

# IMAGINEHEART nakon završetka projekta: kritički osvrt i preostali izazovi u računalnoj analizi srca i srčanih struktura

Irena Galić<sup>1</sup>, Marija Habijan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet elektrotehnike, računarstva i informacijskih tehnologija Osijek, Kneza Trpimira 2B, 31000 Osijek

***Sažetak:** Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti u Europskoj uniji, zbog čega je razvoj pouzdanih metoda procjene zdravlja srca od velike važnosti. Napredne tehnike snimanja (ultrazvuk, CT i MRI) omogućuju detaljan uvid u strukturu i funkciju srca, dok metode strojnog i dubokog učenja značajno unapređuju analizu medicinskih slika. U radu su prikazane metode za automatsku segmentaciju, kvantifikaciju i vizualizaciju kardiovaskularnih struktura iz CT i MRI snimaka razvijene u projektu ImagineHeart. Predloženi pristupi omogućuju dobivanje većeg broja klinički relevantnih informacija iz manjeg broja snimki. Rad donosi i kritički osvrt na izazove poput nedostatka podataka, interpretabilnosti modela te integracije u kliničku praksu, uz smjernice za buduća istraživanja. Dodatno, rezultati ukazuju na potencijal kliničke primjene te na poboljšanje dijagnostike i planiranja terapije.*

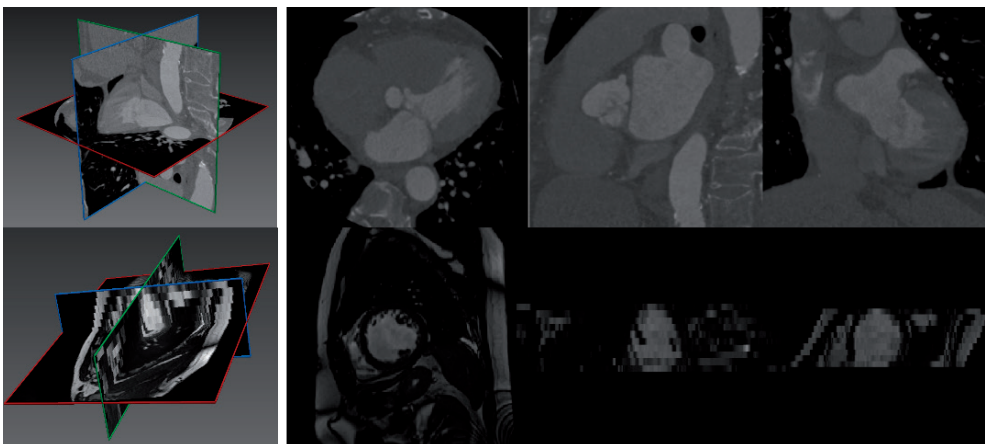
***Ključne riječi:** analiza i obrada medicinskih slika, obrada slika kardiovaskularnog sustava, strojno i duboko učenje, umjetna inteligencija*

## 1. Uvod

Pojam kardiovaskularnih bolesti podrazumijeva funkcionalne i morfološke abnormalnosti srca i krvožilnog sustava. Prema posljednjim dostupnim statistikama Svjetske zdravstvene organizacije, kardiovaskularne bolesti uzrokuju čak 17,9 milijuna (32 %) svih smrti na godišnjoj razini [1]. Rana dijagnoza i primjereni tretman za pojedinu kardiovaskularnu bolest mogu značajno smanjiti smrtnost te poboljšati kvalitetu pacijentova života. Napredak u količini računalne moći omogućio je značajno ubrzanje u prikupljanju i interpretaciji medicinskih snimaka. Primjer takvog napretka je i računalno snimanje u medicinske svrhe koje omogućuje medicinskim stručnjacima neinvazivan uvid u ljudsko tijelo bez kirurških procesa. Računalno snimanje u

medicinske svrhe nadišlo je jednostavne primjene vizualizacije anatomskih struktura te je postalo izrazito bitan alat u raznim drugim aktivnostima, kao što je planiranje kirurških zahvata, praćenje razvoja bolesti, navigacija katetera za vrijeme operacija i mnogim drugim. Postoji nekoliko različitih tehnologija neinvazivnog snimanja srca, gdje svaka od tehnika ima svoju primjenu i svoje prednosti i nedostatke. Ta prednost može biti u obliku manje radijacije za pacijenta, kraćeg trajanja snimanja, jeftinijeg pregleda, više rezolucije, bolje detekcije tkiva i slično. Najpoznatije metode koje se koriste za snimanje kardiovaskularnog sustava su magnetska rezonanca (MRI), računalna tomografija (CT), pozitronska emisijska tomografija (PET), jednofotonska pozitronska računalna tomografija (SPECT) i ultrazvuk (US). Istraživanja pokazuju kako je MRI kao modalitet snimanja srčanog ciklusa bolji i precizniji za svrhe određivanja funkcije srca i krvnih žila (neki ga čak nazivaju zlatnim standardom), dok je CT bolji za utvrđivanje anatomije [2].

S obzirom na to da kompleksnost i veličina snimljenih medicinskih podataka drastično raste s računalnom moći i razvojem elektronike, pojavljuje se potreba za izdvajanjem bitnih anatomskih struktura iz takvih snimaka kao i za ekstrakcijom klinički korisnih podataka o anatomiji snimanog dijela tijela. Primjeri kvantifikacija koje se mogu koristiti su: geometrija i volumen srca, geometrija bitnih arterija, morfologija aurikula lijeve pretkljetke, tok krvi kroz aortu, analiza srčane popustljivosti te kvantizacija epikardijalne masti [3-5]. Odstupanje od normalnih vrijednosti gotovo svake od ovih kvantifikacija čimbenik je rizika u razvoju neke od srčanih bolesti. Nadalje, dokazano je da hipertrofija lijeve srčane klijetke predstavlja visok faktor rizika u razvoju fibrilacije atrijske [6] kao i masnih naslaga na srcu [7]. Isto tako dokazano je kako pri fibrilaciji atrijske pterostrukture raste rizik od moždanog udara, a oko 20 % svih moždanih udara nastalih zbog fibrilacije atrijske nastaje u aurikulu lijeve pretkljetke [8]. Dokazano je i da volumen i morfologija aurikula lijeve pretkljetke utječu na broj moždanih udara od tromba nastalih u srcu iako pacijenti nemaju dokazanu fibrilaciju atrijske [8, 9]. S obzirom na to da postoji i korelacija između brzine toka krvi unutar aurikule lijeve pretkljetke i njezine morfologije [10] te korelacija između tromboembolizma nastalog u aurikulu lijeve pretkljetke i smanjenog toka krvi kroz aurikulu lijeve pretkljetke [11] moguće je razviti računalnu metodu koja će moći pretpostaviti postoji li povećan rizik od moždanog udara pacijenta i prije nego se razvije neka od bolesti koje taj rizik drastično povećavaju (npr. fibrilacija atrijske). Prema tome, pravovremeno prepoznavanje takvih odstupanja omogućava prognozu potencijalnih rizika za zdravlje pacijenta što predstavlja fundamentalno poboljšanje u dijagnostici i tretmanu pacijenata. Moderni uređaji za radiološko snimanje tijela daju snimke koje prikazuju anatomiju tijela na takav način da ih klinički eksperti mogu interpretirati. Ipak, automatizacija interpretacije takvih snimaka je iznimno zahtjevan proces, jer takve snimke sadrže i veliku količinu šuma kao što je prikazano na Slici 1.



