субендотелног везивног ткива и мишићно-еластичног слоја (глатке мишићне ћелије). Ендокард повезује субендокардијално везивно ткиво (субендокард) са миокардом срца. У субендокарду се налазе велике, светле Пуркињеове ћелије, односно Пуркињеова влакна која припадају проводној мускулатури срца. Испод ендокарда налази се везивно ткиво са еластичним влакнима и глатким мишићним ћелијама кортекса које спречавају савијање ендокарда у систоли.

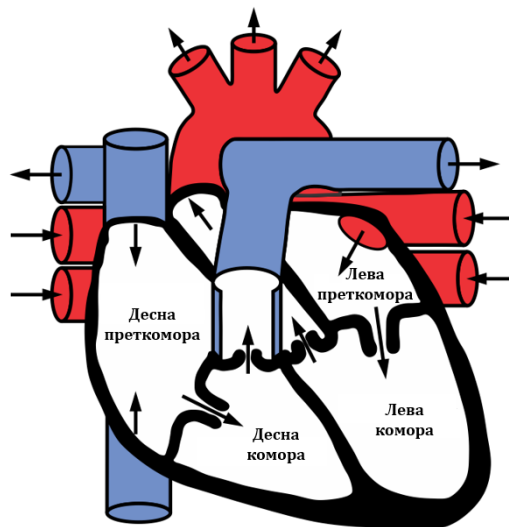
Миокард (лат. *Myocardium*), или срчани мишић има највећи удео у маси срца. Састоји се од попречно-пругастих мишићних влакана која су дебља у подручју комора, односно тања у подручју преткомора. Мишићно ткиво срца се састоји из две врсте попречно-пругастих влакана. Једна врста влакана образује радну мускулатуру и утиче на контрактилну функцију срца, док друга врста влакана образује проводну мускулатуру, која садржи мало контрактилних влакана и одговорна је за стварање и провођење импулса до контрактилних влакана. Срчана мишићна влакна су састављена од серијски везаних ћелија (кардиомиоцита) које садрже актинске и миозинске филаменте и велики број митохондрија, неопходних за сталну производњу енергије.



Слика 2.1. Слојеви срчаног мишића (Martini et al., 2018).

2.1.2 Унутрашња структура срца

Срце је шупљи попречно пругасти мишићни орган, који се може поделити на десну и леву половину. Свака половина се састоји од две шупљине: преткоморе и коморе (Guyton, 1991). Преткомора и комора на левој страни срца чине лево срце, док преткомора и комора на десној страни чине десно срце (Слика 2.2). Лева и десна преткомора и лева и десна комора међусобно су одвојене преткоморном и коморном преградом (септумом), која спречава мешање венске и артеријске крви. Део преграде који дели десну и леву преткомору зове се интератријални септум (лат. *Septum interatriale*), док интервентрикулни септум (лат. *Septum interventriculare*) дели десну и леву срчану комору. Интервентрикулни септум је знатно дебљи од интератријалног септума.



Слика 2.2. Срчане преткоморе и коморе (Mohr, 2006).

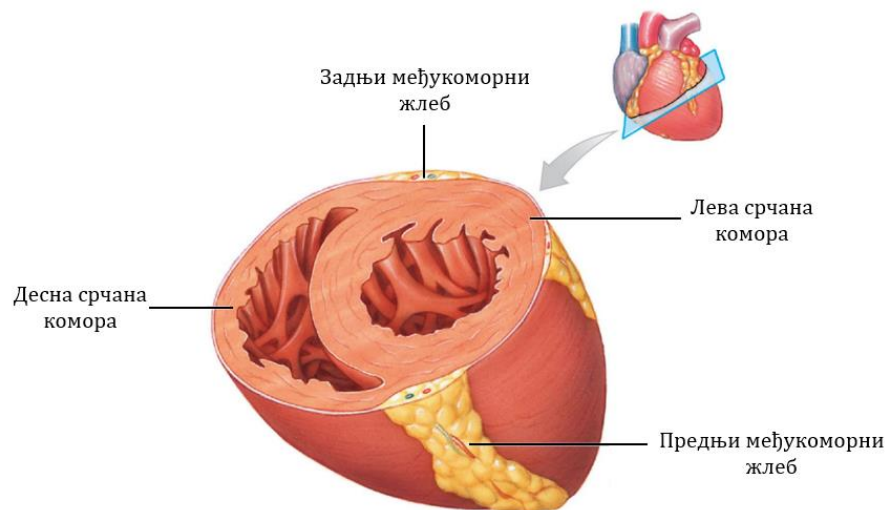
Зидови преткомора су тањи од зидова комора. Поредeћи леву и десну срчану комору, мишићи леве коморе су развијенији и дебљи, што је најочљивије у попречном пресеку (Слика 2.3). Лева комора пумпа крв у системску циркулацију где је притисак много већи, за разлику од десне коморе која пумпа крв у плућну циркулацију, стога су мишићи леве коморе знатно развијенији. На спољашњој површини срца, са предње и задње стране срца, налази се међукоморни жлеб (лат. *Sulcus interventricularis*) који раздваја леву и десну срчану комору.

Горња шупља вена (лат. *Venae cava superior*) и доња шупља вена (лат. *Venae cava inferior*) се уливају у десну срчану преткомору. Горња шупља вена допрема крв из главе, врата, обе руке и грудног коша. Доња шупља вена допрема крв из трбушне и карличне дупље и обе ноге. Коронарни венски синус (лат. *Sinus coronarius*) налази се у атриовентрикуларној бразди, улива се у десну срчану преткомору између трикуспидне валвуле и доње шупље вене и допрема крв из срчаних вена. Тиме се у десној преткомори сакупља сва венска крв из тела.

Четири плућне вене (лат. *Venae pulmonales*) се уливају у леву преткомору, при чему по две вене допремају артеријску крв из левог и десног плућног крила. Крв из леве преткоморе се потискује кроз лево атриовентрикуларно ушће у леву срчану комору.

Десна комора има облик тростране пирамиде са основом окренутом ка преткомори, а врхом према врху срца (лат. *Apex cordis*). На бази десне коморе налазе се два отвора: десно атриовентрикуларно ушће и ушће плућног стабла. На зиду улазног дела десне коморе (испод атриовентрикуларног ушћа) налазе се трабекуле, док је зид излазног дела (испод плућног ушћа) гладак. Крв из десне коморе потискује се током фазе систоле кроз десно артеријско ушће у плућну артерију. У десној комори налазе се три папиларна мишића.

Лева комора је највећа и најјача срчана шупљина, купастог облика, са базом окренутој ка левој преткомори, док се врх леве коморе поклапа са врхом срца. Мишићи леве коморе дебљи су од зида десне коморе. Десни зид формира срчани интервентрикуларни септум, који претежно чини мускулатуру леве коморе и има већу дебљину у односу на интератријални септум. Мањи део интервентрикуларног септума је танак и не садржи мишићна влакна. Лева комора прима оксигенисану крв из леве преткоморе преко митралног залиска, а затим пумпа крв у аорту (главни крвни суд који кроз аортну валвулу преноси оксигенисану крв до осталих ткива људског организма) (Martini et al., 2018).



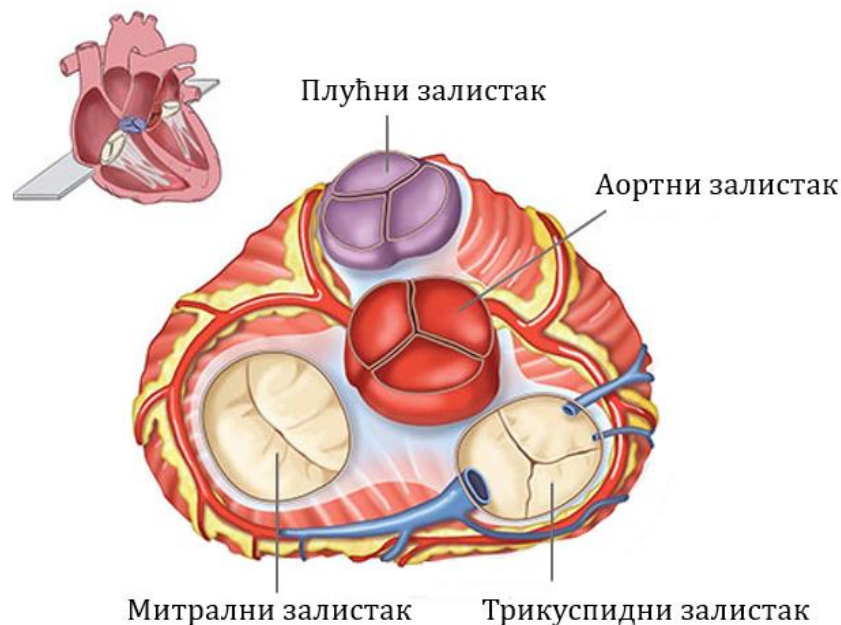
Слика 2.3. Попречни пресек леве и десне срчане коморе (Martini et al., 2018).

Када је реч о протоку крви кроз срце, срчана и артеријска ушћа обезбеђују једносмеран и неповратан проток. Срчана ушћа, односно атриовентрикуларни залисци обезбеђују једносмеран проток крви од срчаних преткомора ка срчаним коморама. Артеријска ушћа, односно полумесечасте залисци - обезбеђују једносмеран проток крви од срчаних комора ка аорти и плућној артерији.

Између десне преткоморе и коморе налази се трикуспидни залистак (са три кусписа), а у залиску леве коморе налази се бискуспидни (митрални) залистак. Ретракција залистака у комору спречена је контракцијом папиларних мишића у почетном делу систоле. Атриовентрикуларни залисци се пасивно затварају због повећаног притиска пуњења у коморама. Залисци се такође налазе између комора и два главна крвна суда: аорте и плућне артерије које спречавају регургитацију током дијастоле, када је притисак виши у артеријама.

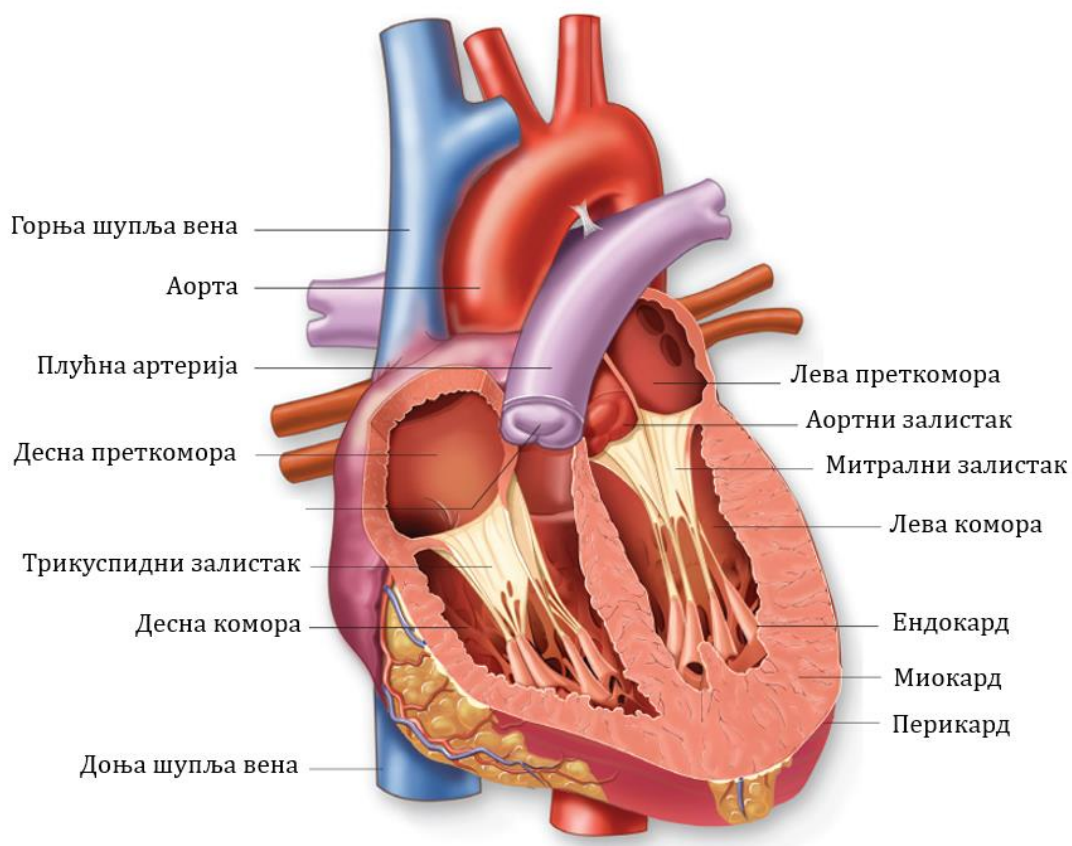
Постоје четири срчана и артеријска ушћа (Слика 2.4), и то:

1. Дволисни залистак (митрална валвула) – леви атриовентрикуларни срчани залистак који се налази на прелазу између леве преткоморе и коморе и омогућава оксигенисаној крви да из плућа преко леве преткоморе пређе у леву комору. Састоји се из два залиска.
2. Трикуспидни залистак (трикуспидна валвула) - десни атриовентрикуларни залистак који се налази на прелазу између десне преткоморе и коморе и регулише проток дезоксигенисане крви између десне преткоморе и десне коморе. Састоји се из три листића (кусписа).
3. Плућни (пулмонални) залистак (валвула) - десно артеријско ушће са плућним залиском који се налази на прелазу из десне коморе до плућне артерије и омогућава истискивање крви из десне коморе у плућну артерију. Кроз плућну валвулу протиче дезоксигенисана крв која се у плућима обогаћује кисеоником. Плућна валвула састоји се из три листића.
4. Аортни залистак (валвула) - лево артеријско ушће са аортним залиском који се налази на ушћу између леве коморе и аорте и омогућава истискивање оксигенисане крви из леве коморе у аорту. Аортна валвула састоји се из три листића.



Слика 2.4. Срчани залисци (Срце и болести срца, 2023).

Залисци се наизменично затварају и отварају у одређеној фази срчаног циклуса. Фаза релаксације током које долази до пуњења срца крвљу назива се дијастола, док се фаза контракције срчаног мишића и пражњења назива систола. У фази атријалне дијастоле, коморе су у фази систоле. У фази систоле комора, тролисни и дволисни залисци атријално-вентрикуларних отвора се затварају, а отварају се плућни залисци и аортни залисци на артеријским ушћима и комора се празни. У фази атријалне систоле, коморе су у фази дијастоле. У овом тренутку, трикуспидни и митрални залисци су отворени, а плућни залистак и аортни залистак су затворени и комора се пуни крвљу. Слика 2.5 илуструје унутрашњи поглед на срце, срчане преткоморе и коморе, слојеве зида и главне крвне судове повезане са срцем (Cardiovascular System, Pearson Education, 2023).



Слика 2.5. Унутрашњи поглед на срце који илуструје срчане преткоморе и коморе, слојеве зида и главне крвне судове повезане са срцем (Cardiovascular System, Pearson Education, 2023).

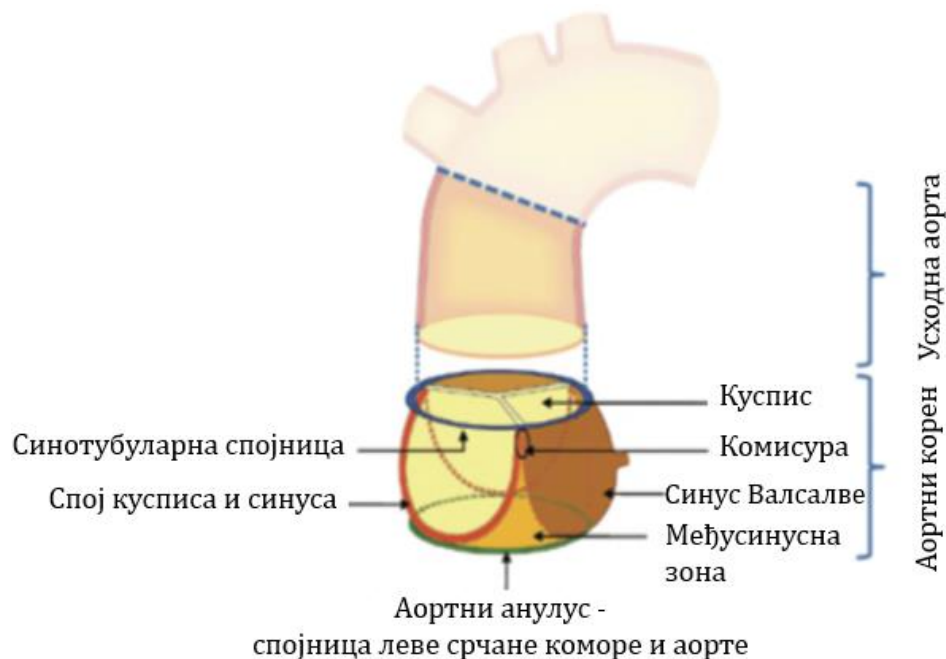
2.2 Анатомија аортног корена

Аорта је од леве коморе раздвојена аортним ушћем у којем се налази аортна валвула. Скоро цео усходни део аорте лежи у срчаној кеси. Почетни део усходне аорте је проширен и зове се корен аорте (лат. *Bulbus aortae*). Зидови булбуса и листићи аортних залистака граде некоронарни синус, као и леви и десни Валсалвин синус из којих полазе срчане артерије.

Анатомски нормална аортна валвула, смештена је у корену аорте и састоји се из три кусписа (леви коронарни куспис, некоронарни куспис, десни коронарни куспис) и три синуса, односно проширења наспрам сваког кусписа, који су међусобно спојени. Корен аорте, заједно са аортном валвулом на излазу из леве коморе, спојен је са усходном аортом преко синотубуларне спојнице. Синотубуларна спојница представља завршетак аортних синуса, односно почетак усходног дела аорте. Аортни корен има четири компоненте, а то су:

- аортни анулус (енгл. *Annulus*),
- кусписи (енгл. *Cusps/Leaflets*),
- аортни синуси, или синуси Валсалве (енгл. *Valsalva sinuses*),
- синотубуларна спојница (енгл. *Sinotubular junction*).

Свака компонента аортног корена (Слика 2.6) доприноси синхронизованом, једносмерном протоку крви, одржавајући притом ламинарни проток, минималан отпор и најмањи могући напон у ткиву (Charitos & Sievers, 2013).



Слика 2.6. Илустрација и номенклатура компоненти аортног корена (Charitos & Sievers, 2013).

Кусписи аортне валвуле (трикуспидни анатомски облик) обезбеђују механизам затварања и отварања уз минималан отпор при промени положаја. Сва три кусписа су анатомски подељена на три дела: i) врх кусписа (слободне ивице које обезбеђују заптивање са околним кусписима у тренутку затварања валвуле, онемогућавајући регургитацију), ii) испупчени део кусписа и iii) базу кусписа.

Комисуре представљају спојнице између синуса. Аортни синуси, или синуси Валсалве представљају три проширења аортног зида између споја са кусписима и синотубуларне спојнице. Аортни синуси обезбеђују одржавање коронарног протока крви, делујући на стварање вртложних струјница. Струјнице представљају један од кључних фактора који утичу на издржљивост валвуле, смањујући напон у кусписима.

2.3 Срчани рад

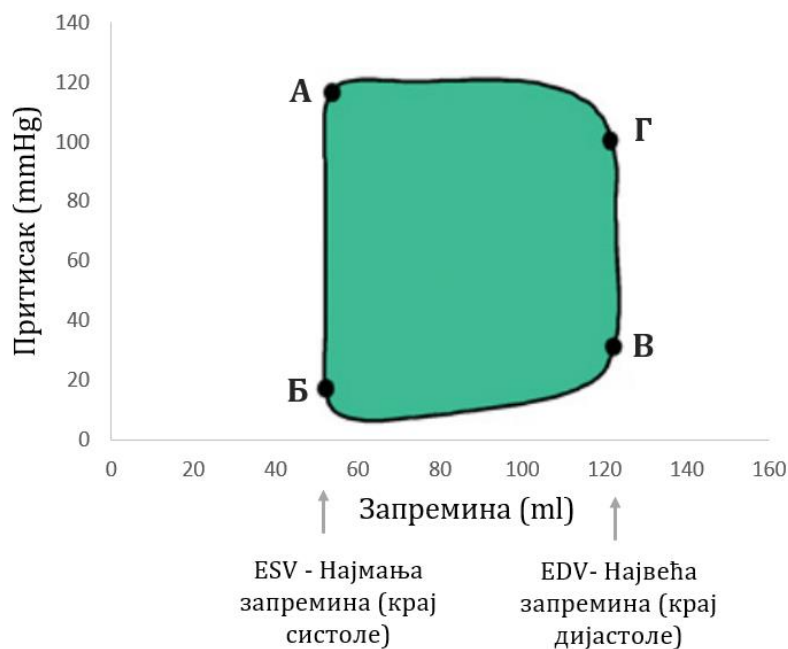
Срчани циклус састоји се из периода релаксације названог дијастола за време којег се срце пуни крвљу, после којег следи период контракције, који се зове систола. Време трајања срчаног циклуса зависи од фреквенције срчаног рада. При најчешћој срчаној фреквенцији од 70-80 откуцаја у минути, срчани циклус траје око 0,8 секунди ($60/75 = 0,8$), од чега $2/3$ отпада на фазу дијастоле, а $1/3$ на фазу систоле. Просечни проток крви у циркулацији одраслог човека износи 5 l/min и зове се минути волумен срца (енгл. *Cardiac output*), јер је то количина крви коју срце испумпа за један минут. Срце континуирано пумпа крв у аорту, при чему је пумпање пулзаторно па тако артеријски притисак осцилује између систолног (120 mmHg) и дијастолног (80 mmHg) нивоа.

Слика 2.7 шематски приказује однос притисак-запремина, тј. PV (енгл. *Pressure-Volume*) дијаграм у левој комори током нормалног срчаног циклуса. PV дијаграм обухвата дијастолну и систолну фазу (тачке А-Г) леве коморе. Фаза дијастоле, односно протодијастола почиње у тачки А, која истовремено означава крај систоле. У том моменту је аортни залистак још увек отворен, и почиње да се одваја од артеријских зидова. Фаза изоволуметријске релаксације (А-Б, Слика 2.7) је друга фаза дијастоле леве коморе, где долази до затварања аортног залиска, а митрални залистак се још није отворио. Током ове фазе, запремина и притисак крви у левој комори су најмањи. Затим следи фаза пуњења леве коморе (Б-В, Слика 2.7). Отварање митралног залиска и наглог преласка крви из леве преткоморе у релаксирану комору представља рану фазу брзог пуњења леве коморе. Брзи прелазак крви из леве преткоморе у комору доводи до наглог повећања запремине леве коморе. Пошто је контракцијом леве преткоморе дошло до брзог пуњења коморе крвљу, запремина и притисак у њој се нагло повећавају и митрални залистак се затвара. Та фаза се назива изоволуметријска контракција (В-Г, Слика 2.7) и представља прву фазу којом започиње систола леве коморе (митрални залистак се затворио, а аортни залистак се још увек није отворио). Ејекциона фаза (Г-А, Слика 2.7), односно фаза испумпавања крви, настаје када притисак у левој комори порасте изнад притиска у аорти што доводи до отварања аортног залиска и испумпавања крви из леве коморе у аорту. Ејекциона фаза обухвата

брзо и споро испумпавање крви. Споро испумпавање представља касну систолу, када започиње релаксација леве коморе и пад притиска (поновно враћање на тачку А, и започињање новог циклуса).

Тачка В (Слика 2.7) означава енд-дијастолни волумен (енгл. *End-Diastolic Volume – EDV*), док тачка Б означава енд-систолни волумен (енгл. *End-Systolic Volume – ESV*). Референтне вредности EDV и ESV су 120-140 ml и 40-60 ml, респективно. Ударни волумен (енгл. *Stroke Volume – SV*) представља количину испумпане крви из коморе у једном срчаном циклусу и одређује се као разлика EDV и ESV. Како се EDV повећава, ударни волумен је већи. Дељењем ударног волумена са EDV одређује се ејекциона фракција (енгл. *Ejection Fraction – EF*). Код здравих пацијената EF износи 60-70%, а може се одредити једначином (Djorovic, 2022):

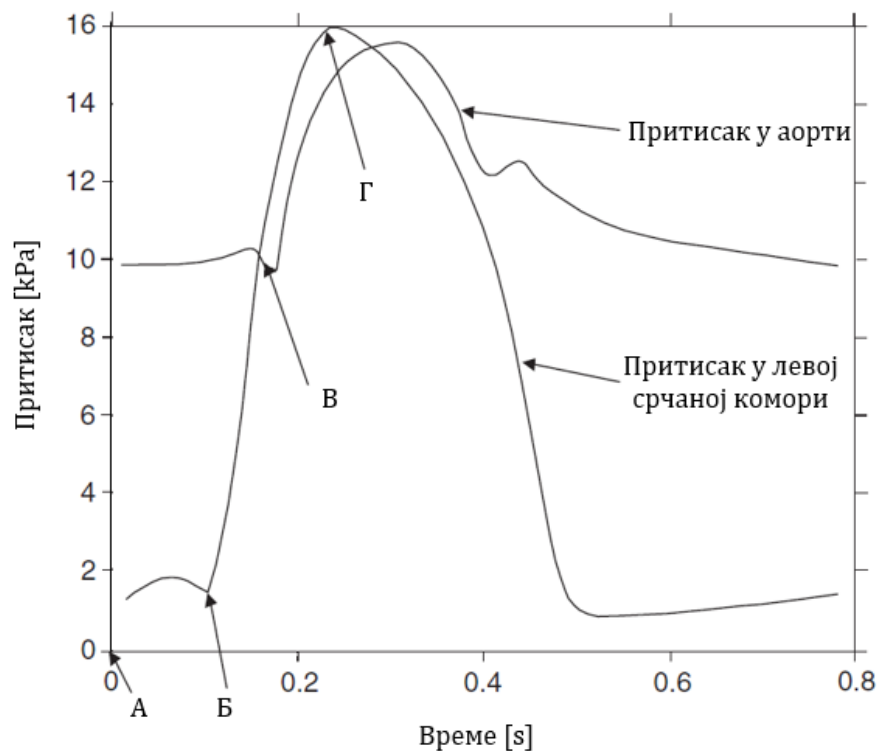
$$EF = \frac{SV}{EDV} = \frac{EDV - ESV}{EDV} \quad (2.1)$$



Слика 2.7. Шематски приказ PV дијаграма у левој срчаној комори. А-Б изоволуметријска релаксација, Б-В фаза пуњења, В-Г изоволуметријска контракција, Г-А ејекциона фаза (Cheng et al., 2005).

Током фазе дијастоле и пуњења леве коморе крвљу, аортни залисци (кусписи) су затворени, а затим се отварају у фази систоле, када лева комора пумпа, тј. избацује крв у аорту. Током нормалног срчаног циклуса, аортна валвула је изложена различитим померањима у зависности од просторних и временских варијација

притисака. Слика 2.8 приказује варијације притиска у левој комори и притиска у аорти током нормалног срчаног циклуса (Howard et al., 2003). У тачки А (Слика 2.8), аортна валвула је затворена и лева комора срца се пуни крвљу преко митралне валвуле. Митрална валвула се затвара у тренутку пре него што притисак у левој комори почне да расте (тачка Б, Слика 2.8). У тренутку када се притисак у левој комори и притисак у аорти изједначе, аортна валвула почиње да се отвара (тачка В, Слика 2.8), што се назива изоволуметријска контракција, будући да је волумен крви у комори у датом тренутку константан те да само расте притисак у комори док не надвиси онај у аорти када се отвара аортни залистак. Време између затварања митралне валвуле и почетка отварања аортне валвуле траје обично 0,1 s при нормалном срчаном циклусу. Током систоле притисак у левој комори и притисак у аорти готово идентично расту до око 16 kPa (120 mmHg, тачка Г, Слика 2.8). Након достигнутих максимума, оба притиска заједно опадају како се зид леве коморе опушта. Аортна валвула се затвара када притисак у левој комори падне испод притиска у аорти, како би се спречила регургитација (повратни проток) крви у леву комору. У току варирања притиска у левој комори и притиска у аорти, притисак на аортне залиске заправо представља разлику између притиска у левој комори и притиска у аорти.



Слика 2.8. Промена притиска у левој комори и притиска у аорти током нормалног срчаног циклуса са означеним фазама (Howard et al., 2003).

2.4 Срчана циркулација

Услед непрекидног рада срчаног мишића, неопходно је да се миокард стално снабдева довољном количином крви, хранљивих материја и кисеоником. Мишићи срца имају посебан проток крви, односно срчану циркулацију коју чине артерије, артериоле, капилари, венуле и вене, с обзиром да крв која испуњава срчане шупљине не исхрањује зидове срца јер припада функционалном крвотоку. Срчана циркулација чини између 5% и 10% минутног волумена срца, што обезбеђује проток од 250-350 cm³ крви у минути кроз срчане судове, током одмора. Ова количина крви се назива коронарним протоком, који се може повећати за четири до пет пута током напорног мишићног рада. Срчану циркулацију чине артеријски и венски систем крвних судова.

Артеријски систем срца састоји се из десне коронарне и леве коронарне артерије. Коронарне артерије се одвајају из корена аорте, односно полазе из левог и десног Валсалвиног синуса аорте. Коронарне артерије се протежу дуж површине срца, допремајући оксигенисану крв до срчаног мишића. Оне се на својим крајевима гранају у артериоле, а затим се артериоле гранају у велики број капилара.

Лева коронарна артерија полази из левог Валсалвиног (коронарног) синуса аортног ушћа и снабдева леву срчану преткомору и леву комору. Почетни сегмент леве коронарне артерије назива се лева главна коронарна артерија, а од ње се одвајају две гране: лева предња силазна артерија и циркумфлексна артерија. Лева предња силазна артерија спушта се низ предњу страну срца, допремајући крв у предњи део септума и предњи зид леве коморе. Циркумфлексна грана се налази између леве преткоморе и коморе, пружа се дуж леве стране према задњем делу срца и са задње стране снабдева крвљу зидове леве коморе и преткоморе. Рубне циркумфлексне гране снабдевају крвљу бочну страну леве коморе.

Десна коронарна артерија полази из десног Валсалвиног (коронарног) синуса аортног ушћа и снабдева десну срчану преткомору и десну комору. Налази се између десне преткоморе и коморе, а спушта се дуж задњег зида срца. Обе коронарне артерије гранају се у мање крвне судове који обавијају цело срце. Коронарне вене сакупљају дезоксигенисану крв и допремају је у десну срчану преткомору.

2.5 Физиологија срчаног мишића

2.5.1 Електрофизиологија срчаног мишића

Срце је мишићна пумпа која својом ритмичким контракцијама омогућава сталан проток крви кроз циркулаторни систем, као и све органе и ткива. За разлику од других органа, срце је у сталној ритмичкој активности и, осим дијастолних фаза, не постоји могућност мировања. Интензитет рада који срце врши није сталан, већ се

мења у зависности од потреба организма, стога срце има високо развијену способност прилагођавања.

Срце се на јединствен начин издваја од осталих органа, и то по његовој аутоматизацији која омогућава трајну активност. Импулс који настаје у центру аутоматизације преноси се кроз срчани мишић захваљујући његовој способности спровођења. Проводљивост је способност целог срчаног мишића, али је посебно развијена у специјализованом проводном систему срца. Проводни систем срца обезбеђује контракције самог мишића јер проводи електричне импулсе услед којих настају откуцаји. Уз помоћ проводног система, срчани циклус функционише тако да контракције комора следе контракције преткомора.

Проводни систем срца има улогу у генерисању импулса, контроли генерисања импулса, као и провођењу импулса до радне мускулатуре. Проводни систем срца састоји се од:

- СА чвора (синаотријални чвор),
- интернодалних путева,
- АВ чвора (атриовентрикуларни чвор),
- Хисовог снопа,
- леве и десне гране Хисовог снопа,
- Пуркињеових влакана.

Проводни систем срца изграђен је од посебног срчаног ткива, односно од специјализованих ћелија које могу да генеришу и спроводе импулсе, у које спадају:

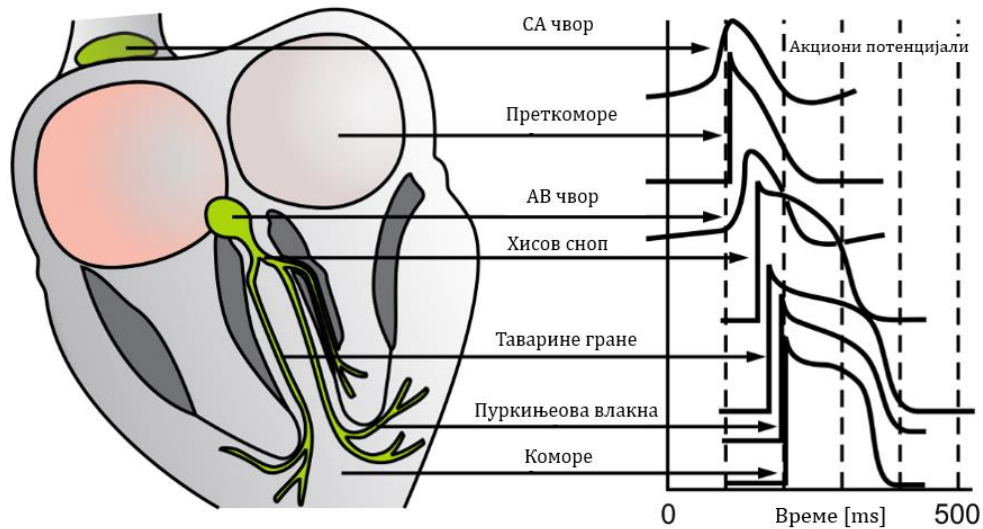
а) ћелије специјализованог аутономног система за стварање и спровођење импулса, и

б) ћелије радне мускулатуре миокарда преткомора и комора.

Ћелије специјализованог аутономног система чине проводну мускулатуру срца, са улогом да генеришу и преносе импулсе. Ћелије проводне мускулатуре су сличне ћелијама радне мускулатуре миокарда, при чему је главна разлика у светлијој боји проводне мускулатуре, нешто мањој величини ћелија и мањем броју миофибрила. У проводној мускулатури постоје три типа ћелија: П-ћелије, прелазне ћелије и Пуркињеове ћелије. П-ћелије се налазе у централном делу синусног чвора и нешто мање у АВ чвору. Сматра се да су П-ћелије главни покретачи импулса. Прелазне ћелије се налазе око П-ћелија, немају велику способност генерисања импулса, већ се њихова улога састоји у преношењу импулса од П-ћелија до Пуркињеових ћелија. Пуркињеове ћелије су најбројније, налазе се у крајњим деловима СА чвора и образују везу са ћелијама радне мускулатуре преткомора. Такође, Пуркињеове ћелије се налазе у конвексном делу АВ чвора, где примају импулсе из преткомора, затим у АВ чвору, на прелазу из АВ чвора у Хисов сноп, затим у самом Хисовом снопу и његовим гранама, све до ћелија радне мускулатуре комора.

Слика 2.9 приказује специјализовани ексцитациони и проводни систем срца који контролише срчане контракције. Ритмичка контракција срца, односно најпре контракција преткомора, а затим комора, условљена је синхронизованим деловањем синоатријалног и атриовентрикуларног система.

На слици је приказан синусни чвор (који се такође назива синоатријални или СА чвор) у којем се генерише ритмички импулс у нормалним условима. Импулс се даље преноси до АВ чвора (налази се у доњем делу десне преткоморе), у којем се импулси успоравају пре него што уђу у коморе, а затим кроз тзв. Хисов сноп до Пуркињеових влакана. Успоравање импулса у АВ чвору је значајно јер омогућава да се преткоморе и коморе контрахују у различито време. Хисов сноп се раздваја на леву и десну грану (тзв. Таварине гране). Обе гране се протежу кроз интервентрикулни септум до врха срца, где се у зиду комора гранају до завршних Пуркињеових влакана. Пуркињеова влакна проводе импулс до свих делова срчаних комора (Mohr, 2006).



Слика 2.9. Систем електричне проводљивости срца (Mohr, 2006).

Синусни (СА) чвор се налази у лумену десне преткоморе, односно на задњем зиду десне преткоморе, иза трикуспидног записка и протеже се дуж терминалног гребена срца до доње шупље вене. Мишићна влакна СА чвора готово да немају контрактилне мишићне елементе и имају само 3-5 μm у пречнику, за разлику од атријалних мишићних влакана која их окружују, а која имају 10-15 μm у пречнику. Мишићна влакна синусног чвора су директно повезана са атријалним влакнима, тако да сваки акциони потенцијал који почиње у синусном чвору моментално пропагира дуж зида мишића преткомора. Нека срчана влакна имају способност самоексцитације, што омогућава аутоматско ритмично пражњење и контракцију срца. Самоексцитацијом се посебно одликују влакна специјализованог проводног система срца, укључујући влакна синусног чвора. Из тог разлога, синусни чвор контролише ритам откуцаја целог срца. Акциони потенцијал кардиомиоцита комора траје око 250–300 ms и обухвата деполаризацију, плато потенцијал и реполаризацију. Апсолутни рефракторни период (АРП) кардиомиоцита траје 200–250 ms и обухвата фазу деполаризације, плато фазу и прве две трећине реполаризације, док њихов релативни рефракторни период (РРП) траје око 50 ms и поклапа се са последњом трећином реполаризације. АРП се временски поклапа са систолом, а РРП са почетком

дијастоле. Рефракторност кардиомиоцита је значајан биомаркер при процени атријалне фибрилације (van Staveren & de Groot, 2020).

Синоатријални проводни систем функционише тако да срчани импулс не путује од преткоморе до коморе пребрзо, а управо то кашњење обезбеђује довољно времена да преткоморе испумпају сву крв у коморе пре него што почне контракција комора. Заправо, АВ чвор и његова околна проводна влакна су одговорни за ово кашњење. Након што потекне из синусног чвора, електрични импулс преко интернодалних путева стиже до АВ чвора за приближно 0,03 s. Затим долази до кашњења од још 0,09 s у самом АВ чвору пре него што импулс продре у срчане коморе. Последње кашњење од 0,04 s јавља се у Хисовом снопу, тако да укупно кашњење у АВ чвору и Хисовом снопу износи 0,13 s. Ако се узме у обзир и време од 0,03 s потребно да импулс стигне из СА до АВ чвора, електрични импулс се проводи до контрактилних мишића комора за укупно 0,16 s. Специјализоване Пуркињеове ћелије проводе електрични импулс од АВ чвора до срчаних комора. Пуркињеова влакна имају другачије функционалне карактеристике од влакана АВ чвора. Наиме, то су веома велика влакна, чак и већа од нормалних вентрикуларних влакана, и проводе акциони потенцијал брзином од 1,5 до 4 m/s, тј. брзином која је 6 пута већа него код нормалних вентрикуларних влакана и око 150 пута већа него у АВ чвору. На тај начин се омогућава моментално провођење срчаног пулса кроз остатак вентрикуларног мишића. Брзо провођење акционог потенцијала узроковано је високим степеном пермеабилности између појединачних ћелија које образују Пуркињеова влакна. Захваљујући томе, јони лако прелазе из једне ћелије у другу, чиме се повећава брзина преноса. Такође, Пуркињеова влакна имају врло мало миофибрила, што значи да се уопште не контрахују, или се контрахују врло мало током процеса преноса импулса.

Треба напоменути да неправилни рад система електричне проводљивости срца може узроковати различите абнормалности и последице по срчани рад. На пример, уместо синусног чвора, у абнормалним случајевима други делови срца могу изазвати унутрашњу ритмичку ексцитацију, што може значајно да поремети пумпање крви и рад срчаних комора и преткомора (Tzou et al., 2019).

2.5.2 Контракција срчаног мишића

Мишићна ткива се могу груписати у скелетна, глатка и срчана. Скелетни мишићи су део мишићно-скелетног система, дају потпору телу и омогућавају кретање. Називају се и попречно-пругасти мишићи, а изграђују их танке и дугачке ћелије цилиндричног облика. Глатки мишићи су део унутрашњих органа и изграђени су од ћелија вретенастог облика. Срчани мишићи су по структури слични попречно-пругастим мишићима, док су по функцији слични глатким мишићима.

Контракције мишића се могу посматрати у односу на две променљиве: дужину мишићних влакана и (напон) напетост мишићних влакана. Уколико се мишићна напетост мења, а мишићна дужина остаје иста, у питању је изометријска мишићна контракција. Насупрот томе, изотонијска мишићна контракција подразумева промену

дужине мишића, док мишићна напетост остаје иста. Концентрична контракција подразумева смањење мишићне дужине, док се ексцентрична контракција односи на повећање мишићне дужине. При локомоторним активностима, мишићне контракције су вишезначне, односно изазивају промене и у дужини, и у напетости мишићних влакана током времена. Такође, контракције могу бити трзајне и тетаничке, при чему се код трзајне контракције мишић опушта пре достизања максималне трзајне силе, док код тетаничке контракције мишић достиже максималну силу.

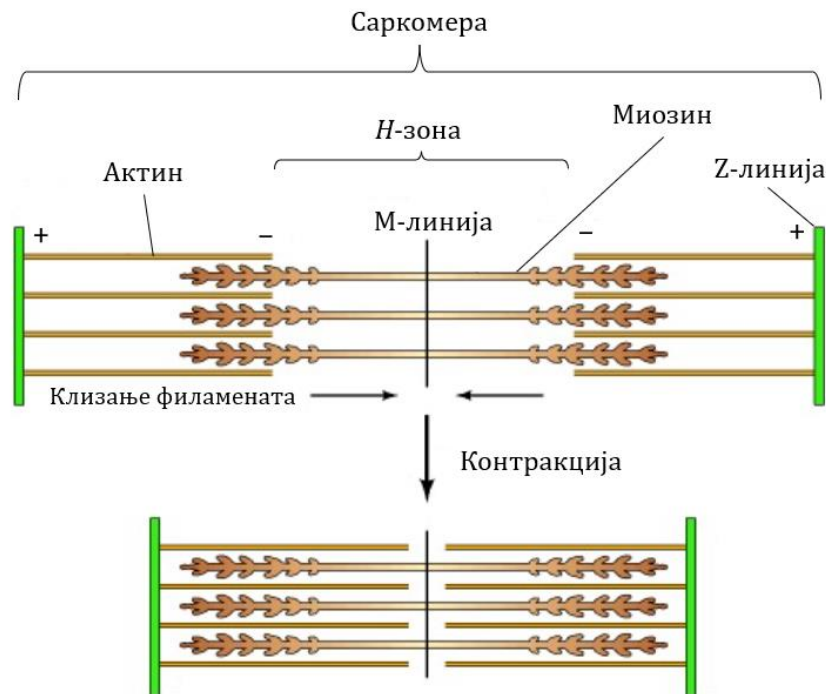
Контракције скелетних мишића су стимулисане спољашњим сигналом, као што је нервна стимулација. За разлику од скелетних мишића, контракције глатких и срчаних мишића се иницирају дејством ћелија самих глатких или срчаних мишића. Механизми контракција у глатким и срчаним мишићним ткивима су слични онима у скелетним мишићним ткивима. Под утицајем електричних импулса, односно под дејством ћелија проводне мускулатуре, радна мускулатура срчаног мишића се контрахује, односно генерише се напрезање унутар мишићних влакана.

Ћелије радне мускулатуре миокарда су знатно веће од ћелија проводне мускулатуре. Радну мускулатуру срца образују снопови мишићних влакана, који представљају појединачне дугачке ћелије цилиндричног облика (пречника приближно 50 μm и до неколико центиметара дужине) настале фузијом многих ћелија током развоја. Највећи удео цитоплазме мишићне ћелије чине миофибрили, односно цилиндрични снопови две врсте миофиламената: дебелих филамената протеина миозина (пречника око 15 nm) и танких филамената протеина актина (пречника око 7 nm). Сваки миофибрил је организован као ланац контрактилних јединица званих саркомере, које дају пругаст изглед скелетним и срчаним мишићима.

Саркомера (дужине око 2,3 μm) се састоји из неколико различитих региона, уочљивих помоћу електронског микроскопа, што је омогућило детаљан увид у механизам контракције мишића. Крајеви сваке појединачне саркомере су дефинисани Z-диском (Z-траком у 2D пресеку). Унутар саркомере, тамне траке (назване А-траке јер су анизотропне када се посматрају под поларизованом светлошћу) смењују се са светлим тракама (зване I-траке, јер су изотропне). Овим тракама одговарају одређени миофиламенти. Наиме, I-траке садрже само танке (актинске) филаменте, док А-траке садрже дебеле (миозинске) филаменте. Филаменти миозина и актина се преклапају у периферним регионима А-траке, док средњи регион (назван H-зона) садржи само миозин. Актински филаменти су причвршћени на својим позитивним крајевима за Z-диск, док су миозински филаменти причвршћени за M-линију у средини саркомере. Актинска и миозинска влакна су раздвојена док је ћелија у мировању.

