

Διπλωματική Εργασία

Βελτίωση μεθόδου τρισδιάστατης
ανακατασκευής καρδιακών
αρτηριών με χρήση του 3D IVUS

Ματάκος Αντώνης

Επιβλέπων Καθηγητής: Δημάκης Χρήστος

Θεσσαλονίκη, 2006

Περιεχόμενα

Πρόλογος	iv
I Εισαγωγικές ενότητες	1
1 Εισαγωγή	2
2 Έννοιες και ορισμοί	8
3 Σκοπός και στόχοι εργασίας	10
3.1 Αυτοματοποίηση μεθόδου ανακατασκευής	10
3.2 Βελτίωση της μεθόδου	11
3.3 Έλεγχος αξιοπιστίας	11
3.4 Ογκομετρικές αναλύσεις	12
3.5 Συσχέτιση μορφολογικών και αιμοδυναμικών παραμέτρων . . .	12
II Τομείς έρευνας	14
4 Ορθή ανακατασκευή αγγείων	15
4.1 Μεθοδολογία	15
4.1.1 Στεφανιογραφία	17
4.1.2 Επεξεργασία στεφανιογραφιών (αναγνώριση περιγράμματος αυλού)	17
4.1.3 Ανασύνθεση πραγματικής τροχιάς καθετήρα	18
4.1.4 Ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS)	18

4.1.5 Ψηφιοποίηση δεδομένων υπερηχογραφήματος και επιλογή τελοδιαστολικών τομών	19
4.1.6 Επεξεργασία τομών που προκύπτουν από IVUS	21
4.1.7 Προσδιορισμός σημείων ελέγχου και τοποθέτηση τομών πάνω στη διαδρομή του καθετήρα	21
4.1.8 Αρχικός προσανατολισμός τομών	23
4.1.9 Εύρεση κατάλληλης γωνίας περιστροφής των τομών που αντιστοιχεί στον πραγματικό προσανατολισμό	25
4.1.10 Ανασύνθεση έσω και έξω επιφανειών αγγείου (δημιουργία πλέγματος)	26
4.2 Αποτελέσματα μεθόδου	26
4.3 Έλεγχος αξιοπιστίας μεθόδου (validation)	30
4.3.1 Έλεγχος αξιοπιστίας μεθόδου 3D ανακατασκευής διαδρομής	30
4.3.2 Έλεγχος αξιοπιστίας αλγόριθμου τμηματικής ανάλυσης	31
4.3.3 Έλεγχος αξιοπιστίας 3D μεθόδου ανακατασκευής	32
4.3.4 Παράμετροι που επηρεάζουν την ανακατασκευή	36
4.4 Συμπεράσματα	37
5 Ογκομετρικές αναλύσεις	41
5.1 Μεθοδολογία	42
5.1.1 Πραγματική γεωμετρία	43
5.1.2 Ευθύγραμμη ανακατασκευή	44
5.2 Παράμετροι που επηρεάζουν τα σχετικά σφάλματα στην ογκομετρική ανάλυση	46
5.3 Συγκριτικά αποτελέσματα αναλύσεων	46
5.4 Συμπεράσματα και εφαρμογές	48
6 Μορφολογικές και Αιμοδυναμικές αναλύσεις	49
6.1 Μεθοδολογία	50
6.1.1 Ανακατασκευή του centerline	50
6.1.2 Υπολογισμός Καμπυλότητας και Στρέψης	51
6.1.3 Εμβαδομέτρηση τομών (Cross Sections)	52

<i>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</i>	<i>iii</i>
6.1.4 Υπολογισμός Wall Thickness	52
6.1.5 Υπολογισμός Tensile Stress	53
6.1.6 Μετατροπή σε κυλινδρικές συντεταγμένες	54
6.1.7 Υπολογισμός Wall Shear Stress	54
6.2 Αποτελέσματα αναλύσεων	57
III Έρευνα και εφαρμογές	59
7 Συνολικά αποτελέσματα έρευνας	60
8 Πεδία μελλοντικής έρευνας και εφαρμογών	63
9 Πεδία συμβολής στην μελέτη	65
Επίλογος	67

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι το αποτέλεσμα μιας μακράς και κοπιώδους προσπάθειας, που ξεκίνησε πριν από δυο χρόνια. Κατά την δύσκολη και επίπονη διαδικασία της δημιουργίας μιας άρτιας και ολοκληρωμένης μελέτης που θα έβαζε σε εφαρμογή τόσο τις ουσιαστικές γνώσεις που λήφθηκαν κατά τα χρόνια της φοίτησης μου στο τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών αλλά και την γενικότερη αντίληψη πραγμάτων και καταστάσεων, βρήκα πολύτιμους βοηθούς και συνεργάτες τόσο τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Δημάκη, που με στήριξε και με καθοδήγησε καθ' όλη την πορεία όσο και την ομάδα του Εργαστηρίου Καρδιαγγειακής Μηχανικής και Αθηροσκλήρωσης της Ιατρικής σχολής του ΑΠΘ, που χωρίς την στενή συνεργασία τους και τις γνώσεις τους δεν θα ήταν εφικτό όλο αυτό το εγχείρημα.

Η όλη μελέτη και έρευνα είχε ως απαρχή την αμέριστη εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπο μου ο κ. Δημάκης, παρά την απειρία μου και το νεαρό της ηλικίας μου, αναθέτοντας μου μια διπλωματική πέρα από τα συνηθισμένα πρότυπα που με οδήγησε σε έναν νέο κόσμο, αυτόν της ακαδημαϊκής έρευνας και της πρωτότυπης δημιουργίας, δίνοντας μου την δυνατότητα να προσθέσω ένα μικρό κομματάκι σε μια νέα μελέτη και μάλιστα σε ένα θέμα που επαφίεται στην βελτίωση της παροχής ιατρικών υπηρεσιών και ως εκ τούτου την βελτίωση της ποιότητας ζωής του ανθρώπου.

Επίσης δεν πρέπει να παραλείψω τόσο τον υπεύθυνο καθηγητή του εργαστηρίου Καρδιαγγειακής Μηχανικής και Αθηροσκλήρωσης κ. Γιαννόγλου όσο και τον υποψήφιο διδάκτορα κ. Χατζηζήση για τον πολύτιμο χρόνο που αφιέρωσαν ώσπου να γίνω μέλος της ομάδας τους και να κατανοήσω τόσο την έρευνα τους όσο και το έργο που είχα να φέρω εις πέρας, χωρίς ούτε στιγμή να δυσανασχετήσουν ή να κουραστούν να μοιράζονται απλόχερα μαζί μου τις γνώσεις και την εμπειρία τους, βοηθώντας με όχι μόνο στην εκπόνηση της διπλωματικής μου αλλά και στην αποκομιδή πολύτιμων γνώσεων και εμπειριών που θα με στηρίξουν σε όλη την κατοπινή μου πορεία.

Τέλος, είναι αδύνατον να μην ευχαριστήσω αυτούς στους οποίους οφείλω

το γεγονός ότι είμαι αυτό το άτομο και που έφτασα ως εδώ και που πάντοτε στάθηκαν δίπλα μου έτοιμοι να βοηθήσουν και να στηρίξουν κάθε μου βήμα και να με καθοδηγήσουν με την εμπειρία τους, την αγάπη τους και κατανόηση τους, τους αφανείς ήρωες αυτού του πονήματος, τους γονείς μου και τα αδέρφια μου.

Μέρος Ι

Εισαγωγικές ενότητες

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Η αθηροσκλήρωση και οι επιπλοκές της αποτελούν στην εποχή μας την πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Το σύνδρομο της αθηροσκλήρωσης έχει ιδιαίτερες και επικίνδυνες συνέπειες στις στεφανιαίες αρτηρίες, που στο σύνολο τους απαρτίζουν ότι ονομάζουμε στεφανιαία νόσο. Η πρόοδος στη διάγνωση της νόσου βοήθησε σημαντικά στην βαθύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της. Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί διάφορες διαγνωστικές τεχνικές, επεμβατικές και μη, μεταξύ των οποίων η στεφανιογραφία εξακολουθεί να κατέχει εξέχουσα θέση.

Η στεφανιογραφία εισήχθη στην κλινική πράξη το 1959 από τον Mason Sones και παραμένει ακόμα και σήμερα μέθοδος αναφοράς στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου [10]. Το κύριο μειονέκτημα της είναι ότι απεικονίζει μόνο τον αυλό του αγγείου, χωρίς να δίνει επαρκείς πληροφορίες για την κατάσταση του τοιχώματος.

Στη στεφανιογραφία η βαρύτητα της βλάβης εκτιμάται σε σχέση με παρακείμενες περιοχές αναφοράς, οι οποίες θεωρείται αυθαίρετα ότι δεν έχουν αθηροσκλήρωση. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, η αθηροσκλήρωση είναι διάχυτη νόσος, η οποία σε ορισμένες περιοχές είναι εντονότερη. Επομένως, σε πολλές περιπτώσεις με τη στεφανιογραφία η βλάβη υποεκτιμάται, καθώς συγκρίνεται με περιοχές, που αν και φαίνονται "φυσιολογικές", έχουν αθηροσκλήρωση [10].

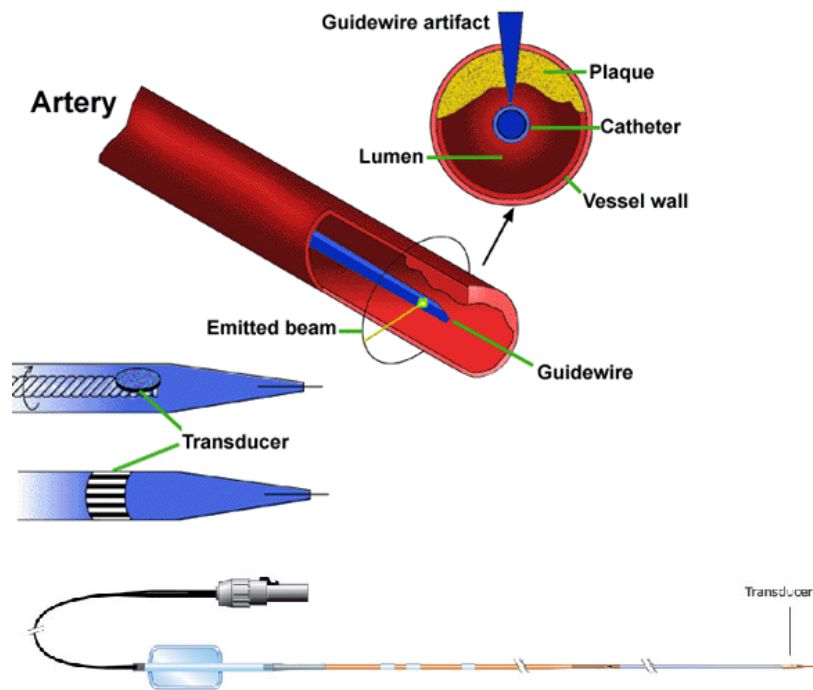
Έτσι γεννήθηκε η ανάγκη για την ανάπτυξη μιας διαγνωστικής τεχνικής, που θα απεικόνιζε απευθείας το αγγειακό τοίχωμα. Το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS) αποτέλεσε την πρώτη επεμβατική τεχνική που επέτρεψε την τομογραφική απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών [10]. Εισήχθη στην κλινική πράξη στα τέλη της δεκαετίας του '80 και συνέβαλε σημαντικά στην έγκαιρη ανίχνευση της αθηρωματικής πλάκας, στον υπολογισμό των διαστά-



Σχήμα 1.1: Στεφανιογραφία

σεων της κατανομής και της σύστασης της και στη μελέτη του αγγειακού remodelling [12]. Η υψηλή διαγνωστική αξία του IVUS σε σχέση με τη στεφανιογραφία επιβεβαιώθηκε σε μια πρόσφατη εργασία, στην οποία οι ίδιοι ασθενείς μελετήθηκαν με στεφανιογραφία και IVUS ως προς το μέγεθος της αθηρωματικής πλάκας και βρέθηκε ότι, ενώ με τη στεφανιογραφία η πλάκα ανιχνεύθηκε στο 10-20% των ασθενών, με το IVUS η πλάκα ανιχνεύθηκε στο 50% [4].

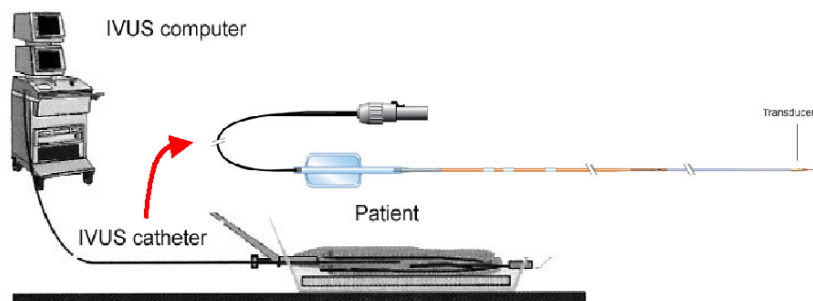
Το IVUS περιλαμβάνει δύο κύρια τμήματα, τον καθετήρα στο άκρο του οποίου βρίσκεται η πηγή των υπέρηχων και την κονσόλα, που μετατρέπει το ηλεκτρικό σήμα σε εικόνα [6]. Ο καθετήρας, που φέρει στο άκρο του την πηγή παραγωγής υπέρηχων ($20 - 40\text{MHz}$), εισάγεται εντός του αγγείου πέρα από τη βλάβη και αποσύρεται είτε μηχανοκίνητα είτε χειροκίνητα. Οι παραγόμενοι υπέρηχοι διαδίδονται κάθετα στο αγγειακό τοίχωμα και ανάλογα με τη σύσταση και το μέγεθός του ανακλώνται και επιστρέφουν στην πηγή, όπου το υπερηχογραφικό σήμα μετατρέπεται σε ηλεκτρικό και μεταφέρεται στην κονσόλα και με κατάλληλη επεξεργασία παράγεται η εικόνα της τομής. Υπάρχουν δύο τύποι IVUS ανάλογα με τον καθετήρα που χρησιμοποιούν, το μηχανικό και το ηλεκτρονικό. Στο μηχανικό IVUS ο καθετήρας φέρει στο άκρο του έναν πιεζοκρυστάλλο που περιστρέφεται 1800 φορές το



Σχήμα 1.2: Καθετήρας IVUS

δευτερόλεπτο και παράγει υπερήχους, ενώ στο ηλεκτρονικό IVUS υπάρχουν 64 πιεζοκρύσταλλοι, οι οποίοι ενεργοποιούνται διαδοχικά για την παραγωγή υπερήχων [6].

Μια δισδιάστατη τομή με IVUS, αν και παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη μορφολογία του αγγείου, δεν επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό της έκτασης και της κατανομής της αθηρωματικής πλάκας στο χώρο. Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκε το τρισδιάστατο IVUS (3D IVUS) που αποτελεί μία από τις νεότερες εξελίξεις στο χώρο της επεμβατικής καρδιολογίας και διακρίνεται σε γραμμικό και πραγματικό. Στο γραμμικό 3D IVUS (linear 3D IVUS) οι τομές του αγγείου τοποθετούνται η μία κάτω από την άλλη, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η πραγματική τρισδιάστατη γεωμετρία του αγγείου. Αυτό έχει ως συνέπεια να δημιουργείται ένα ευθύ τρισδιάστατο αγγείο, το οποίο παρέχει πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος και την έκταση της πλάκας, αλλά δεν αντιπροσωπεύει την πραγματική μορφή του αγγείου. Με αποτέλεσμα η χρήση του δυστυχώς να παρουσιάζει το έντονο μειονέκτημα της έλλειψης αξιόπιστων μορφομετρικών μετρήσεων της πλάκας, που είτε υποεκτιμά τον όγκο στα τμήματα κοντά στην έσω καμπυλότητα είτε τον υπερτιμά σε περιοχές κοντά στην έξω καμπυλότητα του αγγείου.



Σχήμα 1.3: Η εξέταση IVUS

Η προσπάθεια για ελαχιστοποίηση των μειονεκτημάτων της στεφανιογραφίας και του γραμμικού 3D IVUS οδήγησε στην ανάπτυξη του πραγματικού 3D IVUS. Με την τεχνική αυτή γίνεται υπολογιστική ανασύνθεση των δεδομένων της στεφανιογραφίας και του IVUS με σκοπό την ανακατασκευή της πραγματικής γεωμετρίας του στεφανιαίου αγγείου στο χώρο. Συγκεκριμένα με τη στεφανιογραφία σε δύο επίπεδα προκύπτει η πραγματική τρισδιάστατη πορεία του αγγείου, ενώ με το IVUS λαμβάνονται τομές του αγγείου, οι οποίες τοποθετούνται σε κατάλληλα σημεία της τρισδιάστατης πορείας και δίνουν πληροφορίες σχετικά με τη μορφολογία του αγγείου. Το πραγματικό IVUS (Real 3D IVUS) αναπτύσσεται τα τελευταία χρόνια και αποτελεί ένα μεγάλο ερευνητικό πεδίο στον τομέα της καρδιολογίας και αναμένεται ότι θα συμβάλει σημαντικά στην *in-vivo* παρακολούθηση των αιμοδυναμικών και μορφολογικών αλλαγών των στεφανιαίων αγγείων με σκοπό να γίνει καλύτερα αντιληπτός ο ακριβής μηχανισμός δημιουργίας και εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η περιγραφή της μεθοδολογίας για την *in-vivo* πραγματική τρισδιάστατη ανασύνθεση των στεφανιαίων αρτηριών του ανθρώπου, ο έλεγχος της αξιοπιστίας της μεθόδου και η παρουσίαση των πιθανών κλινικών εφαρμογών της.

Συγκεκριμένα στα πλαίσια της παρούσας μελέτης έγινε ανάλυση, υλοποίηση αλλά και αξιολόγηση και αποτίμηση των αποτελεσμάτων μιας νέας τεχνικής απεικόνισης για την *in-vivo* γεωμετρικά διορθωμένη τρισδιάστατη ανακατασκευής των ανθρώπινων στεφανιαίων αρτηριών μέσω του συνδυασμού του IVUS και της διεπίπεδης αγγειογραφίας [1], [2].

Αναλυτικότερα, χρησιμοποιήθηκαν τα αγγειογραφικά δεδομένα για να

δώσουν πληροφορίες για την χωρική τροχιά του IVUS καθετήρα, με αποτέλεσμα να λειτουργήσουν ως η "οπνδυλική στήλη" πάνω στην οποία οι δισδιάστατες τομογραφικές εικόνες από το IVUS τοποθετούνται και προσανατολίζονται στο χώρο.

Πέρα όμως από την καθεαυτό μελέτη, καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει και η in-vivo αξιολόγηση αυτής της μεθόδου, μιας και η ποιοτική και ποσοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων είναι ικανή είτε να εδραιώσει είτε να καθαιρέσει την προτεινόμενη μέθοδο από την κλινική ιατρική. Στη συγκεκριμένη περίπτωση για την αξιολόγηση κάθε ανακατασκευασμένος αυλός επαναπροβλήθηκε πάνω στα δυο επίπεδα και συγκρίθηκε ποσοτικά με τα περιγράμματα των τοιχωμάτων του αγγειογραφικού αυλού. Μάλιστα λόγω του περιορισμένου αριθμού πρότερων αξιολογήσεων της μεθόδου σε in-vivo δείγματα κρίθηκε αναγκαίο η χρήση του κατά το δυνατόν ευρύτερου δειγματικού χώρου και κυρίως δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή στο να περιέχει μεγαλύτερου μήκους αγγειακά τμήματα και να γίνεται σύγκριση με τα περιγράμματα του αυλού αντί του τοιχώματος [7].

Όπως θα φανεί και στη συνέχεια με την αναλυτική παρουσίαση της μελέτης μας, προκύπτει ότι η χωρικά διορθωμένη τρισδιάστατη ανακατασκευή ανθρώπινων αρτηριών με την ενσωμάτωση IVUS και διεπίπεδης αγγειογραφίας αποτελεί μια μέθοδο απεικόνισης με αδιαμφισβήτητα υψηλό ποσοστό in-vivo επιτυχίας και ακρίβειας ανεξάρτητα από το βαθμό σοβαρότητας των κακώσεων των υπό μελέτη αρτηριών. Τα χαρακτηριστικά αυτά καθιστούν την προτεινόμενη μέθοδο εργαλείο αναμφίβολης αξίας και λειτουργικής σημασίας τόσο από την διαγνωστική όσο και από την διερευνητική οπτική γωνία χρήσης του.

Δεν πρέπει να θεωρηθεί βέβαια σε καμία περίπτωση, ότι η εφαρμογή της μεθόδου ήταν από κάθε άποψη απρόσκοπτη και απλή, αντιθέτως διάφορα προβλήματα προέκυψαν κατά την υλοποίηση της μεθόδου με κυριότερα την περιστροφική κίνηση απόσυρσης του IVUS καθετήρα και τις προκύπτουσες από τις αναπόφευκτες καρδιακές και αναπνευστικές κινήσεις, γεωμετρικές παραμορφώσεις.

Το θέμα που προκύπτει είναι η αναμενόμενη χρήση της μεθόδου και τα όποια πλεονεκτήματα μπορεί να παρέχει η ενσωμάτωση της στην καθιερωμένη κλινική πρακτική. Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι η βασική χρήση της μεθόδου αυτής έγκειται στην μορφομετρική ανάλυση πλάκας, παράγοντας αποτελέσματα πολύ πιο γρήγορα και απλά από την παραδοσιακή μεθοδολογία, βελτιώνοντας με αυτό το τρόπο την λήψη αποφάσεων εκ μέρους του κλινικού ιατρού αλλά και την επιλογή των σημείων για την τοποθέτηση stent.