**Slika 1:** Gore (s lijeva na desno): jedan 2D presjek volumetrijske CT slike iz 3 različita pogleda, aksijalni pogled, sagitalni pogled i koronalni pogled. Dolje (s lijeva na desno): jedan 2D presjek volumetrijske MRI slike iz 3 različita pogleda, aksijalni pogled, sagitalni pogled i koronalni pogled

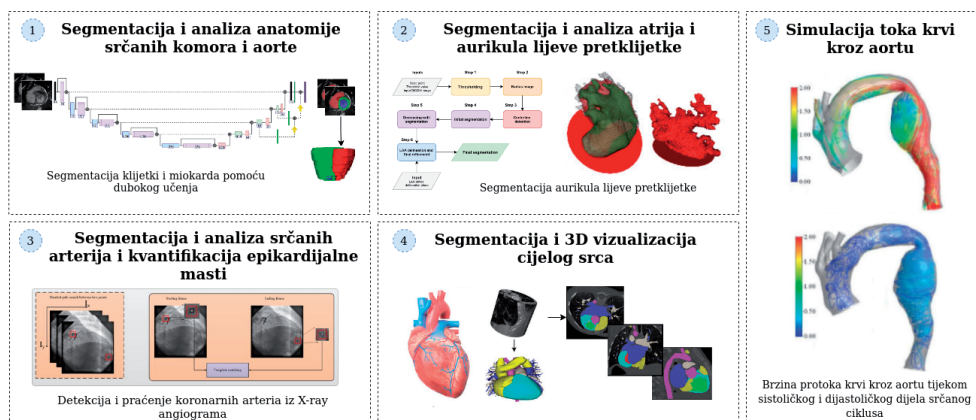
Kako bi se proces interpretacije medicinskih slika ubrzao i poboljšao, medicinske snimke dobivene procesima medicinskog snimanja obrađuju se naprednim računalnim metodama koje su integrirane u specijaliziranu programsku podršku. Metode implementirane u takvoj programskoj podršci najčešće su vezane za neku određenu primjenu (npr. neke metode rade izolaciju i vizualizaciju srca, neke prikazuju srčane žile, neke se koriste za određivanje volumena određenog dijela srca i slično). Snimanje pacijenta često se obavlja za točno određenu pretragu, pa metode za tu pretragu očekuju specifičan tip slike. Zbog toga je istu snimku teško iskoristiti kao ulaz za više metoda, što zahtijeva ponovno snimanje pacijenta i stvara dodatne troškove. Nadalje, postojeće metode često nisu dostupne unutar standardnih paketa takve programske podrške, već se dodatno naplaćuju. Samim time nije moguće koristiti sve dostupne metode kako bi se dobila kompletna slika kardiovaskularnog zdravlja, već pojedine metode daju pojedinačne kvantifikacije određenih srčanih parametara, prema kojima liječnici određuju koje su daljnje pretrage potrebne. Prema tome, potrebno je težiti razvoju novih metoda koje će biti otvorenog koda, potpuno besplatne te koje će omogućiti liječnicima bolju dijagnostiku pacijenata, a istraživačima mogućnost testiranja i unapređivanja razvijenih metoda.

U nastavku ovoga rada predstavljene su metode za obradu i analizu slika kardiovaskularnog sustava razvijene tijekom uspostavno-istraživačkog projekta Hrvatske zaklade za znanost “Metode za interpretaciju medicinskih snimki za detaljnu analizu zdravlja srca - ImagineHeart”. Nakon uvodnog dijela, u Poglavlju 2. predstavljene su razvijene metode klasificirane u pet osnovnih skupina na temelju dijelova kardiovaskularnih struktura koje obrađuju. Spomenute skupine uključuju: (1) metode za segmentaciju i analizu anatomije srčanih komora i aorte, (2) metode za segmentaciju i analizu atriya i lijevog srčanog aurikula, (3) metode za segmentaciju i analizu srčanih

arterija i kvantifikaciju epikardijalne masti, (4) metode za simulaciju toka krvi kroz dijelove srca te (5) metode za izolaciju i vizualizaciju cijeloga srca. Nakon detalja o razvijenim metodama za svaku pojedinu tematiku, u Poglavlju 3., dana je rasprava o mogućnostima primjene razvijenih metoda temeljenih na dubokom učenju u stvarnoj kliničkoj praksi. Naposljetku, u Poglavlju 4., dan je kratak osvrt na sve predložene metode te zaključak projekta i ovoga rada.

## 2. Računalne metode za segmentaciju i kvantifikaciju srca i srčanih struktura

Kako bi se dobila kompletna slika kardiovaskularnog zdravlja potrebno je razviti metode koje će odrediti više različitih kardiovaskularnih kvantifikacija na srcu i srčanim komorama te ih povezati s kvantifikacijama najbitnijih arterija (aorte, koronarnih arterija, karotide). Umjesto pojedinačnih kvantifikacija koje se danas primjenjuju, ovaj projekt predlaže fundamentalna poboljšanja u dijagnostici i tretmanu pacijenata. Navedeno je postignuto razvojem naprednih metoda temeljenih na strojnom i dubokom učenju koje omogućuju automatsko izdvajanje srca i njegovih pojedinih dijelova kao i određivanje što većeg broja kvantifikacija srca iz što manjeg skupa podataka. Tijekom projekta razvijene su potpuno automatske metode za lokalizaciju srca i segmentaciju srčanih komora iz CT i MRI snimaka, izolaciju i vizualizaciju srca i bitnih arterija, određivanje geometrije srca i srčanih komora, određivanje geometrije i položaja bitnih srčanih žila u odnosu na ostale dijelove srca, segmentaciju i analizu aurikula lijeve pretkljetke, mjerenje minutnog volumena i protoka krvi, određivanje brzine pulsno vala, simulaciju toka krvi kroz aortu, određivanje srčane popustljivosti, kao i segmentaciju i kvantifikaciju epikardijalne masti. Osnovne tematske cjeline obuhvaćene unutar projekta ilustrirane su na Slici 2.

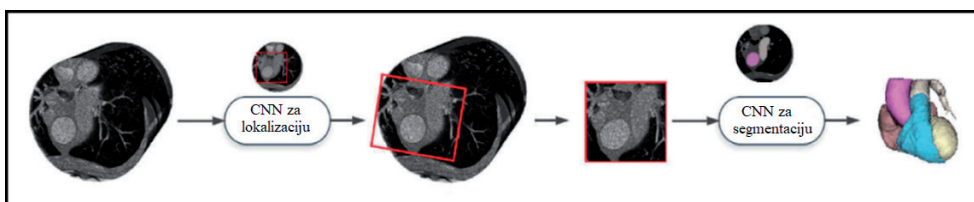


**Slika 2:** Osnovne tematske cjeline projekta IMAGINEHEART i ilustrativni primjeri rezultata razvijenih računalnih algoritama za obradu kardiovaskularnih slika

## 2.1 Segmentacija i analiza anatomije srčanih komora i aorte

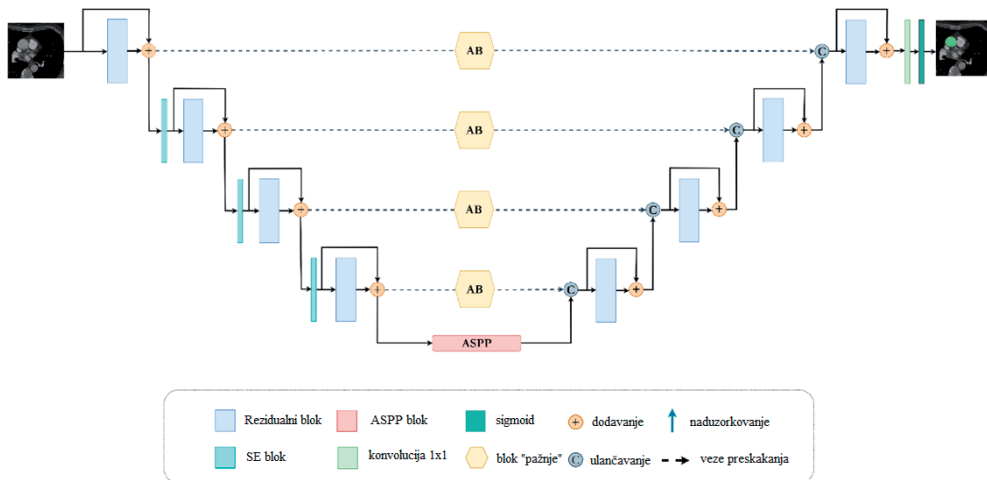
Ljudsko srce je mišićni organ veličine šake, smješteno u sredini prsnog koša, s malim pomakom ulijevo. Sastoji se od četiri osnovne komore: dvije pretkljetke i dvije kljetke. Uz primarnu zadaću pumpanja krvi kroz ljudski krvožilni sustav i opskrbu stanica kisikom i hranjivim tvarima, srce i krvožilni sustav imaju nezamjenjivu ulogu u preuzimanju suvišnih i štetnih tvari iz tijela. Kao što je već objašnjeno u uvodnom dijelu, različite tehnologije medicinskog snimanja, poput računalne tomografije (CT) i magnetske rezonance (MRI), razvijene su kako bi se omogućio detaljan uvid u strukture unutar tijela. Kako bi se tako dobiveni podaci mogli dalje obrađivati (izdvajanje pojedinih dijelova, 3D vizualizacija) koriste se različiti algoritmi iz područja obrade slike, računalnog vida i umjetne inteligencije.

