

Универзитет у Крагујевцу
Факултет инжењерских наука



ТЕХНИЧКО РЕШЕЊЕ М81

НУМЕРИЧКИ МОДЕЛ И СОФТВЕР
ЗА СИМУЛАЦИЈУ ПРОЦЕСА КАНАЛИТИЈАЗЕ
У ВЕСТИБУЛАРНОМ СИСТЕМУ ЧОВЕКА

Аутори: Тијана Ђукић, Ненад Филиповић

Крагујевац, 2019.

ПОДАЦИ О ТЕХНИЧКОМ РЕШЕЊУ

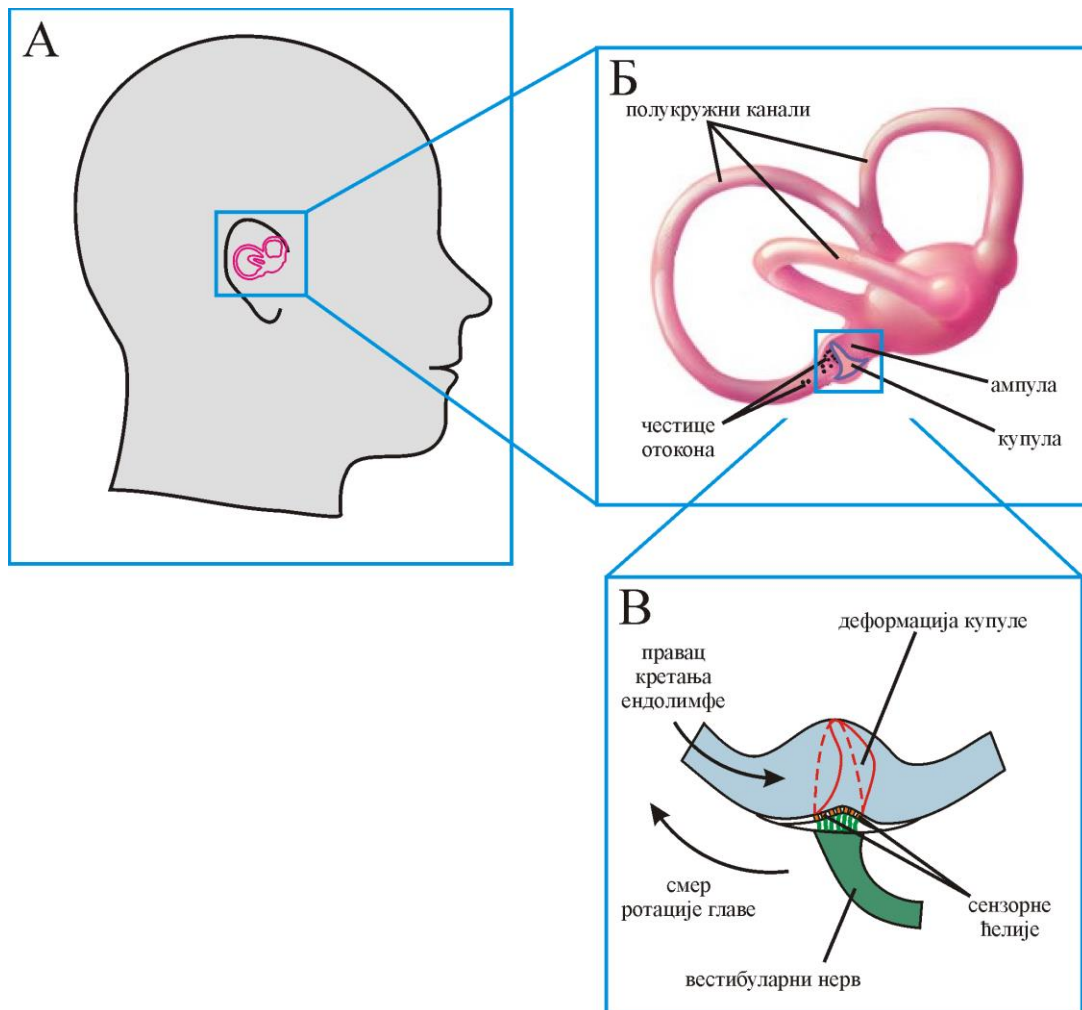
Врста техничког решења	M81 - Ново техничко решење примењено на међународном нивоу
Аутори техничког решења	др Тијана Ђукић, научни сарадник ¹ др Ненад Филиповић, редовни професор ^{1,2} ¹ Истраживачко-развојни центар за Биоинжењеринг, БиоИРЦ, Крагујевац ² Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу
Назив техничког решења	Нумерички модел и софтвер за симулацију процеса каналитијазе у вестибуларном систему човека
Кључне речи	компјутерски софтвер; нумеричка симулација; струјање флуида; солид-флуид интеракција; визуелизација у реалном времену
За кога је рађено техничко решење	Софтвер је развијан у оквиру међународног пројекта FP7 ICT-2013-10 EMBalance.
Ко користи техничко решење	Нумерички модел и софтвер отвореног извора
Година израде техничког решења	2017.
Година када је почело да се примењује техничко решење и од кога	2017., година публикавања у врхунском међународном часопису
Верификација резултата	Резултати су верификовани и публиковани у врхунском међународном часопису "Biomechanics and Modeling in Mechanobiology"
Ко је прихватио техничко решење	Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу
Примена резултата	Област информационих технологија; Нов нумерички модел и софтвер за симулацију у реалном времену

1 ОБЛАСТ НА КОЈУ СЕ ТЕХНИЧКО РЕШЕЊЕ ОДНОСИ

Ово техничко решење се односи на област информационих технологија, а примењује се у медицини. Развијен је нумерички модел који омогућава моделирање процеса унутар система за равнотежу код човека. Нумерички модел је имплементиран у софтвер који је написан у програмском језику C++. Поред тога, коришћен је и OpenGL, да би се обезбедила визуелизација резултата. Посебна пажња посвећена је техникама паралелизације, софтвер је прилагођен за извршавање на рачунару са NVIDIA графичком картицом и на овај начин је постигнуто значајно убрзање извршавања програма и омогућено је да се резултати симулације могу пратити у реалном времену.

2 ТЕХНИЧКИ ПРОБЛЕМ

Систем за одржавање равнотеже се у људском организму налази унутар унутрашњег ува и главна функција овог система је да региструје кретање, промену положаја, правац и брзину кретања. Овај систем се назива и вестибуларни систем и његов главни део је лавиринт (енг. *labyrinth*). Лавиринт се састоји од 3 међусобно ортогонална канала, који се називају коштани полукружни канали (енг. *semicircular canals*, скраћено SCC). Они се називају предњи, задњи и спољашњи канал (енг. *anterior, posterior and lateral SCC*). Ова 3 канала се на крајевима спајају у комору која се назива утрикулус (енг. *utricle*). Полукружни канали су испуњени течношћу која се назива ендолимфа и она има карактеристике врло сличне води. Сваки полукружни канал је на једном крају проширен и ту се налази ампула (енг. *ampulla*). Цео попречни пресек ампуле је прекривен тзв. ампуларно купулом (енг. *cupula*). Купула представља желатинозну масу која се деформише под дејством околне ендолимфе. У оквиру ампуле (дуж купуле) се налазе сензорне ћелије које региструју померања. Наиме, померање (ротација) главе изазива кретање ендолимфе, што даље изазива деформацију купуле у одговарајућем полукружном каналу. Ова деформација се преко сензорних ћелија шаље преко нервног импулса до мозга, где се даље обрађује информација о ротацији главе. Ротација главе се компензује померањем очију, да би се задржао фокус очију на једну тачку. Ово померање очију се може квантитативно исказати брзином померања, која се назива брзина нистагмуса. У литератури је показано да је брзина нистагмуса пропорционална деформацији купуле [1,2]. Вестибуларни систем код човека је илустрован на слици 1.



Слика 1 - Вестибуларни систем код човека; А - Положај полукружних канала у глави; Б - Положај купуле унутар полукружног канала; Ц - Деформација купуле током ротације главе

Један од поремећаја вестибуларног система се назива бенигна пароксизмална позициона вртоглавица (енг. *benign paroxysmal positional vertigo*, скраћено BPPV) и то је један од најчешћих поремећаја овог система, који се дијагностикује код 20-30% пацијената који имају поремећаје система за равнотежу [3]. Ови пацијенти имају симптоме као што су нестабилност, замућен вид и ошамућеност. Постоје два патолошка узрока за овај поремећај - купулолитијаза [4] и каналитијаза [5].

У вестибуларном систему постоји још један важан орган, који се назива отолитни орган (енг. *otolith organ*). Његова функција је да региструје промене линеарног убрзања и гравитације. Овај орган садржи комадиће кристала калцијум карбоната, који се називају отокони или отолити. Отокони се стално растварају у околној ендолимфи, да би се потом створиле нови. Али, код неких људи, ове честице се или не растварају довољно брзо, или их има превише, тако да оне уђу и почну да плутају у неком од полукружних канала.

Управо ове слободно плутајуће ћелије (отокони) су узрок каналитијазе [6]. С обзиром да отокони имају већу тежину од околне ендолимфе, они свој положај мењају док пацијент помера главу и на тај начин утичу на пертурбацију струјања ендолимфе и потом на померање купуле. Наиме, на тај начин до мозга долазе поруке из вестибуларног система, које су неусаглашене са онима које су до мозга дошле од других чула. Тада долази до конфликта добијених информација, тзв. вестибуларне неусклађености и она узрокује вртоглавицу. Канал који је најчешће захваћен овим поремећајем је задњи (постериорни) полукружни канал.

