

Raport științific și tehnic

Rezumat

În cadrul acestui raport sunt prezentate activitățile realizate de partenerii proiectului HEART - High-Performance Computing of Personalized Cardio-Vascular Component Models. De-a lungul perioadei raportate s-au desfășurat pe de o parte o serie de activități critice pentru demararea activităților de cercetare și de înregistrare a datelor de la pacienți, iar pe de altă parte s-a început modelarea și implementarea componentelor modelului coronarian multiscale. Astfel, în prima fază, s-au identificat și analizat echipamentele disponibile în cadrul spitalului Floreasca. Deoarece un tomograf computerizat cu 64 de secțiuni nu este disponibil (acesta ar fi fost necesar pentru construirea geometriei 3D a arborelui coronarian complet al unui pacient), s-au identificat modalități alternative pentru achiziția geometriei. Prin urmare s-au stabilit două direcții de cercetare care vor fi urmărite în cadrul proiectului:

- estimarea bazată pe angiografie a Fractional Flow Reserve (FFR) – direcție principală de cercetare. Echipamentele medicale folosite pentru achiziția datelor necesare modelării multiscale a circulației coronariene: angiograf (folosit pentru achiziția a două planuri ortogonale pentru fiecare vas de interes), ecograf (folosit pentru vizualizarea 4D a inimii, respectiv pentru înregistrarea parametrilor necesari modelului inimii utilizat în cadrul modelului coronarian multiscale). Suplimentar, pentru personalizarea modelelor, se vor achiziționa date prin măsurători de rutină (frecvență cardiacă, presiuni arteriale, etc.). Pentru validarea modelelor obținute, se vor măsura invaziv valorile FFR ale stenozelor modelate.
- determinarea tipului de stent implantat: stent metalic tradițional sau stent activ farmacologic – direcție secundară de cercetare. Pe lângă măsurătorile de rutină, echipamentul principal folosit în cadrul acestei direcții este angiograful, care este folosit atât pentru determinarea caracteristicilor stenozelor necesare la luarea deciziei asupra stentului implantat cât și pentru validarea deciziei luate (pe baza unei angiograme realizate după 6 luni).

Pentru fiecare direcție de cercetare au fost stabilite măsurătorile care trebuie efectuate, precum și criteriile de includere și excludere a pacienților. Toate acestea au fost aprobate în comitetul de etică al spitalului Floreasca.

De asemenea s-au stabilit echipamentele hardware pe care vor fi rulate modelele obținute. Inițial toată implementarea se va realiza în programe clasice destinate rulării pe CPU-uri obișnuite. Deoarece însă în cazul aplicației de estimare a valorii FFR simulările modelelor multiscale specifice pacienților necesită timpi de execuție mari și foarte mari, se va realiza și o implementare a acestora pe platforme hibride CPU-GPU precum și pe platforme de tip cluster. Implementarea modelelor multiscale pe aceste ultime două platforme este foarte importantă mai ales în vederea posibilei viitoare utilizări de rutină în spitale a aplicației de estimare a valorii FFR pe baza angiografiei.

În continuare a fost stabilit planul de diseminare a rezultatelor științifice obținute, urmărindu-se trei direcții principale în acest sens: reviste ISI cu factor de impact ridicat, conferințe internaționale de prestigiu, propuneri de brevet naționale și internaționale.

De asemenea, în cadrul acestei perioade s-a realizat modelarea și implementarea unui model redus al inimii, descris în detaliu în cadrul raportului. În acest sens s-a folosit modelul elastanței variabile și s-a realizat și un model cu parametrii distribuiți al valvei aortice și al circulației arteriale. Modelul arterial astfel obținut a fost folosit pentru testarea modelului inimii. Deoarece scopul final este folosirea unor modele multiscale personalizate pentru fiecare pacient, s-a implementat și un algoritm de personalizare a modelului inimii, respectiv de determinare a elastanței maxime specifice pacientului.

La finalul raportului sunt prezentate concluziile activităților desfășurate, împreună cu riscurile identificate.

Descrierea științifică și tehnică

1. Analiza echipamentelor medicale disponibile la spitalul Floreasca și identificare direcțiilor de cercetare

În propunerea inițială a proiectului se prevedea achiziționarea geometriei coronariene pe baza unui tomograf computerizat (CT) cu 64 de secțiuni. Acest echipament nu este disponibil la spitalul Floreasca, motiv pentru care a fost necesară o reformulare a modelării multiscale coronariene. CT-ul cu 64 de secțiuni permite determinarea întregii geometrii coronariene, respectiv a tuturor arterelor coronariene cu diametru mai mare de 1mm. Suplimentar, împreună cu geometria coronariană, este scanat și ventriculul stâng al inimii, ale cărui informații sunt necesare pentru personalizarea modelului inimii folosit în cadrul modelului multiscale, dar și pentru personalizarea modelelor cu parametrii distribuiți ale circulației coronariene care reprezintă condiții la frontierele de ieșire ale arterelor coronariene mari (din cadrul epicardului).

În lipsa acestui echipament s-a luat decizia de a achiziționa geometria coronariană prin intermediul unui angiograf. Angiograful permite achiziționarea unor imagini 2D care surprind diferite părți ale circulației coronariene. În continuare, pentru a reconstrui geometria 3D a unui vas de sânge este necesar să se achiziționeze două planuri ortogonale ale acestuia. Un exemplu de reconstrucție a geometriei 3D a unei stenoze este prezentat în figura 1. Angiograful disponibil în cadrul spitalului Floreasca (Angio cord Philips) permite achiziționarea unei singuri imagini 2D la un moment dat. Din acest motiv, pentru fiecare segment coronarian care este considerat de interes, trebuie achiziționate *succesiv* două planuri ortogonale (în literatura de specialitate sunt raportate doar studii referitoare la situații în care cele două planuri ortogonale sunt achiziționate simultan). Deoarece numărul total al arterelor coronariene este mare, și numărul de achiziții care pot fi realizate pentru un singur pacient prin angiograf este limitat, s-a luat decizia de îndrepta atenția modelării asupra celor trei artere coronariene principale:

- artera interventriculară anterioară (LAD – Left Anterior Descending artery);
- artera circumflexa (LCx – Left Circumflex artery);
- artera coronariană dreaptă (RCA – Right Coronary Artery).

În lipsa CT-ului, pentru personalizarea modelului inimii, se va folosi ecograful Siemens ACUSON SC 2000, care se află în dotarea spitalului Floreasca.

Avantajul principal al acestui echipament, comparat cu echipamente ale altor producători, este acela că poate achiziționa întregul volum al inimii într-un singur ciclu cardiac (figura 2), rezultând un set de date 4D. Anterior, trebuiau înregistrate datele de-a lungul mai multor cicluri cardiace, datele fiind apoi ‘concatenate’ pentru a obține o imagine completă a inimii. În plus, acest echipament, echipat cu tehnologie Doppler, permite și determinarea vitezei sângelui precum și direcția curgerii acestuia în diverse faze ale ciclului cardiac.

Prin urmare, datele achiziționate prin ecograful SC 2000 vor fi folosite pentru a:

- identifica/urmări în 3D mișcările peretelui inimii, putându-se astfel estima volumul intraventricular stâng în diferite faze ale ciclului cardiac și în final calcula parametrii hemodinamici importanți pentru personalizarea modelelor (volumul de bătaie, fracția de ejeție);
- calcula masa ventriculului stâng. Pe baza imaginilor se va determina volumul total ocupat de ventriculul stâng și, folosind densitatea specifică a miocardului, se va determina masa acestuia. Masa totală a ventriculului stâng joacă un rol important în estimarea debitului total coronarian în starea de repaus a pacientului, care, la rândul lui, este folosit pentru personalizarea condițiilor la frontieră;
- determina harta 3D a deformațiilor ventriculului stâng și a analiza astfel deformațiile miocardului. Se cunoaște faptul că presiunea intraventriculară stângă are o influență majoră asupra circulației coronariene, valoarea mare a presiunii intraventriculare pe durata sistolei conducând la un debit sistolic scăzut (debitul coronarian este ridicat pe durata diastolei, în special la începutul acesteia). Pe baza deformațiilor observate se pot determina regiunile în care influența presiunii ventriculului stâng asupra circulației este mai mare, putându-se astfel personaliza condițiile de frontieră de ieșire ale arterelor coronariene.