Βασικό επίσης πλεονέκτημα που προσφέρει η συγκεκριμένη μέθοδος, είναι η δυνατότητα που δίνει στο θεράποντα ιατρό να διερευνήσει διαδραστικά την εσωτερική δομή των αρτηριών από άλλες οπτικές γωνίες, πέρα από τις κλασσικές που προσφέρονται από την απλή αγγειογραφία.

Επιπρόσθετα, μελετώντας την εν δυνάμει χρήση της μεθόδου αυτής σαν εργαλείο διερεύνησης της κατάστασης των αρτηριών ενός ανθρώπινου οργανισμού, δεν πρέπει να παραμεληθεί η αξία της στην ακριβή αποτίμηση και έγκαιρη διάγνωση της βελτίωσης ή της πιθανής υποτροπής του φαινομένου της πλάκας στις αρτηρίες του ασθενή.

Το επόμενο βήμα στην μελέτη και η μελλοντική προέκταση αυτής της εφαρμογής, θα εστιαστεί στην ανάπτυξη μιας ολοκληρωμένης εφαρμογής η οποία δια μέσω ενός εύχρηστου και φιλικού προς τον χρήστη γραφικού περιβάλλοντος θα παρέχει την δυνατότητα να υποστηρίζει τον επεμβατικό καρδιολόγο στη διαγνωστική και θεραπευτική διαδικασία.

Κεφάλαιο 2

Έννοιες και ορισμοί

1. **IVUS:** Intravascular Ultrasound – Ενδοστεφανιαίο Υπερηχογράφημα
2. **BCA:** Biplane Coronary Angiography – Διεπίπεδη Στεφανιογραφία
3. **ECG:** Electrocardiogram – Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)
4. **LCA:** Left Coronary Artery – Αριστερή Στεφανιαία Αρτηρία
5. **LMCA:** Left Main Coronary Artery – Στέλεχος Αριστερής Στεφανιαίας Αρτηρίας
6. **LAD:** Left Anterior Descending – Πρόσθιος Κατιών Κλάδος
7. **LCx:** Left Circumflex Artery – Περιοιπώμενη Αρτηρία
8. **RCA:** Right Coronary Artery – Δεξιά Στεφανιαία Αρτηρία
9. **D₁:** First Diagonal Branch – Πρώτος Διαγώνιος Κλάδος
10. **RAO:** Right Anterior Oblique – Δεξιά Προσθιοπλάγια Προβολή
11. **LAO:** Left Anterior Oblique – Αριστερή Προσθιοπλάγια Προβολή
12. **QCA:** Quantitative Coronary Angiography – Ποσοτική Στεφανιογραφία
13. **WT:** Wall Thickness – Τοιχωματική Πάχυνση
14. **WSS:** Wall Shear Stress – Τοιχωματική Διατμητική Καταπόνηση
15. **TS:** Tensile Stress – Εκτατή πίεση
16. **WP:** Wall Pressure – Τοιχωματική Πίεση

17. **EEM:** External Elastic Membrane – Εξώ Ελαστική Μεμβράνη
18. **EEM Contour:** External Elastic Membrane Contour – Περίγραμμα Εξώ Ελαστικής Μεμβράνης – Το εξωτερικό περίγραμμα του αγγείου
19. **in-vivo:** Μελέτη σε ζωντανό οργανισμό
20. **ex-vivo:** Μελέτη σε προσομοιωμένες καταστάσεις ή με αποκοπή από τον αρχικό οργανισμό
21. **IOA:** Intra-Observer Agreement – Συμφωνία αποτελεσμάτων μεταξύ ανεξάρτητων παρατηρητών για την ίδια εικόνα IVUS
22. **INA:** Inter-Observer Agreement – Συμφωνία αποτελεσμάτων του ίδιου παρατηρητή μετά την πάροδο αρκετά μεγάλου χρονικού διαστήματος για την ίδια εικόνα IVUS
23. **CSA:** Cross Sectional Area – Εμβαδόν τομής
24. **LCSA:** Luminal Cross Sectional Area – Εμβαδόν τομής αυλού
25. **VCSA:** Vessel Cross Sectional Area – Εμβαδόν τομής αγγείου
26. **MLD:** Maximum Lumen Diameter – Μέγιστη Διάμετρος Αυλού
27. **MVD:** Maximum Vessel Diameter – Μέγιστη Διάμετρος Αγγείου
28. **LV:** Lumen Volume – Όγκος αυλού
29. **VV:** Vessel Volume – Όγκος Αγγείου
30. **WV:** Wall Volume – Όγκος Τοιχώματος
31. **COV:** Covariance – Συντελεστής Διασποράς
32. **κ :** Curvature – Καμπυλότητα
33. **τ :** Torsion – Στρέψη

Κεφάλαιο 3

Σκοπός και στόχοι εργασίας

Κύριος σκοπός της εργασίας είναι η αυτοματοποίηση της μεθόδου ανακατασκευής των καρδιακών αγγείων με τη μέθοδο του πραγματικού 3D IVUS και η βελτίωση της χρησιμοποιούμενης μεθόδου [13] κυρίως όσον αφορά στον προσανατολισμό των αγγειακών τομών πάνω στη διαδρομή του αγγείου.

Επιπρόσθετος στόχος είναι η χρήση των ανακατασκευασμένων αγγείων για μορφολογικές και ογκομετρικές αναλύσεις καθώς και για προσομοίωση της ροής του αίματος και των συνθηκών που επικρατούν στο εσωτερικό του αγγείου. Σκοπός των αναλύσεων αυτών είναι να διερευνηθεί η συσχέτιση των μορφολογικών παραμέτρων των αγγείων με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους που επηρεάζουν την αθηρογένεση.

3.1 Αυτοματοποίηση μεθόδου ανακατασκευής

Η ανακατασκευή των καρδιακών αγγείων είναι μία επίπονη και χρονοβόρα διαδικασία που απαιτεί ειδικές γνώσεις και εξειδικευμένα προγράμματα λογισμικού, ενώ η επιτυχής χρήση της μεθόδου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον βαθμό κατάρτισης, τις ειδικές γνώσεις και την εμπειρία των εξειδικευμένων γιατρών που την εφαρμόζουν κάθε φορά.

Πρωταρχικό μέλημα ήταν η αυτοματοποίηση της μεθόδου, ώστε να μειωθεί ο χρόνος που απαιτείται για την ανακατασκευή και να είναι ευκολότερη η χρήση της μεθόδου από κλινικούς καρδιολόγους χωρίς να χρειάζονται επιπλέον τεχνικές γνώσεις. Τα τμήματα της διαδικασίας που έπρεπε να αυτοματοποιηθούν οπωσδήποτε για την αυτοματοποίηση της διαδικασίας και ως εκ τούτου την απλοποίηση της εφαρμογής της, ήταν η διαδικασία αναγνώρισης

των αγγειακών τομών, η δημιουργία της τρισδιάστατης διαδρομής του αγγείου και η τοποθέτηση και ο προσανατολισμός των αγγειακών τομών πάνω στη διαδρομή.

Συγκεκριμένα, όπως αναλύεται και στη συνέχεια, για την αναγνώριση των αγγειακών τομών χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των *active snakes* [16] και για την ανακατασκευή χρησιμοποιήθηκε ειδικό λογισμικό σχεδίασης (CAD design), το *Rhinoceros*. Αναλυτικά οι μέθοδοι που αναπτύχθηκαν και η διαδικασία που ακολουθήθηκε παρουσιάζονται στην ενότητα 4.1.

3.2 Βελτίωση της μεθόδου

Στη μέχρι πρότινος χρησιμοποιούμενη μέθοδο οι αγγειακές τομές τοποθετούνταν στη διαδρομή του αγγείου με αυθαίρετο προσανατολισμό. Μελέτες στο τομέα έδειξαν ότι αυτή η διαδικασία μειώνει την αξιοπιστία της ανακατασκευής και προτάθηκαν διάφορες μέθοδοι για τον προσδιορισμό του σωστού προσανατολισμού των αγγειακών τομών.

Στόχος, σε κάθε περίπτωση, ήταν η βελτίωση της μεθόδου με την επίτευξη του σωστού προσανατολισμού των αγγειακών τομών, είτε με την αξιοποίηση κάποιας από τις προτεινόμενες μεθόδους, είτε με την ανεύρεση μιας καινούριας και εξίσου αξιόπιστης.

Όσον αφορά στον προσανατολισμό των τομών, αρχικός στόχος ήταν η εφαρμογή της προτεινόμενης μεθόδου [1], [2] η οποία βασίζεται στο θεώρημα *Frenet-Serret* της αναλυτικής γεωμετρίας. Στη συνέχεια θα δοκιμάζονταν εναλλακτικές μέθοδοι που αποσκοπούσαν στο ίδιο αποτέλεσμα και μέσα από σύγκριση των αποτελεσμάτων θα προέκυπτε η προτιμώμενη μέθοδος. Η μεθοδολογία αυτή καθώς και ο συγκριτικός έλεγχος των μεθόδων περιγράφονται αναλυτικά στην ενότητα 4.1.

3.3 Έλεγχος αξιοπιστίας

Για να μπορέσουν τα αποτελέσματα της ανακατασκευής των καρδιακών αγγείων να αξιοποιηθούν για περαιτέρω αναλύσεις και να εξαχθούν ουσιαστικά συμπεράσματα, έπρεπε να επαληθευτεί η αξιοπιστία της μεθόδου όσον αφορά στην ποιότητα των ανακατασκευασμένων αγγείων, δηλαδή πόσο κοντά στη μορφολογία των πραγματικών αγγείων είναι τα μοντέλα που προκύπτουν. Έτσι έπρεπε να γίνει επαλήθευση (*validation*) των αποτελεσμάτων σε κάθε

βήμα της ανακατασκευής και σύγκρισή τους με τις ιδιότητες του πραγματικού αγγείου.

Για να μπορέσει να πραγματοποιηθεί η διαδικασία της επαλήθευσης, ήταν απαραίτητο να εξαχθούν πρώτα από τη μορφολογία του αγγείου οι παράμετροι πάνω στις οποίες γίνεται η επαλήθευση. Στη συνέχεια έπρεπε να ληφθούν αξιόπιστες μετρήσεις των παραμέτρων και να γίνει στατιστική ανάλυση τους με στόχο να βρεθεί ο βαθμός συσχέτισης τους με τις παραμέτρους του πραγματικού αγγείου [7]. Για την εξαγωγή των παραμέτρων και τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε κατά κύριο λόγο ειδικό λογισμικό σχεδίασης (CAD design), ενώ για τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν τα πακέτα λογισμικού Matlab και SPSS. Αναλυτικά η διαδικασία της επαλήθευσης παρουσιάζεται στην ενότητα 4.3.

3.4 Ογκομετρικές αναλύσεις

Μεγάλος αριθμός μελετών πραγματοποιήθηκε τα τελευταία χρόνια για τη διερεύνηση της προόδου ή ακόμα και των συνθηκών υποτροπής της νόσου σε συνάρτηση με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών και επεμβατικών αγωγών. Οι μελέτες αυτές βασίζονταν αποκλειστικά σε ογκολογικές αναλύσεις της πλάκας.

Η ογκομετρική ανάλυση έγκειται στη σώρευση γειτονικών δισδιάστατων εικόνων και την άθροιση των εμβαδών της ευρισκόμενης πλάκας για τον καθορισμό της έκτασης του αθηρώματος, παράγοντας με αυτό τον τρόπο γραμμικούς τρισδιάστατους όγκους αυλού ενώ στην καθιερωμένη IVUS διαδικασία η ογκομετρική ανάλυση των στεφανιαίων αρτηριών πραγματοποιείται με τη γραμμική παρεμβολή σειριακών δισδιάστατων τομογραφικών εικόνων και την εύρεση του γινομένου του όγκου κάθε τμήματος με το ύψος (κανόνας Simpson) [14]. Η όλη διαδικασία για την πραγματοποίηση των ογκομετρικών αναλύσεων αλλά και τη χρήση τους στην εξαγωγή συμπερασμάτων παρουσιάζεται αναλυτικά στο κεφάλαιο 5.

3.5 Συσχέτιση μορφολογικών και αιμοδυναμικών παραμέτρων

Ένα πολύ σημαντικό τμήμα της παρούσας έρευνας, το οποίο δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμα, είναι η ανάλυση των αιμοδυναμικών παραμέτρων που εξάγονται από την μελέτη των ανακατασκευασμένων αγγείων και η εν συνεχεία

συσχέτιση τους με τους παράγοντες που επηρεάζουν τον μηχανισμό της αθηρογένεσης.

Πρώτο βήμα σε αυτή τη διαδικασία είναι ο υπολογισμός των μορφολογικών παραμέτρων των αγγείων, όπως αυτά προκύπτουν από το πραγματικό τρισδιάστατο IVUS. Στη συνέχεια οι μορφολογικές παράμετροι χρησιμοποιούνται για τον άμεσο υπολογισμό αιμοδυναμικών παραμέτρων καθώς και για τις ρευστομηχανικές αναλύσεις των αγγείων, από τις οποίες προκύπτουν στην συνέχεια και οι λοιπές παράμετροι που απαιτούνται για την ολοκλήρωση της μελέτης αυτής. Τέλος γίνεται η συσχέτιση των μορφολογικών παραμέτρων με τις αιμοδυναμικές και η διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο οι παράμετροι αυτοί επηρεάζουν ή και συσχετίζονται με τον μηχανισμό αθηρογένεσης. Αναλυτικά το θεωρητικό υπόβαθρο και ο τρόπος με τον οποίο γίνεται στην πράξη η συσχέτιση μορφολογικών και αιμοδυναμικών παραγόντων παρουσιάζεται στο κεφάλαιο 6.

Μέρος II
Τομείς έρευνας

Κεφάλαιο 4

Ορθή ανακατασκευή αγγείων

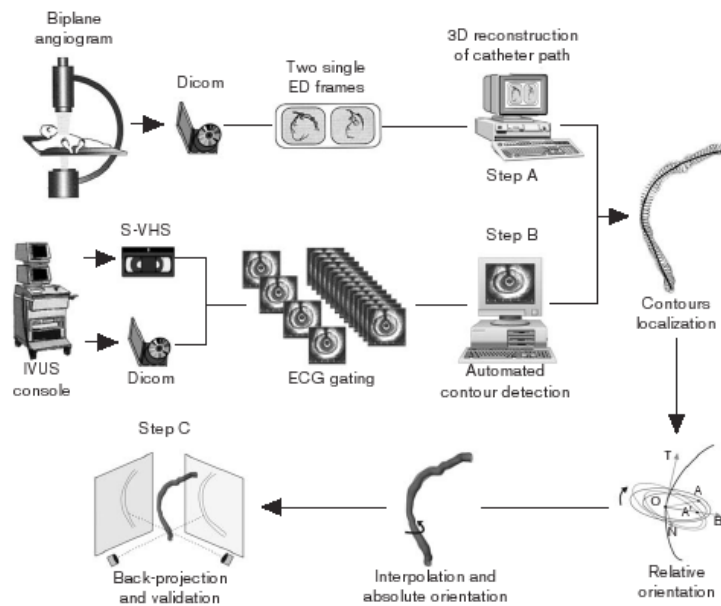
Η ορθή ανακατασκευή των τρισδιάστατων μοντέλων των καρδιακών αγγείων είναι ο πιο σημαντικός τομέας της διαδικασίας του πραγματικού τρισδιάστατου IVUS, γιατί στην ορθότητα των μοντέλων αυτών βασίζεται η αξιοπιστία της μεθόδου καθώς και των αποτελεσμάτων που προκύπτουν. Συνεπώς, απαιτείται μία διαδικασία σταθερή και αξιόπιστη για την κατά το δυνατόν εξάλειψη των σφαλμάτων και την μείωση λαθών που μπορούν να αποβούν μοιραία σε μια κλινική εφαρμογή σε ανθρώπους των οποίων η περαιτέρω θεραπευτική ή ακόμα και επεμβατική αγωγή στηρίζεται σε αυτές τις μετρήσεις.

Το πρόβλημα της ανακατασκευής έχει απασχολήσει αρκετές ομάδες ερευνητών μέχρι τώρα και έχει παραχθεί αξιολογικό έργο όσον αφορά στον τρόπο αντιμετώπισης του προβλήματος [1], [2]. Σε όλες τις έρευνες η βασική ιδέα της μεθοδολογίας που χρησιμοποιείται είναι κοινή και αυτό που διαφέρει κυρίως είναι η αντιμετώπιση των επιμέρους προβλημάτων ανάλογα με τα μέσα που διατίθενται.

4.1 Μεθοδολογία

Ο βασικός άξονας της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε είναι σύμφωνος και με τις αντίστοιχες έρευνες που διεξάχθηκαν και από άλλες ερευνητικές ομάδες [1], [2]. Με βάση αυτόν τον άξονα εργασίας το πρόβλημα της ανακατασκευής χωρίζεται ουσιαστικά στα εξής τμήματα.

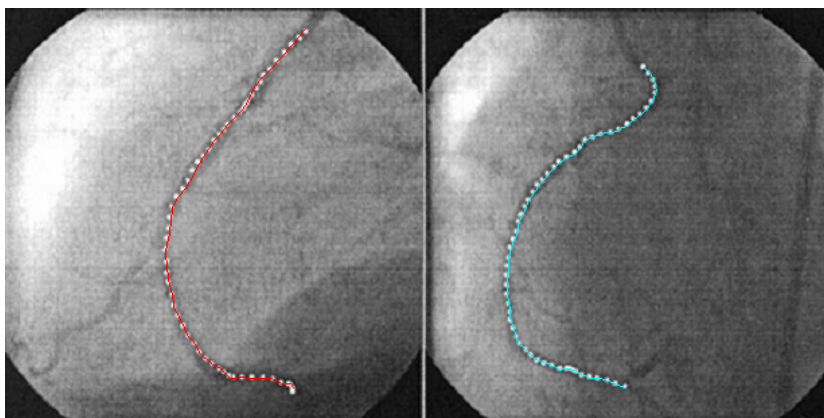
1. Στεφανιογραφία
2. Επεξεργασία στεφανιογραφιών (αναγνώριση περιγράμματος αυλού)



Σχήμα 4.1: Συνολική πορεία ανακατασκευής των αγγείων με χρήση στεφανιογραφίας και IVUS

3. Ανασύνθεση πραγματικής τροχιάς καθετήρα
4. Ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS)
5. Ψηφιοποίηση δεδομένων υπερηχογραφήματος και επιλογή τελοδιαστολικών τομών
6. Επεξεργασία τομών που προκύπτουν από IVUS (αναγνώριση περιγραμμάτων)
7. Προσδιορισμός σημείων ελέγχου (control points) και τοποθέτηση τομών πάνω στη διαδρομή του καθετήρα
8. Αρχικός προσανατολισμός τομών (με βάση το θεώρημα Frenet-Serret)
9. Εύρεση κατάλληλης γωνίας περιστροφής των τομών που αντιστοιχεί στον πραγματικό προσανατολισμό
10. Ανασύνθεση έσω και έξω επιφανειών αγγείου (δημιουργία πλέγματος)

Τα βήματα αυτά αποτελούν τον βασικό κορμό πάνω στον οποίο αναπτύσσεται η όλη διαδικασία της ανακατασκευής και η αναλυτική περιγραφή της παρουσιάζεται εκτενέστερα στις ενότητες που ακολουθούν.



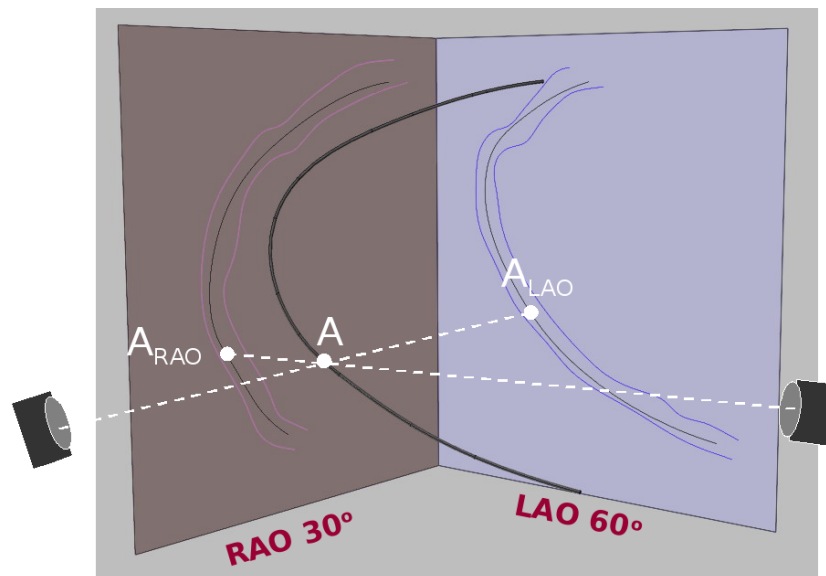
Σχήμα 4.2: Αναγνώριση περιγραμμάτων αυλού και πορείας καθετήρα από τη διεπίπεδη στεφανιογραφία

4.1.1 Στεφανιογραφία

Κατά την έναρξη της όλης διαδικασίας και συγκεκριμένα πριν από την καθεαυτό στεφανιογραφία εισάγεται μέχρι το στόμιο της προς εξέταση στεφανιαίας αρτηρίας οδηγός καθετήρας διαμέτρου $7F$ ($1F = 0.33mm$). Διαμέσου του οδηγού καθετήρα εισάγεται ο καθετήρας IVUS στο τμήμα του αγγείου που εξετάζουμε. Πριν αρχίσει η απόσυρση του καθετήρα IVUS γίνεται στεφανιογραφία σε δύο κάθετες μεταξύ τους προβολές. Οι προβολές που επιλέγονται είναι οι LAO σε γωνία 60 μοιρών ($LAO 60^\circ$) και η RAO σε γωνία 30 μοιρών ($RAO 30^\circ$), οι οποίες καταγράφονται σε ψηφιακή μορφή DICOM. Κατά τη διάρκεια της προβολής γίνεται και ταυτόχρονη λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), το οποίο επίσης καταγράφεται σε ψηφιακή μορφή DICOM.