Егзактно праћење кретања отокона у људском организму је очигледно готово немогуће. Због тога није могуће детаљно објаснити појаве до којих долази услед каналитијазе. Самим тим, закључци о овом поремећају до којих је могуће доћи кроз клиничка испитивања и експерименте су прилично ограничени. Нумеричке симулације се могу врло успешно користити за анализу овог феномена. Коришћењем нумеричких симулација, могуће је анализирати утицај различитих параметара и извести закључке о утицају отокона на деформацију купуле. У оквиру овог техничког решења развијен је нумерички модел који укључује моделирање тродимензионалног струјања ендолимфе, слободног кретања отокона, деформације купуле и међусобну интеракцију свих ових ентитета. Струјање ендолимфе је узроковано кретањем (ротацијом) целог домена, али и кретањем плутајућих честица. У оквиру претходно објављеног рада [7] овај нумерички модел је успешно примењен на моделирање кретања отокона у једном полукружном каналу. Овај нумерички модел је имплементиран у софтвер који омогућава визуелизацију целог лавиринта, купула и честица отокона и праћење тока симулације у реалном времену. Такође, развијени модел и софтвер се могу користити да би се детаљно и прецизно анализирало кретање више честица отокона унутар лавиринта, као и утицај кретања ових честица на струјање ендолимфе и деформацију купула.

3 ПОСТОЈЕЋЕ СТАЊЕ У СВЕТУ

Струјање ендолимфе је било предмет истраживања више аутора. Ван Бускирк и други [8] су користили Навије-Стоксове једначине, док су Дамиано и Рабит [9] користили асимптотски облик Навије-Стоксових једначина. Бозели и други [10] су моделирали струјање ендолимфе користећи безмрежну методу, при чему су користили и претпоставку да се ово струјање може моделирати коришћењем приближно стационарних Стоксових једначина (енг. *quasi-steady Stokes equations*). Феномен каналитијазе је експериментално испитиван на животињским моделима [11] [12,13]. Резултати свих ових студија су потврдили да симптоми BPPV поремећаја могу бити узроковани плутајућим честицама отокона унутар полукружног канала. Неколико нумеричких модела који симулирају процес каналитијазе су представљени у литератури. Неки од радова су користили упрошћене геометрије полукружних канала [1,2], док су у другим радовима коришћени клинички подаци за симулације [14] [15] [16]. Раџгуру и други [17] су користили геометрију људског лавиринта и спроводили тродимензионалне симулације, али су они користили систем обичних диференцијалних једначина и претпостављено је да се струјање ендолимфе може сматрати сличним Поасељевог струјању (енг. *Poiseuille flow*).

Ифедиба и други [15] су користили геометрију која је добијена за конкретног пацијента, да би предвидели деформацију купуле током маневрисања главом и они су се фокусирали на анализу ефекта који геометријски параметри лавиринта имају на информације које се даље прослеђују мозгу од вестибуларног система.

Обрист [18] је анализирао један полукружни канал и дефинисао везу између деформације купуле и померања главе. Ова анализа је даље проширена у другом раду, где су Обрист и Хегеман [1] анализирали струјање ендолимфе и кретање честица отокона кроз један полукружни канал, користећи поједностављену геометрију, тако да се разматрали само ужи део канала. Додатна инерцијална сила је укључена у систем једначина које моделирају струјање флуида, да би се симулирао ефекат утрикулуса. У овом раду анализирано је кретање честица отокона унутар канала и симулирана је

промена деформације купуле током времена. Утицај више честица је разматран, али је заправо моделирано само кретање једне честице, док је утицај више честица моделиран тако што су све релевантне величине у симулацији помножене бројем честица.

Сквирес и други [2] су развили дводимензионални модел кретања честица отокона и покушали квантитативно да искажу ефекат плутајућих честица на деформацију купуле и нистагмус.

Бозели у други [14] су моделирали процес каналитијазе коришћењем методе фундаменталних решења у комбинацији са методом спрезања сила. Струјање ендолимфе је моделирано коришћењем приближно стационарних Стоксових једначина. Модел је додатно упрошћен да би се смањила нумеричка комплексност, и то тако што се брзина флуида у близини честица израчунава нумерички, док се брзина флуида у деловима који су удаљени од честица апроксимира са Поасељевоом брзином. Кретање честица отокона и промена деформације купуле су такође симулирани током више поновљених маневара главом да би се анализирао замор вестибуларног система.

4 СУШТИНА ТЕХНИЧКОГ РЕШЕЊА

Развијен је нумерички модел и софтвер који омогућава моделирање процеса унутар вестибуларног лавиринта у реалном времену. У оквиру нумеричког модела, моделирано је тродимензионално струјање флуида (ендолимфе), слободно кретање плутајућих честица (отокона) унутар флуида, деформација мембране (купуле) и интеракција свих ових ентитета применом технике јаког спрезања. Резултати добијени применом овог нумеричког модела су поређени са резултатима из литературе, у циљу верификације самог модела и ови резултати су презентовани у литератури [7]. У оквиру овог техничког решења представљен је овај нумерички модел као и софтвер који представља имплементацију овог модела и који омогућава извршавање симулације и визуелизацију кретања свих ентитета у реалном времену.

У оквиру поменутог рада, коришћена је поједностављена геометрија, док је у овом техничком решењу коришћена и реална геометрија лавиринта добијена за конкретног пацијента. Такође, унапређен је и део нумеричког модела који се односи на моделирање кретања више плутајућих честица истовремено.

Коришћењем ових нумеричких симулација могуће је добити нове информације о патолошком узроку једног од поремећаја вестибуларног система, који се назива каналитијаза. Овај феномен настаје када честице калцијум карбоната плутају унутар полукружних канала и утичу на пертурбацију струјања ендолимфе у вестибуларном лавиринту. Нумерички модел и софтвер који су представљени у овом техничком решењу могу се користити за анализу утицаја различитих фактора на процес каналитијазе и овај софтвер се може користити као помоћни алат у дијагностици и планирању третмана у клиничкој пракси.

5 ДЕТАЉАН ОПИС ТЕХНИЧКОГ РЕШЕЊА

Ово техничко решење се састоји од нумеричког модела и софтвера у оквиру кога је тај модел имплементиран и који омогућава праћење резултата нумеричких симулација у реалном времену. У наставку ће најпре бити објашњени детаљи нумеричког модела, потом ће бити наведене вредности параметара које су коришћене у симулацијама и приказане коришћене геометрије. Такође, биће приказани неки од резултата добијених приликом верификације нумеричког модела, који су презентовани у литератури [7]. На крају, биће приказан развијени софтвер за симулацију процеса унутар вестибуларног система.

5.1 Нумерички модел

Нумерички модел се састоји из 4 целине:

1. Моделирање струјања ендолимфе
2. Моделирање деформације купуле
3. Моделирање кретања честица отокона
4. Моделирање интеракције између елемената овог система

Струјање ендолимфе је моделирано применом посебно адаптиране *lattice-Boltzmann* (скраћено ЛБ) методе, која се назива ЛБ метод са запреминским одржањем масе (енг. *mass-conserved volumetric lattice Boltzmann method*). Купула се посматра као линеарно еластичан материјал и моделира се као скуп опруга. Кретање честица отокона је моделирано применом класичних једначина кретања, с тим што је разматрано неколико сила које делују на честицу током кретања, укључујући гравитациону, инерцијалну, лубрикациону силу, као и силу која је изазвана дејством околног флуида и силу интеракције са другим честицама. Међусобна интеракција поменутих елемената је

моделирана тако што су све потребне величине интерполиране коришћењем вредности у околним тачкама. Детаљи свих наведених нумеричких техника су дати у наставку.

5.1.1 МОДЕЛИРАЊЕ СТРУЈАЊА ФЛУИДА СА ПОКРЕТНИМ ГРАНИЦАМА ДОМЕНА

У оквиру овог техничког решења струјање ендолимфе у полукружним каналима је моделирано коришћењем приступа који су предложили Ју и други [19]. Овај приступ се назива ЛБ метод са запреминским одржањем масе (енг. *mass-conserved volumetric lattice Boltzmann method*, скраћено MCVLB). Коришћењем ове методе могуће је моделирати струјање флуида са покретним границама домена (што је управо случај са ендолимфом и покретним полукружним каналима). Ова метода је изведена из стандардне ЛБ методе [20,21], увођењем предефинисане брзине границе домена, при чему та граница није фиксирана у односу на посматрани домен.

Код стандардне ЛБ методе, честице флуида су фиксирани у оквиру мреже дефинисане у Декартовом координатном систему. Кретање честица флуида је дефинисано у предефинисаним правцима посматраног домена и њихово кретање се моделира анализирањем њихових међусобних судара у чворовима мреже и њиховом даљом пропагацијом. Посебна функција пропагације је дефинисана у идентичном облику за све честице, односно за све чворове у мрежи и ова функција зависи од стања посматране честице и њених најближих суседних честица. У литератури је показано да се овај приступ може користити да би се моделирало струјање флуида на макроскопском нивоу и да се основне једначине ЛБ методе могу трансформисати у једначине које се традиционално користе у динамици флуида (једначину континуитета и Навије-Стоксове једначине) [20,21].

ЛБ метод је до сада успешно примењен за моделирање Њутновог флуида, са уроњеним деформабилним и недеформабилним честицама, које утичу на струјање флуида. Неки од примера су симулација кретања недеформабилних честица ЛДЛ-а (енг. *low-density lipoprotein*) [22] и нанолекова [23] кроз крвоток, као и симулације кретања деформабилних честица канцера (енг. *circulating tumor cells*, скраћено CTCs) кроз микрофлуидни чип [24] и црвених крвних зрнаца (енг. *red blood cells*, скраћено RBCs) кроз репни венски систем

зебрариба [25]. Овај метод је такође примењен и за моделирање струјања ендолимфе кроз полукружни канал вестибуларног система, са уроњеним честицама отокона [7].

Адаптирана MCVLB метода је развијена за потребе симулација код којих се границе домена флуида слободно крећу [19] и ова метода омогућава да се задаје брзина сваке тачке границе домена. Цела метода се може поделити на 3 корака. Први корак се односи на већ поменуте сударе честица, где је уведена корекција у основне једначине ЛБ методе, да би се узели у обзир судари честица флуида са зидовима који се крећу. Други корак се односи на пропагацију честица, где је интеракција честица флуида са зидовима моделирана применом посебног облика граничног услова са одбијањем од зида (енг. *bounce-back boundary condition*). У оквиру трећег корака разматра се одржање укупне масе флуида, током померања зидова у оквиру дефинисане мреже флуида. У конкретном случају који се разматра у оквиру овог техничког решења, зидови полукружних канала нису деформабилни, већ се крећу заједно са ендолимфом у простору, тако да нема релативног кретања зидова у односу на дефинисану мрежу домена флуида. Због тога се поменути трећи корак може занемарити у овом случају.

