

## Geometryczny czynnik ryzyka i zaburzenia przepływu w procesie miażdżycowym

*Geometric risk factor and disturbed blood flow in the genesis of atherosclerosis*

Jarosław Wasilewski<sup>1</sup>, Tomasz Kiljański<sup>2</sup>, Jan Głowacki<sup>3</sup>

<sup>1</sup>III Kliniczny Oddział Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

<sup>2</sup>Wydział Inżynierii Procesowej i Ochrony Środowiska Politechniki Łódzkiej

<sup>3</sup>Pracownia Diagnostyki Obrazowej, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2010; 7 (3): 325–330

### Streszczenie

Pomimo ogólnoustrojowego charakteru klasycznych czynników ryzyka rozmieszczenie blaszek miażdżycowych nie jest przypadkowe. Dobrze udokumentowany jest związek topografii zmian w odniesieniu do geometrii tętnic. W węzłach naczyniowych (podziały i odejścia gałęzi bocznych), a także na krzywiznach wewnętrznych tętnic profil przepływu przestaje być osiowo symetryczny lub pojawiają się odbiegające od przepływu Poiseuille'a, złożone przepływy wtórne (ang. *disturbed flow*). W warunkach przepływu pulsacyjnego odstępstwa od ruchu uwarstwionego dotyczą najczęściej krótkiej fazy w okresie wyrzutu lub nie dotyczą całej objętości strugi. W takim przypadku trudno określić, czy ruch spełnia już definicję przepływu turbulentnego, czy jest „tylko” zaburzony. Pojęcie przepływ zaburzony jest zatem szerokie i oznacza występowanie odstępstw od ruchu laminarnego przynajmniej w części fazy cyklu pracy serca lub w części strumienia. Termin ten obejmuje oderwanie warstwy przyściennej (separacja przepływu), którego konsekwencją jest formowanie się przepływów wtórnych i wstecznych, a także prądy boczne, przepływy wirowe i oscylacyjne lub inne nieustalone przepływy nielaminarne. W szerszym znaczeniu w pojęciu tym mieści się również osiowo niesymetryczny profil przepływu. W pracy omówiono znaczenie geometrii tętnic w formowaniu się przepływów zaburzonych oraz ich znaczenie w procesie miażdżycowym.

**Słowa kluczowe:** miażdżyca, geometryczny czynnik ryzyka, zaburzenia przepływu.

Warunkiem ruchu laminarnego jest stabilność przemieszczania się cząsteczek płynu. W naczyniach o małym promieniu krzywizny i stabilnym przepływie krwinki poruszają się po torach łagodnie zakrzywionych.

Przeciwieństwem ruchu laminarnego jest przepływ burzliwy, który w swojej istocie jest nieustalony. Jego para-

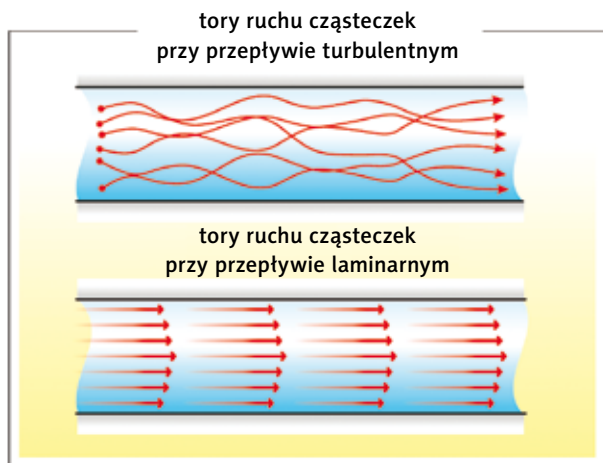
### Abstract

Despite the fact that the classic risk factors are systemic, distribution of atherosclerotic plaques in the arteries is not random. The relationship between spatial localization of lesions and arterial geometry is well documented. Bifurcations, side branches and inner wall of vessel curvature are the risk points of plaque formation where the flow profile is no longer axially symmetrical or a complex secondary flow can develop (disturbed flow). In the pulsatile flow, departures from the laminar flow most frequently last only in the short-period of the systolic phase of a heart cycle, or are not related to the total volume of the stream. It is difficult to differentiate whether the flow is turbulent or only disturbed. Thus, the concept of the disturbed flow is broad and implies the existence of deviation from the laminar flow. The term “disturbed flow” includes the separation of the boundary layer (flow separation) which leads to the formation of secondary and retrograde flows, as well as lateral and eddy currents, oscillating flows or other not determined non-laminar flows. The paper discusses the importance of arterial geometry in the formation of disturbed flows and their role in the atherosclerotic process.

