ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας Τεχνολογίας Υλικών
Εργαστήριο Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας
(BIOSIM)

Μεθοδολογία για αυτοματοποιημένη κατασκευή προσομοιωμάτων καρωτιδικής αρτηρίας με παραμετρική στένωση μέσω τρισδιάστατης εκτύπωσης.

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

του

Βασιλείου Ε.
Αδαμόπουλου

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια ΕΜΠ

Αθήνα, Ιούνιος 2022

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας Τεχνολογίας Υλικών
Εργαστήριο Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας

Μεθοδολογία για αυτοματοποιημένη κατασκευή προσομοιωμάτων καρωτιδικής αρτηρίας με παραμετρική στένωση μέσω τρισδιάστατης εκτύπωσης.

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

του

Βασιλείου Ε.

Αδαμόπουλου

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα

Καθηγήτρια ΕΜΠ

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 6η Ιουνίου 2022.

.....	.....	.....
Όνομα Επίθετο 1	Όνομα Επίθετο 2	Όνομα Επίθετο 3
Καθηγητής ΕΜΠ	Καθηγητής ΕΜΠ	Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Ιούνιος 2022.

.....

Βασίλειος Αδαμόπουλος

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών

ΕΜΠ

© 2022 Βασίλειος Αδαμόπουλος.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος - All rights reserved

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση νααναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Η Καρωτιδική νόσος ευθύνεται για μεγάλο αριθμό εγκεφαλικών ισχαιμικών επεισοδίων και προκαλείται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων από την ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας στο εσωτερικό των καρωτιδικών αρτηριών. Μπορεί να διαγνωστεί με μη-επεμβατικές απεικονιστικές εξετάσεις. Κατά την ανάπτυξη νέων απεικονιστικών μεθόδων αλλά και κατά την εκπαίδευση των χειριστών απεικονιστικών των μηχανημάτων κρίνεται χρήσιμη η αξιοποίηση phantom που εξομοιώνουν την λειτουργία της καρωτίδας. Η παρούσα εργασία πραγματεύεται την ανάπτυξη εφαρμογής για την αυτοματοποιημένη παραγωγή καλουπιών κατασκευής phantom της καρωτιδικής αρτηρίας. Η κατασκευή των καλουπιών γίνεται παραμετρικά για διάφορα ποσοστά στένωσης. Τα εκμαγείοα παράγονται με χρήση 3D εκτύπωσης και τα τελικά phantom κατασκευάζονται από το υλικό PVA (πολυβινυλική αλκοόλη) μέσω αυτών των καλουπιών. Η εφαρμογή γράφτηκε σε γλώσσα Python με χρήση της βιβλιοθήκης CadQuery2. Το σχέδιο των παραγόμενων καρωτίδων βασίζεται σε γεωμετρικό μοντέλο που αναπτύχθηκε βασιζόμενο σε ανατομικά μοντέλα καρωτίδας. Για την αξιολόγηση της εφαρμογής, πραγματοποιήθηκε μελέτη υπολογιστικής ρευστοδυναμικής για τη διερεύνηση της ροής αίματος από αρτηρίες που έχουν παραχθεί μέσω της εφαρμογής. Τέλος, κατασκευάστηκε πρωτότυπο εκμαγείο και εκτυπώθηκε σε 3D εκτυπωτή. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε έγχυση υλικού PVA και κατασκευάστηκε ένα πρωτότυπο του phantom.

Λέξεις Κλειδιά

Αθηρωματική πλάκα, Αθηροσκλήρωση, 3D εκτύπωση, Καρωτίδα, Προσομοίωμα, Phantom, CadQuery2, υπολογιστική ρευστοδυναμική

Abstract

Carotid artery disease is responsible for many ischemic strokes. In most cases, it originates from the buildup of atheromatous plaque inside the artery. It can be diagnosed by non-invasive imaging techniques. While developing new imaging techniques, as well as, when training users for using them, it is beneficial to use medical phantoms. In this research work an application is developed for automatically generating molds of carotid artery phantoms. This generation can be done parametrically to the sesired percentage of stenosis. The molds are manufactured by 3D Printing. The final phantoms are cast in the mold using a material called PVA (PolyVinyl Alcohol). The application was written in Python programming language with use of CadQuery2 library. The shape of the generated carotids is based on a geometric model of the carotid artery that was developed based on anatomic carotid models. A Computational Fluid Dynamics simulation was caried on some of the carotid models that are created through the program in order to asess blood flow characteristics of the generated carotid geometries. A protype of the mold was manufactured using a 3D printer. Using this mold, a prototype of the arterial wall phantom was fabricated from PVA.

Keywords

Atheromatous plaque, Atherosclerosis, 3D Printing, Carotid, Phantom, CadQuery2, cfd

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας τη διπλωματική μου εργασία θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κα Κωνσταντίνα Νικήτα για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και τη δυνατότητα που μου έδωσε να εκπονήσω αυτή τη διπλωματική εργασία.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον ερευνητή υποψήφιο διδάκτορα κο Κωνσταντίνο Μήτση για τον χρόνο που αφιέρωσε και την καθοδήγηση που παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής αυτής της εργασίας.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω την εταιρεία Megara Resins SA και συγκεκριμένα τον κο Τάσο Φάνη για την ευγενική τους κίνηση να παραχωρήσουν δωρεάν ποσότητα του υλικού PVA που είναι απαραίτητο για την χύτευση των προσομοιωμάτων και ήταν δυσεύρετο στην Λιανική αγορά.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω Θερμά την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την πολύτιμη εμπιστοσύνη και τη στήριξη τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

Περίληψη **5**
Λέξεις Κλειδιά 5

Abstract **6**
Keywords 6

Ευχαριστίες **7**

Εισαγωγή **13**

1 Καρωτιδική αρτηρία και Αθηροσκλήρωση **15**
1.1 Αρτηρίες 15
1.2 Καρωτιδικές αρτηρίες 17
1.3 Αθηροσκλήρωση 18
1.4 Καρωτιδική νόσος 19

2 Ιατρική απεικόνιση και προσομοίωση: Τεχνικές και εργαλεία **21**
2.1 Μέθοδοι διάγνωσης και μέτρησης καρωτιδικής πλάκας 21
2.1.1 Υπερηχογράφημα Διπλής Σάρωσης (Duplex) 21
2.1.2 Υπολογιστική τομογραφία (CT/CTA) 22
2.1.3 Μαγνητική Τομογραφία/Αγγειογραφία (MRI/MRA) . . . 23
2.1.4 Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) 23
2.1.5 Ακουστική μέθοδος 24
2.1.6 Παρεμβατικές Μέθοδοι 24
2.2 Ανάγκη για αξιολόγηση νέων μεθόδων διάγνωσης 24
2.3 Phantoms 25
2.3.1 Phantoms αρτηριών προσομοίωσης ροής αίματος 26
2.4 3d printing 27
2.5 Υπολογιστική Ρευστοδυναμική (cfd) 28

3 Κατασκευή **30**

3.1 Μέθοδος 30
3.1.1 Καλούπι με διαλυτό πυρήνα 30
3.1.2 Τι είναι το STL 31
3.1.3 Πολυβινυλική Αλκοόλη (PVA) 31
3.2 Περιγραφή πειραματικής διάταξης 32
3.3 Υλοποίηση 34
3.3.1 Γεωμετρικό μοντέλο 34
3.3.2 Διερεύνηση βιβλιοθηκών για την κατασκευή της εφαρμογής 36
3.3.2.1 OpenSCAD 36
3.3.2.2 Splipy 37
3.3.2.3 CadQuery 37
3.3.2.4 CadQuery2 38
3.3.3 Εφαρμογή κατασκευής τρισδιάστατων σχεδίων 38

4 Αποτελέσματα 40
4.1 Κατασκευή πρωτοτύπου εκμαγείου 40
4.2 Πρώτη απόπειρα χύτευσης πρωτοτύπου 44
4.3 Δεύτερη απόπειρα χύτευσης πρωτοτύπου 47
4.4 Προσομοίωση ροής αίματος με χρήση υπολογιστικής ρευστοδυναμικής (cfd) 49

5 Συζήτηση 52

Επίλογος 55

Αναφορές 56

List of Figures

1.1 Τομή μυικής αρτηρίας [5] 16
1.2 Καρωτιδική αρτηρία [6] 17
1.3 Αθηρωματική πλάκα [14] 19

2.1 Phantom για βαθμονόμηση μαγνητικού τομογράφου [15] 26
2.2 Αναπαράσταση FDM εκτυπωτή [24] 28

3.1 πλέγμα τρισδιάστατης επιφάνειας αποθηκευμένης σε stl αρχείο . 31
3.2 Παρουσίαση πειραματικής διάταξης για αξιολόγηση κάποιας απεικονιστικής μεθόδου 33
3.3 Το γεωμετρικό μοντέλο της καρωτίδας το οποίο δημιουργήθηκε 35
3.4 Παράδειγμα συνόλου σημείων μίας τομής και της παρεμβολής τους 36
3.5 Το περιβάλλον ανάπτυξης του OpenSCAD 37
3.6 Περιγραφή της διαδικασίας που υλοποιείται μέσω της εφαρμογής 39

4.1 Το τρισδιάστατο σχέδιο για τις παραπάνω τιμές των παραμέτρων. Με κόκκινο απεικονίζεται το στενεμένο εσωτερικό της αρτηρίας, ο χώρος μέσα στον οποίο ρέει το αίμα. Με κίτρινο είναι η διαφορά της φυσιολογικής με τη στενεμένη αρτηρία, δηλαδή χώρος στον οποίο έχει αναπτυχθεί αθηρωματική πλάκα. Με γκρι(περιλαμβάνει και την κίτρινη περιοχή) εμφανίζεται ο χώρος στον οποίο θα χυτευθεί το υλικό του phantom. 41
4.2 Πρωτότυπο του εκμαγείου. Έσω εκμαγείο (πυρήνας) με μοβ και έξω εκμαγείο με γκρι. 42
4.3 Πρωτότυπο του εκμαγείου. Έσω εκμαγείο (πυρήνας) με μοβ και έξω εκμαγείο με γκρι. 43
4.4 Πρωτότυπο του εκμαγείου. Έσω εκμαγείο (πυρήνας) με μοβ και έξω εκμαγείο με γκρι. 44
4.5 Το συναρμολογημένο και ασφαλισμένο εκμαγείο, πριν τη χύτευση. 45

4.6 Η κατάσταση μέσα στο εκμαγείο μετά τη χύτευση και τους κύκλους ψύξης-απόψυξης. 46
4.7 Το τελικό αποτέλεσμα της πρώτης δοκιμαστικής χύτευσης. . . . 47
4.8 Η χρήση της τάπας για κλείσιμο της εξόδου 48
4.9 Το phantom πριν την αφαίρεση του εσωτερικού εκμαγείου (αριστερά) και το τελικό phantom (δεξιά) 48
4.10 Τομές της ροής μετά από προσομοίωση, για διαφορετικά ποσοστά στένωσης 50

5.1 Παρουσίασή της προτεινόμενης διαδικασίας εξαγωγής τομών από εγκάρσια διαγνωστική απεικόνιση 54

List of Tables

4.1 Τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή και του δοκιμαστικού προτοτύπου. XXX_L: μηκη, XXX_A: γωνίες, XXX_D: ισοδύναμες διάμετροι, όπως ορίστηκαν στο [3.3.1]. . . 40

Εισαγωγή

Οι Καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η πρώτη σε πλήθος αιτία θανάτων παγκοσμίως [1], [2] . Υπολογίζεται ότι 18 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως λόγω καρδιαγγειακών παθήσεων [2] με τα τρία τέταρτα αυτών των θανάτων να συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος, λόγω ελλιπούς πρόσβασης σε υποδομές έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας [36] . Η καρωτιδική νόσος αποτελεί μία συχνά εμφανιζόμενη καρδιαγγειακή πάθηση η οποία περνά συχνά απαρατήρητη λόγω της απουσίας συμπτωμάτων κατά τα πρώτα στάδια της νόσου [45] . Καθίσταται λοιπόν αναγκαία η ανάπτυξη απεικονιστικών μηχανημάτων για την έγκαιρη και αξιόπιστη διάγνωση αυτών των παθήσεων. Ταυτόχρονα με αυτή την ανάπτυξη, αναπτύσσεται και ο κλάδος των ιατρικών phantoms για την κατασκευή εργαλείων εξομοίωσης λειτουργιών του ανθρωπίνου σώματος. Τα ιατρικά phantom υποστηρίζουν την διαδικασία ανάπτυξης απεικονιστικών μεθόδων και μηχανημάτων αλλά και την εκπαίδευση των χειριστών των τελικών μηχανημάτων.

Σκοπός της εργασίας είναι η αυτοματοποιημένη κατασκευή ρεαλιστικών phantom ανθρώπινων καρωτιδικών αρτηριών με παραμετρική στένωση. Κύριοι στόχοι της ήταν η ευκολία κατασκευής, η επεκτασιμότητα και το χαμηλό κόστος. Δημιουργήθηκε ένα γεωμετρικό μοντέλο της αρτηρίας το οποίο υλοποιήθηκε προγραμματιστικά με τη δυνατότητα καθορισμού του επιθυμητού ποσοστού στένωσης. Έξοδος αυτού το προγράμματος είναι τρισδιάστατα αρχεία τα οποία εκτυπώνονται σε τρισδιάστατο εκτυπωτή και σχηματίζουν ένα εκμαγείο. Μέσα στο εκμαγείο χυτεύεται ένα πολυμερές το οποίο τελικώς θα αποτελέσει το phantom της αρτηρίας.

Ακολουθείται η εξής δομή. Αρχικά αναλύεται η φυσιολογία της καρωτιδικής αρτηρίας και οι παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να αναπτυχθούν. Έπειτα παρουσιάζονται οι διαφορετικές απεικονιστικές μέθοδοι

διάγνωσης της αθηρωματικής πλάκας. Εισάγεται η έννοια των ιατρικών phantom και ποια τα οφέλη που απορρέουν από τη χρήση τους. Επεξηγείται η μέθοδος που ακολουθήθηκε για την κατασκευή της εφαρμογής αυτόματης κατασκευής καλουπιών για phantoms καρωτίδων με παραμετρική στένωση αλλά και του τρόπου με τον οποίο θα πραγματοποιείται η χύτευση. Τέλος, παρουσιάζεται η κατασκευή ενός πρωτοτύπου, καθώς και μια υπολογιστική ρευστοδυναμική ανάλυση (cfd) της ροής του αίματος όταν αυτό διέρχεται από τις παραγόμενες στενεμένες καρωτίδες.

Κεφάλαιο 1

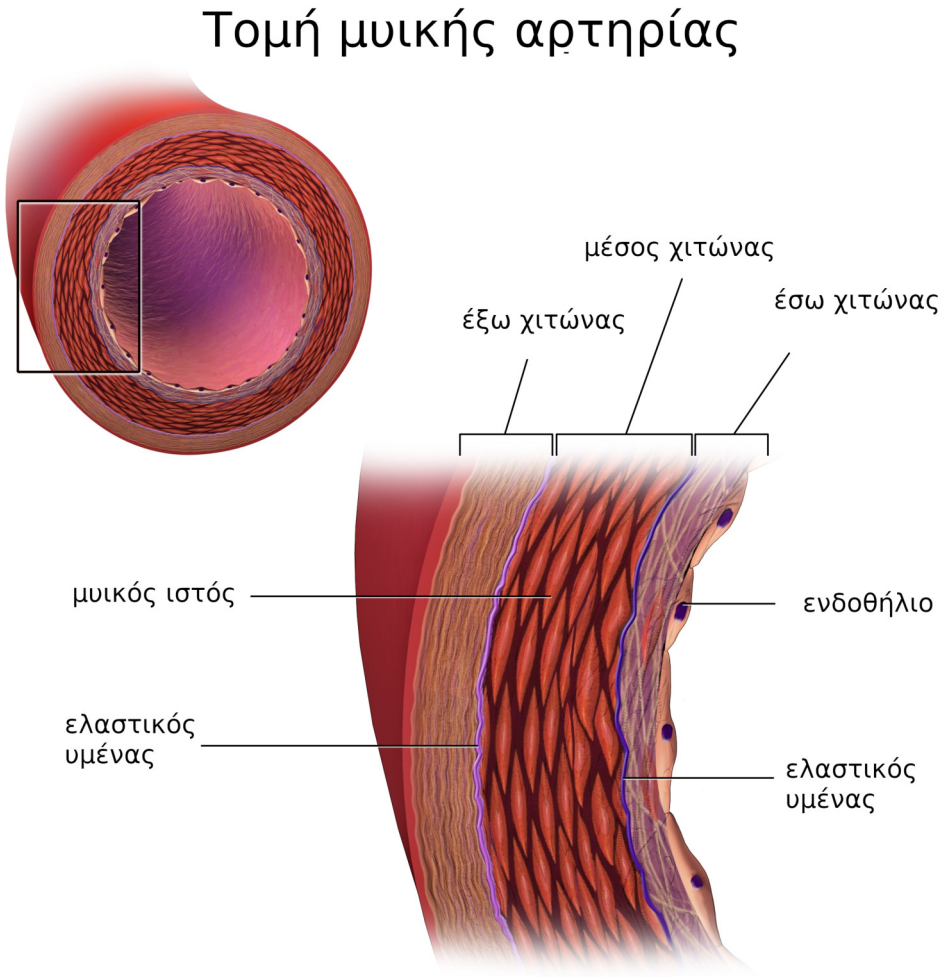
Καρωτιδική αρτηρία και Αθηροσκλήρωση

1.1 Αρτηρίες

Αρτηρίες ονομάζονται τα μεγαλύτερα σε μέγεθος αγγεία του ανθρώπινου οργανισμού που μεταφέρουν αίμα από την καρδία προς ένα ή περισσότερα σημεία του σώματος. Όλες τους μεταφέρουν οξυγονωμένο αίμα εκτός από την πνευμονική και την ομφαλική. Αποτελούν μέρος του κυκλοφορικού συστήματος.