Основа за разумевање контракције мишића је теорија попречних мостова, односно теорија клизног филамента (Слика 2.10), коју је поставио Андреј Хаксли (енгл. *Andrew Huxley*) (Huxley, 1957). Током контракције мишића, свака саркомера се скраћује, приближавајући Z-дискове. Нема промене у ширини А-траке, док I-трака и H-зона скоро потпуно нестају. Ове промене се објашњавају тиме што филаменти актина и миозина клизе један поред другог, тако да актински филаменти улазе у А-траку и H-зону. Контракција мишића је стога резултат интеракције између актинских и миозинских филамента. Молекуларна основа за ову интеракцију представља

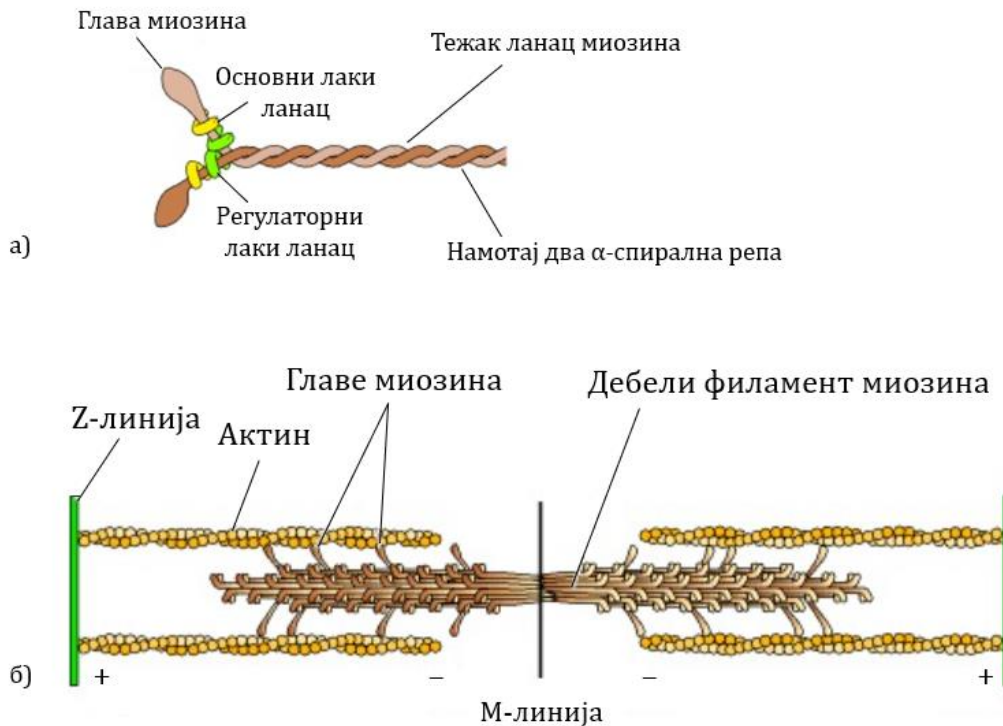
везивање миозина за актинске филаменте, омогућавајући миозину да функционише као мотор који покреће клизање филамента (Cooper, 2000).



Слика 2.10. Модел клизног филамента мишићне контракције. Актински филаменти клизе поред филамената миозина према средини саркомера, резултујући скраћењем саркомера без промене дужине филамената (Cooper, 2000).

Тип миозина који се налази у мишићима (миозин II) је веома велики протеин који се састоји из два идентична тешка ланца и два пара лаких ланаца (основни и регулаторни лаки ланци) (Слика 2.11 а)). Сваки тешки ланац се састоји из главе и дугог α -спиралног репа. α -спирални репови два тешка ланца се увијају један око другог у виду хеликса, образујући димер, а два лака ланца се повезују са вратом главе тешког ланца да би формирали комплетан молекул миозина II.

Дебели филаменти мишића састоје се из неколико стотина молекула миозина II, који су паралелно поређани и повезани у низ преко репова тешких миозинских ланаца (Слика 2.11 б)). Главе миозина везују актин, формирајући попречне мостове (енгл. *Cross-bridges*) између дебелих и танких филамената. Оријентација филамената актина и миозина се мења на М-линији, тако да је њихов релативни поларитет исти на обе стране саркомера. Моторна активност миозина помера групе његових глава дуж актинског филамента у правцу позитивног краја (ка Z-траци). Овај покрет миозинских глава усмерава актинске филаменте са обе стране саркомера према М линији, скраћујући саркомеру и резултирајући контракцијом мишића.



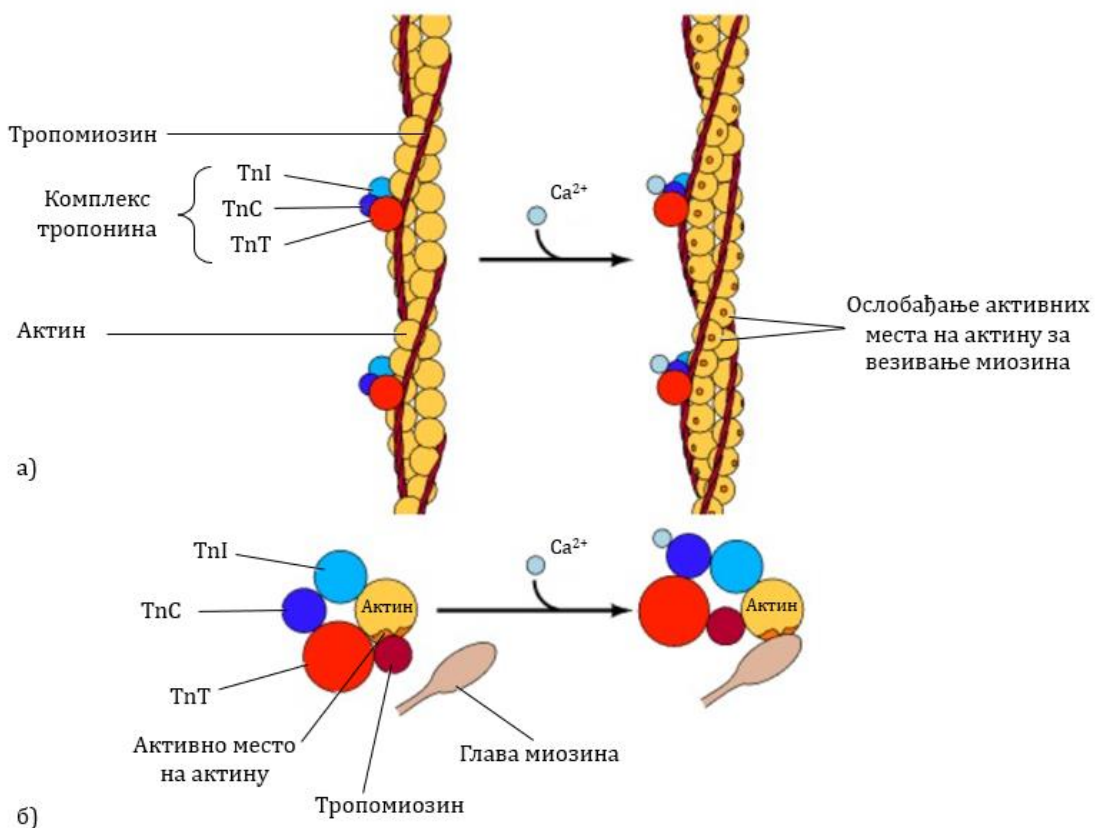
Слика 2.11. а) Миозин II молекула; б) Дебели филамент миозина формиран повезивањем миозин II молекула (Соорег, 2000).

Поред везивања актина, миозинске главе везују и хидролизују аденозин трифосфат (АТП), који ослобађа енергију потребну за клизање филамената и контракцију мишића. Ово превођење хемијске енергије у покрет је посредовано променама у облику миозина које су резултат везивања АТП-а. Хидролиза АТП-а покреће поновне циклусе интеракције између глава миозина и актина, који се називају циклуси попречних мостова (енгл. *Cross-bridge cycles*). Током сваког циклуса, конформационе промене у миозину доводе до померања миозинских глава дуж актинских филамената.

Циклус почиње са миозином (у одсуству АТП-а) који је чврсто везан за актин. Везивање АТП-а дисоцира комплекс миозин-актин, а хидролиза АТП-а затим изазива промену положаја врата и главе миозина. Ова промена утиче на вратни део главе миозина који везује лаке ланце (Слика 2.11 а)) и има улогу полуге за померање главе миозина (за око 5 nm). Производи хидролизе (АДП и P_i - неоргански фосфат) остају везани за миозинску главу, за коју се каже да је у „напетом“ положају. Глава миозина се затим поново везује на новој позицији на актинском филаменту, што доводи до ослобађања АДП-а и неорганског фосфата и покретања „снажног удара“, у којем се глава миозина враћа у свој почетни положај, клизајући тако актински филамент према М-линији саркомере.

Контракцију скелетних мишића покрећу нервни импулси, који стимулишу ослобађање Ca^{2+} из саркоплазматичног ретикулума. Ослобађање Ca^{2+} из

саркоплазматског ретикулума повећава концентрацију Ca^{2+} у цитозолу. Повећана концентрација Ca^{2+} сигнализира контракцију мишића путем деловања два помоћна протеина везана за актинске филаменте: тропомиозина и тропонина. Тропомиозин је влакнасти протеин који се везује по дужини жлеба актинских филамената. У попречно-пругастим мишићима, сваки молекул тропомиозина је везан за тропонин. Тропонин се налази дуж ланца у правилним размацама и представља комплекс три полипептида: тропонина-С (TnC: Ca^{2+} -везујући), тропонина-И (TnI: инхибитор) и тропонина-Т (TnT: везујући тропомиозин). Када је концентрација Ca^{2+} ниска, комплекс тропонина са тропомиозином блокира интеракцију актина и миозина, и мишић се не контрахује. При високим концентрацијама Ca^{2+} , везивањем Ca^{2+} за тропонин-С комплекс тропомиозин-тропонин се помера ван лежишта и ослобађа активна места на актину. Тиме настаје услов за везивање миозинских глава и актина и започињање контракције, односно за циклус попречних мостова (Слика 2.12).



Слика 2.12. а) Контракција мишића деловањем протеина тропомиозина и тропонина везаних за актинске филаменте. При ниској концентрацији Ca^{2+} , комплекс тропомиозин-тропонин блокира везивање миозина за актин. Везивање Ca^{2+} за TnC помера комплекс, ослобађајући активна места на актину за везивање миозина и омогућавајући наставак контракције; б) Попречни пресек (Cooper, 2000).

3 КАРДИОМИОПАТИЈА, ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ

3.1 Појам и типови кардиомиопатије

Кардиомиопатије се дефинишу као скуп структурних и функционалних абнормалности комора миокарда (Elliott et al., 2014), а доводе до увећања, истањења, или ригидности срчаног мишића. Ове болести имају мноштво узрока, симптома и медицинских третмана и могу утицати на људе свих узраста и раса. Кардиомиопатије могу бити, или наследне (генетске/фамилијарне), и/или стечене. Такође могу бити убрзане модификаторима болести (Elliott et al., 2014; Hershberger et al., 2018; Seferović et al., 2019). Оне су хетерогена група обољења и значајан су узрочник срчане инсуфицијенције (СИ), тј. срчане слабости (Seferović et al., 2019), јер како болест напредује, срчани мишић постаје све слабији. Смањује се пумпна функција и одржавање нормалног електричног ритма срца, услед чега настаје срчана инсуфицијенција, аритмије и поремећаји функције срчаних залистака.

У случају појаве исте генетске мутације код више од једног члана породице, реч је о наследној кардиомиопатији (енгл. *Familial Cardiomyopathy - FCM*). Са друге стране, у одсуству релевантне породичне историје болести, класификује се ненаследна кардиомиопатија (Elliott et al., 2007).

Постоји четири главне класификације кардиомиопатије (McNally et al., 2013):

1. хипертрофична кардиомиопатија (енгл. *Hypertrophic Cardiomyopathy - HCM*),
2. дилатативна кардиомиопатија (енгл. *Dilated Cardiomyopathy - DCM*),
3. рестриктивна кардиомиопатија (енгл. *Restrictive Cardiomyopathy - RCM*), и
4. аритмогена кардиомиопатија десне коморе (енгл. *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy - ARVC*), или аритмогена дисплазија десне коморе.

Прва три типа кардиомиопатија могу бити примарне и секундарне. Примарне кардиомиопатије се састоје од поремећаја који су претежно ограничени на срчани мишић, који имају генетске, негенетске, или стечене узроке. Секундарне кардиомиопатије су поремећаји који се односе на оштећење миокарда као резултат системске или вишеорганске болести. Међу наведеним типовима кардиомиопатија, најчешће су HCM и DCM. Иако је тешко проценити преваленцу различитих типова кардиомиопатија у општој популацији која зависи од многобројних фактора, DCM има процењену преваленцу од 1:250 особа у општој популацији, код HCM је то 1:500, док се код ARVC процењује да се појављује код 1:2000 до 1:5000 особа (Elliott et al., 2014; McKenna & Judge, 2021).

Директни узрочници кардиомиопатија укључују патолошке варијанте гена (мутације), токсине, аутоимуне болести, инфекције и тахикардије. Модификатори болести, услови који могу да погоршају или буду окидач за кардиомиопатије, укључују епигенетске факторе и стечене модификаторе, као што су трудноћа и већина кардиоваскуларних болести. Током дијагностиковања кардиомиопатије битно је

размотрити ову кључну интеракцију између генетских и стечених узрочника болести (Bondue et al., 2018). Идентификација стечених узрочника кардиомиопатије не искључује и скривене патогене генетске варијанте, иако оне могу захтевати додатне стечене узрочнике и/или модификаторе болести да би се клинички манифестовале. Најчешћи узрочници и модификатори кардиомиопатија су (Baumgartner et al., 2021):

- генетске мутације,
- неуромускулаторни поремећаји,
- синдромски поремећаји,
- стечене болести,
- коморбидитети са могућом интеракцијом са генетским мутацијама.

3.1.1 Хипертрофична кардиомиопатија

Хипертрофична кардиомиопатија (HCM) је урођени или стечени поремећај срчаног мишића, који се клинички манифестује симетричном или асиметричном хипертрофијом леве и/или десне коморе у одсуству било ког другог узрока хипертрофије (Слика 3.1) (Nishimura et al., 2003). Код 60% адолесцената и одраслих са HCM-ом, болест се наслеђује аутозомно-доминантно мутацијама гена у протеину саркомере (Perry Elliott et al., 2014), при чему мутације гена MYH7 и MYBPC3 чине око 50% наследних HCM (Marian & Braunwald, 2017).

HCM може изазвати опструкцију и абнормална померања митралне валвуле услед повећане дебљине зида леве срчане коморе, што се назива опструкција излазног тракта леве коморе (енгл. *Left Ventricular Outflow Tract Obstruction – LVOTO*). Неколико патофизиолошких механизма може бити узрок губитка свести (синкопе), укључујући ниско дијастолно пуњење, исхемију миокарда, срчане аритмије и LVOTO. Око 70% пацијената са HCM има LVOTO са тешком хипертрофијом базалног септума и систолним померањем предњег листића (енгл. *Systolic Anterior Motion – SAM*) митралне валвуле (Maron et al., 2006).

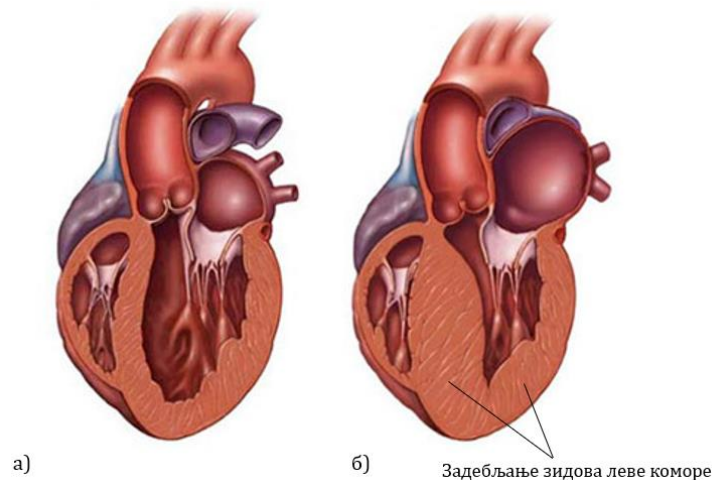
Према смерницама Европског кардиолошког друштва, HCM је присутна уколико је дебљина зида већа од 15 mm у једном или више сегмената миокарда леве коморе (или ≥ 13 mm код особа са позитивном породичном историјом HCM-а) уз абнормално пуњење леве коморе (Elliott et al., 2014), у одсуству било које друге срчане или системске болести која би могла да изазове хипертрофију леве коморе, као што су болести срчаних залистака или артеријска хипертензија. На присуство HCM-а сугерише и LVOTO ≥ 30 mmHg у мировању или напору и асиметрична хипертрофија (Baumgartner et al., 2021). Симптоми су слични онима код већине других врста срчаних болести: бол у грудима, кратак дах, синкопа и изненадна смрт. Неки пацијенти такође развијају аритмију, што је фактор ризика за изненадни отказ срца. Кратак дах је последица повећаног притиска током пуњења леве коморе и повећаног притиска у плућним венама. Пацијенти обично развијају HCM током брзог физичког раста у адолесценцији, али су познати и случајеви HCM-а који су се јавили у доби од 60 година

старости (Maron, 2002). HCM је повезана и са повећаним ризиком од инфективног ендокардитиса, инфекције која захвата срчане залиске, или ендокард.

Абнормална организација ћелија и мишићних влакана је заједничка за све кардиомиопатије. Код најчешћег облика HCM-а, горњи део интервентрикуларног септума испод аортног залиска је значајно хипертрофичан и задебљан, уз истовремено благо, или непостојеће задебљање задњег зида леве коморе. Током систоле, септум се грчи и задебљава, а у неким случајевима се предњи листић митралне валвуле привлачи ка септуму, што додатно сужава излазни тракт и смањује минутни волумен срца. Контрактилност срца се обично не мења, међутим, хипертрофија доводи до ригидности и дистензије срчаних шупљина. Ствара се отпор дијастолном пуњењу, повећава се притисак на крају дијастоле и последично се повећава притисак у плућним венама. Проток крви кроз коронарне артерије се такође мења, што доводи до ангине пекторис, синкопе и аритмија без присуства саме коронарне болести. Услед недовољног протока крви и суженог лумена интрамиокардних артерија узрокованим хипертрофијом и хиперплазијом интима и медије, део миоцита потпуно одумире. Они се замењују фиброзним ткивом што доводи до експанзије хипертрофичног миокарда и развоја систолне дисфункције. Крвни притисак и број откуцаја срца су обично нормални, а четврти тон срца се често чује због јаке атријалне контракције наспрам слабе проширене леве коморе у дијастоли. Стопа морталитета је обрнуто пропорционална старости у којој су се симптоми појавили и највећа је код пацијената са честом, интермитентном вентрикуларном тахикардијом, или синкопом.

HCM се дијагностикује уз помоћ ехокардиографије, ЕКГ-а, 24-часовног ЕКГ мониторинга, MRI срца, скрининг тестовима, тестовима оптерећења, а понекад и катетеризацијом срца. Док клиничке и електрокардиографске информације играју важну улогу, ехокардиографија остаје камен темељац при процени пацијената са HCM-ом. Свакако, ехокардиографски подаци морају бити интегрисани са клиничким подацима и другим информацијама о пацијенту, укључујући MRI срца, посебно у тешким случајевима, или када постоје непотпуне информације, ради оптималног лечења ових пацијената (Mandę et al., 2020).

Лечење HCM-а зависи од тежине симптома и има за циљ њихово ублажавање и спречавање изненадног отказа срца код пацијената са високим ризиком. Лекови могу да релаксирају срчани мишић, односно да регулишу јачину контраховања и успоре његов ритам тако да срце пумпа много ефикасније. Најчешће се користе бета-блокатори, калцијум-антагонисти, различити антиаритмици (дизопирамид, амиодарон) и антикоагуланси. Такође, лечење HCM-а укључује и третмане као што су септална миектомија, септална аблација, уградња пејсмејкера, као и уградња имплантибилног кардиовертер дефибрилатора (енгл. *Implantable Cardioverter-Defibrillator - ICD*).



Слика 3.1. а) Илустрација пресека здравог срца; б) Илустрација пресека срца са хипертрофичном кардиомиопатијом, уз означено задебљање зида леве срчане коморе (Nishimura et al., 2003).

3.1.2 Дилатативна кардиомиопатија

Дилатативна кардиомиопатија (DCM) је болест срчаног мишићног ткива која доводи до срчане инсуфицијенције и којом доминирају вентрикуларна дилатација и систолна дисфункција. То је најчешћи облик кардиомиопатије. Услед смањене пумпне функције срца долази до задржавања течности у организму. Срчане шупљине се шире да би прихватиле увећану количину крви и појачале пумпну функцију срца, међутим, временом долази до увећања (дилатације) срчаних шупљина (Слика 3.2). Смањена контрактилност срчаног мишића заједно са структурним променама увећане леве коморе, смањује систолну функцију, са ејекционом фракцијом <math><50\%</math> (Hershberger et al., 2010).

Симптоми DCM-а се углавном јављају када дође до срчане инсуфицијенције, или до поремећаја срчаног ритма. Неки од главних симптома укључују отежано дисање, општу слабост и умор, периферне едеме. Могу се разликовати три стадијума болести: асимптоматски стадијум, средње тешка и тешка клиничка слика. Узрок DCM-а може бити генетски, повезан са инфекцијом, или условима животне средине. Наследни облик обухвата 30-50% свих случајева болести и наслеђује се аутозомно доминантно. Миокард се шири и стањује, што резултира функционалном митралном или трикуспидном регургитацијом и атријалном дилатацијом.

Главне патолошке карактеристике DCM-а су: проширење све четири срчане шупљине, посебно леве коморе, увећана маса леве коморе, хипертрофични, издужени миоцити са смањеним бројем миофибрила и интерстицијална фиброза. Код већине пацијената, поремећај утиче на обе срчане коморе.

немогућности правилног пуњења комора, крв се враћа у преткомору, а самим тим и у плућа и остатак тела.

Узрок RCM-а је у већини случајева непознат, а може бити последица амилоидозе (нагомилавања абнормалних протеина у срчаном мишићу), хемотерапије, хемохроматозе (таложења гвожђа у срцу) и других системских болести (саркоидоза). Симптоми ове болести су отежано дисање, најпре при напору, а касније и у миру, отицање, лупање и прескакање срца, синкопа, болови у грудима, тромбоемболијске компликације. RCM се дијагностикује ЕКГ-ом, рентгеном срца и плућа, ехокардиографијом, ергометријом, катетеризацијом срца, *СТ* и *MRI* снимањем, или биопсијом срчаног мишића.

Циљ лечења RCM-а је лечење узрока болести, ако је познат, а затим ублажавање симптома уз истовремено смањење повећаног притиска пуњења комора, али без значајног смањења минутног волумена срца. Фармаколошка терапија обично укључује диуретике и нитрате. Уз примену лекова као што су бета-блокатори, амиодарон и дигиталис одржава се синусни ритам, јер поремећаји синусног ритма могу додатно погоршати дијастолно пуњење комора.

Хируршка интервенција може укључити уградњу пејсмејкера, или уградњу механичке валвуле код постојања ендокардитиса. У случају наследне RCM, или RCM непознатог узрока, врши се трансплантација срца након што се утврди да симптоми не реагују на дату терапију.

3.1.4 Аритмогена кардиомиопатија десне коморе

Аритмогена кардиомиопатија десне коморе (ARVC), или аритмогена дисплазија десне коморе је прогресивна болест десне коморе срца. Узрок болести није познат, док су истраживања показала да настаје након миокардитиса, или услед мутације гена (Quarta et al., 2011). Карактерише је замена мишићног ткива срца везивним и масним ткивом. Болест је наследна, а испољава се аритмијама или изненадном смрћу.

Клиничка слика у почетној фази укључује промене на десној комори са, или без поремећаја срчаног ритма. Симптоматске аритмије су удружене са поремећајима структуре и функције десне коморе које доводе до инсуфицијенције десне коморе. У крајњем стадијуму болести долази до инсуфицијенције обе срчане коморе.

ARVC се дијагностикује проценом функције јетре, бубрега, срчаних ензима, ЕКГ-ом, рентгеном срца и плућа, ехокардиографијом, катетеризацијом срца, *СТ* и *MRI* снимањем, или биопсијом срчаног мишића. Лечење се најпре односи на регулисање аритмија фармаколошком терапијом (бета-блокатори, амиодарон, итд). У циљу регулирања аритмија, поједини пацијенти се подвргавају срчаној аблацији, или уградњи *CVD* уређаја, док се у најтежим случајевима врши трансплантација срца (Corrado et al., 2015).

3.2 Дијагностиковање кардиомиопатије

Иницијални елементи за дијагностиковање срчане инсуфицијенције и кардиомиопатије су (Baumgartner et al., 2021):

- историја болести,
- лабораторијска испитивања,
- стандардни 12-канални ехокардиограм (ЕКГ) и ехокардиографија,
- инвазивна коронарна ангиографија или компјутеризована томографска коронарна ангиографија,
- генетско саветовање и тестирање,
- MRI срца / CT срца,
- 24- или 48-часовни ЕКГ мониторинг (Холтер).

Клиничка историја, лабораторијски тестови и имиџинг методе су прва линија испитивања. Ехокардиографија је централна при дијагнози и праћењу кардиомиопатије. Магнетна резонанца срца обезбеђује много детаљније морфолошке информације, као и бољу процену, стога је треба укључити на самом почетку испитивања. Преваленца генетских мутација може да варира према морфолошком фенотипу или скривеном стеченом узроку. Генетске мутације појављују се до 40% код DCM-а, 60% код HCM-а и 15% код кардиомиопатија изазваних хемотерапијом, алкохолних или перипарталних кардиомиопатија (Elliott et al., 2014; Hershberger et al., 2018; Seferović et al., 2019). Преваленца генетских мутација износи преко 10% код нефамилијарних DCM (Seferović et al., 2019). Проланажење генетских мутација код пацијената са кардиомиопатијом омогућује бољу предикцију исхода и прогресије болести, а може допринети и индикацијама за уградњу медицинских помагала и дати информације за генетско саветовање породице.

3.2.1 Електрокардиографија

ЕКГ даје јасан увид у срчани ритам и фреквенцију, поремећаје провођења електричних импулса, хипертрофију зидова леве коморе и стање миокарда. Регистровањем промена електричног потенцијала на нивоу ћелијске мембране срчаног мишића добијају се информације о срчаним ритму и фреквенцијама (аритмије, тахикардија, брадикардија, итд.), тј. о систему електричне проводљивости срца. Такође, региструју се и знаци исхемије, акутни, субакутни инфаркт, оптерећење срца, различити типови кардиомиопатија, итд.

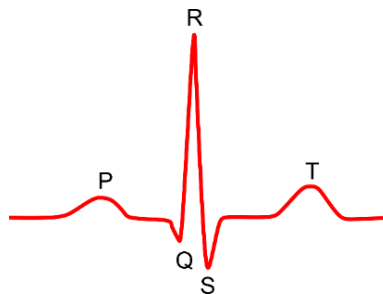
Квалитетна интерпретација ЕКГ снимака је кључна у ЕКГ дијагностици. Не постоје нежељени ефекти и контраиндикације за обављање ЕКГ дијагностике. Таласи на ЕКГ-у првенствено одражавају електричну активност ћелија миокарда, које чине највећи део срца. ЕКГ таласи имају три основне карактеристике:

- трајање мерено у деловима секунде (ms),

- амплитуду мерену у милivolтима (mV), и
- конфигурацију, односно облик и изглед таласа, што је субјективни критеријум.

ЕКГ трака, односно графички папир има вертикалну и хоризонталну расподелу. Хоризонтална расподела односи се на време, док се вертикална расподела односи на напон. Вредности се бележе у малим (јединичним) квадратима (величине 1x1 mm, што одговара вредностима 0,04s x 0,1 mV) и великим блоковима (величине 5x5 mm, што одговара вредностима 0,2s x 0,5 mV).

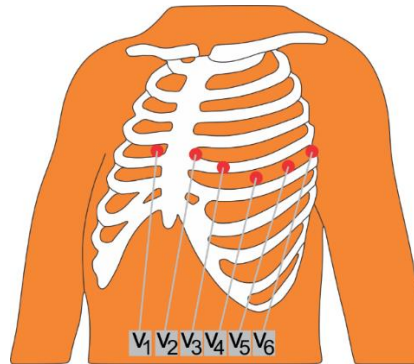
Карактеристични делови ЕКГ сигнала су P, Q, R, S и T таласи (Слика 3.3). QRS комплекс се састоји од Q, R и S таласа. P талас представља електричну активност контракција обе преткоморе (деполаризација преткомора). QRS комплекс представља електрични импулс на путу од АВ чвора кроз Пуркињеова влакна до ћелија миокарда. QRS комплекс представља електричну активност ексцитованих комора (деполаризација комора). Q талас је први силазни део QRS комплекса и често није присутан на ЕКГ-у. Први узлазни талас који прати Q талас је R талас. Узлазни R талас прати силазни S талас. Разлика између Q и S таласа је у томе што испред Q таласа нема узлазног таласа, док испред S таласа постоји узлазни талас. T талас представља реполаризацију комора тако да се оне могу поново стимулирати електричним импулсом. Овај талас може се схватити као „ресетовање“ срчаних ћелија. Један срчани циклус се састоји од P таласа, QRS комплекса и T таласа, који се циклично понављају.



Слика 3.3. P талас, QRS комплекс and T талас.

Детекција импулса се врши захваљујући делу електричних импулса који пропадају од срца, преко околног ткива, до површине тела. На тај начин, електроде које се налазе на кожи пацијента могу детектовати ове електричне импулсе, односно разлику потенцијала. Стандардни савремени ЕКГ има 12 канала (водова) који представљају разлику електричних потенцијала између електрода постављених на тело пацијента. Сваки од ових 12 канала детектује срчане импулсе из специфичног угла. 12-канални ЕКГ има укупно десет електрода, при чему снимање обично траје 10s. Две електроде се постављају на руке пацијента, а две на ноге. Ово чини основу за шест периферних водова у фронталној равни који се састоје из три стандардна биполарна вода (I, II, III – удни водови) и три униполарна вода (aVR, aVL, aVF – проширени удни водови). На грудном кошу (Слика 3.4) поставља се шест електрода које делују као позитивни полови за шест одговарајућих прекордијалних канала у трансверзалној

равни (V1, V2, V3, V4, V5, V6). Као негативни пол узима се Вилсонов централни терминал. Водови V1 и V2 се налазе изнад десне стране срца и називају се десни прекордијални водови, или преградни (септумски) водови. Водови V5 и V6 се налазе изнад леве стране срца и називају се леви (бочни) прекордијални водови. Водови V3 и V4 представљају предње прекордијалне водове и бележе активност предњег зида десне и леве коморе.



Слика 3.4. Положај прекордијалних електрода.

С обзиром да је срце близу грудног коша, свака електрода бележи електричне потенцијале срчаног мишића директно испод електроде. Стога, релативно мале абнормалности у срчаним коморама, посебно на предњем вентрикуларном зиду, могу изазвати промене на прекордијалним каналима (Ebrard et al., 2009).

ЕКГ је абнормалан код већине пацијената са HCM-ом, укључујући пацијенте без, или са појавом благог LVOTO-а. Стандардни 12-канални ЕКГ може бити нормалан (код 6% пацијената у референтним кохортним студијама), док су најчешће абнормалности заправо промене напона у левој хипертрофичној комори, односно промене ST-T таласа и дубоки Q талас, што је узроковано деполаризацијом хипертрофичног интервентрикуларног септума (McLeod et al., 2009). ЕКГ бележи и увећање леве преткоморе (Marian & Braunwald, 2017). Када се ЕКГ тумачи заједно са налазима ехокардиографије и MR-а, карактеристике које би иначе указивале на друга стања (нпр. на исхемију миокарда или инфаркт) могу дати основну дијагнозу и назнаке за дистрибуцију хипертрофије и оштећења миокарда. Из тог разлога, ЕКГ се препоручује при првој посети клиници код свих појединаца код којих се сумња на HCM и треба га поновити кад год долази до промене симптома код пацијената са утврђеном дијагнозом.

Аритмије су чест налаз код пацијената са HCM-ом. Њихово присуство најбоље открива 24-часовни ЕКГ снимак (Холтер). Приликом прегледа ЕКГ налаза, важно је анализирати QT интервал, посебно пре планирања увођења антиаритмичке терапије. Учесталост аритмија утврђених током амбулантног ЕКГ-а повезане су са старосним добом пацијента. Асимптоматска, неодржива вентрикуларна тахикардија са 120-200 откуцаја у минути јавља се код 25% одраслих са HCM-ом (Adabag et al., 2005; Monserrat et al., 2003). Пароксизмалне суправентрикуларне аритмије се јављају током амбулантног ЕКГ-а код 38% пацијената (Adabag et al., 2005). Амбулантни ЕКГ се

препоручује при иницијалном клиничком прегледу и процени ризика од изненадне срчане смрти и можданог удара.

Најчешћа абнормалност ЕКГ сигнала код пацијената са ARVC је инверзија Т таласа у прекордијалним водовима V1-V3. Такође, ЕКГ бележи тзв. ε-талас у 50% случајева ARVC-а, што је последица постексцитационих електричних импулса мале амплитуде. ε-таласи се најчешће јављају на крају QRS комплекса и на почетку ST сегмента, услед одложене активације десне коморе (Corrado et al., 2015).

3.2.2 Ехокардиографија

Ехокардиограм пружа поуздане информације о морфологији миокарда (запремина, геометрија и маса), перикарда, залистака и аорте, као и функцији срца (контрактилност десне и леве коморе, дијастолна функција леве коморе, функција срчаних залистака) (Nagueh et al., 2011). Данас се у клиничкој пракси примењују различите ехокардиографске технике: једнодимензионална (1D, М-режим), дводимензионална (2D) и тродимензионална (3D) ехокардиографија, као и различита доплерска мерења. М-режим је једнодимензионални приказ одговарајућег пресека који је у почецима ехокардиографије био једина метода, а данас служи као допуна 2D-приказу. Различита доплерска мерења укључују колор доплер (енгл. *Color Doppler - CD*), континуирани доплер (енгл. *Continuous Wave Doppler - CWD*), пулсни доплер (енгл. *Pulsed Wave Doppler - PWD*) и ткивни доплер (енгл. *Tissue Doppler Imaging - TDI*). Доплер ехокардиографија мери проток крви у срцу, док ехокардиографија приказује проток крви у срцу и крвним судовима плавом и црвеном бојом како би се одредио правац тока крви. Табела 3.1 обухвата параметре и појмове који се најчешће анализирају при ехокардиографским мерењима (Jurilj & Bozic, 2013), заједно са његовим референтним вредностима. Ова мерења се обично изводе у М-режиму или 2D ехокардиографији. 3D ехокардиографија, спектралне анализе, контрастне ехокардиографске анализе и друге напредне методе не изводе се рутински, а омогућују прецизније анализе и потпунију клиничку информацију.

Ејекциона фракција леве коморе (енгл. *Left Ventricular Ejection Fraction - LVEF*) може се одредити помоћу више метода, при чему је најчешћа и најпоузданија ехокардиографска метода, апикална двоосовинска “метода диска”. Ова метода се може применити када постоји јасно ограничена и видљива ендокардијална граница леве коморе, док се код болесника са слабом (<80%) видљивошћу ендокардијалне границе леве коморе препоручује коришћење контрастног ехокардиографског средства.

Индикативни налаз за HCM је хипертрофија леве коморе са дебљином зида већом од 15 mm у једном или више сегмената леве коморе (Elliott et al., 2014). Ехокардиографија је централна за дијагнозу и праћење HCM-а. Број захваћених сегмената корелира са максималном дебљином зида леве коморе, која је дебља што је више сегмената захваћено. Код већине пацијената, хипертрофија најпре погађа интервентрикуларни септум у базалним сегментима леве коморе, али се често

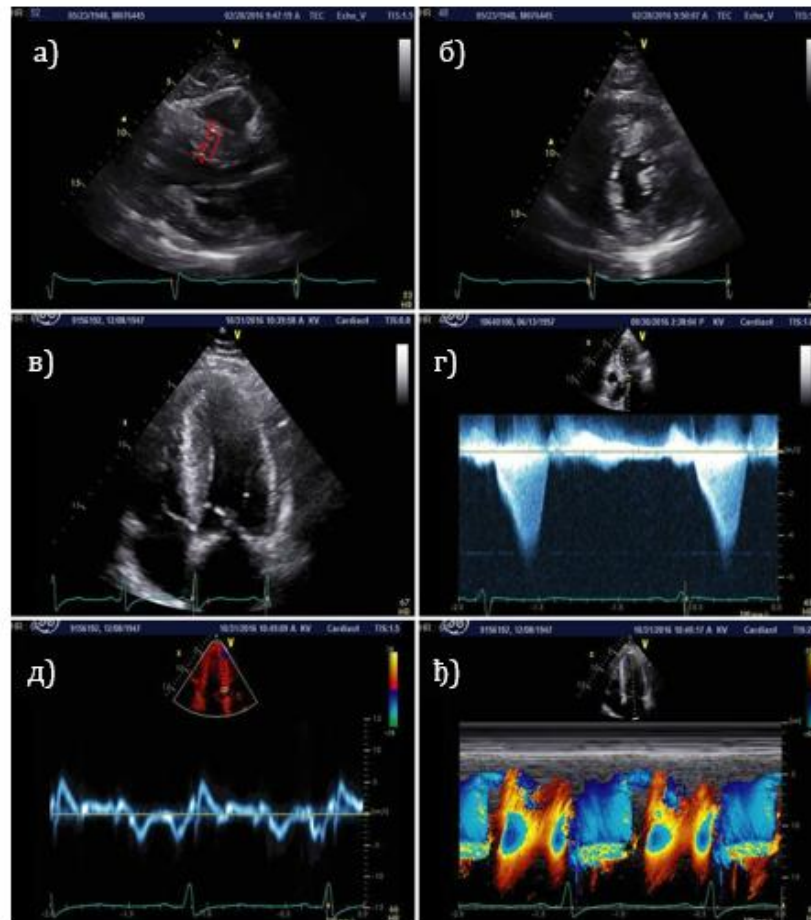
протеже и ка латералном (бочном) зиду, задњем септуму и апексу леве коморе (Losi et al., 2010). С обзиром да се задебљани зидови коморе могу наћи у било ком сегменту срца (укључујући и десну комору), присуство, дистрибуцију и озбиљност хипертрофије треба утврдити применом стандардног протокола за снимање попречног пресека из више пројекција. Тачна процена дебљине зида леве коморе може бити изазовна када је више сегмената хипертрофично, поготово антеролатерални зид и апекс леве коморе. Исправна оријентација дуж ортогоналних равни је од суштинског значаја како би се избегли коси пресеци и проценила дебљина зида. Мерење дебљине зида леве коморе се изводи на крају дијастоле, по могућству у приказима по краткој оси. Стандардни приступ сегментацији и номенклатури миокарда треба следити за све модалитете снимања (Serqueira et al., 2002). Слика 3.5 илуструје ехокардиографске фенотипе HCM-а (Marian & Braunwald, 2017).

На присуство HCM-а сугерише и $LVOTO \geq 30$ mmHg (опструктивна хипертрофија) у мировању или напору и асиметрична хипертрофија (Baumgartner et al., 2021). Уколико је градијент притиска ≥ 50 mmHg, тада LVOTO постаје хемодинамички важан и указује на тежи облик HCM-а (Elliott et al., 2014). Око 70% пацијената са HCM има LVOTO са тешком хипертрофијом базалног септума и систолним померањем предњег листића митралне валвуле (Maron et al., 2006), што доводи до појаве митралне регургитације.

Табела 3.1. Параметри у нормалном ехокардиографском налазу, значење и референтне вредности (Jurilj & Bozic, 2013).

Ознака	Значење (енгл.)	Значење (српс.)	Референтне вредности
LVIDd	<i>Left ventricular internal diameter in diastole</i>	Унутрашњи дијаметар леве коморе у дијастоли	44.3 ± 4.8 mm
LVIDs	<i>Left ventricular internal diameter in systole</i>	Унутрашњи дијаметар леве коморе у систоли	29.9 ± 4.7 mm
IVS	<i>Inter-ventricular septal wall thickness</i>	Дебљина интервентрикуларног септума	8.6 ± 1.6 mm
LVPW	<i>Left ventricular posterior wall thickness in diastole</i>	Дебљина задњег зида леве коморе у дијастоли	8.8 ± 1.5 mm
LVEF	<i>Left ventricular ejection fraction</i>	Ејекциона фракција леве коморе	62 +/- 8%
LA (PLAX)	<i>Left atrial diameter in parasternal long axis view</i>	Антеро-постериорни дијаметар леве преткоморе у дугој парастерналној оси	< 4,1 cm
RVd	<i>Right ventricular diameter</i>	Дијаметар десне коморе	1,9 – 2,8 cm
SS	<i>Systolic separation</i>	Раздвајање аортних кусписа у систоли	1,5 – 2,6 cm
VCI	<i>Vena cava inferior</i>	Доња шупља вена	1,1 – 2,3 cm
AVA	<i>Aortic valve area</i>	Површина отвора аортног залиска	2,5 – 5,0 cm ²
MVA	<i>Mitral valve area</i>	Површина отвора митралног залиска	> 2,0 cm ²

Ипак, све квантитативне процене имају ограничења. Конкретно, оне комбинују бројна мерења, врло су осетљиве на грешке у мерењима и веома зависе од оператора; тако да њихово коришћење захтева искуство и интеграцију бројних параметара пре него ослањање на један параметар. Стога, када се процењује облик и тежина кардиомиопатије, потребно је проверити слагање различитих ехокардиографских мерења, као и анатомију и механизме датих болести. Такође, потребно је проверити њихово слагање са осталим клиничким налазима.



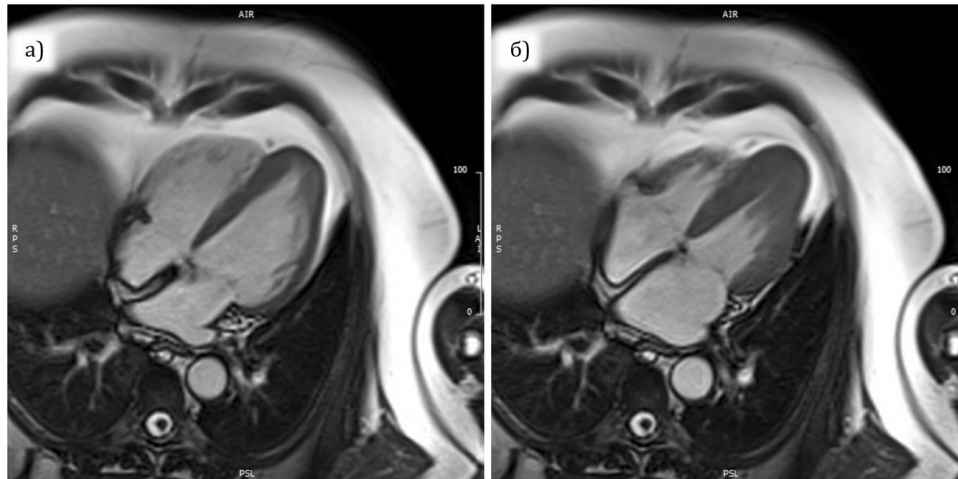
Слика 3.5. Ехокардиографски фенотипи НСМ-а, модификовано из (Marjan & Braunwald, 2017). а) Парастернални пресек срчаних комора који приказује хипертрофију септума; б) парастернални пресек који приказује концентричну хипертрофију срца; в) систолно померање предњег митралниог листића, доприносећи LVOTO-у; г) брзине у тренутку LVOTO-а, приказујући градијент ≈ 100 mmHg; д) ткивни доплер, приказ смањене брзине померања интервентрикуларног септума; њ) колор доплер, М-режим снимања леве коморе који показује брзину протока у левој комори током срчаног циклуса, а користи се, заједно са другим индексима, за процену дијастолне функције.

Ехокардиографија је златни стандард у дијагностици придружених болести кардиомиопатије и пружању информација о стању срчаних ушћа. Доплер-ехокардиографијом оцењује се тежина аортне стенозе, одређивањем трансвалвуларне максималне брзине протока (*V_{max}*) кроз аортно ушће, средњег трансвалвуларног градијента и површине валвуларног отвора. Постоји могућност и анализе више параметара, као што је морфологија залистака и степена склеротичних промена, дијаметар излазног тракта леве коморе, димензије леве коморе и леве преткоморе, процена систолне и дијастолне функције леве коморе, као и величине и функције десног срца. С обзиром на споменуте параметре, аортна стеноза као једна од често придружених болести кардиомиопатије, класификује се као блага, умерена и тешка (видети поглавље 3.4.1).

3.2.3 Магнетна резонанца

Магнетна резонанца (енгл. *Magnetic Resonance Imaging - MRI*) у данашње време заузима важно место у дијагностичкој обради и праћењу пацијената са конгениталним болестима срца. MR омогућава прецизно приказивање структуре и функције срца, односно одређивање масе миокарда, волумена и регионалног контрактилитета зидова комора. У задњих десет година, захваљујући знатном броју техничких и програмских иновација, скраћивању трајања прегледа, побољшању квалитета слике и све већој доступности уређаја, MRI постаје незаобилазна помоћ при доношењу одлука о наставку и стратегијама лечења појединих болесника. Бројне предности ове методе су развој нових сликовно-функцијских секвенци, квалитетне просторне, односно временске резолуције, доступност анализе ткивних карактеристика, ангиографије и протока крви, могућност неограниченог избора пројекција, пресека, 3D реконструкција анатомских структура, неинвазивна претрага и сликање без примене јонизујућег зрачења. MRI је техника снимања са одличном просторном резолуцијом која пружа прецизна мерења максималне дебљине зида срчаних комора и користи се при дијагностиковању различитих типова кардиомиопатија. Слика 3.6 представља MRI снимак апикалне хипертрофије (Makavos et al., 2019).

MRI се препоручује као алтернатива ехокардиографији у случајевима када обе методе имају исти дијагностички циљ, а код којих је ехокардиографија, из техничких разлога, непоуздана и код оних са инфламаторним и инфилтративним болестима срца. Примењује се такође и код болесника са болестима перикарда, туморима срца, кардиомиопатијама и код комплексних конгениталних срчаних мана. Ова техника је скупа, често није доступна и не може се применити код болесника са металним имплантатима и уграђеним апаратима. MRI је контраиндикована код болесника са клаустрофобијом, срчаним аритмијама и сниженом гломеруларном филтрацијом (Kilner et al., 2010).



Слика 3.6. MRI снимак са HCM-ом апекса срца. а) Енд-дијастолни четворокоморни приказ који указује на апикалну хипертрофију. б) Енд-систолни четворокоморни приказ који указује на задебљање леве коморе и апикално померање папиларних мишића (Makavos et al., 2019).

