

HEART

High Performance Computing of Personalized Cardio Component Models

Newsletter

Numărul 2
Octombrie 2016

În cadrul acestui newsletter se prezintă o serie de activități care au fost desfășurate în vederea atingerii obiectivelor formulate la începutul proiectului. Astfel, s-a continuat dezvoltarea platformei utilizate pentru reconstrucția tridimensională a arterelor coronariene, introducându-se posibilitatea prelucrării imaginilor angiografice care nu au EKG atașat.

În ceea ce privește modelarea multiscalară a sistemului cardiovascular și a circulației coronariene, activitățile au fost împărțite în trei mari categorii. În primul rând s-a dezvoltat un nou algoritm de estimare a debitului coronarian. Acesta ia în considerare toate secțiunile transversale sănătoase ale tuturor ramurilor modelului anatomic reconstruit. Aspectele cheie sunt: folosirea unei metodologii locală-globală-locală care asigură că principiul de conservare a masei este respectat și definirea unor coeficienți de încredere atât pentru ramuri cât și pentru generațiile de ramuri. În al doilea rând, s-a dezvoltat un framework ierarhic de personalizare a condițiilor de frontieră în simulări hemodinamice care folosesc arbori structurați ca și condiții de frontieră de ieșire. La primul nivel se estimează proprietăți hemodinamice precum rezistența și complianța, iar la cel de-al doilea nivel se estimează parametrii arborilor structurați astfel încât proprietățile hemodinamice estimate la primul nivel să fie respectate. Un aspect cheie al abordării propuse este faptul că pentru fiecare proprietate hemodinamică se estimează valorile a doi parametri diferiți ai arborilor structurați. Framework-ul propus a fost validat cu succes folosind un model aortic cu coarctare. În al treilea rând, s-a dezvoltat o metodologie pentru simularea interacțiunii fluid-solid, bazată pe metoda Lattice Boltzmann. În particular, s-a dezvoltat o abordare eficientă pentru înglobarea geometrii variabile în timp. Metodologia a fost validată printr-o serie de experimente sintetice: un cilindru care se expandează și se contractă periodic și curgerea peristaltică tridimensională (deformarea periodică a peretelui conduce la curgerea fluidului din interiorul vasului). Soluțiile numerice obținute au fost de fiecare dată foarte apropiate de cele analitice.

O altă activitate importantă a fost achiziția unui volum mare de date clinice. Astfel, la Spitalul Clinic de Urgență București au fost incluși până în prezent 48 de pacienți în studiu și s-au realizat în total 120 de măsurători intracoronariene, dintre care 92 înainte de stentare și 28 după stentare.

În continuare s-au dezvoltat algoritmi pentru postprocesarea datelor achiziționate în vederea determinării indicatorilor diagnostici IFR și FFR. Folosind platforma menționată mai sus s-a realizat reconstrucția tridimensională a arterelor coronariene, s-au rulat simulările hemodinamice multiscalară și s-au estimat indicatorii IFR și FFR prin

1.	Reconstrucția tridimensională a arterelor coronariene.....	2
2.	Modelarea multiscalară a sistemului cardiovascular	2
3.	Achiziția datelor de la pacienți.....	11
4.	Procesarea datelor achiziționate și validarea modelului multiscalar al circulației coronariene	11
5.	Model cu parametri distribuți al sistemului cardiovascular	13
6.	Utilizarea dimensiunii fractale în identificarea stenozelor coronariene	16
7.	Utilizarea procesării paralele în accelerarea timpilor de execuție al algoritmilor dezvoltați .	18

intermediul simulării.

Acuratețea clasificării realizate de mărimile estimate din simulări a fost de 74.4% și respectiv 86.5% pentru cei doi indicatori diagnostici. De asemenea, s-a dezvoltat o strategie hibridă de diagnosticare, în urma căreia doar 34% dintre leziuni ar necesita o măsurătoare invazivă (66% dintre leziuni ar fi clasificate pe baza valorilor estimate din simulare). Acuratețea clasificării acestei strategii este de 96.5%.

De asemenea, s-a continuat și dezvoltarea modelului cu parametrii distribuiți al întregului circuit cardiovascular. S-a dezvoltat o nouă strategie de personalizare bazată pe 20 de obiective de personalizare formulate pe baza presiunilor ventriculare și aortice și pe baza volumelor ventriculare.

O altă activitatea s-a concentrat pe utilizarea dimensiunii fractale în identificarea stenozelor coronariene. Metoda a fost testată cu succes la șase pacienți, demonstrându-se că prin utilizarea dimensiunii fractale se pot identifica cu acuratețe stenozele coronariene.

Pentru a reduce timpii de execuție necesari pentru rularea simulărilor hemodinamice s-au desfășurat două activități. În primul rând s-a realizat o implementare multicore a modelului utilizat pentru simulările coronariene. Ca urmare, timpul de execuție mediu pentru un model anatomic a fost redus de la 230.9 secunde la 38.1 secunde. În al doilea rând, s-a realizat o implementare pe GPU a algoritmului multigrid geometric pentru rezolvarea sistemelor de ecuații liniare sparse. Acesta a fost comparat cu un algoritm PCG optimizat și s-a obținut un timp de execuție de 7.1 – 9.2 ori mai mic.

1. Reconstrucția tridimensională a arterelor coronariene

Platforma utilizată pentru reconstrucția tridimensională a vaselor, care a fost descrisă în newsletter-ul anterior a fost dezvoltată în continuare. Una din modificările importante a fost introducerea posibilității prelucrării imaginilor angiografice care nu au EKG atașat. EKG-ul este folosit pentru a identifica finalul diastolei (reconstrucția geometriei tridimensionale folosește cadre de la finalul diastolei deoarece mișcarea miocardului este redusă în această fază a ciclului cardiac).

Deoarece însă datele achiziționate de la o serie de pacienți nu conțineau și EKG-ul, algoritmul de reconstrucție a fost adaptat astfel încât să se poată folosi orice cadru angiografic.

Alte îmbunătățiri aduse platformei sunt:

- editarea mai simplă și mai rapidă a segmentării;
- posibilitatea de a marca startul și finalul stenozei de către utilizator.

2. Modelarea multiscalară a sistemului cardiovascular

2.1. Algoritm de estimare a debitului coronarian

S-a dezvoltat un nou algoritm de estimare a debitului coronarian pornind de la geometria coronariană. Acest algoritm este format din trei pași principali și folosește o metodologie locală-globală-locală, prezentată în figura 2.1. Inițial se estimează pentru fiecare ramură o valoare a debitului (pasul 1, local). Deoarece toate debitele ramurilor sunt calculate independent condiția conform căreia debitul unei ramuri părinte trebuie să fie egal cu suma debitelor ramurilor copil nu este îndeplinită. De aceea, se estimează o singură valoare (globală) pentru întreg arborele coronarian prin medierea valorilor ramurilor de la diferite generații (pasul 2, global). În final, debitul total este distribuit către ramurile individuale astfel încât să fie satisfăcută condiția descrisă mai sus (pasul 3, local).

La primul pas (local) debitul fiecărei ramuri este estimat independent. Deoarece raza variază de-a lungul axei centrale a unui segment, se realizează o mediere a tuturor razelor care aparțin unor segmente coronariene sănătoase (fără stenoze).

La cel de-al doilea pas se calculează un debit total pentru întreg arborele coronarian (stâng sau drept) pe baza debitelor estimate la primul pas pentru fiecare ramură. În acest sens se va calcula mai întâi o valoare globală pentru fiecare generație. Figura 2.2 prezintă un arbore coronarian, în care fiecărei ramuri i-a fost asociat un număr de generație. Ramura rădăcină are numărul de generație egal cu 0, care apoi crește cu unu la fiecare bifurcație. În continuare se va face referire la o generație prin indexul g .

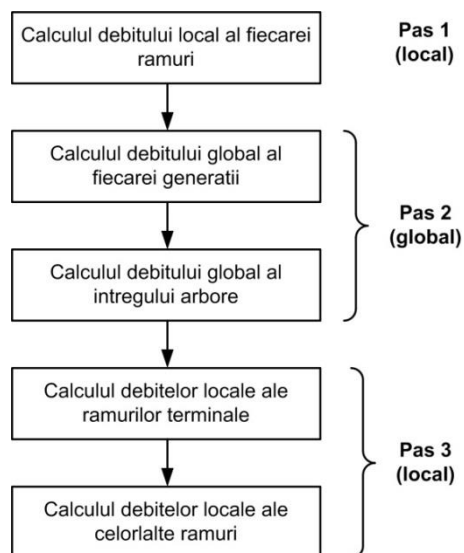


Figura 2.1. Schema bloc a algoritmului de estimare a debitelor segmentelor coronariene.

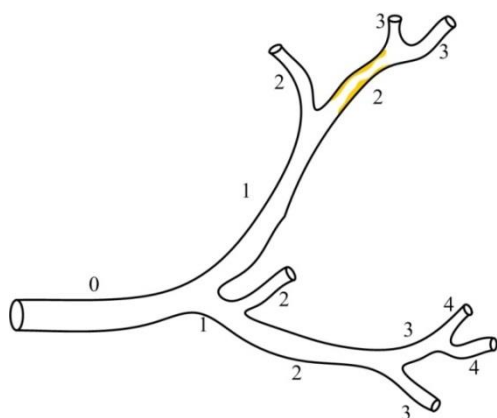


Figura 2.2. Exemplu de arbore coronarian în care fiecărei ramuri i-a fost asociat un număr de generație.

Înainte de a estima debitul global, fiecărei ramuri îi este asociat și un coeficient care reflectă încrederea în corectitudinea valorii debitului estimat pentru acea ramură. Ramuri foarte scurte sau ramuri complet stenozate vor avea valori de încredere mici, în timp ce ramuri lungi fără variații mari ale razelor vor avea valori mari de încredere.

În continuare valoarea finală a debitului total este calculată din valorile individuale estimate separat pentru fiecare generație. Și de această dată se folosește un coeficient de încredere care este atașat fiecărei generații.

La cel de-al treilea pas (local), se estimează valoarea finală a debitului fiecărei ramuri. În final, debitele celorlalte ramuri sunt calculate ca sumă a debitelor ramurilor terminale aflate în aval.

2.2. Dezvoltarea unui framework ierarhic de personalizare a condițiilor de frontieră în simulări hemodinamice

Sistemul cardiovascular este compus din aproximativ 10 miliarde de vase, ale căror dimensiuni variază într-un interval care acoperă mai multe ordine de mărime. Prin urmare modelarea 3D sau chiar de ordin redus (1D) a întregului sistem nu este fezabilă din punctul de vedere al resurselor de calcul necesare. De aceea, doar zona de interes este modelată spațial, în timp ce restul componentelor sunt

modelate cu parametri distribuiți, reprezentând condiții de frontieră artificiale pentru zona de interes. În funcție de disponibilitatea măsurătorilor in-vivo și de ipotezele modelului, cercetările anterioare au folosit unul din următoarele tipuri de condiții de frontieră: viteză (debit) variabilă în timp [Olufsen et al., 2000], [LaDisa et al., 2011], sau un model cu parametri distribuiți al inimii [Formaggia et al., 2006], [Coogan et al., 2011]. Impunerea condițiilor de frontieră de ieșire este mai dificilă, deoarece:

- vasculatura distală (microvasculatura) generează cea mai mare parte a rezistenței și prin urmare este responsabilă de distribuția debitului și de nivelul global de presiune din zona de interes;
- undele de debit și presiune se propagă dincolo de frontierele de ieșire. Atunci când vasele își schimbă geometria și proprietățile, sau se bifurcă, undele se modifică și ele la rândul lor. Suplimentar, undele sunt reflectate și se propagă în sens invers, revenind în zona de interes.

Diferite abordări au fost propuse în literatura de specialitate pentru impunerea condițiilor de frontieră de ieșire, acestea acoperind o gamă largă de la condiții de tip presiune sau debit până la modele cu parametri distribuiți. S-a concluzionat că pentru a realiza simulări personalizate trebuie folosite condiții fiziologice. Prin cuplarea acestor condiții de frontieră cu zona de interes se obțin modele geometrice multiscalare. Condițiile de frontieră de ieșire sunt în general dezvoltate cu scopul surprinderii unuia sau mai multor efecte dintre următoarele: (i) rezistența totală, (ii) complianța totală și (iii) efectele propagării și reflexiei undelor în vasculatura distală. Cea mai des utilizată condiție de frontieră este modelul windkessel cu 3 elemente, care este simplu (are doar 3 parametrii) și este capabil să surprindă primele două dintre cele trei efecte menționate mai sus. Numărul mic de parametrii simplifică personalizarea modelului, dar dezavantajul este că nu poate surprinde fenomenele de propagare și reflexie a undelor hemodinamice din vasculatura distală.

O altă condiție de frontieră, dezvoltată special pentru a surprinde fenomenele de propagare, este modelul bazat pe un arbore structurat. A fost inițial prezentat în [Taylor, 1966] și apoi dezvoltat de Olufsen et al. [Olufsen et al., 1999]. Vasculatura distală este modelată ca o structură geometrică simplă iar în urma aplicării unor ipoteze simplificatoare se obține o expresie analitică bazată pe debit și presiune. Datorită caracteristicilor sale, modelele bazate pe arbori structurați surprind toate cele trei efecte care sunt de interes pentru o condiție de frontieră de ieșire. Pe de altă parte, deoarece rezistența și complianța nu sunt parametrizate în mod explicit în expresia analitică a arborelui structurat, este mult mai dificil să se dezvolte proceduri de estimare a parametrilor pentru simulările hemodinamice care folosesc astfel de condiții de frontieră. Din acest motiv, arborele structurat a fost folosit mai rar pentru simulări hemodinamice personalizate.