Tijekom projekta razvijene su automatske metode za segmentaciju srca i njegovih struktura iz CT i MRI snimaka. Pristup se temelji na dubokim neuronskim mrežama koder-dekoder tipa, ponajprije na U-Net i 3D U-Net arhitekturi, koje omogućuju učinkovito učenje prostornih i semantičkih značajki. Koder izdvajanja niskorazinske informacije, dok dekoder rekonstruira sliku i omogućuje preciznu lokalizaciju struktura, uz povezivanje putem veza preskakanja. Razvijena metoda omogućuje segmentaciju ključnih anatomskih dijelova, uključujući kljetke, pretkljetke, aortu i plućne vene (Slika 3). Postignuta točnost od 89 % u odnosu na referentne segmentacije potvrđuje učinkovitost i primjenjivost predloženog pristupa.



**Slika 3:** Predložena metoda za lokalizaciju i segmentaciju cijelog srca

Duboko učenje, osobito kroz konvolucijske mreže i U-Net arhitekturu, pokazalo je značajan potencijal u automatskoj segmentaciji medicinskih slika. Ipak, značajke nižih razina sadrže detaljne prostorne informacije, ali manjak semantike, dok značajke viših razina imaju bogat semantički sadržaj uz gubitak prostorne preciznosti, zbog čega njihovo izravno spajanje nije optimalno. Postojeći pristupi, poput ResNet, DeepLabV3 i ResUNet++, nastoje unaprijediti prijenos i fuziju značajki, dok SENet dodatno uvodi mehanizme za isticanje važnih informacija [15-19]. Polazeći od tih spoznaja, razvijena je arhitektura AB-ResUNet+, koja poboljšava iskorištavanje značajki i kontekstualnih informacija. Model se temelji na U-Netu uz tri ključne nadogradnje: uvođenje rezidualnih jedinica radi stabilnijeg učenja, primjenu mehanizma samopažnje za selektivno naglašavanje važnih značajki te korištenje ASPP modula za proširenje receptivnog polja kao što je prikazano na Slici 4. Ovakav pristup omogućuje precizniju i robusniju segmentaciju.

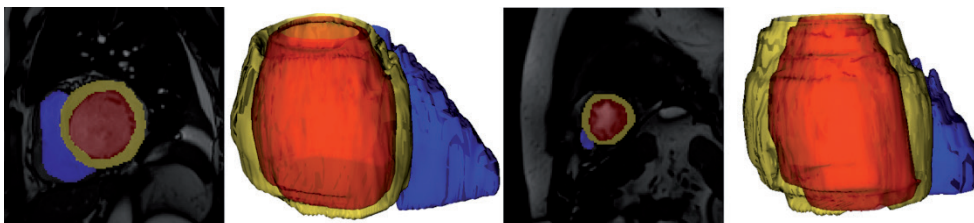


**Slika 4:** Ilustracija predložene 3D AB-ResUNet+ arhitekture neuronske mreže za segmentaciju srčanih struktura

Predložena arhitektura upotrijebljena je za segmentaciju 11 značajnih kardiovaskularnih struktura, a to su: koronarni sinus (CS), silazna aorta (DA), donja šuplja vena (IVC), aurikula lijeve pretklijetke (LAA), stijenka lijevog atrija (LAW), papilarni mišić (PM), stražnji mitralni list (PML), proksimalna uzlazna aorta (PAA), plućna aorta (PA), stijenka desne klijetke (RVW) i gornja šuplja vena (SVC).

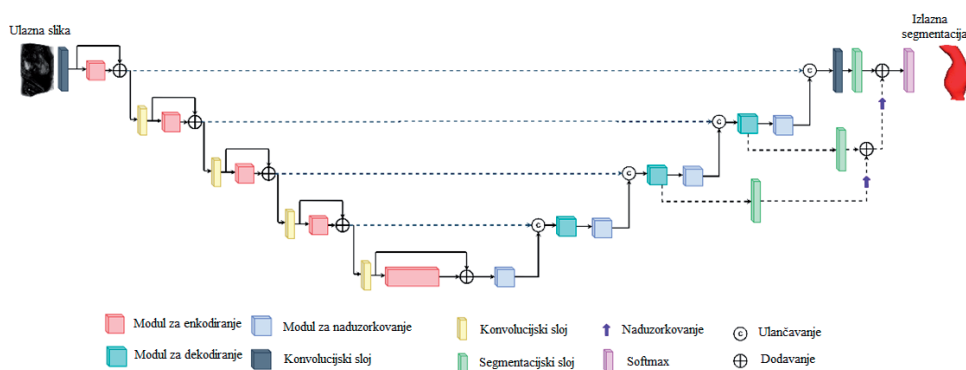
S obzirom na ostvarene uspjehe razvijenih metoda dubokog učenja, daljnje istraživanje usmjereno je i na kvantifikaciju lijeve i desne klijetke. Kvantifikacija podrazumijeva računanje značajnih kliničkih parametara koji su neophodni za postavljanje različitih dijagnoza. Tako se na temelju dobivenih 3D segmentacija može izračunati volumen lijeve i desne klijetke u različitim fazama srčanog ciklusa (na kraju sistole i dijastole) kao i masa i volumen miokarda. Na temelju volumena se dalje mogu izračunati značajni funkcionalni indikatori kardiovaskularnog sustava poput frakcije izbacivanja, odnosno udjela krvi koja se ispušta iz pojedine klijetke prilikom svakog srčanog otkucaja, zatim volumena miokarda na kraju sistole kao i masa miokarda. Razvijena metoda za kvantifikaciju temeljena je na optimizaciji 3D U-Net arhitekture dodavanjem SERes blokova unutar njenih koder i dekodeur dijelova [21]. SERes blokovi sastoje se od operacija “stiskanja” i “uzbuđenja” (SE blok) praćenih s rezidualnim blokovima. Operacija stiskanja koristi globalno prosječno udruživanje za grupiranje mapi značajki preko prostornih dimenzija kako bi stvorila deskriptore. Na tako dobiveni izlaz u koraku operacije uzbuđenja primjenjuju se potpuno povezani slojevi kako bi se stvorile skupine aktivacija koje su dalje primijenjene na mape značajki kako bi se generirao izlaz iz SE bloka. Na ovaj način, zbog rekalibracijske strategije, mreža može razlikovati važnost značajki iz rezidualnih kanala te na temelju razine važnosti odvojiti korisne značajke odnosno odbaciti one manje važne. Tako se povećava reprezentacijska moć mreže te se postigne značajno ubrzanje konvergencije modela kao i samog procesa učenja mreže. Dobiveni

rezultati segmentacija na kraju dijastole prikazani su na Slici 5. Na temelju dobivenih rezultata možemo zaključiti da dodavanje SE blokova u predloženoj metodi ostvaruje bolje rezultate od arhitekture bez SE blokova.