У оквиру MCVLB методе дефинисана је једна нова величина која се назива запремински удео флуида. Наиме, током симулације у дефинисаном домену, сваки чвор мреже флуида може бити испуњен или потпуно флуидом, или је потпуно прекривен зидом (налази се ван флуида) или је делимично покривен флуидом, а делимично зидом. Због тога се сви чворови морају означити на одговарајући начин, на основу запреминског удела зида (солида), који се дефинише као:

$$P(\mathbf{x}, t) = \frac{\Delta V_s(\mathbf{x}, t)}{\Delta V} \quad (1)$$

где $\Delta V_s(\mathbf{x}, t)$ представља запремину коју зид заузима у оквиру посматраног чвора, а ΔV је укупна запремина која припада том чвору, која се сматра јединичном.

Ако је цео чвор испуњен флуидом, онда је $P = 0$; ако је цео чвор покривен зидом, онда је $P = 1$, док је $0 < P < 1$ ако је чвор делимично покривен флуидом, а делимично зидом.

Запремински удео флуида се стога може дефинисати као:

$$\Delta V_f(\mathbf{x}, t) = [1 - P(\mathbf{x}, t)]\Delta V \quad (2)$$

Функција расподеле се у стандардној ЛБ методи обележава са f_i . У MCVLB методи, функција расподеле је измењена и обележава се са n_i . Веза између ове две величине је дефинисана на следећи начин:

$$f_i(\mathbf{x}, t) = n_i(\mathbf{x}, t) / \Delta V_f(\mathbf{x}, t) \quad (3)$$

Судари између честица се у MCVLB методи моделирају применом следеће једначине:

$$n_i'(\mathbf{x}, t) = n_i(\mathbf{x}, t) - \frac{1}{\tau} (n_i(\mathbf{x}, t) - n_i^{(0)}(\mathbf{x}, t)) + \left(1 - \frac{1}{2\tau}\right) \mathbf{F}_i \quad (4)$$

где горњи индекс ' означава вредности функције расподеле после судара, τ представља време релаксације, \mathbf{F}_i представља спољашњу силу а $n_i^{(0)}$ представља равнотежну функцију расподеле.

Израз за спољашњу силу \mathbf{F}_i је дефинисан у зависности од вектора спољашње силе који делује на флуид \mathbf{g} :

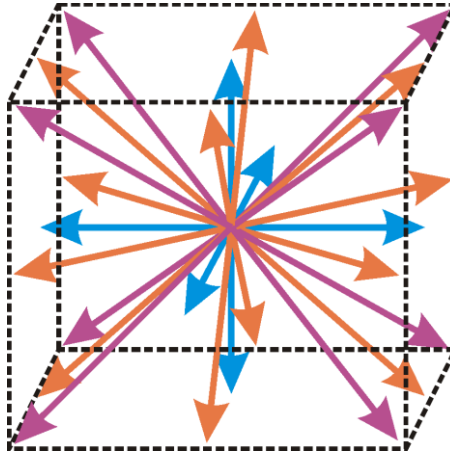
$$\mathbf{F}_i = \omega_i \rho \left[\frac{\xi_i - \mathbf{U}}{c_s^2} + \frac{(\xi_i \cdot \mathbf{U}) \xi_i}{c_s^4} \right] \cdot \mathbf{g}(\mathbf{x}, t) \quad (5)$$

Равнотежна функција расподеле се израчунава применом следеће једначине:

$$n_i^{(0)}(\mathbf{x}, t) = N \omega_i \left[1 + \frac{\xi_i \cdot \mathbf{U}}{c_s^2} + \frac{(\xi_i \cdot \mathbf{U})^2}{2c_s^4} - \frac{\mathbf{U} \cdot \mathbf{U}}{2c_s^2} \right] \quad (6)$$

где је $N(\mathbf{x}, t) = \sum_i n_i(\mathbf{x}, t)$, c_s представља константу која је везана за ЛБ методу и коришћену

мрежу за домен флуида. У овом техничком решењу, ова константа износи $c_s^2 = \frac{1}{3}$. У једначини (5) ξ_i представљају векторе који дефинишу правце кретања честица у оквиру коришћене мрежне структуре (енг. *lattice structure*). У овом техничком решењу је моделирано тродимензионално изотермално струјање нестишљивог флуида и коришћена је мрежна структура која је означена са D3Q27. На слици 2 су приказани предефинисани правци кретања честица у оквиру ове структуре.



Слика 2 - Предефинисани правци кретања честица флуида у оквиру структуре D3Q27

У MCVLB методи, вредност брзине \mathbf{U} у једначини (5) се израчунава другачије у односу на стандардну ЛБ методу. Уместо макроскопске брзине \mathbf{u} која се користи у стандардној методи, брзина у MCVLB методи узима у обзир ефекат кретања зида. Ефекат кретања зида се постиже увођењем корекције брзине, тако да је $\mathbf{U} = \mathbf{u} + \delta\mathbf{u}$, где је корекција $\delta\mathbf{u}$ дефинисана на следећи начин:

$$\delta\mathbf{u} = \tau P(\mathbf{x}, t) \mathbf{u}_B(\mathbf{x}, t) + \frac{\tau \sum_j P(\mathbf{x} + \xi_j, t) n_j(\mathbf{x}, t) \mathbf{u}_b(\mathbf{x} + \xi_j, t)}{N(\mathbf{x}, t)} \quad (7)$$

где је $\mathbf{u}_B(\mathbf{x}, t)$ брзина зида у разматраном чвору у разматраном временском тренутку.

Пропагација честица у домену флуида се моделира применом следеће једначине:

$$n_i''(\mathbf{x}, t) = [1 - P(\mathbf{x}, t)] n_i'(\mathbf{x} - \xi_i \Delta t, t) + P(\mathbf{x} + \xi_{i^*} \Delta t, t) n_{i^*}'(\mathbf{x}, t) \quad (8)$$

где индекс i^* одговара правцу кретања супротном од i -тог правца, односно важи једнакост $\xi_{i^*} = -\xi_i$. Једначином (8) је уједно обезбеђено да постоји одржање масе флуида у целом домену. Треба напоменути да ако се једначина (8) примени на чвор мреже који је у потпуности испуњен флуидом (када је $P = 0$), ова једначина је идентична једначини која се користи за моделирање пропагације у стандардној ЛБ методи.

У MCVLB методи макроскопске величине могу се израчунати на основу компоненти функције расподеле, баш као што је то случај код стандардне ЛБ методе.

Притисак се израчунава применом једначине:

$$p = c_s^2 \frac{\sum_i n_i(\mathbf{x}, t)}{1 - P(\mathbf{x}, t)} \quad (9)$$

Једначина за израчунавање физичке брзине у неком чвору мреже је дата са:

$$\mathbf{u} = \frac{\sum_i \xi_i n_i(\mathbf{x}, t)}{\sum_i n_i(\mathbf{x}, t)} + \frac{\mathbf{g}}{2} \quad (10)$$

5.1.2 МОДЕЛИРАЊЕ ДЕФОРМАЦИЈЕ КУПУЛЕ

У оквиру нумеричког модела уведена је претпоставка да купула има занемарљиву дебљину, да је линеарно еластична и да се може посматрати као скуп тачака које су међусобно повезане опругама. Купула је дискретизована тако што је подељена на дефинисани број троуглова. Сила реакције купуле на деформацију се може одредити за сваки чвор овако креиране мреже и ова сила реакције у сваком чвору представља отпор тог чвора на спољашњу деформацију којом је изложен. Свако померање чвора изазива силу у опрузи која делује на разматрани чвор и чвор са којим је он повезан. Овај приступ су у литератури предложили Дупин други [26]. Овако дефинисана сила се може изразити на следећи начин:

$$\mathbf{F}_{j_1}^s = -\mathbf{F}_{j_2}^s = K^s \frac{L_{12} - {}^0L_{12}}{{}^0L_{12}} \mathbf{l}_{12} \quad (11)$$

где K^s представља параметар отпора деформацији, односно крутост купуле, L_{12} и ${}^0L_{12}$ означавају тренутно растојање између чворова нумерисаних са j_1 и j_2 и почетно растојање између ових чворова, респективно, док \mathbf{l}_{12} означава јединични вектор који спаја чворове нумерисане са j_1 и j_2 . Вредност крутости купуле је дефинисана у складу са вредностима које су коришћене у литератури [1].

5.1.3 МОДЕЛИРАЊЕ КРЕТАЊА ЧЕСТИЦА ОТОКОНА

Честица отоконa се сматра крутим телом, које има масу m_p , густину ρ_p и полупречник a_p . Честица може слободно да се креће кроз ендолимфу под утицајем неколико сила: гравитационе силе \mathbf{F}_g , Стоксове силе \mathbf{F}_s која представља утицај околног флуида, инерцијалних сила \mathbf{F}_c које су узроковане ротацијом целог домена и силе \mathbf{F}_{DEM} која представља интеракцију са другим честицама. Вектор положаја честице \mathbf{x}_p у свакој итерацији израчунава се коришћењем следеће једначине кретања:

$$m_p (\ddot{\mathbf{x}}_p + x_R \ddot{\mathbf{a}}) = \mathbf{F}_s + \mathbf{F}_g + \mathbf{F}_c + \mathbf{F}_{DEM} \quad (12)$$

где x_R представља растојање честице од центра ротације целог домена, а $\ddot{\mathbf{a}}$ је угаоно убрзање целог домена.