3.2.4 Компјутеризована томографија

Компјутеризована томографија (енгл. *Computed Tomography – CT*) је неинвазивна метода снимања код које се на темељу различите апсорпције рендгенских зрака добија сегментни (слојевни) приказ ткива и органа. Уз брзину снимања, главна предност *CT* прегледа је добра просторна резолуција која омогућује приказ ситних морфолошких структура, као и накнадно реформирање слике са мултипланарним и 3D приказом кардиоваскуларног система, који олакшава планирање интервенцијских и кардиохируршких захвата. Такође, доступност *CT* уређаја много је већа од доступности *MRI* уређаја. *CT* се може користити за снимање свих делова тела, али с обзиром на примену јонизујућег зрачења, као и ограничен увид у функцију вентрикула и валвула, *CT* има мању улогу у евалуацији болесника с конгениталним срчаним манама него *MRI*. За приказ срца и великих крвних судова потребна је примена интравенског јодног контрастног средства које се најчешће аплицира путем аутоматског инјектора. Таква техника снимања зове се *CT* ангиографија. *CT* високе резолуције са контрастом омогућава прецизно мерење дебљине зидова, запремина, маса срчаних шупљина, као и ејекциону фракцију леве коморе. *CT* омогућава истовремено снимање коронарних артерија и комора и може се користити за вођење катетера у аблацији суправентрикуларне аритмије.

Иако *CT* снимање омогућава тачну процену функције леве и десне срчане коморе, *CT* прегледи се у већини случајева не обављају посебно у ту сврху. Други дијагностички тестови без излагања зрачењу или потребе за инјекцијом контраста (тј. ехокардиографија) су методе које имају предност. *CT* преглед треба размотрити код пацијената са неадекватним ехокардиографским снимањем и контраиндикацијама за *MR* (Schroeder et al., 2008).

3.3 Фармаколошко и хируршко лечење

Лечење кардиомиопатије применом постојећих врста терапија може само делимично да побољша исходе, стога је и даље неопходно увођење нових облика лечења који би могли бити ефикаснији у лечењу ове врсте болести. Међу лековима који смањују предоптерећење и утичу на однос притисак-запремина унутар срца су: АСЕ инхибитори, блокатори ангиотензинских рецептора, нитрати, диуретици, блокатори Ca^{2+} канала, итд (Sheth et al., 2015). Различити типови кардиомиопатија захтевају употребу различитих лекова и метода лечења. На основу тога, лекови се могу поделити у три групе према њиховим главним дејствима, и то на:

- лекове који модулирају калцијумове (Ca^{2+}) транзијенте,
- лекове који мењају кинетичке параметре контрактилних протеина и
- лекове који утичу на макроскопске параметре.

С обзиром да су HCM и DCM најчесталији типови кардиомиопатија, анализирани су групе лекова које се користе за њихово лечење (Табела 3.2). Лекови који утичу на промене кинетичких параметара могу да повећају или смање контрактилност срчаног мишића са повољним дејством на систолну и дијастолну функцију код пацијената са HCM-ом и DCM-ом, што је такође потврђено експерименталним и компјутерским методама (Mijailovich et al., 2022).

Табела 3.2. Дејство различитих група лекова на HCM и DCM.

Лекови који модулирају Ca^{2+} транзијенте	Лекови који мењају кинетичке параметре контрактилних протеина	Лекови који утичу на макроскопске параметре
<p>а) HCM – Дизопирамид, редукује контрактилност срчаног мишића (Corrini et al., 2019).</p> <p>б) DCM – Дигоксин, повећава контрактилност срчаног мишића, ударни волумен и крвни притисак (J. Morgan, 1985; Patocka et al., 2020).</p>	<p>а) HCM – Мавакамтен, побољшава LVOTO, повољно утиче на ексцитацију и контракцију кардиомиоцита, смањује напетост мишића (Green et al., 2016; Ma et al., 2021; Olivotto et al., 2020).</p> <p>б) DCM – дАТП, побољшава везивање миозина за актин, повећава контрактилност срчаног мишића и систолни притисак (Kolwicz et al., 2019; Moussavi-Harami et al., 2015; Regnier et al., 2004; Regnier & Homsher, 1998).</p>	<p>а) HCM – Entresto®, повољно утиче на еластичност и крутост зидова крвних судова и срчаних комора и може смањити отпор на проток крви (McMurray et al., 2014; Romano et al., 2019).</p>

Дизопирамид је антиаритмички лек који се користи у лечењу од 1977. године (Levites & Anderson, 1979). Показало се да продужава време убрзања крви и смањује убрзање LVEF-а. Дизопирамид утиче на ниво Ca^{2+} транзијената (Coppini et al., 2019) редукујући контрактилност срчаног мишића. Кардиоактивни гликозиди као што је дигоксин важни су при лечењу конгестивне срчане инсуфицијенције више од 200 година. Дигоксин повећава силу трзања мишића повећањем амплитуде Ca^{2+} транзијената (Bers, 2002), а повећава и интрацелуларне Ca^{2+} транзијенте (супротно од дизопирамида) (Morgan, 1985; Morgan et al., 1984). На основу недавно спроведених истраживања, показано је да дигоксин повећава контрактилност срчаног мишића, ударни волумен и крвни притисак (Patocka et al., 2020).

Утицај мавакамтена на електрофизиологију кардиомиоцита и Ca^{2+} се још увек истражује, међутим, експерименталним истраживањима на мишевима са HCM-ом утврђено је лек може преокренути неповољно ремоделовање ексцитације и контракције кардиомиоцита (Green et al., 2016). Такође, у трећој фази рандомизоване, душло следе, плацебо-контролисане клиничке студије - EXPLORER-HCM (*Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM)*, 2021), лечење мавакамтеном побољшало је капацитет вежбања, LVOTO, NYHA функционалну класификацију¹ срчане инсуфицијенције, као и опште здравствено стање пацијената са HCM-ом. Резултати студије пружају могућност спровођења терапије, специфичне за наследну кардиомиопатију (Olivotto et al., 2020). Мавакамтен је већ успешно коришћен у клиничким испитивањима за лечење HCM-а и усвојен је од стране америчке Управе за храну и лекове (енгл. *Food and Drug Administration -FDA*) (Heart Failure Society of America (HFSA), 2022). Негативно инотропно дејство мавакамтена је повезано са померањем одвојених глава миозина ка њиховом аутоинхибираном супер-релаксираном стању. Утицај мавакамтена на електрофизиологију кардиомиоцита и Ca^{2+} се још увек истражује, али је очигледно да лек може да преокрене неповољно ремоделовање ексцитације и контракције кардиомиоцита, што је уочено код HCM мишева (Green et al., 2016).

2-деокси аденозин трифосфат (дАТП) се показао као молекула са великим потенцијалом при лечењу DCM-а у експерименту који је укључивао испитивање DCM-а код паса, где је терапија повећаном дозом дАТП-а показала добре резултате (Yuanhua Cheng et al., 2016; Powers et al., 2019). Такође, доказано је да дАТП побољшава везивање миозина за актин (Regnier et al., 1998, 2004), односно повећава контрактилност срчаног ткива код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом (Moussavi-Narami et al., 2015), затим систолни притисак, а може обновити и функцију срчане пумпе (Kolwicz et al., 2019).

Студије које су укључивале испитивање ентресто лека показале су да смањује максималну брзину регургитације трикуспидне срчане валвуле, као и да повољно утиче на ремоделирање зидова срчаних комора и еластичност крвних судова

¹ Тежина срчане инсуфицијенције процењује се на основу класификације Њујоршког кардиолошког друштва – тзв. NYHA (енгл. *New York Heart Association*) класификација.

(McMurray et al., 2014; Romano et al., 2019). У недавној студији (Romano et al., 2019) показано је да ентресто смањује максималну брзину код трикуспидне регургитације, доприноси ремоделирању зидова срчаних комора и промени еластичности крвних судова, што доводи до смањења отпора на проток крви.

Када је реч о оперативном лечењу, један од најчешће коришћених хируршких третмана за патолошки релевантне HCM пацијенте је септална миектомија, односно ресекција дела интервентрикуларног септума, како би се уклонио, или смањиo LVOTO (Elliott et al., 2014). Стога је идентификација локације и проширења септалног региона одговорног за LVOTO од велике важности приликом процене и планирања хируршке процедуре. Такође, оперативно лечење HCM-а укључује и третмане као што су септална аблација, уградња пејсмејкера, као и уградња ICD уређаја. ICD уређаји се користе и код ARVC како би се смањио ризик од изненадне срчане смрти (Corrado et al., 2015). Оперативно лечење DCM-а, такође, укључује имплантацију уређаја који коригују поремећаје срчаног ритма (бивентрикуларни пејсмејкери и ICD уређаји) као и LVAD уређаје. У случају, HCM-а, хируршка интервенција може укључити постављање пејсмејкера, или постављање механичке валвуле код постојања ендокардитиса.

3.4 Коморбидитети кардиомиопатије са посебним освртом на валвуларне болести срца

Иако су валвуларне болести срца (енгл. *Valvular Heart Diseases - VHDs*) мање заступљене у индустријализованим земљама него коронарна артеријска болест, срчана инсуфицијенција и хипертензија, препоруке за дијагностиковање и лечење су потребне и у овој области услед учесталости валвуларних болести, као и пратећих интервенција. Одлучивање за интервенцију је сложено, јер се често валвуларне болести срца откривају у старијем животном добу пацијената и, као последица тога, постоји већа учесталост коморбидитета, што доприноси повећаном ризику од интервенција (Iung et al., 2003). Још један важан аспект савремених валвуларних болести срца је све већи број претходно оперисаних пацијената који се јављају са даљим компликацијама (Iung et al., 2003). У поређењу са другим срчаним болестима, постоји ограничен број истраживања у области валвуларних болести срца, док су рандомизована клиничка истраживања нарочито ретка. Према препорукама за дијагностиковање и лечење валвуларних болести срца Европског кардиолошког друштва (енгл. *European Society of Cardiology - ESC*), најучесталије валвуларне болести срца су:

- аортна регургитација,
- аортна стеноза,
- митрална регургитација,
- митрална стеноза,
- трикуспидна регургитација,
- трикуспидна стеноза,
- комбиноване и болести више залистака.

3.4.1 Валвуларна аортна стеноза

Аортна стеноза представља прогресивно сужење отвора аортног залиска које узрокује повећан отпор протоку крви из леве коморе у системску циркулацију (Dweck et al., 2012). При појави аортне стенозе, срце одржава проток крви уз повећање притиска што узрокује патофизиолошке процесе који доводе до клиничких последица. Приком клиничке процене аортне стенозе, најпре се процењује стање аортног залиска, међутим, напредовање болести неповољно утиче на функцију коронарних артерија, као и на геометрију и морфологију леве коморе срца. Из тог разлога, аортна стеноза се посматра као системска болест (Lancellotti et al., 2010; Pibarot & Dumesnil, 2012). Као одговор на повећани притисак, често се развија хипертрофија леве коморе како би се одржао напон у зиду и срчана функција (Rader et al., 2015; Shah et al., 2014). Хипертрофија леве срчане коморе повезана је са фиброзом миокарда, што доводи до срчане инсуфицијенције и нежељених кардиоваскуларних исхода (Dweck et al., 2012). Пацијенти који болују од аортне стенозе могу бити годинама асимптоматски. Прогресија стенозе зависи од иницијалне стенозе, калцификације, животног доба и атеросклерозе. Код асимптоматских пацијената са умереном до тешком аортом стенозом, мерења која интегришу вентрикуларне, васкуларне и валвуларне компоненте болести побољшавају стратификацију пацијената у ниско- и високо-ризичне групе, као и стратификацију ризика од напредовања (прогреса) болести (Lancellotti et al., 2010). Стога, постоји значајан интерес за идентификацију биомеханичких параметара који представљају додатни фактор ризика за прогрес аортне стенозе и срчане хипертрофије, а који би могли да идентификују асимптоматске пацијенте који би имали користи од ране замене залистака.

Прецизна процена тежине аортне стенозе је кључна за праћење здравственог стања пацијента и стратификацију ризика од прогреса болести. Ехокардиографија је главна дијагностичка метода за процену степена аортне стенозе и калцификације залистака, функције леве коморе срца и дебљине зида, откривање болести других срчаних залистака, или патологије аорте и пружање прогностичких информација. При процени аортне стенозе, она се ослања на три главна параметра као што су:

- брзина крви која пролази кроз валвулу,
- средњи градијент притиска,
- површина отвора аортног залиска.

Поред наведених параметара, површина отвора аортног залиска се процењује самостално, као и индексирана на телесну површину. У зависности од вредности параметара, може се проценити блага, умерена и тешка аортна стеноза (Табела 3.3, према препорукама Европског кардиолошког друштва), (Messika-Zeitoun & Lloyd, 2018; Vahanian et al., 2012). Вредности средњег градијента притисака над аортном валвулом се по препорукама Европског кардиолошког друштва процењује различито од препорука Америчке асоцијације за срце (енгл. *American Heart Association - АНА*), што је наведено у табели испод.

Табела 3.3. Процена тежине аортне стенозе (Messika-Zeitoun & Lloyd, 2018; Vahanian et al., 2012).

Параметар	Здрава аортна валвула	Блага аортна стеноза	Умерена аортна стеноза	Тешка аортна стеноза
Брзина крви која пролази кроз валвулу [m/s]	< 2,5	2,5 – 3,0	3,0 – 4,0	> 4,0
Средњи градијент притиска над аортном валвулом [mmHg]	< 5	< 30 (20 према АНА)	30 – 50 (20 – 40 према АНА)	> 50 (40 према АНА)
Површина отвора аортне валвуле [cm ²]	2 – 4,5	1,5 – 2	1,0 – 1,5	< 1,0
Индексирана површина аортне валвуле [cm ² /m ²]		> 0,85	0,6 – 0,85	< 0,6

4 ПРЕГЛЕД ДОСАДАШЊИХ ИСТРАЖИВАЊА

Са развојем биоинжењеринга, као и рачунарских перформанси и капацитета, уведени су различити нумерички модели за испитивање деформација срчаног зида. Већина модела користи функције потенцијала (Guccione et al., 1995; Holzapfel & Ogden, 2009) у аналитичком облику и материјалне карактеристике прилагођене функцијама енергије деформације (Guccione et al., 1991; Yin et al., 1987). Аутори користе тоталну Лагранжову формулацију са Холзапфел-Огденовим (енгл. *Holzapfel-Ogden*) материјалним моделом срчаног ткива (Holzapfel & Ogden, 2009; Santiago et al., 2018). Алтернативни приступ, у којем се експериментално мерене конститутивне криве (Sommer et al., 2015) имплементирају у компјутерски модел показао се као веома ефикасан (Кojić et al., 2021, 2023).

Разумевање активности срчаног мишића код хипертрофичне и дилатативне кардиомиопатије је значајно побољшано континуираним развојем и интеграцијом различитих компјутерских метода и модела (Mijailovich, Prodanovic, Poggese, Powers, et al., 2021). Надаље, идеја о методологији интегративног моделирања спајањем неколико просторних и временских скала компјутерских алата представљена је у студији Продановића и сар. (Prodanovic et al., 2021) и може помоћи у идентификацији симптома и исхода болести код пацијената са вишеструким генетским поремећајима. Како би се што веродостојније симулирао рад здравог, или оболелог срца, морају се интегрисати феномени на више нивоа - молекуларном, ћелијском, ткивном и на нивоу органа. Међутим, симулације рада срчаног мишића на нивоу целог органа (Stojanovic et al., 2020), чак и примењујући једноставније моделе (Mijailovich et al., 1996), захтевају примену рачунарства високих перформанси (енгл. *High-Performance Computing - HPC*) и значајну рачунарску меморију (Ivanović et al., 2016).

Од посебног интереса је компјутерска симулација флуид-солид интеракције (ФСИ, енгл. *Fluid-solid interaction - FSI*), при којој се углавном користи слабо или јако спрезање (Landajuela et al., 2017), као и мешовита Лагранж-Ојлерова (енгл. *Arbitrary Lagrangian Eulerian -ALE*) формулација (Donea et al., 2017). Електрични сигнали утичу на промену Ca^{2+} концентрације унутар мишићних ћелија срчаног ткива, што доводи до контракција зидова. У поједностављеним моделима, Ca^{2+} концентрација је дата као улазна функција. Овакви модели налазе примену код срчаних патологија повезаних са дијастолним пуњењем (de Vecchi et al., 2013). Комплексни компјутерски модели срца укључују спрегнути флуид-солид-електро-механички модел (Santiago et al., 2018). Уколико се електрична деполаризација не узима у обзир, ФСИ модели се користе за описивање фазе дијастоле (Cheng et al., 2005; Domenichini et al., 2005; H. Gao et al., 2014; Kovács et al., 2001), док се улазна функција Ca^{2+} концентрације користи за генерисање активног напона током систоле (Chen et al., 2016; Nordsletten et al., 2011).

ФСИ компјутерске симулације на нивоу целог срца током читавог срчаног циклуса захтевају употребу великог броја коначних елемената (енгл. *Finite Element - FE*) због сложене геометрије срца. Наиме, прецизно рачунање карактеристика мишића за специфично стање пацијента, као што су крутост мишића (енгл. *Muscle stiffness*) и активни напон мишића (енгл. *Active tension*), захтева решавање парцијалних

диференцијалних једначина (Hill, 1976; Huxley, 1957), или примену Монте Карло приступа (Chase et al., 2004; Hill, 1976; Huxley, 1957). Рачунарство високих перформанси пружа могућност симулације модела срца на више скала, у којем је понашање сваке ћелије контролисано молекуларном механиком, док је модел на нивоу целог срца контролисан структуром ткива и применом методе коначних елемената. На овај начин се симулације срца могу применити, поред научних, и у клиничке сврхе.

Када је реч о клиничкој апликацији рачунарских модела, Сигуира и сар. (Sugiura et al., 2022) су користили УТ модел срца за терапију ресинхронизације срца и хирургију урођених срчаних обољења. Такође, недавно развијена SILICOFCM компјутерска платформа (*SILICOFCM H2020 Project: In Silico Trials for Drug Tracing the Effects of Sarcomeric Protein Mutations Leading to Familial Cardiomyopathy*, 2022) за главни циљ има спровођење *in silico* клиничких студија како би се предвидео ризик од кардиомиопатије и других облика срчаних болести код пацијената (Filipovic, Saveljic, et al., 2022; Filipovic, Sustersic, et al., 2022). Платформа интегрише анонимизоване податке пацијената и омогућује тестирање и оптимизацију медицинских третмана како би се у максималној мери постигао позитиван терапеутски исход. Интегрисани подаци који обухватају биолошке, генетске и клиничке податке у облику медицинских слика (ултразвук, магнетна резонанца, компјутеризована томографија) и историје болести обрађени су применом различитих методологија као што је биоинформатика, машинско учење, анализа података, моделирање на више скала, метода коначних елемената (МКЕ).

МКЕ може бити примењена самостално, или интегрисана са различитим методама за моделирање комплексних биолошких ткива. У недавној студији (Barnoon & Ashkiyan, 2020), МКЕ је успешно примењена за симулацију третмана тумора јетре, комбинујући магнетна поља и контролу топлоте. Лечење рака јетре уништавањем оштећеног ткива јетре помоћу специјално дизајниране хируршке игле такође је моделирано применом процеса локалног дејства топлоте (Barnoon & Bakhshandehfard, 2021). Метод *Runge Kutta* и метод коначних разлика интегрисани су у хибридни модел за анализу третмана туморских или ћелија рака хипертермијом (Chaudhary et al., 2022), као и за нумеричку анализу термичког одговора вишеслојног модела коже при процесима загревања и хлађења (Chaudhary & Singh, 2022). Предност ових рачунарских метода је њихова широка примена у моделирању ткива, од микро до макро нивоа.

На микро нивоу срчаног ткива, микромеханички модели засновани на регулаторним и контрактилним протеинима у саркомерама анализирају генерисање силе у ткиву срчаног мишића. Они укључују односе сила-калцијум, сила-дужина и сила-брзина у стабилном стању, као и продужење трзаја мишића и повећање максималне силе у зависности од дужине филамената (Regazzoni et al., 2020).

Такође, компјутерски потпомогнут дизајн лекова добро је познат приступ у стратегији производње лекова (Macalino et al., 2015), јер може значајно да смањи време и трошкове при истраживању и развоју нових лекова (Selvaraj et al., 2022). При испитивању лекова фармакофорно моделирање, виртуелни скрининг, молекуларни докинг и динамичке симулације постају веома популарне *in silico* технике (Oro et al.,

2021). У недавној студији, компјутерским симулацијама, заснованим на МКЕ и ФСИ приступу, испитивано је дејство специфичних лекова на модел леве срчане коморе код хипертрофичне и дилатативне кардиомиопатије (Tomasevic et al., 2023). Узете су у обзир две групе лекова. Прва група лекова модулира Ca^{2+} транзијенте (дизопирамид и дигоксин), док друга група утиче на кинетику контрактилних протеина (мавакамтен, дАТП). Квантитавно је испитано дејство лекова на промене притисака и запремина у моделима леве срчане коморе код хипертрофичне и дилатативне кардиомиопатије. Поређени су резултати расподеле притисака, померања и брзина, као и промене притисака и запремина код почетног стања (без примењених лекова) и са ефектима примене одговарајућих лекова. Такође, резултати симулације прогреса хипертрофичне кардиомиопатије поређени су са клиничким опсервацијама.

Када је реч о придруженим болестима кардиомиопатије, као и конгениталним болестима срца које утичу на његову нормалну функцију, иако су интезивно испитиване претходних година, многа питања везана за механизме настанка и развоја ових болести и даље су отворена. Анализе валвулопатија и аортопатија применом различитих компјутерских метода представљају битан сегмент у разумевању њихових узрочно-последичних веза са кардиомиопатијом и одређивању карактеристичних биомеханичких параметара који се не могу одредити *in vivo* експериментима. Проучавање аортне валвуле привлачи велику пажњу различитих научних заједница са аспекта биологије, фармације, медицине или инжењеринга. Структурна МКЕ анализа користи се последњих година у динамичкој анализи аортних валвула како би се израчунала расподела напона у отвореним залисцима, а затим одредила подручја абнормално високих концентрација напона, као и њихова корелација са степеном стенозе, зонама калцификације, и сл, као и могућим механичким отказом (Djorovic, 2022; Tomasevic et al., 2021). Такође, спроведене су различите динамичке МКЕ анализе како би се симулирало сложено кретање залистака (кусписа) током срчаног циклуса и идентификовале зоне повећане концентрације напона у валвуларној структури (Conti et al., 2010; Ezzat et al., 2022; Gnyaneshwar et al., 2002; Tomasevic et al., 2021), као и анализа различитих степена аортне стенозе (Ghasemi Pour et al., 2022; Loureiro-Ga et al., 2020). Рачунска динамика флуида примењује се како би се анализирано струјање крви код аортне стенозе и повезаност тангенцијалног напона са ремоделирањем аорте и леве срчане коморе (Hatoum & Dasi, 2018; von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2016).

5 ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ИСТРАЖИВАЊА КАРДИОМИОПАТИЈЕ

У циљу развоја и валидације метода за компјутерску анализу биомеханике и електрофизиологије срца и кардиомиопатије, као и дејства лекова на срчану функцију, спроведена су различита експериментална истраживања и клиничка студија. Експериментална истраживања обухватала су хумане и анималне узорке срчаног ткива, где су испитивани различити параметри, као што су Ca^{2+} концентрације и транзијенти, силе и напони. Резултати експерименталних истраживања коришћени су као улазни подаци за симулацију контракције миокарда и симулацију дејства различитих лекова, али и за валидацију развијених компјутерских метода. Клиничка студија имала је за циљ прикупљање података о пацијентима (демографски, клинички, генетски, имиџинг подаци) како би се развиле и валидирале методе за стратификацију ризика од прогреса кардиомиопатије, креирала база виртуелних пацијената и извршила валидација компјутерских симулација срчаних функција.

5.1 Клиничка студија и испитивање кардиомиопатије

Спроведена клиничка студија обухватала је пацијенте са HCM-ом из пет европских клиничких центара. Дијагноза HCM-а је утврђена према смерницама Европског кардиолошког друштва, према којима је HCM присутна уколико је дебљина зида миокарда ≥ 15 mm у једном или више сегмената леве коморе (или ≥ 13 mm код особа са позитивном породичном историјом HCM-а), уз абнормално пуњење коморе (Elliott et al., 2014), у одсуству било које друге срчане или системске болести која би могла да изазове хипертрофију леве коморе, као што су болести срчаних залистака, или артеријска хипертензија.

Циљеви клиничке студије су: i) праћење промене структуре и функције срца током напредовања болести у периоду од 12 месеци од утврђивања HCM-а (ретроспективна клиничка студија); ii) анализа фармаколошке терапије за срчану инсуфицијенцију (лек ентресто- сакурбитил/валзартан); и iii) идентификација клиничких, физиолошких и генетских параметара повезаних са срчаним аритмијама и изненадном срчаном смрћу. Претпостављено је да ће пацијенти са различитим генетским профилем и клиничким фенотипом имати другачију прогресију болести и одговор на терапију, а самим тим и различите потребе за персонализованим приступом лечења.

Проспективна клиничка студија обухватала је три рандомизоване групе пацијената, и то: i) контролну групу пацијената под оптималном стандардном терапијом; ii) групу пацијената под фармаколошком терапијом (лек ентресто - сакубитрил/валсартан); и iii) групу пацијената који су променили животни стил (физичка активност и додатак исхрани у облику неорганских нитрата). Главна претпоставка у оквиру проспективне клиничке студије била је да ће четворомесечна

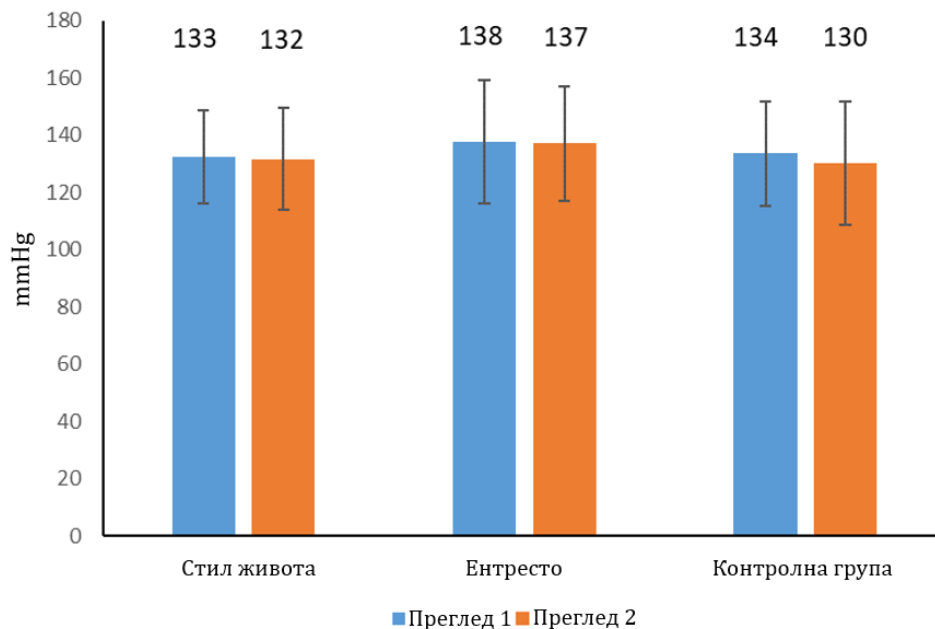
фармаколошка терапија (ентресто - сакубитрил/валсартан), или промена стила живота значајно побољшати толеранцију на вежбање (тј. максималну потрошњу кисеоника) код пацијената са неопструктивном НСМ, у поређењу са оптималном стандардном терапијом (контролна група).

Клиничка студија је регистрована и спроведена поштујући клинички протокол, етичке аспекте, критеријуме инклузије пацијената и анонимизацију прикупљених података о пацијентима. Прикупљени подаци обухватали су: демографске податке, медицинску историју пацијената, ЕКГ, лабораторијске анализе, ехокардиографију, MRI и генетска испитивања. Клинички параметри праћени су и анализирани од стране медицинских експерата током трајања клиничке студије. У наставку су дати неки од главних клиничких параметара релевантних за дато истраживање и докторску дисертацију. Резултати спроведене клиничке студије обухватају пет клиничких центара и приказани су за три групе пацијената под различитим терапијама (животни стил, примена ентресто лека, контролна група) при првом прегледу (преглед 1) и последњем прегледу (преглед 2).

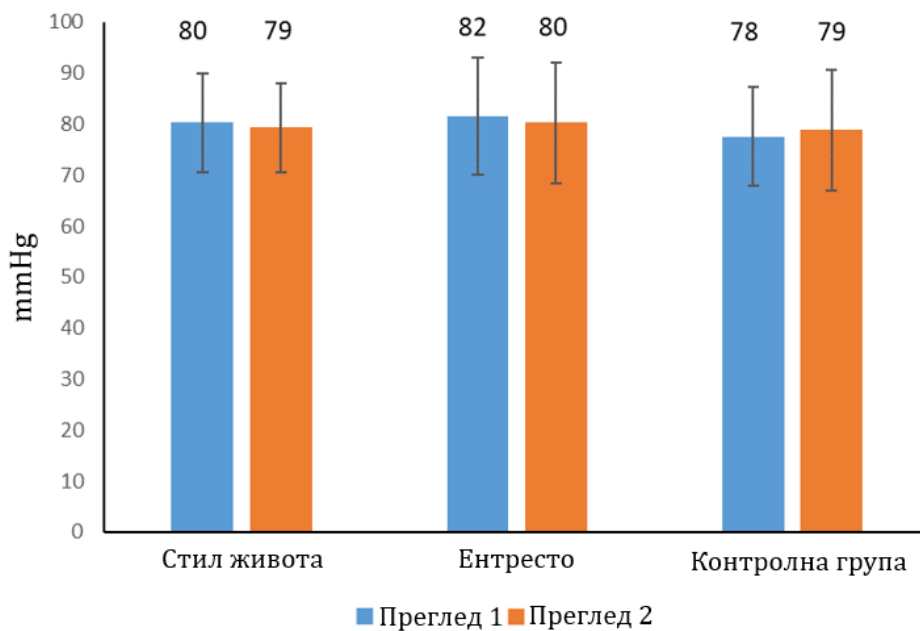
Слика 5.1 и Слика 5.2 представљају расподелу систолног и дијастолног притиска, респективно, за три групе пацијената под различитим терапијама. Средњи систолни притисак износи $135 (\pm 19)$ mmHg при првом прегледу и $134 (\pm 20)$ mmHg при последњем прегледу. Средњи дијастолни притисак износи $80 (\pm 11)$ mmHg при првом прегледу и $80 (\pm 11)$ mmHg при последњем прегледу.

Слика 5.3 представља абнормалности појединих таласа ЕКГ-а за три групе пацијената под различитим терапијама. Издвојене су абнормалности Q-таласа, ST-таласа и T-таласа.

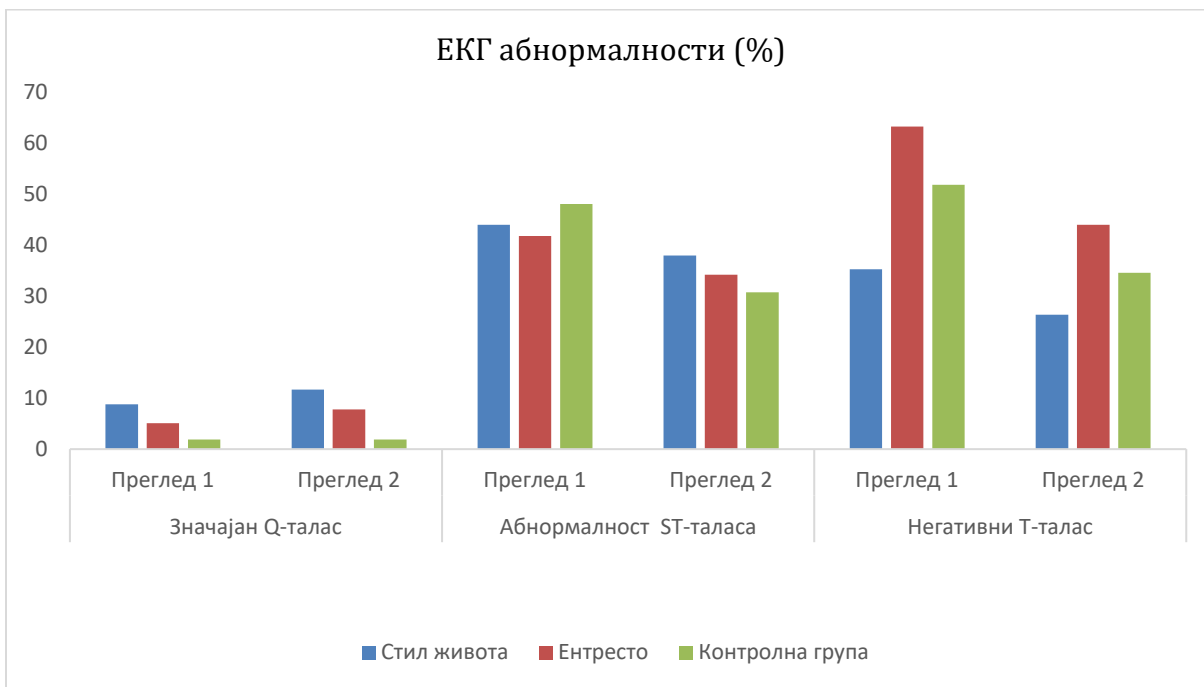
Слика 5.4 представља просечне вредности димензија и запремина леве срчане преткоморе и коморе за три групе пацијената под различитим терапијама. Параметри укључују антеро-постериорни дијаметар леве преткоморе (енгл. Left Atrium - LA), запремину леве преткоморе у систоли (енгл. *Left Atrial Volume in Systole* - LAVs), дијаметар интервентрикуларног септума (енгл. *Interventricular Septal Diameter* - IVSD), дебљину задњег зида леве коморе у дијастоли (енгл. *Posterior Wall Thickness at End-Diastole* - PLWD), дијаметар унутрашњег зида леве коморе у систоли (LVIDs) и дијастоли (LVIDd) и енд-дијастолни волумен (EDV, односно према номенклатури клиничке студије - EDV_{LV}).



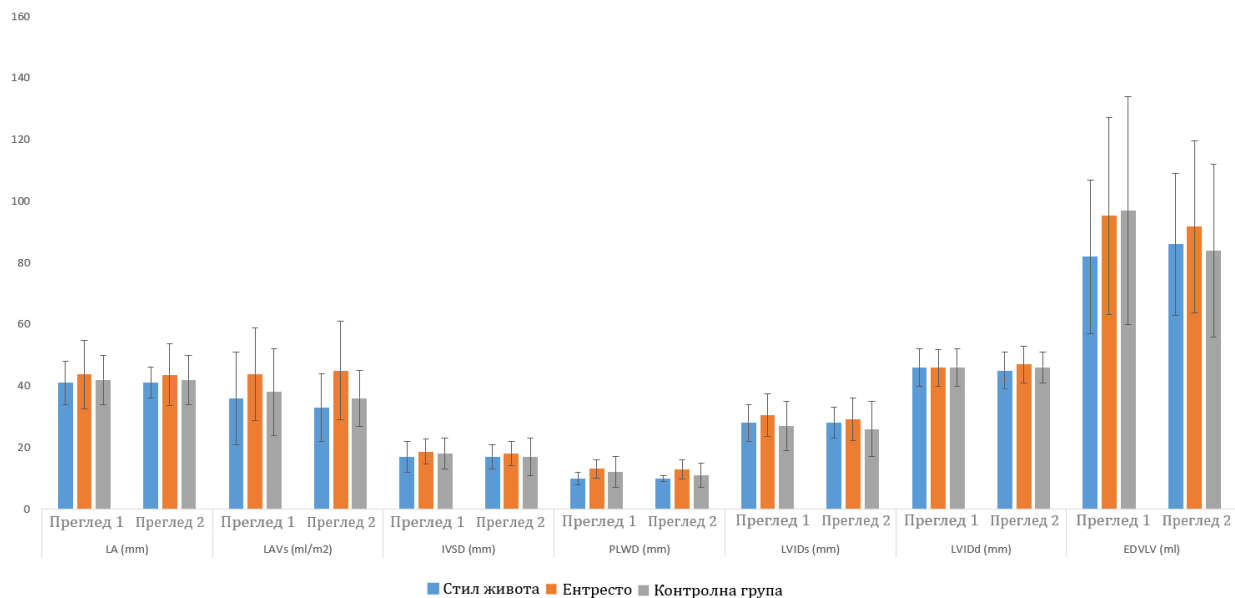
Слика 5.1. Клиничка студија: расподела систолног притиска за три групе пацијената под различитим терапијама.



Слика 5.2. Клиничка студија: расподела дијастолног притиска за три групе пацијената под различитим терапијама.

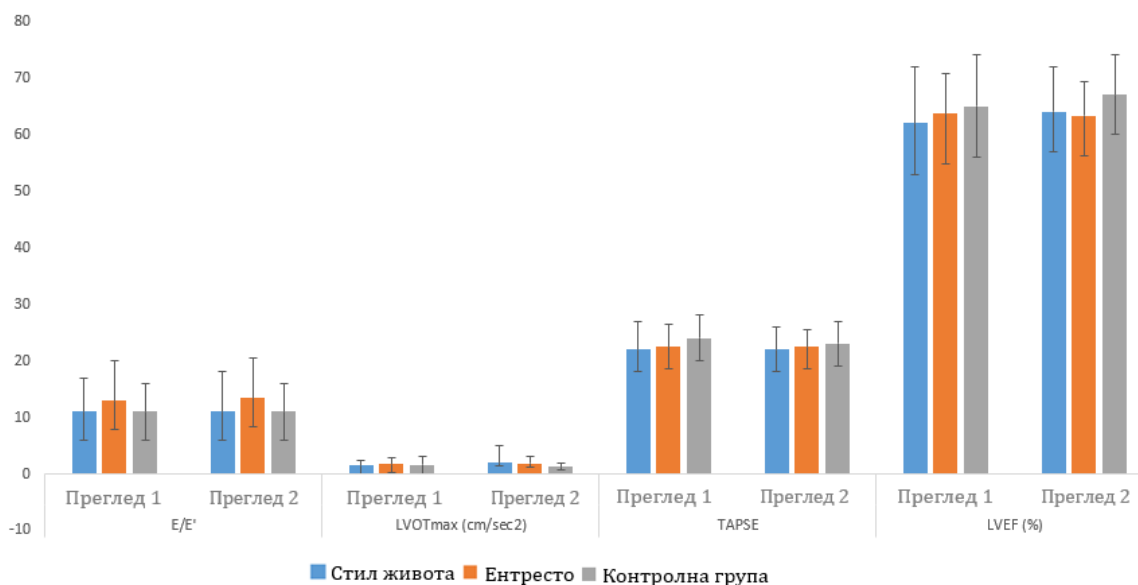


Слика 5.3. Клиничка студија: Абнормалности појединих таласа ЕКГ-а за три групе пацијената под различитим терапијама.



Слика 5.4. Клиничка студија: просечне вредности димензија и запремина леве срчане преткоморе и коморе за три групе пацијената под различитим терапијама.

Слика 5.5 представља средње вредности параметара за вентрикуларни капацитет пуњења и пражњења. Параметри су: однос максималне брзине раног пуњења леве коморе и брзине кретања митралног прстена у раној дијастоли (E/E'), максимални излазни тракт леве коморе ($LVOT_{max}$; cm/s^2), амплитуда систолне екскурзије равни трикуспидног анулуса (енгл. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion - TAPSE*) и LVEF. TAPSE се дефинише као целокупна промена положаја (екскурзија) трикуспидног анулуса.



Слика 5.5. Клиничка студија: средње вредности параметара за вентрикуларни капацитет пуњења и пражњења.

5.2 Експериментална истраживања кардиомиопатије и њихова интеграција са моделирањем дејства лекова

Упркос непотпуном разумевању прогресије кардиоваскуларних болести, постоје значајни докази да су мутације чест узрок. Сprovedена су бројна *in vitro* истраживања карактеристика хуманих мутираних протеина, као и испитивања мишића трансгенетских мишева са мутацијама протеина. Међутим, постоји велики јаз између разумевања како мутација мења дејство протеина и како овај процес доводи до болести. Део компликација произилази из чињенице да је протеин присутан у ткиву од рођења, иако често нема видљивих промена у фенотипу све до адолесценције, или чак касније.

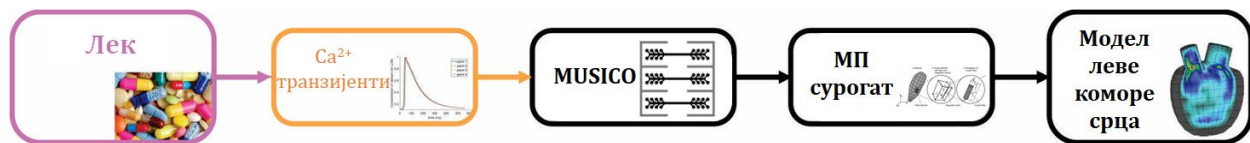
До недавно није постојао метод који би повезао *in vitro* експерименте на појединачним протеинима који носе мутације са експериментима на целим мишићима - било трансгенетских мишева, података из хуманих ткива или података специфичних за пацијенте. Међутим, недавно развијени рачунарски модели, као што је MUSICO (енгл. *MUScle Simulation COde*) платформа (Mijailovich, Prodanovic, Poggesi, Geeves, et al., 2021), значајно су унапредили разумевање активности срчаног мишића код HCM и DCM кардиомиопатија (Mijailovich, Prodanovic, Poggesi, Powers, et al., 2021). MUSICO платформа прати појаве узроковане генетским мутацијама полазећи од молекуларног нивоа, преко вишеструких дужинских и временских скала, па све до мишићних влакана, повезујући ефекте мутација код глодара са ефектима мутација хуманог мишића (Prodanovic et al., 2022). Ово је моћан алат који се такође може користити за процену ефеката малих молекула (лекова) на контракцију мишића и одређивање специфичних дејства лекова. Из тог разлога, MUSICO је део SILICOFM платформе и игра значајну улогу у вишескалном моделирању срчаног мишића и испитивању дејства различитих лекова.

Симулације дејства лекова применом MUSICO платформе могу се сврстати у две групе, према принципу деловања специфичних лекова. Прву групу чине лекови који врше модулацију Ca^{2+} транзијената, док другу групу чине лекови који утичу на кинетику контрактилних протеина. Свака група се даље може поделити у две различите подгрупе у зависности од типа кардиомиопатије (DCM или HCM). Дизопирамид се, на пример, користи за модулацију Ca^{2+} транзијената код HCM-а јер снижава максималне и базичне нивое Ca^{2+} (Corrini et al., 2019). Насупрот томе, дигоксин повећава максимум Ca^{2+} транзијената током трзајне контракције код DCM-а, не утичући на време максималне контракције и време опуштања (Morgan et al., 1984).

Са друге стране, лекови као што су Мавакамтен и дАТП мењају кинетику контрактилних протеина. Мавакамтен се користи за лечење HCM-а јер делује на регулацију стопе прелаза између стања мировања (OFF) и активног (ON) стања миозина (Ma et al., 2021), односно доприноси модулацији броја глава миозина у OFF стању. С друге стране, дАТП је обећавајући лек за лечење DCM-а јер модулира брзину циклуса попречних мостова (енгл. *Cross bridges*) и утиче на структурне OFF/ON прелазе миозинских глава (Ma et al., 2023; Regnier et al., 1998, 2000).

5.2.1 Лекови који модулирају калцијумове (Ca^{2+}) транзијенте

Лекови који модулирају Ca^{2+} транзијенте могу се анализирати у *in silico* испитивањима, а такав сценарио приказан је на следећој слици (Слика 5.6). У овом сценарију лек делује кроз промене у јонским струјама или својствима мембране (канала). То, заузврат, модулира концентрацију интрацелуларног калцијума током мишићне контракције. Како би се моделирали ови ефекти, експериментално добијени Ca^{2+} транзијенти су коришћени као улазни подаци за MUSICO и Мијаиловић-Продановић (МП, енгл. *Mijailovich-Prodanovic - MP*) сурогат моделе.



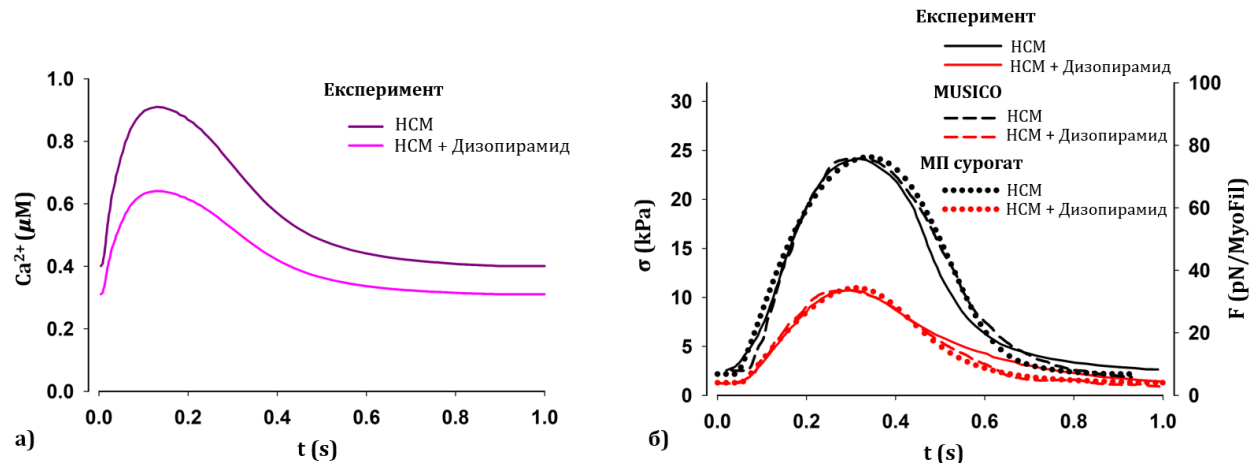
Слика 5.6. Сценарио 1: Дејство лека путем модулације Ca^{2+} транзијената (Filipovic, Sustersic, et al., 2022).

5.2.1.1 Дизопирамид

На макро нивоу, дизопирамид (енгл. *Disopyramide*) смањује градијенте LVOT-а, уз благо смањење ејекционе фракције у мировању. Примећено је да дизопирамид смањује ране силе отпора на митралном залиску. Такође, дизопирамид утиче на смањење глобалне систолне функције од 5% до 6%.