**Key words:** atherogenesis, geometric risk factor, disturbed flow.

metry przyjmują wartości losowe, co oznacza, że w każdym punkcie kierunek i prędkość zmieniają się w czasie (ryc. 1.). Oprócz prędkości równoległej przepływ turbulentny posiada składową prostopadłą do ściany naczynia. Charakteryzuje się fluktuacją wszystkich składowych pola prędkości w czasie oraz w przestrzeni.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Jarosław Wasilewski, III Kliniczny Oddział Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 373 36 19, e-mail: jaroslaw-wasilewski@wp.pl



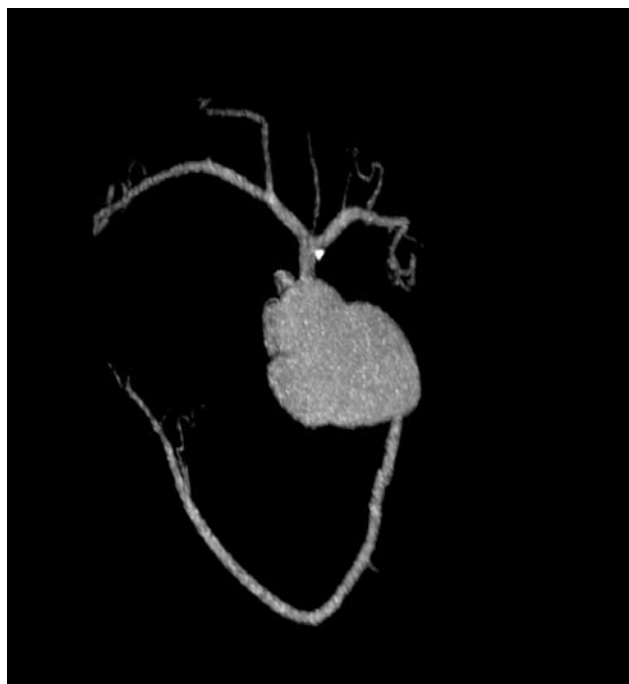
**Ryc. 1.** Przy przepływie turbulentnym parametry przepływu przyjmują wartości losowe, co oznacza, że w każdym punkcie cieczy kierunek i prędkość przepływu zmieniają się w czasie. Tory ruchu cząsteczek mają charakter losowy (panel górny). Dla porównania panel dolny przedstawia laminarny tor ruchu cząsteczek przykładowego płynu

W układzie krążenia ruch krwi jest laminarny, jednak w pewnych okolicznościach traci stabilność. Turbulencje pojawiają się na zmienionych zastawkach, protezach zastawkowych, w tętniakach, w przetokach tętniczo-żylnych oraz na zwężeniach miażdżycowych. Zjawiska osłuchowe powstają, jeżeli turbulencja wprawia w wibrację struktury stałe, takie jak płatki zastawek lub ściany naczyń.

