



Ненад Д. Филиповић^[1]

Универзитет у Крагујевцу,
Факултет инжењерских наука
Крагујевац (Србија)
BioIRC Центар за биоинжењеринг
Крагујевац (Србија)

УДК 61:004.8
Оригинални научни рад
Примљен: 08.08.2024.
Прихваћен: 23.08.2024.
doi: 10.5937/napredak5-52622

Компјутерско моделирање и вештачка интелигенција с великим подацима за бољу дијагностику и терапију кардиоваскуларних болести

Сажетак: *In silico* клиничка испитивања су будућност медицине, а виртуелно тестирање и симулација будућност су медицинског инжењеринга. Коришћење рачунарске платформе може смањити трошкове и време потребно за развој нових модела медицинских уређаја и лекова. Рачунарска платформа у различитим пројектима као што је SILICOFCM развијена је коришћењем најсавременијег моделирања коначних елемената за макросимулацију интеракције флуидне структуре с микромоделирањем на молекуларном нивоу за интеракцију лекова са срчаним ћелијама. Платформа SILICOFCM користи се за предвиђање ризика и оптималну медикаментозну терапију породичне кардиомиопатије код одређеног пацијента.

STRATIFYHF пројекат треба да развије и клинички потврди иновативни систем за подршку одлучивању заснован на вештачкој интелигенцији за предвиђање ризика од срчане инсуфицијенције, олакшавајући њену рану дијагнозу и предвиђање прогресије, што ће радикално променити начин на који се управља срчаном инсуфицијенцијом у примарној и секундарној нези. Ова брза експанзија у компјутерском моделирању, модалитетима слика и прикупљању података доводи до генерисања такозваних великих података за које је медицинским стручњацима потребно много времена за анализу.

Да би се добила 3D реконструкција слике, архитектура U-мреже је коришћена за одређивање геометријских параметара за леву комору који су екстраховани из ехокардиографског апикалног и M-режима приказа. Развијен је микромеханички ћелијски модел који укључује три кинетичка процеса интеракције саркомерних протеина. Такође је приказана симулација лекова који су подељени у три велике групе дефинисане принципом деловања сваког лека.

Приказани су резултати добијени параметарским моделом леве коморе где дијаграми притисак-запремина (PV) зависе од промене Ca^{2+} . Ово директно утиче на фракцију избацавања. Приказани приступ

[1] fica@kg.ac.rs; <https://orcid.org/0000-0001-9964-5615>

с варијацијама геометрије леве коморе и симулације који укључују утицај различитих параметара на PV дијаграме директно су повезани с ефектима лека на функцију срца. Укључује различите лекове као што су ентресто и дигоксин, који директно утичу на срчане PV дијаграме и фракцију избацивања. Рачунарске платформе као што су SILICOFCM и STRATIFYHF јесу нови алати за предвиђање ризика од срчаних болести код одређеног пацијента који ће сигурно отворити нови пут за *in silico* клиничка испитивања у будућности.

Кључне речи: моделирање срца, флуид-солид интеракција, машинско учење, велики подаци, моделирање лекова

1. Увод

Ћелијска и молекуларна биологија имају веома снажан утицај на наше разумевање структуре и функције срца на микроскопском нивоу. Срце на микроскопском нивоу функционише као пумпа која непрекидно шаље крв у читаво људско тело. Да би се схватила интегрисана функција срца, неопходно је применити интердисциплинарни приступ, јер су ту укључени електрицитет, физичка хемија, механика чврстих тела и динамика флуида (мултифизичка симулација). Да би се боље разумели разни догађаји током срчаног циклуса, треба узети у обзир како микроскопске, тако и макроскопске механизме за развој интегрисаног модела.

Породичне кардиомиопатије најчешће се дијагностикују или се развој болести прати путем *in vivo* снимања, било ехокардиографијом или, све више, магнетном резонанцом срца. Лечење симптома породичне кардиомиопатије уобичајеним терапијама може само делимично побољшати исход, док нове терапије треба раз-

вијати како би што значајније утицале на процес и временски ток болести.

Веома је важно користити детаљан, сложен, анатомски прецизан модел целокупне електричне активности срца, што захтева дуже време израчунавања, наменски софтвер, па чак и употребу суперкомпјутера (Gibbons et al., 2006, Pullan et al., 2005). Недавно смо развили методологију за реални 3D модел срца користећи модел линеарног еластичног и ортотропног материјала заснован на Холзапфеловим експериментима. Примењујући ову методологију, можемо прецизно предвидети пренос електричних сигнала и подручје деформисања у срчаном ткиву (Kojic et al., 2019). Мишићи у телу, осим срчаног мишића, активирају се електричним сигнаlima који се преносе из нервног система у ћелије мишића, доводећи до промене потенцијала ћелијских мембрана. Поред тога, струја и концентрација калцијума унутар ћелија мишића јесу главни узрок генерисања активног стреса у мишићним влакнима. Клиничка потврда код људи је веома ограничена јер су симултани записи електричне

дистрибуције читавог срца недоступни како из практичних, тако и из етичких разлога (Trudel et al., 2004). Брз развој информационих технологија, симулационих софтвер пакета и медицинских уређаја у последњих неколико година пружа прилику за сакупљање велике количине клиничких информација. Стварање свеобухватних и детаљних рачунарских алата постало је кључно за обраду специфичних информација у обиљу расположивих података. С лекарског становишта, сада је од кључне важности разликовати „нормални“ фенотип од онога што личи на фенотип код одређеног пацијента како би се проценили прогресија болести, реаговање на терапију и будући ризици. Недавно развијени рачунарски модели значајно су унапредили интегративно разумевање понашања срчаног мишића код хипертрофичне и дилатирание кардиомиопатије. Развој нових интегративних приступа моделирању може бити делотворна алатка у препознавању типа и интензитета симптома код, на пример, пацијената с мултигенским поремећајем, као и у оцени степена у којем је оштећена нормална физичка активност.

Неки од главних проблема у развоју брзих и тачних алгоритама за аутоматску сегментацију леве коморе у апикалним сликама јесу присуство мрље, низак однос између сигнала и буке, слаб ехо итд., што се обично дешава приликом ултразвучног снимања. Надаље, не постоји једноставна веза између вредности интензитета пиксела на сликама и физичких карактеристика релевантних ткива, што онемогућава коришћење алгоритама прага у сегментацији ултразвучних слика (Moradi et al., 2019). Као резултат, многи аутори су покушали да се по-

забаве проблемом сегментације примењујући различите приступе, међу којима су и активни облик, активне контуре, методе изгледа, као и методе засноване на машинском учењу (Noble & Boukerroui, 2006). Њихов главни фокус јесте детекција ендокардијалне ивице на једном ехокардиографском снимку. Литература показује да приступи са одређеним нивоом нису тако осетљиви на првобитне услове, већ да су њихова главна ограничења услови снимања. За разлику од тога, деформабилни шаблони отпорни су на услове снимања, али су, међутим, веома осетљиви на почетне услове (Bosch et al., 2002).