Експериментална истраживања нормалног и хипертрофичног хуманог срчаног ткива третираног дизопирамидом (Corrini et al., 2019) показала су да лек смањује интрацелуларне Ca^{2+} транзијенте, смањујући и пик трзања Ca^{2+} и ниво базалне концентрације калцијума (Слика 5.7 а)).

У недавној студији Продановћа и сар. (Prodanovic et al., 2021) показано је да MUSICO симулације трзаја хуманих трабекула могу предвидети смањење максималне напетости трзаја за ~55% и смањење напетости у мировању за ~50% под дејством 5 $\mu\text{mol/l}$ дизопирамида (Слика 5.7 б)), што се поклапа са резултатима Копинија и сар. (Corrini et al., 2019).



Слика 5.7. а) Ca^{2+} транзијенти добијени из хуманих HCM трабекула (Corrini et al., 2019); б) Ефекти дизопирамида на трзајну контракцију хуманих HCM трабекула, приказани као поређење експериментално добијених напетости трзаја (Corrini et al., 2019) (пуне линије), MUSICO предвиђања (испрекидане линије) и МП сурогат модела (тачкасте линије) у присуству (црвена боја) и без дизопирамида (црна боја). Адаптирано из (Prodanovic et al., 2021).

5.2.1.2 Дигоксин

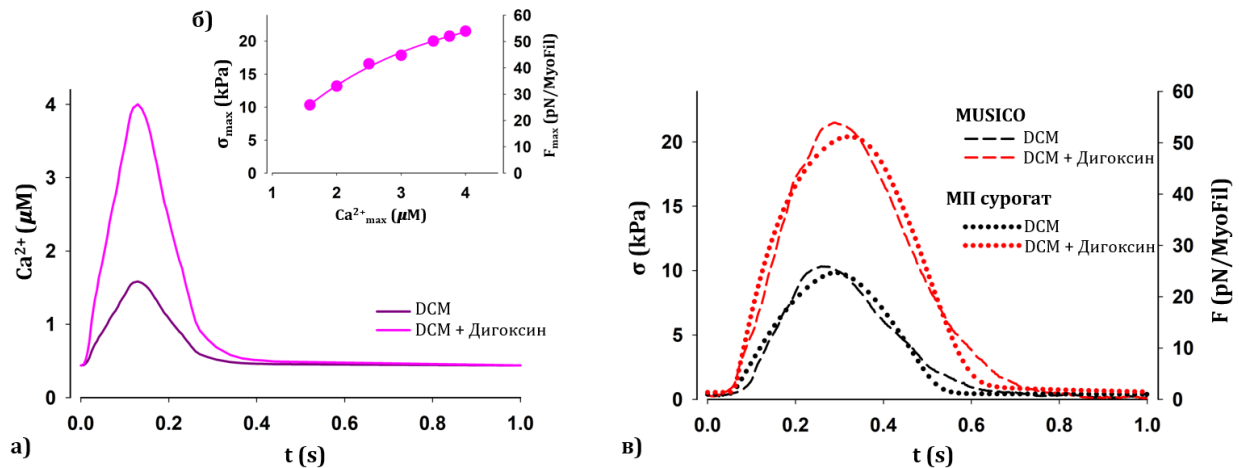
Кардиоактивни гликозиди, као што је дигоксин (енгл. *Digoxin*), важни су у лечењу конгестивне срчане инсуфицијенције више од 200 година, великим делом због позитивног инотропног ефекта². Дејство дигоксина доводи до већег дијастолног Ca^{2+} , већег садржаја Ca^{2+} у саркоплазматичном ретикулуму (СР) и још већег прилива Ca^{2+} преко размене Na^{+}/Ca^{2+} (енгл. *Na^{+}/Ca^{2+} exchange - NCX*) током акционог потенцијала, што повећава напетост трзаја (J. Morgan, 1985).

ДСМ изазива повећање комора док мишићни зид прогресивно постаје тањи. Поред тога, срчана функција код ДСМ-а је угрожена смањеном контрактилношћу срчаног мишића која, заједно са структурним променама увећане леве коморе, смањује систолну функцију, са ејекционом фракцијом <50% (Hershberger et al., 2010). Дигоксин повећава транзијент интрацелуларне Ca^{2+} концентрације (супротно од дизопирамида), повећавајући пик Ca^{2+} током трзајних контракција, али задржавајући време до максимума контракције и време опуштања непромењеним (J. P. Morgan et al., 1984; O'Hara et al., 2011) (Слика 5.8 а)).

Повећање интрацелуларне Ca^{2+} концентрације повећава напетост срчаног мишића, стога повећава и систолни притисак и ејекциону фракцију. У симулацијама трзаја хуманих ДСМ трабекула запажено је повећање максималне напетости трзаја до два пута, у зависности од дозе (Tomasevic et al., 2023) (Слика 5.8 б)), слично

² Регулација контрактилности

запажањима Моргана (J. Morgan, 1985). Такође, предвиђање транзијентна напетости трзаја за хумана DCM влакна у присуству и без дигоксина применом MUSICO-а и МП сурогат модела представљено је на Слика 5.8 в).

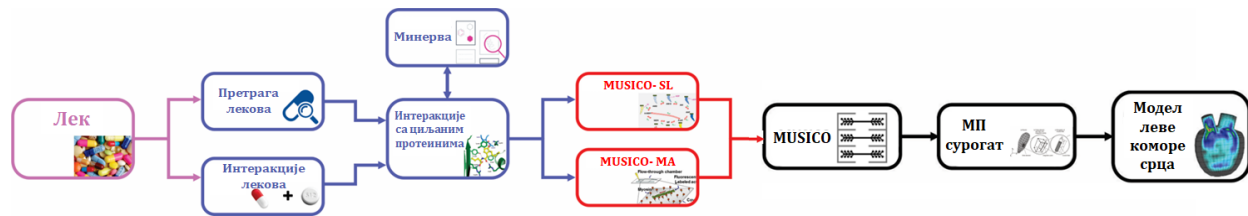


Слика 5.8. Ефекти дигоксина на трзајну контракцију хуманих DCM трабекула. а) Ca^{2+} транзијенти за DCM у присуству (розе боја) и без дигоксина (љубичаста боја). б) Зависност максималне напетости од максималне концентрације калцијума трзајних контракција у присуству повећаних доза дигоксина; в) Предвиђања MUSICO-а (испрекидане линије) и МП сурогат модела (тачкасте линије) у присуству (црвена боја) и без дигоксина (црна боја).

Већина параметара коришћених у MUSICO симулацијама потиче од хуманих *Wild Type (WT)* трабекула са 100% β -миозина (Prodanovic et al., 2022), док су Ca^{2+} транзијенти узети на основу експерименталних испитивања DCM-а код мишева (Mijailovich, Prodanovic, Poggesi, Powers, et al., 2021), а затим су прилагођени хуманим Ca^{2+} транзијентима. МКЕ симулације леве срчане коморе помоћу ПАК солвера (BIOIRC, Kragujevac, Serbia, 2023) омогућавају квантитативну процену ефекта дигоксина на минутни волумен срца укључујући повећање и систолног и дијастолног притиска, као и ејекционе фракције.

5.2.2 Лекови који утичу на кинетику контрактилних протеина

Лекови који утичу на кинетику контрактилних протеина могу се анализирати у *in silico* испитивањима, а такав сценарио приказан је на следећој слици (Слика 5.9).



Слика 5.9. Сценарио 2: Дејство лекова на промену кинетике контрактилних протеина (Filipovic, Sustersic, et al., 2022).

5.2.2.1 Мавакамтен

Мавакамтен - МУК-461 (енгл. *Mavacamten*) је алостерични инхибитор срчане миозинске АТП-азе који редукује формирање актин-миозин попречног моста. У експерименталним НСМ моделима показано је да овај лек директно редукује контрактилност миокарда и побољшава потрошњу енергије миокарда у експерименталним НСМ моделима. Клиничка рандомизована студија показала је ефикасност и безбедност Мавакамтена у смањењу опструкције излазног тракта леве коморе и побољшању капацитета вежбања (Zampieri et al., 2021). Мавакамтен смањује активност аденозин-три-фосфатазе у тешком ланцу миозина, што је последица редуковане срчане контракције која доприноси смањењу опструкције излазног тракта леве коморе код НСМ пацијената (Green et al., 2016).

Повећани напон (напетост) мишића код НСМ-а може бити редукован дејством мавакамтена на нивоу циклуса попречних мостова, посебно модулацијом стопе прелаза између супер-релаксираног стања и ON стања миозина. Недавна експериментална истраживања (Ma et al., 2021) показала су да постоји значајно смањење напетости (~33%) при развоју силе у стабилном стању код срчаних мишића свиње под дејством 1 μM мавакамтена.

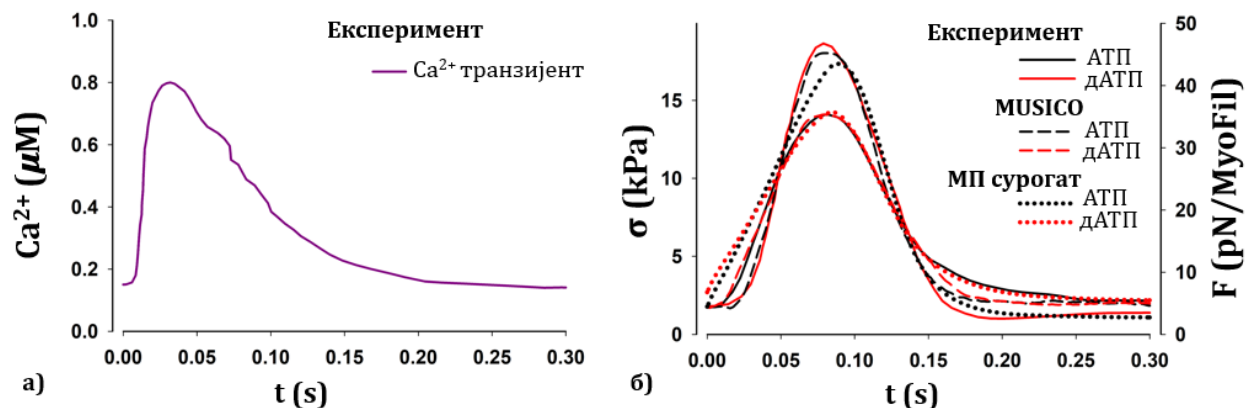
Примећено је да мавакамтен скоро потпуно ублажава систолно померање предњег листића митралне валвуле. То може бити директно повезано са смањењем градијента LVOT-а. Поред тога, смањење индекса масе леве коморе, индекса запремине леве преткоморе и односа максималне брзине раног пуњења леве коморе и брзине кретања митралног прстена у раној дијастоли (E/E'), такође је повезано са утицајем мавакамтена.

С друге стране, мавакамтен није повезан са структурним променама срчаног мишића као што су смањење дебљине интервентрикуларног септума или енд-дијастолног дијаметра леве коморе. Међутим, постоје запажања о значајним променама у дебљини инферолатералног зида и енд-сistolном дијаметру леве коморе (Hegde et al., 2021). Ови подаци су погодни за МКЕ анализу, односно за симулације срца коришћењем ПАК солвера (BIOIRC, Kragujevac, Serbia, 2023), како би се квантитативно проценио ефекат мавакамтена на минутни волумен срца и ејекциону фракцију, укључујући смањење и систолног и дијастолног притиска.

5.2.2.2 2-деокси аденозин трифосфат (дАТП)

Молекул дАТП може да замени АТП као извор енергије за контракцију покретачког протеина миозина у попречно-пругастим мишићима. Наиме, дАТП алостерички побољшава везивање миозина за актин (и кинетику циклуса попречних мостова) тако да су чак и мале количине дАТП потентне (Regnier et al., 2004; Regnier & Homsher, 1998). Повећање нивоа дАТП-а у кардиомиоцитима са типичног <math><0,1\%</math> од удела АТП-а на само 1% је довољно за значајно повећање контракције (Korte et al., 2011). Било кроз вирални вектор или трансгене приступе, ово доводи до повећаних нивоа дАТП-а довољних да повећају контрактилну магнитуду и кинетику. Стога, методе за повећање дАТП-а кардиомиоцита представљају узбудљиву и нову терапију са потенцијалом за лечење срчане инсуфицијенције.

Значајно повећање контрактилности срчаног мишића могло би бити корисно за DCM. Ефекти дАТП-а на трабекуле мишева са DCM-ом су прелиминарно процењени помоћу MUSICO симулација и МП сурогат модела на нивоу мишићних влакана (Слика 5.10) (Prodanovic et al., 2021).



Слика 5.10. Ефекти АТП-а и дАТП-а на трзајну контракцију трабекула код мишева са DCM-ом. Трзајне контракције су изазване истим Ca^{2+} транзијентима (а). Предвиђања MUSICO-а (испрекидане линије) и МП сурогат модела (тачкасте линије) поређена су са експерименталним испитивањима (пуне линије) (б). Адаптирано из (Prodanovic et al., 2021).

6 НУМЕРИЧКО РЕШАВАЊЕ ФЛУИД-СОЛИД МОДЕЛА И ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЈЕ СРЦА

Компјутерски алати који се користе за моделирање срца обично укључују неколико феномена: проток крви, померање зида миокарда и пренос електричних сигнала. Динамика флуида се примењује за моделирање протока крви унутар срчаних комора, док се механика солида користи за одређивање деформације миокарда. 3D струјање вискозног нестишљивог флуида моделира се помоћу Навије-Стоксових једначина (енгл. *Navier-Stokes equations*).

Моделирање срца и повезаних структура (као што је аортни корен), а затим испитивање механичких карактеристика, заснива се на Методи Коначних Елемената - МКЕ (енгл. *Finite Element Method - FEM*). Основна идеја МКЕ анализе је моделирање проблема подразумевајући да је просторни домен проблема подељен - дискретизован на под-домене на које се примењују општа знања и искуства из механике континуума и нумеричке математике (конститутивне једначине материјала, закони о одржању енергије, масе и количине кретања). Под-домени о којима је реч терминолошки се означавају као коначни елементи, а они могу бити у облику троуглова, или четвороуглова у 2D простору, тј. у облику различитих полиедара у 3D простору. Физичке величине које су обухваћене моделом добијају се у дискретном облику, тј. у тачкама које произилазе из дискретизације. Ове тачке зову се чворне тачке, или чворови (Којић et al., 1998) који повезују елементе.

Анализа система спрегнутих коначних елемената, добијених дискретизацијом континуума, омогућава нумеричку симулацију одзива континуума на задате побуде, решавањем парцијалних диференцијалних једначина са задатим почетним и граничним условима. Резултујуће физичке величине добијају се у чворовима коначних елемената, док је њихова визуелизација и анализа део постпроцесирања. Приказ различитих физичких величина зависи од домена проблема који се решава.

У наредним поглављима биће описани главни принципи моделирања динамике флуида и солида, ФСИ интеракције, електрофизиологија срца, као и модели мишића. Модели мишића укључују феноменолошке и биофизичке моделе, интеграцију МКЕ модела са мишићним влакнима, као и нелинеарни материјални модел мишића.

6.1 Методе за моделирање протока крви и крвних судова

6.1.1 Проток крви у великим крвним судовима

Крв представља двокомпонентни систем који се састоји од ћелија (еритроцита, леукоцита, тромбоцита) и плазме. Средња густина плазме је 1,025-1,034 kg/L (1,050-1,060 kg/L у крви), док је њена вискозност два пута већа од вискозности обичне воде (у крви је већа и до четири пута).

У великим крвним судовима (као што је аорта), крв се може сматрати као хомогена нестишљива вискозна течност (Њутнов модел), а вискозност се може узети као константа од око 4 cP за нормалан хематокрит (укупан број ћелија крви). Међутим, не-Њутновско механичко понашање крви је изражено у мањим крвним судовима, као што су системи капилара, где вискозност зависи од услова струјања. Различити механички модели крви су развијени, тако да се заснивају на експерименталним биолошким истраживањима.

У случајевима када смичуће деформације протока крви нису превише ниске, (артерије и вене средње величине), вискозност крви (μ) се може представити помоћу Кејсонове релације, односно као функција хематокрита H и деформације смицања (Филиповић, 2012):

$$\mu = \frac{1}{2\sqrt{D_{II}}} \left(k_0(H) + k_1(H) \sqrt{2\sqrt{D_{II}}} \right)^2, \quad (6.1)$$

где су $k_0(H)$ и $k_1(H)$ експериментално одређене функције, а D_{II} је друга инваријанта брзине деформације и може бити написано као:

$$D_{II} = \frac{1}{2} D_{ij} D_{ij}. \quad (6.2)$$

У основи, могу се разматрати две различите врсте физичких услова протока крви: макроциркулација - проток крви у великим крвним судовима, и микроциркулација - проток кроз капиларе. Сходно томе, разликују се две групе компјутерских метода за ове две врсте физичких услова: метода континуума и метода дискретних честица (Филиповић, 2012).

6.1.2 Основне једначине протока крви

Симулирање протока крви заснива се на примени компјутерске динамике флуида (енгл. *Computational Fluid Dynamics- CFD*). Сви значајни аспекти 3D струјања вискозног нестишљивог флуида могу се адекватно описати решењима Навије-Стоксових једначина. Навије-Стоксове једначине базиране су на принципима одржања масе, импулса и енергије. На основу једначине континуитета, односно закона одржања масе, маса се не може ни створити ни уништити. Навије-Стоксова једначина

(6.3), заједно са једначином континуитета (6.4), је основа за описивање кретања флуида:

$$\rho \left(\frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right) = - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \left(\frac{\partial^2 v_i}{\partial x_j \partial x_j} + \frac{\partial^2 v_j}{\partial x_j \partial x_i} \right), \quad (6.3)$$

$$\frac{\partial v_i}{\partial x_i} = 0, \quad (6.4)$$

где је ρ густина флуида, v_i је брзина струјања крви у x_i правцу, p је притисак, μ је динамичка вискозност. Сумирање је извршено при понављању индекса $i, j = 1, 2, 3$. Једначином (6.4) се описује нестишљивост флуида.

Навије-Стоксове једначине произлазе из примене Њутновог другог закона на кретање флуида, заједно са претпоставком да је напон у флуиду сума дифузног вискозног члана (пропорционалан градијенту брзине) и члана притиска - будући да описује вискозни проток. Решење Навије-Стоксове једначине се назива поље брзине или поље протока, што представља опис брзине флуида у датој тачки у простору и времену. Када се добије поље брзине, друге величине од интереса се могу наћи. Заједно са суплементарном једначином (закон одржања масе) и добро формулисаним граничним условима, Навије-Стоксове једначине исправно моделирају кретање флуида (Филиповић, 2012).

6.1.3 Методе за моделирање протока крви у великим крвним судовима

Као што је наведено, крв се може посматрати као хомогена нестишљива вискозна течност за проток у великим крвним судовима, са доминантним ламинарним струјањем. Због тога се могу применити основни закони физике који укључују баланс масе и баланс линеарног импулса. Како би се нагласиле неке специфичности везане за проток крви, у наставку ће бити приказан коначни облик ових једначина. Инкрементално-итеративна једначина баланса коначних елемената за временски корак „ n “ и равнотежни итеративни корак „ i “ има облик:

$$\begin{bmatrix} \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} + {}^{n+1} \tilde{\mathbf{K}}_{vv}^{(i-1)} & \mathbf{K}_{vp} \\ \mathbf{K}_{vp}^T & \mathbf{0} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} \Delta \mathbf{V}^{(i)} \\ \Delta \mathbf{P}^{(i)} \end{Bmatrix}_{krv} = \begin{Bmatrix} {}^{n+1} \mathbf{F}_{ext}^{(i-1)} \\ \mathbf{0} \end{Bmatrix} - \begin{bmatrix} \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} + {}^{n+1} \mathbf{K}^{(i-1)} & \mathbf{K}_{vp} \\ \mathbf{K}_{vp}^T & \mathbf{0} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} {}^{n+1} \mathbf{V}^{(i-1)} \\ {}^{n+1} \mathbf{P}^{(i-1)} \end{Bmatrix} + \begin{Bmatrix} \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M}^n \mathbf{V} \\ \mathbf{0} \end{Bmatrix}, \quad (6.5)$$

где су ${}^{n+1} \mathbf{V}^{(i-1)}$ и ${}^{n+1} \mathbf{P}^{(i-1)}$ чворни вектори брзине и притиска крви, са инкрементима $\Delta \mathbf{V}^{(i)}$ и $\Delta \mathbf{P}^{(i)}$ у једном временском кораку (индекс „ krv “ се користи да се нагласи да се крв разматра као флуид); Δt је временски корак, а леви горњи индекси „ n “ и „ $n + 1$ “ означавају почетак и крај временског корака. Треба напоменути да вектор

спољашњих сила ${}^{n+1}\mathbf{F}_{ext}^{(i-1)}$ укључује запреминске и површинске силе. Груписањем ових једначина, добијен је систем једначина (6.5), са спољним запреминским силама и површинским силама које делују само у границама течности (површинске силе на границама унутрашњих елемента су искључене).

Такође, треба напоменути да се за симулацију протока крви најчешће користи „penalty” метода, као и мешовита Лагранж-Ојлерова (енгл. *Arbitrary Lagrangian Eulerian-ALE*) формулација у случају великих померања зидова крвних судова (нпр. анеуризма, или срце). Код *penalty* формулације се подразумева да се притисак у моделу не рачуна, односно претпоставља се да нема генерисања притиска на границама, ни унутар модела (Филиповић, 2012).

6.1.3.1 Расподела смичућег напона

Поред брзине и поља деловања притиска у крви, може се одредити и расподела напона у крви. Напони ${}^t\sigma_{ij}$ у времену „ t ” следе из следећих једначина:

$${}^t\sigma_{ij} = - {}^t p \delta_{ij} + {}^t\sigma_{ij}^{\mu}, \quad (6.6)$$

где

$${}^t\sigma_{ij}^{\mu} = {}^t\mu (v_{i,j} + v_{j,i}), \quad (6.7)$$

представља вискозни напон. ${}^t\mu$ је вискозност која одговара вектору брзине ${}^t\mathbf{v}$ у тачки простора у домену крви. Поље вискозних напона је дато једначином (6.7). Тангенцијални напон на зиду крвног суда се одређује на основу једначине:

$${}^t\tau = {}^t\mu \frac{\partial {}^t v_t}{\partial n}, \quad (6.8)$$

где ${}^t v_t$ представља тангенцијалну брзину, а n нормалу на зид крвног суда. Најпре се рачуна тангенцијална брзина на интеграционим чворовима близу површине зида, а затим се одређује градијент брзине $\partial {}^t v_t / \partial n$. На крају се утврђује коефицијент вискозности ${}^t\mu$ користећи просечну брзину на интеграционим чворовима. Тангенцијални напон на зиду директно је пропорционалан стопи смицања γ , и динамичкој вискозности крви μ .

У случају пулзаторног струјања, средња вредност тангенцијалног напона (τ_{mean}) на зиду крвног суда у временском интервалу T одређује се као:

$$\tau_{mean} = \left| \frac{1}{T} \int_0^T {}^t\tau_n dt \right|. \quad (6.9)$$

Следећа скаларна величина је временски-просечна вредност површинског вектора тангенцијалног напона (τ_{mag}), која се може одредити једначином:

$$\tau_{mag} = \frac{1}{T} \int_0^T |{}^t\mathbf{t}| dt, \quad (6.10)$$

где је вектор ${}^t\mathbf{t}$ дат Кошијевом формулом. Такође, веома битна скаларна величина у квантификацији нестационарног струјања крви је индекс осцилаторног смичућег напона (OSI) дефинисан као:

$$OSI = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{T\tau_{mean}}{T\tau_{mag}} \right). \quad (6.11)$$

Деловање тангенцијалног, односно смичућег напона има важан утицај на зидове крвних судова и циркулаторни систем. Наиме, утврђено је да се артерије прилагођавају дугорочном повећању или смањењу тангенцијалног напона на зиду. Мерење градијента брзине близу зида крвног суда, потребног за процену смичућег напона, технички је доста отежано. Градијент брзине је завистан од облика профила брзине и прецизности мерења удаљености од зида. Компјутерско израчунавање тангенцијалног напона представља погодно решење уместо примене комплексне, инвазивне и скупе мерне технике (Филиповић, 2012).

6.2 Флуид-солид интеракција

Ткиво крвног суда има сложене механичке карактеристике и може бити моделирано коришћењем различитих материјалних модела, од линеарно-еластичног до нелинеарног вискоеластичног.

МКЕ једначина баланса линеарног импулса изведена је из фундаменталних диференцијалних једначина баланса и елементарне запремине материјала. У динамичкој анализи, у ову једначину су укључене инерцијалне силе. Затим су, применом принципа виртуелног рада, добијене диференцијалне једначине кретања коначних елемената. Дискретни систем једначина за линеарну структуру гласи:

$$\mathbf{M}^{t+\Delta t}\ddot{\mathbf{U}} + \mathbf{C}^{t+\Delta t}\dot{\mathbf{U}} + \mathbf{K}^{t+\Delta t}\mathbf{U} = {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}_{ext}. \quad (6.12)$$

Код линеарних проблема померања су мала, вискозни отпор је константан, а материјал је линеаран и еластичан. Под многим околностима протока крви померања зида могу бити велика, стога проблем постаје геометријски нелинеаран. Такође, ткиво крвних судова има нелинеарне конститутивне законе што доводи до материјално-нелинеарне МКЕ формулације.

У случају нелинеарне структуре, у којој матрица крутости зависи од померања, диференцијална једначина кретања се може записати у инкрементално-итеративном облику:

$$\mathbf{M}^{t+\Delta t}\ddot{\mathbf{U}}^{(i)} + \mathbf{C}\Delta\dot{\mathbf{U}}^{(i-1)} + {}^{t+\Delta t}\mathbf{K}^{(i-1)}\Delta\mathbf{U}^{(i)} = {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}_{ext} - \mathbf{C}^{t+\Delta t}\dot{\mathbf{U}}^{(i-1)} - {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{(i-1)}, \quad (6.13)$$

где су:

- M** Константна матрица маса
- C** Константна матрица пригушења

$t+\Delta t \mathbf{K}^{(i-1)}$	Матрица крутости у тренутку $t + \Delta t$ у $(i - 1)$ итерацији
$t+\Delta t \mathbf{F}_{ext}$	Вектор спољашњих сила у тренутку $t + \Delta t$
$t+\Delta t \dot{\mathbf{U}}^{(i)}$	Вектор убрзања солида у тренутку $t + \Delta t$ у (i) -тој итерацији
$\Delta \mathbf{U}^{(i)}$	Вектор прираштаја померања солида у тренутку $t + \Delta t$ у (i) -тој итерацији
$\dot{\mathbf{U}}^{(i-1)}$	Вектор прираштаја брзине солида у $(i - 1)$ итерацији
$t+\Delta t \mathbf{F}^{(i-1)}$	Вектор унутрашњих сила солида у $(i - 1)$ итерацији.

Ако се брзина солида $\dot{\mathbf{U}}$ означи са \mathbf{v}_s , глобална матрица пригушења $\hat{\mathbf{C}}$ са \mathbf{K}_v^s , глобални вектор сила за солиде са \mathbf{f}_s и изоставе итерације и временски тренуци, онда дискретна једначина за солид има облик:

$$\mathbf{K}_v^s \Delta \mathbf{v}_s = \mathbf{f}_s. \quad (6.14)$$

Са друге стране, дискретне једначине за флуид су облика:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{K}_v^f & \mathbf{K}_p^f \\ \mathbf{K}_p^{Tf} & \mathbf{0} \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \Delta \mathbf{v}_f \\ \Delta p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{f}_v \\ \mathbf{f}_p \end{pmatrix}, \quad (6.15)$$

где су \mathbf{K}_v^f и \mathbf{K}_p^f одговарајуће матрице леве стране система једначина за брзину и притисак флуида, \mathbf{v}_f брзина, p притисак, \mathbf{f}_v десна страна за брзину и \mathbf{f}_p десна страна за притисак флуида. И овде су изостављене ознаке за итерације и временске тренутке.

Заједнички степени слободе у овим системима једначина се могу поделити на унутрашње (који припадају посебно доменима солида и флуида) и на граничне (заједнички за флуид и солид). Наиме, ако се индексима „sf“ означе степени слободе солида који се налазе на заједничким површинама са флуидом, а са „fs“ степени слободе флуида који се налазе на истим површинама, онда се систем једначина (6.14) за солид може писати у облику:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{K}_{v\,f-f}^s & \mathbf{K}_{v\,f-s}^s \\ \mathbf{K}_{v\,s-f}^s & \mathbf{K}_{v\,s-s}^s \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \Delta \mathbf{v}_{sf} \\ \Delta \mathbf{v}_{ss} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{f}_{sf} \\ \mathbf{f}_{ss} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \tilde{\mathbf{f}}_{fs} \\ \mathbf{0} \end{pmatrix}, \quad (6.16)$$

где је $\tilde{\mathbf{f}}_{fs}$ сила оптерећења од флуида на заједничким додирним површинама. Слично се може поделити систем једначина којима се решавају проблеми флуида:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{K}_{v\,s-s}^f & \mathbf{K}_{v\,s-f}^f & \mathbf{K}_{p\,s-p}^f \\ \mathbf{K}_{v\,f-s}^f & \mathbf{K}_{v\,f-f}^f & \mathbf{K}_{p\,f-p}^f \\ \mathbf{K}_{p\,s-p}^{Tf} & \mathbf{K}_{p\,f-p}^{Tf} & \mathbf{0} \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \Delta \mathbf{v}_{fs} \\ \Delta \mathbf{v}_{ff} \\ \Delta p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{f}_{v\,fs} \\ \mathbf{f}_{v\,ff} \\ \mathbf{f}_p \end{pmatrix}. \quad (6.17)$$

За вискозне флуиде важи да су брзине на додирним површинама једнаке, тј. $\mathbf{v}_{fs} = \mathbf{v}_{sf}$. Сабирањем система једначина (6.16) и (6.17) добија се спрегнути систем једначина у облику:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{K}_{v_{s-s}^f} + \mathbf{K}_{v_{f-f}^s} & \mathbf{K}_{v_{s-f}^f} & \mathbf{K}_{p_{s-p}^f} & \mathbf{K}_{v_{f-s}^s} \\ \mathbf{K}_{v_{f-s}^f} & \mathbf{K}_{v_{f-f}^f} & \mathbf{K}_{p_{f-p}^f} & \mathbf{0} \\ \mathbf{K}_{p_{s-p}^{Tf}} & \mathbf{K}_{p_{f-p}^{Tf}} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{K}_{v_{s-f}^s} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{K}_{v_{s-s}^f} \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \Delta \mathbf{v}_{fs} \\ \Delta \mathbf{v}_{ff} \\ \Delta p \\ \Delta \mathbf{v}_s \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{f}_{v_{fs}} + \mathbf{f}_{sf} \\ \mathbf{f}_{v_{ff}} \\ \mathbf{f}_p \\ \mathbf{f}_{ss} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \mathbf{0} \\ \tilde{\mathbf{f}}_{fs} \\ \mathbf{0} \\ \mathbf{0} \end{pmatrix}. \quad (6.18)$$

За решавање оваквог система једначина могу се применити две методе: тзв. јако и слабо спрезање (Филиповић, 2012).

6.3 Јако и слабо спрезање

Одређене врсте инжењерских проблема намећу потребу да се истовремено решавају два или више физичка система у интеракцији. За ову потребу се користе програми за динамику флуида и динамику солида, и праве се специјализовани управљачки програми који користе могућности оба солвера и управљају њиховим решавањем. Издвојили су се следећи правци у решавању проблема интеракција флуид-солид:

- јако спрезање (када се све решава у једном систему једначина);
- слабо спрезање (када се спољашњим програмом управља решавањем посебно проблема солида и проблема флуида).

Недостаци јаког спрезања су бројни. Компликовано је правити нове солвере који би истовремено решавали флуид-солид интеракцију. Такви солвери би решавали проблем јако споро јер би се знатно повећао систем једначина који је потребно истовремено решавати, у односу на посебно решавање. Слабо спрезање представља бољу алтернативу за решавање мултидисциплинарних проблема.

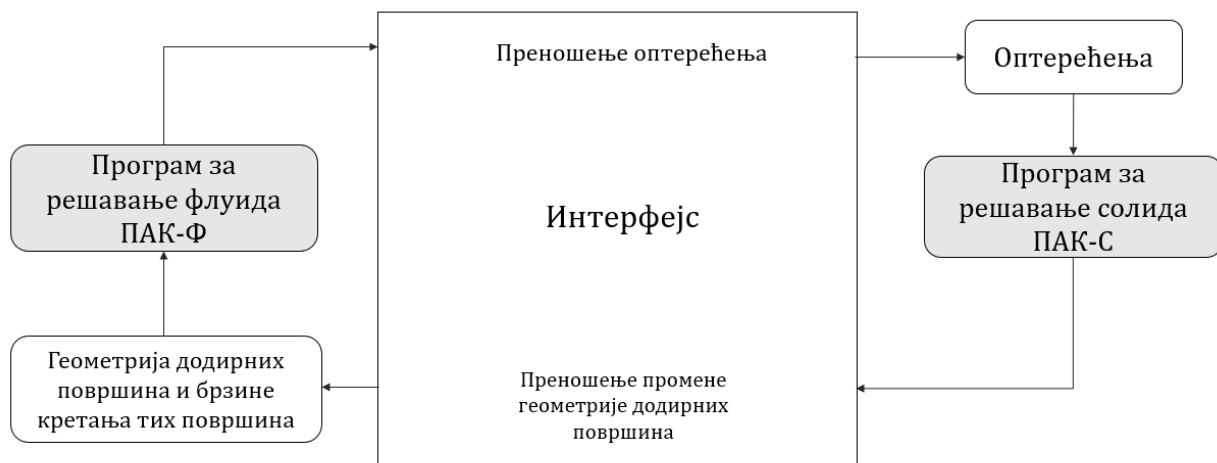
Код јаког спрезања цео систем једначина се решава у једном кораку, при чему се све величине и за флуид и за солид мењају истовремено. При решавању 3D проблема метода јаког спрезања је дуготрајна, јер се знатно повећава број једначина који се решава. Такође, врло је компликовано решавати солиде и флуиде са различитом дискретизацијом. Још један проблем јавља се код матрица система за солид и флуид, јер су оне нумерички различите и за више редова величина, тако да заједничка матрица система доводи до нестабилности решења.

У односу на јако спрезање, слабо спрезање садржи многобројне предности. Главна предност је примена постојећих програма за решавање солида и флуида са врло мало измена. Рачунање променљивих за солид и флуид су независна, у посебним програмима, док се граничне информације размењују у сваком временском кораку.

Програму за флуиде је при решавању потребно проследити граничне услове за текућу геометрију додирних површина са солидом, као и брзину кретања тих површина. Ова информација се добија од програма за решавање солида. Са друге стране, програму за решавање солида се преносе оптерећења (притисци и смичући

напони, односно силе) од дејства флуида на додирним површинама. Та оптерећења се добијају коришћењем програма за флуиде. Дакле, јавља се интеракција између два солвера ПАК-С и ПАК-Ф, чија је интеракција приказана на следећој слици (Слика 6.1) (Филиповић, 2012).

Методе јаког и слабог спрезања доступне су у ПАК солверу. Слични резултати се могу постићи са обе методе, али пошто је слабо спрезање компјутерски мање интензивно, овај метод се чешће користи. Код слабог спрезања, једначине се прво решавају за домен флуида, а затим за домен солида.



Слика 6.1. Размена информација за решавање проблема флуид-солид интеракције (Филиповић, 2012).

6.4 Модели мишића

6.4.1 Феноменолошки и биофизички модели мишића

Материјалним моделима мишића одређује се сила, односно напон, као одзив на деформацију, а примењују се за анализу механичког одзива мишића. Напони који су присутни у срчаном зиду могу се поделити у две категорије: активни и пасивни. Активни напони су они који су узроковани променама Ca^{2+} концентрације у саркомери као резултат провођења електричних сигнала, док су пасивни напони они који су узроковани деформацијом материјала и конститутивним релацијама унутар ткива. Материјални модели мишића могу бити феноменолошки и биофизички, при чему су биофизички модели прецизнији у односу на феноменолошке, међутим, рачунски су знатно захтевнији. Феноменолошки материјални модели ослањају се на емпиријско

одређивање односа између улазних и излазних параметара модела. Код биофизичких модела, механичке карактеристике и одзив мишића одређују се на нивоу саркомере, односно на нивоу микроструктуре мишића.

Хилов модел је карактеристичан феноменолошки модел мишића, при чему се већина предложених верзија Хиловог модела ослања на теорију клизећих филамената (енгл. *Sliding filament theory*) саркомере (Hill, 1976). Веза између напона и брзине контракције мишића одређује Хилову једначину:

$$\frac{S}{S_o} = \frac{1 - \frac{v}{v_o}}{1 + c \frac{v}{v_o}}, \quad (6.19)$$

где је S напон у мишићу, S_o представља максимални изометријски напон, v представља брзину контракције, v_o је максимална брзина која се развија при напону $S = 0$; $c = S_o/a$, a , v_o , S_o су емпиријски одређене константе. Хилови модели не узимају у обзир промене напона мањих редова величина, већ користе мањи број макроскопски мерених параметара, стога су неосетљиви на fine промене, поготово у случају неуниформне деформације.

Хакслијев биофизички модел посматра динамику мишићних филамената и вероватноћу успостављања попречних мостова, односно веза између глава миозина и актинских филамената (Gordon et al., 1966; Huxley, 1957). Функција $n(x, t)$ описује број попречних мостова као функцију позиције најближег доступног активног места на актину за везивање миозина, релативно у односу на уравнотежену позицију x главе миозина:

$$\frac{\partial n(x, t)}{\partial t} - v \frac{\partial n(x, t)}{\partial x} = [1 - n(x, t)]f(x, a) - n(x, t)g(x), \forall x \in \Omega, \quad (6.20)$$

при чему је $f(x)$ стопа успостављања попречних мостова; $g(x)$ је стопа раскидања попречних мостова; v представља брзину клизећих филамената која има позитиван смер у правцу контракције; a се односи на мишићну активацију која је дата као функција времена (Huxley, 1957). Функција f расте када је $0 < x < h$. За остале вредности x , функција f једнака је нули. При дефинисању функције f може се узети у обзир и функција активације мишића (Ca^{2+} концентрација). Решавање Хакслијеве једначине (6.20) у вишескалним симулацијама је компјутерски и временски веома захтевно, стога је погоднија имплементација других модела (Хил, Хантер, МП сурогат модел).

Срчани мишић се активира под утицајем Ca^{2+} . Активација мишића доводи до стварања напетости мишићних ћелија. Узимајући у обзир да се мишићи активирају под утицајем Ca^{2+} , за генерисање функције Ca^{2+} концентрације примењује се параметарска једначина (Hunter et al., 1998):

$$\text{Ca}_i(t) = \text{Ca}_o + (\text{Ca}_{max} - \text{Ca}_o) \frac{t}{\tau \text{Ca}} e^{1 - \frac{t}{\tau \text{Ca}}}, \quad (6.21)$$

где је $Ca_i(t)$ међућелијска Ca^{2+} концентрација која зависи од времена и има минималну вредност при Ca_0 , односно максималну вредност при Ca_{max} (када је $t = \tau Ca$). Мишићна активација α се може изразити конвертовањем Ca^{2+} концентрације као:

$$\alpha = \frac{(Ca)^n}{(Ca)^n + (C_{50})^n}, \quad (6.22)$$

где се C_{50} односи на вредност потребну за достизање 50% максималне доступности везивог калцијума, израчунате помоћу $pC_{50} = pC_{50ref}(1 + \beta_2(\lambda - 1))$; $C_{50} = 10^{6-pC_{50}}$ [μM], при чему се n дефинише као:

$$n = n_{ref}(1 + \beta_1(\lambda - 1)). \quad (6.23)$$

λ представља истезање, док су параметри pC_{50ref} , n_{ref} , β_1 , β_2 константни. Вредности $n_{ref} = 5.2$, $pC_{50ref} = 6.18$, $\beta_1 = 1.95$ и $\beta_2 = 0.31$ преузете су из литературе (Hunter et al., 1998).

Како би се одредио активни напон унутар срчаних влакана, коришћен је широко примењени модел који су Хантер и његове колеге поставили, односно релација између активног напона и концентрације калцијума:

$$\sigma_m = \frac{(Ca)^n}{(Ca)^n + (C_{50})^n} \sigma_{max} [1 + \eta(\lambda - 1)], \quad (6.24)$$

где је σ_m активни напон у влакну; σ_{max} је максимални изометријски напон; η је параметар који регулише брзину деформације мишићних влакана. Такође, на основу електричних сигнала, концентрација Ca^{2+} се може израчунати и коришћењем О'Хара Руди модела (O'Hara et al., 2011).

6.4.2 Интеграција МКЕ модела са мишићним влакнима

Мишићи имају сложену структуру и механизме ексцитације и померања, узимајући у обзир да се деформишу под утицајем спољашњих и унутрашњих оптерећења (Mijailovich et al., 1996). Такође, мишићи имају анизотропне карактеристике и трпе велике деформације, стога се користи нелинеарна МКЕ за анализу њиховог механичког одзива (Kojic & Bathe, 2005). Када је реч о симулацији нелинеарних материјала и њиховог механичког одзива, услов равнотеже система коначних елемената се представља као:

$${}^t \mathbf{F}^{ext} - {}^t \mathbf{F}^{int} = 0, \quad (6.25)$$

односно:

$${}^t \mathbf{F}^{ext} = {}^t \mathbf{F}_C^{ext} + {}^t \mathbf{F}_S^{ext} + {}^t \mathbf{F}_V^{ext}, \quad (6.26)$$

где ${}^t\mathbf{F}^{ext}$ представља вектор спољашњих чворних сила, а ${}^t\mathbf{F}^{int}$ вектор чворних сила које одговарају напонима елемената у конфигурацији у тренутку t . Ознаке ${}^t\mathbf{F}_C^{ext}$, ${}^t\mathbf{F}_S^{ext}$, ${}^t\mathbf{F}_V^{ext}$, представљају векторе чворних, површинских и запреминских сила, респективно.

Приликом нелинеарних промена геометрије тела и материјалних карактеристика у току времена које такође зависе и од историје оптерећења, примењује се инкрементално-итеративни поступак. Временски интервал у којем се систем посматра дели се на одређени број подинтервала исте дужине Δt . Ако се претпостави да је решење за конфигурацију у тренутку t познато, једначина (6.25) се за следећи дискретни тренутак $t+\Delta t$ може записати као:

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{ext} - {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{int} = 0, \quad (6.27)$$

где је:

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{int} = {}^t\mathbf{F}^{int} + \mathbf{F}^{int}. \quad (6.28)$$

\mathbf{F}^{int} представља прираштај сила у чворовима елемената који одговара прираштају померања и напона од t до $t + \Delta t$. Даље, \mathbf{F}^{int} се може апроксимирати помоћу ${}^t\mathbf{K}$ (тангентна матрица крутости), за материјалне и геометријске услове конфигурације у тренутку t :

$$\mathbf{F}^{int} \approx {}^t\mathbf{K}\mathbf{U}, \quad (6.29)$$

где је:

$${}^t\mathbf{K} = \frac{\partial {}^t\mathbf{F}^{int}}{\partial {}^t\mathbf{U}}. \quad (6.30)$$

\mathbf{U} се односи на вектор прираштаја померања у чворовима.

На основу (6.27), (6.29) и (6.30), добија се једначина:

$${}^t\mathbf{K}\mathbf{U} = {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{ext} - {}^t\mathbf{F}^{int}. \quad (6.31)$$

Решавањем претходне једначине по \mathbf{U} могу се добити приближна померања у тренутку $t+\Delta t$, где је:

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{U} = {}^t\mathbf{U} + \mathbf{U}. \quad (6.32)$$

Приближне вредности напона и чворних сила одређују се на основу претходно израчунатих приближних померања. Како би добијене физичке величине имале задовољавајућу тачност, примењују се итеративне методе, од којих је често коришћена *Newton-Raphson* метода, дефинисана једначинама:

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{K}^{(i-1)}\Delta\mathbf{U}^{(i)} = {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{ext} - {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{int(i-1)}, \quad (6.33)$$

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(i)} = {}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(i-1)} + \Delta\mathbf{U}^{(i)}. \quad (6.34)$$

Ознака i представља број итерације, док су почетни услови:

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(0)} = {}^t\mathbf{U}, \quad {}^{t+\Delta t}\mathbf{K}^{(0)} = {}^t\mathbf{K}, \quad {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{int(0)} = {}^t\mathbf{F}^{int}. \quad (6.35)$$

Вектор ${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{ext} - {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{int(i-1)}$ представља силе које нису уравнотежене са напонима у елементима. Како би се неуравнотеженост уклонила, треба одредити инкремент померања чворова и извршити корекцију померања у свакој итерацији. Када су прираштаји неуравнотежених сила и прираштаји померања довољно мали, поступак се зауставља. Вектор унутрашњих сила ${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{int(i-1)}$ и матрица крутости ${}^{t+\Delta t}\mathbf{K}^{(i-1)}$ се одређују према:

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{int(i-1)} = \int_{t+\Delta t_V^{(i-1)}} ({}^{t+\Delta t}\mathbf{B}^T {}^{t+\Delta t}\boldsymbol{\sigma})^{(i-1)} dV, \quad (6.36)$$

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{K}^{(i-1)} = \int_{t+\Delta t_V^{(i-1)}} ({}^{t+\Delta t}\mathbf{B}^T {}^{t+\Delta t}\mathbf{C} {}^{t+\Delta t}\mathbf{B})^{(i-1)} dV, \quad (6.37)$$

где је ${}^{t+\Delta t}\boldsymbol{\sigma}^{(i-1)}$ напон, ${}^{t+\Delta t}\mathbf{C}^{(i-1)}$ је тангентна конститутивна матрица, а ${}^{t+\Delta t}\mathbf{B}$ представља матрицу извода интерполационих функција.