Μορφολογικά το σχήμα των αρτηριών ομοιάζει με σωλήνα που αποτελείται από τρία στρώματα,τον έξω χιτώνα, μέσο χιτώνα και τον έσω χιτώνα. Το εξωτερικο τοίχωμα ονομάζεται **έξω χιτώνας** και αποτελείται από κολλαγονούχες ελαστικές ίνες οι οποίες διασφαλίζουν ότι η αρτηρία θα ενσωματώνεται με λειτουργικά συμβατό τρόπο στους ιστούς που την περιβάλλουν. Εσωτερικά αυτού βρίσκεται ο **μέσος χιτώνας** [10] . Ανάλογα με την απόσταση από την καρδιά και τη λειτουργία που επιτελεί η αρτηρία, ο μέσος χιτώνας έχει διαφορετική σύσταση. Στις αρτηρίες που βρίσκονται πιο κοντά στην καρδιά ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από ομόκεντρα τοποθετημένες ελαστικές μεμβράνες. Αυτές οι **αρτηρίες ονομάζονται ελαστικές**. Λόγω της αυξημένης παρουσίας ελαστικών ιστών έχουν κιτρινωπό χρώμα. Η ελαστικότητα τους είναι αναγκαία για να αντέχουν την πίεση που ασκείται λόγω της άντλησης του αίματος από την καρδιά. Δρουν κατά έναν

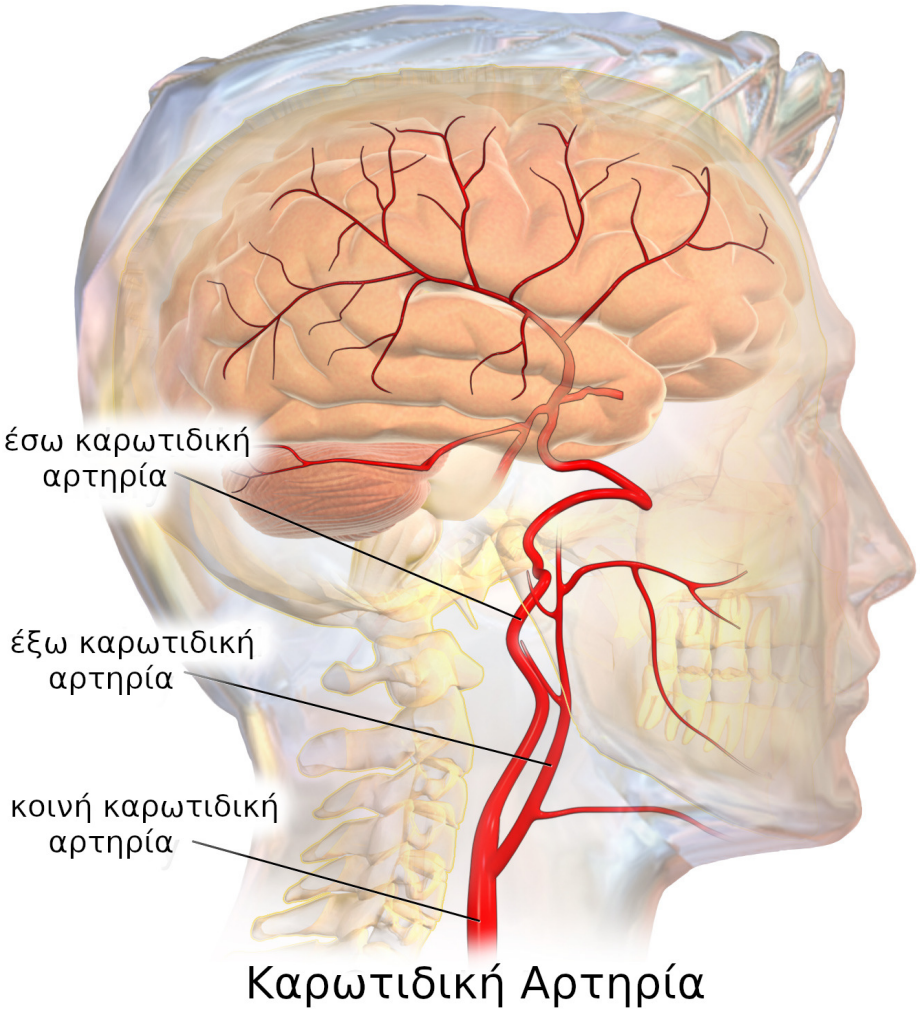
τρόπο σαν αποθήκες μηχανικής ενέργειας μετά από κάθε παλμό της καρδιάς και συντελούν στην εξομάλυνση της ροής του αίματος που αρχικά έχε μεγάλες διακυμάνσεις ανάμεσα σε κάθε παλμό της καρδιάς. Αντίθετα στις υπόλοιπες αρτηρίες, οι οποίες ονομάζονται **μυϊκού τύπου αρτηρίες** ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από λείο μυικό ιστό ο οποίος επιτελεί τον σκοπό της ρύθμισης της πίεσης του αίματος και της προώθησής του στα διάφορα όργανα. Ο μέσος χωρίζεται από τον **έσω χιτώνα** με μία ελαστική μεμβράνη. Ο έσω χιτώνας αποτελείται από λεπτό κολλαγονούχο ιστό και καταλήγει στο ενδοθήλιο. Το ενδοθήλιο είναι μια στρώση από επίπεδα ρομβοειδή κύτταρα που καλύπτουν το εσωτερικό μέρος της αρτηρίας και είναι αυτό που διαχωρίζει την αρτηρία από το αίμα που ρέει μέσα της [3] .



Εικόνα 1.1: Τομή μυικής αρτηρίας [5]

1.2 Καρωτιδικές αρτηρίες

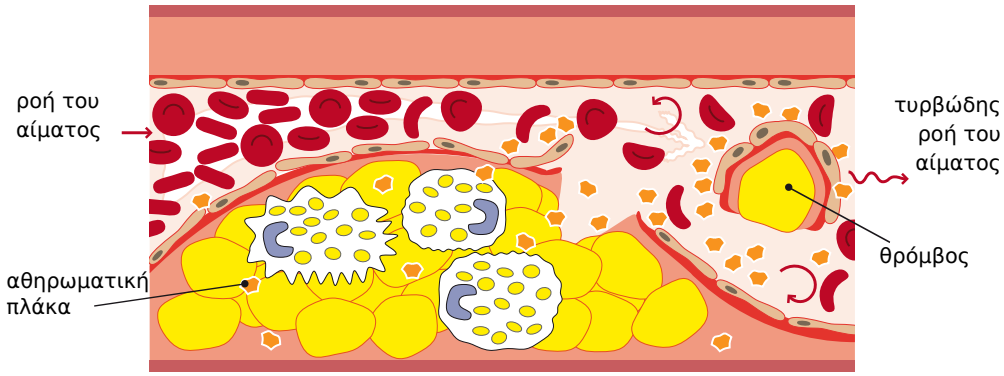
Οι καρωτιδικές αρτηρίες μεταφέρουν οξυγονωμένο αίμα από την καρδιά προς τον εγκέφαλο. Είναι δύο και βρίσκονται συμμετρικά ξεκινώντας από τον θώρακα και καταλήγοντας στην δεξιά και αριστερή πλευρά του κεφαλιού αντίστοιχα. Ακολουθώντας τη ροή του αίματος από κάτω πρός τα πάνω, κάθε μία από τις δύο κοινές καρωτιδικές αρτηρίες (CCA) διακλαδίζεται στην έσω (ICA) και την έξω (ECA) καρωτιδική αρτηρία, οι οποίες με τη σειρά τους διακλαδίζονται σε μικρότερα αρτηρίδια [8] . Η έσω καρωτιδική αρτηρία τροφοδοτεί με αίμα τον εγκέφαλο και τα μάτια ενώ η έξω το πρόσωπο, το κρανίο και τις μήνιγγες [9] .



Εικόνα 1.2: Καρωτιδική αρτηρία [6]

1.3 Αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση είναι η κατάσταση κατά την οποία στα τοιχώματα μίας αρτηρίας αναπτύσσονται αλλοιώσεις του έσω χιτώνα οι οποίες οδηγούν στο στένεμα της αρτηρίας λόγω της συσσώρευσης **αθηρωματικής πλάκας**. Η αθηρωματική πλάκα μπορεί να αποτελείται από λιπίδια, ασβέστιο, μακροφάγα κύτταρα και άλλους ιστούς [11] . Αυτή η συσσώρευση αθηρώματος, αρχικά δεν επηρεάζει τη διάμετρο της αρτηρίας, καθώς ο μέσος χιτώνας είναι αρκετά ελαστικός ώστε να διασταλεί και να καλύψει αυτή τη διαφορά. Με την πάροδο όμως του χρόνου και με την αύξηση του αθηρώματος ο μέσος χιτώνας δεν μπορεί πλέον να ανταποκριθεί σε αυτή την αλλαγή. Έτσι αυξάνεται η πιθανότητα διάρρηξης του ενδοθηλίου, κάτω από το οποίο βρίσκεται η αθηρωματική πλάκα. Στο σημείο διάρρηξης του ενδοθηλίου, ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί επούλωσης με την συγκέντρωση αιμοπεταλίων και την δημιουργία θρόμβου στο σημείο της διάρρηξης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την περεταίρω στένωση της αρτηρίας και τη δημιουργία δευτερογενούς αθηρωματικής πλάκας [12] . Το πρόβλημα που δημιουργεί αυτή η παθολογική κατάσταση είναι διττό: Η μείωση της διατομής μέσα από την οποία μπορεί να διέλθει το αίμα αλλά και ο κίνδυνος αποκόλλησης των θρόμβων. Η απελευθέρωση θρόμβων μέσα στη ροή του αίματος δύναται να προκαλέσει ολική απόφραξη της αρτηρίας σε κάποιο άλλο σημείο[7].



Εικόνα 1.3: Αθηρωματική πλάκα [14]

1.4 Καρωτιδική νόσος

Καρωτιδική νόσος αποτελεί η παθολογική κατάσταση κατά την οποία παρουσιάζεται στένωση ή απόφραξη των καρωτιδικών αρτηριών. Στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων οφείλεται στην παρουσία αθηρωματικής πλάκας. Μπορεί να είναι συμπτωματική ή ασυμπτωματική. Κύριο επακόλουθο της καρωτιδικής νόσου είναι ο περιορισμός της παροχής οξυγόνου στον εγκέφαλο. Αυτή η κατάσταση είναι πολύ σοβαρή για τον ασθενή καθώς απαιτείται συνεχής παροχή οξυγόνου προς τον εγκέφαλο για την λειτουργία του. Τα εγκεφαλικά κύτταρα νεκρώνονται ύστερα από λίγα λεπτά χωρίς καθόλου οξυγόνο [55] αλλά και η μειωμένη παροχή μπορεί να προκαλέσει σταδιακά ζημιές στους ιστούς του εγκεφάλου και των ματιών [52]
.

Παρότι πολλές φορές, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλά ποσοστά στένωσης, είναι ασυμπτωματική, είναι πιθανό να υπάρξουν κάποια προειδοποιητικά συμπτώματα νευρολογικής φύσης που μπορεί να είναι είτε παροδικά είτε

μόνιμα. Τέτοια συμπτώματα μπορεί να είναι [56] :

- Ομόπλευρη μερική απώλεια όρασης
- Ετερόπλευρη απώλεια αισθήσεων ή ετερόπλευρη ημιπάρεση
- Ετερόπλευρη ομώνυμη ημιανωπία ή ημιανωπία άνω τεταρτημορίου
- Διαταραχή της κατανόησης του λόγου και επαναληπτική αφασία
- Ετερόπλευρη χωρικη και κινητική αμέλεια

Επίσης σε φυσική εξέταση μπορεί να υπάρχει καρωτιδικός θόρυβος στην περιοχή της καρωτίδας που έχει τη μορφή ενός σφυρίγματος σε συχνότητες $125 - 500Hz$. Αυτός ο ήχος μπορεί να γίνει αντιληπτός με τη χρήση στηθοσκοπίου.

Μπορεί να προκαλέσει αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είτε λόγω υποαιμάτωσης είτε με θρομβοεμβολισμό . Η στένωση της αρτηρίας από την ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας μειώνει η ροή του αίματος προς τον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα την υποαιμάτωση. Η ανάπτυξη της στένωσης μπορεί να είναι σταδιακή ή απότομη εάν δημιουργηθεί θρόμβος. Παράλληλα όμως υπάρχει η περίπτωση ένα κομμάτι αθηρωματικής πλάκας η θρόμβου να αποκολληθεί και μέσω της ροής του αίματος να φράξει κάποια μικρότερη αρτηρία.

Κεφάλαιο 2

Ιατρική απεικόνιση και προσομοίωση: Τεχνικές και εργαλεία

2.1 Μέθοδοι διάγνωσης και μέτρησης καρωτιδικής πλάκας

Κρίσιμη λοιπόν η έγκαιρη, εύκολη και ακριβής διάγνωση της αθηρωμάτωσης. Υπάρχουν αρκετές απεικονιστικές μέθοδοι στις οποίες μπορεί να γίνει αντιληπτή η ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας ή η στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας. Οι πιο κοινές από αυτές παρουσιάζονται παρακάτω. Μπορεί να είναι επεμβατικές ή μη επεμβατικές [47] .

2.1.1 Υπερηχογράφημα Διπλής Σάρωσης (Duplex)

Αυτή η μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος αποτελεί συνδυασμό δύο επιμέρους μεθόδων. Του B-mode υπερηχογραφήματος και του υπερηχογραφήματος Doppler. Η εξέταση πραγματοποιείται με τη χρήση ενός μορφοτροπέα ο οποίος είναι σε θέση να εκπέμπει και να λαμβάνει υπερήχους. Αυτός ο μορφοτροπέας κατευθύνεται από τον χειριστή προς το σημείο ενδιαφέροντος.

Χρησιμοποιείται B-mode υπερηχογράφημα για την κατασκευή μιας εικόνας της αρτηρίας και των περιβαλλόντων ιστών. Αυτή η απεικόνιση λαμβάνεται από την ανάκλαση των (υπερ)ηχητικών κυμάτων πάνω στους ιστούς. Μετρώντας τον χρόνο που απαιτείται για την επιστροφή, μέσω ανάκλασης, του κύματος, καθώς και το πλάτος του, υπολογίζεται η απόσταση από τον μορφοτροπέα.

Παράλληλα, με την μέθοδο Doppler υπολογίζεται η ταχύτητα του αίματος, στον άξονα του μορφοτροπέα, όπως αυτό ρέει μέσα στο αγγείο. Λόγω της κίνησης του αίματος, η συχνότητα του κύματος που ανακλάται από αυτό είναι ελαφρώς διαφορετική από του κύματος που προσπίπτει, λόγω του φαινομένου Doppler. Έτσι είναι εφικτός ο υπολογισμός της ταχύτητας της ροής του αίματος.

Τελικώς προκύπτει μία ασπρόμαυρη εικόνα των ιστών σε ολόκληρη την περιοχή της εξέτασης, ενώ παράλληλα κατά μήκος του αγγείου εμφανίζονται με χρωματική κωδικοποίηση οι υπολογιζόμενες ταχύτητες του αίματος [51] .

Κύριο μειονέκτημα των υπερήχων είναι ο εξής φυσικός περιορισμός. Όσο αυξάνεται η συχνότητα των υπερήχων μπορεί να αυξηθεί η χωρική ανάλυση της απεικόνισης, όμως κύματα μεγαλύτερης συχνότητας έχουν μικρότερη διεισδυτικότητα [49] .

2.1.2 Υπολογιστική τομογραφία (CT/CTA)

Η υπολογιστική τομογραφία είναι μία μη-επεμβατική απεικονιστική μέθοδος, η οποία αξιοποιεί ακτίνες X. Με τη χρήση μιας περιστρεφόμενης λυχνίας ακτίνων X, δημιουργούνται διαδοχικές τομές που απεικονίζουν την περιοχή διενέργειας της εξέτασης. Η απεικόνιση προκύπτει από τη διαφορά στην απορρόφηση των ακτίνων από διαφορετικούς ιστούς και ενώσεις. Λόγω της χρήσης ιονίζουσας ακτινοβολίας τίθενται περιορισμοί στη συχνότητα με την οποία μπορεί να εφαρμοστεί σε έναν ασθενή.

