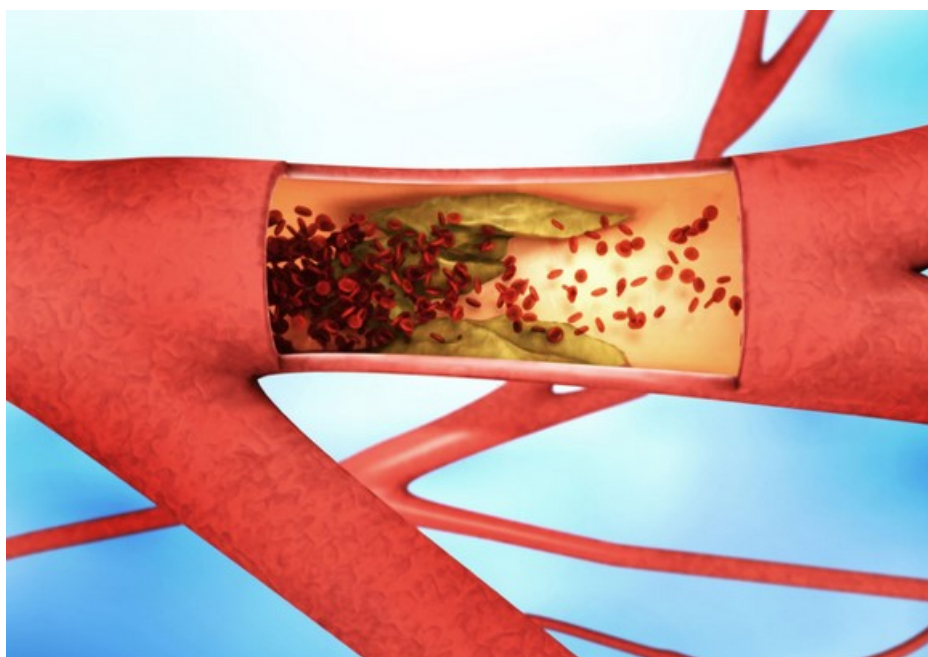


СОФТВЕР ЗА РЕКОНСТРУКЦИЈУ КОРОНАРНИХ АРТЕРИЈА И ИЗРАЧУНАВАЊЕ ФРАКЦИОНОГ ОТПОРА СТРУЈАЊУ КРВИ



Крагујевац, 2022.

Техничко решење М82

Аутори: Тијана Ђукић, Арсо Вукићевић, Никола
Радовановић, Игор Савелјић, Ненад Филиповић

ПОДАЦИ О ТЕХНИЧКОМ РЕШЕЊУ

Врста техничког решења	M82 – Ново техничко решење примењено на националном нивоу
Аутори техничког решења	<p>др Тијана Ђукић, виши научни сарадник ^{1,2}</p> <p>др Арсо Вукићевић, виши научни сарадник ^{2,3}</p> <p>Никола Радовановић, сарадник у настави ³</p> <p>др Игор Савелјић, научни сарадник ^{1,2}</p> <p>др Ненад Филиповић, редовни професор ^{2,3}</p> <p>¹ Институт за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу</p> <p>² Истраживачко-развојни центар за Биоинжењеринг, БиоИРЦ, Крагујевац</p> <p>³ Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу</p>
Назив техничког решења	Софтвер за реконструкцију коронарних артерија и израчунавање фракционог отпора струјању крви
Кључне речи	компјутерски софтвер; мобилна апликација; ангиографија; тродимензионална реконструкција; нумеричка симулација струјања флуида
За кога је рађено техничко решење	Софтвер је развијан у оквиру програма Доказ концепта, Фонда за иновациону делатност, Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије
Ко користи техничко решење	<p>Нумерички модел и софтвер отвореног извора;</p> <p>Институт за кардиоваскуларне болести Војводине, Сремска Каменица</p>
Година израде техничког решења	2021.
Година када је почело да се примењује техничко решење и од кога	2021., Институт за кардиоваскуларне болести Војводине, Сремска Каменица
Верификација резултата	Резултати су верификовани и публиковани у врхунском међународном часопису “Scientific Reports”
Ко је прихватио техничко решење	Институт за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу
Примена резултата	Област информacionих технологија; Компјутерски софтвер и мобилна апликација за реконструкцију и симулацију у реалном времену

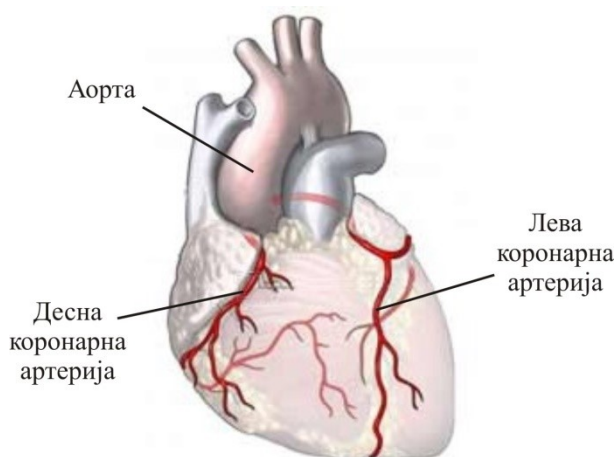
1 ОБЛАСТ НА КОЈУ СЕ ТЕХНИЧКО РЕШЕЊЕ ОДНОСИ

Ово техничко решење се односи на област информационих технологија, а примењује се у медицини. Примењене су и комбиноване методе из области прорачунске механике, дискретне и нумеричке анализе, компјутерског моделирања и геометрије, диференцијалне геометрије, обраде слика и сигнала и инжењерске оптимизације. Развијен је софтвер за тродимензионалну реконструкцију коронарних артерија са ангиографских снимака и аутоматско извршавање симулације струјања крви и одређивање фракционог отпора струјању крви, што се сматра за клинички показатељ којим се дијагностикује болест и стеноза коронарних артерија. Развијени софтвер за персонални рачунар (desktop апликација) је имплементиран у програмском језику C++. Поред тога, коришћени су OpenGL и GLUT библиотеке за визуелизацију резултата и реализацију интеракције са корисником. Мобилна апликација је креирана помоћу развојног окружења AndroidStudio и целокупна апликација је имплементирана у програмском језику Java. Поред тога, коришћени су REST API и Node.js окружење за имплементацију комуникације мобилне апликације са сервером на коме се извршавају потребна израчунавања. Овако креирана софтверска платформа која омогућава коришћење и на персоналном рачунару и на мобилном телефону обезбеђује веома лаку интеракцију са корисником и праћење резултата у реалном времену.

2 ПРОБЛЕМ КОЈИ СЕ ТЕХНИЧКИМ РЕШЕЊЕМ РЕШАВА

Кардиоваскуларне болести спадају у најраспрострањеније болести у данашње време, а болест коронарних артерија (енг. coronary artery disease - CAD) представља водећи узрок смрти људи у развијеним земљама [1]. Болест коронарних артерија се манифестује као задебљање зидова и сужавање крвних судова, а може бити дијагностиковано одговарајућим клиничким прегледима.

Коронарне артерије се налазе на спољашњој површини срца [2], гранају се на самом почетку аорте (највеће артерије која излази директно из срца) и достављају крв срчаном мишићу (миокарду) који пумпа крв кроз цео организам [3]. Има их укупно две и зову се лева и десна коронарна артерија. Оне се даље гранају на много мањих грана које заједно чине коронарно стабло, али се углавном током клиничких интервенција детаљније разматрају само оне гране код којих је примећен неки поремећај или потенцијални развој болести. На слици 1 приказан је положај коронарних артерија на срцу.



Слика 1 – Положај коронарних артерија у односу на срце и аорту

Коронарне артерије имају веома битну функцију јер снабдевају крвљу срчани мишић, а поред тога су и врло специфичне и разликују се од других артерија у људском организму. За разлику од других већих артерија (на пример каротидних артерија на врату или трбушне аорте), коронарне артерије су малих димензија. Вредност пречника се креће између 0.5 и 4 mm, а дужина варира од 8 до 15 cm [4]. Крв струји кроз коронарне артерије просечном брзином од 0.1-0.5 m/s, масени проток крви износи између 1 и 4 ml/s, а просечан притисак је између 70-150 mm/Hg [5,6]. Још један битан аспект је да се ове артерије под дејством контракција срца циклично деформишу 50 до 100 пута у минути [7]. Због свега наведеног, дијагностички прегледи и третирање оболелих коронарних артерија најчешће се врше помоћу коронарне ангиографије базиране на икс-зрацима (енг. X-ray Coronary Angiography) [8]. Коронарна ангиографија је инвазивна метода током које се добијају дводимензионалне слике одабраног дела коронарног стабла. Типичан модерни ангиографски уређај састоји се од извора икс-зрака и детектора слике који су причвршћени на мобилну Ц-руку (енг. C-arm) која може да се ротира око објекта који се снима. Дијагностички преглед обављају обучени клиничари (техничари и радиолози), који позиционирају опрему тако да на лицу места добију

оптималну дводимензионалну пројекцију коронарних артерија. Пошто крв не апсорбује довољну количину икс-зрака да би била видљива на сликама, флуоресцентни контрастни агенс се убризгава путем катетера. Ова метода има бројне предности и омогућава клиничарима флексибилан и минимално инвазиван приступ коронарним артеријама у току саме интервенције, за разлику од других клиничких метода које се углавном користе само као дијагностички алати. Поред употребе за детекцију оболелих коронарних артерија и ангиопластику (разбијање плака надувавањем балона), коронарна ангиографија се користи и за извођење других интервенција базираних на употреби катетера, као што су провера хемодинамике помоћу фракционог отпора струјању крви (енг. Fractional Flow Reserve – FFR), интраваскуларни ултразвук, уградња коронарних стентова и други. Основна мана ове методе је доза штетног јонизујућег зрачења којем су изложени пацијенти и клиничари, па је због тога пожељно да се снима најмањи могући број пројекција коронарног стабла [9]. Најчешће се обавља снимање две или три пројекције (енг. Posterior-Anterior и енг. Lateral). Међутим, са мањим бројем пројекција смањује се количина доступних информација, а тиме и могућност боље анализе стања коронарних артерија. Због тога је потребно развити напредну софтверску платформу која ће омогућити што тачнију тродимензионалну реконструкцију коронарних артерија од интереса из ангиографских снимака [10]. Међутим, и поред вишегодишњих напора и прогреса у истраживањима и развоју софтвера, тренутно не постоји софтвер (са широм применом у пракси) за аутоматску или полу-аутоматску тродимензионалну реконструкцију и моделирање коронарних артерија на основу рутински направљених ангиографских снимака.

У оквиру овог техничког решења је представљен софтвер који омогућава тродимензионалну реконструкцију уз минималну интеракцију са корисником од кога се тражи да обележи регион коронарне артерије од интереса који се даље аутоматски реконструише.

Због комплексне природе и важне функције коронарних артерија, врло је битно детаљно анализирати струјање крви кроз њих са хемодинамичког аспекта. Просторна и временска дистрибуција хемодинамичких параметара као што су брзина и смичући напон на зиду (енг. wall shear stress – WSS) може да допринесе бољем разумевању стања артерија и откривању потенцијалних стеноза. У клиничким испитивањима се за потребе анализе стања артерија користи фракциони отпор струјању крви (FFR) [11]. Овај параметар се мери инвазивно, убацивањем сензора притиска у анализирану артерију, да би се измериле две вредности крвног притиска: притисак у аорти (P_{aortic}) и притисак дистално од стенозе (P_{distal}). Вредност FFR параметра се израчунава као однос друге и прве поменуте вредности притиска. На основу ове вредности клиничари закључују да ли је стеноза значајна (ако је вредност FFR мања од 0.8), или није значајна (ако је вредност FFR већа од 0.8). Код значајних стеноза је потребно извршити ангиопластику или уградњу стента. У поређењу са класичном ангиографијом, применом FFR-а се значајно побољшавају могућности благовремене интервенције и боље прогнозе за пацијенте са једне стране, а и смањује се број непотребних интервенција уградње стентова са друге стране. Међутим, чак и у Америци и Европској Унији, где се FFR највише користи, ова процедура се користи у мање од 10% дијагностичких прегледа и интервенција [12]. Један од главних разлога за овакву статистику је што овај преглед компликује стандардно ангиографско испитивање и повећава цену и трајање дијагностичког прегледа. Због тога је очигледна потреба да се уведе неки други метод који ће пружити предности боље квантитативне процене стенозе, а да притом превазиђе ове практичне проблеме који постоје код FFR технике. Веома ефикасна алтернатива за инвазивни FFR је нумеричка симулација струјања крви кроз коронарне артерије [13,14,15]. Виртуални фракциони отпор струјању крви (енг. virtual fractional flow reserve – vFFR) је параметар који је еквивалентан инвазивном FFR-у, али се израчунава помоћу ангиографских слика и моделирања применом рачунске динамике флуида. На овај начин се превазилазе

недостаци који ограничавају примену инвазивне FFR технике. Виртуални FFR омогућава анализу дистрибуције притиска дуж целог артеријског стабла, а не само у оном делу где је прошао сензор притиска током клиничког испитивања, а то даље пружа могућност за откривање потенцијалних додатних стеноза и анализу утицаја посматране стенозе на свеукупни проток крви. Такође, нумеричке симулације могу пружити додатне предности, у виду виртуалне имплантације стента и *in silico* анализе потенцијалних исхода различитих третмана стенозе пре него што се третман изведе *in vivo*.