Провера конвергенције испитује се следећим једначинама:

$$\|{}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{ext} - {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{int(i)}\| \leq \epsilon_F \|{}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{ext} - {}^t\mathbf{F}^{int}\| \quad (6.38)$$

$$\|\Delta\mathbf{U}^{(i)}\| \leq \epsilon_D \|{}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(i)}\| \quad (6.39)$$

$$\Delta\mathbf{U}^{(i)T} ({}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{ext} - {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{int(i)}) \leq \epsilon_F \Delta\mathbf{U}^{(i)T} ({}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{ext} - {}^t\mathbf{F}^{int}) \quad (6.40)$$

које се односе на критеријуме силе (6.38), померања (6.39) и енергије (6.40), респективно.

Коначно, *Newton-Raphson* итеративни поступак обухвата три корака:

1. Иницијализација за тренутни временски корак ($i = 0$), за почетне услове дате у (6.35);
2. Итерација i ($i = i + 1$), дата у (6.33-34);
3. Провера услова конвергенције, датих у (6.38-40).

Уколико су услови конвергенције задовољени, може се прећи на следећи временски корак. У супротном, процедура се мора поновити од другог корака.

Применом инкрементално итеративне процедуре, равнотежна конфигурација мишића може се израчунати ако се мишићи посматрају као структура састављена од влакана и може да се контрахује под утицајем активације унутар деформабилног конективног ткива. Равнотежа структуре за деформисану конфигурацију у тренутку (t) и итерацији (i) може се представити као:

$$\left({}^{t+\Delta t}K_{pass} + {}^{t+\Delta t}K_{act} \right)^{(i-1)} \Delta U^{(i)} = {}^{t+\Delta t}F_{ext} + {}^{t+\Delta t}F_{pass}^{(i-1)} + {}^{t+\Delta t}F_{act}^{(i-1)}, \quad (6.41)$$

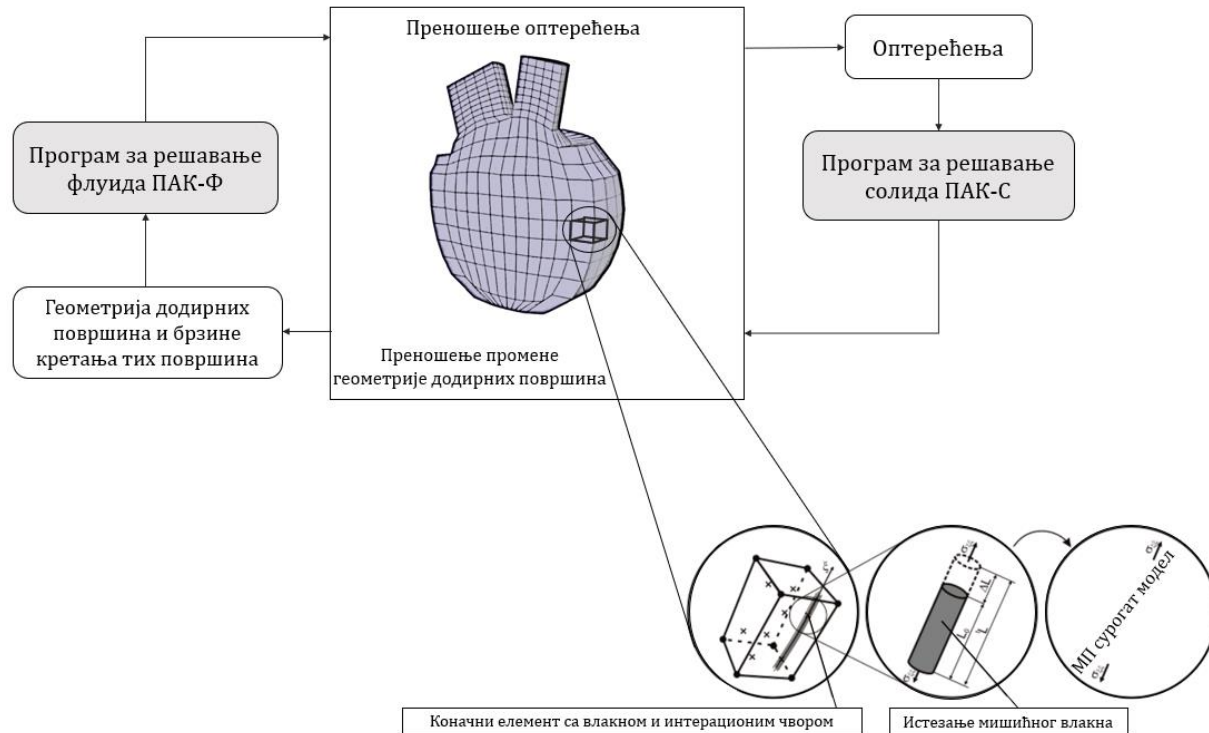
где су ${}^{t+\Delta t}F_{ext}$, ${}^{t+\Delta t}F_{pass}^{(i-1)}$, ${}^{t+\Delta t}F_{act}^{(i-1)}$ вектори спољашњих оптерећења, пасивних унутрашњих сила и активних молекуларних сила у чворовима коначних елемената, респективно. Ознака $\Delta U^{(i)}$ се односи на инкрементална померања у чворовима у итерацији (i). ${}^{t+\Delta t}K_{pass}^{(i-1)}$ представља матрицу крутости пасивних компоненти, док је ${}^{t+\Delta t}K_{act}^{(i-1)}$ крутост активних компоненти. ${}^{t+\Delta t}K_{act}^{(i-1)}$ представља кумулативну крутост веза актина и миозина код Хакслијевог модела. Активне силе ${}^{t+\Delta t}F_{act}^{(i-1)}$ и крутост ${}^{t+\Delta t}K_{act}^{(i-1)}$ директно зависе од брзине мишићне деформације у правцу мишићних влакана. Укупан напон $\bar{\sigma}$ се може одредити преко активних мишићних сила и пасивних сила код конективних и неконтрактивних делова мишићног ткива:

$$\bar{\sigma} = \phi \bar{\sigma}_m + (1 - \phi) \bar{\sigma}^E, \quad (6.42)$$

где ϕ представља удео мишићних влакана у укупној запремини мишића, $\bar{\sigma}_m$ се односи на активни напон који је генерисан у мишићу, а $\bar{\sigma}^E$ је напон у пасивним деловима мишићног ткива.

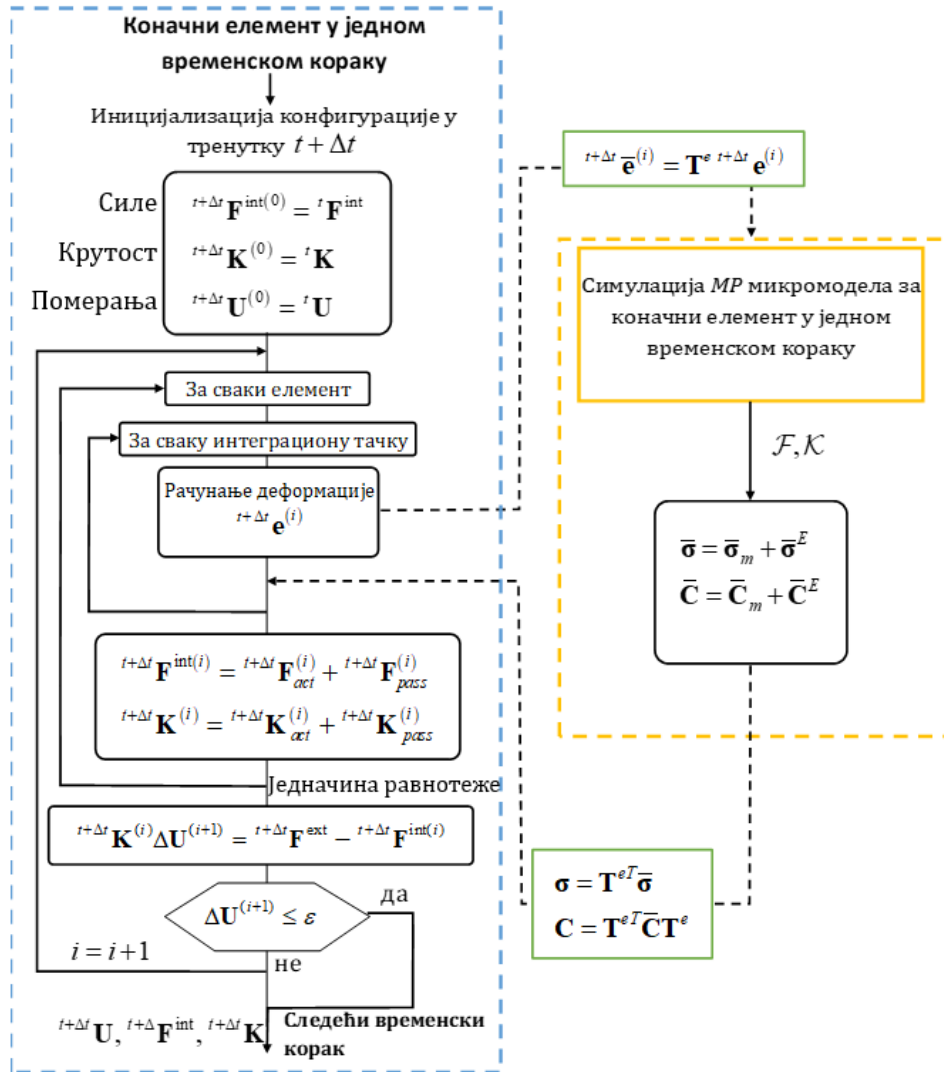
Слика 6.2 представља ФСИ алгоритам интегрисан са вишескалним моделом мишићне контракције (Filipovic et al., 2006). МП микромодел у свакој итерацији рачуна контракцију саркомере, док макромодел узима резултате МП модела и рачуна укупна померања и напоне на нивоу коначног елемента. На Слика 6.2 је издвојен један осмочворни коначни елемент који садржи влакно у правцу ξ осе. Унутар интеграционе (Гаусове) тачке посматра се издужење/скраћење влакна, на основу којег се рачуна активни напон. Како би се формирала тангентна конститутивна матрица треба израчунати извод напона по деформацији, тј. тренутну крутост мишића. Конститутивна релација мишића, односно зависност активног напона од издужења, може се представити неким од материјалних модела мишића, као што су Хиллов или Хакслијев модел (Mijailovich et al., 2010; Stojanovic et al., 2007).

Свака интеграциона тачка материјалног модела садржи израчунат напон и извод напона, на основу стања материјала из претходног корака, као и тренутног издужења и материјалних параметара. Линеарно еластични модел је често у употреби за одређивање пасивног дела напона. Код моделирања срца, за одређивање пасивног дела напона може да се користи и експериментални Холзапфелов модел (Guccione et al., 1991; Holzapfel & Ogden, 2009; McEvoy et al., 2018).



Слика 6.2. ФСИ алгоритам интегрисан са вишескалним моделом мишићне контракције. Мишић је дискретизован на коначне елементе, где сваки елемент садржи мишићно влакно и интеграционе тачке (Filipovic et al., 2006).

Када је реч о примени МП модела, на основу улазних параметара, тренутног стања материјала микромодела, као и издужења/скраћења мишићног влакна, МП сурогат модел контракције саркомере у свакој итерацији i рачуна локални, тренутни активни напон и тренутну крутост мишићних влакана (Filipovic, Sustersic, et al., 2022; Prodanovic et al., 2021) (Слика 6.3). Након тога, макромодел решава једначину равнотеже која укључује резултате МП модела, као што су локални, тренутни активни напон и тренутна крутост мишићних влакана, а затим рачуна промену дужине мишићних влакана и укупан напон у интеграционим чворовима коначних елемената. Ова спрегнута инкрементално-итеративна метода се понавља све док су промене брзине и активног напона у тренутној итерацији испод задатих толеранција.



Слика 6.3. Алгоритам спрезања МКЕ и МП микромодела.

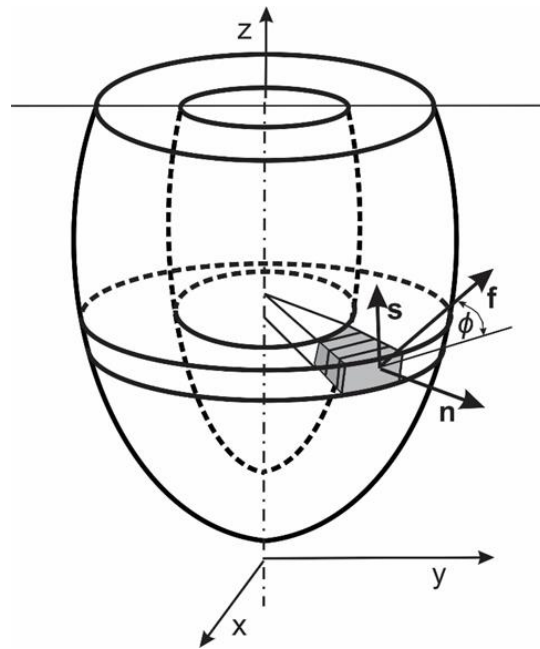
Приликом извођења симулација на нивоу органа (као што је срце), употреба детаљних микроскопских модела је компјутерски веома захтевна, па је неопходно развити апроксимирани модел генерисања силе у срчаном мишићу. Такав модел укључује поједностављену кинетику попречних мостова и Ca^{2+} активацију унутар контрактилних миофиламената. За разлику од модела који укључују детаљан процес успостављања попречних мостова и клизања филамената, а ослањају се на решавање парцијалних диференцијалних једначина, МП сурогат модел је имплементиран како би се математички проблем редуковао на решавање обичних диференцијалних једначина, што смањује рачунске ресурсе и време потребно за прорачун. Стога је увођење МП микромодела и његово спрезање са макромоделом оправдано. МП микромодел симулира кинетичке процесе унутар саркомере, заснованим на концептима који су првобитно развили Кампбел и Разумова (Campbell et al., 2001; Razumova et al., 1999, 2000), а затим унапредио Рајс (Rice et al., 2008). Такође, МП

сурогат модел укључује еластичност процењену на основу експерименталних података (Caramani et al., 2016) и преклапање између актина и миозина као функцију тренутне дужине саркомере. Улазни параметри МП модела генеришу се и фитују уз помоћ имплементираних алгоритама (Mijailovich, Prodanovic, Poggesi, Geeves, et al., 2021).

6.4.3 Нелинеарни материјални модел мишића

Познато је да се у срчаном циклусу разликују две наизменичне фазе: систола и дијастола. У току систоле: лева комора се контрахује и пумпа крв у артеријски систем, док се десна комора контрахује и пумпа крв у плућа. Истовремено, преткоморе се шире услед дотока крви из венске циркулације у десну преткомору и из плућне циркулације у леву преткомору. У фази дијастоле преткоморе се контрахују, а крв протиче из преткомора у коморе што изазива њихово ширење. На крају дијастоле долази до максималне деформације и максималног пасивног напона унутар мишићног ткива комора. Активни напон се ствара током систоле унутар мишићних ћелија и, заједно са пасивним напонам, ствара механичке силе потребне за превазилажење отпора протоку крви у артеријски систем (из леве коморе) и плућни систем (из десне коморе). Може се приметити да је отпор протоку крви у артеријски систем већи него у плућном систему. Та чињеница директно указује да је укупно оптерећење веће на зидовима леве коморе, стога су дисфункција срца и срчана инсуфицијенција често повезани са мишићним ткивом леве коморе. Механичке карактеристике мишићног ткива леве коморе представљају једну од основних компоненти понашања срца и истражују се деценијама.

Морфологија мишићног ткива леве коморе је веома сложена. Микроструктурни састав је интензивно проучаван и описан у медицинској и инжењерској литератури (Holzapfel & Ogden, 2009; McEvoy et al., 2018; Sommer et al., 2015). У наставку су дати најважнији аспекти компјутерског моделирања леве срчане коморе. Слика 6.4 представља шематски приказ леве срчане коморе према Бовендерду (Bovendeerd et al., 1992), што указује да се геометрија комора може апроксимирати дебелом љуском. Зид се састоји од слојева (енгл. *Sheets*) паралелних мишићних ћелија (миоцита) које образују мишићна влакна, имају фиброзни карактер и заузимају око 70% запремине. Преосталих 30% запремине чине различите интерстицијалне компоненте, при чему 2-5% представља мрежу колагена.



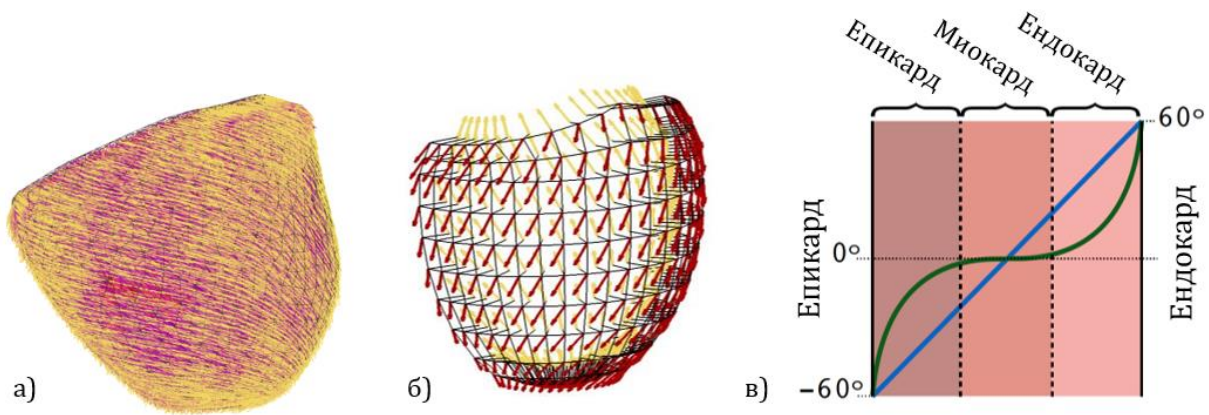
Слика 6.4. Шематски приказ геометрије леве срчане коморе са материјалним елементом и векторима на зиду (Bovendeerd et al., 1992).

Дуж правца мишићних влакана ствара се активни напон који изазива активацију мишића. Материјал зида леве коморе може се сматрати ортотропним, са јединичним вектором f у правцу влакна и јединичним вектором s у *Sheet* правцу, односно правцу мишићне ћелије. Вектори f и s леже у равни тангентној на *Sheet* површ, односно на површ једног слоја мишићних ћелија. Трећи јединични вектор n представља нормалу на *Sheet* раван. Влакна имају хеликоидни облик са углом ϕ који се мења у односу на дебљину зида.

Оријентација влакана је једна од суштинских информација неопходних за МКЕ анализу, из два разлога: (i) смер активних сила је усклађен са смером влакана и (ii) електрични импулс путује много брже дуж мишићних влакана него у попречном правцу. Стога, тачан анатомски опис распореда и оријентације мишићних влакана је вероватно најважнији елемент у добијању реалног модела срца. Алгоритам за аутоматско генерисање влакана одговарајуће оријентације (Bayer et al., 2012) део је претпроцесирања, што при самој компјутерској симулацији срчаног рада омогућује контракцију срчаних шупљина на координисан и ефикасан начин.

Слика 6.5 представља оријентацију моделираних влакана леве коморе код модела реалне анатомске геометрије (енгл. *Patient-specific*, Слика 6.5 а)), затим један издвојен слој елемената зида са оријентацијом влакана код параметарског модела леве коморе (Слика 6.5 б)), као и принцип оријентације влакана од епикарда до ендокарда (Слика 6.5 в)). Влакна су хеликоидног облика, а њихови углови варирају од 60° у ендокарду (Слика 6.5 б), жуте стрелице) до -60° у епикарду (Слика 6.5 б), црвене стрелице). Претпоставља се линеарна расподела угла по дебљини зида леве коморе. У првом кораку алгоритма за генерисање влакана, екстрахује се унутрашња

(ендокардна) и спољашња (епикардна) површина зида леве коморе. У сваком чвору модела рачунају се растојања до екстрахованих површина. На основу укупне дебљине зида, мења се угао под којим треба генерисати влакно. Коначно, мишићно влакно се генерише ротацијом тангентног вектора на површину зида, за израчунати угао.

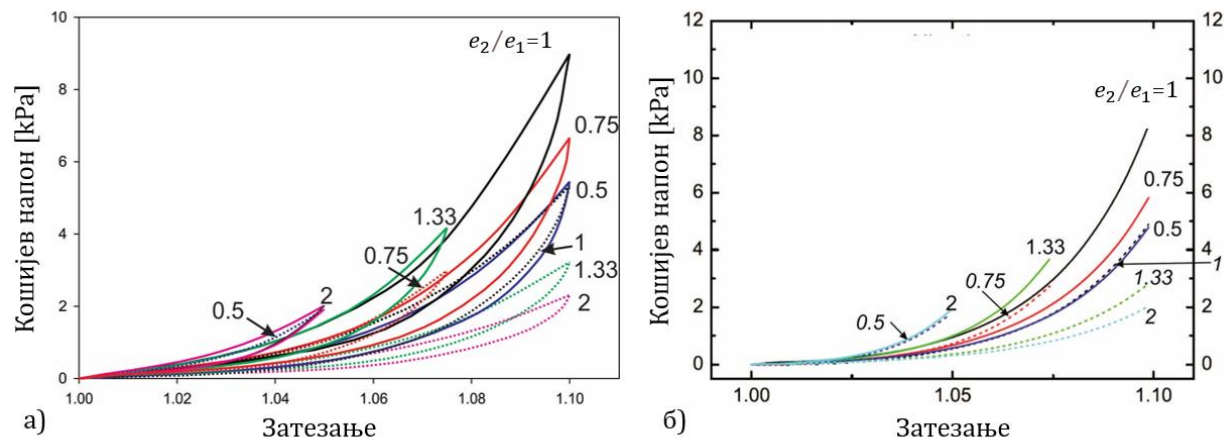


Слика 6.5. Оријентација моделираних влакана леве срчане коморе. а) Модел реалне анатомске геометрије; б) Један издвојен слој елемената зида са оријентацијом влакана код параметарског модела леве срчане коморе; в) Принцип оријентације влакана од епикарда до ендокарда.

У мултидисциплинарном пољу истраживања срчаног рада, од велике је важности идентификовати особине материјала миокарда како би се описао феномен електро-механичке спреге срца. Материјалне карактеристике компоненти миокарда дуж локалних микроструктурних оса одликују се нелинеарношћу и ортотропношћу миокарда. Одговарајући материјални модел миокарда и материјалне карактеристике могу се одредити како би се што боље описао одзив хуманог миокарда. Такав модел ће уједно омогућити прецизније компјутерске симулације како би се боље разумела основна механика срчаних комора.

Механичко понашање леве коморе срца чији се зид посматра као дебела љуска, углавном зависи од механичких карактеристика више слојева миоцита. Стога се деформације и конститутивни закони испитују есперименталним и теоријским истраживањима. Механичка испитивања се обично изводе помоћу биаксијалног напрезања и смицањем у *Sheet* равни. Конститутивне криве приказане на слици испод (Слика 6.6) добијене су биаксијалним напрезањем у правцу влакана (енгл. *Mean Fiber Direction*) и *Sheet* правцу (енгл. *Mean Sheet Direction*), према нотацији из литературе (Sommer et al., 2015). Поред затезања, конститутивне криве укључују растерећење, када се ткиво враћа у почетни положај (Слика 6.6 а)). Биаксијално оптерећење вршено је до три нивоа максималног затезања (1.05, 1.075 и 1.1), уз одржавање константних односа деформација e_2/e_1 , где је $e_2 = \lambda_2 - 1$, $e_1 = \lambda_1 - 1$. Величине e_1, λ_1 односе се на деформацију и затезање у правцу влакана, респективно. Величине e_2, λ_2 односе се на деформацију и затезање у *Sheet* правцу, респективно. Конститутивне криве су

изразито нелинеарне, што је карактеристика хипереластичних биолошких материјала. Однос напон-затезање зависи од нивоа затезања материјала, као и од односа деформација e_2/e_1 . Хистерезис који је присутан код конститутивних кривих, израженији је при већем степену затезања. На Слика 6.6 б) су приказане просечне вредности конститутивних кривих, добијених узимањем у обзир средњих вредности при затезању и растерећењу ткива. Могу се користити у рачунским процедурама, али и у примени аналитичких облика конститутивних закона.



Слика 6.6. Конститутивне криве за ткиво леве срчане коморе, за различите односе деформација e_2/e_1 . Пуне линије: правац влакана; испрекидане линије: Sheet правац. а) Конститутивне криве при биаксијалном затезању и растерећењу ткива, са хистерезисом; б) просечне вредности конститутивних кривих, добијених узимањем у обзир средњих вредности при затезању и растерећењу ткива (Kojić et al., 2023; Sommer et al., 2015).

6.5 Електрофизиологија срца

Срчане ћелије су испуњене и окружене јонским раствором, углавном натријумом (Na^+), калијумом (K^+) и калцијумом (Ca^{2+}). Ови наелектрисани атоми се крећу унутар и изван мишићних ћелија кроз јонске канале. Ћелије су повезане кроз спојеве који формирају канале и омогућавају јонима да прелазе из једне ћелије у другу. Тачан нумерички модел потребан је за боље разумевање срчаних функција код кардиомиопатије, срчане инсуфицијенције, срчане аритмије и других срчаних обољења. Ови нумерички модели обично укључују електрофизиологију и механику срчаног мишића, као и транспорт лекова (Wilhelms et al., 2011).

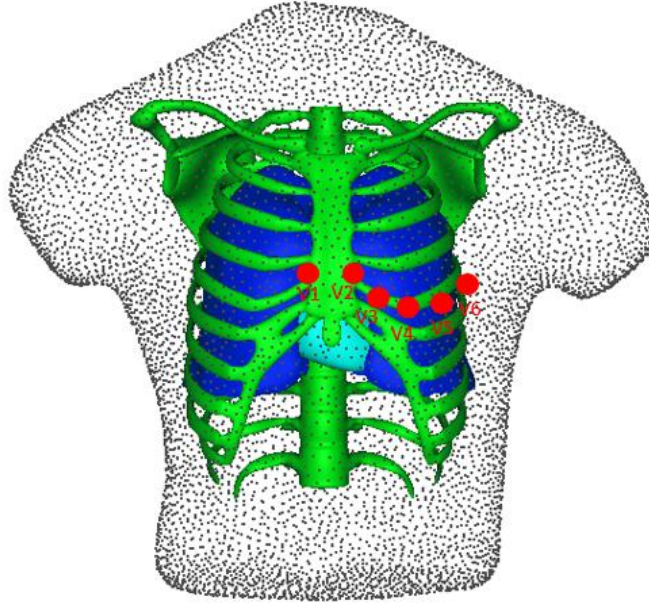
Математички модели електрофизиологије срца постају све детаљнији и сложенији, са анатомски прецизним моделима који захтевају компјутерски и временски захтевне прорачуне, као и коришћење суперкомпјутера. За разлику од детаљних модела, развијен је поједностављени, рачунарски ефикасан 3D модел срца

унутар торза, са могућношћу репродукције реалистичних 12-каналних ЕКГ сигнала на површини торза. Модел укључује електро-ексцитацију у природном пејсмејкеру срца – СА чвору, као и проводни систем са Хисовим снопом и Пуркињеовим влакнима. Узета је у обзир хетерогена расподела акционих потенцијала у различитим сегментима срца, чији параметри утичу на расподелу ЕКГ сигнала на површини торза.

Поједностављени модел срца може се применити за симулацију и успостављање математичких релација између електричне активности миокарда и резултујуће мапе потенцијала на површини торза (енгл. *Body Surface Potential Map – BSPM*), изражене преко стандардног 12-каналног ЕКГ-а. Такав модел се може користити за симулацију и испитивање електричне активности појединих сегмената срца који услед различитих обољења миокарда имају поремећену ексцитацију и проводљивост. Развојем нових дијагностичких техника омогућила би се неинвазивна процена срчане електричне активности и повезаних обољења (кардиомиопатија, исхемија срца, тахикардија, и сл.), применом директних и инверзних метода за симулацију електрофизиологије срца и анализу ЕКГ-а. Томе би значајно допринеле и компјутерске МКЕ симулације електрофизиологије срца, спрегнуте са методама машинског учења, што би повећало тачност неинвазивне детекције и локализације срчане исхемије, различитих типова кардиомиопатија, атријалних фибрилација, итд (Robnik-Šikonja et al., 2018).

Анализирани електрофизиолошки модел срца ослања се на геометрију подељену на седам различитих сегмената, и то: 1) СА чвор; 2) преткомору; 3) АВ чвор; 4) Хисов сноп; 5) сноп влакана; 6) Пуркињеова влакна; 7) вентрикуларни миокард. Доступне *CT* слике коришћене су како би се генерисала 3D геометрија. Процес сегментације *CT* слика и креирања МКЕ модела описан је у поглављу 8.1 и може се применити на било који део мускулоскелетног или кардиоваскуларног система. Главни под-домени које обухвата поједностављени 3D модел срце-торзо су торзо, плућа, срце и кости. 8-чворни 3D модел има следећи број елемената и чворова у различитим под-доменима, и то- торзо: 27315 чворова и 139186 елемената, плућа: 12184 чворова и 60955 елемената, срце: 8445 чворова и 43200 елемената, и кости: 92374 чворова и 402244 елемената.

Симулација електрофизиологије 3D модела срца унутар торза укључује два случаја: (i) здраво срце и (ii) исхемију апекса срца узроковану НСМ-ом апекса. Како би се симулирала електрична активност срца, потребан је одговарајући модел који повезује електричну активност срца и ЕКГ сигнала мерених на површини трупа. Анализирани су резултати код прекордијалних водова V1-V6, о чијем значењу и постављању је било речи у поглављу 3.2.1. Слика 6.7 приказује 3D модел коначних елемената, са означеним тачкама које одговарају позицијама водова V1-V6.



Слика 6.7. 3D модел коначних елемената са означеним позицијама прекордијалних водова V1-V6.

Модификовани бидоменски модел ћелијске активности срца, укључујући СА чвор, дефинисан је помоћу три променљиве: V_e (екстрацелуларни мембрански потенцијал), V_i (интрацелуларни мембрански потенцијал), u (рефракторност кардиомиоцита). Бидоменски модел дефинисан је имплементацијом модификованих *FitzHugh* једначина (FitzHugh, 1961; Nagumo et al., 1962; Sovilj et al., 2013). За сваки сегмент срца једначине су дефинисане као:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_e}{\partial t} - \frac{\partial V_i}{\partial t} + \nabla \cdot (-\sigma_e \nabla V_e) &= i_{ion}, \\ \frac{\partial V_i}{\partial t} - \frac{\partial V_e}{\partial t} + \nabla \cdot (-\sigma_i \nabla V_i) &= -i_{ion}, \\ \frac{\partial u}{\partial t} &= ke \left[\frac{(V_m - B)}{A} - du - b \right], \end{aligned} \quad (6.43)$$

где σ_e, σ_i представљају екстрацелуларну и интрацелуларну проводљивост, респективно. Трансмембрански потенцијал једнак је разлици интрацелуларног и екстрацелуларног мембранског потенцијала, $V_m = V_i - V_e$. Јонска трансмембранска струја у СА чвору дефинисана је као:

$$i_{ion} = kc_1(V_m - B) \left[a - \frac{(V_m - B)}{A} \right] \left[1 - \frac{(V_m - B)}{A} \right] + kc_2u. \quad (6.44)$$

У осталим сегментима срца i_{ion} је:

$$i_{ion} = kc_1(V_m - B) \left[a - \frac{(V_m - B)}{A} \right] \left[1 - \frac{(V_m - B)}{A} \right] + kc_2u(V_m - B). \quad (6.45)$$

Параметри $a, b, c_1, c_2, d, e, k, A, B$ су дефинисани за сваки под-домен. Сви параметри дати за одговарајуће под-домене приказани су у табели испод (Табела 6.1) (Sovilj et al., 2013). Параметар a се односи на праг екситације, параметар e регулише трајање акционог потенцијала, A је амплитуда акционог потенцијала, B је мембрански потенцијал мировања, док су c_1, c_2, d и k параметри специфични за мембрану. Параметри σ_e, σ_i регулишу брзину проводљивости електричног импулса. Почетне вредности за променљиве V_i, V_e, u у свим сегментима модела срца износе -0.06, 0, 0, респективно. Различите проводљивости под-домена у моделу срце-торзо усвојене су из литературе (Sovilj et al., 2013).

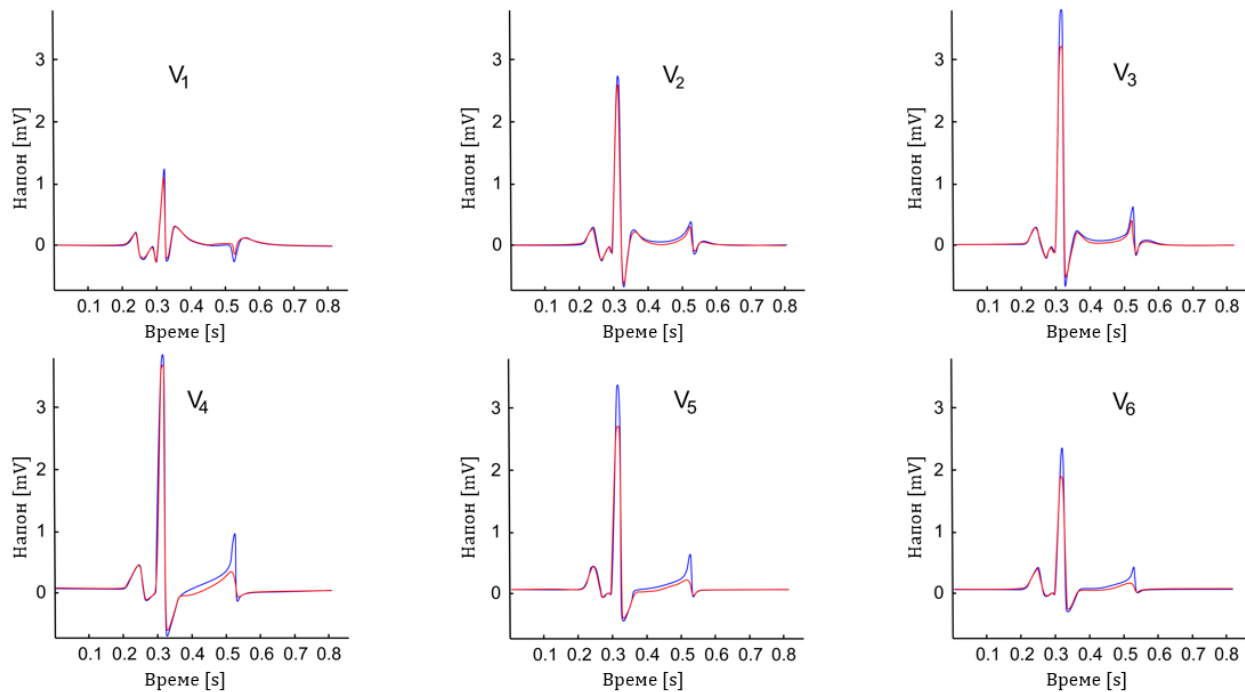
Табела 6.1. Електрофизиолошки параметри за различите сегменте модела срца (Sovilj et al., 2013).

Параметар	СА чвор	Преткоморе	АВ чвор	Хисов сноп	Сноп влакана	Пуркињеова влакна	Коморе
a	-0.60	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13
b	-0.30	0	0	0	0	0	0
c_1 ($A \cdot s \cdot V^{-1} m^{-3}$)	1000	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
c_2 ($A \cdot s \cdot V^{-1} m^{-3}$)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
d	0	1	1	1	1	1	1
e	0.066	0.0132	0.0132	0.005	0.0022	0.0047	0.006
A (mV)	33	140	140	140	140	140	140
B (mV)	-22	-85	-85	-85	-85	-85	-85
k (s^{-1})	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
σ_e, σ_i ($mS \cdot m^{-1}$)	0.5	8	0.5	10	15	35	8

Код свих унутрашњих граница на контакту са торзом, плућима и срчаним шупљинама важи гранични услов да је флукс интрацелуларног потенцијала (V_i) једнак нули. Према томе, важи да је $-\mathbf{n} \cdot \mathbf{\Gamma} = 0$, где је \mathbf{n} јединични вектор спољашње нормале на граници под-домена, а $\mathbf{\Gamma}$ је вектор флука кроз исту границу за интрацелуларни напон, једнак $\mathbf{\Gamma} = -\sigma_i \cdot \partial V_i / \partial \mathbf{n}$. За променљиву V_e , унутрашњи флукс на истим границама је једнак густини спољашње струје \mathbf{J} из запреминског проводника торзо/комора; односно $-\sigma_e \cdot \partial V_e / \partial \mathbf{n} = \mathbf{n} \cdot \mathbf{J}$ (Nagumo et al., 1962).

Резултати симулиране електричне активности срца приказују ЕКГ сигнал на површини торза у тачкама које одговарају позицијама прекордијалних водова V1-V6 (Слика 6.8). Симулирана је електрична активност здравог срца (ЕКГ плаве боје) и исхемија апекса срца, која је повезана са НСМ-ом апекса (ЕКГ црвене боје). Са појавом

исхемије најчешће се мења трајање акционих потенцијала миокарда. Мембрански потенцијал, регулисан параметрима A , B и e , повишен је заједно са екстрацелуларном концентрацијом потазијума. Како би се симулирала исхемија апекса срца, проводљивост те зоне је смањена на 0.003. Може се приметити да R талас у присуству исхемије има нешто ниже вредности у односу на здраво срце. QRS комплекс је сличан у оба случаја. Т талас у присуству исхемије апекса има највеће одступање у односу на здраво срце, што је у складу са клиничким параметрима.



Слика 6.8. Резултујући ЕКГ сигнал - приказ прекордијалних водова V1-V6 за здраво срце (плава боја) и исхемију апекса срца (црвена боја).

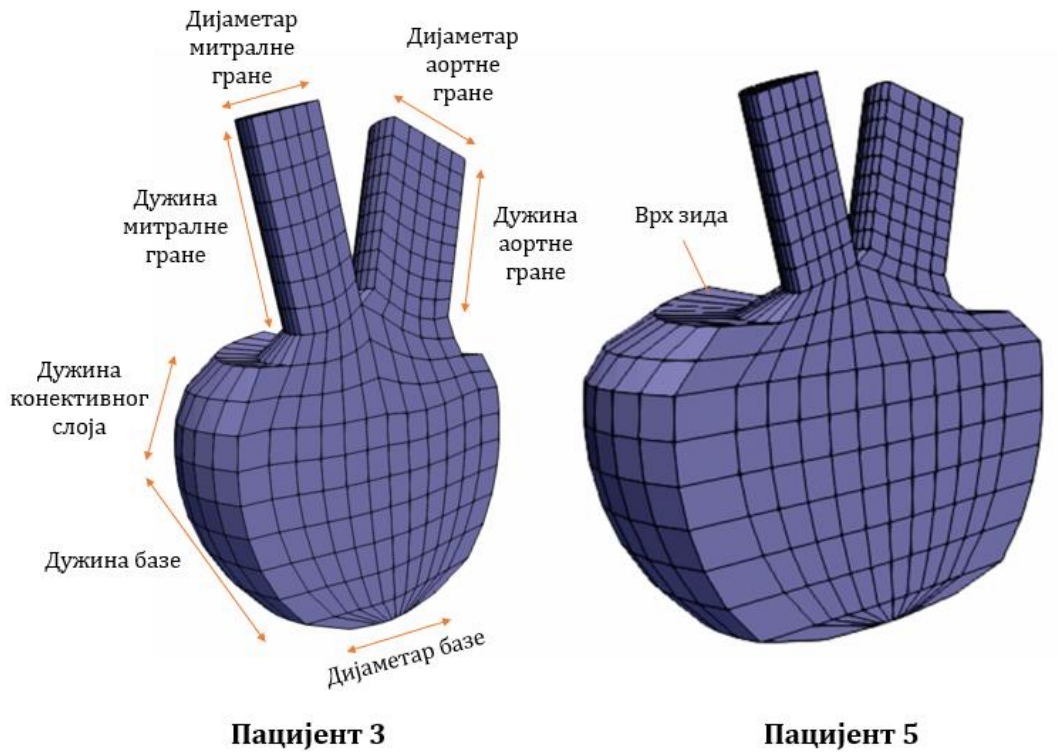
7 МОДЕЛИРАЊЕ И НУМЕРИЧКА АНАЛИЗА ПАРАМЕТАРСКОГ МОДЕЛА СРЦА

7.1 Генерисање 3D модела и гранични услови

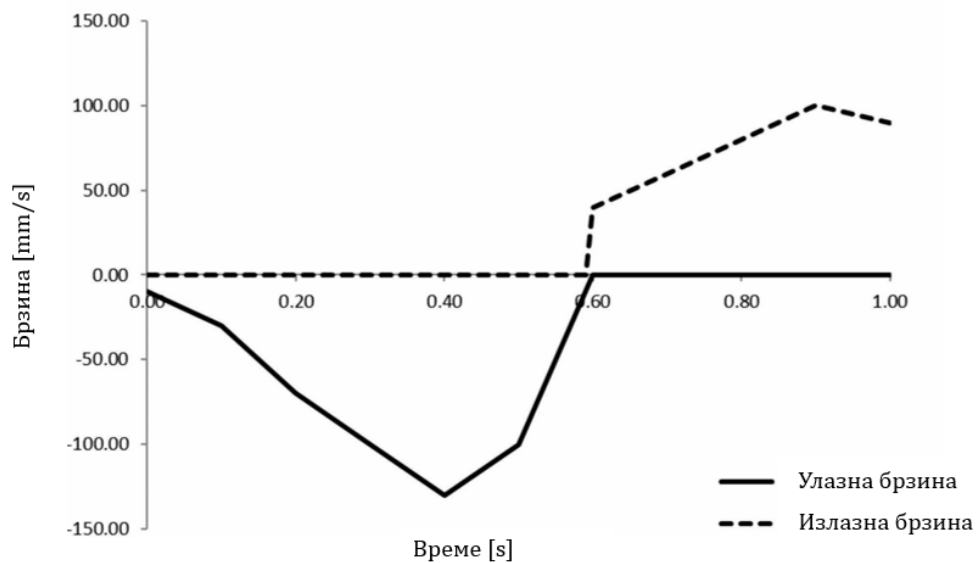
Како би се симулирала срчана функција, као и различити типови кардиомиопатије (НСМ и DCM), генерисан је геометријски једноставан параметарски модел половине леве срчане коморе који се састоји од базног дела, аортног и митралног залиска и конективног дела (спој између базе и залиска; Слика 7.1). Свака геометријска компонента модела има дужину, дијаметар и број слојева (параметар поделе). Домен флуида је оивичен зидом, при чему је цео модел генерисан помоћу осмочворних коначних елемената. Елементи и чворови домена флуида и солида се поклапају, као предуслов за интеракцију флуид-солид.

Два различита модела леве коморе су генерисана као што је приказано на Слика 7.1. Ова два модела опонашају случајеве срца које има хипертрофичну кардиомиопатију (НСМ), а одговарају нумерацији пацијената 3 и 5, респективно, о којима ће бити речи у наредном поглављу 7.2.

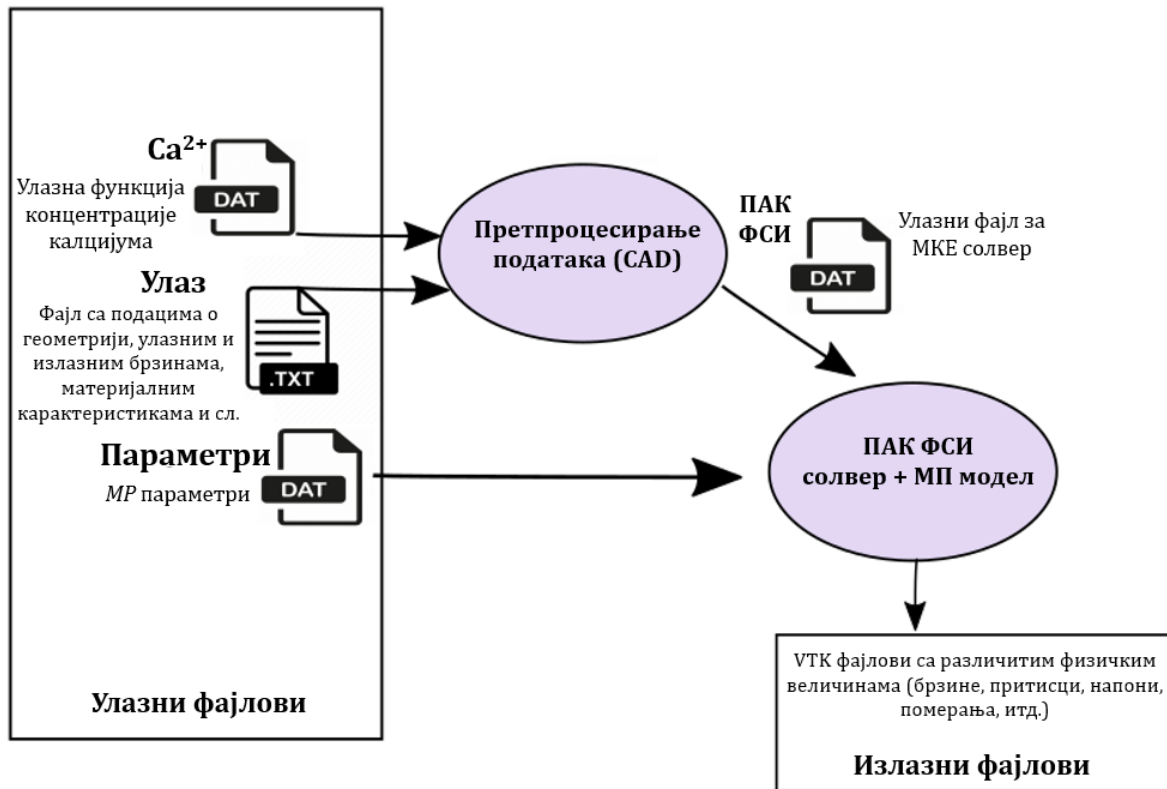
У параметарском моделу леве коморе НСМ срца, дијаметар базе износи 50,62 mm, дужина базе је 79,47 mm, дужина конективног дела је 10,11 mm, дијаметар попречног пресека митралног залиска је 24,2 mm, дужина митралне гране је 18,1 mm, дијаметар попречног пресека аортног залиска је 29,8 mm, дужина гране аорте је 18,1 mm, а дебљина зида је 10 mm. Митралне и аортне гране имају веће димензије у односу на реалну дебљину аортног и митралног залиска како би се спречиле могуће флукуације брзине у овим зонама. У поређењу са пацијентом 3, пацијент 5 има већу леву комору са дебљим зидовима (15 mm). Задати гранични услови, односно улазна брзина на попречном пресеку митралне валвуле и излазна брзина на попречном пресеку аортне валвуле, приказани су на Слика 7.2. Зид леве коморе је ограничен на врху (горња површина зида, Слика 7.1). Нелинеарни материјални модел мишића и оријентација влакана описани су у поглављу 6.4.3. Домен зида леве коморе садржи око 4000 интеграционих тачака. Временски корак који се користи у МКЕ симулацији је 20 x 0,05 s. Холзапфелов материјални модел (Holzapfel & Ogden, 2009; McEvoy et al., 2018) је имплементиран за рачунање пасивних напона унутар зида, док је за рачунање активних напона коришћен МП сурогат модел. За рачунање активних напона могућа је и имплементација Хакслијевог модела, међутим прорачун је компјутерски и временски веома захтеван. Процедура потребна за извршење прорачуна приказана је на Слика 7.3.