Η υπολογιστική τομογραφική αγγειογραφία (CTA) είναι ένας τύπος υπολογιστικής τομογραφίας με έμφαση στην απεικόνιση των αγγείων. Χρησιμοποιείται ειδικό ενδοφλέβιο σκιαγραφικό (συνήθως ιωδιούχο) το οποίο αυξάνει την ορατότητα του αίματος στην υπολογιστική τομογραφία.

2.1.3 Μαγνητική Τομογραφία/Αγγειογραφία (MRI/MRA)

Αποτελεί μη επεμβατική μέθοδο απεικόνισης με βάση το φαινόμενο του μαγνητικού συντονισμού. Με τη χρήση ισχυρών μαγνητικών πεδίων, πυρήνες ορισμένων ατόμων προσανατολίζονται παράλληλα προς τις μαγνητικές γραμμές. Η κίνηση των πυρήνων σε αυτή την κατάσταση έχει σταθερή συχνότητα, διαφορετική για διαφορετικούς τύπους ατόμων, και προκαλεί την εκπομπή ηλεκτρομαγνητικού κύματος. Αυτό το σήμα λαμβάνεται από τον τομογράφο με αποτέλεσμα να είναι εφικτή η δημιουργία μια απεικόνισης της εν λόγω περιοχής. Χρησιμοποιείται μόνο μη-ιονίζουσα ακτινοβολία που δεν είναι επιβλαβής για τον άνθρωπο, επομένως μπορεί να πραγματοποιείται συχνά χωρίς περιορισμούς. Παρόλα αυτά, λόγω των ισχυρών μαγνητικών πεδίων, ο ασθενής θα πρέπει να αφαιρέσει οποιοδήποτε μεταλλικό αντικείμενο από κοντά του. Στην περίπτωση παρουσίας μεταλλικών προσθετικών, ο ασθενής δεν μπορεί να υποβληθεί σε αυτή την εξέταση.

Η Μαγνητική Αγγειογραφία είναι μία υποκατηγορία της Μαγνητικής Τομογραφίας που εστιάζει στην απεικόνιση των αγγείων. Για την επίτευξη αυτό του σκοπού αξιοποιείται πλήθος μεθόδων όπως της μεταβολής φάσης, η χρονική αφαίρεση, η ανάστροφη διέγερση, η διέγερση γειτονικών περιοχών ή η χρήση σκιαγραφικού. Με αυτή την εξέταση μπορεί να επιτευχθεί πολύ υψηλή ευκρίνεια.

2.1.4 Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων είναι μια μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης, πυρηνικής ιατρικής. Ραδιοσημασμένη σκιαγραφική ουσία μετά από ενδοφλέβια έγχυση κάνει εφικτή την αναγνώριση ορισμένων μεταβολικών διεργασιών που λαμβάνουν χώρα μέσα στο σώμα. Έτσι δύναται να αναγνωριστούν και χαρακτηριστικά της παθοβιολογίας της αθηροσκλήρωσης όπως η φλεγμονή, η υποξία ή η μικροασβέστωση. Είναι χρήσιμη για την πρόβλεψη του ρίσκου αποκόλλησης ορισμένων αθηρωμάτων καθώς και την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας κάποιας φαρμακευτικής αγωγής [48] . Συχνά συνδυάζεται και με αξονική τομογραφία.

2.1.5 Ακουστική μέθοδος

Κατά τη ροή του αίματος μέσα από μια περιοχή στένωσης, αυτή ενδέχεται να γίνει τυρβώδης και μή στρωτή. Τέτοια ροή προκαλεί ταλαντώσεις στα τοιχώματα της αρτηρίας, οι οποίες διαδίδονται μέσω του δέρματος, από όπου δύνανται να ανιχνευθούν με τη χρήση ακουστικού οργάνου, όπως για παράδειγμα το στηθοσκόπιο [58] . Πολλές φορές αυτός ο ήχος είναι αναμεμιγμένος με ήχους άλλα μέρη του σώματος όπως η καρδιά. Για αυτό το λόγο είναι χρήσιμη η απομόνωση των συχνοτήτων $200 - 500Hz$ [60] στους οποίους εντοπίζεται. Η συγκεκριμένη μέθοδος δεν εφαρμόζεται κλινικά παρά μόνο από μικρό πλήθος γιατρών, με τη βοήθεια στηθοσκοπίου, σαν μια ένδειξη για την παρουσία στένωσης. Παρουσιάζει όμως προοπτικές για ευρύτερη χρήση ιδιέταιρα μέσω της ψηφιακής επεξεργασίας αυτών ακουστικών σημάτων και αποτελεί αντικείμενο έρευνας.

2.1.6 Παρεμβατικές Μέθοδοι

Υπάρχουν και παρεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης και απεικόνισης της αθηρωματικής πλάκας. Μερικές από αυτές είναι ο ενδοαγγειακός υπέρηχος (IVUS), η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) και η εγγύς υπέρυθρη φασματοσκοπία (NIRS) [48] .ιδιαιτέρα Οι μέθοδοι όμως αυτές δε θα μας απασχολήσουν καθώς η κατασκευή του phantom που θα παρουσιαστεί αφορά μη επεμβατικές μεθόδους.

2.2 Ανάγκη για αξιολόγηση νέων μεθόδων διάγνωσης

Η διαδικασία μελέτης και κατασκευής απεικονιστικών μεθόδων και μηχανημάτων απαιτεί μεγάλη ακρίβεια και συχνά αποτελείται από πολλές δοκιμές. Παρόλα αυτά το γεγονός ότι τα μηχανήματα αυτά προορίζονται για χρήση πάνω σε ασθενείς, θέτει περιορισμούς. Είναι δύσκολη η δοκιμή πάνω σε ασθενείς ειδικά κατά τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης, καθώς πρέπει να διασφαλιστεί προπάντων η ασφάλεια του κάθε ασθενούς. Παράλληλα οι χρονοβόρες γραφειοκρατικές διαδικασίες για την αδειοδότηση τέτοιων δοκιμών αποτελούν ένα ακόμα εμπόδιο.

Ταυτόχρονα οι όλο και αυξανόμενες εφαρμογές της τεχνητής νοημοσύνης στον ιατρικό τομέα, δημιουργούν την ανάγκη για την κατασκευή συνόλων δεδομένων. Τα σύνολα δεδομένων για χρήση σε εφαρμογές μηχανικής μάθησης, τις περισσότερες φορές απαιτείται να αποτελούνται από μεγάλο πλήθος δειγμάτων τα οποία είναι επισημασμένα η ταξινομημένα σε κλάσεις. Ένας μηχανισμός ο οποίος θα μπορούσε να παράγει τέτοια δεδομένα με την επιθυμητή επισήμανση χωρίς την ανάγκη για δοκιμές σε ανθρώπους θα μπορούσε να καταστήσει αυτή τη διαδικασία πολύ πιο ασφαλή, φτηνή και γρήγορη.

2.3 Phantoms

Ιατρικά Phantom ονομάζονται διατάξεις που που προσομοιώνουν λειτουργίες ανθρώπινων ιστών με σκοπό τον έλεγχο, τη βαθμονόμιση και την ανάπτυξη ιατρικών απεικονιστικών μεθόδων και μηχανημάτων. Επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκπαίδευση των χειριστών απεικονιστικών μηχανημάτων (όπως π.χ. του υπερηχογράφου) [13] . Ακόμη μπορουν να χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή συνόλων δεδομένων για χρήση σε εκπαίδευση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης [59] . Υπάρχουν διάφορα είδη ιατρικών phantom ανάλογα το μηχανισμό απεικόνισης που χρησιμοποιείται και το μέρος του σώματος που εξομοιώνεται [16] .

Ο τομέας της ιατρικής προσομοίωσης είναι ταχέως αναπτυσσόμενος, με την αγορά των ιατρικών phantom να υπολογίζεται σε 142 εκατομμύρια δολάρια και αναμένεται να αγγίξει τα 200 εκατομμύρια το 2027 [17] .

Εικόνα 2.1: Phantom για βαθμονόμηση μαγνητικού τομογράφου [15]

2.3.1 Phantoms αρτηριών προσομοίωσης ροής αίματος

Τα phantom αρτηριών έχουν σκοπό να προσομοιώσουν τη μορφή και τις μηχανικές ιδιότητες της αρτηρίας. Στόχος είναι να μπορεί να επιτευχθεί ροή μέσα σε αυτές, όσο το δυνατόν πλησιέστερη με αυτήν που συμβαίνει στις φυσικές αρτηρίες. Εμπορικά διαθέσιμα υπάρχουν ελάχιστα παραδείγματα [19], [20], [21] .

Σε ερευνητικό επίπεδο, τα υλικά από τα οποία κατασκευάζονται είναι τα εξής [18], [22] :

- Σιλικόνες
- Polydimethylsiloxane (PDMS)
- Γυαλί
- Πολυουρεθάνες
- Πολυβινυλική αλκοόλη (PVA)

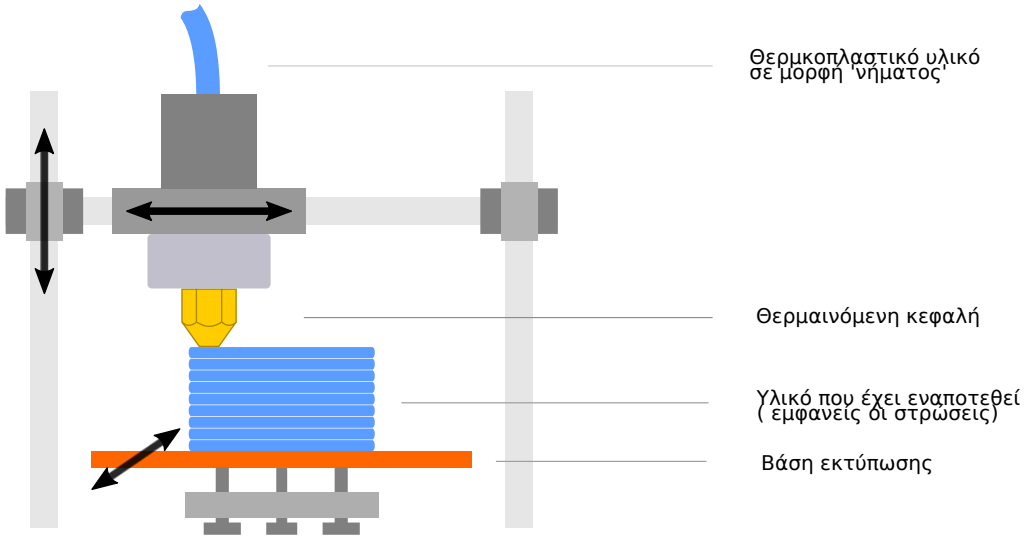
Η πιο συνήθης τεχνική κατασκευής τους είναι αυτή της χύτευσης σε

εκμαγείο με πυρήνα.

Ένα χαρακτηριστικό των αρτηριών και ιδιαίτερα της καρωτιδικής αρτηρίας είναι η μεγάλη μορφολογική μεταβλητότητα μεταξύ διαφόρων ασθενών. Έτσι η δυνατότητα παραμετροποίησης κατά την κατασκευή phantom μπορεί να προσφέρει πολύ μεγαλύτερη ποικιλία και ευελιξία. Επίσης η χρήση phantom για την αξιολόγηση μεθόδων απεικόνισης σε αρτηρίες μπορεί να δημιουργήσει σταθερές και επαναλήψιμες πειραματικές συνθήκες, κατάσταση πολύ χρήσιμη κατά την ανάπτυξη απεικονιστικών μηχανημάτων. Επίσης δίνεται η δυνατότητα για απομόνωση των επιθυμητών παθήσεων, εν προκειμένω τη στένωση, από άλλες καταστάσεις και μορφολογικές ανωμαλίες που συνυπάρχουν σε ζωντανές αρτηρίες [4] .

2.4 3d printing

Τρισδιάστατη εκτύπωση (3d printing) είναι η κατασκευή τρισδιάστατων αντικειμένων από ψηφιακά τρισδιάστατα σχέδια. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην τρισδιάστατη εκτύπωση. Το κοινό στοιχείο μεταξύ όλων είναι η σταδιακή, ελεγχόμενη μέσω υπολογιστή, εναπόθεση υλικού, συνήθως σε διαδοχικές στρώσεις. Η τεχνική η οποία χρησιμοποιείται σε αυτή την εργασία είναι αυτή της εναπόθεσης με σύντηξη (Fused Deposition Modeling - FDM). Κατά την κατασκευή αντικειμένων μέσω αυτής της διαδικασίας, θερμοπλαστικό υλικό, που είναι τυλιγμένο σε καρούλι, προωθείται και τήκεται σε μία θερμαινόμενη κεφαλή. Η κεφαλή έχει τρεις βαθμούς ελευθερίας και κατευθύνεται από (μικρο-)υπολογιστή. Η εκτύπωση γίνεται σε επίπεδα, κάθετα στον κατακόρυφο άξονα. Σε κάθε επίπεδο, η κεφαλή κινείται κατά μήκος των άλλων δύο αξόνων εναποθέτοντας το τηγμένο υλικό. Όταν ολοκληρωθεί μια στρώση, κινείται στον κατακόρυφο άξονα σε μήκος όσο το πάχος ενός επιπέδου, για να συνεχιστεί η ίδια διαδικασία στο επόμενο επίπεδο [23] . Το πάχος μεταξύ δύο διαδοχικών επιπέδων καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την ακρίβεια του παραγόμενου αντικειμένου. Για κοινούς FDM εκτυπωτές οικιακής χρήσης, το πάχος αυτό μπορεί να κυμαίνεται στο διάστημα 1mm-0.1mm.



Εικόνα 2.2: Αναπαράσταση FDM εκτυπωτή [24]

Η τρισδιάστατη εκτύπωση δεν προσφέρεται για μαζική παραγωγή, αλλά είναι ιδανική για γρήγορη και οικονομική κατασκευή αντικειμένων σε μικρές ποσότητες. Έτσι καθίσταται ιδανική λύση για κατασκευή παραμετροποιήσιμων και προσωποποιημένων ιατρικών phantom [25] .

Επιπλέον κατά τα τελευταία έτη η προσβασιμότητα σε 3D εκτυπωτές έχει αυξηθεί σημαντικά, με την τιμή και την ποικιλία των διαθέσιμων εκτυπωτών να έχει βελτιωθεί σε θεαματικό βαθμό [25] .

2.5 Υπολογιστική Ρευστοδυναμική (cfd)

Η Υπολογιστική Ρευστοδυναμική είναι ένας κλάδος της ρευστοδυναμικής που χρησιμοποιεί αλγορίθμους αριθμητικής ανάλυσης για να αναλύσει και να επιλύσει προβλήματα ροής ρευστών. Αυτό πραγματοποιείται μέσω της επίλυσης εξισώσεων που διέπουν το φαινόμενο με αριθμητικές μεθόδους, για τις οποίες απαραίτητη είναι η χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή [63].

Η διαδικασία της ανάλυσης με υπολογιστική ρευστοδυναμική αποτελείται από τα εξής μέρη [64]. Αρχικά προετοιμάζεται το μοντέλο μέσα η έξω από

το οποίο θα ρεύσει το ρευστό. Ορίζεται η γεωμετρία και τα φυσικά όρια του προβλήματος μέσω ψηφιακού (CAD) σχεδίου και ορίζεται ο όγκος του ρευστού. Ο όγκος τον οποίο καταλαμβάνει το ρευστό διαμερισματοποιείται σε κελιά δημιουργώντας ένα πλέγμα. Για την επίτευξη αυτού του αποτελέσματος χρησιμοποιείται ένα πρόγραμμα που ονομάζεται Πλεγματοποιητής (Mesher). Έπειτα ορίζεται η φυσική μοντελοποίηση του συστήματος, δηλαδή οι εξισώσεις που διέπουν το φαινόμενο και οι παράμετροι που προκύπτουν από τα υλικά που προσομοιώνονται. Τέλος ορίζονται οι οριακές συνθήκες, οι συνθήκες που επικρατούν δηλαδή σε κάθε διαχωριστική επιφάνεια στην οποία ακουμπά το ρευστό. Για προσομοίωση της μεταβατικής κατάστασης απαιτείται γνώση και αρχικών συνθηκών. Αφού γίνει η προαναφερθείσα προετοιμασία πραγματοποιείται η επίλυση του προβλήματος μέσω ενός προγράμματος επίλυσης (Solver). Η επίλυση γίνεται με επαναληπτικό τρόπο αξιοποιώντας αριθμητικές μεθόδους, έως ότου επιτευχθεί ένα επιθυμητό επίπεδο σφάλματος. Η επίλυση μπορεί να γίνει είτε για μόνιμη είτε για μεταβατική κατάσταση. Αφού τελειώσει η επίλυση χρησιμοποιείται ένα τρίτο εργαλείο για την ανάλυση και οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων.