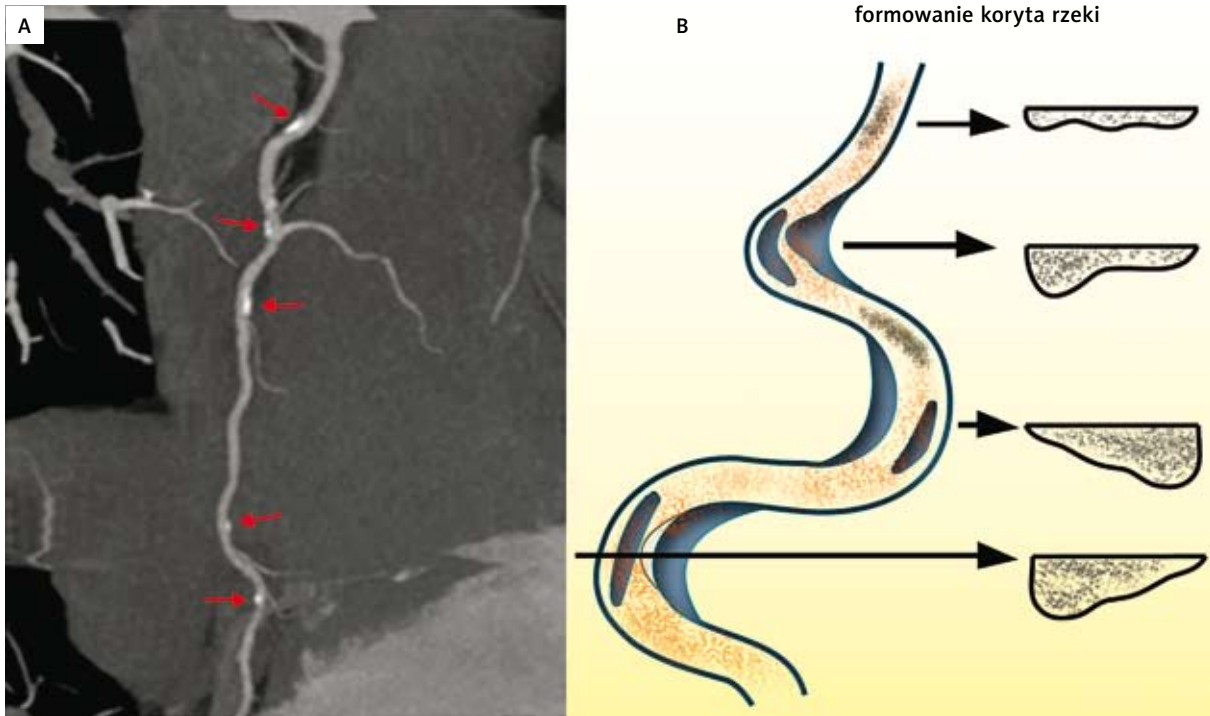
Przy przepływie burzliwym elementy morfotyczne podlegają nie tylko różnym przesunięciom podłużnym, ale także poprzecznym i powrotnym, co oznacza, że krwinki przemieszczają się chaotycznie (cechą przepływu burzliwego jest trójwymiarowość turbulencji). Burzliwość, z uwagi na siły bezwładności i składowe prędkości, w tym również w kierunku do ściany naczynia, powoduje wyrzucanie w stronę śródbłonna elementów morfotycznych i cząsteczek ateryogennych. W warunkach ruchu laminarnego do takich zjawisk dochodzi znacznie trudniej, ponieważ cząstki płynące gromadzą się wokół osi przepływu oraz są odpychane od endotelium (m.in. elektrostatycznie).

Zjawiskiem powiązaniem z miażdżycą nie jest sam w sobie ruch turbulentny, pojawiający się w stanach patologii, lecz osiowo niesymetryczny profil przepływu i formowanie się lokalnych złożonych przepływów wtórnych, które można określić jako odstępstwa od przepływu Poiseuille'a. W aorcie i tętnicach odchodzących od aorty sprzyja im przepływ odbywający się z dużą prędkością w fazie systolicznej, po którym w diastole następuje gwałtowne wyhamowanie ruchu krwi lub nawet pojawia się przepływ wsteczny [1, 2]. Inaczej przepływ odbywa się w tętnicach wieńcowych, gdzie zachodzi głównie w rozkurczu, co nie oznacza, że nie dochodzi w nich lub pomostach aortalno-wieńcowych do formowania się przepływów wtórnych.

W klasycznym podręczniku patologii wydanym w 1961 r. William Boyd pisze: „[...] zaburzenia przepływu, takie jak zwolnienie oraz formowanie się przepływów bocznych, sprzyja osadzeniu się płytek krwi. Lokalizacja blaszek miażdżycowych



**Ryc. 2.** Typowa lokalizacja zmian w tętnicach wieńcowych (obrazowanie za pomocą wielowarstwowej tomografii komputerowej). Po lewej – fragment lewej tętnicy wieńcowej widoczny w przekroju porzecznym. Częściowo uwapniona blaszka miażdżycowa znajduje się w gałęzi przedniej zstępującej na wysokości odejścia gałęzi diagonalnej. Po prawej rekonstrukcja tętnic wieńcowych w wielowarstwowej tomografii komputerowej. Uwapniona zmiana zlokalizowana jest przy ścianie bocznej dalszego odcinka pnia lewej tętnicy wieńcowej, w miejscu podziatu na gałąź przednią zstępującą i okalającą



**Ryc. 3A–B.** A. Prawa tętnica wieńcowa w obrazowaniu za pomocą wielowarstwowej tomografii komputerowej. Przyścienne blaszki miażdżycowe umiejscowione są na krzywiznach wewnętrznych w pobliżu odejścia gałęzi bocznych. Jest to typowa lokalizacja, potwierdzająca znaczenie geometrycznego parametru ryzyka. Różną prędkość przepływu na krzywiznie wewnętrznej i zewnętrznej tętnicy można zaobserwować podczas wykonywania koronarografii. B. Do zobrazowania zjawiska można posłużyć się analogią do formowania się koryta rzeki. Na krzywiznach wewnętrznych, na które oddziałują małe naprężenia ścinające, dochodzi do nanoszenia osadów i powstawania mielizn

dżycowych jest zgodna z miejscami, w których dochodzi do zaburzeń przepływu, którymi są bifurkacje i odejścia naczyń bocznych” [3].