4.1.2 Επεξεργασία στεφανιογραφιών (αναγνώριση περιγράμματος αυλού)

Με βάση το ΗΚΓ, από κάθε προβολή επιλέχθηκε μία τελοδιαστολική εικόνα. Ως τελοδιαστολική εικόνα ορίζεται αυτή που αντιστοιχεί στην κορυφή (τοπικό μέγιστο - έπαρμα) του ΗΚΓ (Σχήμα 4.4). Σε κάθε τελοδιαστολική εικόνα ανιχνεύθηκε με κατάλληλο πρόγραμμα ποσοτικής στεφανιογραφίας (QCA) το περίγραμμα του αυλού και η τροχιά του καθετήρα IVUS εντός του αυλού, πριν αρχίσει η απόσυρση του (Σχήμα 4.2).



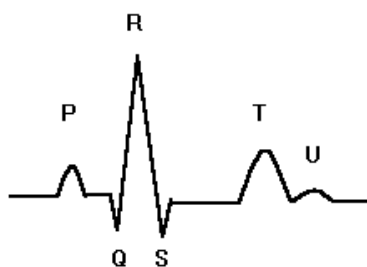
Σχήμα 4.3: Ανασύνθεση της τρισδιάστατης τροχιάς του καθετήρα από τις προβολές RAO και LAO

4.1.3 Ανασύνθεση πραγματικής τροχιάς καθετήρα

Χρησιμοποιώντας κατάλληλο πρόγραμμα υπολογιστικής σχεδίασης, έγινε αυτόματα η σύνθεση των δύο δισδιάστατων τροχιών του καθετήρα IVUS και προέκυψε η πραγματική τρισδιάστατη τροχιά. Η τροχιά αυτή αποτέλεσε τη "σπονδυλική στήλη", επάνω στην οποία τοποθετήθηκαν οι τομές του αγγείου που λήφθηκαν κατά τη διάρκεια της απόσυρσης του καθετήρα IVUS (Σχήμα 4.3).

4.1.4 Ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS)

Το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα πραγματοποιήθηκε με το μηχανικό σύστημα ενδοαγγειακής απεικόνισης ClearView, Boston Scientific, USA. Ο καθετήρας IVUS που χρησιμοποιήθηκε φέρει στο άκρο του έναν μετατροπέα, ο οποίος εκτελεί 1800 στροφές το δευτερόλεπτο και εκπέμπει υπέρηχους με συχνότητα 40MHz . Η απόσυρση του καθετήρα IVUS πραγματοποιήθηκε εντός ενός καθετήρα θήκης (sheathed catheter), διαμέτρου $3F$, με σταθερή μηχανοκίνητη ταχύτητα 0.5mm/sec . Συνολικά το σύστημα κατέγραφε 36 τομές του αγγείου το δευτερόλεπτο. Κατά τη διάρκεια της απόσυρσης έγινε ταυτόχρονη καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, ώστε να επιλεγούν



Σχήμα 4.4: Γράφική αναπαράσταση Ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ). Το σημείο R αντιστοιχεί στο έπαρμα του ΗΚΓ

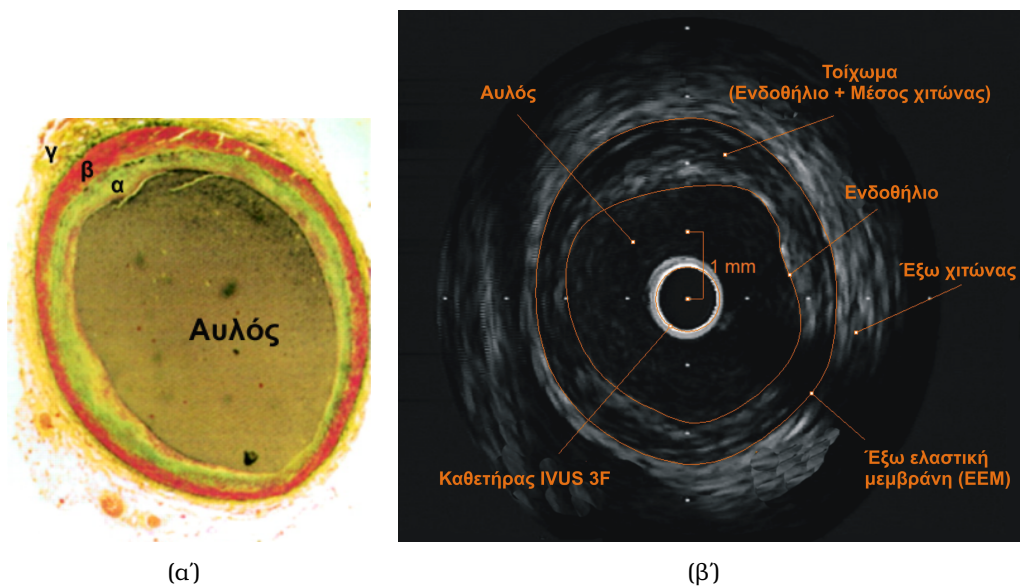
οι τελοδιαστολικές εικόνες. Όλα τα υπερηχογραφικά δεδομένα μαζί με το ΗΚΓ αποθηκεύονται με αναλογική μορφή σε $0.5inch$ S-VHS βιντεοκασέτα.

4.1.5 Ψηφιοποίηση δεδομένων υπερηχογραφήματος και επιλογή τελοδιαστολικών τομών

Τα αναλογικής μορφής υπερηχογραφικά δεδομένα ψηφιοποιούνται σε μορφή MPEG-2 με τη βοήθεια ειδικής συσκευής ψηφιοποίησης. Κατά την ψηφιοποίηση δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή ώστε το μέγεθος των ψηφιοποιημένων εικόνων να είναι ένα προς ένα σε σχέση με τις αναλογικές.

Επειδή η διάμετρος του αγγείου μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου κατά 5-10%, για να είναι ομοιογενές και ακριβές το τελικό αποτέλεσμα, θα έπρεπε να επιλεγούν τομές που να ανήκουν στην ίδια φάση του καρδιακού κύκλου [3]. Για το σκοπό αυτό επιλέχθηκε η τελοδιαστολική φάση, δεδομένου ότι στη φάση αυτή οι στεφανιαίες αρτηρίες βρίσκονται στη μέγιστη διαστολή και επομένως επιτρέπουν τη διεξαγωγή αξιόπιστων μετρήσεων [11]. Η επιλογή των τελοδιαστολικών εικόνων έγινε με κατάλληλο πρόγραμμα και με βάση το έπαρμα R του ΗΚΓ.

Στις επιλεγμένες τομές έγινε βαθμονόμηση (calibration) με βάση το γεγονός ότι η απόσταση μεταξύ δύο κουκίδων αντιπροσωπεύει πραγματική απόσταση $1mm$ (Σχήμα 4.5).



Σχήμα 4.5: Στο σχήμα (α) παρουσιάζεται η ιστολογική τομή φυσιολογικής στεφανιαίας αρτηρίας, όπου φαίνεται το ενδοθήλιο (α), ο μέσος χιτώνας (β) και ο έξω χιτώνας (γ). Στο σχήμα (β) παρουσιάζεται η υπερηχογραφική τομή της αρτηρίας, όπου διακρίνεται το έσω περίγραμμα (όριο αυλού-ενδοθηλίου) και το έξω περίγραμμα (έξω ελαστική μεμβράνη). Στο κέντρο της εικόνας βρίσκεται ο καθετήρας IVUS. Η απόσταση μεταξύ δύο κουκίδων είναι 1mm

4.1.6 Επεξεργασία τομών που προκύπτουν από IVUS

Η ιστολογική ανατομία της τομής μιας φυσιολογικής επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας περιλαμβάνει τρεις χιτώνες, τον έσω (ενδοθήλιο), τον μέσο και τον έξω (Σχήμα 4.5). Η διακριτική ικανότητα των ενδοστεφανιαίων υπερήχων δεν επιτρέπει την απεικόνιση και των τριών χιτώνων. Με το IVUS διακρίνεται καθαρά το όριο του αίματος με το ενδοθήλιο λόγω της διαφοράς στην ακουστική διαπερατότητα μεταξύ υγρών - στερεών. Ο μέσος χιτώνας δεν ξεχωρίζει από τον έσω, γι' αυτό και αποτελούν μαζί μία οντότητα, που κατά συνθήκη ονομάζεται τοίχωμα [6]. Ο μέσος χιτώνας φαίνεται σαν μία λεπτή υποηχοϊκή ζώνη λόγω της μικρής περιεκτικότητας σε κολλαγόνες ίνες, η οποία με την έξω ελαστική μεμβράνη διαχωρίζεται από τον έξω χιτώνα, που είναι πλούσιος σε κολλαγόνο και επομένως υπερηχοϊκός. Υπερηχογραφικά το όριο μέσου - έξω χιτώνα (έξω ελαστική μεμβράνη) αποτελεί το έξω όριο του αγγείου (Σχήμα 4.5).

Με βάση τα παραπάνω σε κάθε τομή ανιχνεύθηκε:

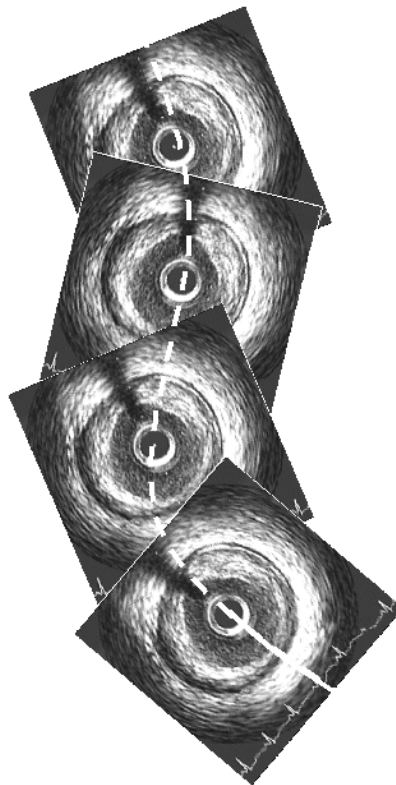
- Το έσω περίγραμμα, που αντιστοιχεί στο όριο αυλού - ενδοθηλίου.
- Το έξω περίγραμμα, που αντιστοιχεί στο όριο μέσου - έξω χιτώνα.
- Το σημείο που αντιστοιχεί στον καθετήρα IVUS.

Η διαδικασία αυτή ονομάζεται τμηματική ανάλυση-κατάτμηση (segmentation) και πραγματοποιήθηκε ημιαυτόματα με ειδικό αλγόριθμο [16] επεξεργασίας ιατρικής εικόνας (Σχήμα 4.5). Κατά τη διαδικασία της ημιαυτόματης ανάλυσης ο χρήστης είχε τη δυνατότητα να ελέγχει το τελικό αποτέλεσμα σε κάθε τομή και να επεμβαίνει διορθωτικά, όπου αυτό απαιτείται. Μετά την κατάτμηση πραγματοποιείται εξομάλυνση (smoothing) των περιγραμμάτων ώστε να απαλειφθούν οι γωνιώσεις.

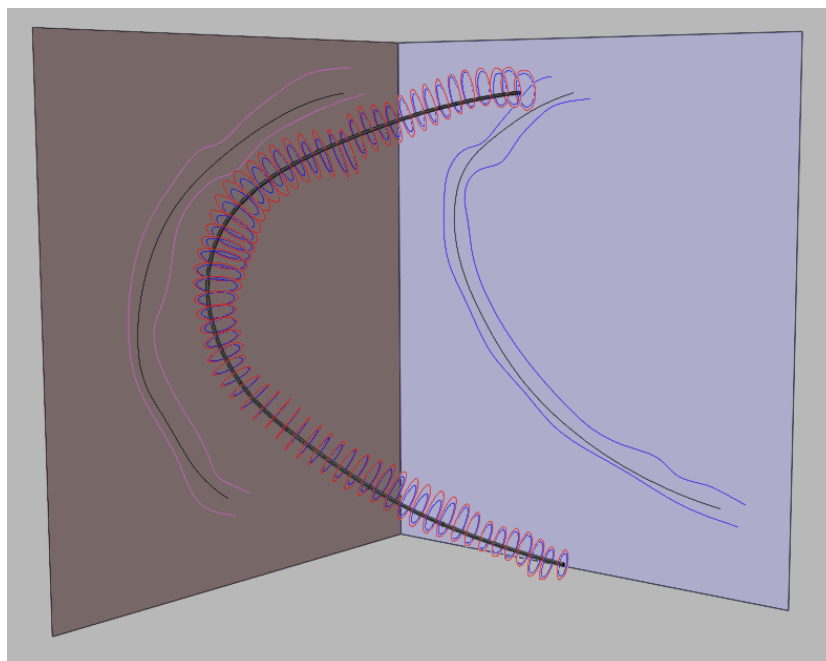
4.1.7 Προσδιορισμός σημείων ελέγχου και τοποθέτηση τομών πάνω στη διαδρομή του καθετήρα

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η πραγματική τρισδιάστατη τροχιά του καθετήρα IVUS αποτελεί τη "σπονδυλική στήλη", επάνω στην οποία τοποθετήθηκαν οι τομές του αγγείου. Κάθε τομή έχει συγκεκριμένη θέση πάνω στην τρισδιάστατη τροχιά, η οποία υπολογίζεται από τη σχέση:

$$\text{Θέση τομής (mm)} = \frac{\text{αριθμός τομής}}{\text{συχνότητα λήψης τομών}} \text{ταχύτητα απόσυρσης}$$



Σχήμα 4.6: Τοποθέτηση τομών IVUS πάνω στη διαδρομή του καθετήρα



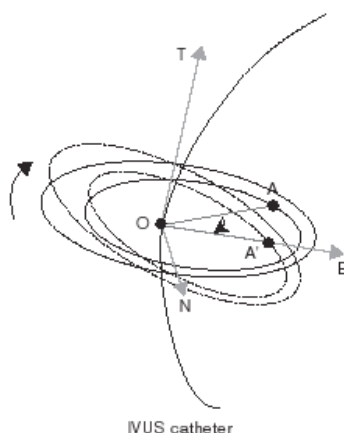
Σχήμα 4.7: Τομές IVUS τοποθετημένες επάνω στην πραγματική τρισδιάστατη διαδρομή του καθετήρα

Ο αριθμός της τομής είναι ο αύξων αριθμός που αναγράφεται σε κάθε τομή, η ταχύτητα απόσυρσης είναι σταθερή και ίση με $0.5\text{mm}/\text{sec}$ και η συχνότητα λήψης των τομών είναι 36 τομές το δευτερόλεπτο. Το τελικό αποτέλεσμα εκφράζεται σε mm και αντιπροσωπεύει την απόσταση της κάθε τομής από την αρχή της τροχιάς του καθετήρα IVUS.

Αφού υπολογιστούν όλες οι θέσεις των τομών επάνω στην τρισδιάστατη τροχιά του καθετήρα IVUS, με την εφαρμογή ειδικού αλγόριθμου που υλοποιήθηκε σε σχεδιαστικό πρόγραμμα, το έσω και το έξω περίγραμμα κάθε τομής τοποθετείται κάθετα στο αντίστοιχο σημείο του στην τρισδιάστατη τροχιά. Έτσι προκύπτει ένα σύστημα έσω και έξω περιγραμμάτων, το οποίο αποτελεί τον "σκελετό" του αγγείου (Σχήμα 4.6 και Σχήμα 4.7)

4.1.8 Αρχικός προσανατολισμός τομών

Για τη σωστή ανακατασκευή του αγγείου πρέπει να ληφθεί υπόψη η περιστροφή του καθετήρα κατά την απόσυρση του καθετήρα IVUS. Έτσι δεν αρκεί μόνο η τοποθέτηση των τομών στη διαδρομή του καθετήρα, αλλά και η κατάλληλη περιστροφή τους.



Σχήμα 4.8: Σχηματική αναπαράσταση του τριέδρου Frenet, το οποίο καθορίζεται από τα διανύσματα T (tangent), N (normal) και B (binormal). Το ζεύγος περιγραμμάτων που παρουσιάζεται περιστράφηκε γύρω από το σημείο ελέγχου O , στο επίπεδο που καθορίζεται από τα N και B , έτσι ώστε ο αρχικός άξονας αναφοράς OA να γίνει παράλληλος με το B (OA')

Για την εύρεση του σχετικού προσανατολισμού των τομών μεταξύ τους γίνεται χρήση του θεωρήματος Frenet-Serret [1], [2]. Με βάση το θεώρημα αυτό μπορούμε να υπολογίσουμε σε κάθε σημείο ελέγχου (πάνω στη διαδρομή του καθετήρα) το τριέδρο Frenet που αντιστοιχεί (ένα προσανατολισμένο τρισσορθογώνιο σύστημα αξόνων) και με βάση αυτό να προσανατολίσουμε κατάλληλα την κάθε τομή.

Συγκεκριμένα σε κάθε τομή που λαμβάνεται υπάρχει και ένας άξονας αναφοράς (Σχήμα 4.8) ο οποίος αντιστοιχεί σε συγκεκριμένη θέση της κεφαλής του καθετήρα. Συνεπώς, γνωρίζοντας την περιστροφή της κεφαλής σε κάθε σημείο μπορούμε να τοποθετήσουμε σωστά την τομή με βάση αυτόν τον άξονα. Όπως έχει βρεθεί από έρευνες [1], [2] η διαδρομή του καθετήρα υπακούει στο θεώρημα Frenet-Serret και επομένως ο υπολογισμός του τριέδρου Frenet σε κάθε σημείο μας δίνει την περιστροφή του καθετήρα. Τελικά υπολογίζοντας τα τριέδρα Frenet και έχοντας τους άξονες αναφοράς σε κάθε τομή μπορούμε, δίνοντας αυθαίρετο προσανατολισμό στην πρώτη τομή, να βρούμε τη σχετική περιστροφή όλων των τομών μεταξύ τους.

4.1.9 Εύρεση κατάλληλης γωνίας περιστροφής των τομών που αντιστοιχεί στον πραγματικό προσανατολισμό

Ο σχετικός προσανατολισμός των τομών που υπολογίστηκε προηγούμενα δεν είναι από μόνος του αρκετός για την ορθή ανακατασκευή, εφόσον η αρχική περιστροφή γίνεται αυθαίρετα. Επομένως χρειάζεται μία μέθοδος προσδιορισμού της γωνίας περιστροφής του συνόλου των τομών¹. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε βασίζεται σε επαναληπτική μέθοδο περιστροφών και επαναπροβολών του ανακατασκευασμένου αγγείου στις επιφάνειες της στεφανιογραφίας.

Συγκεκριμένα, ο αυλός του ανακατασκευασμένου αγγείου περιστρέφεται επαναληπτικά αναζητώντας την καλύτερη δυνατή συσχέτιση με τα αντίστοιχα αγγειογραφικά περιγράμματα. Αυτό επιτεύχθηκε με τη χρήση αλγόριθμου σε Matlab επαναπροβάλλοντας τον ανακατασκευασμένο αυλό σε κάθε μία από τις αγγειογραφικές επιφάνειες, θεωρώντας ως αναφορά τα αγγειογραφικά περιγράμματα.

Η βασική ιδέα του αλγόριθμου παρουσιάζεται συνοπτικά στο σχήμα 4.9. Σε κάθε αγγειογραφική προβολή οι αποστάσεις μεταξύ της διαδρομής του καθετήρα και των αγγειογραφικών περιγραμμάτων (Z_1 και Z_2) υπολογίζονται σε κάθε σημείο ελέγχου και θεωρούνται ως τυχαία μεταβλητή X . Στη συνέχεια όλο το σετ των τομών περιστρέφεται διαδοχικά κατά 2 μοίρες μέχρι να συμπληρωθεί ένας πλήρης κύκλος (180 περιστροφές). Σε κάθε γωνία περιστροφής ο ανακατασκευασμένος αυλός προβάλλεται στις αγγειογραφικές επιφάνειες και οι αποστάσεις που αντιστοιχούν μεταξύ της διαδρομής του καθετήρα και των προβαλλόμενων αγγειακών περιγραμμάτων (S_1 και S_2) υπολογίζονται σε κάθε σημείο ελέγχου. Από τις αποστάσεις αυτές προκύπτουν οι τυχαίες μεταβλητές Y_i ($i = 1, \dots, 180$).