Силе у једначини (12) се израчунавају на следећи начин:

$$\mathbf{F}_g = -m_p \left(1 - \frac{\rho}{\rho_p} \right) \mathbf{G} \quad (13)$$

$$\mathbf{F}_s = -6\pi\nu\rho a_p (\dot{\mathbf{x}}_p - \mathbf{u}_p) \quad (14)$$

$$\mathbf{F}_c = m_p (\dot{\mathbf{a}} \times \dot{\mathbf{a}} \times \mathbf{x}_R + 2\dot{\mathbf{a}} \times \dot{\mathbf{x}}_p) \quad (15)$$

где \mathbf{G} представља гравитационо убрзање, $\dot{\mathbf{a}}$ је угаона брзина целог домена, ρ је густина ендолимфе, ν је вискозност ендолимфе а \mathbf{u}_p представља брзину ендолимфе у посматраној тачки домена флуида, односно у тачки у којој се тренутно налази честица \mathbf{x}_p .

Интеракција честице са зидом је моделирана тако што је у једначину кретања (12) укључивана одбојна сила увек када честица дође довољно близу зида, односно када

растојање између честице и зида достигне неку предефинисану вредност χ , која је дефинисана у складу са литературом [2]. Овакав приступ омогућава честици да клизи дуж зида полукружног канала.

У оквиру рада публикованог у литератури [7], да би се представио ефекат више честица, коришћен је исти приступ који су применили Обрист и Хегеман [1], све релевантне величине су помножене бројем честица. Ова претпоставка може бити уведена зато што се може сматрати да су честице довољно мале да могу да се апроксимирају једном честицом. У овом техничком решењу, омогућен је и избор још једне опције, а то је моделирање кретања више независних честица. Интеракција између ових честица је у том случају моделирана применом методе дискретних елемената (енг. *discrete element method*, скраћено DEM) [27], која је у литератури успешно спрегнута са ЛБ методом и примењена на моделирање понашања честица уроњених у флуид [28,29,30].

5.1.4 МОДЕЛИРАЊЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЕЛЕМЕНАТА СИСТЕМА

Интеракција купуле и уроњених честица отокона са околном ендолимфом је моделирано применом *immersed boundary* методе (енг. *immersed boundary method*, скраћено IBM), коју је први у литератури Пескин [31]. У оквиру ове методе, фиксна Декартова мрежа се користи да би се представио домен флуида, уроњени објекти се третирају као одвојени део флуида, а скуп Лагранжевих тачака се користи да би се представила граница између ова два домена. Овај приступ је такозвана техника јаког спрезања за моделирање солид-флуид интеракције зато што се понашање свих разматраних елемената (ендолимфе, купуле и честица отокона) моделира истовремен, кроз итерације, као да је у питању јединствени механички систем.

Купула и честице утичу на струјање околног флуида. Утицај ових елемената се уводи у једначине струјања флуида коришћењем спољашње силе. Са друге стране, флуид се противи овом утицају и изазива деформацију купуле преко силе која деформише границу између ова два домена. У исто време, флуид се противи кретању честица преко Стоксове силе.

Домен флуида и купула су дискретизовани коришћењем различитих мрежа, па због тога све величине које су потребне за моделирање солид-флуид интеракције морају да се

интерполирају на основу вредности у околним тачкама. За сваки чвор мреже која се користи за моделирање купуле, утицај већег броја тачака из фиксне мреже флуида се узима у обзир и обрнуто. На сличан начин, утицај свих околних тачака из мреже флуида се узима у обзир код одређивања утицаја флуида на честицу.

Интерполација се спроводи коришћењем Диракове (енг. *Dirac*) делта функције, која се дефинише на следећи начин:

$$\delta(\mathbf{x} - \mathbf{X}_B(t)) = D_{ijk}(\mathbf{x}_{ijk} - \mathbf{X}_B^l) = \delta(x_{ijk} - X_B^l) \delta(y_{ijk} - Y_B^l) \delta(z_{ijk} - Z_B^l) \quad (16)$$

где је G број чворова у мрежи која се користи за моделирање, координате l -тог чвора ове мреже су означене са $\mathbf{X}_B^l(t)$, $l=1,2,\dots,G$ а индекси i , j и k означавају позицију тренутно разматраног чвора у мрежи флуида.

Вредност функције $\delta(r)$ је дефинисана у литератури [31]:

$$\delta(r) = \begin{cases} \frac{1}{4h} \left(1 + \cos\left(\frac{\pi r}{2}\right) \right), & |r| \leq 2 \\ 0, & |r| > 2 \end{cases} \quad (17)$$

где h означава растојање између две тачке мреже флуида (у овом случају, пошто се користи ЛБ метода, узето је да је $h=1$).

Ако се примени ова метода интерполације, спољашња сила, која се уводи у систем једначина за флуид може се израчунати применом следеће једначине:

$$\mathbf{g}(\mathbf{x}_{ijk}, t) = \sum_{l=1}^G \mathbf{F}_l(t) D_{ijk}(\mathbf{x}_{ijk} - \mathbf{X}_B^l(t)) \quad (18)$$

где је $\mathbf{F}(t)$ сила којом се купула супротставља дејству флуида. Ова сила се израчунава применом приступа који је објашњен у Одељку 5.1.2. Једначина (18) се користи и за моделирање ефекта плутајуће честице, али у овом случају сила која се интерполира је Стоксова сила, дефинисана у једначини (14).

Околни флуид изазива деформацију купуле, односно прецизније речено, изазива кретање чворова који чине купулу. Брзина ових чворова се може израчунати интерполацијом вредности брзине у околним чворовима мреже флуида, коришћењем следеће једначине:

$$\mathbf{u}_B^l(\mathbf{X}_B^l, t) = \sum_{i,j,k} \mathbf{u}(\mathbf{x}_{ijk}, t) D_{ijk}(\mathbf{x}_{ijk} - \mathbf{X}_B^l) \quad (19)$$

Потом се Ојлерова метода (енг. *Euler Forward method*) примењује на једначину (19) да би се одредиле нове координате чворова:

$$\mathbf{X}_B^{l+\Delta t} = \mathbf{X}_B^l + \mathbf{u}_B^l \Delta t \quad (20)$$

Ово померање чворова купуле изазива деформацију купуле, а ова деформација даље изазива силу реакције која се противи овој деформацији. Израчунавање ове силе је објашњено у Одељку 5.1.2. Ова сила се затим поново уводи у систем једначина којима се моделира струјање флуида, коришћењем спољашње силе која је већ поменута у Одељку 5.1.1. На сличан начин, плутајућа честица утиче на струјање флуида и узрокује промену упољу брзине. Ова промена се потом одражава на кретање честице, преко Стоксове силе, која се израчунава у следећој итерацији. Затим се ова сила поново уводи у систем једначина којима се моделира струјање флуида, да би се моделирао ефекат уроњене честице.

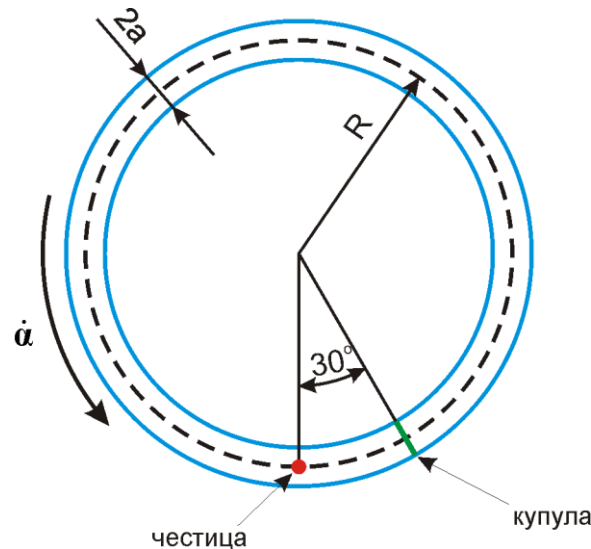
Описани процес се понавља у итерацијама, што омогућава да се понашање свих елемената система моделира истовремено.

5.2 Резултати нумеричких симулација

5.2.1 ПРИПРЕМА ПОДАТАКА ЗА НУМЕРИЧКЕ СИМУЛАЦИЈЕ

Две различите геометрије су припремљене за нумеричке симулације. Прва геометрија је заправо само један полукружни канал, при чему је геометрија упрошћена тако да се сматра да цео канал има константни кружни попречни пресек и да је кружног облика, као што је приказано на слици 3. Купула је у овом случају представљена као круг. Утицај више честица је моделиран применом технике која је коришћена у литератури, тако што су све величине помножене бројем честица. У почетном тренутку симулације, купула и честица се налазе у положају који је такође приказан на слици 3. Сматра се да је честица

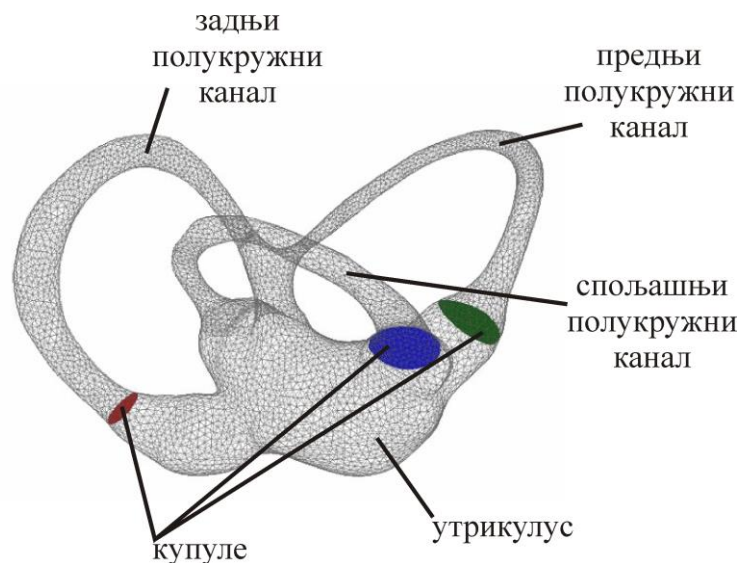
у облику сфере и вредност полупречника сфере може бити вариран, да би се анализирао утицај величине честице отокона на деформацију купуле. У симулацијама су коришћени пречници од $5\mu m$ до $25\mu m$.