Z punktu widzenia patomechanizmu miażdżycy istotne są odstępstwa od osiowo symetrycznego przepływu Poiseuille’a oraz zwolnienie ruchu krwi w obszarach przepływów zaburzonych. Ich powstawanie determinuje architektura naczyń, prędkość przepływu, częstotliwość pulsacji, charakterystyka reologiczna krwi oraz właściwości sprężyste ścian tętnic (ryc. 2. i 3.) [4–7].

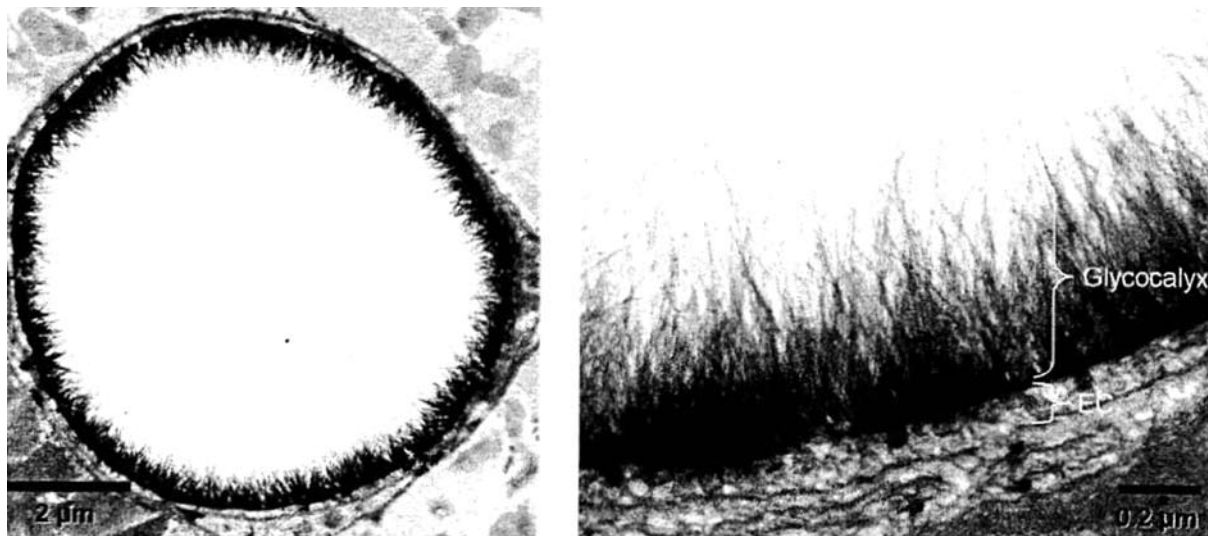
Czas zalegania krwi (ang. *residence time*) w obszarach przepływów wtórnych jest tym dłuższy, im lepkość krwi mierzona przy małych prędkościach ścinania jest większa. Wydłużenie czasu zalegania umożliwia przenikanie komórek i cząsteczek zaangażowanych w proces miażdżycowy do ściany tętnic. Biomechaniczną konsekwencją jest pogrubienie błony wewnętrznej, powstanie nacieczeń tłuszczowych, a w rezultacie formowanie się zmian wyniosłych.

Z punktu widzenia mechaniki płynów efekty bezwładnościowe związane ze złożonymi cyrkulacyjnymi przepływami wtórnymi wydają się być decydujące dla osadzania się cząsteczek aterogennych na śródbłonku naczyniowym. Można posłużyć się tu analogią do działania urządzeń do odpylania gazów. Gdy strumień zmuszany jest do nagłej zmiany kierunku, to cząstka pyłu, która z niego wypada, uderza w powierzchnię ciała stałego, na której się zatrzymuje. W odniesieniu do zaburzonego ruchu krwi ścianką

jest śródbłonek. Wytrącenie z głównego strumienia elementów komórkowych i ich zdeponowanie na śródbłonku sprzyja prozapalnej aktywacji komórek zaangażowanych w proces miażdżycowy [8]. Przerwanie połączeń międzykomórkowych i ścięczenie warstwy glikokaliksu (ryc. 4.) wyścielającego śródbłonek stwarza okoliczność sprzyjającą przenikaniu krwiopochodnych cząsteczek aterogennych do błony wewnętrznej naczynia, co zapoczątkowuje miejscową reakcję zapalno-wytwórczą [9–12].