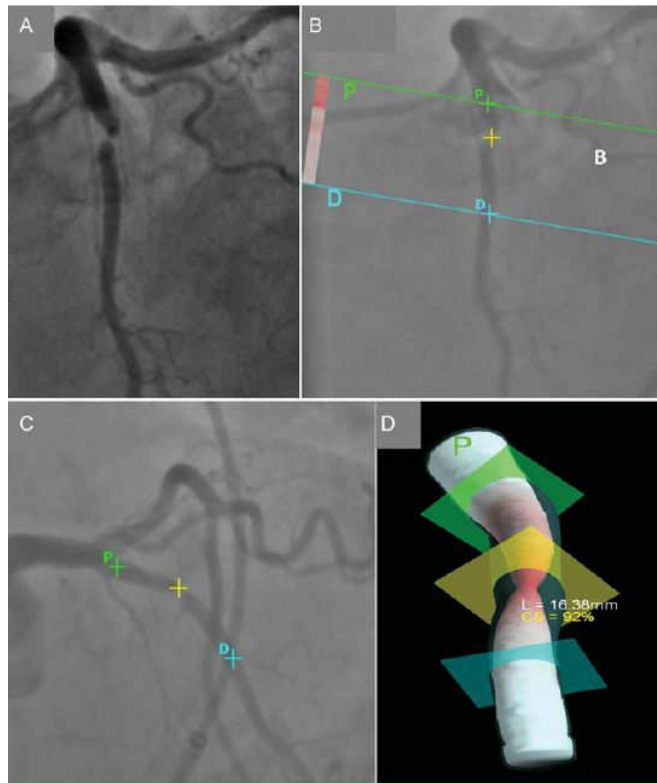


Figura 1. Reconstrucție reprezentativă a geometriei unui vas de sânge pe baza a două planuri angiografice ortogonale. (A) Angiogramă coronariană a arterei intraventriculare anterioare. (B) Definiția inițială a zonei de interes formată din leziune, precum și din segmentele proximale și distale normale. (C) Definiția zonei de interes formată din leziune, precum și din segmentele proximale și distale normale în cel de-al doilea plan (ortogonal pe primul plan). (D) Reconstrucția tridimensională a lumen-ului vasului de sânge împreună cu determinarea lungimii L a stenozelor și a reducerii procentuale a ariei transversale a stenozelor. Crucea galbenă reprezintă locația leziunii, crucea marcată cu 'P' reprezintă limita proximală a zonei de interes iar crucea marcată cu 'D' reprezintă limita distală a zonei de interes [Yong et al., 2010].

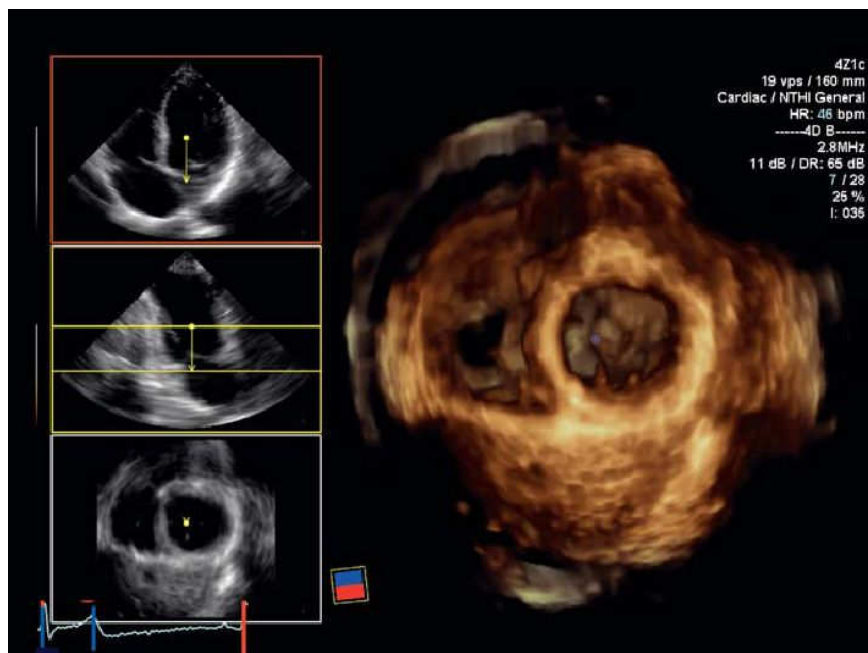


Figura 2. Exemplu de imagine achiziționată prin ecograful Siemens ACUSON SC 2000.

În vederea validării modelelor multiscale obținute, este necesar să se măsoare valoarea FFR pentru fiecare stenoză. Măsurarea valorii FFR presupune realizarea unei proceduri invazive, de-a lungul căreia se introduce un cateter (prin artera femorală sau radială) împreună cu un senzor de presiune, care este apoi avansat în arterele coronariene ale epicardului până la locația stenozei. Astfel, se determină presiunile medii în amonte și în aval de stenoză. Aceste măsurători se realizează după administrarea unei substanțe care induce hiperemie (debit maxim), de obicei folosindu-se adenzina.

FFR este raportul dintre debitul maxim (obținut la hiperemie) printr-o arteră stenozată și debitul maxim ipotetic obținut în absența stenozei:

$$FFR = \frac{Q_{max}^S}{Q_{max}^N}. \quad (1)$$

Pe baza echivalentului legii lui Ohm în hidraulică, se cunoaște faptul că debitul este raportul dintre presiune și rezistență. Astfel:

$$FFR = \frac{Q_{max}^S}{Q_{max}^N} = \frac{(P_d - P_v) / R_{max}^S}{(P_a - P_v) / R_{max}^N}, \quad (2)$$

unde P_d este presiunea medie măsurată în aval de stenoză, P_a este presiune aortică medie, P_v este presiunea venoasă, R_{max}^S este rezistența microvasculară în prezența stenozei, în starea de hiperemie iar R_{max}^N este rezistența microvasculară ipotetică în absența stenozei, de asemenea în starea de hiperemie. Presupunându-se că cele două rezistențe sunt egale și că presiunea venoasă este neglijabilă în raport cu cele două presiuni arteriale, FFR va fi determinat astfel [Pijls et al., 1996]

$$FFR = \frac{Q_{max}^S}{Q_{max}^N} = \frac{P_d}{P_a}. \quad (3)$$

Scopul calculului FFR este de a determina dacă o stenoză este semnificativă din punct de vedere funcțional. În cazul în care răspunsul este afirmativ, se va implanta un stent, iar în caz contrar se va indica un tratament medicamentos pentru a reduce riscul agravării aterosclerozei. Valoarea normală pentru FFR este 1.0 iar valoarea critică este de aproximativ 0.75 - 0.8. Dacă FFR-ul se află sub această valoare, atunci se va implanta un stent.

Decizia de a implanta un stent este în mod clasic luată pe baza rezultatelor angiografiei care realizează doar o evaluare geometrică (morfologică) a stenozei. Criteriul de decizie este bazat pe procentul care exprimă reducerea diametrului arterei în raport cu valoarea de referință a diametrului arterei respective, valoarea critică fiind de 50% (dacă reducerea diametrului este de peste 50% se va implanta un stent). Se consideră că decizia bazată pe FFR are o serie de avantaje importante față de cea bazată pe angiografie, deoarece se ia în considerare existența circulației colaterale, existența unui infarct anterior, imaginile obținute prin angiografie pot subestima sau supraestima severitatea stenozei, etc. Numeroase studii au demonstrat superioritatea acestui indice în raport cu evaluarea angiografică clasică [Pijls et al., 2007], [Tonino et al., 2009].

Astfel pentru fiecare stenoză a fiecărui pacient se va măsura valoarea FFR și în cazul în care se decide plasarea unui stent, valoarea FFR va fi determinată și după plasarea acestuia pentru a determina efectul revascularizării. Acest aspect este important deoarece pe baza modelului multiscale obținut se va încerca și realizarea unei planificări a revascularizărilor în cazul în care un pacient are mai multe stenoze (folosind o reparare virtuală a stenozelor). Pentru validarea acestor revascularizări virtuale se va folosi valoarea FFR măsurată după plasarea stent-urilor.

Având în vedere echipamentele disponibile la spitalul Floreasca, în cadrul proiectului se vor avea în vedere și alte două tipuri de măsurători: test farmacologic de stres și IVUS (Intravascular ultrasound).

La realizarea testului farmacologic de stres imaginile vor fi achiziționate prin SPECT (Single-photon emission computed tomography) și vor permite:

- identificarea prezenței și răspândirii ischemiei reversibile;

- identificarea teritoriilor coronariene alimentate de diverse artere coronariene, precum și valorile relative de alimentare cu sânge a acestora;
- determinarea/personalizarea condițiilor de frontieră de ieșire ale modelelor de circulație coronariene.