Cu toate acestea, condiția de frontieră de tip arbore structurat a fost studiată intens în ultimii ani. Astfel, Cousins et al., au introdus o metodologie mai simplă de obținere a expresiei analitice și au realizat o analiză de sensibilitate în raport cu parametrii arborelui structurat [Cousins et al., 2012]. Într-un alt studiu, s-a introdus o formulare diferită care poate fi utilizată pentru a modela curgeri tranzitorii [Cousins et al., 2013]. Recent, arborele structurat a fost utilizat cu succes în simulările hemodinamice ale arterelor și venelor retinei [Malek et al., 2015].

Diferite proceduri de estimare a parametrilor au fost propuse în ultimii ani [Spilker et al., 2010], [Itu et al., 2015], [Ismail et al., 2015], [Blanco et al., 2012], [Bertoglio et al., 2012], în special pentru condițiile de frontieră de tip windkessel. Recent, s-a introdus și o metodologie mai riguroasă de calibrare a parametrilor arborelui structurat [Cousins et al., 2014], unde metodă de tip trust-region a fost aplicată pentru a adapta raportul lungime-rază, astfel încât să se obțină un rezultat hemodinamic care să corespundă distribuției măsurate a debitelor.

În continuare se va prezenta un framework ierarhic iterativ de estimare a parametrilor, dezvoltat pentru a fi utilizat în simulări hemodinamice care aplică modele bazate pe arbori structurați la frontieră de ieșire. Parametrii arborilor structurați sunt adaptați astfel încât să minimizeze erorile dintre valorile simulate și măsurate de debit și presiune. Se folosește o metodă ierarhică deoarece proprietățile vaselor (rezistența și complianța) nu sunt parametrizate în mod explicit în expresia matematică a arborelui structurat. La

primul nivel se estimează rezistențele și complianțele astfel încât rezultatele simulării să corespundă măsurătorilor efectuate, iar la cel de-al doilea nivel se estimează parametrii arborilor structurați pentru a obține valorile de rezistență și complianță estimate la primul nivel. Inițial s-a evaluat cel de-al doilea nivel pe baza valorilor parametrilor modelelor windkessel utilizate ca și condiții de frontieră într-un model al circulației sistemice arteriale [Stergiopoulos et al., 1992]. Apoi, geometria unui pacient cu coarctare aortică este utilizată pentru a testa și valida întreg framework-ul. Rezultatele sunt comparate cu o configurație în care se folosesc modele windkessel ca și condiții de frontieră.

2.2.2. Metode

2.2.2.1. Condiția de frontieră de tip arbore structurat

În figura 2.3 se prezintă structura generică a unui arbore structurat. În continuare, se prezintă doar o scurtă descriere a principalelor sale aspecte.

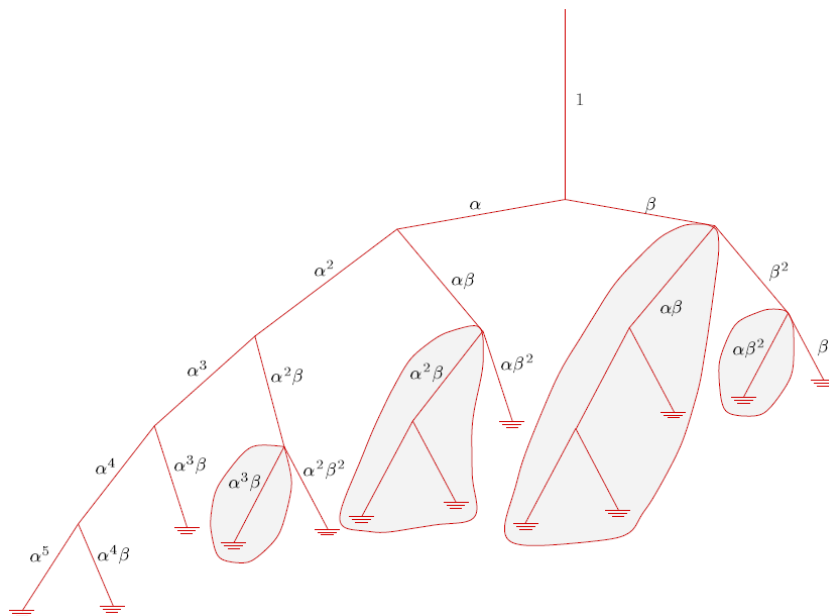


Figura 2.3. Arbore structurat asimetric [Olufsen, 1998].

Arborele structurat este un arbore asimetric, binar, în interiorul căruia fiecare vas este simetric în raport cu axa centrală și are o rază constantă.

În cazul condiției de frontieră de tip arbore structurat, bifurcațiile sunt considerate a fi asimetrice. Prin urmare, razele celor două vase copil pot fi calculate pe baza razei vasului părinte și a unui coeficient de asimetrie:

Pornind de la vasul rădăcină, cu o anumită rază, arborele structurat se bifurcă până când raza vaselor devine mai mică decât o anumită rază minimă. Un alt parametru important al arborelui structurat determină lungimea vaselor. Pe baza rezultatelor obținute în studii anterioare [Iberall, 1967], lungimea poate fi exprimată prin intermediul razei fiecărui vas, adoptând un raport lungime-rază.

În final, trebuie specificate și proprietățile pereților vaselor de sânge care compun arborele structurat. După cum a fost prezentat în literatură [Olufsen et al., 2000], deoarece arterele mici sunt compuse din aceleași materiale ca și arterele mari, expresia dedusă pentru

arterele mari poate fi aplicată și pentru arterele mici [Olufsen et al., 2000].

Ecuatiile care modelează curgerea sângelui în arborele structurat sunt obținute din ecuațiile Navier-Stokes, cu supoziția de simetrie axială [Olufsen, 1998]. Deoarece în arterele mici efectul vâscozității este mult mai important decât efectul inerției, termenii neliniari, inerțiali, pot fi neglijați. Dacă debitul și presiunea sunt periodice, se poate determina o soluție analitică în domeniul frecvenței.

Impedanța la rădăcina arborelui structurat este calculată recursiv. Impedanța obținută la rădăcina arborelui este apoi aplicată ca și condiție de frontieră de ieșire.

Deoarece condiția de frontieră la intrarea arborelui structurat este periodică, presiunea și debitul pot fi exprimate prin serii Fourier complexe. Prin această abordare caracteristicile răspunsului sistemului pot fi determinate separat pentru fiecare termen.

În cadrul acestei activități arborele structurat a fost folosit ca și condiție de frontieră periodică. Pentru a aplica o condiție de frontieră

periodică, istoricul debitului de-a lungul ultimei perioade trebuie memorat și trebuie realizată o operație de scanare de înmulțire-adunare la fiecare moment de timp discret. Acest aspect conduce la timp de execuție mult mai mari decât pentru o condiție de frontieră aperiodică.

Se subliniază faptul că modul de aplicare a celor două tipuri de condiții de frontieră nu este impus prin natura acestora. Modelul windkessel poate fi aplicat ca și condiție de frontieră periodică și, după cum a fost descris recent în lucrarea [Cousins et al., 2012], și arborele structurat poate fi aplicat ca și condiție de frontieră aperiodică.

2.2.2.2. Framework-ul de estimare a parametrilor

În continuare este prezentat framework-ul ierarhic de estimare a parametrilor simulărilor hemodinamice multiscalare care utilizează arbori structurați ca și condiții de frontieră de ieșire (figura 2.4).

Pentru a evalua framework-ul se folosește un model multiscalar de ordin redus care combină un model cvasi unu-dimensional cu modelul arborelui structurat. Ca și condiții de frontieră de intrare se utilizează debite variabile în timp. Ambele nivele ale framework-ului implică metode de calibrare complet automatizate pentru estimarea valorilor parametrilor.

Metoda de calibrare a rezistențelor și complianțelor

Metoda de calibrare utilizată la primul nivel (figura 2.4a) estimează în mod automat rezistența totală și complianța arborilor structurați astfel încât diferențele dintre valorile măsurate și simulate de presiune și debit să fie cât mai mici. Procedura de estimare utilizată la primul nivel este o versiune modificată a unui framework introdus anterior [Itu et al., 2015]. Diferența apare la pasul 9, unde este apelat cel de-al doilea nivel al framework-ului pentru adapta parametrilor arborilor structurați.

Cel de-al doilea nivel al framework-ului (figura 2.4b) estimează valorile parametrilor arborilor structurați astfel încât să se obțină rezistențele și complianțele determinate la primul nivel (la pasul 8 în figura 2.4a). Trei abordări diferite au fost propuse în trecut pentru adaptarea rezistenței totale a arborelui structurat:

- impunerea unei rezistențe la ieșirea fiecărui vas terminal a arborelui structurat [Olufsen, 1998];
- adaptarea razei minime, până la care se generează arborele structurat [Cousins et al., 2012];
- adaptarea raportului lungime-rază, care determină lungimea fiecărui vas din arborele structurat [Cousins et al., 2014].

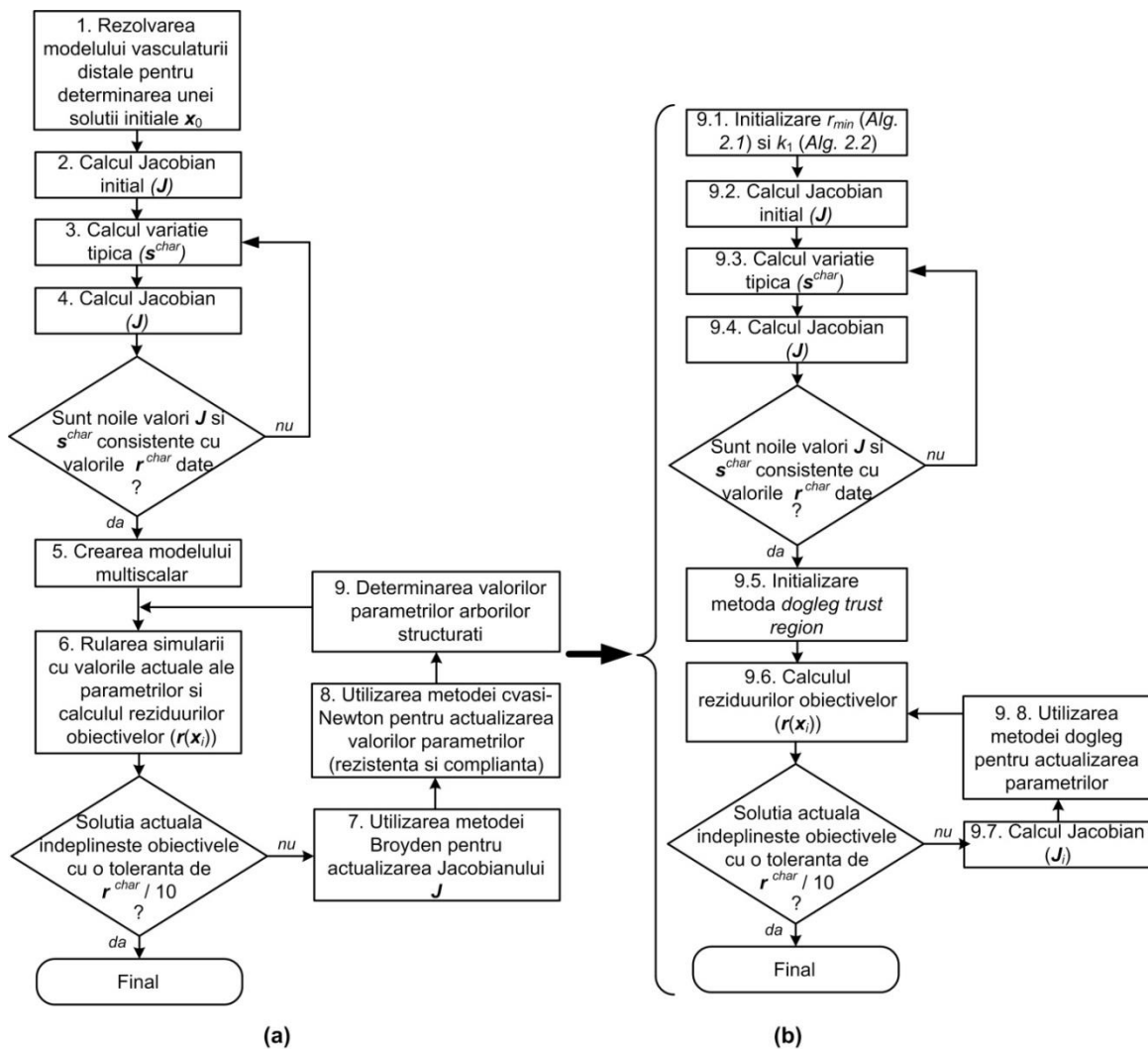


Figura 2.4: Framework ierarhic de estimare a parametrilor utilizat în simulări hemodinamice care folosesc arbori structurați la frontierele de ieșire: (a) Nivelul 1 – Metoda de calibrare care estimează rezistențele totale și complianța arborilor structurați; (b) Nivelul 2 – Metoda de calibrare care estimează valorile parametrilor arborilor structurați astfel încât să se obțină rezistențele și complianțele totale estimate la nivelul 1.

Metoda de calibrare a parametrilor arborilor structurați

Pentru a putea simula o gamă largă de stări pentru același pacient (de exemplu: repaus, exercițiu ușor, exercițiu intens, etc.) rezistența trebuie să poată fi variată într-un interval mare de valori. Prin urmare, în acest studiu s-a folosit o combinație între raza minimă și rezistența impusă la vasele terminale ale arborelui structurat pentru a adapta rezistența totală a arborelui structurat. Deoarece vasele terminale au aproximativ aceeași rază, se presupune că rezistențele terminale sunt egale. Raza minimă se folosește pentru o calibrare grosieră, iar rezistența terminală pentru calibrarea fină.