У оквиру овог техничког решења је поред тродимензионалне реконструкције коронарних артерија, имплементирано и аутоматско генерисање мреже коначних елемената, спровођење симулације струјања флуида и одређивање виртуалног фракционог отпора струјању крви.

3 ПОСТОЈЕЋЕ СТАЊЕ У СВЕТУ

Током последњих двадесет година развијено је неколико метода које омогућавају добијање тродимензионалне реконструкције коронарних артерија из ангиографских снимака (дводимензионалних пројекција). Скоро све методе у литератури које су се показале као поуздане и применљиве се састоје од неколико корака:

- 1) Упаривање фрејмова снимљених из различитих погледа
- 2) Сегментација и декомпозиција коронарних артерија на ангиографским снимцима
- 3) Калибрација параметара који дефинишу оријентацију уређаја за снимање
- 4) Реконструкција централне линије коронарне артерије из синхронизованих сегментација
- 5) Тродимензионална реконструкција лумена коронарног стабла

Међутим, у литератури није представљена ниједна процедура која је довољно напредна и која је у стању да изврши потпуно аутоматску тродимензионалну реконструкцију коронарних стабала у току клиничке интервенције. Уместо тога, већина доступних решења, комерцијалних и академских, су полу-аутоматске, при чему се током наведених 5 корака уводе одређене идеализације и подразумева се одређени степен интеракције са корисником.

У току клиничког испитивања и чувања података, ангиографске пројекције се чувају као слике у тзв. DICOM (енг. Digital Imaging and Communications in Medicine) формату. Овај формат је стандардни формат за размену медицинских података. Осим података о самим сликама, у овим фајловима се чувају још и углови примарне ротације (RAO/LAO) и секундарне ротације-ангулације (CRA/CAU), величина пиксела (енг. Imager Pixel Spacing), растојање између извора икс-зрака и пројектора (енг. Source to Patient Distance) и растојање између извора икс-зрака и објекта снимања (енг. Source to Object Distance) [16].

Приликом реконструкције коронарних артерија најпре је коришћен идеализовани модел формирања слике, који је базиран на изоцентричном пинхол камера моделу (енг. Isocentric pinhole camera projection) [17,18,19]. Главна претпоставка код ове методе је да се оријентација ангиограма може добити коришћењем само претходно описаних параметара записаних у DICOM фајлу током самог клиничког испитивања. Ови параметри се још називају екстринзични (енг. extrinsic) параметри. Међутим, овакав приступ је доста идеализован, јер у пракси постоје неидалности ротације Ц-руке, које се јављају као последица њене масивности и инерције, што даље узрокује да су углови и растојања записани у DICOM фајловима непрецизни и могу довести до значајних грешака током реконструкције [20]. Да би се ова грешка умањила, предложене су неке калибрационе методе помоћу којих се одређују интринзични (енг. intrinsic) параметри тако што се оптимизују добијена растојања између предефинисаних тачака. Интринзични параметри зависе од стања уређаја и нису доступни у DICOM фајловима. У ове параметре спада на пример помереност пројектора од идеалне позиције предвиђене фабричком спецификацијом. Ове промене су последица дуготрајног коришћења уређаја и немогућности уређаја да апсолутно прецизно позиционира Ц-руку у простору.

Chen и Carroll су у свој математички модел укључили померање Ц-руке ради минимизације грешака узрокованих померањем изоцентра између две пројекције [21]. Поред калибрације дисторзије слике настале услед закривљености пројектора (енг. pincushion distortion),

Shechter и други су истраживали утицај афиних померања слике у равни пројектора и закључили су да ротација има доминантан утицај на тачност пројектовања и реконструкције коронарних артерија [22]. Yang и други су у свом моделу игнорисали закривљеност пројектора (што је исправно за детекторе новије генерације који имају раван панел-пројектор) као и ротацију у равни пројектора, али су зато узели у обзир померање стола пацијента, померање слике у равни пројектора, као и искривљеност (енг. skewness) (само у хоризонталном правцу) унутар матрице пројекције [23].

Што се тиче реконструкције централне линије артерија, углавном је коришћен принцип еиполарне геометрије за реконструкцију свих тачака из две ангиографске пројекције [24]. Међутим, тада може доћи до проблема са преклапањем тачака, када једна тачка на једној пројекцији може да се поклопи са више тачака са друге пројекције. У литератури је предложено неколико приступа за превазилажење овог проблема, а ти приступи су базирани на деформабилним моделима [25,26] и принципима динамичког програмирања [22,27].

Што се тиче реконструкције лумена (унутрашњег зида коронарних артерија) из ангиографских слика, добијање тродимензионалне реконструкције из пројекција представља компликован проблем јер се пројекције попречних пресека у простору не поклапају са оријентацијом одговарајућих попречних пресека у равни пројектора. У раним студијама на овом пољу користиле су се елипсе и кругови за апроксимацију попречних пресека коронарне артерије [28,29]. У новијој литератури, Yang и други су предложили методу за фитовање елиптичних пресека за случајеве када раван пројектора није управна на нормалу попречног пресека коронарних артерија [23]. Међутим, методе које омогућавају добијање реалистичних полигоналних пресека приказане су само као могућност у неколико најновијих студија и још увек нису нашле ширу примену у пракси [30,31].

Већина студија у литератури се бавила решавањем само једног проблема и једног корака посебно, док је у малом броју студија свих 5 набројаних корака интегрисано у једно решење [32,30]. Оно што је највећа мана цитираних решења јесте што ни на који начин не разматрају нумеричке симулације као додатак реконструкцији. Да би се нумеричке симулације успешно извршавале на реконструисаним коронарним артеријама, потребно је да се подаци добијени реконструкцијом пребаце у облик који је компатибилан са нумеричким методама. Најчешћи начин представљања реконструисаних коронарних артерија у литератури је у облику облака тачака које су груписане у троуглове. Овакве мреже имају фиксиран број тачака и често лош квалитет и углавном је потребно додатно ручно кориговање ове мреже да би се успешно користила за нумеричке симулације. Такве ручне корекције захтевају додатно време, што онда онемогућава да се реконструкција и симулација спроведу брзо на лицу места и да буду од практичне користи клиничарима.

У оквиру овог техничког решења развијен је приступ који интегрише свих 5 наведених корака. Коришћен је проширени математички модел формирања ангиографских слика, робусни генетски алгоритам је коришћен за оптимизацију-калибрацију параметара који описују оријентацију уређаја током аквизиције, а интеграцијом свих добијених података реконструисан је лумен из ангиографских пројекција. Лумен је потом дефинисан преко параметарских површина, чиме је омогућено креирање мреже коначних елемената која се даље користи за нумеричку симулацију струјања крви и одређивање фракционог отпора струјању крви.

Виртуални FFR је такође био предмет проучавања у литератури. За израчунавање овог параметра су коришћени модели реконструисани примарно на основу коронарне компјутерске томографије (енг. computed tomographic coronary angiography – CTCA). У оквиру студије DISCOVERFLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive

FFR) [33] поређени су резултати добијени за виртуелни FFR са клинички измереним вредностима за 103 пацијента (укупно 159 коронарних артерија). Тачност виртуалног FFR-а у предвиђању да ли је стеноза значајна или није (FFR мањи од 0.8) била је 87.4%. У оквиру друге веће студије DEFACTO (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography) на већем броју пацијената добијена је доста мања тачност од 73% [34]. У новијој студији под именом HeartFlow NXT (HeartFlow Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps) коришћен је побољшани софтвер, који укључује бољу сегментацију, унапређени физиолошки модел и повећану аутоматизацију и то је довело до побољшања тачности [35]. На укупном скупу од 251 пацијента и укупно 484 коронарне артерије добијена је тачност од 81%.

Модели реконструисани на основу коронарне ангиографије су коришћени у оквиру студије VIRTU-1 (VIRTUal Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) [36]. На скупу од 35 артерија тачност предвиђања критичног FFR-а је била 97%, а просечна грешка између израчунатих и измерених вредности је била 0.06. Ту и други [37] су предложили нумерички модел који користи реконструкцију са ангиографских снимака, али уместо нестационарног струјања користи просечну вредност протока за симулацију стационарног струјања. Тачност овог приступа је 88.3%, на скупу од 77 артерија. Међутим, коришћена просечна вредност протока се мери у клиничким условима и то је главна мана овог приступа, јер је заправо основни циљ увођења виртуалног FFR-а да се упрости клиничко испитивање и користи само традиционална ангиографија.

У овом техничком решењу је коришћен приступ који су предложили Parafaklis и други [38]. Коришћењем тродимензионалног модела који је реконструисан са ангиографских снимака извршавају се стационарни прорачуни за 2 вредности протока (1 и 3 ml/s). Вредности притисака се потом интерполирају и нормализују за цео распон од 0 до 4 ml/s, јер се тај распон сматра за уобичајен распон протока код коронарне артерије. Виртуални FFR се израчунава као просечна вредност односа притисака за цео поменути распон протока. Тачност овог приступа је 88% на скупу од 139 коронарних артерија [38]. Основна предност овог приступа је што се резултати могу добити веома брзо, а то је од великог значаја за клиничку примену. Током валидације софтверске платформе развијене у оквиру овог техничког решења доказана је велика тачност овог приступа (кофицијент корелације износи $R^2 = 0.8846$), што доказује да се овај приступ може успешно користити у клиничкој пракси за одређивање критичних стеноза које захтевају третирање.

4 СУШТИНА ТЕХНИЧКОГ РЕШЕЊА

У оквиру овог техничког решења развијен је софтвер који представља додатни алат који може помоћи клиничким експертима током ангиографског испитивања коронарних артерија сваког појединачног пацијента. Проширени математички модел и алгоритам за тродимензионалну реконструкцију на основу некалибрисаних ангиографских пројекција који је представљен у врхунском међународном часопису [39] имплементиран је у оквиру софтвера. Калибрација и оптимизација параметара који дефинишу оријентацију уређаја током клиничког испитивања извршена је применом робусног генетског алгоритма. Модел је употпуњен генерисањем мреже коначних елемената, а софтвер је унапређен у односу на модел из литературе и у томе што се након извршене реконструкције аутоматски извршава нумеричка симулација струјања крви. Током симулације се израчунавају стандардни хемодинамички параметри као што су брзина, притисак и смичући напон на зидовима, а одређује се и коефицијент фракционог отпора струјању крви, који се у пракси користи као показатељ стања коронарних артерија. Развијени софтвер омогућава тродимензионалну реконструкцију одабраног дела коронарног стабла у врло кратком временском периоду, уз минималну интеракцију са корисником и пружа додатне информације о хемодинамичким параметрима које могу бити корисне током дијагностике.

5 ДЕТАЉАН ОПИС ТЕХНИЧКОГ РЕШЕЊА

Ово техничко решење се састоји од математичког модела и софтвера (апликације за персонални рачунар и мобилне апликације) у оквиру кога је тај модел имплементиран и који омогућава тродимензионалну реконструкцију коронарних артерија уз минималну интеракцију са корисником и преглед резултата нумеричких симулација укључујући информацију о израчунатом $vFFR$ параметру. У наставку ће упоредо бити објашњене појединости модела који су коришћени за реконструкцију, моделирање струјања крви и израчунавање FFR -а и приказан изглед развијеног софтвера у току рада. Детаљи целог математичког модела су описани у раду који је публикован у врхунском међународном часопису [39]. На крају ће бити приказани резултати валидације нумеричког модела на скупу клиничких података прикупљених током пројекта **MOBVIRFFR**.