Као резултат, технологије великих података садрже нове оквире за обраду медицинских података који имају важну улогу у управљању, организовању и анализи података путем примене приступа машинског учења и дубоког учења (Kounaou et al., 2018). Ово такође омогућава брз приступ подацима путем базе података NoSQL (Kounaou et al., 2018). У области анализе медицинских слика, захваљујући значајном унапређењу опреме за прикупљање слика, подаци су релативно велики (по величини се приближавају великим подацима) због чега анализа слика представља изазов (Razzak, Naz, Zaib, 2018). Каже се да услед дигитализације медицинских репозиторијума у болницама, као и употребе медицинских слика, величина медицинских архива расте експоненцијалном брзином (Ashraf et al., 2020). Према Глобалном институту Макинзи, ако здравствени систем САД буде користио велике податке на креативан и ефикасан начин, овај сектор би могао остварити вредност од преко 300 милијарди долара годишње. Две трећине те вредности биле би остварене снижавањем

трошкова здравствене заштите у САД (Belle et al., 2015). Оваква брза експанзија медицинског снимања и модалитета захтева значајне напоре и утрошено време здравствених стручњака који су субјективни и склони људским грешкама, а често међу њима постоје и личне разлике. Коришћење техника машинског учења за аутоматизацију процеса дијагностиковања јесте алтернативни одговор на горе поменуте изазове; међутим, типичне методе машинског учења не могу да се изборе са сложеним проблемима (Razzak, Naz, Zaib, 2018). Успешно комбиновање компјутера велике брзине с машинским учењем обећава могућност обраде велике количине података с медицинских слика ради постављања тачне и брзе дијагнозе (Razzak, Naz, Zaib, 2018). У последње време, машинско учење и вештачка интелигенција брзо су напредовали, проналезићи своју улогу у обради медицинских слика, дијагнози подржаној компјутерима, фузији слика, регистрацији, сегментацији слика, као и у лечењу вођеном сликама. Технике машинског учења извлаче информације (такозване карактеристике) из слика и успешно доносе одлуке (Razzak, Naz, Zaib, 2018).

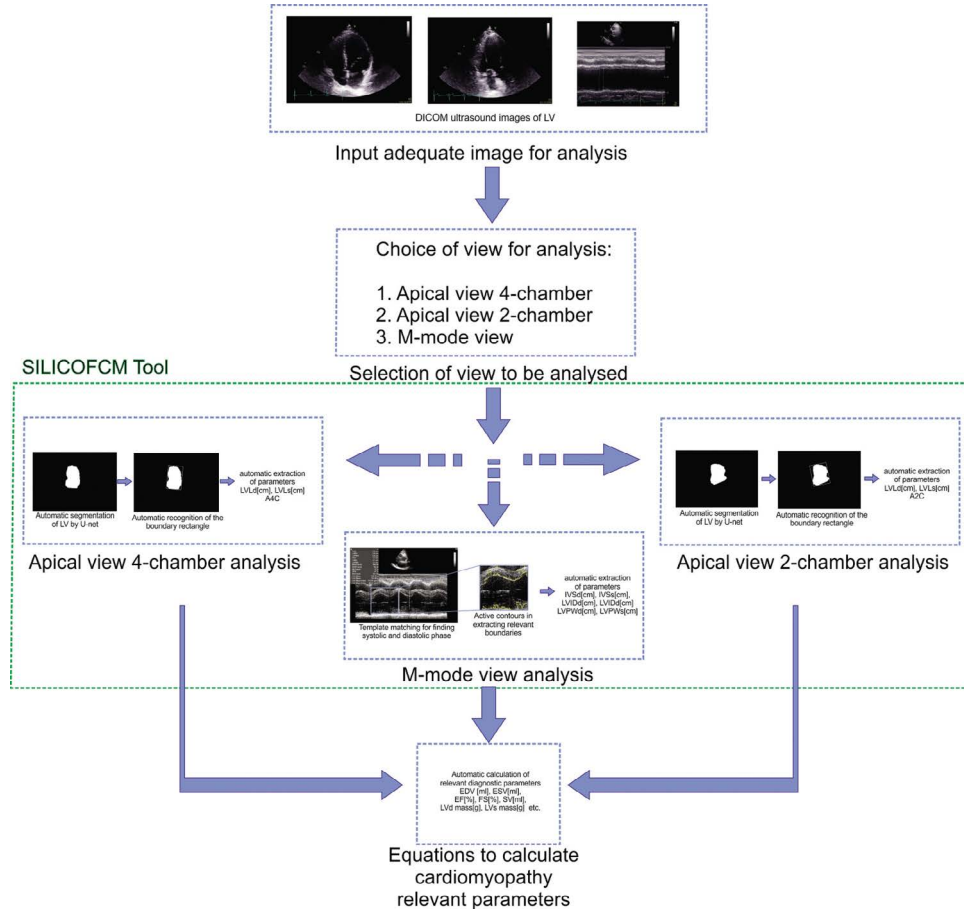
Главни фокус пројекта SILICOFCM (www.silicofcm.eu) јесте вишедимензијско моделирање породичне кардиомиопатије узимајући у обзир свеобухватни списак специфичних карактеристика пацијента, као што су генетски, биолошки, фармаколошки, клинички, радиолошки и ћелијски аспекти. Главни резултат овог пројекта јесте *in silico* клиничка платформа с биомехаником срца као главним делом. Коришћењем најсавременијег моделирања коначних елемената, развијена је платформа за макросимулацију флуид-солид ин-

теракије микромоделирањем на молекуларном нивоу за интеракцију лекова са срчаним ћелијама. Ова платформа се може користити за предвиђање ризика и оптималну медикаментозну терапију породичне кардиомиопатије код одређеног пацијента. Првенствени циљ пројекта STRATIFYHF јесу развој и клиничка потврда крајње иновативног система за подршку одлучивању заснованом на вештачкој интелигенцији за предвиђање ризика од срчане инсуфицијенције који олакшава рану дијагнозу и предвиђање прогресије болести, што ће из корена променити начин поступања у вези са срчаном инсуфицијенцијом како у примарној, тако и у секундарној нези. Овај систем интегрише податке усмерене на пацијента, добијене помоћу постојећих и нових технологија, дигиталне библиотеке о пацијентима и алгоритама и рачунарског моделирања заснованих на вештачкој интелигенцији.

2. Методологија

2.1. Реконструкција слике из ехокардиографије

Предложена методологија за реконструкцију ехокардиографских слика дели се у два дела: први део обухвата методе који се користе за анализу апикалног приказа, док други део обухвата методе који се користе за анализу М-режима приказа. Детаљан опис дат је на Слици 1. Формат слике DICOM користи се као улаз за овај систем. Крајњи корисник (стручњак) бира који је поглед најбоље представљен сликом и ту информацију уноси у алгоритам.