Din această descriere se poate observa faptul că aceste date pot parțial înlocui informațiile furnizate de ecograf și această direcție va fi luată în considerare ca o direcție de cercetare alternativă. Datele achiziționate prin SPECT pot deveni foarte utile în cazul pacienților cu stenoze multiple, situație în care, împreună cu modelul de circulație coronarian se pot determina stenozele care necesită sau nu revascularizare.

Datele obținute prin IVUS vor fi folosite pentru:

- determinarea lumen-ului arterelor coronariene și în special a geometriei stenozelor (raza, diametrul minim și de referință, aria transversală minimă și de referință, lungimea stenozei);
- cuantificarea depunerii aterosclerotice.

În concluzie, pe baza echipamentele descrise mai sus, s-au identificat o direcție principală și o direcție secundară de cercetare în cadrul proiectului:

- direcția principală: estimarea bazată pe angiografie a Fractional Flow Reserve (FFR);
- direcția secundară: determinarea pacienților la care plasarea unui stent activ farmacologic duce la o scădere reală a riscului de restenozare, respectiv a pacienților la care plasarea unui stent metalic tradițional este suficientă.

2. Estimarea bazată pe angiografie a Fractional Flow Reserve (FFR)

2.1. Descriere generală

Considerând pe de o parte importanța clinică a FFR-ului în diagnosticarea stenozelor coronariene pe de o parte și costul ridicat al unei măsurători FFR, dar și riscurile asociate cu această intervenție invazivă pe de altă parte, ne propunem să dezvoltăm o metoda alternativă de estimare a valorii FFR. Figura 3 prezintă fluxul de lucru al aplicației principale. În partea stângă sunt prezentate echipamentele și măsurătorile care trebuie efectuate pentru construirea modelului multiscale al circulației coronariene, care permite estimarea valorii FFR pentru fiecare stenoză. În continuare, pe cea de-a doua coloană, sunt prezentate informațiile obținute pe baza măsurătorilor efectuate (acestea vor fi prezentate mai jos în detaliu). Pe baza acestor informații se vor personaliza diversele componente ale modelului multiscale (modelul inimii, modelul căderii de presiune, condițiile de frontieră, etc.) și se va obține modelul multiscale specific pacientului. Acest model va fi apoi rulat pe una din platformele hardware disponibile și se va obține raportul FFR. În partea de jos a figurii 3 se poate observa că pentru validarea modelului obținut este nevoie să se determine invaziv valoarea FFR pentru fiecare stenoză analizată. De asemenea, pornind de la modelul multiscale al pacientului, se pot înlătura/repara virtual diferite stenoze ale geometriei. Această componentă a aplicației este foarte importantă pentru pacienții care au mai multe stenoze, pe baza eliminării virtuale a diferitelor stenoze putându-se estima care stenoze sunt cu adevărat semnificative din punct de vedere funcțional, respectiv locațiile unde trebuie implantate stenturile. Pentru a putea valida rezultatele acestei planificări virtuale este nevoie ca valoarea FFR să fie măsurată și după plasarea stent-urilor.

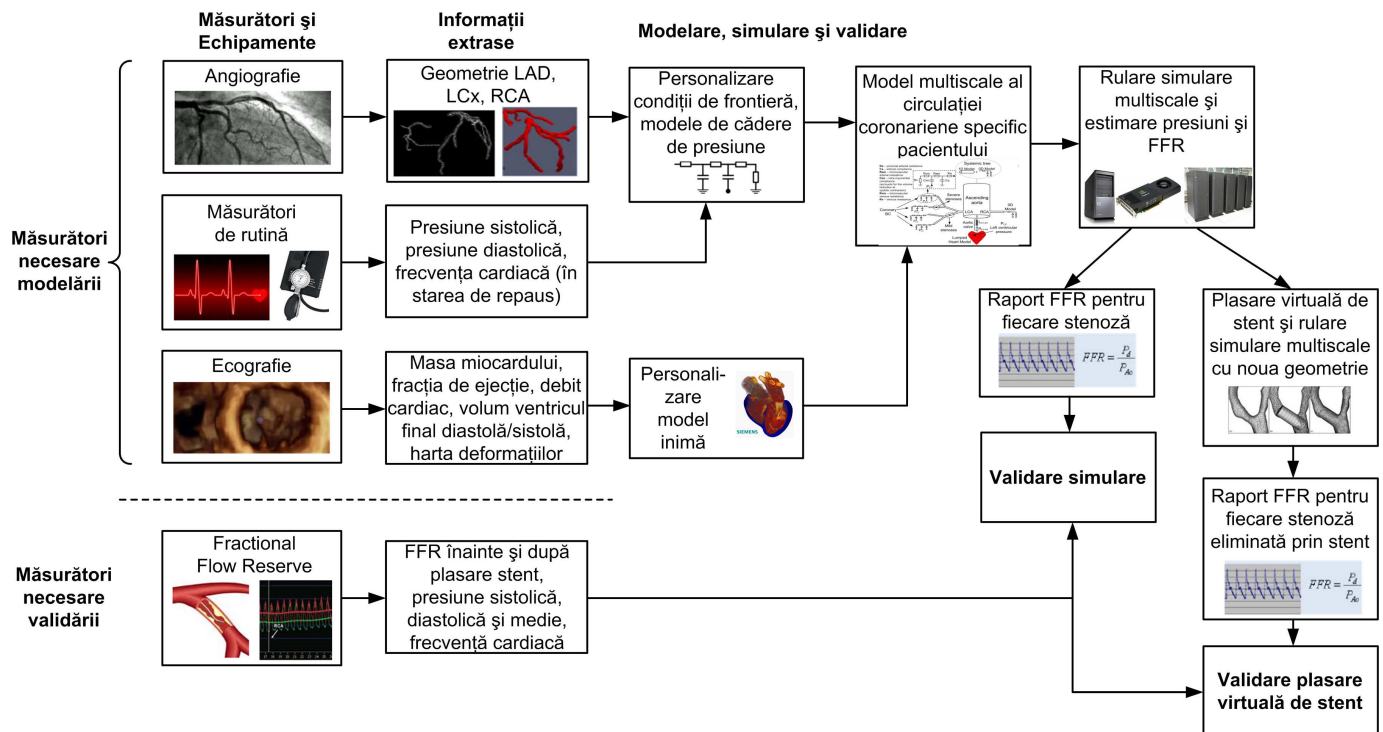


Figura 3. Fluxul de lucru pentru estimarea bazată pe angiografie a valorilor FFR și validarea rezultatelor obținute.

În ceea ce privește hardware-ul pe care vor se va executa această aplicație, trebuie menționat faptul că majoritatea sarcinilor pot fi efectuate pe calculatoare desktop clasice (CPU). Simulările modelelor multiscale specifice pacienților necesită însă timpi de execuție mari și foarte mari în cazul aceste modele sunt rulate pe CPU-uri clasice. De aceea, atât pentru rularea modelelor multiscale inițiale, cât și a celor obținute în urma plasării virtuale a stent-urilor, se vor utiliza platformele hardware prezentate în figura 4. Astfel, pe lângă CPU-urile clasice se au în vedere și următoarele platforme hardware:

- platforme hibride CPU-GPU, disponibile în cadrul Universității Transilvania;
- platforme de tip cluster, disponibile în cadrul Universității Politehnica București, în cadrul centrului de cercetare UPB – ACPC.

Implementarea modelelor multiscale pe aceste ultime două platforme este foarte importantă mai ales în vederea posibilei viitoare utilizări de rutină în spitale a aplicației de estimare a valorii FFR pe baza angiografiei. Deoarece numărul pacienților care trebui diagnosticați/tratați zilnic poate fi considerabil, este esențial să se reducă timpul de execuție al acestor modele la ordinul zecilor de minute, sau chiar al minutelor. Având în vedere că task-urile intensive din punct de vedere computațional din cadrul modelelor multiscale sunt atribuite domeniului dinamicii fluidelor computaționale, aceste sunt paralelizabile și pot fi accelerate semnificativ în cazul implementării pe un procesor grafic sau pe cluster.