Слика 7.1. Геометрија леве срчане коморе за пацијенте 3 и 5, респективно.



Слика 7.2. Задате улазне и излазне брзине у митралном и аортом заласку, респективно.



Слика 7.3. Процедура потребна за извршење прорачуна.

7.2 Резултати и валидација

7.2.1 Стратификација ризика од прогреса кардиомиопатије

Напредовање срчане инсуфицијенције и откривање изненадне срчане смрти тешко је предвидети на основу клиничких и генетских карактеристика (Makavos et al., 2019). Приликом процене здравственог стања пацијената који болују од кардиомиопатије, стратификацију ризика треба посматрати као динамичан и сталан процес заснован на процени клиничких и генетских карактеристика пацијента. Код НСМ-а најчешће идентификовани фактори ризика за изненадну срчану смрт укључују породичну историју са присутном изненадном срчаном смрћу, необјашњиву вентрикуларну тахикардију, абнормално висок крвни притисак приликом вежбања, тешку хипертрофију леве срчане коморе и необјашњиви узрок синкопе. Бројне технике машинског учења су примењене у области кардиологије како би се у клиничкој пракси побољшао ток лечења и превазишли недостаци конвенционалних метода (Lim et al., 2021; M. S. Maron et al., 2019; Smole et al., 2021).

Модул за стратификацију ризика од прогреса кардиомиопатије користи методе надгледаног машинског учења како би се постигла идентификација високоризичних пацијената (Filipovic, Saveljic, et al., 2022; Filipovic, Sustersic, et al., 2022; *SILICOFCM H2020 Project: In Silico Trials for Drug Tracing the Effects of Sarcomeric Protein Mutations Leading to Familial Cardiomyopathy*, 2022). Прецизније, главни циљ овог модула је идентификација пацијената са високим ризиком од тешких последица као што су изненадна срчана смрт или животно угрожавајуће аритмије. Поред идентификације високоризичних пацијената, модул такође укључује процену поузданости за предвиђање ризика. И модел предвиђања ризика, и процена поузданости, омогућавају медицинским стручњацима да одлуче да ли ће пацијент бити подвргнут даљој анализи и колико је поуздан аутоматски предвиђени ниво ризика.

Развијени модул за стратификацију ризика од прогреса кардиомиопатије користи методе машинског учења за надгледано учење како би класификовао и обрадио хетерогене податке о пацијентима које су обезбедили клинички партнери у оквиру клиничке SILICOFCM студије. Коначни модел стратификује пацијенте у класу ниског или високог ризика на основу вероватноће да ће се један или више одабраних тешких догађаја (нпр. изненадна срчана смрт, срчана инсуфицијенција, аритмије опасне по живот) десити у наредних пет година.

Пет пацијената са HCM-ом чији клинички подаци нису били укључени у тренирање модела машинског учења насумично су одабрани, али на такав начин да је присутан већи и мањи ризик од прогреса болести у популацији. Дијагноза HCM-а је утврђена према смерницама Европског кардиолошког друштва, односно HCM је присутна уколико је дебљина зида ≥ 15 mm у једном или више сегмената миокарда леве коморе (или ≥ 13 mm код особа са позитивном породичном историјом HCM-а), уз абнормално пуњење коморе (Elliott et al., 2014), у одсуству било које друге срчане или системске болести која би могла да изазове хипертрофију леве коморе, као што су болести срчаних залистака или артеријска хипертензија.

У тренутку постављања дијагнозе иницијалне HCM (први преглед – почетно стање пацијента, енгл. *Baseline*), пацијенти су подвргнути детаљном клиничком испитивању. Опште карактеристике пацијената са HCM-ом дате су у Табели 7.1. Након тога, пацијенти су подвргнути редовним периодичним контролама уз поновну процену свих клиничких параметара. За пацијенте су прикупљени лонгитудинални подаци у оквиру SILICOFCM клиничке студије како би се посматрала прогресија болести. Резултати последње контроле (последњи преглед, енгл. *Follow up*) упоређени су са добијеним резултатима за стратификацију ризика од прогреса кардиомиопатије.

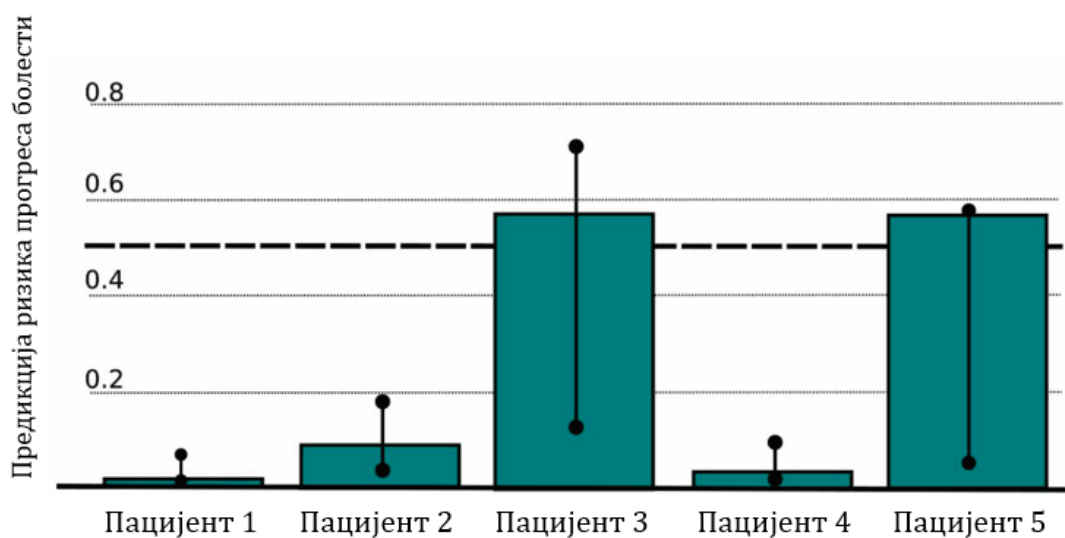
Табела 7.1. Опште карактеристике изабраних пет пацијената са HCM.

Редни број	Пол	Године	Тежина (kg)	Висина (cm)
1	Мушки	49	84	170
2	Мушки	72	70	172
3	Женски	80	70	162
4	Женски	76	70	155
5	Мушки	44	94	183

Тестирање које је обављено на пет одабраних пацијената дало је следеће резултате: два пацијента су била под високим ризиком (пацијенти бр. 3 и 5), док су три пацијента била под ниским ризиком (пацијенти бр. 1, 2 и 4) од прогреса кардиомиопатије и тешких клиничких догађаја. Детаљни извештаји модула за стратификацију ризика од прогреса кардиомиопатије приказани су у Табели 7.2 и на Слика 7.4. Слика 7.4 представља предикцију ризика прогреса болести за пет одабраних пацијената. Увидом у податке из спроведене клиничке студије (први и последњи контролни преглед) за пацијенте 3 и 5 који су били под високим ризиком према резултатима модула за стратификацију ризика од прогреса кардиомиопатије, утврђено је да је њихово реално здравствено стање лошије, посебно у случају пацијента 3 (симптоми срчане инсуфицијенције).

Табела 7.2. Извештај модула за стратификацију ризика од прогреса кардиомиопатије за одабраних пет пацијената са HCM-ом.

Редни број пацијента	Предикција (енгл. <i>Prediction</i>)	Поузданост (енгл. <i>Reliability</i>)	Грешка предикције (енгл. <i>PredictedError</i>)	Минимално поверење (енгл. <i>ConfidenceMin</i>)	Максимално поверење (енгл. <i>ConfidenceMax</i>)
1	0.010995677	0.987413164	0.082859018	0.003019494	0.059243858
2	0.082876824	0.965970863	0.144172512	0.019990185	0.165266529
3	0.55732954	0.858801931	0.450618253	0.117242657	0.701754749
4	0.027759297	0.980057329	0.103892767	0.004188759	0.077506609
5	0.5642663	0.885699762	0.373704863	0.047019321	0.564266324



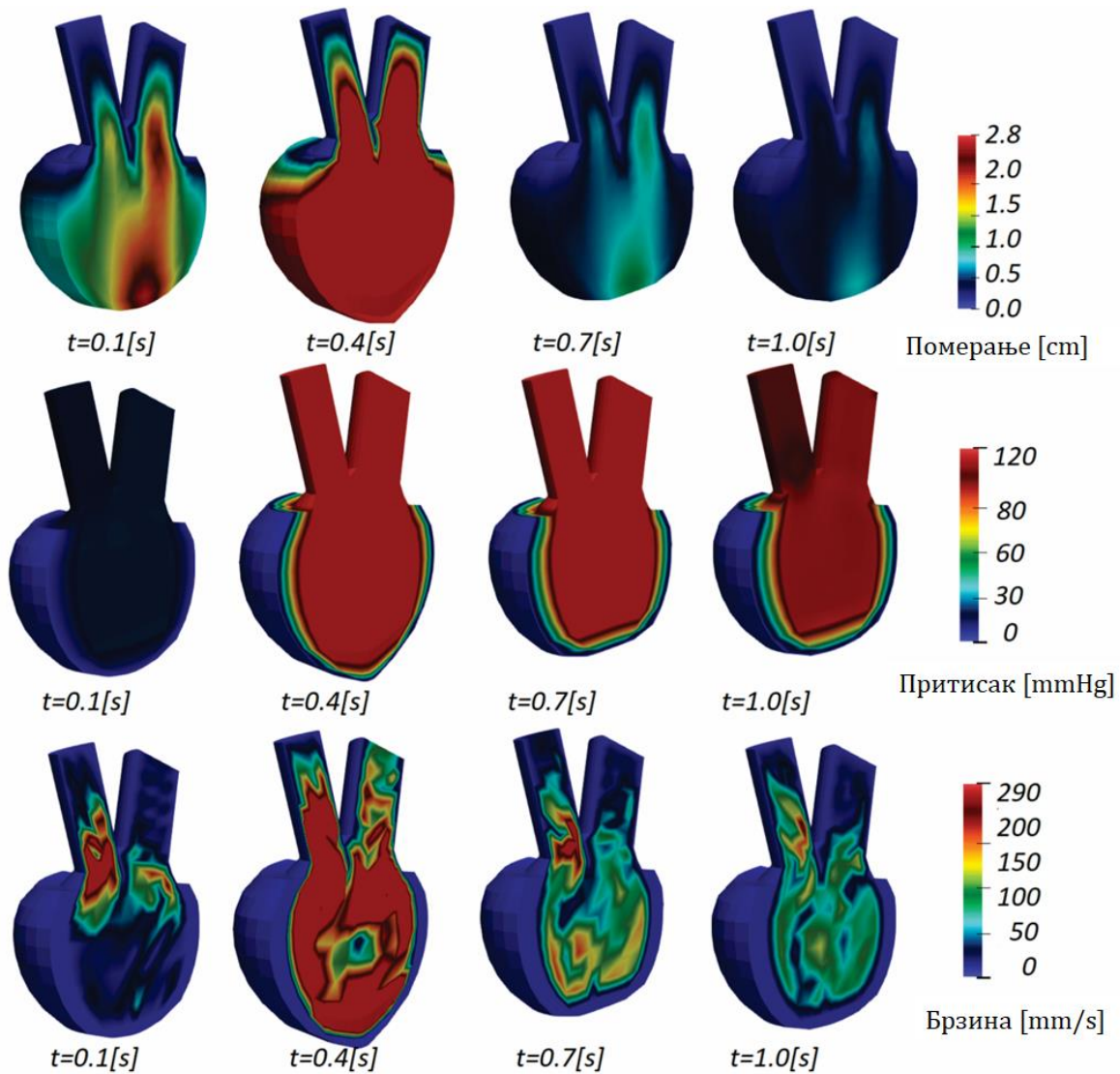
Слика 7.4. Предикција ризика од прогреса болести за пет одабраних пацијената са HCM-ом.

Након добијања резултата модула за стратификацију ризика од прогреса кардиомиопатије, пацијенти 3 и 5, који су били под високим ризиком од тешких клиничких догађаја анализирани су у ПАК солверу. Геометрије леве срчане коморе за пацијенте 3 и 5 приказане су на Слика 7.1, респективно.

Треба нагласити да су параметарски геометријски модели поједностављени, при чему су генерисани на основу димензија измерених на конкретним пацијентима, тј. геометријски параметри су добијени на основу конкретних података о пацијентима (Filipovic, Sustersic, et al., 2022). Такође, измерени пречници валвула и дебљине зидова срца су коришћени за генерисање мреже коначних елемената параметарског модела леве коморе срца. Дужине митралне и аортне гране не утичу на резултате прорачуна. Усвојене су номиналне вредности улазне и излазне брзине (Слика 7.2), а затим су скалиране према дијаметрима валвула. Улазна брзина је пропорционална дијаметру митралне валвуле, док је излазна брзина пропорционална дијаметру аортне валвуле.

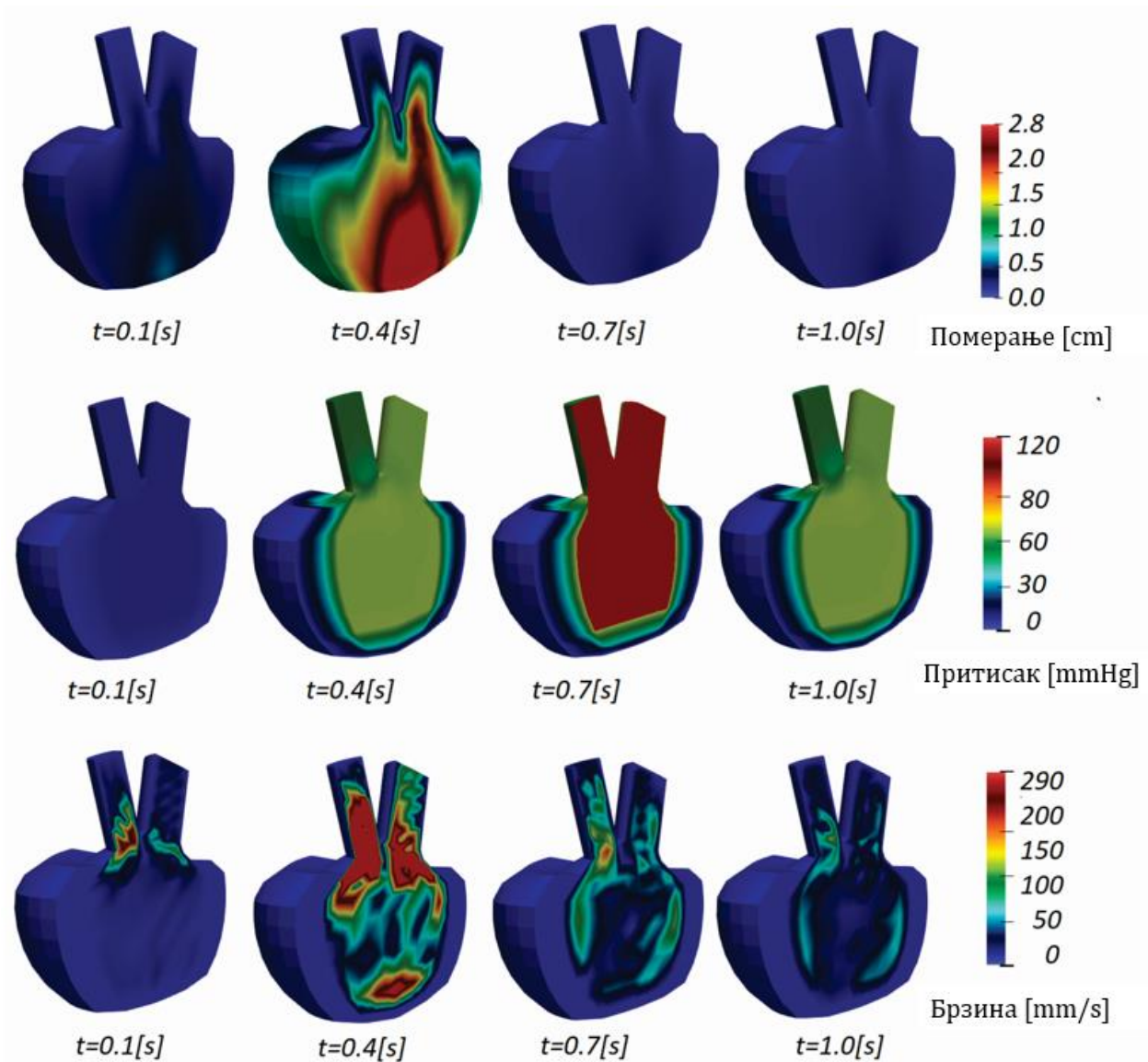
Резултати ПАК солвера добијени за пацијента 3 приказују расподелу померања, притисака и брзина, респективно (Слика 7.5). С обзиром да се инјекциони део циклуса јавља током првих неколико корака симулације, приметна су померања на митралном залиску и у базном делу модела. У тренутку контракције и испумпавања крви из леве коморе ($t = 0,7$ s), доња половина зида трпи највећу деформацију. Током преосталог времена симулације, зид се постепено враћа у првобитно стање ($t = 1,0$ s), док се деформације смањују.

Током дијастоле, тј. током првог дела циклуса, крв се упумпава у леву комору при чему се њена запремина повећава, док је притисак максималан на митралној валвули ($t = 0,4$ s). Када је циклус инјекције завршен и митрални залистак затворен, комора се контрахује и испумпава крв кроз аортни залистак, што резултира максималним притиском. Брзине у левој комори су максималне у току систоле ($t = 0,4$ s) када се крв убрзава и испумпава кроз аортну валвулу. У тренутку инјектовања крви у леву комору, брзине су највеће у пределу митралне валвуле ($t = 0,1$ s).



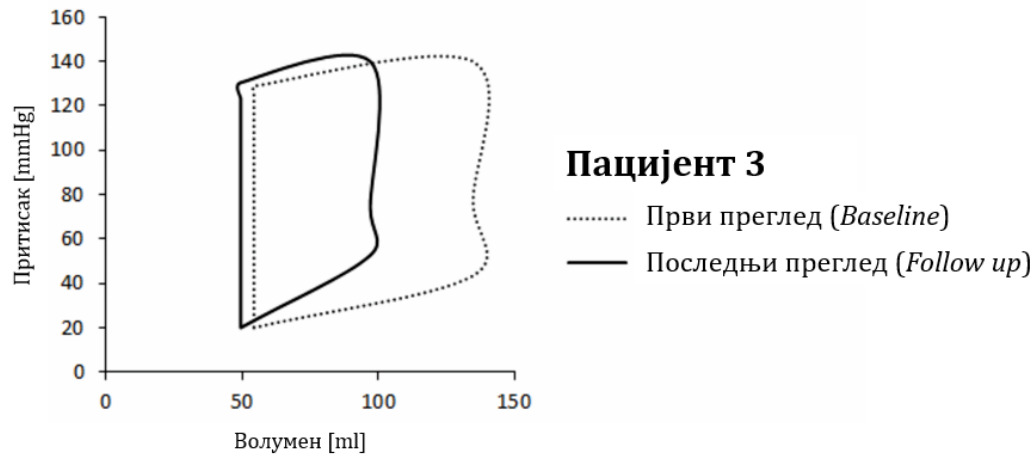
Слика 7.5. Пацијент 3: расподела померања, притисака и брзина, респективно.

Померања, притисци и поља брзина за пацијента 5 су приказани на слици испод (Слика 7.6). Померања су највећа на средини дијастоле током пумпања крви у комору. Пред крај срчаног циклуса, модел леве коморе се враћа у почетну конфигурацију.

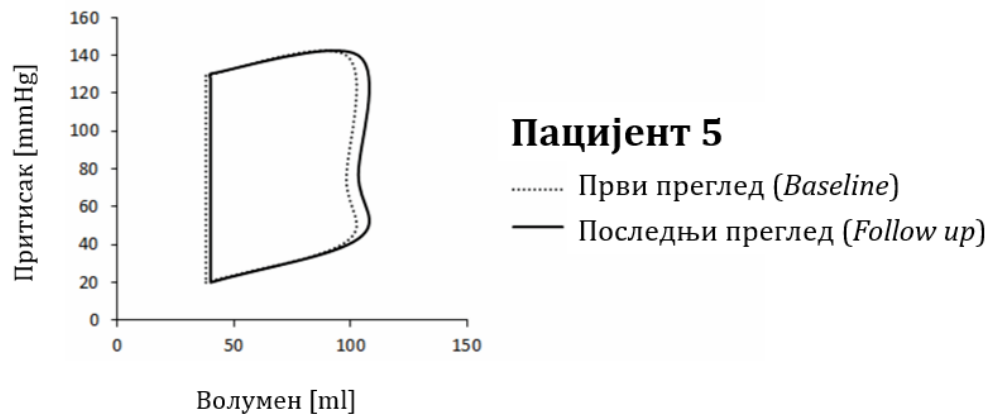


Слика 7.6. Пацијент 5: расподела померања, притисака и брзина, респективно.

Поред тога, као резултат симулација у ПАК солверу, приказани су и PV дијаграми за пацијенте 3 и 5 (Слика 7.7, Слика 7.8, респективно). Промена притиска је слична код оба пацијента, док је код пацијента 5 утврђена већа промена запремине при симулираном *Follow up* стању у поређењу са пацијентом 3. Стање пацијента 3 се погоршало, тако да симулирано *Follow up* стање приказује смањену промену запремине између краја дијастоле и краја систоле на PV дијаграму.



Слика 7.7. Пацијент 3: PV дијаграм.



Слика 7.8. Пацијент 5: PV дијаграм.

Ејекциона фракција леве коморе (LVEF) за *Baseline* и *Follow up* стање за HCM пацијенте 3 и 5 приказана је у табели испод (Табела 7.3, клинички измерене и симулиране вредности). LVEF је израчунат као $LVEF = (EDV - ESV)/EDV$ (Djorovic, 2022). Може се закључити да симулиран LVEF у *Follow up* стању остаје скоро непромењен за пацијента 5, али је снижен за пацијента 3 чије је стварно здравствено стање било лошије (Tomasevic et al., 2023). Резултати за *Baseline* и *Follow up* стања су у складу са клиничком студијом.

Табела 7.3. Поређење LVEF-а за почетно стање пацијената (*Baseline*) и стање при последњем прегледу (*Follow up*): клиничка студија и нумеричка симулација.

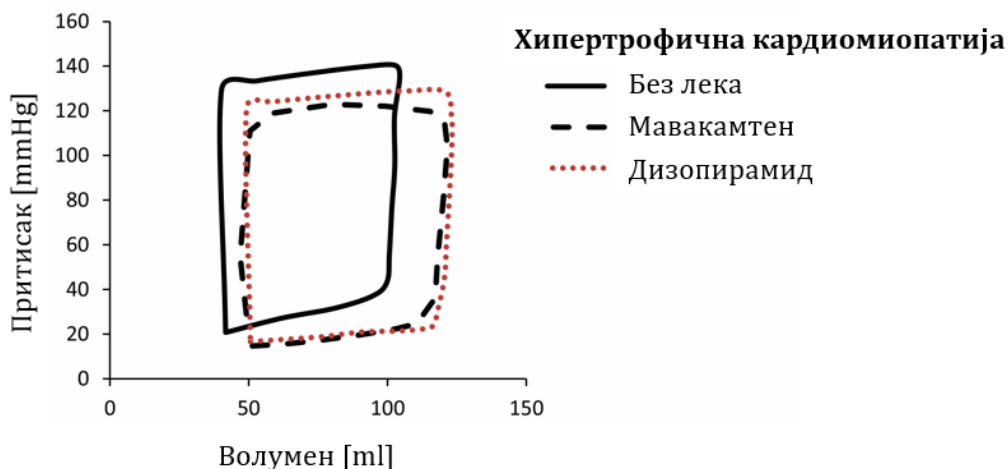
Р. бр. пацијента	LVEF [%]			
	Клиничка студија - <i>Baseline</i>	Нумеричка симулација - <i>Baseline</i>	Клиничка студија - <i>Follow up</i>	Нумеричка симулација - <i>Follow up</i>
3	64	59.75	50	49.10
5	60	61.42	60	61.4

У клиничкој пракси, LVEF је користан параметар за процену стања пацијента, међутим, кардиолозима су за прецизну дијагнозу потребне додатне информације, узимајући у обзир да LVEF може бити нормалан или чак висок, а да лева комора не испумпава довољну количину крви (Maron et al., 2018). У ту сврху могу се применити резултати и развијене методе из *in silico* клиничких студија које доприносе побољшању процене ризика и смеру терапије за специфичне пацијенте.

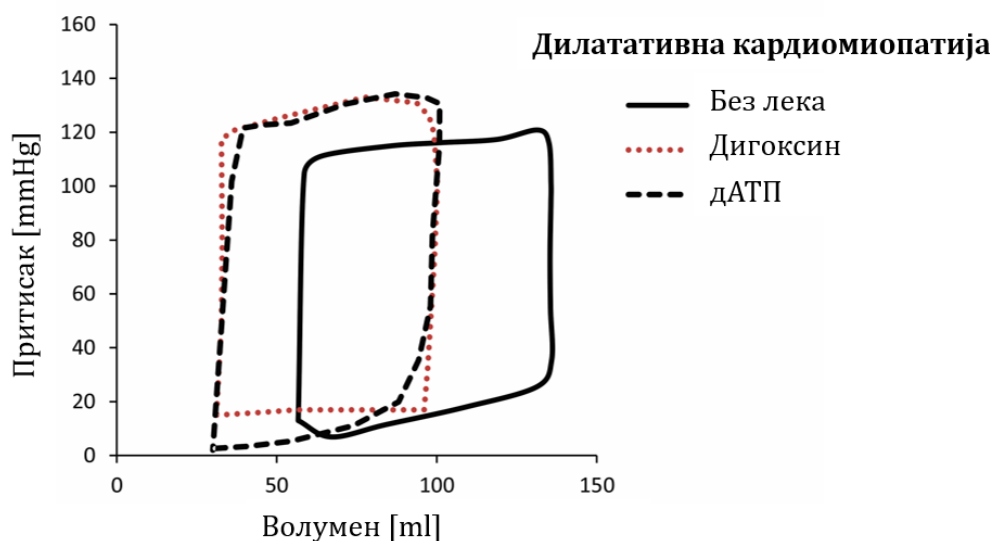
7.2.2 Симулације утицаја лекова на побољшање стања HCM и DCM модела срца (спрегнути ПАК солвер и МП сурогат модел)

Симулације утицаја лекова на побољшање контрактилне функције HCM и DCM модела леве комере укључују лекове који модулирају Ca^{2+} транзијенте (дизопирамид и дигоксин), као и лекове који утичу на кинетику контрактилних протеина (мавакамтен и дАТП). Све симулације су изведене коришћењем спрегнутог ПАК солвера и МП сурогат модела. У ту сврху креирани су додатни HCM и DCM параметарски модели леве срчане коморе користећи ехокардиографски издвојене димензије за конкретне пацијенте (Filipovic, Sustersic, et al., 2022). Гранични услови су скалирани и задати према димензијама модела за специфичне пацијенте, као што је претходно објашњено у поглављу 7.1.

PV дијаграми за HCM модел леве срчане коморе у почетном стању (без примењеног лека) и уз примену лекова дизопирамид и мавакамтен приказани су на Слика 7.9, док су PV дијаграми за DCM модел леве срчане коморе у почетном стању и са применом дигоксина и дАТП-а приказани на Слика 7.10.



Слика 7.9. PV дијаграми за HCM у почетном стању (без примењеног лека) и уз примену лекова дизопирамид и мавакамтен.

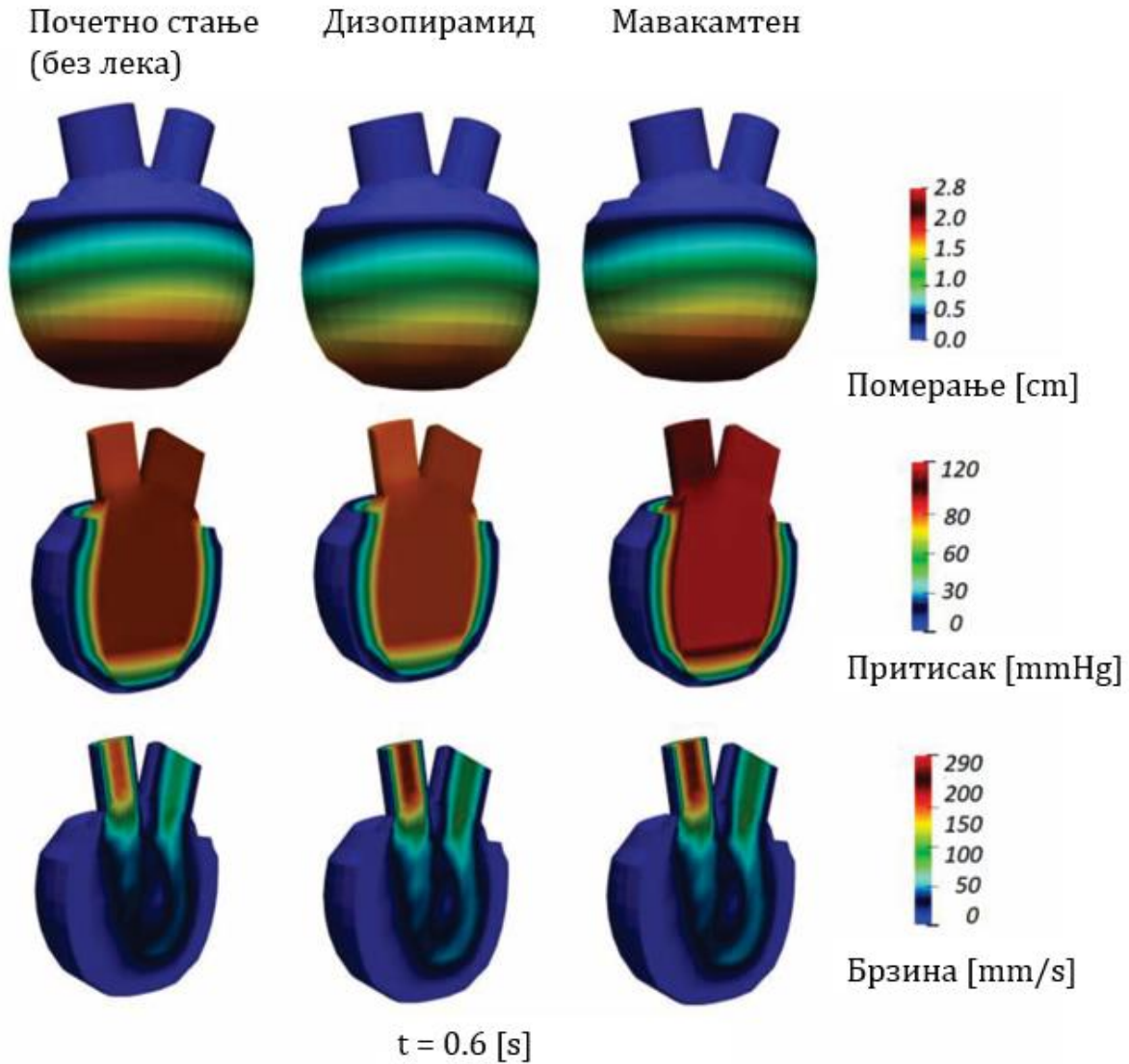


Слика 7.10. PV дијаграми за DCM у почетном стању (без примењеног лека) и уз примену лекова дигоксин и дАТП.

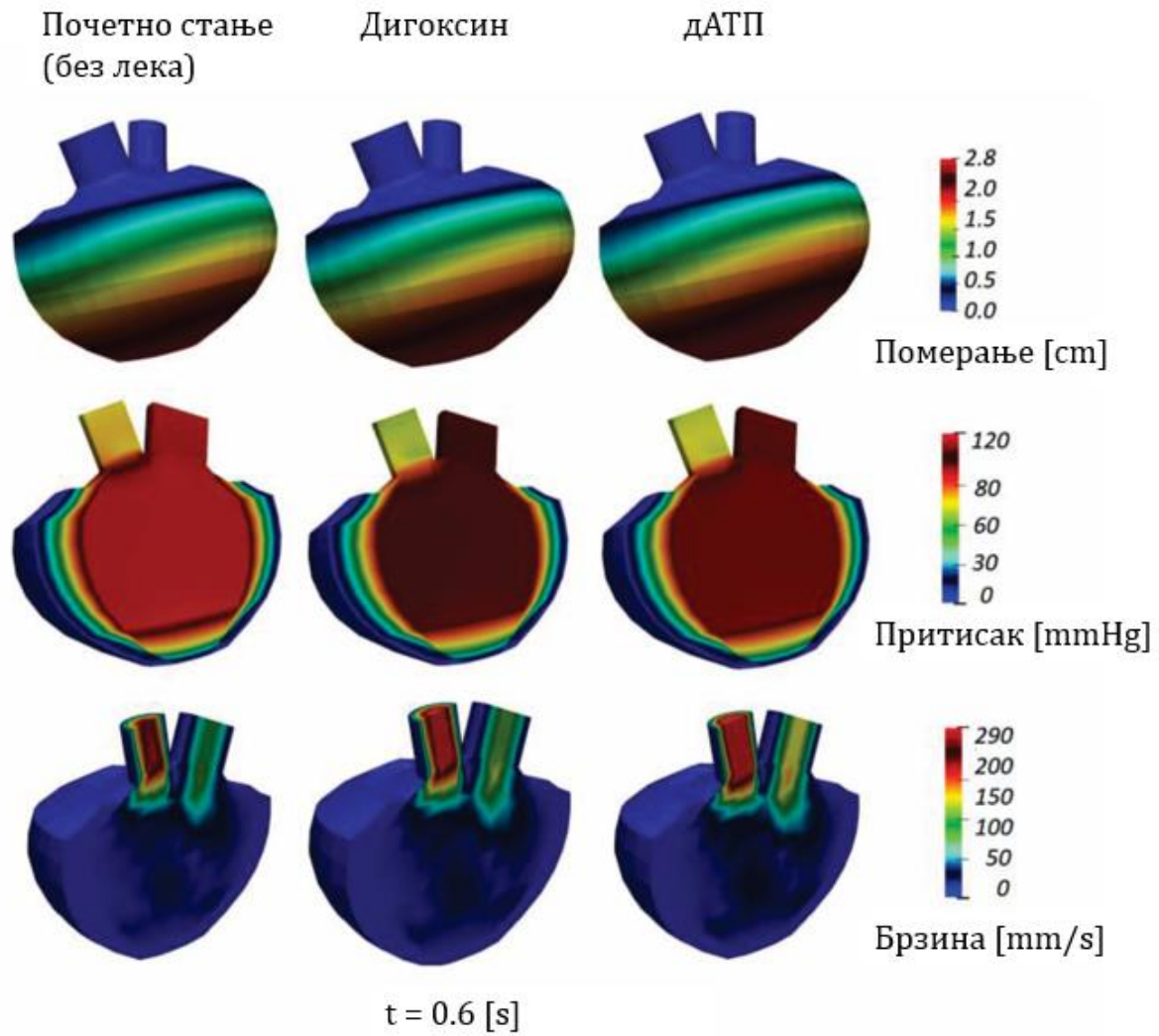
Предвиђени PV дијаграм за HCM (Слика 7.9) у почетном стању (без примењеног лека) приказује мање запремине и већи вентрикуларни притисак од нормалног, са LVEF = 59,33% (Warriner et al., 2014). С друге стране, симулација за DCM (Слика 7.10) у почетном стању предвидела је нижи вентрикуларни притисак узрокован увећаном левом комором, тањим зидовима коморе и смањеном контрактилношћу услед DCM-а. Због увећане леве коморе, PV дијаграм за DCM модел без примењеног лека померен је ка већој вентрикуларној запремини, са LVEF = 56,83%.

Главни ефекти лекова на HCM су смањење максималног притиска и померање PV дијаграма ка већим запреминама (Слика 7.9), што повољније утиче на LVEF. С друге стране, ефекти лекова на DCM (Слика 7.10) показују повећање вентрикуларних максималних притисака и LVEF-а, док су PV дијаграми померени ка смањеним запреминама, што одговара здравом срцу. Поредићи DCM и HCM, код DCM модела леве коморе добијена је већа промена запремине него код HCM модела, што је раније потврђено у клиничким студијама (Warriner et al., 2014). Може се приметити да симулирани ефекти лекова померају PV дијаграме ближе облицима који одговарају нормалном раду срца, што је обећавајући резултат за даља истраживања у оптимизацији терапије лековима за специфичне пацијенте са кардиомиопатијом.

Поред PV дијаграма, дата су померања, притисци и расподела брзина за HCM модел леве коморе у почетном стању (без примењеног лека) и уз симулацију дејства дизопирамида и мавакамтена (Слика 7.11). Такође, померања, притисци и расподела брзина приказани су и за DCM модел леве коморе у почетном стању (без примењеног лека) и уз примену дигоксина и дАТП-а (Слика 7.12). Сви параметри су приказани у тренутку максималне систоле ($t=0,6$ s), и за HCM и за DCM моделе леве коморе. Приказани резултати пружају додатни увид у промењену дистрибуцију биомеханичких параметара без и са примењеним лековима на HCM и DCM моделима леве коморе, а њихова визуелизација може помоћи у детаљнијој прогнози и смеру терапије лековима за специфичне пацијенте.



Слика 7.11. Померања, притисци и расподела брзина у максимуму систоле - НСМ у почетном стању (без примењеног лека) и уз примену лекова дизопирамид и мавакамтен.



Слика 7.12. Померања, притисци и расподела брзина у максимуму систоле - ДСМ у почетном стању (без примењеног лека) и уз примену лекова дигоксин и дАТП.

8 МОДЕЛИРАЊЕ И НУМЕРИЧКА АНАЛИЗА МОДЕЛА СРЦА РЕАЛНЕ АНАТОМСКЕ ГЕОМЕТРИЈЕ

8.1 Генерисање 3D модела

У овом поглављу биће описана методологија за сегментацију и 3D реконструкцију реалне анатомске геометрије различитих сегмената кардиоваскуларног система. У циљу компјутерске симулације придружених болести кардиомиопатије, као што је аортопатија (стеноза аортног корена), сегментација и 3D реконструкција у овом раду односе се на срце, аорту и шупље вене. Моделирање је вршено у више фаза како би се креирале реалне анатомске 3D геометрије. Коришћено је више софтверских пакета, чији су алати и функције допринели оптимизацији мреже површинских елемената, а затим и припреми различитих запреминских 3D модела.

Креирани су различити 3D модели реалне анатомске геометрије, и то:

1. 3D модел срца са хипертрофијом леве коморе, укључујући аорту, плућну артерију и шупље вене;
2. 3D модел аортног корена са благом стенозом.

За потребе креирања геометрије различитих модела и њихових подструктура, коришћено је више програмских пакета како би се:

1. извршила сегментација 2D слика и калкулација иницијалних 3D модела,
2. извршила оптимизација мреже коначних елемената и моделирала фина геометрија површинских 3D модела,
3. генерисали запремински 3D модели.

У наставку ће бити описани наведени кораци, као и генерисање мрежа коначних елемената.

8.1.1 Реконструкција 3D геометрије на основу 2D слика

За потребе креирања 3D модела били су доступни *СТ* снимци за следеће пацијенте:

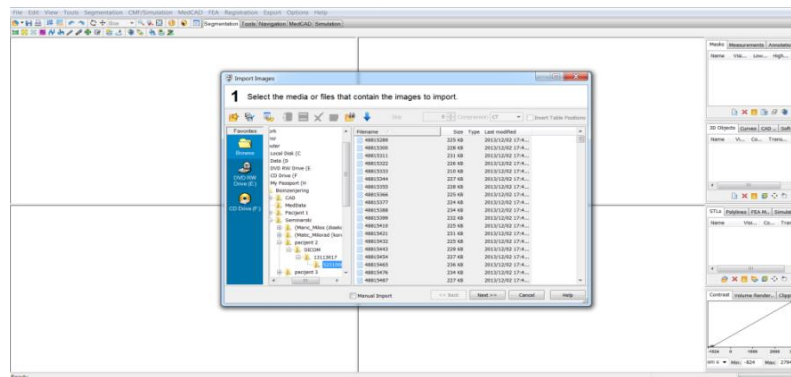
1. пацијент са клинички потврђеном HCM,
2. пацијент са благом стенозом аортног корена.

Дати *СТ* снимци садржали су више стотина 2D слика на основу којих су реконструисани 3D модели. Поступак за креирање различитих 3D модела реалне анатомске геометрије је сличан, тако да ће за оба наведена пацијента бити уједно описани потребни кораци. Софтверски пакет *Materialise Mimics* је коришћен како би се на основу *СТ* снимака, тј. низа 2D слика, реконструисала 3D геометрија. Генерално, 3D модели се генеришу на основу података добијених са снимака (*СТ*, микро *СТ*, магнетне резонанце и ултразвука) кроз сегментацију слика. Помоћу уграђеног алгорита

калкулише се врло прецизан запремински модел који се затим екпортује. Најчешће коришћен улазни фајл јесте *DICOM* (енгл. *Digital Imaging and Communications in Medicine*), али су подржани и други формати као што су *TIFF*, *JPEG*, *BMP* и *RAW*. Излазни формати се разликују зависно од њихове даље примене. Најчешће коришћени су *STL*, *VRML*, *PLY* и *DXF* формати. Генерисани 3D модели се касније могу користити за разне инжењерске примене. Такође, могу бити оптимизовани за даљу МКЕ анализу. *Mimics* је прихваћен од стране биомедицинских инжењера, као и од стране произвођача медицинске опреме за кардиоваскуларну, максиофацијалну, ортопедску и пулмонолошку примену. Ове гране медицине користе специфичне 3D податке пацијента како би побољшали њихове импланте.

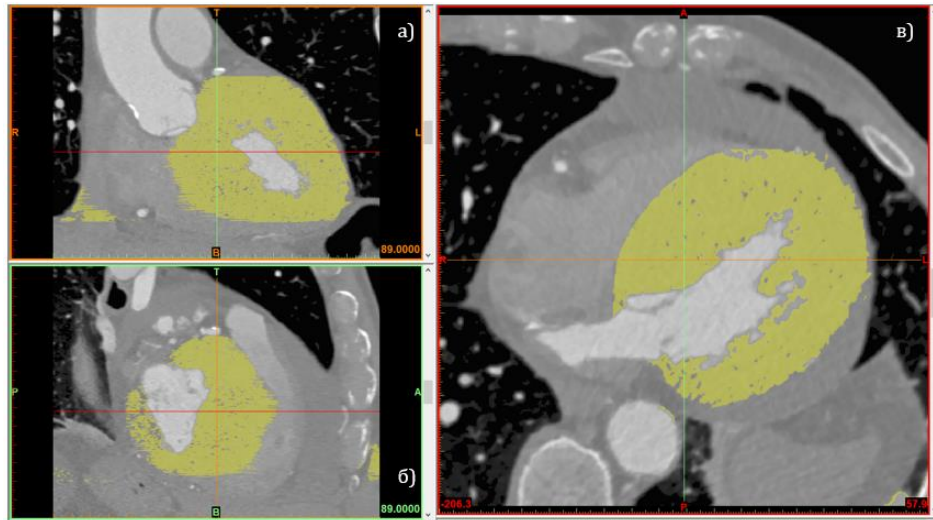
8.1.1.1 Коришћени алати

Сет слика у *DICOM* формату, добијених са *CT* скенера учитавају се у софтвер (*File>>Import images*; Слика 8.1) при чему се нижу једна за другом у *XY* равни. Резолуција слика је 512 x 512 пиксела.

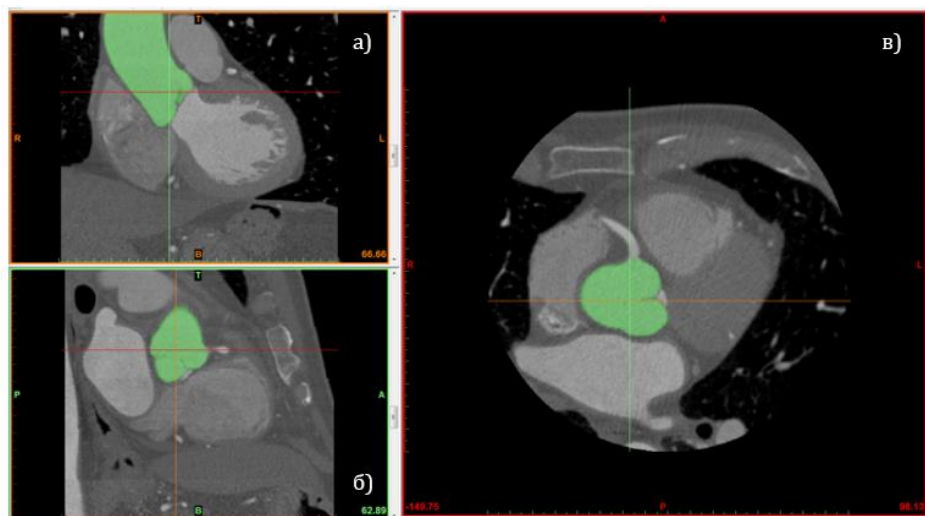


Слика 8.1. Учитавање слика у *Mimics*.