Слика 1. Опис предложене методологије за аутоматску ултразвучну сегментацију срца и екстракцију геометријских параметара

Алат SILICOFM пружа три алтернативне могућности: 4-коморни, 2-коморни или М-режим приказ. Овај алат ће додатно анализирати слике у зависности од типа приказа:

1. **Анализа апикалног 4-коморног приказа** подразумева сегментацију леве

коморе користећи претходно одређену U-мрежу и рачунајући гранични правоугаоник, као што је приказано на Слици 1. (лево), на основу чега се могу израчунати параметри LVLd [cm] и LVLs [cm] А4С. Корисник треба да одреди да ли

приказ представља систолну или дијастолну фазу.

2. **Анализа апикалног 2-коморног приказа** подразумева сегментацију леве коморе користећи претходно одређену U-мрежу и рачунајући гранични правоугаоник, као што је приказано на Слици 1. (десно), на основу чега се могу израчунати параметри LVLd [cm] и LVLs [cm] A2C. Корисник треба да одреди да ли приказ представља систолну или дијастолну фазу.
3. **Анализа M-режима приказа** подразумева граничење карактеристичких подручја леве коморе – септум у дијастоли, пречник у дијастоли, зид леве коморе у дијастоли, септум у систоли, пречник у систоли и зид леве коморе у систоли (Слика 1. [средина]). На основу ових подручја могу се израчунати параметри IVSd [cm], IVSs [cm], LVIDd [cm], LVIDs [cm], LVPWd [cm], LVPWs [cm]. Корисник треба да одреди да ли је реч о M-режим приказу.

Ако корисник има на располагању сва три приказа у систолној и дијастолној фази (што би требало да буде случај приликом снимања пацијента), сви релевантни параметри могу се израчунати на основу ова три приказа, а затим се може обавити аутоматско израчунавање релевантних дијагностичких параметара кардиомиопатије (тј., EF [%], ES [%], SV [ml], LVd маса [g], LVs маса [g] итд.).

2.2. Технологије великих података за обраду медицинских слика

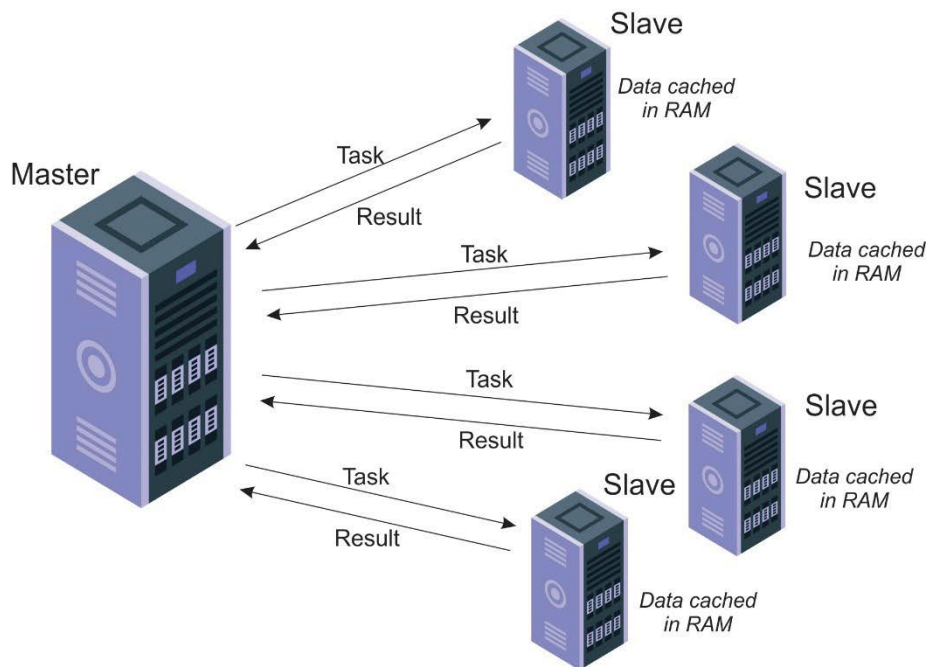
Паралелно рачунарство је препознато као кључна инфраструктура за управљање великим подацима. Оно може истовремено да обавља анализу на кластерима уређаја или суперкомпјутера. Технологија великих података се с вештачком интелигенцијом и масовним паралелним рачунањем може употребити за револуционарни начин предвиђања и персонализовану медицину (Dilsizian & Siegel, 2014). Нови модели паралелног рачунања, на пример Google's MapReduce (Dean & Ghemawat, MapReduce: поједностављена обрада података на великим кластерима, 2008) у протеклих неколико година предложени су за нову инфраструктуру великих података. Компанија „Apache“ је лансирала *Hadoop* (White, 2015), отворени софтвер MapReduce за управљање дистрибуираним подацима. Истовремени приступ подацима на кластерима сервера подржан је помоћу *Hadoop* система за дистрибуиране фајлове (HDFS). Услуге на бази софтвера *Hadoop* такође се могу сматрати „облак“ рачунарским платформама које омогућавају централизовано чување података, као и даљински приступ преко интернета. „Облак“ рачунарство као такво је револуционарни концепт за дистрибуцију прилагодљивих рачунарских ресурса широм мреже (Armbrust, Fox, Griffith, 2010) и може функционисати као инфраструктура, платформа односно софтвер за пружање интегрисаног решења. Осим тога, „облак“ рачунарство може повећати брзину, агилност и флексибилност система тако што ће елиминисати потребу за одржавањем хардвер-

ских или софтверских капацитета и захтевати мање ресурса за одржавање система, као што су инсталација, подешавање и тестирање. Технологије „облака“ су у средишту многобројних апликација великих података које су у процесу развоја (Luo, Wu, Gorukumar, & Zhao, 2016). Осим тога, оквири *Hadoop* и *Spark* препознати су као оптимална и ефикасна архитектура за анализу биомедицинских слика (Kouanou et al., 2018).

Поред тога, рачунарство високих перформанси (HPC) користи паралелну обраду и напредне програме, односно софтверски пакети убрзавају масовне калкулације. У том смислу, метода коначних елемената (FEM), која представља сталну методу за веома моћне научне рачунске анализе, чврсто почива на напредној рачунарској технологији и на рачунарству високих перформанси. Традиционалне технике базе података и софтвера не могу се употребити за прорачуне овако великих размера (Demchenko, Grosso, De Laat, & Membrey, 2013). Рачунарство високих перформанси може се употребити у медицини у оквиру великих података (Lavignon et al., 2013). Рачунање великих модела с вишедимензијским материјалним моделима или рачунање коначних елемената с прилагођавањем тачности решења може се вршити само на суперкомпјутерима с великим подацима на системима паралелних дискова (Parashar, 2014). Детаљан, сложен и анатомски прецизан модел целокупне електричне активности срца захтева огромно време прорачуна, и употреба суперкомпјутера су већ установљени у литератури (Gibbons, Kroeker, Adeeb, Tyberg & Shrive, 2006; Kojic et al., 2019). Аутори овог рада недавно су

развили методологију за реални 3D модел срца користећи модел линеарног еластичног и ортотропног материјала заснован на Холзапфеловим експериментима. Помоћу ове методологије може се прецизно предвидети пренос електричних сигнала и подручје померања у срчаном ткиву (Filipovic et al., 2022). Клиничка потврда код људи је веома ограничена јер су симултани записи електричне дистрибуције читавог срца недоступни како из практичних, тако и из етичких разлога (Filipovic et al., 2022).