Συνεπώς, σε κάθε σημείο ελέγχου υπολογίζονται 4 αποστάσεις για κάθε γωνία περιστροφής. Αυτές οι αποστάσεις συσχετίζονται μεταξύ τους (Z_1 με S_1 και Z_2 με S_2 στη RAO 30 και Z_1 με S_1 και Z_2 με S_2 στη LAO 60) και ο υπολογιζόμενος συντελεστής συσχέτισης αποτελεί το συντελεστή συσχέτισης σημείου ελέγχου (r_{point}). Στη συνέχεια, για κάθε ανακατασκευασμένο αυλό, υπολογίζεται ο συντελεστής συσχέτισης των τυχαίων μεταβλητών X και Y_i , που αποτελεί το συντελεστή συσχέτισης αγγείου (r_{artery}).

Ουσιαστικά σε κάθε αγγείο ο συντελεστής r_{artery} είναι ο μέσος όρος όλων των συντελεστών r_{point} του αγγείου. Η γωνία περιστροφής για την οποία ο

¹Πλέον οι τομές συμπεριφέρονται ως σύνολο και στρέφονται συνολικά αφού οι σχετικές τους θέσεις έχουν προσδιοριστεί

συντελεστής r_{artery} παίρνει τη μέγιστη τιμή προσδιορίζει την καλύτερη δυνατή συσχέτιση μεταξύ του αγγειακού και του ανακατασκευασμένου αυλού και θεωρείται ως η "σωστή" γωνία περιστροφής του συνόλου των τομών δίνοντας τον πραγματικό προσανατολισμό των τομών.

4.1.10 Ανασύνθεση έσω και έξω επιφανειών αγγείου (δημιουργία πλέγματος)

Στο τελικό στάδιο δημιουργούνται, με κατάλληλο αλγόριθμο, δύο επιφάνειες, μία για τα έσω και μία για τα έξω περιγράμματα. Η δημιουργία της κάθε επιφάνειας στηρίχθηκε στην αρχή ότι έπρεπε να διέρχεται από όλα τα περιγράμματα που την ορίζουν. Τελικά δημιουργείται ένα τρισδιάστατο μοντέλο που αναπαριστά την πραγματική τρισδιάστατη γεωμετρία του αγγείου (Σχήμα 4.12).

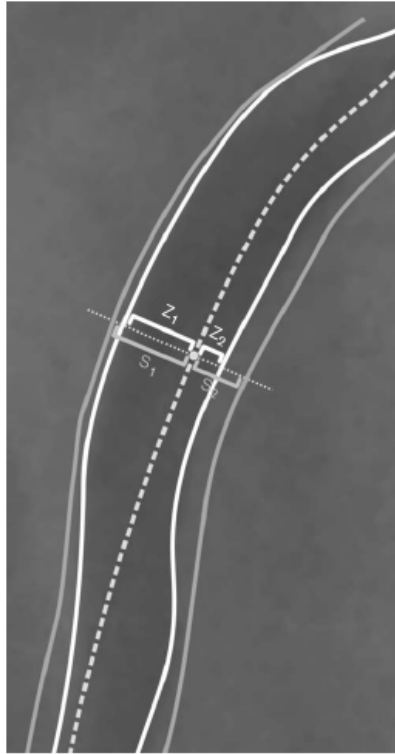
4.2 Αποτελέσματα μεθόδου

Οι IOC και INC της ημι-αυτοματοποιημένης κατάτμησης διερευνήθηκαν κάνοντας χρήση τόσο της γραμμικής παρεμβολής όσο και του συντελεστή συσχέτισης Pearson. Η σύγκριση του παραγόμενου από αυτήν την μέθοδο περιγράμματος, με το αποτέλεσμα που προκύπτει από την ιδιόχειρη εξαγωγή αυτού, πραγματοποιήθηκε κάνοντας χρήση της ανάλυσης Bland-Altman.

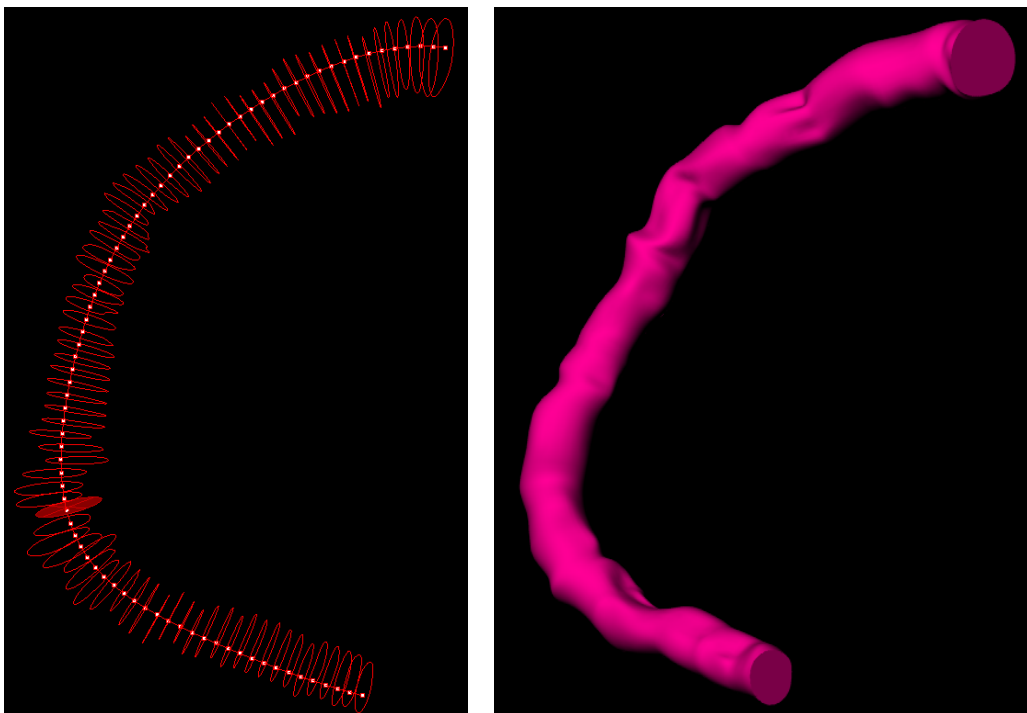
Οι μέθοδοι Bland-Altman και γραμμικής παρεμβολής χρησιμοποιήθηκαν επίσης για τη σύγκριση μεταξύ του μήκους του καθετήρα που προκύπτει από την απόσυρση και το αγγειόγραμμα. Συγκεκριμένα λαμβάνοντας υπόψη ότι τόσο οι αποστάσεις όσο και οι διάμετροι δεν πληρούσαν κριτήρια κανονικότητας, γεγονός που είναι αρκετά σύνηθες σε ευμεγέθη δείγματα, αναλύθηκε με το συντελεστή συσχέτισης Spearman και την ανάλυση Bland-Altman, το κατά πόσο συμφωνούσε ο ανακατασκευασμένος αυλός με τα αγγειογραφικά περιγράμματα.

Τέλος, για την προσωρινή σύγκριση μεταξύ ημι-αυτοματοποιημένης και μη διαδικασίας ανίχνευσης πραγματοποιήθηκε το Student t-test, για μη αντιστοιχιζόμενα δεδομένα.

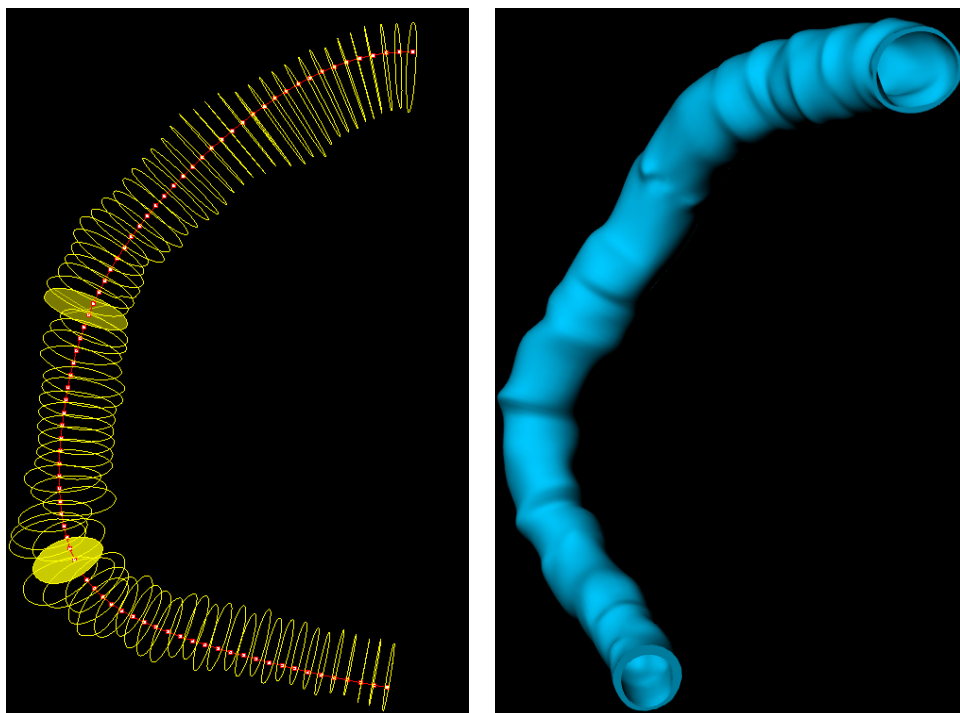
Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το SPSS, v.12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Οι τιμές των δεδομένων παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση και $P < 0.05$ θεωρήθηκε το αποδεκτό περιθώριο σφάλματος.



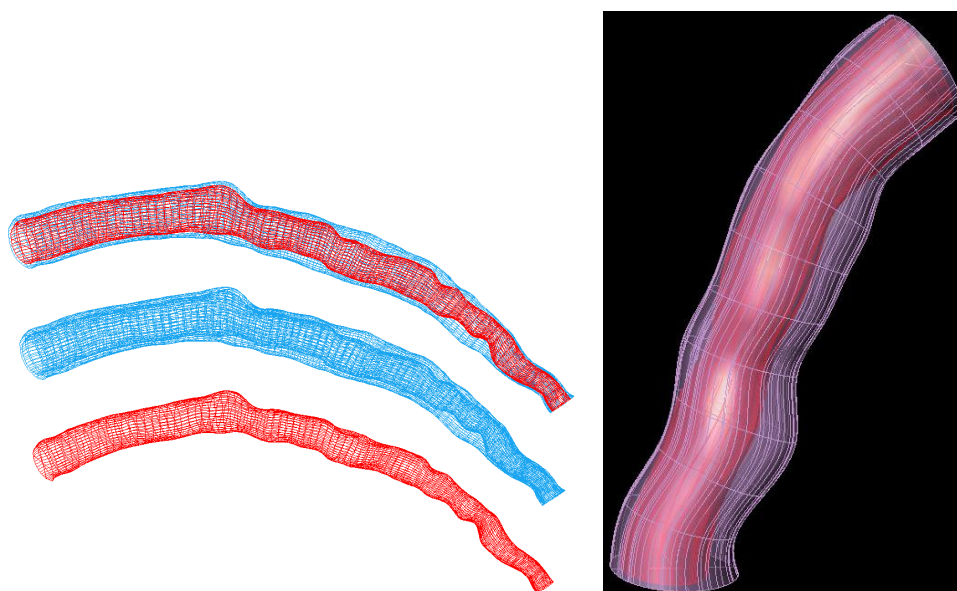
Σχήμα 4.9: Συνολική επαλήθευση της μεθόδου ανακατασκευής σε ένα τμήμα δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας. Ο καθετήρας IVUS αναπαριστάται με τη γκρίζα διακεκομμένη γραμμή, ενώ με συνεχόμενες λευκές και γκρίζες γραμμές αναπαριστώνται το αγγειογραφικό και το επαναπροβαλλόμενο περίγραμμα αυλού αντίστοιχα. Σε κάθε σημείο ελέγχου (γκρίζα κουκκίδα), οι αγγειογραφικές αποστάσεις (Z_1 και Z_2) συγκρίνονται με τις αντίστοιχες επαναπροβαλλόμενες (S_1 και S_2).



Σχήμα 4.10: Ανακατασκευασμένος αυλός



Σχήμα 4.11: Ανακατασκευασμένο τοίχωμα



Σχήμα 4.12: Ανακατασκευασμένα πλέγματα αγγείων

4.3 Έλεγχος αξιοπιστίας μεθόδου (validation)

Στη διαδικασία της επίλυσης ενός προβλήματος, ο επιστήμονας, είναι αναγκασμένος να κάνει υποθέσεις. Κάθε επιστημονική πρόταση είναι μια υπόθεση (θεωρία), η οποία διατυπώνεται ως εξήγηση της παρατήρησης και διατυπώνει ορισμένες προβλέψεις (εάν ισχύει αυτό, τότε αναμένεται εκείνο). Κάθε υπόθεση είναι ανοικτή στην επικύρωση, επιβεβαίωση, ενίσχυση ή διάψευση με τη διαδικασία του πειράματος, μέσω του οποίου ελέγχεται η αντιστοιχία της προς την πραγματικότητα. Η αξιολόγηση μιας προτεινόμενης λύσης και η αντιπαραβολή και σύγκριση των αποτελεσμάτων που παρέχει σε σχέση με γνωστές και αποδεδειγμένες ακρίβειας μεθόδους αποτελεί απαραίτητο βήμα πριν την εδραίωση και την αποδοχή της και βέβαια είναι το πρώτο βήμα για μία εκτενή και προσεχτική μελέτη και τη βαθμιαία εισαγωγή της σε κοινή χρήση.

Στη συνέχεια γίνεται ανάλυση των βημάτων και των μεθοδολογιών που ακολουθήθηκαν για την επίτευξη μιας πρώτου βαθμού εκτίμησης και αξιολόγησης των αποτελεσμάτων και άρα της αξιοπιστίας της παρουσιαζόμενης μεθόδου.

4.3.1 Έλεγχος αξιοπιστίας μεθόδου 3D ανακατασκευής διαδρομής

Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει κάποια προκαθορισμένη μέθοδος για την αντικειμενική αξιολόγηση του συνόλου της προτεινόμενης μεθόδου 3D ανακατασκευής διαδρομής, ήταν όμως δυνατή η έμμεση αξιολόγηση της μεθόδου για τα ακόλουθα τμήματα της συγκεκριμένης τεχνικής που ακολουθήθηκε :

- 3D ανακατασκευή της διαδρομής του IVUS καθετήρα.
- Κατάτμηση IVUS εικόνων
- Καθορισμός απόλυτου προσανατολισμού για τον ανακατασκευασμένο αυλό του αγγείου.

Συγκεκριμένα, για τον έλεγχο της ακρίβειας της μεθόδου 3D ανακατασκευής διαδρομής, απαιτείται σύγκριση του μήκους της ανακατασκευασμένης διαδρομής (L_{angio}) με το πραγματικό μήκος που προκύπτει από τα ακραία σημεία της διαδρομής του καθετήρα οδήγησης υπολογιζόμενης με βάση την απόσυρση (L_{ivus}), σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση, όπου η ταχύτητα απόσυρσης ήταν σταθερή $0.5mm/sec$ και ο ρυθμός $36frames/sec$.

$$\text{Συνολικό μήκος αγγείου (mm)} = \frac{\text{σύνολο τομών}}{36 \text{ frames/sec}} 0.5 \text{ mm/sec}$$

4.3.2 Έλεγχος αξιοπιστίας αλγόριθμου τμηματικής ανάλυσης

Τα intra-observer agreement (IOA) και inter-observer agreement (INA) της ημιαυτοματοποιημένης τμηματικής ανάλυσης μελετήθηκαν σε 50 εικόνες που λήφθηκαν τυχαία από 17 αποσύρσεις, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν από δυο διαφορετικούς ειδικούς. Κάθε εικόνα αναλύθηκε τόσο με την παραδοσιακή μέθοδο όσο και με την ημι-αυτοματοποιημένη, αρχικά και από τους δύο ειδικούς και στη συνέχεια έπειτα από ένα μήνα επαναλήφθηκε η διαδικασία από τον ένα εξ' αυτών των ειδικών. Με αυτόν τον τρόπο προκύπτουν τρεις μη αυτοματοποιημένες και τρεις ημι-αυτοματοποιημένες τμηματικές αναλύσεις των επιλεγθέντων εικόνων. Μάλιστα για την βελτίωση της απόδοσης των τμηματικών αναλύσεων που έγιναν με το χέρι, και οι δυο ειδικοί είχαν τη δυνατότητα να αξιολογούν την μαγνητοσκοπημένη σε S-VHS πραγματικού χρόνου σειρά των IVUS εικόνων και να τροποποιούν κατ' επανάληψη τα περιγράμματα έως ότου θεωρήσουν ότι ικανοποιούνται από το παραχθέν αποτέλεσμα.

Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν με τις δυο αυτές μεθόδους για τα εσωτερικά και τα εξωτερικά περιγράμματα ήταν οι ακόλουθες:

- Επιφάνεια διατομής αυλού ($LCSA, mm^2$)
- Επιφάνεια διατομής αγγείου ($VCSA, mm^2$)
- Μέγιστη διάμετρος αυλού (MLD, mm)
- Μέγιστη διάμετρος αγγείου (MVD, mm)

Επιπρόσθετα υπολογίστηκαν για πέντε τυχαία επιλεγμένες αποσύρσεις και μόνο κατά την ημι-αυτοματοποιημένη τμηματική ανάλυση, οι τιμές των ακόλουθων μεγεθών:

- Όγκος αυλού (LV, mm^3)
- Όγκος αγγείου (VV, mm^3)
- Όγκος τοιχώματος (WV, mm^3)

Η εξακρίβωση της απόδοσης του αλγόριθμου ημιαυτοματοποιημένης IVUS τμηματικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκε διαμέσου της σύγκρισης των αποτελεσμάτων, που προέκυψαν με την χρήση αυτού για τον προσδιορισμό των ορίων, με αυτά που προέκυψαν ακολουθώντας το τρέχον κοινώς αποδεκτό πρότυπο ACC.

Οι παράμετροι βάσει των οποίων έγινε η σύγκριση ήταν οι επιφάνειες διατομής ($LCSA, VCSA; n = 50$) και οι μέγιστες διάμετροι ($MLD, MVD; n = 50$). Επιπλέον, ο μέσος όρος των τιμών που προέκυψαν από την ανάλυση των δυο ειδικών με τις παραδοσιακές μεθόδους αποτέλεσαν τις τιμές αναφοράς.

Τέλος, για την προσωρινή αξιολόγηση των μεθόδων, η μέση διάρκεια των χειροκίνητων ανιχνεύσεων ($n = 3$) συγκρίθηκε με την αντίστοιχη μέση διάρκεια για την ημιαυτοματοποιημένη διαδικασία ($n = 3$).

4.3.3 Έλεγχος αξιοπιστίας 3D μεθόδου ανακατασκευής

Λαμβάνοντας σαν δεδομένο ότι τα αποτελέσματα της παρούσας μεθόδου ήταν ένας τρισδιάστατος ανακατασκευασμένος αυλός μαζί με τα αντίστοιχα τοιχώματα, είναι προφανές ότι ο βέλτιστος τρόπος αξιολόγησης της ακρίβειας ολόκληρης της μεθόδου, είναι ο εντοπισμός υψηλού βαθμού συσχέτισης μεταξύ της επαναπροβολής του ανακατασκευασμένου αυλού και του αγγειογραφικού περιγράμματος που χρησιμοποιήθηκε ως αναφορά. Συγκεκριμένα έγινε τόσο ποσοτική όσο και ποιοτική συγκριτική μελέτη του παραγόμενου αποτελέσματος σε σχέση με τις τιμές αναφοράς.

Η ποσοτική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ως βασικό εργαλείο υλοποίησης το Matlab (MathWorks) και συγκεκριμένα υπολογίζοντας το δείκτη συσχέτισης μεταξύ του περιγράμματος ανακατασκευής και του αγγειογραφικού αυλού, ο οποίος δείκτης βασίζεται στην απόσταση μεταξύ της διαδρομής του καθετήρα και του ορίου του αυλού.

Σε κάθε αγγειογράφημα, οι αποστάσεις μεταξύ της διαδρομής του καθετήρα και του περιγράμματος του αυλού (Z_1 και Z_2) αξιολογήθηκαν με βάση τα αντίστοιχα σημεία ελέγχου. Επιπλέον για τον περιορισμό του όγκου των προς ανάλυση δεδομένων επιλέχθηκε μέρος των σημείων ελέγχου ως αντιπροσωπευτικό δείγμα. Οι αποστάσεις αυτές θεωρήθηκαν ως μια τυχαία μεταβλητή (X). Στη συνέχεια το σύνολο των σημείων ελέγχου περιστράφηκαν κατά 2 μοίρες κάθε φορά έως την επίτευξη μιας πλήρους περιστροφής. Το συγκεκριμένο βήμα περιστροφής επιλέχθηκε έτσι ώστε να μειωθεί ο όγκος των αποτελεσμάτων και ο απαιτούμενος χρόνος για την ανάλυση χωρίς όμως να δημιουργηθεί πρόβλημα στην ακρίβεια των μετρήσεων.

Για κάθε περιστροφή το περίγραμμα ανακατασκευής του ανακατασκευασμένου αυλού επαναπροβάλλονταν στις επιφάνειες RAO και LAO και οι αντίστοιχες αποστάσεις μεταξύ της διαδρομής του καθετήρα και των ακμών (S_1 και S_2) υπολογίστηκαν, παρέχοντας τις τιμές για τις τυχαίες μεταβλητές Y_i (Σχήμα 4.9). Σε κάθε γωνία περιστροφής τέσσερις συγκρίσεις γίνονται για κάθε σημείο της διαδρομής του καθετήρα.