Proces ten nie jest jednorazowy, lecz wieloletni, a zawirowania w części strugi mogą mieć niestały, okresowy charakter i pozostają m.in. w zależności od częstości akcji serca. Narastanie zmian postępuje wolno, z fazami remisji i zaostrzeń [13–15]. W wyniku mechanizmów naprawczych, którym sprzyja poprawa parametrów hemoreologicznych (np. obniżenie fibrynogenu, w mniejszym stopniu korekcja zaburzeń lipidowych) lub hemodynamicznych (zwolnienie tętna) może dochodzić do poprawy warunków przepływowych, a tym samym do uwapnienia i stabilizacji zmian.

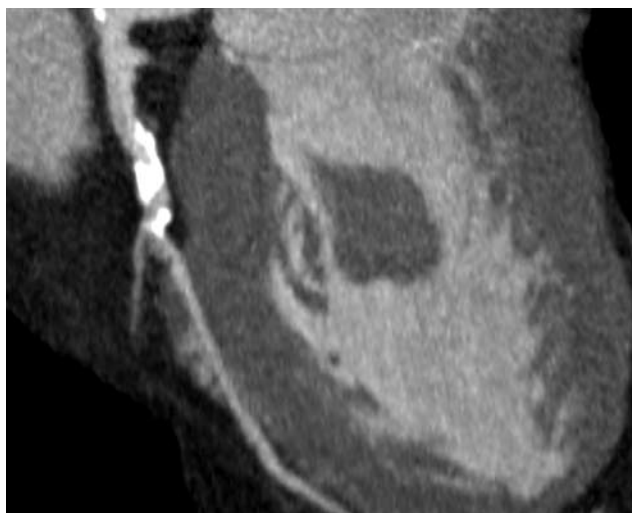
Cheng i wsp. [16] wykazali, że w porównaniu ze zmianami tworzącymi się w sferach przepływów oscylacyjnych (odejścia gałęzi bocznych) blaszki zlokalizowane w miejscach formowania się małych naprężeń ścinających (krzywizny wewnętrzne naczyń) zawierają więcej lipidów, a mniej komórek mięśni gładkich i kolagenu, przez co są bardziej podatne na pęknięcie. Obserwacja ta potwierdza nie tylko związek hemodynamiki z aterogenezą, ale również fakt, że



**Ryc. 4.** Od strony światła naczynia śródbłonek pokrywa warstwa glikokaliksu, którą tworzą proteoglikany, glikoaminoglikany i glikoproteiny. W jego skład wchodzi m.in. kwas hialuronowy oraz siarczan heparanu. Z uwagi na grupy siarczanowe jest on naładowany ujemnie, co w wyniku elektrostatycznego odpychania również obdarzonych ładunkiem ujemnym elementów morfotycznych krwi utrudnia ich kontakt ze ścianą naczynia. Proteoglikany zakotwiczone na błonie plazmatycznej uczestniczą w przenoszeniu naprężeń ścinających do cytoszkieletu komórek, uczestnicząc w ten sposób m.in. w wydzielaniu tlenu azotu. Glikokaliks bierze udział w transporcie przez błonowy. Jego uszkodzenie powodują: stres oksydacyjny, hiperglikemia, cukrzyca, oksydowane cząsteczki lipoprotein o małej gęstości (ang. *low density lipoproteins* – LDL). W punktach ryzyka lokalizacji zmian, takich jak ściany boczne bifurkacji oraz krzywizny wewnętrzne naczyń, warstwa glikokaliksu jest cienka, co sprzyja adhezji leukocytów, monocytów i płytek krwi do ściany naczynia. Uszkodzenie glikokaliksu powoduje dysfunkcję śródbłonek, przez co rozumie się upośledzenie reakcji wazodylatacyjnej tętnic. Glikokaliks spełnia więc ważną ochronną funkcję, a jego uszkodzeniu przypisuje się istotny udział w biomechanice procesu miażdżycowego. Rycina zamieszczona za zgodą redakcji „Pharmacological Report”, pochodzi z pracy van den Berg BM, Nieuwdorp M, Stroes ES, Vink H (Glycocalyx and endothelial (dys)function: from mice to men. *Pharmacol Rep* 2006; 58 Suppl: 75-80)

charakter przepływu determinuje fenotyp zmiany oraz jej podatność na pęknięcie [17].