În ceea ce privește complianța totală, în literatura de specialitate nu au fost raportate metode pentru a realiza o adaptare a acestei caracteristici. Pentru ca valoarea complianței să poată fi variată într-o gamă largă de valori corespunzătoare mai multor stări ale pacientului, parametrii modelului arterial sunt adaptați pentru calibrarea grosieră și pentru calibrarea fină.

Metoda de calibrare fină este similară cu cea de la primul nivel: parametrii arborelui structurat sunt determinați ca soluție a unui sistem de ecuații neliniare, care are o rădăcină în punctul în care proprietățile calculate și de referință ale arborelui structurat sunt egale.

Deoarece rezistențele și complianțele calculate pot fi determinate rapid, iacobianul este recalculat la fiecare iterație. Prin urmare, la acest nivel se folosește o metoda *dogleg trust region* în locul unei metode cvasi-Newton.

Complianța volumetrică este calculată analitic prin adunarea complianțelor volumetrice ale tuturor vaselor din arborele structurat.

2.2.3. Rezultate

Pentru a evalua performanța framework-ului propus, s-a folosit un model anatomic de coarctăție reconstruit din imagini MRI. Framework-ul de calibrare asigură faptul că simularea este personalizată și că, prin urmare, valorile de debit și presiune calculate sunt apropiate de măsurătorile clinice. Atât arbori structurați cât și modele windkessel au fost folosite pentru a impune condițiile de frontieră de ieșire, și rezultatele au fost comparate pentru a sublinia avantajele furnizate de condiția de frontieră de tip arbore structurat.

Inițial însă sunt prezentate rezultatele obținute în cadrul unui test în care nivelul al doilea al framework-ului de estimare a fost evaluat separat pe baza condițiilor de frontieră de ieșire ale unui model sistemic arterial al întregului corp.

2.2.3.1. Model sistemic arterial

S-a folosit modelul arterial propus anterior în [Stergiopoulos et al., 1992]. Astfel, rezistențele și complianțele totale ale condițiilor de frontieră de ieșire au fost folosite ca valori de referință, iar metoda de calibrare prezentată în figura 2.4b a fost rulată separat pentru fiecare frontieră.

Metoda de calibrare a convers pentru fiecare arbore structurat (doar 2-10 iterații au fost necesare). Raza minimă este mai mare de 0.05cm pentru anumite artere: în aceste cazuri rezistența totală inițială a fost mai mare decât rezistența de referință, chiar și atunci când rezistența terminală a fost setată la valoarea 0. În general, rezistențele terminale impuse la finalul arborilor structurați sunt cu trei până la

cinci ordine de magnitudine mai mari decât rezistența totală a arborelui structurat.

Metoda de calibrare este eficientă din punct de vedere al timpului de calcul: deoarece numărul de iterații este mic și atât rezistența totală cât și complianța unui arbore structurat sunt determinate analitic, timpul de execuție necesar pentru a calibra un arbore structurat este mai mic de 3 secunde pe un procesor Intel i7 CPU cu 3.4 GHz.

Trebuie remarcat faptul că atât rezistențele cât și complianțele de referință iau valori fiziologice. Este posibil ca sistemul de ecuații neliniare să nu aibă o soluție dacă una din valorile de referință se află înafara intervalului valorilor fiziologice obținute.

2.2.3.2. Simulare hemodinamică personalizată a unui model anatomic cu coarctăție aortică

Metode bazate pe dinamica fluidelor au fost propuse în trecut pentru evaluarea non-invazivă a căderii de presiune de-a lungul stenozelor [Itu et al., 2012], [Keshavarz-Motamed et al., 2011], [LaDisa et al., 2011], [Ismail et al., 2013]. Pentru a estima corect căderea de presiune, rezultatele modelului hemodinamic trebuie să corespundă valorilor măsurate de presiune și debit.

Modelul anatomic utilizat în cadrul acestei activități [***CFD challenge, 2014] conține aorta ascendentă, trei ramuri supra-aortice, arcul aortic și aorta descendentă cu coarctăție (Figura 2.5a). Figura 2.5b prezintă modelul multiscalar corespunzător.

Debitul măsurat în aorta ascendentă este utilizat ca și condiție de frontieră de intrare în timp ce rapoartele medii de divizare a debitelor la frontierele de ieșire sunt cunoscute. Scopul final este de a determina căderea de presiune de-a lungul coarctăției. Obiectivele de la primul nivel al framework-ului de estimare a parametrilor sunt formulate pe baza rapoartelor de divizare a debitelor și a presiunilor sistolice și diastolice. Modelul vasculaturii distale utilizat la primul pas al procedurii de calibrare pentru a găsi o soluție inițială apropiată de cea finală este afișat în figura 2.5c.

Pentru a crea modelul multiscalar (pasul 5 din figura 2.4) s-a folosit biblioteca vmtk [***vmtk, 2014] în vederea determinării axei centrale și ariilor secțiunilor transversale. În continuare, pentru fiecare ramură a modelului anatomic s-au folosit mai multe segmente unu-dimensionale cu arie transversală care variază de-a lungul direcției longitudinale.

Parametrii estimați la primul nivel al framework-ului de estimare a parametrilor sunt rezistențele totale ale vaselor supra-aortice și ale aortei descendente și complianța totală.

Sistemul de ecuații neliniare a fost rezolvat în două configurații:

- configurația din figura 2.5, în care arborii structurați sunt folosiți ca și condiții de frontieră de ieșire și framework-ul de estimare a parametrilor din figura 2.4 a fost aplicat pentru personalizarea parametrilor;
- o configurație în care modelele windkessel cu trei elemente sunt folosite ca și condiții de frontieră de ieșire și doar primul nivel al framework-ului de estimare a parametrilor a fost aplicat pentru personalizarea parametrilor (pasul 9 este eliminat). Rezistența proximală a fiecărui model windkessel este setată la o valoare egală cu rezistența caracteristică și este menținută constantă de-a lungul procedurii de calibrare a parametrilor.

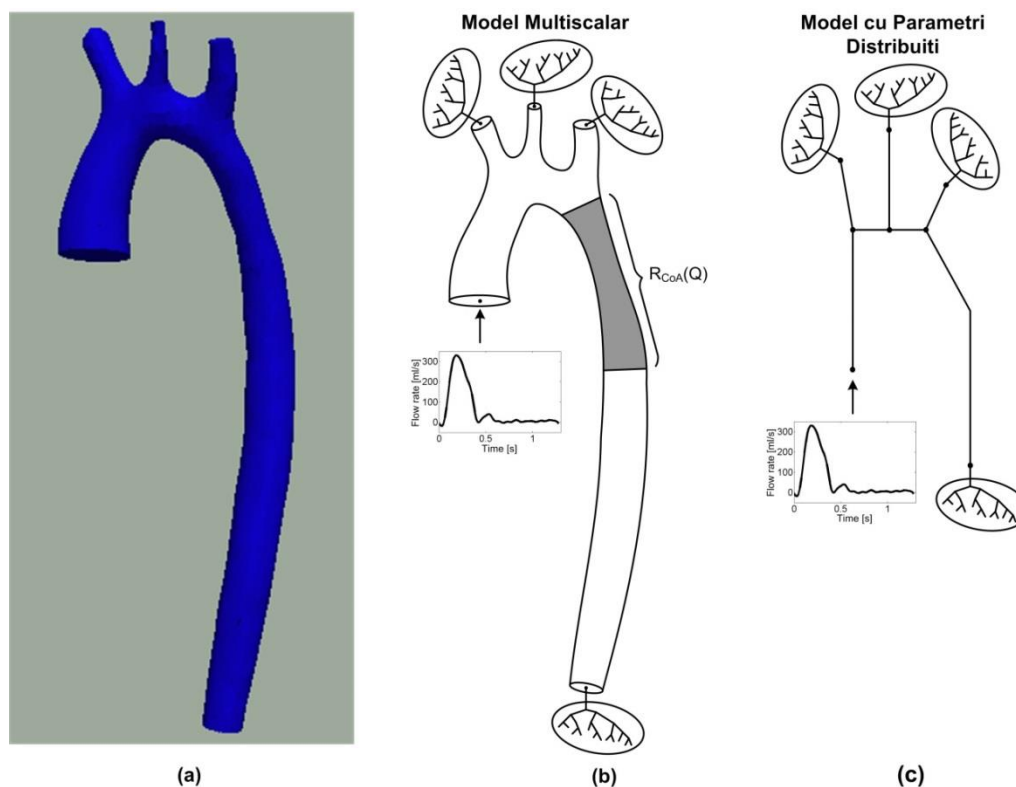


Figura 2.5. (a) Geometria aortei proximale cu coarctatie; (b) Model multiscalar utilizat pentru determinarea valorilor parametrilor arborilor structurați specifici pacientului; (c) Model cu parametri distribuiți utilizat la primul pas al algoritmului de personalizare pentru găsirea unei soluții inițiale a problemei de calibrare.

Deoarece doar complianța totală este utilizată ca parametru în sistemul de ecuații neliniare, în ambele configurații aceasta este distribuită către modelele utilizate ca și condiții de frontieră de ieșire.

Un aspect important al simulărilor hemodinamice cu pereți complianți este estimarea proprietăților mecanice ale peretelui arterial. Pentru a calcula proprietățile segmentelor aortice se folosește o metodă bazată pe estimarea vitezei de undă [Olufsen et al., 2000]. Pentru a estima proprietățile vaselor supra-aortice, se folosește o metodă diferită în baza căreia proprietățile fiecărei artere supra-aortice sunt estimate separat [Itu et al., 2012].

În continuare se prezintă rezultatele procedurii de calibrare obținute prin aplicarea framework-ului ierarhic și arbori structurați ca și condiții de frontieră în modelul multiscalar. Valorile parametrilor și obiectivelor sunt prezentate în figura 2.6: șase iterații sunt necesare pentru a obține convergență. Iterația zero se referă la rezultatele obținute prin rularea simulării cu valorile parametrilor obținute cu modelul cu parametri distribuiți. Modelul vasculaturii distale reprezintă o bună aproximare a modelului multiscalar, deoarece toate obiectivele se află în interiorul unui interval de 5% în jurul valorii de referință corespunzătoare. Totuși, pentru ca valorile calculate să fie perfect aliniate cu cele de referință, valorile parametrilor trebuie adaptate semnificativ. Acest aspect este cauzat pe de o parte de faptul că geometria aortei conduce la o creștere considerabilă a complianței totale a modelului multiscalar, iar pe de altă parte de faptul că segmentul coarctăției duce la o creștere a rezistenței totale a modelului multiscalar. În continuare se compară valorile simulate și măsurate ale mărimilor variabile în timp din aorta ascendentă și descendentă.

Figura 2.7 prezintă o comparație a presiunilor de intrare, și a presiunilor și debitelor din aorta descendentă, obținute prin măsurători respectiv prin simulări, în cele două configurații descrise mai sus (cu arbore structurat sau cu model windkessel la frontiera de ieșire). Presiunea din aorta descendentă obținută prin utilizarea condiției de frontieră de tip arbore structurat este mai apropiată de cea măsurată decât presiunea obținută cu modelul windkessel: atunci când se folosesc arbori structurați presiunea simulată de la începutul sistolei este identică cu cea măsurată. Suplimentar, atunci când se folosește modelul windkessel se pot observa oscilații pronunțate de-a lungul diastolei. Aceste oscilații sunt absente sau semnificativ amortizate în cazul utilizării arborilor structurați. În cazul debitului din aorta descendentă, se obțin rezultate mai bune cu modelul windkessel.

Pentru a compara în mod cantitativ rezultatele, s-au calculat diferențele medii și maxime între mărimile simulate și calculate. Acestea sunt prezentate în tabelul 2.1 și confirmă observațiile de mai sus. La presiuni diferențele sunt mai mici în cazul utilizării arborilor structurați, în timp ce modelul windkessel conduce la diferențe mai mici pentru debitul aortei descendente.

În final, în tabelul 2.2 se prezintă valorile măsurate și simulate ale căderii de presiune de-a lungul coarctăției. Rezultatele hemodinamice confirmă evaluarea vizuală a anatomiei, și anume coarctăția nu este semnificativă, conducând la o cădere de presiune de doar 6.5 mmHg. Ambele valori simulate sunt apropiate de valoarea măsurată, dar o eroare mai mică se obține în cazul utilizării arborilor structurați.

