

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

Факултет инжењерских наука

Арсо М. Вукићевић

**РАЗВОЈ МЕТОДА ЗА ТРОДИМЕНЗИОНАЛНУ
РЕКОНСТРУКЦИЈУ КОРОНАРНИХ АРТЕРИЈА ЗА
ПОТРЕБЕ НУМЕРИЧКЕ АНАЛИЗЕ ПРОТОКА И
ПРОЦЕНЕ МЕХАНИЧКОГ ИНТЕГРИТЕТА
СТЕНТА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2015.



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ ИНЖЕЊЕРСКИХ НАУКА**

Арсо М. Вукићевић

**РАЗВОЈ МЕТОДА ЗА ТРОДИМЕНЗИОНАЛНУ
РЕКОНСТРУКЦИЈУ КОРОНАРНИХ АРТЕРИЈА ЗА
ПОТРЕБЕ НУМЕРИЧКЕ АНАЛИЗЕ ПРОТОКА И
ПРОЦЕНЕ МЕХАНИЧКОГ ИНТЕГРИТЕТА СТЕНТА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2015.

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Арсо М. Вукићевић
Датум и место рођења: 16. 06. 1987. Никшић, Црна Гора, СФРЈ
Садашње запослење: Факултет инжењерских наука у Крагујевцу
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Развој метода за тродимензионалну реконструкцију коронарних артерија за потребе нумеричке анализе протока и процене механичког интегритета стента
Број страница: 155
Број слика: 51
Број библиографских података: 275
Установа и место где је рад израђен: Факултет инжењерских наука, Крагујевац
Научне области (УДК): 004.942:519.673(043.3); 621:531/533(043.3) (Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство)
Ментор: др Гордана Јовичић, ванредни професор
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 10. 02. 2015.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 01-1/2092-7, 18. 06. 2015.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Др Гордана Јовићић, ванредни професор, Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство Др Ненад Филиповић, ред. проф., Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство Др Радован Славковић, ред. проф., Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство Др Вељко Милутиновић, ред. проф., ЕТФ Београд; Научна област: Рачунарска техника и информатика Др Владимир Милорадовић, ван. проф., Факултет медицинских наука у Крагујевцу, Научна област: Интерна медицина, Др Александар Пеулић, ванредни професор, Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Научна област: Рачунарска техника
Комисија за оцену докторске дисертације: Др Гордана Јовићић, ванредни професор, Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство Др Ненад Филиповић, ред. проф., Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство Др Радован Славковић, ред. проф., Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство Др Вељко Милутиновић, ред. проф., ЕТФ Београд; Научна област: Рачунарска техника и информатика Др Владимир Милорадовић, ван. проф., Факултет медицинских наука у Крагујевцу, Научна област: Интерна медицина, Др Александар Пеулић, ванредни професор, Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Научна област: Рачунарска техника
Комисија за одбрану докторске дисертације: Др Гордана Јовићић, ванредни професор, Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство Др Ненад Филиповић, ред. проф., Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство Др Радован Славковић, ред. проф., Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство Др Вељко Милутиновић, ред. проф., ЕТФ Београд; Научна област: Рачунарска техника и информатика Др Владимир Милорадовић, ван. проф., Факултет медицинских наука у Крагујевцу, Научна област: Интерна медицина, Др Александар Пеулић, ванредни професор, Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Научна област: Рачунарска техника
Датум одбране докторске дисертације:

Развој метода за тродимензионалну реконструкцију коронарних артерија за потребе нумеричке анализе протока и процене механичког интегритета стента

Арно М. Вукићевић

Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу

Резиме

Коронарна ангиографија базирана на икс-зрацима и интраваскуларни ултразвук (енгл. IVUS) су, и поред инвазивне и дводимензионалне природе, најчешће коришћене процедуре за дијагностиковање и третирање оболелих коронарних артерија (КА).

Ова дисертација фокусирана је на развој алгоритама за тродимензионалну реконструкцију КА из некалибрисаних ангиографских пројекција. Предложен је проширени математички модел формирања ангиографских слика, који је заједно са робусним Генетским алгоритмом, коришћен за оптимизацију-калибрацију параметара који описују оријентацију уређаја током аквизиције. Предложена је метода за упаривање несинхронизованих фрејмова базирана на парцијалном преклапању сигнала. Њиховом интеграцијом, реконструисан је лумен из ангиографских пројекција. Такође, предложена је процедура за дискретизацију комплексних коронарних стабала базирана на једноставнијем независном процесирању повезаних коронарних грана.

Фузијом метода за реконструкцију централне линије КА са методама за сегментацију IVUS слика реконструисан је лумен и зид КА, који су коришћени за нумеричко моделирање прогресије плака (рестенозе). Методом коначних елемената, прогресија плака је симулирана спрезањем Навије-Стоксових једначина протока са дифузном једначином транспорта. Методом парцијалног преклапања, аутоматизовано је упаривање базалних и IVUS снимака снимљених након датог периода праћења.

Такође, циљ дисертације је била нумеричка анализа издржљивости коронарних стентова на замор кроз следећа три корака: а) дефинисање фактора замора применом напонски засноване теорије замора, б) процена преосталог века услед замора при прогресивном ширењу прслине употребом Парисовог закона, и в) процена сигурног рада структуре изложене цикличном оптерећењу заснована на примени *Kitagawa*-дијаграма: региона сигурног рада, зоне стабилног раста и зоне неконтролисаног раста прслине. Коначно, употребом добијених динамичких реконструкција КА развијена је процедура за симулирање реалног савијања коронарних стентова.

Валидација метода извршена је на дигиталним и физичким фантомима, као и реалним подацима. Нумеричка анализа издржљивости стентова на замор извршена је користећи генерички и *Surface* дизајн. Тачност добијених резултата указује на поузданост развијених метода и потенцијал за ширу примену у будућим студијама.

Кључне речи—Коронарне артерије, ангиографија, IVUS, реконструкција, сегментација, стентови, замор, нумеричка анализа.

Methods for image-based modeling of coronary arteries hemodynamics and assessment of coronary stent integrity

Arso M. Vukićević

Faculty of Engineering, University of Kragujevac

Abstract

Despite their invasiveness and two-dimensional nature, X-ray angiography (XRA) and intravascular ultrasound (IVUS) still represent the gold standard for diagnosis and treatment of coronary artery (CA) disease. Since safety and performance standards have become more stringent, needs for robust computer methods for 3D reconstruction, modeling and visualization of CAs are constantly increasing.

This thesis proposed algorithms for three-dimensional modelling of CA from uncalibrated XRA projections. A comprehensive mathematical model of XRA image formation was developed and used in conjunction with a robust genetic algorithm optimizer to determine the calibration parameters across X-ray views. Furthermore, an approach for finding frames correspondences between nongated XRA was developed using a partial-matching approach. By integrating the developed procedures, the vascular lumen was reconstructed from its XRA projections. Moreover, a nonuniform rational B-spline-based method that simplifies the problem of meshing of complex CA trees to the simpler task of independent meshing of connected branches was introduced.

By fusing the reconstructed centerline with segmented IVUS images CA reconstructions were obtained and used for further numerical simulation of plaque progression (in-stent restenosis). The finite element simulation of plaque progression was performed by coupling, the flow equations with the transport equation and applying realistic boundary conditions at the wall. By using a partial-matching approach, the alignment of baseline and follow-up data was performed automatically.

Moreover, the aim of this thesis was numerical estimation of coronary stents durability. The procedure was carried out within three phases: a) initial fatigue analysis based on S-N approach; b) fatigue lifetime assessment based on fatigue crack growth simulation using Paris-power law, and c) safe-operation i.e., no-fatigue failure (based on Kitagawa-Takahashi diagram) as well as immediate predictions of the fracture event in the stent. Finally, by using the obtained dynamic reconstructions of CA we developed a procedure for patient-specific modeling of coronary stent bending.

Extensive validations were performed using digital, physical, and clinical datasets. Numerical estimation of coronary stents durability was demonstrated on the generic and stent cypher design. The promising results showed potential for further clinical validation and application of our method on a wider scale in future research studies.

Keywords—X-ray angiography, IVUS, coronary arteries, reconstruction, segmentation, coronary stents, fatigue, numerical analysis.

Предговор

Ова дисертација представља резултат мултидисциплинарног истраживања које је захтевало тимски рад и знања из више научних области. Из тог разлога, захвалност дугујем следећим особама које су допринеле да она буде урађена.

Захваљујем се на првом месту својим менторима проф. Гордани Јовичић на помоћи и подршци да завршим докторат и проф. Ненаду Филиповићу на условима, стрпљењу и слободи у раду коју ми је пружио током протеклих година. Такође, захвалност дугујем колегама из групе за биоинжењеринг проф. Филиповића са којима сам радио у периоду 2011-2015; као и проф. Милошу Којићу чија је визија пре много година покренула оно што ми сада радимо.

Захваљујем се проф. Алексу Франгију (арг. Alejandro F. Frangi) и његовом сараднику Серкану Ћимену (тур. Serkan Çimen) са Универзитета у Шефилду. Треће поглавље представља резултат њихове отворености и несебичности које су ми помогле да схватим како изгледа озбиљан научни рад из области обраде медицинских слика.

Захваљујем се проф. Николи Јагићу са Медицинског факултета у Крагујевцу и његовим колегама у Клиничком центру у Крагујевцу на уступљеним подацима, времену, саветима и помоћи током истраживања описаног у трећем и петом поглављу.

Захваљујем се проф. Светлани Апостоловић са Медицинског факултета у Нишу и њеном сараднику Немањи Степановићу на уступљеним подацима и помоћи током истраживања чији су резултати приказани у четвртном поглављу. Такође, захваљујем се проф. Симонеу Балочу (ита. Simone Balocco) са Универзитета у Барселони чији су савети олакшали разумевање и анализу IVUS слика.

Захваљујем се проф. Петру Тодоровићу на времену које ми је посветио и помоћи током мастер и докторских студија. Такође, захваљујем се проф. Милану Ерићу, проф. Ненаду Грујовићу као и (тада) његовим сарадницима Владимиру и Николи Миливојевићу на помоћи и ономе што сам научио од њих током основних и мастер студија.

Захваљујем се проф. Мирославу Стојадиновићу са Медицинског факултета у Крагујевцу, проф. Марији Ђурић и њеним сарадницима Ксенији Зелић и Светлани Антић са Медицинског и Стоматолошког факултета у Београду са којима сам сарађивао на истраживањима која нису део дисертације, али ме подједнако занимају и индиректно су део дисертације.

Захваљујем се руководству Факултета инжењерских наука у Крагујевцу, Скупштини општине Крагујевац и Министарству просвете, науке и технолошког

развоја на додељеним наградама и стипендијама током студирања (2006-2011) и учешћу на националним научно истраживачким пројектима (2011-2015).

И на крају, највећу захвалност дугујем својој породици – оцу Миладину, мајки Велимирки и сестрама Даринки и Андријани на њиховој пожртвованости и подршци током свих ових година.

Арсо М. Вукићевић

Садржај

Списак коришћених ознака	i
Скраћенице	i
Номенклатура по поглављима	ii
Легенда усвојене номенклатуре	ii
Поглавље 3.....	ii
Поглавље 4.....	v
Поглавље 5.....	vi
Списак алгоритама	vii
Списак слика	viii
Списак табела	xv
1. Уводна разматрања и преглед садржаја дисертације	1
1.1. Предмет рада	1
1.2. Научни циљ рада	4
1.3. Преглед садржаја и организација дисертације.....	5
1.3.1 Преглед метода које су коришћене током истраживања	6
2. Основне претпоставке – крвоток и коронарне артерије	8
2.1. Крвоток	8
2.2. Коронарне артерије.....	10
3. Методе за тродимензионалну реконструкцију коронарних артерија из ангиографских снимака	13
3.1. Коронарна ангиографија	13
3.1.1 Преглед развоја коронарне ангиографије.....	13
3.1.2 Принцип генерисања ангиографских слика помоћу икс-зрака	16
3.1.3 Коронарни ангиограм – опис уређаја.....	16
3.2. Преглед литературе фокусиране на реконструкцију геометрије коронарних артерија из ангиографских снимака	19
3.3. Улазни подаци и структуре података предложене методе	23
3.4. Преглед предложене процедуре	24
3.5. Математички модел формирања слике.....	25
3.6. Калибрација ангиограма употребом две произвољне пројекције.....	29

3.7. Темпорална синхронизација–упаривање фрејмова снимљених из две пројекције	31
3.8. Реконструкција централне линије КА	34
3.9. Моделирање и дискретизација лумена произвољне гране КА.....	38
3.10. Моделирање и дискретизација комплексног коронарног стабла.....	40
3.11. Валидација предложене методе.....	43
3.11.1 Опис и организација података коришћених за валидацију	43
3.11.2 Стратегија за мерење перформанси и валидацију метода	45
3.11.3 Калибрација уређаја – оптимизација екстринзичних и интринзичних параметара ангиограма	48
3.11.4 Темпорално упаривање фрејмова и динамичка реконструкција КА	50
3.11.5 Валидација методе за реконструкцију централне линије и утицај њене тачности на темпоралну реконструкцију КА	53
3.11.6 Валидација методе за реконструкцију попречних пресека	57
3.11.7 Тачност реконструкције површине лумена КА	61
4. Трoдимензионална реконструкција коронарних артерија фузијом снимака добијених коронарном ангиографијом и интраваскуларним ултразвуком: Примена за моделирање рестенозе коронарних артерија	64
4.1. Рестеноза коронарних артерија	65
4.2. Интраваскуларни ултразвук – IVUS	66
4.2.1 Принцип генерисања слике помоћу IVUS-а	67
4.3. Преглед литературе фокусиране на анализу и моделирање рестенозе КА коришћењем ангиографских и IVUS снимака	68
4.4. Улазни подаци предложене процедуре.....	70
4.5. Софтверска архитектура и дијаграм тока процедуре.....	71
4.6. Сегментација IVUS катетера из ангиографских снимака	74
4.7. Реконструкција катетера из две ангиографске пројекције	76
4.8. Селекција IVUS фрејмова у специфичним ЕКГ фазама	77
4.9. Сегментација зида КА на IVUS снимцима.....	78
4.9.1 Издвајање описних атрибута из IVUS слика.....	79
4.9.2 Обучавање класификатора за сегментацију IVUS слика.....	84
4.9.3 Апроксимација ивица зида КА	86

4.10. Генерисање тродимензионалног модела КА и мреже коначних елемената	89
4.11. Процедуре за нумеричко моделирање прогресије плака	90
4.11.1 Основне једначине за моделирање LDL транспорта кроз зид коронарне артерије.....	90
4.11.2 Основне једначине за транспорт масе у артерији.....	91
4.11.3 Гранични услови за транспорт LDL-а	92
4.11.4 Једначине коначних елемената код дифузно-транспортних једначина	92
4.11.5 Моделирање формирања и развоја плака	93
4.12. Упаривање IVUS снимка – Одређивање регије КА која се види и на базалном снимку и на снимку насталом након одређеног периода праћења	94
4.13. Рачунање степена рестенозе коронарне артерије	96
4.14. Валидација предложених процедура	97
4.14.1 Опис података коришћених за валидацију.....	97
4.14.2 Резултати нумеричких симулација	99
4.14.3 Анализа предложених процедура и добијених резултата.....	104
5. Процена интегритета коронарног стента на замор	106
5.1. Преглед развоја процедуре уградње и дизајна коронарних стентова ...	106
5.2. Механички услови који доводе до лома и замора коронарних стентова током периода експлоатације	110
5.3. Преглед механичких тестова за валидацију васкуларних уређаја прописаних међународним индустријским стандардима.....	111
5.4. Преглед методологија фокусираних за нумеричку анализу интегритета стента.....	114
5.5. FtF приступ при анализи коронарних стентова на замор	117
5.5.1 S-N процена замора	118
5.5.2 Процена зоне сигурног рада	119
5.5.3 Процена преосталог животног века-дефинисање критичне величине прслине	121
5.5.4 Процена величине пластичне зоне	122
5.6. Нумеричка анализа интегритета стента изложеног радијалном цикличном оптерећењу	124

5.7.	Нумеричка анализа коронарног стента на замор – Пример цикличног савијања као последица кардио и респираторних померања.....	129
5.7.1	Модел коронарног стабла добијен на основу реконструкције.....	130
5.7.2	Апроксимација динамике коронарних артерија задавањем померања на укљештеној греди.....	131
5.7.3	Геометрија коронарног стента.....	134
5.7.4	Нумеричко моделирање цикличног савијања коронарног стента.....	135
5.7.5	S-N процена замора.....	137
6.	Закључна разматрања и смернице за будућа истраживања.....	138
6.1.	Закључци донети на основу резултата добијених у трећем поглављу..	138
6.2.	Закључци донети на основу резултата добијених у четвртом поглављу.....	140
6.3.	Закључци донети на основу резултата добијених у петом поглављу....	141
6.4.	Смернице за будућа истраживања.....	142
7.	Референце.....	143
	Објављени научни радови.....	143
	Коришћена литература.....	144

Списак коришћених ознака

Скраћенице

КА – Коронарне артерије,

IVUS – енгл. IntraVascular UltraSound,

NURBS – енгл. Non Uniform Rational B-Splines,

FtF – енгл. Fatigue to Fracture,

DTW – енгл. Dynamic Time Warping,

AP – енгл. Anterior-Posterior,

RAO – енгл. Right Anterior Oblique,

LAO – енгл. Left Anterior Oblique,

CAU – енгл. Caudial,

CRA – енгл. Cranial,

DICOM– енгл. Digital Imaging and Communications in Medicine,

ЕКГ – Електрокардиограм,

OSB – енгл. Optimal Subsequence Bijection,

MSE – енгл. Mean Square Error,

MSCT – енгл. Multi-Slice Computer Tomography,

FFR – енгл. Fractional Flow Reserve,

РКА – Рестеноза Коронарних Артерија,

WAB_i – енгл. Wall Area Baseline,

WAF_i – енгл. Wall Area Follow-Up,

$OCWA_i$ – енгл. Outer Contour Wall Area,

$ICWA_i$ – енгл. Inner Contour Wall Area,

WSS – енгл. Wall Shear Stress,

LDL – енгл. Low-Density Lipoprotein,

МКЕ – Метод Коначних Елемената,

АПГ – Апсолутна Грешка Површине,

UML – енгл. Unified Modeling Language,

GVF – енгл. Gradient Vector Field,
LBP – енгл. Local Binary Pattern,
GLCM – енгл. Gray-Level Co-Occurrence Matrix,
CEAD – енгл. Coherence-Enhancing Anisotropic Diffusion,
ANN – енгл. Artificial Neural Networks,
ROC – енгл. Receiver Operating Characteristic,
TPR – енгл. True Positive Rate,
TNR – енгл. True Negative Rate,
FSF – енгл. Fatigue Safety Factor,
S-N – енгл. Stress-based constant life approach,
 ϵ -N – енгл. Strain-based constant life approach,
ЛЕЛМ – Линеарно Еластична Механика Лома,
YS – енгл. Yield Strength,
КТ – енгл. Kitagawa-Takahashi.

Номенклатура по поглављима

Легенда усвојене номенклатуре

x – Вектор или низ бројева,
 X – Матрица,
 x – Тачка у дводимензионалном простору (нпр. у равни детектора),
 X – Тачка у тродимензионалном простору,
 x – Константа,
 x или X – Скаларна варијабла,
 $x()$ или $X()$ – Скаларна функција, резултат функције је скалар,
 $\vec{x}()$ – Векторска функција, резултат је тачка у дводимензионалном простору,
 $\vec{X}()$ – Векторска функција, резултат је тачка у тродимензионалном простору.

Поглавље 3

n – Број тачки узоркованих са ангиографског снимка за потребе калибрације уређаја,
 s – Број централних линија-грану посматраног коронарног стабла,

$2s$ – Број ивица посматраних грана коронарног стабла,

m – Број фрејмова снимљених из примарног погледа,

p – Број фрејмова снимљених из секундарног погледа,

$\mathbf{p}_{i,j}^k \left\{ i = 1, 2; j = 1, n; k = 1, \frac{m \text{ за } i = 1}{p \text{ за } i = 2} \right\}$ – Тачке узорковане за потребе калибрације (i је редни број пројекције, j је редни број гране КА и k је редни број фрејма-слике),

$\bar{\mathbf{p}}_{i,j}^k(l) \left\{ i = 1, 2; j = 1, s; k = 1, \frac{m \text{ за } i = 1}{p \text{ за } i = 2}; l = 0, 1 \right\}$ – Параметризована векторска функција централне линије КА (i је редни број пројекције, j је редни број гране КА и k је редни број фрејма-слике),

$\bar{\mathbf{b}}_{i,j}^k(l) \left\{ i = 1, 2; j = 1, 2s; k = 1, \frac{m \text{ за } i = 1}{p \text{ за } i = 2}; l = 0, 1 \right\}$ – Параметризована векторска функција ивичне линије коронарне гране (i је редни број пројекције, j је редни број ивице КА и k је редни број фрејма-слике),

λ – Размак између пиксела на слици,

α – Примарни угао (RAO/LAO),

β – Секундарни угао (CRA/CAU),

d_{sod} – Растојање између пацијента и извора икс-зрака,

d_{sid} – Растојање између извора икс зрака и равни детектора,

\mathbf{M} – Матрица ротације Ц-руке,

\mathbf{F} – Позиција извора икс-зрака у тродимензионалном простору,

\mathbf{O} – Позиција координатног почетка пројектора у тродимензионалном простору,

p – Координата произвољне тачке централне линије коронарне гране у равни слике,

\mathbf{P} – Координата произвољне тачке централне линије коронарне гране у простору,

$p_i(\mathbf{P})$ – Пројекција тачке \mathbf{P} на детектору у i -том погледу (тј. на, i -ту раван),

$\Delta\theta$ – Вектор ротације детектора око свог локалног координатног почетка \mathbf{O} ,

$\Delta\mathbf{o}$ – Вектор translације детектора око свог локалног координатног почетка \mathbf{O} ,

$\Delta\mathbf{f}$ – Вектор translације извора икс-зрака,

\mathbf{I}_1 – Вектор положаја изоцентра примарног погледа,

\mathbf{I}_2 – Вектор положаја изоцентра секундарног погледа,

$\Delta \mathbf{i}$ – Транслација секундарног изоцентра I_2 од I_1 ,

$\mathbf{x}^* \{ \alpha_2, \beta_2, d_{SOD_{1,2}}, d_{SID_{1,2}}, \Delta \theta_{1,2}, \Delta \sigma_{1,2}, \Delta \mathbf{i}_2 \}$ – Листа параметара који описују положај ангиограма – параметри који се оптимизују током процеса калибрације,

F – Функција грешке која рачуна талност калибрације параметара \mathbf{x}^* ,

\mathbf{D} – Матрица грешке која се користи за налажење међусобних припадности чланова два низа,

D – Функција за рачунање вредности у матрици грешке,

C – Коефицијент за одређивање броја елемената који се могу изоставити током упаривања два низа,

ε_{\min}^* – Грешка калибрације,

\mathbf{f}^* – Листа упарених фрејмова,

$\bar{\mathbf{P}}(l)$ – Параметризована векторска функција реконструисане централне линије, $l \in \{0,1\}$,

$\mathbf{P}(l)$ – Координате произвољне тачке параметризоване централне линије $\bar{\mathbf{P}}(l)$, $l \in \{0,1\}$,

$\bar{\mathbf{T}}(l)$ – Тангента централне линије $\bar{\mathbf{P}}(l)$ у тачки $\mathbf{P}(l)$, $l \in \{0,1\}$,

$\bar{\mathbf{N}}(l)$ – Нормала централне линије $\bar{\mathbf{P}}(l)$ у тачки $\mathbf{P}(l)$, $l \in \{0,1\}$,

$\bar{\mathbf{B}}(l)$ – Бинормала централне линије $\bar{\mathbf{P}}(l)$ у тачки $\mathbf{P}(l)$, $l \in \{0,1\}$,

$\bar{\mathbf{p}}_i(l)$ – Параметризована векторска функција централне линије коронарне гране на i -тој пројекцији, $l \in \{0,1\}$, $i \in \{1,n\}$,

$\mathbf{p}_i(l)$ – Координате произвољне тачке параметризоване централне линије $\bar{\mathbf{p}}_i(l)$ на i -тој пројекцији, $l \in \{0,1\}$,

$\bar{\mathbf{t}}_i(l)$ – Тангента централне линије $\bar{\mathbf{p}}_i(l)$ у тачки $\mathbf{p}_i(l)$, $l \in \{0,1\}$,

$\bar{\mathbf{n}}_i(l)$ – Нормала централне линије $\bar{\mathbf{p}}_i(l)$ у тачки $\mathbf{p}_i(l)$, $l \in \{0,1\}$,

$\mathbf{p}_{a_i}(l)$, $\mathbf{p}_{b_i}(l)$ – Пресечне тачке нормале $\bar{\mathbf{n}}_i(l)$ са ивичним линијама на i -тој пројекцији,

$\mathbf{P}_{a_i}(l)$, $\mathbf{P}_{b_i}(l)$ – Тачке $\mathbf{p}_{a_i}(l)$, $\mathbf{p}_{b_i}(l)$ позиционирани у тродимензионалном простору,

$\bar{L}_1(F_i, P_{a_i}(l))$, $\bar{L}_2(P(l), \bar{T}(l))$ —Праве линије дефинисане помоћу извора икс-зрака F_i и тачке $P_{a_i}(l)$, односно извора икс-зрака F_i и тангенте $\bar{T}(l)$, $l \in \{0,1\}$,

$A_i(s_u, l)$, $B_i(s_u, l)$ —Тачке које истовремено припадају линијама $L_{1/2}$ и пројекцији лумена артерије на i -тој пројекцији, $l \in \{0,1\}$,

$\bar{S}_j(u, v)$ —Параметризоване NURBS површи j -те коронарне гране дефинисане помоћу централне линије $\bar{P}_j(t)$ и попречних пресека дуж централне линије $u, v \in \{0,1\}$,

В—Листа бифуркација које описују повезаност грана које чине коронарно стабло.

Поглавље 4

$\bar{x}(s)$ —Параметризована контура-путања катетера са DICOM снимка, $s \in \{0,1\}$,

E —Енергија Снежк алгоритма,

E_{int} —Интерна енергија Снежк алгоритма,

α —Тежински коефицијент који контролише осетљивост E_{int} на први извод $\bar{x}(s)$,

β —Тежински коефицијент који контролише осетљивост E_{int} на други извод $\bar{x}(s)$,

μ —Параметар којим се контролише заглађеност (енгл. Smoothing) GVF,

E_{ext} —Екстерна енергија Снежк алгоритма,

$\bar{v}(x, y) = [\mathbf{U}(x, y), \mathbf{V}(x, y)]$ —Векторско поље градијента слике,

\mathbf{U} —Хоризонталне компоненте \bar{v} које померају $\bar{x}(s)$ у хоризонталном правцу,

\mathbf{V} —Вертикалне компоненте \bar{v} које померају $\bar{x}(s)$ у вертикалном правцу,

$\bar{X}(l)$ —Параметарски дефинисана путања IVUS катетера,

\mathbf{d}_i —Коефицијент интензитета пиксела слике, где је i број IVUS фрејма,

d_{kardio} —Срчана компонента сигнала d_i ,

$\mathbf{I}(x, y)$ —Слика у декартовом координатном систему,

$\mathbf{I}(r, \theta)$ —Слика у поларном координатном систему,

$f_1 - f_{38}$ —Описни атрибути слике који се рачунају по одговарајућим алгоритмима,

- \mathbf{D} –Тензор дифузије у SEAD алгоритму,
 p_i –Скаларни улази неуронске мреже,
 w_i –Коефицијенти веза неуронске мреже,
 ∇E^q –Градијент грешке у процесу обучавања неуронске мреже,
 \bar{f}_{in} –Унутрашња ивица зида КА,
 \bar{f}_{sp} –Спољашња ивица зида КА,
 $C(p_i, q_j)$ –Матрица сличности између два низа тачки које описују контуре,
 $\mathbf{P}_i, \mathbf{Q}_i$ –Хистограми контекста облика p_i, q_j .

Поглавље 5

- σ_a –Амплитудни напон,
 σ_m –Средњи напон,
 σ_e –Динамичка издржљивост,
 σ_u –Затезна чврстоћа,
FSF –Фактор сигурности на замор,
 $\Delta\sigma$ –Опсег напона током циклуса оптерећења,
 σ_{sys} –Систолни напон,
 σ_{dis} –Дијастолни напон,
 Y –Корекциони фактор који зависи од геометрије структуре,
 c, m –Параметри замора,
 N –Број циклуса оптерећења у фази стабилног раста прелине,
 a_0 –Иницијална величина прелине,
 K_c –Жилавост лома,
 ΔK_{th} –Опсег фактора интензитета напона,
 ΔK_c –Жилавост лома.

Списак алгоритама

- Алгоритам 3.1** Тродимензионална динамичка реконструкција коронарног стабла из снимака добијених коронарном ангиографијом (преглед целог алгоритама).
- Алгоритам 3.2** Калибрација ангиографског уређаја користећи математички модел описан у поглављу 3.5 и Генетски алгоритам.
- Алгоритам 3.3** Темпорално упаривање фрејмова снимљених из две ангиографске пројекције.
- Алгоритам 3.4** Реконструкција централне линије КА из две пројекције.
- Алгоритам 3.5** Реконструкција површине лумена $\vec{S}(u, v)$ КА из две пројекције.
- Алгоритам 3.6** Реконструкција и дискретизација комплексног коронарног стабла из две ангиографске пројекције.
- Алгоритам 5.1:** Нумеричка анализа коронарних стентова на замор: Пример са радијалним цикличним оптерећењем.
- Алгоритам 5.2** Савијање стента у условима специфичним за датог пацијента.

Списак слика

Слика 2.1 Крвоток човека: а) Упростијена скица циркулаторног система; б) Коронарне артерије и њихов положај на срцу.

Слика 3.1 а) Вилхелм Конрад Рендген, који је 1895. године открио икс-зраке; б) Једна од првих слика добијена икс-зрацима коју је направио Рендген (претпоставља се да је у питању рука његове супруге или сарадника); в) Слика из 1896. године коју је направио Никола Тесла; г) Прва ангиографска слика крвних судова 1896. године, добијена убрзигавањем контраста; д) Вернер Фросман, који је 1929. године први извео ангиографију помоћу икс-зрака и катетера – сматра се зачетником коронарне ангиографије; њ) Електромагнетни таласи и икс-зраци; е) Извор-икс зрака; ж) Објекат снимања; з) Детектор слике са матрично распоређеним ћелијама за дигитализацију слике; и) Принцип генерисања једног пиксела; ј) Резултујућа слика.

Слика 3.2 Коронарна ангиографија: а) Изглед опреме у ангио сали; б) Скица процедуре убризгавања контрастног агенса у КА помоћу катетера; в) Скица CRA/CAU ротације Ц-руке; г) Скица RAO/LAO ротације Ц-руке; д) Пример КА са плаком (горњи део) и стенозом (доњи део) ; њ и е) Приказ КА из различитих углова; ж) Пример реалних снимака леве КА, од тренутка када се почне са убризгавањем контраста у КА-до тренутка када се цела КА јасно види.

Слика 3.3 Препроцесирање и улазни подаци: а, в) Скица поступка издвајања улазних података из ангиографских слика; б, г) Опис улазних структура; д, њ) Пример улазних података са реалних ангиографских снимака; е) Пример записа листе бифуркација у улазном фајлу за коронарно стабло приказано под д).

Слика 3.4 Модел пројекције слике и усвојена нотација: а) Скица математичког модела у простору; б) Слика добијена из примарног погледа, приказ локалног координатног система у равни слике сачуване у DICOM фајловима; в) Приказ слике добијене из секундарне пројекције; г) Принцип реконструкције произвољне тачке у простору P из њене две пројекције p_1 и p_2 . Тачке F_1 и F_2 представљају извор икс-зрака, док тачке P_1 и P_2 представљају p_1 и p_2 позициониране у простору.

Слика 3.5 Упаривање низова: а) DTW метода; б) OSB метода.

Слика 3.6 Тродимензионална реконструкција произвољне гране КА из ангиографских пројекција: а) Параметарски дефинисана централна линија $\vec{P}(l)$; б) Френет-Серетов (енгл. Frenet-Serret) десни трихедрон дефинисан у тачки $P(l)$ помоћу тангенте $\vec{T}(l)$, нормале $\vec{N}(l)$, и бинормале $\vec{B}(l)$ централне линије;

в-е) Реконструкција тачки $A_i(s_u, l)$ и $B_i(s_u, l)$, које су тангентне на обод лумена КА; е) Илустрација употребе тачки $A_i(s_u)$ и $B_i(s_u)$ за фитовање круга (црна боја) или елипсе (плава боја) у ситуацији када су доступна два ангиографска погледа и апроксимација полигонима (црвена боја) када је доступно више пројекција; ж) Референтни попречни пресек КА за пример приказан на слици Слици 3.6-е; и) Реконструисани попречни пресеци КА оријентисани дуж централне линије $\bar{P}(l)$; к) Структурна хексаедарска мрежа генерисана из NURBS површине $\bar{S}(u, v)$ и централне линије $\bar{P}(l)$.

Слика 3.7 Моделирање комплексног коронарног стабла: а) Оријентација трихедрона дуж централних линија КА; б) Декомпозиција коронарног стабла на гране и бифуркације; в) Шаблон за усмеравање оријентације трихедрона и тримовање грана КА; г) Централне линије и трихедрони након минимизације ефекта увијања; д) Мрежа четворочворних квадрилатериалних коначних елемената; њ) Мрежа осмочворних хексаедарских коначних елемената; е-з) Приказ реалног случаја (Скуп података III); е) Изглед грана на месту бифуркација пре тримовања; ж) Изглед грана на месту бифуркација након тримовања; з) Позиција разматране бифуркације у сложенем моделу коронарног стабла.

Слика 3.8 Резултати реконструкције за пет разматраних скупова података: а-г) Скуп података I; д-ж) Скуп података II; з-к) Скуп података III; љ-н) Скуп података IV; њ-р) Скуп података V.

Слика 3.9 Конвергенција процедуре за калибрацију параметара $\alpha_2, \beta_2, \Delta\theta_{1,2}, \Delta\sigma_{1,2}, \Delta f_{1,2}, \Delta i$.

Слика 3.10 Тродимензионална динамичка реконструкција клиничких података – Скуп података V: а-ј) Коронарно стабло реконструисано у различитим временским тренуцима; црвена боја представља реконструкцију у посматраном тренутку времена (t), светло-црвена боја представља реконструкцију из претходног временског тренутка ($t-1$), и сива боја означава реконструкције из претходних ($1, \dots, t-1$) тренутака времена; к) Матрица-упарености фрејмова, при чему назначени парови представљају реконструкцију приказану на истој слици под а) добијену упаривањем фрејмова 20 и 17, резултат упаривања фрејмова 22-18 је приказан под б) итд.

Слика 3.11 Тродимензионална динамичка реконструкција ХСАТ 4D фантома – Скуп података I: а-ђ) Динамичка тродимензионална реконструкција фантома коронарног стабла леве КА (позиција коришћених фрејмова у примарном и секундарном погледу је приказана под з), црвена боја представља реконструкцију у посматраном тренутку времена (t), светло-црвена боја представља реконструкцију у претходном тренутку времена ($t-1$), сива боја представља реконструкције из претходних ($1, \dots, t-1$) тренутака времена; е-

и) Матрица упарености фрејмова са различитим прагом приказа – циљ је показати да се прецизна темпорална реконструкција може добити упаривањем фрејмова који резултују са најмање грешака током калибрације (и даље реконструкције); и) Вредности матрице упарености за регион обележен плавом бојом под з).

Слика 3.12 Поређење конвенционалне DTW методе (базиране на динамичком програмирању) и OSB методе (базиране на парцијалном упаривању) за потребе реконструкције централне линије КА и импликације њихових перформанси на темпоралну реконструкцију КА: а-г) Демонстрација предности које доноси могућност изостављања тачака приликом селекције (сегментације) централних линија; д-ж) Демонстрација предности које доноси могућност изостављања тачака приликом темпоралне реконструкције КА; е и ж) OSB (бела боја) и DTW (црвена боја) су резултати реконструкције гледано из погледа аквизиције и з-о) OSB(бела боја) и DTW (црвена боја)су резултати реконструкције приказани из произвољног погледа током времена.

Слика 3.13 Анализа прецизности методе за реконструкцију централне линије: а) Корелација између добијених и тачних вредности дужина грана КА; б) Bland-Altman дијаграм добијених и тачних дужина грана КА.

Слика 3.14 Евалуација предложених метода коришћењем више ангиографских пројекција: а) Приказ деветнаест погледа који су коришћени за реконструкцију, бројеви изнад слика означавају примарни угао (енгл. primary angle α : RAO/LAO); б) Поглед спреда и в) Поглед одозго на референтну геометрију фантома; г, д, ђ) Површина добијена полигоналном апроксимацијом и девијација добијене геометрије у односу на референтну; е, ж, з) Површина добијена фитовањем круга и девијација добијене геометрије у односу на референтну; и, ј, к) Површина добијена фитовањем елипсе, и девијација добијене геометрије у односу на тачну; л, љ, м, н) Поређење различитих метода за реконструкцију делова КА са конкавним попречним пресецима (плаком).

Слика 3.15 Утицај угла између ангиографских пројекција на тачност реконструкције. Поређење површина попречних пресека фантома: а) Поређење реконструкција добијених коришћењем свих 19 пројекција са референтном геометријом; б) Поређење реконструкција добијених коришћењем две пројекције (фитовање кругова) са референтном геометријом са фокусом на регију са плаком. Мерење девијације реконструисане површине од референтне геометрије: в) Девијација реконструкције добијене коришћењем свих 19 пројекција; г-и) Девијација реконструкције добијене коришћењем две пројекције, при чему угао између пројекција варира од 10 до 150 степени.

Слика 3.16 Реконструкција статичког физичког фантома (Група података II) добијена помоћу предложених метода; поређење са реконструкцијом добијеном из

СТ снимака високе резолуције: а) Приказ квалитета мреже и добијеног нивоа детаља у поређењу са реконструкцијом из MSCT снимака; б) Девијација реконструкције добијене из ангиографских снимака у односу на реконструкцију добијену из MSCT снимака.

Слика 3.17 Реконструкција 4D ХСАТ виртуелног фантома (Скуп података I) добијена коришћењем предложених метода (сива боја) и поређење са референтном геометријом (црвена боја): а) Целокупно коронарно стабло; б) Визуелизација квалитета мреже коначних елемената на специфичном месту (узастопне бифуркације са различитим дужинама и закривљеношћу коронарних грана); в) Девијација добијених резултата од референтне геометрије.

Слика 4.1 Промене зида КА током различитих фаза развоја болести: а) Морфологија зида КА (белом стрелицом је обележен калцијумски плак); б) Прогресија болести (жута боја) током времена; в-д) Рестеноза КА: в) Оболела КА; г) КА са уграђеним стентом; д) Рестеноза КА са уграђеним стентом.

Слика 4.2 Интраваскуларни ултразвук: а-б) Упрощена скица IVUS катетера и принцип генерисања слике попречног пресека КА; в) Лонгитудинални пресек IVUS снимака сачуваних у DICOM-у; г) Примери IVUS и одговарајућих хистолошких снимака КА са различитим врстама плака.

Слика 4.3 Предложена процедура: а) Софтверска архитектура; Дијаграм тока за: б) Генерисање геометрије (ГГ модул); в) Симулирање прогресије плака применом МКЕ (МКЕ модул); г) Приказивање резултата и пост-процесирање.

Слика 4.4 Сегментација путање катетера на ангиографском снимку: а) Задавање иницијалних тачки контуре; б) Градијент слике; в) Иницијална позиција контуре и векторско поље градијента; г) Векторско поље градијента на делу обележеном црвеним квадратом на слици под в); д) Еволуција контуре кроз 40 итерација Снежк алгоритма.

Слика 4.5 Узорковање IVUS фрејмова који припадају крајњој-дијастолској фази срчаног циклуса: а) Филтрирање сигнала који се рачуна на основу интензитета IVUS слика; б) Одређивање ширине и висине пика фитовањем параболе; в) Пример фитовања параболола на срчану компоненту \mathbf{d}_{kardio} .

Слика 4.6 Издвајање описних атрибута: а) Пример IVUS слике-фрејма сачуваног у DICOM фајлу; б) Слика у поларним координатама; в) Ручно назначени материјали; г-о) Атрибути издвојени из посматране слике (вредности су нормализоване у опсегу 0-1 ради лакше визуелизације): г) f_1 –интензитет пиксела; д) f_2 –радијус пиксела; њ) f_5 –LBP(R=10, P=16); е) f_6 –Средња вредност пиксела околне регије ($d\theta=1$ и $dr=5$); ж) f_7 –Габоров филтер (заокренутост=0, фреквенција=0.12, $\sigma_x=1$, $\sigma_y=1$); з) f_9 –Габоров филтер (заокренутост= $\pi/4$, фреквенција=0.24, $\sigma_x=2$, $\sigma_y=2$); и) f_{14} –Габоров

филтер (заокренутост= $\pi/2$, фреквенција=0.32, $\sigma_x=2$, $\sigma_y=2$); ј) f_{26} – Аутокорелација; к) f_{27} – Ентропија; л) f_{28} – Контраст; љ) f_{31} – Енергија; м) f_{33} – Хомогеност; н) f_{36} – Слика са неутрализованим шумовима применом анизотропне дифузије (1 корак, дужина корака 60); њ) f_{37} – Екстерна акумулација слике; о) f_{38} – Интерна акумулација слике.

Слика 4.7 Вештачка неуронска мрежа: а) Неурон; б) Пример архитектуре вишеслојне неуронске мреже.

Слика 4.8 Процедура за еволуционо креирање оптималне конфигурације вештачких неуронских мрежа.

Слика 4.9 Детекција унутрашње и спољашње ивице зида КА: а-д) Предвиђене вероватноће да пиксели припадају једној од пет класа ткива; а) Лумен; б) Зид КА; в) Калцијумски плак; г) Околно ткиво; д) Шум-сенка; љ) Апроксимација периодичног сигнала Фуријеовим редовима; е) Итеративно фитовање спољашње ивице зида помоћу Фуријеових редова; ж) Детектована унутрашња и спољашња ивица зида у поларним координатама; з) Поређење резултата аутоматског детектовања ивица зида КА са ручно назначеним ивицама, пример са бочном граном. Тачност класификације ткива за посматрани фрејм: и) Матрица конфузије; ј) ROC крива.

Слика 4.10 Генерисање мреже коначних елемената: а) Параметарски дефинисана путања катетара $\bar{X}(l)$; б) Оријентација десног трихедрона дуж катетера; в) IVUS контуре позициониране дуж катетера; г) Мрежа коначних елемената за домен флуида (лумен); д) Мрежа коначних елемената за домен солида (зид КА); љ) Поређење добијене реконструкције са ангиографским снимком.

Слика 4.11 Шематски приказ процедуре за нумеричко моделирање прогресије плака.

Слика 4.12 Мерење сличности две контуре употребом OSB алгоритма и алгоритма контекста облика: а) Две контуре са по 30 тачака које се упоређују; б) Принцип рачунања Контекста облика за произвољну тачку p_i ; в) Контекст облика за контуру А; г) Контекст облика за контуру Б; д) Матрица сличности контура добијена поређењем контекста облика; љ) Упарене тачке контура (сивом бојом су обележени парови тачки који се изостављају).

Слика 4.13 Одређивање регије коронарне артерије која се види и на базалном IVUS снимку и на IVUS снимку насталом шест месеци касније: а) Лонгитудинални пресек базалног (горе) и снимка након шест месеци праћења (доле) и положај два упарена фрејма А-А и Б-Б; б) Изглед фрејма А-А; в) Изглед фрејма Б-Б; г) Сличност контура унутрашњег и спољашњег зида на фрејму Б-Б; д) Матрица упаривања и добијени парови употребом OSB (црно) и DTW (сиво) методе.

Слика 4.14 Коронарна ангиографија пре уградње стента за: а) Пацијента 1; б) Пацијента 2; в) Пацијента 3; г) Протоци на улазу КА за три пацијента; Процењена РКА добијена симулацијом за: д) Пацијента 1; њ) Пацијента 2; е) Пацијента 3; ж) Поређење резултата добијених симулацијом и анализом медицинских слика.

Слика 4.15 Резултати тродимензионалне реконструкције и симлације РКА.

Слика 4.16 Резултати и IVUS снимци за места назначена као критична на Слици 4.15.

Слика 5.1 а) Чарлс Теодор Дотер; б-г) Ангиографски снимци прве пацијенткиње којој је урађена дилатација стенозе. б) Снимак пре дилатације; в) Снимак непосредно након дилатације; г) Снимак три недеље након процедуре; д) Упут од хирурга којим је Дотеру напоменуто да више не користи своју процедуру на пацијентима.

Слика 5.2 Процедура уградње стента: а) Позиционирање стента помоћу катетера од периферних ка коронарним артеријама; б) Позиционирање стента на месту сужења; в-д) Процедура ширења стента: в) Позиционирање; г) Ширење стента помоћу балона; д) Извлачење катетера и балона након уградње стента.

Слика 5.3 Основни делови стента: а) Развијена геометрија стента, плавом бојом обележени су стратови (енгл. Strut) а црвеном бојом мост (енгл. Bridge); б) Пример стента састављеног из шест прстенова, при чему један прстен има осам стратова.

Слика 5.4 Приказ процедуре за нумеричку анализу замора коронарног стента.

Слика 5.5 Гудманов и Содербергов дијаграм константног животног века.

Слика 5.6 Област КТ дијаграма за процену зоне сигурног рада.

Слика 5.7 Расподела: а) Средњег напона; б) Амплитудног напона; в) Главног напона σ_1 ; г) Индекс отказа на замор (I/FSF).

Слика 5.8 Локално уситњавање мреже коначних елемената: а) Приказ мреже коначних елемената пре и након уситњавања; б, г) Приказ елемената који се уситњавају; в, д) Шаблони за уситњавање елемената; њ, е) Приказ уситњених елемената.

Слика 5.9 Поље ефективног напона у: а) Првом кораку; б) Последњем кораку симулације раста прслине (при дужини од $83\mu m$).

Слика 5.10 Дефинисање зоне сигурног рада применом КТ-дијаграма.

Слика 5.11 Глобална померања дела коронарног стабла на коме је потребно уградити коронарни стент: а) Приказ динамичке реконструкције коронарног стабла; б-ј) Приказ разматраног дела у различитим временским тренуцима.

Слика 5.12 Локална померања дела коронарног стабла на коме је потребно уградити коронарни стент: а) Приказ динамичке реконструкције коронарног стабла

КА; б) Скица укљештене греде; г-л) Приказ разматраног дела у различитим временским тренуцима.

Слика 5.13 Принцип апроксимације динамке стента укљештеном гредом.

Слика 5.14 Просторно-временска оријентација трихедрона покретне централне линије.

Слика 5.15 Геометрија CYPHER (Cordis, USA) стента.

Слика 5.16 Мрежа коначних елемената

Слика 5.17 Расподела: а) Ефективних Вон Мизесових напона; б) Реципрочна вредност фактора сигурности на замор.

Списак табела

Табела 2.1 Преглед најчешће коришћених модалитета за снимање КА.

Табела 3.1 Подаци на којима је вршена валидација и резултати калибрације уређаја. Скуп података I је виртуелни ХСАТ фантом, Скуп података II је статички физички фантом, Скуп података III, IV и V су клинички подаци. Средња квадратна грешка (енгл. Mean square error – MSE) је израчуната по обрасцу из једначине 3.9.

Табела 4.1 Опис скупова података коришћених за валидацију (*Фактори ризика: Н – хипертензија, DM – дијабетес мелитус, D- дислипидемиа).

Табела 4.2 Подаци о генерисаним моделима.

Табела 4.3 Апсолутна грешка површине (АГП) за сто насумично одабраних пресека КА.

Табела 5.1 Механички тестови којима се потврђује структурна издржљивост стентова.

Табела 5.2 Материјалне карактеристике L-605 Co-Cr.

Табела 5.3 Дефинисање критичне дужине прслине a_c , при пројектованом животном веку, у функцији од опсега цикличног оптерећења.

1. Уводна разматрања и преглед садржаја дисертације

1.1. Предмет рада

Према извештајима светских здравствених организација, кардиоваскуларне болести представљају највећи здравствени проблем људи у развијеном свету [1, 2]. На основу статистичких података који се односе на нашу земљу, ове болести су међу најчешћим узроцима смрти и различитих облика инвалидитета који настају као последица инфаркта [3]. Појам кардиоваскуларних болести је широко формулисан и односи се на болести већег броја артерија и вена које заједно чине систем крвних судова који обезбеђују проток крви кроз организам, тј. снабдевање периферних органа кисеоником и хранљивим материјама [4].

Предложена тема докторске дисертације фокусирана је на компјутерском моделирању коронарних артерија (КА), које се налазе на спољашњој површини срца (миокарда) [5]. Због малих димензија и веома динамичне природе, дијагностички прегледи и третирање оболелих КА најчешће се врше помоћу коронарне ангиографије базиране на икс-зрацима (енгл. X-ray Coronary Angiography) [6]. У циљу редуковања дозе штетног јонизујућег зрачења, као и превазилажења лимитиране дводимензионалне природе коронарне ангиографије, током последњих двадесет година забележен је константан раст потреба за развојем напредних софтверских алата који би омогућили добијање тродимензионалне реконструкције КА из ангиографских снимака (дводимензионалних пројекција) [7].

Поред вишегодишњих напора и прогреса у научно-истраживачким пољима и индустрији софтвера, тренутно не постоји софтвер (са широм применом у пракси) за тродимензионалну реконструкцију и моделирање КА на основу рутински направљених ангиографских снимака. Методе доступне у научној литератури базиране су на комбинацији низа претпоставки које:

- идеализују процес формирања слике коришћењем перспективне пројекције, чиме се занемарује механичка природа самог уређаја и лимитирана тачност параметара који описују позиционирање његових делова у простору;
- захтевају низ рестриктивних протокола током аквизиције слика, попут рестриктије померања стола на коме се налази пацијент, или сугестије пацијенту да задржава дах током снимања како би се неутралисао ефекат дисања на формирање слике КА;
- захтевају калибрацију уређаја додатном нестандартном опремом, која успорава клиничаре или захтева додатну обуку;

- ограничене су на реконструкцију само једне бифуркације, те због тога нису применљиве за реконструкцију целих коронарних стабала састављених из више повезаних бифуркација.

Поред тога, основни недостатак коронарне ангиографије јесте што не омогућава увид у прогрес болести унутар самог зида КА – већ само детекцију сужења на основу пројекције силуете лумена (домена кроз који протиче крв). Из тог разлога, коришћење само коронарне ангиографије у неким ситуацијама може довести до погрешне дијагнозе ако пројекције КА нису направљене из одговарајућих углова [8]. Такође, поједине методе за тродимензионалну реконструкцију КА подразумевају упрошћавање геометрије КА апроксимацијом попречних пресека са круговима и елипсама. Такав приступ доводи до губитка информација код КА са неправилним конкавним сужењима, на пример у зонама КА са плаком унутар зида.

У циљу превазилажења поменутих проблема и омогућавања прецизнијег приказа како лумена тако и композиције зида крвног суда, развијен је модалитет под називом интраваскуларни ултразвук (енгл. IntraVascular UltraSound – IVUS) [9]. За разлику од ангиографије, IVUS омогућава прецизан томографски приказ попречних пресека КА – док оријентација и положај тих пресека дуж артерије у простору остаје непознат. Пошто су ангиографија и IVUS два комплементарна начина снимања КА, у последње време појавио се тренд развоја метода за реконструкцију зида КА фузијом та два модалитета. Под фузијом се подразумева коришћење ангиографије за реконструкцију путање катетера, дуж кога је вршена аквизиција IVUS снимака. Овакав приступ реконструкцији КА посебно је погодан за потребе нумеричких симулација, при чему је циљ симулирање и одређивање прогресије болести КА. Да би се то постигло, мора се решити проблем упаривања и поређења снимака насталих у различитим временским интервалима (обично у размаку од неколико месеци до више година).

Након визуелизације и дијагностиковања оболеле коронарне артерије, третман се најчешће врши помоћу стентова – жичаних уређаја који се уграђују на месту сужења у циљу ревитализације протока крви [10]. Модерна процедура уградње стента се заснива на позиционирању стента помоћу катетера и коронарне ангиографије, након чега се врши ширење стента – тј. коронарне артерије [11]. Поред много иновација и прогреса у развоју коронарних стентова током последње две деценије, проблеми валидације дизајна као и предикције ризика од појаве рестенозе, повреда зида КА, лома и замора стента остају неразјашњени до краја [12, 13]. Пошто су типичне димензије коронарних стентова 2-4mm у пречнику и 5-15mm по дужини, механичка анализа тако минијатурних уређаја и дугорочних догађаја у реалним *in-vivo* условима је практично неизводљива. У литератури се може наћи доста студија фокусираних на нумеричком моделирању коронарних стентова [14]. Међутим, главна препрека за даљи развој и

примену метода за симулирање коронарних стентова у условима специфичним за пацијента јесте урачунавање и репродукција комплексних физиолошких услова који се јављају унутар коронарних артерија човека.

Полазећи од наведених чињеница, предмет рада ове дисертације представља развој компјутерских метода за потребе тродимензионалне реконструкције КА из дводимензионалних медицинских снимака. Поред тога што ће бити унапређене тренутне технике визуелизације КА, акценат ће бити и на примени – односно употреби добијених резултата реконструкције (геометрије) за нумеричку анализу КА. Под нумеричком анализом КА мисли се на прорачун физичких величина КА (брзине, протоци, напони у зиду, притисак, трансфер-дифузија честица из крви у зид). Такође, у оквиру дисертације разматрано је радијално пулсаторно оптерећење стента на коме су објашњене и демонстриране методе за анализу лома и замора коронарног стента. Поред тога, предмет рада ове дисертације су методе за симулирање понашања (савијања) стента у реалним условима које за циљ имају примену развијених метода за реконструкцију КА за потребе нумеричке анализе коронарних стентова.

1.2. Научни циљ рада

Циљ тезе је да се истраживњима и применом метода из области прорачунске механике, диференцијалне геометрије, обраде слика и сигнала, инжењерске оптимизације, механике лома и замора материјала унапреде постојеће или развију нове методе за:

Реконструкцију тродимензионалног модела КА из дводимензионалних ангиографских снимака. Акцент је на развоју методе која не захтева било какав облик рестриктивних протокола приликом аквизиције или примену додатне нестандартне опреме која може ометати или успорити корисника. Аутоматизована калибрација је базирана на новој робуснијој математичкој формулацији процеса формирања пројекција-слика. Применом те формулације може се нумерички изразити грешка реконструкције, а самим тим могуће је оптимизацијом елиминисати грешке реконструкције или их свести на минимум. Користећи више пројекција, могуће је реконструисати реалну геометрију без апроксимације попречних пресека КА круговима или елипсама. То се може постићи полигоналном реконструкцијом попречних пресека из ангиографије или фузијом коронарне ангиографије са IVUS снимцима.

Генерисање мреже коначних елемената и задавање граничних услова. Акцент је на развоју методе која ће омогућити лакшу конекцију између компјутерски подржаног дизајна (енгл. Computer Aided Design) чији је стандард за описивање површина NURBS (енгл. Non Uniform Rational B-Splines) са нумеричким методама које су најефикасније ако се за дискретизацију користе структурни квадрилатериални и хексаедарски елементи. Аутоматском структурном дискретизацијом добијене реконструкције унапредиле би се тренутне методе за:

- Симулирање струјања крви кроз коронарне артерије коришћењем методе коначних елемената. Добијене резултате тродимензионалне реконструкције могуће је користити за дефинисање домена физичких величина које описују струјање крви (брзине, протоци, смичући напони и напони у зиду) и тако предвидети ризична места за развој и прогресију болести;
- Структурну анализу механичког понашања стента на замор за предвиђени период експлоатације. Применом граничних услова добијених тродимензионалном реконструкцијом и FtF (енгл. Fatigue to Fracture) приступа могуће је прецизније предвидети век трајања уграђеног стента изложеног сложенем цикличном оптерећењу. Тиме би се унапредиле тренутне методе оптималног избора стента и процене ризика за датог пацијента.

1.3. Преглед садржаја и организација дисертације

Дисертација садржи укупно седам поглавља. Укратко, дисертација се састоји из уводног дела у коме су објашњени основни појмови и претпоставке у вези са коронарним артеријама (Поглавље 2), описа развијених метода и резултата добијених током израде дисертације (Поглавље 3, 4 и 5) и на крају закључних разматрања (Поглавље 6). Организација поглавља је направљена на основу проблема који су разматрани у оквиру њих. Поглавља 3, 4 и 5 почињу описом модалитета и процедура које се у оквиру њих разматрају; затим су изложене предложене методе и на крају је извршена валидација и анализа добијених резултата. Дисертација је организована на описани начин јер су независно разматрана три повезана проблема (реконструкција КА, моделирање хемодинамике КА и процена интегритета коронарних стентова). У наставку текста дат је кратак преглед садржаја поменутих поглавља.

Поглавље 2 описује појмове везане за коронарне артерије, који се чешће срећу у медицини а који се у овој дисертацији разматрају са инжењерског аспекта. У овом поглављу приказана је шира слика проблема и наведене су основне претпоставке и симплификације које се морају направити како би се сложени биолошки системи могли моделирати и анализирати применом нумеричких метода (без улажења у медицинске, хемијске и биолошке аспекте проблема).

Поглавље 3 је фокусирано на тродимензионалну реконструкцију коронарних артерија из ангиографских слика-дводимензионалних пројекција. Поглавље почиње описом принципа генерисања слика и рада уређаја којим се слике генеришу, након чега је дат детаљни опис претходних студија које су се бавиле датом проблематиком. Затим су детаљно описане предложене методе, након чега је приказана њихова валидација и објашњено шта је њихов допринос у односу на претходно коришћене методе.

Поглавље 4 се бави фузијом метода из трећег поглавља и метода за обраду и анализу IVUS слика (узорковање, сегментација) у циљу добијања тродимензионалне реконструкције КА, као и применом добијене реконструкције за нумеричко моделирање рестенозе – тј. утицаја струјања крви на развој болести КА са уграђеним стентом.

Поглавље 5 се бави структурном анализом механичког понашања стента на замор за предвиђени период експлоатације применом FtF (енгл. Fatigue to Fracture) приступа у реалним условима и условима прописаним индустријским стандардима.

У поглављу 6 су дата закључна разматрања као и смернице за будућа истраживања почевши од резултата изложених у овој дисертацији.

У поглављу 7 дата је листа референци коришћених током израде дисертације.

1.3.1 Преглед метода које су коришћене током истраживања

За истраживања у оквиру ове докторске дисертације коришћене су различите методе из области дискретне и нумеричке анализе, компјутерског моделирања и геометрије, обраде сигнала и слика, инжењерске оптимизације, као и механике лома и замора материјала. Коришћене методе могу се груписати према карактеристичним фазама реализације у којима су коришћене:

- Први корак односи се на развој нове методе за тродимензионалну реконструкцију КА фузијом реконструкције просторно орјентисане централне линије и попречних пресека добијених из дводимензионалних ангиографских или IVUS снимака. У те сврхе коришћене су различите методе из области: диференцијалне, дискретне и компјутерске геометрије (пројективна геометрија, епиполарна геометрија, Френет-Серет-ове (енгл. Frenet-Serret) формуле, рационалне параметарске линије и површине (енгл. Non Uniform Rational B-Splines – NURBS), процесирања сигнала и парцијалног преклапања података (енгл. Optimal Subsequence Bijection – OSB), различите технике обраде сигнала (филтер пропусних опсега, Фуријеови редови, уклањање шума и детекција превојних тачки) и Генетски алгоритми у оквиру инжењерске оптимизације;
- Други део се односи на развој методе за генерисање мреже коначних елемената за сложени проточни простор са бифуркацијама. Реална геометрија КА са бифуркацијама добијена је новом полигоналном реконструкцијом попречних пресека КА из ангиографије или фузијом ангиографије са IVUS-ом. Циљ развоја методе за генерисање мреже коначних елемената био је упрошћавање генерисања мреже за сложена коронарна стабла са бифуркацијама на интегрално генерисање мреже повезаних грана;
- Трећи део се односи на дефинисање цикличног оптерећења тј. цикличних граничних услова експлоатације (ширења и савијања) стента, а који су добијени на основу тродимензионалне реконструкције из ангиографских снимака. У те сврхе коришћене су методе из теорије замора материјала, тј., напонски заснована процена замора, као и процена преосталог века стента применом теорије механике лома (појава иницијализације прслине и њено прогресивно ширење услед заморног физиолошког оптерећења). Процена интегритета стента на замор је заснована на FtF (енгл. Fatigue to fracture) приступу и подразумева неколико фаза: дефинисање фактора замора структуре применом напонски засноване теорије замора, процена сигурног рада структуре при акумулацији оштећења, процена преосталог века услед замора при прогресивном ширењу прслине. Процена сигурног рада структуре изложене цикличном оптерећењу

заснована је на примени Kitagawa-дијаграма и подразумева дефинисање: региона сигурног рада, зоне стабилног раста и зоне неконтролисаног раста прслине. Применом овог приступа спреже се теорија замора, теорија механике лома као и теорију малих прслина;

- Четврти део представља валидацију развијених метода. За потребе валидације реконструкције коронарних артерија коришћени су физички и виртуелни модели - фантоми, као и подаци доступни у литератури. Валидација метода за анализу замора стента је извршена поређењем добијених резултата са постојећим експерименталним резултатима (доступним у литератури) добијеним на комерцијалној машини за тестирање стентова на замор. Методе су анализиране коришћењем статистичких метода за мерење и анализу тачности (степен корелације, средња квадратна грешка, стандардна девијација).

Имплементација метода је извршена коришћењем програмских пакета Matlab R2010a©, (Mathworks, Natick, MA, USA), C++ Visual Studio Express 2010 (Microsoft, Redmond, WA, USA). Нумеричке симулације су обављане помоћу програмског пакета PAK развијеним на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу и комерцијалног софтверског пакета ANSYS Workbench v14.5.7 (SAS IP, Pennsylvania, USA). Добијени резултати су приказивани помоћу пакета Matlab R2010, софтверског пакета ANSYS Workbench v14.5.7 и апликације ParaView (Sandia National Laboratory, Kitware Inc, Los Alamos National Laboratory, USA).

2. Основне претпоставке – крвоток и коронарне артерије

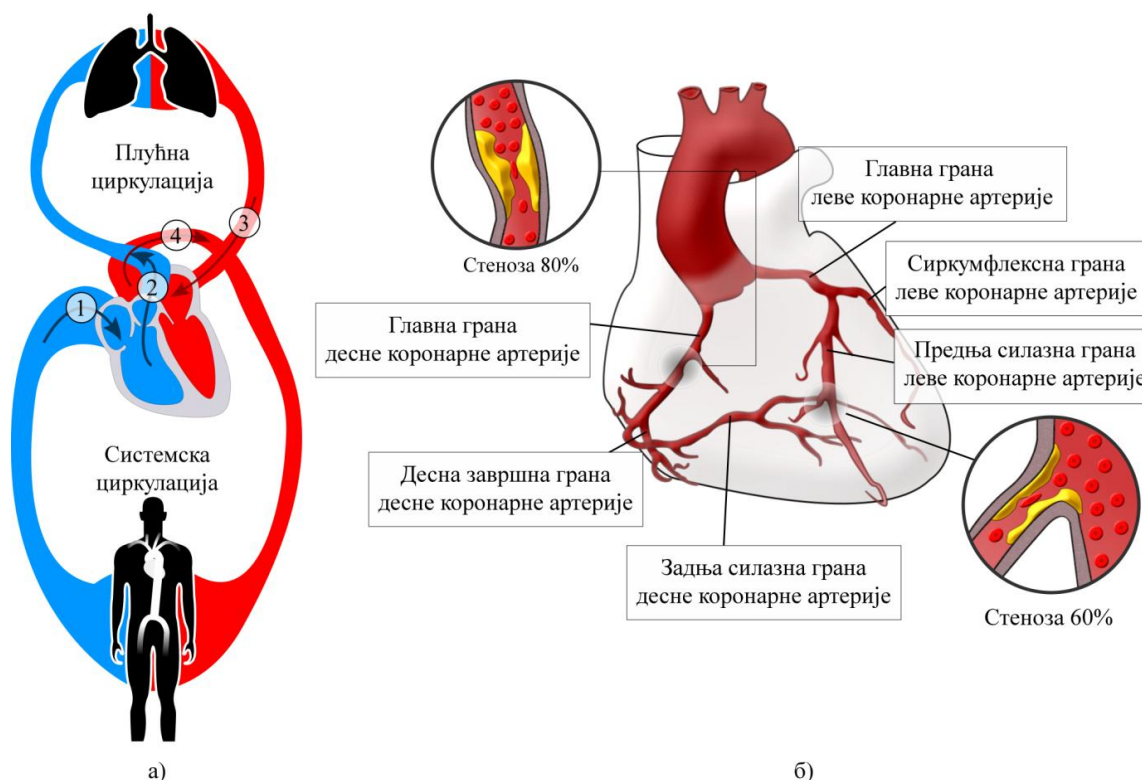
У овом поглављу су објашњени основни појмови, који се чешће срећу у медицини а који се у дисертацији разматрају са инжењерског аспекта. Представљена је шира слика проблема и наведене су основне претпоставке и симплификације које се морају направити како би се сложени биолошки системи могли моделирати и анализирати применом нумеричких метода (без улажења у медицинске, хемијске и биолошке аспекте проблема).

2.1. Крвоток

За функционисање сваке живе ћелије неопходни су механизми који јој обезбеђују снабдевање метаболичким супстанцама (попут кисеоника, аминокиселина, глукозе) и одстрањивање бипроизвода метаболизма (попут карбон диоксида, пластичне киселине) [15]. У случају простих једноћелијских организама, размена наведених супстанци се одвија директно са окружењем у коме се ћелије тренутно налазе, путем дифузије и ћелијског транспорта. Супротно томе, већина ћелија од којих су састављени органи сложених организама, какав је организам човека, нису у контакту са спољашњом средином па имају лимитирану или су потпуно лишене способности размене супстанци са својим окружењем. Да би се обезбедила поменута размена хранљивих и штетних материја за све ћелије организма, сложени организми имају развијен посебан циркулаторни систем (крвоток) којим су повезани сви органи [16]. Сам појам циркулаторни систем је доста широко формулисан и обухвата велики број крвних судова, који врше транспорт метаболичких супстанци и бипроизвода путем крви. У овој дисертацији, крв се посматра као хомогени ламинарни нестишљиви флуид – док се појединачне честице које се налазе у крви занемарију тј. не разматрају¹ [17, 18].

Шематски приказ (упрошћеног) циркулаторног система приказан је на Слици 2.1-а [4]. Црвеном бојом приказане су артерије – крвни судови који крв спроводе од плућа и срца ка органима. Плавом бојом обележене су вене – крвни судови који враћају крв из органа назад до срца и плућа. Плућна циркулација подразумева само крвне судове који се налазе у плућима, где се врши размена гасова (кисеоника и угљен диоксида) у плућним алвеолама – због чега се назива мали крвоток. Са друге стране, системска циркулација подразумева све остале крвне судове – због чега се зове велики крвоток.

¹ Размена материја између ћелија, органа, и спољашње средине је веома сложен процес у коме поред крвотока учествује и доста других органа (плућа, бубрези, црева, јетра, кожа итд.) чији утицаји неће бити разматрани у овој дисертацији.



Слика 2.1 Крвоток човека: а) Упростио скица циркулаторног система; б) Коронарне артерије и њихов положај на срцу.