Након учитавања и конвертовања слика, врши се подешавање погледа у радном простору на приказани део тела пацијента. Приказују се поглед спреда, одозго и са стране, а њихов редослед приказивања бира сам корисник. Радни прозор је подељен тако да се у исто време може видети сагитални (*YZ*), фронтални (*XZ*), трансверзални пресек (*XY*), као и 3D модел. На наредним сликама приказан је радни простор са означеном фронталним (А), сагиталним (Б) и трансверзалним (В) пресецима, за модел срца са издвојеном венама и артеријама (Слика 8.2) и модел аортног корена са благом стенозом (Слика 8.3).



Слика 8.2. Приказ фронталног (а), сагиталног (б) и трансверзалног (в) пресека за реконструисан модел срца.



Слика 8.3. Приказ фронталног (а), сагиталног (б) и трансверзалног (в) пресека за реконструисан модел аортног корена.

Из падајућег менија *Segmentation* бира се опција *Thresholding*, којом се подешава видљивост, односно контраст боја, како би поједини делови били уочљивији кориснику. Сам контраст боја и видљивост одређених ткива зависи од квалитета снимка и од количине убризганог контраста током вршења *СТ* ангиографије. Густа ткива, као што су кости, приказују се на детектору светлим (белим нијансама). Мање густа ткива као што су мозак и мишићи приказују се у нијансама сивих боја, док се црном бојом приказују делови тела који имају најмању густину.

Следећи корак је издвајање жељеног региона. Код пацијента са НСМ-ом реконструисани региони од интереса били су срчане коморе и преткоморе, шупље вене, плућна артерија и аорта. У случају пацијента са благом аортном стенозом реконструисане су подструктуре аортног корена као што су кусписи, анулус, синуси Валсалве, синотубуларна спојница. Уклањање крвних судова из околне области, врши се командама *Edit Masks* и *Multiple Slice Edit*, у оквиру којих се може бирати начин означавања одређених области на снимку, као и величина алата. За уклањање околних ткива на свакој појединачној слици користи се опција *Edit Masks>>Erase*. Такође, на моделу се може доцртавати одређени део, који се не види услед недовољне количине контраста, командом *Edit Masks>>Draw*.

Након сегментације свих 2D слика врши се калкулација 3D модела опцијом *Segmentation>>Calculate 3D*. Експортовање модела врши се у *STL* формату командом *Export>>ASCII STL*, којом се креира фајл спреман за даљу оптимизацију површинске мреже. Овим је завршена калкулација иницијалне геометрије 3D модела. Површина ових модела је након првог корака прилично груба, стога је потребно даље оптимизовати њихове површинске мреже, које су у облику трочворних коначних елемената.

8.1.2 Моделирање fine геометрије површинских 3D модела

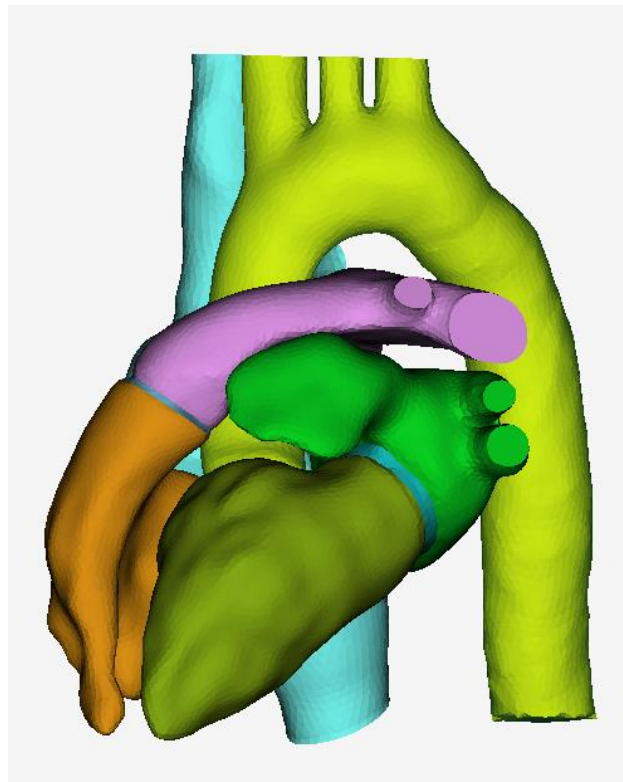
Оптимизација површинске мреже коначних елемената извршена је у програму за 3D моделирање (*Geomagic Studio*). Овај програм је развијен како би се подаци трансформисали у површинске 3D моделе тако да се могу користити у инжењерству, дизајну производа, уметности, археологији, као и за медицинске потребе. Технологија реалног представљања 3D модела широко се користи у едукативне сврхе у медицини, стоматологији и у областима биомеханике. Модели се припремају за даљу анализу, симулације и анимацију. Фајлови могу да се користе и у другим инжењерским програмима као што су *CATIA*, *SolidWorks*, *Autodesk Inventor*.

8.1.2.1 Коришћени алати

Приликом моделирања fine геометрије, последњи сачувани *STL* фајл из *Mimics*-а се учитава у *Geomagic Studio* (*File>>Import files*). Најпре се уклањају заостали делови око модела (*Polygons>>Manifold*). Модели су сачињени од више десетина хиљада трочворних коначних елемената (код већих модела је у питању више стотина хиљада) који образују мрежу. Активирањем команде *Display>>Geometry Display>>Edges* ивице троугаоних полигона постају видљиве што олакшава њихово уочавање и манипулацију мрежом. Циљ је да модел буде без оштрих прелаза, са оптималним бројем елемената због каснијих прорачуна, а да модел при томе не изгуби облик и форму. Како би се постигао релативно гładак изглед модела (без оштрих прелаза) потребно је користити, између осталих, команде које се налазе у картици *Polygons*.

Пацијент са клинички потврђеном HCM

С обзиром да је 3D модел срца коришћен за CFD анализу, гранична површина мреже заправо је површина ендокарда срчаних комора и преткомора, односно унутрашњи слој зида (интима) код вена и артерија. Након оптимизације површинске мреже, добијен је финални модел за домен флуида (Слика 8.4) како би се извршила CFD анализа и утицај реалне анатомске геометрије и задатих граничних услова на хемодинамичке параметре. Модел обухвата и аорту заједно са артеријским гранама лука аорте, проксимални део торакалне аорте, као и шупље вене и плућну артерију. Поступак израде 3D модела укључује сегментацију DICOM слика, калкулацију 3D модела, а затим креирање fine геометрије површинских елемената, као што је претходно описано. Приметно је да су улаз и излази модела равни и управни на проток крви, што је један од предуслова за извођење CFD симулације. Такође, треба напоменути да је модел поједностављен, односно не укључује детаљну геометрију подструктура срчаних залистака, укључујући и аортни корен. Модел је након рада у Geomagic-у сачуван у STL формату.

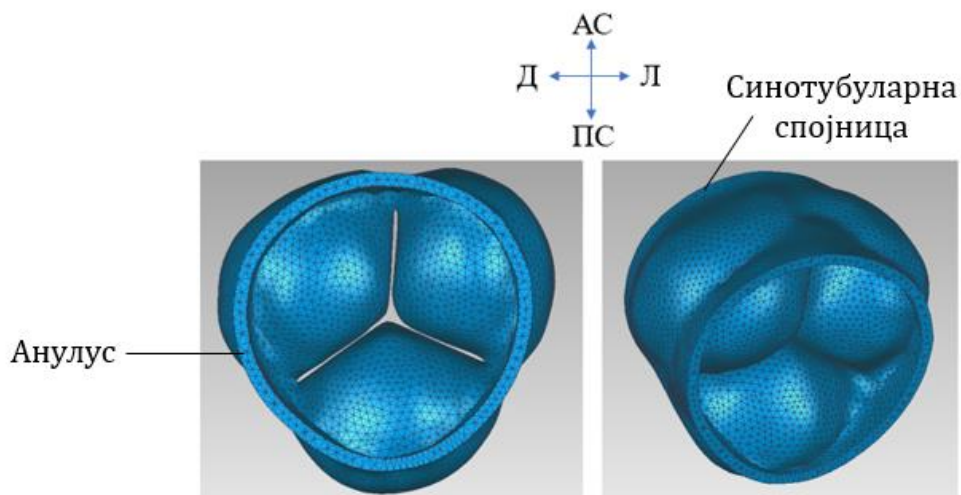


Слика 8.4. Финална мрежа коначних елемената површинског модела срца са околним венским и артеријским структурама.

Пацијент са благом стенозом аортног корена

3D модел аортног корена коришћен је за динамичку структурну анализу са симулираном благом аортном стенозом, при чему је било потребно креирати солид (зид) одређене дебљине. Мрежа коначних елемената зида корена аорте добијена је на

основу претходно креиране површинске мреже, тј. границе лумена и интима зида корена аорте, уз помоћ команде *Polygons>>Shell*. Просечна дебљина аортног зида и кусписа усвојена је из литературе, што је уобичајена пракса услед недостатка експерименталних података за конкретног пацијента. Претпостављена је уједначена дебљина аортног зида од 2 mm, док су кусписи имали променљиву дебљину идући од комисура према слободним ивицама (Grande et al., 1998). Изглед финалне 3D површинске мреже коначних елемената модела аортног корена (поглед одоздо и изометријски поглед) дат је на слици испод (Слика 8.5). Максимални пречник у коронарном попречном пресеку био је приближно 40 mm, док је површина отвора аортног залиска $\approx 2 \text{ cm}^2$ што одговара благој аортној стенози (Табела 3.3) (Messika-Zeitoun & Lloyd, 2018; Vahanian et al., 2012). Модел корена аорте обухвата подструктуру као што су кусписи, анулус, синуси Валсалве, синотубуларна спојница. Модел је након рада у *Geomagic*-у сачуван у *STL* формату.



Слика 8.5. Мрежа коначних елемената за модел аортног корена (поглед одоздо и изометријски приказ, респективно).

Легенда: Д - Десно; Л - Лево; АС - Антериорна страна; ПС - Постериорна страна.

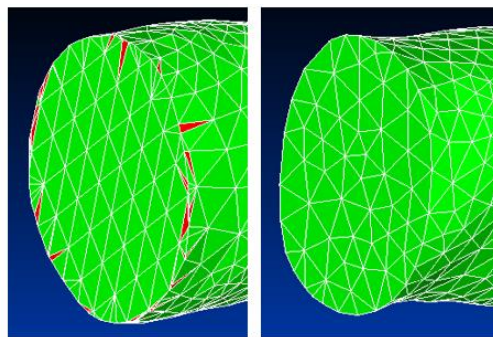
8.1.3 Генерисање запреминских 3D модела

Након моделирања fine геометрије површинских 3D модела, потребно је испунити их тетраедрима, односно генерисати запреминске 3D моделе, за шта је коришћен *Femap* програм (*Femap v.11, Siemens PLM Software, USA*). То је инжењерски програм који се користи за моделирање и МКЕ анализу комплексних инжењерских проблема (претпроцесирање) и приказ добијених резултата (постпроцесирање). Увозом модела различитих формата у програм, омогућава се њихово даље моделирање многобројним алатима. МКЕ приступ омогућава инжењерима да виртуелно представе модел, креирају склопове или системе, као и да одреде њихово

понашање под различитим ограничењима и оптерећењима. *Femap* се обично користи са циљем смањења трошкова при прављењу и тестирању прототипова, применом различитих конструкција и материјала. Веома је погодан и за структурну оптимизацију како би се смањила тежина конструкција. Анализе производа могу обухватати анализе затезања, фреквенцијске и динамичке симулације, процену карактеристика система, симулације протока флуида, као и одређивање функционалних карактеристика.

8.1.3.1 Коришћени алати

Поред свих могућности које поменути софтвер пружа, за потребе овог рада коришћене су само неке од њих. Сви првобитно креирани модели генерисани су у запреминске 3D моделе, након провере квалитета површинских мрежа. Најпре је потребно све претходно сачуване STL моделе у *Geomagic*-у засебно увозити у *Femap*, командама *File>>Import>>Geometry* и проверити квалитет мрежа. Након активирања опције *Quality* у *Meshing Toolbox*-у на сваком моделу треба визуелно проверити да ли садржи „неисправне“ (означене црвеном бојом), троугаоне полигоне, које треба преправити мењањем њихове оријентације и величине. Илустративни приказ мреже лошег квалитета и њен изглед након ремоделирања дат је на слици испод (Слика 8.6).



Слика 8.6. Илустрација мреже коначних елемената пре (лево) и после (десно) ремоделирања.

Оријентација и облик трочворних елемената се може мењати у *Femap*-у командама *Delete>>Model>>Element*, при чему треба изабрати један (или више) „неисправан“ елемент. Такође, елементе је могуће кориговати и у *Geomagic*-у са истовременим коришћењем *Femap*-а и упоређивањем њихових оријентација и положаја, што је у овом случају и практиковано. Након постизања квалитетних површинских мрежа приступа се тзв. „mesh“-овању, односно генерисању запреминских 3D модела, и то командама *Mesh>>Geometry>>Solids from Elements*. Овим је извршено испуњавање запремине модела четворочворним тетраедарним елементима. Након тога је потребно извршити ренумерацију чворова и елемената, опцијама *Modify>>Renumber>>Nodes* и *Modify>>Renumber>>Elements*, респективно. Овај

поступак се понавља за све моделе. Модели се извозе (*File* << *Export* << *Analysis Model*) и чувају као *DAT* фајлови.

Након генерисања запреминских 3D модела који су испуњени тетраедрима, тетраедре је потребно конвертовати у 3D осмочворне *brick* елементе. Рачунање осмочворним елементима води до ефикаснијег решења у поређењу са четворочворним тетраедарним елементима. Приликом прорачуна употребом *brick* елемената нема потребе за генерисањем великог броја призми близу зида ради добијања квалитетнијих резултата за расподелу смичућег напона на зиду. Из тог разлога су тетраедарни елементи конвертовани у осмочворне *brick* елементе, применом *МКЕ_ПАК* конвертера који је развијен у Центру за биоинжењеринг, на Факултету инжењерских наука. У оквиру конвертера могуће је задати број материјала, облик улазне функције, број излаза, начин ограничавања модела, штампати чворове и сл.

За потребе нумеричких симулација, након конвертовања излазни фајлови чувају се у *DAT* формату. Сви улазни фајлови су форматирани тако да их солвери ПAK-C и ПAK-Ф који су развијени на Факултету инжењерских наука, могу учитати. ПAK-C солвер коришћен је за анализу солида, док је ПAK-Ф солвер коришћен за анализу флуида. Финалан запремински 3D модел аортног корена са благом стенозом имао је 189720 чворова и 149200 елемената, док је финалан запремински 3D модел срца са околним артеријским и венским структурама имао 500608 чворова и 381980 елемената.

8.2 Пацијент са клинички потврђеном НСМ и симулираном аортном стенозом

8.2.1 Материјалне карактеристике и гранични услови

Како би се извршила CFD симулација за модел срца реалне анатомске геометрије, укључујући аорту заједно за артеријским гранама лука аорте, проксималним делом торакалне аорте, као и шупљим венама и плућном артеријом, коришћен је ПAK-Ф солвер. Услед сложене геометрије и неструктурне мреже коначних елемената, посматран је само домен флуида, односно симулиран је проток крви кроз срчане преткоморе, коморе, артеријске и венске структуре.

Са становишта механике флуида, кардиоваскуларни систем се посматра као систем код којег се струјање крви одвија са доминацијом вискозних или инерцијалних сила. При датом прорачуну, крв је посматрана као нестишљив Њутнов флуид, прилагођен већим артеријама. Домен протока крви има три компоненте брзине израчунате у свим чворовима и притиском у центру сваког коначног елемента. Као и у случају геометријских карактеристика, поједностављења се морају усвојити и при задавању материјалних карактеристика модела, како би се извршила CFD симулација. Просечне вредности материјалних карактеристика крви усвојене су из литературе,

што је уобичајена пракса услед недостатка експерименталних података за конкретног пацијента (Gao et al., 2006; Laín & Caballero, 2017). Материјалне карактеристике задате за CFD анализу су следеће:

- густина крви (ρ) 1050 kg/m^3 ;
- динамичка вискозност (μ) $0,0035 \text{ Pa}\cdot\text{s}$.

Гранични услови за CFD анализу модела су следећи:

1. Профил параболичне брзине је задат на улазу модела као временска функција $v(t)$;
2. Нема клизања између крви и зидова комора и преткомора, као и између крви и зида артерија и вена;
3. Притисак на излазима је једнак нули (што представља физиолошки отпор крви у артеријама и венама).

Наиме, симулиран је пулзаторни проток крви, параболичног профила брзине, у трајању једног срчаног циклуса који укључује фазу систоле и дијастоле. На располагању нису били подаци о брзини протока крви датог пацијента чији су *СТ* снимци коришћени, стога су на улазу у леву срчану преткомору задате просечне брзине протока крви које одговарају симулираном срчаном циклусу. У зони симулиране аортопатије (стеноза аортне валвуле) задати су проценти параметра вентила за различите степене аортне стенозе (0%, 30%, 70%). Нумеричка симулација изведена је са 40 корака у трајању од 0,025 s.

Извршена је симулација за три различита случаја:

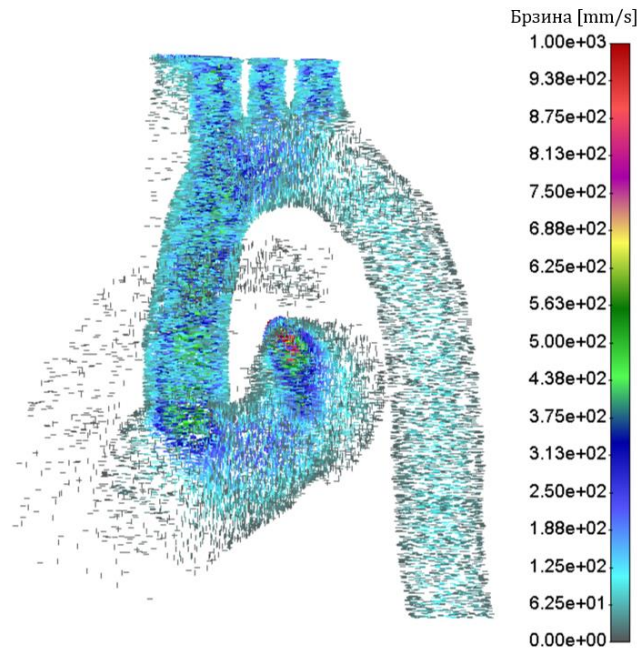
1. Модел срца без аортне стенозе;
2. Модел срца са 30% аортне стенозе (блага аортна стеноза);
3. Модел срца са 70% аортне стенозе (тешка аортна стеноза).

8.2.2 Резултати CFD анализе за различите степене симулиране аортне стенозе

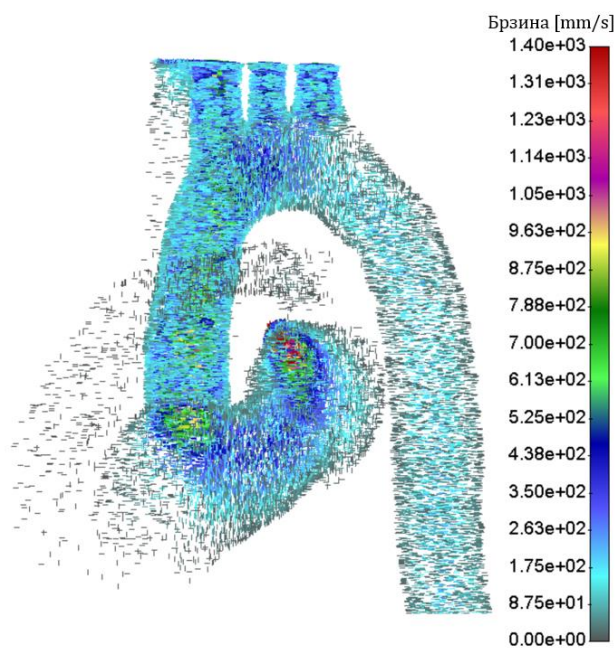
Резултати CFD анализе за 3D модел срца односе се на приказ и тумачење хемодинамичких параметара као што су поља брзина и тангенцијални напони. Дати параметри приказани су у максимуму систоле, узимајући у обзир да лева срчана комора и лево срце том тренутку трпе највеће оптерећење током срчаног циклуса.

Слика 8.7, Слика 8.8 и Слика 8.9 представљају расподелу брзина за 0%, 30% и 70% аортне стенозе, респективно. У току сваког појединачно симулираног срчаног циклуса, брзина је максимална у тренутку максимума систоле. Максимална вредност брзина је у границама које одговарају различитим степенима стенозе (Ghasemi Pour et al., 2022). Поредећи модел без аортне стенозе (Слика 8.7) и моделе са 30% и 70% аортне стенозе (Слика 8.8 и Слика 8.9, респективно), може се приметити да су у

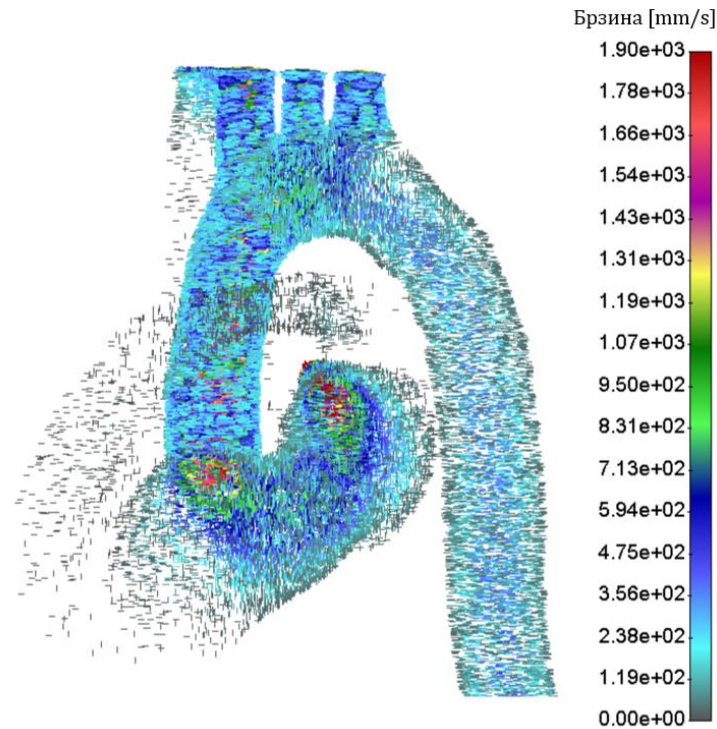
максимуму систоле брзине највеће у левој срчаној комори и аортном корену. Посматрајући цео модел, брзине су највеће у случају 70% аортне стенозе, што је у складу са реалном клиничком сликом. За сва три симулирана случаја, брзине постепено опадају идући према венама, плућној артерији, аортном луку на којем се налазе почетни сегменти брахиоцефаличног артеријског стабла, заједничка каротидна артерија и лева субклавијална (поткључна) артерија, а затим и према торакалном сегменту аорте.



Слика 8.7. Дистрибуција брзина у максимуму систоле – без аортне стенозе.



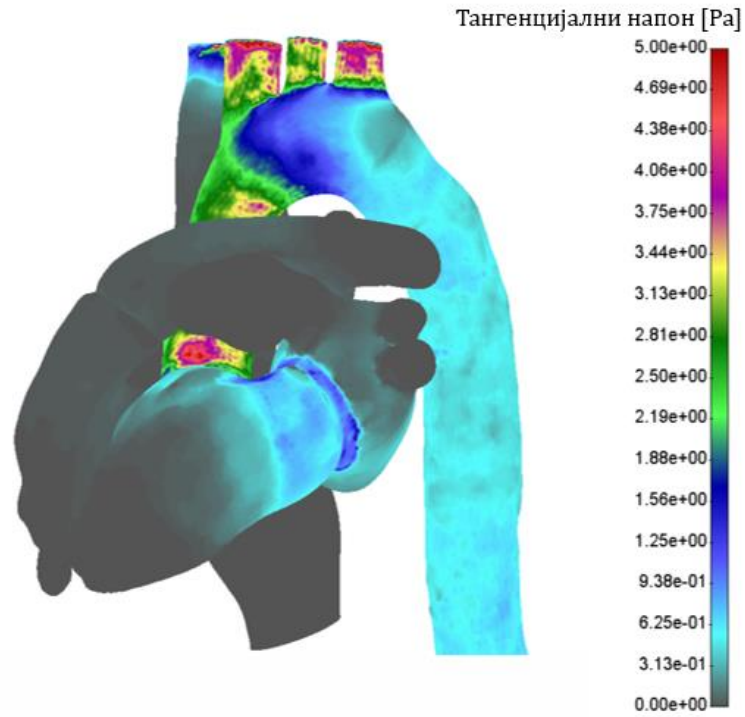
Слика 8.8. Дистрибуција брзина у максимуму систоле – 30% аортне стенозе.



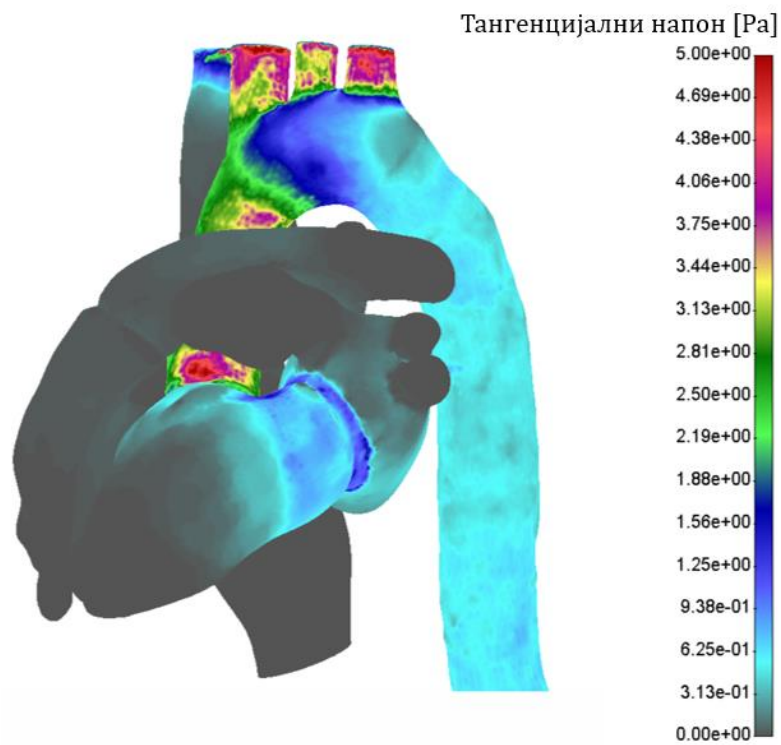
Слика 8.9. Дистрибуција брзина у максимуму систоле – 70% аортне стенозе.

Слика 8.10, Слика 8.11 и Слика 8.12 представљају расподелу тангенцијалних напона за 0%, 30% и 70% аортне стенозе, респективно. У току сваког појединачно симулираног срчаног циклуса, тангенцијални напони имају максималне вредности у тренутку максимума систоле. Поредићи модел без аортне стенозе (Слика 8.10) и моделе са 30% и 70% аортне стенозе (Слика 8.11 и Слика 8.12, респективно), максималне вредности тангенцијалних напона се јављају у зони аортног корена и у усходном делу аорте, што је у складу са задатим граничним условима. Посматрајући цео модел, зоне високих тангенцијалних напона су највеће у случају 70% аортне стенозе. Такође, повишени тангенцијални напони јављају се у артеријама на луку аорте. За сва три симулирана случаја, околне венске и артеријске структуре нису под високим тангенцијалним напонима.

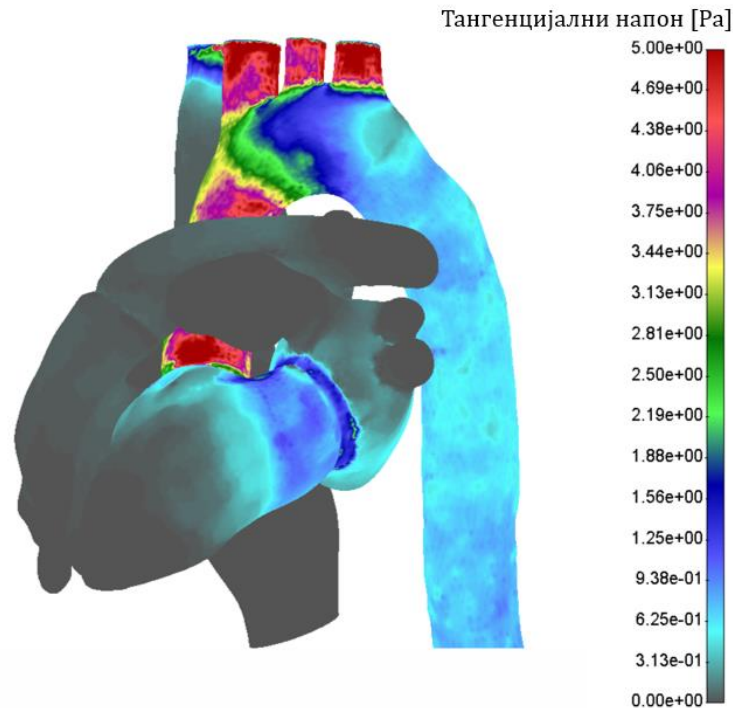
Повишене вредности тангенцијалних напона у зони аортног корена и у усходном делу аорте стварају предуслов за даљу деградацију слоја интима аортних зидова, опадање механичких карактеристика, а самим тим и предуслов за даље напредовање стенозе аортног корена и појаву коморбидитета (атеросклероза аортног корена, дилатација аортног корена и сл.). Недавна истраживања показала су да визуелизација расподеле тангенцијалног напона, као важног параметра у иницијализацији аортопатије, може сугерисати правац клиничког праћења пацијената. Тангенцијални напон има потенцијал да буде биомаркер за усмеравање хируршких стратегија и неге пацијената након операције аортног корена, као и праћење пацијента и предикцију напредовања болести (Fatehi Hassanabad et al., 2019; Kim et al., 2022).



Слика 8.10. Дистрибуција тангенцијалних напона у максимуму систоле – без аортне стенозе.



Слика 8.11. Дистрибуција тангенцијалних напона у максимуму систоле – 30% аортне стенозе.



Слика 8.12. Дистрибуција тангенцијалних напона у максимуму систоле – 70% аортне стенозе.

8.3 Пацијент са благом стенозом аортног корена

8.3.1 Материјалне карактеристике и гранични услови

Не постоји јединствен приступ који се може пратити како би се моделирао аортни корен са стенозом. Калцификација кусписа доводи до велике промене материјалних карактеристика, стога је још увек тешко задати конкретне материјалне карактеристике за пацијенте под одређеним степеном калцификације кусписа (Finotello et al., 2017). Такође, треба напоменути да примена сложенијих материјалних модела не подразумева побољшање добијених резултата (Owen et al., 2018). Већина претходних студија користи линеарно-еластични материјални модел аорте, док се различити степени калцификације аортног корена дефинишу применом једноставне варијације Young-овог модула еластичности од 2 МПа до 12 МПа (Labrosse et al., 2010; Loureiro-Ga et al., 2020). Различити степени калцификације утичу на рестрикцију померања аортног корена и отварање залистака.

Као и у случају геометријских карактеристика, поједностављења се морају усвојити и код материјалних карактеристика модела, како би се извршиле симулације компликованих биолошких структура, попут аортног корена и залистака. Просечне

вредности линеарно-еластичних материјалних карактеристика аортног корена и купсиса за модел солида усвојене су из литературе, што је уобичајена пракса услед недостатка експерименталних података за конкретног пацијента (Ghasemi Pour et al., 2022; Gnyaneshwar et al., 2002). Табела 8.1 представља задате материјалне карактеристике (*Young*-ов модул еластичности, густина, *Poisson*-ов коефицијент) за структурну анализу аортног корена са благом стенозом. Задати *Young*-ов модул еластичности, густина и *Poisson*-ов коефицијент аортног корен и купсиса одговарају симулираној аортној стенози. Слична поједностављена материјалних карактеристика могу се наћи у литератури (Nicosia et al., 2003).

Табела 8.1. Материјалне карактеристике модела солида аортног корена са купсисима (Ghasemi Pour et al., 2022; Gnyaneshwar et al., 2002).

Параметар	Аортни корен	Купсиси
<i>Young</i> -ов модул еластичности [МПа]	3,25	5
Густина [kg/m ³]	1100	1060
<i>Poisson</i> -ов коефицијент	0,45	0,3

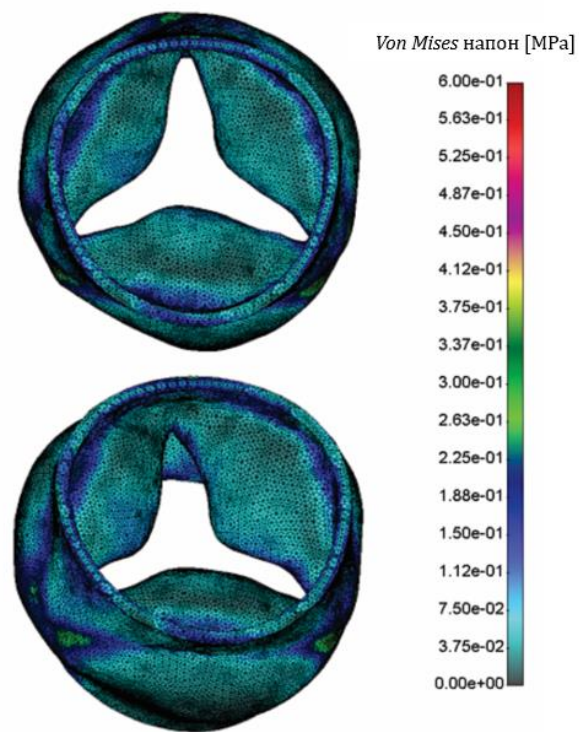
Гранични услови за динамичку структурну анализу обухватили су задавање просечних притисака из литературе на аортни корен и купсисе током срчаног циклуса, за поједностављени проблем (Gnyaneshwar et al., 2002). Такође, спроведено је фиксирање чворова базе анулуса и синотубуларне спојнице. Површина отвора аортног залиска је $\approx 2 \text{ cm}^2$ што одговара благој аортној стенози (Табела 3.3) (Messika-Zeitoun & Lloyd, 2018; Vahanian et al., 2012). Корен аорте обухвата подструктуре као што су анулус, синуси Валсалве, синотубуларна спојница, док је на купсисима задат одговарајући трансвалвуларни притисак. Треба напоменути да контакт купсиса није анализиран и да је њихово почетно стање било затворено (без контакта), као што је претходно приказано (Слика 8.5). Нумеричка симулација изведена је у ПАК-С солверу, са 40 корака у трајању од 0,025 s по кораку.

8.3.2 Резултати структурне анализе

У случају структурне динамичке анализе аортног корена реалне анатомске геометрије са благом стенозом, као резултат симулације приказан је *Von Mises*-ов напон у зиду аортног корена и купсисима (Слика 8.13). Поглед одоздо и изометријски приказ дати су у тренутку максимума систоле и отворене валвуле. Из погледа одоздо може се видети положај отворених залистака. Купсиси аортне валвуле се отварају централно, што је у складу са претходним студијама (Djorovic, 2022; Howard et al., 2003). Оваква рестриктивна померања купсиса могу утицати на валвуларну дисфункцију и даљу деградацију аортног зида. Са друге стране, положај купсиса у максимуму систоле не одговара реалном случају отворене валвуле и нема циркуларни облик, што је последица поједностављења симулације. Узимајући у обзир задате

претпоставке и поједностављења компјутерске симулације, као и неједнаку дебљину моделираних кусписа услед захтевног генерисања 3D модела реалне анатомске геометрије, треба напоменути да се добијена померања кусписа могу применити само на датом моделу.

Сложене интеракције између аортног анулуса, синуса и кусписа узрокују повишене напоне у зонама њиховог спајања у односу на околне структуре, што је приметно код модела. Такође, благо повишени напони присутни су у међусинусним зонама. Треба напоменути да зоне повишеног напона у аортном корену могу допринети даљој дисфункцији аортног корена и деградацији аортних подструктура (различити облици валвулопатије, аортопатије и кардиомиопатије). Стога је од великог значаја развој и извођење компјутерских симулација које могу допринети бољем разумевању и увиду у биомеханичке параметре, као и процени ризика за сваког индивидуалног пацијента. Резултујућа поља напона одговарају претходним студијама и анализама аортног корена (Djorovic, 2022; Tomasevic et al., 2021) док се вредности резултата могу применити само на датом моделу услед задатих граничних услова и материјалних карактеристика.



Слика 8.13. Поља Von Mises-овог напона у зиду аортног корена и кусписима у тренутку максимума систоле (поглед одоздо и изометријски приказ, респективно).

9 ЗАКЉУЧНА РАЗМАТРАЊА

У представљеној докторској дисертацији објашњена је спољашња и унутрашња структура срца, затим анатомија аортног корена, срчани рад и срчана циркулација, електрофизиологија срчаног мишића, као и механизми срчане контракције. Такође, представљени су различити типови кардиомиопатија, њихове главне методе дијагностиковања и лечења. Обухваћене су главне хируршке и фармаколошке методе лечења, како би се стекао бољи увид на који начин компјутерске методе могу пружити допринос клиничкој пракси. Такође, представљене су болести које су уско повезане са кардиомиопатијом, са посебним освртом на валвуларну аортну стенозу и њену повезаност са хипертрофијом миокарда. Дат је преглед досадашњих истраживања кардиомиопатије применом различитих експерименталних и нумеричких метода. Описани су главни аспекти спроведене клиничке студије и експерименталних истраживања кардиомиопатије (SILICOFCM пројекат), чији су резултати коришћени за развој и валидацију нумеричких модела, као и моделирање дејства различитих група лекова на срчану функцију. Представљене су нумеричке методе засноване на методи коначних елемената за моделирање протока крви, затим флуид-солид интеракција, модели мишића, као и електрофизиологија срца. Како би се симулирао механички одзив срчаног мишића, имплементирани су активни и пасивни модели мишића. Такође, представљен је поједностављени, рачунарски ефикасан 3D модел срца унутар торза, са могућношћу репродукције реалистичних 12-каналних ЕКГ сигнала на површини торза. Симулирана је нормална електрофизиологија срца и исхемија апекса, а затим су поређени резултати ЕКГ водова V1-V6 који су били у складу са клиничким параметрима. Даље, описано је моделирање и нумеричка анализа параметарског модела леве коморе срца. Представљени су резултати стратификације ризика од прогреса HCM-а за пет насумично одабраних пацијената, тако да је присутан већи и мањи ризик од прогреса болести у популацији. За два HCM пацијента који су били под високим ризиком од тешких клиничких догађаја креирани су параметарски 3D модели леве коморе срца, а затим су помоћу ПАК софтвера симулирани одзиви (PV дијаграми) на тзв. првом прегледу (*Baseline*) и последњем прегледу (*Follow up*). Поређењем LVEF-а за *Baseline* и *Follow up*, узимајући у обзир резултате симулација и клиничку студију, утврђено је да су добијени резултати у складу са клиничким подацима за конкретне пацијенте.

У случају моделирања лекова, описане су две велике групе лекова по принципу њиховог деловања, као што је дејство на модулацију Ca^{2+} транзијената и промена кинетике контрактилних протеина. Према принципу деловања лекова на електромеханику леве срчане коморе, симулације су подељене у два сценарија. Први сценарио укључује симулацију ефеката дизопирамида и дигоксина који модулирају Ca^{2+} транзијенте, док су мавакамтен и дАТП, који утичу на промене кинетичких параметара, укључени у други сценарио. Приказане су промене дистрибуције притисака, померања и брзина, као и PV дијаграми у моделима леве срчане коморе код

пацијената са HCM-ом и DCM-ом. Резултати пружају квантитативну процену ефеката различитих лекова (дизопирамид и дигоксин, мавакамтен и дАТП) на минутни волумен срца, укључујући и систолни и дијастолни притисак, запремине леве коморе, као и LVEF. Добијени резултати су у складу са доступним клиничким подацима, што је обећавајући корак за даље унапређење рачунарских метода укључујући и већу групу пацијената са кардиомиопатијом. Компјутерске симулације су изведене помоћу спрегнутих микро- и макромодела, применом МКЕ методе и флуид-солид интеракцијом. Интеракције лекова са кардиомиоцитима одређене су у оквиру експерименталних истраживања на хуманим и анималним узорцима (Ca^{2+} концентрације и транзијенти, активни и пасивни напони), а резултати су имплементирани у спрегнути ПАК солвер и МП сурогат модел како би се одредио ефекат лекова на 3D модел леве коморе срца. ФСИ алгоритам у оквиру ПАК солвера коришћен је за моделирање леве срчане коморе са нелинеарним материјалним моделом, при чему су мишићна влакна интегрисана у МКЕ модел. У МКЕ формулацији, МП модел је имплементиран као модул који рачуна локални, тренутни активни напон (пропорционалан броју попречних мостова), као и тренутну крутост мишићних влакана. Улазни подаци подразумевају тренутну Ca^{2+} интрацелуларну концентрацију (нпр. Ca^{2+} транзијент током контракције) и локалну деформацију, односно затезање у правцу мишићних влакана који се дефинишу у току датог временског корака у МКЕ симулацији.

Такође, представљена је процедура креирања 3D модела срца реалне анатомске геометрије који обухвата срчане коморе и преткоморе, као и главне околне артеријске структуре (аорта са артеријама на њеном луку, идући до торакалне аорте; плућна артерија) и венске структуре (горња и доња шупља вена). Коришћени су СТ снимци пацијента са потврђеном хипертрофијом леве коморе. Симулиран је утицај различитих степена аортне стенозе (0%, 30%, 70%) на динамику флуида (применом ПАК-Ф солвера) и дискутована је њена повезаност са хипертрофијом срца и аортопатијом. Такође, приказано је креирање 3D модела, као и резултати структурне анализе (применом ПАК-С солвера) за модел аортног корена реалне анатомске геометрије са благом стенозом. Резултати структурне анализе одговарају претходним студијама и симулацијама механичког одзива аортног корена. Представљањем имплементираних методологије и анализом резултата експерименталних и нумеричких испитивања кардиомиопатије и аортопатије, може се закључити да су полазне хипотезе потврђене.

Ипак, треба нагласити да изведене симулације имају одређена ограничења. Најпре, симулације дејства лекова на HCM и DCM моделе укључују параметарске моделе леве срчане коморе упрошћене геометрије. У случају детаљних модела реалне анатомске геометрије, ФСИ анализе су веома дуготрајне, посебно када су укључени микромодел мишића. Са друге стране, представљени модели садрже геометријске параметре леве коморе, специфичне за конкретне пацијенте, али су геометријски поједностављени како би се избегла мануелна дорада мреже коначних елемената за велики број пацијената. Додатна ограничења су недостатак детаља у вези реалних

физичких и биолошких својстава срца за анализиране пацијенте. Стога је један део параметара усвојен из литературе. Када је реч о представљеним моделима срца и аортног корена реалне анатомске геометрије, услед комплексности геометрије и неструктурне мреже коначних елемената, уведена су поједностављења материјалних карактеристика и изведене су појединачне симулације (CFD и структурна анализа) уместо ФСИ симулација. Такође, део параметара потребних за извођење CFD и структурне анализе усвојени су из литературе. Упркос наведеним ограничењима, представљене методе се могу користити како би се стекао бољи увид у функцију и биомеханичке карактеристике срца, предвиђање тока болести, као и процену дејства лекова на леву срчану комору одређеног пацијента.

In silico испитивања омогућавају анализу и симулације срчаних функција на тзв. „виртуелним пацијентима“ применом компјутерског моделирања и интеграцијом различитих методологија од микро- до макромодела. Такође, овај приступ је погодан за испитивање срчаних дисфункција, као и дејства различитих лекова на биомеханичке параметре, са посебним освртом на типове кардиомиопатија као што су HCM и DCM, што може допринети убрзању развоја нових лекова и претклиничко испитивање лекова. *In silico* моделирање нуди практичније и економичније експерименте у поређењу са клиничким студијама и експериментима над животињама, као и оптимизацију стратегије лечења. Такав приступ може да значајно смањи време и трошкове извођења експеримената и клиничких студија, што представља значајан допринос науци и друштву. Будући правци истраживања ослањаће се на даљи развој вишескалних модела, испитивање додатних типова кардиомиопатија и аортопатија, као и имплементацију ФСИ алгоритама на 3D моделима реалне анатомске геометрије. Напредак у компјутерским анализама срчаних функција и разумевању механизма кардиомиопатије и придружених кардиоваскуларних болести имаће значајан утицај на клиничке смернице и будуће правце лечења пацијената, што је један од главних мотива за даљи научно-истраживачки рад у овој области.