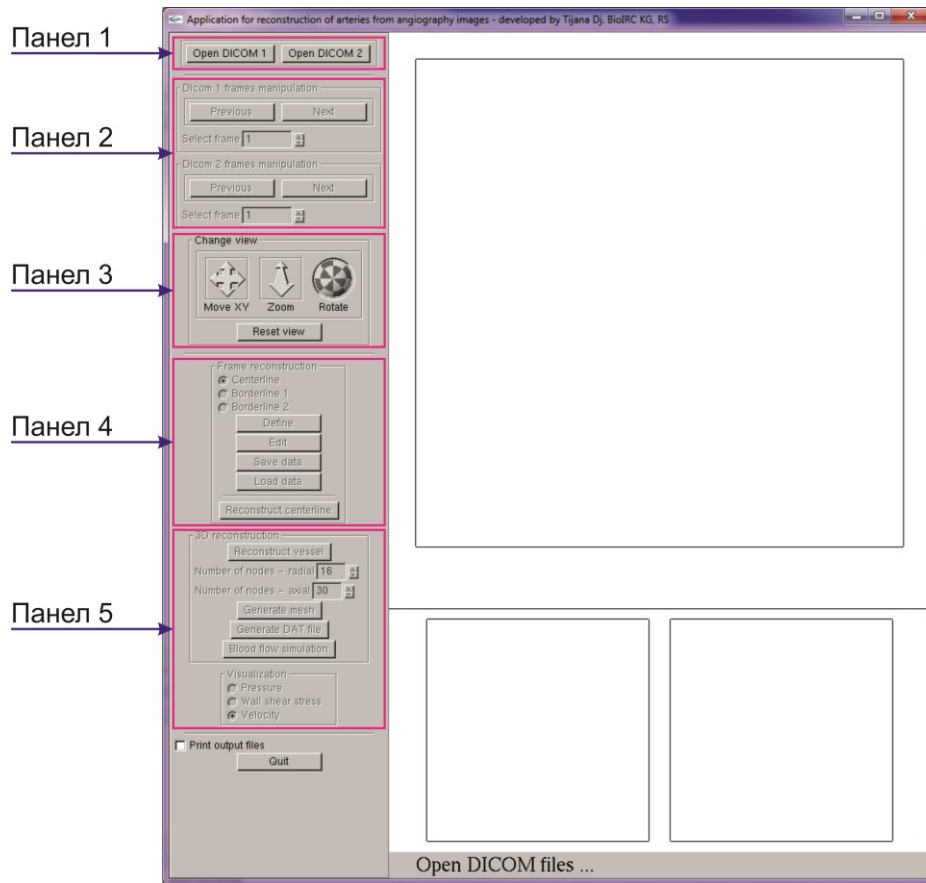
5.1 Нумерички модели и развијени софтвер

Развијени софтвер за персонални рачунар (desktop апликација) је имплементиран у програмском језику C++. Поред тога, коришћени су OpenGL и GLUT библиотеке за визуелизацију резултата и реализацију интеракције са корисником.

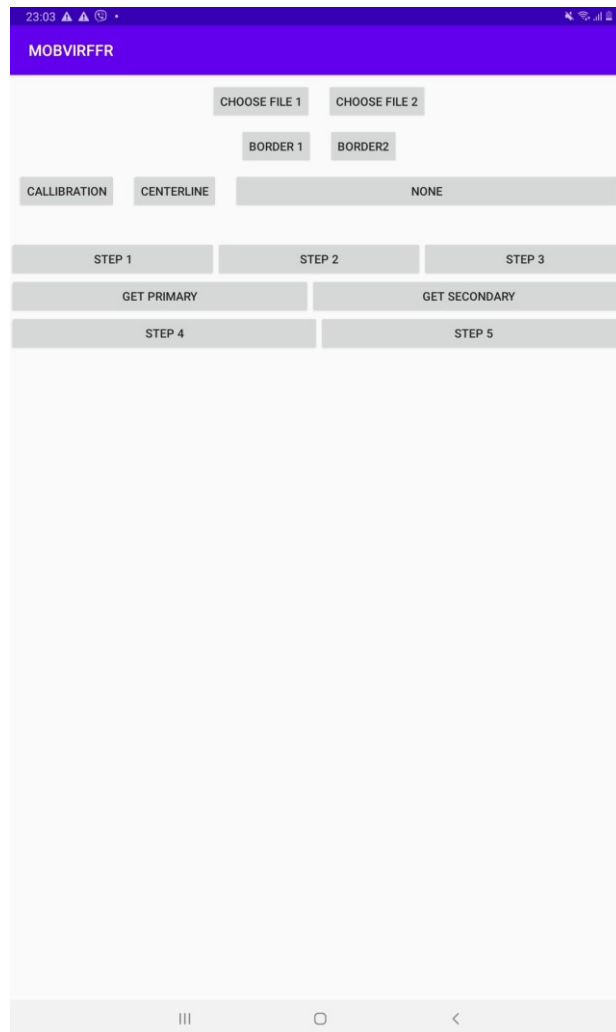
Развијена мобилна апликација је креирана помоћу развојног окружења AndroidStudio и целокупна апликација је имплементирана у програмском језику Java. Сервер са којим мобилна апликација комуницира имплементиран је у Node.js окружењу у оквиру Express.js. Сервер је имплементиран као REST API са којим мобилна апликација комуницира слањем HTTP захтева који покрећу извршавање прорачуна на серверу. Мобилна апликација од сервера добија податке у виду тачака детектованих линија и реконструисане геометрије који се приказују на екрану приликом завршетка операције.

На слици 2 приказан је изглед почетног прозора desktop апликације. Панели 1 до 5 се користе у различитим фазама извршавања апликације, како би корисник унео тражене податке.

На слици 3 приказан је изглед почетног екрана мобилне апликације. Притиском одговарајућих тастера у оквиру апликације спроводе се жељене акције, покреће комуникација са сервером и врши приказ резултата.



Слика 2 – Изглед почетног прозора desktop апликације



Слика 3 – Изглед почетног екрана мобилне апликације

Цео процес рада апликација се може поделити на 7 корака:

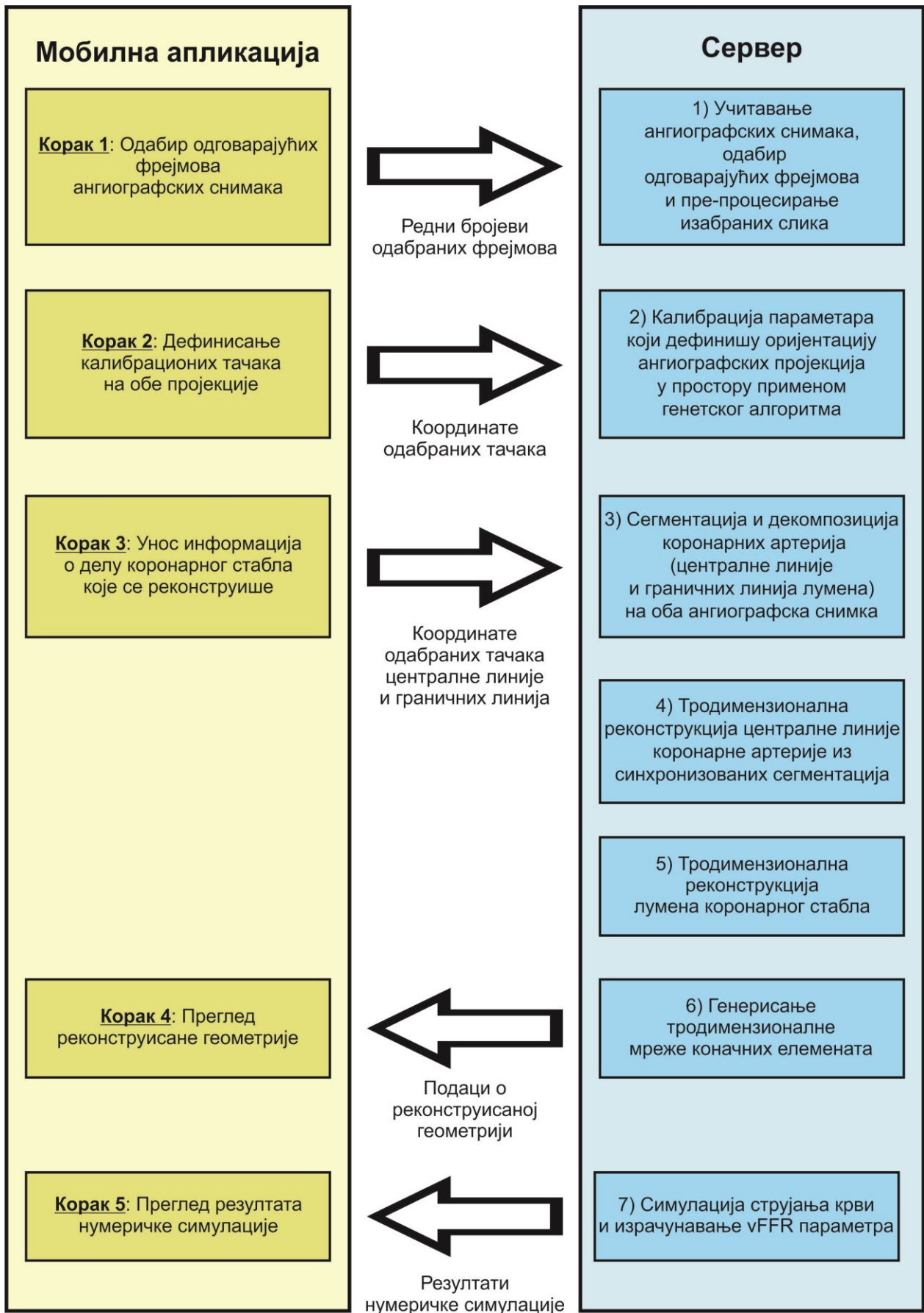
- 1) Учитавање ангиографских снимака, одабир одговарајућих фрејмова и пре-процесирање изабраних слика
- 2) Сегментација и декомпозиција коронарних артерија (централне линије и граничних линија лумена) на сваком од ангиографских снимака
- 3) Калибрација параметара који дефинишу оријентацију ангиографских пројекција у простору
- 4) Тродимензионална реконструкција централне линије коронарне артерије из синхронизованих сегментација
- 5) Тродимензионална реконструкција лумена коронарног стабла
- 6) Генерисање тродимензионалне мреже коначних елемената
- 7) Симулација струјања крви и израчунавање vFFR параметра

У наставку ће за сваки од ових корака бити укратко описано како се они извршавају са аспекта математичког, односно нумеричког модела и биће приказан изглед апликација у сваком кораку.

Кораци 1-5 се практично поклапају са 5 корака који се односе на тродимензионалну реконструкцију и који су поменути у поглављу 3. Треба напоменути да се кораци 2 и 3

извршавају обрнутим редоследом у мобилној апликацији, да би се убрзао рад апликације и обезбедило извршавање свих операција у реалном времену. Додатно појашњење ове измене је дато у секцији 5.1.3.

Такође, у оквиру мобилне апликације је додатно аутоматизован цео процес, тако да су кораци 4, 5 и 6 спојени у један корак пошто се у овим фазама од корисника не захтевају никакве информације. Сваки пут када корисник у оквиру неког корака заврши са уношењем потребних параметара, покреће се комуникација са сервером, коме се прослеђују информације. На серверу се обављају потребне математичке операције, а мобилна апликација добија као повратну информацију податке које треба да прикаже кориснику. Цео процес комуникације мобилне апликације са сервером је илустрован на слици 4. Као што се може видети, током прва 3 корака корисник дефинише потребне параметре, док се у каснијим корацима подаци са сервера добијени током реконструкције прослеђују мобилној апликацији и приказују кориснику.