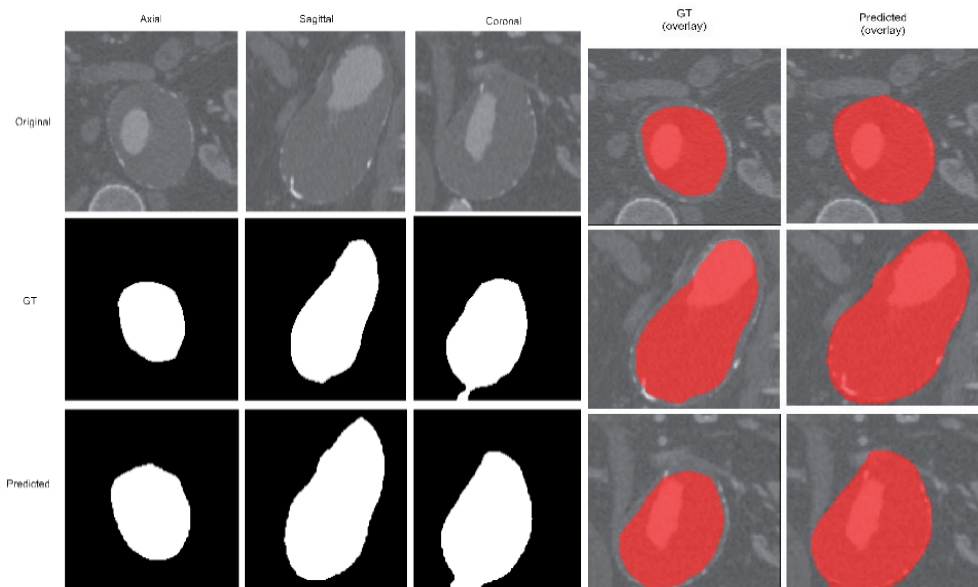


**Slika 5:** S lijeva na desno: jedan 2D presjek volumetrijske MRI slike na kraju dijastole s označenim srčanim strukturama: desna klijetka (plavo), lijeva klijetka (crveno), i miokardij (žuto), 3D vizualizacija, jedan 2D presjek volumetrijske MRI slike na kraju sistole s označenim srčanim strukturama: desna klijetka (plavo), lijeva klijetka (crveno), i miokardij (žuto), 3D vizualizacija

Aneurizma abdominalne aorte ozbiljno je kardiovaskularno stanje uzrokovano slabljenjem stijenke aorte, što dovodi do njezina širenja, degeneracije i stvaranja tromba. Bez pravodobnog liječenja aneurizma progresivno raste i može završiti rupturom sa smrtnim ishodom. Kao terapija primjenjuju se kirurški zahvati ili endovaskularni popravak, pri kojem se ugrađuje stent-graft radi smanjenja tlaka na stijenku aorte i rizika od pucanja. Za procjenu rizika i praćenje razvoja bolesti nužno je kontinuirano analizirati promjene aneurizme, što je ručno zahtjevno te zahtijeva automatizaciju. U tom je kontekstu razvijena metoda za segmentaciju i analizu aorte temeljena na modificiranoj 3D U-Net arhitekturi s rezidualnim jedinicama i dubokim nadzorom. Model omogućuje preciznu lokalizaciju i segmentaciju aneurizme, pri čemu se informacije iz različitih razina mreže integriraju u konačan rezultat (Slika 6 i Slika 7). Ograničenje metode proizlazi iz korištenog skupa podataka, koji je unaprijed izdvojen na područje interesa, što može utjecati na sposobnost generalizacije modela.



**Slika 6:** Ilustracija predložene 3D U-Net RE+SE arhitekture neuronske mreže za segmentaciju lijeve klijetke, desne klijetke i miokarda iz cineMRI slika [21]



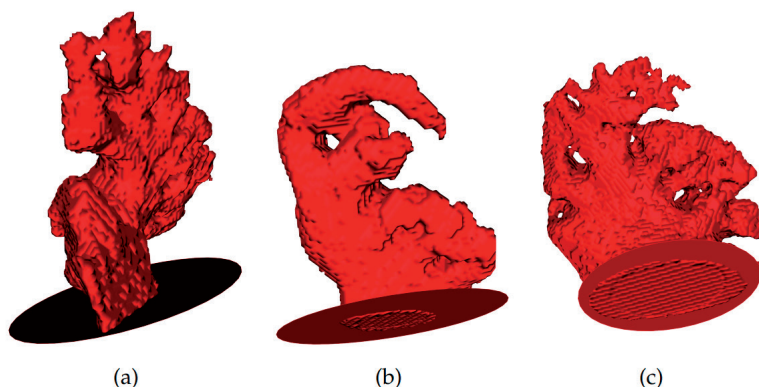
**Slika 7:** Primjer dobivenih segmentacija aneurizme abdominalne aorte (lijevo). Usporedba između “ground-truth” segmentacija i dobivenih segmentacija predloženom metodom (desno)

U području obrade medicinskih slika, nedostatak velike količine kvalitetnih i raznovidnih označenih podataka medicinskih slika predstavlja uobičajenu prepreku za modele dubokog učenja. Kako bi modeli dubokog učenja bili robusni te kako bi imali visoku mogućnost generalizacije na novim podacima iz stvarne kliničke prakse, potrebno je povećati skupove označenih podataka. S obzirom da je ručno označavanje od strane kliničkih eksperata izuzetno zahtjevan posao, potrebno je razvijati i poboljšavati metode za učinkovitost i robusnost neuronskih mreža za treniranje na manjim skupovima podataka. Tijekom projekta razvijena je metoda temeljena na samonadziranom učenju kako bi bili u mogućnosti izdvojiti važne informacije iz neoznačenih medicinskih slika koje se zatim mogu koristiti za lakše treniranje na ograničenom skupu označenih podataka [22].

## 2.2 Segmentacija i analiza atrijske i aurikule lijeve pretkljetke

Fibrilacija atrijske je poremećaj srčanog ritma uzrokovan nepravilnim električnim signalima, što dovodi do asinkronih kontrakcija i zadržavanja krvi u pretkljetkama. Time se povećava rizik od stvaranja tromba i moždanog udara, pri čemu više od 90 % tromboembolija nastaje u aurikulu lijeve pretkljetke. Kako bi se smanjio taj rizik, koristi se perkutana okluzija aurikule, pri čemu se implantira uređaj koji sprječava protok krvi. Za pravilan odabir okludera nužno je poznavati anatomiju, što se može analizirati pomoću CT snimaka. Preoperativno planiranje na temelju CT-a omogućuje sigurniju i učinkovitiju provedbu zahvata te identifikaciju pacijenata kod kojih za-

hvat nije moguć. Tijekom projekta razvijena je nova metoda za određivanje centralne linije kroz aurikul, od početne odabrane točke do centra lijeve pretkljetke. Predložena metoda traži put u 3D slici od početne točke prateći voksele duž središta LAA dok ne dođe do centra lijeve pretkljetke. Određena centralna linija se koristi kao ulaz u metodu za segmentaciju te metodu za određivanje lokacije ostiuma LAA. Nadalje, predložena metoda za segmentaciju obavlja segmentaciju iterativnim rastom regije određene detektiranom centralnom linijom. Metoda iz binarne maske (određene pomoću vrijednosti praga koju je postavio korisnik) izdvaja regiju koja sadrži LAA i većinu lijeve pretkljetke. Izdvajanjem područja pretkljetke u okolini aurikula omogućeno je bolje razumijevanje anatomije aurikula u kontekstu lokalne anatomije pretkljetke (npr. poziciju i smjer aurikula u zidu atrija, blizinu plućnih vena). Na Slici 8 prikazani su dobiveni rezultati segmentacije aurikula lijeve pretkljetke.