Као што је познато, кретање (струјање) крви кроз организам се дешава услед рада (контракција) срца. Срце упростио можемо посматрати као пумпу састављену из две преткоморе и коморе. У десну преткомору долази крв из вена системске циркулације под веома малим притиском, приближно 0 mmHg (Слика 2.1-а стрелица 1). Та крв потом испуњава десну комору, где се услед контракција срчаног мишића испумпава у плућни циркулаторни систем под притиском 20-30mmHg (Слика 2.1-а стрелица 2). Након што прође плућну циркулацију, притисак крви опада на око 10 mmHg и улази у леву преткомору (Слика 2.1-а стрелица 3). У левој комори се притисак крви нагло пење до 100-140 mmHg, под којим се даље пумпа у системски циркулаторни систем тј. артерије (Слика 2.1-а стрелица 4). Из срца, крв прво пролази кроз аорту, која се затим грана у друге мање артерије, артериоле и капиларе који су у директном додиру са органима којима је крв намењена. Са аспекта инжењерства, крв се може посматрати као флуид који се кроз крвоток (мрежу деформабилних цеви променљивог пречника) креће услед градијента притиска који ствара пумпа (срце). На тај начин се комплексни механизми активације срчаних мишића идеализују и могуће је применити принципе и законе који важе у механици флуида [19]. За сада је битно поменути да, осим градијента притиска, на кретање крви од срца ка органима утичу и други параметри попут отпорности, физиолошке активности и еластичности крвних судова – о чему ће бити речи у каснијим поглављима и за сада ће они такође бити занемарени.

2.2. Коронарне артерије

Пошто и срце представља један орган-мишић, и њему је потребно непрекидно снабдевање кисеоником и осталим материјама. Предмет рада ове дисертације су коронарне артерије (КА), које се гранају на самом почетку аорте (највеће артерије која излази директно из срца) и достављају крв срчаном мишићу (миокарду) који практично пумпа крв [20]. На Слици 2.1-б скицирана је упрошћена анатомија и положај КА на срцу, којих има укупно две и зову се лева и десна коронарна артерија. Коронарне артерије се гранају на много мањих грана², које заједно чине коронарно стабло, али пажња ће углавном бити усмерена на гране назначене на Слици 2.1-б. Конкретно, детаљније су разматране само оне гране КА које су предмет настанка и развоја значајних болести – односно клиничких интервенција, за чије потребе се могу користити методе развијене у овој дисертацији.


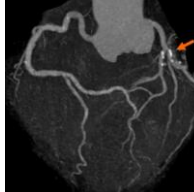

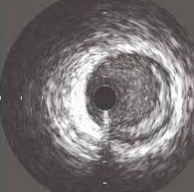
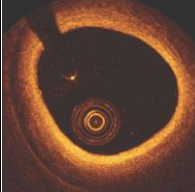





Поред тога што су веома битне јер директно обезбеђују крв за срчане мишиће, КА су специфичне са више аспеката и доста се разликују од других артерија у телу човека. Пречник КА је веома малих димензија и креће се у распону од 0.5 до 4mm, док се њихова дужина креће у распону од 8 до 15cm [21-22]. Просечна брзина крви унутар КА је око 0.10-0.50m/s, масени проток је око 1-4ml/s, а просечан притисак 70-150mm/Hg [23-27]. За разлику од других већих артерија (на пример каротидних на врату, трбушне аорте или церебралних артерија у глави), коронарне артерије су веома динамичне природе. Пошто се налазе на миокарду, оне се под дејством контракција срца циклично деформишу 50 до 100 пута у минути – што представља значајан фактор с обзиром на мале димензије КА [28]. Контракције срца имају пет специфичних фаза, али је за реконструкцију најбитна крајња-дијастола када су померања КА минимална што резултује стабилнијим снимцима и смањеном присуству шума на сликама. Поред рада срца, на динамику КА утиче и рад плућа, под чијим утицајем се помера цео грудни кош [29]. Ова померања се називају респираторна померања, и нису синхронизована са срчаним – што додатно отежава реконструкцију КА.

Поред наведених специфичних особина КА, основна карактеристика свих здравих артерија јесте приближно кружни попречни пресек, док се оболеле КА карактеришу сужењем и деформитетима зида. Два типична типа сужења КА јесу: а) стеноза –

² Комплексност мањих-споредних грана КА се разликује од човека до човека, док су главне гране КА приближно исте анатомије и присутне су код свих људи.

сужење зида је приближно симетрично и б) плак – зид се сузио локално, тако да има неправилни конкавни облик [30]. Као увод у следеће поглавље, фокусирано на методе за реконструкцију КА, довољно је рећи да дијагностички преглед КА подразумева детекцију и квантификацију поменутих аномалија зида КА³. За те потребе тренутно су доступни различити облици модалитета – техника за генерисање медицинских слика [31-37]. Упоредни приказ модалитета са широм практичном применом за дијагностиковање и третирање КА дат је у Табели 2.1.

Табела 2.1 Преглед најчешће коришћених модалитета за снимање КА.

Модалитет	Коронарна Ангиографија	Коронарна Компјутерска томографија	Коронарна Магнетна резонанца	Интраваскуларни ултразвук	Оптичка кохерентна томографија
Изглед слике					
Изглед уређаја ⁴					
Принцип рада формирање слике	Креира димензионалну пројекцију КА помоћу икс-зрака.	Скенира КА помоћу икс-зрака, који се помоћу рачунара реконструишу у низ пресека (слајсова).	Користи радио таласе и магнетно поље за снимање низа пресека КА.	Користи високофреквентне звучне таласе за добијање слика попречних пресека КА.	Користи приближно инфрацрвене светлосне зраке за добијање слика попречних пресека КА.

³ Детаљнији опис процеса и механизма настајања болести КА дат је у четвртном поглављу.

⁴ Сlike уређаја у Табели 2.1 су преузете са сајтова произвођача (датум приступа 28. 6. 2015):

-<http://www.healthcare.siemens.com/medical-imaging> (Коронарна ангиографија, компјутерска томографија, магнетна резонанца)

-<http://www.bostonscientific.com> (Интраваскуларни ултразвук)

-<http://www.lightlabimaging.com> (Оптичка кохерентна томографија)

Зрачење и тип зрачења	Примена	Резолуција/ Пенетрација	Време аквизиције	Недостаци	Предности	Модалитет
Јонизујуће, икс-зраци.	Дијагноза и извођење других процедура базираних на употреби катетера.	100–200 μm / Потпуно.	20 фрејмова у секунди.	Суперпозиција КА на пројекцијама отежава интерпретацију. КА нису видљиве без контрастног агенса. Инвазивна метода. Не омогућава увид у структуру зида КА.	Може се користити <i>in-vivo</i> као дијагностички и терапеутски модалитет.	Коронарна Ангиографија
Јонизујуће, икс-зраци.	Дијагноза.	500–600 μm / Потпуно.	Од 30 секунди до неколико минута.	Велика доза јонизујућег зрачења. Не може се користити у терапеутске сврхе.	Могућ тродимензонални приказ КА. Релативно брза дијагностичка метода.	Коронарна Компјутерска томографија
Нејонизујуће, елетро- магнетно поље.	Дијагноза.	1000 μm / Потпуно.	Обично 5-15 минута, до 2 сата у зависности од типа снимања.	Јако магнетно поље може оштетити импланте у организму. Дуго време проведено унутар уређаја може изазвати клаустрофобију.	Дијагностичка метода. Не захтева употребу контрастних агенаса. Могућ тродимензонални приказ.	Коронарна Магнетна резонанца
Звучни таласи, нема зрачења.	Дијагноза. Контрола стенга.	80–120 μm / 7mm.	30 фрејмова у секунди, катетер се повлачи брзином од 0.5 до 1.0mm/s.	Изводи се помоћу коронарне ангиографије. Положај попречних пресека дуж КА није познат. Шумови на сликама.	Омогућава увид у структуру зида КА. Нема штетног зрачења. Користи се као дијагностичка метода.	Интраваскула- рни ултразвук
Светлосни таласи, нема зрачења.	Дијагноза. Контрола стенга.	10–20 μm / 1.0–2.0mm.	100–200 фрејмова у секунди, катетер се повлачи брзином од 5–20 mm/s.	Изводи се помоћу коронарне ангиографије. Положај попречних пресека дуж КА није познат. Није видљив цео зид КА, већ само ткива до интимае.	Омогућава прецизну детекцију интимае и ткива до њег. Дијагностичка метода без штетног зрачења.	Оптичка кохерентна томографија

3. Методе за тродимензионалну реконструкцију коронарних артерија из ангиографских снимака

У овом поглављу приказане су методе за реконструкцију КА из дводимензионалних ангиографских снимака. Поглавље почиње описом уређаја и процеса аквизиције, чије је разумевање кључно за успешну обраду слика и прецизну реконструкцију КА. Под тим се подразумева опис позиционирања уређаја (број степени слободe и механичка природа уређаја) док опис електронске опреме и информационог система који генеришу икс-зраке и дигитализују слику неће бити разматран детаљно.

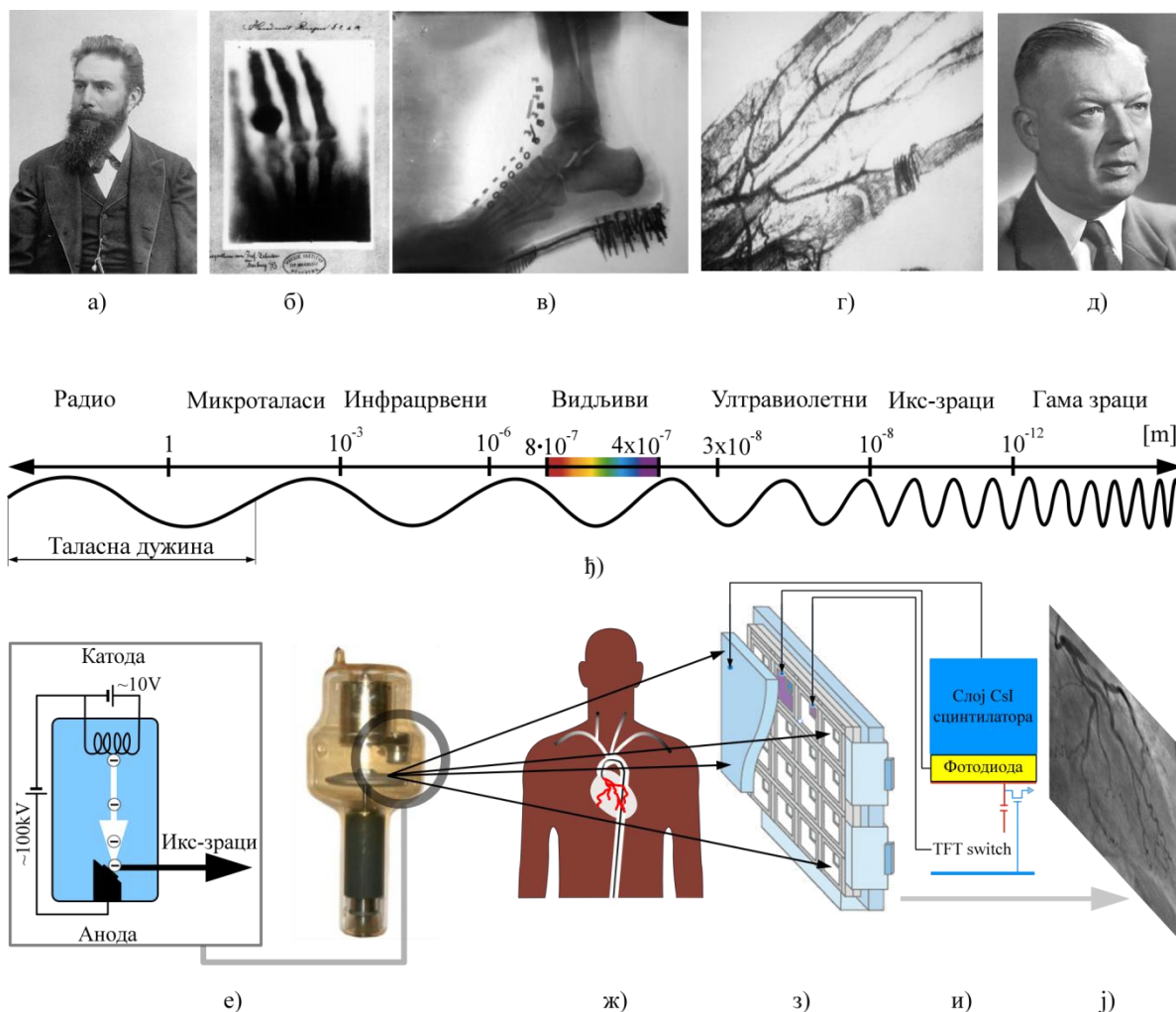
3.1. Коронарна ангиографија

Због малих димензија и веома динамичне природе КА, њихово снимање се најчешће врши помоћу коронарне ангиографије базиране на икс-зрацима (енгл. X-ray Coronary Angiography) [38].

3.1.1 Преглед развоја коронарне ангиографије

Икс-зраке је 8. Новембра 1895. године открио⁵ немачки физичар Вилхелм Конрад Рендген (нем. Wilhelm Conrad Röntgen; 1845–1923), и дао им назив „икс-зраци“ по математичкој нотацији „X“ којом се обележава непозната (код нас су у употреби и називи рендгенски и рендген зраци, како их називају у част проналазача). У року од осам недеља од првобитног открића, Рендген је истражио све особине икс-зрака релевантне за разумевање процеса формирања слике и објавио их је крајем 1895. године у раду под називом „*О новој врсти зрака*“ (нем. Über eine neue Art von Strahlen); због чега је 1901. године постао први добитник Нобелове награде за физику.

⁵ Рендген (Слика 3.1-а) је први који је икс-зраке систематски изучавао и описао са научног аспекта тј. објавио, али не сматра се првом особом која је уочила њихове ефекте користећи катодне цеви. Круксове цеви (енгл. William Crookes; 1832–1919.) које је Рендген користио откривене су раније око 1875. године, и коришћене су за истраживање електронског пражњења вакуумских цеви. Паралелно са Рендгеном (сматра се и независно од њега), физичар чешког порекла Иван Павлович Пулој (енгл. Ivan Pavlovich Pulu; 1845–1918) је открио исти феномен и само неколико недеља након њега објавио снимке високе резолуције добијене икс-зрацима. Пре тога, Рендген и Пулој су заједно радили и докторирали код Аугуста Кундта (енгл. August Kundt; 1839–1894). Такође, познато је да је Никола Тесла (1856-1943) годину дана пре Рендгена 1894. приметити оштећење фотографског филма у својој лабораторији током експеримената са Круксовим цевима. Након открића Рендгена, Тесла је направио сопствене слике (Слика 3.1-в) икс-зрацима користећи катодне цеви које је претходно сам дизајнирао и патентирао (U.S. Patent 454,622 из 1891. године и U.S. Patent 514,170 из 1894. године) [39].



Слика 3.1 а) Вилхелм Конрад Рендген, који је 1895. године открио икс-зраке; б) Једна од првих слика добијена икс-зрацима коју је направио Рендген (претпоставља се да је у питању рука његове супруге или сарадника); в) Слика из 1896. године коју је направио Никола Тесла; г) Прва ангиографска слика крвних судова 1896. године, добијена убризгавањем контраста; д) Вернер Фросман, који је 1929. године први извео ангиографију помоћу икс-зрака и катетера – сматра се зачетником коронарне ангиографије; е) Електромагнетни таласи и икс-зраци; е) Извор-икс зрака; ж) Објекат снимања; з) Детектор слике са матрично распоређеним ћелијама за дигитализацију слике; и) Принцип генерисања једног пиксела; ј) Резултујућа слика.

Прва ангиографска слика крвних судова човека⁶ направљена је 1896. године (Слика 3.1-г) [40-41]. У том тренутку, техника убризгавања флуоресцентних материјала у

⁶ Почетком инвазивне кардиологије сматра се 1711. година, када је свештеник из Енглеске Стивен Хелс (енгл. Stephen Hales; 1677–1761) извршио катетеризацију леве коморе коња. Такође је познат као особа која је прва нашла начин за мерење крвног притиска.

крвне судове су биле толико инвазивне⁷ да су аутори слику направили тако што су преминулој особи ампутирали руку и убризгали флуоресцентни контраст. На сличан начин, наредних деценија коришћени су контрастни агенс и икс-зраци како би се креирали веома прецизни анатомски атласи циркулаторног система човека [42]. Прву ангиографију церебралних артерија (у глави) урадио је 1928. године португалски клиничар Антониу Егаш Мониж (пор. António Caetano de Abreu Freire Egas Moniz; 1874–1955), за шта је 1949. године добио Нобелову награду за физиологију и медицину [43]. Кључним догађајем за развој коронарне ангиографије сматра се 1929. година. Тада је студент Вернер Фросман (нем. Werner Forßman; 1904–1979) по први пут извео *in-vivo* ангиографију помоћу катетера [44]. Фросман (Слика 3.1-д) је, упркос забранама надређених⁸, сам себи дао локалну анестезију у подлактицу и убризгао контраст помоћу 60cm дугачког (Фолијевог) катетера. Када су у Њујорку 1954. године француски и амерички клиничари Андре Фредерик Курнанд (фра. André Frédéric Cournand; 1895–1988) и Дикинсон Ричардс (енгл. Dickinson W. Richards; 1895–1973) прочитали Фросманов рад, применили су његову идеју за дијагнозу и истраживање срчаних болести. Након тога, сва тројица су 1956. године добила Нобелову награду за физиологију и медицину [47]. Године 1960. амерички кардиолог Мејсон Сонс (енгл. Mason Sones; 1918–1985) је током снимања аорте грешком убацио катетер у десну коронарну артерију пацијента и тако открио коронарну ангиографију⁹ [48-49]. Након тога, коронарна ангиографија је дуго коришћена као дијагностичка процедура све до 1977. године, када је немачки кардиолог Андреас Роланд Грунцх (нем. Andreas Roland Grüntzig; 1939–1985) научној јавности представио коронарну ангиопластику¹⁰ (енгл. Angioplasty) помоћу опреме коју је сам направио [50] – тако је коронарна ангиографија постала терапеутска процедура и златни стандард за третирање оболелих КА [51]. Даља открића и унапређења везана за коронарну ангиографију су мање епохална, и

⁷ Михран Касабиан (енгл. Mihran Kassabian; 1870–1910), један од пионира из области радиологије у Америци, је 1900. године приметивши опекотине на својим шакама међу првима указао на негативне ефекте икс-зрачења. Недуго затим, обе руке су му ампутиране због канцера и преминуо је 1910. године.

⁸ Због самоиницијативности у раду и дисциплинских прекршаја које је правио да би изводио своја истраживања, био је приморан да прво промени институцију а након тога и да се 1932. године због самосталног објављивања својих резултата [45] и због своје лоше репутације у струци преоријентише на урологију [46].

⁹ Пошто је пре него што је могао да извуче катетер морао да га испразни (убризга контрасту у десну КА), очекивао је да ће пацијент добити срчани удар и започео реанимацију. Уместо тога пацијент је добио привремену асистолију (престанак контракција услед недостатка дотока крви), што га је навело на закључак да мале количине контраста могу бити убризгаване и у коронарне артерије без последица за пацијента.

¹⁰ Ширење лумена КА надувавањем балона који се помоћу катетера позиционира унутар оболеле КА. Иначе, принцип ангиопластике је 1964. године први предложио Чарлс Теодор Дотер (енгл. Charles Theodore Dotter; 1920–1985), научник из САД [52].

везана су углавном за побољшање опреме (пројектора, катетера, контраста, смањење зрачења итд.) и кардиоваскуларних уређаја (стендова, пејсмејкера, нанолекова итд.) [53-54].

3.1.2 Принцип генерисања ангиографских слика помоћу икс-зрака

Икс-зраци припадају групи електромагнетног зрачења, исто као и видљива светлост – само знатно мање таласне дужине (Слика 3.1-ђ) [55]. Настају¹¹ тако што се електрони емитовани са катоде убрзају великом разликом потенцијала (20000~150000V) и усмеравају ка анодној мети¹². Након сударања са анодном метом, поједини електрони претварају део своје кинетичке енергије у електромагнетно зрачење – познато као икс-зраци.

Приликом проласка кроз објекат снимања (Слика 3.1-ж), део икс-зрака се апсорбује у зависности од материјала кроз који пролазе. Материјали са већом густином (на пример кости) апсорбују већу количину икс-зрака па су видљивији на сликама, док мекши материјали (попут ткива) мање апсорбују икс-зраке и углавном нису видљиви на снимцима. Ово својство назива се флуоресцентност – тј. могућност трансформације зрачења икс-зрака у зрачење са већом таласном дужином [56]. Првобитно се у те сврхе користио фотографски филм, а на Слици 3.1-з је приказан¹³ сцинтилаторски детектор са равним панелом [57-59]. Састоји се од матрично распоређених ћелија (Слика 3.1-и), које се састоје од материјала (на пример аморфни силицијум) који икс-зраке претварају у видљиву светлост, која се даље може детектовати фотодиодама и конвертовати у дигиталну слику (Слика 3.1-ј).

3.1.3 Коронарни ангиограм – опис уређаја

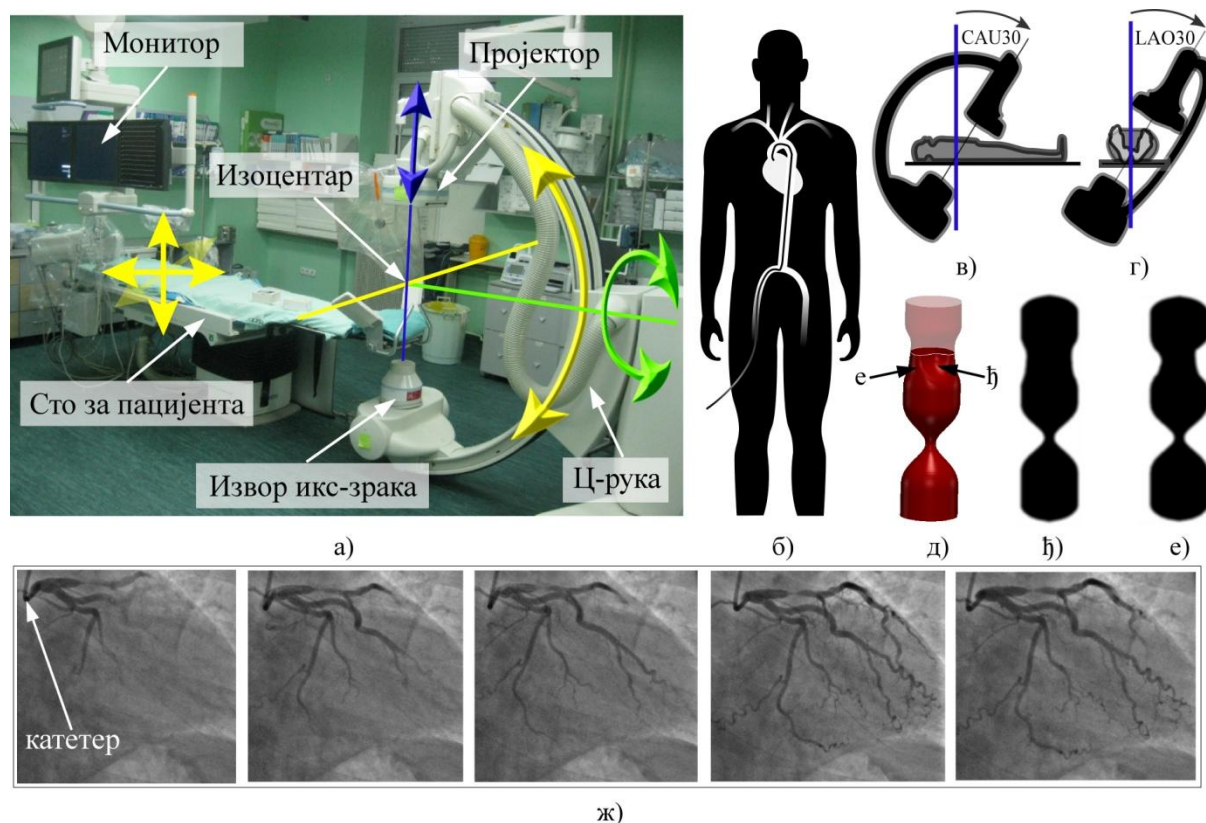
Изглед и поставка опреме потребне за аквизицију слика коронарне ангиографије приказана је на Слици 3.2-а (ангио сала Клиничког центра у Нишу, са којима смо сарађивали на пројекту III41007). Типичан модерни ангиографски уређај састоји се од извора икс-зрака и детектора слике (енгл. Image intensifier), који су причвршћени на

¹¹ Постоји више принципа (опреме и уређаја) за генерисања икс-зрака, као и принципа генерисања слике на основу њих. У овом поглављу су описани основни принципи који се тичу коронарне ангиографије (на пример, компјутерска томографија користи други принцип генерисања слике).

¹² Анодна мета се прави од материјала са великим атомским бројем (Волфрам $A=184$, уранијум $A=238$ или платина $A=195$). Пошто је сам процес сударања електрона са анодном метом енергетски доста неефикасан (1% енергије се претвара у икс-зраке, остатак се претвара у топлоту), анодна мета је ротирајућа – што омогућава расподелу топлоте на већој површини и лакше хлађење уређаја.

¹³ Постоји доста различитих врста детектора. У дисертацији је илустративно приказан један од њих, без улажења у конструкцију и техничке детаље.

мобилну Ц¹⁴-руку (енгл. C-arm) која може да се ротира око објекта који се снима. Комплетна процедура се изводи под контролом обучених клиничара (техничара и радиолога), који позиционирају опрему тако да на лицу места добијају оптималну дводимензионалну пројекцију КА [8]. Пошто крв не апсорбује довољну количину икс-зрака да би била видљива на сликама, флуоресцентни контрастни агенс се убризгава путем катетера (Слика 3.2-б). На основу конструкције уређаја и његовог принципа аквизиције снимака, ангиограми се могу поделити на три основна типа: монораванске (енгл. Monoplane), бираванске (енгл. Biplane, постоје две Ц-руке, па се два погледа снимају симултано) и ротационе (енгл. Rotational, орбита ротације је предефинисана око објекта снимања, тако да се током ротације Ц-руке аутоматски снима низ пројекција) [60]. Ова теза је првенствено фокусирана на монораванске уређаје (када су доступне две или више пројекција) и бираванске уређаје, пошто су то најраспрострањенији и најчешће коришћени уређаји у пракси.



Слика 3.2 Коронарна ангиографија: а) Изглед опреме у ангио сали; б) Скица процедуре убризгавања контрастног агенса у КА помоћу катетера; в) Скица CRA/CAU ротације Ц-руке; г) Скица RAO/LAO ротације Ц-руке; д) Пример КА са плаком (горњи део) и стенозом (доњи део) ; ђ и е) Приказ КА из различитих углова; ж) Пример реалних снимака леве КА, од тренутка када се почне са убризгавањем контраста у КА- до тренутка када се цела КА јасно види.

¹⁴ Зове се Ц-рука јер има облик латиничног слова ц („C“).

На Слици 3.2-а приказан је моноравански ангиограм постављен у неутралном положају – тако да се извор икс-зрака и пројектор налазе дуж осе обележене плавом бојом, при чему се извор икс-зрака налази испод стола. Клинички назив за приказани неутрални положај је АР (енгл. Anterior-Posterior). Осе ротације Ц-руке приказане су на Слици 3.2-а, где се може видети да их има укупно две. Први степен слободе је ротација око осе обележене зеленом бојом (правац од главе ка ногама пацијента) – при чему се ротација на десну страну пацијента означава са RAO (енгл. Right Anterior Oblique), а ротација на лево са LAO (енгл. Left Anterior Oblique). Други степен слободе Ц-руке је ротација¹⁵ око осе обележене жутом бојом – при чему се ротација од положаја АР ка ногама пацијента обележава са CAU (енгл. Caudial), а ротација у супротном смеру CRA (енгл. Cranial). Додатно, могуће је транслаторно померати пројектор дуж АР осе (плава боја на Слици 3.2-а) чиме се контролише тзв. фокус – поље приказа и увећање објекта на пројекцији (што је објекат ближи извору икс-зрака и даљи од пројектора повећаваће се ефекат зумирања). Поред позиционирања Ц-руке, клиничарима је на располагању и померање стола са пацијентом, у сва три правца. Комбинацијом описаних степени слободе добијају се оптимални погледи за снимање различитих грана коронарног стабла. Пример пројекција реалне КА током убризгавања контраста приказан је на Слици 3.2-ж. У току аквизиције, заједно са сликама, у тзв. DICOM (енгл. Digital Imaging and Communications in Medicine) фајлове, који представљају стандардни формат за размену медицинских података, чувају се још: углови примарне ротације (RAO/LAO) и секундарне ротације-ангулације (CRA/CAU), величина пиксела (енгл. Imager Pixel Spacing), као и растојање између извора икс-зрака и пројектора (енгл. Source to Patient Distance) и растојање између извора икс-зрака и објекта снимања (енгл. Source to Object Distance) [61].

Описани принцип генерисања слике омогућава *in-vivo* генерисање слике, којим се клиничарима тренутно приказује КА. Међутим, пошто је формирање слике базирано на пројекцији може доћи до конфузије када се снимају сложена коронарна стабла јер се пројекције појединих грана преклапају. Други проблем који се јавља илустрован је на Слици 3.2-д, где је приказан сегмент КА са два типа сужења: стеноза (Слика 3.2-д доле) и плак (Слика 3.2-д горе). При снимању сегмената КА са плаковима, који обично имају неправилни облик, клиничар може доћи до погрешног закључка ако угао посматрања није оптималан. У разматраном случају, може се видети да део КА са плаком на Слици 3.ђ изгледа као безначајно сужење, док тај исти сегмент посматран из другог-оптималног угла на Слици 3.е открива значајно сужење. Међутим, чак и када се постигне оптимални угао, на основу добијених пројекција не може се поуздано

¹⁵ Често се назива ангулација, да би се разликовала од примарне ротације.

утврдити да ли је неко од сужења плак или стеноза – што је још један недостатак коронарне ангиографије.

Оно што је битно јесте да, без обзира на своју дводимензионалну и инвазивну природу, коронарна ангиографија и након пет деценија коришћења представља златни стандард за дијагностиковање и третирање оболелих КА. Сама конструкција уређаја је таква да клиничарима омогућава флексибилан и минимално инвазиван приступ коронарним артеријама у току саме интервенције, за разлику од других модалитета који се углавном користе само као дијагностички алати. Поред употребе за детекцију оболелих КА и ангиопластику (разбијања плака надувавањем балона), коронарна ангиографија представља основу за извођење других интервенција базираних на употреби катетера. На пример, мониторинг хемодинамике помоћу фракционог реверзног протока (енгл. Fractional Flow Reserve), уградња пејсмејкера (енгл. Pacemaker), интраваскуларни ултразвук, оптичка кохерентна томографија и уградња коронарних стентова су све примери кардиоваскуларних процедура базираних на употреби катетера и ангиографије [62].

У циљу редуковања дозе штетног јонизујућег зрачења којем су изложени пацијенти и клиничари, пожељно је да се број аквизиција редукује [63]. Обично се КА снима из две или три пројекције (енгл. Posterior-Anterior и енгл. Lateral). Са друге стране, редуковањем броја пројекција редукује се и количина доступних информација као и могућност квалитативне и квантитативне анализе болести КА. У циљу превазилажења наведених мана и ограничења, током последњих двадесет година забележен је константан раст потреба за развојем напредних софтверских алата који би омогућили добијање тродимензионалне реконструкције КА из ангиографских снимака (дводимензионалних пројекција) [7].

3.2.Преглед литературе фокусиране на реконструкцију геометрије коронарних артерија из ангиографских снимака

У литератури се може наћи доста различитих метода за реконструкцију КА из ангиографских снимака, међутим готово сви алгоритми (који су се показали као поуздани и применљиви) се састоје из следећих корака:

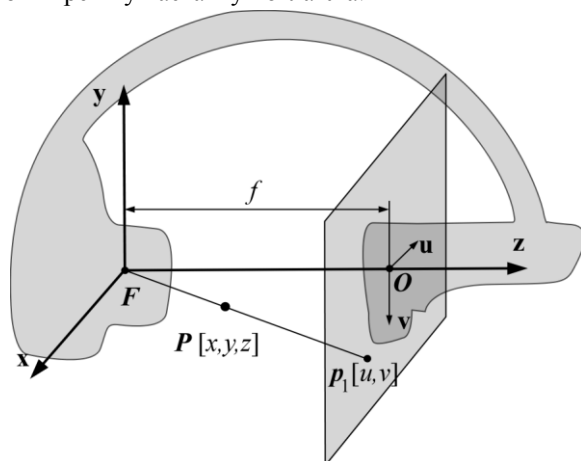
- (1) Упаривање фрејмова снимљених из различитих погледа (ручно или помоћу ЕКГ сигнала);
- (2) Сегментација, декомпозиције и праћења КА на низу ангиографских снимака;
- (3) Калибрација параметара који дефинишу оријентацију уређаја за снимање;
- (4) Реконструкција централне линије КА из синхронизованих сегментација;

(5) Тродимензионална (+темпорална) реконструкција лумена коронарног стабла.

И после много година истраживања у датој области, на основу доступног увида у литературу, тренутно не постоји процедура која је довољно напредна за рутинско извођење потпуно аутоматске тродимензионалне реконструкције коронарних стабала у току клиничке интервенције. Уместо тога, већина доступних решења, комерцијалних и академских, су полу-аутоматске, при чему кораци од 1 до 5 подразумевају одређени степен идеализације и интеракције са корисником. Основни разлог потребе за интеракцијом са корисником јесте ограничен квалитет слике, као и шумови који се јављају. У овој дисертацији, узето је да су кораци груписани под редним бројем два извршени коректно, било ручно или користећи неку од (полу) аутоматских метода из литературе. Метода која може бити коришћена за полу-аутоматску сегментацију биће приказана касније у поглављу 4, док је у овом поглављу пажња посвећена корацима 1, 3, 4 и 5 за које су развијене нове и аутоматизоване методе.

Први покушаји да се коронарне артерије реконструишу из ангиографских пројекција подразумевали су идеализовани модел формирања слике, који је базиран на изоцентричном пинхол камера (енгл. Isocentric pinhole camera projection) моделу¹⁶ [64-66]. Претпостављено је да се оријентација ангиограма може добити коришћењем само параметара записаних у DICOM фајлу, који се још називају екстринзични (енгл.

¹⁶ Модификовани пинхол модел камере који се користи у литератури за реконструкцију КА скициран је испод. Извор икс-зрака се посматра као камера, тако да се његово позиционирање у простору врши трансформацијом глобалног координатног система у локални координатни систем комбинацијом ротације \mathbf{R} и транслације \mathbf{t} Ц-руке. Перспективна пројекција тачке у простору \mathbf{P} на оријентисану раван детектора слике формулише се помоћу матрице пројекције \mathbf{A} . Затим се за узорковане тачке \mathbf{p}_i , за које се зна да одговарају једна другој на две пројекције, врши калибрација уређаја тако што се непознати параметри (растојање између извора-икс зрака и детектора f , положај фокалне тачке на детектору (u_0, v_0) , и др. зависно од методе) налазе минимизацијом грешке пројекције. Овде је укратко описан основни принцип који не укључује параметре афиних трансформација слике зато што су у различитим студијама различито формулисане матрице ротације и трансформације, о чему ће бити речи у наставку поглавља.



$$\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = [\mathbf{R} \quad \mathbf{t}] \begin{bmatrix} x_g \\ y_g \\ z_g \end{bmatrix} \quad \text{позиционирање Ц-руке}$$

$$\begin{bmatrix} u \\ v \\ s \end{bmatrix} = \mathbf{A} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} k & 0 & u_0 \\ 0 & k & v_0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} \quad \text{пројекција слике}$$

Extrinsic) параметри. Такав приступ игнорише постојање неидалности ротације Ц-руке, које се јављају као последица њене масивности и инерције. Из тог разлога, углови и растојања записани у DICOM фајловима су лимитиране прецизности и не могу се користити за прецизну реконструкцију КА [67]. У циљу минимизације грешке настале услед механичке природе самог ангиограма, предложене су методе за калибрацију базиране на употреби различитих физичких фантома и аквизиционих протокола. Укратко, методе за калибрацију одређују интринзичне¹⁷ (енгл. Intrinsic) параметре коришћењем еиполарне геметрије тако што оптимизују добијена растојања међу предефинисаним тачкама. Међутим, новија студија фокусирана на вишемесечном праћењу понашања уређаја базираних на Ц-рукама показала је дугорочну нестабилност калибрационих метода, предлажући да се калибрација врши једном месечно како би се осигурала прецизна реконструкција [68-70]. Како би се избегла зависност од додатне нестандартне опреме и рестриктивних протокола аквизиције (рестрикција померања стола са пацијентом или Ц-руке између две пројекције) који ометају и успоравају клиничаре, прописане су различите методе базиране на оптимизацији екстринзичних и интринзичних параметара ангиограма. Чен и Керол (енгл. Chen и Carroll) су у свој математички модел укључили померање Ц-руке ради минимизације грешака узрокованих померањем изоцентра између две пројекције [71]. Поред калибрације дисторзије слике настале услед закривљености пројектора (енгл. Pincushion distortion), Шехтер (енгл. Shechter) је истраживао утицај афиних померања слике у равни пројектора и закључио да ротација има доминантан утицај на тачност пројектовања и реконструкције КА [72]. Јанг (енгл. Yang) је у свом моделу игнорисао закривљеност пројектора (што је исправно за детекторе новије генерације који имају раван панел-пројектор) као и ротацију у равни пројектора. Међутим, Јанг је укључио померање стола пацијента, померање слике у равни пројектора, као и искривљеност (енгл. Skewness) (само у хоризонталном правцу) унутар матрице пројекције [73]. Генерално, студије базиране на такозваном пинхол моделу камере предпостављају да је раван детектора нормална на оптичку осу (енгл. Optical axis), што у општем случају није исправно. Скорија студија фокусирана на уређаје са Ц-руком је потврдила да је пројектор изложен translацији и ротацији у сва три правца – не само простим померањима у равни пројектора [67]. Због тога, компензација дисторзија слике, које су проузроковане неидеалношћу система за позиционирање пројектора и извора икс-зрака, коришћењем само дводимензионалних афиних трансформација су у општем случају недовољни и могу довести до непрецизних резултата приликом реконструкције КА.

¹⁷ Интринзични параметри зависе од окружења и стања уређаја, тј. нису доступни у DICOM фајловима. На пример, помереност пројектора од идеалне позиције предвиђене фабричком спецификацијом и описане параметрима у DICOM-у. Настају као последица дуготрајног коришћења уређаја и немогућности уређаја да апсолутно прецизно позиционира Ц-руку у простору.

Епиполарна геометрија [74] је претходно коришћена за реконструкцију тачке из њене две пројекције. Међутим, током реконструкције КА је потребно наћи пар тачака са две сложене линије (пројекције КА). Нажалост, епиполарне линије од тачке узорковане са прве пројекције често налазе више кандидата на другој пројекцији – па није једноставно одредити који од њих је прави. Као решење за поменути проблем, појавила су се два уобичајена приступа: деформабилни модели и динамичко програмирање. Биравански снејк алгоритам (енгл. *Vi-plane snake*) је тродимензионални деформабилни модел прописан за налажење оптималних парова тачака између две пројекције [75]. Снејк алгоритам представља итеративну методу за реконструисање централних линија КА помоћу деформабилних тродимензионалних линија, које се деформишу под дејством градијената израчунатих на основу интензитета пиксела слике. Недавно је њихова примена проширена и на темпоралну реконструкцију КА [76] као и реконструкцију КА из више пројекција [77]. Како би се редуковала осетљивост на квалитет саме слике (на основу које се рачунају градијенти који померају деформабилни модел), преклапање пројекција КА и компјутерска захтевност, развијене су различите методе које на бази динамичког програмирања упарују тачке узорковане из различитих пројекција [78-79]. Главни недостатак таквих метода јесте да за сваку тачку из прве пројекције неретко враћају две или више тачки из другог погледа – док је логично очекивати да једној тачки из прве пројекције одговара само једна тачка са друге пројекције. Такође, тачност оба приступа зависи од ручно назначеног почетка и краја КА на ангиографским снимцима, као и тачности упаривања фрејмова снимљених из различитих погледа – што је препуштено кориснику да уради сам.

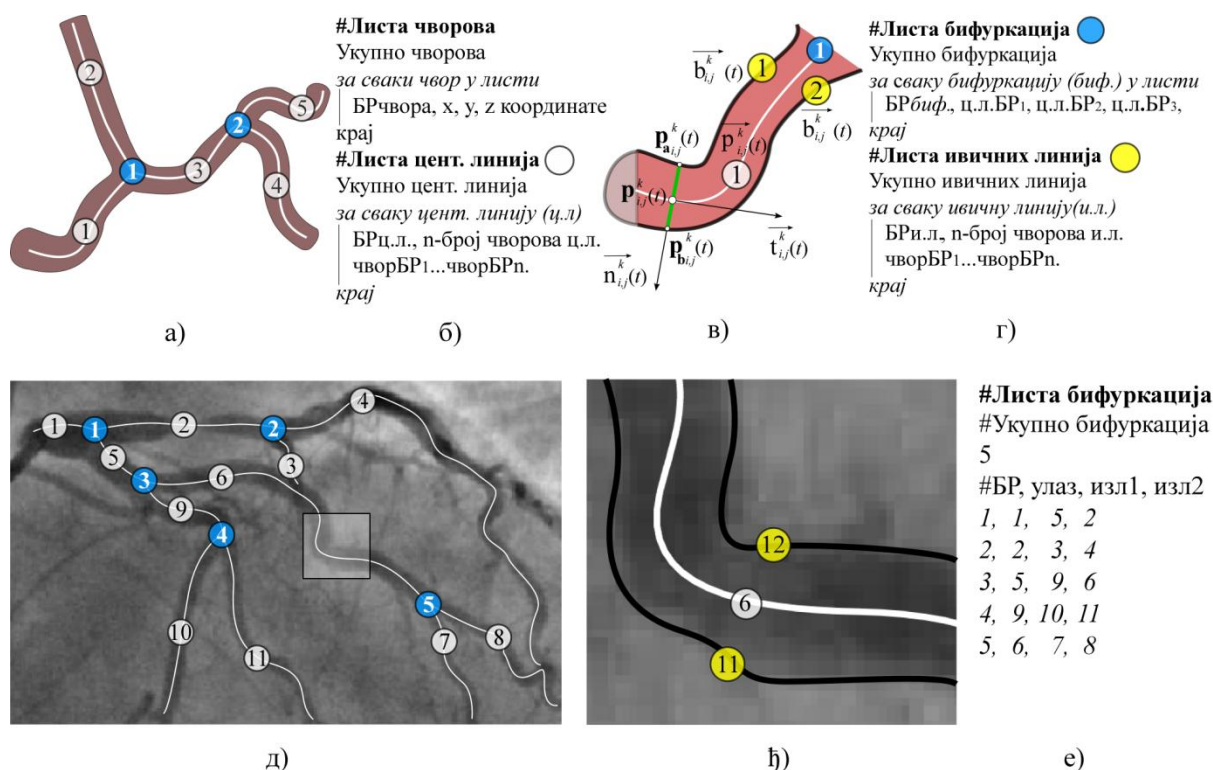
Што се тиче реконструкције лумена (унутрашњег зида КА) из ангиографских слика, добијање тродимензионалне реконструкције из пројекција представља компликован проблем јер се пројекције попречних пресека КА у простору не поклапају са оријентацијом одговарајућих попречних пресека КА у равни пројектора. У пионирским студијама на овом пољу користиле су се елипсе и кругови за апроксимацију попречних пресека КА док се поменута чињеница занемаривала [80-82]. У новијој литератури, Јанг је предложио методу за фитовање елиптичних пресека за случајеве када раван пројектора није управна на нормалу попречног пресека КА [73]. Међутим, методе са могућностима добијања реалистичних полигоналних пресека приказане су само као могућност у неколико најновијих студија и још увек нису нашле ширу примену у пракси [83, 84].

Генерално, већина проблема који се јављају током тродимензионалне и темпоралне реконструкције КА повезана је са динамичном природом КА – тј. њиховим кардио и респираторним померањима и механичком природом уређаја. Како би се избегло коришћење рестриктивних протокола [85] или компензовање респираторних померања

[86], у новијој литератури се јављају два приступа за темпоралну реконструкцију КА. Први приступ подразумева да је почетна тродимензионална реконструкција извршена коришћењем познатог референтног (тачно одабраног) пара фрејмова и да се он користи за даље праћење КА [78, 79, 87]. Други приступ подразумева независну реконструкцију низа КА и затим коришћење различитих алгоритама за темпорално упаривање КА. Скорија студија Јандта (енгл. Jandt) предложила је аутоматизовану реконструкцију КА из ротационе ангиографије описаним приступом, при чему је за референтни тренутак усвојен пар фрејмова са најмањим глобалним померањима [84]. У одсуству аномалија, попут срчане аритмије, минимална померања КА су у току крајње-дијастолске фазе. Без обзира на то, када су на располагању секвенце фрејмова снимљене за време више срчаних циклуса, постаје нејасно која два пара крајње-дијастолске фазе изабрати за референтни моменат. Друго ограничење конвенционалних стратегија за упаривање (енгл. Gating) фрејмова јесте немогућност изостављања кандидата који немају свог пара на другој пројекцији, што је чест случај јер различите аквизиције не почињу у истом тренутку срчаног циклуса и не трају исти период времена. На крају, може се приметити да тренутно доступне методе нису робусне у ситуацијама када су респираторне и срчане фазе асичроне, па резултати тродимензионалне реконструкције КА често имају снижен квалитет геометрије и динамике.

3.3. Улазни подаци и структуре података предложене методе

Процедуре описане у овом поглављу су развијене под претпоставком да су тачке бифуркација КА $p_{i,j}^k \left\{ i=1,2; j=1,n; k=1, \frac{m}{p} \text{ за } i=1 \right\}$, централне линије коронарних грана $\bar{p}_{i,j}^k(l) \left\{ i=1,2; j=1,s; k=1, \frac{m}{p} \text{ за } i=1; l=0,1 \right\}$ и њихове ивичне линије (једна пројекција КА има једну централну и две ивичне линије) $\bar{b}_{i,j}^k(l) \left\{ i=1,2; j=1,2s; k=1, \frac{m}{p} \text{ за } i=1; l=0,1 \right\}$ претходно детектоване и издвојене са ангиографских снимака према Слици 3.3 (ручно или користећи неку другу методу). У претходној реченици, индекс i указује на број пројекције (погледа), индекс j указује на број тачке или централне линије (у зависности у ком алгоритму се јавља), и индекс k указује на број фрејма снимљеног из i -те пројекције (видети номенклатуру). Такође, централне линије $\bar{p}_{i,j}^k$ и ивичне линије $\bar{b}_{i,j}^k$ су дефинисане као параметарске криве линије, тако да се пресек нормале централне линије са ивичним линијама КА може израчунати аутоматски (Слика 3.3-в, видети такође одељак 3.6-3.8).



Слика 3.3 Препроцесирање и улазни подаци: а, в) Скица поступка издвајања улазних података из ангиографских слика; б, г) Опис улазних структура; д, њ) Пример улазних података са реалних ангиографских снимака; е) Пример записа листе бифуркација у улазном фајлу за коронарно стабло приказано под д).

3.4. Преглед предложене процедуре

Целокупан алгоритам приказан је испод (Алгоритам 1), док су његови специфични делови детаљно описани у поглављима која следе. Ради једноставнијег представљања, опис процедура почиње са основама математичког модела за пројектовање и тродимензионалну реконструкцију произвољне тачке (Одељак 3.5). Полазећи од те основе, развијена је процедура за калибрацију ангиографског уређаја (Одељак 3.6) и темпоралну синхронизацију фрејмова снимљених из различитих погледа (Одељак 3.7). Затим је описана процедура за реконструкцију централне линије произвољне гране КА (Одељак 3.8) и површине лумена (Одељак 3.9). На крају, описана је процедура за генерисање запреминског модела (мреже коначних елемената) за комплексно коронарно стабло (Одељак 3.10).

Алгоритам 3.1 Тродимензионална динамичка реконструкција коронарног стабла из снимака добијених коронарном ангиографијом (преглед целог алгоритма).

Улаз: Укупно n тачака (препоручено је узорковати тачке на бифуркацијама)

$\mathbf{p}_{i,j}^k \left\{ i = 1, 2; j = 1, n; k = 1, \frac{m}{p} \text{ за } i = 1 \right\}$ узоркованих за потребе калибрације

уређаја користећи снимке добијене из две ангиографске пројекције (m фрејмова из примарног погледа и p фрејмова из секундарног погледа).

Улаз: Укупно s централних линија КА $\bar{\mathbf{p}}_{i,j}^k(l) \left\{ i = 1, 2; j = 1, s; k = 1, \frac{m}{p} \text{ за } i = 1; l = 0, 1 \right\}$

праћених из две пројекције (за свих m фрејмова из примарног погледа p фрејмова из секундарног погледа).

Улаз: Укупно $2s$ ивичних линија КА $\bar{\mathbf{b}}_{i,j}^k(l) \left\{ i = 1, 2; j = 1, 2s; k = 1, \frac{m}{p} \text{ за } i = 1; l = 0, 1 \right\}$

(свака грана КА има једну централну линију и две ивичне).

Изназ: Структурна динамична (3D+t) мрежа коронарног стабла.

1 Пронађи оптималне параметре који описују оријентацију уређаја \mathbf{x}^* и оптимално упари фрејмове снимљене из две пројекције \mathbf{f}^* (погледати Алгоритам 3.3)

2 **for** $k=1$ **to** укупан број упарених парова фрејмова у листи \mathbf{f}^* **do**

3 Користећи калибрисане параметре \mathbf{x}^* и улазне податке за k -ти упарени пар фрејмова генериши структурну тродимензионалну мрежу КА (погледати Алгоритам 3.6)

4 **end for**

3.5. Математички модел формирања слике

Као што је претходно поменуто у одељку 3.1.2, коронарна ангиографија је базирана на пројектовању објекта снимања на раван у простору (детектор) користећи икс-зраке. У идеализованим условима, за дефинисање оријентације уређаја довољно је да знамо само екстринзичне параметре: величину пиксела (λ , енгл. Imager pixel spacing), примарни (α) и секундарни (β) угао, растојање између пацијента и извора икс-зрака (d_{sod}), растојање између између икс-зрака и равни пројектора (d_{sid}), који су сви

сачувани у заглављима DICOM фајлова заједно са добијеним сликама. Позиционирање ангиограма се може описати помоћу следећих релација:

$$\mathbf{x} = [\cos(\beta) \quad \sin(\alpha)\sin(\beta) \quad \cos(\alpha)\sin(\beta)] \quad (3.1a)$$

$$\mathbf{y} = [0 \quad \cos(\alpha) \quad -\sin(\alpha)] \quad (3.1b)$$

$$\mathbf{z} = [-\sin(\beta) \quad \sin(\alpha)\cos(\beta) \quad \cos(\alpha)\cos(\beta)] \quad (3.1v)$$

$$\mathbf{M} = [\mathbf{x}^T \quad \mathbf{y}^T \quad \mathbf{z}^T] \quad (3.1r)$$

где су \mathbf{x} , \mathbf{y} и \mathbf{z} ротирани јединични вектори, који дефинишу оријентацију Ц-руке (Слика 3.4). Стварна тродимензионална позиција извора икс-зрака (\mathbf{F}) и локалног координатног почетка равни пројектора (\mathbf{O}) су дефинисани као:

$$\mathbf{F} = \mathbf{M} \times \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -d_{SOD} \end{bmatrix} \quad (3.2a)$$

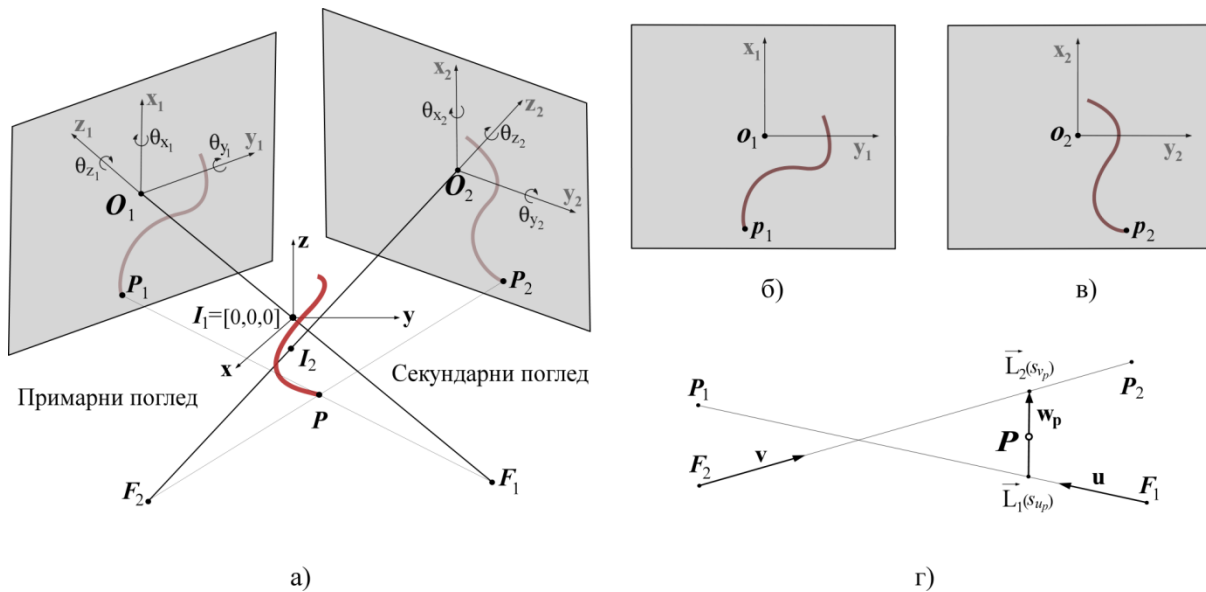
$$\mathbf{O} = \mathbf{M} \times \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ d_{SID} - d_{SOD} \end{bmatrix} \quad (3.2b)$$

Даље, одређивање положаја (Слика 3.4-а и Слика 3.4-г) произвољне тачке $\mathbf{p} = [p_x \quad p_y] = [p_{x_{pixel}} \lambda_x \quad p_{y_{pixel}} \lambda_y]$ из равни пројектора (тј. из слика сачуваних у DICOM фајлу, Слика 3.4-б и Слика 3.4-в) у тродимензионалном простору се може израчунати на следећи начин:

$$\mathbf{P} = \mathbf{P}(\mathbf{p}) = \mathbf{O} + p_x \mathbf{x} + p_y \mathbf{y} \quad (3.3)$$

Пошто неидеални механички одзив уређаја лимитира могућност прецизног записа екстринзичних параметара Ц-руке, тренутна формулација се показала као недовољно прецизна за реконструкцију КА из клиничких података. Поменути проблеми се могу релативно једноставно елиминисати под претпоставком да се стварне вредности екстринзичних параметара не разликују пуно од вредности доступних у DICOM таговима (α , β , d_{SOD} , d_{SID}). Још важније, оријентација пројектора (и изоцентра) није нормална на правац оптичке осе (АР правац). Као последица, резултујућа слика настаје као резултат комплексних трансформација укључујући скалирање, транслацију, ротацију и ефекте закривљења.

У овој тези, неидеалности позиционирања пројектора су описане са шест степени слободe: три ротације $\Delta\theta = [\Delta\theta_x \ \Delta\theta_y \ \Delta\theta_z]$ и три translације $\Delta\mathbf{o} = [\Delta o_x \ \Delta o_y \ \Delta o_z]$. Такође, удаљеност извора икс-зрака од идеалног положаја описана је са вектором translације $\Delta\mathbf{f} = [\Delta f_x \ \Delta f_y \ \Delta f_z]$ [67]. Према томе, заједно са екстринзичним параметрима, имамо збирно 13 параметара помоћу којих се може описати положај произвољног ангиографског погледа ($\alpha, \beta, d_{SOD}, d_{SID}, \Delta\theta, \Delta\mathbf{o}$ и $\Delta\mathbf{f}$).



Слика 3.4 Модел пројекције слике и усвојена нотација: а) Скица математичког модела у простору; б) Слика добијена из примарног погледа, приказ локалног координатног система у равни слике сачуване у DICOM фајловима; в) Приказ слике добијене из секундарне пројекције; г) Принцип реконструкције произвољне тачке у простору P из њене две пројекције p_1 и p_2 . Тачке F_1 и F_2 представљају извор икс-зрака, док тачке P_1 и P_2 представљају тачке p_1 и p_2 позициониране у простору.

Изоцентар примарног погледа I_1 (Слика 3.4-а) се поклапа са координатним почетком глобалног координатног система. Идеално, изоцентар секундарног погледа I_2 би требао да се поклапа са I_1 , тако да нема translације Ц-руке нити стола између две аквизиције. Такви услови се у пракси углавном постижу употребом рестриктивних протокола аквизиције који врше превенцију померања стола са пацијентом или превенцију померања изоцентра. У овој дисертацији, претпостављено је да секундарни поглед има релативно померање изоцентра $\Delta\mathbf{i}$. Према томе, његова позиција се може дефинисати као $I_2 = I_1 + \Delta\mathbf{i}$, тако да се положај произвољне тачке са секундарног погледа у тродимензионалном простору може израчунати као $P_2 = P_1 + \Delta\mathbf{i}$. Пошто је оријентација секундарног погледа дефинисана релативно у односу на примарни

поглед, употребом вектора $\Delta \mathbf{i}$ су компензована и померања стола и померања изоцентра.

Стога, на основу предложеног математичког модела, могуће је за било коју тачку у простору (\mathbf{P}) одредити позицију тзв. фокалних тачки ($\mathbf{F}_1, \mathbf{F}_2$ које уједно представљају извор икс-зрака) и пројекције ($\mathbf{P}_1, \mathbf{P}_2$) на детектор позициониран у простору. Поменути подаци коришћени су за дефинисање два икс-зрака (праве линије) $\vec{L}_1(\mathbf{F}_1, \mathbf{P}_1)$ и $\vec{L}_2(\mathbf{F}_2, \mathbf{P}_2)$:

$$\vec{L}_1(s_u) = \mathbf{F}_1 + s_u(\mathbf{P}_1 - \mathbf{F}_1) = \mathbf{F}_1 + s_u \mathbf{u} \quad (3.4a)$$

$$\vec{L}_2(s_v) = \mathbf{F}_2 + s_v(\mathbf{P}_2 - \mathbf{F}_2) = \mathbf{F}_2 + s_v \mathbf{v} \quad (3.4b)$$

На основу једначине 3.4, тачка \mathbf{P} би требало да лежи на минималном растојању између две линије (идеално, треба да буде њихова пресечна тачка) као што је и приказано на Слика 3.4-г. У општем случају, када се линије \vec{L}_1 и \vec{L}_2 међусобно не секу и када нису паралелне, тада постоји јединствени вектор $\mathbf{w}_p = \vec{w}_p(s_u, s_v)$ дефинисан помоћу две тачке $\vec{L}_1(s_{u_p})$ и $\vec{L}_2(s_{v_p})$. Такође, \mathbf{w}_p је ограничен да буде нормалан на правац обе линије, тако да су задовољени следећи услови:

$$\mathbf{u} \cdot \mathbf{w}_p = 0 \quad (3.5a)$$

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{w}_p = 0 \quad (3.5b)$$

Сабирањем \mathbf{w}_p у једначини 3.5 са:

$$\mathbf{w}_p = \vec{L}_1(s_{u_p}) - \vec{L}_2(s_{v_p}) = \mathbf{W}_0 + s_{u_p} \mathbf{u} - s_{v_p} \mathbf{v} \quad (3.6)$$

добивају се две линеарне једначине са две непознате:

$$(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u})s_{u_p} - (\mathbf{u} \cdot \mathbf{v})s_{v_p} = -\mathbf{u} \cdot \mathbf{W}_0 \quad (3.7a)$$

$$(\mathbf{v} \cdot \mathbf{u})s_{u_p} - (\mathbf{v} \cdot \mathbf{v})s_{v_p} = -\mathbf{v} \cdot \mathbf{W}_0 \quad (3.7b)$$

Решавањем једначина 3.7 добијају се параметри s_{u_p} и s_{v_p} потребни за рачунање положаја тачке у простору на основу њене две ангиографске пројекције:

$$\mathbf{P} = \frac{1}{2}(\vec{L}_1(s_{u_p}) + \vec{L}_2(s_{v_p})) \quad (3.8)$$

3.6. Калибрација ангиограма употребом две произвољне пројекције

На основу претходно описане формулације, математички модел формирања две слике подразумева 29 параметара који у потпуности одређују оријентацију уређаја током две независне аквизиције. Како би се додатно упростио проблем, углови ротације за примарни поглед (α_1, β_1) су ограничени да буду једнаки нули. Такође, параметри d_{SOD} , d_{SID} су искључени из оптимизације јер је померање извора икс-зрака и пројектора већ описано са векторима транслације $\Delta \mathbf{f}$ и $\Delta \mathbf{o}$. Према томе, циљ је одредити оријентацију секундарног погледа релативно у односу на примарни поглед. Коначно, да би се прецизно одредила преостала 23 параметра, развијена је оптимизациона процедура. Циљ оптимизације јесте минимизација следеће функције грешке:

$$\underset{\mathbf{x}}{\operatorname{argmin}} F \left(\begin{array}{l} \alpha_2, \beta_2, \\ \Delta \mathbf{0}_{1,2}, \\ \Delta \mathbf{o}_{1,2}, \\ \Delta \mathbf{f}_{1,2}, \\ \Delta \mathbf{i} \end{array} \right) = \frac{\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^n |p_{i,j} - p_{i,j}(P_j)|^2}{n} \quad (3.9)$$

где индекс i означава број погледа-пројекције, j означава број тачке (од укупно n узоркованих); $p_{i,j}$ је пројекција j -те тачке на i -тој ангиографској пројекцији, и $p_{i,j}(P_j)$ представља (енгл. Ray-tracing) пројекцију добијене тачке P_j назад на детектор за i -ти поглед (Слика 3.4). У овој дисертацији, за потребе калибрације узорковане су тачке бифуркације пошто их је лако детектовати и лако је утврдити која бифуркација са једне пројекције одговара бифуркацији са друге пројекције. За потребе минимизације функције грешке коришћен је Генетски алгоритам – ГА (енгл. Genetic Algorithm) имплементиран у Матлабовом (Matlab R2010a©, Mathworks, Natick, MA, USA) GA Toolbox (функција *ga*) [88]. ГА представља итеративну методу за налажење оптималног решења проблема који има више локалних минимума. Како би се идентификовала 23 параметра из једначине 3.9, процес оптимизације је започет из следећег иницијалног решења: вредности екстринзичних параметара су узете из DICOM-а, док су интринзичним параметарима додељене вредности нула. Користећи матлабову функцију *gaoptimset*, величини популације је додељена вредност 30, број генерација је постављен на вредност 100, док је осталим параметрима у *gaoptimset* функцији додељена дифолтна вредност. Процедура калибрације употребом генетског алгоритма описана је у Алгоритму 3.2.

Алгоритам 3.2 Калибрација ангиографског уређаја користећи математички модел описан у поглављу 3.5 и Генетски алгоритам.

Улаз: Укупно n тачака-бифуркација узоркованих из две ангиографске пројекције: $p_{i,j} \{i = 1,2; j = 1,n\}$.

Улаз: Иницијалне вредности параметара који описују положај ангиограма:
 $\mathbf{x}_0 \{ \alpha_2, \beta_2, d_{SOD_{1,2}}, d_{SID_{1,2}}, \Delta\theta_{1,2} = [0,0,0], \Delta\mathbf{o}_{1,2} = [0,0,0], \Delta\mathbf{f}_{1,2} = [0,0,0], \Delta\mathbf{i} = [0,0,0] \}$.

Улаз: Број генерација генетског алгоритма N (у дисертацији $N = 100$).

Улаз: Величина популације генетског алгоритма M (у дисертацији $M = 30$).

Израз: Оптимизовани параметри $\mathbf{x} \{ \alpha_2, \beta_2, \Delta\theta_{1,2}, \Delta\mathbf{o}_{1,2}, \Delta\mathbf{f}_{1,2}, \Delta\mathbf{i} \}$.

Израз: Грешка калибрације ε_{\min}^* .

1 Селектуј иницијалну популацију генома $g_l^{(l)}, l \in \{1 \dots M\}$

2 Променљивој ε_{\min} додели вредност

3 for $t=1$ to N **do**

4 for all $g_t^{(l)}$ **do**

5 Тренутном геному додели вредности $g_t^{(l)} \rightarrow \mathbf{x}$

6 Реконструиши тачке $P_j \{j = 1,n\}$ из $p_{i,j} \{i = 1,2; j = 1,n\}$ користећи једначине 3.1-3.8

7 Израчунај грешку реконструкције $\varepsilon = \frac{\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^n |p_{i,j} - p_{i,j}(P_j)|^2}{n}$
 користећи једначину 3.9

8 if $\varepsilon < \varepsilon_{\min}$ **then**

9 $\varepsilon_{\min}^* = \varepsilon_{\min}, \mathbf{x} = \mathbf{x}^*$

10 end if

11 end for

12 Репродукуј геноме који имају најмању грешку реконструкције у тренутној популацији и формирај нове геноме путем мутације и укрштања

13 Замени геноме са најлошијим резултатима у популацији са новим геномима

14 end for

3.7. Темпорална синхронизација–упаривање фрејмова снимљених из две пројекције

Метода за калибрацију описана у претходном поглављу је развијена под претпоставком да су фрејмови из ангиографских снимака синхронизовани. У литератури, поменута синхронизација се обично изводи употребом ЕКГ узорковања (енгл. ECG gating; Electrocardiography-ECG) за уређаје са једном Ц-руком или употребом уређаја са две Ц-руке, као и узорковањем фрејмова на основу упоредно снимљеним ЕКГ сигналом. Главна мана наведених приступа јесте игнорисање чињенице да су померања настала услед рада респираторног система и рада срца асихрона, или да су им фазе померене јер два снимања нису извршена симултано. У овој дисертацији, полази се од претпоставке да прецизно узорковани фрејмови (на истим срчаним и респираторним фазама) производе минималне грешке приликом калибрације уређаја и реконструкције КА. На основу тога, проблем узорковања фрејмова се може редуковати на темпорално упаривање низа ангиографских фрејмова.