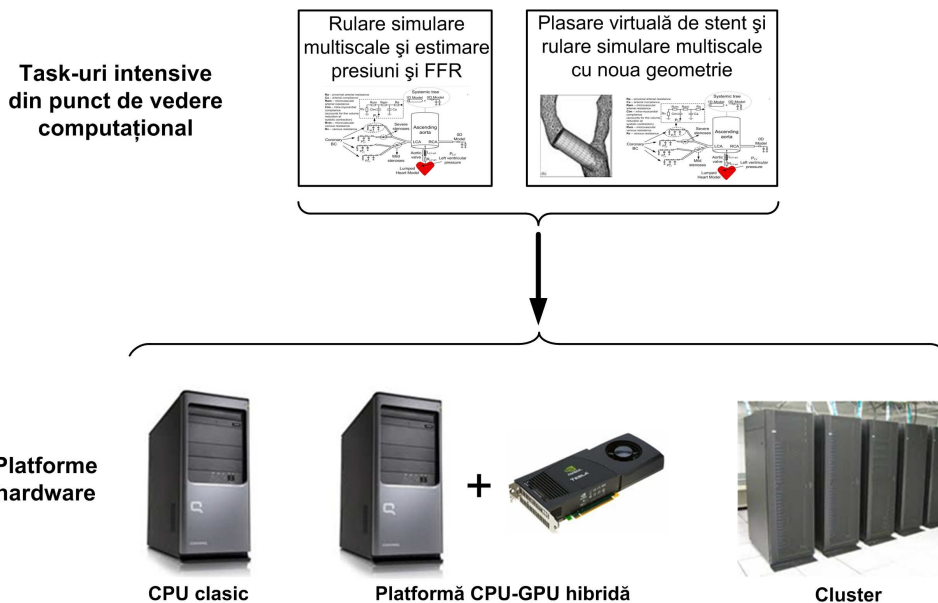


Figura 4. Platformele hardware pe care vor rula modelele multiscale ale circulației coronariene.

2.2. Măsurători, criterii de includere/excludere

În urma discuțiilor purtate între partenerii proiectului, s-au stabilit măsurătorile care trebuie realizate pentru fiecare pacient astfel încât să se poată personaliza modelul multiscale al circulației coronariene:

- Ecocardiogramă folosind echipamentul Siemens SC 2000.
- Angiogramă (cel puțin două planuri ortogonale pentru fiecare ramură principală a circulației coronariene LAD, LCx, RCA). Pe baza acestei angiograme se va alcătui de asemenea raportul QCA, care conține următoarele valori pentru fiecare stenoză: lungime, diametru de referință, diametru minim, arie transversală de referință, arie transversală minimă.
- Măsurătoarea FFR pentru fiecare stenoză a pacientului (care este raportată împreună cu valorile medii ale presiunilor proximale și distale atât înainte, cât și după administrarea substanței care induce hiperemia). De asemenea, valoarea FFR va fi determinată și după plasarea stent-ului (în cazul în care stenoza este semnificativă și necesită plasarea unui stent).
- Presiunea sistolică (3 valori): măsurătoarea bazată pe sfigmometru în starea de repaus a pacientului, precum și măsurătorile bazate pe cateter atât înainte, cât și după administrarea substanței care induce hiperemia.
- Presiunea diastolică (3 valori): măsurătoarea bazată pe sfigmometru în starea de repaus a pacientului, precum și măsurătorile bazate pe cateter atât înainte, cât și după administrarea substanței care induce hiperemia.
- Frecvența cardiacă (3 valori): în starea de repaus, precum și în timpul efectuării măsurătorii FFR atât înainte, cât și după administrarea substanței care induce hiperemia.

Suplimentar, pentru anumiți pacienți, se vor realiza investigații de tip IVUS precum și teste de stres. Acestea vor fi folosite pentru a stabili modalități alternative de personalizare, respectiv de validare a modelului multiscale al circulației coronariene.

În continuare au fost definite criteriile de includere a pacienților:

- cel puțin o stenoză focală într-una din arterele coronariene principale (LAD, LCx, RCA), situată în partea proximală sau mediană a vasului;
- gradul de severitate al stenozelor să nu fie foarte mare (reducerea diametrului în dreptul stenozei să fie mai mic de 90%);
- pacientul să fie stabil;
- pacientul să aibă minim 18 ani;

De asemenea au fost definite o serie de criterii de excludere:

- prezența unei boli non-cardiace cu speranță de viață mai mică de doi ani;
- aritmie semnificativă (frecvență cardiacă peste 100bpm);
- presiune sistolică foarte mică (sub 90 mmHg);
- contraindicație de administrate pentru beta-blocker, nitroglicerină sau adenozină;
- realizarea anterioară a unui bypass coronarian;
- realizarea anterioară a unei intervenții coronariene invazive;
- stare patologică a valvei aortice;
- ocluzie totală a unei artere care alimentează cu sânge miocardul;
- lipsa anginei în starea de repaus (criteriu echivalent cu criteriul de includere ‘pacient stabil’);
- infarct miocardic în ultimele 6 luni;
- afecțiune a trunchiului arterei coronare stângi;
- bifurcații stenozate;
- afecțiune a ostiumului;
- afecțiune difuză a arterelor;
- afecțiune coronariană microvasculară;

Având în vedere faptul că măsurătorile invazive ale FFR-ului pentru fiecare stenoză nu sunt realizate ca parte a rutinei de diagnosticare a acestora, costul ridicat al consumabilelor necesare pentru realizarea măsurătorilor (catetere, senzor măsurare presiune, etc.), estimat la ~800 Euro/pacient, se anticipează înregistrarea unui număr total de 20-30 de seturi de date de-a lungul desfășurării proiectului pentru estimarea pe baza modelului multiscale al circulației coronariene a valorii FFR, respectiv pentru validarea rezultatelor obținute.

3. Decizie asupra stentului implantat: stent metalic tradițional (BMS - bare metal stent) □ i stent activ farmacologic (DES - drug eluting stent)

3.1. Descriere generală

Această direcție de cercetare are ca scop determinarea tipului de stent care trebuie plasat pentru fiecare pacient. În general stent-urile metalice sunt mult mai ieftine decât cele active farmacologic, dar prezintă dezavantajul unui risc ridicat de restenozare. Studii anterioare au demonstrat faptul că stenturile active farmacologic reduc semnificativ necesitatea revascularizării (12.7% față de 20.1% în cazul stenturilor metalice [De Luca et al, 2012]), fără a conduce la diferențe semnificative în ceea ce privește rata mortalității, reapariția infarctului sau apariția trombozelor. Totuși, stenturile active farmacologic au fost asociate cu un risc ridicat de tromboză foarte întârziată a stentului (la mai mult de un an de la implant).

Figura 5 prezintă fluxul de lucru al aplicației secundare. O parte din măsurători sunt identice cu cele ale aplicației precedente. Decizia de a plasa un anumit tip de stent (metalic sau activ farmacologic) se ia pe baza unui clasificator care folosește un număr mare de valori de intrare specifice pacientului. Astfel pe lângă informațiile specifice stenozelor, se vor determina frecvența cardiacă, presiunile sistolice și diastolice, caracteristici bazate pe electrocardiogramă (Stemi, non-Stemi) precum și informații demografice (vârstă, sex, înălțime, fumător/nefumător, prezența afecțiunilor de tip diabet, etc.). Ca și în cazul aplicației precedente, este nevoie să se valideze rezultatele obținute. În acest sens, se va realiza o angiografie la un interval de 6 luni pentru a determina gradul de restenozare al stenozelor.

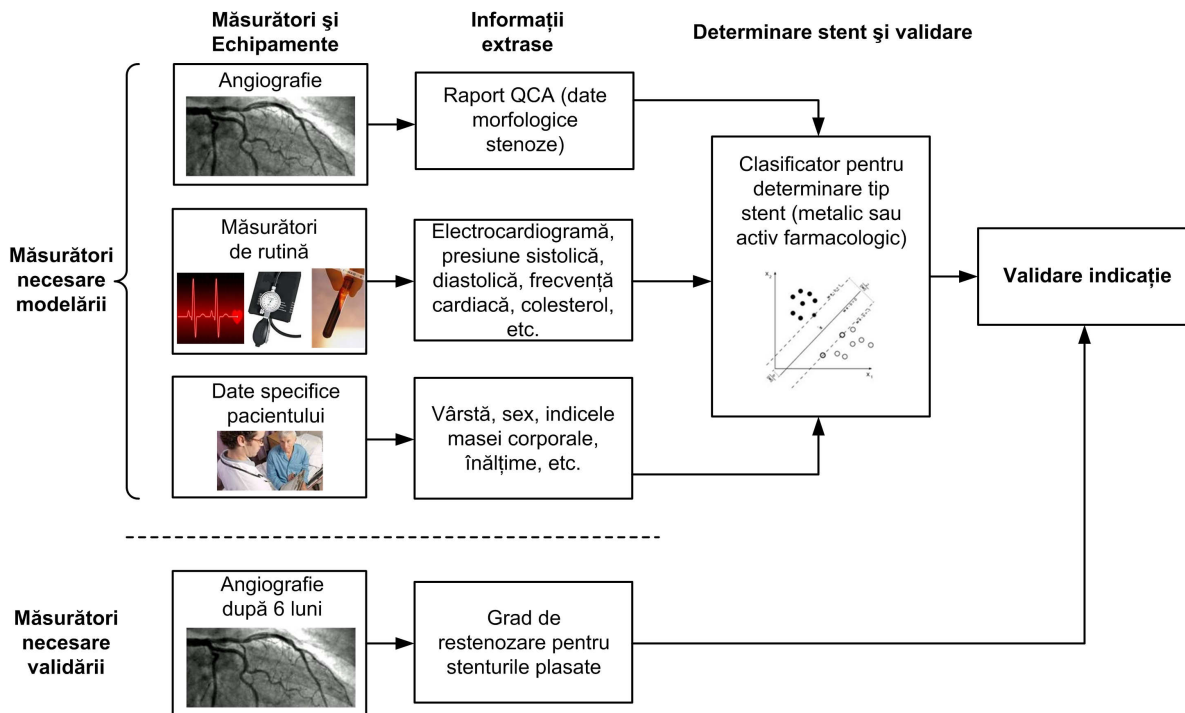


Figura 5. Fluxul de lucru pentru determinarea tipurilor de stent plasate și pentru validarea rezultatelor obținute.

