

A veseartéria és vaszkuláris környezetének komplex hemodinamikai vizsgálata

PhD tézisek

Csonka Dávid

Doktori iskola vezető: Prof. dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Dr. Wittmann István

Témavezetők:

Prof. Dr. Horváth Iván

Dr. Háber István Ervin



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Pécs, 2023.

1. Bevezetés

1.1. A veseartéria érgeometria áramlástanai és élettani következményei

A veseartéria és környezetének geometriáját több szempontból is vizsgálták korábbi tanulmányokban. A jobb és bal veseartériák elágazási szögei közötti különbséget is felfedezték [1]. Az elágazás sajátos szögének és a két oldal közötti különbségnek nagy jelentősége lehet.

A veseartéria hemo-dinamikájának hatása még nagyobb lehet a fél vesével élő, vesebetegségben szenvedő betegeknél. Feltételezzük, hogy a veseartéria hemodinamikai állapota érzékenyebb a vérnyomás változásaira a félvesés állapotban.

A natív vesékben az artériák elágazási szöge eltér a transzplantált vesékétől. Ez befolyásolhatja a hemodinamikai állapotot és közvetve a transzplantált vese működését. Jelenleg nincs adat arra vonatkozóan, hogy a veseartéria elágazási szögét figyelembe vennék a veseátültetés gyakorlatában.

1.2. A végelelemes numerikus áramlástanai szimuláció

A végelelem-módszer (FEM) egy számítási eljárás, amellyel egy rendszer viselkedését leíró differenciálegyenleteket lehet megoldani [2]. A végelelem módszer alapelve, hogy egy nagy, összetett rendszert kisebb, egyszerűbb részekre (elemekre) bontunk, amelyeket külön-külön vizsgálhatunk, majd ezeket újra összeállítva megkapjuk a teljes rendszerre vonatkozó megoldást.

2. Célkérdések

1. Akiknek a donor vesét az azonos oldalra transzplantáltak, az átlagos eGFR-értéke a transzplantációt követően különbözik-e azokétól, akiknek a donor vesét az ellenkező oldalra transzplantáltak?
2. Az átlagos natív veseartéria leágazási szög különbözik-e a jobb és bal oldalon?
3. A veseartéria leágazási szög befolyásolja-e a natív kétvesés és a félvesés állapot vagy a transzplantált vese hemodinamikai paramétereit?
4. A veseartéria leágazási szögnek létezik-e optimális tartománya?
5. A magasvérnyomás befolyásolhatja-e a veseartéria hemodinamikáját, félvesés esetben hogyan változik?
6. Az izolált systolés hypertonia is befolyásolhatja-e a veseartéria hemodinamikáját, illetve félvesés esetben milyen mértékben?

3. Kísérleti módszerek

Az adatok gyűjtése és felhasználása a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatási Etikai Bizottsága által kiadott 7504-PTE 2018. számú etikai engedélye szerint történt. Az adatok kezelése az 1992. évi LXIII., valamint az 1997. évi XLVII. törvényeknek megfelelően; valamint a Pécsi Tudományegyetem Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Stratégia 3. számú mellékletének („A tudományos kutatás etikai kódexe”) rendelkezéseinek megfelelően történt.

Két retrospektív klinikai vizsgálatot, valamint numerikus áramlástan szimulációkat végeztünk:

1. Vizsgálat:

Egy longitudinális vizsgálat során a beültetett vesék korai adaptációját vizsgáltuk a transzplantációt követő első tíz nap folyamán.

2. Vizsgálat:

A második vizsgálatban egy véletlenszerűen kiválasztott betegcsoport aorta-veseartéria jobb-, és baloldali elágazási szögeit mértük in vivo, valamint a végelelemes modell idealizált geometriájának meghatározásához végeztünk méréseket.

3. Vizsgálat:

- a. Numerikus áramlástan szimuláció-sorozatokat végeztünk az aorta-veseartéria elágazási szög hemodinamikai hatásainak meghatározásához egészséges és félvesés esetben.

- b. Numerikus áramlástanai szimuláció-sorozatokat végeztünk a magasvérnyomás és az izolált systolés hypertonia veseartéria hemodinamikájára gyakorolt hatásainak vizsgálatára egészséges és félvesés esetben.