Κεφάλαιο 3

Κατασκευή

3.1 Μέθοδος

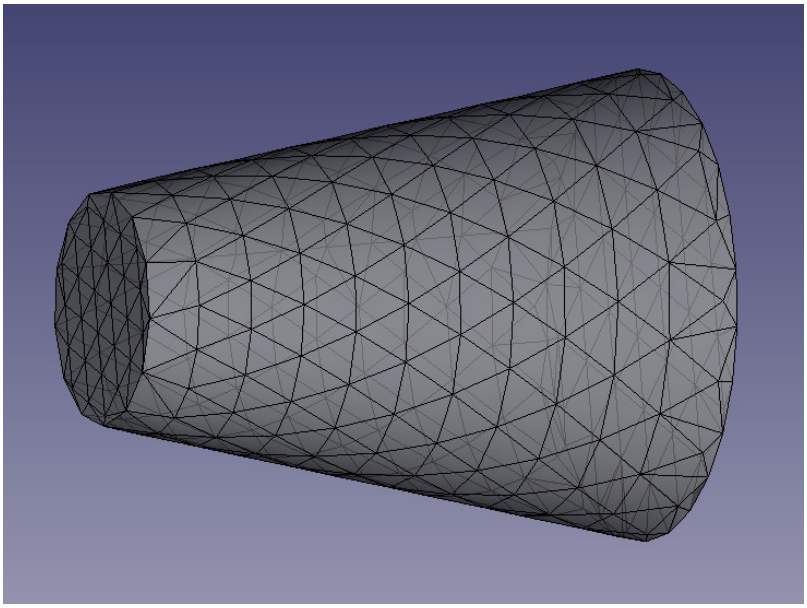
3.1.1 Καλούπι με διαλυτό πυρήνα

Για την κατασκευή του phantom λόγω της σωληνοειδούς γεωμετρίας του, απαιτείται η χρήση χύτευσης με διαλυτό πυρήνα. Με βάση αυτή την μέθοδο κατασκευάζεται ένα εξωτερικό εκμαγείο και ένα εσωτερικό. Το εσωτερικό εκμαγείο μετά την χύτευση θα πρέπει να αφαιρεθεί. Όταν αυτό είναι αδύνατο λόγω της γεωμετρίας του χυτευθέντος αντικειμένου λαμβάνεται πρόνοια ώστε να κατασκευαστεί από υλικό το οποίο μπορεί να διαλυθεί [35] .

Στην παρούσα κατασκευή για την κατασκευή του πυρήνα μπορεί να χρησιμοποιηθεί το κοινό υλικό PLA με το οποίο θα τυπωθεί και το εξωτερικό εκμαγείο. Παρότι αυτό το υλικό δεν είναι δυαλυτό, για τη συγκεκριμένη γεωμετρία και διαστάσεις της καρωτίδας, είναι πολύ εύκολο να συνθλιβεί ώστε να αφαιρεθεί από το εσωτερικό της αρτηρίας σε λίγα κομμάτια [28] . Εναλλακτικά θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί HIPS(High Impact Polystyrene) το οποίο είναι ένα εμπορικά διαθέσιμο πλαστικό για 3d εκτύπωση που διαλύεται σε διάλυμα limonene [34] . Δεν προτείνεται η χρήση PVA fillament, το οποίο είναι υδατοδυαλυτό, διότι το διάλυμμα που θα χυτευθεί είναι υδατικό αλλά και περιέχει και το ίδιο υλικό (PVA).

3.1.2 Τι είναι το STL

Τα τρισδιάστατα σχέδια των προς εκτύπωση καλουπιών αποθηκεύονται σε μορφή STL. STL είναι τύπος αρχείου για την αναπαράσταση της επιφάνειας τρισδιάστατων αντικειμένων. Οι επιφάνειες αναπαριστώνται με ένα πλέγμα από τρίγωνα. Ένα STL αρχείο περιέχει για καθένα από τα τρίγωνα του πλέγματος, τις συντεταγμένες των τριών κορυφών του, καθώς και το μοναδιαίο διάνυσμα της επιφάνειάς του. Σύμφωνα με το αρχικό πρότυπο, δεν αποθηκεύεται πληροφορία για τις μονάδες του μήκους. Παρόλα αυτά, πολλές φορές αυτή η πληροφορία προστίθεται στην επικεφαλίδα(header) του αρχείου[27].



Εικόνα 3.1: πλέγμα τρισδιάστατης επιφάνειας αποθηκευμένης σε stl αρχείο

3.1.3 Πολυβινυλική Αλκοόλη (PVA)

Το υλικό με το οποίο προτείνεται η κατασκευή του τελικού phantom είναι η πολυβινυλική αλκοόλη. Είναι ένα υδατοδυαλυτό συνθετικό πολυμερές. Είναι άχρωμο και άοσμο. Σαν πρώτη ύλη συνήθως προσφέρεται σε μορφή νιφάδων η σκόνης [26] . Οι μηχανικές ιδιότητες του υλικού αυτού μπορούν να ελεγχθούν μέσω της δημιουργίας σταυροειδών δεσμών του πολυμερούς με φυσικό η χημικό τρόπο. Ο πιο διαδεδομένος τρόπος είναι μέσω διαδοχικών

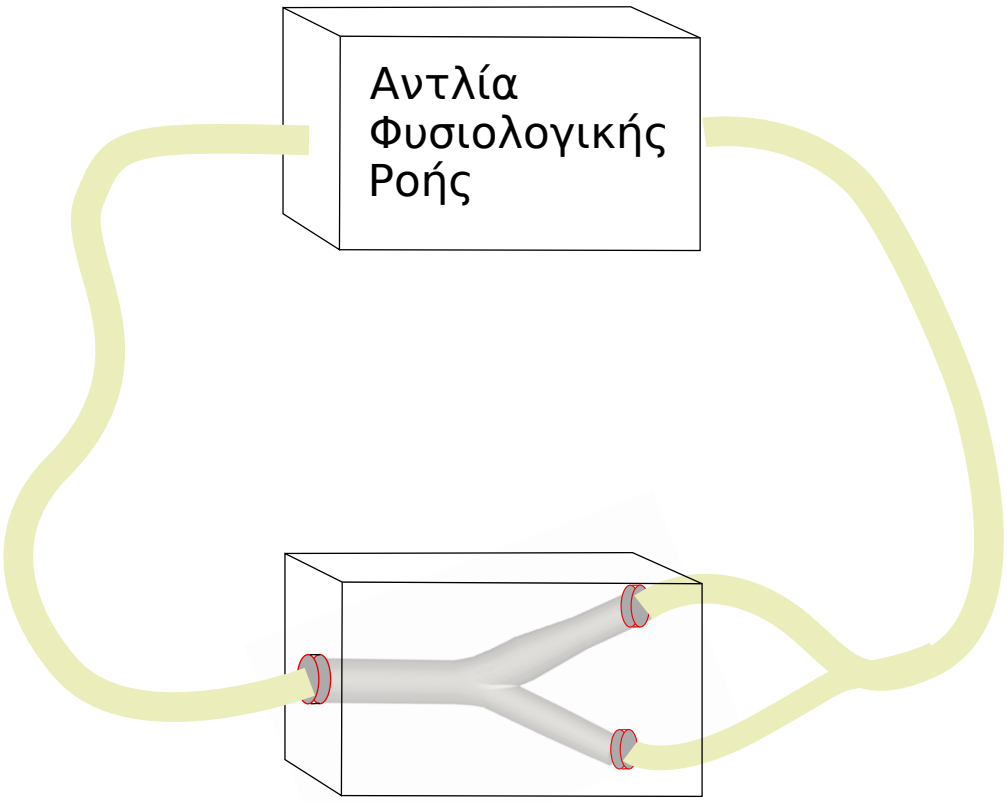
κύκλων ψύξης-απόψυξης υδατικών διαλυμάτων PVA [4] . Ανάλογα με την περιεκτικότητα του διαλύματος και το πλήθος των κύκλων ψύξης-απόψυξης το παραγόμενο πολυμερές έχει διαφορετικές μηχανικές και ακουστικές ιδιότητες. Για να προκύψουν ιδιότητες αποδεκτές για την προσομοίωση νοσούντων αρτηριών φαίνεται πως χρειάζονται 3 η περισσότεροι κύκλοι για διάλυμα $10\%\frac{w}{w}$ [4] . Συνήθεις θερμοκρασίες κατά την φάση της ψύξης είναι $-20°C$ και της απόψυξης 4 έως $20°C$ [28].

3.2 Περιγραφή πειραματικής διάταξης

Η πειραματική διάταξη στην οποία θα χρησιμοποιηθεί το phantom είναι η εξής :

Το ομοίωμα της αρτηρίας τοποθετείται μέσα σε ένα δοχείο ίδιου μήκους με αυτό του ομοιώματος. Στα τοιχώματα του δοχείου το ομοίωμα στερεώνεται στους κονέκτορες με τους οποίους θα συνδεθεί με το υπόλοιπο σύστημα. Μέσα σε αυτό το δοχείο, γύρω από το ομοίωμα τοποθετείται ένα μείγμα που προσομοιώνει τις ιδιότητες των ιστών που βρίσκονται γύρω από την αρτηρία. Για phantoms υπερηχογραφήματος είναι συνήθως ένα υδατικό διάλυμα ζελατίνης και άγαρ με την προσθήκη κάποιου συντηρητικού [28], [40] .

Στο δοχείο αυτό, μέσω των κονεκτόρων συνδέονται σωλήνες που ενώνουν το phantom με μία αντλία φυσιολογικής ροής. Η αντλία φυσιολογικής ροής είναι μια συσκευή η οποία προγραμματίζεται ώστε η ροή του υγρού που αντλείται να πλησιάζει αυτήν που προκύπτει από τη λειτουργία της ανθρώπινης καρδιάς [41] .



Εικόνα 3.2: Παρουσίαση πειραματικής διάταξης για αξιολόγηση κάποιας απεικονιστικής μεθόδου

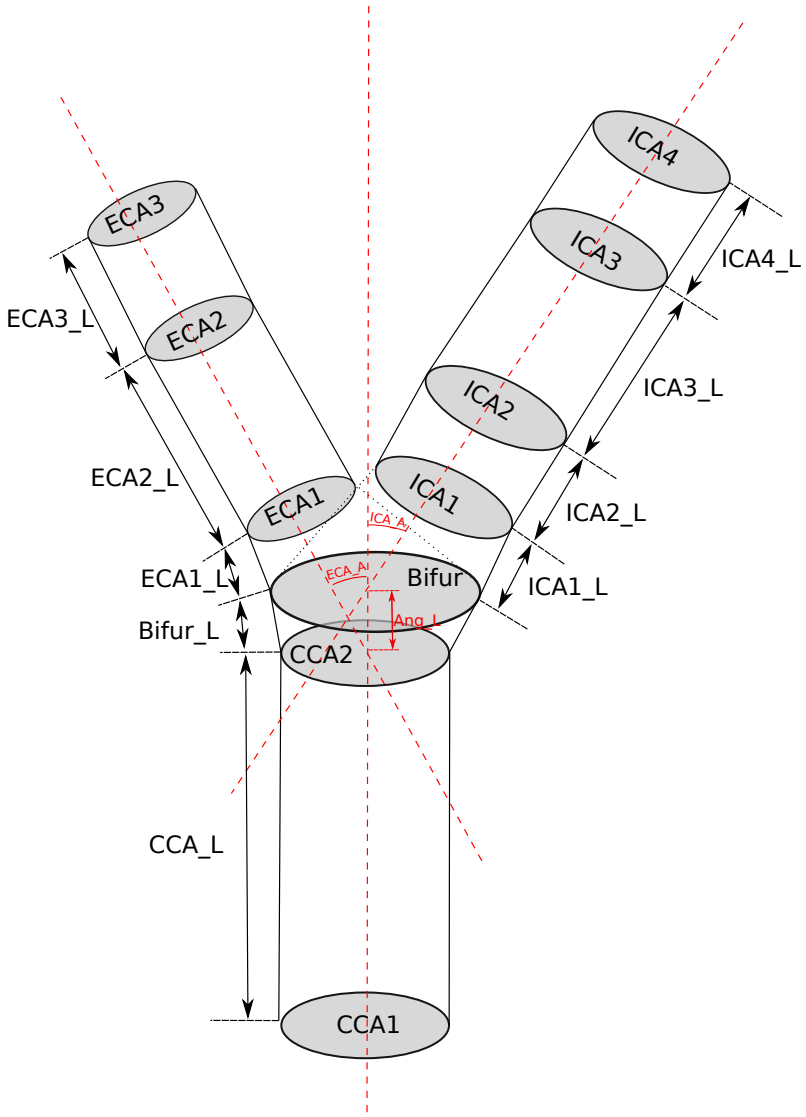
Το υγρό που αντλείται προσομοιώνει το αίμα, το οποίο είναι μη Νευτώνιο υγρό, επομένως πρέπει να έχει παρόμοιες ρευστοδυναμικές ιδιότητες [44] . Επίσης, ανάλογα με την απεικονιστική μέθοδο που ελέγχεται, απαιτείται να έχει και επιπλέον ίδιότητες. Για παράδειγμα σε χρήση με υπερηχογράφο απαιτείται ακουστική ομοιότητα με το αίμα. Για την επίτευξη αυτού του σκοπού συχνά προστίθενται σωματίδια (π.χ κονίαμα πλαστικού) σε μέγεθος ίδιο με αυτό των ερυθροκυττάρων [43] .

3.3 Υλοποίηση

3.3.1 Γεωμετρικό μοντέλο

Αρχικά έγινε έρευνα για τις ελεύθερα προσβάσιμες βάσεις δεδομένων από απεικονιστικές εξετάσεις υπερήχων, μαγνητικής και αξονικής τομογραφίας. Παρότι υπάρχει πλήθος συλλογών από απεικονίσεις εγκεφάλου, καμία από αυτές δεν περιείχε ολόκληρη την καρωτιδική διακλάδωση. Έτσι δεν κατέστη δυνατή η χρήση δεδομένων από απεικονιστικές εξετάσεις για την δημιουργία τρισδιάστατων μοντέλων για τις καρωτίδες με τ.

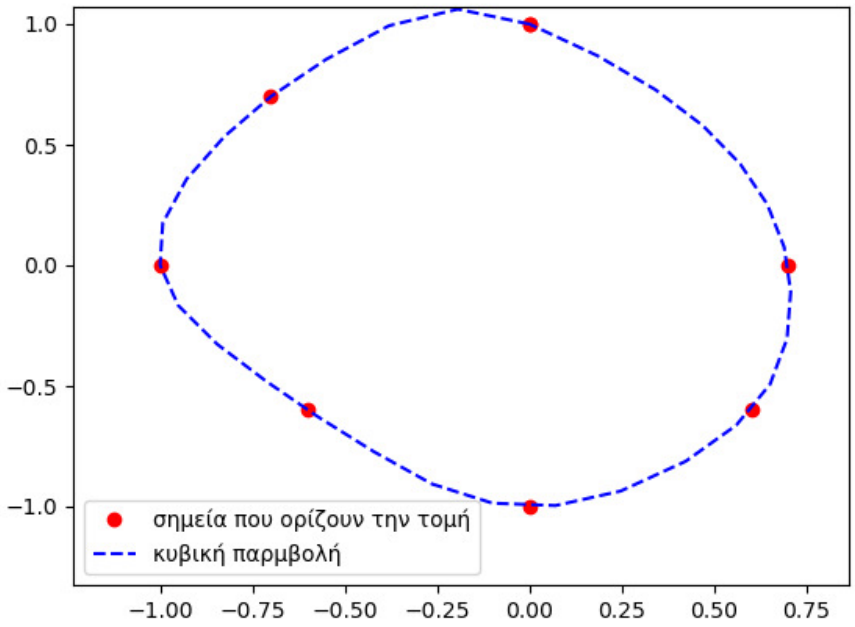
Χρησιμοποιήθηκε ένα γεωμετρικό μοντέλο για τον σχεδιασμό της αρτηρίας, με βάση μετρήσεις διαθέσιμων ερευνών πάνω σε αγγειογράμματα ασθενών [29]
.



Εικόνα 3.3: Το γεωμετρικό μοντέλο της καρωτίδας το οποίο δημιουργήθηκε

Στο μοντέλο αυτό όλες οι αποστάσεις είναι μεταβλητές, οι γωνίες μεταξύ CCA, ICA και ECA αντίστοιχα καθώς και η κάθε διατομή. Οι διατομές μοντελοποιούνται ως εξής. Κάθε διατομή ορίζεται από ένα πλήθος σημείων και από μία ισοδύναμη ακτίνα. Το σύνολο των σημείων περιγράφουν το περίγραμμα της τομής μέσω πολυωνυμικής (περιοδικής) παρεμβολής μεταξύ των διαδοχικών σημείων. Η ισοδύναμη ακτίνα καθορίζει το επιθυμητό εμβαδό της τομής με βάση το εμβαδό που θα είχε ένας κύκλος με τη συγκεκριμένη ακτίνα. Το περίγραμμα της τομής της διακλάδωσης (Bifur στο μοντέλο) αποτελεί μια μεταβατική τομή από την κύρια καρωτιδική αρτηρία προς τη

διακλάδωση της έσω και της έξω καρωτιδικής αρτηρίας.