Nieprzypadkową topografię miażdżycy wyznacza rozkład naprężeń ścinających [4, 5]. Badania autopsyjne ame-



**Ryc. 5.** Gałąź przednia zstępująca w obrazowaniu za pomocą wielowarstwowej tomografii komputerowej. Po oddaniu gałęzi diagonalnej gałąź przednia zstępująca przebiega w tunelu utworzonym przez mostek mięśniowy. Z uwagi na większe wartości naprężeń ścinających odcinek tętnicy przebiegający wewnątrzmięśniowo oszczędzany jest przez proces chorobowy. Powyżej mostka w segmencie 6. uwapniona zmiana miażdżycowa

rykańskich żołnierzy poległych w wojnie koreańskiej wykazały, że jeżeli kąt podziału pnia lewej tętnicy wieńcowej na gałąź przednią zstępującą i okalającą był większy niż 80°, to taka geometria bifurkacji stanowiła czynnik ryzyka obecności blaszek miażdżycowych w miejscu rozwidlenia [18].

Termin „geometryczny parametr ryzyka” oznacza taką geometrię tętnic, która sprzyja powstawaniu przepływów wtórnych. Można do niej zaliczyć: rozwartą kąt bifurkacji, asymetrię średnic tętnic potomnych, duży promień krzywizny czy też lokalne, po podziale naczyniowym, poszerzenie tętnicy (np. opuszki tętnicy szyjnej wewnętrznej [19–25]). W miejscach występowania małych naprężeń ścinających warstwa glikokaliksu jest cienka, a jej grubość ujemnie koreluje z grubością błony wewnętrznej. Ścieńczenie glikokaliksu i zmiana jego składu zależna od naprężeń ścinających sprzyja zwiększeniu przepuszczalności śródbłonek dla krwiopochodnych cząsteczek aterogennych [26].

Przepływy w bifurkacjach cechują się tym, że liczba Reynoldsa jest mniejsza w odgałęzieniach niż w tętnicy przed podziałem. W układzie żylnym sytuacja jest odmienna. Mniejsze naczynia łączą się w większe (ang. *fusion junction*). W dużych tętnicach połączenie takie występuje pomiędzy tętnicami kręgowymi, które tworzą tętnicę podstawną mózgu (ang. *vertebrobasilar junction*), lub może zostać sztucznie wytworzone poprzez wszycie do tętnicy pomostu omijającego. W związku z tym, że przepływ w bifurkacji odbywa się inaczej niż w połączeniu 2 tętnic, to również profil prędkości przepływu i rozkład naprężeń ścinających jest inny.

Złożone przepływy wtórne formują się w miejscu połączenia 2 strumieni krwi prowadzonych przez tętnice kręgowie oraz na ścianach bocznych tętnicy podstawnej. Zwolnienie przepływu w ostrodze naczyniowej utworzonej przez połączenie tętnic kręgowych nazywa się obszarem krwi stojącej (ang. *dead water*) [27]. Wykorzystując numeryczną mechanikę płynów (ang. *computational fluid dynamics* – CFD) oraz badania histometryczne, wykazano, że tak jak w przypadku bifurkacji i tutaj rozkład naprężeń ścinających koreluje z lokalizacją zmian, a na formowanie się złożonych przepływów wtórnych wpływa kąt połączenia, jego kształt, w tym stopień zaokrąglenia, jak i stosunek poprzecznego pola przekroju tętnic kręgowych [28–32].