În ceea ce privește hardware-ul pe care vor se va executa această aplicație, trebuie menționat faptul că sarcinile sunt mult mai puțin intense computațional decât în cazul aplicației de estimare a valorii FFR. De aceea la momentul actual se consideră doar implementarea pe un calculator desktop clasic.

3.2. Măsurători, criterii de includere/excludere

În urma discuțiilor purtate între partenerii proiectului s-au stabilit măsurătorile care trebuie realizate pentru fiecare pacient astfel încât să se poată construi un estimator corespunzător:

- pe baza angiogramelor se va construi pentru fiecare pacient și pentru fiecare stenoză raportul QCA;
- date specifice pacientului: vârstă, sex, fumător/nefumător, prezența diabetului, existența unui infarct anterior, indicele de masă corporală (BMI – body mass index), informația diagnostică referitoare la STEMI, non-STEMI, etc;
- eșantioanele de sânge trebuie stocate la o temperatură de -20°C ;
- evaluare angiografică a stenozelor după o perioadă de 6 luni, însoțită de un raport care să specifice gradul de restenozare în interiorul stentului;
- pentru fiecare pacient trebuie raportați următorii biomark-eri: Nyhaacute, Vesselsaffected, Cholesterol, Historyofbypass, Nicotine, Patientheight, Timiprae, Numberofstents, Stenosistype, Tortuosity, Angulation, Dissection, Plaques, Rdprae, Timi_Prae, Stenosis_Length, Mld_Prae, Rd_Prae, St_Elevation, Diabetes, Familyhistory, Anginaccs.

În ceea ce privește criteriile de includere/excludere, pentru această a doua direcție de cercetare, se vor include pacienți pentru care se realizează angiografia ca parte a rutinei de diagnosticare a stenozelor coronariene și la care se decide plasarea unui stent.

Având în vedere numărul de pacienți diagnosticați zilnic la spitalul Floreasca, realizarea măsurătorilor menționate ca sus ca parte a rutinei de diagnosticare a stenozelor coronariene, precum și costul redus al măsurătorilor, se anticipează înregistrarea a 15 seturi de date în fiecare lună, cu scopul de a determina tipul stentului implantat.

Pentru ambele direcții de cercetare, toate aspectele referitoare la măsurătorile care trebuie efectuate, criteriile de include/excludere a pacienților au fost discutate și aprobate în cadrul comitetului de etică al spitalului Floreasca.

4. Planul de diseminare a rezultatelor

În urma stabilirii direcțiilor de cercetare și demarării activităților de modelare au fost stabilite și obiectivele referitoare la diseminarea rezultatelor. Astfel se menționează:

a) *Publicarea a cel puțin 3 articole în jurnale ISI. Principalele reviste de specialitate care vor fi avute în vedere sunt:*

- Journal of Biomechanics, domeniul: Biomedical Engineering, factor de impact: 3.192
- Annals of Biomedical Engineering, domeniul: Biomedical Engineering, factor de impact: 2.368;
- IEEE Transactions on Biomedical Engineering, domeniul: Biomedical Engineering, factor de impact: 2.278;
- International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, domeniul: Mathematics Interdisciplinary Applications, factor de impact: 1.409;
- Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, domeniul: Computer Science, Interdisciplinary Applications, factor de impact: 1.169
- Journal of Engineering Mathematics, domeniul: Multidisciplinary Engineering, factor de impact: 0.856;

b) *Participarea la cel puțin 3 conferințe internaționale, clasificate în categoria A conform listei publicate de Australian Research Council:*

- Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society – EMBC
- IASTED International Conference on Biomedical Engineering – IASTED
- IEEE International Symposium on Biomedical Imaging – ISBI
- Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI

c) *Participarea la conferințe internaționale de prestigiu corespunzătoare tematicii proiectului:*

- Annual Meeting of the Biomedical Engineering Society – BMES
- ASME Summer Bioengineering Conference – SBC
- European Conference on Computational Biology – ECCB
- GPU Technology Conference – GTC

d) *Participarea la conferințe naționale corespunzătoare tematicii proiectului:*

- IEEE E-Health and Bioengineering Conference – EHB

e) *Depunere a cel puțin trei cereri de brevet către diverse oficii de patentare:*

- Oficiul de stat pentru invenții și mărci – OSIM
- Oficiul de patentare european – EPO

5. Model redus al inimii

5.1. Introducere

Pentru realizarea unui model redus al inimii care să fie folosit ca și condiție de frontieră în cadrul simulărilor hemodinamice s-a folosit modelul elanșanței variabile. Ideea de bază a acestui model este aceea că presiunea și volumul ventriculelor sunt cuplate printr-un coeficient variabil în timp, numit elanșanță:

$$E(t) = \frac{P(t)}{V_v(t)}, \quad (1)$$

unde $P(t)$ este presiunea intraventriculară variabilă în timp iar $V_v(t)$ este volumul intraventricular variabil în timp. Elanșanța are valori ridicate în timpul sistolei și valori scăzute pe durata diastolei. În lucrări din

literatura de specialitate s-a arătat că elastața este practic independentă de sarcina aplicată ventriculului [Suga et al., 1974]. Mai mult chiar, s-a demonstrat faptul că elastața normalizată pe baza valorii maxime a acesteia și pe baza momentului de timp la care se atinge valoarea maximă, este invariabilă de la o persoana la alta și chiar independentă de diverse stări patologice. După cum va fi prezentat în continuare, acest model prezintă o serie de avantaje:

- permite modelarea conceptelor fundamentale ale celor două ventricule ale inimii;
- poate fi personalizat pe baza valorilor achiziționate de la pacient;
- este simplu, ceea ce conduce la timpi de execuție scăzuți;
- poate fi cuplat cu modele ale circulației arteriale de orice ordin (modele cu parametrii distribuți, modele 1D sau modele 3D) [Formaggia et al., 2006];
- permite modelarea efectului contracțiilor cardiace asupra circulației microvasculare coronariene.

5.2. Implementare

În continuare se vor prezenta detaliile implementării modelului redus al inimii împreună cu cuplarea acestuia cu un model cu parametrii distribuți al circulației arteriale. De asemenea, pentru cuplarea modelului inimii cu un model al circulației arteriale, trebuie folosit și un model al valvei aortice. Un model cu parametrii distribuți al acestei valve a fost introdus anterior în literatura de specialitate [Kim et al., 2010] și este compus dintr-o rezistență și o inertanță hidraulică. În aceste condiții presiunea aortică poate fi exprimată prin intermediul presiunii intraventriculare după cum urmează:

$$P_a(t) = E(t) \cdot V_v(t) - R_{V-art} \cdot Q(t) - L_{V-art} \cdot \frac{dQ}{dt}, \quad (2)$$

unde R_{V-art} este rezistența valvei iar L_{V-art} este inertanței valvei. În figura 6a este reprezentat un model cu parametrii distribuți care a fost folosit pentru testarea modelului inimii. Acest model este bazat pe analogia dintre electricitate și hidraulică (prezentată în tabelul 1) și se poate observa că în cadrul modelului valvei aortice s-a inclus și un element de tip diodă, care permite modelarea faptului că debitul Q este nenul doar atunci când presiunea intraventriculară este mai mare decât presiunea aortică. Pentru modelarea circulației arteriale s-a folosit un model Windkessel clasic cu 3 elemente [Vignon-Clementel et al., 2006].