Εικόνα 3.4: Παράδειγμα συνόλου σημείων μίας τομής και της παρεμβολής τους

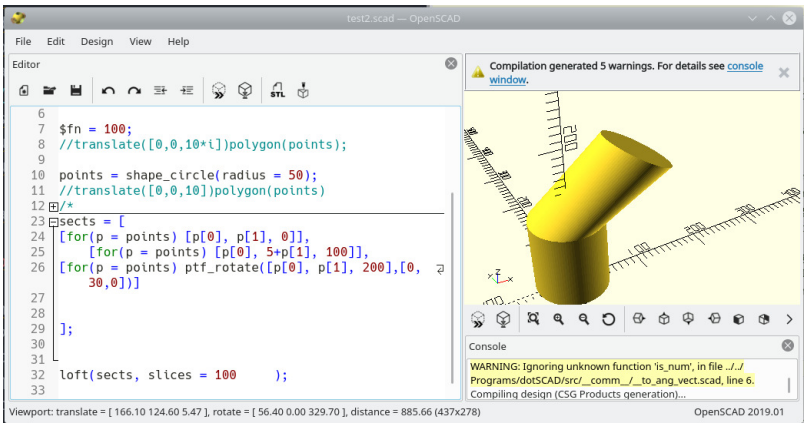
3.3.2 Διερεύνηση βιβλιοθηκών για την κατασκευή της εφαρμογής

Για την υλοποίηση διερευνήθηκε η χρήση βιβλιοθήκες των εξής βιβλιοθηκών και γλωσσών:

3.3.2.1 OpenSCAD

Το OpenSCAD είναι ένα ανοικτού κώδικα λογισμικό για την κατασκευή τρισδιάστατων αντικειμένων μέσω περιγραφής τους από μία γλώσσα παρόμοια στη σύνταξη με τη C++[30]. Παρότι έχει πολλές δυνατότητες και είναι ώριμη από άποψη ανάπτυξης δεν χρησιμοποιήθηκε για τους εξής λόγους. Δεν είναι δυνατή η εξαγωγή των σχεδίων σε μορφές που να είναι εύκολα επεξεργάσιμες

και τροποποιήσιμες εκ των υστέρων. Αυτό θα μπορούσε να είναι πρόβλημα σε περίπτωση που χρειάζεται να γίνουν μικρές αλλαγές, για παράδειγμα για την διευκόλυνση της εκτύπωσης η την αλλαγή ενός κονέκτορα [32]. Η δημιουργία των τρισδιάστατων αντικειμένων γίνεται χρησιμοποιώντας τη μέθοδο CSG(Constructive Solid Geometry). Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί βασικά σχήματα (κύβο,σφαίρα, κύλινδρο, κλπ) και ορίζει μετασχηματισμούς και πράξεις που περιγράφουν πως αυτά συνδυάζονται για να παράξουν ένα αντικείμενο[30]. Δεν υπάρχει η δυνατότητα επεξεργασίας και χειρισμού ακμών, γεγονός που περιορίζει τις σχεδιαστικές δυνατότητες.



Εικόνα 3.5: Το περιβάλλον ανάπτυξης του OpenSCAD

3.3.2.2 Splipy

Η Splipy είναι μια βιβλιοθήκη για χρήση με τη γλώσσα Python. Εστιάζει στη σχεδίαση δισδιάστατων B-Spline και NURBS καμπυλών. Προσφέρει και μεθόδους για τρισδιάστατο lofting, αποκλειστικά όμως με κυβική παρεμβολή η οποία επηρεάζει πολύ το σχήμα της παραγόμενης αρτηρίας, εισάγοντας μη επιθυμητές καμπύλες. Επίσης δεν βρίσκεται ακόμα σε πολύ ώριμο στάδιο. Για παράδειγμα κατά τη διάρκεια των δοκιμών βρέθηκε και αναφέρθηκε ένα σημαντικό πρόβλημα που εμπόδιζε την επιτυχή εξαγωγή των τρισδιάστατων σχεδίων [31].

3.3.2.3 CadQuery

Έχει αντικατασταθεί από την CadQuery2.

3.3.2.4 CadQuery2

Είναι μια βιβλιοθήκη για χρήση με τη γλώσσα Python. Ορίζει έναν τρόπο περιγραφής ο οποίος ομοιάζει στον τρόπο που θα περιέγραφε ένας άνθρωπος κάποιο αντικείμενο. Χρησιμοποιεί τον πολύ διάσημο και αξιόπιστο πυρήνα OpenCascade, στο οποίο βασίζονται πολλά σχεδιαστικά προγράμματα [33] . Σε αντίθεση με τις προηγούμενες επιλογές υποστηρίζει και αναπαράσταση συνόρου (boundary representation). Έτσι δίνει πολύ μεγαλύτερη ευελιξία ως προς την κατασκευή των τρισδιάστατων αντικειμένων με τη δυνατότητα χειρισμού των ακμών και σύνθετων επιφανειών. Είναι δυνατή η εξαγωγή των αντικειμένων σε ποικιλία μορφών, κάποιες από τις οποίες διατηρούν την παραμετρική πληροφορία(π.χ. .STEP), δίνοντας τη δυνατότητα για περαιτέρω επεξεργασία σε δεύτερο χρόνο.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα επιλέχθηκε η χρήση της βιβλιοθήκης CadQuery2.

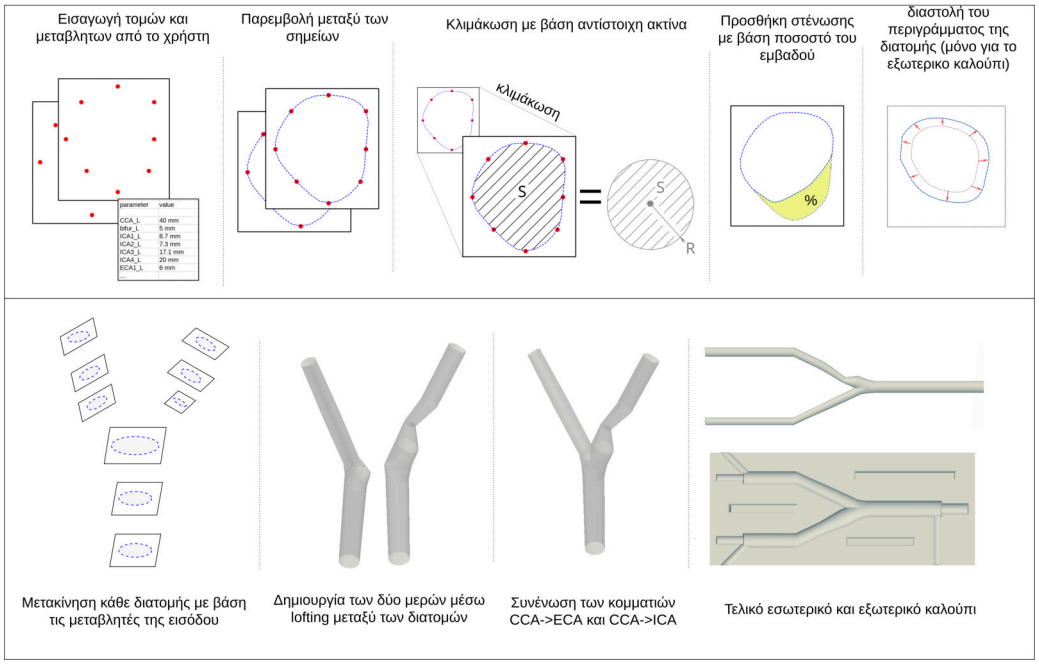
3.3.3 Εφαρμογή κατασκευής τρισδιάστατων σχεδίων

Υλοποιήθηκε εφαρμογή σε γλώσσα Python(έκδοση 3.8.5) που υλοποιεί την κατασκευή του τρισδιάστατου σχεδίου για το εσωτερικό και το εξωτερικό της καρωτίδας με βάση το γεωμετρικό μοντέλο που παρουσιάστηκε στο [3.3.1] . Χρησιμοποιήθηκαν και εξής οι βιβλιοθήκες:

- Cadquery 2.1
- Numpy 1.20.2
- Scipy 1.6.2
- Shapely 1.7.1

Για την κάθε διατομή δίνεται από το χρήστη μια ακολουθία από σημεία που ορίζουν το περίγραμμα της. Μπορεί αυτά τα σημεία να είναι ίδια για όλες τις διατομές ή διαφορετικά μεταξύ διατομών. Τα σημεία αυτά μετατρέπονται σε κλειστή καμπύλη, για κάθε μια από τις διατομές, μέσω παρεμβολής μεταξύ τους (interpolation). Κάθε διατομή κλιμακώνεται ώστε να αποκτήσει το επιθυμητό εμβαδό. Το επιθυμητό εμβαδό εξάγεται από τις ισοδύναμες ακτίνες κύκλου που έχουν εισαχθεί για καθεμία από τις διατομές από το

χρήστη. Ύστερα οι διατομές διατάσσονται στον χώρο με βάση τα επιθυμητά μήκη και τις γωνίες που έχουν οριστεί από το χρήστη. Προστίθεται η στένωση στις τομές που έχουν επιλεχθεί. Η στένωση εκφράζεται ως ποσοστό του εμβαδού της αρχικής διατομής. Η στένωση δεν είναι συμμετρική αλλά μέσω ενός αλγορίθμου τοποθετείται σε μία πλευρά του τοιχώματος με ομαλό τρόπο. Ο αλγόριθμος αυτός μετακινεί σημεία του περιγράμματος δίνοντας έμφαση στη μια πλευρά της διατομής, ώστε αυτή να αποκτήσει μικρότερο εμβαδό. Λόγω του ακανόνιστου σχήματος που μπορεί να έχουν οι διατομές, η διαδικασία αυτή γίνεται επαναληπτικά έως ότου το εμβαδό φτάσει το επιθυμητό. Δημιουργούνται χωριστά οι όγκοι CCA->ICA και CCA->ECA μέσω lofting μεταξύ των διατομών. Τέλος οι δύο όγκοι ενώνονται για να παραχθεί το σχέδιο της αρτηρίας. Για το εσωτερικό εκμαγείο (πυρήνας) χρησιμοποιείται το παραχθέν έως τώρα σχέδιο. Για το εξωτερικό, το σχήμα της φυσιολογικής αρτηρίας διαστέλλεται κατά τους x και y άξονες κατά μια σταθερή απόσταση ώστε να δημιουργηθεί ο χώρος του εκμαγείου μέσα στον οποίο θα χυτευθεί το υλικό. Αυτή η διαστολή γίνεται πάνω στην υγιή αρτηρία ώστε να είναι δυνατή η επαναχρησιμοποίηση του εκμαγείου με όλα τα πιθανά ποσοστά στενώσεων που καθορίζονται από το εσωτερικό εκμαγείο.



Εικόνα 3.6: Περιγραφή της διαδικασίας που υλοποιείται μέσω της εφαρμογής

Κεφάλαιο 4

Αποτελέσματα

4.1 Κατασκευή πρωτοτύπου εκμαγείου

Για την κατασκευή ενός πρωτοτύπου, χρησιμοποιήθηκαν οι εξής τιμές για τη φυσιολογική καρωτίδα με βάση στατιστικά μελετών [29] .

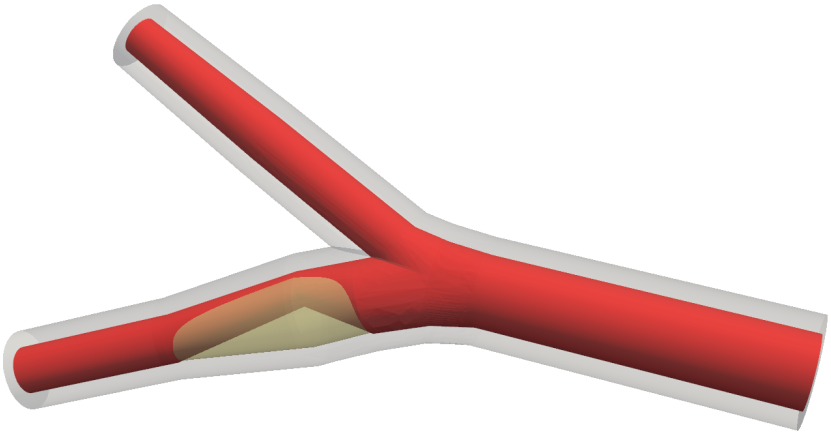
Πίνακας 4.1: Τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή και του δοκιμαστικού προτοτύπου. XXX_L: μηκη, XXX_A: γωνίες, XXX_D: ισοδύναμες διάμετροι, όπως ορίστηκαν στο [3.3.1].

Μεταβλητή	Τιμή	μ. μέτρησης
CCA_L	40	mm
bifur_L	5	mm
ICA1_L	ICA1_R*tan(ICA_A))=8.74	mm
ICA2_L	7.3	mm
ICA3_L	17.1	mm
ICA4_L	20	mm
ECA1_L	ECA1_R*tan(ECA_A)=5.98	mm
ECA2_L	20	mm
ECA3_L	20	mm
Ang_L	0.2	mm
ICA_A	25.4	deg
ECA_A	25.1	deg
CCA1_D	8	mm
CCA2_D	8	mm

Μεταβλητή	Τιμή	μ. μέτρησης
ICA1_D	8.3	mm
ICA2_D	8.9	mm
ICA3_D	5.7	mm
ICA4_D	5.6	mm
ECA1_D	5.6	mm
ECA2_D	5.5	mm
ECA3_D	4.9	mm

Η στένωση επιλέχθηκε να εισαχθεί στην τομή ICA2 ώστε να καλύπτει το 80% του εμβαδού της φυσιολογικής διατομής. Αυτό είναι και το συνηθέστερο σημείο στο οποίο παρουσιάζεται στένωση.

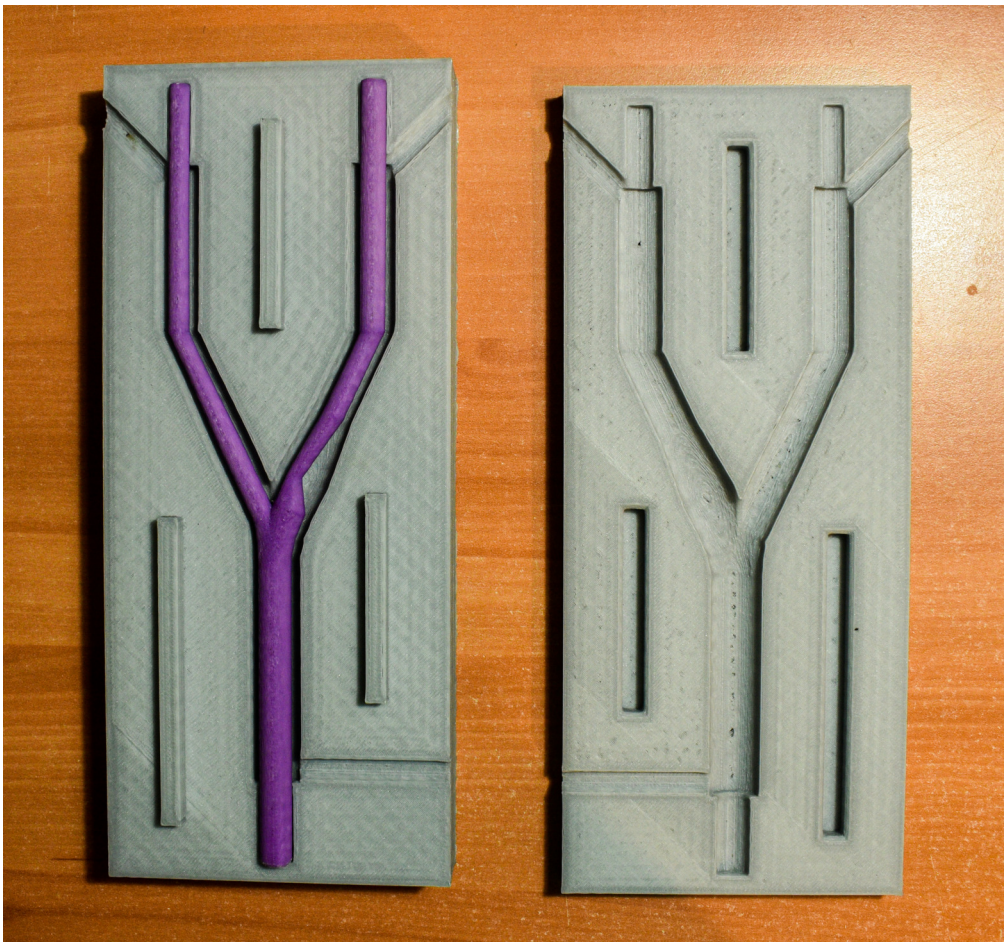
Αφού επιλέχθηκαν αυτοί οι παράμετροι στο αρχείο ρυθμίσεων, εκτελέστηκε η εφαρμογή. Η εκτέλεση διήρκεσε 2 δευτερόλεπτα.