Innym przykładem geometrycznego parametru ryzyka jest zbyt duża szerokość wszczepionego pomostu w stosunku do zaopatrywanej tętnicy oraz rodzaj zespolenia [33]. Po wszczepieniu stentu przerost błony wewnętrznej występuje w obszarze występowania małych naprężeń ścinających [34–36]. W przypadku mostka mięśniowego miejscem predysponowanym jest odcinek tętnicy znajdujący się proksymalnie do zaciskanego w skurczu naczynia, co tłumaczy się warunkami hemodynamicznymi, w tym atrogennym przepływem wstecznym (ryc. 5.) [37, 38]. Przykładem naczyń wieńcowych, które pozostają odporne na proces miażdżycowy, są gałęzie septalne. Można to przypisać dwóm faktom: po pierwsze, odejście gałęzi septalnej od gałęzi przedniej zstępującej następuje najczęściej pod kątem ostrym, po drugie, zaraz po odejściu ich przebieg jest wewnątrzmięśniowy, co, jak wykazano w przypadku mostka mięśniowego oraz tych odcinków tętnic kręgowych, które są ograniczone otworami poprzecznymi kręgów, stanowi czynnik ochronny (zmniejszenie odkształcalności ściany tętnicy) [39]. Podobny efekt ochronny w stosunku do przerostu neointymy w pomostach wieńcowych daje zastosowanie zewnętrznego stentu naczyniowego [40–42].

Przytoczone przykłady wskazują, że hydrodynamicznym czynnikiem ryzyka są m.in. przepływy wsteczne, jak ma to miejsce w zmienionych miażdżycowo tętnicach natywnych omijanych przez pomost naczyniowy [43]. Ważnym czynnikiem determinującym profil przepływu i formowanie się przepływów wtórnych jest również geometria tętnic.

## Piśmiennictwo

- Sloop GD, Perret RS, Brahney JS, Oalman M. A description of two morphologic patterns of aortic fatty streaks, and a hypothesis of their pathogenesis. *Atherosclerosis* 1998; 141: 153-160.
- Bogren HG, Klipstein RH, Firmin DN, Mohiaddin RH, Underwood SR, Rees RS, Longmore DB. Quantitation of antegrade and retrograde blood flow in the human aorta by magnetic resonance velocity mapping. *Am Heart J* 1989; 117: 1214-1222.
- Boyd W. A textbook of pathology. 7<sup>th</sup> ed. Lea and Febiger, Philadelphia 1961; 512.
- Fox JA, Hugh AE. Localization of atheroma: a theory based on boundary layer separation. *Br Heart J* 1966; 28: 388-399.
- Friedman MH, Deters OJ, Mark FF, Barger CB, Hutchins GM. Arterial geometry affects hemodynamics – a potential risk factor for atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1983; 46: 225-231.
- Motomiya M, Karino T. Flow patterns in the human carotid artery bifurcation. *Stroke* 1984; 15: 50-56.
- Chang LJ, Tarbell JM. A numerical study of flow in curved tubes simulating coronary arteries. *J Biomech* 1988; 21: 927-937.
- Wasilewski J, Poloński L. The role of the CD40/CD40 ligand system in the pathogenesis of atherosclerosis. *Folia Cardiol* 2006; 13: 283-292.
- Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 1977; 86: 675-684.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
- McGill HC Jr. Fatty streaks in the coronary arteries and aorta. *Lab Invest* 1968; 18: 560-564.
- Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010; 74: 213-220.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 95-106.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Tracy RE, Oalman MC, Cornhill JF, Herderick EE, Strong JP. Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis and coronary artery size in young men and women. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1108-1118.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 431-440.
- Cheng CC, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Daemen MJA, Krams R, de Crom R. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation* 2006; 113: 2744-2753.
- Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, Beigel R, Stone BV, Maynard C, Gerrity RG, Daley W, Rogers C, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress. An intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation* 2008; 117: 993-1002.
- Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 1090-1093.
- Tsutsui H, Yamagishi M, Uematsu M, Suyama K, Nakatani S, Yasumura Y, Asanuma T, Miyatake K. Intravascular ultrasound evaluation of plaque distribution at curved coronary segments. *Am J Cardiol* 1998; 81: 977-981.
- van der Giessen AG, Wentzel JJ, Meijboom WB, Mollet NR, van der Steen AF, van de Vosse FN, de Feyter PJ, Gijzen FJ. Plaque and shear stress distribution in human coronary bifurcation: a multislice computed tomography study. *EuroIntervention* 2009; 4: 654-661.
- Friedman MH, Ding Z. Relation between the structural asymmetry of coronary branch vessels and the angle at their origin. *J Biomechan* 1998; 31: 273-278.
- Ding Z, Biggs T, Seed WA, Friedman MH. Influence of the geometry of the left main coronary artery bifurcation on the distribution of sudanophilia in the daughter vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1356-1360.
- Friedman MH, Baker PB, Ding Z, Kuban BD. Relationship between the geometry and quantitative morphology of the left anterior descending coronary artery. *Atherosclerosis* 1996; 125: 183-192.
- Shakeri AB, Tubbs RS, Shoja MM, Nosratinia H, Oakes WJ. Aortic bifurcation angle as an independent risk factor for aortoiliac occlusive disease. *Folia Morphol (Warsz)* 2007; 66: 181-184.
- Smedby O. Geometrical risk factors for atherosclerosis in the femoral artery: a longitudinal angiographic study. *Ann Biomed Eng* 1998; 26: 391-397.
- van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, Spaan JA. Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H2848-H2856.
- Mc Donald DA. Blood flow in arteries. The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1960; 61-65.
- Ravensbergen J, Ravensbergen JW, Krijger JK, Hillen B, Hoogstraten HW. Localizing role of hemodynamics in atherosclerosis in several human vertebrasilar junction geometries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 708-716.
- Ravensbergen J, Krijger JK, Hillen B, Hoogstraten HW. The influence of the confluence angle on the flow in a vertebrasilar junction model. *J Biomech* 1996; 29: 281-299.
- Ravensbergen J, Krijger JK, Hillen B, Hoogstraten HW. Merging flows in an arterial confluence: the vertebrasilar junction. *J Fluid Mech* 1995; 304: 119-141.
- Ravensbergen J, Krijger JK, Verdaasdonk AL, Hillen B, Hoogstraten HW. The influence of the blunting of the apex on the flow in a vertebrasilar junction model. *J Biomech* 1997; 119: 195-205.