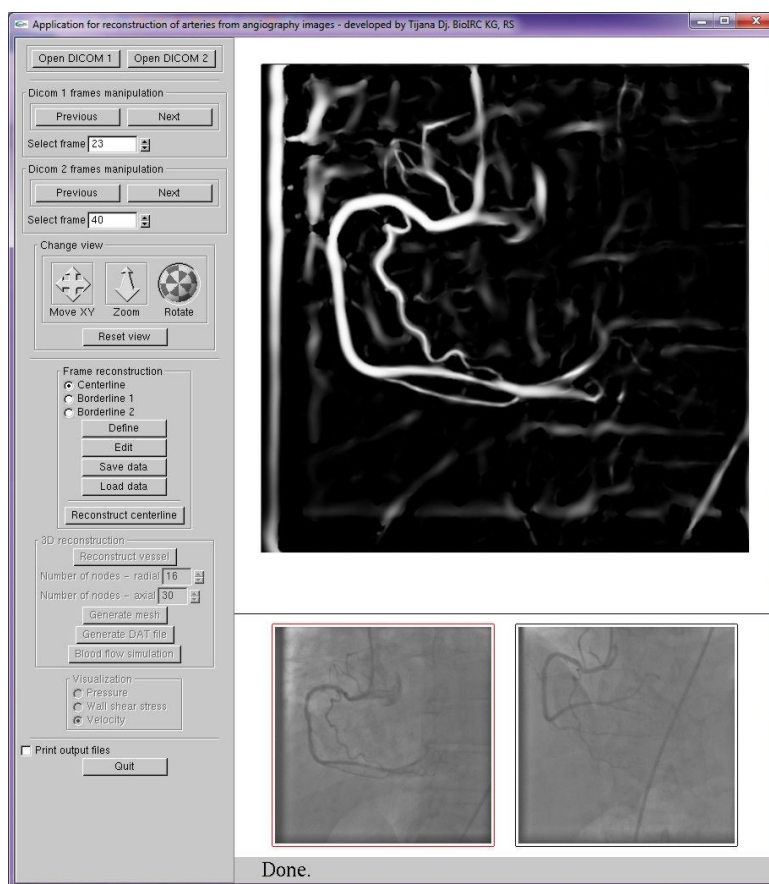


Слика 4 – Комуникација мобилне апликације са сервером

5.1.1 Учитавање ангиографских снимака, одабир одговарајућих фрејмова и пре-процесирање изабраних слика

У оквиру desktop апликације, панел 1 (приказан на слици 2) се користи за учитавање одговарајућих DICOM фајлова у којима су сачуване ангиографске пројекције. Срце се током рада контрахује периодично и коронарне артерије се под дејством контракција срца циклично деформишу. Контракције срца имају пет специфичних фаза, али је за реконструкцију коронарних артерија најбитна крајња фаза, дијастола. У овој фази су померања коронарних артерија најмања и тада су ангиографски снимци стабилнији и мање је присутан шум на сликама. Због тога је битно да се омогући кориснику да од свих фрејмова који су снимљени током ангиографског испитивања одабере оне фрејмове који се односе на дијастолу. Панел 2 desktop апликације (приказан на слици 2) се користи за одабир одговарајућих фрејмова.

Одабрани фрејмови су пре-процесирани коришћењем неколико филтера, да би се побољшао квалитет слике, избегли шумови и да би се лакше детектовали крвни судови, док се анатомија која се види у позадини (као што су мишићи и кости) уклања са слика. Најпре је примењено изоштравање слике, затим Frangi-ев филтер за издвајање крвних судова (енг. Hessian-based Frangi vesselness filter) [40] и на крају је израчунат градијент слике. У оквиру Frangi-евог филтера коришћено је укупно 7 различитих коефицијената. Вредности коефицијената су подешене тако да покривају распон пречника коронарних артерија, односно покривају распон од 0.5mm до 4mm, да би се обезбедила могућност детекције крвних судова различитих пречника. На слици 5 приказан је изглед desktop апликације када је укључена опција приказа филтриране ангиографске слике.

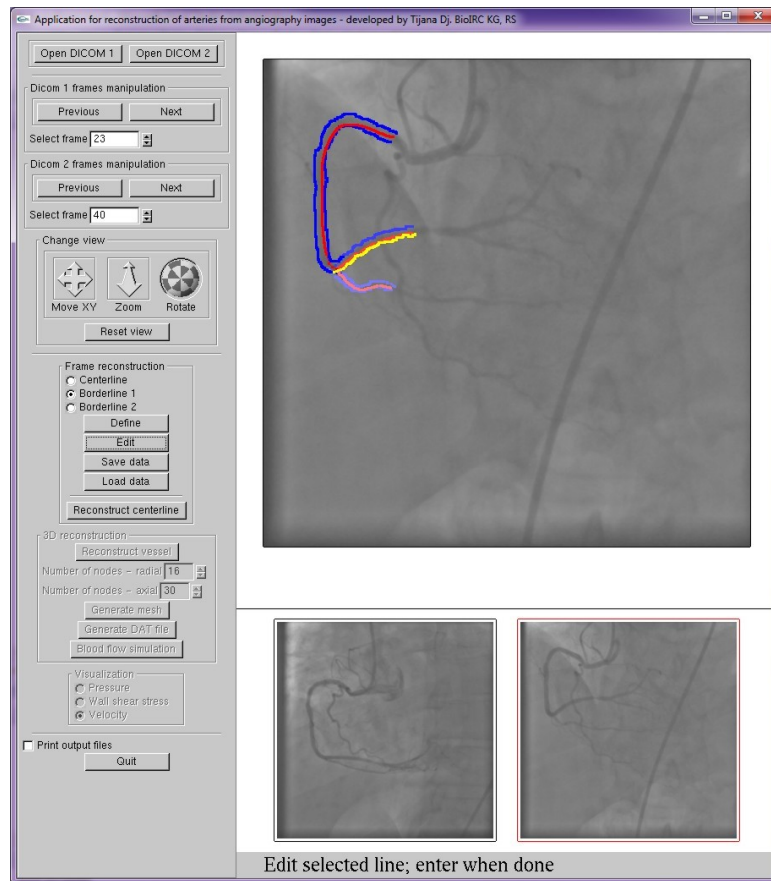


5.1.2 Сегментација и декомпозиција коронарних артерија (централне линије и граничних линија лумена) на сваком од ангиографских снимака

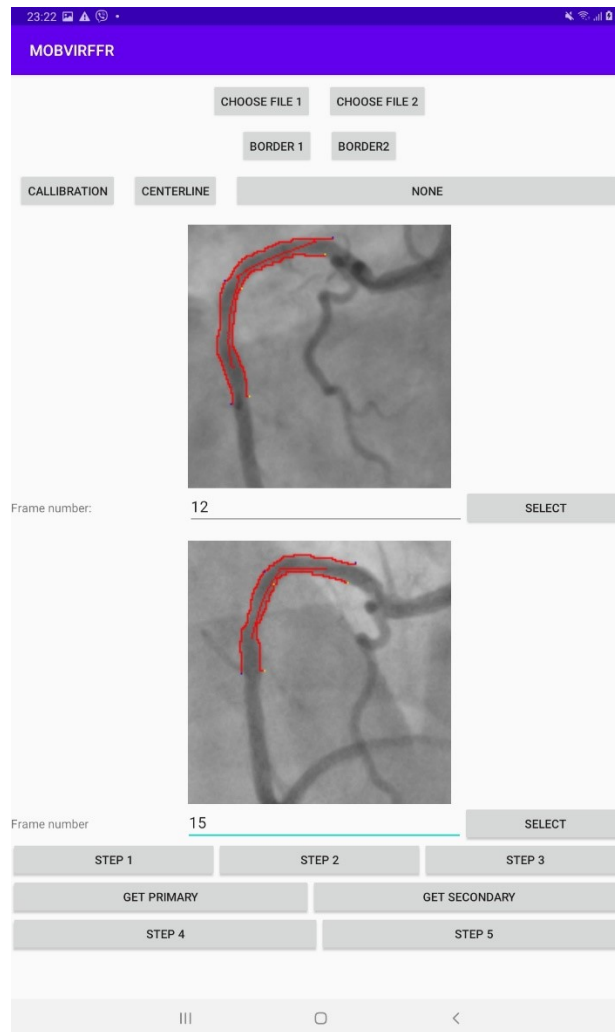
Да би се исправно одредиле тачке које припадају централној линији коронарне артерије, неопходно је да корисник дефинише почетну и крајњу тачку дела коронарног стабла који му је од интереса. Панел 3 desktop апликације (приказан на слици 2) се користи за манипулацију приказом (померање и зумирање). Панел 4 desktop апликације (приказан на слици 2) се користи за задавање тачака у оквиру ангиографских пројекција.

На основу ових података, примењујући одговарајуће методе (енг. fast marching level set method and the Eikonal equation) [41,42], издвајају се координате централне линије са сваке ангиографске пројекције. Ова процедура се укратко може објаснити тако што се имагинарни талас преноси кроз слику од почетне тачке коју је дефинисао корисник и за сваки пиксел одабраног фрејма се памти потребно време да се дође до тог пиксела. Брзина кретања овог таласа зависи од интензитета слике у појединачним тачкама, јер је претпоставка да се талас креће брже у деловима слике који припадају крвном суду, а спорије ван граница крвних судова. Када талас стигне до крајње тачке коју је дефинисао корисник, одређује се пут којим се најлакше и најбрже стиже из крајње тачке назад у почетну. Овај пут представља централну линију обележеног сегмента коронарног стабла.

На сличан начин се детектују и граничне линије лумена. Најпре корисник дефинише почетне и крајње тачке за сваку граничну линију. Граничне линије су најпре побољшане применом одговарајућег филтера (енг. edge operator) [43], а онда су сви пиксели филтриране слике претворени у осмочворни граф где свака ивица графа има вредност одговарајућег пиксела. Граничне линије се детектују применом Дијакстриног алгоритма за претрагу графа (енг. Dijkstra graph-search) [44] између задатих почетних и крајњих тачака. На слици 6 приказан је изглед прозора desktop апликације након дефинисања централних и граничних линија за један сегмент коронарног стабла. На слици 7 приказан је изглед мобилне апликације након исте операције.



Слика 6 – Изглед прозора desktop апликације након детекције централних и граничних линија



Слика 7 – Изглед мобилне апликације након детекције централних и граничних линија

5.1.3 Калибрација параметара који дефинишу оријентацију ангиографских пројекција у простору

Као што је већ поменуто у поглављу 3, приликом ангиографског испитивања памте се одређени екстринзични параметри снимања у оквиру DICOM фајлова. Међутим, као што је такође поменуто, ови параметри су често нетачно и непрецизно одређени, услед неидеалности опреме и других фактора, а то даље може довести до значајних грешака током реконструкције [20]. Због тога је у оквиру овог техничког решења коришћена техника оптимизације да би се одредиле интринзичне вредности параметара потребних за тродимензионалну реконструкцију. Уведена је претпоставка да је примарна ангиографска пројекција фиксирана у глобалном координатном систему и да је секундарна померена релативно у односу на примарну. Циљ оптимизације је одредити параметре којима се дефинише оријентација секундарног погледа релативно у односу на примарни поглед.

Укупно 5 параметара се користи за дефинисање положаја ангиографске пројекције: величина пиксела (κ), угао примарне (α) и секундарне ротације (β), растојање између пацијента и извора икс-зрака (d_{sod}) и растојање између између икс-зрака и равни пројектора (d_{sid}). Величина пиксела је иста за обе координатне осе и ове величине се преузимају из DICOM

фајла. Пошто је примарни поглед фиксиран, онда се сматра да су одговарајући углови једнаки нули – $\alpha_1 = 0$ и $\beta_1 = 0$.

Коришћењем поменутих углова, могуће је дефинисати матрицу трансформације:

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} \cos(\beta) & \sin(\alpha)\sin(\beta) & \cos(\alpha)\sin(\beta) & 0 \\ 0 & \cos(\alpha) & -\sin(\beta) & 0 \\ -\sin(\beta) & \sin(\alpha)\cos(\beta) & \cos(\alpha)\cos(\beta) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (1)$$

Стварна тродимензионална позиција извора икс-зрака се може дефинисати на следећи начин:

$$\mathbf{F} = \mathbf{M} \cdot [0 \ 0 \ -d_{sod} \ 1]^T \quad (2)$$

Стварна позиција локалног координатног почетка равни пројектора у тродимензионалном глобалном координатном систему се дефинише на следећи начин:

$$\mathbf{O} = \mathbf{M} \cdot [0 \ 0 \ d_{sid} - d_{sod} \ 1]^T \quad (3)$$

Координате одређене тачке у оквиру дводимензионалне ангиографске пројекције се дефинишу једначином:

$$\mathbf{p} = [p_u \ p_v] = [p_{u_{pixel}} \kappa_u \ p_{v_{pixel}} \kappa_v] \quad (4)$$

где индекс *pixel* означава вредност пиксела одговарајуће тачке унутар ангиографске слике.

Као што је већ поменуто, сматра се да се изоцентар примарног погледа \mathbf{I}_1 поклапа са координатним почетком глобалног координатног система. Такође, услед потенцијалне непрецизности мерне опреме, уводи се претпоставка да постоји релативно померање изоцентра секундарног погледа $\Delta\mathbf{I}$ и онда се вектор положаја изоцентра секундарног погледа може дефинисати као $\mathbf{I}_2 = \mathbf{I}_1 + \Delta\mathbf{I}$.