ЛИТЕРАТУРА

- Adabag, A. S., Casey, S. A., Kuskowski, M. A., Zenovich, A. G., & Maron, B. J. (2005). Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(5), 697–704. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.043>
- Barnoon, P., & Ashkiyan, M. (2020). Magnetic field generation due to the microwaves by an antenna connected to a power supply to destroy damaged tissue in the liver considering heat control. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 513, 167245. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2020.167245>
- Barnoon, P., & Bakhshandehfard, F. (2021). Thermal management in a biological tissue in order to destroy tissue under local heating process. *Case Studies in Thermal Engineering*, 26, 101105. <https://doi.org/10.1016/j.csite.2021.101105>
- Baumgartner, H., De Backer, J., Babu-Narayan, S. V., Budts, W., Chessa, M., Diller, G.-P., lung, B., Kluin, J., Lang, I. M., Meijboom, F., Moons, P., Mulder, B. J. M., Oechslin, E., Roos-Hesselink, J. W., Schwerzmann, M., Sondergaard, L., Zeppenfeld, K., Ernst, S., Ladouceur, M., ... Coats, L. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *European Heart Journal*, 42(6), 563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
- Bayer, J. D., Blake, R. C., Plank, G., & Trayanova, N. A. (2012). A Novel Rule-Based Algorithm for Assigning Myocardial Fiber Orientation to Computational Heart Models. *Annals of Biomedical Engineering*, 40(10), 2243–2254. <https://doi.org/10.1007/s10439-012-0593-5>
- Bers, D. M. (2002). Cardiac excitation–contraction coupling. *Nature*, 415(6868), 198–205. <https://doi.org/10.1038/415198a>
- BIOIRC Kragujevac Serbia. (2023). *PAK Finite element software*. <http://www.bioirc.ac.rs/index.php/software/5-pak>
- Bondue, A., Arbustini, E., Bianco, A., Ciccarelli, M., Dawson, D., De Rosa, M., Hamdani, N., Hilfiker-Kleiner, D., Meder, B., Leite-Moreira, A. F., Thum, T., Tocchetti, C. G., Varricchi, G., Van der Velden, J., Walsh, R., & Heymans, S. (2018). Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular Research*, 114(10), 1287–1303. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy122>
- Bovendeerd, P. H. M., Arts, T., Huyghe, J. M., van Campen, D. H., & Reneman, R. S. (1992). Dependence of local left ventricular wall mechanics on myocardial fiber orientation: A model study. *Journal of Biomechanics*, 25(10), 1129–1140. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(92\)90069-D](https://doi.org/10.1016/0021-9290(92)90069-D)
- Campbell, K. B., Razumova, M. V., Kirkpatrick, R. D., & Slinker, B. K. (2001). Myofilament Kinetics in Isometric Twitch Dynamics. *Annals of Biomedical Engineering*, 29(5), 384–405. <https://doi.org/10.1114/1.1366669>
- Cardiovascular System, Pearson education*. (2023). Pearson Education.

www.pearsonhighered.com/assets/samplechapter/0/1/3/4/0134760611.pdf

- Caremani, M., Pinzauti, F., Reconditi, M., Piazzesi, G., Stienen, G. J. M., Lombardi, V., & Linari, M. (2016). Size and speed of the working stroke of cardiac myosin in situ. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(13), 3675–3680. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525057113>
- Cerqueira, M. D., Weissman, N. J., Dilsizian, V., Jacobs, A. K., Kaul, S., Laskey, W. K., Pennell, D. J., Rumberger, J. A., Ryan, T., & Verani, M. S. (2002). Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circulation*, *105*(4), 539–542. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102975>
- Charitos, E., & Sievers, H.-H. (2013). Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Ann Cardiothorac Surg*, *2*(1), 53–56. 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.18
- Chase, P. B., Macpherson, J. M., & Daniel, T. L. (2004). A Spatially Explicit Nanomechanical Model of the Half-Sarcomere: Myofilament Compliance Affects Ca^{2+} -Activation. *Annals of Biomedical Engineering*, *32*(11), 1559–1568. <https://doi.org/10.1114/B:ABME.0000049039.89173.08>
- Chaudhary, R. K., Kumar, D., Rai, K. N., & Singh, J. (2022). Numerical simulation of the skin tissue subjected to hyperthermia treatment using a nonlinear DPL model. *Thermal Science and Engineering Progress*, *34*, 101394. <https://doi.org/10.1016/j.tsep.2022.101394>
- Chaudhary, R. K., & Singh, J. (2022). Numerical analysis of thermal response on a non-linear model of multi-layer skin under heating and cooling processes. *International Communications in Heat and Mass Transfer*, *139*, 106467. <https://doi.org/10.1016/j.icheatmasstransfer.2022.106467>
- Chen, W. W., Gao, H., Luo, X. Y., & Hill, N. A. (2016). Study of cardiovascular function using a coupled left ventricle and systemic circulation model. *Journal of Biomechanics*, *49*(12), 2445–2454. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.03.009>
- Cheng, X., Jian, D., Xing, J., Liu, C., Liu, Y., Cui, C., Li, Z., Wang, S., Li, R., Ma, X., Wang, Y., Gu, X., Ge, Z., Tang, H., & Liu, L. (2023). Circulating cardiac MicroRNAs safeguard against dilated cardiomyopathy. *Clinical and Translational Medicine*, *13*(5). <https://doi.org/10.1002/ctm2.1258>
- Cheng, Y., Oertel, H., & Schenkel, T. (2005). Fluid-Structure Coupled CFD Simulation of the Left Ventricular Flow During Filling Phase. *Annals of Biomedical Engineering*, *33*(5), 567–576. <https://doi.org/10.1007/s10439-005-4388-9>
- Cheng, Yuanhua, Hogarth, K. A., O’Sullivan, M. L., Regnier, M., & Pyle, W. G. (2016). 2-Deoxyadenosine triphosphate restores the contractile function of cardiac myofibril from adult dogs with naturally occurring dilated cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *310*(1), H80–H91. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00530.2015>
- Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM)*. (2021).

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03470545>
- Conti, C. A., Votta, E., Della Corte, A., Del Viscovo, L., Bancone, C., Cotrufo, M., & Redaelli, A. (2010). Dynamic finite element analysis of the aortic root from MRI-derived parameters. *Medical Engineering & Physics*, 32(2), 212–221. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2009.12.003>
- Cooper, G. (2000). Actin, Myosin, and Cell Movement. In *The Cell: A Molecular Approach* (2nd ed.). Sunderland (MA): Sinauer Associates.
- Coppini, R., Ferrantini, C., Pioner, J. M., Santini, L., Wang, Z. J., Palandri, C., Scardigli, M., Vitale, G., Sacconi, L., Stefàno, P., Flink, L., Riedy, K., Pavone, F. S., Cerbai, E., Poggesi, C., Mugelli, A., Bueno-Orovio, A., Olivotto, I., & Sherrid, M. V. (2019). Electrophysiological and Contractile Effects of Disopyramide in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Basic to Translational Science*, 4(7), 795–813. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.06.004>
- Corrado, D., Wichter, T., Link, M. S., Hauer, R. N. W., Marchlinski, F. E., Anastasakis, A., Bauce, B., Basso, C., Brunckhorst, C., Tsatsopoulou, A., Tandri, H., Paul, M., Schmied, C., Pelliccia, A., Duru, F., Protonotarios, N., Estes, N. M., McKenna, W. J., Thiene, G., ... Calkins, H. (2015). Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation*, 132(5), 441–453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017944>
- de Vecchi, A., Nordsletten, D. A., Razavi, R., Greil, G., & Smith, N. P. (2013). Patient specific fluid–structure ventricular modelling for integrated cardiac care. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 51(11), 1261–1270. <https://doi.org/10.1007/s11517-012-1030-5>
- Djorovic, S. (2022). Myocardial work and aorta stenosis simulation. In *Cardiovascular and Respiratory Bioengineering* (pp. 135–147). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823956-8.00010-9>
- Domenichini, F., Pedrizzetti, G., & Baccani, B. (2005). Three-dimensional filling flow into a model left ventricle. *Journal of Fluid Mechanics*, 539(1), 179. <https://doi.org/10.1017/S0022112005005550>
- Donea, J., Huerta, A., Ponthot, J.-P., & Rodríguez-Ferran, A. (2017). Arbitrary Lagrangian-Eulerian Methods. In *Encyclopedia of Computational Mechanics Second Edition* (pp. 1–23). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119176817.ecm2009>
- Dweck, M. R., Boon, N. A., & Newby, D. E. (2012). Calcific Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(19), 1854–1863. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.093>
- Ebrard, G., Fernández, M. A., Gerbeau, J.-F., Rossi, F., & Zenzemi, N. (2009). From Intracardiac Electrograms to Electrocardiograms: Models and Metamodels. In N. Ayache, H. Delingette, & M. Sermesant (Eds.), *Functional Imaging and Modeling of the Heart* (Vol. 5528, pp. 524–533). Springer-Verlag. https://doi.org/10.1007/978-3-642-01932-6_56
- Elliott, P., Andersson, B., Arbustini, E., Bilinska, Z., Cecchi, F., Charron, P., Dubourg, O., Kuhl, U., Maisch, B., McKenna, W. J., Monserrat, L., Pankuweit, S., Rapezzi, C., Seferovic, P., Tavazzi, L., & Keren, A. (2007). Classification of the cardiomyopathies: a position

- statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*, 29(2), 270–276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
- Elliott, Perry, Anastasakis, A., Borger, M. A., Borggrefe, M., Cecchi, F., Charron, P., Hagege, A. A., Lafont, A., Limongelli, G., Mahrholdt, H., McKenna, W. J., Mogensen, J., Nihoyannopoulos, P., Nistri, S., Pieper, P. G., Pieske, B., Claudio Rapezzi, Frans H Rutten, Christoph Tillmanns, & Hugh Watkins. (2014). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 35(39), 2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
- Ezzat, K. A., Mahdy, L. N., & Darwish, A. (2022). Analysis of Aortic Valve Using a Finite Element Model. In *Medical Informatics and Bioimaging Using Artificial Intelligence. Studies in Computational Intelligence*. (Vol. 1005, pp. 195–206). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-91103-4_11
- Fatehi Hassanabad, A., Garcia, J., Verma, S., White, J. A., & Fedak, P. W. M. (2019). Utilizing wall shear stress as a clinical biomarker for bicuspid valve-associated aortopathy. *Current Opinion in Cardiology*, 34(2), 124–131. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000601>
- Filipovic, N., Mijailovic, S., Tsuda, A., & Kojic, M. (2006). An implicit algorithm within the arbitrary Lagrangian–Eulerian formulation for solving incompressible fluid flow with large boundary motions. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 195(44–47), 6347–6361. <https://doi.org/10.1016/j.cma.2005.12.009>
- Filipovic, N., Saveljic, I., Sustersic, T., Milosevic, M., Milicevic, B., Simic, V., Ivanovic, M., & Kojic, M. (2022). In Silico Clinical Trials for Cardiovascular Disease. *Journal of Visualized Experiments*, 183. <https://doi.org/10.3791/63573>
- Filipovic, N., Sustersic, T., Milosevic, M., Milicevic, B., Simic, V., Prodanovic, M., Mijailovic, S., & Kojic, M. (2022). SILICOFCM platform, multiscale modeling of left ventricle from echocardiographic images and drug influence for cardiomyopathy disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 227, 107194. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107194>
- Finotello, A., Morganti, S., & Auricchio, F. (2017). Finite element analysis of TAVI: Impact of native aortic root computational modeling strategies on simulation outcomes. *Medical Engineering & Physics*, 47, 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2017.06.045>
- FitzHugh, R. (1961). Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane. *Biophysical Journal*, 1(6), 445–466. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(61\)86902-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(61)86902-6)
- Gao, F., Watanabe, M., & Matsuzawa, T. (2006). Stress analysis in a layered aortic arch model under pulsatile blood flow. *BioMedical Engineering OnLine*, 5(1), 25. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-5-25>
- Gao, H., Wang, H., Berry, C., Luo, X., & Griffith, B. E. (2014). Quasi-static image-based immersed boundary-finite element model of left ventricle under diastolic loading. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 30(11), 1199–

1222. <https://doi.org/10.1002/cnm.2652>

- Ghasemi Pour, M. J., Hassani, K., Khayat, M., & Etemadi Haghghi, S. (2022). Modeling of aortic valve stenosis using fluid-structure interaction method. *Perfusion*, 37(4), 367–376. <https://doi.org/10.1177/0267659121998549>
- Gnyaneshwar, R., Kumar, R. K., & Balakrishnan, K. R. (2002). Dynamic analysis of the aortic valve using a finite element model. *The Annals of Thoracic Surgery*, 73(4), 1122–1129. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03588-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03588-3)
- Gordon, A. M., Huxley, A. F., & Julian, F. J. (1966). The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *The Journal of Physiology*, 184(1), 170–192. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1966.sp007909>
- Grande, K. J., Cochran, R. P., Reinhall, P. G., & Kunzelman, K. S. (1998). Stress Variations in the Human Aortic Root and Valve: The Role of Anatomic Asymmetry. *Annals of Biomedical Engineering*, 26(4), 534–545. <https://doi.org/10.1114/1.122>
- Green, E. M., Wakimoto, H., Anderson, R. L., Evanchik, M. J., Gorham, J. M., Harrison, B. C., Henze, M., Kawas, R., Oslob, J. D., Rodriguez, H. M., Song, Y., Wan, W., Leinwand, L. A., Spudich, J. A., McDowell, R. S., Seidman, J. G., & Seidman, C. E. (2016). A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science*, 351(6273), 617–621. <https://doi.org/10.1126/science.aad3456>
- Guccione, J. M., McCulloch, A. D., & Waldman, L. K. (1991). Passive Material Properties of Intact Ventricular Myocardium Determined From a Cylindrical Model. *Journal of Biomechanical Engineering*, 113(1), 42–55. <https://doi.org/10.1115/1.2894084>
- Guccione, Julius M., Costa, K. D., & McCulloch, A. D. (1995). Finite element stress analysis of left ventricular mechanics in the beating dog heart. *Journal of Biomechanics*, 28(10), 1167–1177. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(94\)00174-3](https://doi.org/10.1016/0021-9290(94)00174-3)
- Guyton, A. (1991). *Textbook of medical physiology* (8th ed.). WB Saunders Company.
- Hatoum, H., & Dasi, L. P. (2018). Sinus Hemodynamics in Representative Stenotic Native Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves: An In-Vitro Study. *Fluids*, 3(3), 56. <https://doi.org/10.3390/fluids3030056>
- Heart Failure Society of America (HFSA). (2022). *U.S. Food and Drug Administration Approves Camzyos™ (mavacamten) for the Treatment of Adults With Symptomatic New York Heart Association Class II-III Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) to Improve Functional Capacity and Symptoms*. <https://Hfsa.Org/Us-Food-and-Drug-Administration-Approves-Camzyostm-Mavacamten-Treatment-Adults-Symptomatic-New-York>
- Hegde, S. M., Lester, S. J., Solomon, S. D., Michels, M., Elliott, P. M., Nagueh, S. F., Choudhury, L., Zemanek, D., Zwas, D. R., Jacoby, D., Wang, A., Ho, C. Y., Li, W., Sehnert, A. J., Olivotto, I., & Abraham, T. P. (2021). Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(25), 2518–2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1381>

- Hershberger, R. E., Givertz, M. M., Ho, C. Y., Judge, D. P., Kantor, P. F., McBride, K. L., Morales, A., Taylor, M. R. G., Vatta, M., & Ware, S. M. (2018). Genetic Evaluation of Cardiomyopathy—A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *Journal of Cardiac Failure*, 24(5), 281–302. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.004>
- Hershberger, R. E., Morales, A., & Siegfried, J. D. (2010). Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: A review for genetics professionals. *Genetics in Medicine*, 12(11), 655–667. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181f2481f>
- Hill, T. L. (1976). Theoretical formalism for the sliding filament model of contraction of striated muscle part II. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 29, 105–159. [https://doi.org/10.1016/0079-6107\(76\)90021-3](https://doi.org/10.1016/0079-6107(76)90021-3)
- Holzapfel, G. A., & Ogden, R. W. (2009). Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367(1902), 3445–3475. <https://doi.org/10.1098/rsta.2009.0091>
- Howard, I., Patterson, E., & Yoxall, A. (2003). On the opening mechanism of the aortic valve: some observations from simulations. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 27(6), 259–266. <https://doi.org/10.1080/0309190031000096621>
- Hunter, P. J., McCulloch, A. D., & ter Keurs, H. E. D. J. (1998). Modelling the mechanical properties of cardiac muscle. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 69(2–3), 289–331. [https://doi.org/10.1016/S0079-6107\(98\)00013-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6107(98)00013-3)
- Huxley, A. (1957). Muscle structure and theories of contraction. *Prog Biophys Biophys Chem*, 7, 255–318.
- Iung, B., Baron, G., Butchart, E., Delahaye, F., Gohlke-Bärwolf, C., Levang, O., Tornos, P., Vanoverschelde, J., Vermeer, F., Boersma, E., Ravaud, P., & Vahanian, A. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*, 24(13), 1231–1243. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00201-X](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00201-X)
- Ivanović, M., Stojanović, B., Kaplarević-Mališić, A., Gilbert, R., & Mijailovich, S. (2016). Distributed multi-scale muscle simulation in a hybrid MPI–CUDA computational environment. *SIMULATION*, 92(1), 19–31. <https://doi.org/10.1177/0037549715620299>
- Jurilj, R., & Bozic, I. (2013). *Ehokardiografija* (Vol. 2). Medicinska naklada.
- Kilner, P. J., Geva, T., Kaemmerer, H., Trindade, P. T., Schwitter, J., & Webb, G. D. (2010). Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 31(7), 794–805. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp586>
- Kim, G.-B., Park, K.-H., & Kim, S.-J. (2022). Hemodynamics and Wall Shear Stress of Blood Vessels in Aortic Coarctation with Computational Fluid Dynamics Simulation. *Molecules*, 27(4), 1403. <https://doi.org/10.3390/molecules27041403>
- Kojic, M., & Bathe, K. J. (2005). *Inelastic Analysis of Solids and Structures*. Springer.

- Kojić, M., Milošević, M., Milićević, B., Geroski, V., Simić, V., Trifunović, D., Stanković, G., & Filipović, N. (2021). Computational model for heart tissue with direct use of experimental constitutive relationships. *Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics*, 15(1), 1–23. <https://doi.org/10.24874/jsscm.2021.15.01.01>
- Kojić, M., Milošević, M., & Ziemys, A. (2023). *Computational Models in Biomedical Engineering*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2020-0-03703-5>
- Kolwicz, S. C., Hall, J. K., Moussavi-Harami, F., Chen, X., Hauschka, S. D., Chamberlain, J. S., Regnier, M., & Odom, G. L. (2019). Gene Therapy Rescues Cardiac Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy Mice by Elevating Cardiomyocyte Deoxy-Adenosine Triphosphate. *JACC: Basic to Translational Science*, 4(7), 778–791. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.06.006>
- Korte, F. S., Dai, J., Buckley, K., Feest, E. R., Adamek, N., Geeves, M. A., Murry, C. E., & Regnier, M. (2011). Upregulation of cardiomyocyte ribonucleotide reductase increases intracellular 2 deoxy-ATP, contractility, and relaxation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 51(6), 894–901. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.08.026>
- Kovács, S. J., Mcqueen, D. M., & Peskin, C. S. (2001). Modelling cardiac fluid dynamics and diastolic function. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 359(1783), 1299–1314. <https://doi.org/10.1098/rsta.2001.0832>
- Labrosse, M. R., Lobo, K., & Beller, C. J. (2010). Structural analysis of the natural aortic valve in dynamics: From unpressurized to physiologically loaded. *Journal of Biomechanics*, 43(10), 1916–1922. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.03.020>
- Laín, S., & Caballero, A. D. (2017). Simulation of unsteady blood flow dynamics in the thoracic aorta. *Ingeniería e Investigación*, 37(3), 92–101. <https://doi.org/10.15446/ing.investig.v37n3.59761>
- Lancellotti, P., Donal, E., Magne, J., Moonen, M., O'Connor, K., Daubert, J.-C., & Pierard, L. A. (2010). Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart*, 96(17), 1364–1371. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.190942>
- Landajuela, M., Vidrascu, M., Chapelle, D., & Fernández, M. A. (2017). Coupling schemes for the FSI forward prediction challenge: Comparative study and validation. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 33(4), e2813. <https://doi.org/10.1002/cnm.2813>
- Levites, R., & Anderson, G. J. (1979). Electrophysiological effects of disopyramide phosphate during experimental myocardial ischemia. *American Heart Journal*, 98(3), 339–344. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(79\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(79)90046-2)
- Lim, D. Y. Z., Sng, G., Ho, W. H. H., Hankun, W., Sia, C.-H., Lee, J. S. W., Shen, X., Tan, B. Y. Q., Lee, E. C. Y., Dalakoti, M., Kang Jie, W., Kwan, C. K. W., Chow, W., San Tan, R., Lam, C. S. P., Chua, T. S. J., Joo Yeo, T., & Chong, D. T. T. (2021). Machine learning versus classic electrocardiographic criteria for the detection of echocardiographic left ventricular hypertrophy in a pre-participation cohort. *Kardiologia Polska*.

<https://doi.org/10.33963/KP.15955>

- Losi, M.-A., Nistri, S., Galderisi, M., Betocchi, S., Cecchi, F., Olivotto, I., Agricola, E., Ballo, P., Buralli, S., D'Andrea, A., D'Errico, A., Mele, D., Sciomer, S., & Mondillo, S. (2010). Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. *Cardiovascular Ultrasound*, 8(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-8-7>
- Loureiro-Ga, M., Veiga, C., Fdez-Manin, G., Jimenez, V. A., Calvo-Iglesias, F., & Iñiguez, A. (2020). A biomechanical model of the pathological aortic valve: simulation of aortic stenosis. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 23(8), 303–311. <https://doi.org/10.1080/10255842.2020.1720001>
- Ma, W., Henze, M., Anderson, R. L., Gong, H., Wong, F. L., del Rio, C. L., & Irving, T. (2021). The Super-Relaxed State and Length Dependent Activation in Porcine Myocardium. *Circulation Research*, 129(6), 617–630. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318647>
- Ma, W., McMillen, T. S., Childers, M. C., Gong, H., Regnier, M., & Irving, T. (2023). Structural OFF/ON transitions of myosin in relaxed porcine myocardium predict calcium-activated force. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(5). <https://doi.org/10.1073/pnas.2207615120>
- Macalino, S. J. Y., Gosu, V., Hong, S., & Choi, S. (2015). Role of computer-aided drug design in modern drug discovery. *Archives of Pharmacal Research*, 38(9), 1686–1701. <https://doi.org/10.1007/s12272-015-0640-5>
- Makavos, G., Kairis, C., Tselegkidi, M.-E., Karamitsos, T., Rigopoulos, A. G., Noutsias, M., & Ikonomidis, I. (2019). Hypertrophic cardiomyopathy: an updated review on diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart Failure Reviews*, 24(4), 439–459. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09775-4>
- Mandę, L., Roşca, M., Ciupercă, D., & Popescu, B. A. (2020). The role of echocardiography for diagnosis and prognostic stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Echocardiography*, 18(3), 137–148. <https://doi.org/10.1007/s12574-020-00467-9>
- Marian, A. J., & Braunwald, E. (2017). Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circulation Research*, 121(7), 749–770. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059>
- Maron, B. J. (2002). Hypertrophic Cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*, 287(10). <https://doi.org/10.1001/jama.287.10.1308>
- Maron, B. J., Rowin, E. J., Udelson, J. E., & Maron, M. S. (2018). Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure*, 6(5), 353–363. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.011>
- Maron, M. S., Olivotto, I., Zenovich, A. G., Link, M. S., Pandian, N. G., Kuvin, J. T., Nistri, S., Cecchi, F., Udelson, J. E., & Maron, B. J. (2006). Hypertrophic Cardiomyopathy Is Predominantly a Disease of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Circulation*, 114(21), 2232–2239. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682>

- Maron, M. S., Rowin, E. J., Wessler, B. S., Mooney, P. J., Fatima, A., Patel, P., Koethe, B. C., Romashko, M., Link, M. S., & Maron, B. J. (2019). Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiology*, 4(7), 644. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1391>
- Martini, F., Ober, W., Nath, J., Bartholomew, E., & Petti, K. (2018). *Visual Anatomy & Physiology* (3rd ed.). Pearson Education.
- Mayo Clinic: Dilated Cardiomyopathy*. (2023). <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dilated-cardiomyopathy/diagnosis-treatment/drc-20353155>
- McEvoy, E., Holzapfel, G. A., & McGarry, P. (2018). Compressibility and Anisotropy of the Ventricular Myocardium: Experimental Analysis and Microstructural Modeling. *Journal of Biomechanical Engineering*, 140(8). <https://doi.org/10.1115/1.4039947>
- McKenna, W. J., & Judge, D. P. (2021). Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nature Reviews Cardiology*, 18(1), 22–36. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0428-2>
- McLeod, C. J., Ackerman, M. J., Nishimura, R. A., Tajik, A. J., Gersh, B. J., & Ommen, S. R. (2009). Outcome of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and a Normal Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(3), 229–233. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.071>
- McMurray, J. J. V., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Solomon, S. D., Swedberg, K., & Zile, M. R. (2014). Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 371(11), 993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
- McNally, E. M., Golbus, J. R., & Puckelwartz, M. J. (2013). Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*, 123(1), 19–26.
- Messika-Zeitoun, D., & Lloyd, G. (2018). Aortic valve stenosis: evaluation and management of patients with discordant grading. *E-Journal of Cardiology Practice*, 15(26).
- Mijailovich, S.M., Fredberg, J. J., & Butler, J. P. (1996). On the theory of muscle contraction: filament extensibility and the development of isometric force and stiffness. *Biophysical Journal*, 71(3), 1475–1484. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(96\)79348-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(96)79348-7)
- Mijailovich, Srboljub M., Prodanovic, M., Poggesi, C., Geeves, M. A., & Regnier, M. (2021). Multiscale modeling of twitch contractions in cardiac trabeculae. *Journal of General Physiology*, 153(3). <https://doi.org/10.1085/jgp.202012604>
- Mijailovich, Srboljub M., Prodanovic, M., Poggesi, C., Powers, J. D., Davis, J., Geeves, M. A., & Regnier, M. (2021). The effect of variable troponin C mutation thin filament incorporation on cardiac muscle twitch contractions. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 155, 112–124. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.02.009>
- Mijailovich, Srboljub M., Prodanovic, M., Poggesi, C., Regnier, M., & Geeves, M. A. (2022). Computational modeling of the effects of drugs in HCM and DCM cardiomyopathies. *Biophysical Journal*, 121(3), 236a. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.11.1578>

- Mijailovich, Srboljub M., Stojanovic, B., Kojic, M., Liang, A., Wedeen, V. J., & Gilbert, R. J. (2010). Derivation of a finite-element model of lingual deformation during swallowing from the mechanics of mesoscale myofiber tracts obtained by MRI. *Journal of Applied Physiology*, *109*(5), 1500–1514. <https://doi.org/10.1152/japphysiol.00493.2010>
- Mohr, M. (2006). *A hybrid deformable model of ventricular myocardium*. University of Karlsruhe.
- Monserrat, L., Elliott, P. M., Gimeno, J. R., Sharma, S., Penas-Lado, M., & McKenna, W. J. (2003). Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, *42*(5), 873–879. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00827-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00827-1)
- Morgan, J. (1985). The effects of digitalis on intracellular calcium transients in mammalian working myocardium as detected with aequorin. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *17*(11), 1065–1075. [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(85\)80122-X](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(85)80122-X)
- Morgan, J. P., Chesebro, J. H., Pluth, J. R., Puga, F. J., & Schaff, H. V. (1984). Intracellular calcium transients in human working myocardium as detected with aequorin. *Journal of the American College of Cardiology*, *3*(2), 410–418. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(84\)80028-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(84)80028-5)
- Moussavi-Harami, F., Razumova, M. V., Racca, A. W., Cheng, Y., Stempien-Otero, A., & Regnier, M. (2015). 2-Deoxy adenosine triphosphate improves contraction in human end-stage heart failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *79*, 256–263. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.12.002>
- Nagueh, S. F., Bhatt, R., Vivo, R. P., Krim, S. R., Sarvari, S. I., Russell, K., Edvardsen, T., Smiseth, O. A., & Estep, J. D. (2011). Echocardiographic Evaluation of Hemodynamics in Patients With Decompensated Systolic Heart Failure. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, *4*(3), 220–227. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.963496>
- Nagumo, J., Arimoto, S., & Yoshizawa, S. (1962). An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon. *Proceedings of the IRE*, *50*(10), 2061–2070. <https://doi.org/10.1109/JRPROC.1962.288235>
- Nicosia, M. A., Cochran, R. P., Einstein, D. R., Rutland, C. J., & Kunzelman, K. S. (2003). A coupled fluid-structure finite element model of the aortic valve and root. *J Heart Valve Dis*, *12*(6), 781–789.
- Nishimura, R. A., Ommen, S. R., & Tajik, A. J. (2003). Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, *108*(19). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000097621.97566.96>
- Nordsletten, D., McCormick, M., Kilner, P. J., Hunter, P., Kay, D., & Smith, N. P. (2011). Fluid-solid coupling for the investigation of diastolic and systolic human left ventricular function. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, *27*(7), 1017–1039. <https://doi.org/10.1002/cnm.1405>
- O'Hara, T., Virág, L., Varró, A., & Rudy, Y. (2011). Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation. *PLoS Computational Biology*, *7*(5), e1002061. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002061>

- Olivotto, I., Oreziak, A., Barriales-Villa, R., Abraham, T. P., Masri, A., Garcia-Pavia, P., Saberi, S., Lakdawala, N. K., Wheeler, M. T., Owens, A., Kubanek, M., Wojakowski, W., Jensen, M. K., Gimeno-Blanes, J., Afshar, K., Myers, J., Hegde, S. M., Solomon, S. D., Sehnert, A. J., ... Yamani, M. (2020). Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 396(10253), 759–769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)
- Оро, F. A. D. M., Rahman, M. M., Ahammad, F., Ahmed, I., Bhuiyan, M. A., & Asiri, A. M. (2021). Structure based pharmacophore modeling, virtual screening, molecular docking and ADMET approaches for identification of natural anti-cancer agents targeting XIAP protein. *Scientific Reports*, 11(1), 4049. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83626-x>
- Owen, B., Bojdo, N., Jivkov, A., Keavney, B., & Revell, A. (2018). Structural modelling of the cardiovascular system. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 17(5), 1217–1242. <https://doi.org/10.1007/s10237-018-1024-9>
- Patocka, J., Nepovimova, E., Wu, W., & Kuca, K. (2020). Digoxin: Pharmacology and toxicology—A review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 79, 103400. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103400>
- Pibarot, P., & Dumesnil, J. G. (2012). Improving Assessment of Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(3), 169–180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.078>
- Powers, J. D., Yuan, C.-C., McCabe, K. J., Murray, J. D., Childers, M. C., Flint, G. V., Moussavi-Harami, F., Mohran, S., Castillo, R., Zuzek, C., Ma, W., Daggett, V., McCulloch, A. D., Irving, T. C., & Regnier, M. (2019). Cardiac myosin activation with 2-deoxy-ATP via increased electrostatic interactions with actin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(23), 11502–11507. <https://doi.org/10.1073/pnas.1905028116>
- Prodanovic, M., Geeves, M. A., Poggesi, C., Regnier, M., & Mijailovich, S. M. (2022). Effect of Myosin Isoforms on Cardiac Muscle Twitch of Mice, Rats and Humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1135. <https://doi.org/10.3390/ijms23031135>
- Prodanovic, M., Stojanovic, B., Prodanovic, D., Filipovic, N., & Mijailovich, S. M. (2021). Computational Modeling of Sarcomere Protein Mutations and Drug Effects on Cardiac Muscle Behavior. *2021 IEEE 21st International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)*, 1–6. <https://doi.org/10.1109/BIBE52308.2021.9635428>
- Quarta, G., Muir, A., Pantazis, A., Syrris, P., Gehmlich, K., Garcia-Pavia, P., Ward, D., Sen-Chowdhry, S., Elliott, P. M., & McKenna, W. J. (2011). Familial Evaluation in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation*, 123(23), 2701–2709. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976936>
- Rader, F., Sachdev, E., Arsanjani, R., & Siegel, R. J. (2015). Left Ventricular Hypertrophy in Valvular Aortic Stenosis: Mechanisms and Clinical Implications. *The American Journal of Medicine*, 128(4), 344–352. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.054>
- Razumova, M. V., Bukatina, A. E., & Campbell, K. B. (1999). Stiffness-distortion sarcomere

- model for muscle simulation. *Journal of Applied Physiology*, 87(5), 1861–1876. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.5.1861>
- Razumova, M. V., Bukatina, A. E., & Campbell, K. B. (2000). Different Myofilament Nearest-Neighbor Interactions Have Distinctive Effects on Contractile Behavior. *Biophysical Journal*, 78(6), 3120–3137. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(00\)76849-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(00)76849-4)
- Regazzoni, F., Dedè, L., & Quarteroni, A. (2020). Biophysically detailed mathematical models of multiscale cardiac active mechanics. *PLOS Computational Biology*, 16(10), e1008294. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008294>
- Regnier, M., & Homsher, E. (1998). The Effect of ATP Analogs on Posthydrolytic and Force Development Steps in Skinned Skeletal Muscle Fibers. *Biophysical Journal*, 74(6), 3059–3071. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(98\)78013-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(98)78013-0)
- Regnier, M., Lee, D. M., & Homsher, E. (1998). ATP Analogs and Muscle Contraction: Mechanics and Kinetics of Nucleoside Triphosphate Binding and Hydrolysis. *Biophysical Journal*, 74(6), 3044–3058. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(98\)78012-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(98)78012-9)
- Regnier, M., Martin, H., Barsotti, R. J., Rivera, A. J., Martyn, D. A., & Clemmens, E. (2004). Cross-Bridge versus Thin Filament Contributions to the Level and Rate of Force Development in Cardiac Muscle. *Biophysical Journal*, 87(3), 1815–1824. <https://doi.org/10.1529/biophysj.103.039123>
- Regnier, M., Rivera, A. J., Chen, Y., & Chase, P. B. (2000). 2-Deoxy-ATP Enhances Contractility of Rat Cardiac Muscle. *Circulation Research*, 86(12), 1211–1217. <https://doi.org/10.1161/01.RES.86.12.1211>
- Rice, J. J., Wang, F., Bers, D. M., & de Tombe, P. P. (2008). Approximate Model of Cooperative Activation and Crossbridge Cycling in Cardiac Muscle Using Ordinary Differential Equations. *Biophysical Journal*, 95(5), 2368–2390. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.119487>
- Robnik-Šikonja, M., Radović, M., Đorović, S., Anđelković-Ćirković, B., & Filipović, N. (2018). Modeling ischemia with finite elements and automated machine learning. *Journal of Computational Science*, 29, 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.jocs.2018.09.017>
- Romano, G., Vitale, G., Ajello, L., Agnese, V., Bellavia, D., Caccamo, G., Corrado, E., Di Gesaro, G., Falletta, C., La Franca, E., Minà, C., Storniolo, S. A., Sarullo, F. M., & Clemenza, F. (2019). The Effects of Sacubitril/Valsartan on Clinical, Biochemical and Echocardiographic Parameters in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The “Hemodynamic Recovery.” *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2165. <https://doi.org/10.3390/jcm8122165>
- Santiago, A., Aguado-Sierra, J., Zavala-Aké, M., Doste-Beltran, R., Gómez, S., Arís, R., Cajas, J. C., Casoni, E., & Vázquez, M. (2018). Fully coupled fluid-electro-mechanical model of the human heart for supercomputers. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 34(12), e3140. <https://doi.org/10.1002/cnm.3140>
- Schroeder, S., Achenbach, S., Bengel, F., Burgstahler, C., Cademartiri, F., de Feyter, P., George, R., Kaufmann, P., Kopp, A. F., Knuuti, J., Ropers, D., Schuijf, J., Tops, L. F., & Bax, J. J. (2008). Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training

- requirements: Report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *European Heart Journal*, 29(4), 531–556. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm544>
- Seferović, P. M., Polovina, M., Bauersachs, J., Arad, M., Ben Gal, T., Lund, L. H., Felix, S. B., Arbustini, E., Caforio, A. L. P., Farmakis, D., Filippatos, G. S., Gialafos, E., Kanjuh, V., Krljanac, G., Limongelli, G., Linhart, A., Lyon, A. R., Maksimović, R., Miličić, D., ... Tschöpe, C. (2019). Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 21(5), 553–576. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1461>
- Selvaraj, C., Chandra, I., & Singh, S. K. (2022). Artificial intelligence and machine learning approaches for drug design: challenges and opportunities for the pharmaceutical industries. *Molecular Diversity*, 26(3), 1893–1913. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10326-z>
- Shah, A. S. V., Chin, C. W. L., Vassiliou, V., Cowell, S. J., Doris, M., Kwok, T. C., Semple, S., Zamvar, V., White, A. C., McKillop, G., Boon, N. A., Prasad, S. K., Mills, N. L., Newby, D. E., & Dweck, M. R. (2014). Left Ventricular Hypertrophy With Strain and Aortic Stenosis. *Circulation*, 130(18), 1607–1616. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011085>
- Sheth, P. J., Danton, G. H., Siegel, Y., Kardon, R. E., Infante, J. C., Ghersin, E., & Fishman, J. E. (2015). Cardiac Physiology for Radiologists: Review of Relevant Physiology for Interpretation of Cardiac MR Imaging and CT. *RadioGraphics*, 35(5), 1335–1351. <https://doi.org/10.1148/rg.2015140234>
- SILICOFCM H2020 project: In Silico trials for drug tracing the effects of sarcomeric protein mutations leading to familial cardiomyopathy.* (2022). 777204, 2018-2022. www.silicofcm.eu
- Smole, T., Žunkovič, B., Pičulin, M., Kokalj, E., Robnik-Šikonja, M., Kukar, M., Fotiadis, D. I., Pezoulas, V. C., Tachos, N. S., Barlocco, F., Mazzarotto, F., Popović, D., Maier, L., Velicki, L., MacGowan, G. A., Olivotto, I., Filipović, N., Jakovljević, D. G., & Bosnić, Z. (2021). A machine learning-based risk stratification model for ventricular tachycardia and heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Computers in Biology and Medicine*, 135, 104648. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104648>
- Sommer, G., Schriefl, A. J., Andrä, M., Sacherer, M., Viertler, C., Wolinski, H., & Holzapfel, G. A. (2015). Biomechanical properties and microstructure of human ventricular myocardium. *Acta Biomaterialia*, 24, 172–192. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.06.031>
- Sovilj, S., Magjarević, R., Lovell, N. H., & Dokos, S. (2013). A Simplified 3D Model of Whole Heart Electrical Activity and 12-Lead ECG Generation. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/134208>
- Standring, S. (2008). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice* (S. Standring & N. R. Borley (Eds.); 40th ed.). Churchill Livingstone/Elsevier.
- Stojanovic, B., Kojic, M., Rosic, M., Tsui, C. P., & Tang, C. Y. (2007). An extension of Hill's three-

- component model to include different fibre types in finite element modelling of muscle. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 71(7), 801–817. <https://doi.org/10.1002/nme.1963>
- Stojanovic, Boban, Svcevic, M., Kaplarevic-Malisic, A., Gilbert, R. J., & Mijailovich, S. M. (2020). Multi-scale striated muscle contraction model linking sarcomere length-dependent cross-bridge kinetics to macroscopic deformation. *Journal of Computational Science*, 39, 101062. <https://doi.org/10.1016/j.jocs.2019.101062>
- Sugiura, S., Okada, J.-I., Washio, T., & Hisada, T. (2022). *UT-Heart: A Finite Element Model Designed for the Multiscale and Multiphysics Integration of our Knowledge on the Human Heart* (pp. 221–245). https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1831-8_10
- Tomasevic, S., Milosevic, M., Milicevic, B., Simic, V., Prodanovic, M., Mijailovich, S. M., & Filipovic, N. (2023). Computational Modeling on Drugs Effects for Left Ventricle in Cardiomyopathy Disease. *Pharmaceutics*, 15(3), 793. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030793>
- Tomasevic, S., Saveljic, I., Velicki, L., & Filipovic, N. (2021). Computational Finite Element Analysis of Aortic Root with Bicuspid Valve. *2021 IEEE 21st International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)*, 1–5. <https://doi.org/10.1109/BIBE52308.2021.9635269>
- Tzou, W. S., Hussein, A. A., Madhavan, M., Viswanathan, M. N., Steinberg, B. A., Ceresnak, S. R., Davis, D. R., Park, D. S., Wang, P. J., & Kapa, S. (2019). Year in Review in Cardiac Electrophysiology. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 12(2). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.007142>
- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Iung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schäfers, H.-J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., ... Walther, T. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 33(19), 2451–2496. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>
- van Staveren, L. N., & de Groot, N. M. S. (2020). Exploring Refractoriness as an Adjunctive Electrical Biomarker for Staging of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 9(23). <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018427>
- von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Karunaharamoorthy, A., Trauzeddel, R. F., Barker, A. J., Blaszczyk, E., Markl, M., & Schulz-Menger, J. (2016). Evaluation of Aortic Blood Flow and Wall Shear Stress in Aortic Stenosis and Its Association With Left Ventricular Remodeling. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 9(3). <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004038>
- Warriner, D. R., Brown, A. G., Varma, S., Sheridan, P. J., Lawford, P., Hose, D. R., Al-Mohammad, A., & Shi, Y. (2014). Closing the Loop: Modelling of Heart Failure Progression from Health to End-Stage Using a Meta-Analysis of Left Ventricular Pressure-Volume Loops.

- PLoS ONE*, 9(12), e114153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114153>
- Wilhelms, M., Dossel, O., & Seemann, G. (2011). In Silico Investigation of Electrically Silent Acute Cardiac Ischemia in the Human Ventricles. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(10), 2961–2964. <https://doi.org/10.1109/TBME.2011.2159381>
- World Health Organization (WHO). (2021). [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Yin, F. C. P., Strumpf, R. K., Chew, P. H., & Zeger, S. L. (1987). Quantification of the mechanical properties of noncontracting canine myocardium under simultaneous biaxial loading. *Journal of Biomechanics*, 20(6), 577–589. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(87\)90279-X](https://doi.org/10.1016/0021-9290(87)90279-X)
- Zampieri, M., Argirò, A., Marchi, A., Berteotti, M., Targetti, M., Fornaro, A., Tomberli, A., Stefano, P., Marchionni, N., & Olivotto, I. (2021). Mavacamten, a Novel Therapeutic Strategy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Current Cardiology Reports*, 23(7), 79. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01508-0>
- Којић, М., Славковић, Р., Живковић, М., & Грујовић, Н. (1998). *Метод коначних елемената I*. Машински факултет Универзитета у Крагујевцу.
- Срце и болести срца*. (2023). <http://ikvbn.ns.ac.rs/bolesti-srca/>
- Филиповић, Н. (2012). *Основи биоинжењеринга*. Факултет инжењерских наука.

Биографски подаци



Смиљана Томашевић, од оца Милована и мајке Зорице Ђоровић, рођена је 27.05.1992. године у Крагујевцу. Одрасла је у Гружи (општина Кнић) где је завршила Основну школу „Рада Шубакић“ као носилац дипломе „Вук Караџић“. Након завршетка основне школе, 2007. године уписује Прву крагујевачку гимназију, природно-математички смер. Током све четири године имала је одличан успех. Након гимназије, 2011. године уписује основне академске студије, машинско инжењерство, на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу. Основне академске студије завршила је 2014. године на смеру за Примењену механику и аутоматско управљање са просечном оценом 9,97 (девет и 97/100) и стекла звање *Инжењер машинства*. Током друге године основних академских студија била је стипендиста општине Кнић и Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Током треће, завршне године основних академских студија била је стипендиста Министарства омладине и спорта Републике Србије, односно добитник стипендије „Доситеја“ Фонда за младе таленте. Такође, исте године добија награду Центра за развој каријере Универзитета у Крагујевцу за постигнут успех на студијама. Након завршетка основних академских студија, 2014. године уписује мастер академске студије, такође на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу, машинско инжењерство, смер - Примењена механика и аутоматско управљање. Исте године добија награду и признање општине Кнић за постигнут успех у току студија. Током друге, завршне године мастер академских студија била је стипендиста Министарства омладине и спорта Републике Србије, односно добитник стипендије „Доситеја“ Фонда за младе таленте. Више пута у току студија била је добитник признања Факултета инжењерских наука за постигнут успех на студијама. У току мастер академских студија усмерава интересовање и научно-истраживачки рад ка примењеној механици и биоинжењерингу и прикључује се Центру за биоинжењеринг на матичном факултету, као и Истраживачко развојном центру за биоинжењеринг (БиоИРЦ) у Крагујевцу. Од 2015. године до 2017. године била је стипендиста БиоИРЦ-а, са којим и даље активно сарађује. Мастер академске студије завршила је 2016. године са просечном оценом 9,60 (девет и 60/100) и стекла звање *Мастер инжењер машинства*. Након завршетка мастер академских студија, школске 2016/2017 године уписује докторске академске студије на Факултету инжењерских наука, под менторством проф. др Ненада Филиповића. Положила је све предмете предвиђене планом и програмом, са просечном оценом 10 (десет и 00/100). Током докторских студија усавршавала се у оквиру *Cost Action* пројеката (CA16122 и CA15120). Такође, школске 2018/2019 године уписује мастер академске студије *Биоинжењеринг* на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу. Мастер академске студије завршила је 2021. године са просечном оценом 10,00 (десет и 00/100) и стекла звање *Мастер инжењер биомедицинског инжењерства*. Запослена је на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу као истраживач приправник од 2017. године, а затим као истраживач сарадник од 2020. године, до данас. Током докторских студија учествовала је у једном националном пројекту (ОИ174028), два пројекта за развој високог образовања (ИНО-ИТ, БИОЛАБ) и више међународних Хоризонт 2020 пројеката (SILICOFCM-777204, SGABU-952603, TAXINOMISIS-755320). Учествоје у реализацији наставе на матичном факултету, на предметима: Основи биоинжењеринга, Биоинжењеринг и биоинформатика, Компјутерски подржано инжењерство, Инжењерски алати, Инжењерски алати 2. Такође, учествује у реализацији наставе на Универзитету у Крагујевцу на више заједничких програма мастер академских студија, на предметима: Биоинформатика и Биолошки инспирисано рачунарство. Члан је Српског друштва за рачунску механику (СДРМ) и Српског друштва за механику (СДМ).

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

НУМЕРИЧКА И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА АНАЛИЗА КАРДИОМИОПАТИЈЕ

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 извршила повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 21.06.2023. године,


Смиљана Томашевић

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

НУМЕРИЧКА И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА АНАЛИЗА КАРДИОМИОПАТИЈЕ

истоветне.

У Крагујевцу, 21.06.2023. године,


Смиљана Томашевић

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Смиљана Томашевић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

НУМЕРИЧКА И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА АНАЛИЗА КАРДИОМИОПАТИЈЕ

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 дозвољавам¹

¹ 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 - делити под истим условима

3) Ауторство - без прерада

4) Ауторство - некомерцијално

5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима

6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 21.06.2023. године,


Смиљана Томашевић

² 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/>