Претпостављајући да је, у општем случају, m фрејмова снимљено из примарне пројекције и p фрејмова из секундарне пројекције, упаривање фрејмова извршено је употребом методе парцијалног преклапања сигнала [89-90]. Оригинално, метода је предложена за потребе налажења парцијалног преклапања сигнала, са циљем да комбинује предности DTW методе и LCS (енгл. Longest Common Subsequence) [91] методе како би се добила метода са побољшаним перформансама. Дакле, узимајући два низа различитих дужина m и p :

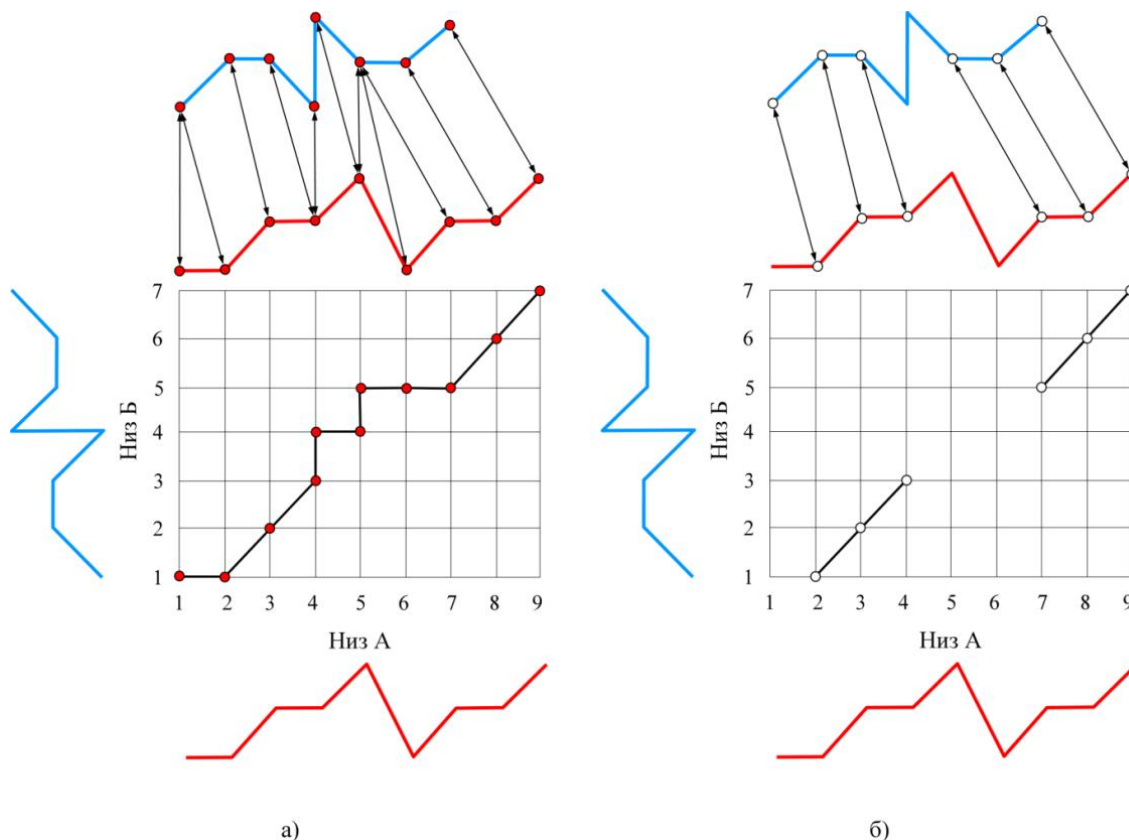
$$\mathbf{a} = (a_1, \dots, a_m) \text{ и } \mathbf{b} = (b_1, \dots, b_p) \quad (3.10)$$

циљ побољшане методе, која се назива Optimal Subsequence Bijection (OSB), јесте проналажење подниза \mathbf{a}' који припада низу \mathbf{a} и подниза \mathbf{b}' који припада низу \mathbf{b} (тако да се \mathbf{a}' и \mathbf{b}' међусобно преклапају) [92]. Оптимално упаривање је извршено по принципу налажења најкраће путање на оријентисаном ацикличном графу (Слика 3.5). За сваки пар кандидата-елемента ($q=1..m, w=1..p$), израчунате су суме еуклидских растојања између елемената помножене са аутоматски одређеним дозвољеним бројем елемената за прескакање c и сабране са функцијом којом се рачуна мера различитости између елемената a_k и b_l :

$$\mathbf{D}((q,w)(k,l)) = \begin{cases} \sqrt{(k-q-1)^2 + (l-w-1)^2} C(\mathbf{a}, \mathbf{b}) + D(a_k, b_l) & \text{ако је } q < k \wedge w < l \\ \infty & \text{у супротном} \end{cases} \quad (3.11)$$

Према томе, оптимално упаривање се своди на оптимизовање односа броја елемената који се смеју изоставити из низова \mathbf{a} и \mathbf{b} и различитости поднизова \mathbf{a}' и \mathbf{b}' . При чему је:

$$C(\mathbf{a}, \mathbf{b}) = \text{mean}_q \left(\min_w \left(D(a_q, b_w) \right) \right) + \text{std}_q \left(\min_w \left(D(a_q, b_w) \right) \right) \quad (3.12)$$



Слика 3.5 Упаривање низова: а) DTW метода; б) OSB метода.

За разлику од оригинално формулисанае OSB методе, улази методе коришћене у овој дисертацији су низови од n тачака бифуркације снимљени из две ангиографске пројекције $\mathbf{p}_{i,j}^k \left\{ i = 1, 2; j = 1, n; k = 1, \frac{m}{p} \text{ за } i = 1 \right\}$ (m означава број фрејмова снимљених из примарног погледа и p је број фрејмова снимљених из секундарног погледа). Или, ако је једноставније, заменом у једначини 3.10: $\mathbf{a} = \mathbf{p}_{i,j}^k \{ i = 1; j = 1, n; k = 1, m \}$ и $\mathbf{b} = \mathbf{p}_{i,j}^k \{ i = 1; j = 1, n; k = 1, p \}$. Вредности у тзв. матрици-грешке су израчунате по следећем обрасцу:

$$D(r,t) = \begin{cases} \varepsilon_{\min} = \text{Алгоритам2} \left(\mathbf{p}^k_{i,j} \left\{ \begin{array}{l} r \text{ for } i=1 \\ t \text{ for } i=2 \end{array} \right. \right) & \text{ако је } 1 \leq r \leq m \wedge 1 \leq t \leq p \\ 0 & \text{if } (r=0 \wedge t=0) \vee (r=m+1 \wedge t=p+1) \\ \infty & \text{у супротном} \end{cases} \quad (3.13a)$$

где су у једначини 3.13а r и t индекси произвољних фрејмова снимљених из примарног и секундарног погледа, а j је индекс тачке узорковане са одговарајућег фрејма. Добијени резултат је низ оптималних парова \mathbf{f}^* фрејмова, који даље може бити коришћен за тродимензионалну и темпоралну реконструкцију КА.

У овој дисертацији, претпостављено је да су оптимални параметри уређаја \mathbf{x}^* за реконструкцију низа упарених фрејмова \mathbf{f}^* они за које се добије најмања вредност грешке приликом израчунавања матрице \mathbf{D} у једначини 3.13 а. Како би се смањила потребна компјутерска моћ за рачунање матрице \mathbf{D} , развијена и алтернативна формулација. Заснива се на томе да корисник ручно назначи један референтни пар фрејмова (на пример крајњи-дијастолски момент), који се потом корисити за калибрацију параметара \mathbf{x}^* . Након тога, вредности у матрици грешке \mathbf{D} су израчунате као:

$$D(r,t) = \begin{cases} \frac{\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^n |p_{i,j} - p_{i,j}(\mathbf{P}_j)|^2}{n} & \text{ако је } 1 \leq r \leq m \wedge 1 \leq t \leq p \\ 0 & \text{if } (r=0 \wedge t=0) \vee (r=m+1 \wedge t=p+1) \\ \infty & \text{у супротном} \end{cases} \quad (3.13 б)$$

Алгоритам 3.3 Темпорално упаривање фрејмова снимљених из две ангиографске пројекције.

Улаз: Укупно n тачака бифуркација узоркованих из два ангиографска погледа за сваки од m фрејмова из примарне пројекције и p фрејмова из секундарног

$$\text{погледа } p_{i,j}^k \left\{ i = 1, 2; j = 1, n; k = 1, \begin{matrix} m \text{ за } i = 1 \\ p \text{ за } i = 2 \end{matrix} \right\}.$$

Изназ: Листа оптимално упарених фрејмова \mathbf{f}^* .

Изназ: Оптимизовани параметри ангиограма \mathbf{x}^* .

1 Израчунај број фрејмова C који се сме изоставити на основу једначине 3.12

2 **if** познат је референтни пар фрејмова **then**

3 Израчунај параметре уређаја \mathbf{x}^* на основу Алгоритама 3.2

4 Израчунај матрицу-грешке \mathbf{D} на основу једначине 3.13б

5 **else**

6 Израчунај матрицу-грешке \mathbf{D} на основу једначине 3.13а

7 Израчунај параметре уређаја \mathbf{x}^* користећи пар фрејмова за који се у матрици-грешке добије минимална грешка на основу Алгоритама 3.2

8 **end if**

9 Нађи листу упарених фрејмова $\mathbf{f}^* = \text{OSB}(\mathbf{D}, C)$ на основу једначине 3.11

3.8. Реконструкција централне линије КА

Под претпоставком да су ангиографске пројекције снимљене симултано, или да су синхронизоване неком методом, прецизна реконструкција узоркованих тачака бифуркације се може извршити коришћењем методе описане у поглављу 3.5. Међутим, ако се иста метода примени за реконструкцију произвољних тачака дуж коронарних артерија добиће се непрецизна реконструкција јер није једноставно одредити која тачка са прве пројекције одговара тачки са друге пројекције. Да би се превазишли поменути проблеми, и задовољио елементарни услов да једна тачка из прве пројекције одговара само једној тачки из друге пројекције, коришћена је метода за упаривање тачки централних линија базирана на процедури описаној у претходном поглављу. За произвољни k -ти пар фрејмова у листи \mathbf{f}^* , улазни подаци су пројекције j -те централне

линије издвојене из две ангиографске пројекције $\bar{p}_{1,j}^k$ и $\bar{p}_{2,j}^k$. Узимајући да је централна линија $\bar{p}_{1,j}^k$ интерполирана са h тачки и да је на другој пројекцији та централна линија $\bar{p}_{2,j}^k$ интерполирана са h тачки, дозвољени број тачака који се сме изоставити из разматраних низова тачки $\mathbf{a} = \mathbf{p}_{i,j} \{i=1; j=1, g;\}$ и $\mathbf{b} = \mathbf{p}_{i,j} \{i=2; j=1, h;\}$ је израчунат као:

$$C(\mathbf{a}, \mathbf{b}) = \sqrt{2} \varepsilon_{\min}^* \quad (3.14)$$

Док су вредности у матрици-грешке израчунате као:

$$D(r, t) = \begin{cases} \left| \mathbf{p}_{1,r} - \mathbf{p}_{1,r}(\mathbf{P}_r) \right|^2 + \left| \mathbf{p}_{2,t} - \mathbf{p}_{2,t}(\mathbf{P}_r) \right|^2 & \text{ако је } 1 \leq r \leq g \wedge 1 \leq t \leq h \\ 0 & \text{ако је } (r=0 \wedge t=0) \vee (r=g+1 \wedge t=h+1) \\ \infty & \text{у супротном} \end{cases} \quad (3.15)$$

У једначини 3.15, \mathbf{P}_r је тродимензионална тачка реконструисана упаривањем r -те ($\mathbf{p}_{1,r}$) тачке из примарног погледа и t -те тачке ($\mathbf{p}_{2,t}$) из секундарног погледа, док $\mathbf{p}_{1,r}(\mathbf{P}_r)$ и $\mathbf{p}_{2,t}(\mathbf{P}_r)$ представљају пројекције \mathbf{P}_r назад у раван пројектора.

Коначно, q резултујућих тачки (Слика 3.6-а) је коришћено за дефинисање неуниформне параметарске Б-криве (енгл. Non-uniform B-spline) [93]:

$$\bar{\mathbf{P}}(l) = \sum_{i=1}^q \bar{\mathbf{B}}_i^h N_{i,k}(l), \quad \text{где је } 0 \leq l \leq l \text{ и } 2 \leq k \leq i+1 \quad (3.16)$$

У једначини 3.16, $\bar{\mathbf{B}}_i^h$ су контролне тачке и $N_{i,k}$ су интерполационе функције k -тог реда. Употребом Кохс-де Боровог (енгл. Cox-de Boor) рекурзивног алгоритма [94], интерполационе функције су израчунате као:

$$N_{i,l}(l) = \begin{cases} 1 & \text{ако је } s_i \leq l < s_{i+1} \\ 0 & \text{у супротном} \end{cases} \quad (3.17a)$$

$$N_{i,k}(l) = \frac{(l - s_i) N_{i,k-1}(l)}{s_{i+k-1} - s_i} + \frac{(s_{i+k} - l) N_{i+1,k-1}(l)}{s_{i+k} - s_{i+1}} \quad (3.17b)$$

где \mathbf{s} представља вектор чворова (енгл. Knot) израчунат употребом алгоритма рачунања дужина акорда (енгл. Chord length algorithm) [95].

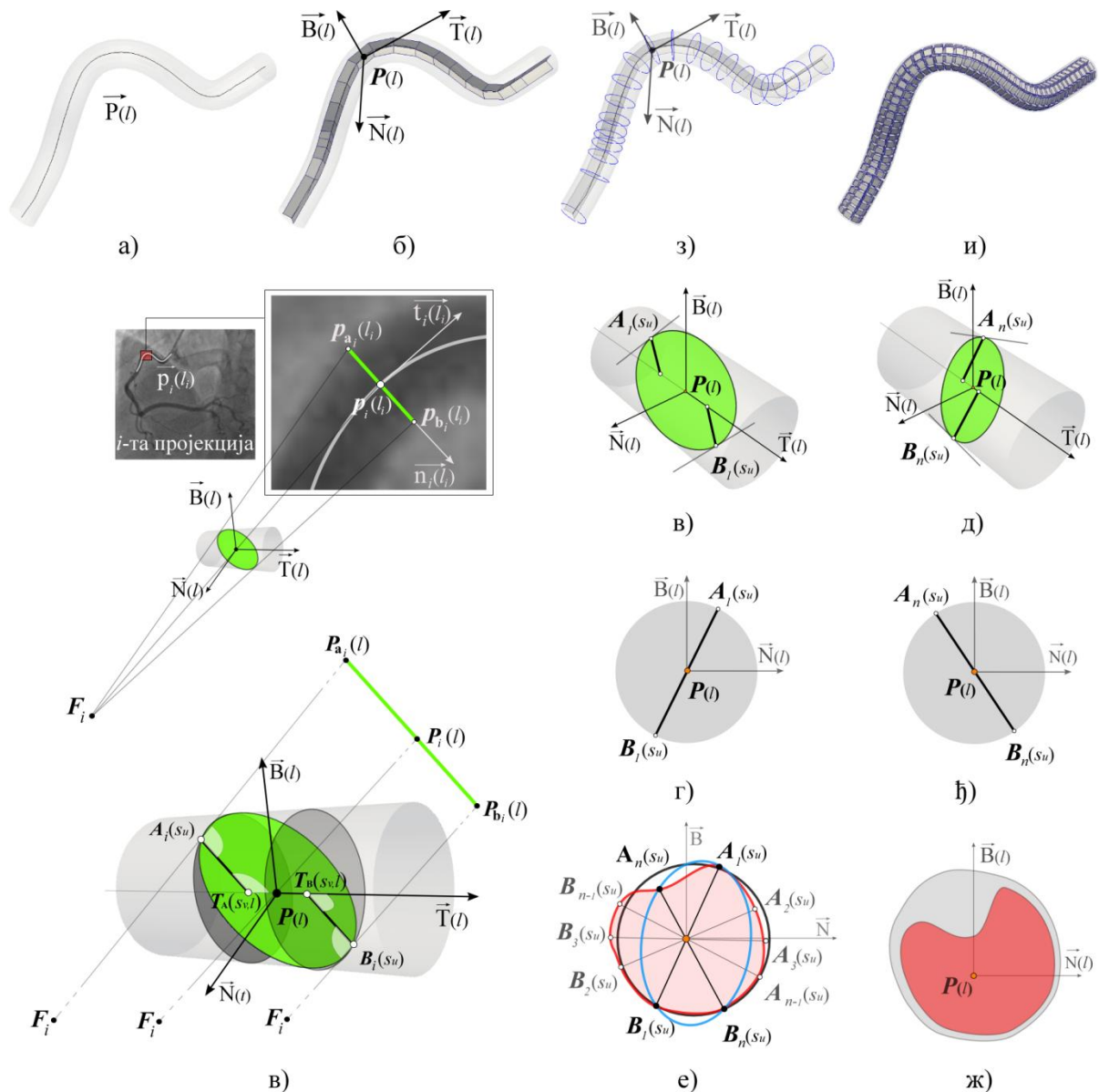
Алгоритам 3.4 Реконструкција централне линије КА из две пројекције.

Улаз: Калибрисани параметри уређаја \mathbf{x}^* .

Улаз: Тачке централне линије узорковане из две пројекције $\mathbf{p}_{i,j} \left\{ \begin{array}{l} m \text{ for } i = 1 \\ p \text{ for } i = 2 \end{array} \right.$, где индекси m и p означавају број тачки узоркованих из примарног и секундарног погледа.

Изаз: Реконструисана параметризована централна линија у простору $\bar{\mathbf{P}}(t)$.

- 1** Израчунај број тачака C који се сме изоставити на основу једначине 3.14
 - 2** Израчунај матрицу грешке \mathbf{D} на основу једначине 3.15
 - 3** Нађи оптималне парове тачака $\mathbf{f}^* = \text{OSB}(\mathbf{D}, C)$ на основу једначине 3.11
 - 4** Дефиниши параметарску криву $\bar{\mathbf{P}}(t)$ користећи q добијених парова тачака на основу једначине 3.16 и 3.17
-



Слика 3.6 Тродимензионална реконструкција произвољне гране КА из ангиографских пројекција: а) Параметарски дефинисана централна линија $\vec{P}(l)$; б) Френет-Серетов (енгл. Frenet-Serret) десни трихедрон дефинисан у тачки $P(l)$ помоћу тангенте $\vec{T}(l)$, нормале $\vec{N}(l)$ и бинормале $\vec{B}(l)$ централне линије $\vec{P}(l)$; в-е) Реконструкција тачки $A_i(s_u, l)$ и $B_i(s_u, l)$, које су тангентне на обод лумена КА; е) Илустрација употребе тачки $A_i(s_u)$ и $B_i(s_u)$ за фитовање круга (црна боја) или елипсе (плава боја) у ситуацији када су доступна два ангиографска погледа и апроксимација полигонима (црвена боја) када је доступно више пројекција; ж) Референтни попречни пресек КА за пример приказан на слици Сlici 3.6-е; и) Реконструисани печеви попречни пресеци КА оријентисани дуж централне линије $\vec{P}(l)$; к) Структурна хексаедарска мрежа генерисана из NURBS површине $\vec{S}(u, v)$ и централне линије $\vec{P}(l)$.

3.9. Моделирање и дискретизација лумена произвољне гране КА

Коронарне артерије су посматране, и моделиране, као закривљене цевасте површине дефинисане помоћу попречних пресека (печева) позиционираних дуж централне линије (добијене процедуром описаном у претходном поглављу). Како би се добила репрезентативна површина без ефеката увијања и дисторзије, претходно реконструисана j -та централна линија добијена из k -тог пара фрејмова је дефинисана као параметризована крива $\vec{P}(l) = \vec{P}_j^k(l)$ (Слика 3.6-а) [96]. Даље, оријентација попречних пресека на произвољној тачки $P(l)$ дуж централне линије $\vec{P}(l)$ је одређена коришћењем диференцијалне геометрије и Френет-Серетовог десног трихедрона. Трихедрон у тачки $P(l)$ је дефинисан помоћу тангенте $\vec{T}(l)$, нормале $\vec{N}(l)$ и бинормале $\vec{B}(l)$ криве $\vec{P}(l)$ (Слика 3.6-б) [97]. Како би дефинисали попречни пресек КА у i -тој пројекционој равни (који одговара претходно дефинисаном попречном пресеку у тачки $P(l)$ у простору), коришћена је тачка линије $p_i(l)$, тангента $\vec{t}_i(l)$ и нормала $\vec{n}_i(l)$ параметарски дефинисане централне линије $\vec{r}_i(l)$ (Слика 3.3-в, Слика 3.6-в први врху). Према Слици 3.6-в, вектори тангенте и нормале у тачки $p_i(l)$ се не поклапају са пројекцијама тангенте и нормале криве дефинисаних у тачки $P(l)$ (пресек КА који одговара $\vec{n}_i(l)$ је обележен зеленом бојом на Слици 3.6-в). Због наведених чињеница, реконструкција тродимензионалних попречних пресека КА из дводимензионалних пројекција представља компликован задатак.

Под претпоставком да раван пројектора није управна на нормалу попречног пресека КА дефинисаног векторима $\vec{N}(l)$ и $\vec{B}(l)$, развијена је процедура за реконструкцију васкуларног лумена из његових дводимензионалних пројекција. Процедура је развијена на основу претходно описаног математичког модела за формирање слике (Секција 3.5). Полазна тачка је чињеница да ангиографски снимци представљају резултат проласка икс-зрака кроз КА (енгл. Ray-tracing), којим се силуета лумена КА пројектује на раван постављену у тродимензионалном простору. Математички, то значи да су зраци који пролазе кроз ивице пројекција КА у равни пројектора (обележене тачкама $p_{a_i}(l)$ и $p_{b_i}(l)$ на Слици 3.6-в први врху) истовремено тангентне и на силуету лумена у простору (у тачкама $A_i(s_u, l)$ и $B_i(s_u, l)$ приказаним на Слици 3.6-в).

Даље је, за произвољну тачу $P(l)$ и тачку која јој одговара у равни пројектора $p_i(l)$ у i -том погледу, израчунат пресек нормале линије у равни $\bar{p}_i(l)$ са ивицом пројекције КА $\bar{b}_{i,j} \{i=1,2; j=1,2\}$. На тај начин се добијају ивичне тачке пројекције КА $p_{a_i}(l)$ и $p_{b_i}(l)$ приказне на Слици 3.6-в (видети и Слика 3.3-в). Користећи претходно калибрисане параметре уређаја x^* и једначину 3.3, дефинисан је њихов положај у простору као $P_{a_i}(l)$ и $P_{b_i}(l)$. Како би се одредио попречни пресек КА, дефинисан је замишљени цилиндар (идеализовани кратки сегмент КА) у тачки $P(l)$ коришћењем вектора тангенте, нормале и бинормале криве $\bar{P}(l)$ (Слика 3.6-б и Слика 3.6-в). Такође, дефинисана су и два икс-зрака, тј. линије: прва линија $\bar{L}_1(F_i, P_{a_i}(l))$ је дефинисана помоћу вектора положаја извора икс-зрака F_i и тачке $P_{a_i}(l)$; друга линија $\bar{L}_2(P(l), \bar{T}(l))$ је дефинисана помоћу тачке $P(l)$ и вектора правца $\bar{T}(l)$. Решавањем једначина 3.1-3.8 за линије \bar{L}_1 и \bar{L}_2 , израчунате су тачке $A_i(s_u, l)$ и $T_A(s_u, l)$ (Слика 3.6-в). Тачка $T_A(s_u, l)$ одређује положај центра замишљеног круга (попречног пресека усвојеног цилиндра) дуж правца тангенте $\bar{T}(l)$. У општем случају, ако је разматрани снимак (пројекција) КА одговарајући за реконструкцију, растојање између $T_A(s_u, l)$ и $P(l)$ треба да буде минимално, као и грешка реконструкције попречног пресека. Тачка $A_i(s_u, l)$ представља тачку у којој је линија \bar{L}_1 тангентна на поменути цилиндар (тачка пресека икс-зрака и лумена КА). На крају, пројектовањем тачке $A_i(s_u, l)$ на раван нормале-бинормале $\bar{N}(l)$ - $\bar{B}(l)$ трихедрона у тачки $P(l)$, добијена је тачка која се даље користи за дефинисање попречног пресека КА (Слика 3.6-г, ђ). Понављањем описане процедуре за тачку $p_{b_i}(l) \rightarrow P_{b_i}(l)$, на исти начин се добија друга тачка $B_i(s_u, l)$ за i -ти поглед.

Из две ангиографске пројекције могу се добити четири тачке коришћењем описаног поступка приказаног на Слици 3.6-г-ђ, што је довољно за фитовање круга у равни нормала-бинормала (Слика 3.6-е црна боја) [98]. Ради јаснијег приказа, Слика 3.6-а-ђ илуструје предложено методу на примеру идеализованих КА са кружним попречним пресецима. У општем случају, извршавањем описане процедуре за више доступних пројекција, може се добити елиптична [73, 99], или још прецизнија полигонална апроксимација као што је приказано на Слици 3.6-е са плавом и црвеном бојом. Према томе, процедура може бити употребљена и за реконструкцију КА из снимака добијених

ротационом ангиографијом. Са Сlike 3.6-е-ж, може се закључити да предложена метода омогућава реконструкцију конкавних пресека, што представља њену велику предност. Добијени попречни пресеци КА (Слика 3.6-з) заједно са претходно добијеном централном линијом су погодни за генерисање NURBS повшина лумена КА (Слика 3.6-з) [93, 100]:

$$\bar{S}(u,v) = \sum_{i=1}^q \sum_{j=1}^w \mathbf{B}_{i,j}^h N_{i,k}(u) N_{j,l}(v), \quad \text{где је } 0 \leq u \leq 1 \text{ и } 0 \leq v \leq 1 \quad (3.18)$$

У једначини 3.18, $\mathbf{B}_{i,j}^h$ су хомогене координате контролних тачака, $N_{i,k}$ и $N_{j,l}$ су интерполационе функције k -тог и l -тог реда¹⁸, респективно, које се рачунају по обрасцу из једначине 3.17. Пошто контролна мрежа тачака мора бити ректиларна, извршена је интерполација сваког од q добијених попречних пресека са w тачки. На крају, параметарско генерисање четворочворних квадрилатериалних или хексаедарских елемената је извршено варирањем параметара који контролишу број подела по лонгитудиналном u и радијалном v правцу (Слика 3.6-и).

3.10. Моделирање и дискретизација комплексног коронарног стабла

Коронарно стабло је моделирано као низ цевастих структура (коронарних грана) повезаних тачкама-бифуркацијама, као што је приказано на Слици 3.3-а и Слици 3.7-б. Након што су централне линије грана реконструисане свака посебно (употребом методе приказане у поглављу 3.8), први корак је обезбеђивање валидне декомпозиције и правилне репрезентације свих грана. Под декомпозицијом се подразумева дефинисање конективности грана користећи бифуркације, при чему је узето да једна бифуркација повезује једну улазну и две излазне гране (Слика 3.3-а и Слика 3.7-б).

Како би се избегло увијање мреже у тачкама бифуркација (Слици 3.7-а), оријентације трихедрона излазних грана су управљене на основу крајњег трихедрона улазне гране бифуркације (Слика 3.7-в и Слика 3.7-г). Може се приметити како се оријентације трихедрона различитих грана не поклапају (Слика 3.7-а) – и како изгледају након нормализације оријентација (Слика 3.7-г). Након тога, процедура за реконструкцију грана КА, описана у поглављу 3.9, је извршена за сваку од грана коронарног стабла.

На крају, извршено је тримовање (подсецање) површина грана коришћењем претходно дефинисане конективности. Пратећи шаблон приказан на Слици 3.7-в, е, ж, стране до бифуркације су тримоване и спајање за сваку од грана које чине разматрану бифуркацију [101-103]. Исти поступак поновљен је за сваку бифуркацију у листи.

¹⁸ У овој дисертацији је узето да је $k=3$ и $l=3$.

Конечно, комплетан дискретизовани домен коронарног стабла се добија једноставним спајањем-мерцовањем независно генерисаних мрежа коронарних грана.

Алгоритам 3.5 Реконструкција површине лумена $\bar{S}(u,v)$ КА из две пројекције.

Улаз: Калибрисани параметри ангиограма \mathbf{x} добијени Алгоритмом 3.

Улаз: Параметризована централна линија КА $\bar{P}(l)$ добијена Алгоритмом 4.

Улаз: Параметри \mathbf{l} који дефинишу позиције попречних пресека дуж централне линије $\bar{P}(l)$.

Улаз: Параметризоване сегментоване централне линије $\bar{p}_i \{i = 1, 2\}$ и ивичне линије $\bar{b}_{i,j} \{i = 1, 2; j = 1, 2\}$ из два упарена ангиографска снимка.

Израз: Параметризована тродимензионална површина $\bar{S}(u,v)$ лумена КА.

1 for each члан l **in** вектору \mathbf{l} **do**

2 У тачки $P(l)$ централе линије $\bar{P}(l)$ дефиниши десни трихедрон помоћу тангенте $\vec{T}(l)$, нормале $\vec{N}(l)$ и бинормале $\vec{B}(l)$

3 for $i=1$ **to** 2 (или више доступних ангиографских слика) **do**

4 Одреди тачку $p_i(l)$ на i -том погледу која одговара пројекцији $P(l)$

5 Одреди нормалу $\vec{n}_i(l)$ криве \bar{p}_i у тачки $p_i(l)$

6 Израчунај тачке $p_{a_i}(l)$ и $p_{b_i}(l)$ као пресек нормале $\vec{n}_i(l)$ са ивичним линијама $\bar{b}_{i,j}$

7 Израчунај $P_{a_i}(l)$ на основу $p_{a_i}(l)$ и једначине 3.3

8 Дефиниши праву линију $\vec{L}_1(F_i, P_{a_i}(l))$ користећи тачку (извор икс-зрака) F_i и тачку $P_{a_i}(l)$

9 Дефиниши другу линију $\vec{L}_2(P(l), \vec{T}(l))$ помоћу тачке $P(l)$ и вектора правца $\vec{T}(l)$

10 Одреди $A_i(s_u, l)$ решавањем једначина 3.1-3.8 за линије \vec{L}_1 и \vec{L}_2

11 Одреди $B_i(s_u, l)$ понављањем корака 8-11 за $p_{b_i}(l) \rightarrow P_{b_i}(l)$

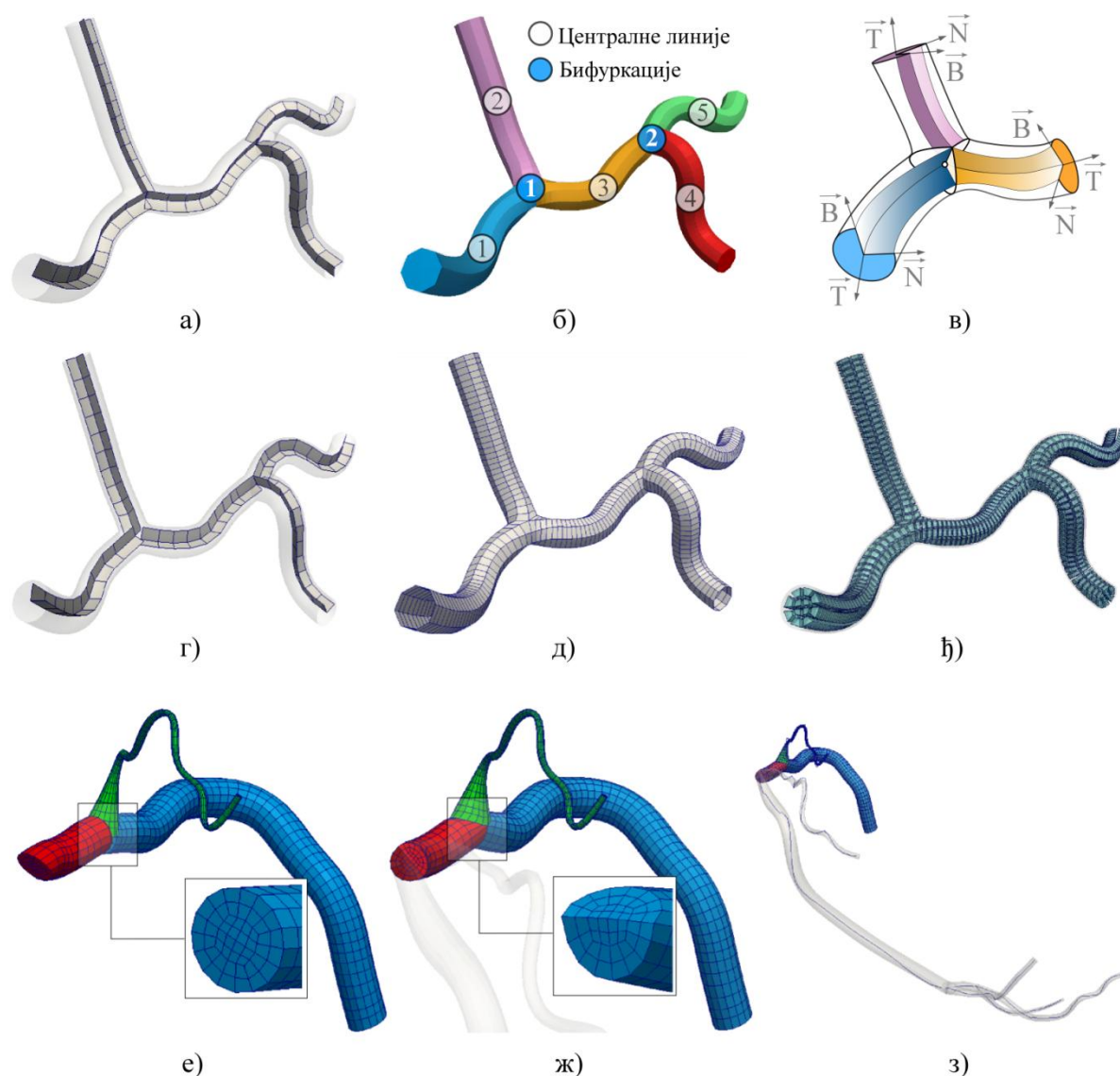
12 Пројектуј $A_i(s_u, l)$ и $B_i(s_u, l)$ на раван нормале-бинормале трихедрона

13 end for

14 У зависности од броја доступних пројекција, фитуј круг, елипсу или изврши полигоналну апроксимацију тачака на l -том пресеку

15 end for

16 Интерполирај сваки од q пресека са w тачки, и добијене тачке користи као контролне тачке за генерисање NURBS површине користећи једначину 3.18



Слика 3.7 Моделирање комплексног коронарног стабла: а) Оријентација трихедрона дуж централних линија КА; б) Декомпозиција коронарног стабла на гране и бифуркације; в) Шаблон за усмеравање оријентације трихедрона и тримовање грана КА; г) Централне линије и трихедрони након минимизације ефекта увијања; д) Мрежа четворочворних квадрилатериалних коначних елемената; е) Мрежа осмочворних хексаедарских коначних елемената; е-з) Приказ реалног случаја (Скуп података III); е) Изглед грана на месту бифуркација пре тримовања; ж) Изглед грана на месту бифуркација након тримовања; з) Позиција разматране бифуркације у сложеном моделу коронарног стабла.

Алгоритам 3.6 Реконструкција и дискретизација комплексног коронарног стабла из две ангиографске пројекције.

Улаз: Калибрисани параметри ангиограма \mathbf{x} добијени Алгоритмом 3.3.

Улаз: Укупно s параметризованих централних линија КА $\bar{P}_j(l) \{j=1,s\}$ добијених Алгоритмом 3.4.

Улаз: Листа бифуркација \mathbf{B} – повезаност грана које чине коронарно стабло. Пример: за коронарно стабло састављено из три гране \bar{P}_1 (улазна), \bar{P}_2 (излазна) и \bar{P}_3 (излазна) које чине једну бифуркацију, листа бифуркација је $\mathbf{B} = [1 \ 2 \ 3]$.

Издаз: Реконструисано коронарно стабло.

1 for $i=1$ **to** укупан број бифуркација у листи \mathbf{B} **do**

2 Управи оријентацију трихедрона излазних грана бифуркације $\bar{P}_{\mathbf{B}(i,2)}$ и $\bar{P}_{\mathbf{B}(i,3)}$ на основу крајњег трихедрона улазне гране $\bar{P}_{\mathbf{B}(i,1)}$

3 end for

4 for $j=1$ **to** укупан број грана које чине коронарно стабло s **do**

5 Реконструиши површину лумена $\bar{S}_j(u,v)$ из две ангиографске пројекције на основу процедуре описане у Алгоритму 3.5

6 end for

7 for $i=1$ **to** укупан број бифуркација у листи \mathbf{B} **do**

8 На основу шаблона приказаног на Слици 3.7-в тримуј излазну страну улазне гране $\bar{P}_{\mathbf{B}(i,1)}$ и улазну страну излазних грана $\bar{P}_{\mathbf{B}(i,2)}$ и $\bar{P}_{\mathbf{B}(i,3)}$

9 end for

3.11. Валидација предложене методе

3.11.1 Опис и организација података коришћених за валидацију

Како би се одредиле перформансе и прецизност предложених метода, креиран је низ експеримената који представљају различите сценарије реалних ситуација. Комплексност валидационих података варира од дигиталних фантома, преко физичких фантома до реалних клиничких података. Све аквизиције су извршене на начин на који се користе конвенционални ангиографски системи базирани на икс-зрацима, тј. онако како се изводе у већини клиника широм света. Аквизиције су извршене у складу са прописаним етичким нормама и без употребе било каквих рестриктивних протокола.

Интринзични и екстринзични параметри пет разматраних скупова података приказани су у Табели 3.1, док је њихов детаљни опис дат у наставку:

- Скуп података I (дигитални динамички фантом) – Реалистични дигитални фантом коронарне артерије је креиран коришћењем 4D XCAT [104], који је развијен за потребе валидације сличних метода (Слика 3.8-б и Слика 3.8-г). Фантом омогућава упрошћени модел генерисања ангиографских снимка пројектовањем анатомског тродимензионалног модела леве коронарне артерије. При томе, могуће је мењати примарне и секундарне углове, померати сто са пацијентом, положај изоцентра и фокус при генерисању пројекција. Резолуција добијених слика је постављена на 960x960 пиксела, размак између пиксела је постављен да буде 0.184mm. Број генерисаних фрејмова по секунди је 30fps, док је срчани циклус и респираторни циклус подешен да траје једну и пет секунди, респективно. Такође, креиран је и статички фантом са регијом стенозом и регијом са плаком, како би се одредила прецизност реконструкције попречних пресека у ситуацијама када је доступно више од две пројекције (Слика 3.14 и Слика 3.15).
- Скуп података II (физички статички фантом) – Ручно направљени статички фантом креиран као имитација сложеног коронарног стабла. Фантом је направљен од повезаних гумених цеви (видети касније Слика 3.16-а) у које је помоћу шприца убризган контрастни агенс Ultravist 370 mg Iod/ml (Bayer Shering AG, Germany). Фантом је позициониран унутар коцкастог профила пур-пенем како би се спречило померање делова фантома у току транспорта и извођења експеримената (Слика 3.8-ђ и Слика 3.8-ж). Снимци су направљени помоћу ангиографског система марке GE Innova 2100-IQ (GE Healthcare, Waukesha, WI), који има раван детектор. Све генерисане слике имају резолуцију од 1024x1024 пиксела, при чему је снимано 15 фрејмова по секунди и величина пиксела је 0.2871 mm. Такође, фантом је скениран помоћу мултислајс компјутерске томографије (енгл. Multi-Slice Computed Tomography – MSCT). Коришћен је уређај Toshiba Aquilion System (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan). MSCT је коришћен како би се добила референтна геометрија физичког фантома у високој резолуцији. Укупно је снимљено 467 слајсева, при чему је један слајс имао резолуцију од 512x512 пиксела са међусобним размаком од 0.35 mm.
- Скуп података III, IV и V (реални клинички подаци) – Као клинички подаци за валидацију су одабрана три пацијента са присутном коронарном болести и стабилном *angina pectoris* (Слика 3.8-и и Слика 3.8-к; Слика 3.8-љ и Слика 3.8-н; Слика 3.8-о и Слика 3.8-р). Подаци су узети из постојеће базе

пацијената, која је креирана невезано са овом дисертацијом. Аквизиције су извршене рутински у Клиничком центру Крагујевац, користећи исту опрему описану за Скуп података II. Разматрани подаци су селектовани да представљају репрезентативне случајеве са довољним нивоом комплексности коронарне анатомије. Дакле, процес селекције података из базе пацијената није повезан са исходима терапија, или неким другим клиничким параметрима и исходима.

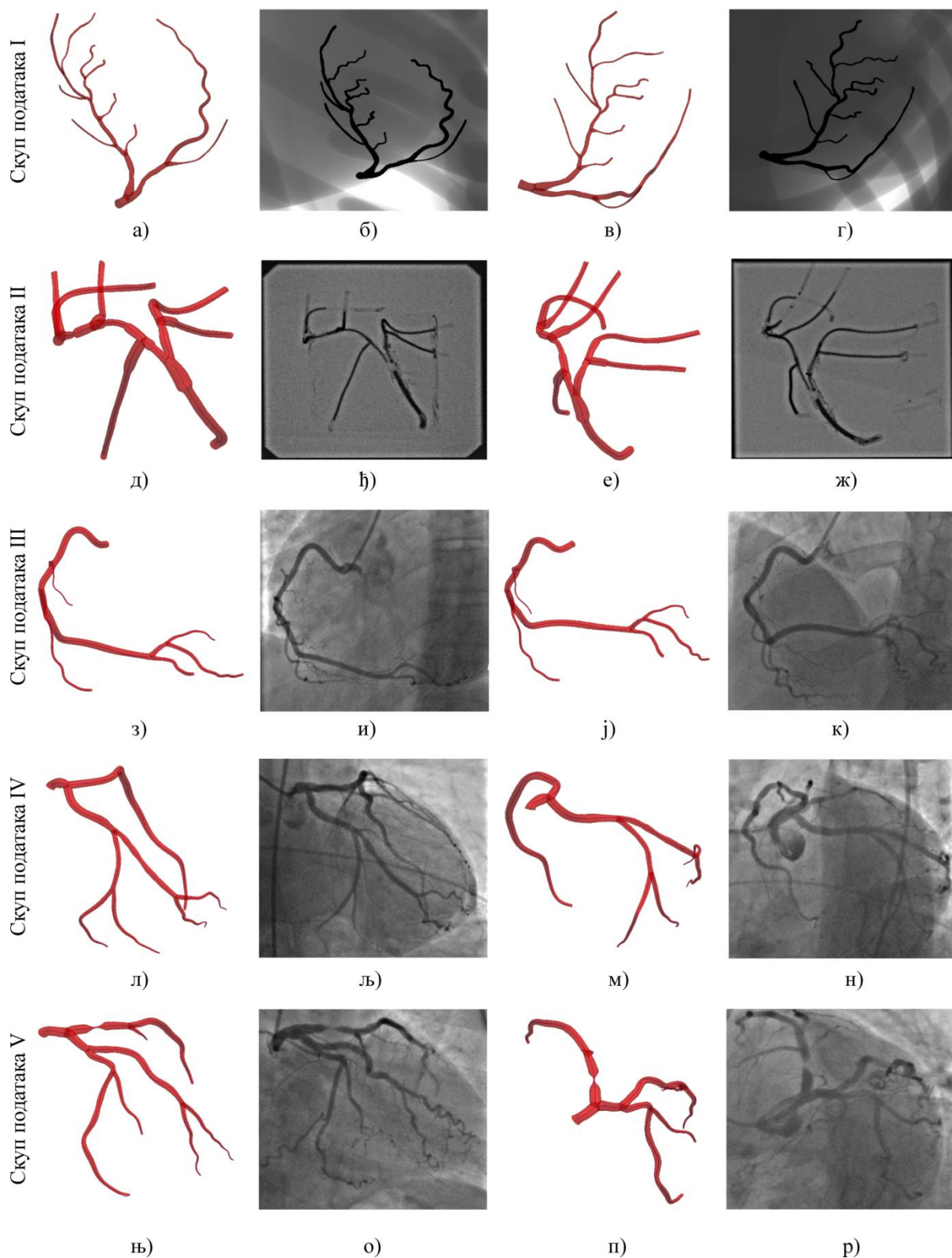
Комплетан алгоритам је имплементиран коришћењем програмског пакета Matlab R2010a© (Mathworks, Natick, MA, USA). Тестирање је извршено употребом класичног персоналног рачунара са Windows 7 оперативним системом и конфигурацијом састављеном од процесора 2GHz и 4 GB RAM меморије.

3.11.2 Стратегија за мерење перформанси и валидацију метода

Упркос прогресу током протеклих деценија, тренутно није стандардизована процедура за одређивање прецизности реконструкције КА из ангиографских снимака. Као последица тога, углавном се користи неколико индикатора који подразумевају мерење разлике између референтних и добијених: пречника КА дуж разматране гране [105], дужине гране КА [106], угао бифуркација КА [83] као и мерење средње квадратне грешке пројекције централне линије [73]. Пошто се процедура предложена у дисертацији састоји из више корака, који утичу један на други, анализа тачности је подељена у неколико секција. У већини случајева у наредним поглављима валидација је извршена користећи податке фантома (Скуп података I и Скуп података II), пошто је немогуће добити референтну геометрију реалних коронарних артерија (Скуп података III-V). У ситуацијама када је то било могуће, вршено је мерење девијације геометрије (површине) од референтне геометрије пошто претходно поменути индикатори засебно не могу гарантовати да је целокупна реконструкција тачна. На пример, тачна дужина КА не гарантује да је оријентација (или закривљеност) реконструисане КА тачна; такође, тачни пречници попречних пресека дуж КА не гарантују да је закривљеност КА тачна – и обрнуто; и на крају, као што ће се у наставку показати, поклапање пројекција КА са подацима из којих је реконструкција добијена не гарантује увек тачност процедуре за реконструкцију.

Табела 3.1 Подаци на којима је вршена валидација и резултати калибрације уређаја. Скуп података I је виртуелни ХСАТ фантом, Скуп података II је статички физички фантом, Скуп података III, IV и V су клинички подаци. Средња квадратна грешка (енгл. Mean square error – MSE) је израчуната по обрасцу из једначине 3.9.

Скуп података		Поглед бр.		Пре калибрације		После калибрације								MSE [mm ²]
				RAO/LAO α	CAU/CRA β	d_{SOD}	d_{SID}	RAO/LAO α	CAU/CRA β	d_{SOD}	d_{SID}	Ротација пројектора $\Delta\theta$	Транслација пројектора Δo	
I	1	50	25	765	429	0	0	765	429	-0.286, 0.8949, -0.6157	-0.8208, -1.1198, -0.5927	0, 0, 0	-1.948, -1.101, 0.681	0.0097
	2	-10	40	765	429	-90.00	39.00	765	429	1.017, -0.189, 0.131	0.904, 0.442, -1.036	-1.037, -0.660, -0.285	-1.345, 0.535, -2.370	
II	1	31.3	0.1	860	720	0	0	860	720	-1.154, 1.914, 0.921	-1.139, 4.736, -2.413	0, 0, 0	3.403, 2.948, 1.167	0.0155
	2	-29.3	25.5	976	720	-9.99	60.00	976	720	1.405, 0.946, 1.150	1.830, -0.148, 0.836	5.839, -0.581, 32.141	-4785, 2.323, -3.598	
III	1	29.9	0.1	971	720	0	0	971	720	0.886, 1.605, 0.487	6.874, 10.685, -0.234	0, 0, 0	-1.369, 0.726, -0.574	0.0273
	2	29.7	32.7	1066	720	-11.09	46.99	1066	720	0.639, 0.689, 2.578	12.650, 2.501, 9.870	3.535, -1.233, 11.417	-3.203, 0.294, -0.953	
IV	1	47.9	-34.4	1081	720	0	0	1081	720	1.740, -2.039, -0.812	-1.959, 3.529, -6.646	0, 0, 0	-3.533, 2.438, -0.544	0.0661
	2	1.7	-32.1	1032	720	86.00	-16.00	1081	720	-3.919, 2.302, 1.066	0.264, 1.878, 4.617	-0.284, 1.101, 22.656	-2.065, 0.102, 3.973	
V	1	-27.7	-18.1	1009	720	0	0	1009	720	0.687, -0.193, 3.114	0.488, 0.995, 2.931	0, 0, 0	2.839, 4.582, 1.357	0.0904
	2	41.5	-41.6	1175	720	90.00	35.99	1175	720	1.161, -1.072, -1.026	-2.779, 2.211, 0.683	0.545, 1.576, 28.253	0.828, -3.107, 2.557	



Слика 3.8 Резултати реконструкције за пет разматраних скупова података: а-г) Скуп података I; д-ж) Скуп података II; з-к) Скуп података III; љ-н) Скуп података IV; њ-р) Скуп података V.

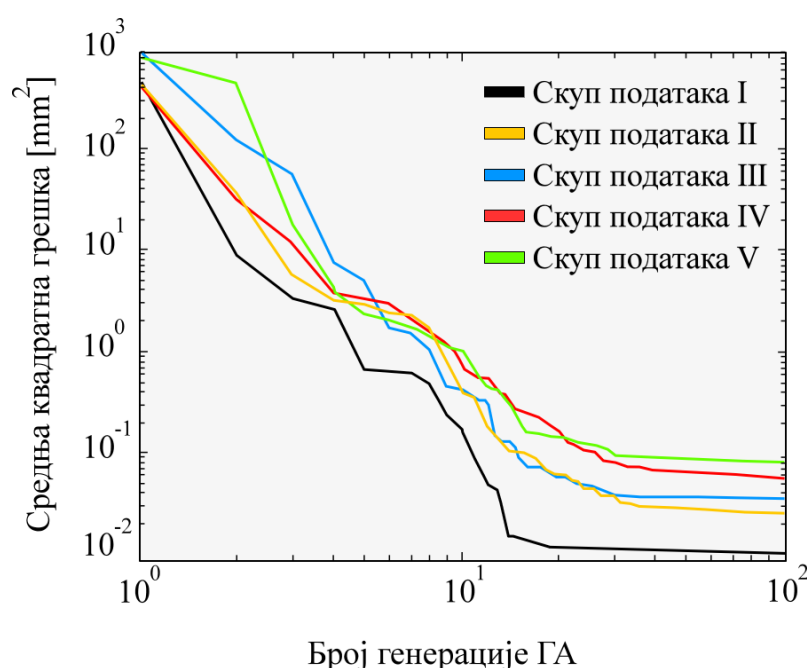
3.11.3 Калибрација уређаја – оптимизација екстринзичних и интринзичних параметара ангиограма

Вредности параметара оптимизације пре и након калибрације су приказане у Табели 3.1, док су добијене геометрије пет скупова података приказане на Слици 3.8. Као што се може видети из табеле, проблем одређивања оријентације ангиограма нема јединствено решење. Литература (Поглавље 3.2) фокусирана на калибрацију ангиограма се може поделити на два приступа, чије је основне особине потребно нагласити како би се боље објаснио допринос дисертације.

Први приступ се своди на употреби математичког модела базираног на коришћењу параметара сачуваних у DICOM таговима (α , β , d_{SOD} , d_{SID}). Конкретно, подразумева да је уређај позициониран пратећи следећи протокол: ротирати Ц-руку за примарни угао α , и након тога, ротирати Ц-руку за секундарни угао β (ангулација). У поређењу са предложеним математичким моделом, таква формулација је рестриктивна из више разлога. На пример, у случају да корисник (клиничар) изврши прво секундарну ротацију β , па након тога примарну ротацију α (или да корисник итеративно комбинује обе ротације Ц-руке док се не постигне оптимални поглед) – добија се комплетно другачија оријентација уређаја. Према томе, није увек (и за сваки уређај) поуздано тврдити да је стварна оријентација уређаја близу оријентације која је добијена коришћењем првог приступа. Такође, није тачно да је увек потребно извршити мале корекције вредности углова ротације током процеса калибрације интринзичних-екстринзичних параметара. На пример, чак и када се оптимизација започне из положаја описаног параметрима сачуваним у DICOM таговима, нема гаранције да вредности углова ротације Ц-руке неће конвергирати ка вредностима из Табеле 3.1.

Како би се избегао описани проблем и редуковала његова комплексност, други приступ подразумева да је једна пројекција фиксирана (вредности примарних и секундарних углова ротације су нула), тј. да је циљ оптимизације проналажење оријентације друге пројекције у односу на прву-фиксирану. Такав приступ је коришћен у претходној студији у којој који су аутори дефинисали оријентацију Ц-руке помоћу класичне матрице ротације, преко три ротације око оса x , y , z [73]. Међутим, може се видети из поглавља 3.5 да, за конвенционалне уређаје базиране на Ц-рукама и икс-зрацима, два угла ротације представљају довољан број степени слободе за описивање оријентације секундарног погледа у односу на примарни. У истој студији, аутори су укључили и померање стола са пацијентом и померање изоцентра, док се у предложеном математичком моделу оба извора грешке компензују коришћењем вектора Δi .

Преостали параметри који су укључени у процес оптимизације (у оба поменута приступа) су: растојања (d_{sod} , d_{sid}) као и различити облици афиних трансформација (искривљеност, translација и ротација у равни). Ти параметри су обично укључени у матрицу пројекције како би компензовали грешку позиционирања и оријентације пројектора. Међутим, студије које су истраживале тај проблем експериментално су доказале да је пројектор изложен сложеним тродимензионалним translацијама и ротацијама – не само упрошћеним раванским трансформацијама [67, 68]. На основу тих резултата, у предложени математички модел је укључено шест степени слободе за пројектор (три translације и три ротације). Пошто су translације у фокалном правцу већ дефинисане са Δo и Δf , из процеса оптимизације су изостављени параметри d_{sod} и d_{sid} како би се избегло преклапање и суперпозиција укључених степена слободе.



Слика 3.9 Конвергенција процедуре за калибрацију параметара $\alpha_2, \beta_2, \Delta \theta_{1,2}, \Delta o_{1,2}, \Delta f_{1,2}, \Delta i$.

У поређењу са претходним студијама, предложена процедура за калибрацију комбинује предности оба приступа доступна у литератури, при чему се избегавају њихове мане. Оријентација уређаја је дефинисана робусније док је редукован број параметара (углова и translација) које је потребно оптимизовати. Конвергенција средње квадратне грешке (енгл. MSE) током калибрације је приказана на Слици 3.9. Као што је већ поменуто, калибрација параметара ангиографског уређаја за потребе реконструкције КА из њених пројекција је недовољно дефинисан (енгл. ill-posed) проблем, тако да постоји више од једног решења која задовољавају циљ оптимизације [107]. Такође, разматрани проблем је нелинеаран и има велики број параметара које је

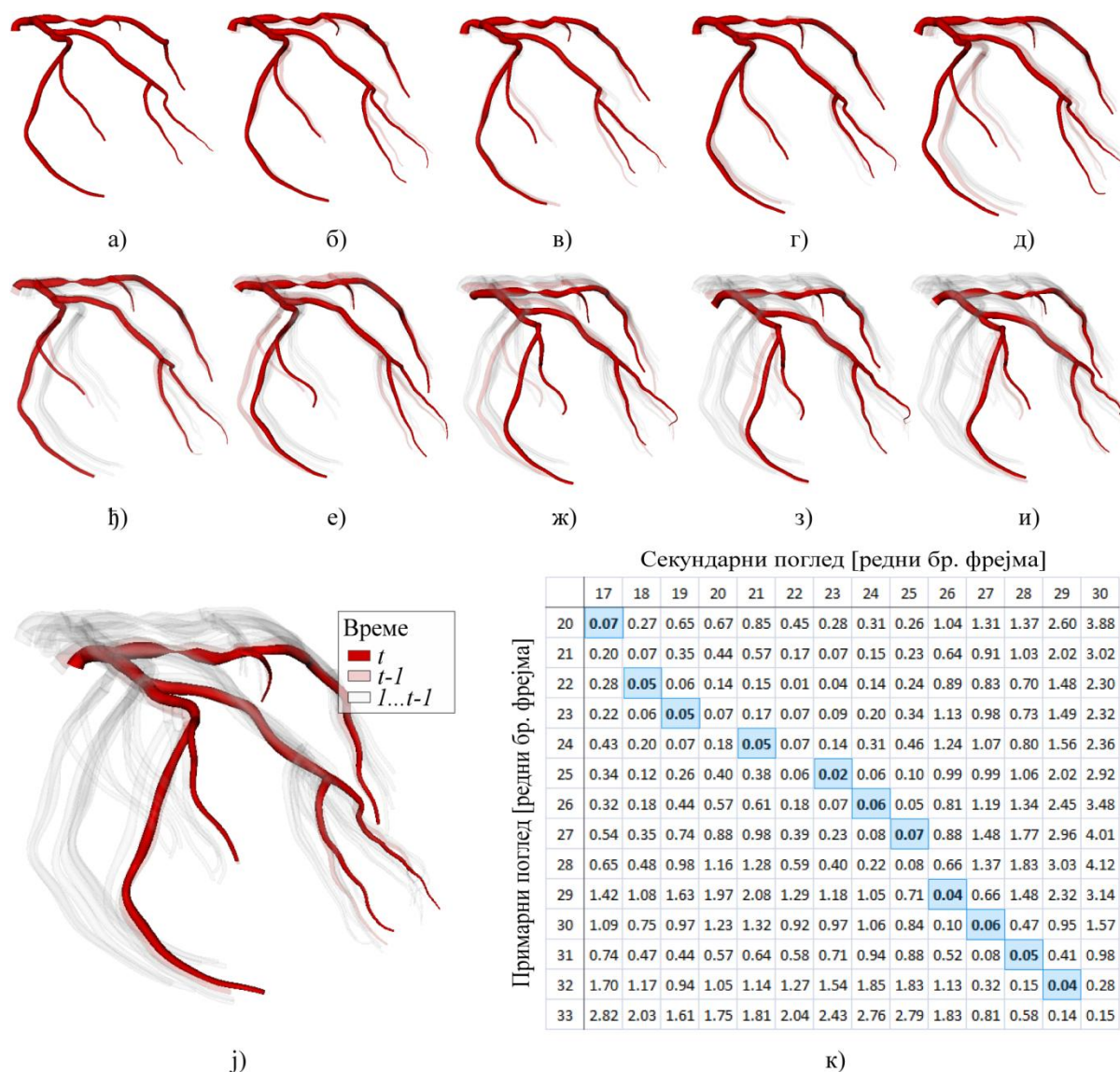
потребно оптимизовати (циљ је наћи оптимално решење у 23-димензионалном простору). Као решење, у дисертацији је предложено коришћење генетског алгорита који је погоднији од претходно коришћеног Левенберг-Маркардт (енгл. Levenberg–Marquardt) алгорита (поглавље 3.2). Генерално, главни проблем током оптимизације се јавља када углови α и β доведу функцију грешке у тзв. локални минимум. У таквим ситуацијама алгоритам наставља да минимизује функцију грешке тако што варира позицију изоцентра или компензује грешку варирањем неког другог параметра. Последица наведеног проблема јесте да реконструисана КА може имати коректан облик, чак и да се пројекција реконструкције на пројектор поклапа са улазним подацима, али је геометрија скалирана или растегнута у поређењу са тачним решењем (погледати касније секцију 3.11.5). Како би се избегле такве ситуације, предложен је робуснији математички модел формирања слике (који изоставља непотребне параметре из процеса оптимизације-калибрације) и предложено је коришћење Генетског алгорита као робуснијег алгорита за оптимизацију проблема са више локалних минимума.

3.11.4 Темпорално упаривање фрејмова и динамичка реконструкција КА

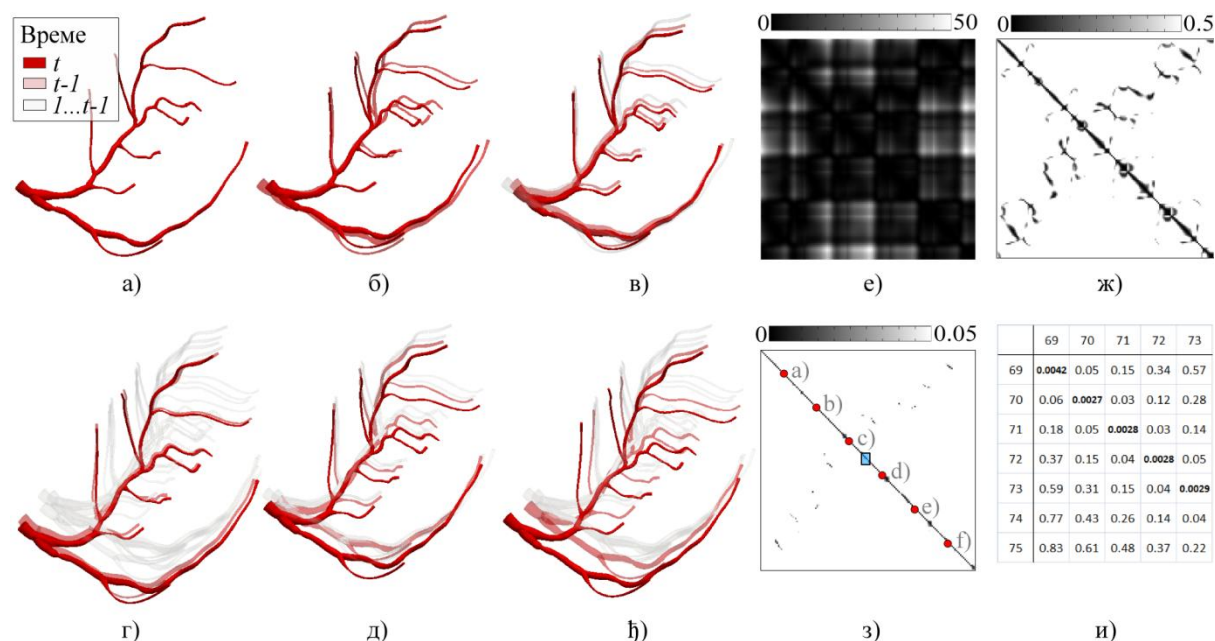
Методe за тродимензионалну динамичку реконструкцију КА доступне у литератури уобичајено подразумевају да су следећа два корака извршена без грешке: 1) узорковање-сегментација тачака (бифуркација) потребних за калибрацију, и 2) узорковање упарених фрејмова из два низа фрејмова (снимљених из различитих пројекција). Док први корак обично зависти од интеракције са корисником (и прилично је једноставан за тачке бифуркација), у овој дисертацији постављено је за циљ унапређивање другог корака за који претходно објављене методе користе ЕКГ-упаривање (што се своди на ручно упаривање фрејмова) или коришћење бираванског уређаја. Претпостављено је да нема драстичних промена динамике КА између две аквизиције (на пример, процедуре нису тестиране за пацијенте са срчаном аритмијом). Према томе, упаривање фрејмова је редуковано на упаривање временских сигнала-низова података.

Добијени резултати за клиничке податке (Скуп података V) су приказани на Слици 3.10-а-ј, док је матрица упарености (енгл. Correspondence matrix) израчуната коришћењем Алгорита 3.2 (са једначином 3.13-а) и приказана је на Слици 3.10-к. Може се видети да само тачно упарени и приближно тачно упарени фрејмови резултују малом грешком реконструкције, док грешке од само неколико фрејмова узрокују 1-5 пута већу грешку током реконструкције КА. Према томе, прецизно упаривање фрејмова је веома битно за прецизну динамичку реконструкцију коронарних артерија. Поред смањене прецизности реконструкција, последице непрецизног упаривања

фрејмова су губитак динамике КА и неконтролисане промене геометрије током времена. Генерално, ти ефекти су најупадљивији током систоле, док су за време дијастоле мање видљиви због редукције померања КА [108].



Слика 3.10 Тродимензионална динамичка реконструкција клиничких података – Скуп података V: а-ј) Коронарно стабло реконструисано у различитим временским тренуцима; црвена боја представља реконструкцију у посматраном тренутку времена (t), светло-црвена боја представља реконструкцију из претходног временског тренутка ($t-1$), и сива боја означава реконструкције из претходних ($1, \dots, t-1$) тренутака времена; к) Матрица-упарености фрејмова, при чему назначени парови представљају реконструкцију приказану на истој слици под а) добијену упаривањем фрејмова 20 и 17, резултат упаривања фрејмова 22-18 је приказан под б) итд.



Слика 3.11 Тродимензионална динамичка реконструкција ХСАТ 4D фантома – Скуп података I: а-ђ) Динамичка тродимензионална реконструкција фантома коронарног стабла леве КА (позиција коришћених фрејмова у примарном и секундарном погледу је приказана под з), црвена боја представља реконструкцију у посматраном тренутку времена (t), светло-црвена боја представља реконструкцију у претходном тренутку времена ($t-1$), сива боја представља реконструкције из претходних ($1, \dots, t-1$) тренутака времена; е-и) Матрица упарености фрејмова са различитим прагом приказа – циљ је показати да се прецизна темпорална реконструкција може добити упаривањем фрејмова који резултују са најмање грешака током калибрације (и даље реконструкције); и) Вредности матрице упарености за регион обележен плавом бојом под з).

На крају, предложена метода је валидирана коришћењем 4D ХСАТ дигиталног фантома. Фантом је посматран током пет срчаних (30 фрејмова по срчаном циклусу) и једне респираторне фазе (Слика 3.11). Укупно 150 фрејмова је генерисано из два погледа за Скуп података I и матрица-упарености је израчуната употребом процедуре описане у Алгоритму 3.2 (са једначином 3.13 б). Користећи калибрисане параметре уређаја (X^A) приказане у Табели 3.1, измерене су грешке имитирајући реалне услове и узимајући у обзир да је познат референтни пар фрејмова. Може се видети са Сlike 3.11-е-и да се полазна претпоставка показала тачном: Грешка реконструкције је мала само за тачно упарене фрејмове (који се налазе на дијагонали, који припадају истој срчаној и респираторној фази). Са друге стране, чињеница да фрејмови припадају истој срчаној фази не гарантује да они треба да буду упарени. На пример, фрејм број 30 из

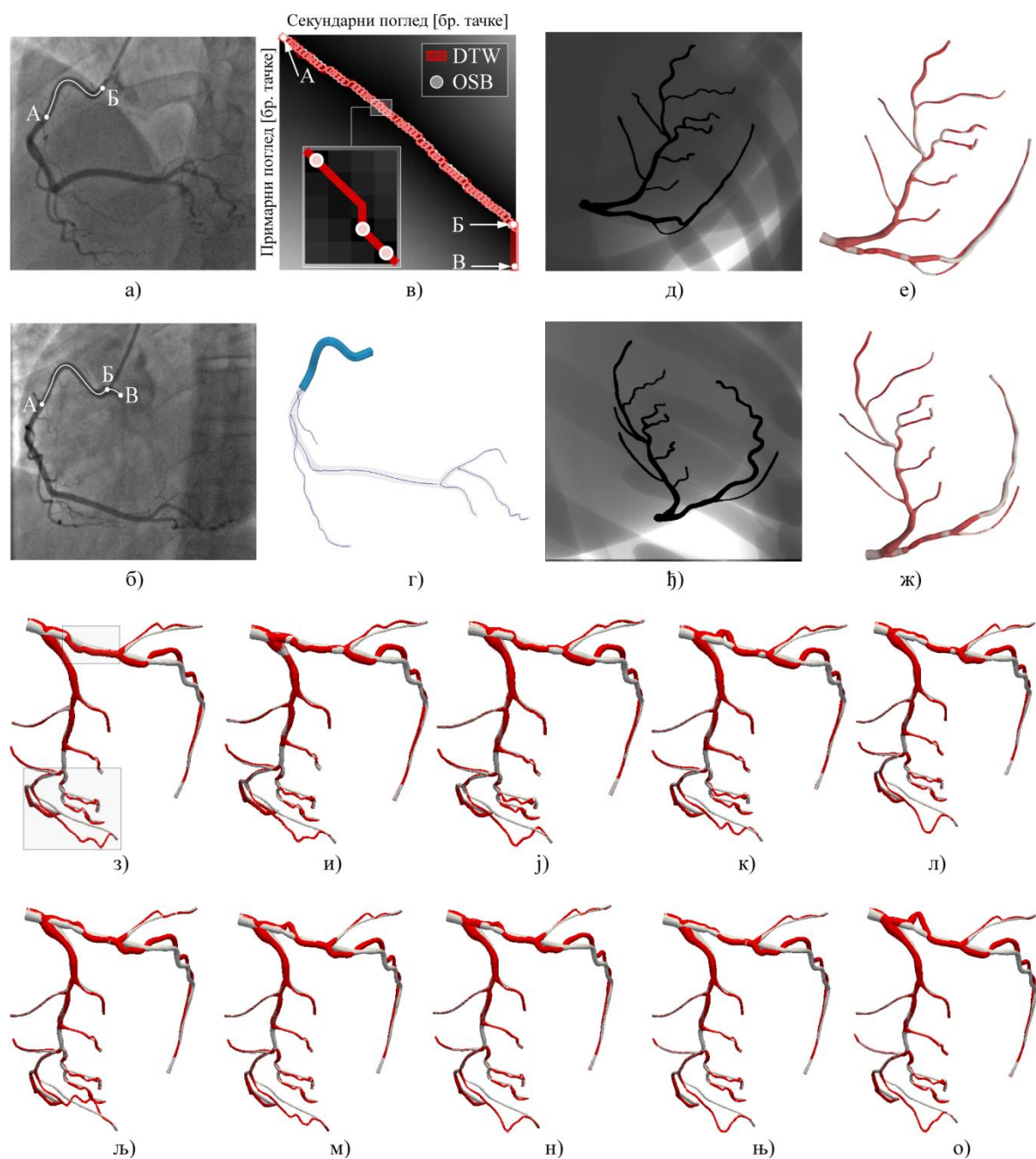
примарног погледа не одговара фрејму број 60 из секундарног погледа (такође, фрејмови 30 и 120 не одговарају један другом), упркос чињеници да им се срчане фазе поклапају (Слика 3.11-з).