На основу претходно наведених једначина, могуће је дефинисати координате одређене тачке \mathbf{p}_1 (која припада примарном погледу) у глобалном тродимензионалном координатном систему користећи њене координате у оквиру дводимензионалне пројекције:

$$\mathbf{P}_1 = \mathbf{O}_1 + \mathbf{M}_1 \cdot [p_{1u} \ p_{1v} \ 0 \ 1]^T \quad (5)$$

Слично томе, координате одређене тачке \mathbf{p}_2 која припада секундарном погледу се у глобалном тродимензионалном координатном систему дефинишу на следећи начин:

$$\mathbf{P}_2 = \mathbf{O}_2 + \mathbf{M}_2 \cdot [p_{2u} \ p_{2v} \ 0 \ 1]^T + \mathbf{I}_2 \quad (6)$$

Једначина (2) се може искористити и да се дефинишу координате тзв. фокалних тачака у примарном и секундарном погледу, које уједно представљају извор икс-зрака и означавају се са \mathbf{F}_1 и \mathbf{F}_2 , респективно. Могу се на основу тога креирати два икс-зрака, односно две линије. Прва линија спаја фокалну тачку примарног погледа \mathbf{F}_1 са пројекцијом одређене тачке \mathbf{P} из глобалног координатног система на примарни поглед, а друга линија спаја фокалну тачку секундарног погледа \mathbf{F}_2 са пројекцијом одређене тачке \mathbf{P} из глобалног координатног система на секундарни поглед. У идеалном случају, пресечна тачка ове две линије би требало да буде

разматрана тачка P , али услед непрецизности опреме и измерених параметара, вероватније је да се ова тачка налази на минималном растојању између ове две линије.

Једначине којима се дефинишу поменуте две линије су:

$$L_1(s_u) = F_1 + s_u(P_1 - F_1) = F_1 + s_u \mathbf{u} \quad (7)$$

$$L_2(s_v) = F_2 + s_v(P_2 - F_2) = F_2 + s_v \mathbf{v} \quad (8)$$

У општем случају, ако се две линије не секу и нису међусобно паралелне, могуће је наћи јединствени вектор \mathbf{w}_p који је нормалан на правац обе линије и који спаја две тачке са ових линија $L_1(s_{up})$ и $L_2(s_{vp})$. Решавањем једначина (7) и (8) и узимајући у обзир поменути услов ортогоналности могу се одредити координате ових тачака. Координате разматране тачке P могу се одредити применом следеће релације:

$$P = \frac{1}{2}(L_1(s_{up}) + L_2(s_{vp})) \quad (10)$$

Коначно, за исправну тродимензионалну реконструкцију потребно је одредити укупно 5 параметара $XA\{\alpha_2, \beta_2, \Delta\mathbf{I}\}$ – примарне и секундарне углове секундарног погледа и релативно померање изоцентра секундарног погледа. Да би се спровела оптимизациона процедура, потребно је да корисник дефинише одређени број калибрационих тачака (најлакше је да се обележе бифуркационе тачке) на обе пројекције које се користе за минимизацију функције грешке:

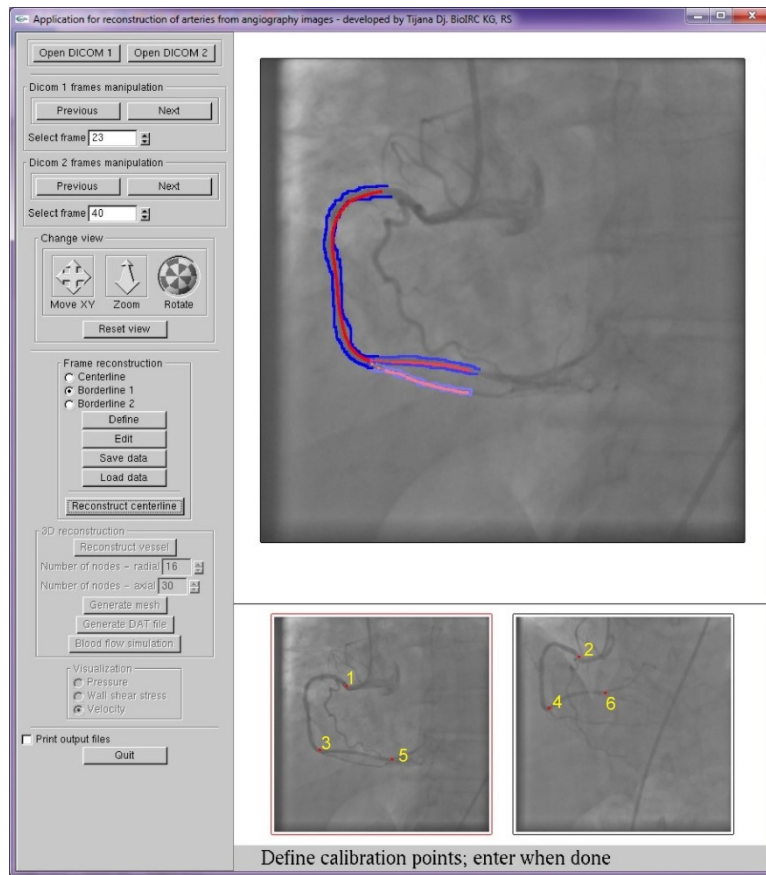
$$\arg \min_{XA^*} F(XA) = \frac{\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^n |q_{i,j} - q_{i,j}(Q_j)|^2}{n} \quad (11)$$

где индекс i означава број пројекције, индекс j означава редни број дефинисане калибрационе тачке, а n је број калибрационих тачака које је корисник дефинисао. У једначини (11) координате калибрационе тачке на i -тој пројекцији су означене са $q_{i,j}$. Тачка која се одређена као пресечна тачка две линије икс-зрака је означена са Q_j а $q_{i,j}(Q_j)$ представља пројекцију добијене пресечне тачке назад на раван одговарајуће ангиографске пројекције.

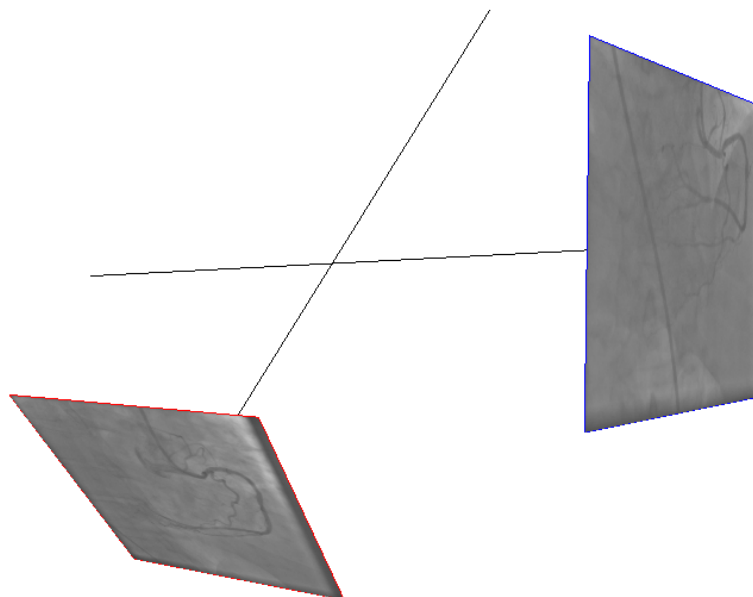
За потребе минимизације коришћен је генетски алгоритам [45]. Резултат минимизације је грешка калибрације и сет оптимизованих параметара који се даље користе за тродимензионалну реконструкцију.

Како извршавање генетског алгоритма захтева одређено време, а за мобилну апликацију је од посебног значаја брзо извршавање и лакша и ефикаснија комуникација са сервером, дефинисање калибрационих тачака се обавља пре дефинисања централних и граничних линија, да би генетски алгоритам могао да заврши са радом „у позадини“ док корисник дефинише све остале потребне тачке.

На слици 8 приказане су калибрационе тачке одабране од стране корисника. Реконструисани глобални координатни систем, са позицијама обе ангиографске пројекције и линијама које спајају изоцентре и фокалне тачке оба погледа приказани су на слици 9.



Слика 8 – Избор калибрационих тачака у оквиру desktop апликације



Слика 9 – Приказ реконструисаног глобалног координатног система

5.1.4 Тродимензионална реконструкција централне линије коронарне артерије из синхронизованих сегментација

Да би се извршила тродимензионална реконструкција централне линије непоходно је да се упаре тачке централних линија са обе пројекције. За ово је коришћена процедура која је објашњена у литератури [39], а која је базирана на одређивању оптималног подскупа (енг. optimal subsequence bijection) [46,47]. Ако издвојена централна линија са примарног погледа c_1 садржи укупно g тачака и ако издвојена централна линија са секундарног погледа c_2 садржи укупно h тачака, онда се за сваки пар тачака (r,t) може дефинисати члан матрице:

$$DA(r,t) = \begin{cases} |p_{1,r} - p_{1,r}(P_{rt})|^2 + |p_{2,t} - p_{2,t}(P_{rt})|^2 & \text{ако је } 1 \leq r \leq g \wedge 1 \leq t \leq h \\ 0 & \text{ако је } (r = 0 \wedge t = 0) \vee (r = g + 1 \wedge t = h + 1) \\ \infty & \text{у супротном} \end{cases} \quad (12)$$

У једначини (12) P_{rt} представља тачку у глобалном тродимензионалном координатном систему која је реконструисана тако што је r -та тачка са примарног погледа $p_{1,r}$ упарена са t -том тачком са секундарног погледа $p_{2,t}$, а тачке означене са $p_{1,r}(P_{rt})$ и $p_{2,t}(P_{rt})$ представљају пројекцију тачке из глобалног система назад на раван ангиографске пројекције примарног и секундарног погледа, респективно.

Оптимални парови тачака се добијају применом тзв. DTW (енг. dynamic time warping) методе [46]. Добијене тачке (њих укупно q) се затим користе за дефинисање неуниформне параметарске Б-криве (енг. non-uniform B-spline) [48]:

$$C(l) = \sum_{i=1}^q P_i N_{i,k}(t) \quad (13)$$

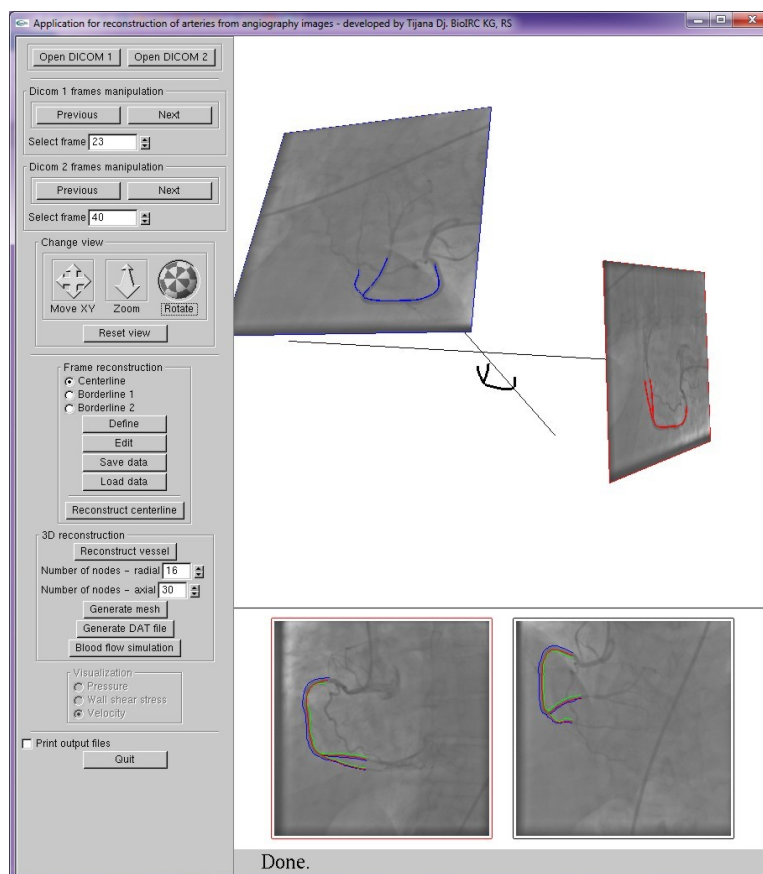
где $N_{i,k}$ представља интерполационе функције k -тог реда, које се израчунавају применом Сох–де Воог-овог рекурзивног алгоритма [49]. Ове функције се израчунавају применом следећих израза:

$$N_{i,1}(t) = \begin{cases} 1 & \text{ако је } s_i \leq t < s_{i+1} \\ 0 & \text{у супротном} \end{cases} \quad (14)$$

$$N_{i,k}(t) = \frac{(t - s_i)N_{i,k-1}(t)}{s_{i+k-1} - s_i} + \frac{(s_{i+k} - t)N_{i+1,k-1}(t)}{s_{i+k} - s_{i+1}} \quad (15)$$

У једначинама (14) и (15) s представља вектор чворова (енг. knot vector) израчунат употребом алгоритма рачунања дужина акорда (енг. chord length algorithm) [50].

Реконструисана централна линија једне коронарне бифуркације у глобалном координатном систему у оквиру десктоп апликације приказана је на слици 10. На истој слици се могу видети и издвојене централне линије са обе ангиографске пројекције.