С друге стране, *Spark* компаније „Apache“ је дистрибуирана рачунарска платформа која је постала један од најмоћнијих оквира за велике податке. Ова платформа пружа доследан и свеобухватан оквир за управљање потребама обраде великих података, користећи читав низ скупова података (подаци с графикона, подаци са слике / видео-снимка, подаци из текста итд.) из разних извора (серија, стримовање у реалном времену) (Tchito Tcharga et al., 2021). Према његовим креаторима, оквир *Spark* замишљен је да се позабави недостацима оквира *Hadoop*. У појединим случајевима, оквир *Spark* се показао бржи од оквира *Hadoop* (преко 100 пута у меморији). Перформанса може бити бржа у односу на остале технологије великих података захваљујући предностима као што су складиштење података у меморији и обрада у готово реалном времену (Tchito Tcharga et al., 2021). Оквир *Spark* може да припреми податке за итерацију, да их често испитује и уноси у меморију. Главни програм (покретач) оквира *Spark* надгледа много чворова и прикупља њихове резултате, док чворови читавају блокове података из дистрибуираног система фајлова, покрећу



Слика 2. Обављање задатка помоћу технологија *Spark* – кластер с једним покретачем и четири чвора

разне обрачуне и бележе резултате на диску (Слика 2). То значи да главни програм контролише и додељује задатке чворовима.

Spark, као и *Hadoop* изграђен је на MapReduce с паралелном обрадом који тежи да обрати податке на једноставан и транспарентан начин у кластеру компјутера. *Spark* омогућава SQL упите, стримовање података, машинско учење и обраду података с графикона поред операција *Map* и *Reduce* (Кочанов, et al., 2018). У *Spark*-у, програм може повремено да покрене алгоритам у неколико чворова истовремено. Иако се број чворова може повећати услед величине скупа података, повећање броја чворова доводи и до продуженог времена обраде.

2.3. Ђелијски модел (Мијаиловићев и Продановићев модел сурогата и лекова)

Решавање коначних елемената (FE) захтева рачунање активног напона и променљиве укочености мишића у свакој интеграционој тачки у свим коначним елементима. Поред тога, релативно фина мрежа коначних елемената и, самим тим, велики број коначних елемената неопходни су за прецизно израчунавање промене у геометрији срца током откуцаја. С друге стране, израчунавање тренутно активног напона и укочености мишића помоћу, на пример, модела попречног моста с клизним влакнима захтева решавање парцијалних дифе-

ренцијалних једначина (PDE) или Монте Карло приступе (Mijailovich et al., 2019). Осим тога, комбиновање солвера коначних елемената који симулирају мишићну функцију на органском нивоу (Mijailovich et al., 2021) с још једноставнијим моделима, укључујући решење делимичних диференцијалних једначина путем методе карактеристика, захтева изузетно велику рачунарску меморију и дуже време за вршење симулација, чак и када су оне ограничене на грубе мреже коначних елемената.

Параметри за овај модел сурогата добијени су путем аутоматизованог процеса подударања параметара заснованог на генетском алгоритму. Циљ је био смањити на минимум средње квадратно одступање (RMS грешку) како би се добило предвиђање у вези с мишићима које би најближе одговарало оном предвиђеном у MUSICO Fiber (Mijailovich et al., 2021).

С обзиром на то да је период релаксације теже уклопити, врши се подешавање RMS грешке, дајући способности другог дела развоја силе већи утицај на насталу грешку.

2.4. Радни ток тестирања лекова

Дејства лекова се разликују у лечењу разних симптома повезаних са кардиомиопатијом.

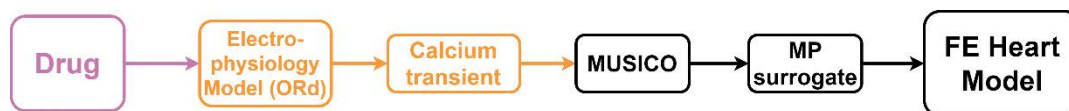
Пре свега, лекови који се симулирају користећи MUSICO (Mijailovich et al., 2021) деле се у три главне групе (правца) дефинисане главним дејством сваког лека, као што је утицај на модулирање прелазних калцијума или промена кинетике контрактилних протеина. Свака група састоји се од две подгрупе засноване на типу кардиомиопатије:

I. Модулација прелазних $[Ca^{2+}]$

HCM – дисопирамид (disopyramide), који снижава крајње горње и основне нивое прелазних $[Ca^{2+}]$ током контракција;

DCM – Дигоксин (digoxin), који повећава највећу вредност прелазних $[Ca^{2+}]$ током контракција, али не мења време приликом највеће активности и релаксације.

Радни ток тестирања ових врста лекова приказан је на Слици 3. Експерименталне опсервације у акционим потенцијалима и променама у јонским струјама симулирају се помоћу електрофизиолошког модела О'Хара-Руди, који ствара међућелијске прелазне калцијуме као улаз за модел MUSICO и Мијаиловићев и Продановићев модел сурогата.



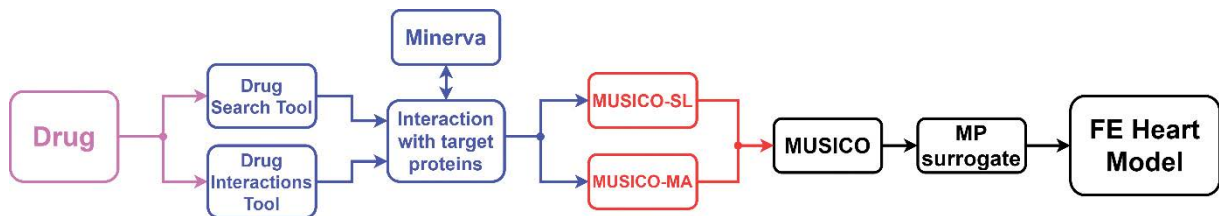
Слика 3. Путања бр. 1: Деловање лека преко модулације прелазних калцијума кроз промене у јонским струјама или у својствима мембране

II. Промене у кинетичким параметрима

HCM – мавакамтен (mavacamten), који се повезује са регулисањем кинетичких стопа транзиције између поремећених стања одвојеног миозина и нормалног SRX стања;
DCM – dATP, који модулира стопе циклуса поперечног моста.

Радни ток тестирања ових врста лекова приказан је на Слици 4. Експерименталне опсервације у огледима *in vitro* које квантификују дејство одређеног лека (дозе) користе се за процену параметара у моделу MUSICO и Мијаиловићевом и Продановићевом моделу сурогата.