3.1. 1. Vizsgálat: vesetranszplantáltak eGFR értékeinek mérése a vese-transzplantáció után

A transzplantáció utáni becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) értékek közötti különbséget vizsgáltuk 46 véletlenszerűen kiválasztott páciens esetén. Két csoportot hasonlítottunk össze e tekintetben, az egyikbe azok tartoztak, akik jobb oldali donor vesét kaptak a jobb oldalra ($n_1=20$), a másik csoportot azok alkották, akik bal oldali donor vesét kaptak a jobb oldalra ($n_2=26$).

Az eredetileg azonosított 172 beteg közül 116-nak nem voltak rögzített adatai a donor vese oldaláról. A fennmaradó betegek közül 46 beteg esetén a jobb oldalra ültették be a transzplantált vesét, a bal oldalra pedig csak 10 beteg esetén, ezért ez utóbbiakat a statisztikai szempontból elégtelen adat miatt kizártuk az elemzésből.

3.2. 2. Vizsgálat: veseartéria elágazási szögének mérése

Retrospektív vizsgálatunkban *in vivo* megmértük az aorta-veseartéria elágazási szögét a jobb- és bal oldalon egy véletlenszerűen kiválasztott betegcsoportban, valamint méréseket végeztünk az idealizált végeselemes modell geometriájának meghatározásához. Véletlenszerűen kiválasztott 44 betegnél

(átlagéletkor 60 év, 29 nő, 15 férfi, minimális életkor 38 év, maximális életkor 76 év) végeztünk szögméréseket, már meglévő, katéteres biplane röntgen angiográfiával készült felvételeken. A felvételeket a Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika biztosította, videó formátumban.

3.3. 3. Vizsgálat: numerikus áramlástan szimuláció

Az aorta-veaseartéria elágazási szög és a vérnyomás hemodinamikai hatásainak meghatározásához egy numerikus áramlástan szimuláció-sorozatot végeztünk, mely során a jobb és bal veaseartérián felvett kilépő keresztmetszeten mértük a területre átlagolt össznyomás, turbulens kinetikus energia, sebesség és térfogatáram értékeket.

Bebizonyosodott, és a szakirodalom is arra utal, hogy a képalkotó eljárások során létrehozott felvételekből készült valós geometriai modellek rendelkeznek még sok zavaró, az eredményeket torzító morfológiai különbségekkel is [1]. Ezért idealizált modellre van szükség, hogy az elágazási szög hatását tudjuk külön vizsgálni, semmilyen egyéb geometriai tényező ne befolyásolja.

A bemenő peremfeltétel az aorta keresztmetszetén egy szív ciklus alatt változó, az aortára jellemző tranzien sebesség hullámforma volt [3]. Az érfalon alkalmazott peremfeltétel csúszásmentes.

A szimuláció során alkalmazott viszkozitásmodell a széles körben használt „realizálható $k-\epsilon$ viszkozitásmodell” [4]. A folyadék

falközeli áramlási rétegeinek viselkedését jól leíró modell érdekében megfelelő számítási módszert kellett választani. A Menter-Lechner-féle[5] falközeli számítási módszert alkalmaztuk görbületkorrekcióval [6].

3.3.1. 3/a. Vizsgálat: szimuláció-sorozat a veseartéria leágazási szög hatásának vizsgálatára

A veseartéria leágazási szög áramlástan paraméterekre gyakorolt hatásának feltárására szimulációk sorozatát végeztük el a korábban ismertetett módon.

Ezekhez a szimulációkhoz olyan modellsorozatot hoztunk létre, ahol a jobboldali veseartéria leágazási szög változatlan, átlagos nagyságú (66°), míg a baloldali veseartéria leágazási szöget a minimális (49°) és a maximális (138°) mért érték között 10 fokként változtattuk. A szimuláció során vizsgált szögeket a 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat. A szimuláció során vizsgált szögek

Szimuláció sorszáma	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Bal veseartéria leágazási szög	49°	59°	69°	79°	89°	99°	109°	119°	129°	138°
Jobb veseartéria leágazási szög	66°	66°	66°	66°	66°	66°	66°	66°	66°	66°

Félvesés modelleket is létrehoztunk és felhasználtunk a szimulációkban, hogy ezeket összehasonlíthassuk a korábbi eredményekkel, és meghatározhassuk a jobb oldali veseartéria

jelenlétének hatását a bal oldali veseartéria hemodinamikai jellemzőire.