Ово запажање нас враћа назад на Сliku 3.10, где су посматрани резултати добијени из клиничких података – 40 фрејмова из примарне пројекције је упарено са 47 фрејмова из секундарне пројекције. Пошто је, приближно, првих и последњих 10 фрејмова без или са малом дозом контраста, за реконструкцију из клиничких података углавном на располагању стоји 20-40 фрејмова или 1-2 секунде што је приближно 1-3 срчана откуцаја. Према томе, може се видети да ће предложена метода имати повећану грешку реконструкције у случају када на располагању није комплетна респираторна фаза, као и да ће респираторна померања делимично бити компензована померањем изофокуса. Међутим, и у таквим ситуацијама предложена процедура враћа најоптималније резултате за разматране податке.

Предложена метода базирана на принципу парцијалног упаривања ангиографских фрејмова доноси низ предности пошто задовољава следеће услове: (1) Припадност фрејмова је један-на-један, пошто у једном тренутку времена артерија има две пројекције из два погледа (тако даје боље резултате од других метода базираних на динамичком програмирању које углавном враћају за једног кандидата више припадајућих фрејмова-Слика 3.5-а); (2) Друга предност је способност методе да изостави дозвољени број кандидата што резултује реалнијом транзицијом геометрије КА током времена (Слика 3.10-а-ј и Слика 3.11-а-ђ); (3) Коначно, предложена метода је робусна у ситуацији када су фазе аквизиција померене (на пример, на Слици 3.10-к је почетна реконструкција добијена упаривањем фрејмова 20 и 17 и крајња упаривањем фрејмова 32 и 29).

3.11.5 Валидација методе за реконструкцију централне линије и утицај њене тачности на темпоралну реконструкцију КА

Што се тиче реконструкције централних линија КА, различите методе базиране на матрици-растојања су предложене у претходним студијама како би се превазишле мане коришћења само еиполарних ограничења, као што је поменуто у Секцији 3.2. Генерално, главни недостатак наведених приступа јесте да не испуњавају увек елементарни услов да једна тачка из прве пројекције треба да одговара једној тачки из друге пројекције (Слика 3.5). Такође, немогућност изостављања кандидата из разматраног низа фрејмова даље захтева прецизно постављање почетне и крајње тачке централне линије. Коришћењем предложене процедуре решена су оба наведена проблема и омогућено је добијање поузданијих резултата, као што ће бити демонстрирано у наставку.



Слика 3.12 Поређење конвенционалне DTW методе (базиране на динамичком програмирању) и OSB методе (базиране на парцијалном упаривању) за потребе реконструкције централне линије КА и импликације њихових перформанси на темпоралну реконструкцију КА: а-г) Демонстрација предности које доноси могућност изостављања тачака приликом селекције (сегментације) централних линија; д-ж) Демонстрација предности које доноси могућност изостављања тачака приликом темпоралне реконструкције КА; е и ж) OSB (бела боја) и DTW (црвена боја) су резултати реконструкције гледано из погледа аквизиције и з-о) OSB (бела боја) и DTW (црвена боја) су резултати реконструкције приказани из произвољног погледа током времена.

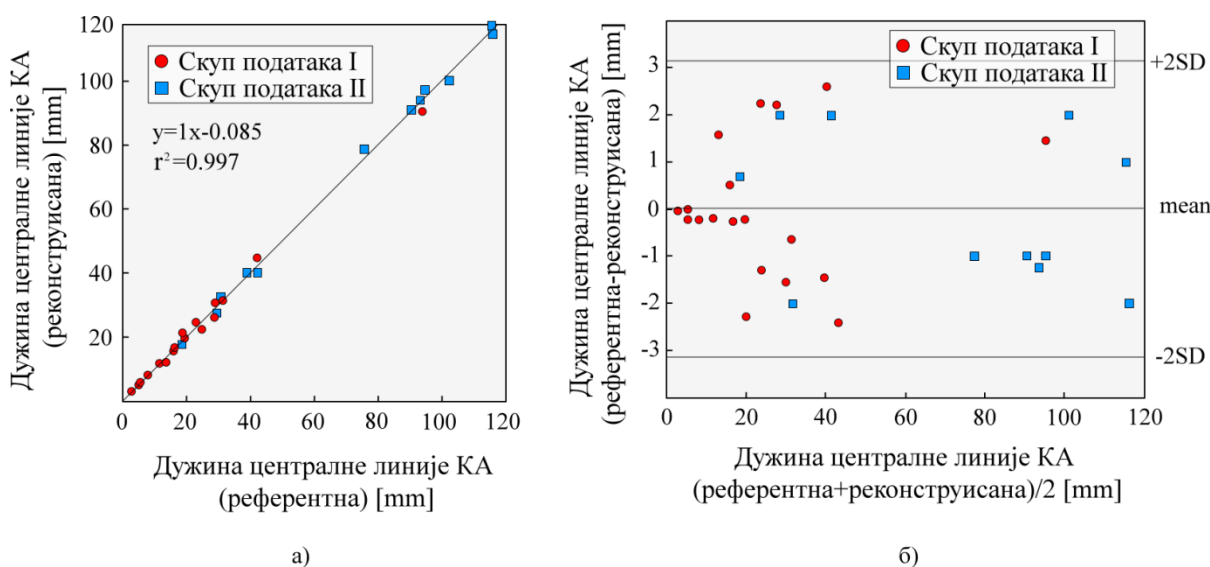
Слика 3.12-а-г приказује грану КА чија је једна страна одређена тачком бифуркације, док друга страна представља улаз-излаз КА. Пошто се тачка А на Слици 3.12-а-б поклапа са тачком бифуркације, подразумева се да је њена детекција на различитим пројекцијама тривијалан проблем. Међутим, проблем се јавља приликом селекције улазних-излазних тачака гране КА (тачка Б на Слици 3.12-а-б). На пример, може се десити да је корисник, или нека аутоматизована метода преценила дужину гране КА као што је приказано на Слици 3.12-б (нека је А-В селектовано уместо А-Б на Слици 3.12-б). Због тога, на Слици 3.12-в се може видети како OSB надмашује DTW методу изостављањем кандидата који продукују грешке веће од дозвољених. Оваква могућност је битна за повећање робусности и аутоматизацију методе за селектовање улаза (централних линија и ивичних линија КА).

Међутим, сличан ефекат се може постићи употребом еиполарних ограничења (под условом да је извршена калибрација и да је дозвољена интеракција са корисником) приликом селектовања улазних-излазних тачака тзв. споредне гране КА (тачка Б на Слици 3.12-б). За гране одређене са две бифуркације (које се у овој дисертацији називају главне гране), проблем прецењивања дужине гране (селектовање почетне и крајње тачке) на дводимензионалној слици је готово елиминисан – тако да би требало очекивати прецизну тродимензионалну реконструкцију коронарног стабла. Супротно томе, експерименти су показали да перформансе OSB превазилазе DTW (или било коју другу методу која не може изоставити кандидате из низа за упаривање) како за главне тако и за споредне-бочне гране КА. Две ангиографске пројекције КА су приказане на Слици 3.12-д-ђ, док су резултати добијени коришћењем DWT (црвена боја) и OSB (бела боја) приказани на Слици 3.12-е-ж. Дакле, може се узети да су почетне и крајње тачке сваке гране обележене тачно – тј. да је проблем прецењивања и потцењивања дужине гране КА током сегментације елиминисан. Посматрањем тродимензионалне реконструкције из два погледа из којих су улазне слике снимљене (Слика 3.12-е-ж), или мерењем грешке реконструкције пројектовањем тродимензионалне централне линије назад на раван пројектора (поређењем Сlike 3.12-д и Сlike 3.12-е, или поређењем Сlike 3.12-ђ и Сlike 3.12-ж), може се погрешно закључити да разлика међу резултатима није значајна.

Ако се добијена геометрија заротира и посматра из произвољног угла (Слика 3.12-з-о), јасно је да две методе дају различите резултате са значајним непоклапањима – како за главне тако и за бочне гране КА. Како би то боље илустровали, посматрана су два региона КА приказана на Слици 3.12-з. Горњи правоугаоник је фокусиран на главну грану леве КА, док је други правоугаоник фокусиран на комплекснију групу споредних грана. Посматрањем те две регије током срчаног циклуса (Слика 3.12-з-о), може се закључити да DTW метода узрокује неконтролисане промене закривљености

оба типа грана КА. Такође, може се применити да се стабилнији резултати добијају за регион фокусиран на главне гране.

Упркос осетљивости на сегментацију (селекција почетне и крајње тачке гране), DTW и методе базиране на динамичком програмирању су се такође показале као осетљиве на одабир погледа (посебно у ситуацијама када једна пројекција скрива закривљеност или дужину КА). У клиничкој пракси, у ситуацијама када је потребно реконструисати комплексно коронарно стабло, готово је немогуће (у разумном времену) пронаћи поглед који ће бити оптималан за сваку од грана КА стабла; што додатно компликује проблем. Што се тиче предложене методе, може се видети да су стабилне реконструкције добијене током целог срчаног циклуса (Слика 3.12-з-о бела боја), показујући се као робусна и мање осетљива на одабир погледа. Без обзира на то, битно је напоменути да изостављање више тачака него што је потребно приликом упаривања фрејмова може довести до губитка закривљености гране, као што ће бити приказано касније на Слици 3.17-б. Грешке тог типа се могу неутралисати пажљивијим одабиром параметара у методама коришћеним за реконструкцију КА.



Слика 3.13 Анализа прецизности методе за реконструкцију централне линије: а) Корелација између добијених и тачних вредности дужина грана КА; б) Bland-Altman дијаграм добијених и тачних дужина грана КА.

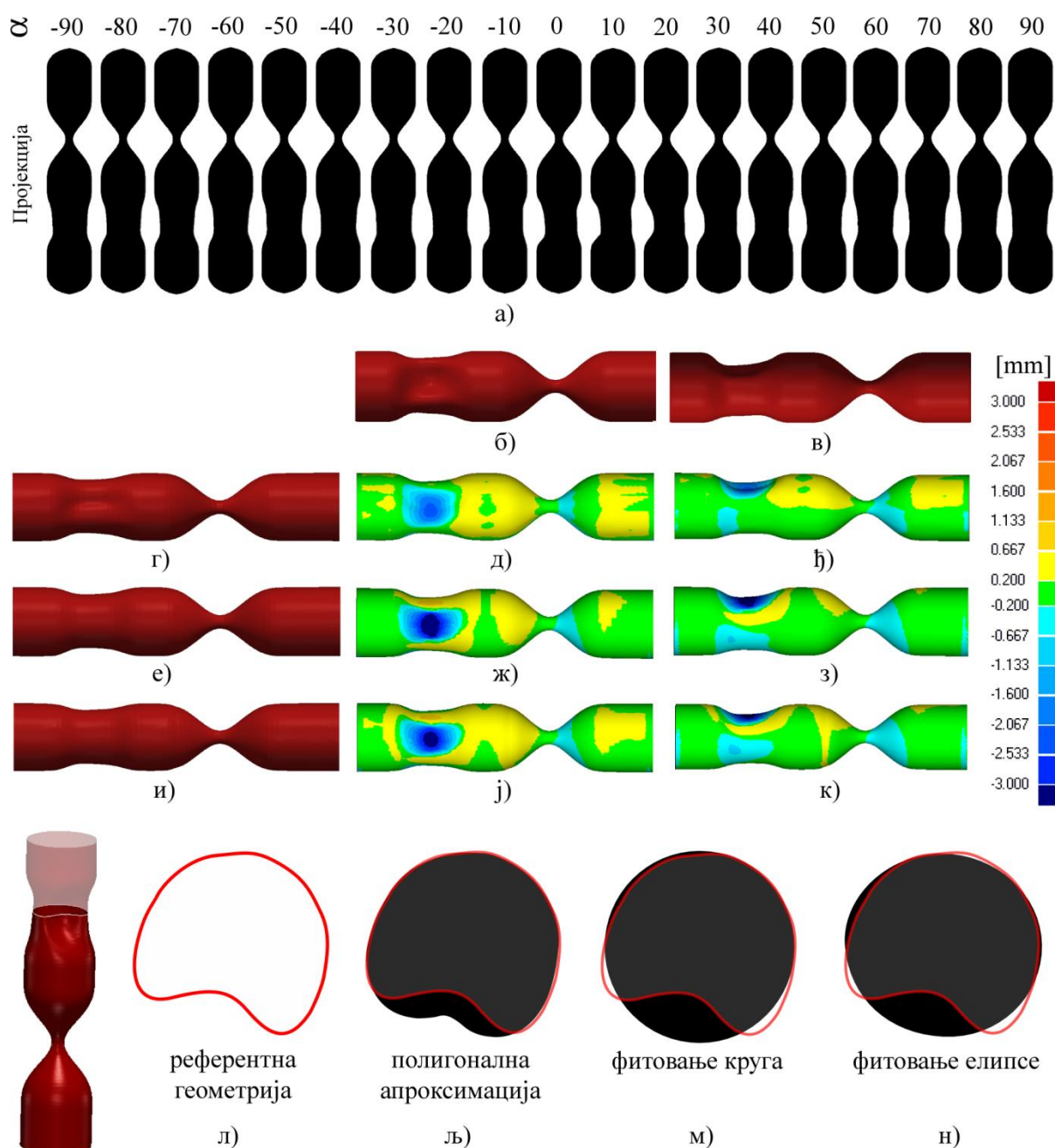
Резултати статистичке анализе тачности добијених реконструкција КА су приказане на Слици 3.13. Реконструисано је укупно 30 централних линија (грана КА). Референтне дужине централних линија из Скупа података I су познате *a-priori*, док су централне линије из Скупа података II израчунате из запреминске мреже употребом методе доступне у литератури [109-110]. Корелација између реконструкција и референтних дужина централних линија је израчуната коришћењем Персоновог (енгл.

Pearson's) коефицијент корелације, док је њихова разлика илустрована корисшћењем Бланд-Алтманов (енгл. Bland-Altman) дијаграма, који је приказан на Слици 3.13-б. Са Слике 3.13-а се може видети да добијене дужине имају висок степен корелације у поређењу са референтним-апсолутно тачним подацима ($r^2=0.997$). Средња грешка је 0.15mm, средња апсолутна грешка је 1.283mm док је стандардна девијација 1.567mm. Упарени т-тест (енгл. Paired t-test) (п-вредност 0.9586 на 0.05 степену значајности-енгл. significance level) је показао да је одступање добијених од тачних вредности у прихватљивим границама. Такође, са Слике 3.13-б се може приметити да нема корелације између дужине КА и величине грешке.

3.11.6 Валидација методе за реконструкцију попречних пресека

На основу прегледа литературе изложеног у поглаљу 3.2, потребно је направити две претпоставке да би се реконструисали попречни пресеци КА. Прва претпоставка је везана за оријентацију између: детектора, оптичке осе извора икс-зрака и попречног пресека КА. Студије које су претпостављале да је пројектор у простору управан на попречни пресек КА су користиле информације о пречнику мерене на дводимензионалној слици како би директно израчунале пречник пресека у простору [81, 84]. Међутим, такав приступ не узима у обзир утицај ротације и ангулације који је у новијим студијама урачунат коришћењем различитих тежинских фактора за компензацију грешке [73, 83]. Друга претпоставка која се мора направити током реконструкције попречних пресека је повезана са нивоом детаља који се могу добити самом реконструкцијом. Повећани ниво детаља се добија фитовањем: круга [80], елипсе [73, 81] или полигоналних линија [84]. Типично, број тачака по једном попречном пресеку се контролише путем интерполације. За разлику од претходних студија, метода описана у дисертацији користи реалистичнију и прецизнију претпоставку да пројектор није управан на оптичку осу, нити да се оријентација попречног пресека у простору и равни пројектора поклапају.

Како би се објективније одредиле перформансе предложене процедуре, развијен је комплекснији фантом који има два типична примера аномалија крвних судова: стенозу (дијаметар се униформно смањује на одређеном делу КА) и плак (дијаметар се локално смањује, тако да је попречни пресек конкавног облика). Геометрија разматраног фантома је приказана на Слици 3.14-б-в и Слици 3.14-л. Почевши од RAO90 до LAO90 погледа, генерисано је укупно 19 пројекција са међусобним размаком између пројекција од 10 степени као што је приказано на Слици 3.14-а.



Слика 3.14 Евалуација предложених метода коришћењем више ангиографских пројекција: а) Приказ деветнаест погледа који су коришћени за реконструкцију, бројеви изнад слика означавају примарни угао (енгл. primary angle α : RAO/LAO); б) Поглед спреда и в) Поглед одозго на референтну геометрију фантома; г, д, њ) Површина добијена полигоналном апроксимацијом и девијација добијене геометрије у односу на референтну; е, ж, з) Површина добијена фитовањем круга и девијација добијене геометрије у односу на референтну; и, ј, к) Површина добијена фитовањем елипсе, и девијација добијене геометрије у односу на тачну; л, љ, м, н) Поређење различитих метода за реконструкцију делова КА са конкавним попречним пресецима (плаком).

Девијације реконструкција добијених коришћењем предложене методе у односу на референтну геометрију су приказане на Слици 3.14-г-к. За делове фантома са кружним попречним пресецима (здрава КА или КА са стенозом) све три методе реконструкције попречних пресека показале су се као довољно поуздане, док се метода базирана на фитовању круга показала нешто прецизнијом у доносу на остале две. Што се тиче дела фантома са плаком, полигонална апроксимација даје значајно боље резултате у односу на друге две методе. Изглед попречног пресека добијеног предложеном процедуром описаном у одељку 3.9 су коришћене за фитовање: контролних тачака Б-сплајна (енгл. B-spline) (Слика 3.14-љ), круга (Слика 3.14-м) и елипсе (Слика 3.14-н). Поред скоро два пута мање девијације од тачне геометрије, главна предност полигоналне апроксимације је могућност откривања конкавних регија са плаком (Слика 3.14-г). Ова могућност је веома битна, јер омогућава клиничарима да разликују стенозу од регије са плаком – за разлику од традиционалних апроксимација попречних пресека са елипсама и круговима¹⁹.

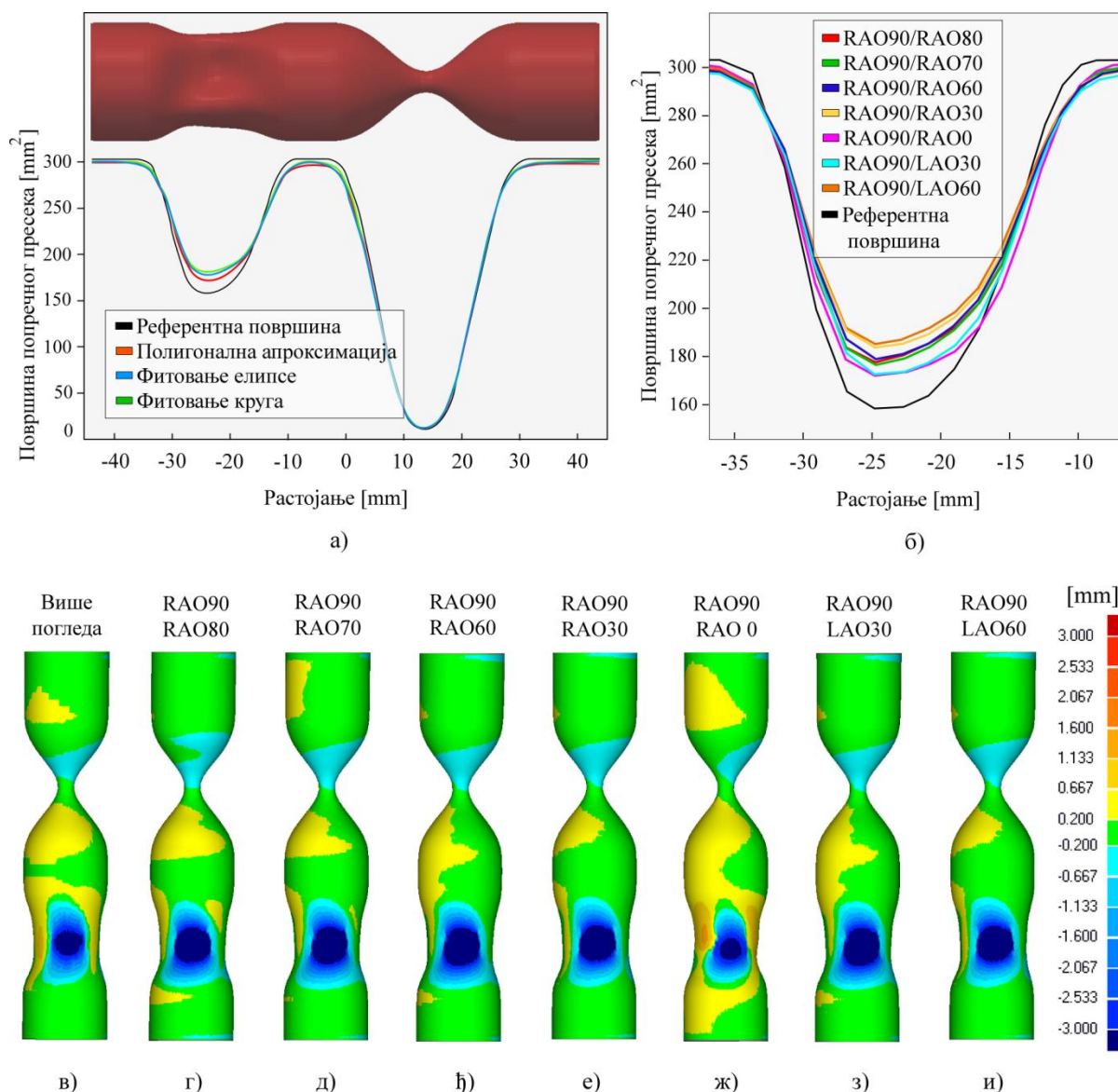
Што се тиче утицаја угла између ангиографских погледа на тачност реконструкције, може се видети са Сlike 3.15 да су предложене методе веома робусне. У случајевима када су доступна два погледа (Слика 3.15-б и Слика 3.15-г-и), за примарни поглед је усвојена пројекција RAO90 док је оријентација свих осталих погледа дефинисана у односу на примарни поглед. Током анализе резултата, није забележена значајна разлика између реконструкција добијених фитовањем круга у ситуацијама када је доступно свих 19 пројекција (Слика 3.15-в) и две пројекције (Слика 3.15-г-и).

За овај и остале примере, девијације реконструисаних површина и попречних пресека су више зависиле од интуиције (или клиничког искуства) оператера за одабир оптималних погледа него од одабира оптималног угла између пројекција. Према томе, за предложене методе термин „оптимални поглед“ подразумева да се коронарне артерије не преклапају и да поглед не сакрива закривљеност и дужину КА.

На основу искуства стеченог приликом израде ове дисертације, фитовање кругова се показало као метода која је најробуснија и најмање захтевна по питању углова између ангиографских пројекција, сегментације централних линија и ивичних линија КА. Из тог разлога, она је коришћена за реконструкцију осталих разматраних примера-група података. Такође, запажено је да фитовање елипсама може резултовати непрецизним реконструкцијама у ситуацијама када су углови између ангиографских

¹⁹ Битно је подсетити да је тај ниво прецизности могуће постићи само у ситуацијама када је доступно више пројекција КА (на пример у случају ротационе ангиографије). Примарни циљ дисертације је развој метода за реконструкцију КА из две пројекције, не из ротационе ангиографије – у овом поглављу доказано је да је метода примењива и за ангиографске уређаје новије генерације.

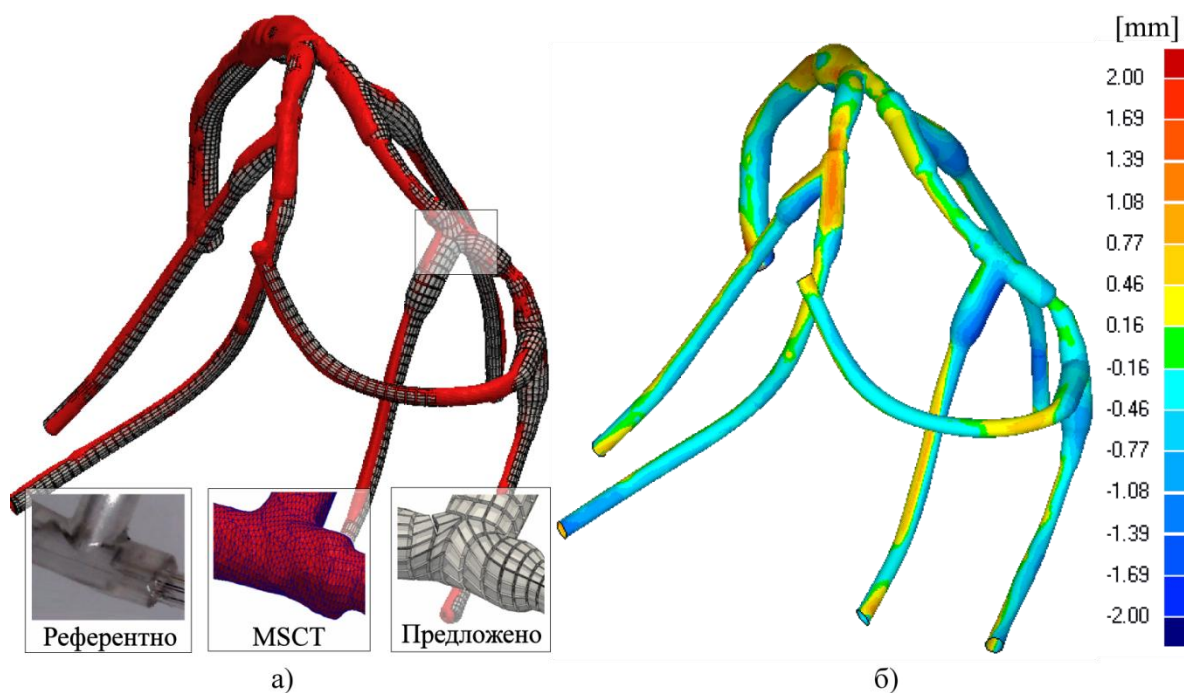
пројекција мали (мањи од 30 степени), пошто тада фитоване елипсе могу имати искривљен или истегнут облик (такав пример је илустрован на Слици 3.6-е и назначен је плавом бојом).



Слика 3.15 Утицај угла између ангиографских пројекција на тачност реконструкције.

Поређење површина попречних пресека фантома: а) Поређење реконструкција добијених коришћењем свих 19 пројекција са референтном геометријом; б) Поређење реконструкција добијених коришћењем две пројекције (фитовање круга) са референтном геометријом са фокусом на регију са плаком. Мерење девијације реконструисане површине од референтне геометрије: в) Девијација реконструкције добијене коришћењем свих 19 пројекција; г-и) Девијација реконструкције добијене коришћењем две пројекције, при чему угао између пројекција варира од 10 до 150 степени.

На другој страни, фитовање круговима се показало осетљивим само у ситуацији када је угао између пројекција мањи од 10 степени. Као закључак, препоручено је користити: фитовање круговима када су доступне само две пројекције (најчешћи случај); фитовање елипсама када су доступне макар три пројекције (са размаком између пројекција од најмање 30 степени); и полигоналну апроксимацију када је доступно макар шест ангиографских пројекција (са углом размака од 30 степени, на пример погледи од RAO90 до LAO90).

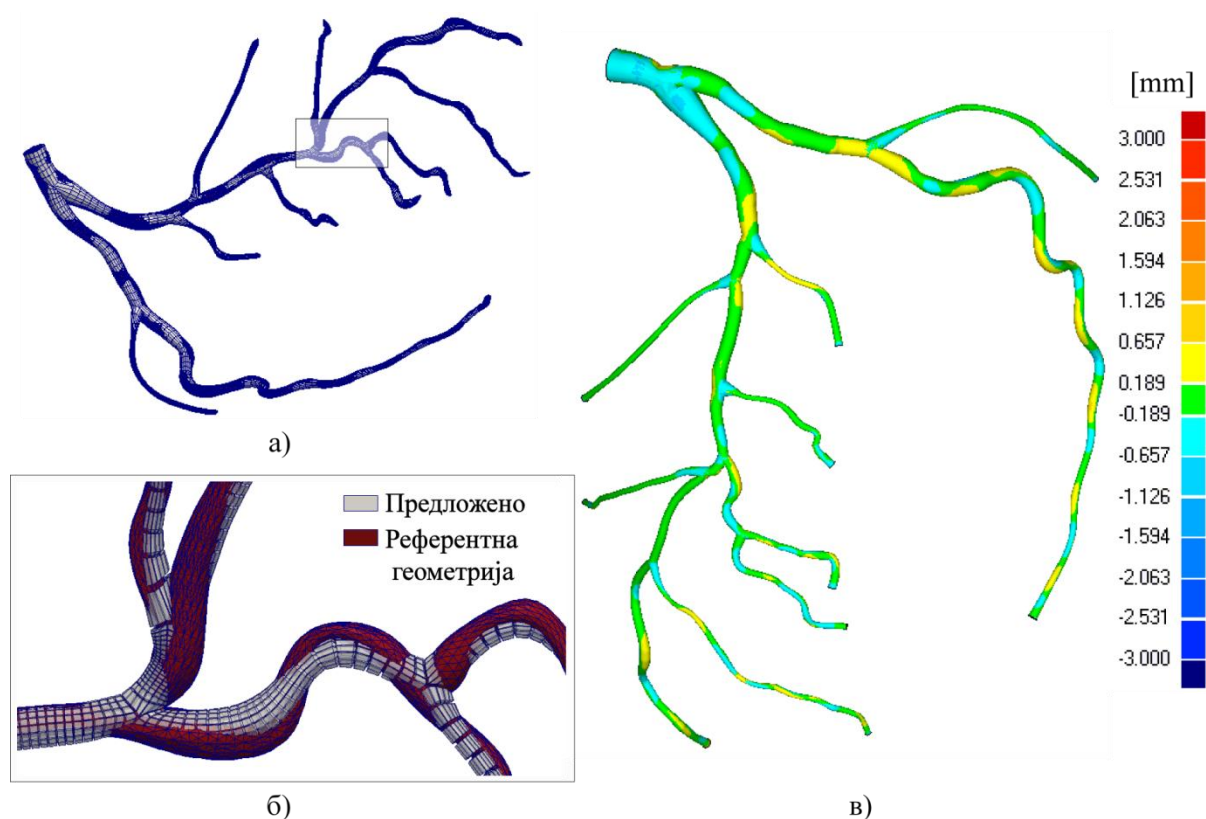


Слика 3.16 Реконструкција статичког физичког фантома (Група података II) добијена помоћу предложених метода; поређење са реконструкцијом добијеном из СТ снимака високе резолуције: а) Приказ квалитета мреже и добијеног нивоа детаља у поређењу са реконструкцијом из MSCT снимака; б) Девијација реконструкције добијене из ангиографских снимака у односу на реконструкцију добијену из MSCT снимака.

3.11.7 Тачност реконструкције површине лумена КА

Одређивање укупне тачности извршено је коришћењем фантома (Скуп података I и II) за које су познате комплетне референтне геометрије. Укупна тачност је одређена као девијација добијених резултата од одговарајуће референтне геометрије. Пошто се оријентације добијене и референтне геометрије не поклапају (Табела 3.1), добијена геометрија је фитована на референтну коришћењем софтвера Geomagic Studio 10 (Geomagic GmbH, Stuttgart, Germany). Што се тиче Скупа података II, геометрија добијена из СТ снимака помоћу софтвера Mimics v10 (Materialize, Leuven, Belgium) је

назначена црвеном бојом на Слици 3.16. Упоредно поређење геометрије добијене из ангиографских снимака (назначених сивом бојом на Слици 3.16) са СТ реконструкцијом показује задовољавајуће подудараре резултата. Максимална девијација површине је $2.9/-2.0\text{mm}$ на улазном делу²⁰ фантома. Просечна девијација површина је $+0.326$ и -0.330mm , док је стандардна девијација 0.381mm . Ако се у обзир узме чињеница да су гумене цеви од којих је направљен фантом (Слици 3.16-а) кружног попречног пресека, може се приметити да и реконструкција добијена помоћу СТ снимака има низ недостатака и одступања од апсолутно тачне геометрије. Исто тако, предложена процедура базирана на фитовању кругова има предност у датој ситуацији јер су и гумене цеви од којих је направљен фантом кружног попречног пресека.



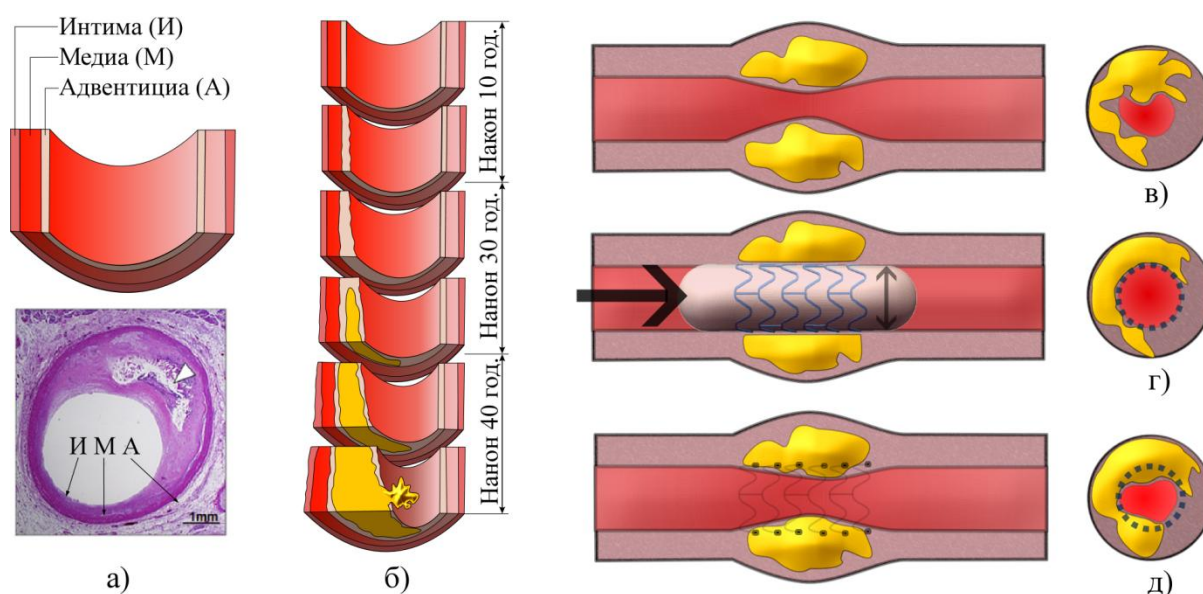
Слика 3.17 Реконструкција 4D XCAT виртуелног фантома (Скуп података I) добијена коришћењем предложених метода (сива боја) и поређење са референтном геометријом (црвена боја): а) Целокупно коронарно стабло; б) Визуелизација квалитета мреже коначних елемената на специфичном месту (узастопне бифуркације са различитим дужинама и закривљеношћу коронарних грана); в) Девијација добијених резултата од референтне геометрије.

²⁰ Тај део је делимично био ван профила испуњеног материјалом за фиксирање фантома, тако да су неподударања резултата на том месту могла настати и као последица транспорта и померања фантома током експеримената.

Други, геометријски комплекснији, пример јесте Скуп података I приказан на Слици 3.17. У питању је фантом леве коронарне артерије са комплексним васкуларним стаблом састављеним од више повезаних бифуркација. Максимална девијација површине је 2.7/-1.80mm, док је просечна девијација реконструкције од референтне геометрије 0.233 и -0.202mm са стандардном девијацијом од 0.318mm (Слика 3.17-в). У пракси, клиничари су углавном заинтересовани за реконструкцију главних грана које су предмет клиничких интервенција и третмана. Без обзира на то, у овој дисертацији је разматрано свих 19 грана фантома (сегментација и декомпозиција је извршена на основу упутства из Секције 3.3), како би се боље одредиле перформансе предложених метода у ситуацијама када угао посматрања-пројекције није оптималан за сваку грану коронарног стабла. Са Сlike 3.17-а се може видети да је добро поклапање резултата са референтном геометријом добијено за леву главну (енгл. Left Main – LM), сиркумфлексну (енгл. Proximal circumflex – LCx) и проксималну леву силазну (енгл. Proximal left anterior descending LAD). Пример две узастопне бифуркације са малим дијаметрима и великом закривљеношћу је означен правоугаоником на Слици 3.17-б. У таквој ситуацији, девијација добијене геометрије од референтне је повећана услед неколико фактора. Генерално гледано, сегментација таквих регија (састављених од више узастопних грана различитих дужина и степена закривљености) је подложнија грешкама. Међутим, у конкретном случају за Скуп података I (референтна сегментација је била позната) смањена тачност може бити последица комплексности постављања тачних вредности за параметре поменуте током описа метода. Због тога, битно је поновити да тачност може да варира, и да се повећа, пажљивијим постављањем поменутих параметара за сваку од грана (или групу грана у зависности од дужине, закривљености итд.).

4. Тростандимензионална реконструкција коронарних артерија фузијом снимака добијених коронарном ангиографијом и интраваскуларним ултразвуком: Примена за моделирање рестенозе коронарних артерија

У трећем поглављу је описана процедура за реконструкцију лумена КА (коришћењем ангиографских снимака), на основу чијег сужења се може детектовати присуство болести. Међутим, за прецизнију квантификацију болести КА неопходно је имати увид и у морфологију-садржај самог зида. Под здравом КА подразумева се да је њен зид састављен од три²¹ слоја (Слика 4.1-а): (1) Интима је слој до лумена и састоји се од ендотела (енгл. Endothelium), који служи као селективна мембрана за размену честица између крви и зида КА; (2) Медиа је средишњи слој састављен од глатких мишића (енгл. Smooth muscle), који својим контракцијама смањују-повећавају пречник КА и тако регулишу крвни притисак; (3) Адвентициа је састављена од лонгитудинално распоређених колагених влакана (енгл. Collagen fibres), који служе као потпора и заштита [111].



Слика 4.1 Промене зида КА током различитих фаза развоја болести: а) Морфологија зида КА²² (белом стрелицом је обележен калцијумски плак); б) Прогресија болести (жута боја) током времена; в-д) Рестеноза КА: в) Оболела КА; г) КА са уграђеним стентом; д) Рестеноза КА са уграђеним стентом.

²¹ У медицинској литератури се разматра више подслојева и материјала који чине зид КА [121]. У овој дисертацији су наведена три основна слоја зида КА, који су довољни за даље нумеричко моделирање прогресије плака. Слој лумен-интима се сматра „унутрашњом ивицом зида“ а слој медиа-адвентициа „спољашњом ивицом зида“ КА.

²² Слика 4.1-а доле је преузета из литературе J Am Coll Cardiol. 2014 Jun 3;63(21):2220-33

4.1. Рестеноза коронарних артерија

Сам процес развоја болести КА започиње²³ формирањем коронарног плака²⁴ у слоју интима-медиа (ИМ), акутном и хроничном опструкцијом зида крвног суда, поремећеним протоком крви, смањеном оксигенацијом и на крају се завршава пуцањем зида артерије и срчаним ударом као фаталним исходом болести (Слика 4.1-а-в) [20, 112]. Како би се код критичних случајева спречило даље напредовање болести и сужавање зида КА, развијени су жичани уређаји – стентови²⁵ (енгл. Stent) [10]. Ширењем крвног суда на нормалну величину, стентови омогућавају несметан проток крви и даље функционисање КА (Слика 4.1-г).

Међутим, и поред уградње стентова, честа је појава да након неког времена дође до одређеног напредовања болести КА – рестенозе [113, 114]. Рестеноза коронарних артерија (РКА) дакле представља поновно сужавање лумена артерије са већ уграђеним стентом (Слика 4.1-д). У зависности од дизајна стента и реакције пацијента на терапију, РКА се јавља у 5-25% случајева што укупан проблем чини компликованим и клинички веома значајним [115, 116]. Клиничким студијама је доказано да на настанак и прогресију болести коронарних артерија утиче више физиолошких фактора, међу којима су и навике човека (исхрана, физичка активност), физиолошке предиспозиције (генетика, наследни фактор, конституција) као и неке непредвиђене околности (стрес, реакција на спољашње услове, лекове и слично) [117].

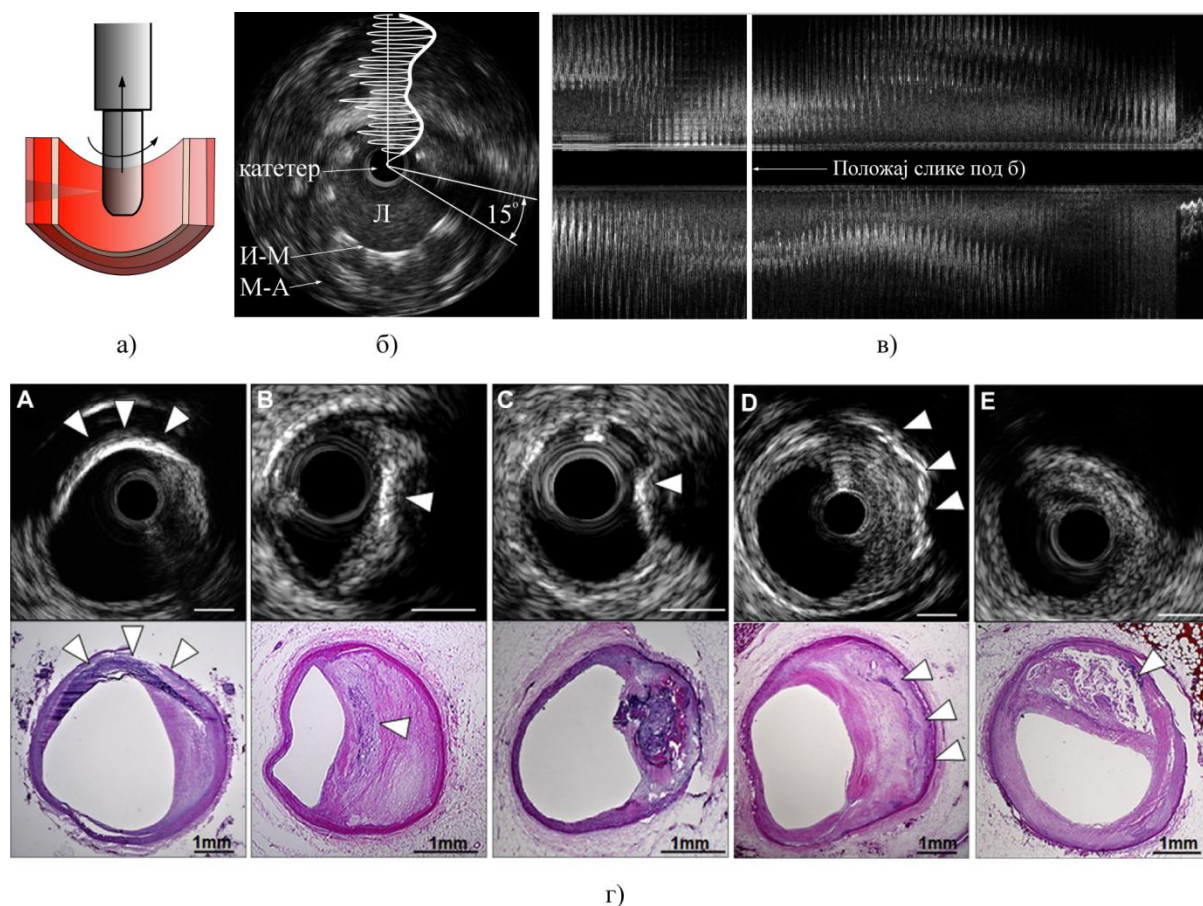
Са аспекта биомеханике, изучавање РКА се базира на моделирању физичких величина (брзина, притиска и протока крви, сила и напона у зиду, као и трансфера честица из крви у зид КА) које се развијају и мењају под утицајем претходно поменутих физиолошких фактора [19, 118]. Експериментална истраживања спроведена у контролисаним лабораторијским условима показала су да постоји корелација између зона са малим вредностима смичућих напона на зиду крвног суда и процеса развоја и напредовања болести [118]. Повезивањем тих експериментално утврђених законитости са математичким моделима струјања крви и интеракције са зидом артерије могуће је, уз одређене апроксимације, израчунати вредности физичких величина које се не могу измерити у клиничким условима (*in-vivo*) или се врло тешко решавају аналитичким путем [119-123]. Приликом разматрања рестенозе за одређеног пацијента, тачност добијених нумеричких резултата зависи од: (1) нивоа детаља који се моделирају (што

²³ Сматра се да су КА просечног човека здраве до тридесете године, након тога последице животних навика и генетских предиспозиција почињу да утичу на развој и брзину прогресије болести КА [20].

²⁴ Коронарни плакови су веома хетерогеног састава. У медицинској литератури постоји класификација на више различитих врста плакова: фиброзни, калцијумски, липидни и др. [112]. У овој дисертацији се под развојем плака сматра ширење зида (тј. скупљање лумена), без улажења у физиолошке промене материјалног састава зида КА које се при томе дешавају.

²⁵ Стентови су детаљније разматрани у петом поглављу.

захтева већу компјутерску моћ) и (2) тачности разматране геометрије и материјалних карактеристика који су специфични за сваког пацијента (што зависи од квалитета самих слика и алгоритама за реконструкцију КА из њих). Појавом суперкомпјутера и паралелног програмирања први проблем пао је у други план, и тренутно већу препреку за даљи напредак у области представља добијање-реконструисање реалних геометрија КА из медицинских слика [124, 125].



Слика 4.2 Интраваскуларни ултразвук: а-б) Упрошћена скица IVUS катетера и принцип генерисања слике попречног пресека КА; в) Лонгитудинални пресек IVUS снимака сачуваних у DICOM-у; г) Примери²⁶ IVUS и одговарајућих хистолошких снимака КА са различитим врстама плака.

4.2. Интраваскуларни ултразвук – IVUS

Дијагностиковање и третирање оболелих КА се врши на основу медицинских слика добијених коришћењем различитих модалитета (поглавље 2.2). Иако и даље представља златни стандард за детекцију и лечење болести КА, коронарна

²⁶ Слика 4.2-г је преузета из литературе Pu et al. (2014) doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.576.

ангиографија не омогућава увид у прогрес болести унутар зида КА – већ само детекцију сужења на основу пројекције силуете лумена [126]. Из тог разлога, коришћење само коронарне ангиографије може довести до грешке при дијагностиковању делова КА који су склони руптури зида тј. вулнерабилних плакова²⁷ (енгл. Vulnerable plaques) [127]. Да би се тај проблем превазишао, и омогућила прецизнија визуелизација и мерење како лумена тако и зида крвног суда, развијен је модалитет базиран на принципу ултразвука²⁸ под називом Интраваскуларни ултразвук (енгл. IntraVascular UltraSound – IVUS) [9].

4.2.1 Принцип генерисања слике помоћу IVUS-а

Коронарна ангиографија и IVUS су две комплементарне методе снимања КА [128]. Аквиизиција IVUS снимака се такође врши коришћењем катетера, који се помоћу коронарне ангиографије наводи до оболелог места. Након тога, IVUS катетер се (углавном аутоматски и константном брзином) повлачи уназад при чему се генерише низ томографских снимака – попречних пресека КА (Слика 4.2-а-в). На врху IVUS катетера се налази извор²⁹ ултразвучних таласа (енгл. Transducer) и пријемник који детектује рефлектовање ултразвучних таласа (Слика 4.2-а). Примљени ехо се потом конвертује у електричне сигнале и шаље на екстерни систем који сигнал обрађује и конвертује у дигиталну слику. Конкретно, црно-бела слика која се чува у DICOM фајловима се креира коришћењем енvelope (амплитуде) радио-фреквентног сигнала (Слика 4.2-б). Радиофреквентни А-сигнал се обично дискретизује на 256 дискретних тачки³⁰, при чему се у току једне секунде направи око 30 слика попречног пресека КА. Током једног снимања (енгл. Pullback) обично се направи више хиљада слика (лонгитудинални пресек приказан је на Слици 4.2-в). На тај начин клиничари добијају снимке у реалном времену током интервенције. У пракси, IVUS се најчешће користи као дијагностички модалитет приликом контроле пацијента са уграђеним стентом.

На Слици 4.2-г дати су примери снимака који се добијају у зависности од морфологије зида КА. Тврђа ткива (на пример плакови са калцијумом) резултују светлијом бојом, али зато ткива иза њих остају у сенци и мање су видљива. Такође,

²⁷ Иако природа вулнерабилних плакова и даље представља недовољно истражен проблем, претпоставља се да се карактерише постојањем и измешаношћу различитих типова ткива (калцијум, липиди итд.) на месту сужења.

²⁸ Звучни таласи са фреквенцијом већом од 20kHz (Слика 3.1-ђ).

²⁹ Постоје два основна типа IVUS катетера: (1) са једним пиезоелектричним извором ултразвучних таласа (фреквенције 15-25MHz) који генеришу слику од 360 степени попречног пресека КА тако што се пиезоелектрични извор механички ротира и (2) са више распоређених извора (фреквенције 12-40MHz) који су фазно синхронизовани и омогућавају бољу резолуцију слике али је зато приближно 15 степени слике захваћено шумом-сенком катетера. У овој дисертацији је коришћен други тип уређаја, произвођача Boston Scientific.

³⁰ На Слици 4.2-б је белом бојом скицирана једна А-линија. Дакле, сигнали (А-линије) се из поларног координатног система 256×360 пиксела конвертују у квадратну слику димензија 512×512 пиксела.

битно је напоменути да је катетер заједно са КА изложен сложеним померањима. Као последица, снимљене слике имају доста шума и нису синхронизоване што се манифестује тзв. степенастим (енгл. Ring down) ефектом на лонгитудиналном пресеку (Слика 4.2-в).

4.3. Преглед литературе фокусиране на анализу и моделирање рестенозе КА коришћењем ангиографских и IVUS снимака

Да би се моделирала прогресија болести КА на основу IVUS снимака потребно је извести низ корака: (1) ЕКГ-узорковање IVUS слика; (2) Сегментацију зида КА; (3) Сегментацију и реконструкцију путање IVUS катетера; (4) Позиционирање сегментираних контура на реконструисану путању катетера; (5) Дискретизацију домена зида и лумена КА и (6) Нумеричко моделирање прогресије плака. Корак под редним бројем три еквивалентан је методама описаним у трећем поглављу. Што се тиче преосталих пет корака, у литератури се могу наћи различити приступи за њихово решавање.

Анализа IVUS слика се може поделити на темпоралну и просторну (сегментацију различитих ткива зида КА). Темпорална анализа фокусирана је на комплексну динамику КА и IVUS-а [129]. Познато је да динамична природа КА има велики утицај на формирање IVUS слика, конкретно, респираторна и срчана померања се преко КА преносе на IVUS катетер [130]. Због тога, репрезентација попречних пресека није континуална – него се стиче утисак да се неки фрејмови понављају, да се слика ротира, помера и да зид КА није раван него степенаст (Слика 4.2-в). Да би се тај ефекат минимизовао, предложено је одабирање фрејмова у тренуцима када КА има минимална померања (обично крајња-дијастола). Фрејмови крајње-дијастоле се могу одредити ако се симултано снима ЕКГ сигнал, или ако се користећи ЕКГ сигнал снимају само фрејмови на одређеном моменту срчаног циклуса. Да би се избегло накнадно ручно одабирање фрејмова и губитак фрејмова између крајњих дијастолских момената, предложена је метода за одређивање крајње дијастолске фазе на основу анализе промене боје и контраста пиксела на IVUS-сликама током времена [131]. Додатно, могуће је одредити и translацију и ротацију катетера, како би се компензовали поменути негативни ефекти и добила стабилна реконструкција КА [130]. Што се тиче сегментације IVUS слика, развијене методе за сегментацију лумена и слоја медиа-адвентициа се углавном базирају на класификацији различитих ткива комбиновањем техника обраде слика и техника машинског учења (енгл. Machine learning) [132, 133].

Са аутоматизацијом метода за анализу IVUS слика и реконструкције КА из слика добијених коронарном ангиографијом, појавиле су се и методе за добијање

реалистичних тродимензионалних модела КА [134-136]. Генерално, цео поступак се своди на позиционирање издвојених контура на параметарски дефинисану путању катетера, при чему треба водити рачуна о оријентацији пресека [96]. Употребом добијених реконструкција КА и нумеричких метода [137] за симулирање протока крви, показано је да се може добити прецизнији увид у ток и прогресију болести КА [138, 139]. У новијим студијама посебно је наглашена битност симулирања интеракције зида и лумена КА [140], што је једна од предности предложеног приступа за реконструкцију КА. На тај начин добија се геометрија КА која се може користити за нумеричку анализу.

Међутим, супротно добро развијеним методама за нумеричко моделирање физичких процеса, моделирање биолошких процеса је веома комплексна и интердисциплинарна област. У литератури, утицај струјања крви кроз лумен КА на процес развоја стенозе и плака у зиду је моделиран спрезањем смичућих напона флуида са транспортом честица (попут LDL честица; енгл. Low-density lipoprotein) у зиду артерије [122, 141-144]. У скоријој студији, показано је да нумеричко моделирање формирања и прогресије плака КА може бити коришћено за предвиђање места на којима долази до ризичног сужења КА (места где би требало уградити стент) [145]. Супротно томе, полазна тачка овог поглавља дисертације јесте тренутак непосредно након уградње стента – са циљем да се врши мониторинг и моделирање прогресије болести наредних шест месеци.

Што се тиче самог нумеричког моделирања РКА и ризика од РКА, литература се може поделити на студије базиране на моделирању: хемодинамике КА након уградње стента (ХП приступ) [118, 146, 147] и механике уградње стента (МП приступ) [148-151]. МП приступ је фокусиран на истраживању утицаја концентрација заосталих напона у зиду КА, који настају током уградње стента и у корелацији су са повредама зида и рестенозом КА. На жалост, због идеализација³¹ геометрија стентираних артерија и великих захтева за компјутерском моћи, такве студије имају лимитирану примену у клиничкој и академској пракси (углавном се користе за оптимизацију дизајна³² стента). Што се тиче ХП приступа, претходно поменуте студије су потврдиле експериментално утврђене корелације да: 1) мале вредности смичућег напона на ендотелу-зиду КА

³¹ Коришћењем тренутно доступних технологија не може се поуздано реконструисати положај стента унутар КА. Тако да ако се оријентација и положај делова стента у зиду КА усвоји произвољно или се идеализује, губи се смисао примене МП метода на практичним примерима реалних пацијената. Такође, због разлике у димензијама делова стента и КА потребна је огромна процесорска моћ да би се сви детаљи моделирали довољно прецизно и да би се добила стабилна нумеричка решења.

³² Валидација дизајна стента се врши према строгим индустријским стандардима прописаним од стране Америчке агенције за администрацију хране и лекова (енгл. Food and Drug Administration – FDA). Тренутно, стандарди не обавезују на коришћење ХП и МП приступа – али то не значи да их произвођачи стентова не могу интерно користити током дизајна стента, уколико то желе; или да у будућности неће бити обавезно њихово коришћење.

узрокују прогресивну атеросклерозу, 2) зоне са физиолошким вредностима смичућих напона остају непромењене, и 3) да зоне са високим вредностима смичућих напона узрокују ширење зида КА [121]. У сваком случају, међу ретким студијама РКА базираним на употреби ангиографије и IVUS-а, није узето у обзир моделирање прогресије РКА (што би могло да омогући предвиђање исхода терапије без вишемесечног чекања).

Додатно, пошто третман РКА укључује и поновно стентирање оболеле КА, један од основних циљева јесте анализа прогресије болести – што поставља питање проблема упаривања IVUS снимака насталих у различитим временским интервалима. У литератури, упаривање IVUS снимака је рађено на два начина. Први начин је базиран на упаривању морфолошких карактеристика КА које су представљене коефицијентима који описују: присуство гранања КА, површину лумена и плакова у зиду – док је само упаривање извршено методом базираном на модификованој DTW (енгл. Dynamic Time Warping) методи [152]. Овакав приступ има пар недостатака ако се примени на проблем РКА. Наиме, као што је објашњено у поглављу 3.7, DTW метода је веома осетљива на шумове (који су веома уобичајени код IVUS модалитета) и нема могућност изостављања кандидата који немају свог пара. Као последица, један фрејм из базалног IVUS снимка може имати више парова у снимку након одређеног периода праћења, и обрнуто. Супротно томе, интуитивно је очекивати да један попречни пресек-фрејм у базалном тренутку одговара само једном попречном пресеку КА након шест месеци. Такође, коришћење површина за описивање промена облика КА није препоручљиво [153]. Током РКА, облик контуре лумена и морфолошког садржаја зида КА се мења парцијално – на местима на којима има прогресије РКА, док остатак зида остаје непромењен. Са порастом степена РКА промене површина контура зида и плакова КА постају израженије. Према томе, сама РКА нарушава поузданост претходно коришћених приступа. У литератури се могу наћи различите методе за решавање проблема парцијалног упаривања и поравњавања како контура тако и временских сигнала [89-92, 154]. Међутим, конкретан проблем на примеру медицинских слика и КА није до сада разматран са тог аспекта. Уместо тога, други приступ за решавање датог проблема обухвата новије студије базиране на коришћењу грана КА као оријентира за упаривање снимака [155]. Поред тога што није поуздан када се не зна „колико и које фрејмове треба упарити“, овакав приступ није поуздан у ситуацијама када се одређена грана не види на оба снимка.

4.4. Улазни подаци предложене процедуре

Снимци КА направљени помоћу IVUS уређаја сачувани у стандардном DICOM формату погодни су као улазни подаци за предложену процедуру. Што се података

коришћених у овој дисертацији тиче, клиничарима је препоручено да се аквизиције изврше пратећи следећи протокол (уколико је то изводљиво и не омета њихов рад): (1) Током коронарне ангиографије користити само ротацију Ц-руке; (2) Пацијенту је препоручено да задржи дах неколико секунди током коронарне ангиографије; (3) За сваки од IVUS снимака снимити и две ангиографске пројекције катетера, са међусобним углом између пројекција од око тридесет степени или више. Такође, препоручено је да се сниме и ангиографске слике без контраста, како би се даље олакшала сегментација и реконструкција путање IVUS катетера.

4.5. Софтверска архитектура и дијаграм тока процедуре

Предложена софтверска архитектура је приказана на Слици 4.3-а. Коришћењем MVC (енгл. Model-View-Controller) шаблона [156, 157], предложена је трослојна архитектура, при чему:

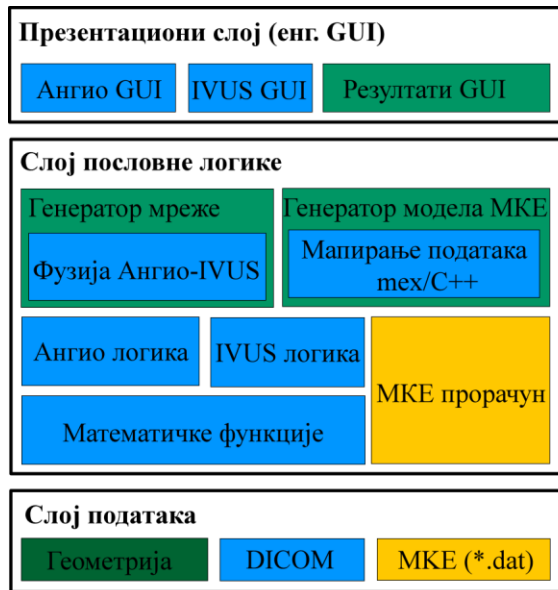
- Слој података обухвата функционалности за отварање и чување података у стандардним форматима (DICOM, raw, stl, vtk, unv, dat, mat и wrl формат) као и размену података између делова процедуре написаних у различитим програмским језицима.
- Логички слој групише алгоритме за обраду и анализу медицинских слика (сегментација, реконструкција, одабир и упаривање слика у одређеним ЕКГ фазама), генерисање модела КА – мреже коначних елемената, извршавање нумеричких симулација (конструкција МКЕ матрица и решавање система линеарних једначина).
- Презентациони слој групише дијалоге за интеракцију са корисником и библиотеке за чување и визуелизацију резултата прорачуна.

Ток извршавања предложене процедуре је описан помоћу UML дијаграма (енгл. Unified Modeling Language – UML) [158]; конкретно, коришћени су Дијаграми активности (енгл. Activity diagrams) [159]. Кораци потребни за моделирање и анализу РКА су груписани у следећа три модула (Слика 4.3-б, в и г), док су детаљни описи појединачних процедура изложени у наредним поглављима:

- Модул за генерисање геометрије (ГГ модул), и активности које се у оквиру њега извршавају, приказан је на Слици 4.3-б. Он описује ток извршавања процедуре за генерисање тродимензионалних модела КА. За реконструкцију једног модела КА потребне су две ангиографске пројекције и један IVUS снимак. Самим тим, потребно је развити и два корисничка окружења (енгл. Graphic User Interface–GUI): један за реконструкцију путање катетера и други за анализу IVUS

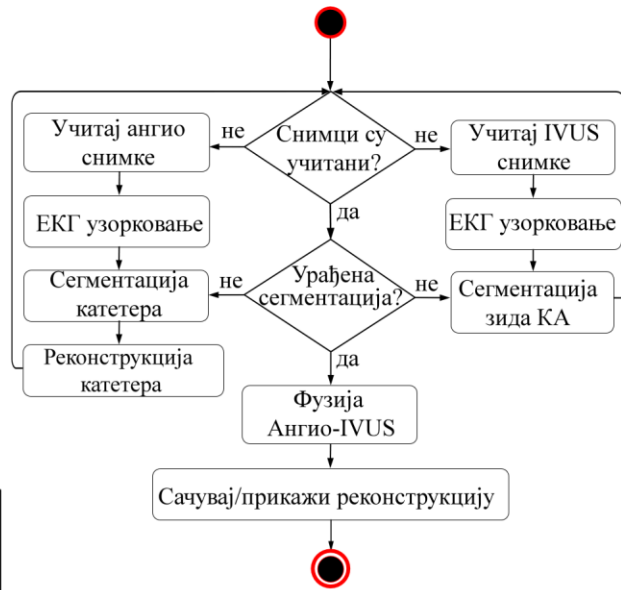
снимака (поглавља 4.6 и 4.7). Фузијом тачно сегментираних дводимензионалних контура КА из IVUS-а (4.8 и 4.9) и реконструисане тродимензионалне путање катетера, генерише се запремински модел КА који укључује домен флуида (лумен) и домен солида (зид) КА (поглавље 4.10).

- МКЕ модул, и активности које се у оквиру њега извршавају, приказан је на Слици 4.3-в. На основу параметара (попут густина мреже МКЕ, карактеристике материјала, брзине на улазу КА), које може дефинисати и корисник, резултујући параметарски модел КА из ГГ модула се дискретизује и користи за прорачун прогресије плака применом МКЕ (поглавље 4.11). Уколико није доступна валидна геометрија, корисник се усмерава на ГГ модул. Такође, ако нису доступни захтевани параметри за датог пацијента, учитавају се параметри из литературе.
- Модул за постпроцесирање и активности које се у оквиру њега извршавају приказан је на Слици 4.3-г. Омогућава увид, анализу и експортовање резултата добијених МКЕ симулацијом и обрадом медицинских слика. Како би се вршила упоредна анализа (енгл. Follow-up data alignment) (поглавље 4.12) у циљу одређивања процента рестенозе (поглавље 4.13), резултати претходно поменутих корака, укључујући и улазне податке, морају бити доступни за два модела (енгл. Pullbacks). У супротном, корисник се усмерава на МКЕ или ГГ модуле и извршавање одговарајућих корака.

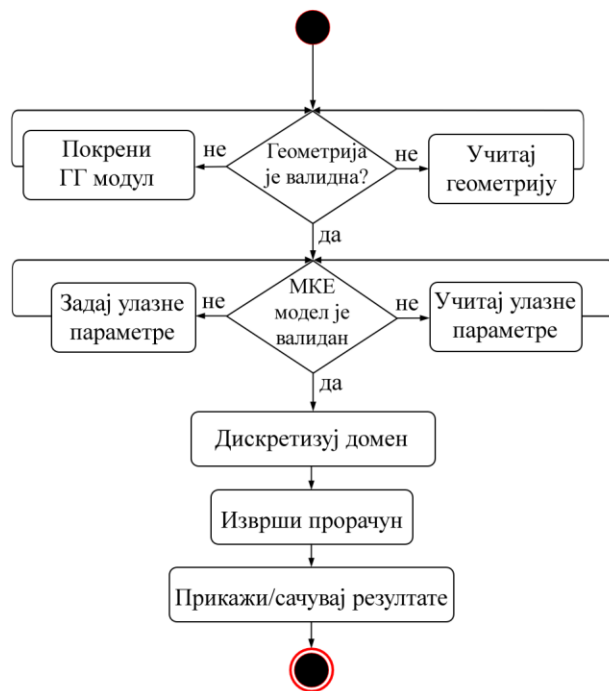


■ Маглаб ■ Фортран ■ С++

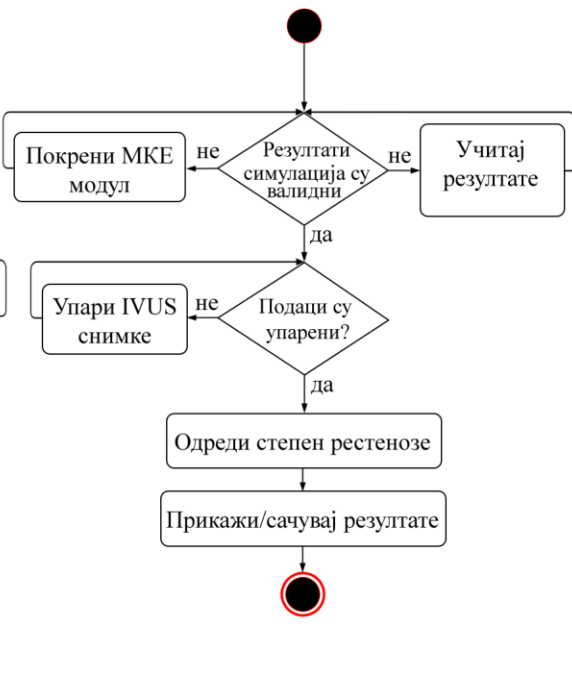
а)



б)



в)

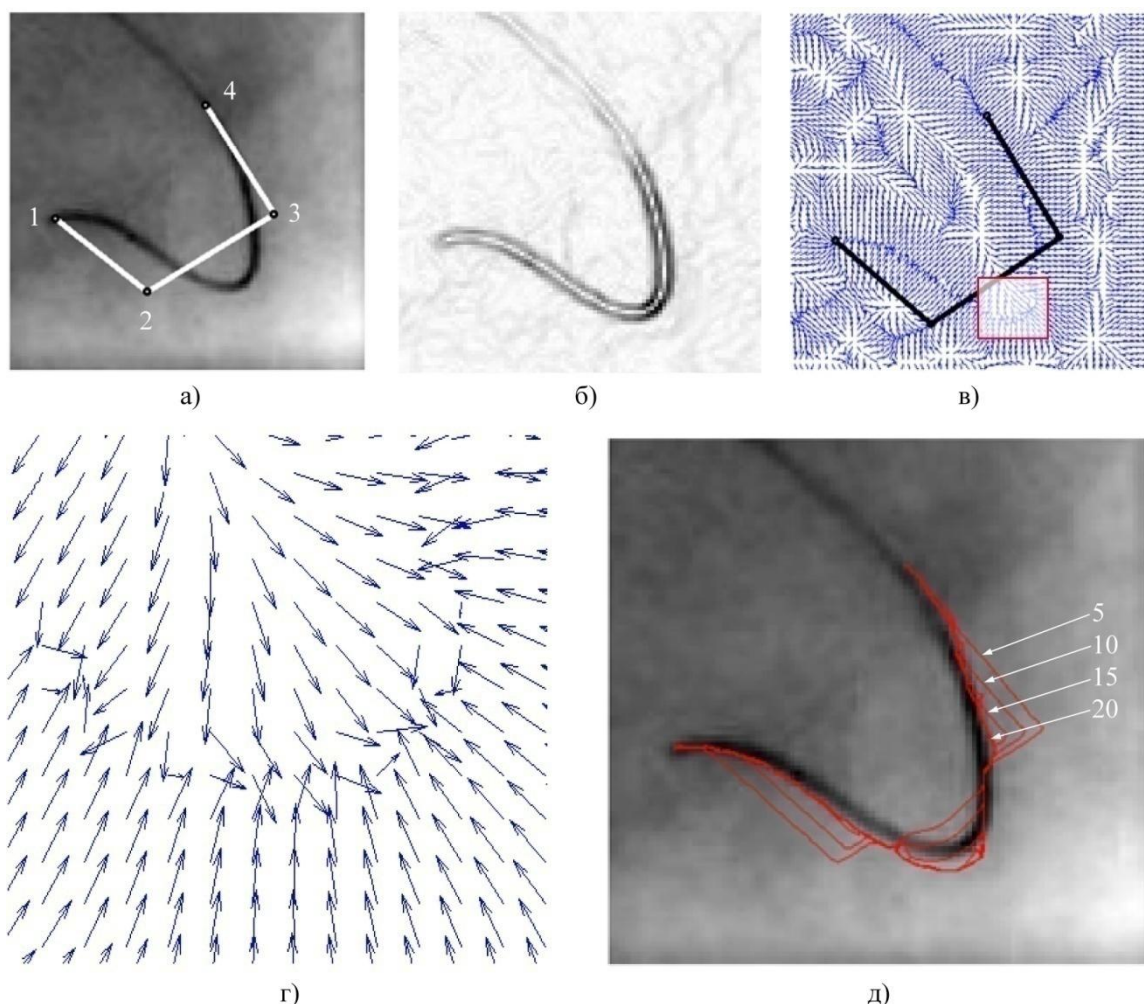


г)

Слика 4.3 Предложена процедура: а) Софтверска архитектура; Дијаграм тока за: б) Генерисање геометрије (ГГ модул); в) Симулирање прогресије плака применом МКЕ (МКЕ модул); г) Приказивање резултата и пост-процесирање.