Слика 3 - Геометрија поједностављеног полукружног канала

Друга геометрија целог лавиринта са сва 3 полукружна канала и све 3 купуле је добијен за конкретног пацијента. Ова геометрија је добијена на основу слика добијених са ЦТ (енг. *computed tomography*, скраћено CT) скенера (SOMATOM Definition; Siemens Medical, München, Germany). На слици 4 је приказана ова геометрија, при чему су купуле за сваки полукружни канал обојене другом бојом - зелена купула припада предњем, црвена купула припада задњем, а плава купула припада спољашњем полукружном каналу.

Овако припремљене геометрије је потребно додатно прилагодити симулацијама струјања флуида применом ЛБ методе. Наиме, потребно је извршити вокселизацију геометрије. Вокселизација је спроведена коришћењем процедуре која је објашњена у литератури [32] и јавно доступни софтвер отвореног кода (енг. *open-source software*) Bivox, који је развио Патрик Мин [33] је укључен у развијени софтвер за симулацију струјања ендолимфе кроз полукружне канале. Поред тога, вокселизовани модел је додатно анализиран да би се одредио запремински удео флуида у свим чворовима креиране мреже флуида (вредност величине дефинисане у једначини (1)).



Слика 4 - Геометрија лавиринта конкретног пацијента, са обележеним купулама које припадају сваком полукружном каналу

Материјални и геометријски параметри потребни за поједностављени геометријски модел и за нумерички модел су преузети из литературе [1,2,8] и наведени су у табели 1.

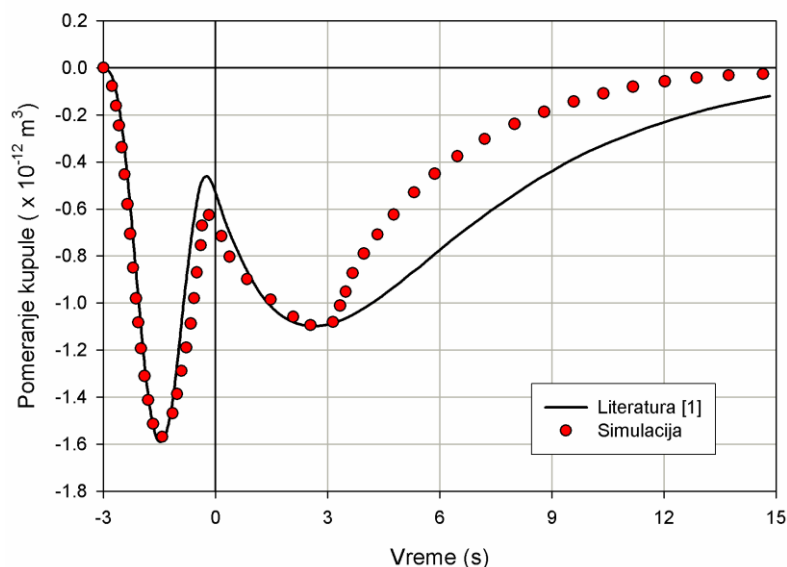
Табела 1 - Параметри геометријског и нумеричког модела

Параметар	Вредност
Полупречник канала, R	$3.2 \cdot 10^{-3} m$
Полупречник пресека канала, a	$1.6 \cdot 10^{-4} m$
Густина ендолимфе, ρ	$10^3 kg \cdot m^{-3}$
Вискозност ендолимфе, ν	$10^{-6} m^2 \cdot s^{-1}$
Густина честице, ρ_p	$2.7 \cdot 10^3 kg \cdot m^{-3}$
Гранична удаљеност, χ	$1 \mu m$

5.2.2 ПОРЕЂЕЊЕ РЕЗУЛТАТА СА РЕЗУЛТАТИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Развијени нумерички модел је верификован поређењем добијених резултата нумеричких симулација са резултатима из литературе [1] и добро поклапање резултата је показало да се овај нумерички модел може користити за симулације процеса унутар полукружног канала [7].

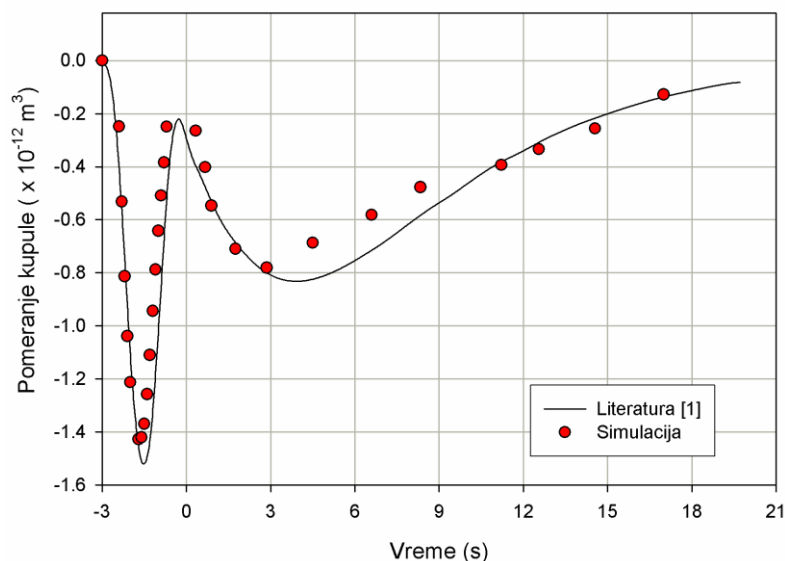
За потребе поређења најпре је симулиран такозвани Дикс-Холпајков маневар (енг. Dix-Hallpike maneuver) [34]. Овај поступак се користи у клиничкој пракси за дијагностиковање и анализу BPPV и других вестибуларних поремећаја. На почетку маневра, сматра се да је положај главе пацијента у односу на вертикалну осу 0 степени, потом се у току неколико секунди пацијент постави у лежећи положај, тако да положај главе у односу на вертикалну осу буде под углом од 120 степени. Код пацијената који немају симптоме BPPV поремећаја, односно каналитијазу, нема честица отокона у каналу и јавља се само померање купуле током самог померања главе и не постоји никакав додатни нистагмус након саме промене положаја. Код пацијената који имају каналитијазу, честице отокона се услед гравитационе силе, крећу унутар канали и након завршеног померања главе и након пар секунди се јавља додатни нистагмус који изазива вртоглавицу.



Слика 5 - Промена померања купуле током времена, када се разматра утицај честице полупречника $20 \mu\text{m}$ у поједностављеном полукружном каналу и поређење са резултатима из литературе

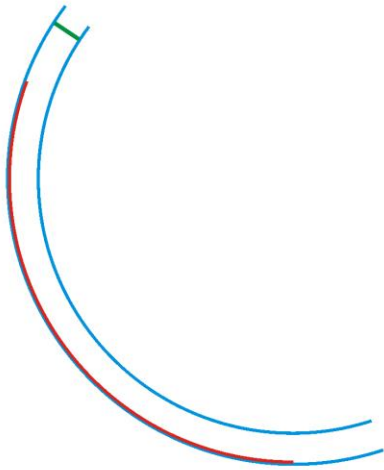
На слици 5 приказани су резултати поређења за случај када је разматрано кретање 1 честице, али је моделиран утицај 5 честица претходно објашњеним приступом множења величина. Разматрано је кретање честица у задњем полукружном каналу. Полупречник честице је постављен на $20\mu m$ и симулација је рађена коришћењем поједностављене геометрије која је приказана на слици 3.

Као што се може видети са слике 5, померање главе траје 3 секунде и завршено је у временском тренутку који је означен са 0 на дијаграму. Током померања главе, резултати симулације се поклапају са резултатима из литературе, јер је ту пресудан утицај струјања ендолимфе на померање купуле. Након померања главе, примарни утицај на померање купуле имају честице отоконa. Овде постоји мала разлика у симулираном померању у односу на оно из литературе. Ова разлика је последица разлика у математичком моделу. Наиме, у литератури је разматрано кретање честица само у једном правцу, коришћени су такозвани једнодимензиони или дводимензионални модел кретања. У нумеричком моделу који се користи у овом техничком решењу, разматра се тродимензионално кретање честице. Такође, постоје и разлике у коришћеној геометрији, које могу да проузрокују ово мало неслагање у резултатима. На слици 6 приказано је поређење резултата, када је коришћена комплексна геометрија конкретног пацијента (са слике 4) и када је моделирано кретање више независних честица. У овом случају, поклапање резултата је значајно боље. На слици 7 приказане су путање честица у оба случаја.

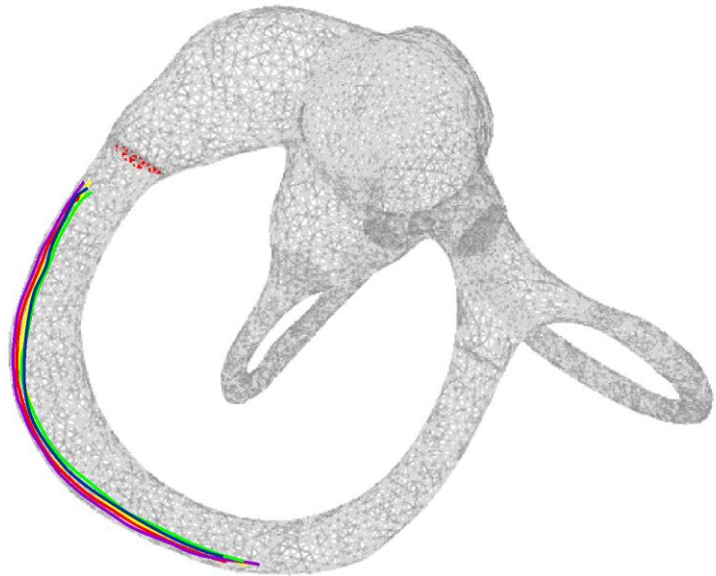


Слика 6 - Промена померања купуле током времена, када се разматра утицај честице полупречника $20\mu m$ у лавиринту конкретног пацијента и поређење са резултатима из литературе