3.3.2. 3/b Vizsgálat: szimuláció-sorozat a vérnyomás hatásainak vizsgálatára

Újabb szimuláció-sorozatot végeztünk, hogy megvizsgáljuk a vérnyomás változásainak hatását a veseartéria áramlási jellemzőire. A vizsgálat célja a félvesés és egészséges állapot közötti különbségek feltárása volt. A félvesés és kétvesés modelleken, az 2. táblázatban látható módon 12 vérnyomás értéket vettünk fel, összesen tehát 24 szimulációt végeztünk.

2. táblázat. A szimuláció során felvett vérnyomás értékek (Hgmm)

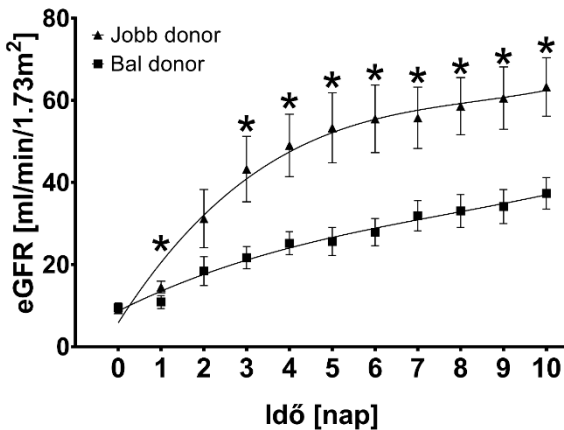
Vizsgálat	Magasvérnyomás betegség								Izolált systolés hypertonia			
Sys.	120	140	150	160	170	180	190	200	200	200	200	200
Dia.	80	90	90	90	90	90	90	90	80	70	60	50

A magasvérnyomás betegség imitálásának érdekében kezdetben növeltük a systolés és diastolés vérnyomás értékeket is, egészen 200/90 Hgmm értékig. A további vizsgálatoknál szimuláltuk az izolált systolés hypertoniát, ennek érdekében csökkentettük a diastolés vérnyomást a 200/90 Hgmm értékről 200/50 Hgmm értékig, a systolés vérnyomás megtartása mellett

4. Eredmények

4.1. 1. Vizsgálat: vesetranszplantáltak eGFR értékeinek mérése a vese-transzplantáció után

A 1. ábrán látható a transzplantációt követő 10 napban a két csoport eGFR értékeinek változása az idő függvényében. Csillaggal jelöltük azokat a napokat, amelyeken szignifikáns a különbség az eGFR értékek között. A transzplantáció utáni eGFR értékek vizsgálatakor azt találtuk, hogy azoknál a betegeknél, akiknek jobboldali donor vesét jobb oldalra transzplantáltak, az átlagos eGFR-értéke a transzplantációt követő harmadik napra szignifikánsan magasabb értéket mutat, mint akiknek baloldali donor vesét jobb oldalra transzplantáltak. Mindkét csoport eGFR-értékei emelkedtek az idő múlásával, az értékek közötti különbség azonban nem csökkent.



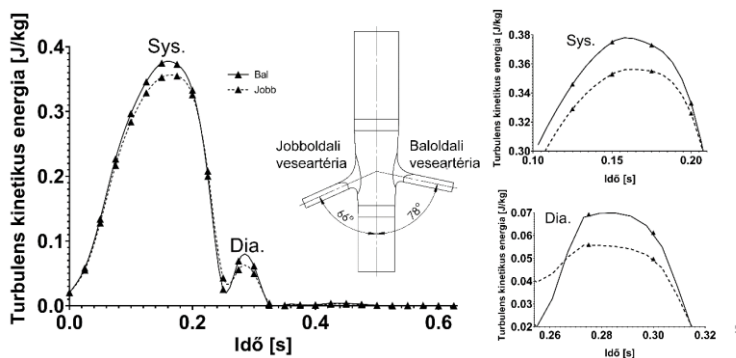
1. ábra. A jobb-jobb és bal-jobb vesetranszplantált betegekből álló csoportok eGFR értékeinek alakulása az idő függvényében

4.2. 2. Vizsgálat: a veseartéria elágazási szögének mérése

A jobb oldalon az átlagos szög 66° , a bal oldalon 78° volt. A különbség a két oldal szöge között szignifikánsnak bizonyult ($P=0,001$).