60 |



Слика 4. Путања бр. 2: Дејство лека кроз промене у кинетици контрактилних протеина

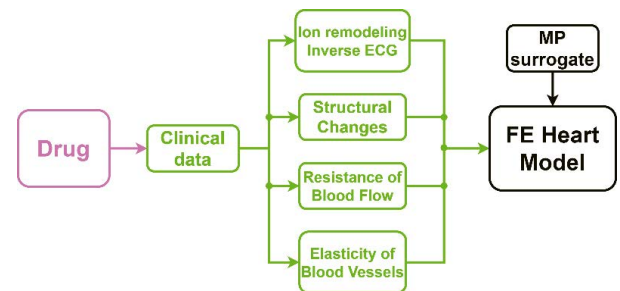
С обзиром на то да лекови у групама I и II директно утичу на параметре у моделу MUSICO и у моделу сурогата, успели смо да предвидимо помоћу својих алата исход на генерисање силе у саркомерима током контракција.

сервације у бројним клиничким испитивањима користе се као улаз за моделе коначних елемената који дају прецизан начин деловања лека Ентресто®.

III. Промене у макроскопским параметрима

HCM – Ентресто® делује на ремоделирање зиова леве коморе и моделира еластичност крвних судова, обично смањујући отпор на крвоток и побољшавајући минутни волумен срца код хипертрофичне кардиомиопатије.

Радни ток тестирања ових врста лекова приказан је на Слици 5. Експерименталне оп-

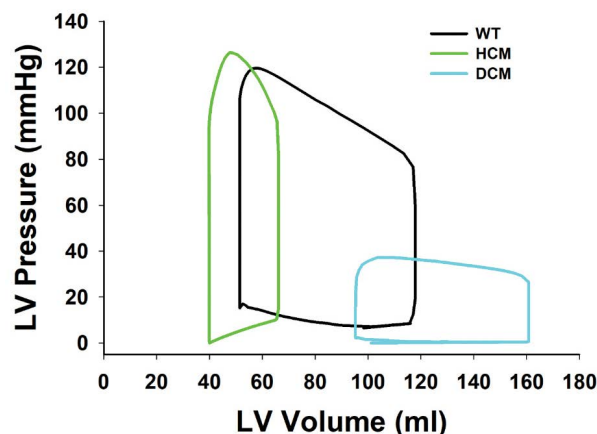


Слика 5. Путања бр. 3: Дејство лека у оквиру макроскопских промена структурног и граничног стања

3. Резултати

Симулације које користе виртуелно учитавање предвиђају промене у притиску и запремини леве коморе између здравог срца и срца с хипертрофичном кардиомиопатијом (HCM) и дилатираним кардиомиопатијом (DCM). Предвиђени трагови притиска и запремине током откуцаја

срца могу се приказати као петље притиска – запремине леве коморе (Слика 6). Ове симулације добијене су помоћу параметара модела сурогата и експерименталних прелазних стања калцијума, са измењеним нижим основним нивоима калцијума и променом механичког параметра „скалирања силе“ *eta* код модела сурогата с циљем повећања највећег скока напона до датог нивоа.



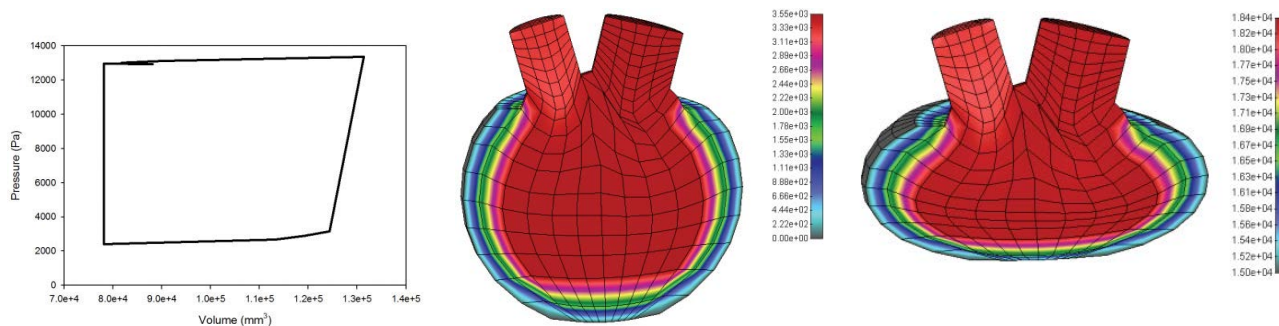
Слика 6. Лева комора, петље притисак-запремина током два узастопна откуцаја срца код нормалног срца (WT, црна линија), срца с хипертрофичном кардиомиопатијом (HCM, зелена линија) и с дилатираним кардиомиопатијом (DCM, плава линија) добијени су комбинацијом модела коначних елемената и микромодела сурогата

3.1. Утицај лека ентресто

Ентресто® (sacubitril/valsartan) доказано је бољи у односу на еналаприл у смањењу ризика од смрти и хоспитализације у случају срчане инсуфицијенције. Постоје и радови који процењују дејства сакубитрила/валсартана на клиничке, биохемијске и ехокардиографске параметре код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом и смањеном фракцијом избацивања (HFrEF).

3.2. Нумерички резултати с платформе SILCOFCM код пацијената пре и после лечења леком Ентресто®

Овде смо покушали да опонашамо случајеве пацијената пре и после лечења леком Ентресто®. Дијаграм притисак-запремина, дијастолна дистрибуција притиска и систолна дистрибуција притиска пре лечења овим леком приказани су на Слици 7. Ово представља типичног пацијента



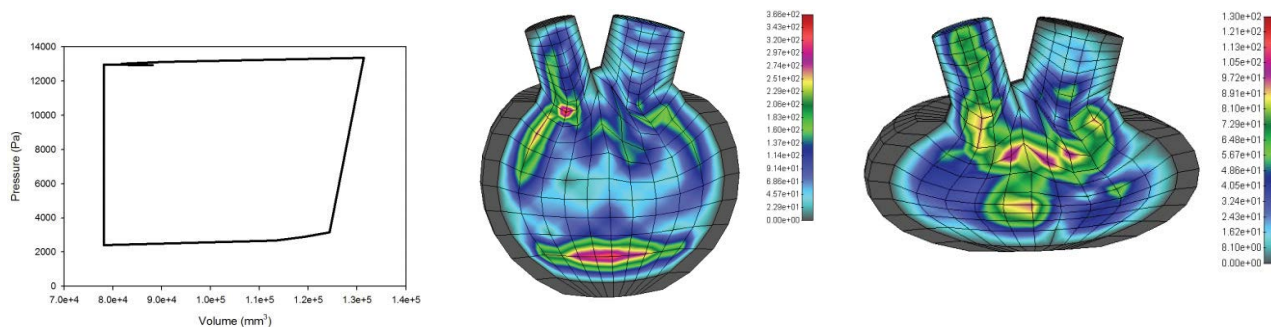
Слика 7. Дијаграм притисак–запремина, дијастолна дистрибуција притиска, систолна дистрибуција притиска у случају пре лечења леком Ентресто®

62 |

који болује од хипертрофичне кардиомиопатије са смањеном фракцијом избацавања и високим систолним притиском (Слика 7. [лево], дијаграм притисак–запремина).

После лечења Ентрестом® (Слика 8) можемо приметити нижи систолни притисак, као и

повећану разлику између крајње дијастолне и крајње систолне запремине. То директно води до повећане фракције избацавања. Дијаграм притисак–запремина, дистрибуција брзине у дијастолној и систолној фази у случају након лечења леком Ентресто®, приказан је на Слици 8.