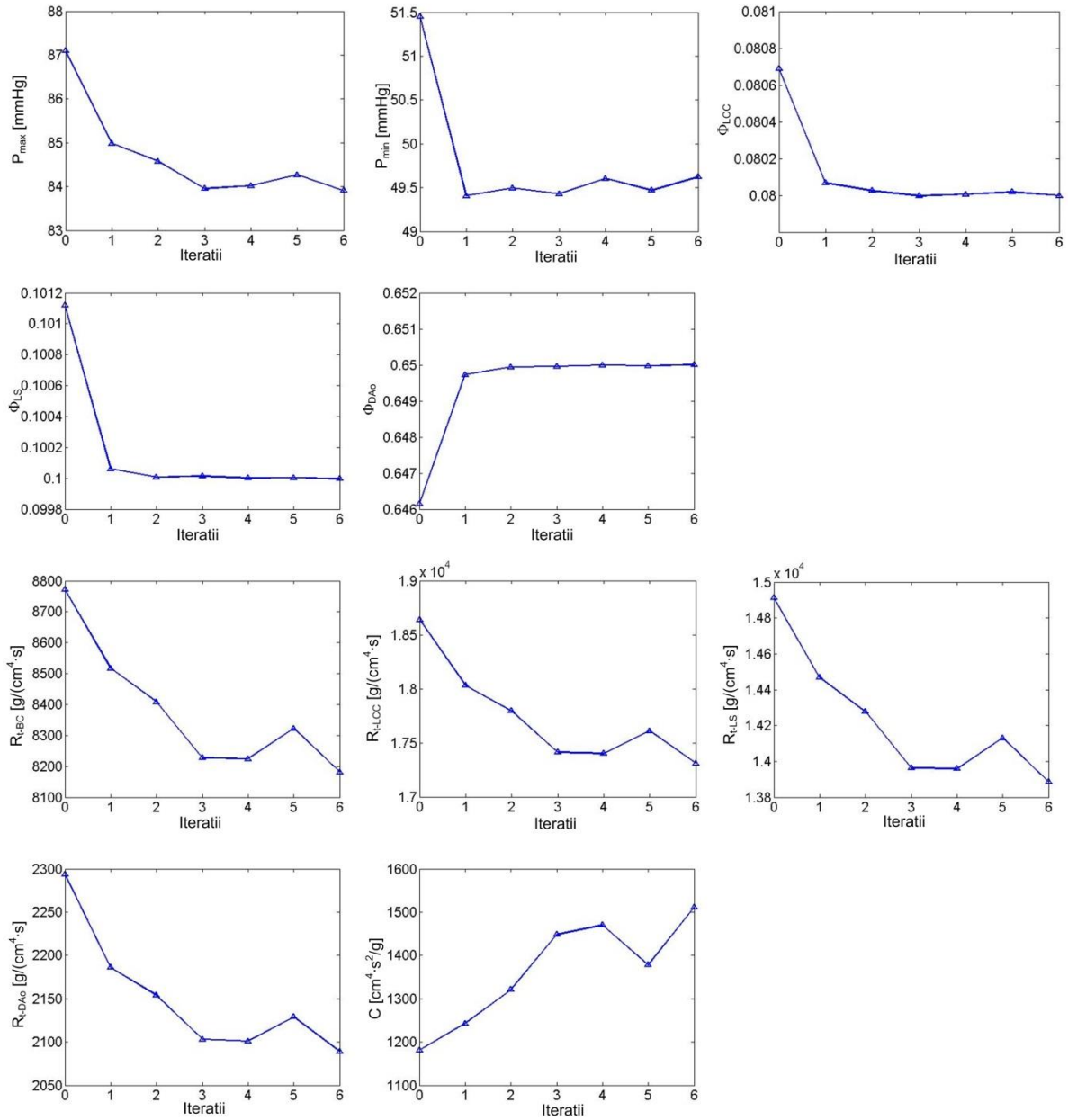


Figura 2.6. Evoluția procedurii de estimare a parametrilor modelului aortei proximale.

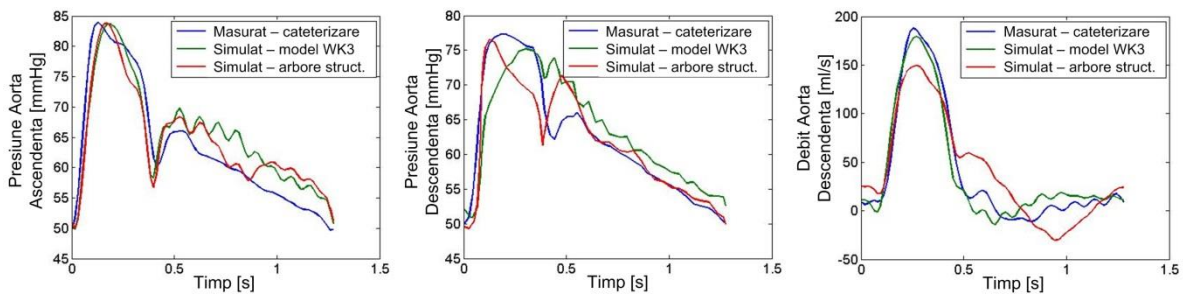


Figura 2.7. Comparație între presiunile și debitele variabile în timp măsurate și simulate, obișnuite pentru configurațiile cu arbori structurați și cu modele windkessel.

Tabelul 2.1. Diferențe medii și maxime între mărimile variabile în timp măsurate și simulate, obținute pentru configurațiile cu arbore structurat și cu model windkessel.

Diferență	Condiție de frontieră de ieșire	Presiunea aortei ascendente [mmHg]	Presiunea aortei descendente [mmHg]	Debitul aortei descendente [ml/s]
Medie	Arbore structurat	3.35	3.00	20.19
	Windkessel	3.73	4.36	11.47
Maximă	Arbore structurat	7.60	9.29	46.24
	Windkessel	8.14	11.69	37.11

Tabelul 2.2. Comparație între căderile de presiune medii și maxime de-a lungul coarctației, obținute prin măsurare invazivă, respectiv din simulările hemodinamice.

Configurație	ΔP Mediu [mmHg]	ΔP Maxim [mmHg]
Simulat – Condiție de frontieră de tip windkessel	1.17	8.53
Computed – Condiție de frontieră de tip arbore structurat	1.36	7.20
Măsurat	1.23	6.50

2.3. Simularea tridimensională a interacțiunii fluid-solid

2.3.1. Metodologie

S-a dezvoltat o metodologie pentru simulări hemodinamice tridimensionale cu pereți complianți. În prima fază s-a considerat o interacțiune fluid-solid unidirecțională: mișcarea peretelui arterial este cunoscută și impusă în simularea hemodinamică. Pentru simularea curgerii fluidului s-a folosit metoda Lattice Boltzmann [Aidun et al., 2010], [Chen et al., 1998], [Yu et al., 2003].

Geometria variabilă în timp este dată sub forma unui set de suprafețe poligonale, care la fiecare moment de timp au același număr de noduri. Pentru fiecare nod se calculează transformata Fourier discretă, care este apoi folosită pentru a determina poziția și viteza peretelui la orice moment de timp. Deoarece mișcarea peretelui este de obicei periodică și lină, spectrul Fourier va conține un număr mic de armonice. Transformata Fourier se calculează într-o etapă de pre-procesare, iar în timpul simulării doar transformata inversă este evaluată pentru a determina geometria la un anumit moment de timp. Viteza fiecărui nod al peretelui este calculată analitic ca derivată în timp a transformatei inverse.

Când geometria este actualizată anumite noduri de fluid devin noduri de solid și invers. Pentru a evita reconfigurarea gridului, toate nodurile care sunt etichetate ca fiind noduri fluid la cel puțin un moment de timp discret sunt identificate pe parcursul pre-procesării (acest aspect este important pentru alocarea corectă a memoriei).

Funcția level-set, care este o reprezentare implicită a suprafeței trebuie și ea actualizată la fiecare moment de timp. Deoarece valoarea exactă a funcției este importantă doar în apropierea peretelui, doar câteva straturi de noduri din jurul peretelui sunt considerate. Semnul funcției este determinat pe baza direcției vectorului normal la suprafața peretelui.

Deoarece actualizarea geometriei este o operație care necesită un timp de execuție semnificativ, aceasta nu este realizată la fiecare moment de timp. Intervalul de timp după care geometria este actualizată este ales astfel încât pentru orice nod deplasarea maximă să fie $0.5\Delta x$. În acest sens, la pre-procesare se determină viteza maximă (în timp și spațiu), iar intervalul de timp după care trebuie actualizată geometria este calculat cu $0.5 \Delta x / u_{max}$. Această abordare conduce la o scădere semnificativă a timpului total de execuție

deoarece pasul de timp al simulării LBM (10-5 secunde) este mult mai mic decât intervalul de timp la care trebuie actualizată geometria. Deoarece viteza peretelui este descrisă prin spectrul Fourier, determinarea analitică a vitezei maxime nu este simplă. De aceea, se folosește o metodă numerică, care determină valoarea maximă printr-o abordare iterativă. Când geometria este actualizată, viteza peretelui u_p este asociată fiecărui nod apropiat de perete împreună cu noua valoare a funcției level set. Vitezele peretelui sunt impuse la pasul de streaming al simulării LBM.

2.3.2. Rezultate

Pentru a valida metodologia descrisă mai sus s-a considerat inițial un experiment sintetic pentru care rezultatul analitic este cunoscut: curgerea unui fluid printr-un cilindru care se expandează și contractă periodic. Geometria a fost generată sintetic prin aplicarea unei funcții de deformare a unui cilindru drept.

La frontierele stângă și dreapta ale domeniului au fost impuse condiții de frontieră de tip presiune constantă cu o constrângere de tip valvă: debitul este setat la valoarea zero când diferența de presiune își schimbă semnul. Astfel, fluidul poate să intre în domeniu doar prin frontiera stângă și să-l părăsească doar prin frontiera dreaptă. Figura 2.8 prezintă configurația geometriei împreună cu vectorii de viteză pentru fazele de expansiune și contracție.

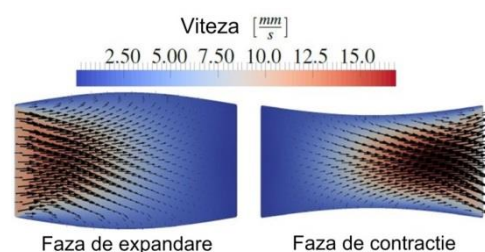


Figura 2.8. Vectorii de viteză de-a lungul unei secțiuni longitudinale a unui cilindru cu volum variabil.

S-au efectuat simulări în configurația descrisă mai sus și debitul a fost comparat cu soluția analitică. Deoarece fluidul este incompresibil, debitul Q trebuie să fie egal cu rata de modificare a volumului dV/dt . Debitul a fost calculat pe planele localizate la frontierele stângă și dreapta și rezultatele sunt prezentate în figura 2.9. Se poate observa că rezultatele obținute sunt aproape identice

cu soluția analitică. Diferența medie între rezultatul simulării și soluția a fost de $0.11 \text{ mm}^3/\text{s}$ iar diferența maximă de $0.34 \text{ mm}^3/\text{s}$, ceea ce reprezintă o eroare normalizată de 1.45% și respectiv 4.25%.

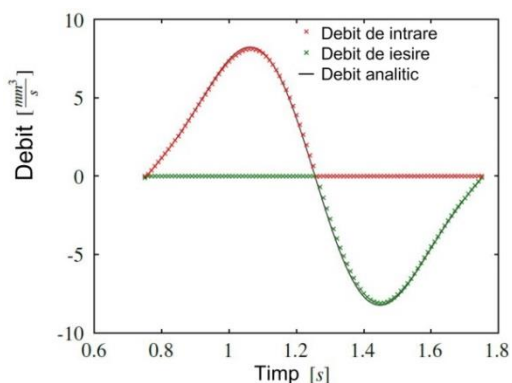


Figura 2.9. Cilindru cu volum variabil: comparație între debitele măsurate și soluția analitică.

În continuare modelul a fost aplicat pentru studiul curgerii peristaltice tridimensionale: o deformare periodică a pereților generează o mișcare a fluidului. În acest caz, geometria este dată de un vas cilindric, asupra căruia se aplică o funcție de deformare periodică. În figura 2.10 se prezintă geometria împreună cu vectorii de viteză.

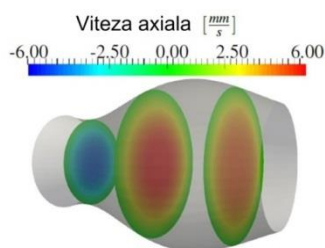


Figura 2.10. Contururile componente axiale a vitezei: debit pozitiv în regiunea aflată în faza de expansiune și debit negativ în regiunea aflată în faza de contracție.

Frontierele de intrare și de ieșire sunt periodice. Mișcarea fluidului este generată doar de mișcarea peretelui. După cum a fost descris în literatura de specialitate [Shapiro et al., 1969], debitul volumetric

pentru număr Reynolds mic poate fi determinat analitic. Debitul mediu din simulare este evaluat numeric prin integrarea câmpului de viteze pe o secțiune transversală și medierea rezultatului de-a lungul unui ciclu.

Pentru a realiza o validare detaliată a metodologiei s-au efectuat experimente cu diferite valori ale parametrului Φ (0.16, 0.27, 0.38, 0.49, 0.6) și debitele obținute prin simulare s-au comparat cu cele calculate analitic. Ceilalți parametri au fost setați la valorile $\sigma = 0.5 \text{ mm}$, $c = 8 \text{ mm/s}$ și $\lambda = 2 \text{ mm}$. Vâscozitatea cinematică a fost $\nu = 1 \text{ mm}^2/\text{s}$, care conduce la un număr Reynolds egal cu 1.

Figura 2.11 prezintă rezultatele obținute: debitele rezultate în simulare sunt foarte apropiate de cele analitice, eroarea maximă absolută a fost de $0.17 \text{ mm}^3/\text{s}$, iar eroare medie absolută de $0.11 \text{ mm}^3/\text{s}$.

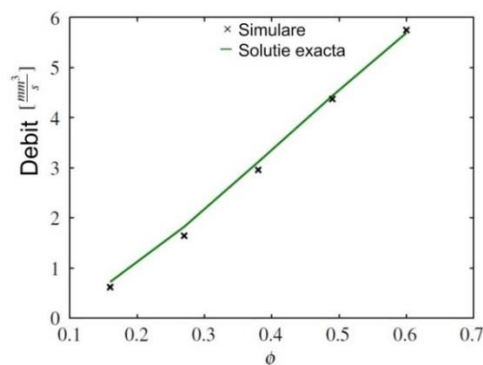


Figura 2.11. Simularea curgerii peristaltice. Comparație între debitul mediu măsurat și soluția analitică.

De asemenea, au fost efectuate experimente cu diferite valori ale numărului Reynolds. Numărul Reynolds a fost modificat prin adaptarea vitezei de undă c , iar ceilalți parametri au fost menținuți la valori constante. În figura 2.12 se prezintă liniile de undă ale debitului pentru curgeri cu număr Reynolds variabil între 1 și 100. Se poate observa că cele două vortexuri, care se rotesc în direcții opuse, devin mai mici atunci când numărul Reynolds crește. De asemenea, eficiența procesului de mișcare a fluidului scade: în comparație cu debitul analitic, debitul măsurat este cu 13% mai mic pentru $Re = 10$ și cu 35% mai mic pentru $Re = 100$.