4.3. 3/a. Vizsgálat: numerikus áramlástani szimuláció a veseartéria leágazási szög hatásának vizsgálatára

A szimulációk során kapott eredmények egyértelmű különbséget mutatnak a veseartériák bal és jobb oldali hemodinamikai állapota között, amint azt a 2. ábra mutatja. Az ábra a turbulens kinetikus energia értékeit mutatja a bal és a jobb veseartériában egy szív ciklus alatt, a szisztolés fázis kezdetétől. Az ábrán látható a modell geometriája is, mindkét két oldalon átlagos veseartéria leágazási szöggel.



2. ábra. Numerikus áramlástani szimulációval számított, területtel súlyozott átlagos turbulens kinetikus energia (TKE) az idő függvényében a veseartériákban egy szív ciklus alatt egy idealizált modellben, mindkét oldalon statisztikailag átlagos leágazási szöggel.

A szimulációk eredményei határozott különbséget mutattak a veseartériák bal és jobb oldali haemodinamikai állapota között. A TKE a bal oldalon mind a szisztolés, mind a diasztolés fázisban magasabb maximumot mutat.

A maximális, az átlagos és a minimális bal oldali veseartéria leágazási szöggel rendelkező modellek között nyomáskülönbséget észleltünk. A nyomásértékeknél is markánsabban különböznek a TKE-értékek a maximális, az átlagos és a minimális bal oldali veseartéria-szög modellek esetében. A nyomásesés a maximális bal oldali elágazási szöggel rendelkező modellben a legjelentősebb, ami alátámasztja a korábbi megállapításokat.

Fontos megjegyezni, hogy a minimális térfogatáram minden modellben negatív, ami azt jelenti, hogy a szív ciklus alatt visszaáramlás van jelen.

A bal oldali veseartéria leágazási szögét 10° -os lépésekkel fokozatosan növelve létrehoztunk egy modellsorozatot. Az ezeken elvégzett szimulációsorozat azt mutatta, hogy 58° és 88° között lehet egy optimális veseartéria leágazási szög tartomány, amin belül a kimeneti áramlási paraméterek (nyomás, sebesség, térfogatáram) viszonylag állandóak voltak, a tartományon kívül pedig magasabbak. Másrészt a turbulens kinetikus energia jellege, amely befolyásolhatja az ateroszklerotikus elváltozások kockázatát a veseartériákban, az előbbiektől eltérő volt. A turbulens kinetikus energia optimális tartománya $58-78^\circ$ között volt, ezen a tartományon kívül az értékei magasabbak voltak.

4.4. 3/b. Vizsgálat: numerikus áramlástanai szimuláció a vérnyomás hatásainak vizsgálatára

A magas vérnyomás vizsgálatára létrehozott szimulációsorozat eredményei alapján a systolés vérnyomás emelése növeli a különbséget a félvesés és kétvesés állapot haemodinamikai változóinak systolés értéke között. A diastolében mért értékek közötti különbség nem változik.

A magas systolés mellett csökkentett diastolés vérnyomás esetén a systolés értékekben nem történt jelentős változás, a diastolés kimeneti nyomás a várható módon csökkent mindkét modellnél. Ez a csökkenés a félvesés esetben kisebb változásnál következik be, mint a kétvesés modellnél. A sebesség, térfogatáram és turbulens kinetikus energia diastolés értékei nem várt módon megnőttek az aorta diastolés vérnyomásának csökkentésével, mindkét modell esetén. A változásban nem volt lényeges különbség a két modell között.