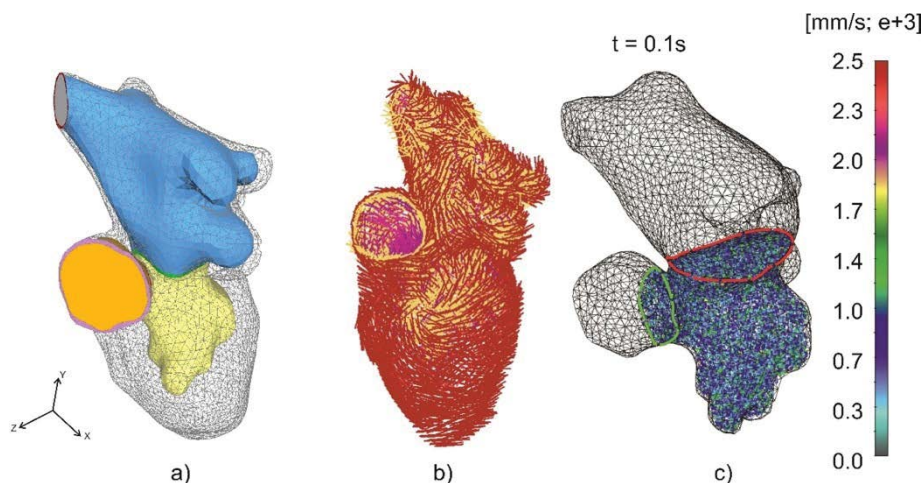


Слика 8. Дијаграм притисак–запремина, дистрибуција брзине у дијастолној фази, дистрибуција брзине у систолној фази у случају после лечења леком Ентресто®

3.3. Реална геометрија модела срца с деловима леве коморе и преткомора

Користећи експерименталне податке и фајлове DICOM добијене од одређених пацијената, реконструисали смо реални модел срца као STL формат с левом преткомором (Слика 9а [означено плавом]) и делом коморе (Слика 9а [означено жутом]) заједно с пратећим пресеком митралног залистка (Слика 9а [означено зеленом]) и делом аорте (Слика 9а [означено наранџастом]) модела с пресеком аорте укљученим у флуидни део модела, који је окружен чврстим зидом (Слика 9а, оквир). Модел коначних елемената састоји се од 1,5М хексаедарских 3D елемената с 1М чворова. Геометрија модела генерише се помоћу фајлова STL. Чворови солида налазе се око улазних/излазних попречних пресека (Слика 9а [црвени и љубичасти прстенови]) и у зони близу пресека митралног залистка. Остали

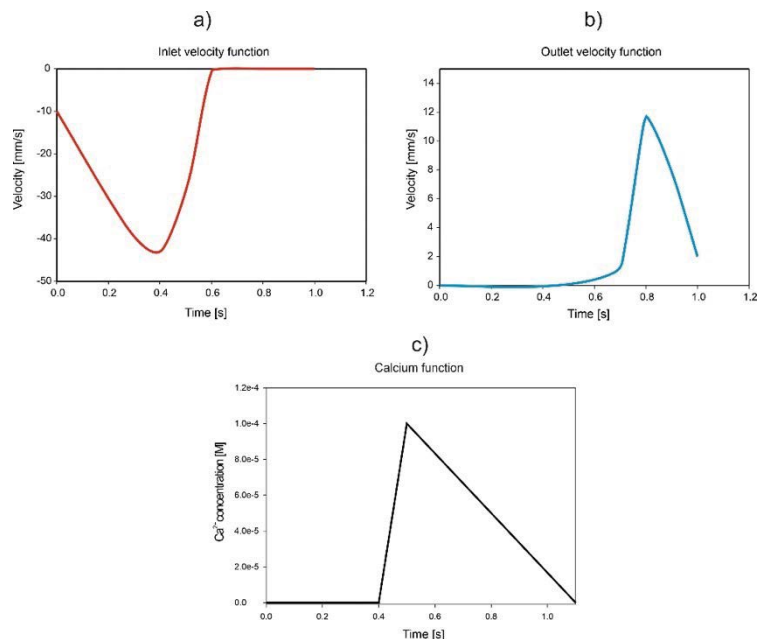
чворови солида су слободни. На Слици 9с, два подручја попречног пресека обележена су како би се одредиле прописане улазне и излазне зоне. Унутар течног подручја приказан је попречни пресек митралног залистка (део модела између коморе и преткоморе; Слика 9с [црвена линија]). Смер влакана у подручју солида реалног модела срца приказан је на Слици 9б, а део с на истој слици приказује дистрибуцију подручја брзине код реалног модела срца од 0,1 s. Може се видети да су вредности брзине највеће на улазним и излазним граничним пресецима (Слика 9с [црвена и зелена линија]), што је логично због прописане улазне функције и прописаних вредности на том пресеку на почетку симулације. Када је реч о употребљеним материјалним моделима, одабрали смо Холцапфелов материјални модел за добијање пасивних стресова у срчаном зиду, као и Хантеров материјални модел активације мишића за активне стресове.



Слика 9. а) Реални модел срца (коначни елементи) с релевантним пресецима и флуидним деловима; б) правац влакана у чврстом делу реалног модела; с) подручје брзине течности у 0,1 s (означен пресек митралног залистка и залистка аорте)

Прописани профил функције улазне брзине приказан је на Слици 10а, као и пресек залистка аорте, док је профил функције излазне брзине

приказан на Слици 10б. Активација мишића постиже се помоћу функције калцијума, што је приказано на Слици 10с.



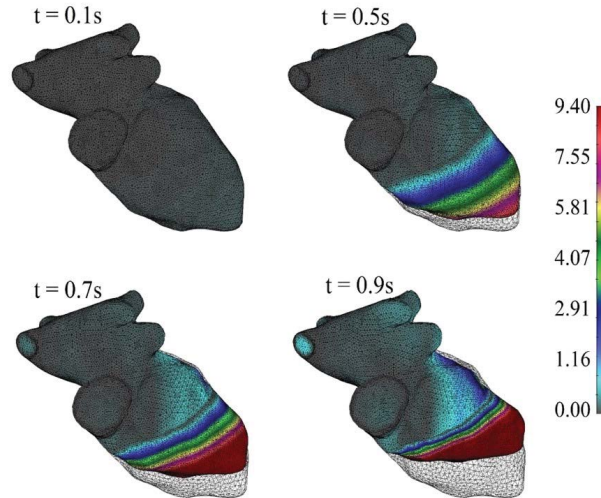
Слика 10. а) Улазна функција брзине на попречном пресеку митралног залистка; б) излазна функција брзине - на попречном пресеку залистка аорте; с) функција концентрације калцијума за активацију мишића

Подручје померања у зиду солида реалног модела срца, током четири различита временска корака у оквиру једног срчаног циклуса приказано је на Слици 11. Приликом првог корака (0,1 s), само пасивни део материјалног модела утиче на структуру зида солида, а до 0,4 s симулације запремина модела се повећава до отварања попречног пресека митралног залистка, када флуид почне да тече у део леве коморе.