А

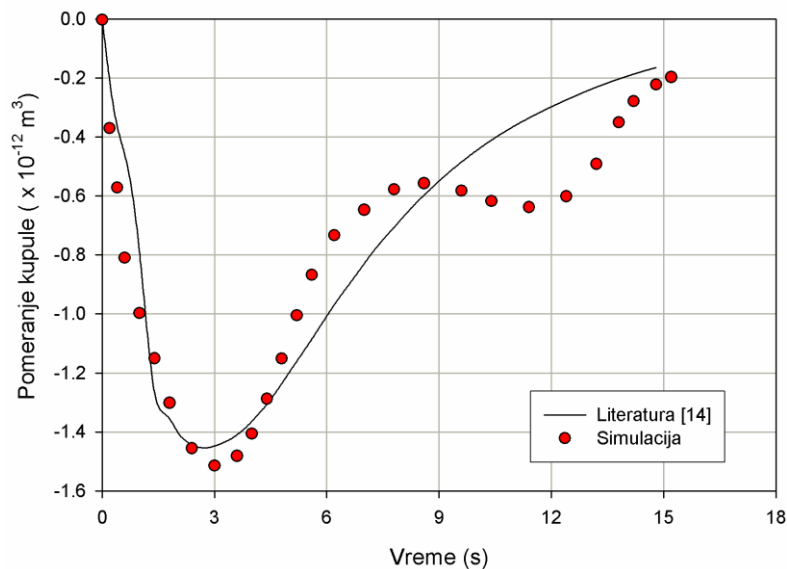


Б

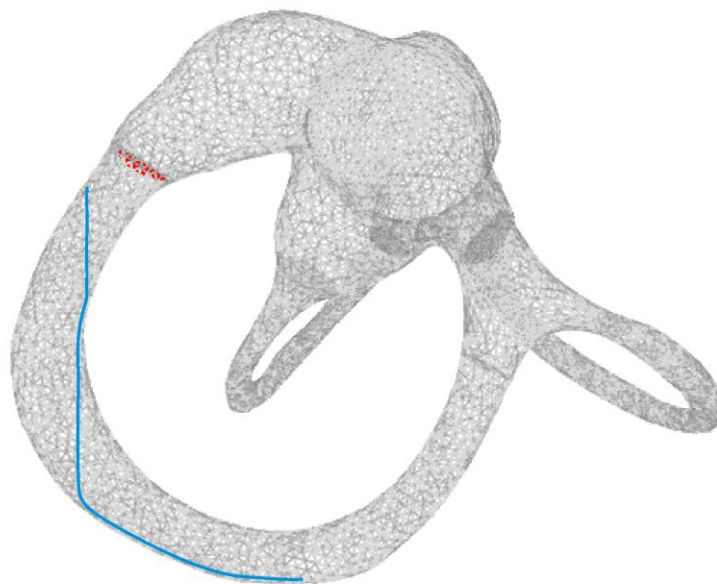


Слика 7 - Путање честица након померања главе код Дикс-Холпајк маневра; А - у поједностављеној геометрији; Б - у геометрији целог лавиринта конкретног пацијента

Такође, поређени су и резултати за померање мембране, када се разматра утицај честице отокона која слободно пада низ задњи полукружни канал. Честица је постављена непосредно испод купуле и има полупречник $36.8\mu m$. Коришћена је геометрија лавиринта конкретног пацијента, а резултати су поређени са резултатима из литературе [14]. Као што се може видети на дијаграму на слици 8, добија се доста добро поклапање резултата. На слици 9 приказана је путања честице током кретања кроз лавиринт. Након максималне вредности померања, честица се удаљила од купуле и њен утицај је логично мањи. Међутим, у литератури је коришћена упрошћена геометрија код које је честица падала право кроз канал. У нумеричкој симулацији применом модела представљеног у овом техничком решењу коришћена је реална геометрија, тако да честица делом клизи низ унутрашњи зид канала, а потом се одвоји од њега и наставља да пада вертикално. Услед ове интеракције са унутрашњим зидом, вредност померања је најпре мало мања од оне у литератури, а потом и већа кад се честица поново одвоји од зида.



Слика 8 - Промена померања купуле током времена, када се разматра утицај честице полупречника $36.8\mu\text{m}$ која слободно пада у лавиринту конкретног пацијента и поређење са резултатима из литературе

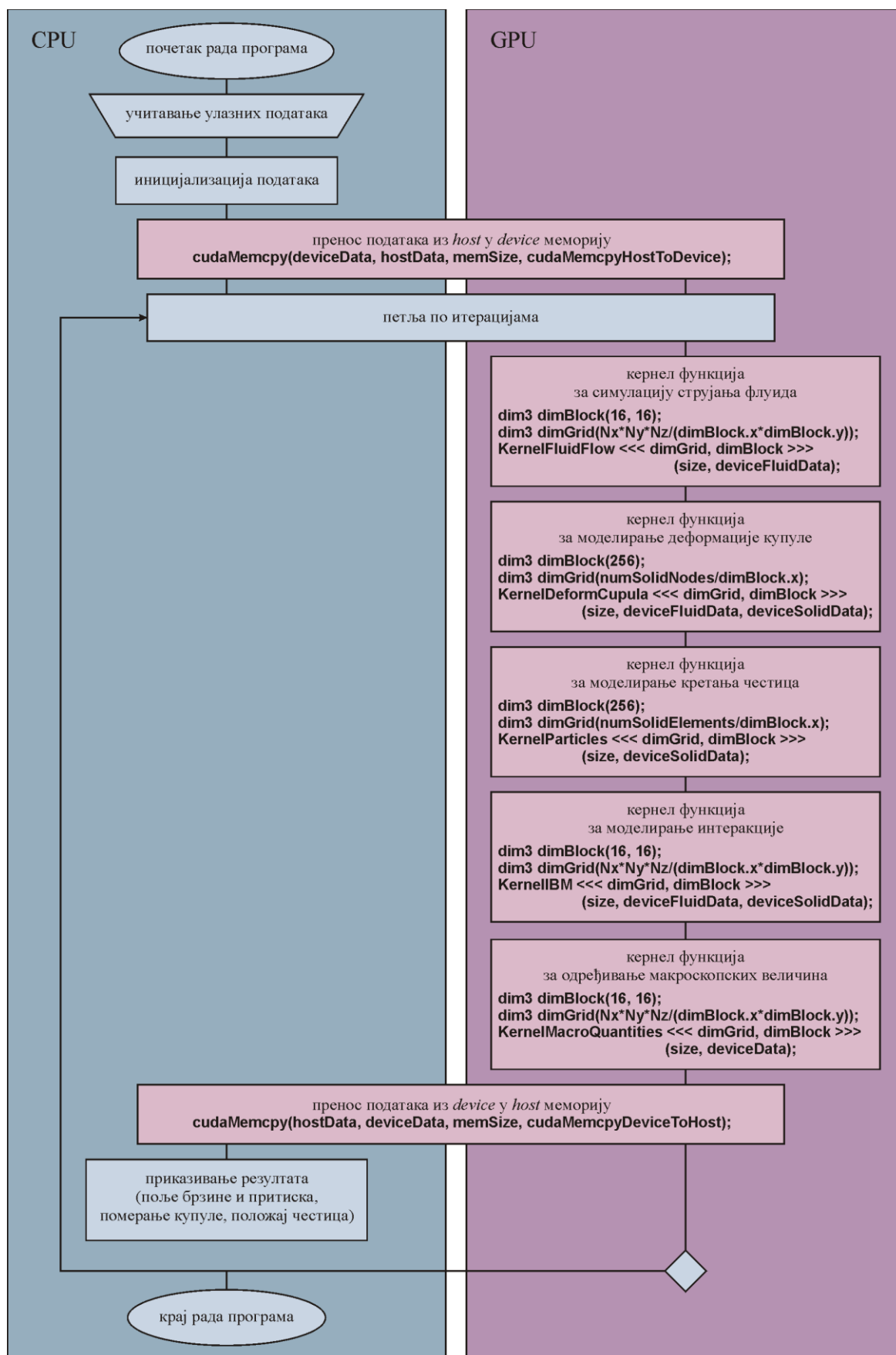


Слика 9 - Путања честице током кретања у току слободног пада у задњем полукружном каналу лавиринта

5.3 Софтвер на бази развијеног нумеричког модела

Развијена нумеричка метода је имплементирана у софтвер који је написан у програмском језику C++. Поред тога, коришћен је и OpenGL за визуелизацију резултата у реалном времену. Посебна пажња посвећена је техникама паралелизације и на овај начин је постигнуто значајно убрзање извршавања програма и омогућено је да се симулације извршавају у реалном времену.

Софтвер је прилагођен за извршавање на компјутеру са NVIDIA графичком картицом. Наиме, GPU (енг. *Graphics Processing Unit*) уређаји су савремена верзија графичких картица, имају велики број процесора и могу паралелно да обрађују податке. То практично значи да се савремене графичке картице могу користити за извршавање апликација које су прилагођене за извршавање на GPU уређајима. GPU уређаји су посебно намењени решавању проблема који се другачије могу описати као извршавање великог броја аритметичких операција над неким (такође великим) скупом података. Укратко, када треба исти низ операција извршити на великом броју елемената, паралелно, са малим бројем меморијских операција и великим бројем аритметичких операција - пожељно је користити GPU уређаје. На стандардном рачунару, овакав програм би се извршавао секвенцијално, док се на GPU уређају подаци преносе у меморију GPU уређаја и деле се на хиљаде нити (енг. *threads*) које се паралелно процесирају. У оквиру овог техничког решења, основни принципи GPU програмирања су примењени приликом развијања програма за симулацију процеса у вестибуларном систему. Приликом писања програмског кода коришћена је CUDA (енг. *Compute Unified Device Architecture*) архитектура коју је развила NVIDIA. CUDA архитектура проширује програмски језик C, са скупом нових резервисаних речи помоћу којих се GPU уређају задају команде. Да би се део програма извршавао на GPU уређају, потребно је испрограмирати специјалне функције, које се називају кернели (енг. *kernels*). Свака оваква функција се позива из главног дела програма од стране CPU-а и подпрограм написан у оквиру тела кернел функције извршава се паралелно на мрежи нити (енг. *grid of threads*).



Слика 10 - Алгоритам извршавања развијеног софтвера

На слици 10 приказан је алгоритам извршавања паралелизованог софтвера за симулацију процеса унутар вестибуларног система.