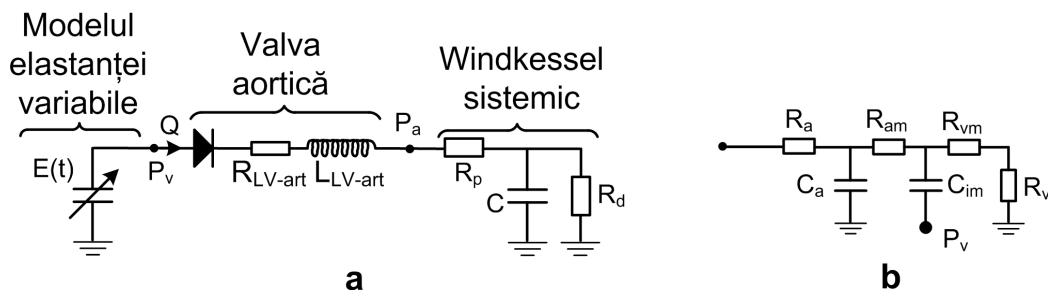


Figura 6. (a) Modelul redus al inimii cuplat printr-un model al valvei aortice la un model cu parametrii distribuți al circulației sistemice, (b) model cu parametrii distribuți corespunzător circulației microvasculare coronariene.

Tabel 1. Analogia hidraulică-electricitate

Hidraulică	Electricitate
Presiune	Tensiune (Potențial)
Debit	Curent
Viscozitate	Rezistență
Inerție	Inductanță
Complianță	Capacitate

Prin discretizarea ecuației (2) se obține o ecuație algebrică care poate fi implementată numeric:

$$P_a^{n+1} = E(t^{n+1}) \cdot \left(V_v^n - \frac{Q^{n+1} + Q^n}{2} \cdot \Delta t - V_0 \right) - R_{V-art} \cdot Q^{n+1} - L_{V-art} \cdot \frac{Q^{n+1} - Q^n}{\Delta t}, \quad (3)$$

unde n face referire la momentul de timp discret iar presiunea intraventriculară este exprimată astfel:

$$P_v^{n+1} = E(t^{n+1}) \cdot \left(V_v^n - \frac{Q^{n+1} + Q^n}{2} \cdot \Delta t - V_0 \right). \quad (4)$$

Ecuția diferențială corespunzătoare modelului Windkessel este:

$$\frac{\partial P_a}{\partial t} = R_p \frac{\partial Q}{\partial t} - \frac{P_a}{R_d \cdot C} + \frac{Q(R_p + R_d)}{R_d \cdot C}, \quad (5)$$

care poate fi discretizată prin cu formule cu diferențe finite, rezultând următoarea ecuație algebrică implicită în presiune și debit:

$$\frac{P_a^{n+1} - P_a^n}{\Delta t} = R_p \frac{Q^{n+1} - Q^n}{\Delta t} - \frac{P_a^{n+1}}{R_d \cdot C} + \frac{Q^{n+1}(R_p + R_d)}{R_d \cdot C}. \quad (6)$$

Prin urmare se obține un sistem cu două ecuații, (3) și (6), cu două necunoscute, P_a și Q . Cele două ecuații sunt rezolvate ca sistem de ecuații doar în cazul în care valva este deschisă. Când valva este închisă, debitul Q este zero și ecuația (4), folosită pentru determinarea presiunii intraventriculare, este rezolvată independent de ecuația (6), folosită pentru determinarea presiunii arteriale. La începutul ciclului cardiac valva este închisă, apoi, când presiunea intraventriculară, P_v , devine mai mare decât presiunea arterială, P_a , valva se deschide și ecuația (3) este cuplată implicit cu ecuația (6). În momentul în care debitul devine negativ, valva se închide și cele două presiuni se determină din nou independent.

La fiecare moment de timp discret volumul intraventricular este calculat astfel:

$$V_v^{n+1} = V_v^n - \frac{Q^{n+1} + Q^n}{2} \cdot \Delta t. \quad (7)$$

V_v^{n+1} va deveni V_v^n la următorul moment de timp și va fi folosit în ecuația (3), respectiv (4).

Referitor la mărimile din ecuația (3), trebuie făcute următoarele precizări:

- $E(t^{n+1})$ este valoarea denormalizată a elastației la momentul de timp discret $n + 1$. La începutul simulării valorile normalizate ale elastației sunt citite dintr-o sursă de date și sunt denormalizate pe baza algoritmului prezentat în continuare. În total sunt disponibile 150 de valori normalizate ale elastației și deoarece simularea corespunzătoare unui ciclu cardiac este formată din cel puțin 1000 de momente de timp discrete, se folosește o formulă de interpolare liniară pentru a determina elastația la un anumit moment de timp al simulării;
- V_0 este volumul mort al inimii și este menținut constant de-a lungul simulării.

Deoarece nu se modelează atriile și nici circulația venoasă, întreaga simulare este practic o simulare în circuit deschis. Prin urmare, la începutul fiecărui ciclu cardiac, V_v trebuie inițializat cu volumul corespunzător finalului diastolei, care reprezintă o altă constantă a modelului.

Algoritm 1. Denormalizarea elastației

Se determină valoarea minimă a elastației normalizate $(E_{min})_N$

Se setează valoarea maximă a elastației normalizate $(E_{max})_N = 1.0$

Se determină diferența dintre valoarea maximă și minimă a elastației normalizate $\Delta E_N = (E_{max})_N - (E_{min})_N$

Se determină diferența dintre valoarea maximă și minimă a elastației denormalizate $\Delta E = E_{max} - E_{min}$

Se calculează raportul dintre cele diferențe $r = \Delta E / \Delta E_N$

for (fiecare valoare normalizată)

$$t[i] = t_N[i] \cdot t_{max}$$

$$E[i] = (E_N[i] - (E_{min})_N) \cdot r + E_{min}$$

final for

În cadrul acestui algoritm, tablourile $t_N[]$ și $E_N[]$ conțin valorile normalizate ale momentelor de timp discrete și ale elastației (în total 150 de perechi de valori, citite de la sursa de date), iar tablourile $t[]$ și $E[]$ stochează valorile denormalizate care sunt folosite la simularea cu modelul cu parametrii distribuți.

5.3. Personalizarea modelului inimii

Pe baza informațiilor prezentate anterior se poate determina un model generalizat al inimii. Scopul final în cadrul proiectului este însă de a realiza simulări hemodinamice coronariene personalizate. Pentru aceasta nu este suficient ca doar geometria coronariană să fie achiziționată de la pacient, ci și să se personalizeze condițiile de frontieră ale acestei simulări. După cum s-a precizat anterior, rolul principal al modelului inimii este acela de furniza condiția de frontieră de intrare (la rădăcina aortei). Astfel, denormalizarea elastației prin algoritmul 1 trebuie realizată cu valori maxime și minime ale elastației specifice pacientului. Pentru determinarea acestor valori personalizate se folosește procedura descrisă în continuare. Pentru aplicarea acestei metode trebuie determinat momentul de timp la care se atinge valoarea maximă a elastației. Acesta este calculat pe baza unei expresii liniare, pornind de la frecvența cardiacă în starea de repaus a pacientului [Kim et al., 2010]:

$$t_{max} = \begin{cases} 0.16 \cdot (1/HR) + 0.17, & \text{daca } HR \leq 120 \\ 0.5 \cdot (1/HR), & \text{daca } HR > 120 \end{cases} \quad (8)$$

În figura 7 se prezintă variația tipică a elastației normalizate. Pentru a deduce valoarea maximă a elastației nenormalizate se pornește de la următoarele două supoziții:

- elastația maximă are o variație liniară de la un ciclu cardiac la altul;
- punctul de intersecție al dreptei care unește punctele corespunzătoare elastației maxime este constant ($V_{0(SB)}$).