Када се митрални залистак затвори и престане убацивање флуида, флуид почиње да излази из коморе кроз попречни пресек аорте, а функција калцијума у Хантеровом материјалном моделу почиње да делује (0,5 s) и изазива почетак контракције мишића до 0,9 s симулације, након чега се модел полако враћа у своје недеформисано стање.

Ненад Д. Филиповић

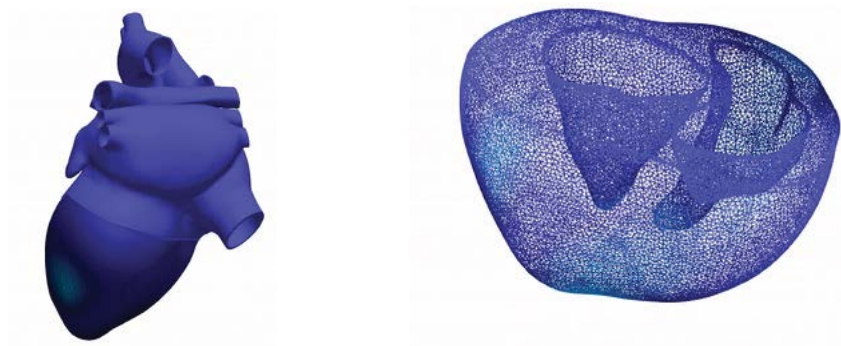
Компјутерско моделирање и вештачка интелигенција с великим подацима за бољу дијагностику и терапију кардиоваскуларних болести



Слика 11. Подручје померања у чврстом зиду реалног модела срца; четири различита периода. Недеформисана конфигурација је означена као црна мрежа

Велики модел читавог срца са симулацијом деформације и мрежом генерисаном помоћу 3М коначних елемената приказан је на Слици 12. Сви ови модели представљају интеграцију технологије великих података, рачунарства високих перформанси и модела коначних елемената.

Употребљена је крајње специфична хардверска и софтверска технологија да би се подржала ова интеграција. Неки од примера су SILICOFCM пројекти Европске уније посвећени *in silico* клиничким испитивањима.



Слика 12. Велики модел тоталног срца; а) симулација померања; б) мрежа генерисана помоћу 3М коначних елемената

4. Дискусија и закључци

Главни резултат пројекта SILICOFCM јесте мултимодуларно, иновативно решење за *in silico* клиничка испитивања у вези с дизајном и функционалном организацијом свеукупног функционисања срца и праћења делотворности фармаколошког лечења с циљем смањивања тестирања на животињама и клиничких испитивања на људима. Платформа SILICOFCM је заснована на интегрисаним мултидисциплинарним методама и методама вишеструких димензија ради анализе специфичних података о пацијенту и развоја специфичних модела за праћење и процену стања одређеног пацијента током прогресије болести. Пројекат STRATIFYHF треба да развије и клинички потврди крајње иновативан систем за подршку одлучивању заснован на вештачкој интелигенцији за предвиђање ризика од срчане инсуфицијенције, олакшавајући рану дијагнозу и предвиђање прогресије болести, што ће из корена променити начин поступања у вези са срчаном инсуфицијенцијом како у примарној, тако и у секундарној нези.

Моделирање срца за комбиновани приказ кардиомиопатије и електромеханике леве коморе анализирани су у пројектима SILICOFCM (www.silicofcm.eu) и STRATIFYHF (www.stratifyhf.eu). Аутоматска сегментација леве коморе и модел геометријских параметара који су екстраховани из ехокардиографског апикалног и М-режима приказа постигнути су помоћу архитектуре U-мреже. Развили смо модел који обухвата три кинетичка процеса интеракције

саркомерних протеина: (i) кинетички прелаз између три стања попречног моста (стања одвојености и стања пре и после нападања струјом); (ii) Ca^{2+} регулација танких филаментних прекидача између блокираног и отвореног стања (тј. путем азимуталног кретања регулаторних јединица које садрже комплексе тропонин-тропомиозин); и (iii) процес везивања миозина за актин, где су регулаторне јединице у отвореном стању. Дејства лекова се разликују у лечењу разних симптома повезаних с кардиомиопатијом. Пре свега, лекови симулирани помоћу модела MUSICO (Mijailovich et al., 2021) подељени су у три главне групе дефинисане према главном дејству сваког лека, као што је модулирање прелазних калцијума или мењање кинетике контрактилних протеина.

Представили смо дијаграме притисак–запремина са различитим пацијентима, као и дијастолну и систолну дистрибуцију притиска пре и после лечења лековима Ентресто® и дигоксин. Анализирани су различите путање деловања лекова који директно утичу на функционални рад срца. Ови лекови имају директан утицај на дијаграме срчаног притиска–запремине и на фракцију избацивања. Представљени су троугаони, параболни, коси, померени параболни, шири параболни и одговарајући дијаграми притисак–запремина за различите функције концентрације Ca^{2+} .

Извесна ограничења овог истраживања представљају недостатак детаља у вези с физичким и биолошким својствима срца и потреба за специфичном проценом параметара из ограничених и не сасвим прецизних података,

обично добијених приликом неинванзивних мерења. Исто тако, ограничења представља и израчунавање коначних елемената у великим размерама које може потрајати и по неколико сати.

Рачунарске платформе, на пример SILICOF-CM и STRATIFYNE, јесу нови алати за предвиђање ризика породичне кардиомиопатије и срчане инсуфицијенције код одређеног пацијента које ће свакако отворити нови пут за *in silico* клиничка испитивања у будућности.

Изјаве захвалности

Овај рад подржали су програм Европске уније „Хоризонт 2020“ и Европски истраживачки и иновациони програм према уговору о бесповратним средствима SILICOF-CM, STRATIFYNE и Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије, број уговора [451-03-65/2024-03/200107 (Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу)]. Рад изражава искључиво ауторове погледе. Европска комисија није одговорна ни за какву потенцијалну употребу информација које садржи овај рад.

References/Литература

- Andreu-Perez, J., Poon, C., Merrifield, R., Wong, S., & Yang, G. (2015). Big data for health. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 19(4), 1193-1208.
- Armbrust, M., Fox, A., & Griffith, R. (2010). A view of cloud computing. *Commun ACM*, 54(4), 50-58.
- Belle, A., Thiagarajan, R., Soroushmehr, S., Navidi, F., Beard, D., & Najarian, K. (2015). Big data analytics in healthcare. *BioMed research international*, 370194.
- Bosch J. G, et al. (2002). Automatic segmentation of echocardiographic sequences by active appearance motion models. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21 (11), 1374-1383, doi: 10.1109/tmi.2002.806427.
- Dean, J., & Ghemawat, S. (2008). MapReduce: simplified data processing on large clusters. *Communications of the ACM*, 51(1), 107-113.
- Demchenko, Y., Grosso, P., De Laat, C., & Membrey, P. (2013). Addressing big data issues in scientific data infrastructure. In: *2013 International conference on collaboration technologies and systems (CTS)* (pp. 48-55). IEEE.
- Dilsizian, S. E., & Siegel, E. L. (2014). Artificial intelligence in medicine and cardiac imaging: harnessing big data and advanced computing to provide personalized medical diagnosis and treatment. *Current cardiology reports*, 16, 1-8.
- Elliott, P. M. et al. (2014). *European Heart Journal*, 35(39):2733-79.