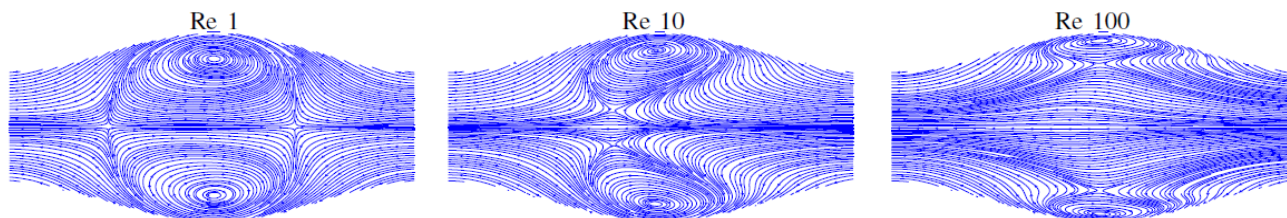


Figura 2.12. Liniile de undă ale curgerii peristaltice, obținute pentru diferite valori ale numărului Reynolds.

3. Achiziția datelor de la pacienți

În vederea validării modelelor multiscalare dezvoltate s-au achiziționat date de la un număr mare de pacienți cu stenoze coronariene (pacienți stabili care au indicație de angiografie în

vederea diagnosticării circulației coronariene) la Spitalul Clinic de Urgență București. Datele achiziționate de la pacienți pot fi

împărțite în trei categorii, în funcție de modalitatea de achiziție: angiografie, ecografie, cateter cu senzor de presiune.

Până în prezent au fost incluși în studiu 48 de pacienți și s-au efectuat un total de 120 de măsurători de presiune și FFR, dintre care 92 înainte de stentare și 28 după stentare. Cele 120 de măsurători de presiune sunt distribuite astfel pe cele 3 ramuri principale:

- LAD: 62
- LCx: 33
- RCA: 25

Caracteristicile pacienților de la care s-au achiziționat date sunt prezentate în tabelul 3.1.

În vederea stocării anonimizate a datelor s-a dezvoltat un pachet software, folosit de partenerul clinic, care anonimizează datele angiografice, ecografice și de presiune într-un mod automatizat.

Tabelul 3.1: Caracteristicile pacienților incluși în studiu.

Caracteristică	Valoare
Sex	76.9%
Vârsta	63.9 ± 8.0 ani
BMI	28.8 ± 3.6 kg/m ²
Diabet	30.77%
Hipertensiune	84.6%
Hipercolesterolemie	46.1%
Fumator	57.7%
Istoric CAD în familie	30.7%
Infarct anterior	7.7%
PCI anterior	54%
CABG anterior	3.8%
Fracție de ejeecție	51.71 ± 7.9%

4. Procesarea datelor achiziționate și validarea modelului multiscalar al circulației coronariene

4.1. Postprocesarea presiunilor invazive achiziționate

Presiunile invazive aortice și coronariene, la repaus și hiperemie, achiziționate de la fiecare pacient (un exemplu este prezentat în figura 4.1) au fost post-procesate pentru a extrage diferite mărimi de interes pentru diagnosticare funcțională a stenozelor coronariene:

- IFR (instantaneous wave free ratio) de repaus,
- IFR hiperemic,
- Pd/Pa la repaus,
- FFR (Pd/Pa hiperemic).

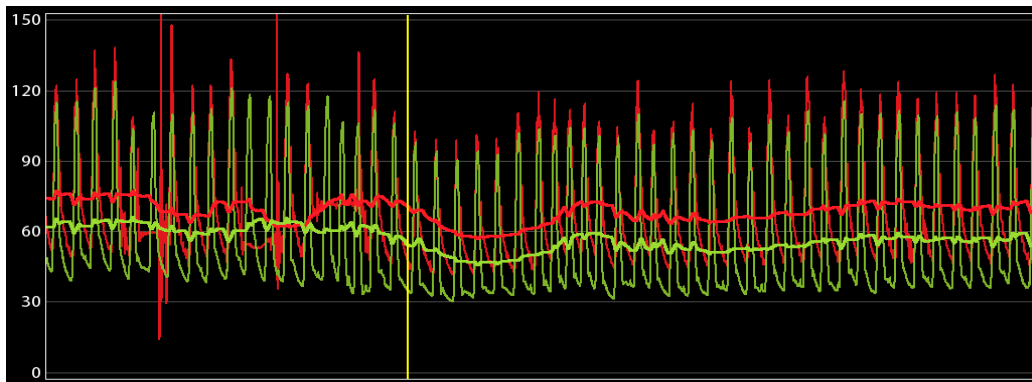


Figura 4.1. Presiunea aortic (roșu) și coronariană (verde) a unui pacient inclus în studiu.

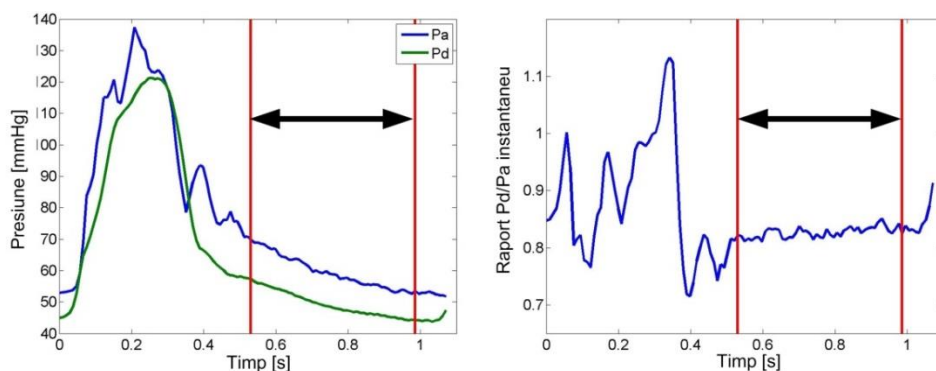


Figura 4.2. Identificarea intervalului diastolic fără unde de debit și presiune; raportul instantaneu al presiunilor distale și aortice.

Mărimile Pd/Pa la repaus și FFR sunt calculate ca raport al presiunilor medii aortice și distale de-a lungul unui ciclu cardiac. Pentru a putea determina mărimile IFR trebuie inițial identificat intervalul diastolic în care undele de presiune și de debit sunt absente. În acest sens s-a folosit o abordare descrisă anterior în literatura de specialitate [Sen et al., 2012], și anume: începutul perioadei este identificat la 25% din durata diastolei iar finalul perioadei este identificat la 5ms înainte de finalul diastolei (figura 4.2). Tot în figura 4.2 este prezentat raportul instantaneu dintre presiunea coronariană distală și presiunea aortică. Se poate observa că acest raport este relativ constant de-a lungul perioadei diastolice fără unde. IFR reprezintă valoarea medie a raportului de-a lungul acestui interval.

4.2. Reconstrucția tridimensională a arterelor coronariene

În continuare s-a folosit platforma software descrisă în secțiunea 1 pentru a genera modelele anatomice tridimensionale ale arterelor coronariene. În figura 4.3 se prezintă ca exemplu un astfel de model anatomic. În acest sens se parcurg următorii pași:

- se identifică două serii angiografice care prezintă artera coronariană cu stenoza de interes;
- pe fiecare serie se identifică un cadru de la finalul diastolei în care calitatea imaginii este bună (se folosesc cadre de la finalul diastolei deoarece în acea etapă a ciclului cardiac mișcarea arterelor este minimă iar calitatea imaginii este maximă);
- se rulează aplicația descrisă în secțiunea 1 și se generează modelul anatomic tridimensional.



Figura 4.3. Model anatomic tridimensional al arterei LAD.

4.3. Estimarea indicatorilor diagnostici din modelul hemodinamic

În continuare s-au efectuat simulările hemodinamice coronariene folosind modelele hemodinamice descrise în acest raport și în rapoartele anterioare și modelele anatomice tridimensionale generate conform descrierii de mai sus. Din rezultatele simulării au fost estimate următoarele mărimi:

- IFR de repaus,
- FFR.

Rezultatele obținute pentru toți pacienții procesați până în acest moment sunt prezentate în anexa 1. În tabelul 4.1 sunt prezentate statisticile de diagnosticare ale mărimilor estimate non-invaziv (acestea au prefixul 'C-'). Pentru FFR s-a folosit condiția ≤ 0.8 pentru identificarea leziunilor pozitive, iar pentru IFR s-a folosit condiția ≤ 0.89 pentru identificarea leziunilor pozitive. Se poate observa că rezultatele sunt mult mai bune pentru indicatorul FFR. Acest aspect este dat de faptul că starea de repaus a pacienților are o

variabilitate mai mare decât starea de hiperemie (care este o stare cu debit coronarian maxim). Această variabilitate nu poate fi surprinsă în totalitate de modelul hemodinamic.

De asemenea se poate observa că indicatorul FFR a fost estimat pentru 89 de leziuni în timp ce indicatorul IFR a fost estimat pentru 86 de leziuni. Această diferență este dată de faptul că pentru 3 leziuni presiunile de repaus nu au fost disponibile și prin urmare valoarea IFR invazivă nu a putut fi extrasă.

În continuare a fost evaluată și o strategie hibridă bazată pe C-IFR și FFR invaziv. Aceasta are la bază un studiu anterior care a evaluat o strategie hibridă IFR-FFR pentru evaluarea funcțională a stenozelor coronariene [Petraco et al., 2012]. Conform acestei strategii dacă se obține IFR > 0.93 leziunea nu este revascularizată, dacă IFR < 0.86 leziunea este revascularizată, iar leziunile cu valori IFR intermediare sunt evaluate pe baza indicatorului FFR (folosind un prag de 0.8).

Strategia hibridă evaluată în cadrul acestei activități a fost similară, dar în loc de IFR s-a folosit C-IFR. În tabelul 4.2 sunt prezentate statisticile de diagnosticare ale acestei strategii. Dintre cele 86 de leziuni, 23 au fost semnificative hemodinamic (FFR ≤ 0.8) iar acuratețea a fost de 96.5%, mult superioară celor de mai sus. Comparativ cu o strategie 100% invazivă, în care indicatorul FFR este măsurat invaziv pentru toate leziunile, cu strategia hibridă doar 27 de leziuni necesită măsurători invazive. Dintre cele 60 de leziuni care sunt clasificate exclusiv pe baza indicatorului C-IFR estimat din modelul hemodinamic, 17 au avut IFR < 0.86 , iar 42 au avut IFR > 0.93 . Timpul mediu de calcul pentru estimarea indicatorului C-IFR pentru leziune a fost de 38.1 ± 8.8 secunde pe un desktop cu procesor Intel i7 cu 8 core-uri @ 3.4 GHz. De asemenea, prin aplicarea strategiei hibride 46.5% dintre pacienți nu ar necesita nici o măsurătoare invazivă.

Tabelul 4.1: Statisticile de diagnosticare ale indicatorilor IFR și FFR estimați din simulările hemodinamice.

Indicator statistic	Mărime estimată	
	C-IFR	C-FFR
Real pozitiv	15	17
Fals pozitiv	5	7
Real negativ	49	60
Fals negativ	17	5
Sensibilitate	46.87%	77.27%
Specificitate	90.74%	89.55%
Valoarea predictiv pozitivă	75%	70.83%
Valoarea predictiv negativă	74.24%	92.30%
Acuratețe	74.41%	86.51%

Tabelul 4.2: Statisticile de diagnosticare ale strategiei hibride C-IFR - FFR.

Indicator statistic	Valoare
Real pozitiv	21
Fals pozitiv	2
Real negativ	62
Fals negativ	1
Sensibilitate	95.45%
Specificitate	96.87%
Valoarea predictiv pozitivă	91.30%
Valoarea predictiv negativă	98.41%
Acuratețe	96.51%

5. Obiective formulate pe baza presiunilor

S-a dezvoltat o nouă procedură de personalizare pentru modelul cu parametrii distribuiți al întregului circuit cardiovascular. În acest sens numărul de obiective și de parametri personalizați a fost crescut la 20:

- 6 obiective de bază pentru circulația sistemică
- 8 obiective speciale pentru circulația sistemică
- 6 obiective de bază pentru circulația pulmonară

Toate obiectivele sunt bazate pe presiuni și volume ventriculare și aortice.

5.1. Obiective formulate pe baza presiunilor

Obiectivele de bază extrase din măsurătorile de presiune sunt:

- Presiunea ventriculară maximă
- Presiunea aortică medie
- Presiunea aortică minimă
- Intervalul de timp de-a lungul căruia valva aortică este deschisă.

Acestea sunt formulate atât pentru circulația sistemică cât și pentru circulația pulmonară.

Obiectivele speciale formulate pe baza presiunilor sunt prezentate în figura 5.1. Acestea sunt:

- Panta 1: panta presiunii ventriculare la începutul sistolei (înainte de deschiderea valvei aortice)
- Presiunea ventriculară diastolică
- Panta 2: panta presiunii aortice de-a lungul diastolei.

5.2. Obiective formulate pe baza volumelor

Obiectivele de bază extrase din măsurătorile de volum sunt:

- Volumul ventricular maxim (la finalul diastolei)
- Volumul ventricular minim (la finalul sistolei)

Acestea sunt formulate atât pentru circulația sistemică cât și pentru circulația pulmonară. Obiectivele speciale formulate pe baza volumelor sunt prezentate în figura 5.2.