Τέλος παράγεται δείκτης συσχέτισης μεταξύ των τυχαίων μεταβλητών X και Y_i για κάθε Y_i . Η γωνία με την μέγιστη τιμή δείκτη συσχέτισης καθορίζει την βέλτιστη αντιστοίχιση μεταξύ αγγειογραφίας και επαναπροβολής αυλού και ως εκ τούτου τον ορθό απόλυτο προσανατολισμό του ανακατασκευασμένου αγγείου.

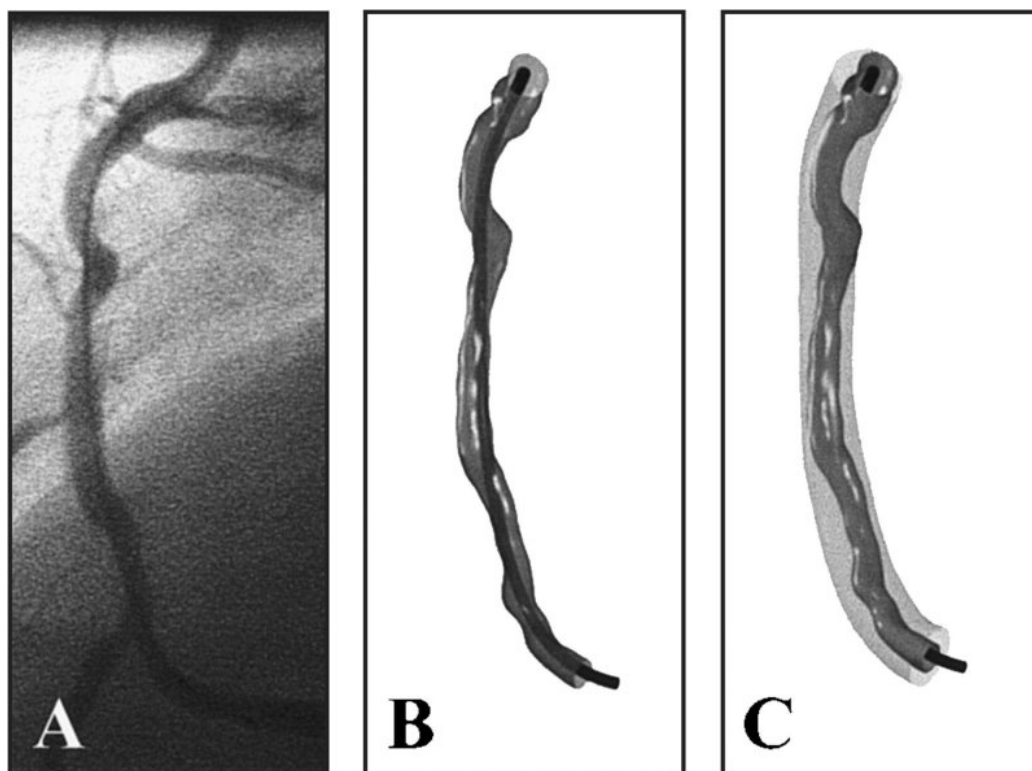
Αντίστοιχα, στα σημεία ελέγχου συγκρίθηκαν οι αγγειογραφικές διαμέτροι και αυτές του περιγράμματος ανακατασκευής του αυλού ($Z = Z_1 + Z_2$ και $S = S_1 + S_2$ αντίστοιχα) για την αξιολόγηση του κατά πόσο το σχήμα του ανακατασκευασμένου αυλού ταιριάζει με το αντίστοιχο που προκύπτει από την αγγειογραφία.

Σε κάθε γωνία περιστροφής έγιναν δυο συγκρίσεις σε κάθε σημείο και επιπρόσθετα ο συντελεστής διασποράς (COV) για τις αποστάσεις και τις διαμέτρους στην αγγειογραφία και στην επαναπροβολή μετρήθηκαν ως το πηλίκο των τιμών της τυπικής απόκλισης (SD) τους προς το μέσο όρο τους.

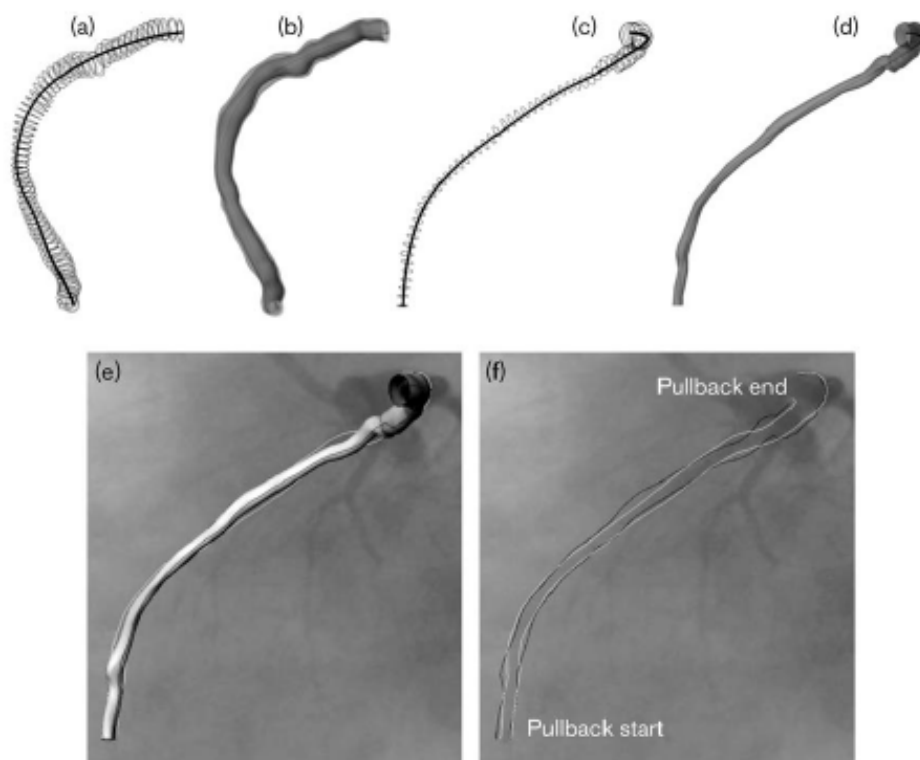
Όσον αφορά στην ποιοτική αξιολόγηση έγινε σύγκριση της επαναπροβολής του ανακατασκευασμένου αυλού με το αντίστοιχο αγγειογράφημα και οπτική σύγκριση και εύρεση των μεταξύ τους διαφορών και ομοιοτήτων.

Η ανάλυση της ακρίβειας της μεθόδου σε κάθε κατηγορία στεφανιαίων αρτηριών και η σύγκριση αποστάσεων και διαμέτρων μεταξύ των πραγματικών και αυτών που παρουσιάζονται στο ανακατασκευασμένο αυλό, πραγματοποιήθηκαν για κάθε κατηγορία ξεχωριστά και οι υπολογισθέντες συντελεστές συσχέτισης συγκρίθηκαν μεταξύ τους.

Συνολικά προκύπτει το συμπέρασμα ότι η μέθοδος τρισδιάστατης ανακατασκευής έχει υλοποιηθεί με επιτυχία σε όλες τις υπό μελέτη στεφανιαίες αρτηρίες και αποτελεί μια αξιόπιστη μέθοδο με αποδεκτό περιθώριο σφάλματος και αποτελέσματα που δεν υπολείπονται των καθιερωμένων μεθόδων αλλά και σαφή πλεονεκτήματα έναντι αυτών. Βέβαια σε κάθε περίπτωση απαιτείται πληθώρα πειραματικών δεδομένων και ελέγχων έως την ολοκληρωτική και πλήρη αποδοχή της αξιοπιστίας και ακρίβειας της μεθόδου.



Σχήμα 4.13: Στεφανιογραφία και ανακατασκευασμένο αγγείο (αυλός και τοίχωμα) για τμήμα μιας RCA αρτηρίας, όπου είναι εμφανής ποιοτικά η ομοιότητα του ανακατασκευασμένου αγγείου με το πραγματικό.



Σχήμα 4.14: Δείγματα ανακατασκευασμένων αγγείων και επαναπροβολή του αγγείου στο επίπεδο της στεφανιογραφίας.

4.3.4 Παράμετροι που επηρεάζουν την ανακατασκευή

Μετά το καθορισμό της χωρικής θέσης της επανακατασκευασμένης αρτηρίας βασιζόμενοι στην προσέγγιση που αναλύθηκε παραπάνω, γίνεται αποτίμηση της επιρροής διάφορων παραμέτρων στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων της υπό μελέτη μεθόδου. Με στόχο τη διερεύνηση της ακρίβειας της μεθόδου σε κάθε κατηγορία στεφανιαίων αρτηριών, οι ανακατασκευασμένες αρτηρίες διαχωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, όπως φαίνεται στη συνέχεια :

- LAD ($n = 4$)
- LCx ($n = 6$)
- RCA ($n = 7$)

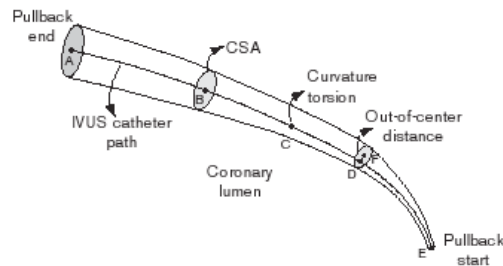
Αμέσως επόμενο βήμα ήταν ο υπολογισμός του μέσου συντελεστή συσχέτισης της κάθε ομάδας (r_{group}), ο οποίος συγκρίθηκε με αυτόν των άλλων δυο ομάδων. Σημειώνεται εδώ ότι ο συντελεστής αυτός ουσιαστικά ήταν ο μέσος όρος των r_{artery} των αγγείων που αποτελούσαν την κάθε ομάδα. Επιπρόσθετα, για κάθε ανακατασκευασμένη αρτηρία, διάφορα ειδικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ακρίβεια της μεθόδου, λήφθηκαν υπόψη κατά τους υπολογισμούς. Συγκεκριμένα τα μεγέθη που συνυπολογίστηκαν ήταν:

- το μήκος του αγγείου
- ο όγκος του αυλού του αγγείου

και για κάθε σημείο ελέγχου :

- η επιφάνεια διατομής αγγείου (CSA)
- η καμπυλότητα του καθετήρα (k)
- η στρέψη του καθετήρα (t)
- η απόσταση του καθετήρα από το κέντρο

Σημειώνεται, ότι η καμπυλότητα και η στρέψη στην ουσία περιγράφουν την τρισδιάστατη πορεία του καθετήρα, προσδιορίζοντας με αυτόν τον τρόπο τον βαθμό απόκλισης του από την ευθεία και το επίπεδο αντίστοιχα. Τέλος, η απόσταση του καθετήρα από το κέντρο αναπαριστά τον βαθμό απόκλισης του IVUS καθετήρα από το μέσο του αυλού.



Σχήμα 4.15: Μορφολογικές παράμετροι που υπολογίζονται στο ανακατασκευασμένο αγγείο.

Όλες οι παραπάνω παράμετροι παρουσιάζονται αναλυτικά στο Σχήμα 4.15, όπου οι τιμές των r_{point} και r_{artery} χρησιμοποιούνται σαν μεγέθη αναφοράς για τη σύγκριση και τη διαπίστωση του βαθμού συμφωνίας μεταξύ των ανακατασκευασμένων αυλών αγγείων και του πραγματικού αυλού, όπως αυτός προέκυψε από την αγγειογραφία. Επομένως οι παράμετροι αυτές δίνουν σαφή εικόνα της ακρίβειας της υπό μελέτη μεθόδου ανακατασκευής, όπως και της επιρροής που έχουν τα γεωμετρικά αυτά μεγέθη στην ακρίβεια του παραγόμενου αποτελέσματος, η οποία προσδιορίστηκε και ποσοτικά όσον αφορά:

- στο l και V που συσχετίστηκαν με το r_{artery} κάθε αγγείου.
- στα μεγέθη CSA , k , t και c που για κάθε σημείο ελέγχου συσχετίστηκαν με την τιμή του αντίστοιχου r_{point} .

Αυτή η προσέγγιση έδωσε τη δυνατότητα διερεύνησης της επιρροής τοπικών (σημείο προς σημείο) γεωμετρικών χαρακτηριστικών της ακρίβειας της συγκεκριμένης μεθόδου. Η πιθανή εύρεση σημαντικού βαθμού συσχέτισης με αυτές τις μεταβλητές και παραμέτρους θα οδηγούσε στο συμπέρασμα ότι η συγκεκριμένη μέθοδος παρουσιάζει απώλειες στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων της σε τμήματα αγγείων με τα συγκεκριμένα γεωμετρικά κυρίως χαρακτηριστικά.

4.4 Συμπεράσματα

Είναι προφανές από τα παραπάνω ότι κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης έγινε ανάλυση, υλοποίηση αλλά και αξιολόγηση και αποτίμηση των αποτελε-

σμάτων μιας νέας τεχνικής απεικόνισης για την in-vivo γεωμετρικά διορθωμένης τρισδιάστατης ανακατασκευής των ανθρώπινων στεφανιαίων αρτηριών μέσω του συνδυασμού του IVUS και της διεπίπεδης αγγειογραφίας. Τα αγγειογραφικά δεδομένα παρέχουν πληροφορίες για την χωρική τροχιά του IVUS καθετήρα, και λειτουργούν ως η "σπονδυλική στήλη" πάνω στην οποία οι διοδιάστατες τομογραφικές εικόνες από το IVUS τοποθετούνται και προσανατολίζονται στο χώρο. Όσον αφορά στην in-vivo αξιολόγηση αυτής της μεθόδου, κάθε ανακατασκευασμένος αυλός επαναπροβλήθηκε πάνω στα δυο επίπεδα και συγκρίθηκε ποσοτικά με τα περιγράμματα των τοιχωμάτων του αγγειογραφικού αυλού. Παρόλο που η μέθοδος ανακατασκευής μελετήθηκε αναλυτικά ως προς την αξιοπιστία της σε αγγεία phantoms και ex-vivo με ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά επιτυχίας, η μελέτη της αξιοπιστίας της μεθόδου σε ανθρώπινα in-vivo αγγεία δεν είναι ακόμα επαρκής. Η μοναδική μελέτη ανθρώπινων in-vivo αγγείων που αναφέρεται στην βιβλιογραφία για την ανάλυση της αξιοπιστίας της μεθόδου αυτής αφορά 12 στεφανιαίες αρτηρίες, αν και ακόμα και σε αυτή την περίπτωση η αξιολόγηση περιοριζόταν σε αρκετά μικρού μήκους αρτηριακά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων και των τοιχωμάτων. Επομένως ήταν απαραίτητη περαιτέρω μελέτη σε in-vivo αγγεία και με ευρύτερο δειγματικό χώρο και μάλιστα που θα περιέχει μεγαλύτερου μήκους αγγειακά τμήματα και στα οποία θα γίνεται σύγκριση με τα περιγράμματα του αυλού αντί του τοιχώματος.

Στην παρούσα μελέτη [15] ο έλεγχος αξιοπιστίας της μεθόδου πραγματοποιήθηκε σε 17 μεγάλα αρτηριακά τμήματα μέσου μήκους $85.7 \pm 17.1mm$ και η ακρίβεια των αποτελεσμάτων ήταν εξαιρετικά μεγάλη. Επιπρόσθετα βρέθηκε να έχει μεγάλο βαθμό in-vivo επαναληπτικότητας.

Διάφορα προβλήματα προέκυψαν κατά την υλοποίηση της μεθόδου και συγκεκριμένα κατά κύριο λόγο στην περιστροφική κίνηση απόσυρσης του IVUS καθετήρα και στις γεωμετρικές παραμορφώσεις λόγω των καρδιακών και αναπνευστικών κινήσεων.

Το σχετικό λάθος από την περιστροφή του καθετήρα διορθώθηκε μέσω της υλοποίησης ενός εξειδικευμένου αλγόριθμου προσαρμοσμένου στις συγκεκριμένες ανάγκες του προβλήματος και βασιζόμενου στους κανόνες Frenet-Serret, ενώ οι γεωμετρικές ανακρίβειες λόγω της καρδιακής συστολικής και διαστολικής κίνησης εξαλείφθηκαν με την εισαγωγή IVUS εικόνων ΗΚΓ (ECG). Παρόλα αυτά, σε αυτή την μελέτη η εισαγωγή των εικόνων δεν έγινε με αυτοματοποιημένο τρόπο αλλά με το χέρι, η εφαρμογή νέων μεθόδων ECG-triggering devices για την αντιμετώπιση αυτού του θέματος θα οδηγούσε σε δραματική μείωση του κόστους ανάλυσης. Επιπλέον όσον αφορά στην αναπνευστική κίνηση, δυστυχώς παραμένει προς το παρόν άλυτο πρόβλημα, παρά το γεγονός ότι στους ασθενείς είχε δοθεί οδηγία να μην αναπνέουν για

3-5s κατά τη διάρκεια της εγγραφής του αγγειογραφήματος πριν την απόσυρση.

Οι περιορισμοί που τίθενται σε αυτή την μελέτη εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στα ακόλουθα σημεία:

- Η εφαρμογή της μεθόδου περιορίστηκε σε συστήματα απεικόνισης IVUS, τα οποία εξασφαλίζουν σταθερή τροχιά απόσυρσης.
- Για να μειωθεί ο χρόνος που απαιτείται για την ανάλυση χρειάστηκε να γίνει και αντιστοίχιση των περιγραμμάτων του αυλού και των έσω και έξω τοιχωμάτων σε ισομήκη τμήματα παρόλο που θα ήταν πιο ακριβές να τοποθετηθούν σε συγκεκριμένα σημεία με βάση τον αριθμό ταυτοποίησης τους, την ταχύτητα απόσυρσης και το ρυθμό λήψης εικόνων (frame rate).
- Το μήκος του καθετήρα που προκύπτει από την απόσυρση θεωρήθηκε τιμή αναφοράς για την αξιολόγηση του αλγόριθμου τρισδιάστατης αναπαράστασης του καθετήρα, παρόλο που μερικές φορές παρουσιάζει καθυστερήσεις κατά την οπισθοχώρηση, οι οποίες θα ήταν δυνατό να επηρεάζουν την τιμή αναφοράς. Βέβαια εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι στην παρούσα μελέτη δεν εντοπίστηκαν καθυστερήσεις κατά την απόσυρση του καθετήρα.
- Ο χρόνος υπολογιστικής επεξεργασίας για μια πλήρη τρισδιάστατη απεικόνιση υπολογίστηκε προσεγγιστικά σε 2.5-3 ώρες. Ο χρόνος αυτός θα μπορούσε εύκολα να μειωθεί στο μισό με την εφαρμογή ΗΚΓ συσκευών και πλήρως αυτοματοποιημένου αλγόριθμου IVUS κατάτμησης.

Από τα παραπάνω εύκολα προκύπτει ότι η χωρικά διορθωμένη τρισδιάστατη ανακατασκευή ανθρώπινων αρτηριών με την ενσωμάτωση IVUS και διεπίπεδης αγγειογραφίας αποτελεί μια μέθοδο απεικόνισης με αδιαμφισβήτητη υψηλό ποσοστό in-vivo επιτυχίας και ακρίβειας ανεξάρτητα από το βαθμό σοβαρότητας των κακώσεων των υπό μελέτη αρτηριών. Τα χαρακτηριστικά αυτά τρέπουν την προτεινόμενη μέθοδο σε εργαλείο αναμφίβολης αξίας και λειτουργικής σημασίας τόσο από τη διαγνωστική όσο και από τη διερευνητική οπτική γωνία χρήσης του.

Επιπρόσθετα, σημειώνεται ότι αυτή η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην μορφομετρική ανάλυση πλάκας παράγοντας αποτελέσματα πολύ πιο γρήγορα και απλά από την παραδοσιακή μεθοδολογία, βελτιώνοντας με αυτό το τρόπο την λήψη αποφάσεων εκ μέρους του κλινικού ιατρού αλλά και την επιλογή των σημείων για την τοποθέτηση stent.

Βασικό επίσης πλεονέκτημα που προσφέρει η συγκεκριμένη μέθοδος, είναι η δυνατότητα που δίνει στο θεράποντα ιατρό να διερευνήσει διαδραστικά την εσωτερική δομή των αρτηριών από άλλες οπτικές γωνίες, πέρα από τις κλασσικές που προσφέρονται από την απλή αγγειογραφία και ταυτόχρονα αποτελεί βασικό εργαλείο για την προσαρμοσμένη ενδοστεφανιαία βραχυθεραπεία.

Τέλος, μελετώντας την εν δυνάμει χρήση της μεθόδου αυτής σαν εργαλείο διερεύνησης της κατάστασης των αρτηριών ενός ανθρώπινου οργανισμού, δεν πρέπει να παραμεληθεί η αξία της όσον αφορά στην παρακολούθηση ασθενών που υποβάλλονται σε φαρμακευτική αγωγή ή επέμβαση για τοποθέτηση stent, ώστε να αποτιμάται με ακρίβεια η πρόοδος ή η πιθανή υποτροπή του φαινομένου της πλάκας στις αρτηρίες του ασθενή.

Επιπλέον, αναμένεται να διευκολύνει την αποτίμηση της 3D γεωμετρίας και τη δημιουργία δυναμικών προσομοιώσεων της εξέλιξης της πλάκας σε συνάρτηση με αιμοδυναμικούς και γεωμετρικούς παράγοντες για περαιτέρω μελέτη του φαινομένου της αθηρογένεσης και της προόδου της πλάκας.