Folosind ecuația (1), se poate scrie pentru două puncte de pe graficul P-V:

$$E(t_N) = P(t_N) / [V(t_N) - V_{0(SB)}], \quad (9)$$

$$E(t_{max}) = E_{max} = P(t_{max}) / [V(t_{max}) - V_{0(SB)}], \quad (10)$$

unde ecuația (9) reprezintă un punct oarecare de pe grafic, iar ecuația (10) reprezintă punctul corespunzător elastației maxime. Realizând raportul celor două ecuații, se poate scrie:

$$\frac{E(t_N)}{E(t_{max})} = \frac{P(t_N)}{P(t_{max})} \cdot \frac{V(t_{max}) - V_{0(SB)}}{V(t_N) - V_{0(SB)}} \rightarrow E_N(t_N) = P_N(t_N) \cdot \frac{V(t_{max}) - V_{0(SB)}}{V(t_N) - V_{0(SB)}}. \quad (11)$$

Prin urmare se poate determina $V_{0(SB)}$ (volumul mort):

$$V_{0(SB)} = \frac{P_N(t_N) \cdot V(t_{max}) - E_N(t_N) \cdot V(t_N)}{P_N(t_N) - E_N(t_N)}. \quad (12)$$

Punctul corespunzător ecuației (9) a fost ales ca fiind punctul corespunzător momentului de timp la care începe sistola. Prin urmare $V(t_N) = VFD$, VFD fiind volumul intraventricular la finalul diastolei, iar

$P(t_N) = PD$ este presiunea diastolică aortică. Presiunea corespunzătoare punctului de elastație maximă a fost estimată pe baza unei expresii validate anterior [Kelly et al., 1992]:

$$P(t_{max}) = P_{vS} = 0.9 \cdot PS, \quad (13)$$

unde P_{vS} este presiunea maximă din interiorul ventriculului, iar PS este presiunea sistolică aortică. Prin urmare, folosind expresia $P_N(t_N) = P(t_N) / P(t_{max})$ ecuația (12) poate fi rescrisă astfel:

$$V_{0(SB)} = \frac{PD \cdot VFS / (0.9 \cdot PS) - VFD \cdot E_N(t_N)}{PD / (0.9 \cdot PS) - E_N(t_N)}, \quad (14)$$

unde VFS este volumul intraventricular la finalul sistolei, care poate fi calculat astfel:

$$VFS = VFD - VB \cdot HR / 60, \quad (15)$$

unde VB este volumul de bătaie al unui ciclu, iar HR este frecvența cardiacă. În final, valoarea maximă a elastației se calculează astfel:

$$E_{max} = 0.9 \cdot PS / (VFS - V_{0(SB)}) \quad (16)$$

Ca și concluzie, procedura de estimare a valorii maxime a elastației și de denormalizare a valorilor normalizate ale elastației este prezentată concis în algoritmul 2. Tabelul 2 prezintă mărimile achiziționate de la pacient, necesare parcurgerii algoritmului 2, precum și modalitatea de determinare a acestora (se subliniază faptul că toate mărimile sunt determinate non-invaziv).

Algoritm 2. Estimarea valorii maxime a elastației

Se determină t_{max} folosind ecuația (8)

Se determină VFS folosind ecuația (15)

Se determină valoarea normalizată a elastației la începutul sistolei (se presupune $t_N = 0.258$)

Se determină volumul mort folosind ecuația (14)

Se determină valoarea maximă a elastației folosind ecuația (16)

Se denormalizează elastația folosind algoritmul 1

Tabel 2. Lista parametrilor de intrare pentru procedura de denormalizare a elastației.

Intrare	Sursa
PS	Sfigmometru
PD	Sfigmometru
HR	Măsurătoare de rutină
VFD	Ecograf
CO	Ecograf

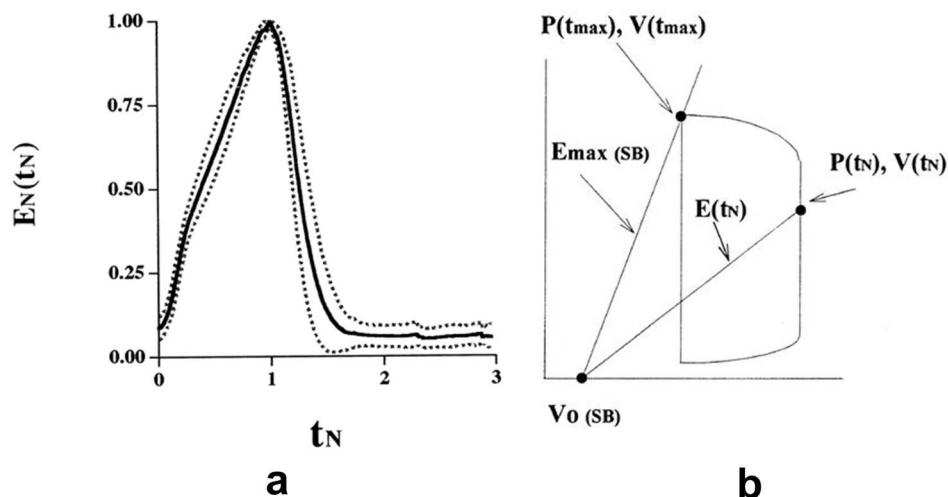


Figura 7. (a) Elastația normalizată, (b) Variația presiune-volum de-a lungul unui ciclu cardiac în interiorul ventriculului [Senzaki et al., 1996].

În figura 6b se prezintă un model cu parametrii distribuiți corespunzător circulației microvasculare coronariene, care este în general folosit ca și condiție de frontieră de ieșire pentru arterele coronariene ale epicardului. Circulația coronariană, în special cea stângă, prezintă ca și particularitate faptul că debitul este scăzut pe durata sistolei și ridicat pe durata diastolei. Acest aspect se datorează efectului presiunii ridicate a ventriculului pe durata sistolei. Prin urmare, pentru a modela corect circulația arterială coronariană, este nevoie ca în cadrul modelului microvascular să se țină cont de efectul presiunii intraventriculare.

Putem astfel concluziona că personalizarea corectă a modelului inimii nu este critică doar din punctul de vedere condiției de frontieră de intrare, ci și din punctul de vedere al condiției de frontieră de ieșire.

Până în prezent atenția s-a concentrat asupra modelării ventriculului stâng al inimii, neglijându-se ventriculul drept. Această alegere a fost făcută deoarece pe de o parte ventriculul stâng este cel care este cuplat la circulația arterială (ventriculul drept alimentează circulația pulmonară) iar pe de altă parte presiunea ventriculului drept este de 3-4 ori mai mică decât cea a ventriculului stâng. Aceasta înseamnă că efectul presiunii intraventriculare drepte asupra circulației coronariene drepte este mult mai mic decât efectul presiunii intraventriculare stângi asupra circulației coronariene stângi. În cazul în care, într-o etapă ulterioară a proiectului se va considera că trebuie inclus și efectul ventriculului drept, acesta poate fi modelat asemănător celui stâng (ecuațiile (4) și (7) sunt independente de tipul ventriculului).

5.4. Rezultate

Pentru testarea modelului inimii s-a folosit modelul cu parametrii distribuiți prezentat în figura 6a. În acest sens au fost folosite valorile de intrare prezentate în tabelul 3.

Tabel 3. Lista parametrilor de intrare pentru procedura de denormalizare a elastanței.

Mărime	Valoare
PS	135 mmHg
PD	60 mmHg
HR	60 bpm
VFD	150 ml
CO	85 ml
R_p	$200 \text{ g} / (\text{cm}^4 \cdot \text{s})$
R_d	$1200 \text{ g} / (\text{cm}^4 \cdot \text{s})$
C	$1000 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^4 \cdot \text{s}^2 / \text{g}$
$R_{V\text{-art}}$	$25.0 \text{ g} / (\text{cm}^4 \cdot \text{s})$
$L_{V\text{-art}}$	$2.0 \text{ cm}^2 / \text{s}$

Rezultatele simulărilor sunt prezentate în figura 8. În figura 8a se pot observa variațiile în timp ale presiunii ventriculare precum și ale presiunii aortice. Cele două presiuni nu sunt identice pe perioada sistolei datorită abordării alese pentru modelarea valvei aortice, care este compusă dintr-o rezistență și o inertanță (cele două presiuni ar fi fost egale dacă valva ar fi fost modelată ca o componentă ideală, i.e. folosindu-se doar dioda din figura 6a). Din acest motiv au fost reprezentate grafic și contribuțiile termenilor rezistivi și inductivi ai modelului valvei aortice. Figura 8b prezintă debitul cardiac, care este nenul pe durata sistolei (aproximativ 0.33 secunde) și nul pe durata diastolei. În final figura 8c prezintă bucla presiune-volum a ventriculului, obținându-se o variația tipică, similară celor raportate în literatura de specialitate [Senzaki et al., 1996].

Subliniem faptul că în cadrul acestei simulări doar modelul inimii a fost personalizat, în timp ce pentru celelalte componente s-au folosit valori medii preluate din literatură.