În vederea formulării acestor obiective, pacienții au fost împărțiți în trei categorii, care sunt enumerate în continuare împreună cu obiectivele speciale:

- Pacienți cu platou diastolic:
 - Nivelul platoului diastolic, exprimat în procentaje în raport cu valorile minime și maxime ale volumului
 - Δt_1 : intervalul de timp dintre momentele la care volumul este egal cu media dintre volumul minim și volumul la platoul diastolic
 - Panta 1: panta curbei de volum la cel de-al doilea moment de timp utilizat pentru determinarea lui Δt_1
 - Δt_2 : durata platoului diastolic
 - Panta 2: panta curbei de volum când atriu se contractă (panta maximă a curbei de volum după platoul diastolic)
- Pacienți fără creștere a volumului în ultima parte a diastolei:
 - Δt_1 : intervalul de timp dintre momentele la care volumul se află la 30% între valoarea minimă și maximă
 - Panta 1: panta curbei de volum la cel de-al doilea moment de timp utilizat pentru determinarea lui Δt_1
- Pacienți fără platou diastolic, dar cu diferite pante ale volumului:
 - Valoarea volumului la care începe contracția volumului (punctul de tranziție de la prima pantă la cea de-a doua pantă a volumului diastolic)
 - Panta 1: panta curbei de volum în prima parte a diastolei, înainte de contracția atrului
 - Panta 2: panta curbei de volum în a doua parte a diastolei, după contracția atrului
 - Δt_1 : intervalul de timp dintre momentele la care volumul este egal cu media dintre volumul minim și volumul la care se declanșează contracția atrului.

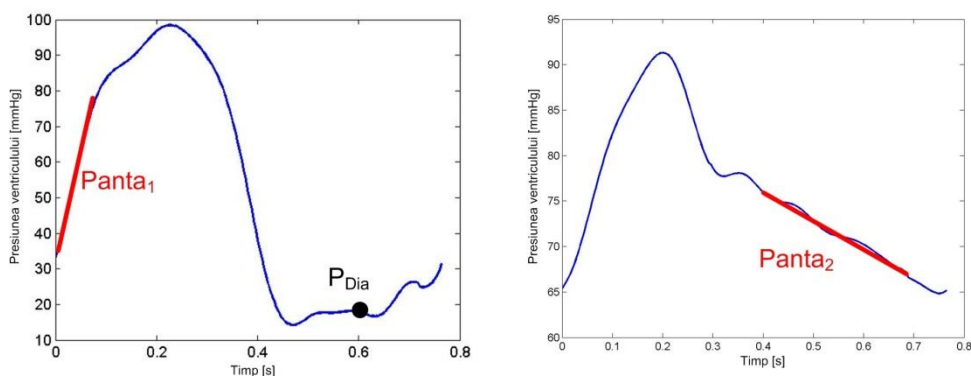
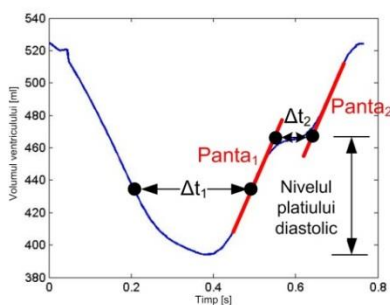
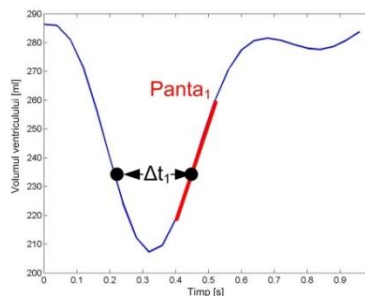


Figura 5.1. Obiectivele speciale formulate pe baza presiunilor.

1. Pacienti cu platou diastolic



2. Pacienti fara crestere a volumului in ultima parte a diastolei



3. Pacienti fara platou diastolic, dar cu diferite pante ale volumului

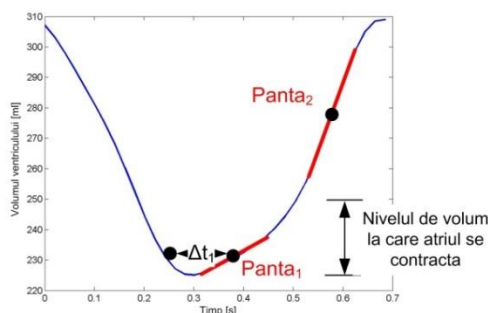


Figura 5.2. Obiectivele speciale formulate pe baza volumelor.

Deoarece numărul de obiective este foarte mare, la început se realizează o inițializare iterativ-individuală a parametrilor. Pentru acest pas se realizează o asociere între obiectivele definite și parametrii care trebuie personalizați (tabelul 5.1 prezintă asocierea pentru circulația sistemică). Această asociere a fost stabilită în urma realizării unei analize de sensibilitate: pentru fiecare obiectiv s-a determinat parametrul care are cea mai mare influență asupra obiectivului respectiv. Apoi fiecare parametru este adaptat pe rând

pentru a îndeplini obiectivul care îi corespunde. După ce au fost adaptați toți parametrii, procedura este reluată până când valorile obiectivelor extrase din simulare se apropie de valorile de referință. Reluarea procedurii este necesară deoarece prin personalizarea succesivă a parametrilor, obiectivele ale căror valori au fost apropiate de cele de referință se vor îndepărta din nou de aceste valori prin modificarea altor parametrii care au influență asupra acestor obiective.

Tabelul 5.1. Corespondența între obiectivele și parametrii circulației sistemice în etapa de inițializare.

Obiectiv	Parametrii
Presiunea aortică medie	Volumul inițial al sistemului în circuit închis
Valoare medie a volumului ventriculului	Volum mort al ventriculului
Interval de timp valva deschisa	Momentul de timp la care se atinge elastația maximă
Δt_1	Momentul de final al curbei de elastația
Presiune diastolică	Valoarea minimă a elastației ventriculului
Nivelul platiului diastolic	Elastația minimă a atrului
Panta 1 volum	Rezistența valvei mitrale
Δt_2 – durata platiului	Moment de timp la care se declanșează contractia atrului
Panta 2 volum	Elastația maximă a atrului
Panta 1 presiune	Elastația maximă a ventriculului stâng
Presiune de puls aortică	Raportul dintre rezistența proximală și rezistența distală sistemică
Panta 2 presiune	Complianța sistemică

5.3. Rezultate

Metodologia descrisă mai a fost aplicată cu succes pentru personalizarea a 52 de pacienți. Dintre aceștia 36 de pacienți au avut platou diastolic, 11 nu au avut creștere a volumului în ultima parte a diastolei, iar 5 pacienți au fost fără platou diastolic dar cu diferite pante ale volumului.

În figura 5.3 se prezintă rezultatele obținute pentru unul din pacienții cu platou diastolic, care reprezintă totodată și categoria cu numărul cel mai mare de pacienți. Se poate observa că rezultatele simulării sunt foarte apropiate de valorile măsurate invaziv.

În continuare cele 8 obiective speciale formulate pentru circulația sistemică vor fi determinate și pentru circulația pulmonară, astfel încât numărul de obiective și parametrii va crește la 28.

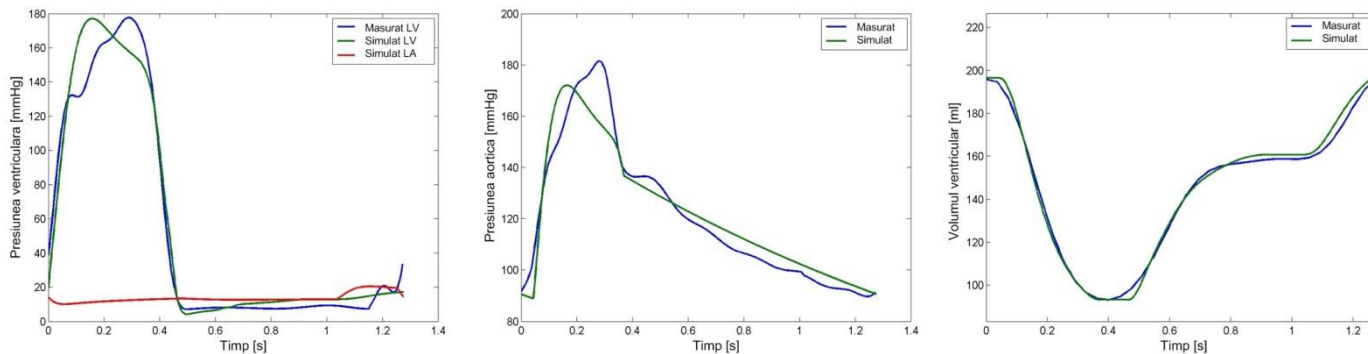


Figura 5.3. Comparație între presiunile și volumele măsurate respectiv obținute din simulare pentru unul din pacienții cu platou diastolic.

6. Utilizarea dimensiunii fractale în identificarea stenozelor coronariene

6.1. Introducere

Dimensiunea fractală este o măsură a complexității morfologice a structurilor biologice. Se urmărește dacă pentru diferite imagini medicale afectate de diverse boli vasculare au loc schimbări în magnitudinea dimensiunii fractale. Comparatia a fost făcută cu regiunile de interes care conțin structuri morfologice normale. Analiza fractală reprezintă o metodă obiectivă de cuantificare a complexității geometrice și a rugozității conturului unei imagini cu stenoză.

6.2. Procesarea spațială

Un pas important în îmbunătățirea diagnosticului unor imagini medicale este procesul de segmentare care poate fi privit ca o clasificare a pixelilor având ca scop localizarea sau detectarea conturului obiectelor. Acest obiectiv nu este atins în mod corespunzător în cazul în care zgomotul nu este filtrat corect în imaginea originală. Prin urmare, o îmbunătățire a imaginii este o operațiune crucială pentru angiografii.

Frangi et al. au propus o filtrare neliniară specifică extragerii vaselor de sânge din imaginii [Frangi et al., 1999]. Această metodă utilizează matricea Hessiană pentru calcularea vectorilor proprii care în funcție de caracteristicile lor estimează pixelii susceptibili de a reprezenta vasele. În continuare, a fost folosită metoda de prag (thresholding) pentru a genera imagini alb-negru iar pragul global al intensității pixelilor este stabilit manual sau prin utilizarea metodei Otsu [Otsu, 1979]. În ceea ce privește detectarea conturului, algoritmul lui Canny calculează gradientul imaginii în pixeli pentru o imagine care a fost prefiltrată cu filtrul Gaussian. Pentru corecție, operațiile morfologice sunt aplicate înainte și după această etapă pentru a elimina pixelii nedorți.

Există mai multe metode de a calcula dimensiunea fractală, iar cele mai comune sunt dimensiunea Hausdorff, Minkowski și dimensiunea box-counting. Cea din urmă presupune umplerea imaginii cu figuri geometrice, cum ar fi pătrate de dimensiuni diferite. Pornind de la scala cea mai mare, care este chiar

dimensiunea imaginii, algoritmul este reiterat cu un anumit pas și se oprește atunci când dimensiunea cutiei devine de 2x2 pixeli, numărând permanent pătratele care conțin conturul obiectului. În cele din urma, se generează graficul evoluției numărului de pătrate în raport cu scala în vederea obținerii dimensiunii fractale care este panta drepte de regresie a graficului în scară logaritmă.

6.3. Rezultate

Pentru angiografiile cardiace, două situații diferite au fost considerate, unul pentru cazul sănătos și altul pentru vasele cu stenoză. Un număr de 6 pacienți și 8 imagini au fost testate și rezultatele sunt prezentate în tabelul 6.1.





Tabelul 6.1. Dimensiune fractală în angiografia cardiacă.

Imagine	Stenoză	Sănătos
	$dim_{BC} = 1.8472$	$dim_{BC} = 1.8187$
	$dim_{BC} = 1.8667$	$dim_{BC} = 1.8296$

Comparând media dimensiunilor fractale pentru vasul sănătos cu cel stenozat se observă o creștere la nivelul sutimilor. Mai mult decât atât, s-a încercat determinarea unei corelații între dimensiunea fractală și gradul stenozei calculat din Quantitative Coronary Angiography (QCA) care este un grafic des utilizat de medici pentru a analiza evoluția ariei axiale a vasului de-a lungul lungimii segmentului de vas. Indicele PAS-procetanjul ariei stenozei, calculat ca diferență între aria maximă și minimă normală apoi la valoarea minimă este calculată după reconstrucția 3D a conturului vaselor și comparată cu dimensiunea fractală pentru cele două proiecții și este ilustrată în tabelul 6.2.

În concluzie, metoda implementată demonstrează că se pot extrage caracteristici interesante și măsurători din imagini cu patologii vasculare. Metoda box counting a fost aleasă în studiul de față pentru că este o tehnică simplă și robustă pentru a caracteriza în mod automat stenozele din angiografiile cu raze X și care este corelată cu rezultatele analizei Quantitative Coronary Angiography. Totuși, cea mai mare dificultate rămâne procesarea imaginii care trebuie adaptată tipului de achiziție și necesită o supervizare din partea unui expert imagistic. De asemenea, rezoluția spațială bună este o premiză a succesului acestei metode.

Tabelul 6.2. Corelarea dimensiunii fractale cu 3D QCA.

3D QCA	Proiecție 1	Proiecție 2
Stenoză severă: PAS=93%	 $dim_{BC} = 1.8741$	 $dim_{BC} = 1.869$
Normal: PAS=33%	 $dim_{BC} = 1.859$	 $dim_{BC} = 1.8472$

7. Utilizarea procesării paralele în accelerarea timpilor de execuție al algoritmilor dezvoltati

Activitățile de procesare paralelă din această perioadă de raportare s-au concentrat pe două activități, care sunt prezentate mai jos:

- Implementare multi-CPU a modelului hemodinamic utilizat pentru simulările coronariene
- Implementare pe GPU a unui solver multigrad

7.1. Implementare multi-CPU a modelului hemodinamic utilizat pentru simulările coronariene

În vederea reducerii timpului de execuție al modelului hemodinamic utilizat pentru rezultatele prezentate în secțiunea 4 s-a realizat o implementare multicore a acestuia. S-au parcurs următoarele etape:

- identificarea componentelor aplicației care ocupă cea mai mare parte a timpului de execuție
- identificarea componentelor aplicației care sunt paralelizabile
- paralelizarea acestor componente
- evaluarea îmbunătățirilor obținute din punctul de vedere al timpului de execuție

În tabelul 7.1 sunt prezentate principalele operații ale aplicației:

- inițializare model arterial: în această etapă se procesează modelul anatomic, se identifică stenozele, se estimează debitul de intrare și valorile inițiale ale parametrilor modelului microvascular
- alocare și inițializare memorie: se alocă memorie pentru tablourile de date care urmează să stocheze mărimile necunoscute: debit, presiune, arii transversale, etc.