5. Megbeszélés

5.1. A kutatás fő megállapításai

A kutatás megállapításai a következők:

1. Azoknál a betegeknél, akiknek jobboldali donor vesét jobb oldalra transzplantáltak, az átlagos eGFR-értéke a transzplantációt követően szignifikánsan magasabb, mint akiknek baloldali donor vesét jobb oldalra transzplantáltak.
2. Az átlagos natív veseartéria leágazási szög 66° a jobb oldalon és 78° a bal oldalon.
3. A veseartéria leágazási szög befolyásolja a kétvesés és a félvesés állapot hemodinamikai paramétereit.
4. A veseartéria leágazási szög optimális tartománya a bal oldalon $58-78^\circ$ között van.
5. A magasvérnyomás megváltoztatja a veseartéria áramlástanai jellemzőit, félvesés esetben nagyobb mértékben.
6. Az izolált systolés hypertonia is hatással van a veseartéria áramlástanai jellemzőire, félvesés esetben nagyobb mértékben.

5.2. Az elágazási szögek és a vesetranszplantáció utáni eGFR kapcsolata

Az átültetett vese transzplantáció utáni adaptációját a vese funkciójának helyreállása jellemzi. Jelen vizsgálatunkban (1. vizsgálat) a grafft funkció egyértelmű elkülönülése volt megfigyelhető

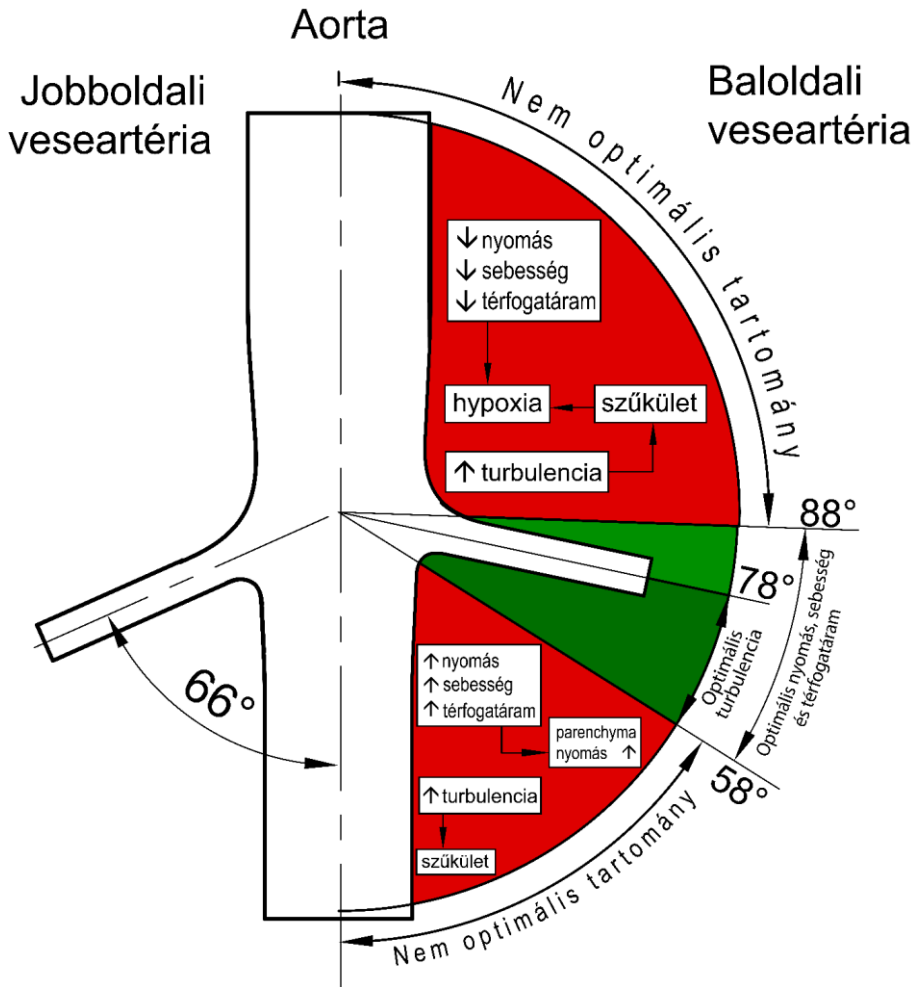
a két vizsgált csoport között (1. ábra). Fontos megjegyezni, hogy a transzplantációt követően a megfigyelt eGFR-változások a hemodinamikai különbségeknek köszönhetők. Feltételeztük, hogy a két oldal közötti veseartéria leágazási szög különbsége szerepet játszhat ebben a jelenségben, amit korábban nem vettek figyelembe. Eredményeink szerint a veseartéria szögének szerepe lehet a veseátültetés utáni korai adaptációban.