- Filipovic, N., Sustersic, T., Milosevic, M., Milicevic, B., Simic, V., Prodanovic, M., & Kojic, M. (2022). SILICOFCM platform, multiscale modelling of left ventricle from echocardiographic images and drug influence for cardiomyopathy disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 227, 107194.
- Gibbons Kroeker, C. A., Adeeb, S., Tyberg, J. V. and Shrive, N. G. (2006). A 2D FE model of the heart demonstrates the role of the pericardium in ventricular deformation, *American Journal of Physiology*, vol. 291, no. 5, pp. H2229-H2236.
- Hershberger et al. (2010). *Official journal of the American College of Medical Genetics*, 12(11): 655-667.
- Kojic, M., Milosevic, M., Simic, V., Milicevic, B., Geroski, V., Nizzero, S., Ziemys, A., Filipovic, N., Ferrari, M. (2019). Smeared Multiscale Finite Element Models for Mass Transport and Electrophysiology Coupled to Muscle Mechanics, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, ISSN 2296-4185, (7) 381, 1-16, 2296-4185.
- Kojic, M., Milosevic, M., Simic, V., Milicevic, B., Geroski, V., & Nizzero, S. (2019). Smeared multiscale finite element models for mass transport and electrophysiology coupled to muscle mechanics. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7(381).
- Kouanou, A. T., Tchiotso, D., Kengne, R., Zephirin, D. T., Armele, N. M., & Tchinda, R. (2018). An optimal big data workflow for biomedical image analysis. *Informatics in Medicine Unlocked*, 11, 68-74.
- Lavignon, J. F., Lecomber, D., Phillips, I., Subirada, F., Bodin, F., Gonnord, J., & Muggeridge, M. (2013). ETP4HPC strategic research agenda achieving HPC leadership in Europe.
- Luo, J., Wu, M., Gopukumar, D., & Zhao, Y. (2016). Big data application in biomedical research and health care: a literature review. *Biomedical informatics insights*, 8, BII-S31559.
- McNally, E. M. et al. (2013). *The Journal of Clinical Investigation*, 123(1):19-26.
- Mijailovich, S M., Prodanovic, M., Poggesi, C., Geeves, M. A., Regnier, M. (2021). Multiscale modelling of twitch contractions in cardiac trabeculae, *J Gen Physiol*, 153 (3).
- Mijailovich, S. M., Stojanovic, B., Nedic, D., Svcevic, M., Geeves, M. A., Irving, T. C., Granzier, H. (2019). Nebulin and Titin Modulate Cross-bridge Cycling and Length Dependent Calcium Sensitivity *J Gen Physiol* 151(5), 680-704.
- Moradi. S. et al. (2019). MFP-U-net: A novel deep learning-based approach for left ventricle segmentation in echocardiography, *Physica Medica*, 67, 58-69.
- Noble, J. A. and Boukerroui, D. (2006). Ultrasound image segmentation: a survey, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 25, 8, 987-1010, doi: 10.1109/tmi.2006.877092.
- Parashar, M. (2014). Big data challenges in simulation-based science. *DICT@ HPDC*, 1-2.
- Pullan, A. J., Buist, M. L. and Cheng, L. K. (2005). *Mathematically Modelling the Electrical Activity of the Heart - from Cell to Body Surface and Back Again*, World Scientific.
- Razzak, M. I., Naz, S., & Zaib, A. (2018). Deep learning for medical image processing: Overview, challenges and the future. *Classification in BioApps: Automation of Decision Making*, 323-350.
- SILICOFCM: In Silico trials for drug tracing the effects of sarcomeric protein mutations leading to familial cardiomyopathy, 777204, 2018-2022, www.silicofcm.eu
- STRATIFYHF: Artificial intelligence-based decision support system for risk stratification and early detection of heart failure in primary and secondary care, No 101080905, 2023-2028, www.stratifyhf.eu

- Tchito Tchappa, C., Mih, T. A., Tchagna Kouanou, A., Fozin Fonzin, T., Kuetche Fogang, P., Mezatio, B. A. & Tchiotsop, D. (2021). Biomedical image classification in a big data architecture using machine learning algorithms. *Journal of Healthcare Engineering*, 1-11.
- Trudel, M. C., Dubé, B., Potse, M., Gulrajani, R. M. and Leon, L. J. (2004). Simulation of QRST integral maps with a membrane-based computer heart model employing parallel processing, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 8, pp. 1319-1329.
- White, T. (2015). *Hadoop: The Definitive Guide*. Sebastopol, CA: O'Reilly Media, Inc.
-

Nenad D. Filipović

University of Kragujevac
Faculty of Engineering,
Kragujevac (Serbia)

| 69

BioIRC Bioengineering Research and Development Centre
Kragujevac (Serbia)

Computer modelling and artificial intelligence with big data for better diagnostics and therapy of cardiovascular disease

Summary

In silico clinical trials are the future of medicine and virtual testing and simulation are the future of medical engineering. The use of a computational platform can reduce costs and time required for developing new models of medical devices and drugs. The computational platform in different projects, such as SILICOFCM, was developed using state-of-the-art finite element modelling for macro simulation of fluid-structure interaction with micro modelling at the molecular level for drug interaction with the cardiac cells. SILICOFCM platform is used for risk prediction and optimal drug therapy of familial cardiomyopathy in a specific patient.

STRATIFYHF project is to develop and clinically validate a truly innovative AI-based Decision Support System for predicting the risk of heart failure, facilitating its early diagnosis and progression prediction that will radically change how heart failure is managed in both primary and secondary care. This rapid expansion in computer modelling, image modalities and data collection, leads to a generation of so-called "Big Data" which are time-consuming to be analyzed by medical experts.

In order to obtain 3D image reconstruction, the U-net architecture was used to determine geometric parameters for the left ventricle which were extracted from the echocardiographic apical and M-mode views. A micro-mechanics cellular model which includes three kinetic processes of sarcomeric proteins interactions was developed. It allows simulation of the drugs which are divided into three major groups defined by the principal action of each drug. The presented results were obtained with the parametric model of the left ventricle, where pressure-volume (PV) diagrams depend on the change of Ca^{2+} . It directly affects the ejection fraction. The presented approach with the variation of the left ventricle (LV) geometry and simulations which include the influence of different parameters on the PV diagrams are directly interlinked with drug effects on the heart function. It includes different drugs such as Entresto and Digoxin that directly affect the cardiac PV diagrams and ejection fraction. Computational platforms such as the SILICOFCM and STRATIFYHF platforms are novel tools for risk prediction of cardiac disease in a specific patient that will certainly open a new avenue for in silico clinical trials in the future.

70 | **Keywords:** heart modelling, fluid-structure interaction, machine learning, big data, drug modelling