4.6. Сегментација IVUS катетера из ангиографских снимака

Сегментација IVUS катетера из ангиографских пројекција је извршена полу-аутоматски. Два фрејма која припадају крајњој-дијастолској фази срчаног циклуса су издвојена из DICOM фајлова. Уз консултације са клиничарима који су извршили интервенцију, обележене су тачке које означавају места почетка и краја снимања IVUS снимака (тј. повлачења IVUS катетра), као и најмање још једна тачка између њих. У циљу демонстрације робусности процедуре, на Слици 4.4-а је приказан случај када су означене само две граничне тачке и две тачке удаљене од катетера. Како би се аутоматизовао процес даљег постављања контуре $\bar{x}(s)$ на пројекцију катетера, прва и задња тача контуре су ограничене, док се остале аутоматски коригују под дејством Снејк алгоритма (енгл. Snake algorithm) [160].



Слика 4.4 Сегментација путање катетера на ангиографском снимку: а) Задавање иницијалних тачки контуре; б) Градијент слике; в) Иницијална позиција контуре и векторско поље градијента; г) Векторско поље градијента на делу обележеном црвеним квадратом на слици под в); д) Еволуција контуре кроз 40 итерација Снејк алгоритма.

Деформација иницијалне контуре се постиже тако што Снејк алгоритам итеративно минимизује следећу једначину дефинисану дуж параметризоване контуре $\bar{x}(s)$:

$$E = \int_0^1 (E_{\text{int}}(\bar{x}(s)) + E_{\text{ext}}(\bar{x}(s))) ds \quad (4.1)$$

где интерна енергија E_{int} током деформисања контролише закривљеност и континуалност контуре $\bar{x}(s)$ према следећем обрасцу:

$$E_{\text{int}}(\bar{x}(s)) = \frac{1}{2} (\alpha |\dot{\bar{x}}(s)|^2 + \beta |\ddot{\bar{x}}(s)|^2) \quad (4.2)$$

У једначини 4.2, први извод $\dot{\bar{x}}(s)$ спречава неконтролисано растезање контуре и даје контури својства еластичне опруге. Други извод $\ddot{\bar{x}}(s)$ спречава неконтролисано савијање контуре, дајући јој тако својство чврстог штапа. Променљиве α и β представљају тежинске коефицијенте који контролишу осетљивост E_{int} на поменуте изводе криве (у овој дисертацији је узето да је $\alpha = 0.5$ и $\beta = 0.1$).

Екстерна (или потенцијална) енергија E_{ext} у једначини 4.1 је векторско поље које контролише правце у којима ће се тачке контуре итеративно померати (Слика 4.4 б-д). У овој дисертацији, E_{ext} је израчуната користећи Векторско Поље Градијента (енгл. Gradient Vector Field – GVF), које се рачуна на основу вредности пиксела слике $\mathbf{I}(x, y)$ и тежи да тачке контуре $\bar{x}(s)$ привуче што ближе ивицама (пикселима са великим градијентом слике) [161]. На основу формулације Ху и Принца, GVF $\bar{\mathbf{v}}(x, y) = [\mathbf{U}(x, y), \mathbf{V}(x, y)]$ се дефинише као векторско поље које минимизује функционал:

$$\varepsilon = \iint \mu (\mathbf{U}_x^2 + \mathbf{U}_y^2 + \mathbf{V}_x^2 + \mathbf{V}_y^2) + |\nabla \mathbf{F}|^2 |\bar{\mathbf{v}} - \nabla \mathbf{F}|^2 dx dy \quad (4.3)$$

Применом варијационог рачуна, GVF се може одредити решавањем следећих једначина:

$$\mu \nabla^2 \mathbf{U} - (\mathbf{U} - \mathbf{F}_x)(\mathbf{F}_x^2 + \mathbf{F}_y^2) = 0 \quad (4.3)$$

$$\mu \nabla^2 \mathbf{V} - (\mathbf{V} - \mathbf{f}_x)(\mathbf{f}_x^2 + \mathbf{f}_y^2) = 0 \quad (4.4)$$

У једначинама 4.3 и 4.4 \mathbf{U} и \mathbf{V} су x и y компоненте силе које померају контуру у хоризонталном- x и вертикалном- y правцу, респективно (Слика 4.4-г); $\mathbf{F}(x, y)$ је оператор за детекцију ивица (енгл. Edge operator) при чему је у овој дисертацији коришћен Собелов оператор (енгл. Sobel operator) (Слика 4.4-б) [162]; ∇^2 је Лапласов оператор; и μ је параметар којим се контролише заглађеност (енгл. Smoothing) – у случају великих шума слике потребно је повећати параметар μ (у овој дисертацији узето је да је $\mu = 0.2$). Ако се \mathbf{U} и \mathbf{V} посматрају као функције времена, једначине 4.3 и 4.4 се могу написати као:

$$\mathbf{U}_t(x, y, t) = \mu \nabla^2 \mathbf{U}(x, y, t) - [\mathbf{U}(x, y, t) - \mathbf{F}_x(x, y)] [\mathbf{F}_x(x, y)^2 + \mathbf{F}_y(x, y)^2] \quad (4.5)$$

$$\mathbf{V}_t(x, y, t) = \mu \nabla^2 \mathbf{V}(x, y, t) - [\mathbf{V}(x, y, t) - \mathbf{F}_x(x, y)] [\mathbf{F}_x(x, y)^2 + \mathbf{F}_y(x, y)^2] \quad (4.6)$$

При томе, да би се написане једначине решиле итеративно нумеричким путем, узето је да су индекси пиксела у x и y правцу обележени са i и j , док је временски корак обележен са индексом n :

$$\mathbf{U}_{i,j}^{n+1} = \frac{\mu \Delta t}{\Delta x \Delta y} (\mathbf{U}_{i+1,j}^n + \mathbf{U}_{i,j+1}^n + \mathbf{U}_{i-1,j}^n + \mathbf{U}_{i,j-1}^n + 4\mathbf{U}_{i,j}^n) + \mathbf{U}_{i,j}^n \left[1 + \Delta t (\mathbf{F}_{x_{i,j}}^2 + \mathbf{F}_{y_{i,j}}^2) \right] + \dots \\ (\mathbf{F}_{x_{i,j}}^2 + \mathbf{F}_{y_{i,j}}^2) \mathbf{F}_{x_{i,j}} \Delta t \quad (4.7)$$

$$\mathbf{V}_{i,j}^{n+1} = \frac{\mu \Delta t}{\Delta x \Delta y} (\mathbf{V}_{i+1,j}^n + \mathbf{V}_{i,j+1}^n + \mathbf{V}_{i-1,j}^n + \mathbf{V}_{i,j-1}^n + 4\mathbf{V}_{i,j}^n) + \mathbf{V}_{i,j}^n \left[1 + \Delta t (\mathbf{F}_{x_{i,j}}^2 + \mathbf{F}_{y_{i,j}}^2) \right] + \dots \\ (\mathbf{F}_{x_{i,j}}^2 + \mathbf{F}_{y_{i,j}}^2) \mathbf{F}_{y_{i,j}} \Delta t \quad (4.8)$$

где су размаци пиксела по правцима x и y обележени са Δx и Δy а величина временског корака са Δt (у овој дисертацији је узето да је број итерација 30 а $\Delta x = 1$ и $\Delta y = 1$).

4.7. Реконструкција катетера из две ангиографске пројекције

Реконструкција путање катетера рађена је употребом метода описаних у трећем поглављу. Дакле, резултат реконструкције је параметарски дефинисана путања IVUS катетера $\bar{X}(l) \{l \in 0 \dots 1\}$.

4.8. Селекција IVUS фрејмова у специфичним ЕКГ фазама

У претходним поглављима је поменуто да се реконструкција путање катетера ради за крајњи-дијастолски моменат, који представља такозвани Р-пик (енгл. R-peak) на ехокардиограму (ЕКГ). Дакле, основни циљ ЕКГ-узорковања IVUS снимака у специфичним ЕКГ фазама јесте детекција фрејмова који припадају Р-пику, чиме би се омогућила стабилна тродимензионална реконструкција КА. Као решење за веома динамично понашање КА (које се преноси на IVUS), као и често изостављање снимања ЕКГ-а током аквизиције IVUS снимака, коришћена је метода за ЕКГ-узорковање (енгл. ECG-gating) на основу медицинских слика [131]. Под тиме се подразумева праћење промене интензитета пиксела IVUS слике по следећем обрасцу:

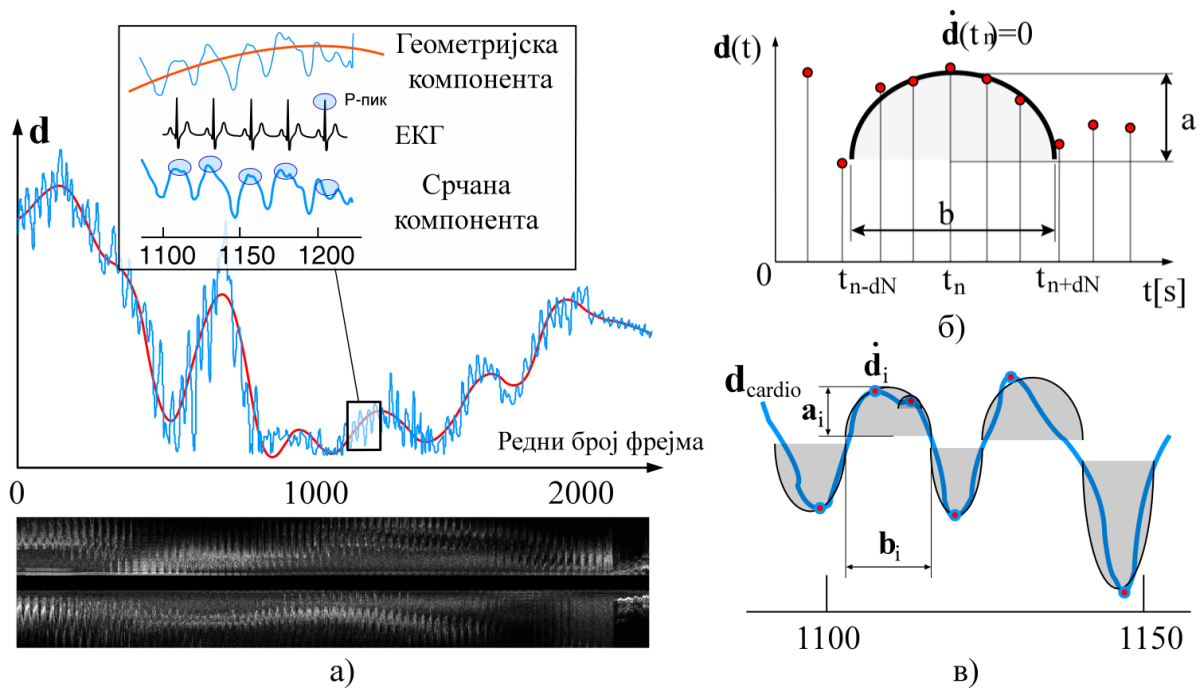
$$\mathbf{d}_i = \frac{\sum_{\text{пиксели КА}} (\mathbf{I}_i - \mathbf{I}_{i-1})}{N} \quad (4.9)$$

где је i број IVUS фрејма и N је укупан број пиксела по фрејму.

Кључна претпоставка у ЕКГ-узорковању јесте да су промене вредности у низу \mathbf{d}_i проузроковане од стране три извора: (1) рада тј. контракција срца; (2) дисања – респираторних померања; и (3) утицаја саме геометрије КА. Оно што је најважније, јесте да сва три извора делују на различитим фреквенцијама: високо фреквентне компонентне представљају срчане компоненте, док ниско фреквентне компоненте настају под утицајем респираторних померања и услед закривљености путање катетера (Слика 4.5-а). Узимајући у обзир физиологију човека, претпостављено је да компоненте сигнала $\mathbf{d}_{\text{cardio}}$ фреквенција између 0.8~1.1Hz карактеришу рад срца [163, 164]. Како би се раздвојиле поменуте компоненте из сигнала \mathbf{d}_i , коришћен је филтер пропусних опсега (енгл. Butterworth filter) [165, 166], а затим је издвојена кардио-компонента конвертована назад у временски домен како би се детектовали крајњи-дијастолски моменти (тј. IVUS фрејмови који припадају тим моментима) [167].

На основу специфичне динамике коронарних артерија, у Р-моментима контракције срца су успорене, што се манифестује појавом седластих превојних тачака на издвојеном сигналу, које се даље могу лако детектовати (Слика 4.5-а). Након елиминације шума сигнала усредњавањем суседних тачака $\mathbf{d}_{\text{cardio}} = \frac{1}{n} \sum_{i-n}^{i+n} \mathbf{d}_i$ (у овој дисертацији узето је да је $n=2$), употребом првог извода $\dot{\mathbf{d}}_{\text{cardio}_i} = \mathbf{d}_{\text{cardio}_i} - \mathbf{d}_{\text{cardio}_{i-1}}$ пронађене су превојне тачке сигнала на којима је поменути извод једнак нули (или мањи од неке задате вредности). Свака од пронађених превојних тачки се испитује по

принципу приказаном на Слици 4.5-б. За произвољну превојну тачку $\dot{\mathbf{d}}_{\text{cardio}_i} = 0$ сигнала $\mathbf{d}_{\text{cardio}}$ узима се одређени број околних тачака (у овој дисертацији узете су тачке до половине вертикалног растојања превојних тачака). На формирану групу тачака се фитије парабола ширине b и висине a [168]. Након тога, у разматрање се узимају само они први изводи који испуњавају одређене услове, као што су минимум нагиба, ширине, висине и оријентације фитоване параболе (у овој дисертацији пикови са ширином $b < 5$ фрејмова су искључени из анализе и сматрани су последицом шума). Пошто се подразумева да се пикови систоле и дијастоле наизменично понављају, поменута процедура је коришћена за детекцију половине пикова са већим збирним односом ширина и висина фитованих параболо $\sum b_i/a_i$. Тако се испуњава описани услов да у дијастолском пику КА има успорену динамику у односу на систолу.



Слика 4.5 Узорковање IVUS фрејмова који припадају крајњој-дијастолској фази срчаног циклуса: а) Филтрирање сигнала који се рачуна на основу интензитета IVUS слика; б) Одређивање ширине и висине пика фитовањем параболе; в) Пример фитовања параболола на срчану компоненту $\mathbf{d}_{\text{cardio}}$.

4.9. Сегментација зида КА на IVUS снимцима

Користећи претходно описану методу, сегментација IVUS снимака је редукована (отприлике тридесет пута) на само оне фрејмове који припадају крајњој-дијастоли. Процедура коришћена у овој дисертацији базирана је на употреби различитих техника

обrade слика и сигнала и техника машинског учења. Цео процес може се поделити на три корака: (1) Издвајање описних атрибута (енгл. Features) потребних за обуку класификатора; (2) Обука алгоритма за класификацију; (3) Апроксимација контура зида КА на основу резултата сегментације-класификације различитих ткива.

4.9.1 Издвајање описних атрибута из IVUS слика

Први корак у сегментацији IVUS слика представља издвајање својстава – атрибута која се могу користити за препознавање различитих материјала КА на непознатим IVUS сликама. Претпроцесирање слика обухвата уклањање катетера са средине снимка (уместо кога су убачени пиксели лумена) и конверзију слике из декартовог у поларни координатни систем $\mathbf{I}(x, y) \rightarrow \mathbf{I}(r, \theta)$ (Слика 4.6-а, б). Издвајање атрибута се врши са слика које су претходно мануелно сегментирани од стране стручног лица (Слика 4.6-в). На сваком фрејму коришћеном за обуку класификатора (енгл. Classifier) ручно су назначене регије које представљају: лумен-крв, калцијумски плак унутар зида КА, зид КА, шум катетера и околно ткиво. За сваки пиксел који припада поменутиим регијама израчунати су следећи атрибути коришћењем одговарајућих метода:

- i. f_1 – Интензитет пиксела $f_1(r, \theta) = \mathbf{I}(r, \theta)$.
- ii. f_2 – Удаљеност пиксела од катетера – тј. радијус r пиксела у поларном координатном систему $f_2(r, \theta) = r$.
- iii. f_{3-5} – LBP атрибути – Локални Бинарни Шаблони (енгл. Local Binary Pattern – LBP) [169, 170] се рачунају тако што се за сваки пиксел слике посматра одређени број (N) пиксела у околини – тј. на замишљеном кругу (пречника R) описаном око тог пиксела. Вредност пиксела у средини се пореди са вредностима пикселима на кругу (пошто је слика дискретна, врши се интерполација пиксела да би се добио интензитет слике на кругу), при чему се пикселима са већим интензитетом слике додељује вредност 1 а пикселима са мањим вредностима се додељује вредност 0. Ако је број околних пиксела $N=8$ добије се низ (у правцу казаљке на сату) од осам нула и јединица, који се може конвертовати из бинарног у децимални број који описује околину пиксела унутар круга. У овој дисертацији коришћена су три LBP атрибута $f_{3-5} : R=(1,5,10)$ и $N=(8,16,16)$.
- iv. f_6 – Средња вредност пиксела околне регије – за дату ширину $d\theta$ и висину dr регије налази се сума свих пиксела и дели са укупним бројем пиксела посматране регије: $f_6(r, \theta) = \frac{1}{4 \cdot dr \cdot d\theta} \sum_{i=r-dr}^{r+dr} \sum_{j=\theta-d\theta}^{\theta+d\theta} \mathbf{I}_{i,j}$. У овој дисертацији је узето да је $d\theta=1$ и $dr=5$.

- v. f_{7-23} –Габоров филтер (енгл. Gabor³³ filter) [171, 172] – представља дводимензионални синусоидални талас (одређене оријентације и фреквенције) чија је амплитуда помножена Гаусовом функцијом. У овој дисертацији, коришћен је комплексни облик Габоровог филтера дефинисан помоћу релације:
- $$f_{7-23}(x, y; \lambda, \theta, \psi, \sigma, \gamma) = \exp\left(-\frac{x'^2 + \gamma^2 y'^2}{2\sigma^2}\right) \exp\left(i\left(2\pi \frac{x'}{\lambda} + \psi\right)\right),$$
- где су: λ дужина синусног таласа, θ угао заокренутости филтера (тако да је $x' = x \cos \theta + y \sin \theta$ и $y' = -x \sin \theta + y \cos \theta$), ψ је фазни померај, σ је стандардна девијација Гаусове енvelope и γ је фактор који контролише елиптичност филтера. У овој дисертацији креирана је банка (енгл. Bank) од укупно 16 филтера варирањем парова заокренутости ($0, \pi/4, \pi/2, 3\pi/4$)–фреквенције (0.12, 0.16, 0.24, 0.32), при чему су Гаусове стандардне девијације $\sigma_x(1, 2, 2, 1)$ и $\sigma_y(1, 2, 4, 2)$.
- vi. f_{24} –Собелов оператор слике (енгл. Sobel³⁴ operator) – рачуна ивице-тј. градијент слике [174]. Оријентација 3×3 кернела³⁵ (енгл. Kernel) коришћеног у овој дисертацији је била у хоризонталном-радијалном правцу.
- vii. f_{25} –Конволуција кернела градијента регије – израчунат је градијент слике конволуцијом кернела димензије 4×16 , при чему првих осам редова кернела има вредност -1 а преосталих осам редова вредност 1 [175].
- viii. f_{26-34} – Матрица здруженог појављивања нивоа сивог (енгл. Gray-Level Co-Occurrence Matrix – GLCM) – представља статистичку методу за опис текстуре тј. релација између пиксела који чине слику. Добија се тако што се за одређени део слике израчуна учесталост појављивања пара пиксела са одређеним вредностима, за дефинисани угао θ и растојања d међу пикселима. Тако се формира GLCM матрица, на основу које се израчунавају различите статистичке величине. У овој дисертацији GLCM матрица је добијена усредњавањем вредности добијених за $\theta = [0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ]$ и $d=2$, број нивоа сивог је подешен-редукован на $N=32$ [176]:

- Аутокорелација (енгл. Autocorrelation): $f_{26} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (ij)p(i, j)$.

³³ Назив је добио по Денису Габору (енгл. Dennis Gabor; 1900-1979), британском електроинжењеру и физичару мађарског порекла, који је 1971. године добио Нобелову награду из физике за проналаске који су допринели развоју и комерцијализацији холограма [171].

³⁴ Назив је добио по Ирвину Собелу (енгл. Irwin Sobel), америчком научнику који га је заједно са својим колегама први предложио 1968. године током свог излагања у Стенфордру (енгл. Stanford Artificial Intelligence Laboratory) [173].

³⁵ Кернел је матрица, којом се помоћу конволуције врши обрада слике-друге матрице.

- Ентропија (енгл. Entropy): $f_{27} = -\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N p(i,j) \log(p(i,j))$.
- Контраст (енгл. Contrast): $f_{28} = \sum_{n=0}^{N-1} n^2 \left\{ \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N p(i,j), |i-j|=n \right\}$.
- Корелација (енгл. Correlation): $f_{29} = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (i,j) p(i,j) - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y}$.
- Различитост (енгл. Dissimilarity): $f_{30} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N |i-j| p(i,j)$.
- Енергија (енгл. Energy): $f_{31} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \{p(i,j)\}^2$.
- Ентропија суме (енгл. Sum entropy): $f_{32} = -\sum_{i=0}^{N_g-1} i^2 p_{x+y}(i)$.
- Хомогеност (енгл. Homogeneity): $f_{33} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{p(i,j)}{1+p(i-j)^2}$.
- Просек суме (енгл. Sum average): $f_{34} = \sum_{i=2}^{2N} i p_{x+y}(i)$.

ix. f_{35-36} —Слика³⁶ са неутрализованим шумовима применом анизотропне дифузије (енгл. Coherence-Enhancing Anisotropic Diffusion – CEAD) [177, 178]. CEAD је базирана на еволуцији слике $\mathbf{I}(x, y)$ под дејством дифузне једначине, која се у експлицитном облику може израчунати по следећој формули:

$$f_{35-36} = \frac{\partial \mathbf{I}}{\partial t} = \nabla(\mathbf{D}\nabla\mathbf{I}) = \partial_x (a\partial_x \mathbf{I} + a\partial_y \mathbf{I}) + \partial_y (b\partial_x \mathbf{I} + c\partial_y \mathbf{I}), \quad \mathbf{D} = \begin{pmatrix} a & b \\ b & c \end{pmatrix};$$

где је $\mathbf{I}(x, y, t)$ слика која се мења (тј. вредности пиксела слике у простору и времену), t је временски параметар дифузије и \mathbf{D} је тензор дифузије. Описана једначина је решена у четири корака [179]:

(1) Израчунај структурни тензор користећи побољшане филтере извода:

$$\mathbf{F}_x = \frac{1}{32} \begin{bmatrix} -3 & 0 & 3 \\ -10 & 0 & 10 \\ -3 & 0 & 3 \end{bmatrix} \quad \text{и} \quad \mathbf{F}_y = \frac{1}{32} \begin{bmatrix} 3 & 10 & 3 \\ 0 & 0 & 0 \\ -3 & -10 & -3 \end{bmatrix},$$

(2) Израчунај дифузни тензор на основу структурног тензора,

(3) Израчунај компоненте флукса $a\partial_x \mathbf{I} + a\partial_y \mathbf{I}$ и $b\partial_x \mathbf{I} + c\partial_y \mathbf{I}$,

³⁶ Филтрирана је слика у декартовом координатном систему, па је потом конвертована у поларни.

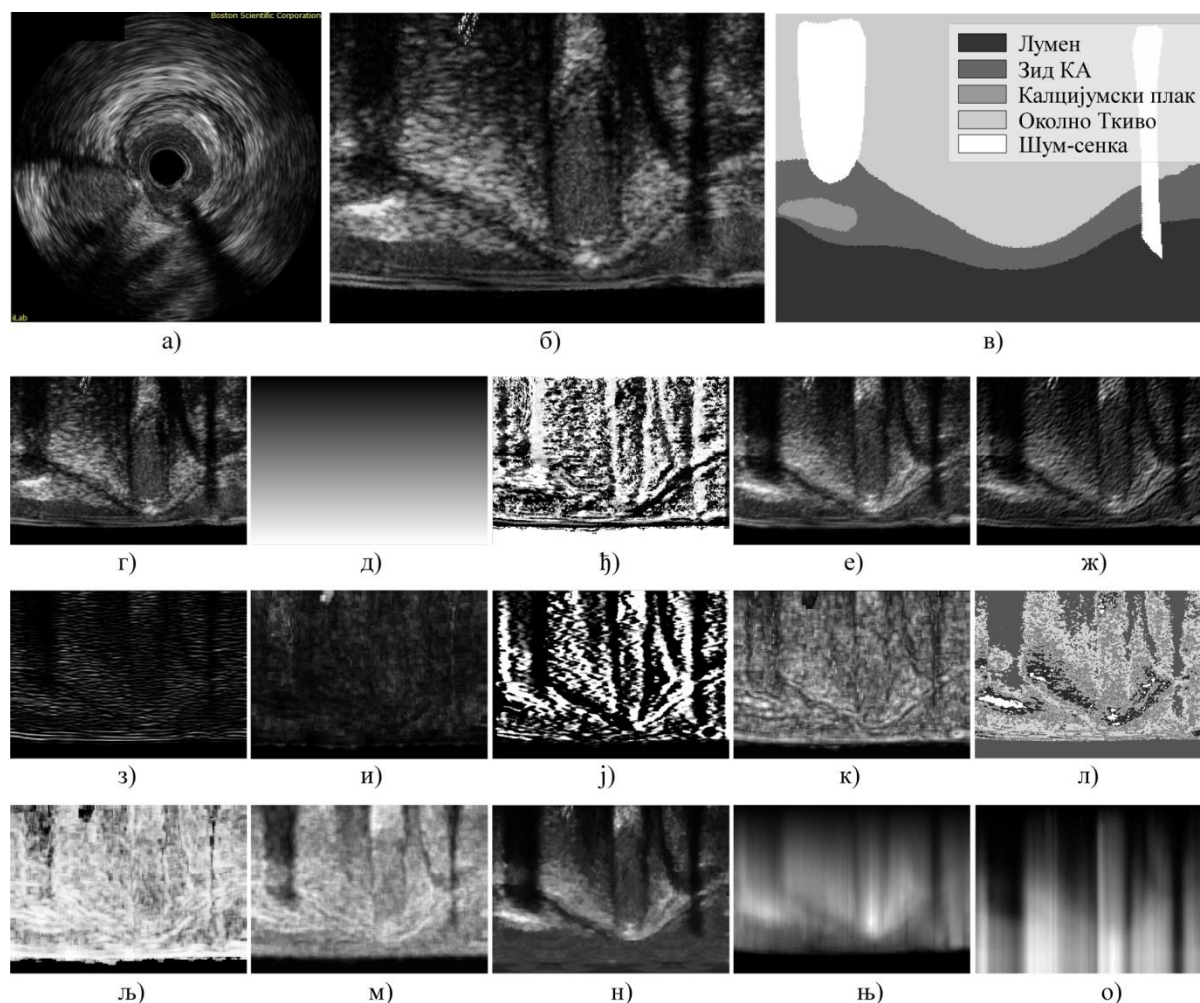
$$(4) \text{ Израчунај } \nabla(\mathbf{DVI}) = \partial_x (a\partial_x \mathbf{I} + a\partial_y \mathbf{I}) + \partial_y (b\partial_x \mathbf{I} + c\partial_y \mathbf{I}).$$

У овој дисертацији, генерисана су два атрибута f_{35-36} варирањем: броја корака (5,1) и величине корака (600,60).

х. f_{37-38} – Екстерна (енгл. External Accumulation) и интерна (енгл. Internal Accumulation) акумулација слике описује акумулацију интензитета пиксела у радијалном правцу, почевши од позиције тренутног пиксела ка спољашњој ивици односно катетеру-центру слике, респективно [180]:

- Екстерна акумулација слике: $f_{37} = \mathbf{I}(r_i, \theta_j) = r_k \frac{\sum_{k=i}^{r_{\max}} \mathbf{I}(r_k, \theta_j)}{r_{\max} - r_k},$
- Интерна акумулација слике: $f_{38} = \mathbf{I}(r_i, \theta_j) = \frac{\sum_{k=1}^i \mathbf{I}(r_k, \theta_j)}{r_k}.$

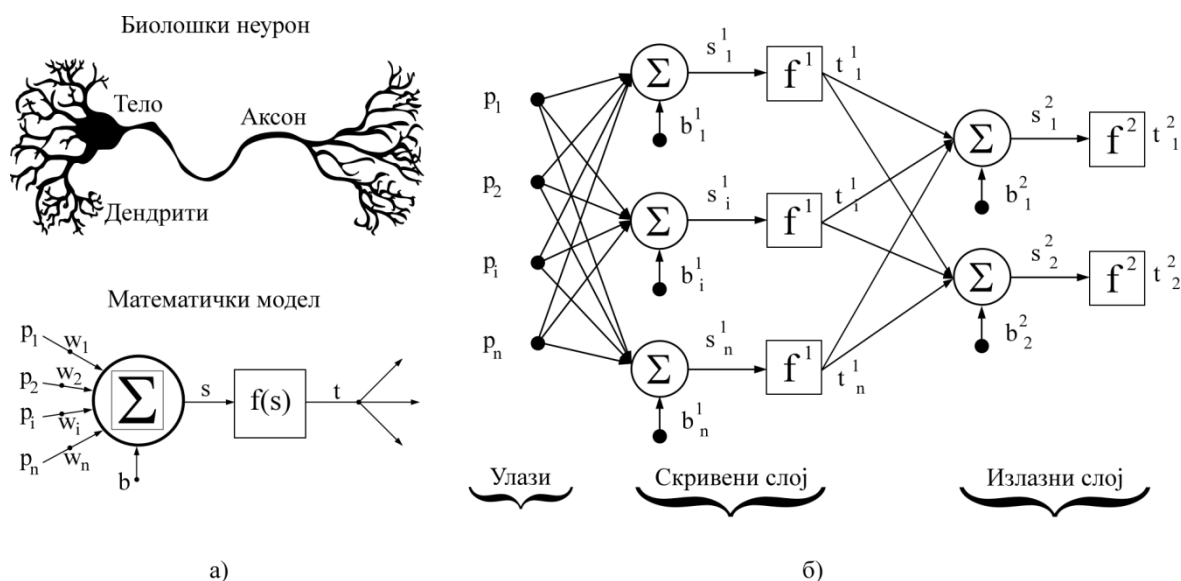
База назначених IVUS слика коришћена у овој дисертацији формирана је употребом 150 фрејмова, узетих са осам различитих снимака (енгл. Pullback). Пошто једна слика у поларним координатама има 92160 пиксела (256×360), из једног фрејма узоркован је сваки пиксел калцијумског плака, сваки десети пиксел лумена и зида, и сваки двадесети пиксел који представља околно ткиво и шум слике. Селекција оптималног броја описних атрибута извршена је методом Секвенцијалне селекције уназад (енгл. Sequential backward selection, функција *sequentialfs* у Матлабу) [181]. Секвенцијална селекција уназад се базира на изостављању једног по једног атрибута из процеса обуке класификатора све док су добијени резултати бољи или у дозвољеним границама у односу на модел добијен коришћењем свих атрибута. У овој дисертацији услов је био да тачност класификације након редуковања броја атрибута буде већа од 95% или боља у односу на резултате добијене почетним моделом који укључује све атрибуте. На тај начин број потребних атрибута је редукован на петнаест најрелевантнијих атрибута (Слика 4.6-г-о: $f_1, f_2, f_5, f_6, f_7, f_9, f_{14}, f_{26}, f_{27}, f_{28}, f_{31}, f_{33}, f_{36}, f_{37}, f_{38}$).



Слика 4.6 Издвајање описних атрибута: а) Пример IVUS слике-фрејма сачуваног у DICOM фајлу; б) Слика у поларним координатама; в) Ручно назначени материјали; г-о) Атрибути издвојени из посматране слике (вредности су нормализоване у опсегу 0-1 ради лакше визуелизације): г) f_1 –интензитет пиксела; д) f_2 –радијус пиксела; ђ) f_5 –LBP(R=10, P=16); е) f_6 –Средња вредност пиксела околне регије ($d\theta=1$ и $dr=5$); ж) f_7 –Габоров филтер (заокренутост=0, фреквенција=0.12, $\sigma_x=1$, $\sigma_y=1$); з) f_9 –Габоров филтер (заокренутост= $\pi/4$, фреквенција=0.24, $\sigma_x=2$, $\sigma_y=2$); и) f_{14} –Габоров филтер (заокренутост= $\pi/2$, фреквенција=0.32, $\sigma_x=2$, $\sigma_y=2$); ј) f_{26} –Аутокорелација; к) f_{27} –Ентропија; л) f_{28} –Контраст; љ) f_{31} –Енергија; м) f_{33} –Хомогеност; н) f_{36} –Слика са неутрализованим шумовима применом анизотропне дифузије (1 корак, дужина корака 60); њ) f_{37} –Екстерна акумулација слике; о) f_{38} –Интерна акумулација слике.

4.9.2 Обучавање класификатора за сегментацију IVUS слика

За потребе класификације пиксела IVUS слике коришћена је вештачка неуронска мрежа (енгл. Artificial Neural Networks –ANN) [182]. Неуронске мреже се могу описати као математички модели који на много мањој скали опонашају начин на који функционишу биолошке неуронске мреже у мозгу човека (Слика 4.7-а). Трансмисија електричних сигнала кроз везе (аксоне – енгл. Ахон и дендрите енгл. Dendrites) између неурона су математички моделирани као сума n скаларних улаза p_i помножених одговарајућим тежинским факторима w_i и константе b (праг активације): $s = \sum_i^n p_i w_i + b$. Добијени резултат се затим користи као аргумент активационе функције f , чији је излаз $t = f(s)$. У случају класификације, усваја се гранична вредност t_p тако да се вредности излаза које су мање-веће од t_p разврставају у одређене класе. Подешавањем параметара b_i и w_i вештачки неурон стиче својства жељеног интелигентног понашања (попут класификације, предикције или апроксимације). У пракси се користе различите врсте активационих функција [183], као и различите архитектуре неуронских мрежа састављених из више слојева повезаних неурона – тако да излаз једног неурона представља улаз у неурон у следећем слоју (Слика 4.7-б) [184].



Слика 4.7 Вештачка неуронска мрежа: а) Неурон; б) Пример архитектуре вишеслојне неуронске мреже.

У овој дисертацији је коришћена неуронска мрежа вишеслојни перцептрон (енгл. Multi-Layer Perceptron - MLP) са једним скривеним слојем као најпогоднија архитектура за потребе класификације (Слика 4.7-б). Обучавање неуронске мреже

извршено је корисшењем алгоритма са пропагацијом грешке уназад (енгл. Error back-propagation algorithm), што подразумева коришћење улазних података и познатих тачних излаза за итеративно оптимално подешавање параметара неуронске мреже [185]. Обучавање почиње иницијализацијом (насумичним одабирањем тежина), након чега се за сваку q -ту итерацију (епоху учења) предикција неуронске мреже пореди са очекиваном путем рачунања грешке класификације E^q . Како је E^q континуална и диференцијабилна функција l тежинских фактора неурона, грешка може бити итеративно минимизована коршењем неког од алгоритама оптимизације [186-188].

Укратко, процес се базира на рачунању градијента грешке $\nabla E^q = \left(\frac{\partial E^q}{\partial \mathbf{w}_1^q}, \frac{\partial E^q}{\partial \mathbf{w}_2^q}, \dots, \frac{\partial E^q}{\partial \mathbf{w}_l^q} \right)$,

након чега се тежински коефицијенти у следећој епохи ($q+1$) коригују одговарајућим

инкрементима $\Delta \mathbf{w}_i^q$: $\mathbf{w}_i^{q+1} = \mathbf{w}_i^q - \Delta \mathbf{w}_i^q = \mathbf{w}_i^q - \gamma \frac{\partial E^q}{\partial \mathbf{w}_i^q}$; $i=1..l$, где γ представља тзв.

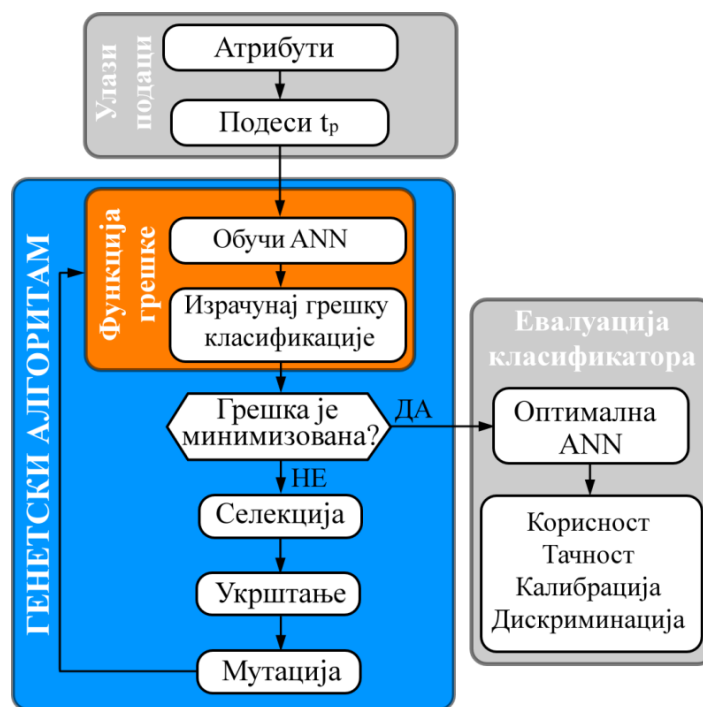
константу учења која одређује дужину корака (у простору дефинисаном тежинским коефицијентима). Дакле, учење се упрошћено може описати као процес итеративног подешавања тежина док се не постигне неки од дефинисаних критеријума за заустављање учења. Поред оптимизације тежинских коефицијената, потребно је такође подесити и неке друге параметаре: одабир алгоритма за учење, конфигурација неуронске мреже (топологија), одабир активационих функција, константе учења, број епоха учења итд.

4.9.2.1 Еволуционо конфигурисање неуронских мрежа

Пошто је потребно оптимално подесити велики број параметара, у овој дисертацији је тај процес аутоматизован коришћењем генетског алгоритма – ГА (енгл. Genetic Algorithm – GA) [189, 190]. ГА представља итеративни алгоритам, који процес оптимизације посматраних параметара почиње од иницијалне конфигурације (тзв. популације). У свакој итерацији (тзв. генерацији), ГА селекује део најбољих конфигурација из тренутне генерације и користи их као родитеље за прављење нових конфигурација (тзв. деце) за следећу генерацију-итерацију. Током генерација, процес води ка унапређењу-еволуцији перформанси генерације која ће бити састављена из бољих и бољих конфигурација-јединки него што су биле претходне (налик процесу природне селекције).

Шематски приказ процедуре коришћене у овој дисертацији дат је на Слици 4.8 [190]. Предмет оптимизације су следећи параметри неуронске мреже: тип активационе функције, број неурона у скривеном слоју, алгоритам за обуку, број епоха и константа момента. Број неурона у улазном слоју је једнак броју улазних атрибута, број неурона у излазном слоју је једнак броју класа а грешка унутар функције циља је рачуната као

површина испод ROC (енгл. Receiver Operating Characteristic – ROC) криве [191]. Генетски алгоритам је конвергирао након 22 генерације, при чему је величина популације била 20. Добијена неуронска мрежа имала је 23 неурона у скривеном слоју, активационе функције су биле *softmax*, број епоха је био 358, константа момента 0.7 и алгоритам за обуку је био *traingd* (енгл. Gradient descent backpropagation).

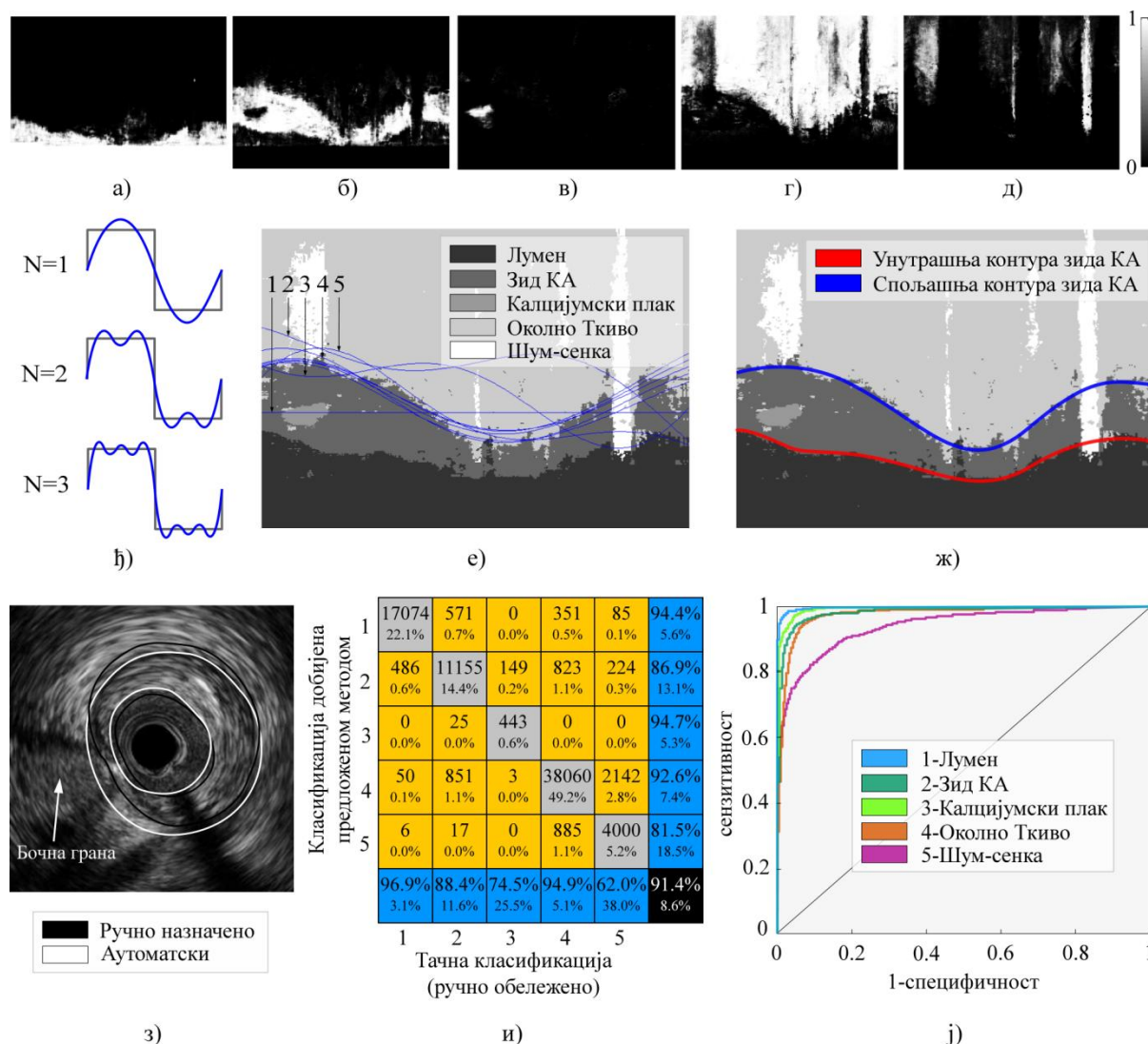


Слика 4.8 Процедура за еволуционо креирање оптималне конфигурације вештачких неуронских мрежа.

4.9.3 Апроксимација ивица зида КА

Обучена неуронска мрежа коришћена је за класификацију различитих ткива на IVUS сликама. За сваки од $i=1\dots n$ разматраних пиксела, на излазу сваког од $j=1\dots 5$ неурона у излазном слоју добијене су вероватноће $t_{i,j}$ да пиксел припада једном од пет типова ткива (Слика 4.9-а-д). На тај начин добијена је груба сепарација регија на лумен, зид КА, калцијумски плак, околно ткиво и шумове-сенке. Користећи добијене вероватноће и чињеницу да се тачке унутрашње и спољашње ивице зида КА у поларном координатном систему могу посматрати као периодичне³⁷ функције \vec{f}_{in} и \vec{f}_{sp} , сегментација зида КА извршена је апроксимацијом функција \vec{f}_{in} и \vec{f}_{sp} помоћу Фуријеових редова (Слика 4.9-ђ) [192, 193].

³⁷ Ако се посматра контура зида КА у поларном координатном систему, вредност пречника на почетном углу треба да буде једнака вредности пречника на 360 степени.



Слика 4.9 Детекција унутрашње и спољашње ивице зида КА: а-д) Предвиђене вероватноће да пиксели припадају једној од пет класа ткива; а) Лумен; б) Зид КА; в) Калцијумски плак; г) Околно ткиво; д) Шум-сенка; ж) Апроксимација периодичног сигнала Фуријеовим редовима; е) Итеративно фитовање спољашње ивице зида помоћу Фуријеових редова; ж) Детектована унутрашња и спољашња ивица зида у поларним координатама; з) Поређење резултата аутоматског детектовања ивица зида КА са ручно назначеним ивицама, пример са бочном граном. Тачност класификације ткива за посматрани фрејм: и) Матрица конфузије; j) ROC крива.

Пошто је резултат разматраних функција низ тачки у поларним координатама, узето је да је угао хоризонтална икс-оса (величина периоде $T=360$) а вредност периодичних функција су радијалне координате контура узорковане у правцу супротном од казаљке на сату. Дакле, Фуријеовим редовима је произвољни

континуални периодични сигнал изражен као збир константе r_0 и суме низа од N синусних и косинусних функција различитих амплитуда \mathbf{a}_i , \mathbf{b}_i и фреквенција iw :

$$r(\theta) = r_0 + \sum_{i=1}^N [\mathbf{a}_i \cos(iw\theta) + \mathbf{b}_i \sin(iw\theta)] \quad (4.10)$$

Пошто су функције \vec{f}_{un} и \vec{f}_{sp} непознате и периодичне а резултати сегментације-класификације ткива дискретни, у овој дисертацији узето је да је $N=7$ и $w=1/360$ а вредности осталих параметара су оптимизовани употребом Генетског алгоритма³⁸. Функција циља (грешка априксимације \vec{f}_{un} и \vec{f}_{sp} у односу на резултате сегментације) је дефинисана полазећи од логичних претпоставки³⁹ да се: (1) у односу на унутрашњу ивицу зида \vec{f}_{un} само лумен треба налазити испод ње док се зид КА, калцијумски плак и околно ткиво требају налазити изнад \vec{f}_{un} и (2) да се лумен, зид КА и калцијумски плак требају налазити испод линије дефинисане са \vec{f}_{sp} , док се околно ткиво треба налазити изнад \vec{f}_{sp} :

$$\varepsilon = \arg \max_{(a_i, b_i)} \sum_{\theta=1}^{360} \frac{(TPR_{\theta} \cdot TNR_{\theta})^2}{360} \quad (4.11)$$

У претходној једначини, $TPR_{\theta} = \frac{\sum_{r=1}^{256} TP_{r,\theta}}{\sum_{r=1}^{256} P_{r,\theta}}$ је однос правилно распоређених пиксела испод контуре (енгл. True Positive Rate) који се добија као количник броја пиксела испод контуре $TP_{r,\theta}$ и укупног броја пиксела $P_{r,\theta}$ на углу θ ; а $TNR_{\theta} = \frac{\sum_{r=1}^{256} TN_{r,\theta}}{\sum_{r=1}^{256} N_{r,\theta}}$ је однос правилно распоређених-класификованих пиксела изнад контуре (енгл. True Negative Rate), у зависности од тога да ли се ради о спољашњој⁴⁰ или унутрашњој⁴¹ ивици зида КА [194]. Грешка је рачуната као средња вредност по угловима (колонама слике), чиме је превазиђен проблем шума и нејасне класификације на одређеним деловима-угловима⁴².

³⁸ Може се користити и неки други алгоритам за оптимизацију како би се евентуално постигла бржа конвергенција.

³⁹ У питању су претпоставке којима се и лекари воде током ручне сегментације IVUS слика.

⁴⁰ Р групи припадају пиксели лумена, зида КА и калцијумског плака; N групи припадају пиксели околиног ткива; шумови су занемарени.

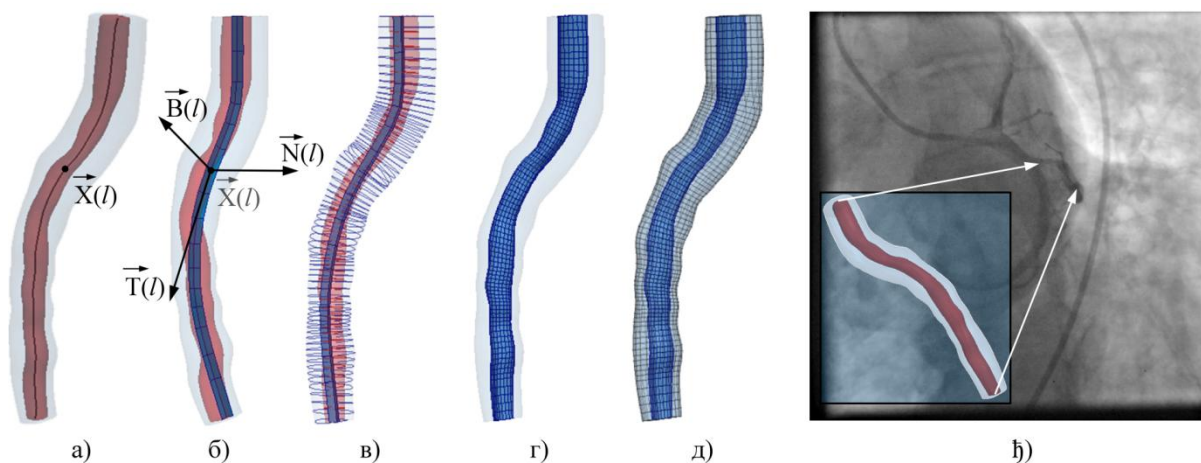
⁴¹ Р групи припадају пиксели лумена; N групи припадају пиксели зида КА и калцијумског плака; околно ткиво и шумови су занемарени.

⁴² На Слици 4.9-ж се види како је метода робусна на присуство шума у интервалу $\theta=340-360$.

У овој дисертацији је узето да се r_0 може мењати у границама од 50-250, а преостали коефицијенти a_i , b_i су се могли кретати у границама 0-50 за \bar{f}_{int} и 0-100 за \bar{f}_{sp} . За пример приказан на Слици 4.9-е, Генетски алгоритам је конвергирао након 20 генерација за обе контуре, при чему је свака популација имала по 20 чланова – за имплементацију у програмском пакету Matlab R2010a процес детекције контура трајао је 5-10 секунди на РС рачунару са 2GB RAM и 2GHz процесором.

4.10. Генерисање тродимензионалног модела КА и мреже коначних елемената

Параметризована путања катетера $\bar{X}(l)$ (Слика 4.10-а) је дефинисана коришћењем процедура описаних у трећем поглављу. Положај произвољног ЕКГ-узоркованог IVUS фрејма дуж криве $\bar{X}(l)$ је дефинисан нормализацијом редног броја тог фрејма са укупним бројем фрејмова у DICOM фајлу. Оријентација фрејмова у тродимензионалном простору је дефинисана коришћењем диференцијалне гаметрије, тј. трихедронима слично као и у трећем поглављу, с тим што је сада оријентација референтног трихедрона дефинисана у односу на неку бочну грану КА (Слика 4.10-ђ)

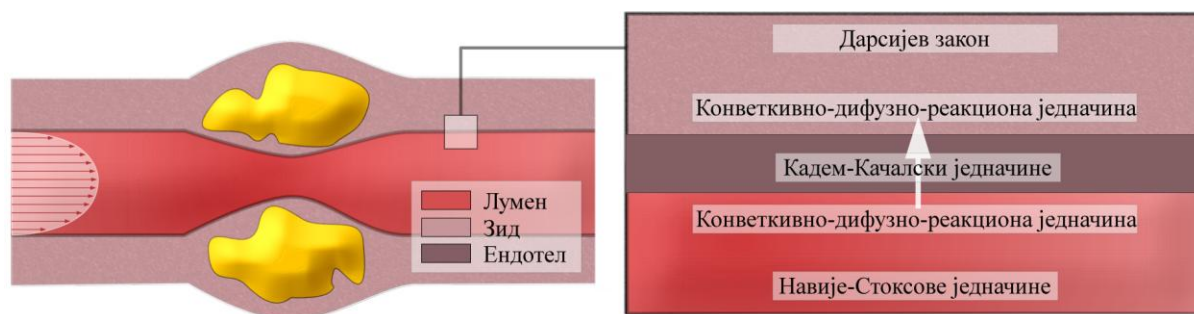


Слика 4.10 Генерисање мреже коначних елемената: а) Параметарски дефинисана путања катетера $\bar{X}(l)$; б) Оријентација десног трихедрона дуж катетера; в) IVUS контуре позициониране дуж катетера; г) Мрежа коначних елемената за домен флуида (лумен); д) Мрежа коначних елемената за домен солида (зид КА); ђ) Поређење добијене реконструкције са ангиографским снимком.

Резултујуће контуре зида позициониране у тродимензионалном простору (Слика 4.10-в) су погодне за дефинисање КА преко параметарских површина (енгл. NURBS) (Слика 4.10-г). Домен флуида дефинисан је коришћењем процедуре описане у поглављу 3.10. Домен солида добијен је интерполирањем растојања између две NURBS површине (унутрашњег и спољашњег зида КА), при чему је број подела по радијалном и лонгитудиналном правцу исти као и број подела домена лумена – а број подела по дебљини зида се може слободно мењати. На крају, параметарско генерисање мреже осмочворних коначних елемената извршено је варирањем поменутих параметара. Пример резултујуће тродимензионалне реконструкције КА дат је на Слици 4.10-ђ, упоредно са ангиографским снимком из кога је реконструкција и добијена.

4.11. Процедуре за нумеричко моделирање прогресије плака

Процедуре за моделирање настанка и развоја плака у крвним судовима дате у овом поглављу су базиране на методама претходно описаним у литератури [195]. Такође, сви описани алгоритми су имплементирани у програму РАК-Athero Универзитета у Крагујевцу, који је коришћен у овој дисертацији [139].



Слика 4.11 Шематски приказ процедуре за нумеричко моделирање прогресије плака.

4.11.1 Основне једначине за моделирање LDL транспорта кроз зид коронарне артерије

Струјање крви кроз КА је моделирано као ламинарно струјање нестишљивог флуида кроз лумен КА. Проток крви је симулиран тродимензионалним Навије-Стоксовим једначинама и једначином континуитета:

$$-\mu \nabla^2 u_i + \rho (u_i \cdot \nabla) u_i + \nabla p_i = 0 \quad (4.12)$$

$$\nabla u_i = 0 \quad (4.13)$$

где је u_l брзина протока крви у лумену, p_l је притисак, μ динамичка вискозност крви, а ρ густина крви. Транспорт масе у лумену је повезан са протоком крви и моделиран конвекцијско-дифузно једначином на c :

$$\nabla \cdot (-D_l \nabla c_i + c_i u_l) = 0 \quad (4.14)$$

у домену флуида. У претходној једначини, c_i представља концентрацију растворене супстанце у лумену крви, а D_l дифузивност растворене супстанце у лумену. Транспорт масе у артеријском зиду је повезан са трансмуралном протоком и моделован је конвекцијско-дифузно једначином на следећи начин:

$$\nabla \cdot (-D_w \nabla c_w + k c_w u_w) = r_w c_w \quad (4.15)$$

у домену зида КА. У претходној једначини, c_w је концентрација растворене супстанце у артеријском зиду, D_w представља дифузивност растворене супстанце у артеријском зиду, K коефицијент растворене супстанце, а r_w константа брзине разградње LDL-а у зиду артерије.

Транспорт LDL-а у лумену крвног суда је повезан са Кадем-Качалски једначинама:

$$J_v = L_p (\Delta p - \sigma_d \Delta \pi) \quad (4.16)$$

$$J_s = P \Delta c + (1 - \sigma_f) J_v \bar{c} \quad (4.17)$$

где L_p представља хидрауличну проводљивост ендотела, Δc је разлика концентрације раствора LDL-а кроз ендотел, Δp пад притиска кроз ендотелне ћелије, $\Delta \pi$ разлика онкотског притиска кроз ендотел, σ_d осмотски рефлексциони коефицијент, σ_f рефлексциони коефицијент растварача LDL-а, P ендотелна пермеабилност (пропусност) раствора, а \bar{c} средња вредност ендотелне концентрације LDL-а.

4.11.2 Основне једначине за транспорт масе у артерији

Метаболизам зида артерије зависи од залиха хранљивих честица у њој које регулише процес транспорта у крви, па је усвојена претпоставка да концентрација транспортоване материје не утиче на проток крви. Транспорт масе у КА је описан конвективно-дифузно једначином:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + v_x \frac{\partial c}{\partial x} + v_y \frac{\partial c}{\partial y} + v_z \frac{\partial c}{\partial z} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) \quad (4.18)$$

где c означава концентрацију макромолекула; v_x , v_y и v_z компоненте брзине крви у координатном систему x , y , z , а D је коефицијент дифузије транспортованог материјала.

4.11.3 Гранични услови за транспорт LDL-а

Конверзија масе између LDL, описана је једначином:

$$c_w v_w - D \frac{\partial c}{\partial n} = K c_w \quad (4.19)$$

где је c_w концентрација LDL-а на површини, v_w је брзина филтрирања транспорта LDL-а кроз зид, n је координата нормална на зид, D је дифузивност LDL-а, а K коефицијент укупног трансфера масе LDL-а на зиду крвног суда. Подједнака константна концентрација C_0 LDL-а примењује се на улаз у артеријско стабло као класични гранични услов улаза за једначину (4.18).

4.11.4 Једначине коначних елемената код дифузно-транспортних једначина

Због доминације конвективних чланова (услед ниског коефицијента дифузије), примењена је Streamline upwind Петров-Галеркин метода стабилизације (SUPG) у оквиру стандардне нумеричке шеме интеграције [196, 197]. Инкрементално-итеративни облици равнотежних једначина коначних елемената добијени су укључивањем дифузних једначина и претварања истих у инкременталне облике:

$$\begin{bmatrix} \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M}_v + {}^{n+1} \mathbf{K}_{vv}^{(i-1)} + {}^{n+1} \mathbf{K}_{\mu v}^{(i-1)} + {}^{n+1} \mathbf{J}_{vv}^{(i-1)} & {}^{n+1} \mathbf{K}_{vp}^{(i-1)} & \mathbf{0} \\ \mathbf{K}_{vp}^T & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ {}^{n+1} \mathbf{K}_{cv}^{(i-1)} & \mathbf{0} & \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M}_c + {}^{n+1} \mathbf{K}_{cc}^{(i-1)} + {}^{n+1} \mathbf{J}_{cc}^{(i-1)} \end{bmatrix} \times \begin{Bmatrix} \Delta \mathbf{v}^{(i)} \\ \Delta \mathbf{p}^{(i)} \\ \Delta \mathbf{c}^{(i)} \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} {}^{n+1} \mathbf{f}_v^{(i-1)} \\ {}^{n+1} \mathbf{f}_p^{(i-1)} \\ {}^{n+1} \mathbf{f}_c^{(i-1)} \end{Bmatrix} \quad (4.20)$$

где су матрице израчунате по следећим образцима:

$$\begin{aligned} (\mathbf{M}_v)_{ijkJ} &= \int_V \rho N_K N_J dV, & (\mathbf{M}_c)_{ijkJ} &= \int_V N_K N_J dV \\ ({}^{n+1} \mathbf{K}_{cc}^{(i-1)})_{ijkJ} &= \int_V DN_{K,j} N_{J,j} dV & ({}^{n+1} \mathbf{K}_{\mu v}^{(i-1)})_{ijkJ} &= \int_V \mu N_{K,j} N_{J,j} dV \\ ({}^{n+1} \mathbf{K}_{cv}^{(i-1)})_{ijkJ} &= \int_V N_K {}^{n+1} c_{j,j}^{(i-1)} N_J dV & ({}^{n+1} \mathbf{K}_{vv}^{(i-1)})_{ijkJ} &= \int_V \rho N_K {}^{n+1} v_j^{(i-1)} N_{J,j} dV \\ ({}^{n+1} \mathbf{J}_{cc}^{(i-1)})_{ijkJ} &= \int_V \rho N_K {}^{n+1} v_j^{(i-1)} N_{J,j} dV & ({}^{n+1} \mathbf{K}_{vp}^{(i-1)})_{ijkJ} &= \int_V \rho N_{K,j} \hat{N}_J dV \\ ({}^{n+1} \mathbf{J}_{vv}^{(i-1)})_{jkkJ} &= \int_V \rho N_K {}^{n+1} v_{j,k} N_J dV \end{aligned} \quad (4.21)$$

а вектори

$$\begin{aligned} {}^{n+1} \mathbf{f}_c^{(i-1)} &= {}^{n+1} \mathbf{f}_q + {}^{n+1} \mathbf{f}_{sc}^{(i-1)} - \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M}_c \{ {}^{n+1} \mathbf{C}^{(i-1)} - {}^n \mathbf{C} \} - {}^{n+1} \mathbf{K}_{cv}^{(i-1)} \{ {}^{n+1} \mathbf{V}^{(i-1)} \} - {}^{n+1} \mathbf{K}_{cc}^{(i-1)} \{ {}^{n+1} \mathbf{C}^{(i-1)} \} \\ ({}^{n+1} \mathbf{f}_q)_K &= \int_V N_K q^B dV, \\ {}^{n+1} \mathbf{f}_{sc}^{(i-1)} &= \int_S DN_K \nabla {}^{n+1} \mathbf{c}^{(i-1)} \cdot \mathbf{n} dS \end{aligned} \quad (4.22)$$

Примећује се да су \hat{N}_J интерполационе функције за притисак (за које се узима да су за један ред величине ниже од интерполацијских функција N_I за брзине). Матрице \mathbf{M}_{cc} и су \mathbf{K}_{cc} су матрице масе и конвекције; \mathbf{K}_{cc} и \mathbf{J}_{cc} одговарају конвективним члановима једначине (4.18); а \mathbf{f}_c је вектор силе који следи из конвективно-дифузне једначине у (4.18) и линеаризације једначина кретања.

4.11.5 Моделирање формирања и развоја плака

Запаљенски процес је решен уз коришћење три додатне реакционо-дифузионе парцијалне диференцијалне једначине [198, 199]:

$$\begin{aligned}\partial_t O_x &= d_2 \Delta O_x - k_1 O_x \cdot M \\ \partial_t M + \text{div}(v_w M) &= d_1 \Delta M - k_1 O_x \cdot M + S/(1-S) \\ \partial_t S &= d_3 \Delta S - \lambda S + k_1 O_x \cdot M + \gamma(O_x - O_x^{thr})\end{aligned}\quad (4.23)$$

где је O_x оксидовани LDL или C_w – концентрација растворене супстанце у зиду; M и S су концентрације у интими макрофага (M) и цитокина (S); d_1, d_2, d_3 су одговарајући коефицијенти дифузије; λ и γ су деградација и LDL оксидовани коефицијенти детекције, а v_w је запаљенска брзина раста плака, која задовољава Дарсијев закон и једначину континуитета у домену зида [139, 196, 200, 201]:

$$v_w - \nabla \cdot (p_w) = 0 \quad (4.24)$$

$$\nabla v_w = 0 \quad (4.25)$$

Овде је p_w притисак у артеријском зиду. Вредности наведених параметара преузети су из литературе базиране на употреби описаних метода [122, 139, 144, 145, 202]. За

лумен: $\rho = 1050 \text{ [kg/m}^3\text{]}, \quad \mu = 0.0035 \text{ [Pa]}, \quad D_l = 2.8 \times 10^{-11} \text{ [}\frac{\text{m}^2}{\text{s}}\text{]}, \quad Q_{mean} = 0.45 \text{ [}\frac{\text{ml}}{\text{s}}\text{]},$

$P_{out} = 82 \text{ [mmHg]}, \quad C_o = 2.6 \times 10^{-12} \text{ [}\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}\text{]}. \quad \text{За зид: } D_w = 2.6 \times 10^{-12} \text{ [}\frac{\text{m}^2}{\text{s}}\text{]}, \quad r_w = -2.6 \times 10^{-4},$

$P_{med} = 80 \text{ [mmHg]}. \quad \text{За ендотел: } d_1 = 10^{-8} \text{ [}\frac{\text{m}^2}{\text{s}}\text{]}, \quad d_2 = 10^{-10} \text{ [}\frac{\text{m}^2}{\text{s}}\text{]}, \quad d_3 = 10^{-8} \text{ [}\frac{\text{m}^2}{\text{s}}\text{]}, \quad k_1 = 2 \times 10^{-6} \text{ [}\frac{\text{m}^3}{\text{kg} \cdot \text{s}}\text{]},$

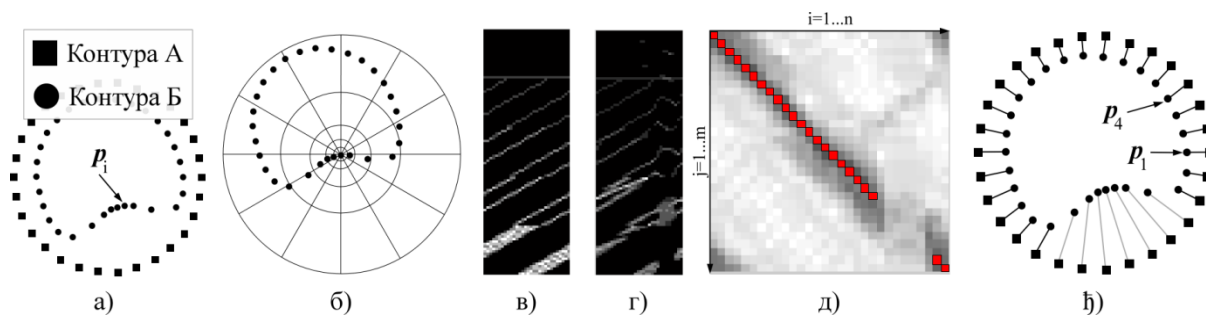
$\lambda = 30 \text{ [s}^{-1}\text{]}, \quad \gamma = 1 \text{ [s}^{-1}\text{]}.$

4.12. Упаривање IVUS снимка – Одређивање регије КА која се види и на базалном снимку и на снимку насталом након одређеног периода праћења

Како би описане методе биле погодне за анализу података насталих у различитим периодима времена, потребно је одредити који фрејм из базалног снимка одговара ком фрејму из снимка насталог након одређеног периода праћења. Пошто типичан IVUS снимак садржи од 1000-5000 фрејмова, ручна анализа података је веома временски захтевна и непрактична. Приликом упоредне анализе снимака – тј. упаривања фрејмова, логично је очекивати да један фрејм из базалног снимка треба да одговара само једном фрејму из снимка насталог након одређеног периода праћења. Такође, потребно је узети у обзир да се делови зида КА захваћени рестенозом мењају локално-парцијално на местима прогресије плака, док на остатку зида остају непромењени. И на крају, уобичајено је да клиничари нису у могућности да два различита снимања започну и заврше у истој тачки – тако да се само део артерије види на оба снимка. Према томе, одређене делове IVUS снимака треба занемарити, јер за њих нема одговарајућих фрејмова-парова у оба тренутка.