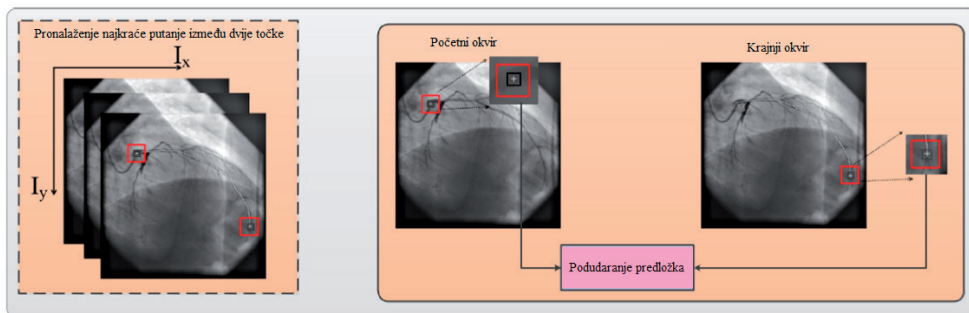


**Slika 8:** Primjeri uspješnih rezultata segmentacije aurikule lijeve pretkljetke dobiveni predloženom metodom [25]

### 2.3. Segmentacija i analiza srčanih arterija i kvantifikacija epikardijalne masti

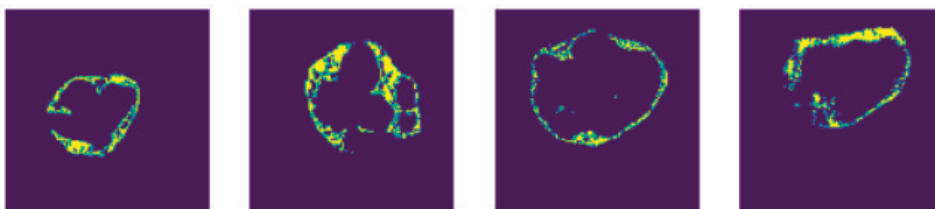
Kateterizacija srca važna je dijagnostička procedura koja omogućuje prikaz srčanih zalistaka i koronarnih arterija. Tijekom zahvata kateter se uvodi u krvne žile i vodi do srca, gdje se ubrizgava kontrast za dobivanje rendgenskih snimki. Segmentacija tih sekvenci omogućuje procjenu stanja krvnih žila, otkrivanje stenoza i planiranje liječenja. Ključan korak je određivanje središnje linije krvne žile, koja omogućuje analizu geometrije i kliničkih parametara poput frakcijskog protoka. Ovi zadaci su izazovni zbog preklapanja struktura, neujednačenog kontrasta i varijabilne kvalitete snimki. Inspirirani navedenom problematikom, tijekom projekta je razvijena metoda za praćenje glavne koronarne arterije. Predložena metoda temelji se na detekciji ruba grebena i određivanju praga nakon čega se središnja linija krvne žile izdvaja pomoću postupka skeletonizacije [26]. Nakon toga, ručno se odaberu dvije točke, na početku i na kraju glavne koronarne arterije te se traži najkraći put između odabranih točaka.

Na ovaj način izdvojena je tražena arterija, a kako bismo pratili odabranu koronarnu arteriju kroz video sekvencu, upotrijebljen je postupak podudaranja predložaka između odabranih točaka kao što je ilustrirano na Slici 9.



**Slika 9:** Ilustracija predložene metodologije za ekstrakciju glavne koronarne arterije (lijevo) i praćenje glavne koronarne arterije kroz rendgensku sekvencu (desno)

Nadalje, postojanje epikardijalne masti na perikardiju pokazalo je izravnu ulogu u nastanku koronarnih bolesti i kardiomiopatije [27] [28]. Debljina epikardijalne masti korelira s metaboličkim sindromom [29] te ima značajnu ulogu u progresiji kalcifikacije koronarnih arterija [30]. Prema tome, kvantifikacija epikardijalne masti ima značajnu ulogu u dijagnostici stoga je mjerenje njezina volumena i debljine izuzetno značajno u kliničkoj praksi. Segmentacija epikardijalne masti je izazovan zadatak zbog njezine neravnomjerne raspodjele oko srca, neobičnog oblika i sličnosti s drugim masnim tkivima. Upravo zbog toga, tijekom projekta je razvijena potpuno automatska metoda za segmentaciju epikardijalne masti čiji su rezultati prikazani na Slici 10.

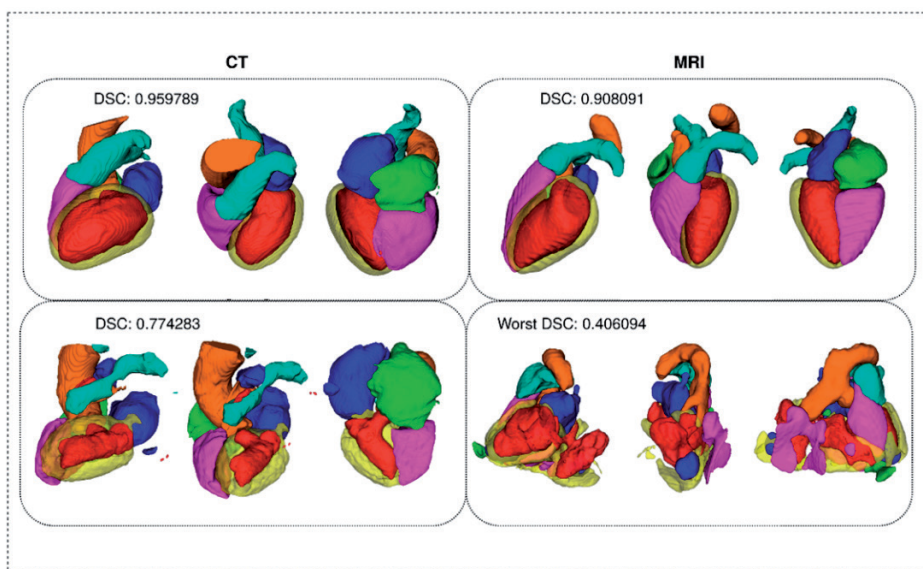


**Slika 10:** Primjeri dobivenih segmentacija prediktivnim modelom

## 2.4 Segmentacija i vizualizacija cijelog srca

Automatska segmentacija i vizualizacija cijelog srca i njegovih struktura predstavlja ključne korake u suvremenoj kardiološkoj dijagnostici. Precizno izdvajanje srčanih komora, miokarda i velikih krvnih žila iz CT i MRI snimaka omogućuje detaljnu analizu anatomije i funkcije srca te dobivanje klinički relevantnih kvantitativnih pokazatelja. Razvoj naprednih metoda dubokog učenja omogućio je pouzdaniju i robusniju segmentaciju složenih anatomskih struktura, čak i u uvjetima ograničene kvalitete

podataka. Integracijom segmentacije i vizualizacije dobiva se cjelovit prikaz srca koji olakšava interpretaciju nalaza, planiranje terapije i praćenje bolesti. Takvi pristupi doprinose standardizaciji analize medicinskih snimki te imaju značajan potencijal za primjenu u kliničkoj praksi i unapređenje kardiološke skrbi. U svrhu postizanja precizne segmentacije cijelog srca i pripadajućih struktura razvijena je metoda temeljena na dubokim neuronskim mrežama koder-dekoder tipa, uz integraciju unaprijeđenih rezidualnih blokova. Predložena arhitektura omogućuje učinkovito učenje reprezentacija složenih anatomskih odnosa, uz očuvanje prostornih informacija važnih za točnu segmentaciju. Poseban naglasak stavljen je na stabilnost učenja i generalizaciju modela, čime se omogućuje primjena na različitim skupovima medicinskih podataka. Dobiveni rezultati segmentacije omogućuju jasnu i konzistentnu vizualizaciju srčanih struktura, čime se olakšava njihova interpretacija u kliničkom kontekstu. Kao što je prikazano na Slici 11, model uspješno segmentira cijelo srce i ključne anatomske komponente, uz visoku razinu preciznosti i prostorne koherentnosti.