5.3. A félvesés állapot következményei

Eredményeink szerint a félvesés állapot is eredményezhet hemodinamikai változásokat. A félvesés modelleknél magasabb nyomást és TKE-t mértünk a veseartéria kimenő keresztmetszetén, mint a két vesés modellek esetén. Ez a hatás magasabb veseartéria leágazási szögnél még erősebb lehet. A magasvérnyomás hatása is jelentősebb változást eredményez a félvesés modellek veseartériában mért nyomás és turbulens kinetikus energia értékeiben, mint a kétvesés modelleknél.

5.4. Az optimális veseartéria leágazási szög

Az optimális veseartéria leágazási szög tartományokat mutatja a 3. ábra. Az áramlási jellemzők változását és ennek következményeit a szuboptimális tartományban is demonstrálja. Az ábrán az idealizált aorta-veseartéria elágazási modell sziluettje látható fehér színnel, mindkét oldalon átlagos szög értékkel.



3. ábra. Optimális és szuboptimális veseartéria leágazási szögek, és ezek áramlási és élettani következményei.

5.5. A magasvérnyomás és az izolált systolés hipertónia hatásai a félvesés betegekre

A szimulációs sorozat eredményei azt mutatják, hogy a magas vérnyomás és az izolált szisztolés hipertónia növeli a kétvesés és félvesés állapotok áramlási jellemzői közötti különbséget. Így a szimulált vérnyomásváltozások hasonló jellegűek, de a félvesés esetben jelentősebb változásokat eredményeznek.

6. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőimnek, Prof. Dr. Horváth Ivánnak a hemodinamika terén, és a kutatás alapját szolgáló megfigyelések megértésében nyújtott iránymutatásért, valamint Dr. Háber Istvánnak a numerikus áramlástan szimulációval kapcsolatos segítségéért. Hálásan köszönöm Prof. Dr. Wittmann Istvánnak a felbecsülhetetlen segítséget és türelmes útmutatást, amelyet az egész doktori képzés alatt nyújtott. Külön köszönet illeti Prof. Dr. Koller Ákost a publikációk terén nyújtott értékes tanácsaiért. Köszönöm Dr. Kun Szilárdnak a biostatistika terén nyújtott segítséget. Köszönöm továbbá a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ II.sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum laboratóriumi technikusainak az adatgyűjtésben nyújtott segítséget. Utólagosan is köszönöm hajdani oktatóimnak, Dr. Gausz Tamásnak és Dr. Veress Árpádnak, hogy az egyetemi éveim alatt megismertették és megszerettették velem a numerikus áramlástan szimulációt. Külön köszönet a Pécsi Tudományegyetem Műszaki és Informatikai Kar Gépészmérnöki Tanszéken dolgozó kollégáimnak támogató és segítőkész hozzáállásukért és tanácsaikért. Nem utolsó sorban pedig köszönöm a családomnak a támogatást és a türelmet. Az ő bátorításuk nélkül nem jöhetett volna létre ez az értekezés.

7. Irodalomjegyzék

1. O'Flynn, P.M.; O'Sullivan, G.; Pandit, A.S. Geometric Variability of the Abdominal Aorta and Its Major Peripheral Branches. In Proceedings of the Annals of Biomedical Engineering; 2010; Vol. 38, pp. 824–840.
2. Süli, E. Lecture Notes on Finite Element Methods for Partial Differential Equations. *Mathematical Institute, University of Oxford* **2000**.
3. Maier, S.E.; Scheidegger, M.B.; Liu, K.; Schneider, E.; Bellinger, A.; Boesiger, P. Renal Artery Velocity Mapping with MR Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **1995**, *5*, 669–676, doi:10.1002/jmri.1880050609.
4. Shih, T.H.; Liou, W.W.; Shabbir, A.; Yang, Z.; Zhu, J. A New $K-\epsilon$ Eddy Viscosity Model for High Reynolds Number Turbulent Flows. *Comput Fluids* **1995**, *24*, 227–238, doi:10.1016/0045-7930(94)00032-T.
5. Egorov, Y.; Menter, F.R.; Lechner, R.; Cokljat, D. The Scale-Adaptive Simulation Method for Unsteady Turbulent Flow Predictions. Part 2: Application to Complex Flows. *Flow Turbul Combust* **2010**, *85*, 139–165, doi:10.1007/s10494-010-9265-4.