Το επόμενο βήμα στην μελέτη και στη μελλοντική προέκταση αυτής της εφαρμογής, θα εστιαστεί στην ανάπτυξη μιας ολοκληρωμένης εφαρμογής, η οποία δια μέσω ενός εύχρηστου και φιλικού προς τον χρήστη γραφικού περιβάλλοντος θα παρέχει την δυνατότητα να υποστηρίζει τον επεμβατικό καρδιολόγο στην διαγνωστική και θεραπευτική διαδικασία.

Κεφάλαιο 5

Ογκομετρικές αναλύσεις

Παρόλο που η στεφανιογραφία συνεχίζει να παραμένει η βασική μεθοδολογία για την διάγνωση της αθηροσκλήρωσης, οι εν γένει περιορισμοί της στην απευθείας απεικόνιση της ιδιαίτερα σύνθετης τρισδιάστατης γεωμετρίας των τοιχωμάτων, οδήγησε στο να θεωρείται το IVUS απαραίτητη συμπληρωματική τεχνική. Μάλιστα, τις τελευταίες δυο δεκαετίες, από τότε δηλαδή που το IVUS εισήχθη στην κλινική πρακτική, αποτέλεσε ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο για τις μη εμφρακτικές βλάβες και άλλαξε τον τρόπο προσέγγισης και αντίληψης της εξελικτικής πορείας της αθηροσκλήρωσης ενώ ταυτόχρονα αποτέλεσε ένα αρκετά σημαντικό βοηθητικό εργαλείο για επεμβάσεις σε στεφανιαίες αρτηρίες.

Τεράστιος αριθμός μελετών πραγματοποιήθηκε τα τελευταία χρόνια για τη διερεύνηση της προόδου ή ακόμα και των συνθηκών υποτροπής της νόσου σε συνάρτηση με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών και επεμβατικών αγωγών. Οι μελέτες αυτές βασίζονταν αποκλειστικά σε ογκολογικές αναλύσεις της πλάκας. Η ογκομετρική ανάλυση έγκειται στη σώρευση γειτονικών δισδιάστατων εικόνων και την άθροιση των εμβαδών της ευρισκόμενης πλάκας για τον καθορισμό της έκτασης του αθηρώματος, παράγοντας με αυτό τον τρόπο γραμμικούς τρισδιάστατους όγκους αυλού, ενώ στην καθιερωμένη IVUS διαδικασία η ογκομετρική ανάλυση των στεφανιαίων αρτηριών πραγματοποιείται με τη γραμμική παρεμβολή σειριακών δισδιάστατων τομογραφικών εικόνων και την εύρεση του γινομένου του όγκου κάθε τμήματος με το ύψος (κανόνας Simpson) [14].

Οι ογκομετρικές αναλύσεις των αγγείων μπορούν να δώσουν πολύ χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την "κατάσταση" του αγγείου και να συσχετιστούν άμεσα με παθογενείς παράγοντες των αγγείων. Επομένως ήταν απαραίτητος ο υπολογισμός των ογκομετρικών χαρακτηριστικών των αγγείων είτε

συνολικά για όλο το αγγείο είτε τμηματικά. Ο υπολογισμός του συνολικού όγκου δίνει γενικές πληροφορίες για το πώς επηρεάζεται το αγγείο, ενώ ο υπολογισμός των στοιχειωδών όγκων μπορεί να δώσει πληροφορίες για συγκεκριμένες περιοχές που πιθανόν να παρουσιάζουν παθολογία.

Ανασταλτικό παράγοντα που αυξάνει το βαθμό της πολυπλοκότητας της ογκομετρικής ανάλυσης αποτελεί το γεγονός ότι οι στεφανιαίες αρτηρίες δεν είναι ευθύγραμμοι κύλινδροι αλλά παρουσιάζουν αρκετά σύνθετη τρισδιάστατη γεωμετρία που χαρακτηρίζεται από καμπύλες διάφορων βαθμών. Η καμπυλότητα αυτή ενέχει τον κίνδυνο δημιουργίας λαθών κατά την παραδοσιακή διαδικασία μέτρησης όγκων μιας και θα μπορούσε να προκύψει από τις μετρήσεις είτε μικρότερος από τον πραγματικό όγκο πλάκας στις εξωτερικές καμπύλες είτε μεγαλύτερος στην περίπτωση εσωτερικών καμπύλων. Βέβαια, στην περίπτωση αρτηριών με μικρή ή μηδενική καμπυλότητα η ευθύγραμμη ανακατασκευή θα μπορούσε να εφαρμοστεί με συνέπεια και αξιόπιστα αποτελέσματα, ειδικά όταν μελετώνται μικρά και χωρίς ιδιαίτερη καμπυλότητα τμήματα μιας και σε αυτή την περίπτωση το παραγόμενο σφάλμα είναι αμελητέο.

Πρόσφατα, μια νέα τεχνική απεικόνισης, η 3D IVUS, άρχισε να εφαρμόζεται, η οποία συνδυάζει την τρισδιάστατη γεωμετρική πληροφορία που παρέχεται από τη διεπίπεδη αγγειογραφία με τις ογκομετρικές πληροφορίες που προκύπτουν από το IVUS, δίνοντας έτσι ως αποτέλεσμα μια γεωμετρικά διορθωμένη τρισδιάστατη ανασκευή των στεφανιαίων αρτηριών. Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στο γεγονός ότι τα αγγειογραφικά δεδομένα παρέχουν πληροφορίες για την χωρική τροχιά του καθετήρα και λειτουργούν ως τον σκελετό πάνω στον οποίο τοποθετούνται και προσανατολίζονται οι τομογραφικές εικόνες στο χώρο. Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί και ελεγχθεί τόσο σε αυλούς phantoms, όπως και σε ex-vivo και in vivo ανθρώπινα αγγεία με αποτελέσματα που επέδειξαν εξαιρετική ακρίβεια και αξιοπιστία.

Παρακάτω γίνεται ανάλυση τόσο της μεθοδολογίας της ογκομετρικής ανάλυσης όσο και έλεγχος του κατά πόσο επηρεάζεται το παραγόμενο σφάλμα από την γεωμετρία και ιδιαίτερα την καμπυλότητα του υπό μελέτη τμήματος αγγείου.

5.1 Μεθοδολογία

Οι ογκομετρικές αναλύσεις έγιναν συνολικά σε όλο το αγγείο (υπολογισμός συνολικού όγκου) και τμηματικά σε κάθε τομή του αγγείου (με βάση τα σημεία ελέγχου). Επίσης για τις αναλύσεις αυτές χρησιμοποιήθηκαν δύο

μέθοδοι υπολογισμού, όπου ο ένας βασίζεται στην ανάλυση αγγείων με ευθύγραμμη ανακατασκευή και ο δεύτερος σε ανάλυση αγγείων με πραγματική ανακατασκευή.

Στην τυπική διαδικασία ανάλυσης του IVUS οι ογκομετρικές αναλύσεις γίνονται με τη μέθοδο της ευθύγραμμης ανακατασκευής. Όμως η μέθοδος αυτή δεν λαμβάνει υπόψη την καμπυλότητα των αγγείων και συνεπώς μπορεί να υπερεκτιμήσει ή να υποτιμήσει τον πραγματικό όγκο του αγγείου. Σκοπός της μελέτης αυτής, της συγκριτικής ανάλυσης με τις δύο μεθόδους, είναι η *in-vivo* διερεύνηση του κατά πόσο η μέθοδος της ευθύγραμμης ανακατασκευής επηρεάζει σημαντικά την ακρίβεια των ογκομετρικών μετρήσεων σε σύγκριση με τη μέθοδο της πραγματικής ανακατασκευής.

Τα στάδια ανακατασκευής που παρουσιάζονται στη συνέχεια είναι σε μεγάλο βαθμό ίδια με αυτά που παρουσιάστηκαν στην ενότητα 4.1.

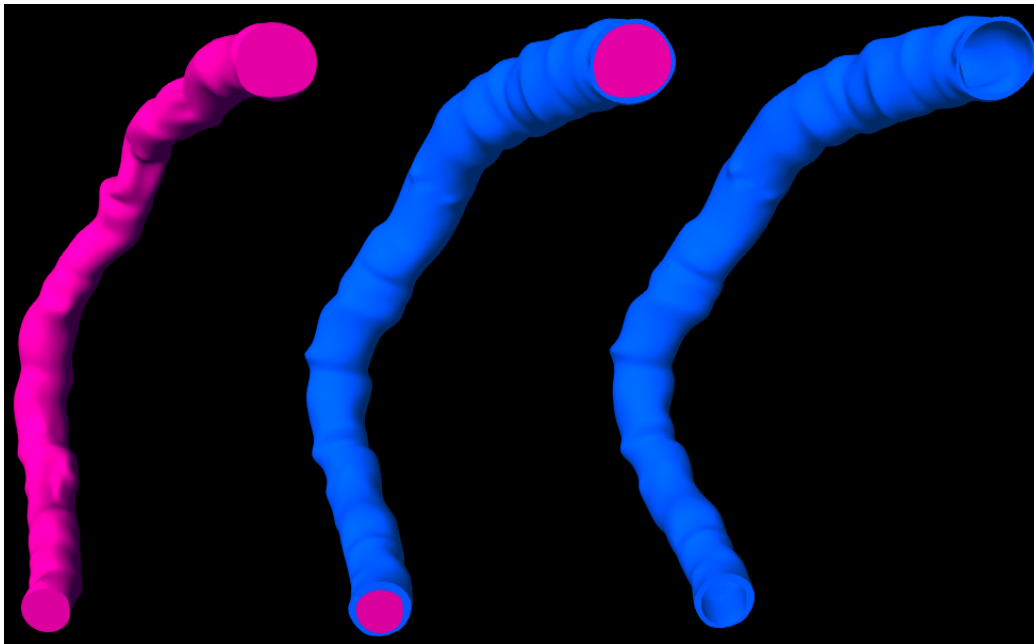
Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη αποτελούνταν από 16 τμήματα αρτηριών (δεξιά στεφανιαία αρτηρία, RCA ($n = 6$), αριστερή εμπρόσθια καθοδική, LAD ($n = 4$), αριστερή περιφεριακή, LCx ($n = 6$)) από 9 διαφορετικούς ασθενείς που εξετάστηκαν. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιλεγεί τυχαία κατά τη διάρκεια των διαγνωστικών και θεραπευτικών συνεδριών. Συγκεκριμένα, από το δείγμα των αρτηριών που ελέχθησαν οι οχτώ είχαν σημαντικές βλάβες όπως φάνηκε από την στεφανιογραφία και απαιτούνταν stent ενώ οι άλλες 8 ήταν φυσιολογικές.

5.1.1 Πραγματική γεωμετρία

Για τον υπολογισμό των ογκομετρικών παραμέτρων της πραγματικής ανακατασκευής είναι απαραίτητη η πλήρης ανακατασκευή των αγγείων όπως αυτή παρουσιάζεται στην ενότητα 4.1. Στη συνέχεια, αφού έχουμε το μοντέλο του αγγείου, ακολουθούν οι ογκομετρικές αναλύσεις, υπολογίζοντας πρώτα το συνολικό όγκο και στη συνέχεια, αφού κατατμηθεί το αγγείο σε στοιχειώδεις τομές γίνεται και ο υπολογισμός των τμηματικών όγκων.

Ο συνολικός όγκος υπολογίζεται με τη βοήθεια σχεδιαστικού προγράμματος (CAD design) από τις ανακατασκευασμένες επιφάνειες των αγγείων. Έτσι υπολογίζεται ο όγκος του αυλού, ο όγκος του αγγείου και τέλος από τη διαφορά τους προκύπτει ο όγκος του τοιχώματος (πλάκα) (Σχήμα 5.1).

Στη συνέχεια χωρίζεται το αγγείο σε στοιχειώδη τμήματα με βάση τις υπάρχουσες τομές, παίρνοντας ως στοιχειώδες τμήμα αυτό που βρίσκεται μεταξύ δύο τομών. Έτσι από ένα αγγείο με N τομές προκύπτουν $N-1$ τμήματα (Σχήμα 5.2). Για κάθε στοιχειώδες τμήμα ο όγκος υπολογίζεται και πάλι με τη



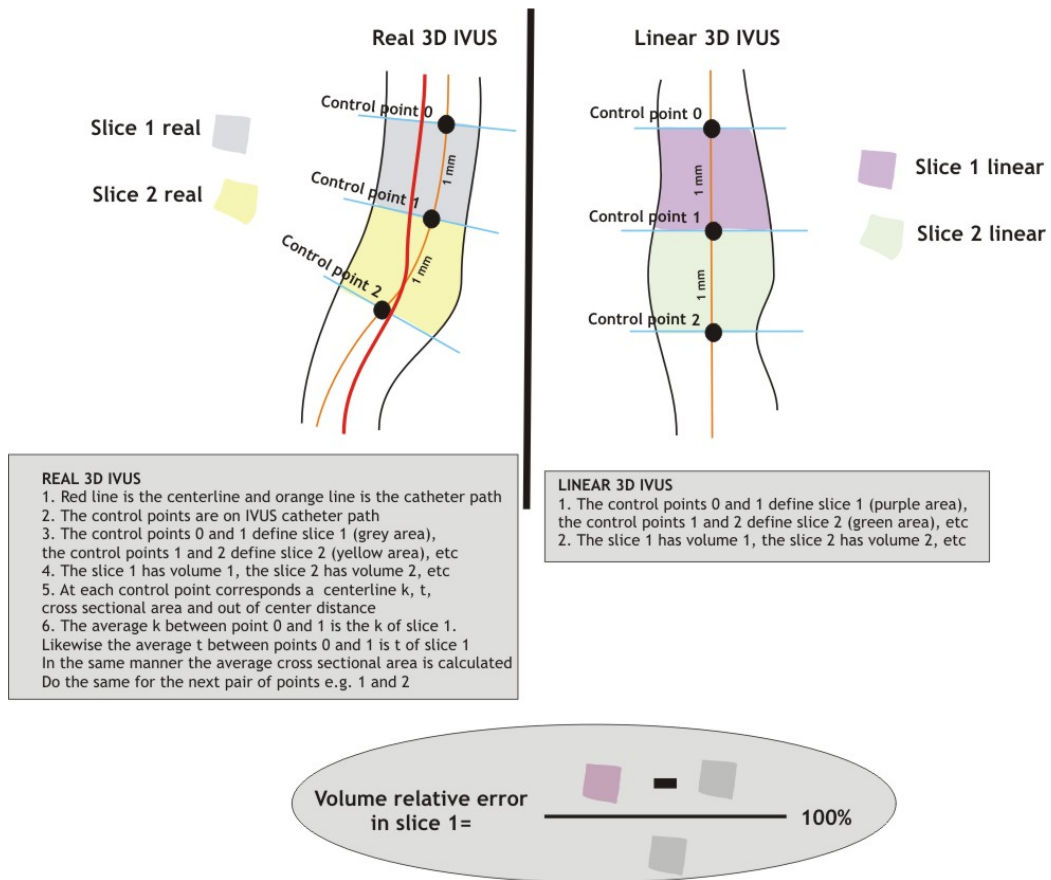
Σχήμα 5.1:

βοήθεια σχεδιαστικού προγράμματος (CAD design) και προκύπτουν οι στοιχειώδεις όγκοι αυλού, αγγείου και πλάκας (από τη διαφορά των δύο).

5.1.2 Ευθύγραμμη ανακατασκευή

Για τον υπολογισμό των ογκομετρικών παραμέτρων της ευθύγραμμης ανακατασκευής ακολουθούνται τα βήματα της ενότητας 4.1 χωρίς την ανακατασκευή της πραγματικής πορείας του καθετήρα και χωρίς τον προσανατολισμό των τομών. Συγκεκριμένα αντί για την πραγματική πορεία του καθετήρα χρησιμοποιείται ευθύγραμμη διαδρομή ίδιου μήκους με την πραγματική και στη συνέχεια οι τομές τοποθετούνται στις κατάλληλες θέσεις (όπως στην ενότητα 4.1.7). Μετά την τοποθέτηση των τομών δεν χρειάζεται να γίνει προσανατολισμός τους (παραλείπονται τα βήματα 4.1.8 και 4.1.9) και γίνεται απευθείας η ανασύνθεση των επιφανειών του αγγείου (όπως στην ενότητα 4.1.10). Στη συνέχεια, αφού έχουμε το μοντέλο του αγγείου, ακολουθούν οι ογκομετρικές αναλύσεις, υπολογίζοντας πρώτα τον συνολικό όγκο και μετά αφού γίνει κατάτμηση του αγγείου σε στοιχειώδεις τομές γίνεται και ο υπολογισμός των μερικών όγκων.

Ο συνολικός όγκος υπολογίζεται με τη βοήθεια σχεδιαστικού προγράμ-



Σχήμα 5.2:

ματος (CAD design) από τις ανακατασκευασμένες επιφάνειες των αγγείων. Έτσι υπολογίζεται ο όγκος του αυλού, ο όγκος του αγγείου και τέλος από τη διαφορά τους προκύπτει ο όγκος του τοιχώματος (πλάκα).

Έπειτα χωρίζεται το αγγείο σε στοιχειώδη τμήματα με βάση τις υπάρχουσες τομές, παίρνοντας ως στοιχειώδες τμήμα αυτό που βρίσκεται μεταξύ δύο τομών. Έτσι από ένα αγγείο με N τομές προκύπτουν N-1 τμήματα (Σχήμα 5.2). Για κάθε στοιχειώδες τμήμα ο όγκος υπολογίζεται και πάλι με τη βοήθεια σχεδιαστικού προγράμματος (CAD design) και προκύπτουν οι στοιχειώδεις όγκοι αυλού, αγγείου και πλάκας (από τη διαφορά των δύο).

5.2 Παράμετροι που επηρεάζουν τα σχετικά σφάλματα στην ογκομετρική ανάλυση

Η τρισδιάστατη γραμμική ανακατασκευή των στεφανιαίων αρτηριών βασίζεται στη θεώρηση του μονοπατιού που ακολουθεί ο IVUS καθετήρας ως γραμμικό ενώ οι κατατμηθείσες τελοδιαστολικές IVUS εικόνες αντιστοιχίστηκαν κατακόρυφα σε συγκεκριμένα σημεία κατά μήκος του ευθύγραμμου μονοπατιού του καθετήρα.

Στη συνέχεια τα περιγράμματα του αυλού και της έξω ελαστικής μεμβράνης (EEM) για κάθε τομή ενώθηκαν με τα αντίστοιχα περιγράμματα των γειτονικών τομών με χρήση καμπυλών b-spline, παράγοντας μια γραμμική τρισδιάστατη αρτηριακή γεωμετρία.

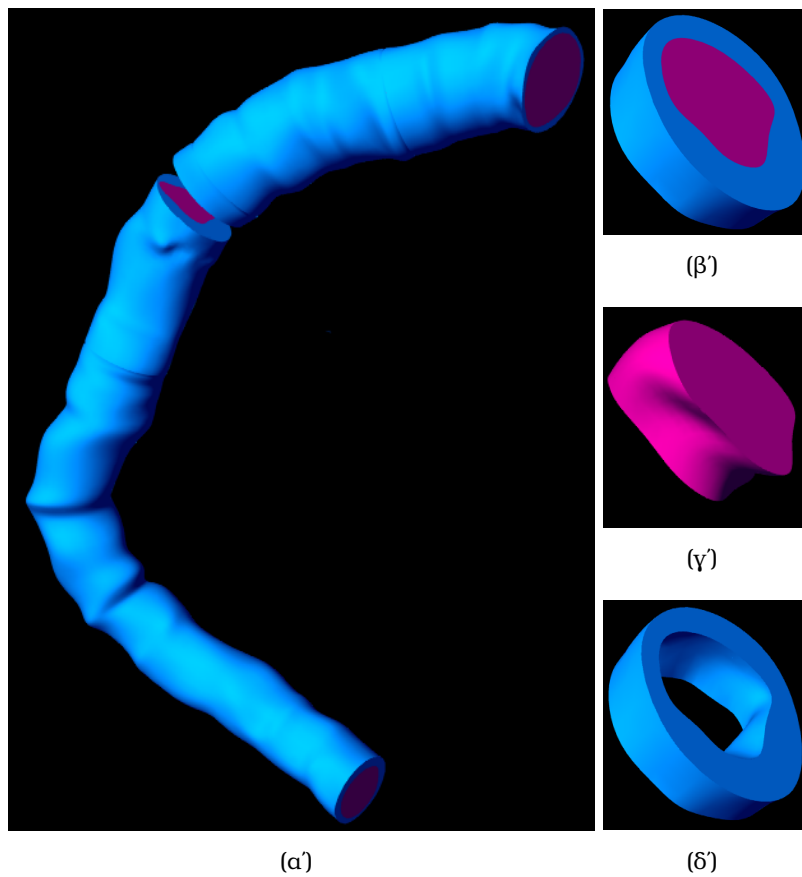
Βέβαια, ήταν απαραίτητος ο υπολογισμός της επιρροής διαφόρων γεωμετρικών και μορφολογικών παραμέτρων των στεφανιαίων αρτηριών, για κάθε τμήμα της πραγματικής ανακατασκευής (Σχήμα 4.15). Οι βασικότερες παράμετροι παρουσιάζονται στη συνέχεια :

- εμβαδόν της τομής του αυλού (CSA)
- απόσταση από το κέντρο του IVUS καθετήρα (c)
- καμπυλότητα αρτηρίας (κ)
- στρέψη (τ)

Σημειώνεται εδώ ότι το c αναπαριστά την απόκλιση του στρέψη IVUS καθετήρα από την καμπυλότητα της αρτηρίας, όσο για τις τιμές των κ και τ περιγράφουν την πορεία της αρτηρίας στο χώρο, αναπαριστώντας την απόκλιση της γραμμής κέντρου της αρτηρίας από την ευθεία και το επίπεδο αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, για τη διερεύνηση της διάστασης του σχετικού σφάλματος όγκου για κάθε κατηγορία στεφανιαίων αρτηριών, μετρήθηκε το σχετικό σφάλμα όγκου μεταξύ των γεωμετρικά διορθωμένων και γραμμικά ανακατασκευασμένων LAD, LCx και RCA. Τέλος, η συσχέτιση των κ και τ χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση του κατά πόσο ο IVUS καθετήρας ακολουθεί την ίδια πορεία με το κέντρο της αρτηρίας.