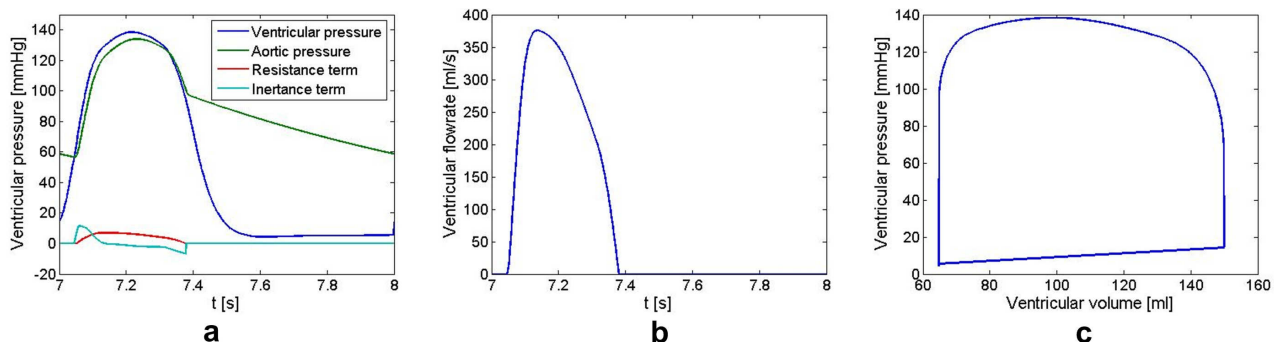


Figura 8. (a) Variația în timp a presiunii intraventriculare și a presiunii aortice, precum și contribuția termenilor rezistivi și inductivi ai modelului valvei aortice, (b) Debitul cardiac, (c) Bucla P-V a ventriculului.

6. Concluzii

De-a lungul perioadei raportate s-au desfășurat o serie de activități importante, precum detalierea direcțiilor de cercetare urmărite în continuare, determinarea măsurătorilor realizate pentru fiecare pacient inclus în studiu, împreună cu criteriile de includere/excludere a acestora, s-au determinat echipamentele hardware pentru care vor fi implementate modelele, respectiv pe care vor rula acestea, s-au stabilit obiectivele în ceea ce privește diseminarea rezultatelor și s-a realizat implementarea unui model redus, personalizat al inimii. Deși un CT cu 64 de secțiuni nu este disponibil, s-a identificat o modalitate alternativă de achiziție a geometriei arteriale coronariene (angiograf). Prin urmare, s-au stabilit următoarele două direcții de cercetare: estimarea bazată pe angiografie a Fractional Flow Reserve (FFR) (direcție principală de cercetare) și determinarea tipului de stent implantat: stent metalic tradițional sau stent activ farmacologic (direcție secundară de cercetare).

Se subliniază faptul că indicatorul FFR devine la nivel mondial tot mai important pentru diagnosticarea stenozelor, bucurându-se de un grad de acceptare tot mai mare, deoarece permite determinarea precisă a necesității implantării unui stent. Acest aspect este important pe de o parte pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare ale pacienților tratați, dar pe de altă parte și pentru reducerea costurilor totale (s-a arătat că dacă decizia de implantare a stent-urilor se ia pe baza FFR-ului se vor implanta mai puține stent-uri în total [Pijls et al., 2010]). Totuși, după cum a fost menționat, realizarea măsurătorii FFR este o procedură invazivă și costisitoare și prin urmare dezvoltarea unei metode alternative de estimare a valorii FFR nu are doar o importanță clinică imensă, dar și un potențial semnificativ de reducere a costurilor.

De asemenea, menționăm faptul că fluxurile de lucru prezentate în figurile 3 și 5 mai pot suferi modificări în perioada următoare, în special în vederea includerii măsurătorilor realizate prin ultrasunete intravasculare (IVUS) sau prin tomografia SPECT în timpul testului de stres farmacologic. Acestea pot fi folosite atât pentru furnizarea unor informații suplimentare necesare modelării dar și pentru validarea rezultatelor experimentale obținute.

În ceea ce privește modelul redus al inimii, personalizarea acestuia va juca un rol important în cadrul modelului multiscale coronarian personalizat (în special pentru specificarea condițiilor de frontieră ale acestuia). Rezultatele preliminare ale testelor realizate cu modelul inimii personalizat sunt promițătoare, corespunzând cu cele raportate în literatura de specialitate.

În final, considerând modificările apărute în comparație cu direcțiile de cercetare propuse inițial în cadrul proiectului, modificări datorate lipsei echipamentelor prevăzute inițial (în special a CT-ului cu 64 de secțiuni), se pot identifica o serie de riscuri. În primul rând utilizarea angiografului pentru determinarea geometriei 3D a arterelor coronariene nu este ideală, deoarece pentru construirea acestei geometrii se folosesc două proiecții ortogonale 2D iar la reconstrucția geometriei 3D se aplică anumite ipoteze simplificatoare. Suplimentar, în lipsa unui angiograf corespunzător, achiziția celor două planuri ortogonale va fi realizată secvențial și nu simultan. De asemenea, informația limitată asupra structurii arborelui coronarian furnizată de angiograf, în raport cu informația furnizată de un CT, poate reduce calitatea sau gradul personalizării modelelor (în special a determinării condițiilor la frontierele de ieșire ale arterelor epicardului). Tocmai din acest motiv, activitățile de modelare se vor concentra numai asupra stenozelor din cadrul celor trei artere coronariene principale. Suplimentar, pentru validarea extinsă a modelelor obținute ar fi necesar un număr mare de seturi de date (cel puțin 100 de seturi de date). Deoarece efectuarea măsurătorilor invazive FFR este costisitoare (cu un cost de ~800 Euro/pacient), aceste costuri trebuind suportate de către proiect, numărul estimat de seturi de date (20-30) s-ar putea dovedi a fi prea mic pentru realiza o validare exhaustivă a modelelor obținute.

Referințe

- [De Luca et al, 2012] De Luca, G., Dirksen, M. T., Spaulding, C., Kelbaek, H., Schalij, M., Thuesen, L., van der Hoeven, B., Vink, M. A., Kaiser, C., Musto, C., Chechi, T., Spaziani, G., Díaz de la Llera, L. S., Pasceri, V., Di Lorenzo, E., Violini, R., Cortese, G., Suryapranata, H., Stone, G. W., “*Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials*”, Archives of Internal Medicine, vol. 172, pp. 611-21, 2012.
- [Formaggia et al., 2006] Formaggia, L, D. Lamponi, M. Tuveri, and A. Veneziani. “*Numerical modeling of 1D arterial networks coupled with a lumped parameters description of the heart*”, Computational Methods in Biomechanics, vol. 9, pp. 273-88, 2006.
- [Kelly et al., 1992] Kelly, R. P., Ting, C. T., Yang T. M., Liu C.P., Maughan W. L., Chang M. S., Kass D.A., “*Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans*”, Circulation, vol. 86, pp. 513-521, 1992.
- [Kim et al., 2010] Kim, H. J., Vignon-Clementel, I. E., Coogan, J. S., Figueroa, C. A., Jansen, K. E., Taylor, C. A., “*Patient-Specific Modeling of Blood Flow and Pressure in Human Coronary Arteries*”, Annals of Biomedical Engineering, vol. 38, pp. 3195–3209, 2010.
- [Pijls et al., 1996] Pijls, N. H., De Bruyne, B., Peels, K., “*Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses*”, The New England Journal of Medicine, vol. 334, pp. 1703–8, 1996.
- [Pijls et al., 2007] Pijls, N. H., van Schaardenburgh, P., Manoharan, G., “*Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study*”, Journal of the American College of Cardiology, vol. 49, pp. 2105–11, 2007.
- [Pijls et al., 2010] Pijls, N. H., Fearon, W., Tonino, P. A., Siebert, U., Ikeno, F., Bornschein, B., van't Veer, M., Klauss, V., Manoharan, G., Engstrøm, T., Oldroyd, K. G., Ver Lee, P. N., MacCarthy, P. A., “*Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: 2-Year Follow-Up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study*”, Journal of the American College of Cardiology, vol. 56, pp., 177-184, 2010.
- [Senzaki et al., 1996] Senzaki, H., Chen, C. H., Kass, D. “*Single-Beat Estimation of End-Systolic Pressure-Volume Relation in Humans: A New Method With the Potential for Noninvasive Application*”, Circulation, vol. 94, pp. 2497-2506, 1996.
- [Suga et al., 1974] Suga, H., Sagawa, K. “*Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised supported canine left ventricle*”, Circ. Res, vol. 35, pp. 117-126, 1974.
- [Tonino et al., 2009] Tonino, P. A., De Bruyne, B., Pijls, N. H. “*Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention*”, The New England Journal of Medicine, vol. 360, pp. 213–24, 2009.
- [Vignon-Clementel et al., 2006] Vignon-Clementel I., Figueroa C. A., Jansen K., Taylor C. A., “*Outflow boundary conditions for three-dimensional finite element modeling of blood flow and pressure in arteries*”, Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, vol. 195, pp. 3776-3796, 2006.
- [Yong et al., 2011] Yong, A., Ng, A., Brieger, D., Lowe, H., Ng, M., Kritharides, L., “*Three-dimensional and two-dimensional quantitative coronary angiography, and their prediction of reduced fractional flow reserve*”, European Heart Journal, vol. 32, pp. 345-53., 2011.