Током имплементације, уместо да се користи стандардна репрезентација домена флуида где се цео домен посматра као један квадар, у овом софтверу коришћен је приступ са проређеном репрезентацијом, који је предложен у литератури [35]. Овај приступ се користи да би се смањио број чворова флуида и да се заправо не користе они чворови који нису потребни за симулацију. Укупан број чворова у оваквом моделу је са 2 милиона чворова смањен на око 400.000.

Развијени софтвер омогућава два начина ротирања лавиринта. Први начин је слободна ротација целог домена, која се активира избором одговарајуће опције, а затим померањем миша, док је леви тастер миша притиснут. Други начин јесте предефинисана ротација, у складу са маневрима главе који се користе у клиничкој пракси, као што је Дикс-Холпајков маневар који је поменут у поглављу 5.2.2.

Када се покрене развијени софтвер, отвара се главни прозор. Са десне стране је приказ модела, док је са леве стране постављен панел који омогућава кориснику да манипулише приказом и да врши избор жељене опције. На слици 11 приказан је изглед прозора софтвера током првог начина рада - слободне ротације целог домена.

У панелу са леве стране, опције су груписане у неколико целина:

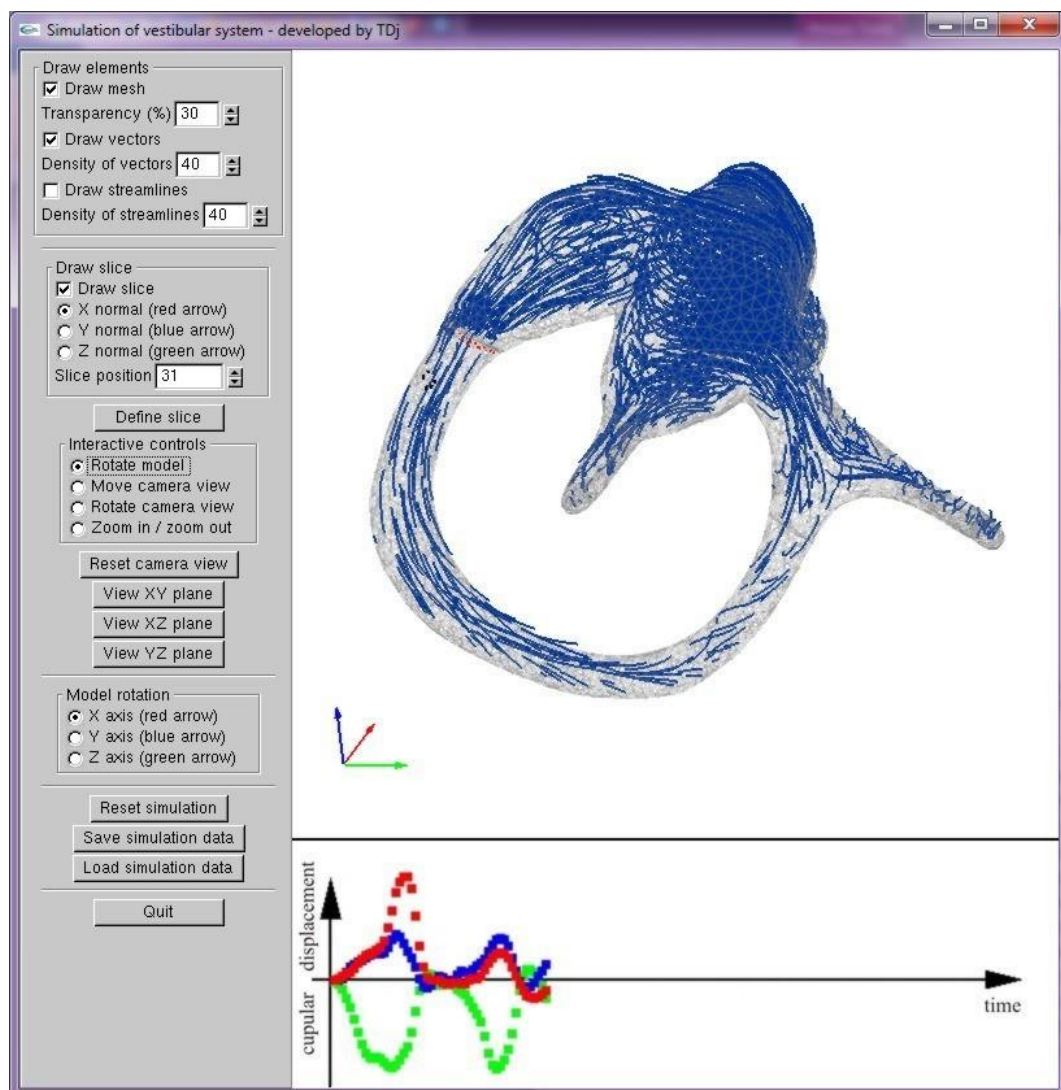
1. Цртање елемената модела (*Draw elements*)
2. Дефинисање пресека модела (*Draw slice*)
3. Манипулација моделом (*Interactive controls*)
4. Тастери за избор предефинисаних начина приказа
5. Дефинисање начина ротације модела
6. Тастери за учитавање и чување тренутних резултата
7. Тастер за прекид рада софтвера

У првој целини, кориснику је омогућено да укључи или искључи приказ мреже лавиринта, приказ вектора брзине ендолимфе и приказ струјних линија добијених на основу поља брзине ендолимфе. Омогућено је и дефинисање прозирности мреже лавиринта, као и промена густине вектора брзине и струјних линија. Наравно, приказ одабраних елемената се врши у реалном времену, на основу тренутног стања нумеричке симулације.

У другој целини, корисник може да дефинише детаље везане за пресек модела - нормално на коју осу треба извршити пресек, као и на којој позицији по одабраној оси

пресек треба да се налази. На овај начин, приказује се дистрибуција брзине ендолимфе у том пресеку лавиринта

Трећу целину чине опције везане за манипулацију приказом. Овде корисник може да одабере да ли жели да ротира, зумира или помери приказ целог модела. Такође, у овој целини се налази и избор опције која омогућава слободну ротацију модела - „*Rotate model*“. Управо ова опција је изабрана и потом је корисник задавао неку ротацију целог домена, да би се добио изглед прозора који је приказан на слици 11.



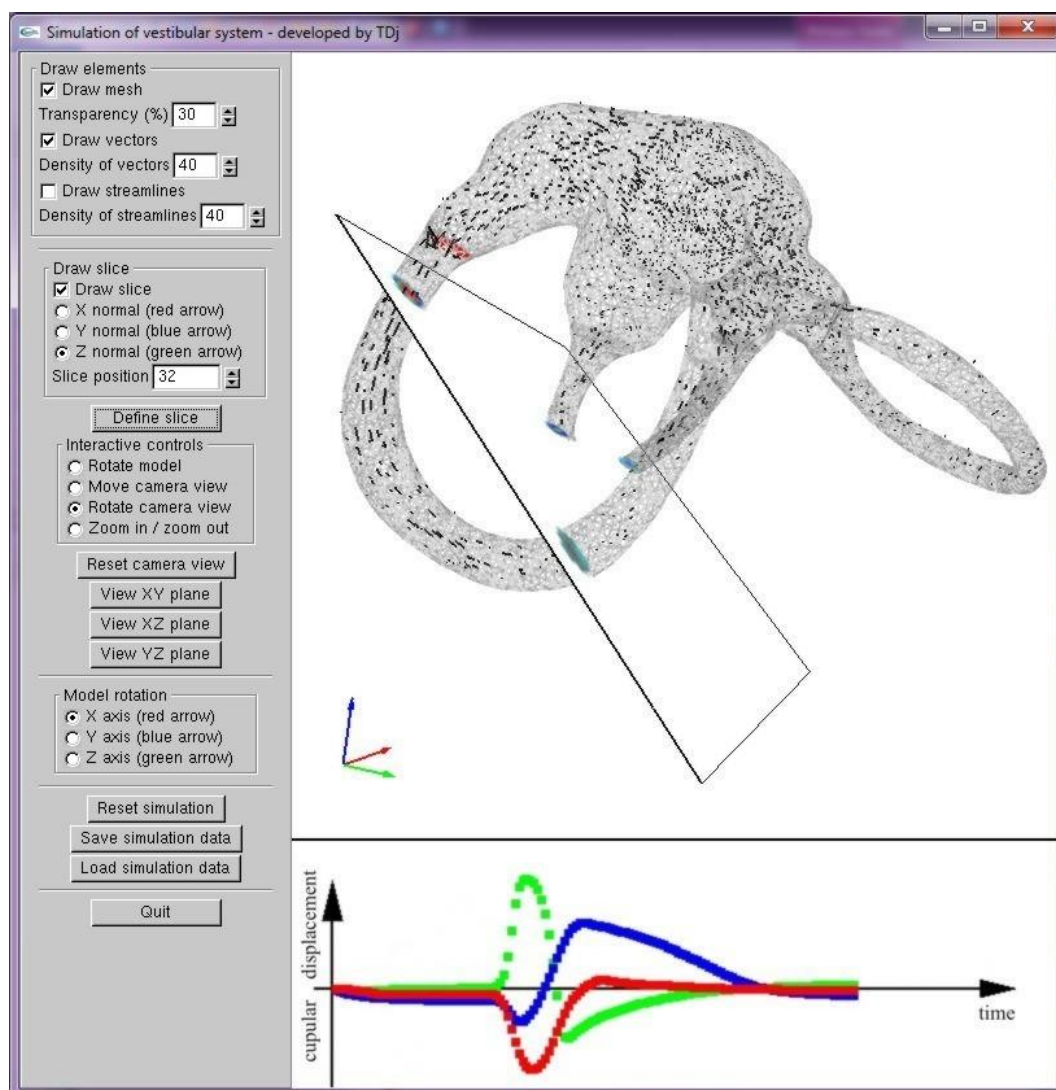
Слика 11 - Приказ софтвера током симулације слободне ротације целог домена, са укљученом визуелизацијом струјних линија брзина

Тастери у оквиру четврте целине омогућавају избор неког од предефинисаних начина приказа - ресетовање приказа на почетни положај, приказ у некој од 3 координатне равни (x-y, x-z или y-z).