- procesare nod frontieră de intrare: determinarea valorilor mărimilor necunoscute la frontiera de intrare pentru fiecare moment de timp discret; deoarece debitul este cunoscut doar presiunea și aria transversală trebuie actualizate
- procesare noduri interioare: determinarea valorilor mărimilor necunoscute la nodurile interioare ale segmentelor arteriale pentru fiecare moment de timp discret
- procesare noduri bifurcație: determinarea valorilor mărimilor necunoscute la nodurile bifurcațiilor arteriale pentru fiecare moment de timp discret
- procesare noduri frontieră de ieșire: determinarea valorilor mărimilor necunoscute la nodurile frontierelor de ieșire pentru fiecare moment de timp discret
- postprocesare: extragerea mărimilor de interes din rezultatele simulării hemodinamice (FFR, IFR)
- alte operații: cuprinde toate celelalte operații care ocupă un timp de execuție nesemnificativ, precum cele de actualizare a valorilor parametrilor modelului microvascular în vederea personalizării modelului

Dintre toate aceste operații doar cele de procesare a nodurilor interioare, de bifurcație și de la frontierele de ieșire pot fi paralelizate eficient. Datorită schemei de discretizare utilizate pentru rezolvarea numerică a modelului hemodinamic (Lax-Wendroff), toate calculele efectuate pentru nodurile dintr-o anumită categorie pot fi realizate în paralel (sunt independente de la un nod la altul). Pe de altă parte, ordinea corectă de actualizare a nodurilor din diferite categorii este: nod de intrare, noduri interioare, noduri de bifurcație, noduri de la frontierele de ieșire.

În următoarea etapă cele trei operații identificate mai sus au fost paralelizate folosind openMP [***openMP, 2015]. În tabelul 7.1 se prezintă timpii de execuție obținuți pentru implementarea secvențială, respectiv pentru implementarea multicore. Valorile din tabel reprezintă valorile medii obținute pe baza a 86 de simulări hemodinamice. Timpii medii de execuție au fost de 230.9 ± 59.7 secunde pentru aplicația secvențială și 38.1 ± 8.8 secunde pentru aplicația multicore. În tabel sunt prezentate doar valorile medii fără deviații standard. Testele au fost rulate pe un procesor Intel i7 cu 8 core-uri @ 3.4 GHz: pentru aplicația secvențială s-a folosit un singur core al procesorului iar pentru aplicația multicore s-au folosit toate cele opt core-uri.

Tabelul 7.1. Analiza timpilor de execuție pentru implementarea multicore.

Operație	Secvențial (1 core)	Multicore (8 core-uri)	Accelerare
Inițializare model arterial	1.43	1.43	-
Alocare și inițializare memorie	0.78	0.78	-
Procesare nod frontieră de intrare	0.54	0.54	-
Procesare noduri interioare	127.3	17.36	7.33
Procesare noduri de bifurcație	72.54	11.16	6.50
Procesare noduri frontieră de ieșire	26.8	5.24	5.11
Postprocesare	0.72	0.72	-
Dealocare memorie	0.33	0.33	-
Alte operații	0.56	0.56	-
Total	230.9	38.1	6.06

7.2. Implementare pe GPU a unui solver multigrad

7.2.1. Metodologie

Cei mai populari algoritmi pentru rezolvarea sistemelor de ecuații liniare sparse sunt Preconditioned Conjugate Gradient (PCG) și Multigrad (MG) în două variante: multigrad geometric (GMG) și multigrad algebraic (AMG). Ambele metode se bazează pe algoritmi iterativi, care sunt mai rapizi decât algoritmi de rezolvare directă. În cadrul acestei activități ne-am concentrat pe algoritmul GMG. Acesta se bazează pe o ierarhie de discretizări și pe principiul conform căruia corecțiile efectuate la nivelele de discretizare coarse îmbunătățesc rata de convergență a soluției de la nivelul de discretizare fin.

Studii publicate anterior au demonstrat deja că implementările GMG bazate pe GPU sunt mai rapide decât cele bazate pe CPU [Williams et al., 2012], [Geveler et al., 2013], [Anzt et al., 2012]. De aceea în cadrul acestei activități ne-am concentrat asupra unei analize mai detaliate a algoritmului GMG implementat pe GPU. Pentru a analiza performanța, s-a considerat ecuația Poisson. Prin discretizare se obține un sistem de ecuații liniare. În mod particular s-a considerat ecuația staționară de conducție a căldurii și mai multe scheme de discretizare cu diferențe finite centrale: 7 puncte, 19 puncte și 27 de puncte [Stroia et al., 2015]. Aceste scheme de discretizare sunt folosite pentru a genera mai multe grid-uri. Toate variantele GMG sunt bazate pe tranziții succesive de la griduri fine la griduri coarse și înapoi. Prin urmare operațiile de bază ale algoritmului GMG sunt:

- relaxarea: o metodă iterativă de bază precum Jacobi sau Gauss-Seidel este folosită pentru a diminua erorile de frecvență mare ale soluției numerice

Pornind de la timpul de execuție secvențial și de la legea lui Amdahl, timpul de execuție minim în cazul unei paralelizări optime ale celor trei operații menționate mai sus ar fi de 32.69 secunde. Timpul mediu real obținut cu implementarea paralelă este de 38.1 secunde, gradul de accelerare al operațiilor paralelizate variind între 5.11 și 7.33. În medie numărul de noduri interioare ale unui model arterial variază între 300 și 500, numărul de noduri de bifurcație între 40 și 50 iar numărul de noduri de frontieră de ieșire între 12 și 20. Prin urmare, cu cât numărul de operații paralele a fost mic cu atât și gradul de accelerare a fost mai mic. Gradul de accelerare global, al întregii aplicații, a fost 6.06.

- restricție: reziduul de pe un grid fin este folosit pentru a calcula reziduul pe un grid coarse
- interpolare: reziduul de pe un grid fin este determinat prin interpolare pe baza valorilor de pe gridul coarse

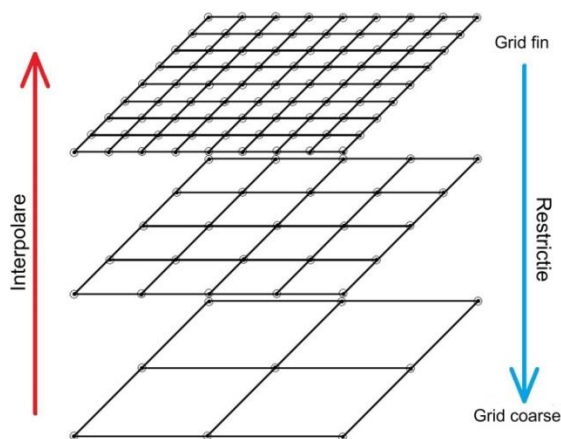


Figura 7.1. Conceptul de bază al metodei multigrad.

În cadrul acestui studiu s-au folosit pentru pasul de relaxare metodele red black Gauss-Seidel (RBGS) pentru discretizarea cu 7 puncte și Jacobi pentru discretizarea cu 19 și 27 de puncte. Metoda RBGS necesită un singur tablou de valori, dar calculele sunt efectuate în două etape secvențiale: inițial se actualizează nodurile marcate ca fiind roșii și apoi nodurile marcate ca fiind negre. Metoda Jacobi necesită o singură etapă de calcule.

Variantele GMG utilizate în acest studiu sunt prezentate în figura 7.2: ciclul V, ciclul W, full MG (FMG). În timp ce la schemele V și W iterațiile

pornesc de la gridul cel mai fin, la schema FMG iterațiile pornesc de la nivelul coarse. Pentru comparația performanței s-a folosit o implementare optimizată bazată pe GPU a algoritmului PCG [Nita et al., 2014].

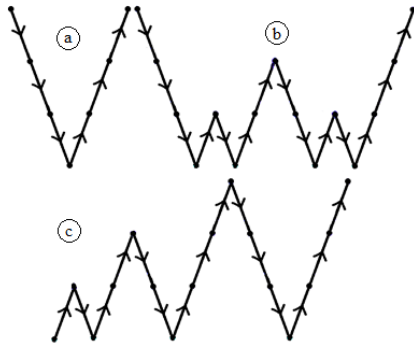


Figura 7.2. Variante GMG: (a) ciclu V, (b) ciclu W, (c) Full MG (FMG).

Schemele V și W folosesc algoritmul cu ciclu μ (algoritmul 7.1), care este un algoritm recursiv. Prin parametrul μ se selectează tipul algoritmului: $\mu = 1 \rightarrow$ ciclu V, $\mu = 2 \rightarrow$ ciclu W. Valorile n_1, n_2, n_3 determină numărul iterațiilor de relaxare de pe ramura descendentă, la nivelul coarse și respectiv de pe ramura ascendentă. Suplimentar față de operația de restricție, pe ramura ascendentă se execută și o operație de corectare.

Algoritmul 7.1: Ciclu μ

```

 $\mu$ -Cycle(nivel)
    daca ( nivel este nivelCoarse )
        aplică  $n_2$  pași de relaxare
    altfel
        aplică  $n_1$  pași de relaxare
        calcul reziduu
        restricție către grid mai coarse
         $\mu$ -Cycle(nivel+1)
        interpolare
        corecție
    aplică  $n_3$  pași de relaxare
    final
    
```

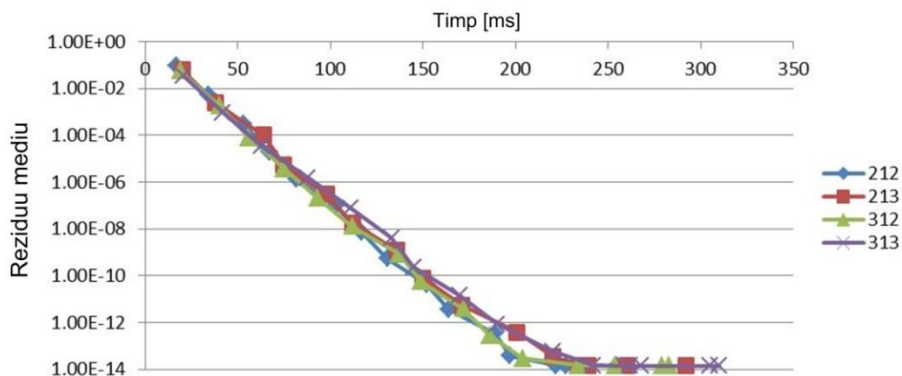


Figura 7.4. Efectul configurației de relaxare asupra performanței algoritmului GMG.

În continuare se analizează timpul de execuție ocupat de fiecare operație a algoritmului GMG (tabelul 7.2). Pasul de relaxare ocupă cel mai mult timp (aproape jumătate din timpul total). De asemenea, tranziția de la nivelul coarse la nivelul fin necesită mai mult timp decât tranziția de la nivelul fin la nivelul coarse. Acest aspect este dat

de faptul că la interpolare nivelul destinație al operației este mai fin decât la restricție.

7.2.2. Rezultate

Pentru evaluarea performanțelor s-a folosit un GPU NVIDIA GTX Titan Black și CUDA toolkit 6.0. Fiecare configurație este descrisă pîntr-un număr cu trei cifre care reprezintă valorile celor trei parametri. Algoritmul GMG este executat pînă când valoarea medie a rezidului nu mai scade de la o iterație la alta. Inițial au fost comparate diferite scheme GMG cu o configurație 313 și relaxare RBGS. Figura 7.3. prezintă evoluția rezidului mediu în raport cu timpul de execuție. Schema V conduce la cea mai bună performanță: deși necesită mai multe iterații decât celelalte scheme, rezidul mediu scade cel mai rapid pînă la $1e-14$. Prin urmare în continuare s-a folosit doar schema V.

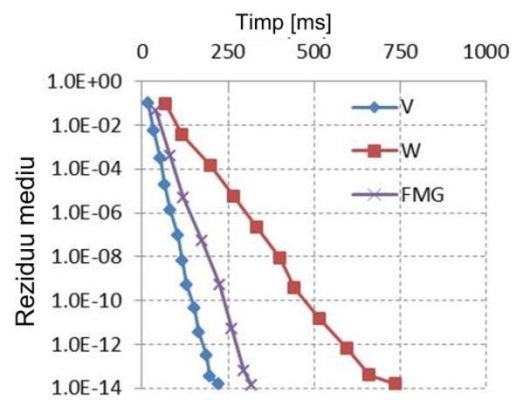


Figura 7.3. Comparație între performanțele schemelor V, W și FMG.

În continuare s-a analizat efectul configurației de relaxare. Figura 7.4 prezintă primele patru configurații din punctul de vedere al performanțelor: 2 sau 3 iterații de relaxare sunt necesare pe parcursul operațiilor de restricție și interpolare, și o singură iterație este necesară pe gridul cel mai coarse. Configurațiile 212 și 312 conduc la cea mai bună performanță, cu ușoare avantaje pentru 212.

de faptul că la interpolare nivelul destinație al operației este mai fin decât la restricție.