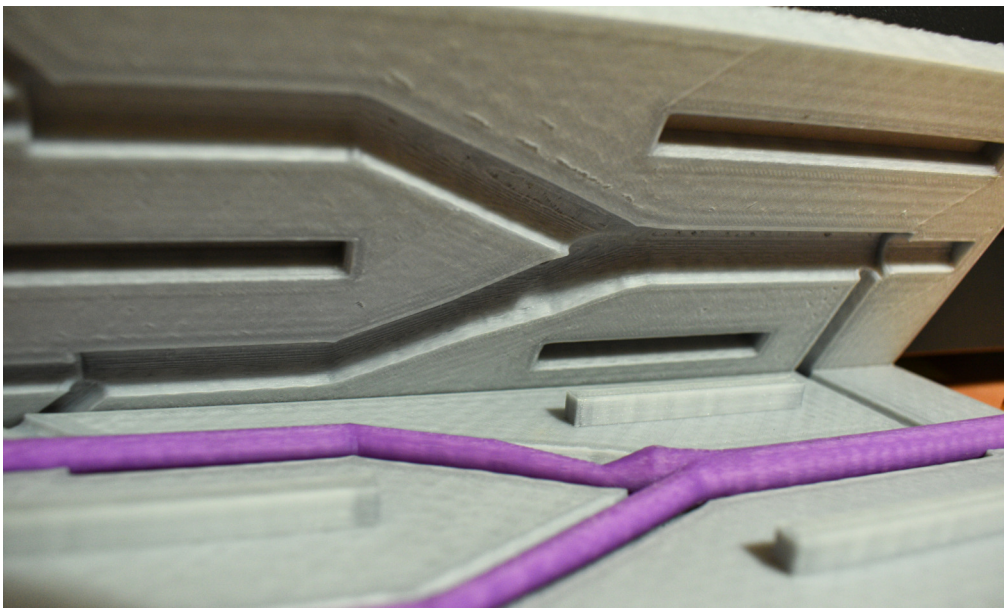
Εικόνα 4.1: Το τρισδιάστατο σχέδιο για τις παραπάνω τιμές των παραμέτρων. Με κόκκινο απεικονίζεται το στενεμένο εσωτερικό της αρτηρίας, ο χώρος μέσα στον οποίο ρέει το αίμα. Με κίτρινο είναι η διαφορά της φυσιολογικής με τη στενεμένη αρτηρία, δηλαδή χώρος στον οποίο έχει αναπτυχθεί αθηρωματική πλάκα. Με γκρι(περιλαμβάνει και την κίτρινη περιοχή) εμφανίζεται ο χώρος στον οποίο θα χυτευθεί το υλικό του phantom.

Το εκμαγείο του πρωτοτύπου εκτυπώθηκε στον FDM 3d εκτυπωτή LULZBOT TAZ4 (Fargo Additive Manufacturing Equipment 3D, Fargo, North

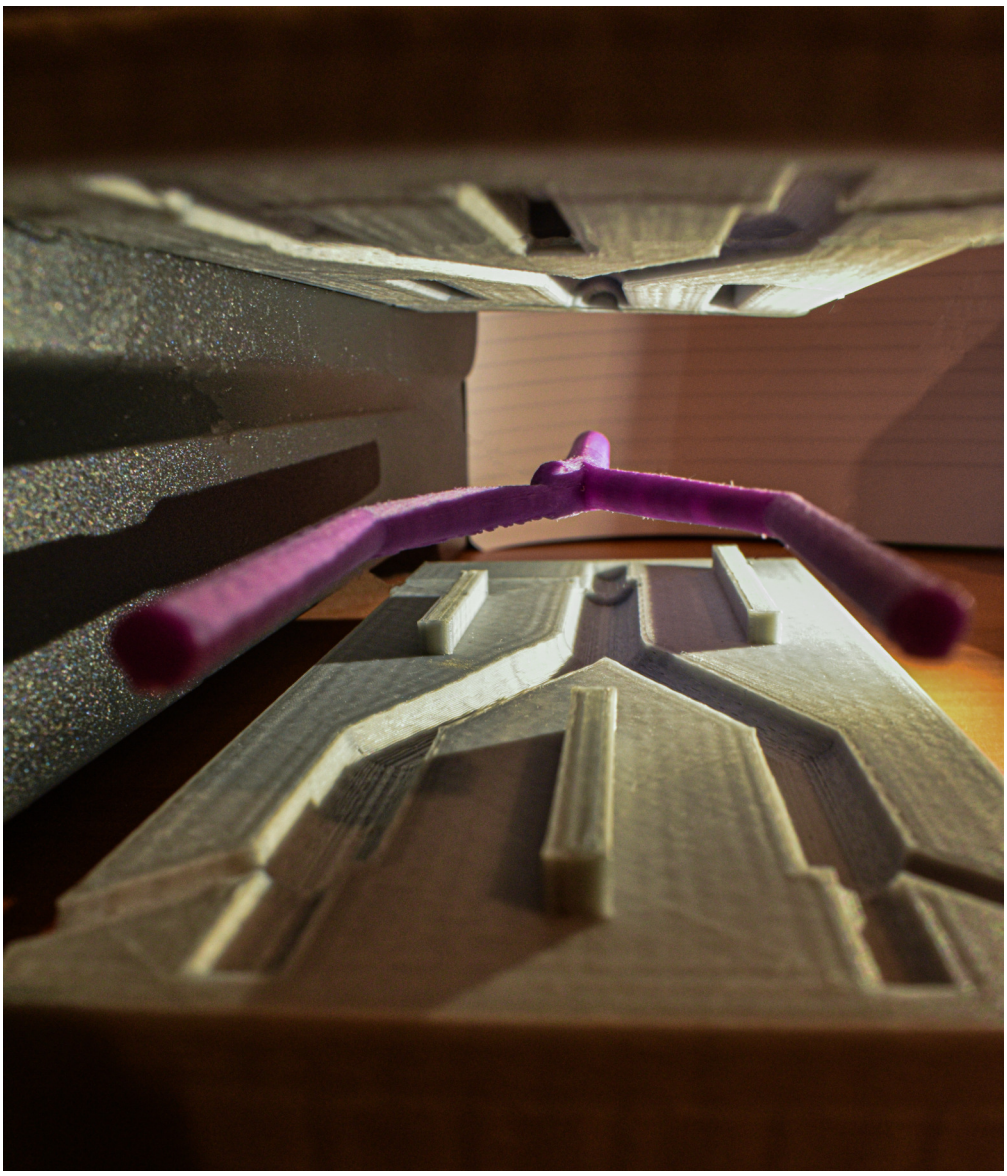
Dakota) με υλικό PLA, θερμοκρασία κεφαλής $190°C$ και κρεβατιού $65°C$



Εικόνα 4.2: Πρωτότυπο του εκμαγείου. Έσω εκμαγείο (πυρήνας) με μοβ και έξω εκμαγείο με γκρι.



Εικόνα 4.3: Πρωτότυπο του εκμαγείου. Έσω εκμαγείο (πυρήνας) με μοβ και έξω εκμαγείο με γκρι.

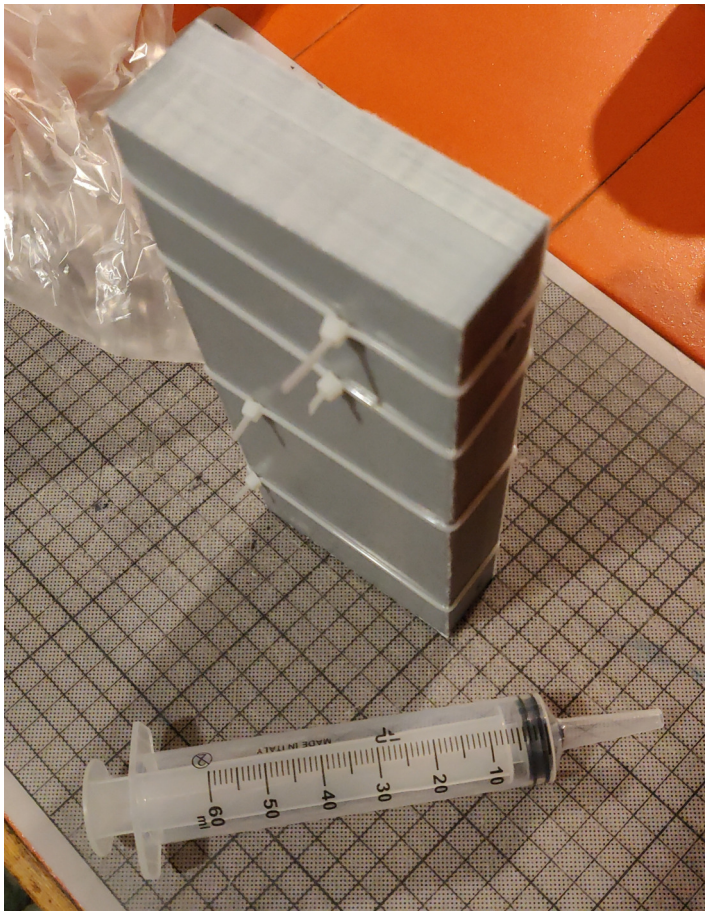


Εικόνα 4.4: Πρωτότυπο του εκμαγείου. Έσω εκμαγείο (πυρήνας) με μοβ και έξω εκμαγείο με γκρι.

4.2 Πρώτη απόπειρα χύτευσης πρωτοτύπου

Έγινε δοκιμαστική χύτευση με διάλυμα $10\%\frac{w}{w}$ PVA (SELVOL E 325, Sekisui Specialty Chemicals Europe S.L.) και $90\%\frac{w}{w}$ απιονισμένο νερό. Τα δύο αυτά συστατικά αναμίχθηκαν για 45 λεπτά σε θερμοκρασία $95°C$. Ύστερα το μίγμα αφέθηκε ώστε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Αφού το

εκμαγείο συναρμολογήθηκε και κλείστηκε σφιχτά, ακολούθησε η χύτευση στο εκμαγείο μέσω σύριγγας $60mL$ από την είσοδο, έως ότου το μίγμα να εξέλθει από τις δύο εξόδους. Ακολούθως καταψύχθηκε στους $-19°C$ για 8 ώρες και μετά αποψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για τις επόμενες 8 ώρες. Πραγματοποιήθηκαν 3 τέτοιοι κύκλοι ψύξης-απόψυξης.



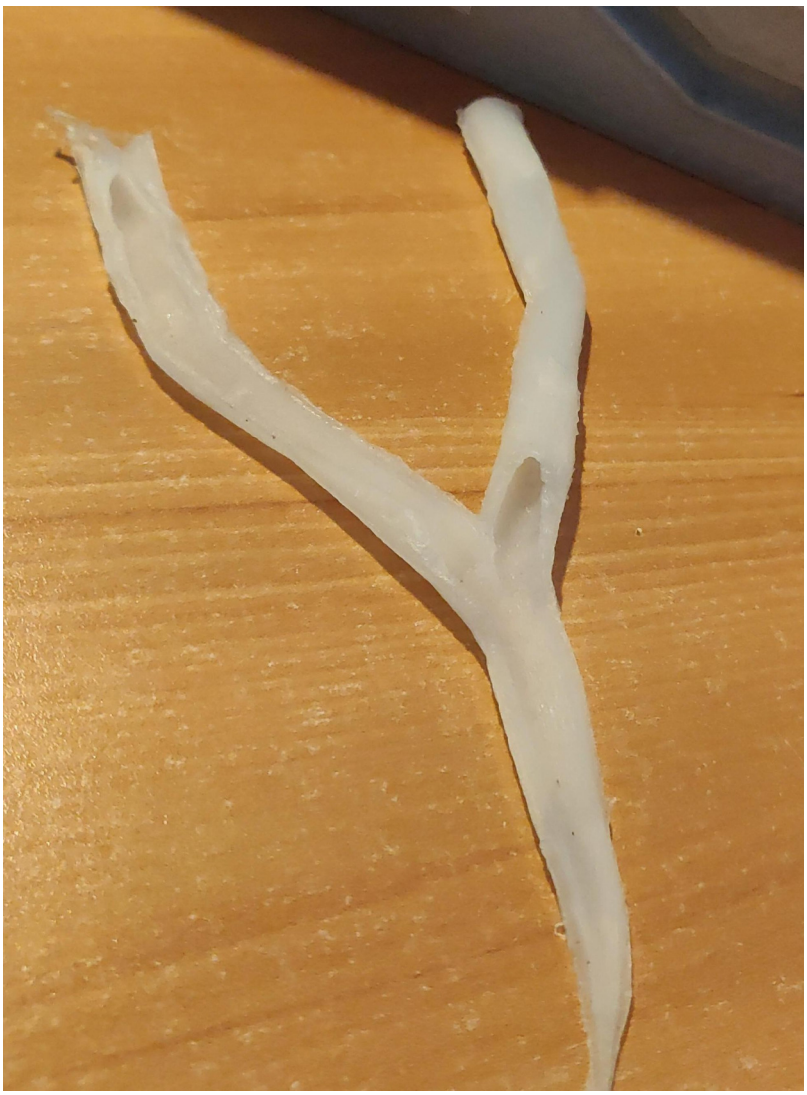
Εικόνα 4.5: Το συναρμολογημένο και ασφαλισμένο εκμαγείο, πριν τη χύτευση.

Το αποτέλεσμα αυτής της χύτευσης δεν ήταν πλήρως επιτυχές. Όπως φαίνεται και στις εικόνες το μόνο τμήμα του προσομοιώματος το οποίο κατασκευάστηκε επιτυχώς κατά την πρώτη αυτή δοκιμή είναι η έξω καρωτιδική αρτηρία. Μέρος του υλικού που χυτεύθηκε βγήκε από τις εξόδους του εκμαγείου πριν προλάβει να στερεοποιηθεί. Κάποιες αιτίες για αυτό το γεγονός είναι οι εξής: Το μίγμα ήταν πολύ αραιό, πράγμα που ίσως επιδεινώθηκε από λάθος στην ποσότητα κατά την προσθήκη νερού που έγινε στο τέλος της ανάμιξης για την αντιστάθμιση της εξάτμισης. Επίσης η είσοδος και οι έξοδοι

του εκμαγείου είναι στο ίδιο επίπεδο με το χυτευόμενο μέρος, επομένως δεν εμποδίζεται η διαφυγή μίγματος από το εσωτερικό του εκμαγείου μέσω αυτών των οπών λόγω βαρύτητας. Τέλος ο τρόπος κλεισίματος του εκμαγείου δεν ήταν βέλτιστος, με αποτέλεσμα τη διαφυγή μικρής ποσότητας μίγματος μεταξύ των δύο κομματιών του εξωτερικού εκμαγείου.

Παρόλα αυτά το μέρος στο οποίο 'έμεινε' το υλικό, δηλαδή η έξω καρωτιδική αρτηρία έχει ικανοποιητική ποιότητα, γεγονός ελπιδοφόρο για τη μέθοδο και το υλικό που χρησιμοποιήθηκε.

Εικόνα 4.6: Η κατάσταση μέσα στο εκμαγείο μετά τη χύτευση και τους κύκλους ψύξης-απόψυξης.



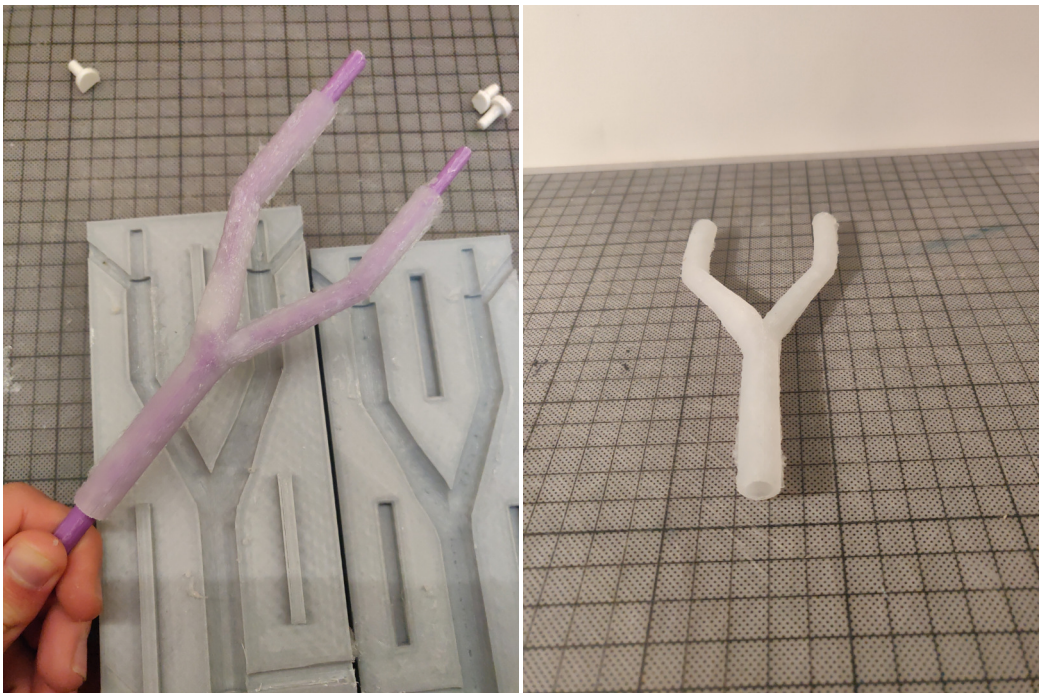
Εικόνα 4.7: Το τελικό αποτέλεσμα της πρώτης δοκιμαστικής χύτευσης.