Уколико је одабрана опција слободне ротације модела, онда се у оквиру пете целине „*Model rotation*“ може изабрати око које осе треба ротирати модел.

У оквиру софтвера је омогућено и чување тренутних резултата или учитавање неких претходно сачуваних, ради даљег анализирања.

На крају панела налази се тастер за прекид рада софтвера.



Слика 12 - Приказ софтвера током симулације са предефинисаном ротацијом која представља Дикс-Холпајков маневар, са укљученом визуелизацијом вектора брзине и укљученим пресеком домена са приказаном дистрибуцијом брзине

У доњем десном углу прозора, налази се део који је намењен цртању дијаграма промене деформације купула током трајања нумеричке симулације. При томе је свака купула обојена другом бојом, да би се лакше разликовало која се купула односи на који канал. Као што је већ поменуто у објашњењу слике 4, зелена купула припада предњем, црвена

купула припада задњем, а плава купула припада спољашњем полукружном каналу. На слици 11 је приказано како се деформације купула мењају када је укључена слободна ротације модела. Такође, на слици 11 је укључен и приказ струјних линија брзине.

На слици 12 приказан је изглед прозора софтвера када је цео лавиринт ротиран у складу са Дикс-Холпајковим маневром [34]. На слици 12 је укључен приказ вектора брзине, као и пресек лавиринта у правцу z осе.

6 ЗАКЉУЧАК

Процеси унутар вестибуларног система се тешко могу експериментално анализирати. Нумеричке симулације се могу користити као врло моћан и користан алат за анализу и објашњење појава унутар лавиринта унутрашњег ува. Бенигна пароксизмална позициона вртоглавица је поремећај вестибуларног система који је проузрокован плутајућим честицама калцијум карбоната унутар полукружног канала лавиринта. Тачан број, облик и величину ових честица није могуће одредити, могуће је само пратити реакцију вестибуларног система пацијента на померање главе. Коришћењем нумеричког модела и софтвера који је приказан у овом техничком решењу, могуће је анализирати утицај различитог броја честица, као и њених димензија, на деформацију купуле, а самим тим и на одзив вестибуларног система. На тај начин могуће је одредити стање унутар лавиринта које је проузроковало клиничке симптоме које пацијент има. Такође, може се предвидети реакција пацијента на неке маневре пре самог третмана.

Софтвер и нумерички модел у оквиру овог техничког решења омогућавају креирање персонализованог модела, који омогућава бољи третман пацијената са поменутим поремећајем, јер се симптоми могу много боље објаснити и анализирати, а затим се и начин лечења може испланирати у складу са специфичним симптомима. Због свега наведеног, развијени софтвер се може користити као помоћни алат у дијагностици и планирању третмана у клиничкој пракси.

7 ЛИТЕРАТУРА

- [1] D. Obrist and S. Hegemann, "Fluid-particle dynamics in canalithiasis," *J. R. Soc. Interface*, vol. 5, pp. 1215-1229, 2008.
- [2] T. M. Squires, M. S. Weidmann, T. C. Hain, and H. A. Stone, "A mathematical model for top-shelf vertigo: the role of sedimenting otoconia in BPPV," *J. Biomech.*, vol. 37, pp. 1137-1146, 2004.
- [3] R. W. Baloh, P. D. Sloane, and V. Honrubia, "Quantitative vestibular function testing in elderly patients with dizziness," *Ear Nose Throat J.*, vol. 68, pp. 935-939, 1989.
- [4] H. F. Schuknecht, "Positional vertigo: clinical and experimental observations," *Trans Am Acad Ophthalmol Otol*, vol. 66, pp. 319-331, 1962.
- [5] S. F. Hall, R. R. Ruby, and J. A. McClure, "The mechanics of benign paroxysmal vertigo," *J Otolaryngol*, vol. 8, pp. 151-158, 1979.
- [6] L. S. Parnes and J. A. McClure, "Free-floating endolymph particles: a new operative finding during posterior semicircular canal occlusion," *Laryngoscope*, vol. 102, pp. 988-992, 1992.
- [7] T. Djukic and N. Filipovic, "Numerical modeling of the cupular displacement and motion of otoconia particles in a semicircular canal," *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, vol. 16, no. 5, pp. 1669-1680, 2017.
- [8] W. Van Buskirk, R. Watts, and Y. Liu, "The fluid mechanics of the semicircular canals," *J. Fluid Mech.*, vol. 78, pp. 87-98, 1976.
- [9] E. Damiano and R. Rabbitt, "A singular perturbation model of fluid dynamics in the vestibular semicircular canal and ampulla," *J. Fluid Mech.*, vol. 307, pp. 333-372, 1996.
- [10] F. Boselli, D. Obrist, and L. Kleiser, "Vortical flow in the utricle and the ampulla: a computational study on the fluid dynamics of the vestibular system," *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, vol. 12, no. 2, pp. 335-348, 2013.
- [11] S. M. Rajguru and R. D. Rabbitt, "Afferent responses during experimentally induced semicircular canalithiasis," *J. Neurophysiol.*, vol. 97, pp. 2355-2363, 2007.
- [12] T. Inagaki et al., "Model experiments of BPPV using isolated utricle and posterior semicircular canal," *Auris Nasus Larynx.*, vol. 33, pp. 129-134, 2006.

- [13] M. Suzuki, A. Kadir, N. Hayashi, and M. Takamoto, "Functional model of benign paroxysmal positional vertigo using an isolated frog semicircular canal," *J Vestib Res.*, vol. 6, pp. 121-125, 1996.
- [14] F. Boselli, L. Kleiser, C.J. Bockisch, S.C.A. Hegemann, and D. Obrist, "Quantitative analysis of benign paroxysmal positional vertigo fatigue under canalithiasis conditions," *Journal of Biomechanics*, vol. 47, pp. 1853-1860, 2014.
- [15] M. A. Ifediba, S. M. Rajguru, T. E. Hullar, and R. D. Rabbitt, "The role of 3-canal biomechanics in angular motion transduction by the human vestibular labyrinth," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 35, pp. 1247-1263, 2007.
- [16] Q. Sun, R. Z. Gan, K.-H. Chang, and K. J. Dormer, "Computer-integrated finite element modeling of human middle ear," *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, vol. 1, no. 2, pp. 109-122, 2002.
- [17] S. M. Rajguru, M. A. Ifediba, and R. D. Rabbitt, "Biomechanics of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo," *J. Vest. Res.*, vol. 15, pp. 203-214, 2005.
- [18] D. Obrist, "Fluid mechanics of semicircular canals—revisited," *Z. Angew. Math. Phys.*, vol. 59, pp. 475-497, 2008.
- [19] H. Yu et al., "Mass-conserved volumetric lattice Boltzmann method for complex flows with willfully moving boundaries," *PHYSICAL REVIEW E*, vol. 89, p. 063304, 2014.
- [20] O. P. Malaspinas, *Lattice Boltzmann Method for the Simulation of Viscoelastic Fluid Flows*. Switzerland: PhD dissertation, 2009.
- [21] T. Đukić, *Modeling motion of deformable body inside fluid and its application in biomedical engineering, PhD dissertation*. Kragujevac: Faculty of Engineering, University of Kragujevac, 2015.
- [22] N. Filipovic et al., "Numerical and experimental LDL transport through arterial wall," *Microfluidics and Nanofluidics*, vol. 16, no. 3, pp. 455-464, 2014.
- [23] N. Filipović, V. Isailović, T. Đukić, M. Ferrari, and M. Kojić, "Multi-scale modeling of circular and elliptical particles in laminar shear flow," *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 59, no. 1, pp. 50-53, 2012.
- [24] T. Djukic, M. Topalovic, and N. Filipovic, "Numerical simulation of isolation of cancer cells in a microfluidic chip," *J. Micromech. Microeng.*, vol. 25, no. 8, p. 084012, 2015.
- [25] T. Djukic, S. Karthik, I. Saveljic, V. Djonov, and N. Filipovic, "Modeling the behavior of red blood cells within the caudal vein plexus of zebrafish," *Frontiers in Physiology*, pp. doi: 10.3389/fphys.2016.00455, 2016.
- [26] M. Dupin, I. Halliday, C. Care, L. Alboul, and L. Munn, "Modeling the flow of dense suspensions of deformable particles in three dimensions," *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 6, no. 75, p. 066707, 2007.

- [27] M. Topalovic, *Numerical modeling of granular materials*. Kragujevac, Serbia: Ph.D. dissertation, Faculty of Engineering, University of Kragujevac, 2016.
- [28] B.K. Cook, D.R. Noble, and J.R. Williams, "A direct simulation method for particle-fluid systems," *Engineering Computations*, vol. 21, pp. 151-168, 2004.
- [29] Y.T. Feng, K. Han, and D.R.J. Owen, "Coupled lattice Boltzmann method and discrete element modelling of particle transport in turbulent fluid flows: Computational issues," *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, vol. 72, pp. 1111-1134, 2007.
- [30] C.R. Leonardi, J.W.S. McCullough, B.D. Jones, and J.R. William, "Electromagnetic excitation of particle suspensions in hydraulic fractures using a coupled lattice Boltzmann-discrete element model," *Computational Particle Mechanics*, vol. 3, pp. 125-140, 2016.
- [31] C. S. Peskin, "Numerical analysis of blood flow in the heart," *Journal of Computational Physics*, vol. 25, no. 3, pp. 220-252, 1977.
- [32] F. S. Nooruddin and G. Turk, "Simplification and Repair of Polygonal Models Using Volumetric Techniques," *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, vol. 9, no. 2, pp. 191-205, 2003.
- [33] Patrick Min. (2013, October) Binvex 3D mesh voxelizer. [Online]. <http://www.cs.princeton.edu/~min/binvox/>
- [34] M. Dix and C. Hallpike, "The pathology, symptomatology, and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system," *Proc. R. Soc. Med.*, vol. 45, pp. 341-354, 1952.
- [35] L. Axner et al., "Performance evaluation of a parallel sparse lattice Boltzmann solver," *Journal of Computational Physics*, vol. 227, pp. 4895-4911, 2008.