Слика 10 – Приказ реконструисане централне линије у глобалном координатном систему у оквиру desktop апликације

5.1.5 Трoдимензионална реконструкција лумена коронарног стабла

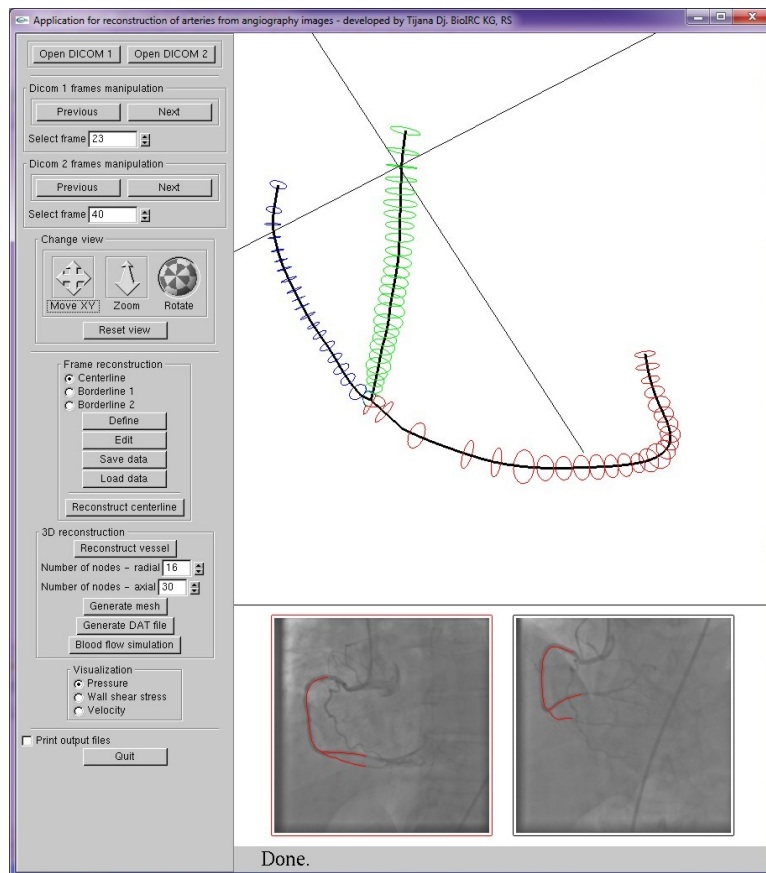
Тачке централних и граничних линија које су детектоване коришћењем процедуре описане у поглављу 5.1.2 коришћене су за дефинисање неуниформних параметарских Б-кривих (које су описане једначином (13)) и оне су означене са $\mathbf{c}_i(t_i)$, $\mathbf{b}_{i,1}(t_i)$ и $\mathbf{b}_{i,2}(t_i)$, респективно. Могу се израчунати вектори тангенте $\mathbf{t}_i(t_i)$ и нормале $\mathbf{n}_i(t_i)$ на основу параметарске криве која представља централну линију. Вектори нормале су даље коришћени за израчунавање пресека граничних линија са линијама нормалним на сваку тачку централне линије. Добијене пресечне тачке са ангиографских пројекција су потом пројектоване у глобални трoдимензионални координатни систем и добијене тачке су означене са $\mathbf{P}_{b1,i}$ и $\mathbf{P}_{b2,i}$. Овај процес се извршава за сваку пројекцију и индекс i у претходним ознакама означава индекс пројекције. На овај начин су добијене укупно 4 граничне тачке лумена, када се реконструкција спроводи са две ангиографске пројекције. Око ових тачака се може описати круг, коришћењем приступа који је описан у литератури [51].

У овом техничком решењу коронарне артерије су посматране и моделиране као закривљене цевасте површине дефинисане помоћу попречних пресека (енг. patches) позиционираних дуж централне линије. Да би се попречни пресеци (кругови добијени на начин описан у претходном пасусу) исправно позиционирали, потребно је дефинисати оријентацију централне линије. За те потребе коришћена је диференцијална геометрија и Френет-Серетов десни трихедрон [52]. Трихедрон је дефинисан у свакој тачки \mathbf{C}^i параметризоване централне

линије у глобалном координатном систему и то помоћу вектора тангенте T^i , нормале N^i и бинормале B^i . Ови вектори су одређени интерполацијом и одређивањем првог и другог извода параметарске Б-криве. Попречни пресеци су онда пројектовани на раван трихедрона коју образују вектори нормале и бинормале и позиционирани у одговарајући тачку централне линије.

У току пројектовања попречних пресека, ако тачке нису исправно дефинисане, може доћи до закривљења одговарајуће површине. Да би се то избегло и обезбедио континуитет линија, контролне тачке свих кругова су најпре конвертоване у поларне координате у равни нормале и бинормале и потом сортиране у правцу казаљке на сату.

Изглед desktop апликације са приказом реконструисаних попречних пресека позиционираних дуж централне линије коронарне бифуркације дат је на слици 11.



Слика 11 – Изглед прозора desktop апликације након тродимензионалне реконструкције лумена коронарног стабла

5.1.6 Генерисање тродимензионалне мреже коначних елемената

Добијени попречни пресеци коронарне артерије и централна линија у глобалном координатном систему који су добијени применом процедуре описане у поглављу 5.1.5 су погодни за генерисање параметарских NURBS површина (енг. Non-Uniform Rational Basis Splines) [48] лумена. Ова површина се може дефинисати једначином:

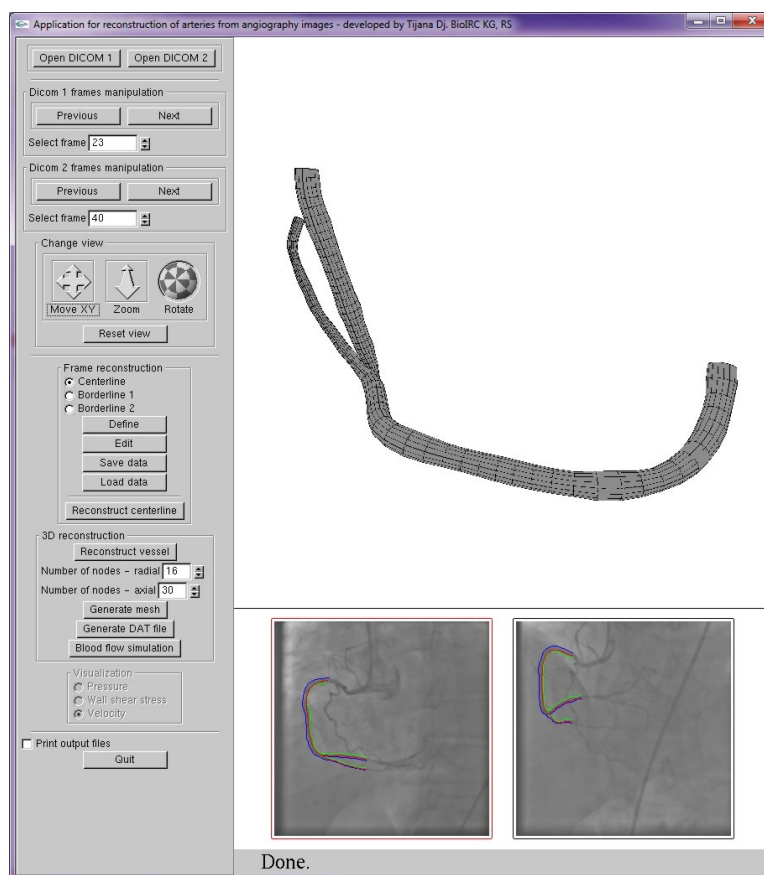
$$\bar{S}^i(u, v) = \sum_{i=1}^q \sum_{j=1}^w \mathbf{B}_{i,j} N_{i,k}(u) M_{j,l}(v) \quad (16)$$

У једначини (16) интерполационе функције дефинисане у једначинама (14) и (15) се користе и овде и означене су са $N_{i,k}$ и $M_{j,l}$ (и израчунавају се за k -ти и l -ти ред, респективно). Контролне тачке су означене са $\mathbf{B}_{i,j}$, а индекси u и v имају вредности у интервалу $[0,1]$.

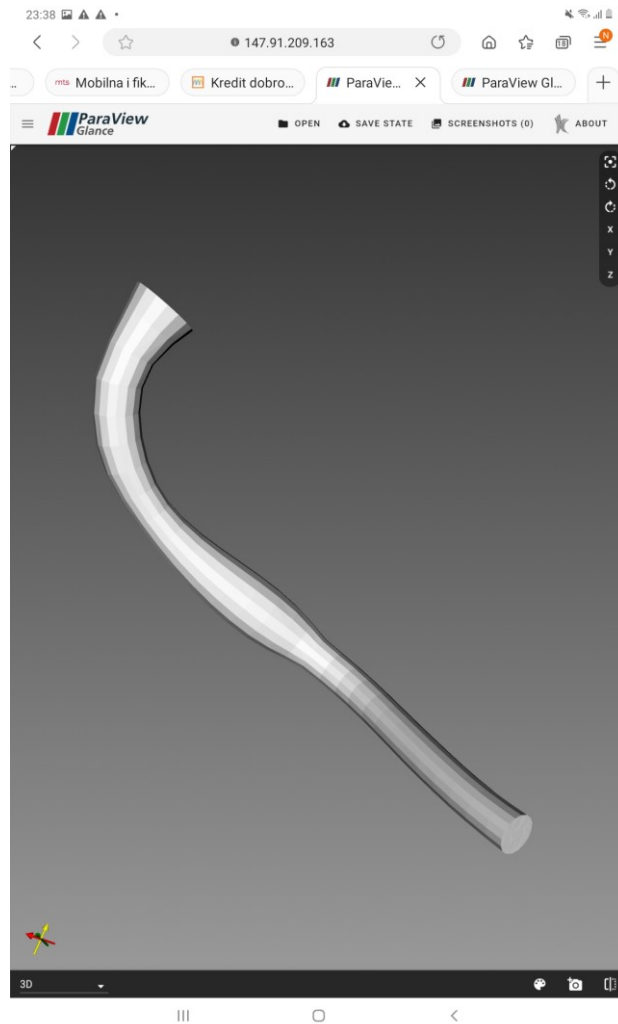
Коришћењем NURBS површина може се извршити дискретизација и генерисање мреже коначних елемената. Лумен реконструисаног дела коронарног стабла се дели на повезане хексахедралне елементе (призме). Детаљи процедуре за генерисање мреже се могу наћи у литератури [39,53].

Два параметра се користе за дефинисање густине мреже коначних елемената – број чворова у лонгитудиналном и број чворова у радијалном правцу. Панел 5 desktop апликације (приказан на слици 2) се користи за дефинисање ових параметара и генерисање мреже. Панел 3 desktop апликације (приказан на слици 2) се користи за манипулацију приказом (померање, ротацију и зумирање тродимензионалног приказа).

Приказ реконструисане коронарне бифуркације и генерисане мреже коначних елемената у оквиру desktop апликације дат је на слици 12. На слици 13 је приказ реконструисане коронарне артерије и генерисане мреже коначних елемената у оквиру мобилне апликације.



Слика 12 – Приказ генерисане мреже коначних елемената у оквиру desktop апликације



Слика 13 – Приказ генерисане мреже коначних елемената у оквиру мобилне апликације

5.1.7 Симулација струјања крви и израчунавање vFFR параметра

Симулације струјања крви кроз реконструисани лумен коронарних артерија су спроведене применом методе коначних елемената (енг. finite element method – FEM) [54], помоћу софтвера PakF [55] чија је валидација детаљно спроведена у литератури [55,56,57,58] и током више међународних пројеката.