4.3 Δεύτερη απόπειρα χύτευσης πρωτοτύπου

Στην επόμενη απόπειρα χύτευσης του πρωτοτύπου έγινε προσπάθεια να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα που προέκυψαν κατά την πρώτη χύτευση. Έτσι εκτυπώθηκαν τάπες για την είσοδο και την έξοδο του εκμαγείου, ώστε να εμποδίζεται η εκροή του διαλύματος από αυτές. Παράλληλα το εκμαγείο ασφαλίστηκε με διαφορετικό τρόπο, ώστε να ασκείται περισσότερη πίεση στο κεντρικό μέρος του εκμαγείου.

Εικόνα 4.8: Η χρήση της τάπας για κλείσιμο της εξόδου

Αυτή τη φορά το αποτέλεσμα είναι ικανοποιητικό. Η χύτευση πέτυχε σε όλο το μήκος της αρτηρίας. Το εσωτερικό εκμαγείο αφαιρέθηκε με επιτυχία σπάζοντας σε 3 μέρη, χωρίς να τραυματίσει το phantom.



Εικόνα 4.9: Το phantom πριν την αφαίρεση του εσωτερικού εκμαγείου (αριστερά) και το τελικό phantom (δεξιά)

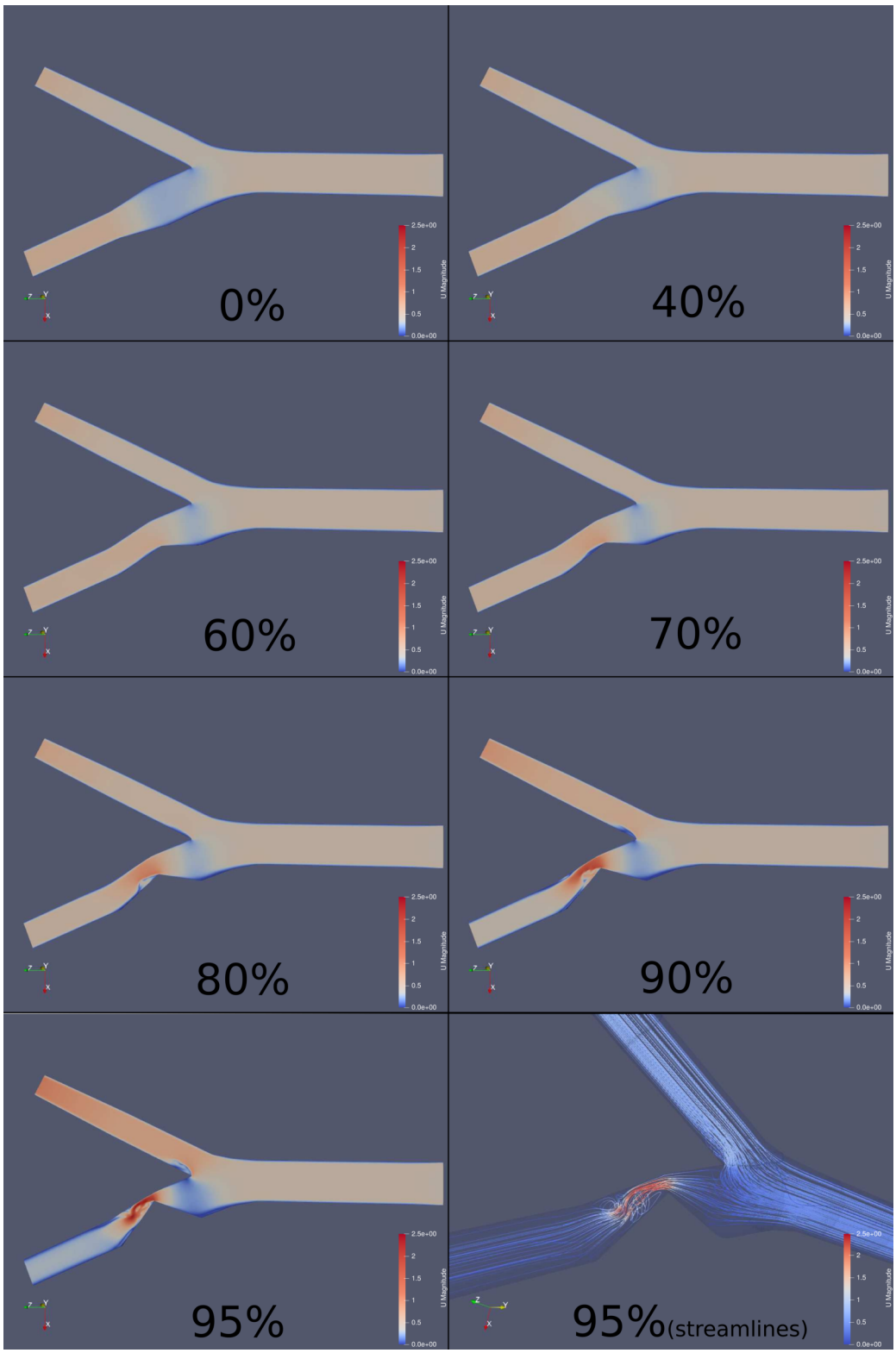
4.4 Προσομοίωση ροής αίματος με χρήση υπολογιστικής ρευστοδυναμικής (cfd)

Πραγματοποιήθηκε προσομοίωση με το πρόγραμμα OpenFoam(έκδοση 9). Το πλέγμα κατασκευάστηκε με μια τροποποιημένη έκδοση του cfmesh [46] και πάχος κελίών $0,1mm$ Η ανάλυση και οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων με το Paraview 5.10 Οι προσομοιώσεις προετοιμάστηκαν με τη βοήθεια του CfdOf.

Εξήχθησαν μέσω της εφαρμογής γεωμετρίες καρωτίδων με διαφορετικά ποσοστά στένωσης στο ίδιο σημείο, συγκεκριμένα 0%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% και 95%. Για το αίμα χρησιμοποιήθηκε το Μοντέλο Carreau-Yasuda με τις κατάλληλες παραμέτρους που υλοποιεί τη μη Νευτώνεια συμπεριφορά του αίματος [57]. Προσομοιώθηκε σταθερή ροή με αρχική ταχύτητα στην κοινή καρωτιδική αρτηρία ίση με $0.4\frac{m}{s}$.

Περιορισμοί:

- Η προσομοίωση σταθερής ροής δεν αντιπροσωπεύει την πραγματική ροή του αίματος η οποία δεν είναι σταθερή στο χρόνο αλλά μεταβάλλεται μεταξύ δύο παλμών της καρδιάς. Μπορούμε όμως να εξάγουμε χρήσιμα συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση που έχει η στένωση παρεμποδίζοντας τη ροή του αίματος, καθώς και τα μοτίβα της ροής μέσα στην καρωτίδα (π.χ. τυρβώδης ροή)
- Ελαστικότητα αρτηρίας δεν λαμβάνεται υπόψη σε αυτή την προσομοίωση αλλά τα τοιχώματα θεωρούνται σταθερά.



Εικόνα 4.10: Τομές της ροής μετά από προσομοίωση, για διαφορετικά ποσοστά στένωσης

Παρατηρούμε ότι όσο αυξάνεται το ποσοστό (του εμβαδού) της στένωσης αυξάνεται η ταχύτητα ροής του αίματος στο στενεμένο σημείο. Παράλληλα μέρος της ροής μετατοπίζεται προς τον άλλο κλάδο αυξάνοντας την ταχύτητα και σε αυτόν. Επίσης για μεγάλα ποσοστά στένωσης βλέπουμε ότι η ροή γίνεται τυρβώδης ύστερα από το σημείο της στένωσης αλλά και στο σημείο της καρωτιδικής διακλάδωσης. Αυτό γίνεται ακόμα περισσότερο αντιληπτό από την τελευταία εικόνα στην οποία παρουσιάζονται οι ρευματικές γραμμές της ροής για στένωση 95%. Η παρουσία τυρβώδους, μη στρωτής ροής είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ακουστική διαγνωστική μέθοδο πού όπως αναλύθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο είναι αυτή που προκαλεί την ταλάντωση των τοιχωμάτων της αρτηρίας και επομένως τον καρωτιδικό θόρυβο που μπορεί να παρατηρηθεί [58].

Κεφάλαιο 5

Συζήτηση

Στο πλαίσιο αυτής της εργασίας αναπτύχθηκε εφαρμογή που εκτελεί αυτοματοποιημένη κατασκευή καλουπιών για phantom καρωτιδικών αρτηριών με παραμετρική στένωση. Εξήχθησαν μέσω της εφαρμογής τρισδιάστατα σχέδια για διαφορετικά επίπεδα στένωσης και εκτυπώθηκε το εκμαγείο για ένα από αυτά. Πραγματοποιήθηκε με επιτυχία η χύτευση ενός πρωτοτύπου του phantom. Παράλληλα, τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων με υπολογιστική ρευστοδυναμική δείχνουν τη δημιουργία τυρβώδους ροής για υψηλά ποσοστά στένωσης, κατάσταση που υπάρχει σε στενεμένες καρωτίδες ασθενών. Το γεγονός μας δίνει την ελπίδα ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την δοκιμή και ανάπτυξη ακουστικών αισθητήρων, το οποίο ήταν και ένα από τα αρχικά κίνητρα αυτής της μελέτης. Παρόλα αυτά για να επαληθευθεί η ορθή λειτουργία του phantom απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση των παραγόμενων σχεδίων με βάση την περιγραφείσα (3.2) πειραματική διάταξη χρήσης του, πράγμα που δεν έγινε έως τώρα λόγω έλλειψης χρόνου και πόρων. Έτσι, με τη χρήση κάποιου απεικονιστικού μηχανήματος, θα εκτιμηθεί η πιστότητα της προσομοίωσης της ροής του αίματος μέσα στην αρτηρία. Αυτό θα μπορούσε να γίνει μέσω σύγκρισης των απεικονίσεων με εμπορικά διαθέσιμα phantom ή με απεικονίσεις από ασθενείς με γνωστό ποσοστό στένωσης. Επίσης περαιτέρω μελέτη με μεθόδους υπολογιστικής ρευστοδυναμικής είναι εφικτή ώστε να υπολογιστεί το wall shear stress και να συγκριθεί με κλινικά δεδομένα ή μαθηματικά μοντέλα που έχουν αναπτυχθεί [62].

Ταυτόχρονα, μέσω αυτής της εργασίας γίνονται αντιληπτές κάποιες από τις νέες δυνατότητες που φέρνει η τρισδιάστατη εκτύπωση στον τομέα

της Βιοϊατρικής. Με τη δυνατότητα γρήγορης και οικονομικής κατασκευής παραμετροποιήσιμων αντικειμένων, η τρισδιάστατη εκτύπωση μπορεί να συμβάλλει καθοριστικά στην επιτάχυνση της έρευνας αλλά και στην διεύρυνση του κοινού στο οποίο είναι προσβάσιμη η ιατρική τεχνολογία [54].

Ένα από τα βασικά προβλήματα που προέκυψαν κατά τη διενέργεια αυτής της εργασίας ήταν η ανωριμότητα των διαθέσιμων προγραμματιστικών cad επιλογών. Παρότι υπάρχει κάποια ποικιλία διαθέσιμων βιβλιοθηκών όπως παρουσιάστηκε στο 3.3.2 καμία δεν είναι πλήρης με επαρκή γκάμα δυνατοτήτων. Οι περισσότερες βρίσκονται υπό ανάπτυξη κατά το χρόνο συγγραφής αυτής της εργασίας. Αυτό περιόρισε ως ένα βαθμό τις δυνατότητες στην ανάπτυξη. Ελπίζουμε ότι στο μέλλον θα υπάρξουν πιο πλήρεις και αξιόπιστες βιβλιοθήκες για προγραμματιστικό CAD σχεδιασμό.

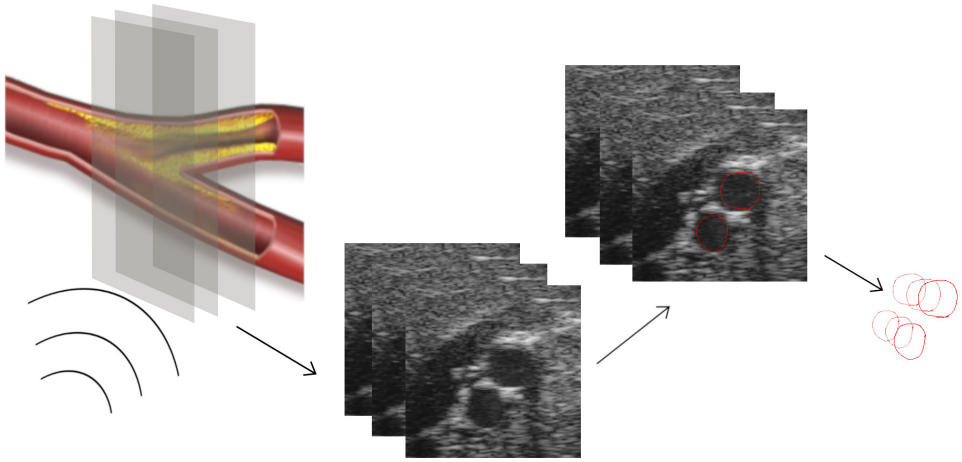
Αναφορικά με το πρόβλημα που προέκυψε κατά την πρώτη δοκιμαστική χύτευση(4.2), καταλήξαμε στα εξής συμπεράσματα. Οι μετρήσεις για την κατασκευή του μίγματος πρέπει να γίνονται με όργανα ακριβείας για να εξασφαλίζονται οι σωστές αναλογίες στο μείγμα. Επίσης για την εξάλειψη της παρατηρούμενης εκροής του μίγματος από το εκμαγείο, θα πρέπει να αλλάξει η τοποθέτηση της εισόδου και των εξόδων, ώστε αυτές να βρίσκονται στο άνω μέρος του εκμαγείου και όχι στα πλάγια. Τέλος κατά την συναρμολόγηση του εκμαγείου θα πρέπει να κρατείται κλειστό και με τη βοήθεια σφιγκτήρα στο κέντρο της επιφάνειας των δύο κομματιών, ώστε να μην υπάρχει κενό ανάμεσα στα δύο εξωτερικά κομμάτια του εκμαγείου.

Σχετικά με το υλικό που επιλέχθηκε για την κατασκευή του phantom, η Πολυβινυλική Αλκοόλη (PVA) έχει μόνο βιομηχανικές χρήσεις, και επομένως ήταν δύσκολή η απόκτηση μικρής ποσότητας στην εγχώρια λιανική αγορά για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας. Τελικώς, μας χορηγήθηκαν δωρεάν δείγματα από προμηθευτή χονδρικής. Παρόλα αυτά υπάρχει η εναλλακτική διαδικτυακής παραγγελίας από το εξωτερικό, επομένως δεν θεωρούμε ότι αυτό αποτελεί πρόβλημα.

Μελλοντικά θα ήταν θεμιτό να δημιουργηθεί ένα γραφικό περιβάλλον για την εφαρμογή. Η ύπαρξη εύχρηστου γραφικού περιβάλλοντος είναι κρίσιμη, ώστε η χρήση της εφαρμογής να είναι απλή και να μην απαιτεί τεχνικά καταρτισμένο προσωπικό για την εξαγωγή των σχεδίων του εκμαγείου.z

Ένα προτεινόμενο επόμενο βήμα για την συνέχιση της παρούσας εργασίας

είναι η αυτόματη κατασκευή των καλουπιών από εικόνες τομογραφίας. Η παρούσα εφαρμογή θα μπορούσε να προσαρμοστεί ώστε ως είσοδο να λαμβάνει εικόνες απεικονιστικών τομών της καρωτίδας, αντί των εν προκειμένω χρησιμοποιούμενων θεωρητικών τομών. Αυτές οι τομές δύνανται να προέρχονται από οποιαδήποτε μέθοδο απεικόνισης της καρωτίδας, αρκεί να είναι εγκάρσιες στην καρωτίδα και να υπάρχει η δυνατότητα εξαγωγής του περιγράμματος της διατομής αρτηρίας μέσω αλγορίθμων επεξεργασίας εικόνας. Τέτοιες μέθοδοι διαμερισματοποίησης εικόνας έχουν προταθεί με αλγορίθμους αναγνώρισης ακμών [39], [42], [50], [61] αλλά και πλέον, όλο και περισσότερο, με αλγορίθμους μηχανικής μάθησης [37], [38], [53]. Έτσι θα είναι εφικτή η κατασκευή εξατομικευμένων phantoms για προσομοίωση καρωτίδων που προέρχονται από πραγματικούς ασθενείς. [65]



Εικόνα 5.1: Παρουσίασή της προτεινόμενης διαδικασίας εξαγωγής τομών από εγκάρσια διαγνωστική απεικόνιση

Επίλογος

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται εφαρμογή για αυτοματοποιημένη κατασκευή καλουπιών για phantom καρωτιδικών αρτηριών με παραμετρική στένωση. Η κατασκευή των καλουπιών γίνεται με τρισδιάστατη εκτύπωση και τα phantom παράγονται από το υλικό PVA. Μέσω της εφαρμογής παράχθηκαν δοκιμαστικά σχέδια, τυπώθηκαν σε 3d εκτυπωτή και πραγματοποιήθηκε χύτευση του πολυμερούς. Παράλληλα τα σχέδια που παράγονται από την εφαρμογή αναλύθηκαν με τη χρήση προσομοίωσης υπολογιστικής ρευστοδυναμικής. Κύρια πλεονεκτήματα της μεθόδου που προτείνεται είναι το χαμηλό κόστος και η μεγάλη ευελιξία ως προς τη γεωμετρία των παραγόμενων phantom. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα αυτής της εργασίας δείχνουν την προοπτική που δημιουργεί η προτεινόμενη μέθοδος στην κατασκευή phantom ενώ ταυτόχρονα τονίζουν τα οφέλη που προκύπτουν στον τομέα της ιατρικής προσομοίωσης με την χρήση νέων τεχνικών όπως αυτή της τρισδιάστατης εκτύπωσης.