Како би се задовољили наведени услови, за упаривање контура је коришћена OSB метода претходно описана у поглављу 3.7. Улазни низови за упаривање су низови затворених контура (који и сами представљају дводимензионалне низове тачака), док су вредности у матрици грешке рачунате као мера сличности између контура зида. За мерење сличности две контуре коришћен је Алгоритам контекста облика (енгл. Shape Context Algorithm – SCA) [154], који се базира на одабиру произвољног броја тачака n дуж контуре (Слика 4.12-а), при чему се за сваку тачаку p_i рачуна тзв. контекст облика који описује међусобни положај и однос посматране тачке у односу на остале тачке контуре (Слика 4.12-б). Дакле, контекст облика садржи $n-1$ атрибута за сваку од тачки које чине контуру. Да би се комплексност алгоритма редуковала за контуре које имају велики број тачака, контекст облика се рачуна као хистограм (Слика 4.12-б-г) у логаритамско-поларним⁴³ координатама са координатним почетком у тачки p_i . Тиме се постиже да мерење сличности контура буде инваријантно на ротацију, док је истовремено варијантно на скалирање.

⁴³ Радијална координата поларног координатног система је логаритамска (Слика 4.12-б), чиме се постиже да тачке у непосредној околини p_i имају већи утицај на контекст облика.



Слика 4.12 Мерење сличности две контуре употребом OSB алгоритма и алгоритма контекста облика: а) Две контуре са по 30 тачака које се упоређују; б) Принцип рачунања Контекста облика за произвољну тачку p_i ; в) Контекст облика за контуру А; г) Контекст облика за контуру Б; д) Матрица сличности контура добијена поређењем контекста облика; њ) Упарене тачке контура (сивом бојом су обележени парови тачки који се изостављају).

За произвољни пар тачака p_i са контуре А и q_j са контуре Б, матрица сличности се рачуна користећи контексте облика (Слика 4.12-д) по следећем обрасцу:

$$C(p_i, q_j) = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^K \frac{[P_i(k) - Q_j(k)]^2}{P_i(k) - Q_j(k)}; \quad i = 1 \dots n, j = 1 \dots m \quad (4.26)$$

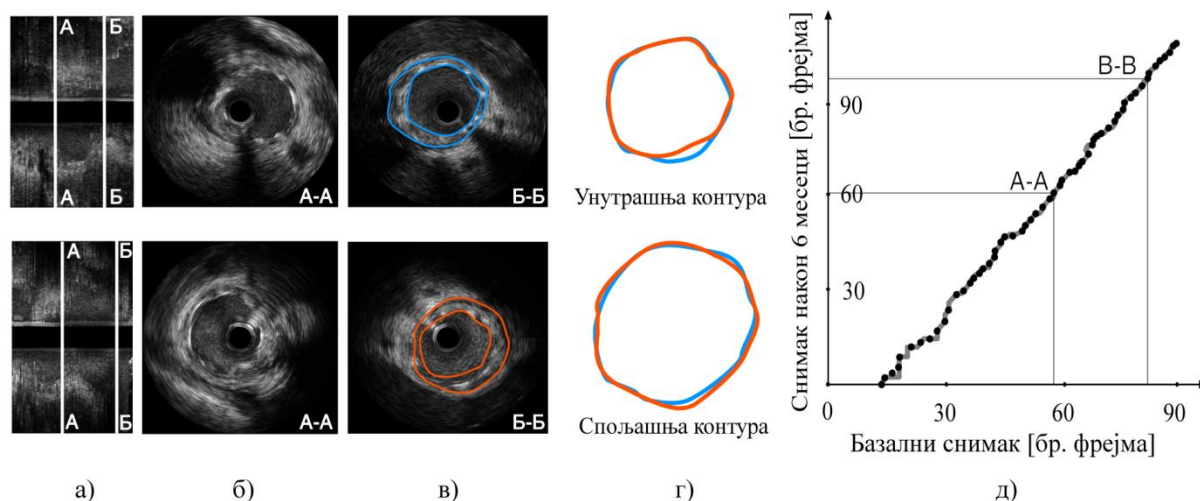
где су P_i и Q_j хистограми контекста облика, k је индекс бина⁴⁴ (енгл. Bin), K је укупан број бинова, n и m је укупан број тачки контура. Као што је приказано на Слици 4.12-њ, из низа упарених тачака се изостављају тачке чија је разлика бинова већа од граничне вредности задате OSB алгоритмом. За p упарених тачки мера сличности две контуре се рачуна по следећем обрасцу:

$$\varepsilon = \sum_{i=1}^p \frac{p |P_{B(i,1)} - Q_{B(i,2)}|}{(P_{B(i,1)} - Q_{B(i,2)})} \quad (4.27)$$

где је B матрица у којој се чувају индекси упарених тачака.

Узимајући да у базалном IVUS снимку има k узоркованих фрејмова и да у IVUS снимку након шест месеци има l узоркованих фрејмова (Слика 4.13-а-в), њихово упаривање је извршено OSB методом при чему је грешка рачуната сабирањем сличности унутрашње и спољашње контуре фрејмова користећи једначину 4.27 (Слика 4.13-г). Као резултат, добију се парови IVUS фрејмова – тј. познато је која се регија коронарне артерије види у оба IVUS снимка (Слика 4.13-д).

⁴⁴ Бин је регија поларног координатног система дефинисана одређеним опсегом радијуса и угла.



Слика 4.13 Одређивање регије коронарне артерије која се види и на базалном IVUS снимку и на IVUS снимку насталом шест месеци касније: а) Лонгитудинални пресек базалног (горе) и снимка након шест месеци праћења (доле) и положај два упарена фрејма А-А и Б-Б; б) Изглед фрејма А-А; в) Изглед фрејма Б-Б; г) Сличност контура унутрашњег и спољашњег зида на фрејму Б-Б; д) Матрица упаривања и добијени парови употребом OSB (црно) и DTW (сиво) методе.

4.13. Рачунање степена рестенозе коронарне артерије

Употребом описаних нумеричких процедура, могу се одредити промене геометрије зида. Користећи те геометријске податке, РКА је израчуната за N упарених пресека IVUS фрејмова користећи следећи образац:

$$PKA = \frac{-1}{N} \sum_{i=1}^N \left(\frac{WAB_i - WAF_i}{WAB_i} \right) 100 \quad [\%] \quad (4.28)$$

где су WAB_i (енгл. Wall Area Baseline) и WAF_i (енгл. Wall Area Follow-Up) површина зида КА у базалним условима и након периода праћења од шест месеци, за произвољни i -ти упарени пар фрејмова. За оба посматрана временска тренутка, површина зида је рачуната као разлика између површине спољашње $OCWA_i$ (енгл. Outer Contour Wall Area) и унутрашње $ICWA_i$ (енгл. Inner Contour Wall Area) контуре зида КА. За одређивање РКА из резултата симулације, број пресека N зависи од параметара коришћених за генерисање мреже коначних елемената поменутих у секцији 4.10 (Слика 4.10-г, д). Из тог разлога је вршена интерполација вредности површина дуж КА, тако да се из оба снимка може узети N вредности површина на произвољном положају дуж КА.

Што се тиче процене степена рестенозе из медицинских слика (Слика 4.14-ж), коришћене су методе описане у овој секцији. Дакле, једначина 4.27 је примењена на фиксном броју упарених фрејмова N , што значи да се резултати могу израчунати само у дискретним⁴⁵ тачкама дуж лонгитудиналног правца (Слика 4.14-ж). У овој студији, игнорисани су пресеци са рестенозом мањом од 2% у једначини 4.27. Узето је да ако је добијена $RKA < 2\%$ да на том пресеку нема рестенозе или да разлике у површинама до 2% могу бити проузроковане ограниченом тачношћу описаних метода.

4.14. Валидација предложених процедура

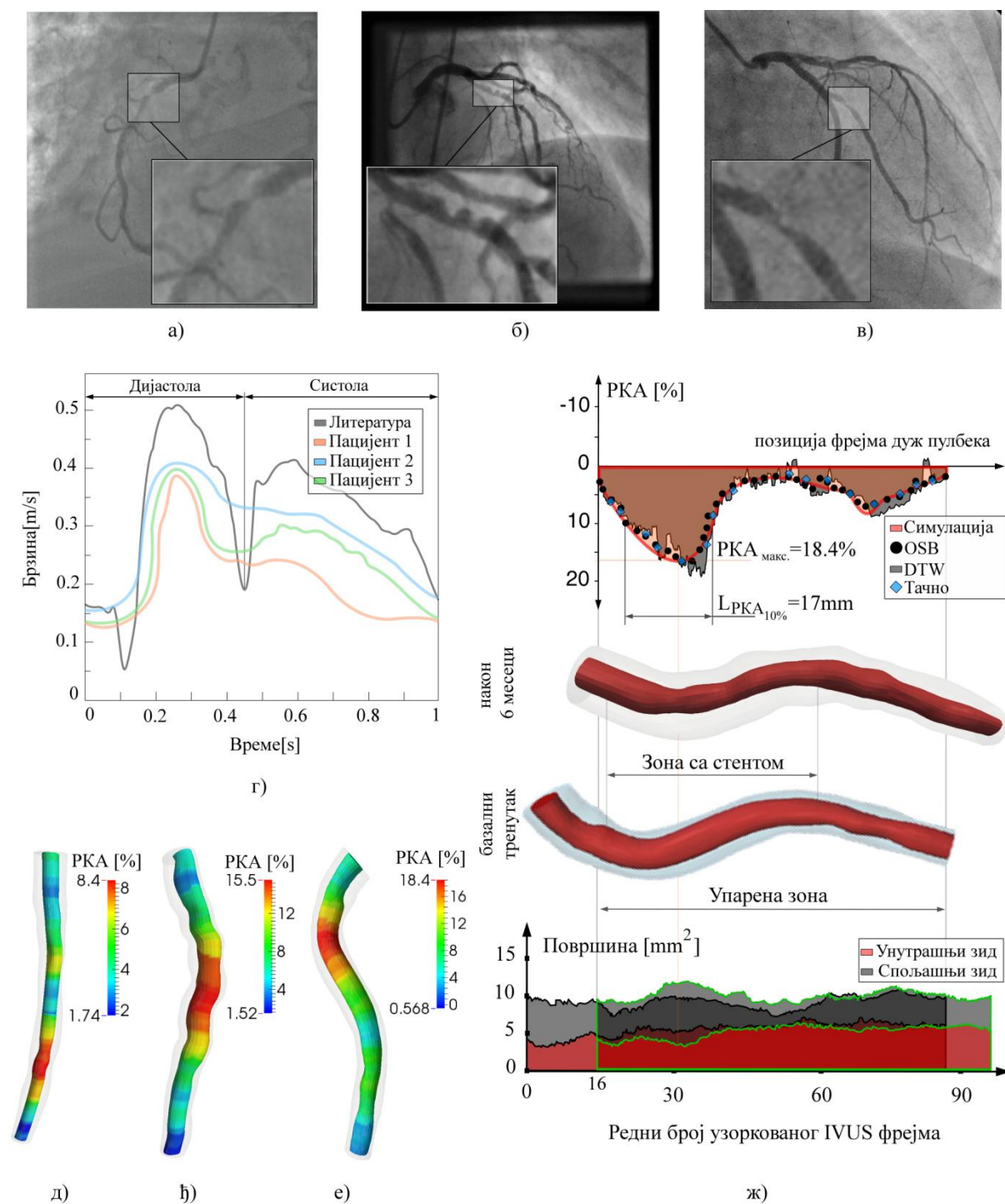
4.14.1 Опис података коришћених за валидацију

Три пацијента са акутним синдромом су селектована за евалуацију предложених метода. Подаци су прикупљени у периоду од 2011 до 2012 године. Аквизиција података је извршена у Клиници за кардиоваскуларне болести (Клинички Центар Ниш, Србија) користећи iLab IVUS Imaging System (Boston Scientific, Natick, MA, US). У сва три случаја коришћен је стандардни протокол уз одобрење надлежних. Аквизиције су извршене у базалном моменту непосредно након уградње стента, и током контроле након периода праћења од приближно шест месеци.

Табела 4.1 Опис скупова података коришћених за валидацију (*Фактори ризика: Н – хипертензија, DM – дијабетес мелитус, D- дислипидемија).

Пацијент	Пол	Године	Фактори ризика	Базални тренутак				Након шест месеци			
				Стеноза [%]	Локација	Дужина [mm]	Стент	Рестеноза [%]	Локација	Дужина [mm]	Стент
1	М	55	Н, D	60	LAD	16	Chrono Flex 3x18mm	8	LAD	20	Express 2V 2.75x18mm
2	М	64	Н, DM, D	85	OM1	15	Chrono Flex 3.5x18mm	15	OM1	20	Express 2V 3x18mm
3	М	64	Н, DM	70	LAD	8	Chrono Flex 3x12mm	20	LAD	15	Express 2V 3x15mm

⁴⁵ Добијене вредности РКА се могу накнадно интерполирати у циљу добијања континуалне расподеле степена РКА дуж КА.



Слика 4.14 Коронарна ангиографија пре уградње стента за: а) Пацијента 1; б) Пацијента 2; в) Пацијента 3; г) Протоци на улазу КА за три пацијента; Процењена РКА добијена симулацијом за: д) Пацијента 1; ђ) Пацијента 2; е) Пацијента 3; ж) Поређење резултата добијених симулацијом и анализом медицинских слика.

Карактеристике пацијената укључених у ову студију је био следећи (Табела 4.1):

- Пацијент 1 (Слика 4.14-а) – Мушка особа, старости 55 година, са следећим факторима ризика: хипертензија, дислипидемиа. Пацијенту је верификована стеноза 60% у предњој силазној грани леве КА (енгл. Left Anterior Descending – LAD) на дужини од 16mm. Лезија је третирана стентом ChromoFlex (3x18mm) пласираним под притиском од 12atm. Пацијент је отпуштен кући уз двојну антиагрегациону терапију (аспирин+плевикс; енгл. aspirin+plavix). Након шест месеци контролном ангиографијом унутар зоне КА са стентом је откривена значајна рестеноза до 8% у дужини од 20mm. У лезију је пласиран стент Express2 V (2.75x18mm) под притиском од 16atm.
- Пацијент 2 (Слика 4.14-б) – Мушка особа, старости 64 године, са следећим факторима ризика. Пацијент је имао стенозу 85% у ОМ1 у дужини од 15mm. Уграђен му је стент ChromoFlex (3.5x18mm) под притиском од 16atm. Пацијент је такође отпуштен кући уз двојну антиагрегациону терапију. Након шест месеци, контролном коронарном ангиографијом је откривена значајна рестеноза од 15% дуж 20mm. У лезију је уграђен стент Express2 V 3x18mm под притиском од 16atm.
- Пацијент 3 (Слика 4.14-в) – Мушкарац, старости 64 године, са артеријском хипертензијом, дијабетесом типа 1 и претходним инфарктом миокарда. Пацијенту је верификована стеноза до 70% у LAD грани у дужини од 8mm. Стент Chromo flex (3x12mm) је пласиран под притиском од 14atm. Пацијент је отпуштен из болнице уз двојну антиагрегациону терапију. Након шест месеци контролном ангиографијом је откривена значајна рестеноза унутар стентиране артерије до 20% у дужини од 15mm. У лезију је пласиран стент Ekspress2 V (3x15mm) под притиском од 16atm.

4.14.2 Резултати нумеричких симулација

За сваку од симулација, поред геометрије генерисане на основу снимака пацијента, на улазу КА су задати протоци (Слика 4.14-г). Свих шест модела (три пацијента по два временска тренутка) су добијени користећи описани алгоритам за генерисање структурне мреже осмочворних хексаедарских елемената (у домену зида и лумена КА).

Како би се постигла већа тачност и елиминисала зависност тачности резултата од величине-броја елемената, симулације су понављане повећавајући густину мреже док нису добијени стабилни резултати. За свих шест модела разматраних у овој дисертацији број елемената био је приближно 150,000. Израчунате променљиве су брзине, притисци, смичући напони на зиду (енгл. Wall Shear Stress – WSS) и

концентрације плака. Вредности РКА добијене нумеричким путем су приказане на Слици 4.14-д, ђ и е. За пацијента означеног са бројем три, поређење са мереним вредностима РКА (добијених проценом клиничара) са нумеричким вредностима РКА и анализом медицинских снимака (користећи процедуре описане у секцијама 4.10 и 4.11) је приказано на Слици 4.14-ж. Може се запазити да метода за упаривање IVUS снимака базирана на употреби OSB надмашује DTW, али исто тако да су резултати добијени само у дискретним тачкама-пресецима. Стога, како би добили резултате дуж целог модела добијене вредности су интерполиране⁴⁶ дуж КА.

Табела 4.2 Подаци о генерисаним моделима⁴⁷.

Пацијент	Време [месеци]	Број елемената	Проток [ml/min]	Измерена РКА [%]	МКЕ РКА [%]
1	0	148577	220.3		
	6	150839	232.7	8	8.48
2	0	151016	241.0		
	6	158129	238.4	15	15.83
3	0	151682	236.5		
	6	152465	237.8	20	21.45

Промене геометрије, расподеле смичућих напона и концентрације плака у зиду за сваки од упарених модела су приказани на Слици 4.15. Може се видети да места означена као ризична у базалном тренутку испољавају различите степене прогресије РКА након шест месеци. У случају првог пацијента (Слика 4.15-а-ђ), РКА се појавила непосредно након стента, што може бити последица ограничености лекара да донесе бољу одлуку на основу само једне пројекције. У случају другог пацијента, (Слика 4.15-е-к), забележена је знатно мања прогресија РКА. Анализирајући и податке из базалног момента долази се до претпоставке да је стент раширен под притиском већим него што је било потребно, што је такође узроковало и концентрације напона у зиду⁴⁸. У случају пацијента под редним бројем три (Слика 4.15-л-о), РКА је забележена на закривљеном делу КА који лекари нису били у стању да детектују без приказаних метода. Такође, за места назначена као критична, резултати одговарајућих пресека (IVUS фрејмова) су упоредно приказани на слици Слици 4.16 за оба разматрана момента праћења. Позиције селектованих фрејмова дуж КА су приказане на Слици 4.15 (1-1 за првог, 2-2 за другог и 3-3 за трећег пацијента). Како би се извршила анализа тачности добијених

⁴⁶ Коришћена је линеарна интерполација јер су растојања међу врејмовима довољно мала.

⁴⁷ РКА у базалном тренутку није разматрана (процент стенозе је дат у Табели 1). МКЕ РКА се односи на период праћења од шест месеци и представља средњу вредност у регијама приказаним на Слици 4.15; пресеци 1-1 2-2 3-3).

⁴⁸ Утицај процедуре уградње стента на напоне (преднапоне) у зиду КА није укључен у симулацију.

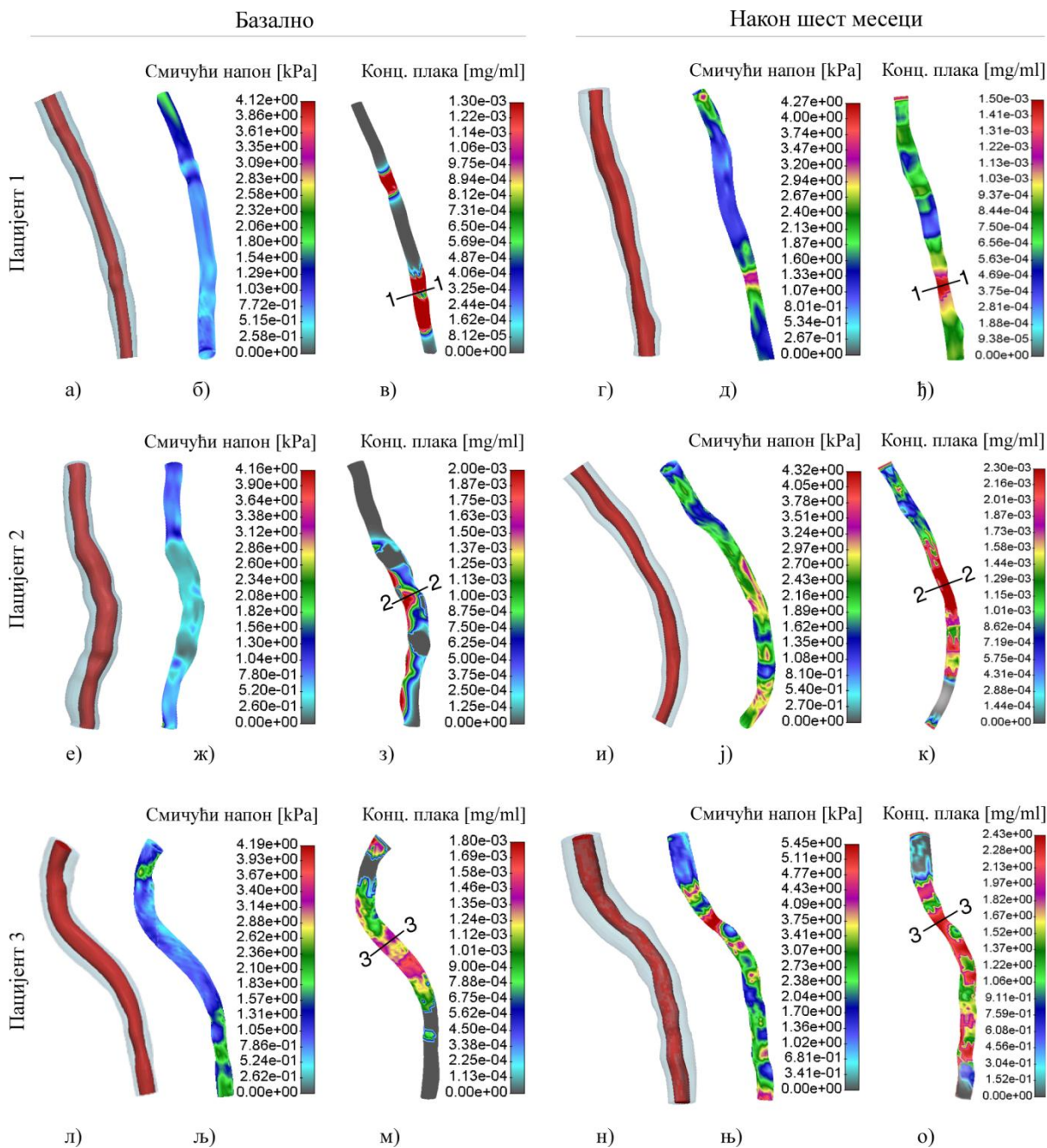
резултата, једна стотина парова IVUS фрејмова који нису коришћени за обуку је насумично одабрана из шест разматраних снимака. За издвојене фрејмове, клиничари су доставили ручно назначене контуре зида КА и степен РКА за сваки од њих (пример фрејмова је приказан на слици Слика 4.16). Разлике између резултата измерених ручно од стране обученог лекара и резултата добијених симулацијом дати су у Табели 4.3.

Табела 4.3 Апсолутна грешка површине (АГП) за сто насумично одабраних пресека КА⁴⁹.

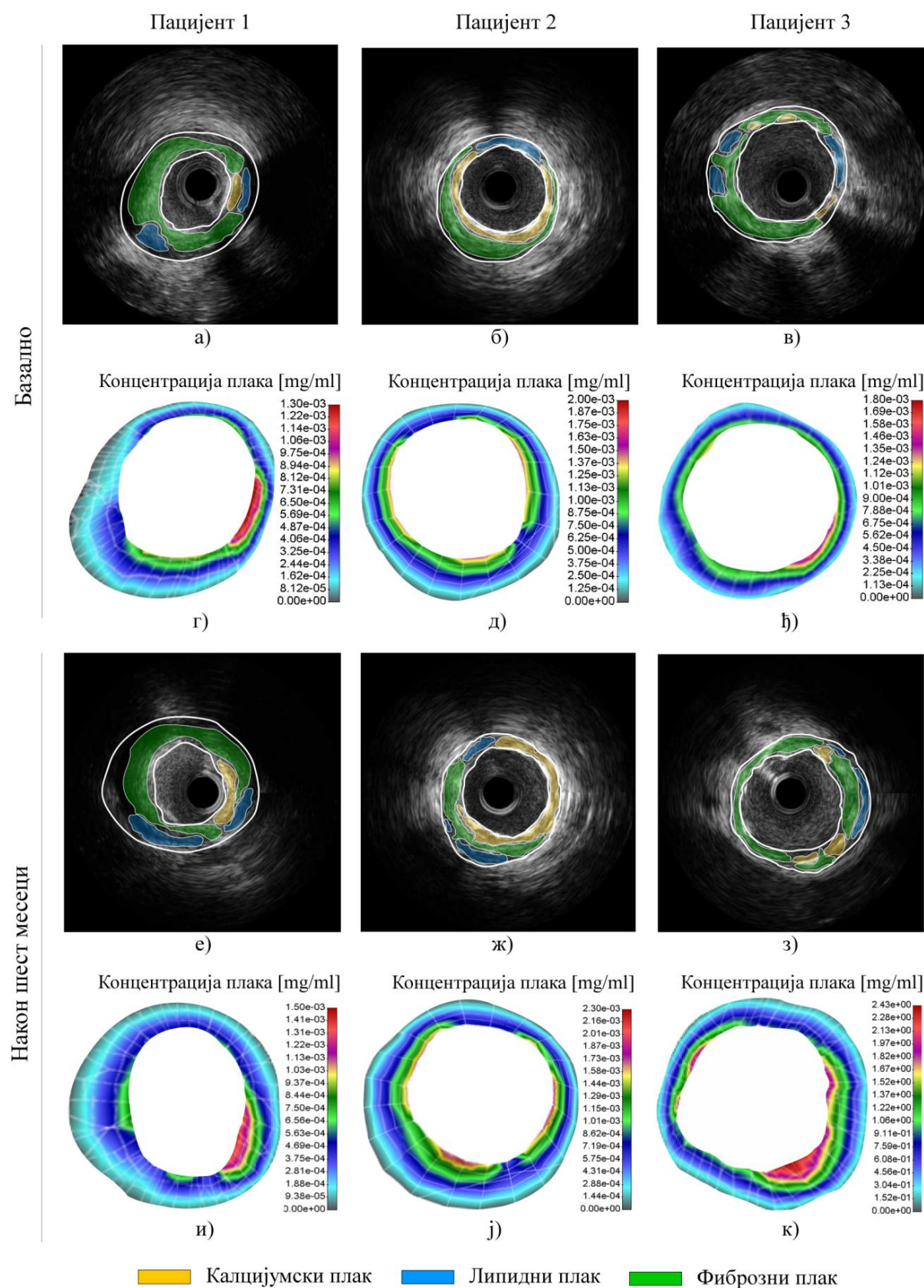
		Пацијент 1	Пацијент 2	Пацијент 3
Детекција унутрашњег зида КА на IVUS снимцима [%]	макс.	9.20	12.46	13.79
	мин.	2.55	3.01	2.85
	средња	6.70	5.13	8.01
Детекција спољашњег зида КА на IVUS снимцима [%]	макс.	11.21	12.77	18.19
	мин.	4.21	3.18	6.02
	средња	8.92	7.65	10.31
РКА [%]	макс.	10.70	8.94	9.74
	мин.	2.55	2.01	2.32
	средња	5.89	4.78	7.01

⁴⁹ Грешка је рачуната као одступање од вредности процене клиничара:

$$АГП = \frac{\text{измерено}_{\text{клиничар}} - \text{измерено}_{\text{предложеном методом}}}{\text{измерено}_{\text{клиничар}}} 100 [\%]$$



Слика 4.15 Резултати тродимензионалне реконструкције и симлације РКА.



Слика 4.16 Резултати и IVUS снимци за места назначена као критична на Слици 4.15.

4.14.3 Анализа предложених процедура и добијених резултата

Што се тиче добијених резултата, за разматрана три пацијента, детектована је рестеноза у опсегу 8-20% за посматрани период од шест месеци након уградње стента. У сва три случаја, симулацијом је предвиђено тачно критично место за развој рестенозе. Такође, грешке коришћених процедура и упоредни приказ добијених резултата са проценама клиничара дати су на Слици 4.15, Слици 4.16 и Табели 4.3. Генерално, процедура сегментације катетера је први корак и уједно корак који директно зависи од интеракције са корисником (тј. његове обучености) те због тога има значајан утицај на укупну грешку реконструкције. У сваком случају, очекивано је да ће грешка реконструкције путање катетера бити занемарљива (или прихватљива) ако су предложени протоколи аквизиције поштовани и ако је процес селекције путање катетера извршен од стране обученог клиничког лица које је такође учествовало у самој интервенцији, као што је било у приказаном случају. Под тим условима, верификација је даље фокусирана на поређење резултата са вредностима РКА измерених на клиничким подацима. За сто насумично одабраних фрејмова (из шест снимака од по 1000-4000 фрејмова), средња апсолутна грешка између површина детектованих контура и контура обележених од стране клиничара су $6.61 \pm \sim 5\%$ за лумен (унутрашња контура зида) и $8.96 \pm \sim 7\%$ за медиа-адвентициа (спољашња ивица зида). Средња грешка прогресије РКА је $5.89\% \pm \sim 4.5\%$ у поређењу са проценом клиничара. Естимација РКА помоћу упаривања IVUS података из базалног момента и након шест месеци дала је прецизније резултате од симулације (Слика 4.14-ж). Међутим, та врста естимације се може користити само када су доступни подаци након периода праћења (шест месеци); тј. након терапије – као дијагностички алат док се симулације могу користити и у превентивни као подршка при доношењу одлука о терапији.

Што се тиче релевантности и употребљивости предложених метода у клиничкој пракси, из добијених резултата се може видети да је применом нумеричких метода могуће успешно одредити ризична места за прогресију РКА. На основу ове и претходних сличних студија [122, 139, 142, 144, 145, 202], битно је нагласити да су приказане методе првенствено намењене и тестиране на случајевима прогресије РКА – док предмет студија није била симулација комплетно здравих КА и детекција здравих делова КА на којима ће се развити плак. У пракси, стеноза се јавља услед више физиолошких и спољашњих фактора, који се не могу предвидети – укључити у математички модел и нумерички симулирати. Такође, у случају шума на медицинским сликама и непрецизних улазних података, тачност резултата може бити драстично смањена. Да би се то избегло, потребно је обучити клиничаре да разумеју и користе описане софтверске алате што би у пракси повећало трошкове и комплексност

третмана. Такође, како би се повећала тачност, пожељно је имати улазе специфичне за датог пацијента који би се користили као улази за симулацију (попут протока или притисака) што захтева додатни третман пацијента и опрему. Описане методе тестиране су на Boston scientific уређају; док уређаји произвођача Volcano нису били доступни у току спроведене студије. Такође, као улазни подаци коришћени су IVUS снимци сачувани у DICOM формату. То значи да параметри попут контраста и дубине (енгл. Depth) слике могу бити различито подешени на различитим уређајима, или их клиничари могу мењати током времена – што значи да ће се за различите поменуте параметре добити различит приказ исте КА. Описани проблем решен је у литератури коришћењем радиофреквентних сигнала (из којих се генерише DICOM) за обуку класификатора [193, 203, 204], док у овој студији није била доступна опрема за такво нешто. Због тога, и поред прихватљивих резултата на издвојеним пацијентима у овој студији (и више у претходним сличним студијама) – закључак који се намеће јесте да је потребно спровести још истраживања и клиничке валидације. Главни циљ и намена приказаних метода јесте да кардиолозима током истраживања пруже бољи увид у биомеханичке процесе који утичу на терапију након уградње стента у КА.

Што се тиче релевантности коришћених процедура за симулацију РКА, може се наћи у литератури да се, поред хемодинамике, рестеноза такође доводи у корелацију са повредама зида КА и повишеним концентрацијама напона које настају као последица уградње стентова [115, 148, 150, 151]. Такве методе су углавном претходно коришћене за потребе анализе и оптимизације дизајна стентова, али не и за анализу специфичног случаја КА-реалног пацијента. У овој дисертацији, постојање материјала стента унутар зида је занемарено због више разлога. Поред чињенице да није разматран стент који елуира лек (енгл. Drug-eluting stent), такође није било могуће прецизно реконструисати геометрију (оријентацију и позицију) стента унутар КА из медицинских слика користећи тренутно доступне процедуре и технологију. Користећи непоуздане претпоставке постојања преднапона у зиду, или оријентације и положаја стента у КА, може имати негативан утицај на резултате дисертације чији је примарни циљ испитивање утицаја хемодинамичких параметара на процес рестенозе. У сваком случају, фузија приказаних процедура са процедурама за виртуелну уградњу стента (енгл. Virtual stenting) јесте пожељна и изазовна тема за наредна истраживања (у том случају било би потребно извршити две аквизиције у базалном тренутку – непосредно пре и непосредно после уградње стента).

5. Процена интегритета коронарног стента на замор

У претходном поглављу изложене су методе за реконструкцију и симулирање рестенозе коронарних артерија (прогресије плака унутар КА са уграђеним стентом⁵⁰). Ово поглавље односи се на структурну анализу издржљивости коронарних стентова на замор. У том смислу, поглавље је подељено на два дела. Први део односи се на симулирање замора стента пратећи упутства прописана индустријским стандардима. Други део је фокусиран на анализу замора стента у условима специфичним за датог пацијента, који се могу добити коришћењем предложених метода за реконструкцију КА. У оба случаја, циљ је одредити ризик од оштећења за уграђени стент који је изложен цикличном оптерећењу. Добијени резултати као и методологија могу бити од користи приликом оптимизације дизајна стента као и процене ризика на заморно оптерећење за пацијента ако му се угради дати стент.

5.1. Преглед развоја процедуре уградње и дизајна коронарних стентова

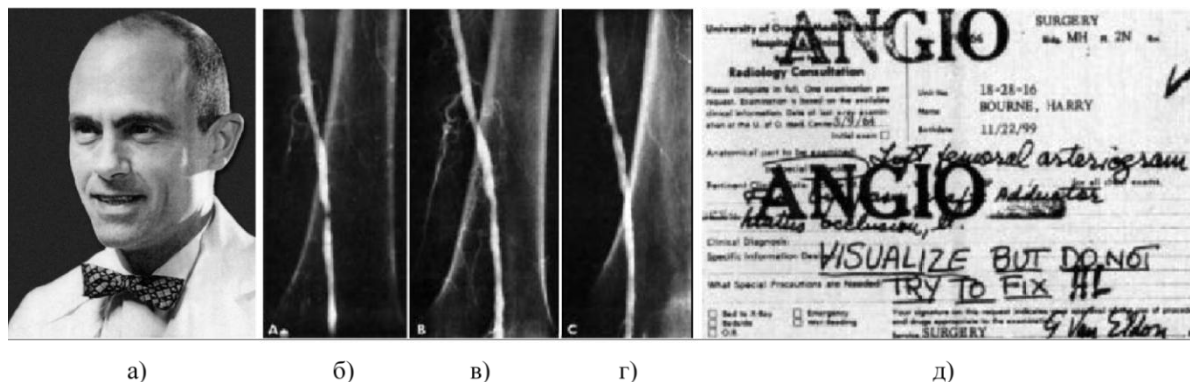
Реч стент потиче од презимена зубара Чарлса Томаса Стента⁵¹ (енгл. Charles Thomas Stent; 1807–1885), који је својој компанији за стоматолошке материјале дао назив Стент [205]. Након стоматологије, реч стент се први пут помиње у пластичној хирургији. Холандски хирург Јоханес Фредерикус Есер (енгл. Johannes Fredericus Esser; 1877–1946) је користио материјале компаније Стент за реконструкцију повреда лица војника рањених у рововским борбама током Првог светског рата – назвавши их „стент калупи“ (енгл. – Stents mold; без употребе великог слова које би асоцирало на нечије име или презиме) [206]. Касније је у литератури објашњено порекло речи стент, али је настављена да се користи међу хирургима као општи појам за „небиолошки материјал који се користи као потпора за биолошка ткива [207]. У кардиологији, стент се први пут помиње 1966. године након што је уграђена протеза у хемографт аорте [208]. Што се коронарних стентова тиче, концепт по коме они функционишу је у научној литератури предложен нешто раније, 1964. године, од стране Америчког клиничара и научника Чарлса Теодора Дотера⁵² (енгл. Charles Theodore Dotter; 1920–

⁵⁰ Подразумевано је да стент не елуира лек унутар КА, као и да стент није деградабилан – па је његов утицај на хемодинамику КА био занемарен.

⁵¹ Стент је као зубар широко познат по својим побољшањима и модификацијама гута-перке (енгл. Gutta-percha), материјала којим се пуни третирани корен зуба. Захваљујући својим достигнућима, 1855. године му је додељена титула Зубара краљевске породице (енгл. Dentist to the Royal Household) [205].

⁵² Дотер се сматра творцем модерне интервенционалне радиологије и најзаслуживијим за развој кључних процедура попут ангиопластике, катетеризације и коронарних стентова. Као и у случају иноватора који су му претходили, често није наилазио на одобравања надлежних; тако да су му заслуге приписане много година касније када су други почели да користе његове методе. Конкретно, први

1985) и назван је „ручно вођени дилататор“ (енгл. Manually guided dilator“) [52]. Међутим, ангиопластика је шире прихваћена као клиничка процедура тек након јавне демонстрације и усавршавања катетера-балона од стране Андреаса Грунцига у Цириху 1977. године [50, 51].



Слика 5.1⁵³ а) Чарлс Теодор Дотер; б-г) Ангиографски снимци прве пацијенткиње којој је урађена дилатација стенозе. б) Снимак пре дилатације; в) Снимак непосредно након дилатације; г) Снимак три недеље након процедуре; д) Упут од хирурга којим је Дотеру напоменуто да више не користи своју процедуру на пацијентима.

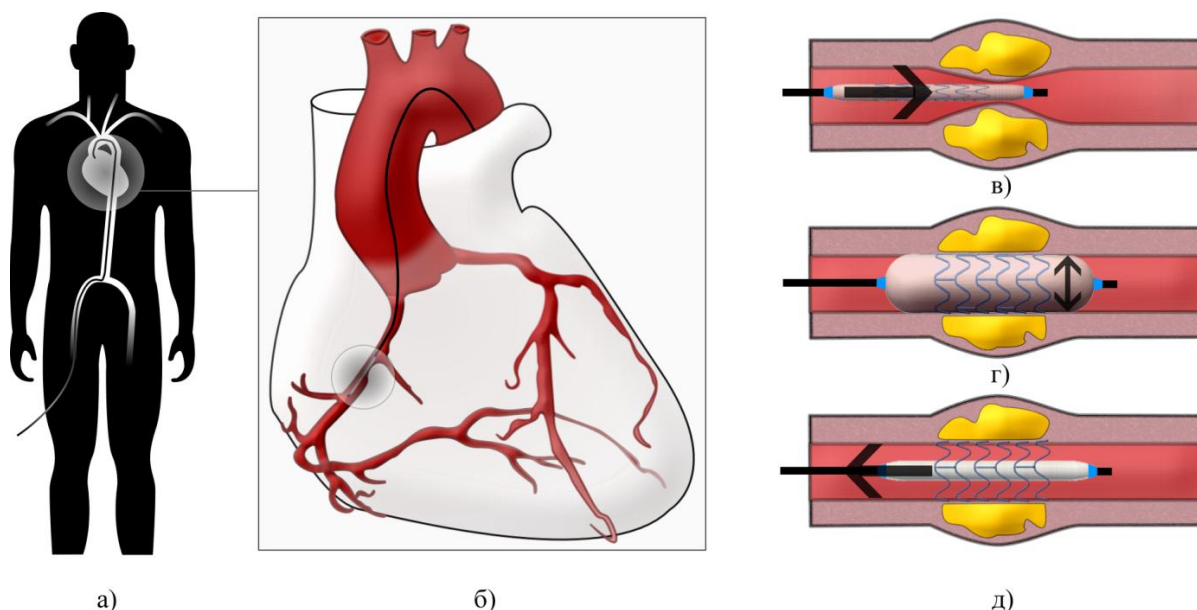
Први коронарни стент, WALLSTENT (Schneider AG, Bulach, Switzerland), уграђен је 28. Марта 1986. године у Француској од стране Жака Пуела (фр. Jacques Puel; 1949-2008) [224]. Заједно са швајцарским кардиологом Улрихом Сигвартом (нем. Ulrich Sigwart; 1941-), који је радио на стентирању периферних и коронарних артерија, објавио је прву клиничку студију⁵⁴ која је научној јавности представила клиничку корисност процедуре [225]. Паралелно са њима, у Америци је неколико група радило на развоју и тестирању сличних уређаја. Жулио Палмац (енгл. Julio Palmaz; 1945-) познат је по својој процедури ширења стентова помоћу балона, коју је патентирао 1985. године. Заједно са Ричардом Шацом (енгл. Richard Schatz) је направио минијатурне верзије Palmaz стента и спровео студије на животињама (псима) 1987. године [210, 211]. Први Palmaz-Schatz (Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, USA)

пацијент третиран ангиопластиком била је 82-годишња жена, која је имала стенозу у левој ноzi (Слика 5.1-б-г). Након што је одбила предложену ампултацију ноге, Дотеру је дозвољено да испроба свој дилатирајући катетер. Интервенција је трајала неколико минута, а након пар недеља повукли су се болови и симптоми васкуларних обољења. Исте године, прослеђен му је захтев за ангиографију пацијента са напоменом од стране хирурга „не чачкати“ (енгл. Visualize but do not try to fix) (Слика 5.1-д). Упркос упозорењу, Дотер је извршио дилатацију – а пошто је пратио стања својих пацијената након интервенције, документовао је и демонстрирао корисност својих метода јавности: Dotter CT (1972) Percutaneous transluminal angioplasty [trainingvideo].

⁵³ Сlike су преузете из литературе [209]. Сlike под б-г су оригинално објављене у раду Чарлса Дотера [52].

⁵⁴ У студији су описана њихова искуства у клиникама у Луизиани (Швајцарска) и Тулузу (Француска) која су укључивала: 10 уграђених стентова у 6 пацијената са оболелим илијачним и феморалним артеријама; као и 24 коронарна стента уграђена у 19 пацијената.

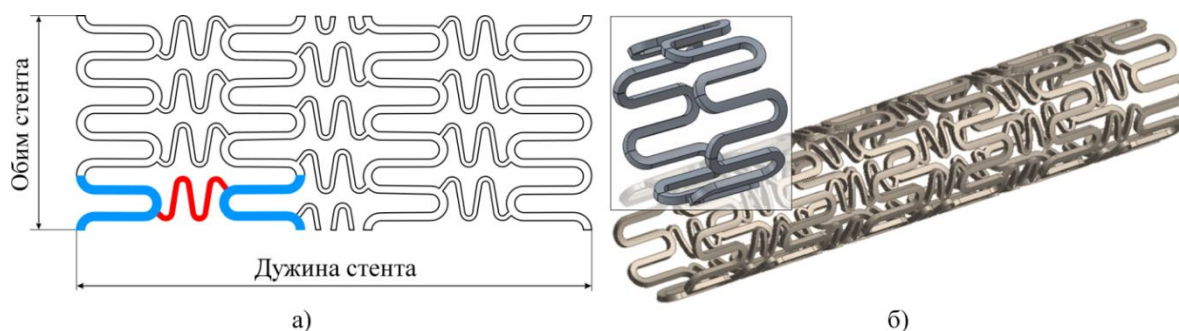
стентови уграђени су исте године пацијентима у Сао Паолу, у Бразилу [212]. Због техничких недостатака и компликација (попут појаве рестенозе) које су пратиле иницијални дизајн, Palmaz-Schatz стент није добио дозволу за масовну употребу све до 1994. године када је обимним клиничким студијама BENESTENT (енгл. Belgian Netherlands Stent) [213] и STRESS (енгл. Stent Restenosis Study) [214] доказана предност металних премазаних стентова (енгл. Bare metal) у односу на ангиопластику. Упркос томе, стопа појаве рестенозе за развијене дизајне је била у опсегу 20-30% што је покренуло нову револуцију третирања оболелих КА у виду појаве стентова који емитују лекове (енгл. Drug-eluting stents) [215]. Први стент који елуира лекове уградио је Едуардо Соуза (енгл. Eduardo Sousa) 1999. године, али је CYPHER (Cordis, Fremont, CA, USA) дизајн одобрен тек 2004. године након обимних клиничких студија [216, 217]. У задње време, највише пажње се посвећује биокомпатибилности материјала од којих се стентови праве [218, 219]. Наиме, показало се да након што се лек из стента истроши, стент постаје страном телом и изазива компликације попут малапозиције, тромбозе и рестенозе КА. Да би се тај проблем решио, развијени су стентови који би се након испуштања лека разградили унутар организма (тренутно су у току њихове глобалне клиничке студије и потврда корисности).



Слика 5.2 Процедура уградње стента: а) Позиционирање стента помоћу катетера од периферних ка коронарним артеријама; б) Позиционирање стента на месту сужења; в-д) Процедура ширења стента: в) Позиционирање; г) Ширење стента помоћу балона; д) Извлачење катетера и балона након уградње стента.

Данас, под појмом коронарни стент се подразумевају жичани уређаји који се уграђују на месту сужења оболеле коронарне артерије у циљу ревитализације протока крви [10, 20]. Модерна процедура уградње стента се заснива на позиционирању стента помоћу катетера и коронарне ангиографије, након чега се врши ширење стента – тј.

коронарне артерије (Слика 5.2). Након велике стопе успешности третирања оболелих КА стентовима, посебно у поређењу са ангиопластиком⁵⁵ [220], данашња глобална потраживања су прешла цифру од пет милиона стентова годишње [115].



Слика 5.3 Основни делови стента: а) Развијена геометрија стента, плавом бојом обележени су стратови (енгл. Strut) а црвеном бојом мост (енгл. Bridge); б) Пример стента састављеног из шест прстенова, при чему један прстен има осам стратова.

Основни саставни делови сваког коронарног стента су мост (енгл. Bridge – црвена боја на Слици 5.3-а) и стратови (енгл. Strut – плава боја на Слици 5.3-а). Стратови се радијално понављају и међусобно су повезани, тако да подсећају на прстен; а стент подсећа на низ прстенова лонгитудинално повезаних мостовима (Слика 5.3-б). Пошто је анатомија коронарних артерија доста варијабилна, оптимизацијом геометријског облика и броја мостова и стратова, дизајн стента се може прилагодити одређеним потребама пацијената. Као последица, тренутно се на тржишту могу наћи на десетине различитих дизајна⁵⁶ коронарних стентова.

Према принципу уградње, стентови се могу поделити на: (1) Стентове који се шире помоћу балона и (2) Стентове који се сами шире⁵⁷. Према принципу третмана, коронарни стентови се могу поделити на: (1) Стентове премазане леком (енгл. Coated stents), (2) Стентове који елуирају лекове (енгл. Drug-eluting stents) и (3) Биоразградиве (енгл. Bioabsorbable stents) [221-223]. Предмет рада ове дисертације су стентови премазани леком који се шире помоћу балона (Слика 5.2-в-д). Предложене методе за нумеричку анализу лома и замора су примењиве и на остале групе, али симулирање

⁵⁵ Након што је Palmaz-Schatz стент добио одобрење од Америчке администрације за храну и лекове (енгл. Food and Drug Administration – FDA), у року од четири године више од 80% (percutaneous coronary Interventions) оболелих артерија је третирано коронарним стентовима.

⁵⁶ Еволуција дизајна стентова почела је у правцу смањења дебљине, при чему је било потребно обезбедити радијалну издржљивост стента. Тај захтев је решен употребом различитих материјала и легура (нерђајући челик, кобалт, титанијум, нитинол, магнезијум итд.).

⁵⁷ Стентови који се сами шире се праве од специјалних материјала са меморијским ефектима (енгл. Memory shape effect). Стент се након фабрикации сабија у катетер, а након испуштања из катетера се самостално шири тежећи да заузме почетни-пројектовани облик који је имао пре сабијања у катетер.

њиховог механичког понашања подразумева другачије приступе (материјалне моделе) са аспекта нумеричке анализе што није покривено овом дисертацијом.

5.2. Механички услови који доводе до лома и замора коронарних стентова током периода експлоатације

Поред много иновација и прогреса у развоју коронарних стентова током последње две деценије, проблеми валидације дизајна као и предикције ризика од појаве рестенозе, повреда зида КА, лома и замора стента остају неразјашњени до краја. За пројектовани животни век од десет година, стопа појаве прелина на стентовима (и компликација КА у вези са прелинама) варирају од 5% до 25% у зависности од дизајна и места где су уграђени [12, 13, 224].

Пошто је пулсаторна динамика коронарних артерија изазвана радом срца, чија је фреквенција око 1.2Hz (или у опсегу 60-90 циклуса у минути), за предвиђени век трајања стента од десет година добије се цифра од 10^8 циклуса [225]. Током тог периода експлоатације, комплексна физиолошка циклична оптерећења могу узроковати акумулацију структурног оштећења и коначно довести до лома структуре стента. На основу клиничких извештаја, познато је да лом стента не доводи директно до смрти пацијента већ да је повезан са процесом васкуларних повреда зида КА, рестенозе и да генерално представља нежељени догађај како за произвођаче тако и за пацијенте и клиничаре [226]. Типичне димензије коронарних стентова су 2-4mm у пречнику и 5-15mm по дужини. Механичка анализа тако минијатурних уређаја и дугорочних догађаја у реалним *in-vivo* условима је практично неизводљива. Са друге стране, експериментална *in-vitro* мерења и тестирања откривају генералне перформансе на упрошћена оптерећења (у поређењу са комплексним физиолошким) и захтевају доста времена и веома скупу опрему. На пример, ако се врши експериментално тестирање на лом и замор резултат је бинарни: (1) стент није прошао тест – тј. на стенту су се појавиле видљиве прелине при датом оптерећењу или (2) стент је прошао тест на замор при задатим условима. Са друге стране, ако је на пример стент прошао дати тест, за инжењере задужене за оптимизацију дизајна стента корисне би биле информације колико је стент далеко од стања лома; или ако су се појавиле прелине, којом брзином би се прелине даље шириле у физиолошким условима и како би утицале на зид коронарне артерије.

У таквим ситуацијама, метода коначних елемената [196] представља идеални алат који за разумно време и цену може пружити прихватљиве одговоре на питања која се јављају током развоја дизајна стента и његове анализе. Додатно, МКЕ је погодна за параметризоване анализе, експериментисање са различитим материјалима и омогућава

визуелизацију физичких величина (попут расподеле напона, деформација, температуре итд.) на целом моделу, што је веома компликовано постићи експериментално. На основу тренутне формулације стандарда за тестирање и валидацију васкуларних уређаја, главни приоритет имају: клиничке студије, па механички тестови и на крају нумеричке симулације које је препоручено користити као допуна механичким тестовима.

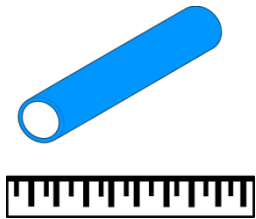

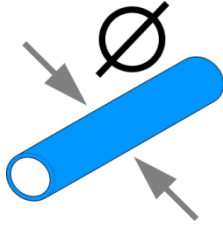

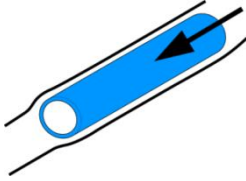

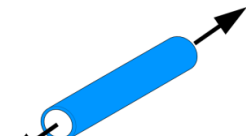

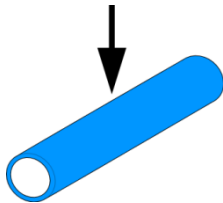

Због великих трошкова и времена које је потребно уложити у фабрикацију стентова и клиничке студије, развој и валидација стента обично почиње обрнутим редоследом (употребом нумеричке анализе и компјутерског дизајна, механичким тестовима издржљивости и на крају спровођењем клиничке студије).

5.3. Преглед механичких тестова за валидацију васкуларних уређаја прописаних међународним индустријским стандардима

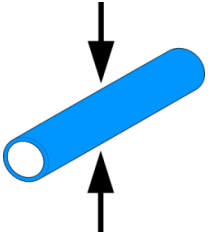
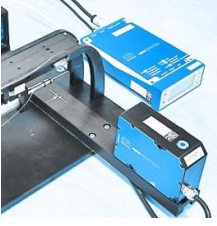
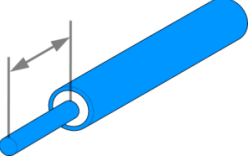

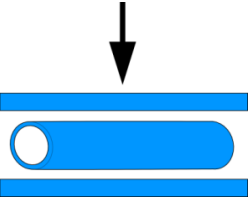

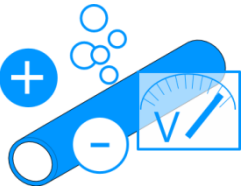

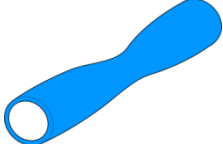

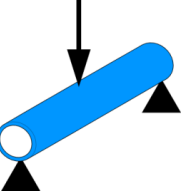

На основу међународних стандарда ASTM F2942 и ISO 25539-1 и ISO 25539-2⁵⁸, потребно је да развијени дизајн стента задовољи низ механичких тестова пре него што се започну клиничке студије. У табели 5.1 су приказани неки од механичких тестова, уз скицу и кратак опис процедуре.

⁵⁸ Поред наведеног, на одобравање стентова се, између осталих, односе још следећи ISO стандарди:
ISO 7198:1998, (енгл. Cardiovascular implants — Tubular vascular prostheses)
ISO 11134:1994, (енгл. Sterilization of health care products — Requirements for validation and routine control — Industrial moist heat sterilization)
ISO 11135:1994, (енгл. Medical devices — Validation and routine control of ethylene oxide sterilization)
ISO 11137:1995, (енгл. Sterilization of health care products — Requirements for validation and routine control — Radiation sterilization)
ISO 10993, (енгл. Biological evaluation of medical devices)
ISO 11607:1997, (енгл. Packaging for terminally sterilized medical devices)
ISO 13485:—, (енгл. Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes)
ISO 13488:1996, (енгл. Quality systems — Medical devices — Particular requirements for the application of ISO 9002)
ISO 14155, (енгл. Clinical investigation of medical devices for human subjects)
ISO 14630:1997, (енгл. Non-active surgical implants — General requirements)
ISO 14937, (енгл. Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)
ISO 14971:2000, (енгл. Medical devices — Application of risk management to medical devices)

Табела 5.1⁵⁹ Механички тестови којима се потврђује структурна издржљивост стентова.

Назив теста	Скица теста (гранични услови)	Слика опреме-експеримента	Опис
Верификација дијаметра			Служи за верификацију дизајна, укључује: унутрашњи и спољашњи дијаметар, корисну дужину итд.
Тест профила-дијаметра			Одређује се максимални дијаметар и компатибилност са крвним судовима на основу измерених вредности.
Симулирање употребе			Тестира се могућност уградње кроз комплексну геометрију са кривинама и променама правца.
Тест граничне чврстоће			Истежуће оптерећење је примењено у лонгитудиналном правцу док се не достигне губитак интегритета.
Тест на концентрисано притискајуће оптерећење			Тестира се деформисање уређаја под дејством концентрисане компресионе силе; циљ је проверити да ли се стент враћа у првобитни облик након престанка дејства оптерећења.

⁵⁹ Сlike из табеле су преузете са сајта компаније EndoLab® Mechanical Engineering GmbH, Thansau/Rosenheim, Germany: <http://www.endolab.org/default.asp> (датум приступа 8. јун 2015. године).

Назив теста	Скица теста (гранични услови)	Слика опреме-експеримента	Опис
Однос пречника стента и притиска којим се надувава балон			У оквиру овог теста се дефинише однос између пречника стента и притиска којим се надувава балон помоћу кога се стент шири.
Лонгитудинално скраћење стента			У оквиру овог теста се врши мерење лонгитудиналног скраћења стента које настаје приликом његовог радијалног ширења.
Отпорност на лом при сабијању стента са две плоче			Одређује се оптерећење које може изазвати извијање уређаја приликом смањења његовог пречника за најмање 50%, и оптерећење потребно за потпун колапс (дезинтеграцију) структуре. Такође, проверава се да ли се након престанка деловања оптерећења стент враћа у првобитни облик.
Корозивност			Користећи цикличну потенцио-динамичну поларизацију, овим тестом се дефинише осетљивост уређаја на корозију.
<i>Dog Boning</i>			Одређује се однос између пречника измерених проксималним и дисталним крајевима стента, када се балон рашири максималним препорученим притиском.
Савијање у три тачке			Утврђује се флексибилност-савитљивост стента приликом савијања у три тачке.

⁶⁰ На слици је приказан тест на универзалној машини Instron 5544 (на сајту компаније EndoLab није било доступне слике за дати тест). Слика је преузета са странице <http://www.instron.com> (датум приступа 10. 6. 2015. године).

Назив теста	Скица теста (гранични услови)	Слика опреме-експеримента	Опис
Издржљивост на замор			Проверава се издржљивост стента изложеног цикличном радијалном оптерећењу (пулсаторни притисак) за задати радни век.
Издржљивост на замор при сложеном цикличном напрезању			Проверава се издржљивост на замор при сложеном цикличном напрезању које укључује: аксијално, торзионо и савојно оптерећење.

5.4. Преглед методологија фокусираних за нумеричку анализу интегритета стента

Као резултат развоја нових дизајна и биокомпатибилних материјала у последње две деценије, број комерцијално доступних стентова константно расте. Међутим, проблем безбедности пацијената којима се стентови уграђују и проблем издржљивости одабраног дизајна у условима за датог пацијента и даље представља недовољно истражен проблем. Према поменутиим међународним стандардима (ASTM F2942 и ISO 25539-1/2), прописано је низ механичких тестова које стент треба да задовољи пре покретања клиничких студија (Табела 5.1). Такође, исти стандарди предлажу и коришћење нумеричке анализе као допуне физичким тестовима. У литератури се може наћи доста студија фокусираних на нумеричко моделирање коронарних стентова [14]. Емпиријски, оне се могу поделити у две групе:

- 1) Студије базирани на индустријским стандардима, у којима су гранични услови дефинисани на основу механичких тестова прописаних стандардима које је потребно симулирати. Репродукцијом механичких тестова може се убрзати процес оптимизације дизајна стента [227, 228], утицаја балона на стент [229], одабира материјала [230] или флексибилности облика стента [231].
- 2) Студије базирани на симулирању понашања стентова у реалистичним условима, тако да се добијени резултати могу користити за предвиђање понашања пацијента ако му се угради одређени дизајн коронарног стента. У претходним

студијама, нумеричка анализа је коришћена за симулирање и анализу: уградње стента [232], лонгитудиналних деформација [233] као и утицаја балона на процес уградње [234].

Основна мана наведених студија јесте чињеница да су коришћени статички модели и гранични услови, што представља занемаривање реалних услова који се јављају у коронарним артеријама човека (одељак 2.2 и одељак 5.2). Узимајући у обзир дугорочни период експлоатације – пројектовани век трајања од десет година (ASTM F2942 и ISO 25539-1, 2), објашњено је да циклична оптерећења узрокују акумулацију структурног оштећења и могу довести до лома стента [235]. Лом услед замора материјала је процес који се може развити код структура изложених цикличном оптерећењу. Дакле, да би се постигла прихватљива поузданост код високо одговорних структура попут стента, тј. да не би дошло до појаве лома услед замора материјала стентови требају да се анализирају користећи тзв. приступ замора до појаве лома (енгл. Fatigue to Fracture–FtF) [236, 237]. FtF методологија има широк спектар примена у биомедицинском инжењерингу [238-240] јер омогућава процену издржљивости структуре на основу експериментално утврђених карактеристика материјала од којег је направљена.

У овом поглављу, пажња је посвећена одређивању интегритета тј., провери отпорности на замор коронарног стента за пројектовани период експлоатације од 10 година ($4 \cdot 10^8$ циклуса). Као доказ поузданости и трајности кардиоваскуларног импланта провераван је FSF фактор (енгл. Fatigue Safety Factor). Степен сигурности на замор се може одредити користећи: (1) Приступ константног животног века заснован на напону (енгл. Stress-based constant life approach – S-N) [241-243]; или (2) Приступ константног животног века заснован на деформацији (енгл. Strain-based constant life approach, $\varepsilon - N$) [244]. Напонски заснован приступ се користи код високо-цикличног замора, тј. код структура које остварују мале деформације и велики број циклуса током свог животног века. Са друге стране, деформационо заснован замор се користи код структура које се пројектују да буду циклично оптерећене тако да се стварају велике деформације при малом броју циклуса оптерећења (на пример, реда величине неколико десетина хиљада циклуса). С обзиром на то да се животни век стента пројектује тако да он издржи најмање $4 \cdot 10^8$ циклуса оптерећења, најчешће се примењује напонски заснован критеријум замора. У случају да стент не задовољава напонски заснован критеријум замора, резултати анализе ће указати на критично место на коме се очекује настанак прслине, тј., место у структури које неће достићи пројектовани животни век од $4 \cdot 10^8$ циклуса.

На основу претходно изложеног, процена интегритета стента на замор у овој дисертацији је заснована на FtF приступу и подразумева неколико фаза: (1) Дефинисање фактора замора структуре применом напонски засноване теорије замора;

(2) Процена сигурног рада структуре при акумулацији оштећења; (3) Процена преосталог века услед замора при прогресивном ширењу прслине. Прелаз од напонски засноване анализе замора ка заморном расту прслине дефинисан је употребом Китагава-Такахаши дијаграма (енгл. Kitagawa-Takahashi – КТ) [240]. Такође, процена сигурног рада структуре изложене цикличном оптерећењу заснована је на примени КТ-дијаграма и подразумева дефинисање: региона сигурног рада, зоне стабилног раста и зоне неконтролисаног раста прслине. Применом овог приступа спреже се теорија замора, теорија механике лома као и теорија малих прслина.

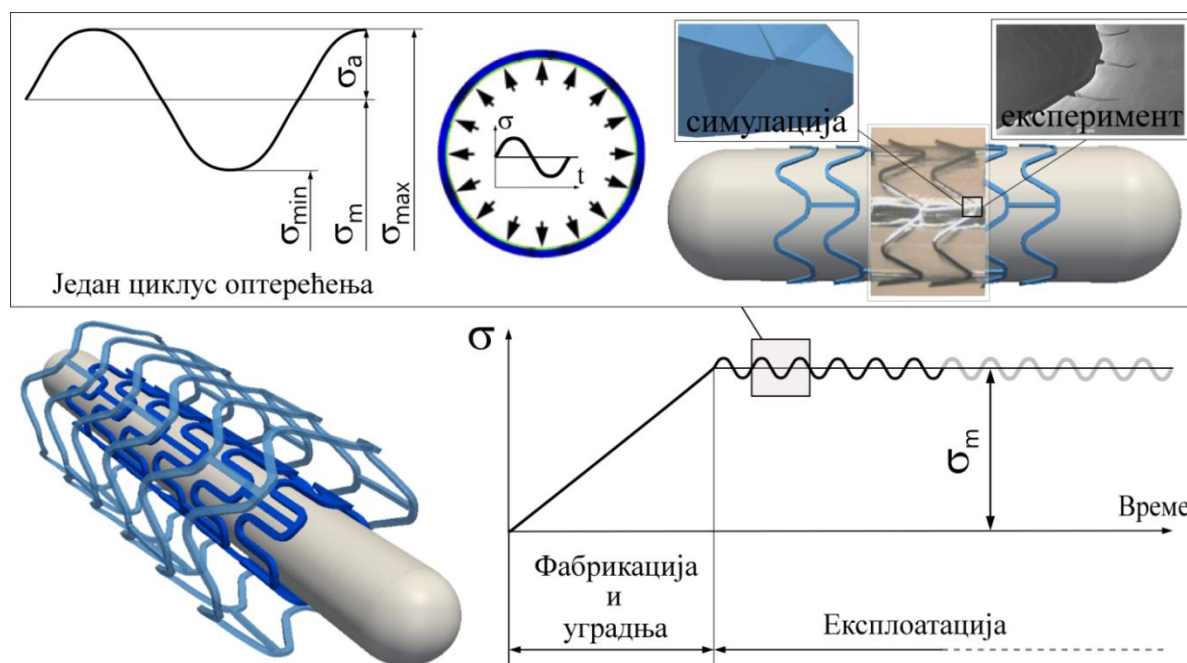
Примена FtF приступа је посебно значајна код структура попут стента, где су димензије дуж аксијалне осе сто пута веће од димензија попречног пресека, што има за последицу да уобичајени појам грешке у материјалу у датом случају има третман прслине. Под појмом мале прслине, код жичаних структура попут стента, подразумева се прслина величине од десетак микрометара. Такође, величину зоне сигурног рада на замор, у великој мери, диктира чињеница да је код материјала који се примењују у дизајну стента мала разлика између прага жилавости и жилавости лома. У случајевима малог течења у околини врха прслине може се користити теорија линеарно еластичне механике лома (ЛЕМЛ) [244-246]. На основу ЛЕМЛ, било да лом настаје у дуктилним или кртим материјалима или да долази до раста прслине услед цикличног оптерећења, локална пластичност у околини врха прслине контролише оба процеса (раст прслине и коначни лом). Узимајући да су типичне димензије профила стента $75-150\mu\text{m}$, што је упоредиво са величином зрна микроструктуре стента, неопходно је узети у обзир пластичност током симулације раста прслине. У новијим студијама, аутори су предложили моделирање проблема кристалне пластичности [247-249]. У поменутиим студијама, аутори су експериментално одредили текстуру микроструктуре и потом су моделирали зрна користећи Воронојев алгоритам за генерисање мреже (енгл. 3D Voronoi tessellation) на мрежи воксела (при чему је потребно да дистрибуција зрна у запреминском моделу одговара експерименталним мерењима). С обзиром на то да је ово поглавље базирано на механици континуума, зона пластичности при заморном цикличном оптерећењу може бити процењена као функција фактора интензитета напона и напона течења [250, 251].