32. Kobayashi N, Karino T. Flow patterns and velocity distributions in the human vertebrobasilar arterial system. *J Neurosurg* 2010 Feb 5. [Epub ahead of print].
33. Frauenfelder T, Boutsianis E, Schertler T, Husmann L, Leschka S, Poulikakos D, Marincek B, Alkadhi H. Flow and wall shear stress in end-to-side and site-to-side anastomosis of venous coronary artery bypass grafts. *BioMedical Engineering OnLine* 2007; 6: 35. doi:10.1186/1475-925X-6-35.
34. Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis – a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-1254.
35. Wentzel JJ, Krams R, Schuurbiers JC, Oomen JA, Kloet J, van Der Giessen WJ, Serruys PW, Slager CJ. Relationship between neointimal thickness and shear stress after Wallstent implantation in human coronary arteries. *Circulation* 2001; 103: 1740-1745.
36. Thury A, Wentzel JJ, Vinke RV, Gijssen FJ, Schuurbiers JC, Krams R, de Feyter PJ, Serruys PW, Slager CJ. Images in cardiovascular medicine. Focal in-stent restenosis near step-up: roles of low and oscillating shear stress? *Circulation* 2002; 105: e185-e187.
37. Ge J, Jeremias A, Rupp A, Abels M, Baumgart D, Liu F, Haude M, Gorge G, von Birgelen C, Sack S, Erbel R. New signs characteristic of myocardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and Doppler. *Eur Heart J* 1999; 20: 1707-1716.
38. Atar E, Kornowski R, Fuchs S, Naftali N, Belenky A, Bachar GN. Prevalence of myocardial bridging detected with 64-slice multidetector coronary computed tomography angiography in asymptomatic adults. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2007; 1: 78-83.
39. Tropea BI, Schwarzacher SP, Chang A, Asvar C, Huie P, Sibley RK, Zarins CK. Reduction of aortic wall motion inhibits hypertension-mediated experimental atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2127-2133.
40. Angelini GD, Izzat MB, Bryan AJ, Newby AC. External stenting reduces early medial and neointimal thickening in a pig model of arteriovenous bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 79-84.
41. Mehta D, George SJ, Jeremy JY, Izzat MB, Southgate KM, Bryan AJ, Newby AC, Angelini GD. External stenting reduces long-term medial and neointimal thickening and platelet derived growth factor expression in a pig model of arteriovenous bypass grafting. *Nat Med* 1998; 4: 235-239.
42. Krejca M, Bochenek-Klimczyk K, Szmagała P, Węglarz P, Guzy M, Bolkowski M, Ulczok R, Bis J, Skarysz J, Plewka A, Plewka D, Nowaczyk G, Bochenek Bochenek. Wpływ zastosowania stentu zewnętrznego na progresję zmian w żylnych pomostach aortalno-wieńcowych. *Kardiochir Torakochir Pol* 2006; 3: 361-366.
43. Hughes PE, How TV. Effects of geometry and flow division on flow structures in models of the distal end-to-side anastomosis. *J Biomech* 1996; 29: 855-872.