6. Fiuza, G.C.C.; Rezende, A.L.T. Comparison of K-E Turbulence Model Wall Functions Applied on a T-Junction Channel Flow. *International Journal of Engineering Research & Science* **2018**, *4*, 60–70.

8. Az értekezés alapjául szolgáló publikációinak jegyzéke

Összes impakt faktor: 3,096

Csonka D.; Szukits S.; Bogner P.; Koller Á.; Wittmann I.; Háber I.; és Horváth I. A vérnyomás hatása a veseartéria áramlástan jellemzőire egészséges és fél vese esetén. *Hypertonia és Nephrologia*, 27(01), 7-12. <https://doi.org/10.33668/hn.27.007> (2023).

Csonka D.; Kalmár Nagy K.; Szakály P.; Szukits S.; Bogner P.; Koller Á.; Kun Sz.; Wittmann I.; Háber I. & Horváth I. Optimal renal artery-aorta angulation revealed by flow simulation. *Kidney and Blood Pressure Research*. <https://doi.org/10.1159/000530169> (2023). (Impakt faktor: 3,096)

9. A szerző PhD dolgozathoz nem köthető publikációinak jegyzéke

Összes impakt faktor: 8,127

Vasvári Gy.F.; Orbán F.; Csonka D.; Zsebe T.; Kurilla B.; Dako F.; Samardžić I. Possibilities of energy storage systems based on the principle of gravity *Proceedings Plin2022, vol 20th INTERNATIONAL NATURAL GAS, HEAT AND WATER CONFERENCE, 2022* ISSN 1849-0638 (2022)

Vasvári Gy.F.; Csonka D.; Zsebe T.; Schiffer Á.; Samardžić I.; Told R.; Péntek A.; Maróti P. CMT Additive Manufacturing Parameters Defining Aluminium Alloy Object Geometry and Mechanical Properties. *Materials* 2021, 14, 1545. <https://doi.org/10.3390/ma14061545> (Impakt faktor 2021-ben: 3,748)

Orosz É.; Gombos K.; Petrevszky N.; Csonka D.; Háber I.; Kaszás B.; Tóth A.; Molnár K.; Kalács K.; Piski Z.; Gerlinger I.; Burian A.; Bellyei S.; Szanyi I. Visualization of mucosal field in HPV positive and negative oropharyngeal squamous cell carcinomas: combined genomic and radiology based 3D model, *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, 2020. (Impakt faktor 2020-ban: 4,379)

Vasvári Gy.F.; Zsebe T.; Novoselović D.; Dako F.; Csonka D.; Casting mould creation using additive manufactured base pattern, *Proceedings Plin2020, vol. 18th NATURAL GAS, HEAT AND WATER CONFERENCE, 2020.*

Vasvári Gy.F.; Zsebe T.; Dako F.; Samardžić I.; Meiszterics Z.; Told R.; Csonka D. Assessment of welding parameters in CMT additive manufacturing, *EXPRES 2020 12th International Symposium on Exploitation of Renewable Energy Sources and Efficiency*, 2020.

Vasvári Gy.F.; Csonka D.; Meiszterics Z.; Zsebe T.; Told R. Parameterization of additive manufacturing with CMT technology, *GÉP*, vol. 4., pp. 65–68, 2019.

Meiszterics Z.; Zsebe T.; Csonka D.; Told R.; Vasvári Gy.F. “Additive Manufacturing of Metal Components by CMT Technology, *Proceedings of the 4th International Interdisciplinary 3D Conference : Engineering Section - Pécs, Hungary, October 5-6, 2018, 2018*, pp. 100–106.