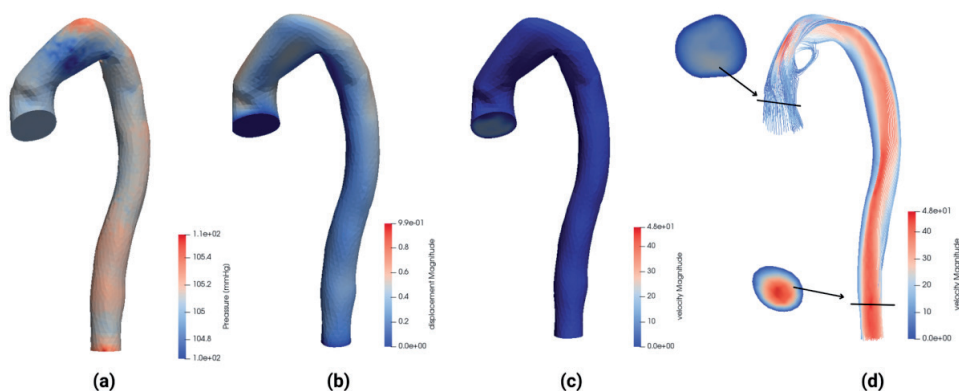


**Slika 11:** 3D vizualizacija dobivenih segmentacija s označenim srčanim strukturama: desna klijetka (magenta), desna pretklijetka (zeleno), aorta (narančasto), lijeva klijetka (crveno), lijeva pretklijetka (plavo), miokardij (žuto) i plućna arterija (cijan). Dolje s lijeva na desno: 3D vizualizacija srca i srčanih struktura iz različitih pogleda [32]

## 2.5 Simulacija toka krvi kroz aortu

Nadalje, u slučaju nekih kardiovaskularnih bolesti poput arterioskleroze, zid krvnih žila razvija abnormalnosti koje se nazivaju lezijama. Lezije mogu uzrokovati suženje krvnih žila koje je često uzrokovano stvaranjem ateromatoznog plaka te u ozbiljnim slučajevima može rezultirati koronarnom bolešću, bolešću perifernih arterija ili čak moždanim udarom [33-35]. Rane arteriosklerotične lezije razvijaju se u područjima

grananja krvnih žila gdje je protok krvi značajno poremećen zbog složene geometrije krvnih žila i pulsirajuće prirode protoka krvi [36]. Bolje razumijevanje arteriosklerotskog razvoja omogućeno je modeliranjem temeljenom na slikama i numeričkim simulacijama toka krvi u aorti. Kako bismo pomogli u rješavanju navedenog problema, dizajnirali smo programski okvir koji automatski odrađuje sve potrebne korake za dobivanje simulacije toka krvi kroz aortu. Predložena metoda sastoji se od četiri koraka (1) segmentacija 3D CT slika, (2) generiranje modela, (3) generiranje *mesh*-a i (4) rješavanje Navier-Stokesovih jednažbi kroz koje je omogućena simulacija toka krvi. Navedeni koraci su implementirani bibliotekama otvorenog koda, mogu se izvršiti iz komandne linije pozivanjem jedne naredbe, ne zahtijevaju nikakvu korisničku interakciju čime je značajno smanjeno vrijeme potrebno za dobivanje simulacije toka krvi kroz aortu. Dobiveni rezultati simulacije toka kroz aortu prikazani su na Slici 12.



**Slika 12:** Rezultati simulacije za (a) pritisak, (b) pomak, (c) brzinu, (d) brzinu toka s primjerima brzinskih rezova na ulazu i na izlazu aorte

### 3. Primjena metoda dubokog učenja u kliničkoj praksi

Unatoč obećavajućim rezultatima dobivenih korištenjem strojnog i dubokog učenja, ostaje nekoliko neriješenih izazova s kojima se suočava potencijal primjene navedenih metoda u stvarnoj kliničkoj primjeni. Jedan od glavnih problema u razvoju algoritma dubokog učenja za primjenu u medicini predstavlja dostupnost skupova podataka. Javno objavljivanje snimaka pacijenata (čak i anonimiziranih) podložno je strogim etičkim regulativama kako bi se osigurala njihova privatnost. Ako bismo htjeli javno objaviti skup podataka potrebno je zatražiti pisanu dozvolu samih pacijenata te dobiti odobrenje etičkog povjerenstva unutar bolnica za njihovo javno objavljivanje, što je često teško ostvarivo. Do sada su organizirana različita medicinska natjecanja tijekom

kojih su označeni skupovi podataka od strane radiologa i kliničkih eksperata dani na korištenje. Često su ti podaci jako maleni i ne sadrže raznolike patologije srčanih bolesti. Iako je na neki način poanta razvoja novih algoritama dubokog učenja dobivanje visoke točnosti uz malu količinu podataka za treniranje, to istovremeno predstavlja i veliki problem u izradi produkcijski spremnih modela segmentacije koji bi se eventualno koristili u kliničkoj praksi. Ukoliko bi se takvi, čisto “tehnički” problemi uspješno riješili, odnosno kada bi se i napravile metode koje daju potencijalno savršene rezultate (u smislu točnosti, preciznosti, robusnosti, niskih računalnih zahtjeva) ostaju neriješeni etički i pravni izazovi (privatnost i sigurnost podataka, preuzima li odgovornosti u slučaju pogrešne dijagnostike pružatelj usluge odnosno softvera ili bolnica, i slično...). Isto tako, veliki problem predstavlja i kvaliteta podataka. Za razliku od drugih domena gdje su podaci čisti i dobro strukturirani, medicinski podaci su veoma heterogeni, dvosmisleni, sadrže šum, velike varijacije u intenzitetu te su često i nepotpuni. Učenje dobrog modela dubokog učenja s tako masivnim i raznolikim skupovima podataka je izazovan zadatak i treba uzeti u obzir nekoliko pitanja, kao što su rijetkost podataka, redundantnost i nedostajuće vrijednosti u podacima. Nadalje, bolesti uvijek napreduju i mijenjaju se tijekom vremena na nedeterministički način. Međutim, mnogi postojeći modeli dubokog učenja, uključujući one koji su već predloženi u medicinskoj domeni, pretpostavljaju statičke vektorske ulaze, koji se ne mogu nositi s faktorom vremena na prirodan način. Projektiranje pristupa dubokog učenja koji mogu obraditi vremenske zdravstvene podatke je važan aspekt koji će zahtijevati razvoj novih rješenja. Važno je spomenuti i izuzetno visoku složenost domene. Za razliku od drugih domena primjene (npr. analiza govora), problemi u biomedicini i zdravstvenoj zaštiti su kompleksniji. Bolesti su vrlo heterogene i za većinu bolesti još uvijek nema kompletnog znanje o njihovim uzrocima i načina progresije. Štoviše, broj pacijenata obično je ograničen u praktičnom kliničkom scenariju te nije moguće dobiti pristup većem broju pacijenata. Osim toga, interpretabilnost i dalje predstavlja veliki problem u razvoju metoda dubokog učenja u medicinske svrhe. Iako su modeli dubokog učenja pokazali izuzetnu uspješnost u različitim domenama primjene, oni se često tretiraju kao “crne kutije”. Dok to možda više nije problem u drugim slučajevima determinističkih domena kao što je označavanje slike (jer krajnji korisnik može objektivno potvrditi oznake dodijeljene slikama), u zdravstvu, ne samo da je važna kvantitativna algoritamska izvedba, već je relevantan i razlog zbog čega algoritmi rade na način na koji rade. Takva interpretabilnost modela dubokog učenja (tj. navođenje fenotipova koji pokreću predviđanja) ključna je za uvjeravanje medicinskih djelatnika o radnjama koje preporučuje razvijeni prediktivni sustav (npr. propisivanje određenog lijeka, potencijalni visoki rizik od razvoja određene bolesti, itd.). Iako su posljednjih godina uloženi i postignuti ogromni napreci u približavanju automatskih softvera za obradu i analizu medicinskih slika, zbog svega navedenog, čini se da smo još podosta daleko od njihove primjene u stvarnoj kliničkoj praksi. Unatoč tome, navedeni nedostaci predstavljaju odlične smjernice koje je potrebno uzeti u obzir tijekom budućih istraživanja.