În final s-a comparat varianta GMG cu cea mai bună performanță (ciclu V, configurație de relaxare 312) cu metoda PCG optimizată. S-au considerat diferite rezoluții ale gridului fin precum și cele trei

scheme de discretizare. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 7.3 și indică faptul că pentru un grid fin de 129x129x129 GMG conduce la un timp de execuție de 7.1 – 9.2 ori mai mic decât algoritmul PCG și în același timp conduce și la un reziduu mediu mai mic. Gradul de accelerare este mai mic pe gridurile mai mici, ceea ce poate fi justificat prin paralelismul scăzut al algoritmului GMG pe aceste griduri. În practică însă se folosesc în mod tipic griduri cu mai mult de un milion de noduri.

Trebuie menționat faptul că într-adevăr GMG oferă aceste avantaje din punctul de vedere al timpului de execuție în comparație cu PCG, dar necesită informații suplimentare despre ecuațiile analitice pentru a putea genera ecuațiile numerice la diferite nivele de discretizare.

Tabel 7.2. Timpul relativ de execuție ocupat de fiecare operație.

Operație	% din timpul de execuție
Relaxare	46.7%
Interpolare	26.7%
Calcul reziduu	14.4%
Corecție	6.1%
Restricție	5.9%
Memset(0)	0.2%

Tabelul 7.3. Comparație între timpii de execuție și reziduurile medii pentru metodele GMG și PCG.

Rezoluția gridului fin		129x129x129		65x65x65		33x33x33	
Metoda		PCG	GMG	PCG	GMG	PCG	GMG
RBGS Discret. cu 7 puncte	Eroare medie	5.22e-12	1.44e-14	1.41e-11	1.66e-14	4.21e-11	1.43e-14
	Timp [ms]	1118	121	124	50	28	33
Jacobi Discret. cu 19 puncte	Eroare medie	5.21e-12	7.00e-14	1.25e-11	6.99e-14	3.89e-11	6.79e-14
	Timp [ms]	1255	172	127	48	28	32
Jacobi Discret. cu 27 puncte	Eroare medie	4.30e-12	1.49e-13	1.40e-11	1.17e-13	2.94e-11	1.19e-13
	Timp [ms]	1502	211	145	61	29	35

Referințe

[Aidun et al., 2010] Cyrus K Aidun and Jonathan R Clausen, "Lattice-boltzmann method for complex flows," Annual Review of Fluid Mechanics, vol. 42, pp. 439–472, 2010.

[Anzt et al., 2012] H. Anzt, S. Tomov, M. Gates, J. Dongarra, and V. Heuveline, "Block-asynchronous multigrid smoothers for GPU-accelerated systems," Procedia Computer Science, vol. 9, pp. 7-16, 2012.

[Bertoglio et al., 2012] Bertoglio C, Moireau P, Gerbeau JF. Sequential parameter estimation for fluid–structure problems: Application to hemodynamics. International Journal of Numerical Methods in Biomedical Engineering 2012; 28: 434–455, DOI: 10.1002/cnm.1476.

[Blanco et al., 2012] Blanco PJ, Watanabe SM, Feijo RA. Identification of vascular territory resistances in one-dimensional hemodynamics simulations. Journal of Biomechanics 2012; 45: 2066–2073, DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.06.002.

[Calmac et al., 2015] Calmac, L., Niculescu, R., Badila, E., Weiss, E., Zamfir, D., Itu, L., Lazar, L., Carp, M., Itu, A., Suci, C., Passerini, T., Sharma, P., Georgescu, B., Comaniciu, D., Image-Based Computation of Instantaneous Wave-free Ratio from Routine Coronary Angiography - Initial Validation by Invasively Measured Coronary Pressures, TCT 2015, Journal of the American College of Cardiology, Vol. 66, 15_S.

[Calmac et al., 2016] Calmac, L., Niculescu, R., Badila, E., Weiss, E., Zamfir, D., Itu, L., Lazar, L., Carp, M., Itu, A., Suci, C., Passerini, T., Sharma, P., Georgescu, B., Comaniciu, D., Image-Based Computation of Instantaneous Wave-free Ratio from Routine Coronary Angiography - Evaluation of a Hybrid Decision Making Strategy with FFR, ACC 2016.

[Chen et al., 1998] Shiyi Chen and Gary D Doolen, "Lattice boltzmann method for fluid flows," Annual review of fluid mechanics, vol. 30, no. 1, pp. 329–364, 1998.

[Connington et al., 2009] Kevin Connington, Qinjun Kang, Hari Viswanathan, Amr Abdel-Fattah, and Shiyi Chen, "Peristaltic particle transport using the lattice boltzmann method," Physics of Fluids (1994-present), vol. 21, no. 5, pp. 053301, 2009.

[Coogan et al., 2011] Coogan JS, Chan FP, Taylor CA, Feinstein JA. Computational fluid dynamic simulations of aortic coarctation comparing the effects of surgical- and stent-based treatments on aortic compliance and ventricular workload. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2011; 77: 680–691, DOI: 10.1002/ccd.22878.

[Cousins et al., 2012] Cousins W, Gremaud PA. Boundary conditions for hemodynamics: The structured tree revisited. *Journal of Computational Physics* 2012; 231: 6086–6096, DOI: 10.1016/j.jcp.2012.04.038.

[Cousins et al., 2013] Cousins W, Gremaud PA, Tartakovsky DM. A New Physiological Boundary Condition for Hemodynamics, *SIAM Journal on Applied Mathematics* 2013; 73: 1203–1223, DOI: 10.1137/120895470.

[Cousins et al., 2014] Cousins W, Gremaud PA. Impedance boundary conditions for general transient hemodynamics, *International Journal of Numerical Methods in Biomedical Engineering* 2014; 30: 1294–1313, DOI: 10.1002/cnm.2658.

[Formaggia et al., 2006] Formaggia L, Lamponi D, Tuveri M, Veneziani A. Numerical modeling of 1D arterial networks coupled with a lumped parameters description of the heart. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 2006; 9: 273–88, DOI: 10.1080/10255840600857767.

[Frangi et al., 1999] Frangi, A.F., W.J. Niessen, R.M. Hoogeveen, T. van Walsum, M.A. Viergever, (1999), Model-based quantitation of 3-D magnetic resonance angiographic images, *IEEE Trans. Med. Imaging*, 18 (10) pp. 946–956

[Geveler et al., 2013] M. Geveler, D. Ribbrock, D. Göddeke, P. Zajac, and S. Turek, “Towards a complete fem-based simulation toolkit on gpus: Unstructured grid finite element geometric multigrid solvers with strong smoothers based on sparse approximate inverses,” *Computers & Fluids*, vol. 80, pp. 327–332, 2013.

[Hutchins et al., 1976] Hutchins, G. M., Miner, M. M., Boitnott, J. K. “Vessel Caliber and Branch-Angle of Human Coronary Artery Branch-Points”, *Circulation Research*, Vol. 38, pp. 572–576, 1976.

[Iberall, 1967] Iberall, A. S. “Anatomy and Steady Flow Characteristics of the Arterial System with an Introduction to its Pulsatile Characteristics”, *Mathematical Biosciences*, Vol. 1, pp. 375–385, 1967.

[Ismail et al., 2013] Ismail M, Gee MW, Wall WA. CFD challenge: Hemodynamic simulation of a patient-specific aortic coarctation model with adjoint-based calibrated windkessel elements. *Lecture Notes in Computational Science* 2013; 7746: 44–52, DOI: 10.1007/978-3-642-36961-2_6.

[Ismail et al., 2015] Ismail M, Wall WA, Gee MW. Adjoint-based inverse analysis of windkessel parameters for patient-specific vascular models. *Journal of Computational Physics* 2015; 244: 113–130, DOI: 10.1016/j.jcp.2012.10.028.

[Itu et al., 2012] Itu L, Sharma P, Ralovich K, Mihalef V, Ionasec R, Everett A, Ringel R, Kamen A, Comaniciu D. Non-invasive hemodynamic assessment of aortic coarctation: validation with in vivo measurements. *Annals of Biomedical Engineering* 2012; 41: 669–681, DOI: 10.1007/s10439-012-0715-0.

[Itu et al., 2015] Itu L, Sharma P, Passerini T, Kamen A, Suci C, Comaniciu D. A parameter estimation framework for patient-specific hemodynamic computations. *Journal of Computational Physics* 2015; 281: 316–333, DOI: 10.1016/j.jcp.2014.10.034.

[Kassab et al., 1995] Kassab, G., Fung, Y. “The Pattern of Coronary Arteriolar Bifurcations and the Uniform Shear Hypothesis”, *Annals of Biomechanical Engineering*, Vol. 23, pp. 13–20, 1995.

[Keshavarz-Motamed et al., 2011] Keshavarz-Motamed Z, Garcia J, Pibarot P, Larose E, Kadem L. Modeling the impact of concomitant aortic stenosis and coarctation of the aorta on left ventricular workload. *Journal of Biomechanics* 2011; 44: 2817–2825, DOI: 10.1016/j.jbiomech.2011.08.00.

[LaDisa et al., 2011] LaDisa JFJ, Figueroa CA, Vignon-Clementel IE, Kim HJ, Xiao N, Ellwein LM, Chan FP, Feinstein JA, Taylor CA. Computational simulations for aortic coarctation: representative results from a sampling of patients. *Journal of Biomechanical Engineering* 2011; 133: 091008, DOI: 10.1115/1.4004996.

[Malek et al., 2015] Malek J, Azar AT, Nasralli B, Tekari M, Kamoun H, Tourki R, Computational analysis of blood flow in the retinal arteries and veins using fundus image. *Computers & Mathematics with Applications* 2015; 69: 101–116, DOI: 10.1016/j.camwa.2014.11.017.

[Murray, 1926] Murray, C. D. “The Physiological Principle of Minimum Work: I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume”, *Proc. of the National Academy of Sciences of the USA*, Vol. 12, pp. 207–214, 1926.

[Nita et al., 2014] C. Nita, Y. Chen, L. Lazar, V. Mihalef, L. M. Itu, M. Viceconti, C.Suci, GPU Accelerated Finite Element Analysis of Trabecular Bone Tissue, *Proc. of the Virtual Physiological Human Conference*, Trondheim, Norway, Sept 9-12, 2014

[Olufsen, 1998] Olufsen, M. S. “Modeling the Arterial System with Reference to an Anesthesia Simulator”, Ph.D. Thesis, 1998.

[Olufsen et al., 1999] Olufsen MS. Structured tree outflow condition for blood in the larger systemic arteries. *The American Journal of Physiology* 1999; 276: 257–268, DOI: 10.1114/1.1326031.

[Olufsen et al., 2000] Olufsen M, Peskin C. Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions. *Annals of Biomedical Engineering* 2000; 28: 1281-1299, DOI: 10.1114/1.1326031.

[Otsu, 1979] Otsu, N., (1979), A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms, *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, Vol. 9, No. 1, pp. 62-66.

[Petraco et al., 2012] R. Petraco et al. “Hybrid iFR-FFR Decision-Making Strategy: Implications for Enhancing Universal Adoption of Physiology-Guided Coronary Revascularization”, *EuroIntervention*, vol. 8, pp. 1157-65, 2012.

[Sen et al., 2012] S. Sen et al., “Development and Validation of a New Adenosine-Independent Index of Stenosis Severity From Coronary Wave-Intensity Analysis Results of the ADVISE Study”, *J Am Coll Cardiol*, vol. 59, pp. 1392-1402, 2012.

[Shapiro et al., 1969] Ascher H Shapiro, Michel Y Jaffrin, and Steven L Weinberg, “Peristaltic pumping with long wavelengths at low reynolds number,” *Journal of Fluid Mechanics*, vol. 37, no. 04, pp. 799–825, 1969.

[Spilker et al., 2010] Spilker R, Taylor CA. Tuning multidomain hemodynamic simulations to match physiological measurements. *Annals of Biomedical Engineering* 2010; 38: 2635–2648, DOI: 10.1007/s10439-010-0011-9.

[Stergiopoulos et al., 1992] Stergiopoulos N, Young DF, Rogge TR. Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenosis. *Journal of Biomechanics* 1992; 25: 1477–1488; DOI: 10.1016/0021-9290(92)90060-E.

[Stroia et al., 2015] Stroia, I., Itu, L., Niță, C, Lazăr, L., Suci, C. GPU Accelerated Geometric Multigrid Method: Comparison with Preconditioned Conjugate Gradient, 19th IEEE High Performance Extreme Computing Conference, Waltham, MA, USA, Sept. 15-17, 2015.

[Taylor, 1966] Taylor MG. Wave transmission through an assembly of randomly branching elastic tubes. *Biophysical Journal* 1966; 6: 697–716, DOI: 10.1016/S0006-3495(66)86689-4.

[Uylings, 1977] Uylings, H. “Optimization of Diameters and Bifurcation Angles in Lung and Vascular Tree Structures”, *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 39, pp. 509–520, 1977.

[Williams et al., 2012] S. Williams, D. D. Kalamkar, A. Singh, A. M. Deshpande, B. Van Straalen, M. Smelyanskiy, A. Almgren, P. Dubey, J. Shalf, and L. Oliker, “Optimization of geometric multigrid for emerging multi- and manycore processors,” in *Proceedings of the International Conference on High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis*, p. 96, IEEE Computer Society Press, 2012.

[Yu et al., 2003] Dazhi Yu, Renwei Mei, Li-Shi Luo, and Wei Shyy, “Viscous flow computations with the method of lattice boltzmann equation,” *Progress in Aerospace Sciences*, vol. 39, no. 5, pp. 329–367, 2003.

[***CFD challenge, 2014] ***, CFD challenge: predicting patient-specific hemodynamics at rest and stress through an aortic coarctation, <http://www.vascularmodel.org/miccai2013/>, accessed 06/10/2014.

[***openMP, 2015] ***, <http://openmp.org/wp/>, accessed 06/10/2015.

[***vmtk, 2014] ***, The Vascular Modeling Toolkit. <http://www.vmtk.org/>, accessed 06/10/2014.