Αναφορές

[1] K. D. Kochanek, J. Xu, and E. Arias, 'Mortality in the United States, 2019.', NCHS Data Brief, no. 395, pp. 1–8, Dec. 2020.

[2] H. Ritchie and M. Roser, 'Causes of Death', Our World in Data, 2018.

[3] A. Schummer, H. Wilkens, B. Vollmerhaus, and K.-H. Habermehl, The Circulatory System, the Skin, and the Cutaneous Organs of the Domestic Mammals, 1st ed. Springer US, 1981.

[4] A. J. Malone, S. Cournane, I. G. Naydenova, A. J. Fagan, and J. E. Browne, 'Polyvinyl alcohol cryogel based vessel mimicking material for modelling the progression of atherosclerosis', Physica Medica, vol. 69, pp. 1–8, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.ejmp.2019.11.012.

[5] (edited) Wikimedia Commons, Pared de una arteria. Licence: Creative Commons Attribution 3.0 Unported, 2019. Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0055_ArteryWallStructure_esp.jpg

[6] Blausen. com staff (2014), WikiJournal of Medicine, vol. 1, no. 2, 2014, doi:10.15347/wjm/2014.010.

[7] S. Golemati, A. Gastounioti, and K. S. Nikita, 'Toward Novel Noninvasive and Low-Cost Markers for Predicting Strokes in Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: The Role of Ultrasound Image Analysis', IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 60, no. 3, pp. 652–658, Mar. 2013, doi: 10.1109/tbme.2013.2244601.

[8] A. Manbachi, Y. Hoi, B. A. Wasserman, E. G. Lakatta, and D. A. Steinman, 'On the shape of the common carotid artery with implications for blood velocity profiles.', Physiol. Meas., vol. 32, no. 12, pp. 1885–97, Dec. 2011, doi: 10.1088/0967- 3334/32/12/001.

[9] J. W. Kiel, 'The Ocular Circulation', Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function, vol. 3, no. 1, pp. 1–81, Feb. 2011, doi: 10.4199/c00024ed1v01y201012isp012.

[10] S. Golemati, E. Patelaki, and K. S. Nikita, 'Image-Based Motion and Strain Estimation of the Vessel Wall', Cardiovascular Computing—Methodologies and Clinical Applications, pp. 191–207, 2019, doi: 10.1007/978-981-10-5092-3_9. 56

[11] G. S. Hotamisligil, 'Endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis.', Nat Med, vol. 16, no. 4, pp. 396–9, Apr. 2010, doi: 10.1038/nm0410-396.

[12] H. C. Stary, A. B. Chandler, R. E. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov, W. Insull, M. E. Rosenfeld, C. J. Schwartz, W. D. Wagner, and R. W. Wissler, 'A definition of ad vanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association.', Circulation, vol. 92, no. 5, pp. 1355–74, Sep. 1995, doi: 10.1161/01.cir.92.5.1355.

[13] 'The Phantoms of Medical and Health Physics', Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering, 2014, doi: 10.1007/978-1-4614-8304-5.

[14] Manosinistra, '4 de 4 schémas : de la création d'un athérome jusqu'à la formation d'un thrombus.'. Aug. 2009.

[15] S. Russek/NIST, 'Phannie is the first 'phantom' for calibrating magnetic resonance imaging (MRI) machines that is traceable to standardized values.'. Aug. 2004.

[16] A. Valladares, T. Beyer, and I. Rausch, 'Physical imaging phantoms for simulation of tumor heterogeneity in PET, CT, and MRI: An overview of existing designs', Medical Physics, vol. 47, no. 4, pp. 2023–2037, Feb. 2020, doi: 10.1002/mp.14045.

[17] 'Global Medical Imaging Phantoms Industry', Apr. 2021.Available at: https: //www.reportlinker.com/p06032155/Global-Medical-Imaging-Phantoms-Industry.html?utm_source=GNW

[18] S. G. Yazdi, P. H. Geoghegan, P. D. Docherty, M. Jermy, and A. Khanafer, 'A Review of Arterial Phantom Fabrication Methods for Flow Measurement Using PIV Techniques', Annals of Biomedical Engineering, vol. 46, no. 11, pp. 1697–1721, Jul. 2018, doi: 10.1007/s10439-018-2085-8.

[19] 'Peripheral Vascular Doppler Flow Ultrasound Phantom ATS 524 & 525', Peripheral Vascular Doppler Flow Ultrasound Phantom ATS 524 525 Teaching Training Phantoms. Available at: http://www.supertechx-ray.com/Ultrasound/ DopplerPhantoms/ATS524525.php

[20] 'VH1000 Ultrasound Flow Simulator Phantom', Humimic Medical. Available at: https://humimic.com/product/vh1000-ultrasound-flow-simulator-phantom/

[21] 'Carotid Bifurcation Doppler Flow Phantoms'. Available at: http://www.simutec.com/Docs/Carotid

[22] H. Nisar, J. Moore, R. Piazza, E. Maneas, E. C. S. Chen, and T. M. Peters, 'A simple, realistic walled phantom for intravascular and intracardiac applications', International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, vol. 15, no. 9, pp. 1513–1523, Jun. 2020, doi: 10.1007/s11548-020-02201-3.

[23] B. Evans, Practical 3D Printers: The Science and Art of 3D Printing, 1st ed. Apress, 2012. 57

[24] (edited) Wikimedia Commons, An illustration demonstrating the importance of axis alignment and lubrication in 3D printers. Licence: Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International, 2019.Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:3D_printing_calibration_axis_alignment_ movement_and_lubrication.svg

[25] C. D. Winnan, 3D printing: The Next Technology Gold Rush. Createspace, 2013.

[26] M. I. Baker, S. P. Walsh, Z. Schwartz, and B. D. Boyan, 'A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications', Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, vol. 100B, no. 5, pp. 1451–1457, Apr. 2012, doi: 10.1002/jbm.b.32694.

[27] M. Burns, 'The StL Format', at Automated Fabrication - Improving Productivity in Manufacturing, Ennex Corporation, 1999.

[28] A. J. Y. Chee, C. K. Ho, B. Y. S. Yiu, and A. C. H. Yu, 'Walled Carotid Bifurcation Phantoms for Imaging Investigations of Vessel Wall Motion and Blood Flow Dynamics.', IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, vol. 63, no. 11, pp. 1852–1864, Nov. 2016, doi: 10.1109/TUFFC.2016.2591946.

[29] B. K. Bharadvaj, R. F. Mabon, and D. P. Giddens, 'Steady flow in a model of the human carotid bifurcation. Part I—Flow visualization', Journal of Biomechanics, vol. 15, no. 5, pp. 349–362, Jan. 1982, doi: 10.1016/0021-9290(82)90057-4.

[30] About OpenSCAD. Available at: https://openscad.org/about.html

[31] adamvas1, "volume_factory.loft' stl bug issue #140 SINTEF/Splipy', GitHub. Apr. 2021.Available at: https://github.com/SINTEF/Splipy/issues/140

[32] F. Machado, N. Malpica, and S. Borromeo, 'Parametric CAD modeling for open-source scientific hardware: Comparing OpenSCAD and FreeCAD Python scripts', PLOS ONE, vol. 14, no. 12, σ. e0225795, Dec. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0225795.

[33] CadQuery, 'CadQuery/cadquery: A python parametric CAD scripting framework based on OCCT', GitHub. Available at: https://github.com/CadQuery/cadquery

[34] W. H. Goh and M. Hashimoto, 'Dual Sacrificial Molding: Fabricating 3D Microchannels with Overhang and Helical Features.', Micromachines (Basel), vol. 9, no. 10, σ., Oct. 2018, doi: 10.3390/mi9100523.

[35] Injection Molding Handbook. Springer US, 2000. doi: 10.1007/978-1-4615-4597- 2.

[36] 'Cardiovascular diseases (cvds)', World Health Organization. World Health Organization.Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ cardiovascular-diseases-(cvds) 58

[37] P. K. Jain, N. Sharma, A. A. Giannopoulos, L. Saba, A. Nicolaides, and J. S. Suri, 'Hybrid deep learning segmentation models for atherosclerotic plaque in internal carotid artery B-mode ultrasound.', Comput Biol Med, vol. 136, σ. 104721, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104721.

[38] L. A. Groves, B. VanBerlo, N. Veinberg, A. Alboog, T. M. Peters, and E. C. S. Chen, 'Automatic segmentation of the carotid artery and internal jugular vein from 2D ultrasound images for 3D vascular reconstruction.', Int J Comput Assist Radiol Surg, vol. 15, no. 11, pp. 1835–1846, Nov. 2020, doi: 10.1007/s11548-020-02248-2.

[39] M. W. K. Law and A. C. S. Chung, 'Weighted local variance-based edge detection and its application to vascular segmentation in magnetic resonance angiography.', IEEE Trans Med Imaging, vol. 26, no. 9, pp. 1224–41, Sep. 2007, doi: 10.1109/TMI.2007.903231.

[40] K. V. Ramnarine, T. Anderson, and P. R. Hoskins, 'Construction and geometric stability of physiological flow rate wall-less stenosis phantoms', Ultrasound in Medicine & Biology, vol. 27, no. 2, pp. 245–250, Feb. 2001, doi: 10.1016/s0301-5629(00)00304-5.

[41] J. Dong, Y. Zhang, and W.-N. Lee, 'Walled vessel-mimicking phantom for ultrasound imaging using 3D printing with a water-soluble filament: design principle, fluid-structure

interaction (FSI) simulation, and experimental validation.', Phys Med Biol, vol. 65, no. 8, σ. 085006, Apr. 2020, doi: 10.1088/1361-6560/ab7abf.

[42] A. I. Matsakou, N. Tsiaparas, S. Golemati, and K. S. Nikita, 'Multiscale edge detec tion and gradient vector flow snakes for automated identification of the carotid artery wall in longitudinal B-mode ultrasound images', 2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), May 2012, doi: 10.1109/isbi.2012.6235881.

[43] H. Samavat and J. A. Evans, 'An ideal blood mimicking fluid for doppler ultrasound phantoms.', J Med Phys, vol. 31, no. 4, pp. 275–8, Oct. 2006, doi: 10.4103/0971-6203.29198.

[44] A. A. Oglat, N. Suardi, M. Z. Matjafri, M. A. Oqlat, M. A. Abdelrahman, and A. A. Oqlat, 'A Review of Suspension-Scattered Particles Used in Blood-Mimicking Fluid for Doppler Ultrasound Imaging.', J Med Ultrasound, vol. 26, no. 2, pp. 68–76, doi: 10.4103/JMU.JMU_1_17.

[45] E. V. Ratchford and N. S. Evans, 'Carotid artery disease.', Vasc Med, vol. 19, no. 6, pp. 512–5, Dec. 2014, doi: 10.1177/1358863X14557722.

[46] 'cfmesh-cfdof', SourceForge. Available at: https://sourceforge.net/projects/ cfmesh-cfdof/

[47] K. S. Nikita, 'Atherosclerosis: the evolving role of vascular image analysis.', Comput Med Imaging Graph, vol. 37, no. 1, pp. 1–3, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.compmedimag.2012.12.001. 59

[48] N. V. Mushenkova, V. I. Summerhill, D. Zhang, E. B. Romanenko, A. V. Grechko, and A. N. Orekhov, 'Current Advances in the Diagnostic Imaging of Atherosclerosis: Insights into the Pathophysiology of Vulnerable Plaque.', Int J Mol Sci, vol. 21, no. 8, σ., Apr. 2020, doi: 10.3390/ijms21082992.

[49] R. A. P. Takx, S. Partovi, and B. B. Ghoshhajra, 'Imaging of atherosclerosis.', Int J Cardiovasc Imaging, vol. 32, no. 1, pp. 5–12, Jan. 2016, doi: 10.1007/s10554-015-0730-y.

[50] A. I. Matsakou, S. Golemati, J. S. Stoitsis, and K. S. Nikita, 'Automated detection of the carotid artery wall in longitudinal B-mode images using active contours initialized by the Hough transform.', Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, vol. 2011, pp. 571– 4, 2011, doi: 10.1109/IEMBS.2011.6090106.

[51] M. R. Jaff, G. V. Goldmakher, M. H. Lev, and J. M. Romero, 'Imaging of the carotid arteries: the role of duplex ultrasonography, magnetic resonance arteriography, and computerized tomographic arteriography.', Vasc Med, vol. 13, no. 4, pp. 281–92, Nov. 2008, doi: 10.1177/1358863X08091971.

[52] A. Tzameret, Y. Piontkewitz, A. Nitzan, N. Rudoler, M. Bruzel, Y. Zilberstein, H. Ziv, S. Pri-Chen, and A. S. Solomon, 'Mild carotid stenosis creates gradual, progressive, lifelong brain, and eye damage: An experimental laboratory rat model.', J Comp Neurol, vol. 528, no. 10, pp. 1672–1682, Jul. 2020, doi: 10.1002/cne.24851.

[53] A. S. Panayides, A. Amini, N. D. Filipovic, A. Sharma, S. A. Tsaftaris, A. Young, D. Foran, N. Do, S. Golemati, T. Kurc, K. Huang, K. S. Nikita, B. P. Veasey, M. Zervakis, J. H. Saltz, and C. S. Pattichis, 'AI in Medical Imaging Informatics: Current Challenges and Future

Directions', IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, vol. 24, no. 7, pp. 1837–1857, Jul. 2020, doi: 10.1109/jbhi.2020.2991043.

[54] G. Karageorgos, I. Andreadis, K. Psychas, G. Mourkousis, A. Kiourti, G. Lazzi, and K. S. Nikita, 'The Promise of Mobile Technologies for the Health Care System in the Developing World: A Systematic Review', IEEE Reviews in Biomedical Engineering, vol. 12, pp. 100–122, 2019, doi: 10.1109/rbme.2018.2868896.

[55] N. A. Lassen, 'Pathophysiology of brain ischemia as it relates to the therapy of acute ischemic stroke.', Clin Neuropharmacol, vol. 13 Suppl 3, pp. S1–8, 1990, doi: 10.1097/00002826-199013003-00001.

[56] 'Carotid Artery Disease', 2020, doi: 10.1007/978-3-030-41138-1.

[57] S. E. Razavi, A. A. Omidi, and M. S. Zanjani, 'Numerical investigation of blood flow in a deformable coronary bifurcation and non-planar branch.', Bioimpacts, vol. 4, no. 4, pp. 199–204, 2014, doi: 10.15171/bi.2014.017.

[58] P. A. G. Sandercock and E. Kavvadia, 'The Carotid Bruit', Practical Neurology, vol. 2, no. 4, pp. 221–224, Aug. 2002, doi: 10.1046/j.1474-7766.2002.00078.x.

[59] P. Kalendralis, A. Traverso, Z. Shi, I. Zhovannik, R. Monshouwer, M. P. A. Starmans, S. Klein, E. Pfaehler, R. Boellaard, A. Dekker, and L. Wee, 'Multicenter CT phantoms public dataset for radiomics reproducibility tests.', Med Phys, vol. 46, no. 3, pp. 1512–1518, Mar. 2019, doi: 10.1002/mp.13385. 60

[60] M. E. Tavel and J. R. Bates, 'The cervical bruit: sound spectral analysis related to severity of carotid arterial disease.', Clin Cardiol, vol. 29, no. 10, pp. 462–5, Oct. 2006, doi: 10.1002/clc.4960291009.

[61] S. G. R. Mougiakakou, S. Golemati, I. Gousias, A. N. Nicolaides, and K. S. Nikita, 'Computer-aided diagnosis of carotid atherosclerosis based on ultrasound image statistics, laws' texture and neural networks.', Ultrasound Med Biol, vol. 33, no. 1, pp. 26–36, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.032.

[62] J. Stoitsis, S. Golemati, E. Bastouni, and K. S. Nikita, 'A mathematical model of the mechanical deformation of the carotid artery wall and its application to clinical data.', Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, vol. 2007, pp. 2163–6, 2007, doi: 10.1109/IEMBS.2007.4352751.

[63] S. A., Computational fluid dynamics. Thomson/Schirmer.

[64] Jens Höpken; Kyle Mooney, The OpenFOAM technology primer, 1st ed. Sourceflux, 2014.

[65] P. Asvestas, S. Golemati, G. K. Matsopoulos, K. S. Nikita, and A. N. Nicolaides, "Fractal dimension estimation of carotid atherosclerotic plaques from B-mode ultrasound: a pilot study," Ultrasound in medicine & biology, vol. 28, no. 9, pp. 1129-1136, 2002.