Симулирано је тродимензионално струјање вискозног нестишљивог флуида, решавањем Навије-Стоксових једначина и једначине континуитета:

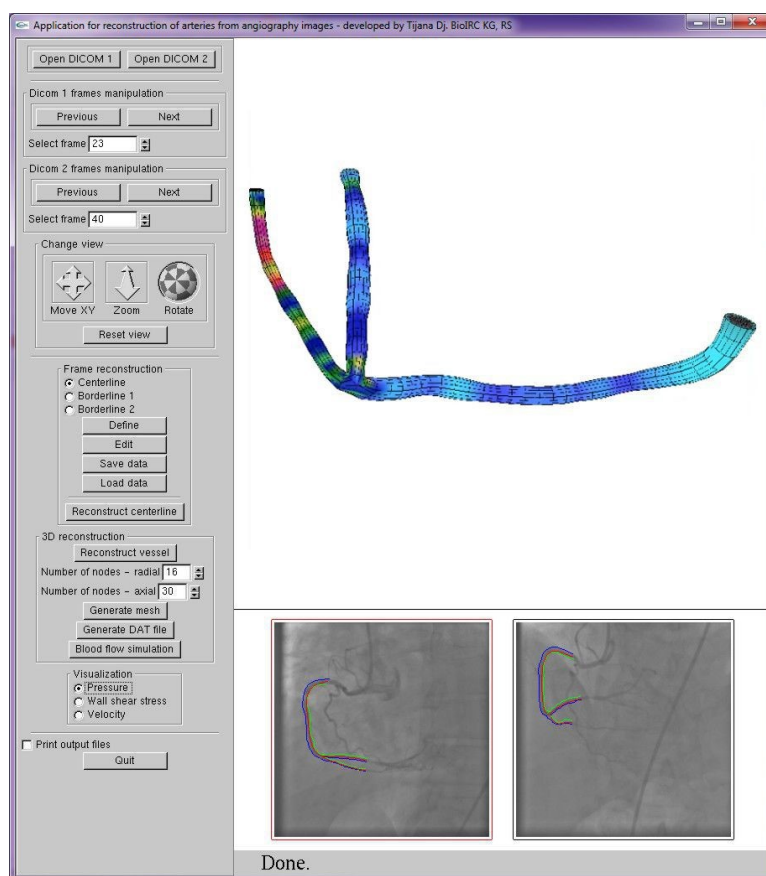
$$\rho \left(\frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right) = - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \left(\frac{\partial^2 v_i}{\partial x_j \partial x_j} + \frac{\partial^2 v_j}{\partial x_j \partial x_i} \right) \quad (17)$$

$$\frac{\partial v_i}{\partial x_i} = 0 \quad (18)$$

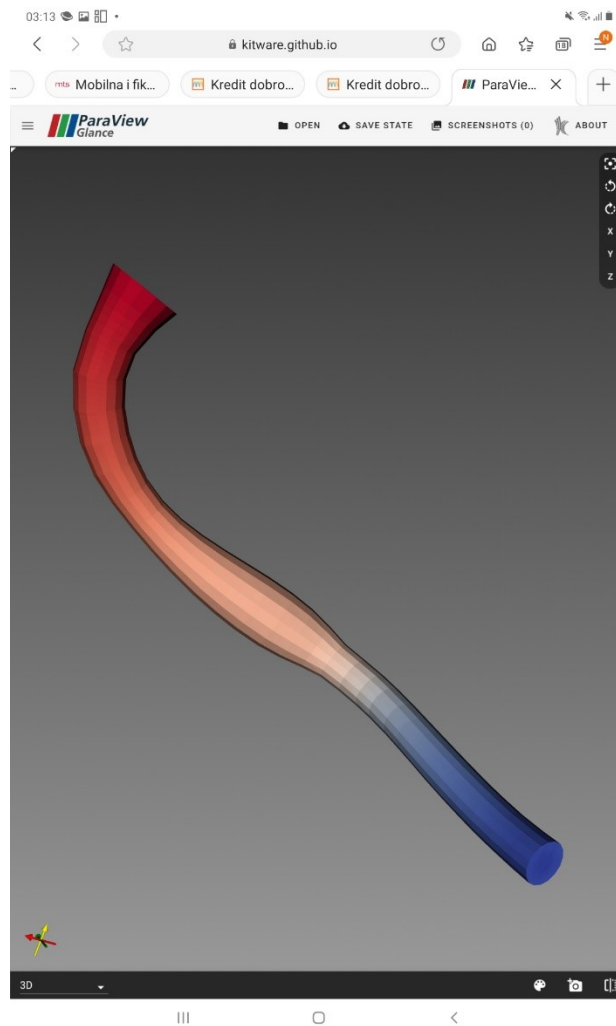
Документација техничког решења

У једначинама (17) и (18), брзина крви у правцу x_i је означена са v_i , густина крви је означена са ρ , p је притисак крви, μ је динамичка вискозност; и подразумева се сумирање по поновљеним индексима, $i, j = 1, 2, 3$.

Инкрементално-итеративни облик једначина (17) и (18) је решаван у итерацијама, док се не достигне критеријум конвергенције. У овом случају, критеријум конвергенције је да максимална апсолутна промена брзине у временском кораку буде мања од 10^{-3} . Током симулација су рачунати хемодинамички параметри струјања (притисак, брзина и смичући напон на зиду) у свим тачкама лумена. Дистрибуција смичућег напона након симулације струјања крви у једној реконструисаној коронарној артерији приказана је на слици 14 (приказ у оквиру desktop апликације), док је дистрибуција притиска у оквиру мобилне апликације приказана на слици 15.



Слика 14 – Приказ симулиране дистрибуције смичућег напона у оквиру desktop апликације



Слика 15 – Приказ симулиране дистрибуције притиска у зиду у оквиру мобилне апликације

Као што је већ наведено у претходним поглављима, у оквиру овог техничког решења је коришћен приступ за израчунавање виртуалног FFR-а који је предложен у литератури [38]. Извршавају се две симулације струјања крви, са одговарајућим почетним и граничним условима. Задат је притисак од 100 mmHg на улазу коронарне артерије и задаје се проток од 1 и 3 ml/s на излазу. Ове вредности протока одговарају просечном протоку крви током одмора и под оптерећењем. У оба разматрана случаја може се израчунати градијент притиска коришћењем вредности притиска на улазу (P_a) и на излазу (P_d). Ове вредности се потом користе за дефинисање следеће релације између градијента притиска и протока, за оба разматрана случаја:

$$\Delta P = 0 + f_v Q + f_s Q^2 \quad (19)$$

У једначини (19) ΔP представља градијент притиска, Q је проток, f_v је коефицијент губитка притиска услед вискозног трења, а f_s је коефицијент губитка притиска услед раздвајања протока [59]. Две израчунате вредности градијента притиска за два разматрана случаја се користе за решавање потпуно одређеног система једначина, односно одређивање непознатих параметара (f_v и f_s) тако да се може записати једначина:

$$\frac{P_d}{P_a} = 1 - f_v \frac{Q}{P_a} - f_s \frac{Q^2}{P_a} \quad (20)$$

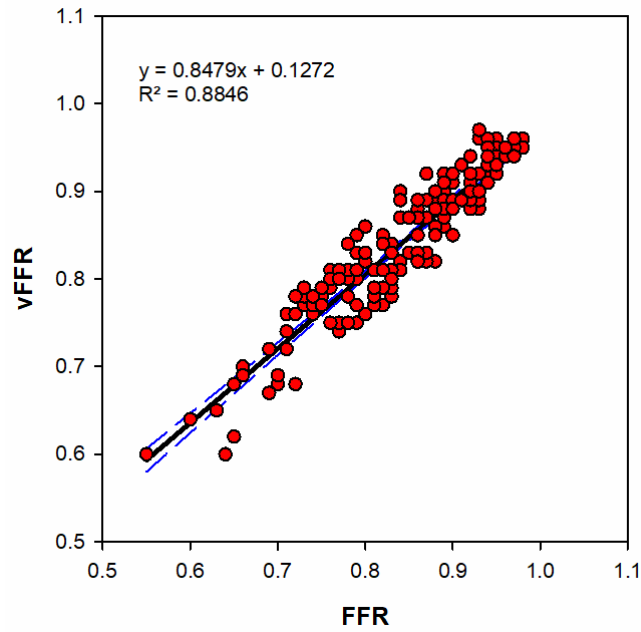
Може се нацртати дијаграм зависности вредности P_d/P_a од вредности протока. Површина испод криве се израчунава за опсег протока од 0 до 4 ml/s (што представља средњу вредност протока +2SD пораст хиперемичног протока у нормалној коронарној артерији човека). Коначно, вредност виртуалног FFR-а се израчунава као однос површине испод криве за конкретни разматрани случај и референтне површине.

5.2 Валидација развијеног софтвера

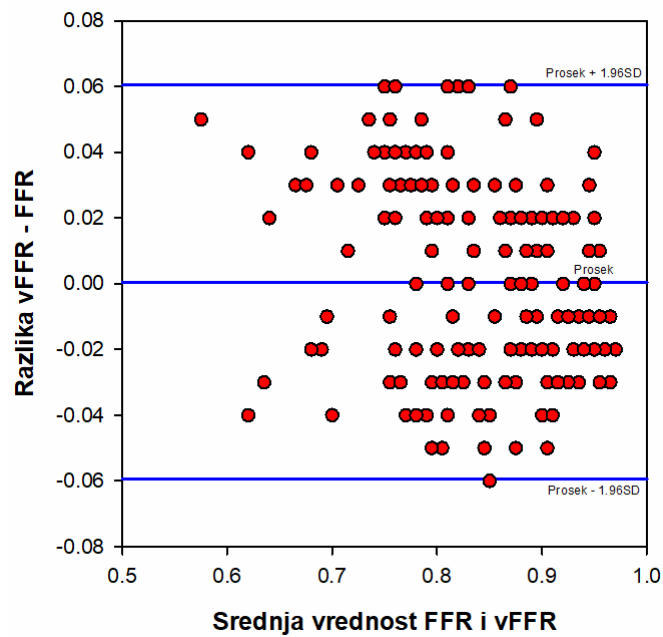
У оквиру MOBVIFFR пројекта спроведено је клиничко ангиографско испитивање на укупно 183 пацијента (број година је 67 ± 9). Такође је клинички инвазивно мерена вредност FFR параметра. Коришћењем ангиографских пројекција, у софтверу који је представљен у оквиру овог техничког решења спроведена је тродимензионална реконструкција коронарних артерија које су клинички експерти обележили као потенцијално оболеле. Такође је израчунавана вредност виртуалног FFR параметра. Поређењем измерене и симулиране вредности извршена је валидација предложеног модела.

Најпре је спроведена регресиона анализа и на слици 16 приказан је добијени дијаграм. Корелациони коефицијент износи $R^2 = 0.8846$, што доказује да постоји јака корелациона веза и добро поклапање резултата. Бланд-Алтман дијаграм се сматра најбољом статистичком мером за валидацију тачности неке методе. За случај поређења измерених и симулираних вредности FFR параметра, Бланд-Алтман дијаграм је приказан на слици 17. Средња вредност грешке резултата је 0.0005 (SD=0.0306), што указује на врло добро поклапање и веома мало системско прецењивање вредности симулираног FFR параметра. Границе поклапања резултата су од -0.0594 до 0.0604, са интервалима поузданости од 95% у интервалима од -0.067 до -0.0517 за доњу границу и од 0.0528 до 0.0681 за горњу границу.

Из ове анализе очигледно је да предложена метода за израчунавање виртуалног фракционог отпора струјању крви на основу тродимензионалне реконструкције спроведене са ангиографских снимака даје добре резултате и да се може успешно користити у клиничкој пракси као додатна помоћ клиничким екпертима у дијагностици и планирању потенцијалних третмана.



Слика 16 – Поређење измерених и симулираних вредности FFR параметра – регресиона анализа



Слика 17 – Поређење измерених и симулираних вредности FFR параметра - Бланд-Алтман дијаграм

6 ЗАКЉУЧАК

Болест коронарних артерија се манифестује као задебљање зидова и сужавање крвних судова, а дијагностички прегледи и третирање оболелих коронарних артерија најчешће се врше помоћу коронарне ангиографије базиране на икс-зрацима. Међутим, због непрецизности и малог броја снимљених пројекција количина доступних информација која се добија овим прегледом је органичена. Због тога је потребно развити напредну софтверску платформу која ће омогућити што тачнију тродимензионалну реконструкцију коронарних артерија од интереса из ангиографских снимака да би се омогућила боља анализа стања коронарних артерија. У оквиру овог техничког решења представљен је софтвер који се може користити и на персоналном рачунару и на мобилном телефону који омогућава тродимензионалну реконструкцију на основу рутински направљених ангиографских снимака уз минималну интеракцију са корисником. Све што је потребно јесте да корисник обележи регион коронарне артерије од интереса и неколико карактеристичних тачака, а цео преостали процес се обавља аутоматски.

Због комплексне природе и важне функције коронарних артерија, врло је битно детаљно анализирати струјање крви кроз њих са хемодинамичког аспекта. У клиничким испитивањима се за потребе анализе стања артерија користи фракциони отпор струјању крви (FFR). У поређењу са класичном ангиографијом, применом FFR-а се значајно побољшавају могућности благовремене интервенције и боље прогнозе за пацијенте са једне стране, а и смањује се број непотребних интервенција уградње стентова са друге стране. Међутим, мане FFR-а су инвазивна техника одређивања, продужавање трајања и већи трошкови испитивања. Веома ефикасна алтернатива за инвазивни FFR је нумеричка симулација струјања крви кроз коронарне артерије и одређивање виртуалног FFR-а. У оквиру овог техничког решења је поред тродимензионалне реконструкције коронарних артерија, имплементирано и аутоматско генерисање мреже коначних елемената, спровођење симулације струјања крви и одређивање виртуалног FFR-а.