5.3 Συγκριτικά αποτελέσματα αναλύσεων

Στα πλαίσια της έρευνας αυτής αναλύθηκαν 17 αγγεία από 9 ασθενείς και λήφθηκαν μετρήσεις και με τις δύο μεθόδους για τον συνολικό αλλά και τους



Σχήμα 5.3:

στοιχειώδεις όγκους των αγγείων.

Από την ανάλυση των στοιχειωδών όγκων υπολογίστηκε ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση των όγκων, του αυλού, του αγγείου και της πλάκας (τοιχώματος), που προκύπτουν από όλα τα αγγεία, δίνοντας μια συγκριτική εικόνα της αποτελεσματικότητας της κάθε μεθόδου. Με τη μέθοδο της πραγματικής ανακατασκευής υπολογίστηκε ότι ο μέσος όγκος αυλού ήταν $632.3 \pm 214.9 \text{mm}^3$, ο μέσος όγκος αγγείου ήταν $1037.5 \pm 384.2 \text{mm}^3$ και ο μέσος όγκος πλάκας ήταν $405.2 \pm 204.8 \text{mm}^3$, ενώ με τη μέθοδο της ευθείας ανακατασκευής υπολογίστηκε ότι ο μέσος όγκος αυλού ήταν $620.82 \pm 195.3 \text{mm}^3$ ο μέσος όγκος αγγείου ήταν $1042.7 \pm 396.4 \text{mm}^3$ και ο μέσος όγκος πλάκας ήταν $421.8 \pm 227.5 \text{mm}^3$. Όπως γίνεται φανερό, οι διαφορές ανάμεσα στις δύο μεθόδους είναι πολύ μικρές (της τάξης του 5%).

5.4 Συμπεράσματα και εφαρμογές

Από τα αποτελέσματα της έρευνας προκύπτει ότι οι δύο μέθοδοι ογκομετρικών αναλύσεων μπορούν να θεωρηθούν εξίσου αξιόπιστες, εφόσον οι διαφορές που παρατηρήθηκαν είναι ελάχιστες. Πιο σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μόνο τοπικά σε μεμονωμένα στοιχειώδη τμήματα, όπου η μορφολογία του αγγείου παρουσίαζε έντονη καμπυλότητα. Οι μεμονωμένες αυτές περιπτώσεις όμως δεν επηρεάζουν συνολικά την απόδοση της μεθόδου της ευθύγραμμης ανακατασκευής σε σχέση με την πραγματική. Από την άλλη πλευρά η μέθοδος της ευθύγραμμης ανακατασκευής, παρά τις μικρές αποκλίσεις σε ακρίβεια, πλεονεκτεί σημαντικά σε σχέση με την πραγματική όσον αφορά στην ευκολία των αναλύσεων και στην ταχύτητα, εφόσον δεν απαιτούνται τα στάδια του τρισδιάστατου προσανατολισμού των τομών που έχουν μεγάλο υπολογιστικό κόστος.

Συνολικά η μέθοδος της ευθύγραμμης ανακατασκευής αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο κλινικό εργαλείο για τη διεξαγωγή ταχύτατων ογκομετρικών αναλύσεων.

Κεφάλαιο 6

Μορφολογικές και Αιμοδυναμικές αναλύσεις

Ένα πολύ σημαντικό τμήμα της παρούσας έρευνας, το οποίο βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη, είναι η ανάλυση των αιμοδυναμικών παραμέτρων που εξάγονται από την ανάλυση των ανακατασκευασμένων αγγείων και η συσχέτιση τους με τους παράγοντες που επηρεάζουν τον μηχανισμό της αθηρογένεσης.

Στόχος της μελέτης αυτής είναι αρχικά ο υπολογισμός των μορφολογικών παραμέτρων των αγγείων, όπως αυτά προκύπτουν από το πραγματικό τρισδιάστατο IVUS. Στη συνέχεια οι μορφολογικές παράμετροι χρησιμοποιούνται για τον άμεσο υπολογισμό αιμοδυναμικών παραμέτρων καθώς και για τις ρευστομηχανικές αναλύσεις των αγγείων, από τις οποίες προκύπτουν και οι άλλες παράμετροι που αξιοποιούνται στη μελέτη αυτή. Τελικό στάδιο είναι η συσχέτιση των μορφολογικών παραμέτρων με τις αιμοδυναμικές και η διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο οι παράμετροι αυτοί επηρεάζουν ή και συσχετίζονται με τον μηχανισμό αθηρογένεσης [8].

Η σημασία της μελέτης αυτής στηρίζεται στο γεγονός ότι με τη χρήση του πραγματικού τρισδιάστατου IVUS γίνεται εφικτή η in-vivo ανάλυση της μορφολογίας του αγγείου και της "ρευστομηχανικής συμπεριφοράς" του, κάτι που παλιότερα ήταν εφικτό μόνο σε πειραματικό περιβάλλον με χρήση της βιοψίας. Συνεπώς, οδηγούμαστε σε πληρέστερη και εις βάθος γνώση του μηχανισμού αθηρογένεσης, εφόσον λαμβάνεται πλέον υπόψη η πραγματική μορφολογία του αγγείου (εξέταση IVUS) και η αιμοδυναμική συμπεριφορά του, μέσα από τις προσομοιώσεις ροής.

6.1 Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στηρίζεται στη χρήση των ανακατασκευασμένων αγγείων, από τα οποία εξάγονται οι μορφολογικές παράμετροι με χρήση κατάλληλων αλγορίθμων πάνω στο λογισμικό CAD design (Rhinoceeros). Στο δεύτερο στάδιο της μεθόδου το μοντέλο του ανακατασκευασμένου αγγείου σε συνδυασμό με τις παραμέτρους που υπολογίστηκαν εισάγεται σε λογισμικό προσομοίωσης ροής (FLUENT), όπου προσομοιώνονται οι συνθήκες ροής του αίματος στο αγγείο και από την ανάλυση αυτή προκύπτουν οι αιμοδυναμικές παράμετροι που απαιτούνται για την ανάλυση του μηχανισμού αθηρογένεσης.

Στην παρούσα φάση οι παράμετροι που υπολογίζονται είναι η καμπυλότητα (κ) και η στρέψη (τ) της διαδρομής του καθετήρα και της "κεντρικής γραμμής" (centerline) του αγγείου, το εμβαδόν αυλού, αγγείου και τοιχώματος από τις τομές του αγγείου (Cross Sections), οι ακτίνες αυλού, αγγείου, το Wall Thickness (WT) και το Tensile Stress (TS) για κάθε Cross Section, καθώς και το Wall Shear Stress (WSS) που προκύπτει από τις ρευστομηχανικές αναλύσεις.

6.1.1 Ανακατασκευή του centerline

Η "κεντρική γραμμή" (centerline) του αγγείου είναι μία τρισδιάστατη καμπύλη που διέρχεται από το κεντροειδές κάθε τομής του αυλού. Συγκεκριμένα για τον υπολογισμό της χρησιμοποιούνται μόνο οι τομές που είναι ήδη διαθέσιμες από το IVUS, αλλά θα ήταν δυνατό να χρησιμοποιηθούν και επιπρόσθετες τομές, εφόσον είναι διαθέσιμο το πλήρες μοντέλο του αγγείου.

Για την κατασκευή του centerline πρέπει πρώτα να υπολογιστεί το κεντροειδές¹ σε κάθε τομή του αυλού (Luminal Cross Section) και προσδιορισμός του σημείου αυτού έγινε αυτοματοποιημένα από το λογισμικό CAD design.

Στη συνέχεια, εφόσον έχουν προσδιοριστεί τα σημεία ελέγχου, μπορούμε να την ανακατασκευάσουμε με μέθοδο παρεμβολής. Ουσιαστικά χρησιμοποιούνται splines (καμπύλες NURBS ή Bezier) για την παρεμβολή και το τελικό αποτέλεσμα είναι μια τρισδιάστατη καμπύλη που διέρχεται από τα επιθυμητά σημεία ελέγχου (κεντροειδή).

Πρέπει να σημειωθεί ότι η τρισδιάστατη γεωμετρία της κεντρικής γραμμής του αγγείου διαφέρει από την τρισδιάστατη τροχιά του καθετήρα IVUS,

¹Κεντροειδές είναι το κέντρο μάζας ενός αντικειμένου με ομοιογενή πυκνότητα

δεδομένου ότι σε κάθε τομή ο καθετήρας IVUS δεν περνούσε κατ' ανάγκη από το κεντροειδές.

6.1.2 Υπολογισμός Καμπυλότητας και Στρέψης

Ο προσδιορισμός της καμπυλότητας και της στρέψης μιας τρισδιάστατης καμπύλης καθορίζουν ουσιαστικά την γεωμετρία της στο χώρο. Ποιοτικά η καμπυλότητα εκφράζει την απόκλιση από την ευθεία (όσο μεγαλύτερη η απόκλιση από την ευθεία, τόσο μεγαλύτερη η καμπυλότητα) και η στρέψη εκφράζει την απόκλιση από το επίπεδο (όσο μεγαλύτερη η απόκλιση από το επίπεδο, τόσο μεγαλύτερη η στρέψη).

Ποσοτικά οι παράμετροι αυτές, σε ένα σημείο της τρισδιάστατης καμπύλης, υπολογίζονται από τις σχέσεις 6.1 και 6.2 της διαφορικής γεωμετρίας, όπου x, y, z είναι οι καρτεσιανές συντεταγμένες του σημείου στο χώρο και με $'$, $''$, και $'''$ συμβολίζονται η πρώτη, η δεύτερη και η τρίτη παράγωγος αντίστοιχα.

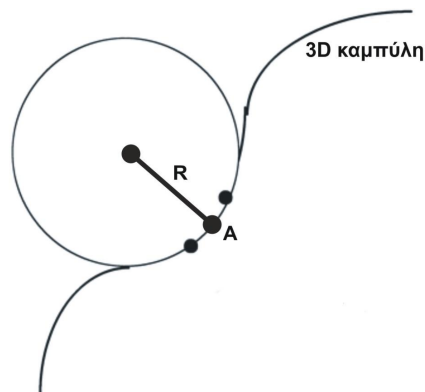
$$\kappa = \sqrt{\frac{(y'z'' - y''z')^2 + (z'x'' - z''x')^2 + (x'y'' - x''y')^2}{(x'^2 + y'^2 + z'^2)^3}} \quad (6.1)$$

$$\tau = \frac{\text{abs} \begin{vmatrix} x' & y' & z' \\ x'' & y'' & z'' \\ x''' & y''' & z''' \end{vmatrix}}{(y'z'' - y''z')^2 + (z'x'' - z''x')^2 + (x'y'' - x''y')^2} \quad (6.2)$$

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι όσον αφορά την καμπυλότητα, εκτός από τη σχέση 6.1, υπάρχει και εναλλακτικός τρόπος υπολογισμού της. Όπως φαίνεται στην εικόνα 6.1 από ένα συγκεκριμένο σημείο A μιας τρισδιάστατης καμπύλης περνάει μόνο ένας κύκλος, ο οποίος είναι εφαπτομενικός στην καμπύλη. Το αντίστροφο της ακτίνας του κύκλου αυτού είναι η καμπυλότητα της καμπύλης στο σημείο A (σχέση 6.3).

$$\tau = \frac{1}{R} \quad (6.3)$$

Στης παρούσα μελέτη υπολογίστηκε η καμπυλότητα και η στρέψη τόσο της κεντρικής γραμμής του αγγείου όσο και της διαδρομής του καθετήρα IVUS σε επιλεγμένα σημεία ελέγχου (τα σημεία αυτά, όσον αφορά στην τρισδιάστατη διαδρομή, αντιστοιχούν στα σημεία όπου τοποθετούνται οι τομές IVUS και όσον αφορά στην κεντρική γραμμή αντιστοιχούν στα κεντροειδή των



Σχήμα 6.1: Η καμπυλότητα μιας τρισδιάστατης καμπύλης στο σημείο A είναι το αντίστροφο της ακτίνας R του κύκλου, που περνάει εφαπτομενικά από το σημείο A .

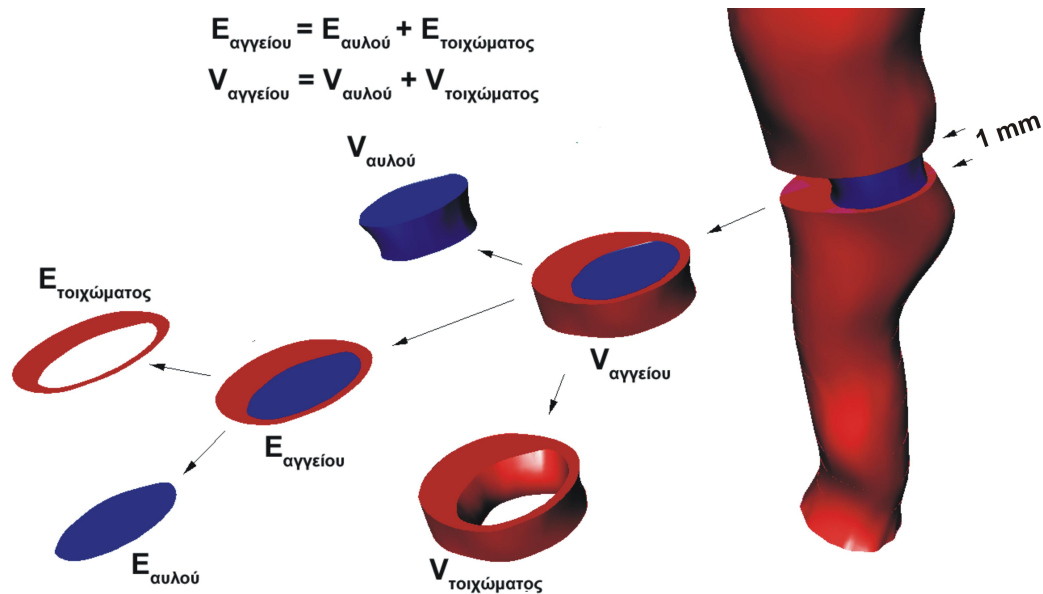
τομών IVUS). Ο προσδιορισμός των παραμέτρων, σε κάθε σημείο ελέγχου, έγινε με την εφαρμογή ειδικού αλγόριθμου, που αναπτύχθηκε και υλοποιήθηκε σε λογισμικό διανυσματικής σχεδίασης (CAD design). Συνολικά υπολογίστηκαν n τιμές για την καμπυλότητα κ και n τιμές για τη στρέψη τ τόσο στην τρισδιάστατη διαδρομή όσο και στην κεντρική γραμμή του αγγείου (όπου n ο αριθμός των τομών IVUS – σημείων ελέγχου). Οι τιμές αυτές αναπαραστάθηκαν γραφικά σε σχέση με το μήκος του αγγείου. Επίσης, διερευνήθηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ κ και τ και των διαφόρων μορφολογικών παραμέτρων και ειδικότερα με το εμβαδόν αυλού, εμβαδόν αγγείου, εμβαδόν τοιχώματος και πάχος τοιχώματος.

6.1.3 Εμβαδομέτρηση τομών (Cross Sections)

Σε κάθε τομή IVUS (Cross Section) υπολογίστηκε το εμβαδόν του αυλού (E_{lumen}), το εμβαδόν του αγγείου (E_{vessel}) και από τη διαφορά τους προέκυψε το εμβαδόν του τοιχώματος (E_{wall}) που αντιστοιχεί στο εμβαδόν της πλάκας για τη συγκεκριμένη τομή. Ο υπολογισμός αυτών των μεγεθών έγινε αυτοματοποιημένα με χρήση λογισμικού διανυσματικής σχεδίασης (CAD design).

6.1.4 Υπολογισμός Wall Thickness

Για τον υπολογισμό του Wall Thickness χρησιμοποιήθηκαν οι τομές IVUS (Cross Sections) καθώς και τα κεντροειδή των τομών (όπως αυτά υπολογί-



Σχήμα 6.2:

στηκαν στην ενότητα 6.1.1). Από το κεντροειδές κάθε τομής σχεδιάστηκαν 20 ακτίνες, με τέτοιο τρόπο ώστε να συμπληρώνεται μία πλήρης περιστροφή (360 μοίρες - οι ακτίνες σχεδιάστηκαν σε διαστήματα των 18 μοιρών), οι οποίες διαιρούν το έσω περίγραμμα (περίγραμμα αυλού) σε 20 διαστήματα και επεκτείνονται μέχρι το έξω περίγραμμα (τοιχώμα αγγείου). Σε κάθε τομή υπολογίστηκε η ακτίνα του αυλού (R_{lumen}), η ακτίνα του αγγείου (R_{vessel}) και από τη διαφορά τους προέκυψε το πάχος του τοιχώματος (Wall Thickness, WT). Η σχεδίαση των ακτίνων σε κάθε τομή, η διαίρεση των περιγραμμάτων στα αντίστοιχα τμήματα, καθώς και ο υπολογισμός των μηκών και του WT έγιναν με την εφαρμογή ειδικού αλγόριθμου, που αναπτύχθηκε και υλοποιήθηκε σε λογισμικό διανυσματικής σχεδίασης (CAD design).

6.1.5 Υπολογισμός Tensile Stress

Η παράμετρος του Tensile Stress (TS) υπολογίζεται με βάση το νόμο του Laplace από τη σχέση 6.4, όπου P είναι η αρτηριακή πίεση (blood pressure), r είναι η ακτίνα του αυλού και d είναι το πάχος του τοιχώματος (Wall Thickness, WT) [9]. Όσον αφορά στην αρτηριακή πίεση υπολογίζονται τρεις τιμές, η συστολική, η διαστολική και η μέση πίεση με αποτέλεσμα να έχουμε και τρεις τιμές του TS αντίστοιχα. Η ακτίνα του αυλού και το Wall Thickness υπολογίζονται για καθορισμένα σημεία της επιφάνειας του αυλού σύμφωνα

μη τη μέθοδο που παρουσιάστηκε στην ενότητα 6.1.4 και επομένως το TS υπολογίζεται για αυτά τα σημεία.

$$TS = P \frac{r}{d} \quad (6.4)$$

6.1.6 Μετατροπή σε κυλινδρικές συντεταγμένες

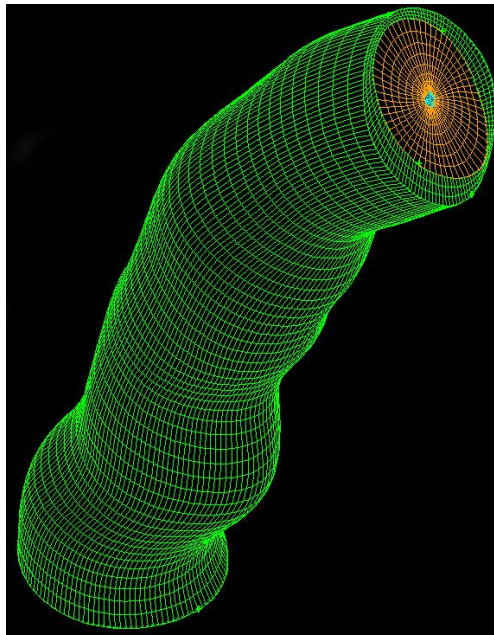
Για να καταστεί δυνατή η γραφική αναπαράσταση των παραμέτρων του WT και του TS σε σχέση με την περιφέρεια και το μήκος του αγγείου (ενότητα 6.2, σχήμα 6.4) έπρεπε να γίνει μετατροπή των συντεταγμένων των σημείων της επιφάνειας του αυλού, όπου υπολογίζεται το WT και το TS, από καρτεσιανές σε κυλινδρικές. Για τη μετατροπή αυτή χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος υπολογισμού της ακτίνας του αυλού και της γωνίας περιστροφής που παρουσιάζεται στην ενότητα 6.1.4. Έτσι για κάθε σημείο του αυλού οι τιμές αυτές αποτελούν τις συνιστώσες ρ και θ των κυλινδρικών συντεταγμένων. Ο υπολογισμός της συνιστώσας z έγινε με βάση τον υπολογισμό της απόστασης του σημείου ελέγχου πάνω στην κεντρική γραμμή, από το οποίο σχεδιάζονται οι ακτίνες, σε σχέση με την αρχή της. Έτσι η απόσταση που υπολογίζεται αποτελεί τη συνιστώσα z για τα 20 σημεία της περιφέρειας που υπολογίζονται με βάση το συγκεκριμένο σημείο της κεντρικής γραμμής.