## 4. Izazovi i otvorena pitanja uočena nakon završetka projekta ImagineHeart

Unatoč značajnim rezultatima ostvarenima tijekom projekta ImagineHeart i razvoju niza naprednih metoda za segmentaciju, kvantifikaciju i vizualizaciju kardiovaskularnih struktura, provedba istraživanja ukazala je i na niz otvorenih pitanja koja ostaju relevantna za daljnji razvoj područja obrade i analize medicinskih slika. Najznačajniji izazov odnosi se na nedostatak velikih, raznolikih i standardiziranih skupova podataka. Tijekom provedbe projekta postalo je jasno da trenutačno dostupni javni skupovi podataka ne pokrivaju dovoljan raspon anatomske i patološke varijacije te često sadrže ograničen broj pacijenata i modaliteta. Zbog toga je mogućnost generalizacije razvijenih modela na široku populaciju pacijenata i dalje ograničena. Dodatno, stroga etička regulativa otežava dijeljenje medicinskih slika, što znatno usporava napredak. Nadalje, iako su razvijeni algoritmi tehnički napredni, još uvijek su prisutna izrazita ograničenja njihove integracije u stvarnu kliničku praksu. Prijenos istraživačkih prototipova u kliničko okruženje zahtijeva dodatne korake poput certificiranja softvera, uvođenja intuitivnih korisničkih sučelja, integracije s PACS/RIS sustavima i validacije na multicentričnim podacima. Ovi izazovi nisu bili u opsegu projekta, ali predstavljaju ključne preduvjete za stvarnu primjenjivost razvijenih metoda.

Značajan izazov predstavlja i interpretabilnost modela dubokog učenja. Unatoč visokoj točnosti i robusnosti nekih od razvijenih arhitektura, modeli dubokog učenja i dalje se često percipiraju kao "crne kutije". U medicini je nužno razumjeti ne samo rezultat, već i logiku koja stoji iza odluka modela, osobito kod intervencija kao što je okluzija aurikula lijeve pretkljetke. Potreban je razvoj metoda koje kombiniraju visoku točnost s transparentnijim postupcima donošenja odluka. Nadalje, analizom rezultata projekta uočeno je i da postoje ograničenja u radu s podacima vremenske dimenzije. Kvantifikacije poput mjerenja minutnog volumena, analize protoka i simulacija hemodinamike temelje se na dinamičkim procesima, dok većina razvijenih metoda obrađuje slike kao statičke volumene. U budućim istraživanjima potrebno je razviti modele koji prirodno integriraju vremensku komponentu i omogućuju analizu cikličkih i nelinearnih fizioloških promjena. Dodatno, iako su razvijene metode pokazale obećavajuće rezultate, još uvijek nije u potpunosti ispitana robusnost i otpornost modela na ekstremne patologije, artefakte u snimkama, različite rekonstrukcijske algoritme i varijabilnost među uređajima različitih proizvođača. Ova pitanja ostaju otvorena i zahtijevaju sustavnu evaluaciju u realnim uvjetima. Konačno, iako su u projektu razvijeni djelomično automatizirani ili potpuno automatizirani sustavi, ostaje prostor za daljnje poboljšanje automatizacije cjelovitih kliničkih procesa, uključujući stabilniju automatizaciju segmentacije složenih struktura, automatsku procjenu kvalitete segmentacije te razvoj sustava koji obuhvaćaju cijelu kliničku proceduru počevši od prikupljanja snimke do dijagnostičkog izvještaja. Provedba projekta ImagineHeart otvorila je niz novih tema i otvorenih pitanja koja predstavljaju smjernice za nastavak istraživanja. Iako su projektni ciljevi ostvareni, ovi izazovi ukazuju na to da prostor za daljnje unaprjeđenje ostaje značajan te da je daljnji rad ključan kako bi se razvijene metode približile rutinskoj kliničkoj primjeni.

## 5. Zaključak

U ovom radu sažeto su predstavljene najvažnije metode razvijene tijekom provedbe uspostavno-istraživačkog projekta Hrvatske zaklade za znanosti “Metode za interpretaciju medicinskih snimki za detaljnu analizu zdravlja srca - ImagineHeart”. Cilj projekta bio je razviti metode za obradu i analizu slika kardiovaskularnog sustava kako bi se dobila kompletna slika kardiovaskularnog zdravlja. Navedeno je postignuto razvojem naprednih metoda temeljenih na strojnom i dubokom učenju koje omogućuju automatsko izdvajanje srca i njegovih pojedinih dijelova kao i određivanje što većeg broja kvantifikacija srca iz što manjeg skupa podataka. Tijekom projekta razvijene su potpuno automatske metode za lokalizaciju srca i segmentaciju srčanih komora iz CT i MRI snimaka, izolaciju i vizualizaciju srca i bitnih arterija, određivanje geometrije srca i srčanih komora, određivanje geometrije i položaja bitnih srčanih žila u odnosu na ostale dijelove srca, segmentaciju i analizu aurikula lijeve pretkljetke, mjerenje minutnog volumena i protoka krvi, određivanje brzine pulsog vala, simulaciju toka krvi kroz aortu, određivanje srčane popustljivosti, kao i segmentaciju i kvantifikaciju epikardijalne masti.

## Zahvala

Projekt ImagineHeart - Metode za interpretaciju medicinskih snimki za detaljnu analizu zdravlja srca financiran je sredstvima Hrvatske zaklade za znanost kroz Uspostavno-istraživački projekt UIP-2017-05-4968.

## 6. Literatura

- [1] [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)), *Pristupljeno: 2022-08-23*
- [2] Mangalat, D.; Kalogeropoulos, A., Georgiopoulou, V., Stillman, A., Butler, J.: Value of Cardiac CT in Patients With Heart Failure, *Current Cardiovascular Imaging Reports*, **2** (2009) 6, 410-417, <https://doi.org/10.1007/s12410-009-0052-3>
- [3] Taratorin, A. M.; Sideman, S.: Constrained detection of left ventricular boundaries from cine CT images of human hearts, *IEEE Trans. Med. Imaging*, **12**, (1993) 3, 521-533, <https://doi.org/10.1109/42.241880>
- [4] White, H. D.; Norris, R. M., Brown, M. A., Brandt, P. W., Whitlock, R. M., Wild, C. J.: Left Ventricular End-Systolic Volume as the Major Determinant of Survival After Recovery from Myocardial Infarction, *Circulation*, **76** (1987) 1, 44-51, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.76.1.44>
- [5] Solomon, S. D.; Anavekar, N., Skali, H., McMurray, J. J. V., Swedberg, K., Yusuf, S., Granger, C. B., Michelson, E. L., Wang, D., Pocock, S., Pfeffer, M. A.: Influence of Ejection Frac-