Математички и нумерички модели и софтвер који су представљени у овом техничком решењу омогућавају креирање персонализованог модела коронарних артерија и анализу струјања крви за сваког појединачног пацијента. На тај начин је омогућено клиничким експертима да анализирају утицај стенозе на струјање у посматраном делу коронарног стабла, а и да испланирају начин лечења у складу са тим. Развијени софтвер је једноставан и интуитиван за коришћење и целокупно извршавање траје само неколико минута, што омогућава лаку и брзу примену. Валидацијом на клиничком скупу података потврђена је тачност модела. Због свега наведеног, развијени софтвер се може успешно користити као помоћни алат у дијагностици и планирању третмана у клиничкој пракси.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] A.S. Go et al., "AHA Statistical Update: Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update: A Report From the American Heart Association," *Circulation*, vol. 129, pp. e28-e292, 2014.
- [2] P. Angelini, J.A. Velasco, and S. Flamm, "Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance," *Circulation*, vol. 105, pp. 2449–2454, 2002.
- [3] E.G. Nabel and E. Braunwald, "A tale of coronary artery disease and myocardial infarction," *New England Journal of Medicine*, vol. 366, no. 1, pp. 54-63, 2012.
- [4] S.G. Keohane, C.W.M. Adams, and R.N. Poston, "Coronary arterial dimensions and cell populations in ageing man," *Atherosclerosis*, vol. 69, no. 2–3, pp. 103-108, 1988.
- [5] D.N. Ku, "Blood flow in arteries," *Annual Review of Fluid Mechanics*, vol. 29, pp. 399–434, 1997.
- [6] E.O. Ofili, A.J. Labovitz, and M.J. Kern, "Coronary flow velocity dynamics in normal and diseased arteries," *American Journal of Cardiology*, vol. 71, no. 14, pp. 3D-9D, 1993.
- [7] M. Hasan, D.A. Rubenstein, and W. Yin, "Effects of cyclic motion on coronary blood flow," *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 135, no. 12, p. 121002, 2013.
- [8] C. Di Mario and N. Sutaria, "Coronary angiography in the angioplasty era: projections with a meaning," *Heart*, vol. 91, no. 7, pp. 968–976, 2005.
- [9] J. Poletti, "The effect of source to image distance on radiation risk to the patient," *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine*, vol. 26, no. 3, pp. 110-114, 2003.
- [10] J.D. Carroll, E.P. Carroll, and S.J. Chen, "Coronary angiography: the need for improvement and the barriers to adoption of new technology," *Cardiology Clinics*, vol. 27, no. 3, pp. 373–383, 2009.
- [11] K. Chahour, R. Aboulaich, A. Habbal, C. Abdelkhirane, and N. Zemzemi, "Numerical simulation of the fractional flow reserve (FFR)," *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, vol. 13, no. 6, p. 57, 2018.
- [12] G.J. Dehmer et al., "A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011," *J Am Coll Cardiol*, vol. 60, no. 20, pp. 2017-31, 2012.
- [13] C.K. Zarins, C.A. Taylor, and J.K. Min, "Computed fractional flow reserve (FFRCT) derived from coronary CT angiography," *Journal of Cardiovascular Translational Research*, vol. 6, no. 5, pp. 708–714, 2013.
- [14] P.D. Morris, F.N. van de Vosse, P.V. Lawford, D.R. Hose, and J.P. Gunn, "Virtual (computed) fractional flow reserve: current challenges and limitations," *JACC Cardiovascular Interventions*,

vol. 8, no. 8, pp. 1009–1017, 2015.

- [15] E. Boileau et al., "Estimating the accuracy of a reduced-order model for the calculation of fractional flow reserve (FFR)," *Int J Numer Method Biomed Eng.*, vol. 34, no. 1, 2018.
- [16] J.D. Thomas, "The DICOM image formatting standard: its role in echocardiography and angiography," *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, vol. 14, pp. 1-6, 1998.
- [17] H.C. Longuet-Higgins, "A computer algorithm for reconstructing a scene from two projections," *Nature*, vol. 293, pp. 133–135, 1981.
- [18] H. Wollschläger et al., "Mathematical tools for spatial computations with biplane isocentric X-Ray equipment," *Biomedizinische Technik*, vol. 31, pp. 101–106, 1986.
- [19] C.E. Metz and L.E. Fencil, "Determination of three-dimensional structure in biplane radiography without prior knowledge of the relationship between the two views: theory," *Medical Physics*, vol. 16, no. 1, pp. 45–51, 1989.
- [20] G. Warmerdam, P. Steininger, M. Neuner, G. Sharp, and B. Winey, "Influence of imaging source and panel position uncertainties on the accuracy of 2D/3D image registration of cranial images," *Medical Physics*, vol. 39, no. 9, pp. 5547–5556, 2012.
- [21] S.J. Chen and J.D. Carroll, "3-D reconstruction of coronary arterial tree to optimize angiographic visualization," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 19, no. 4, pp. 318–336, 2000.
- [22] G. Shechter, B. Shechter, J.R. Resar, and R. Beyar, "Prospective motion correction of X-ray images for coronary interventions," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 24, no. 4, pp. 441–450, 2005.
- [23] J. Yang, Y. Wang, Y. Liu, S. Tang, and W. Chen, "Novel approach for 3-D reconstruction of coronary arteries from two uncalibrated angiographic images," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 18, no. 7, pp. 1563–1572, 2009.
- [24] R. Hartley and A. Zisserman, *Multiple view geometry in computer vision 2nd Edition*, 9780521540513th ed.: Cambridge University Press, 2000.
- [25] C. Cañero, F. Vilariño, J. Mauri, and P. Radeva, "Predictive (un)distortion model and 3-D reconstruction by biplane snakes," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 21, no. 9, pp. 1188–11201, 2002.
- [26] S. Zheng, T. Meiyang, and S. Jian, "Sequential reconstruction of vessel skeletons from X-ray coronary angiographic sequences," *Comput. Med. Imaging. Graph.*, vol. 34, no. 5, pp. 333–345, 2010.
- [27] S. Zheng and Y. Qi, "Motion estimation of 3D coronary vessel skeletons from X-ray angiographic sequences," *Comput. Med. Imaging. Graph.*, vol. 35, no. 5, pp. 353–364, 2011.
- [28] B. Movassaghi, V. Rasche, M. Grass, M.A. Viergever, and W.J. Niessen, "A quantitative analysis of 3-D coronary modeling from two or more projection images," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 23, no. 12, pp. 1517–1531, 2004.

- [29] K. Sprague et al., "Coronary x-ray angiographic reconstruction and image orientation," *Medical Physics*, vol. 33, no. 3, pp. 707–718, 2006.
- [30] A. Andriotis et al., "A new method of three-dimensional coronary artery reconstruction from X-ray angiography: validation against a virtual phantom and multislice computed tomography," *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*, vol. 71, no. 1, pp. 28–43, 2008.
- [31] U. Jandt, D. Schäfer, M. Grass, and V. Rasche, "Automatic generation of time resolved motion vector fields of coronary arteries and 4D surface extraction using rotational x-ray angiography," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 54, no. 1, pp. 45–64, 2009.
- [32] S.Y.J. Chen and J.D. Carroll, "Kinematic and deformation analysis of 4-D coronary arterial trees reconstructed from cine angiograms," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 22, no. 6, pp. 710–721, 2003.
- [33] B.K. Koo et al., "Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noni," *J Am Coll Cardiol.*, vol. 58, no. 19, pp. 1989-97, 2011.
- [34] J.K. Min et al., "Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography," *JAMA*, vol. 308, no. 12, pp. 1237-45, 2012.
- [35] B.L. Nørgaard et al., "NXT Trial Study Group. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Step," *J Am Coll Cardiol.*, vol. 63, no. 12, pp. 1145-1155, 2014.
- [36] P.D. Morris et al., "Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: modeling the significance of coronary lesions: results from the VIRTU-1 (VIRTUal Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) study," *JACC Cardiovasc Interv.*, vol. 6, no. 2, pp. 149-57, 2013.
- [37] S. Tu et al., "ractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries," *JACC Cardiovasc Interv.*, vol. 7, no. 7, pp. 768-77, 2014.
- [38] M. Papafaklis et al., "Fast virtual functional assessment of intermediate coronary lesions using routine angiographic data and blood flow simulation in humans: comparison with pressure wire - fractional flow reserve," *EuroIntervention*, vol. 10, no. 5, pp. 574-83, 2014.
- [39] A. Vukicevic et al., "Three-dimensional reconstruction and NURBS-based structured meshing of coronary arteries from the conventional X-ray angi-ography projection images," *Sci. Rep.*, vol. 8, p. 1711, 2018.
- [40] A.F. Frangi, W.J. Niessen, K.L. Vincken, and M.A. Viergever, "Multiscale vessel enhancement filtering," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI'98.*: Springer Berlin Heidelberg, 1998, pp. 130-137.
- [41] J.P. Janssen, G. Koning, P.J. de Koning, J.C. Tuinenburg, and J.H. Reiber, "A novel approach for the detection of pathlines in X-ray angiograms: the wavefront propagation algorithm," *Int. J.*

Cardiovasc. Imaging, vol. 18, no. 5, pp. 317–324, 2002.

- [42] J.A. Sethian, "A fast marching level set method for monotonically advancing fronts," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 93, no. 4, pp. 1591–1595, 1996.
- [43] J.A. Canny, "Computational Approach To Edge Detection," *IEEE Trans. Pattern. Analysis and Machine Intelligence*, vol. 8, no. 6, pp. 679–698, 1986.
- [44] P.M. van der Zwet and J.H. Reiber, "A new approach for the quantification of complex lesion morphology: the gradient field transform; basic principles and validation results," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 24, no. 1, pp. 216–24, 1994.
- [45] D.E. Goldberg, *Genetic Algorithms in Search. Optimization & Machine Learning*. Boston, MA, USA: Addison-Wesley, 1989.
- [46] C.S. Iliopoulos and M.S. Rahman, "Algorithms for computing variants of the longest common subsequence problem," *Theoretical Computer Science*, vol. 395, no. 2–3, pp. 255–267, 2008.
- [47] L.J. Latecki, Q. Wang, S. Koknar-Tezel, and V. Megalooikonomou, "Optimal Subsequence Bijection," in *Seventh IEEE International Conference on Data Mining*, Omaha; NE, 2007, pp. 565–570.
- [48] L. Piegl and W. Tiller, *The Nurbs Book, Second ed.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1995.
- [49] C. de Boor, "On calculating with B-splines," *Journal of Approximation Theory*, vol. 6, no. 1, pp. 50–62, 1972.
- [50] B. Bastl, B. Jüttler, M. Lávička, and Z. Šír, "Curves and surfaces with rational chord length parameterization," *Computer Aided Geometric Design*, vol. 29, no. 5, pp. 231–241, 2012.
- [51] V. Pratt, "Direct least-squares fitting of algebraic surfaces," *Comput. Graph.*, vol. 21, pp. 145–152, 1987.
- [52] C.Y. Han and S-H. Kwon, "Cubic helical splines with Frenet-frame continuity," *Computer Aided Geometric Design*, vol. 28, no. 7, pp. 395–406, 2011.
- [53] A. M. Vukicevic, N. M. Stepanovic, G. R. Jovicic, S. R. Apostolovic, and N. D. Filipovic, "Computer methods for follow-up study of hemodynamic and disease progression in the stented coronary artery by fusing IVUS and X-ray angiography," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 52, pp. 539–556, 2014.
- [54] M. Kojic, N. Filipovic, B. Stojanovic, and N. Kojic, *Computer modeling in bioengineering: Theoretical Background, Examples and Software*. Chichester, England: John Wiley and Sons, 2008.
- [55] N. Filipovic, S. Mijailovic, A. Tsuda, and M. Kojic, "An implicit algorithm within the Arbitrary Lagrangian-Eulerian formulation for solving incompressible fluid flow with large boundary motions," *Comp. Meth. Appl. Mech. Engrg.*, vol. 195, pp. 6347-6361, 2006.
- [56] O. Parodi et al., "Patient-specific prediction of coronary plaque growth from CTA angiography: a multiscale model for plaque formation and progression," *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, vol.

16, no. 5, pp. 952-956, 2012.

- [57] G. Rakocevic, T. Djukic, N. Filipovic, and V. Milutinovic, *Computational Medicine in Data Mining and Modeling*. New York, USA: Springer, 2013.
- [58] N. Filipovic et al., "Computer simulation of three-dimensional plaque formation and progression in the carotid artery," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 51, pp. 607–616, 2013.
- [59] K. L. Gould, "Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unsedated dogs at rest and during coronary vasodilation," *Circ Res*, vol. 43, pp. 242-53, 1978.