Претходно наведени приступи за анализу лома и замора коронарних стентова су примењиви како за симулирање механичких тестова прописаних стандардима тако и за симулирање стентова у реалним условима специфичним за датог пацијента – разликују се само гранични услови. Из тог разлога, у наставку ће прво бити разматран један од *in-vitro* механичких тестова (ширење стента и радијално пулсаторно оптерећење) на коме ће бити објашњене и демонстриране методе за анализу замора и лома коронарних стентова. Након тога, биће изложена метода за анализу замора стента у реалним

условима који омогућавају примену претходно описаних метода у условима специфичним за датог пацијента.

5.5. FtF приступ при анализи коронарних стентова на замор

Шематски приказ предложене процедуре приказан је на Слици 5.4. Предмет анализе је период експлоатације, али кораци који му претходе такође морају бити узети у обзир. У општем случају, животни век коронарног стента обухвата период: фабрикације, уградње и експлоатације. Што се тиче процеса уградње, усвојени пречник раширеног стента је био 3mm, што представља пречник просечне коронарне артерије. Униформно ширење стента (од пречника 1.5mm до 3mm) извршено је задавањем притиска од 1.8MPa.



Слика 5.4 Приказ⁶¹ процедуре за нумеричку анализу замора коронарног стента.

Финални раширени облик стента је резултат пластичних деформација. Теорија пластичности и алгоритми коришћени у овој дисертацији су детаљно описани у литератури [252]. Даља нумеричка анализа издржљивости тј., процена интегритета коронарних стентова у условима хипер-физиолошког пулсаторног оптерећења извршена је кроз три корака описана у наредним поглављима. Битно је подсетити да услови разматрани у овом поглављу представљају репродукцију лабораторијских *in-vitro* услова који се у пракси јављају у стандардним уређајима за тестирање (Табела

⁶¹ Слика експерименталног ширења стента (<http://www.protomedlabs.com/medical-devices-testings>) и микроскопског снимка прелине на стенту (http://www.med-techinnovation.com/assets/article_images/8%20-%20SEM%20-%20cracks%20copy.jpg) преузете су са интернета (датум приступа 5. 7. 2015).

5.1). У клиничким *in-vivo* условима било би неопходно укључити и мултиаксијална оптерећења која настају као резултат кардио и респираторних померања [20].

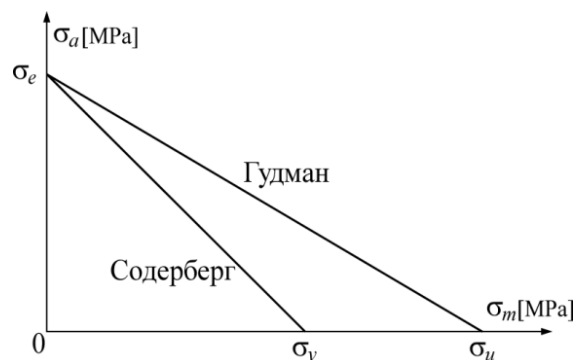
5.5.1 S-N процена замора

У литератури, напонски заснована предикција сигурног животног века металних структура се уобичајено изражава помоћу Гудмановог (енгл. Goodman), Содерберговог (енгл. Soderberg) или Герберовог (енгл. Gerber) S-N дијаграма [251]. Примена претходно наведених критеријума је заснована на претпоставци да у структури стента није постојала иницијална прелина. Према напонски заснованим критеријумима замора, структура ће имати пројектовани животно век, тј. до отказа услед замора неће доћи уколико амплитуде и средњи напони у структури задовољавају следећи услов:

$$\frac{\sigma_a}{\sigma_e} + \frac{\sigma_m}{\sigma_u} \leq \frac{1}{FSF} \text{ према Гудмановом критеријуму} \quad (5.1a)$$

$$\frac{\sigma_a}{\sigma_e} + \frac{\sigma_m}{\sigma_y} \leq \frac{1}{FSF} \text{ према Содерберговом критеријуму} \quad (5.1 б)$$

где σ_a , σ_m , σ_e , σ_u , σ_y представљају амплитудни напон, средњи напон, трајну динамичку издржљивост материјала, затезну чврстоћу и напон течења, респективно. Трајна динамичка издржљивост σ_e одговара животном веку од 400 милиона циклуса. Уколико су задовољене неједнакости у једначини 5.1 онда је структура стента сигурна на појаву отказа услед замора. Стога, лева страна релација 5.1 представља реципрочну вредност FSF -а. Односно, релације 5.1 могу се третирати као индекс отказа услед замора FFI (енг. Fatigue Failure Index), тако да важи услов $FFI=1/FSF$. На слици 5.5 правим линијама су приказана напонска стања која одговарају константном животном веку на основу Гудмановог и Содерберговог критеријума. Содербергов критеријум је конзервативнији јер се као гранична вредност средњег напона усваја напон течења, а не затезна чврстоћа материјала, што је случај код Герберовог критеријума. Стога је примена Содерберговог критеријума прихватљивија уколико материјал структуре показује крта својства. Оба критеријума дата релацијом 5.1 узимају у обзир утицај средњег напона на замор, што је посебно значајно код оптерећења стента где су услед физиолошког цикличног оптерећења, високе вредности средњих напона, а мале вредности амплитудних.



Слика 5.5 Гудманов и Содербергов дијаграм константног животног века.

Ако је вредност FSF-а већа од један, стент је сигуран на замор у току периода експлоатације (у овом случају то је био период од 400 милиона циклуса) јер динамичка издржљивост σ_e , у релацијама 5.1, одговара прописаном броју циклуса. Опсег напона, амплитуда и средњи напон током циклуса оптерећења је дефинисан као:

$$\Delta\sigma = (\sigma_{sys} - \sigma_{dis}) \quad (5.2)$$

$$\sigma_a = \Delta\sigma / 2 \quad (5.3)$$

$$\sigma_m = (\sigma_{sys} + \sigma_{dis}) / 2 \quad (5.4)$$

при чему вредности σ_{sys} и σ_{dis} одговарају напонима који се јављају услед систолног и дијастолног оптерећења (притиска). У овој дисертацији, σ_{sys} и σ_{dis} су израчунати коришћењем EQSA формулације (енгл. Equivalent Stress Amplitude) [253].

Примена претходно наведених критеријума замора (релације 5.1) заснована је на претпоставци да у структури стента није постојала иницијална прслина. Дакле, ови критеријуми не препознају могућност да у зони константног животног века ипак може доћи до појаве оштећења. То је уједно основни недостатак у примени S-N приступа посебно код структура (попут стента) где се физички мала оштећења третирају као прслине. Стога се добијене вредности користе за идентификацију места са највећим ризиком од појаве оштећења, у току пројектованог животног века од 400 милиона циклуса. Потом се у најкритичнијој области стента врши иницијализација прслине и врши процена зоне сигурног рада, што ће бити описано у следећем одељку.

5.5.2 Процена зоне сигурног рада

Уобичајено је да се усваја да отказ услед заморног оптерећења наступа када се формира иницијална физички мала прслина. КТ дијаграм комбинује информације добијене из теорије механике лома (праг фактора интензитета напона и жилавост лома)

са подацима напонски засноване теорије замора ($S-N$ приступ замора), а све у циљу процене броја циклуса као функције физички мале и велике пррлине. Претпоставља се да при брзини раста пррлине од 10^{-10} m/циклуса долази до иницијализације физички мале пррлине, тако да се праг фактора интензитета напона за физички малу пррлину дефинише као функција параметара замора c и m у следећем облику:

$$\Delta K_{th}^{sc} = (10^{-10} / C)^{1/m} \quad (5.5)$$

Физички мала иницијална пррлина се дефинише у функцији опсега прага фактора интензитета напона мале пррлине:

$$a_0^{sc} = \pi^{-1} (\Delta K_{th}^{sc} / Y \sigma_e)^2 \quad (5.6)$$

где је усвојен корекциони фактор за физички малу пррлину $Y=1$ [237]. Код физички велике пррлине (Слика 5.6), опсег фактора интензитета напона ΔK_{th} се одређује експериментално са дијаграма зависности брзине раста пррлине од опсега фактора интензитета напона. За дати материјал и спољашње услове, експериментално добијена максимална вредност ΔK_{th} представља материјално својство тј., праг фактора интензитета напона ΔK_{th}^0 . Праг фактора интензитета напона је материјално својство и не зависи од величине пррлине било да је она физички мала или велика. Величина прелазне пррлине која одговара максималној вредности прага фактора интензитета напона ΔK_{th}^0 представља иницијалну величину пррлине:

$$a_0 = \frac{1}{\pi} \left(\frac{\Delta K_{th}^0}{\sigma_e} \right)^2 \quad (5.7)$$

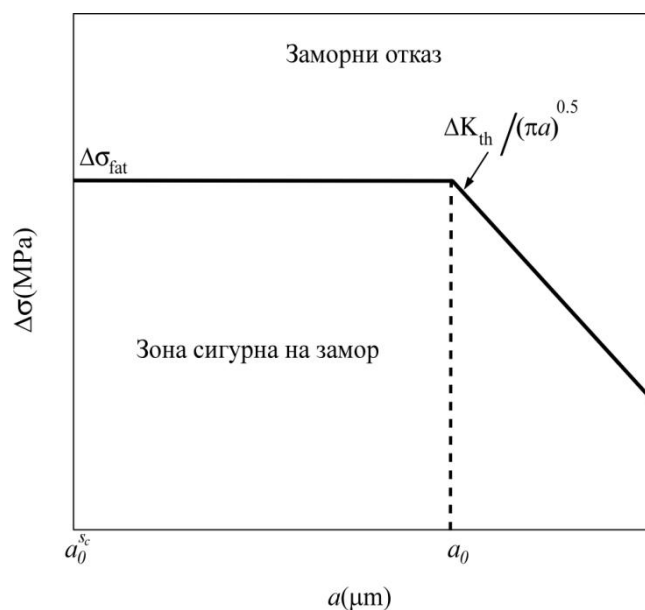
Након достигања иницијалне величине пррлине (релација 5.7), пррлина постаје у физичком смислу велика, тако да долази до њеног ширења. Стога се као сигурна зона, тј. зона у којој неће доћи до отказа услед замора, сматра зона КТ-дијаграма (Слика 5.6) у којој је задовољен следећи услов:

$$\Delta \sigma \leq \sigma_e \text{ ако је } a_0^{sc} \leq a < a_0 \text{ и } \Delta \sigma \leq \frac{\Delta K_{th}^0}{\sqrt{\pi a}} \text{ ако је } a \geq a_0 \quad (5.8)$$

Следећи регион представља зону отказа услед замора и карактерише је стање устаљеног раста пррлине. У овој зони задовољени су следећи услови:

$$\Delta \sigma \leq \sigma_r \text{ ако је } a_0^{sc} \leq a < a_0 \text{ и } \Delta \sigma \leq \frac{\Delta K_c}{Y \sqrt{\pi a}} \text{ ако је } a \geq a_0 \quad (5.9)$$

где је ΔK_c жилавост лома. У случају достигања физички велике прслине, када је задовољен услов $a \geq a_0$, корекциони фактор Y зависи од величине и геометрије прслине.



Слика 5.6 Област КТ дијаграма за процену зоне сигурног рада.

Физички мала прслина се дефинише у интервалу $a \in [a_0^{sc}, a_0]$ (Слика 5.6) и у овој зони важи теорија малих прслина. Као гранична вредност напона при којем неће доћи до појаве отказа у зони малих прслина ($a \in [a_0^{sc}, a_0]$) не усваја се напон трајне динамичке издржљивости материјала већ напон на граници течења. Стога је у зони физички малих прслина граница области сигурне на замор константна вредност напона (напон течења), а феноменолошки ову област карактерише раст прага фактора интензитета вредности од почетне вредности K_m^{sc} до коначне вредности K_m^0 , која уједно представља материјално својство. Зона сигурна на заморни отказ у области физички великих прслина ($a \geq a_0$) дефинисана је константном вредношћу K_m^0 , док је гранична вредност напона променљива и дефинисана је косом линијом на Слици 5.6. Зона сигурна на лом код физички великих прслина ($a \geq a_0$), дефинисана је константном вредношћу жилавости лома K_c , док је у том случају, напонски лимит дефинисан релацијом 5.9.

5.5.3 Процена преосталог животног века-дефинисање критичне величине прслине

Процена преосталог животног века је заснована на симулацији заморног раста прслине. Заморни раст прслине је симулиран применом Paris-овог закона:

$$da/dN = C(\Delta K)^m \quad (5.10)$$

где се опсег фактора интензитета напона дефинише применом релације: $\Delta K = Y\Delta\sigma(\pi a)^{1/2}$; Y је корекциони фактор који зависи од геометрије структуре, величине и облика оштећења; c и m су параметри замора и $\Delta\sigma$ је опсег напона који делује довољно далеко од врха прслине. Усвајајући да је прслина довољно мала, тј., мања од величине дате релацијом 5.6, може се претпоставити да се параметар Y не мења у току њеног ширења до величине дате релацијом 5.7 [254]. У ситуацијама када величина оштећења превазиђе прелазну зону тј. достигне иницијалну величину (релација 5.7) корекциони фактор Y постаје завистан од величине прслине и њеног облика. Paris-ов закон заморног раста прслине се користи у фази стабилног раста прслине.

Број циклуса оптерећења N у фази стабилног раста прслине се дефинише у функцији њене дужине као [237]:

$$N = \frac{2}{(m-2)CY^m(\Delta\sigma)^m\pi^{\frac{m}{2}}} (a_0^{1-m/2} - a^{1-m/2}) \quad (5.11)$$

где је a_0 иницијална величина прслине а $\Delta\sigma = (\sigma_{sys} - \sigma_{dis})$ је опсег напона. Фаза нестабилног раста прслине настаје када опсег фактора интензитета напона достигне жилавост лома K_c тј. када $\Delta K \rightarrow K_c$. Са довољном тачношћу може се усвојити хипотеза да када је остварен услов $\Delta K \rightarrow K_c$ долази до неконтролисаног лома.

Такође, нумеричком интеграцијом 5.10, могуће је за пројектовани животни век структуре, и унапред дефинисане опсеге напонских стања у околини фронта прслине одредити критичне вредности дужина прслина при којима долази до неконтролисаног раста прслине и појаве лома услед замора.

5.5.4 Процена величине пластичне зоне

Основни параметар у контроли раста прслине је фактор интензитета напона, који има утицаја и на величину пластичне зоне. Пластична зона услед дејства заморног оптерећења се формира у околини фронта прслине. Величина пластичне зоне у околини фронта прслине се дефинише следећом релацијом:

$$2r_y^i = \frac{1}{4\pi} \left(\frac{\Delta K}{\sigma_y} \right)^2 \quad (5.12)$$

где је ΔK опсег фактора интензитета напона у току једног циклуса оптерећења ($\Delta K = K_{dis} - K_{sis}$) и σ_y напон течења. У случају цикличног оптерећења, зона малог течења

око фронта прслине је остварена уколико је задовољен услов $r'_y \leq a/8$. Други аутори сугеришу за зону малог течења задовољење следећих услова:

$$r'_y \leq t/8 \text{ и } r'_y \leq (w-a)/8, \quad (5.13)$$

где је t дебљина и $(w-a)$ лигамент испред фронта прслине [237].

Алгоритам 5.1: Нумеричка анализа коронарних стентова на замор: Пример са радијалним цикличним оптерећењем.

Улаз: Материјалне карактеристике и геометрија нераширеног стента⁶².

Улаз: Притисак ширења стента⁶³.

Улаз: Физиолошки пулсаторни притисак⁶⁴.

Изаз: Критично место за настанак прслине услед замора, и преостали животни век у случају појаве прслине на том месту.

- | | |
|-----------|--|
| 1 | Ширење стента на пречник просечне коронарне артерије (3mm) |
| 2 | Примена физиолошких оптерећења на унутрашњу површину стента |
| 3 | Нумеричка анализа на замор применом S-N приступа (једначина 5.1) |
| 4 | Одређивање критичног места са највећом вредношћу $FFI(=I/FSF)$ (Слика 5.7) |
| 5 | Дефинисање величине прелазне прслине a_0^{sc} релацијом 5.4 |
| 6 | Величина иницијалне прслине a_0 релацијом 5.5 |
| 7 | Процена сигурног рада на основу a_0^{sc} и a_0 релацијом 5.6 (Слика 5.6) |
| 8 | Уситњавање мреже у околини ширења прслине (Слика 5.9) |
| 9 | Симулација ширења прслине (Слика 5.10) у зони са највећом вредношћу индекса отказа на замор одређене у четвртом кораку |
| 10 | Дефинисање зоне сигурног рада |

⁶² У овој дисертацији усвојен је материјал L-605 Co-Cr (Табела 5.2) и генерички дизајн стента (Слика 5.4).

⁶³ У овој дисертацији усвојено је $\sigma_{\min} = 1.8MPa$ што одговара ширењу стента на пречник од ~3mm.

⁶⁴ У овој дисертацији усвојено је $\Delta\sigma = 13.3kPa$ што одговара хипер-физиолошких случајева.

5.6. Нумеричка анализа интегритета стента изложеног радијалном цикличном оптерећењу

Нумеричка анализа је извршена употребом софтвера (РАК, 2013) [196, 205, 255]. Тродимензионални модел коронарног стента је преузет од University of Gent, Stent Research Unit (<http://www.stent-ibitech.ugent.be/>, датум приступа 4. 5. 2014) уз дозволу аутора. Дужина стента је 7mm, унутрашњи пречник пре ширења је 1.5mm, док је спољашњи пречник стента~1.65mm. Усвојено је да је стент направљен од материјала L-605 Co-Cr, чије су материјалне карактеристике дате у Табели 5.2 [241].

Табела 5.2 Материјалне карактеристике L-605 Co-Cr.

Јангов модул	Динамичка издржљивост	Опсег прага фактора интензитета напона	Параметри замора
$E = 243GPa$	$\sigma_e = 207MPa$	$\Delta K_{th}^0 = 2,58MPa\sqrt{m}$	$C = 4,74 \times 10^{-13}$ $m = 10,39$
Напон течења	Затезна чврстоћа	Жилавост лома	
$\sigma_y = 547MPa$	$\sigma_u = 1449MPa$	$\Delta K_C = 60MPa\sqrt{m}$	

Дискретизована структурна мрежа тродимензионалног модела стента састојала се од 38,400 чворова и 59,625 осмочворних хексаедарских коначних елемената. Након експанзије, измерено лонгитудинално скупљање⁶⁵ стента било је 0.42 mm (6%), док је догбонинг-ефекат⁶⁶ износио <2%. За потребе нумеричке анализе замора стента, усвојени опсег цикличне промене притиска током срчаног циклуса (систола-дијастола) износио је 100mmHg (13.3kPa) [149]. Дакле, усвојено физиолошко оптерећење спада у групу хипер-физиолошких случајева који се манифестују као хипертензија.

Израчунати амлитудни напон, средњи напон и индекс отказа на замор (реципрочна вредност FSF -а) су приказани на Слици 5.7. Резултати указују да су се екстремне вредности напона јавиле на спојевима мост-страт, тзв. Т-спојеви стента. Занемаривањем концентрација напона узрокованим претретманским процесима, попут процеса производње и несавршености површина, може се доћи до закључка да су Т-

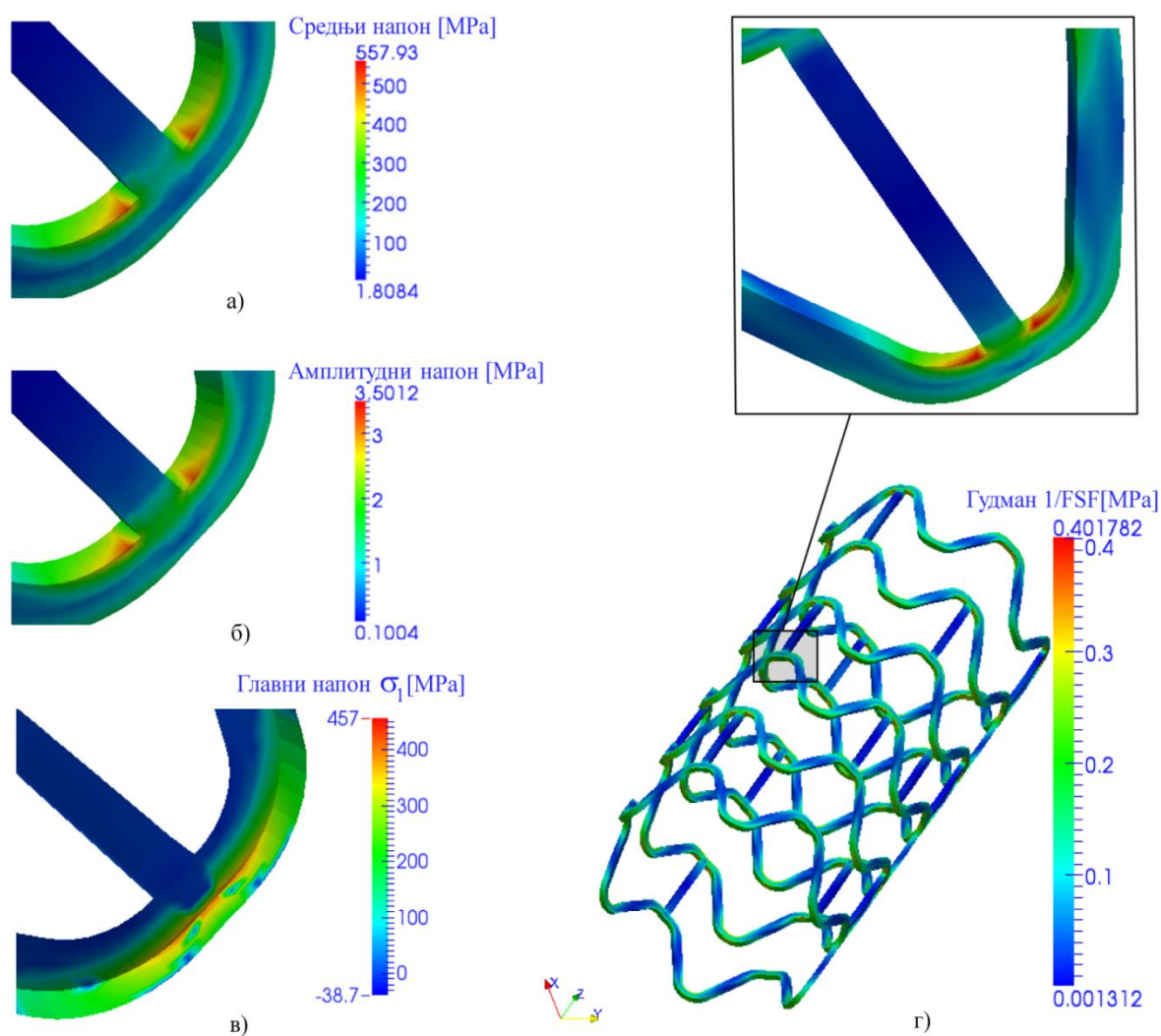
⁶⁵ Енгл. Foshortening = $\frac{L_{\text{раширеног стента}} - L_{\text{нераширеног стента}}}{L_{\text{раширеног стента}}} [\%]$. Када се стент радијално рашири долази до

његовог лонгитудиналног скупљања, при чему је пожељно је да тај степен сужења буде што мањи.

⁶⁶ Енгл. Dogbonning = $\frac{R_{\text{дистално}} - R_{\text{централно}}}{R_{\text{централно}}} [\%]$. Када се стент рашири, услед различите расподеле

оптерећења дуж стента, може доћи до тога да пречник раширеног стента и стента на крајевима буде различит. Однос пречника на средии и крајевима након ширења стента назива се догбонинг.

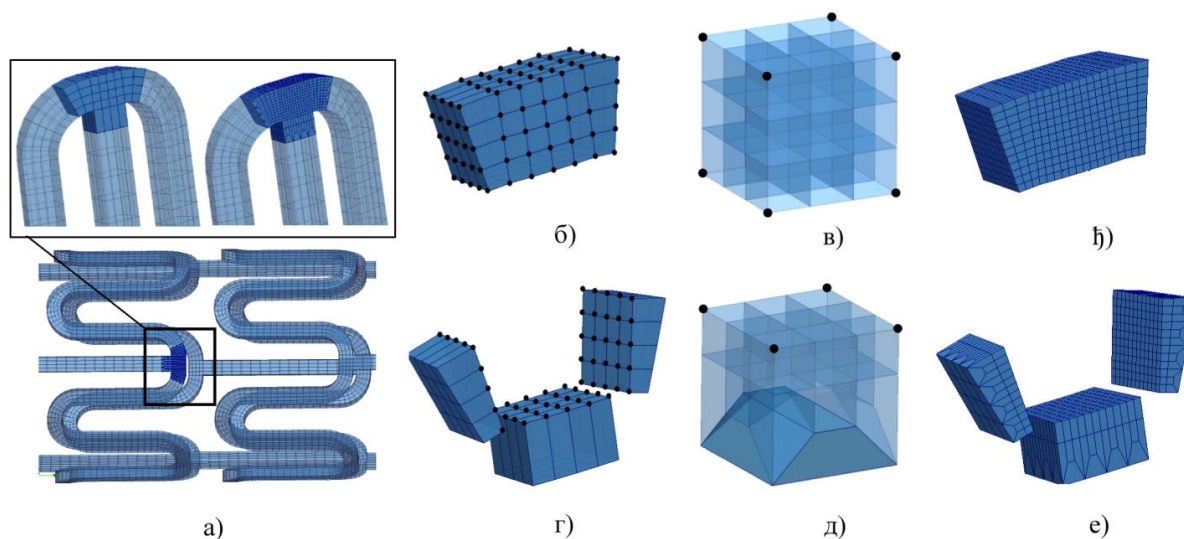
спојеви и закривљени делови стента места на којима се јављају концентрације напона и могућа појава прлина [256]. Пошто су добијене нумеричке вредности индекса отказа на замор добијене преко Гудмановог критеријума мање од један, потврђено је да је разматрани коронарни стент сигуран на усвојена циклична оптерећења у периоду од 400 милиона циклуса. Као што је претходно наглашено, напонски заснована анализа замора, која је у стандардима препоручена нумеричка метода (ISO 7198), не препознаје могућност појаве оштећења уколико је $FFI < 1$. Из тог разлога се иницијално оштећење поставља у зону стента са највећом вредношћу FFI -а (који је претходно добијен на основу $S-N$ процене).



Слика 5.7 Распореда: а) Средњег напона; б) Амплитудног напона; в) Главног напона σ_1 ; г) Индекс отказа на замор ($1/FSF$).

Како би се повећала прецизност симулирања пропагације прлине, извршено је уситњавање мреже коначних елемената око критичног места (спој моста и страта

приказан на Слици 5.7-г) употребом два шаблона приказана на Слици 5.8 [257]. Уситњавање мреже је извршено тако што је помоћу осам тачака дефинисана запремина око тачке са максималном вредношћу индекса отказа на замор. Елементи који се налазе унутар дефинисане запремине (Слика 5.8-б) су уситњени коришћењем шаблона приказаног на Слици 5.8-в, делећи сваки осмочворни хексаедарски елемент на 27 нових. За елементе који имају суседе у глобалној мрежи (Слика 5.8-г) коришћен је шаблон приказан на Слици 5.8-д, који служи за повезивање крупније глобалне мреже са уситњеном.

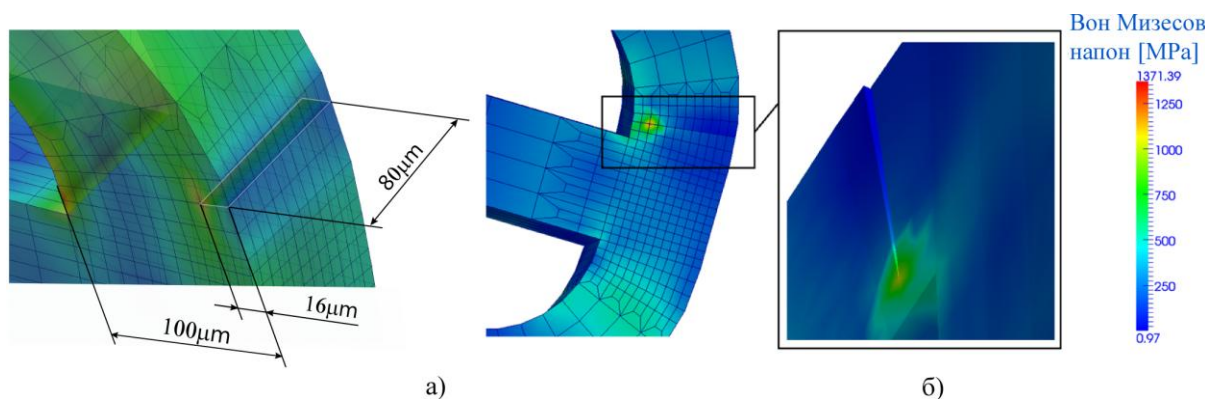


Слика 5.8 Локално уситњавање мреже коначних елемената: а) Приказ мреже коначних елемената пре и након уситњавања; б, г) Приказ елемената који се уситњавају; в, д) Шаблони за уситњавање елемената; ђ, е) Приказ уситњених елемената.

Након уситњавања елемената, густина мреже око регије са прслином је повећана приближно 27 пута (Слика 5.8-а, ђ, е). Понављањем описане процедуре могуће је додатно уситнити мрежу коначних елемената али је у овом случају једна итерација била довољна. Мерцовање и ренумерација чворова, као и мапирање граничних услова са почетне грубе мреже на уситњену, урађено је аутоматски у оквиру истог алгоритма развијеног током израде ове дисертације.

Као најнеповољнији случај (енгл. Worst case) механичког оштећења разматра се пролазна ивична прслина, која хипотетички може да настане у току процеса израде стента. Иницијална прслина постављена је у зону затезних напона. Вредност иницијалне физички мале прслине је $a_0^{sc} \approx 18 \mu m$, док се прелаз из зоне малих у зону великих прслина остварује при величини прслине од $a_0 = 49 \mu m$ (ISO-25539-2). Раст прслине је симулиран кроз осам корака, од почетне дужине $16,6 \mu m$ до $83 \mu m$. Ефективни

напони за систолно оптерећење у осмом кораку раста прслине ($83\mu\text{m}$) су приказани на Слици 5.9.



Слика 5.9 Поље ефективног напона у: а) Првом кораку; б) Последњем кораку симулације раста прслине (при дужини од $83\mu\text{m}$).

У Табели 5.3 дати су резултати процене критичне дужине прслине при пројектованом животном веку од 400 милиона циклуса при варирању опсега цикличног оптерећења. Критична дужина прслине a_c је максимална величина оштећења, која при датом оптерећењу стента може да се оствари у току пројектованог животног века. Након достизања критичне дужине прслине при датом опсегу цикличног оптерећења долази до даљег неконтролисаног раста прслине, тј., до појаве лома услед замора.

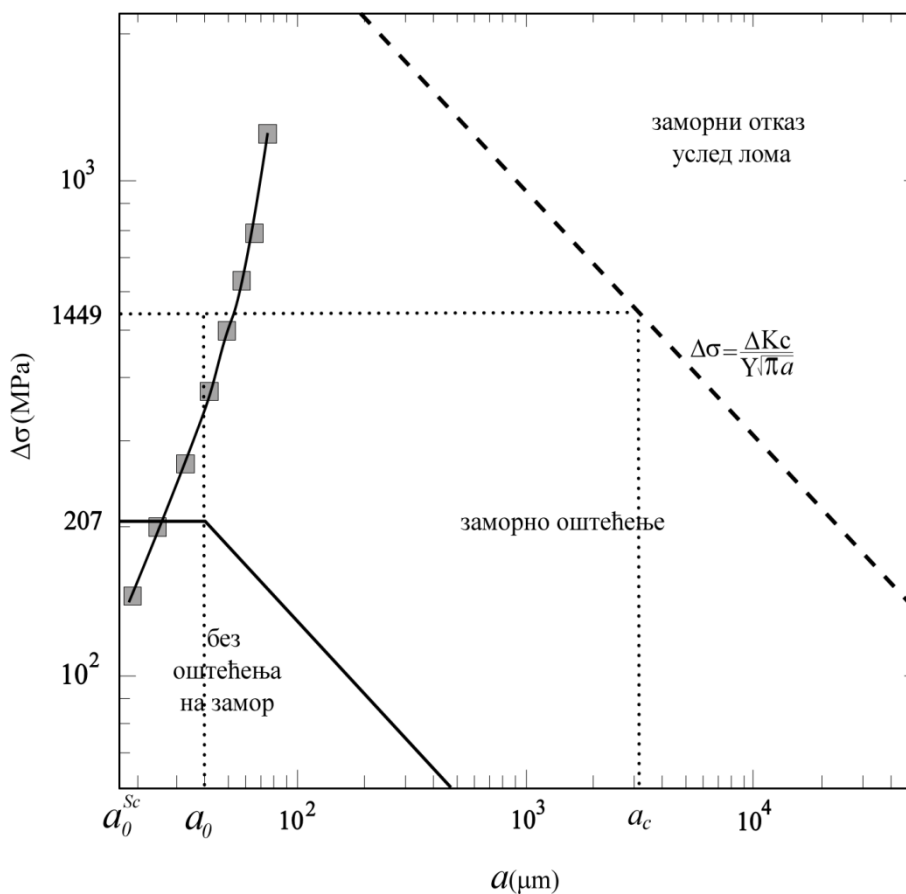
Табела 5.3 Дефинисање критичне дужине прслине a_c , при пројектованом животном веку, у функцији од опсега цикличног оптерећења.

Опсег цикличног оптерећења $\Delta\sigma$ [MPa]	5	10	20	30	40	60	80
Критична дужина прслине a [μm]	81.5	68.1	52	43.8	36.4	27	19.6

Процена критичне величине прслине дефинисана применом Paris-овог закона не обезбеђује могућност утврђивања сигурне зоне рада у случају појаве оштећења, тј., зоне у којој неће доћи до појаве пропације прслине. За ту процену коришћен је KT дијаграм приказан на Слици 5.10. Критичне вредности напонских стања у стенту са оштећењем у зависности од величине физички мале или велике прслине приказане су на Слици 5.10. Зона сигурног рада у KT дијаграму представља област у којој неће доћи до појаве стабилног раста прслине. Стент је у зони сигурног рада ако је величина

прслине у региону сигурном на заморни отказ и уколико је остварени напон мањи од напона динамичке издржљивости материјала стента. У овом случају зона сигурна на заморни отказ дефинисана је величином оштећења од $18-49\mu\text{m}$ у стенту.

Међутим, може доћи до појаве отказа услед замора и у случају када је величина оштећења у интервалу $18-49\mu\text{m}$, што је последица ситуације када напонско стање у стенту превазиђе трајну динамичку издржљивост материјала. За величину прслине $a > 49\mu\text{m}$, гранично оптерећење се дефинише на основу параметра механике лома тј., жилавости лома (испрекидана линија на Слици 5.10). Дакле, до стања устаљеног раста прслине може да дође у обе зоне: и у зони физички малих прслина ($18 \leq a < 49\mu\text{m}$) као и у зони физички великих прслина ($a > 49\mu\text{m}$). Такође, анализиран је утицај ефекта пластичности на фронт прслине при цикличном оптерећењу. Процењена величина пластичне зоне креће се од $0.29\mu\text{m}$ у првом кораку, до $9.05\mu\text{m}$ у последњем кораку пропације. У поређењу са резултатима приказаним у литератури [241], израчуната пластична зона је нешто већа услед усвојеног облика прслине. У току пропације, мала зона течења (SSY) је остварена до шестог корака симулације $57.61\mu\text{m}$. На даље је био значајан утицај пластичности у околини фронта прслине, и неопходна је била пластична корекција величине прслине.



Слика 5.10 Дефинисање зоне сигурног рада применом КТ-дијаграма.

На крају, провера могућности да дође до тренутног лома прслине извршена је поређењем K фактора добијеног за максималну величину прслине од $83\mu m$ са жилавошћу лома легуре од које је стент направљен. Максимална вредност K фактора за први вид деформисања је износио $18.08MPa\sqrt{m}$ што је 3.3 пута мање од жилавости лома легуре (видети Табелу 5.2). То указује да није вероватно да ће доћи до тренутног лома стента са прслином од $83\mu m$, при дејству задатог физиолошког цикличног оптерећења. Дакле, пројектовани животни век може да се оствари и у случају да се појави зона са оштећењем услед замора, уколико је стент изложен физиолошком оптерећењу. У том случају доћи ће до појаве устаљеног раста прслине, што указује и максимална вредност K -фактора која је 3.3 пута мања од жилавости лома материјала.

5.7. Нумеричка анализа коронарног стента на замор – Пример цикличног савијања као последица кардио и респираторних померања

У поглављу 5.5 описане су методе за нумеричку анализу замора коронарног стента на пулсаторно радијално оптерећење. Такође, у литератури су доступне различите методе за нумеричку анализу замора коронарних стентова [225, 241, 256, 258, 259, 260]. Оно што је заједничко за поменуте студије јесу претпоставке да су стентови изложени униформним притисцима, концентрисаним силама или савијањима у три тачке чиме се занемарују реални услови. Због варијабилности геометрије и мултиаксијалног оптерећења коронарних артерија код људи [108], познато је да реакција пацијента на стент варира у зависности од дизајна стента као и места на коме је он уграђен [261, 262].

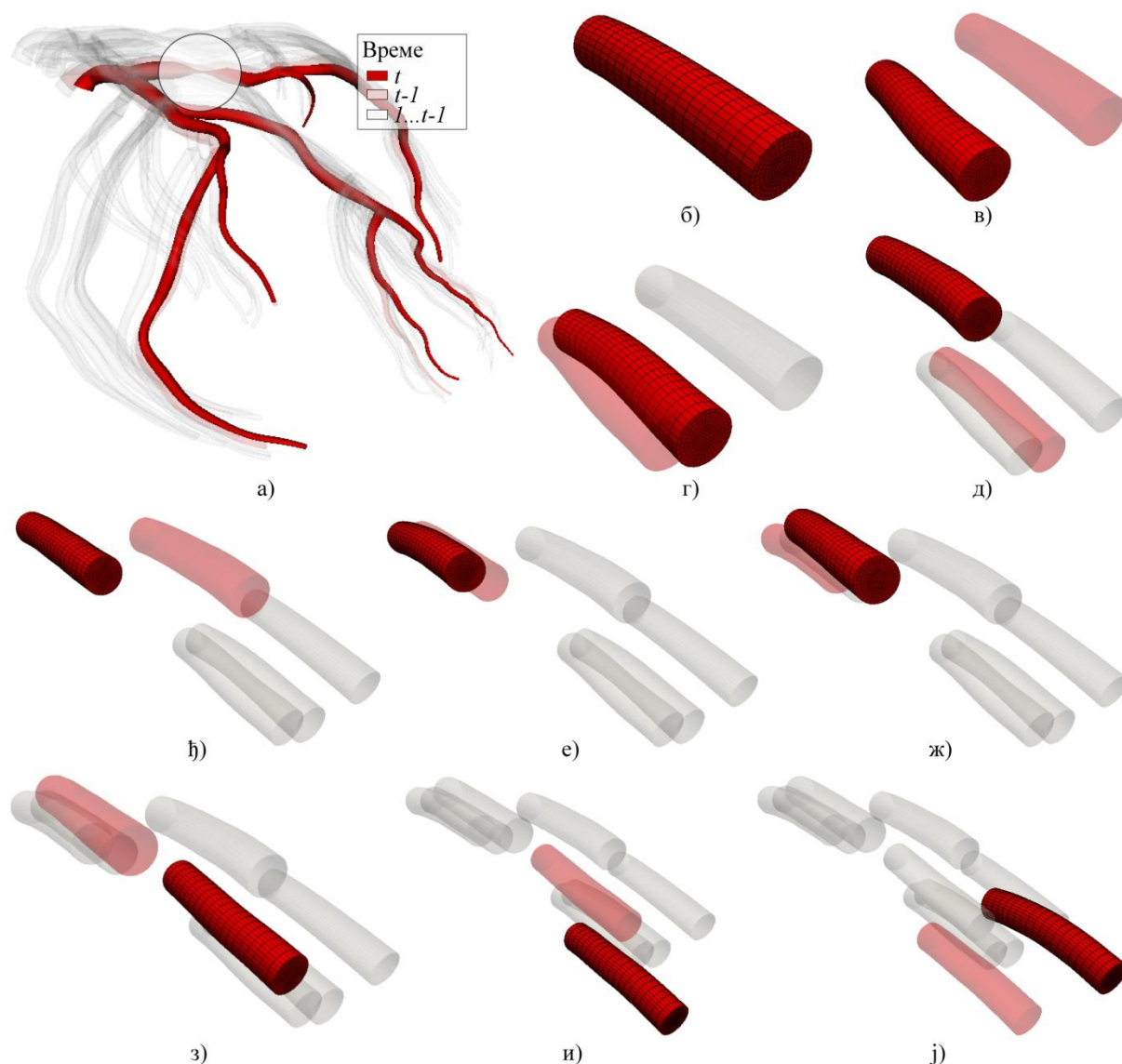
Пошто се у пракси не може поуздано утврдити узрок појаве оштећења током тако дугачког временског периода, сматра се да прслине настају као последица више фактора: процеса фабрикације, уградње стента као и деформација које се циклично понављају услед рада срца и разликују се од пацијента до пацијента. На пример, пацијент са стентом уграђеним на закривљеним деловима коронарних артерија (који је уз то изложени и комплексним напрезањима услед динамике коронарних артерија) има повећан ризик од компликација. Као што се може приметити, главна препрека за даљи развој и примену метода за симулирање коронарних стентова у условима специфичним за пацијента јесте репродукција и урачунавање комплексних анатомских граничних услова који се јављају унутар коронарних артерија, а који су последица контракција срчаног мишића као и респираторних померања.

Са друге стране, реконструкција коронарних артерија је предмет истраживања већ дуго низ година у области анализе и реконструкције медицинских слика (поглавље 2.2 и 3.2). Упркос томе, фузија метода за динамичку реконструкцију коронарних артерија са нумеричком анализом коронарних стентова представља неистражен проблем. У наставку, представљена је метода која користи динамичку (3D+t) реконструкцију коронарних артерија за симулирање деформисања коронарних стентова у условима специфичним за пацијента.

5.7.1 Модел коронарног стабла добијен на основу реконструкције

У овом поглављу, узето је да се динамички модел коронарног стабла састоји од N грана параметризованих по дужини које су реконструисане за T временских корака $\bar{V}_i^t(l) \{t=1\dots T, i=1\dots N, l=0\dots 1\}$ (Слика 5.11-а). Такође, узето је да је у тренутку t коронарни стент дужине L_{stent} позициониран унутар i -те гране коронарног стабла, тако да се стент може посматрати као локална централна линија $\bar{S}^t(s) \{s=0\dots 1\}$ дефинисана помоћу \bar{V}_i^t . Дакле, почетна тачка коронарног стента дуж глобалног модела је дефинисана са $\bar{S}^t(0) = \bar{V}_i^t(l_{s=0})$ док је крајња тачка стента дефинисана са $\bar{S}^t(1) = \bar{V}_i^t(l_{s=1})$. Такође, све централне линије су представљене са NURBS кривама [93] користећи алгоритам рачунања дужина акорда [95], док је оријентација попречних пресека дуж NURBS криве дефинисана Френетовим оквирима користећи тангенту, нормалу и бинормалу криве $(\bar{T}_i^t, \bar{N}_i^t, \bar{B}_i^t)$ [97].

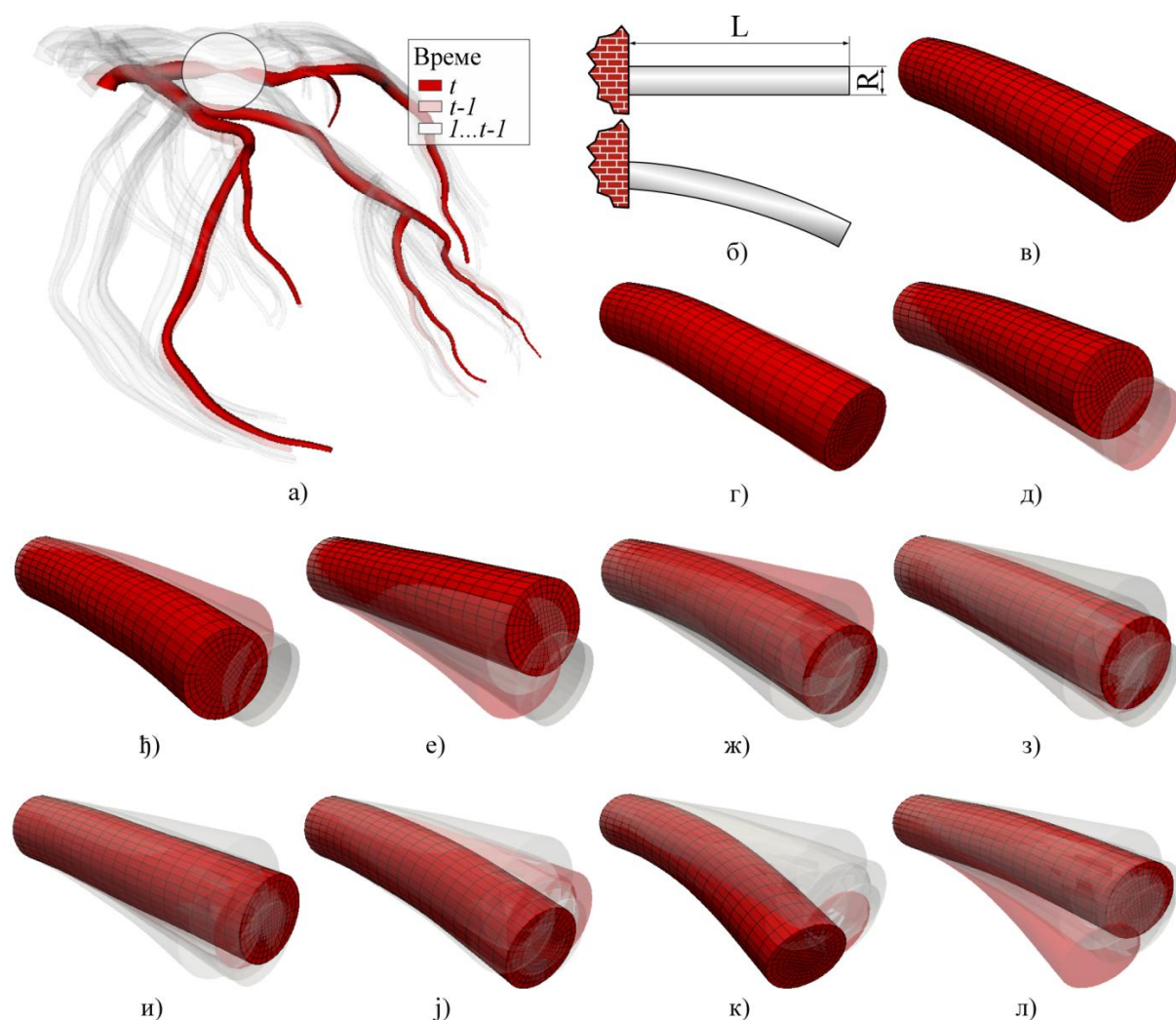
У овом одељку, коришћена је динамичка реконструкција коронарних артерија добијена и приказана у трећем поглављу (Скуп података V – али се могу користити резултати реконструкције добијени неком другом методом из литературе). На Слици 5.11-а приказана је динамичка реконструкција КА са фокусом на део у који је потребно уградити коронарни стент. Може се видети да разматрани део има поприлично комплексна и велика померања (Слика 5.11-б-ј). На основу увида у литературу изложеног у овој дисертацији, ниједна студија није претходно разматрала нумеричко моделирање савијања стента у реалним условима специфичним за датог пацијента.



Слика 5.11 Глобална померања дела коронарног стабла на коме је потребно уградити коронарни стент: а) Приказ динамичке реконструкције коронарног стабла; б-ј) Приказ разматраног дела у различитим временским тренуцима.

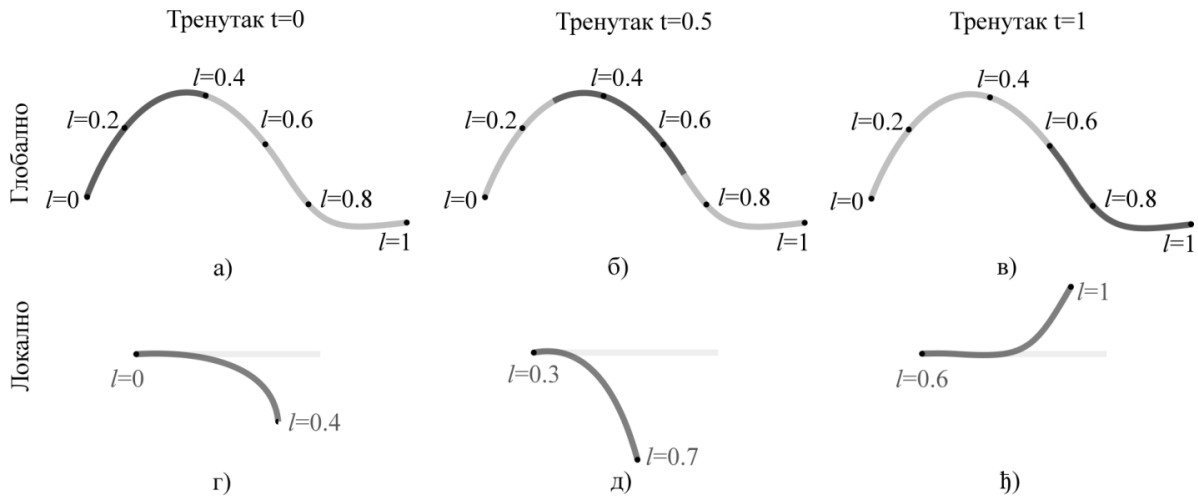
5.7.2 Апроксимација динамике коронарних артерија задавањем померања на укљештеној греди

Како би се комплексна динамика коронарних артерија укључила у нумеричку анализу коронарних стентова, део КА у који је уграђен стент је посматран као покретни савитљиви штап дефинисан пречником и централном линијом \bar{S}^t (Слика 5.12 друга испред а).



Слика 5.12 Локална померања дела коронарног стабла на коме је потребно уградити коронарни стент: а) Приказ динамичке реконструкције коронарног стабла КА; б) Скица укљештене греде; г-л) Приказ разматраног дела у различитим временским тренуцима.

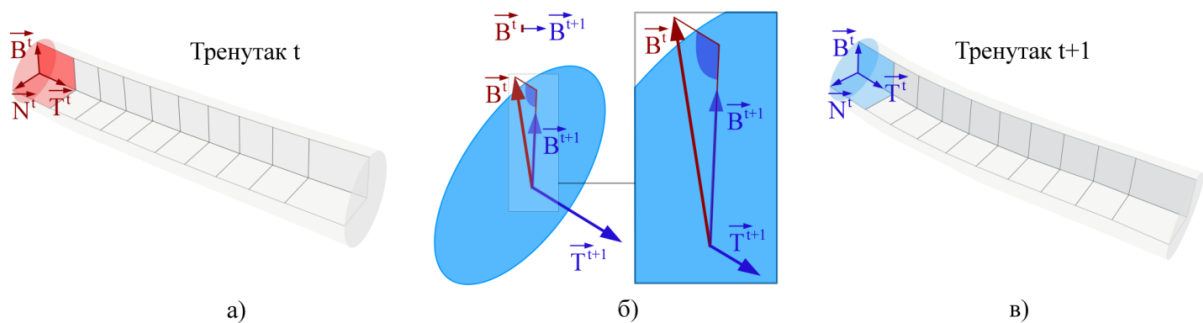
На Слици 5.13 скицирана је генерална формулација, која дозвољава да се стент креће дуж гране коронарног стабла \vec{v}_i^t . Ради једноставније илустрације методе, \vec{v}_i^t је на Слици 5.13 представљена као статична линија. У општем случају стент (\vec{S}^t) се заједно са коронарним стаблом (\vec{v}_i^t) креће у тродимензионалном простору (Слика 5.11-б-ј) али је истовремено дозвољено и кретање \vec{S}^t дуж \vec{v}_i^t . Према томе, предложени приступ се може користити како за моделирање савијања стента ($l_{s=0}$ је константа) тако и за симулирање кретања стента по путањи током уградње ($l_{s=0}$ је функција времена, као што је илустровано на Слици 5.13).



Слика 5.13 Принцип апроксимације динамике стента укљештеном гредом.

Пошто су померања којима је коронарни стент \bar{S}^t изложен унутар коронарних артерија релативно велика у односу на степен деформација, од интереса за нумеричку анализу су само локална померања стента под чијим се дејством он и деформише. Ефекти translације и ротације су минимизирани коришћењем Procrustes анализу (енгл. Procrustes analysis) [263]. Почевши од тренутка $t = 1$, свака конфигурација \bar{V}_i^t је управљена у односу на претходну конфигурацију \bar{V}_i^{t-1} . Такође, оријентација \bar{S}^t у локалном координатном систему у тренутку t је дефинисана релативно у односу на први Френетов оквир ($\bar{T}^t(0)$, $\bar{N}^t(0)$, $\bar{B}^t(0)$ линије \bar{S}^t).

Просторно-временска оријентација трихедрона дуж \bar{S}^t је дефинисана процедуром приказаном на Слици 5.14. Оријентација $\bar{B}^{t+1}(0)$ у наредном временском тренутку је дефинисана као пројекција тренутне бинормале $\bar{B}^t(0)$ на раван нормала-бинормала $\bar{B}^t(0) \mapsto \bar{N}^{t+1}(0), \bar{B}^{t+1}(0)$. На тај начин минимизирани су ефекти увијања трихедрона и добијена је реалистична геометрија (померања) укљештене греде током разматраног временског периода.



Слика 5.14 Просторно-временска оријентација трихедрона покретне централне линије.

Алгоритам 5.2 Савијање стента у условима специфичним за датог пацијента.

Улаз:	Динамичка реконструкција коронарног стабла састављеног од N параметризованих грана (централних линија) реконструисаних у T временских корака: $\vec{V}_i^t(l) \{t=1\dots T, i=1\dots N, l=0\dots 1\}$.
Улаз:	Почетна тачка коронарног стента дуж глобалног модела дефинисана са $\vec{S}^t(0)=\vec{V}_i^t(l_{s=0})$ и крајња тачка стента дефинисана са $\vec{S}^t(1)=\vec{V}_i^t(l_{s=1})$.
Улаз:	Број тачака интерполације J по дужини стента \vec{S}^t .
Израз:	Померања стента \vec{S}^t апроксимираног са укљештеном гредом.
1	Користећи Procrustes анализу елиминиши ефекте translације, ротације и скалирања коронарног стабла \vec{V}_i^t
2	for $t = 1$ to T do
3	Интерполирај \vec{V}_i^t од $\vec{V}_i^t(l_{s=0})$ до $\vec{V}_i^t(l_{s=1})$ на J тачки $P_j^t (j=1,\dots,J)$
4	Генериши NURBS \vec{S}^t користећи P_j^t и нађи трихедроне \vec{T}^t, \vec{N}^t и \vec{B}^t
5	if $t > 1$ do
6	Управи трихедроне криве \vec{T}_j^t, \vec{N}_j^t и \vec{B}_j^t у односу на претходни трихедрон $\vec{T}_j^{t-1}, \vec{N}_j^{t-1}$ и \vec{B}_j^{t-1} из претходне временске конфигурације
7	end if
8	Конвертуј \vec{S}^t из глобалног координатног система у локални координатни систем позициониран у тачки $\vec{S}^t(0)$ и дефинисан са \vec{T}_1^t, \vec{N}_1^t и \vec{B}_1^t
9	end for

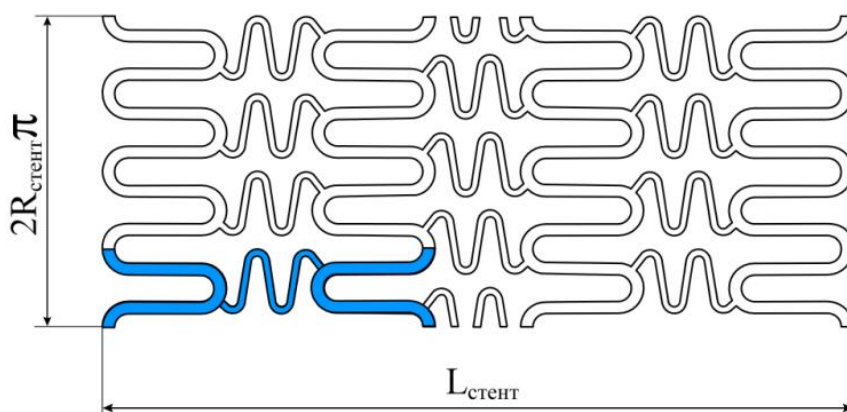
5.7.3 Геометрија коронарног стента

Прав штап (иницијална конфигурација $\vec{S}^{t=0}$) и параметарски модел коронарног стента моделирани су у софтверском пакету SolidWorks v2014SP4 (Dassault Systèmes SolidWorks Corporation, Massachusetts, USA). Шаблон по коме је генерисан коронарни стент састоји се из осам стратова у лонгитудиналном правцу и шест прстенова у радијалном правцу (на Слици 5.15 је ради лакше прегледности приказан шаблон са четири страта и моста). Разматрани дизајн је налик CYPHER (Cordis, USA) стенту, и

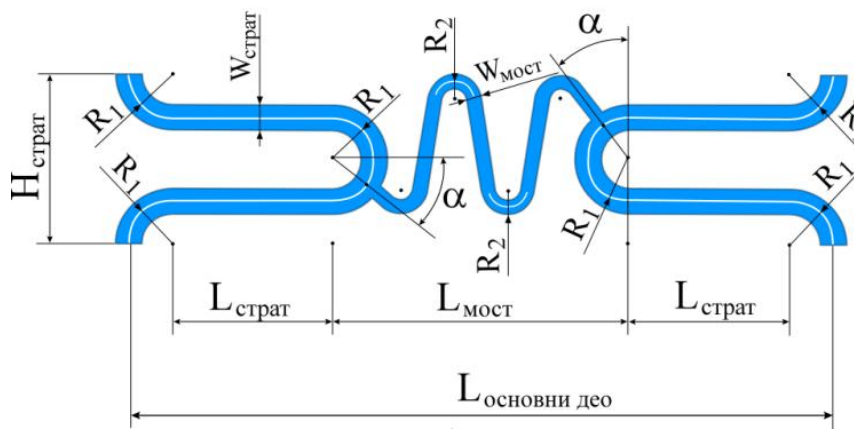
дефинисан је следећим параметрима: $R_{\text{стенг}} = 1.5\text{mm}$, $N_{\text{страт}} = 6$, $N_{\text{прстен}} = 8$,
 $H_{\text{страт}} = 2R_{\text{стенг}}\pi / N_{\text{страт}}$, $L_{\text{страт}} = 8.94\text{mm}$, $L_{\text{страт}} = 0.55\text{mm}$, $L_{\text{мост}} = 1.6\text{mm}$, $W_{\text{страт}} = 0.09\text{mm}$,
 $W_{\text{мост}} = 0.05\text{mm}$, $W_{\text{стенг}} = 0.08\text{mm}$, $R_1 = H_{\text{страт}} / 4$, $R_2 = R_1 / 3$, $\alpha = 40^\circ$.



а)



б)



в)

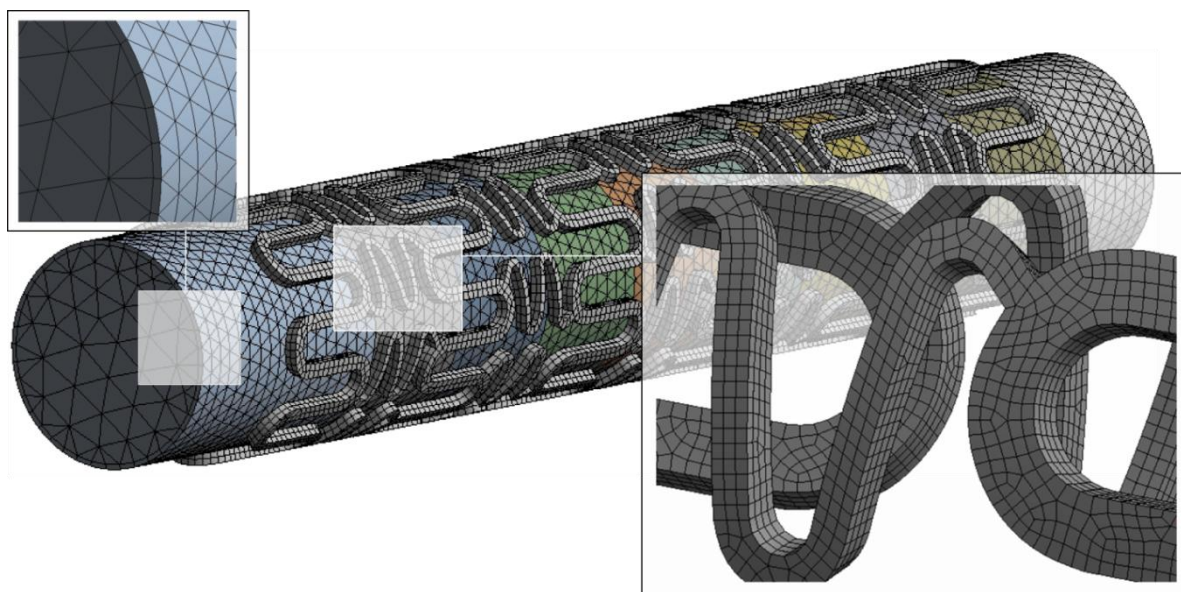
Слика 5.15 Геометрија CYPHER (Cordis, USA) стента.

5.7.4 Нумеричко моделирање цикличног савијања коронарног стента

Савијања стента у условима специфичним за датог пацијента нумерички је симулирано као контакт између греде дефинисане преко \bar{S}^t и коронарног стента. Комплетна нумеричка анализа извршена је употребом софтверског пакета ANSYS

Workbench v14.5.7 (SAS IP, Pennsylvania, USA), коришћењем линеарно еластичног материјалног модела.

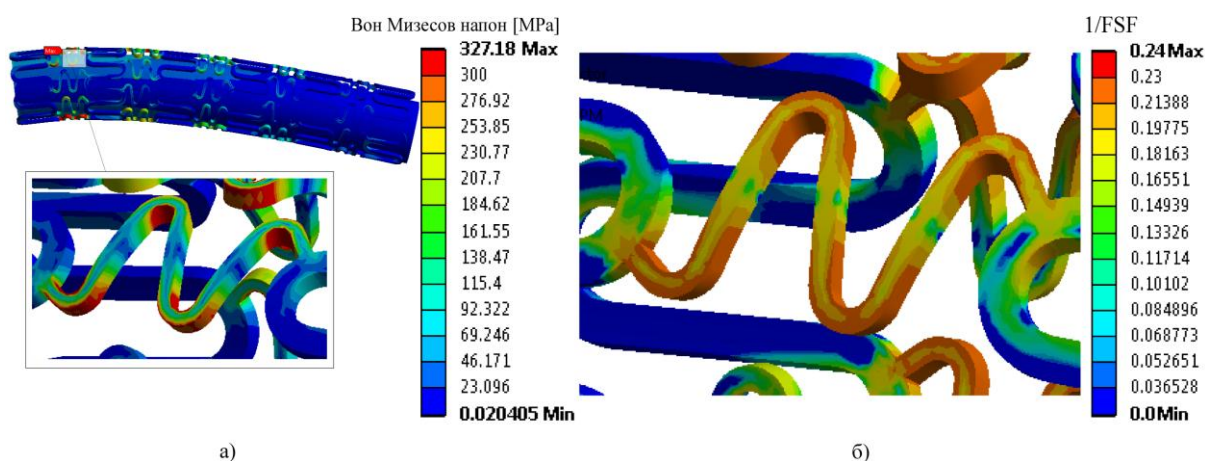
Материјалне карактеристике за укљештену греду и коронарни стент су усвојене из претходног поглавља – материјал L-605 Co-Cr (Табела 5.2) [241]. Греда је дискретизирана на 29886 тетраедарских елемената, док је контактни слој моделиран користећи призматичне елементе (Слика 5.16). Савијање греде је моделирано помоћу померања (опција *Remote displacements*), при чему су померања темпорално интерполирана са десет временских тачки употребом процедуре описане у трећем поглављу.



Слика 5.16 Мрежа коначних елемената

Са Сlike 5.16 се види да је греда (\vec{S}^t) по дужини интерполирана на девет делова једнаких дужуна, док је усвојени радијус греде $R_{\text{греда}} = 0.95R_{\text{стент}}$. Стент је дискретизиран на 19501 хексаедарских елемената. Како би се деформације греде (идеализовани темпорални модел коронарне артерије) пренеле на стент, контакт је симулиран без трења користећи проширену Лагранжеову (енгл. *Augmented Lagrange*) формулацију и директни солвер имплементиран у ANSYS-у.

5.7.5 S-N процена замора



Слика 5.17 Расподела: а) Ефективних Вон Мизесових напона; б) Реципрочна вредност фактора сигурности на замор.

Резултати апроксимације реалне КА са уграђеним стентом помоћу укљештене греде приказани су на Слици 5.12. Израчунати ефективни напон и реципрочна вредност FSF-а (фактора сигурности на замор) су приказани на Слици 5.17. Резултати указују да су се екстремне вредности напона јавиле на мостовима стента. Ако се занемаре концентрације напона узроковане претретманским процесима (попут процеса производње и несавршености површина), долази се до закључка да су током савијања стента закривљени делови моста стента места на којима се јављају концентрације напона и евентуална појава прслина. Пошто су вредности индекса отказа на замор, добијене преко Гудмановог критеријума, мање од један потврђено је да је разматрани дизајн коронарног стента сигуран за период од 400 милиона циклуса.

Дакле, у нумеричкој анализи Cypher стента на замор, коришћено је циклично савојно оптерећење, које је добијено на основу тродимензионалне реконструкције из ангиографских снимака. Идентификована је зона са највећим ризиком од заморног отказа која се налази на мосту са највећим степеном цикличног савијања.

6. Закључна разматрања и смернице за будућа истраживања

У оквиру ове дисертације, применом и развојем алгоритама из области прорачунске механике, диференцијалне геометрије, обраде слика и сигнала, инжењерске оптимизације, механике лома и замора материјала унапређене су постојеће или развијене нове методе за реконструкцију КА из ангиографских пројекција, моделирање прогресије болести фузијом ангиографских и IVUS снимака као и процене животног века коронарног стента.