- tion on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients, *Circulation*, **112** (2005) 24, 3738-3744, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561423>
- [6] Katholi, R. E.; Couri, D. M.: Left Ventricular Hypertrophy: Major Risk Factor in Patients With Hypertension: Update and Practical Clinical Applications, *International Journal of Hypertension*, **2011** (2011), Article ID 495349, 1-10, <https://doi.org/10.4061/2011/495349>
- [7] Wong, C. X.; Sun, M. T., Odutayo, A., Emdin, C. A., Mahajan, R., Lau, D. H., Sanders, P.: Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions, *European Heart Journal*, **38** (2017) 17, 1294-1302, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw045>
- [8] Budge, L. P.; Shaffer, K. M., Moorman, J. R., Lake, D. E., Ferguson, J. D., Mangrum, J. M.: Analysis of in vivo left atrial appendage morphology in patients with atrial fibrillation: a direct comparison of transesophageal echocardiography, planar cardiac CT, and segmented three-dimensional cardiac CT, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, **23** (2008) 2, 87-93, <https://doi.org/10.1007/s10840-008-9281-7>
- [9] Di Biase, L.; Santangeli, P., Anselmino, M., Mohanty, P., Salvetti, I., Gili, S., Horton, R., Sanchez, J., Bai, R., Mohanty, S., Pump, A., Cereceda Brantes, M., Gallinhouse, G. J., Burkhardt, J. D., Natale, A.: Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation? Results From a Multicenter Study, *Journal of the American College of Cardiology*, **60** (2012) 6, 531-538, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>
- [10] Fukushima, K.; Fukushima, N., Kato, K., Ejima, K., Sato, H., Fukushima, K., Saito, C., Hayashi, K., Arai, K., Manaka, T., Ashihara, K., Shoda, M., Hagiwara, N.: Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation, *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, **17** (2016) 1, 59-66, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev089>
- [11] Goldman, M. E.; Pearce, L. A., Hart, R. G., Zabalgoitia, M., Asinger, R. W., Safford, R., Halperin, J. L.: Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study), *Journal of the American Society of Echocardiography*, **12** (1999) 12, 1080-1087, [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(99\)90151-9](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(99)90151-9)
- [12] Habijan, M.; Leventić, H., Galić, I., Babin, D.: Whole Heart Segmentation from CT Images Using 3D UNet Architecture, *26th International Conference on Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP 2019)*, S. Rimac Drlje, D. Žagar, I. Galić, G. Martinović, D. Vranješ, M. Habijan, 121-126, 9781728132532, Osijek, Hrvatska, lipanj 2019, IEEE, Osijek (2019)
- [13] Habijan, M.; Leventić, H., Galić, I., Babin, D.: Neural Network based Whole Heart Segmentation from 3D CT Images, *International Journal of Electrical and Computer Engineering Systems*, **11** (2020) 1, 25-31, <https://doi.org/10.32985/ijeces.11.1.3>
- [14] Ronneberger, O.; Fischer, P., Brox, T.: UNet: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation, *Lecture Notes in Computer Science*, **9351** (2015), 234-241, [https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4\\_28](https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28)
- [15] Lin, G.; Milan, A., Shen, C., Reid, I.: RefineNet: MultiPath Refinement Networks for HighResolution Semantic Segmentation, *arXiv preprint arXiv:1611.06612* (2016) <https://doi.org/10.48550/arXiv.1611.06612>

- [16] Huang, G.; Liu, Z., van der Maaten, L., Weinberger, K.Q.: Densely Connected Convolutional Networks, *2017 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR 2017)*, -, 2261–2269, 978-1-5386-0457-1, Honolulu, HI, SAD, 21.–26. srpanj 2017, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), Honolulu, (2017)
- [17] He, K.; Gkioxari, G., Dollár, P., Girshick, R.: Mask RCNN, *arXiv preprint arXiv:1706.05587* (2017), <https://doi.org/10.48550/arXiv.1706.05587>
- [18] Jha, D.; Smedsrud, P.H., Riegler, M.A., Johansen, D., de Lange, T., Halvorsen, P., Johansen, H.D.: ResUNet++: An Advanced Architecture for Medical Image Segmentation, *2019 IEEE International Symposium on Multimedia (ISM 2019)*, -, str. 225-230, 978-1-7281-5606-4, San Diego, CA, SAD, 9.–11. prosinac 2019, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), San Diego, (2019)
- [19] Hu, J.; Shen, L., Albanie, S., Sun, G., Wu, E.: Squeeze and Excitation Networks, *2018 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR 2018)*, -, str. 7132-7141, 9781538664216, Salt Lake City, UT, SAD, lipanj 2018, IEEE, (2018)
- [20] Habijan, M.; Galić, I., Romić, K., Leventić, H.: ABResUNet++: Improving Multiple Cardiovascular Structure Segmentation from Computed Tomography Angiography Images, *Applied Sciences*, **12** (2022) 6, 3024, <https://doi.org/10.3390/app12063024>
- [21] Habijan, M.; Galić, I., Leventić, H., Romić, K., Babin, D.: Segmentation and Quantification of Bi-Ventricles and Myocardium Using 3D SERes-U-Net, *28th International Conference on Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP 2021)*, G. Rozinaj, R. Vargic, Communications in Computer and Information Science (CCIS, vol. 1527), 3-14, 978-3-030-96877-9, Bratislava, Slovačka, lipanj 2021 (objavljeno 2022), Springer, Cham, (2022)
- [22] Benčević, M.; Habijan, M., Galić, I., Pizurica, A.: Self Supervised Learning as a Means to Reduce the Need for Labeled Data in Medical Image Analysis, *30th European Signal Processing Conference (EUSIPCO 2022)*, -, str. 1328-1332, 978-9082797091, Beograd, Srbija, rujan 2022, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), Beograd, (2022)
- [23] Ren, S.; He, K., Girshick, R., Sun, J.: Faster RCNN: Towards RealTime Object Detection with Region Proposal Networks, *29th International Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2015)*, C. Cortes, str. 91-99, 9781510825024, Montreal, Kanada, prosinac 2015, Neural Information Processing Systems Foundation, Inc./Curran Associates (2015)
- [24] <https://simclr.github.io/>, *Pristupljeno: 2022-08-25*
- [25] Leventić, H.; Babin, D., Velicki, L., Devos, D., Galić, I., Zlokolica, V., Romić, K., Pižurica, A.: Left atrial appendage segmentation from 3D CCTA images for occluder placement procedure, *Computers in Biology and Medicine*, **104** (2019) 163-174, <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2018.11.006>
- [26] Habijan, M.; Babin, D., Galić, I., Leventić, H., Velicki, L., Čanković, M.: Centerline Tracking of the Single Coronary Artery from X-ray Angiograms, *2020 International Symposium ELMAR*, Muštra, M.; Vuković, J.; Zovko-Cihlar, B., str. 117-121, 978-1-7281-5973-7, Zadar, Hrvatska, rujan 2020, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), Zadar, (2020)
- [27] Sacks, H. S.; Fain, J. N.: Human epicardial adipose tissue: a review, *American Heart Journal*, **153** (2007) 907-917, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.03.019>

- [28] Marwan, M.; Achenbach, S.: Quantification of epicardial fat by computed tomography: why, when and how?, *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, **7** (2013) 1, 3-10, <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2013.01.002>
- [29] Chenn, O.; Ahmad, I., Hua, B. et al.: Correlation of pericardial and mediastinal fat with coronary artery disease, metabolic syndrome, and cardiac risk factors, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, **11** (2009), Suppl 1.O16, <https://doi.org/10.1186/1532-429X-11-S1-O16>
- [30] Gorter, P. M.; et al.: Relation of epicardial fat, *American Journal of Cardiology*, **102** (2008) 4, 380-385, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.012>
- [31] He, K.; Zhang, X., Ren, S., Sun, J.: *Deep Residual Learning*, 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR 2016), -, str. 770-778, 9781467388511, Las Vegas, NV, SAD, lipanj 2016, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), Las Vegas, (2016)
- [32] Habijan, M.; Galić, I., Leventić, H., Romić, K.: Whole Heart Segmentation Using 3D FMPre-ResNet Encoder–Decoder Based Architecture with Variational Autoencoder Regularization, *Applied Sciences*, **11** (2021) 9, 3912, <https://doi.org/10.3390/app11093912>
- [33] Warboys, C. M.; Amini, N., de Luca, A., Evans, P. C.: The role of blood flow in determining the sites of atherosclerotic plaques, *F1000 Medicine Reports*, **3** (2011) 5, –, <https://doi.org/10.3410/M3-5>
- [34] Pleouras, D. S.; Sakellarios, A. I., Tsompou, P., Aggelousis, G., Parcharidis, G., Fytanidis, D., Kanaris, C., Vavourakis, V., Pneumaticos, S. G.: Simulation of Atherosclerotic Plaque Growth Using Computational Biomechanics and PatientSpecific Data, *Scientific Reports*, **10** (2020) 17409, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74583-y>
- [35] Zhong, L.; Zhang, J. M., Su, B., Tan, R. S., Allen, J. C., Kassab, G. S.: Application of Patient-Specific Computational Fluid Dynamics in Coronary and Intra-Cardiac Flow Simulations: Challenges and Opportunities, *Frontiers in Physiology*, **9** (2018) 742, <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00742>
- [36] Jankowski, P.; Czarnecka, D.: Pulse Pressure, Blood Flow, and Atherosclerosis, *American Journal of Hypertension*, **25** (2012) 10, 1040-1041, <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.117>