6.1. Закључци донети на основу резултата добијених у трећем поглављу

У трећем поглављу су предложени алгоритми за тродимензионалну динамичку реконструкцију КА из некалибрисаних ангиографских пројекција. У односу на разматрану литературу, основни доприноси развијених метода су:

- Предложени математички модел формирања слике интегрише све функционалности доступне у претходно објављеним студијама. Имплементирана је компензација за неидеално позиционирање стола са пацијентом и Ц-руке, при чему је математичка формулација таква да не захтева да се изоцентар поклапа са центром ротације Ц-руке, нити да пројектор буде нормалан на оптичку осу;
- На основу описаног математичког модела, развијена је оптимизациона метода за калибрацију 23 параметра који одређују оријентацију уређаја између пројекција. Пошто је потребно оптимизовати поприличан број параметара, уобичајени проблем локалних минимума је избегнут употребом Генентског алгоритма;
- Под претпоставком да прецизна калибрација и реконструкција КА подразумева и прецизан одабир фрејмова (тако да се срчана и респираторна фаза поклапају), метода за темпорално упаривање фрејмова (снимљених из две независне пројекције) је развијена употребом методе еластичног преклапања. Тиме су превазиђена ограничења традиционалних метода, које обично не узимају у обзир чињеницу да су срчане и респираторне фазе асичроне. Такође, када су фазе аквизиција померене развијена метода даје прецизније темпоралне реконструкције изостављајући кандидате који немају одговарајући пар у другој пројекцији;

- Централне линије коронарног стабла су реконструисане користећи еластично преклапање тачака узоркованих из две ангио-пројекције, чиме је омогућено прецизније и робусније *један-на-један* упаривање тачака;
- Коначно, предложена је метода за реконструкцију васкуларног лумена из ангиографских пројекција, која такође може пружити могућност полигоналне апроксимације попречних пресека КА када је доступно више пројекција. Такав приступ додатно омогућава реконструкцију конкавних попречних пресека, што може бити искоришћено за идентификацију и разликовање делова КА са стенозом и плаком. Попречни пресеци добијени на тај начин даље су коришћени за генерисање мреже коначних елемената коронарног стабла помоћу алгоритама базираних на употреби NURBS-ова што омогућава добијање структурне квадрилатериалне и хексаедарске мреже. Такође, прописани алгоритам редукује комплексност генерисања мреже за комплексна стабла јер цео процес симплификује на интегрално процесирање повезаних грана.

Главни недостатак представљене методе је претпоставка да су сегментација и декомпозиција КА урађене независно и коректно. Конкретно, ти кораци нису били предмет дисертације јер у литератури постоје развијени алгоритми за ту намену (и тешко је избегнути зависност од интеракције са корисником). На основу искуства током израде дисертације и увида у литературу препоручено је користити алгоритам „пропагације таласа“ (енгл. Wave propagation algorithm), који редукује интра и интероперабилност корисника током сегментације централних линија и ивица КА (Слика 3.12-а-в) [264]. Слични алгоритми за сегментацију су имплементирани и тестирани у различитим академским и комерцијалним решењима коришћеним за статичку тродимензионалну квантитативну коронарну ангиографију фокусирану на анализу партикуларних бифуркација [265-267]. У овој дисертацији, циљ је био развити процедуре за темпоралну реконструкцију комплексних коронарних стабала састављених из више повезаних грана и бифуркација. У сваком случају, процедуре представљене у дисертацији се могу користити независно једна од друге, и могу се комбиновати (или проширити) са методама изложеним у неком другом раду у циљу добијања бољих резултата.

Поред побољшавања тренутног клиничког увида у развој болести коронарних артерија, предложене процедуре се могу користити и за добијање детаљних модела КА потребних за извршавање компјутерских симулација фракционог реверзног протока

[268], механичког и биолошког одзива КА на анализу коронарних стентова [258, 269, 270] као и фузију различитих модалитета (IVUS и OCT) са коронарном ангиографијом како би се добила комплетнија реконструкција КА [100, 271]. Развијена метода за генерисање мреже (дискретног домена) комплексног коронарног стабла је погодна за паралелизацију, јер се делови кода извршавају независно један од другог. Коначно, предложена метода резултује NURBS мрежама погодним за нумеричке методе новије генерације попут изогеометријских коначних елемената (енгл. Isogeometric finite element), који боље повезују нумеричко моделирање са трендовима у компјутерском дизајну [272].

6.2. Закључци донети на основу резултата добијених у четвртом поглављу

У четвртом поглављу су описане компјутерске методе за симулирање хемодинамичких параметара и анализу прогресије рестенозе у коронарним артеријама. Тродимензионална реконструкција је базирана на фузији коронарне ангиографије и IVUS као доминантним модалитетима у интервентној кардиологији. Нумеричко симулирање прогресије плака извршено је спрезањем једначина које описују проток флуида кроз КА са једначинама транспорта честица из лумена у зид КА, коришћењем геометрије и граничних услова специфичних за пацијента. Дати су детаљни описи алгоритама и архитектуре за имплементацију описаних метода за реконструкцију и моделирање рестенозе у КА коришћењем поменутих модалитета. Описане методе представљају алате који се могу користити као помоћ приликом клиничких студија у циљу бољег разумевања утицаја хемодинамичких параметара на процес рестенозе. Поред екстензивнијих клиничких валидација описаних метода, будући рад у овој области ће бити фокусиран на развој и имплементацију нових метода (виртуелне уградње стента) како би се боље истражио допринос и утицај хемодинамике на процес развоја болести током и након уградње стента у КА.

У поређењу са претходним студијама, предност описаних процедура јесте да је прогресија плака укључена у сам математички модел, као и могућност примене дела метода за дијагностиковање РКА на основу медицинских снимака. Циљ претходних сличних истраживања [52] био је развој и валидација метода за симулирање прогресије плака на основу снимака направљених коришћењем компјутерске томографије. У овој дисертацији, моделиране су КА са уграђеним стентовима на којима је извршена валидација метода за симулирање прогресије плака. Уградња стента се може узети као крајњи тренутак поменуте претходне студије, док је предмет овог поглавља период

непосредно након уградње стента и наредних шест месеци. Такође, предложен је нов приступ за моделирање на основу медицинских снимака коришћењем потпуно различитих модалитета (IVUS и коронарну ангиографију). Коришћењем, тј. фузијом, IVUS-а и конвенционалне коронарне ангиографије, могуће је одредити проценат сужења зида и прогресије плака КА у зиду (што је уједно недостатак осталих модалитета: компјутерске томографије, магнетне резонанце или коришћења ангиографије и IVUS одвојено). Упаривање медицинских снимака и резултата симулације пружа велику предност над осталим модалитетима јер омогућава увид у стање КА на одређеном месту током различитих временских интервала. У поређењу са студијом која је претходно предложила упаривање IVUS снимака [152] (али не и за потребе моделирања и анализе РКА), представљен је нови приступ који је боље прилагођен за потребе анализе и праћења рестенозе.

6.3. Закључци донети на основу резултата добијених у петом поглављу

У петом поглављу описане су методе за процену преосталог века стента применом теорије замора материјала и механике лома (појава иницијализације прслине и њено прогресивно ширење услед заморног физиолошког оптерећења). Процена интегритета стента на замор је заснована на FtF приступу и подразумева неколико фаза: дефинисање фактора замора структуре применом напонски засноване теорије замора, процена сигурног рада структуре при акумулацији оштећења, процена преосталог века услед замора при прогресивном ширењу прслине. Процена сигурног рада структуре изложене цикличном оптерећењу заснована је на примени Kitagawa-дијаграма и подразумева дефинисање: региона сигурног рада, зоне стабилног раста и зоне неконтролисаног раста прслине-што је нов приступ у поређењу са разматраном литературом [273-275].

Процедуре су прво демонстриране на примеру који се односи на анализу понашања генеричког стента при пулсаторно радијалном оптерећењу. Добијени резултати показали су да физиолошка оптерећења узрокују цикличне напоне који не доводе до заморног отказа. Раст потенцијалне прслине на месту са максималном вредношћу *FFI*-а био је стабилан за прслине мале и велике величине. Други разматрани пример односи се на Surfer стент, при чему је коришћено циклично савојно оптерећење, а који су добијени на основу тродимензионалне реконструкције из ангиографских снимака. Применом напонски засноване анализе замора идентификовано је место са највећим ризиком од заморног отказа које се налазило на мосту који је имао највећи степен савијања.


6.4. Смернице за будућа истраживања

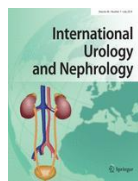
Постигнута тачност резултата изложених у овој дисертацији представља почетну тачку за будућа истраживања која ће бити усмерена ка:

- Додатним усавршавањима метода описаних у дисертацији. То се посебно односи на методе за реконструкцију КА из ангиографских слика и њихову примену за нумеричку анализу хемодинамичких параметара (попут фракционог реверзног протока) чиме би се знатно убрзала и појефтинила тренутна инвазивна процедура;
- Широј примени методе за упаривање података насталих у различитим временским тренуцима. Пошто су описане методе базиране на анализи сличности геометрије (попречних пресека), методе су поред IVUS-а примењиве и на друге модалитете, као и упаривање реконструкција добијених помоћу различитих модалитета;
- Примену и додатно усавршавање (укључивање торзије, лонгитудиналног оптерећења и др.) описаних метода за реално савијање стента за датог пацијента, чиме би било могуће креирати базе граничних услова за различите пацијенте – што би у будућности знатно унапредило процес развоја стентова, као и одабир оптималног стента за одређену групу пацијената;
- Предложене методе представљају робустан алат за нумеричку процену ризика од заморног октаза коронарних стентова. На основу добијених резултата, будућа истраживања у овој области биће усмерена ка комбиновању нумеричких процедура за процену замора са процедурама за реконструкцију КА. На пример, употребом IVUS снимака може се добити реалистичнија геометрија сегмента КА у којој је уграђен стент. Тиме би се додатно унапредиле тренутне методе за нумеричко тестирање стентова као и методе одабира оптималног дизајна стента за датог пацијента.

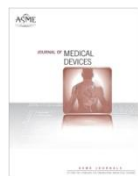
7. Референце

Објављени научни радови

M21	M22	M23
	<p>Vukicevic Arso M, Stepanovic Nemanja M, Jovicic Gordana R, Apostolovic Svetlana R, Filipovic Nenad D. Computer methods for follow-up study of hemodynamic and disease progression in the stented coronary artery by fusing IVUS and X-ray angiography. <i>Medical & biological engineering & computing</i>, ISSN: 0140-0118, eISSN: 1741-0444, 2014, vol. 52, br. 6, str. 539-556, DOI: 10.1007/s11517-014-1155-9.</p>	
	<p>Arso M Vukicevic, Gordana R Jovicic, Miroslav M Stojadinovic, Rade I Prelevic, Nenad D Filipovic. Evolutionary assembled neural networks for making medical decisions with minimal regret: Application for predicting advanced bladder cancer outcome. <i>Expert Systems With Applications</i>, ISSN: 0957-4174, 2014, vol. 41, br. 18, str. 8092–8100, DOI: 10.1016/j.eswa.2014.07.006.</p>	
	<p>Arso M. Vukicevic, Ksenija Zelic, Gordana Jovicic, Marija Djuric, Nenad Filipovic, Influence of dental restorations and mastication loadings on dentine fatigue behaviour: Image-based modelling approach, <i>Journal of Dentistry</i>, ISSN: 0300-5712, 2015, vol. 43, br. 5, str. 556-567, DOI: 10.1016/j.jdent.2015.02.011.</p>	
	<p>K. Zelic, A. Vukicevic, G. Jovicic, S. Aleksandrovic, N. Filipovic , M. Djuric, Mechanical weakening of devitalized teeth: three-dimensional Finite Element Analysis and prediction of tooth fracture, <i>International Endodontic Journal</i>, ISSN: 0143-2885, vol. 48, br. 9, str. 850-863, DOI: 10.1111/iej.12381.</p>	
	<p>Svetlana Antic, Arso M. Vukicevic, Marko Milasinovic, Igor Saveljic, Gordana Jovicic, Nenad Filipovic, Zoran Rakocevic, Marija Djuric (2015) Impact of the lower third molar presence and position on the fragility of mandibular angle and condyle: A Three-dimensional finite element study, <i>Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery</i>, vol. 43, br. 6, str. 870–878, DOI: 10.1016/j.jcms.2015.03.025.</p>	
	<p>Janovic A., Saveljic I., Vukicevic A., Nikolic D., Rakocevic Z., Jovicic G., Filipovic N., Djuric M. Occlusal load distribution through the cortical and trabecular bone of the human mid-facial skeleton in natural dentition: A three-dimensional finite element study. <i>Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger</i>, ISSN: 0940-9602, 2015, vol. 197, str. 16–23, DOI: 10.1016/j.aanat.2014.09.002.</p>	
	<p>Vukicevic Arso M, Velicki Lazar U, Jovicic Gordana R, Jovicic Nebojsa M, Stojadinovic Miroslav M, Filipovic Nenad D. Finite element analysis of uncommonly large renal arteriovenous malformation – adjacent renal cyst complex. <i>Computers in Biology and Medicine</i>, ISSN: 0010-4825, 2015, vol. 59, str. 35-41, DOI: 10.1016/j.combiomed.2015.01.016.</p>	



Stojadinović MM, Prelević R, **Vukićević A**. Scoring system for prediction of lymph node metastasis in radical cystectomy cohort. *International Urology and Nephrology*, ISSN: 0301-1623, eISSN: 1573-2584, 2014, vol. 46, br. 7, str. 1317-1323, DOI: 10.1007/s11255-014-0645-x.



G Jovicic, **A Vukicevic**, N Filipovic. Computational Assessment of Stent Durability Using Fatigue to Fracture Approach. *Journal of Medical Devices. Transactions of the ASME / American Society of Mechanical Engineers*. ISSN: 1932-6181, eISSN: 1932-619X, 2014, vol. 8, br. 4, str. 041002 (1-8), Paper No: MED-13-1198, doi:10.1115/1.4027687.

Коришћена литература

- [1] World Heart Federation (2015) State of the Heart – Cardiovascular Disease Report. Доступно на сајту: <http://www.world-heart-federation.org/publications/reports/state-of-the-heart-cvd-report/> (датум приступа 10. Јул 2015),
- [2] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler III ER, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2014) AHA Statistical Update: Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 129:e28-e292,
- [3] Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” (2010) Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji, Izveštaj br. 5, ISBN 978-86-7358-045-6,
- [4] Pappano AJ, Wier WG (2013) *Cardiovascular Physiology (Tenth Edition)*, Поглавље 1 - Overview of the Circulation and Blood, стр. 1-9, ISBN: 978-0-323-08697-4,
- [5] Angelini P, Velasco JA, Flamm S (2002) Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation*, 105:2449–2454,
- [6] Di Mario C, Sutaria N (2005) Coronary angiography in the angioplasty era: projections with a meaning. *Heart*, 91(7):968–976,
- [7] Carroll JD, Carroll EP, Chen SJ (2009) Coronary angiography: the need for improvement and the barriers to adoption of new technology. *Cardiology Clinics*, 27(3):373–383,
- [8] Tu S, Hao P, Koning G, Wei X, Song X, Chen A, Reiber JH (2011) In vivo assessment of optimal viewing angles from X-ray coronary angiography. *EuroIntervention*, 7(1):112-120,
- [9] Garcia-Garcia HM, Costa MA, Serruys PW (2010) Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound. *European Heart Journal*, 3:2456–2469,
- [10] Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL (2006) Coronary-Artery Stents. *New England Journal of Medicine*, 354(6):483-495,
- [11] Simard T, Hibbert B, Ramirez FD, Froeschl M, Chen YX, O'Brien ER (2014) The evolution of coronary stents: a brief review. *Canadian Journal of Cardiology*, 30(1):35-45,
- [12] Lee SE, Jeong MH, Kim IS, Ko JS, Lee MG, Kang WY, Kim SH, Sim DS, Park KH, Yoon NS, Yoon HJ, Kim KH, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Kang JC (2009) Clinical outcomes and optimal treatment for stent fracture after drug-eluting stent implantation. *Journal of Cardiology*, 53(3):422-428,
- [13] Rits J, van Herwaarden JA, Jahrome AK, Krievins D, Moll FL (2008) The Incidence of Arterial Stent Fractures with Exclusion of Coronary, Aortic, and Non-arterial Settings. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 36(3):339-345,
- [14] De Beule M (2009) Поглавље 2 - Biomechanical Modeling of Stents: Survey 1997–2007. *Advances in Biomedical Engineering*, стр. 61-93, ISBN: 978-0-444-53075-2,

- [15] Sherwood L (2012) *Human Physiology: From Cells to Systems*. Cengage Learning, 7th Edition, ISBN: 978-0495391845,
- [16] Bhagavan NV, На С-Е (2015) *Essentials of Medical Biochemistry (Second Edition)*, Поглавље 1 - The Human Organism: Organ Systems, Cells, Organelles, and Our Microbiota. стр.1-10, ISBN: 9780124166875,
- [17] Skalak R, Keller SR, Secomb TW (1981) Mechanics of blood flow. *Journal of Biomechanical Engineering*, 103(2):102-115,
- [18] Taylor CA, Figueroa CA (2009) Patient-specific modeling of cardiovascular mechanics. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 11:109-134,
- [19] Taylor CA, Hughes TJR, Zarins CK (1998) Finite element modeling of blood flow in arteries. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 158(1–2):155-196,
- [20] Nabel EG, Braunwald E (2012) A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 366(1):54-63,
- [21] Litovsky SH, Farb A, Burke AP, Rabin IY, Herderick EE, Cornhill JF, Smialek J, Virmani Renu (1996) Effect of age, race, body surface area, heart weight and atherosclerosis on coronary artery dimensions in young males. *Atherosclerosis*, 123(1–2):243-250,
- [22] Keohane SG, Adams CWM, Poston RN (1988) Coronary arterial dimensions and cell populations in ageing man. *Atherosclerosis*, 69(2–3):103-108,
- [23] Pijls NH, De Bruyne B, Bech GJ, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJ, Koolen JJ (2000) Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. *Circulation*, 102(19):2371–2377,
- [24] Ku DN (1997) Blood flow in arteries. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 29:399–434,
- [25] Klopfenstein HS, Bernath GA, Cogswell TL, Boerboom LE (1987) Coronary artery hemodynamics in conscious dog during cardiac tamponade. *Circulation Research*, 60(6):845-849,
- [26] Heller LI, Silver KH, Villegas BJ, Balcom SJ, Weiner BH (1994) Blood flow velocity in the right coronary artery: assessment before and after angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*, 24(4):1012-1017,
- [27] Ofili EO, Labovitz AJ, Kern MJ (1993) Coronary flow velocity dynamics in normal and diseased arteries. *American Journal of Cardiology*, 71(14):3D-9D,
- [28] Hasan M, Rubenstein DA, Yin W (2013) Effects of cyclic motion on coronary blood flow. *Journal of Biomechanical Engineering*, 135(12):121002,
- [29] Baka N, Lelieveldt BP, Schultz C, Niessen W, van Walsum T (2015) Respiratory motion estimation in x-ray angiography for improved guidance during coronary interventions. *Physics in Medicine and Biology*, 60(9):3617-3637,
- [30] Hanson MA, Fareed MT, Argenio SL, Agunwamba AO, Hanson TR (2013) Coronary Artery Disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 40(1):1-16,
- [31] Patterson RE, Horowitz SF, Eisner RL (1994) Comparison of modalities to diagnose coronary artery disease. *Seminars in Nuclear Medicine*, 24(4):286-310,
- [32] Hauser TH, Chan J, Manning WJ (2010) *Cardiovascular Magnetic Resonance (Second Edition)*, Поглавље 22 - Coronary Artery Imaging: Clinical Results, стр. 299-309, ISBN: 978-0-443-06686-3,
- [33] Groves EM, Seto AH, Kern MJ (2014) Invasive Testing for Coronary Artery Disease: FFR, IVUS, OCT, NIRS. *Cardiology Clinics*, 32(3):405-417,
- [34] Flohr TG, De Cecco CN, Schmidt B, Wang R, Schoepf UJ, Meinel FG (2015) Computed Tomographic Assessment of Coronary Artery Disease: State-of-the-Art Imaging Techniques. *Radiologic Clinics of North America*, 53(2):271-285,
- [35] Gotschy A, Niemann M, Kozerke S, Lüscher TF, Manka R (2015) Cardiovascular magnetic resonance for the assessment of coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 193:84-92,
- [36] Schuijff JD, Shaw LJ, Wijns W, Lamb HJ, Poldermans D, de Roos A, van der Wall EE, Bax JJ (2005) Cardiac imaging in coronary artery disease: differing modalities. *Heart*, 91(8):1110-1117,
- [37] Jang I-K (2011) Optical Coherence Tomography or Intravascular Ultrasound? *American College of Cardiology – Cardiovascular Interventions*, 4(5):492-494,
- [38] Lim MJ, White CJ (2013) Coronary Angiography Is the Gold Standard for Patients with Significant Left Ventricular Dysfunction. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 55(5):504-508,
- [39] Hrabak M, Padovan RS, Kralik M, Ozretic D, Potocki K (2008) Scenes from the past: Nikola Tesla and the discovery of X-rays. *RadioGraphics*, 28 (4):1189–1192,
- [40] Haschek E, Lindenthal O'F (1896) A contribution to the practical use of the photography according to Röntgen. *Wien Klin Wochenschr*, 9:63,
- [41] Hall WD (1987) Stephen Hales: theologian, botanist, physiologist, discoverer of hemodynamics. *Clinical Cardiology*, 10(8):487–489,
- [42] Orrin HC (1920) *The x-ray atlas of the systemic arteries of the body*. London: Balliere, Tindall, and Cox,

- [43] Moniz E, Diaz A, Lima A (1928) La radioartériographie et la topographie craniocéphalique. *J Radiol Electrol Med Nucl (Journal de radiologie, d'électrologie, et de médecine nucléaire)*, 12:72,
- [44] Forssman W (1929) Catheterization of the right heart. *Klin Wochenschr*;8:2085-2087,
- [45] Forssmann W (1931) Ueber Kontrastdarstellung der Höhlen des lebenden rechten Herzens und der Lungenschlagader. *Munchen Med Wochenschr*, 78:489,
- [46] Forssmann WG, Hirsch JR (2006) 50 years Nobel Prize: Werner Forssmann and the issue of commemorative stamps. *European Journal of Medical Research*, 11(10):406-408,
- [47] Elsevier (1964) Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962, Elsevier Publishing Company, Amsterdam,
- [48] Sones FM Jr, Shirey EK (1962) Cine coronary arteriography. *Modern concepts of cardiovascular disease*, 31:735-738,
- [49] Hall RJ (1985) In Memoriam: F. Mason Sones, Jr., M.D. *Texas Heart Institute Journal*, 12 (4):356-358,
- [50] Short R (2007) In search of Andreas Roland Grüntzig, MD (1939-1985). *Circulation*, 116(9):f49-53,
- [51] Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE (1979) Nonoperative dilation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *New England Journal of Medicine*, 301:61-68,
- [52] Dotter CT, Judkins MP (1964) Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation*, 30:654-670,
- [53] Mueller RL, Sanborn TA (1995) The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *American Heart Journal*, 129(1):146-172,
- [54] Mikla VI, Mikla VV (2014) *Medical Imaging Technology, Поглавље 1 – Advances in Imaging from the First X-Ray Images*, стр. 1-22, ISBN: 978-0-12-417021-6,
- [55] Russo P (2014) *Physical Basis of x-Ray Imaging. Reference Module in Biomedical Sciences, from Comprehensive Biomedical Physics*, 2:1-48,
- [56] Meredith WJ, Massey JB (1977) *Fundamental Physics of Radiology (Third Edition), Поглавље 25 - Fluoroscopy*, стр. 341-357, ISBN: 978-0-7236-0778-6,
- [57] Lanc L, Silva A (2009) Digital radiography detectors—a technical overview: Part 1. *Radiography*, 15:58-62,
- [58] Lanc L, Silva A (2009) Digital radiography detectors—a technical overview: Part 2. *Radiography*, 15:134-138,
- [59] Hoheisel M (2006) Review of medical imaging with emphasis on X-ray detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 563(1):215-224,
- [60] Tobis JM, Abudayyeh H (2015) New devices and technology in interventional cardiology. *Journal of Cardiology*, 65(1):5-16,
- [61] Thomas JD (1998) The DICOM image formatting standard: its role in echocardiography and angiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 14 Suppl 1:1-6,
- [62] Hirshfeld JW Jr, Balter S, Brinker JA, Kern MJ, Klein LW, Lindsay BD, Tommaso CL, Tracy CM, Wagner LK, Creager MA, Elnicki M, Lorell BH, Rodgers GP, Weitz HH; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; HRS; SCAI; American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (2006) ACCF/AHA/HRS/SCAI clinical competence statement on physician knowledge to optimize patient safety and image quality in fluoroscopically guided invasive cardiovascular procedures: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training. *Circulation*, 111(4):511-532,
- [63] Poletti J (2003) The effect of source to image distance on radiation risk to the patient. *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine*, 26(3):110-114,
- [64] Longuet-Higgins HC (1981) A computer algorithm for reconstructing a scene from two projections. *Nature*, 293:133-135,
- [65] Metz CE, Fencil LE (1989) Determination of three-dimensional structure in biplane radiography without prior knowledge of the relationship between the two views: theory. *Medical Physics*, 16(1), 45-51,
- [66] Wollschläger H, Lee P, Zeiher A, Solzbach U, Bonzel T, Just H (1986) Mathematical tools for spatial computations with biplane isocentric X-Ray equipment. *Biomedizinische Technik*, 31:101-106,
- [67] Warmerdam G, Steininger P, Neuner M, Sharp G, Winey B (2012) Influence of imaging source and panel position uncertainties on the accuracy of 2D/3D image registration of cranial images. *Medical Physics*, 39(9):5547-5556,
- [68] Daly MJ, Siewerdsen JH, Cho YB, Jaffray DA, Irish JC (2008) Geometric calibration of a mobile C-arm for intraoperative cone-beam CT. *Medical Physics*, 35(5):2124-2136,
- [69] Navab N, Heining SM, Traub J (2010) Camera augmented mobile C-arm (CAMC): calibration, accuracy study, and clinical applications. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(7):1412-1423,

- [70] Wahle A, Wellnhofer E, Mugaragu I, Beier J, Oswald H, Fleck E (1993) Accurate Quantitative 3-D Reconstruction and Calibration on Biplane Angiograms. Computer Assisted Radiology/Computergestützte Radiologie, Springer, Berlin,
- [71] Chen SJ, Carroll JD (2000) 3-D reconstruction of coronary arterial tree to optimize angiographic visualization. IEEE Transactions on Medical Imaging, 19(4):318–336,
- [72] Shechter G, Shechter B, Resar JR, Beyar R (2005) Prospective motion correction of X-ray images for coronary interventions. IEEE Transactions on Medical Imaging, 24(4):441–450,
- [73] Yang J, Wang Y, Liu Y, Tang S, Chen W (2009) Novel approach for 3-D reconstruction of coronary arteries from two uncalibrated angiographic images. IEEE Transactions on Image Processing, 18(7):1563–1572,
- [74] Hartley R, Zisserman A (2000) Multiple view geometry in computer vision 2nd Edition, Cambridge University Press, ISBN: 978-0521540513,
- [75] Cañero C, Vilariño F, Mauri J, Radeva P (2002) Predictive (un)distortion model and 3-D reconstruction by biplane snakes. IEEE Transactions on Medical Imaging, 21(9):1188–11201,
- [76] Zheng S, Meiying T, Jian S (2010) Sequential reconstruction of vessel skeletons from X-ray coronary angiographic sequences. Computerized Medical Imaging and Graphics, 34(5):333–345,
- [77] Cong W, Yang J, Ai D, Chen Y, Liu Y, Wang Y (2014) Quantitative Analysis of Deformable Model based 3-D Reconstruction of Coronary Artery from Multiple Angiograms. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, PP(99), 1,
- [78] Shechter G, Devernay F, Coste-Manière E, Quyyumi A, McVeigh ER (2003) Three-Dimensional Motion Tracking of Coronary Arteries in Biplane Cineangiograms. IEEE Transactions on Medical Imaging, 22(4):493–503,
- [79] Zheng S, Qi Y (2011) Motion estimation of 3D coronary vessel skeletons from X-ray angiographic sequences. Computerized Medical Imaging and Graphics, 35(5):353–364,
- [80] Chen SYJ, Carroll JD (2003) Kinematic and deformation analysis of 4-D coronary arterial trees reconstructed from cine angiograms. IEEE Transactions on Medical Imaging, 22(6):710–721,
- [81] Movassaghi B, Rasche V, Grass M, Viergever MA, Niessen WJ (2004) A quantitative analysis of 3-D coronary modeling from two or more projection images. IEEE Transactions on Medical Imaging, 23(12):1517–1531,
- [82] Sprague K, Drangova M, Lehmann G, Slomka P, Levin D, Chow B, deKemp R (2006) Coronary x-ray angiographic reconstruction and image orientation. Medical Physics, 33(3):707–718,
- [83] Andriotis A, Zifan A, Gavaises M, Liatsis P, Pantos I, Theodorakakos A, Efstathopoulos EP, Katritsis D (2008) 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, 71(1):28–43,
- [84] Jandt U, Schäfer D, Grass M, Rasche V (2009) 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, 54(1):45–64,
- [85] Paling MR, Brookeman JR (1986) Respiration artifacts in MR imaging: reduction by breath holding. Journal of Computer Assisted Tomography, 10(6):1080–1082,
- [86] Hansis E, Schäfer D, Dössel O, Grass M (2008) Projection-based motion compensation for gated coronary artery reconstruction from rotational x-ray angiograms. Physics in Medicine and Biology, 53(14):3807–3820,
- [87] Shechter G, Ozturk C, Resar JR, McVeigh ER (2004) Respiratory motion of the heart from free breathing coronary angiograms. IEEE Transactions on Medical Imaging, 23(8): 1046–1056,
- [88] Goldberg DE (1989) Genetic Algorithms in Search, Optimization & Machine Learning, Addison-Wesley, Boston, MA, USA, ISBN: 978-0201157673,
- [89] Latecki LJ, Megalooikonomou V, Wang Q, Lakämper R, Ratanamahatana C, Keogh EJ (2005) Partial Elastic Matching of Time Series. In: Fifth IEEE International Conference on Data Mining, Houston, TX pp. 701–704,
- [90] Latecki LJ, Megalooikonomou V, Wang Q, Yu D (2007) An elastic partial shape matching technique. Pattern Recognition, 40(11):3069–3080,
- [91] Iliopoulos CS, Rahman MS (2008) Algorithms for computing variants of the longest common subsequence problem. Theoretical Computer Science, 395(2–3):255–267,
- [92] Latecki LJ, Wang Q, Koknar-Tezel S, Megalooikonomou V (2007) Optimal Subsequence Bijection. In: Seventh IEEE International Conference on Data Mining, Omaha, NE pp. 565–570,
- [93] Piegel L, Tiller W (1995) The Nurbs Book, Second ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, DOI: 10.1007/978-3-642-59223-2,
- [94] de Boor C (1972) On calculating with B-splines. Journal of Approximation Theory, 6(1):50–62,

- [95] Bastl B, Jüttler B, Lávička M, Šír Z (2012) Curves and surfaces with rational chord length parameterization. *Computer Aided Geometric Design*, 29(5):231–241,
- [96] Wahle A, Prause G, DeJong S, Sonka M (1999) Geometrically Correct 3-D Reconstruction of Intravascular Ultrasound Images by Fusion with Biplane Angiography-Methods and Validation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(1):187–198,
- [97] Han CY, Kwon S-H (2011) Cubic helical splines with Frenet-frame continuity. *Computer Aided Geometric Design*, 28(7):395–406,
- [98] Pratt V (1987) Direct least-squares fitting of algebraic surfaces. *Computers & Graphics*, 21:145–152,
- [99] Fitzgibbon AW, Pilu M, Fisher RB (1999) Direct Least Squares Fitting of Ellipses. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 21(5):476–480,
- [100] Vukicevic AM, Stepanovic NM, Jovicic GR, Apostolovic SR, Filipovic ND (2014) Computer methods for follow-up study of hemodynamic and disease progression in the stented coronary artery by fusing IVUS and X-ray angiography. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 52(6):539–556,
- [101] Antiga L, Steinman DA (2004) Robust and objective decomposition and mapping of bifurcating vessels. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(6):704–713,
- [102] Tuinenburg JC, Koning G, Rareş A, Janssen JP, Lansky AJ, Reiber JH (2011) Dedicated bifurcation analysis: basic principles. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 27(2):167–174,
- [103] Zhang Y, Bazilevs Y, Goswami S, Bajaj CL, Hughes TJR (2007) Patient-Specific Vascular NURBS Modeling for Isogeometric Analysis of Blood Flow. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 196(29-30):2943–2959,
- [104] Segars W, Sturgeon G, Mendonca S, Grimes J, Tsui BMW (2010) 4D XCAT phantom for multimodality imaging research. *Medical Physics*, 37(9):4902–4915,
- [105] Dvir D, Marom H, Guetta V, Kornowski R (2005) Three-dimensional coronary reconstruction from routine single-plane coronary angiograms: in vivo quantitative validation. *International Journal of Cardiovascular Interventions*, 7(3):141–145,
- [106] Tu S, Koning G, Jukema W, Reiber JH (2010) Assessment of obstruction length and optimal viewing angle from biplane X-ray angiograms. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 26(1):5–17,
- [107] Dumay ACM (1992) Image reconstruction from biplane angiographic projections. PhD thesis, Delft University of Technology,
- [108] Shechter G, Resar JR, McVeigh ER (2006) Displacement and Velocity of the Coronary Arteries: Cardiac and Respiratory Motion. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 25(3):369–375,
- [109] Hassouna MS, Farag AA (2007) Multi-stencils fast marching methods: a highly accurate solution to the eikonal equation on cartesian domains. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 29(9):1563–1574,
- [110] Van Uitert R, Bitter I (2007) Subvoxel precise skeletons of volumetric data based on fast marching methods. *Medical Physics*, 34(2):627–638,
- [111] Sadeghi MM (2006) The pathobiology of the vessel wall: implications for imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*, 13(3):402–414,
- [112] Thijssen DH, Carter SE, Green DJ (2015) Arterial structure and function in vascular ageing: "Are you as old as your arteries?". *Journal of Physiology*, epub, DOI: 10.1113/JP270597,
- [113] Cosottini M, Michelassi MC, Bencivelli W, Lazzarotti G, Picchietti S, Orlandi G, Parenti G, Puglioli M (2010) In Stent Restenosis Predictors after Carotid Artery Stenting. *Stroke Research and Treatment*, Article ID 864724, 6 pages, DOI:10.4061/2010/864724,
- [114] Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM (2002) Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(2):183–193,
- [115] Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozda JP, Saldivar F, Wilson SR, Poe C, Hart M (2012) The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues: A Report From the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(25_S):S1–S49,
- [116] Bell B, Layland J, Poon K, Spaulding C, Walters D (2011) Focused Clinical Review: Periprocedural Management of Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Stents. *Heart, Lung and Circulation*, 20(7):438–445,
- [117] Wijeyundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Witteman W, van der Velde G, Tu JV, Lee DS, Goodman SG, Petrella R, O'Flaherty M, Krahn M, Capewell S (2010) Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994–2005. *Journal of the American Medical Association*, 303:1841–1847,
- [118] Koskinas K, Chatzizisis Y, Antoniadis A, Giannoglou G (2012) Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis: pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(15):1337–1349,

- [119] Jankowska MA, Bartkowiak-Jowska M, Bedzinski R (2015) Experimental and constitutive modeling approaches for a study of biomechanical properties of human coronary arteries. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 50:1-12,
- [120] Balocco S, Gatta C, Alberti M, Carrillo X, Rigla J, Radeva P (2012) Relation between plaque type, plaque thickness, blood shear stress and plaque stress in coronary arteries assessed by X-ray angiography and intravascular ultrasound. *Medical Physics*, 39(12):7430–7445,
- [121] Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, Clark PH, Sonka M, Wahle A, Ilegbusi OJ, Yeghiazarians Y, Popma JJ, Orav J, Kuntz RE, Feldman CL (2003) Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans: in vivo 6-month follow-up study. *Circulation*, 108(4):438–444,
- [122] Feldman C, Ilegbusi O, Hu Z, Nesto R, Waxman S, Stone P (2002) Determination of in vivo velocity and endothelial shear stress patterns with phasic flow in human coronary arteries: a methodology to predict progression of coronary atherosclerosis. *American Heart Journal*, 143:931–939,
- [123] Antiga L, Piccinelli M, Botti L, Ene-Iordache B, Remuzzi A, Steinman DA (2008) An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 46(11):1097–1112,
- [124] Tang D, Kamm RD, Yang C, Zheng J, Canton G, Bach R, Huang X, Hatsukami TS, Zhu J, Ma G, Maehara A, Mintz GS, Yuan C (2014) Image-based modeling for better understanding and assessment of atherosclerotic plaque progression and vulnerability: Data, modeling, validation, uncertainty and predictions. *Journal of Biomechanics*, 47(4):834-846,
- [125] Chen SJ, Schäfer D (2009) Three-Dimensional Coronary Visualization, Part 1: Modeling (Review). *Cardiology Clinics*, 27(3):433-452,
- [126] Chan KH, Ng MKC (2013) Is there a role for coronary angiography in the early detection of the vulnerable plaque? *International Journal of Cardiology*, 164(3):262-266,
- [127] Stone JR (2012) Pathology of myocardial infarction, coronary artery disease, plaque disruption, and the vulnerable atherosclerotic plaque. *Diagnostic Histopathology*, 18(11):478-483,
- [128] Takahashi T, Honda Y, Russo RJ, Fitzgerald PJ (2002) Intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 55(1):118–128,
- [129] Wahle A (2003) Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound - Spatio-Temporal Modeling and Quantification by Data Fusion. *EFOMP*, 1:29-31,
- [130] Hernández-Sabaté A, Gil D, Fernandez-Nofrerias E, Radeva P, Martí E (2009) Approaching rigid artery dynamics in IVUS. *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 28(11):1670-1680,
- [131] Zhu H, Oakeson KD, Morton H (2003) Retrieval of Cardiac Phase from IVUS Sequences. *Medical imaging: Ultrasonic Imaging and Signal Processing*, 5035:135-146,
- [132] Laine AF (2012) A State-of-the-Art Review on Segmentation Algorithms in Intravascular Ultrasound (IVUS) Images. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 16(5):823-834,
- [133] Balocco S, Gatta C, Ciompi D, Wahle A, Radeva P, Carlier S, Unal G, Sanidas E, Mauri J, Carillo X, Kovarnik T, Wang C, Chen H, Exarchos TP, Fotiadis DI, Destrempes F, Cloutier G, Pujol O, Alberti M, Mendizabal-Ruiz EG, Rivera M, Aksoy T, Downe RW, Kakadiaris IA (2014) Standardized evaluation methodology and reference database for evaluating IVUS image segmentation. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 38(2):70-90,
- [134] Bourantas C, Kalatzis F, Papafaklis M, Fotiadis D, Tweddel A, Kourtis I, Katsouras C, Michalis L (2008) ANGIOCARE: An Automated System for Fast Three-Dimensional Coronary Reconstruction by Integrating Angiographic and Intracoronary Ultrasound Data. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 72:166-175,
- [135] Laban M, Oomen JA, Slager CJ, Wentzel JJ, Krams R, Schuurbiens JCH, den Beer A, von Birgelen C, Serruys PW, de Feijter PJ (1995) ANGUS: a new approach to three-dimensional reconstruction of coronary vessels by combined use of angiography and intravascular ultrasound. *Computers in Cardiology; Vienna, Austria*, pp 325-328,
- [136] Robert M, Cothren S, Shekhar R, Murat TE, Steven E, Nissen J, Fredrick DC, Vince G (2000) Three-dimensional reconstruction of the coronary artery wall by image fusion of intravascular ultrasound and bi-plane angiography. *The International Journal of Cardiac Imaging*, 16(2):69-85,
- [137] Kojić M, Filipović N, Slavković R, Živković M, Grujović N (1998) PAKF: Program for FE analysis of fluid flow with heat transfer. Faculty of Mechanical Engineering Kragujevac, University of Kragujevac,
- [138] Tang D, Kamm RD, Yang C, Zheng J, Canton G, Bach R, Huang X, Hatsukami TS, Zhu J, Ma G, Maehara A, Mintz GS, Yuan G (2014) Image-based modeling for better understanding and assessment of atherosclerotic plaque progression and vulnerability: Data, modeling, validation, uncertainty and predictions. *Journal of Biomechanics*, 47(4): 834-846,

- [139] Filipovic N, Meunier N, Kojic M (2010) PAK-Athero, Specialized three-dimensional PDE software for simulation of plaque formation and development inside the arteries, University of Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia,
- [140] Chiastra C, Migliavacca F, Martínez MA, Malvè M (2014) On the necessity of modelling fluid–structure interaction for stented coronary arteries. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 34:217-230,
- [141] Sakellarios A, Fotiadis D, Michalis L (2008) Finite Element Modeling of LDL Transport in Carotid Artery Bifurcations. *EMBEC Conference; Antwerp pp 1967-1971*,
- [142] Siogkas P, Sakellarios A, Exarchos TP, Athanasiou L, Karvounis E, Stefanou K, Fotiou E, Fotiadis DI, Naka KK, Michalis LK, Filipovic N and Parodi O (2011) Multiscale-patient-specific artery and atherogenesis models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(12):3464-3468,
- [143] Filipovic N (2013) PAK-Athero, Finite Element Program for plaque formation and development. University of Kragujevac, Serbia,
- [144] Filipovic N, Rosic M, Tanaskovic I, Milosevic Z, Nikolic D, Zdravkovic N, Peulic A, Fotiadis D, Parodi O (2011) ARTreat project: Three-dimensional Numerical Simulation of Plaque Formation and Development in the Arteries. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 16(2):272-278,
- [145] Parodi O, Exarchos TP, Marraccini P, Vozzi F, Milosevic Z, Nikolic D, Sakellarios A, Siogkas PK, Fotiadis DI, Filipovic N (2012) Patient-Specific Prediction of Coronary Plaque Growth From CTA Angiography: A Multiscale Model for Plaque Formation and Progression. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 16(5):952-965,
- [146] Dehlaghi V, Shadpoor MT, Najarian S (2008) Analysis of wall shear stress in stented coronary artery using 3D computational fluid dynamics modeling. *Journal of Materials Processing Technology*, 197(1-3):174-181,
- [147] Chiastra C, Morlacchi S, Pereira S, Dubini G, Migliavacca F (2012) Computational fluid dynamics of stented coronary bifurcations studied with a hybrid discretization method. *European Journal of Mechanics - B/Fluids*, 35:76-84,
- [148] Caiazzo A, Evans D, Falcone JL, Hegewald J, Lorenz E, Stahl B, Wang D, Bernsdorf J, Chopard B, Gunn J, Hose R, Krafczyk M, Lawford P, Smallwood R, Walker D, Hoekstra A (2011) A Complex Automata approach for in-stent restenosis: Two-dimensional multiscale modelling and simulations. *Journal of Computational Science*, 2(1):9-17,
- [149] Lally C, Dolan F, Prendergast PJ (2005) Cardiovascular stent design and vessel stresses: a finite element analysis. *Journal of Biomechanics*, 38(8):1574-1581,
- [150] Scott NA (2006) Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: Pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(3): 358-376,
- [151] Toner D, Basir F, Lally C (2006) An investigation into the effect of stent strut thickness on restenosis using the finite element method and validation using an in-vitro compliant artery model. *Journal of Biomechanics*, 39(1):S403,
- [152] Alberti M, Balocco S, Carrillo X, Mauri J, Radeva P (2013) Automatic Non-rigid Temporal Alignment of Intravascular Ultrasound Sequences: Method and Quantitative Validation. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 39(9):1698-1712,
- [153] Zhang D, Lu G (2004) Review of shape representation and description techniques. *Pattern Recognition*, 37(1):1-19,
- [154] Belongie S, Malik J, Puzicha J (2002) Shape matching and object recognition using shape contexts. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 24(4):509-522,
- [155] Zhang L, Downe R, Chen Z, Sun S, Masiarova T, Kovarnik T, Lopez J, Sonka M, Wahle A (2014) Side-Branch Guided Registration of Intravascular Ultrasound Pullbacks in Coronary Arteries. *MICCAI Workshop in Computing and Visualization for IntraVascular Imaging and Computer Assisted Stenting (CVII-STENT)*; 09/2014,
- [156] Kempkens R, Rösch P, Scott L, Zettel J (2000) A multi-layer multi-view architecture for software engineering environments. *Information and Software Technology*, 42(2):141-149,
- [157] Martin Reddy (2011) *API Design for C++*, Поглавље 3 – Patterns, стр. 65-104,
- [158] Thomas O. Boucher, Ali Yalçın (2006) *Design of Industrial Information Systems*, Поглавље 9 – Unified Modeling Language, стр. 369-400, ISBN-13: 978-0123704924,
- [159] Bolloju H, Sun C SXY (2012) Benefits of supplementing use case narratives with activity diagrams—An exploratory study. *Journal of Systems and Software*, 85(9):2182-2191,
- [160] Kass M, Witkin A, Terzopoulos D (1988) Snakes: Active Contour Models. *International Journal of Computer Vision*, 1(4):321-331,
- [161] Xu C, Prince L (1998) Snakes, Shapes, and Gradient Vector Flow. *IEEE Transactions on image processing*, 7(3):359-369,

- [162] J Kittler (1983) On the accuracy of the Sobel edge detector. *Image and Vision Computing*, 1(1):37-42,
- [163] Rosales M, Radeva P, Rodriguez-Leor O, Gil D (2009) Modelling of image-catheter motion for 3-D IVUS. *Medical Image Analysis*, 13(1):91-104,
- [164] Zheng S, Jianjian W (2013) Compensation of in-plane rigid motion for in vivo intracoronary ultrasound image sequence. *Computers in Biology and Medicine*, 43(9):1077-1085,
- [165] Butterworth S (1930) On the Theory of Filter Amplifiers. *Wireless Engineer*, 7:536-541,
- [166] Chaparro L (2015) *Signals and Systems Using MATLAB (Second Edition)*, Поглавље 12 - Introduction to the Design of Discrete Filters, стр. 769-844, ISBN: 978-0123948120,
- [167] Chaparro L (2015) *Signals and Systems Using MATLAB (Second Edition)*, Поглавље 7 - Fourier Analysis in Communications and Filtering, стр. 449-490, ISBN: 978-0123948120,
- [168] Ahn SJ, Rauh W, Warnecke H-J (2001) Least-squares orthogonal distances fitting of circle, sphere, ellipse, hyperbola, and parabola. *Pattern Recognition*, 34(12):2283-2303,
- [169] Ojala T, Pietikäinen M, Harwood D (1996) A Comparative Study of Texture Measures with Classification Based on Feature Distributions. *Pattern Recognition*, 29(1):51-59,
- [170] Heikkilä M, Pietikäinen M (2006) A texture-based method for modeling the background and detecting moving objects. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 28(4):657-662,
- [171] Gabor D (1946) Theory of Communication. *Journal of Institution of Electrical Engineers*, 93:429-457,
- [172] Ilonen J, Kamarainen J-K, Paalanen P, Hamouz M, Kittler J, Kälviäinen H (2008) Image feature localization by multiple hypothesis testing of Gabor features. *IEEE Transactions on Image Processing*, 17(3):311-325,
- [173] Irwin Sobel, G. Feldman (2014) History and Definition of the Sobel Operator. Доступно на страници: https://www.researchgate.net/publication/210198558_Feldman_G._A_3x3_isotropic_gradient_operator_for_image_processing (датум приступа 9. Септембар 2015. године),
- [174] Kittler J (1983) On the accuracy of the Sobel edge detector. *Image and Vision Computing*, 1(1):37-42,
- [175] Wayne R (2014) *Light and Video Microscopy (Second Edition)*, Поглавље 14 – Image Processing and Analysis; стр. 255–269, ISBN: 978-0124114845,
- [176] Clausi DA (2002) An analysis of co-occurrence texture statistics as a function of grey level quantization. *Canadian Journal of Remote Sensing*, 28(1):45-62,
- [177] Perona P, Malik J (1990) Scale-Space and Edge Detection Using Anisotropic Diffusion. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 12(7):629-639,
- [178] Weickert J (1998) *Anisotropic Diffusion in Image Processing*. ECMI Series, Teubner-Verlag, Stuttgart,
- [179] Weickert J (1999) Coherence-enhancing diffusion of colour images. *Image and Vision Computing*, 17(3–4):201–212,
- [180] Ciompi F, Pujol O, Gatta C, Rodríguez-Leor O, Mauri-Ferré J, Radeva P (2010) Fusing in-vitro and in-vivo intravascular ultrasound data for plaque characterization. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 26(7):763-779,
- [181] Meyer-Bäse A (2004) *Pattern Recognition in Medical Imaging*, Поглавље II - Feature selection and extraction. Стр. 14-49, ISBN: 978-0-12-409545-8,
- [182] Wallis W (1999) Fundamentals of neural network modeling: neuropsychology and cognitive neuroscience. *Brain*, 122(12):2413-2416,
- [183] Karlik B, Olgac AV (2010) Performance Analysis of Various Activation Functions in Generalized MLP Architectures of Neural Networks. *International Journal of Artificial Intelligence and Expert Systems*, 1(4):111-122,
- [184] Zhang GP (2000) Neural networks for classification: a survey. *IEEE Transactions on Human-Machine Systems*, 30(4):451-462,
- [185] Yu XH, Chen GA (1997) Efficient Backpropagation Learning Using Optimal Learning Rate and Momentum. *Neural Networks*, 10(3):517-527,
- [186] Lethaus F, Baumann MRK, Köster F, Lemmer K (2013) A comparison of selected simple supervised learning algorithms to predict driver intent based on gaze data. *Neurocomputing*, 121:108-130,
- [187] Ghaffari A, Abdollahi H, Khoshayand MR, Bozchalooi IS, Dadgar A, Rafiee-Tehrani M (2006) Performance comparison of neural network training algorithms in modeling of bimodal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 327(1–2):126-138,
- [188] Mukherjee I, Routroy S (2012) Comparing the performance of neural networks developed by using Levenberg–Marquardt and Quasi-Newton with the gradient descent algorithm for modelling a multiple response grinding process. *Expert Systems with Applications*, 39(3):2397-2407,
- [189] Yang XS (2014) *Nature-Inspired Optimization Algorithms*, Elsevier (Поглавље 5 - Genetic Algorithms), ISBN:9780124167438,
- [190] Vukicevic AM, Jovicic GR, Stojadinovic MM, Prelevic RI, Filipovic ND (2014) Evolutionary assembled neural networks for making medical decisions with minimal regret: Application for predicting advanced bladder cancer outcome. *Expert Systems with Applications*, 41(18):8092-8100,

- [191] Metz CE (1978) Basic principles of ROC analysis. *Seminars in Nuclear Medicine*, 8(4):283-298,
- [192] Dunning-Davies J (2003) *Mathematical Methods for Mathematicians, Physical Scientists and Engineers*, Поглавље 11 - Fourier Series, стр. 290-300, ISBN: 978-1-904275-10-7,
- [193] Ciompi F, Pujol O, Gatta C, Alberti M, Balocco S, Carrillo X, Mauri-Ferre J, Radeva P (2012) HoliMAB: A holistic approach for Media-Adventitia border detection in intravascular ultrasound. *Medical Image Analysis*, 16(6):1085-1100,
- [194] Fawcett T (2006) An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, 27(8):861-874,
- [195] Филиповић Н (2012) Основи биоинжењеринга, Поглавље 6 Моделирање настанка и развоја плака, стр. 179-196,
- [196] Kojic M, Filipovic N, Stojanovic B, Kojic N (2008) *Computer Modeling in Bioengineering – Theoretical Background, Examples and Software*. John Wiley and Sons, ISBN: 978-0-470-06035-3,
- [197] Brooks AN, Hughes TJR (1982) Streamline upwind/Petrov-Galerkin formulations for convection dominated flows with particular emphasis on the incompressible Navier-Stokes equations. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 32(1-3):199-259,
- [198] Calvez V, Ebde A, Meunier N, Raoult A (2008) Mathematical modelling of the atherosclerotic plaque formation. *Proceedings of ESAIM*, 28, 1-12,
- [199] Boynard M, Calvez V, Hamraoui A, Meunier N, Raoult A (2009) Mathematical modelling of earliest stage of atherosclerosis. *Proceedings of COMPDYN 2009 - SEECCM 2009*, Rhodes, Jun 2009,
- [200] Filipovic N, Mijailovic S, Tsuda A, Kojic M (2006) An Implicit Algorithm Within The Arbitrary Lagrangian-Eulerian Formulation for Solving Incompressible Fluid Flow With Large Boundary Motions. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 195(44-47):6347-6361,
- [201] Filipovic N, Kojic M, Ivanovic M, Stojanovic B, Otasevic L, Rankovic V (2006b) MedCFD, Specialized CFD software for simulation of blood flow through arteries, University of Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia,
- [202] Filipovic N, Teng Z, Radovic M, Saveljic I, Fotiadis D, Parodi O (2013) Computer simulation of three dimensional plaque formation and progression in the carotid artery. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 51(6):607-616,
- [203] Sheet D, Karamalis A, Eslami A, Noël PB, Chatterjee J, Ray AK, Laine A, Carlier S, Navab N, Katouzian A (2013) Joint Learning of Ultrasonic Backscattering Statistical Physics and Signal Confidence Primal for Characterizing Atherosclerotic Plaques using Intravascular Ultrasound. *Medical image analysis*, 18(1):103-117,
- [204] Ishihara Y, Kawasaki M, Hattori A, Imai H, Takahashi S, Sato H, Kubota T, Okubo M, Ojio S, Nishigaki K, Takemura G, Fujiwara H, Minatoguchi S (2012) Relationship among coronary plaque compliance, coronary risk factors and tissue characteristics evaluated by integrated backscatter intravascular ultrasound. *Cardiovascular Ultrasound*, 10(1):32, DOI:10.1186/1476-7120-10-32,
- [205] Ring ME (2001) How a dentist's name became a synonym for a life-saving device: the story of Dr Charles Stent. *Journal of the History of Dentistry*, 49:77-80,
- [206] Esser JF (1917) Studies in plastic surgery of the face. *Annals of Surgery*, 65:297-315,
- [207] Gillies HD (1920) *Plastic Surgery of the Face*. London: Oxford University. Press; 1920:10,
- [208] Weldon CS, Ameli MM, Morovati SS, Shaker IJ (1966) A prosthetic stented aortic homograft for mitral valve replacement. *Journal of Surgical Research*, 6:548-552,
- [209] Payne MM (2001) Charles Theodore Dotter The Father of Intervention. *Texas Heart Institute Journal*, 28:28-38,
- [210] Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter SR (1987) Balloonexpandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation*, 76:450-457,
- [211] Roubin GS, Robinson KA, King SB III (1987) Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs. *Circulation*, 76:891-897,
- [212] Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Cabin HS, Walker C (1991) Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation*, 83(1):148-161,
- [213] Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart C, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J & Morel M-A for the Benestent Study Group (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 331:489-95,
- [214] Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R & Goldberg S for the Stent Restenosis Study Investigator (1994) A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 331:496-501,

- [215] Sousa JE, Serruys PW, Costa MA (2003) New Frontiers in Cardiology: Drug-Eluting Stents: Part I. *Circulation*, 107:2274-2279,
- [216] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnár F, Falotico R (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *New England Journal of Medicine*, 346(23):1773-1780,
- [217] Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, Kozuma K, Van Langenhove G, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW (2001) Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*, 104(17):2007-2011,
- [218] Dudek D, Onuma Y, Ormiston JA, Thuesen L, Miquel-Hebert K, Serruys PW (2012) Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*, 7(9):1060-1061,
- [219] Ramcharitar S, Serruys PW (2008) Fully biodegradable coronary stents : progress to date. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 8(5):305-314,
- [220] Arjomand H, Turi ZG, McCormick D, Goldberg S (2003) Percutaneous coronary intervention: historical perspectives, current status, and future direction. *American Heart Journal*, 146:787-796,
- [221] Venkatraman SS, Tan LP, Joso JFD, Boey YCF, Wang X (2006) Biodegradable stents with elastic memory. *Biomaterials*, 27(8):573-1578,
- [222] Charpentier E, Barna A, Guillevin L, Juliard J-M (2015) Fully bioresorbable drug-eluting coronary scaffolds. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 108(6-7):385-397,
- [223] Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Möckel M, Ochala A, Kellock A, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators (2009) Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 360(19):1946-1959,
- [224] Hernández FH, Román AJ, Tejada JG, Martín MV, González-Trevilla AA, Pérez Juan CT (2013) Intravascular Diagnosis of Stent Fractures: Beyond X-ray Imaging. *Revista Española de Cardiología*, 66(9):751-753,
- [225] Iwasaki K, Kishigami S, Arai J, Ohba T, Zhu X, Yamamoto T, Hikichi Y, Umezu M (2013) Flexibility and Stent Fracture Potentials Against Cyclically Bending Coronary Artery Motions: Comparison Between 2-Link and 3-Link DESs. *The American Journal of Cardiology*, 111(7):26B,
- [226] Edelman ER, Rogers C (1998) Pathobiologic responses to stenting. *American Journal of Cardiology*, 81:4E-6E,
- [227] Pant S, Limbert G, Curzen NP, Bressloff NW (2011) Multiobjective design optimisation of coronary stents. *Biomaterials*, 32(31):7755-7773,
- [228] Li N, Zhang H, Ouyang H (2009) Shape optimization of coronary artery stent based on a parametric model. *Finite Elements in Analysis and Design*, 45(6-7):468-475,
- [229] De Beule M, Mortier P, Carlier SG, Verheghe B, Impe RV, Verdonck P (2008) Realistic finite element-based stent design: The impact of balloon folding. *Journal of Biomechanics*, 41(2):383-389,
- [230] Grogan JA, Leen SB, McHugh PE (2012) Comparing coronary stent material performance on a common geometric platform through simulated bench testing. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 12:129-138,
- [231] Petrini L, Migliavacca F, Auricchio F, Dubini G (2004) Numerical investigation of the intravascular coronary stent flexibility. *Journal of Biomechanics*, 37(4):495-501,
- [232] Antoniadis AP, Mortier P, Kassab G, Dubini G, Foin N, Murasato Y, Giannopoulos AA, Tu S, Iwasaki K, Hikichi Y, Migliavacca F, Chiastra C, Wentzel JJ, Gijssen F, Reiber JHC, Barlis P, Serruys PW, Bhatt DL, Stankovic G, Edelman ER (2015) Biomechanical Modeling to Improve Coronary Artery Bifurcation Stenting: Expert Review Document on Techniques and Clinical Implementation. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions*, 8(10):1281-1296,
- [233] Ragkousis GE, Curzen N, Bressloff NW (2014) Simulation of longitudinal stent deformation in a patient-specific coronary artery. *Medical Engineering & Physics*, 36(4):467-476,
- [234] Ragkousis GE, Curzen N, Bressloff NW (2015) Computational Modelling of Multi-folded Balloon Delivery Systems for Coronary Artery Stenting: Insights into Patient-Specific Stent Malapposition. *Annals of Biomedical Engineering*, 43(8):1786-802,
- [235] Sgueglia GA, Ascarelli A, Todaro D, Cianni R, Pucci E (2014) Coronary stent fracture mechanisms and clinical implications assessed by multimodality imaging. *International Journal of Cardiology*, 177(1):e13-e15,
- [236] Suresh S (2001) *Fatigue of Materials*. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, ISBN: 978-0521578479,
- [237] Ritchie RO (1999) *Mechanisms of Fatigue-Crack Propagation in Ductile and Brittle Solids*. *International Journal of Fracture*, 100:55-83,

- [238] Nalla RK, Imbeni V, Kinney JH, Staninec M, Marshall SJ, Richie RO (2003) In Vitro Fatigue Behavior of Human Dentin With Implications for life Prediction. *Journal of Biomedical Materials Research*, 66A(1):10-20,
- [239] Ritchie RO, Kinney JH, Kruzic JJ, Nalla RK (2006) Cortical Bone Fracture, Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering, John Wiley&Sons Inc,
- [240] Kruzic JJ, Ritchie RO (2006) Kitagawa-Takahashi Diagrams Define the Limiting Conditions for Cyclic Fatigue Failure in Human Dentin. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 79A: 747-751,
- [241] Marrey RV, Burgermeister R, Grishaber RB, Ritchie RO (2006) Fatigue and Life Prediction for Cobalt-Chromium Stent: A Fracture Mechanics Analysis, *Biomaterials*, 27(9):1988-2000,
- [242] Schievano S, Parenzan G, Migliavacca F, Petrini L, Dubini G, Bonheffer P (2006) Stent Fracture In Percutaneous Pulmonary Valve Implantation: a Finite Element Study, *Journal of Biomechanics*, 39(1):S292-S293,
- [243] Schievano S, Taylor AM, Capelli C, Lurz P (2010) Patient Specific Finite Element Analysis Results in More Accurate Prediction of Stent Fractures: Application to Percutaneous Pulmonary Valve Implantation, *Journal of Biomechanics*, 43(4):687-693,
- [244] Pelton AR, Schroeder V, Mitchell MR, Gong XY, Barney M, Robertson SW (2008) Fatigue and Durability of Nitinol Stents. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 1(2):153-164,
- [245] Dascalu C (2007) An Introduction to Fracture Mechanics in Linear Elastic Materials. *Revue européenne de génie civil*, 11:893-906,
- [246] Pook LPP (2000) Linear Elastic Fracture Mechanics for Engineers: Theory and Applications, WIT Press, ISBN 978-1-85312-703-8,
- [247] Sweeney CA, O'Brien B, McHugh PE, Leen SB (2014) Experimental characterisation for micromechanical modelling of CoCr stent fatigue. *Biomaterials*, 35(1):36-48,
- [248] Sweeney CA, McHugh PE, McGarry JP, Leen SB (2012) Micromechanical methodology for fatigue in cardiovascular stents. *International Journal of Fatigue*, 44:202-216,
- [249] McCarthy OJ, McGarry JP, Leen SB (2013) Microstructure-sensitive prediction and experimental validation of fretting fatigue. *Wear*, 305(1-2):100-114,
- [250] Rice JR (1967) Mechanics of Crack Tip Deformation and Extension by Fatigue, *Fatigue Crack Propagation*, ASTM STP 415, ASTM, West Conshocken, PA, crp. 249,
- [251] Stephens RI, Fatemi A, Stephens RR, Fuchs HO (2000) *Metal Fatigue in Engineering*, Second edition, John Wiley&Sons, ISBN: 978-0-471-51059-8,
- [252] Kojic M, Bathe KJ (2005) *Inelastic Analysis of Solids and Structures*, Springer, Hardcover ISBN:978-3-540-22793-9, DOI: 10.1007/b137717,
- [253] Li B, de Freitas M (2002) A Procedure for Fast Evaluation of High-Cycle Fatigue Under Multiaxial Random Loading. *Journal of Mechanical Design*, 124(3):558-563,
- [254] Sadananda K, Sarkar S, Kujawski D, Vasudevan AK (2009) A two-parameter analysis of S-N fatigue life using $\Delta\sigma$ and σ_{\max} . *International Journal of Fatigue*, 31(11-12):1648-1659,
- [255] Kojic M, Slavkovic R, Zivkovic M, Grujovic N, Jovicic G, Vulovic S (2005) PAK-FM&F – Software for Fracture Mechanics and Fatigue based on the FEM and X-FEM. Manual, University of Kragujevac, Serbia,
- [256] Hao P, Enoki M, Sakurai K (2012) Finite Element Analysis of Tensile Fatigue Behavior of Coronary Stent. *The Japan Institute of Metals and Materials*, 53(5):959-962,
- [257] Ito Y, Shih AM, Soni BK (2009) Octree-based reasonable-quality hexahedral mesh generation using a new set of refinement templates. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 77(13):1809-1833,
- [258] Jovicic GR, Vukicevic AM, Filipovic ND (2014) Computational Assessment of Stent Durability Using Fatigue to Fracture Approach. *Journal of Medical Devices*, 8(4):041002-041002-8,
- [259] Auricchio F, Constantinescu A, Conti M, Scalet G (2015) A computational approach for the lifetime prediction of cardiovascular balloon-expandable stents. *International Journal of Fatigue*, 75:69-79,
- [260] Morlacchi S, Pennati G, Petrini L, Dubini G, Migliavacca F (2014) Influence of plaque calcifications on coronary stent fracture: A numerical fatigue life analysis including cardiac wall movement. *Journal of Biomechanics*, 47(4):899-907,
- [261] Kim U, Kim D-I, Kim D-K, Seol S-H, Jang J-S, Yang T-H, Kim D-K, Kim D-S, Min H-K, Choi K-J (2012) Long-term clinical and angiographic outcomes of patients with sirolimus-eluting stent fracture. *International Journal of Cardiology*, 158(1):83-87,
- [262] Sianos G, Hofma S, Ligthart JM, Saia F, Hoye A, Lemos PA, Serruys PW (2004) Stent fracture and restenosis in the drug-eluting stent era. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 61(1):111-116,
- [263] Kendall DG (1989) A Survey of the Statistical Theory of Shape. *Statistical Science*, 4(2):87-99,

- [264] Janssen JP, Koning G, de Koning PJ, Tuinenburg JC, Reiber JH (2002) A novel approach for the detection of pathlines in X-ray angiograms: the wavefront propagation algorithm. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 18(5):317–324,
- [265] Grundeken MJ, Ishibashi Y, Ramcharitar S, Tuinenburg JC, Reiber JH, Tu S, Aben JP, Girasis C, Wykrzykowska JJ, Onuma Y, Serruys PW (2015) The need for dedicated bifurcation quantitative coronary angiography (QCA) software algorithms to evaluate bifurcation lesions. *EuroIntervention*, Suppl V, V44–V49,
- [266] Ramcharitar S, Daeman J, Patterson M, van Guens RJ, Boersma E, Serruys PW, van der Giessen WJ (2008) First direct in vivo comparison of two commercially available three-dimensional quantitative coronary angiography systems. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*, 71(1):44–50,
- [267] Tsuchida K, van der Giessen WJ, Patterson M, Tanimoto S, García-García HM, Regar E, Ligthart JM, Maugenes AM, Maatrijk G, Wentzel JJ, Serruys PW (2007) In vivo validation of a novel three-dimensional quantitative coronary angiography system (CardiOp-B): comparison with a conventional two-dimensional system (CAAS II) and with special reference to optical coherence tomography. *EuroIntervention*, 3(1):100–108,
- [268] Papafaklis M, Muramatsu T, Ishibashi Y, Lakkas LS, Nakatani S, Bourantas CV, Ligthart J, Onuma Y, Echavarría-Pinto M, Tsirka G, Kotsia A, Nikas DN, Mogabgab O, van Geuns RJ, Naka KK, Fotiadis DI, Brilakis ES, Garcia-Garcia HM, Escaned J, Zijlstra F, Michalis LK, Serruys PW (2014) 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*, 10(5):574–583,
- [269] Dezutter T, Mortier P, Segers P, Verheghe B, De Beule M (2014) TCT-604 Novel Patient-based Finite Element Simulation Framework To Evaluate Fatigue Resistance Of Coronary Stent Design. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(11):S16 B176,
- [270] Morlacchi S, Colleoni SG, Cárdenes R, Chiastra C, Diez JL, Larrabide I, Migliavacca F (2013) Patient-specific simulations of stenting procedures in coronary bifurcations: two clinical cases. *Medical Engineering & Physics*, 35(9):1272–1281,
- [271] Tu S, Holm NR, Christiansen EH, Reiber JH (2012) First presentation of 3-dimensional reconstruction and centerline-guided assessment of coronary bifurcation by fusion of X-ray angiography and optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology – Cardiovascular Interventions*, 5(8):884–885,
- [272] Hughes TJR, Cottrell JA, Bazilevs Y (2005) Isogeometric analysis: CAD, finite elements, NURBS, exact geometry and mesh refinement. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 194(39–41):4135–4195,
- [273] Harvey SM (2011) Nitinol Stent Fatigue in a Peripheral Human Activity Subjected to Pulsatile and Articulation Loading. *Journal of Materials Engineering and Performance*, 20:697–705,
- [274] Rebelo N, Fu R, Lawrenchuk M (2009) Study of a Nitinol Stent Deployed into Anatomically Accurate Artery Geometry and Subjected to Realistic Service Loading, *Journal of Materials Engineering and Performance*, 18:655–663,
- [275] Grujicic M, Pandurangan B, Arakere A, Snipes JS (2012) Fatigue-Life Computational Analysis for the Self-Expanding Endovascular Nitinol Stents. *Journal of Materials Engineering and Performance*, 21:2218–2230.