6.1.7 Υπολογισμός Wall Shear Stress

Για τον υπολογισμό του WSS καθώς και άλλων αιμοδυναμικών παραμέτρων είναι απαραίτητη η προσομοίωση της ενδοστεφανιαίας ροής στο ανακατασκευασμένο αγγείο. Η προσομοίωση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού Υπολογιστικής Μηχανικής Ρευστών (Computational Fluid Dynamics, CFD), η αξιοπιστία του οποίου έχει πιστοποιηθεί με πολλαπλές πειραματικές μετρήσεις [5].

Δημιουργία Πλέγματος

Η υπολογιστική ανάλυση απαιτεί τη δημιουργία πλέγματος (grid generation), δηλαδή τη διαίρεση του όγκου του αυλού σε πολλούς μικρότερους όγκους, οι οποίοι ονομάζονται πεπερασμένα στοιχεία (finite elements). Τα πεπερασμένα στοιχεία μπορεί να έχουν διάφορα σχήματα. Στην παρούσα μελέτη για τη δημιουργία πλέγματος χρησιμοποιήθηκαν υπολογιστικά εξάεδρα. Οι εξισώσεις ροής ολοκληρώθηκαν για όλα τα πεπερασμένα στοιχεία και επιλύθηκαν ταυτόχρονα με βάση την επαναληπτική διαδικασία. Για τη δημιουργία



Σχήμα 6.3: Το πλέγμα που δημιουργείται για την προσομοίωση της ροής στο αγγείο.

πλέγματος χρησιμοποιήθηκε κατάλληλο πρόγραμμα, το οποίο δημιούργησε ένα μη δομημένο πλέγμα (unstructured grid), διαιρώντας τον αυλό καταρχήν σε 150 ισαπέχουσες τομές και κατόπιν την περιφέρεια της τομής σε 30 ίσα διαστήματα (ανά 12 μοίρες).

Εξισώσεις ροής

Η ροή του αίματος εντός των στεφανιαίων αρτηριών καθορίστηκε από τις εξισώσεις Navier-Stokes, οι οποίες ισχύουν για όλα τα ρευστά. Οι εξισώσεις αυτές περιγράφουν τη διατήρηση μάζας (continuity) (σχέση 6.5) και τη διατήρηση της ορμής και της ενέργειας (momentum) (σχέση 6.6), όπου $i, j = 1, 2, 3$, u είναι η ταχύτητα (velocity, m/sec), μ είναι το μοριακό ιξώδες (viscosity, $Kgm^{-1}sec^{-1}$) του αίματος, P είναι η αρτηριακή πίεση (blood pressure, N/m^2) και ρ είναι η πυκνότητα (density, Kg/m^3).

$$\frac{\partial}{\partial x_i} (\rho u_i) = 0 \quad (6.5)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho u_i) + \frac{\partial}{\partial x_i} (\rho u_i u_j) = \frac{\partial P}{\partial x_i} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left[\mu \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \right] \quad (6.6)$$

Αρχικές και οριακές συνθήκες

Για την εφαρμογή των εξισώσεων Navier-Stokes θεωρήθηκε ότι η ροή ήταν τρισδιάστατη (three-dimensional), σταθερή (steady), γραμμική (laminar) και ισοθερμική (isothermal), χωρίς την εφαρμογή εξωτερικών δυνάμεων. Το αρτηριακό τοίχωμα θεωρήθηκε άκαμπτο, ενώ το αίμα ασυμπίεστο, μη-Νευτώνειο, με σταθερή πυκνότητα $\rho = 1058 \text{ Kg/m}^3$ και μοριακό ιξώδες μ , το οποίο καθοριζόταν από τον εκθετικό νόμο (power law) [5]. Οι οριακές συνθήκες για την προσομοίωση της ενδοστεφανιαίας ροής καθορίστηκαν ως εξής: Εφαρμόστηκε σταθερή ταχύτητα αίματος 0.17 m/sec στην είσοδο του αγγείου, ενώ κοντά στο τοίχωμα του αγγείου η ταχύτητα θεωρήθηκε μηδενική (non-slip condition). Η ολική παροχή στην είσοδο και στην έξοδο θεωρήθηκε ίση.

Αριθμητική επίλυση

Το υπολογιστικό δίκτυο που δημιουργήθηκε και οι συνθήκες ροής μεταφέρθηκαν σε ειδικό λογισμικό υπολογιστικής μηχανικής ρευστών, με το οποίο έγινε η προσομοίωση του προβλήματος. Στο λογισμικό αυτό χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των πεπερασμένων στοιχείων προκειμένου να επιλυθούν οι εξισώσεις Navier-Stokes για τη μάζα, την ορμή και την ενέργεια. Το σύστημα των εξισώσεων θεωρήθηκε ότι συνέκλινε, όταν η μέγιστη διαφορά της ταχύτητας μεταξύ δύο διαδοχικών επαναλήψεων ήταν μικρότερη από 10^{-6} .

Υπολογισμός μεταβλητών

Η κύρια μεταβλητή που υπολογίστηκε ήταν η Τοιχωματική Διατμηματική Καταπόνηση (Wall Shear Stress, WSS), σύμφωνα με τη σχέση 6.7. όπου u_t είναι η εφαπτομενική στο τοίχωμα συνιστώσα της ταχύτητας και n το μοναδιαίο διάνυσμα κάθετο στο τοίχωμα. Επίσης υπολογίστηκε το μοριακό ιξώδες (viscosity, $\text{Kg m}^{-1} \text{sec}^{-1}$), η ταχύτητα (velocity, m/sec) και η Τοιχωματική Πίεση (Wall Pressure, WP, N/m^2), η οποία αντιστοιχεί στην πίεση που ασκεί το αίμα στο αρτηριακό τοίχωμα.

$$WSS = -\mu \frac{\partial u_t}{\partial n} \Big|_{wall} \quad (6.7)$$

6.2 Αποτελέσματα αναλύσεων

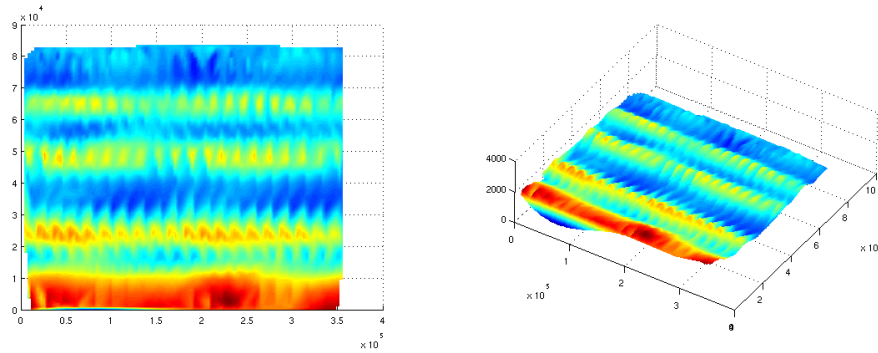
Οι αναλύσεις που μέχρι στιγμής πραγματοποιήθηκαν είχαν σαν γνώμονα τον υπολογισμό των παραμέτρων πρώτα για κάθε σημείο της επιφάνειας του αυλού και στη συνέχεια για κάθε τμήμα του αγγείου μεταξύ των τομών IVUS (Cross Sections). Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται με μορφή πινάκων, εκ των οποίων ο ένας περιλαμβάνει τα αποτελέσματα της ανάλυσης των σημείων και ο άλλος τα αποτελέσματα της ανάλυσης των τμημάτων. Για την πλήρη ανάλυση ενός αγγείου υπολογίζονται κατά μέσο όρο 1200 σημεία και 60 τμήματα.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων περιορίστηκε προς το παρόν στις παραμέτρους του WT και του TS, για τις οποίες υπολογίστηκαν η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση ανά τμήμα του αγγείου και συνολικά για όλο το αγγείο, καθώς και η μεταξύ τους συσχέτιση. Στο σύνολο του αγγείου η τιμή του WT είναι $0.6202 \pm 0.2285mm$ και για το TS είναι 230.84 ± 100.76 . Τέλος ο συντελεστής συσχέτισης των παραμέτρων που υπολογίστηκε είναι -0.8413 , πράγμα που εκ πρώτης όψεως μαρτυρά μια ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων του WT και του TS.

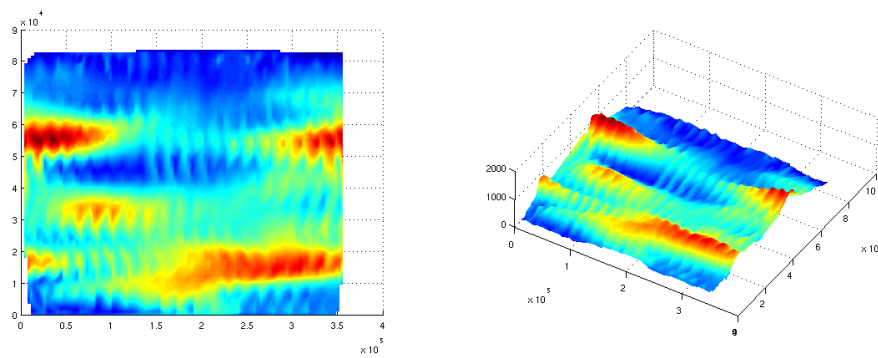
Για την ποιοτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων, με σκοπό να αναδειχθούν οπτικά οι συσχετίσεις των παραμέτρων, παρέχονται τα σχήματα 6.4, 6.5 και 6.6.

Συγκεκριμένα τα παραπάνω αποτελέσματα είναι ενδεικτικά μιας συνολικής διαδικασίας που χαρακτηρίζεται από τα ακόλουθα βήματα :

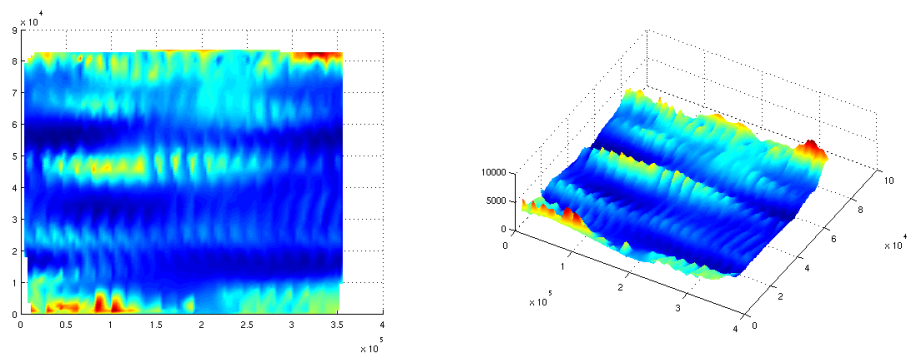
- λαμβάνουμε τα σημεία όπως αυτά προέκυψαν από την ανάλυση που περιγράφηκε στην ενότητα 6.1.6
- στη συνέχεια με στόχο την λήψη μιας εποπτικής απεικόνισης του εσωτερικού του αγγείου στο επίπεδο θέτουμε ως καρτεσιανούς άξονες (x , y) τις τιμές των συνιστωσών θ και z των κυλινδρικών συντεταγμένων
- δημιουργούμε 3 διαγράμματα εκ των οποίων το πρώτο έχει ως καρτεσιανό άξονα z τη συνιστώσα ρ (ακτίνα αυλού) των κυλινδρικών συντεταγμένων (Σχήμα 6.4), το δεύτερο έχει ως καρτεσιανό άξονα z το πάχος τοιχώματος (WT) για να μελετηθεί η κατανομή της πλάκας στο εσωτερικό του υπό εξέταση αγγείου (Σχήμα 6.5) και το τρίτο έχει ως καρτεσιανό άξονα z την εκτατή πίεση (TS) για την οπτική απόδοση της κατανομής της πίεσης που ασκείται στα εσωτερικά τοιχώματα (Σχήμα 6.6).



Σχήμα 6.4:



Σχήμα 6.5:



Σχήμα 6.6:

Μέρος ΙΙΙ

Έρευνα και εφαρμογές

Κεφάλαιο 7

Συνολικά αποτελέσματα έρευνας, συμπεράσματα και ιατρικές εφαρμογές

Η μέθοδος που παρουσιάστηκε παραπάνω αλλά και η έρευνα μας στο σύνολο της, διακατέχεται από έναν και μοναδικό στόχο, την εύρεση μιας αξιόπιστης μεθόδου που θα παρέχει ακριβή αποτελέσματα αλλά και δεν θα είναι δύσχρηστη η εισαγωγή της στην κλινική πρακτική, για τον εντοπισμό της κατάστασης ενός ασθενούς όσον αφορά στις στεφανιαίες αρτηρίες του και συγκεκριμένα σε σχέση με την πλάκα που δημιουργείται ως συνέπεια της αθηροσκλήρωσης.

Ταυτόχρονα, έπρεπε να εντοπισθούν επακριβώς οι αδυναμίες των προϋπαρχόντων μεθοδολογιών και οι τιθέμενοι από τα διαθέσιμα τεχνολογικά μέσα περιορισμοί για τον σχεδιασμό μιας μεθόδου, που να αποσκοπεί στην βελτίωση των πρότερων χωρίς όμως να παραγκωνίζει την αξία και πλεονεκτήματα που προσέφεραν, αλλά αντιθέτως να μπορεί να τα συνδυάσει και να τα ενσωματώσει με εκείνες τις διαδικασίες και τα στοιχεία που θα τείνουν να εξαλείψουν τα μειονεκτήματα των προγενέστερων κλινικών πρακτικών.

Με γνώμονα τα παραπάνω έγινε προσπάθεια για τη σχεδίαση αλλά και υλοποίηση μιας αυτοματοποιημένης μεθόδου ανακατασκευής των καρδιακών αγγείων με τη μέθοδο του πραγματικού 3D IVUS και βελτίωση της χρησιμοποιούμενης έως τώρα μεθόδου κυρίως όσον αφορά στον προσανατολισμό των αγγειακών τομών πάνω στη διαδρομή του αγγείου.

Η νέα αυτή μέθοδος διαφέρει κατά κύριο λόγο στον τρόπο υλοποίησης των επιμέρους βημάτων και όχι στην ανατροπή της αναμενόμενης και αποδεδειγμένα έγκυρης διαδικασίας για τη λήψη και επεξεργασία των δεδομένων.

Πράγματι τα βήματα που ακολουθήθηκαν ήταν, όπως φαίνεται και παρακάτω, σύμφωνα από κάθε άποψη με τη σύγχρονη αντιμετώπιση του θέματος από την ερευνητική και εν γένει ιατρική κοινότητα :

- Στεφανιογραφία - αναγνώριση περιγράμματος αυλού - ανασύνθεση πραγματικής τροχιάς καθετήρα
- Ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS) - ψηφιοποίηση δεδομένων υπερηχογραφήματος και επιλογή τελοδιαστολικών τομών - επεξεργασία τομών που προκύπτουν από IVUS (αναγνώριση περιγραμμάτων)
- Προσδιορισμός σημείων ελέγχου (control point) και τοποθέτηση τομών πάνω στη διαδρομή του καθετήρα - Αρχικός προσανατολισμός τομών (με βάση το Frenet-Serret) - Εύρεση κατάλληλης γωνίας περιστροφής των τομών που αντιστοιχεί στον πραγματικό προσανατολισμό - Ανασύνθεση έσω και έξω επιφανειών αγγείου (δημιουργία πλέγματος)

Η νέα τεχνική απεικόνισης που παρουσιάστηκε στην παρούσα μελέτη για την in-vivo γεωμετρικά διορθωμένη τρισδιάστατη ανακατασκευή των ανθρωπινων στεφανιαίων αρτηριών, βασίστηκε κατά κύριο λόγο στο συνδυασμό του IVUS και της διεπίπεδης αγγειογραφίας.

Τα αγγειογραφικά δεδομένα απέδωσαν πληροφορίες για την χωρική τροχιά του IVUS καθετήρα και λειτούργησαν ως ο κεντρικός άξονας πάνω στον οποίο οι δισδιάστατες τομογραφικές εικόνες από το IVUS έπρεπε να τοποθετηθούν και στην συνέχεια να προσανατολιστούν στο χώρο.

Η in-vivo αξιολόγηση αυτής της μεθόδου έγκειται, όπως περιγράφηκε παραπάνω αναλυτικά, στην επαναπροβολή του κάθε ανακατασκευασμένου αυλού, πάνω στα δυο επίπεδα και στην ποσοτική σύγκριση με τα περιγράμματα των τοιχωμάτων του αγγειογραφικού αυλού.

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της μεθόδου ήταν ιδιαίτερα θετικά και ελπιδοφόρα μιας και παρείχαν υψηλό ποσοστό ακρίβειας στις μετρήσεις, ακόμα και όταν συσχετιζόνταν με τις προκύπτουσες από την παραδοσιακή στεφανιογραφία τιμές.

Παρόλα αυτά εντοπίστηκαν και κάποιοι παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την ορθότητα των αποτελεσμάτων και θέτουν συγκεκριμένες απαιτήσεις και κανόνες για τον τρόπο εφαρμογής και κυρίως λήψης των δεδομένων, με κυριότερο την απαίτηση για σταθερή ταχύτητα απόσυρσης του καθετήρα και τον κατά το δυνατό περιορισμό στο ελάχιστο των καρδιαναπνευστικών λειτουργιών, για την επίτευξη μέγιστης ακρίβειας αποτελεσμάτων.

Επομένως, εύκολα προκύπτει το συμπέρασμα ότι βασική προϋπόθεση για την επιτυχία της μεθόδου είναι η εφαρμογή αυτόματης μηχανοκίνητης απόσυρσης με σταθερή ταχύτητα και για τον περιορισμό των συνεπειών της κίνησης της καρδιάς και των αναπνευστικών κινήσεων χρήζει να ζητείται από τον ασθενή να αναπνέει όσο πιο ήπια μπορεί κατά τη λήψη των αρχικών προβολών, το οποίο, αν και δεν αποτελεί μόνιμη και ικανοποιητική λύση του προβλήματος είναι μια ενδιάμεση προσωρινή λύση για τη λήψη όσο γίνεται ακριβέστερων αποτελεσμάτων, αν και η δόκιμη λύση και η επιδιωκόμενη είναι η εύρεση τρόπου υπολογισμού και ισοστάθμισης των παραγόντων αυτών για την αυτοματοποιημένη διόρθωση των τελικών αποτελεσμάτων απεμπλέκοντας την επιρροή της συγκεκριμένης παραμέτρου από το αποτέλεσμα.

Σε κάθε περίπτωση και παρόλο που υπάρχουν σημαντικά περιθώρια διορθώσεων, το τρισδιάστατο πραγματικό IVUS, έχει υψηλή εφαρμοστικότητα, ακρίβεια και επαναληπτικότητα, αν και χωράει βελτίωση όσον αφορά στην ταχύτητα ανάλυσης, που είναι εφικτή διαμέσου της περαιτέρω αυτοματοποίησης διαδικασιών όπως η ανίχνευση περιγραμμάτων.

Αβίαστα καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην μορφομετρική ανάλυση πλάκας παράγοντας αποτελέσματα πολύ πιο γρήγορα και απλά από την παραδοσιακή μεθοδολογία, βελτιώνοντας με αυτό το τρόπο την διαδικασία λήψης αποφάσεων εκ μέρους του επεμβατικού καρδιολόγου, δίνοντάς του ταυτόχρονα τη δυνατότητα να διερευνήσει διαδραστικά την εσωτερική δομή των αρτηριών από άλλες οπτικές γωνίες, πέρα από τις κλασσικές που προσφέρονται από την απλή αγγειογραφία και ταυτόχρονα να έχει στην διάθεση του ένα αξιόλογο εργαλείο για την παρακολούθηση ασθενών, ώστε να αποτιμάται με ακρίβεια η πρόοδος ή η πιθανή υποτροπή του φαινομένου της πλάκας στις αρτηρίες του ασθενή. Επιπλέον, αναμένεται να διευκολύνει την αποτίμηση της 3D γεωμετρίας και τη δημιουργία δυναμικών προσομοιώσεων της εξέλιξης της πλάκας σε συνάρτηση με αιμοδυναμικούς και γεωμετρικούς παράγοντες για περαιτέρω μελέτη του φαινομένου της αθηρογένεσης και της προόδου της πλάκας.

Το επόμενο βήμα στη μελέτη και η μελλοντική προέκταση αυτής της εφαρμογής, θα εστιαστεί στην ανάπτυξη μιας ολοκληρωμένης εφαρμογής η οποία δια μέσω ενός εύχρηστου και φιλικού προς τον χρήστη γραφικού περιβάλλοντος θα παρέχει τη δυνατότητα να υποστηρίζει τον επεμβατικό καρδιολόγο στη διαγνωστική και θεραπευτική διαδικασία.

Κεφάλαιο 8

Πεδία μελλοντικής έρευνας και εφαρμογών

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει το συνδυασμό IVUS και διεπίπεδης αγγειογραφίας και αποδεικνύει, μέσω ενδεδειγμένης έρευνας, ότι πρόκειται για μια νέα αξιόπιστη μέθοδο για την ανακατασκευή στεφανιαίων αρτηριών με εν δυνάμει ευρεία κλινική εφαρμογή, τόσο κατά τη διάγνωση, όσο και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης της κλινικής εικόνας του ασθενούς, είτε υποβάλλεται σε φαρμακευτική αγωγή είτε έχει υποστεί επέμβαση.

Επόμενος στόχος, είναι καταρχάς η συνέχιση των ιατρικών ελέγχων για την απόδειξη της εγκυρότητας της μεθόδου και τη διαπίστωση της ακρίβειας των αποτελεσμάτων σε κάθε πιθανή περίπτωση. Στη συνέχεια αναμένεται η διάδοση και εδραίωση της χρήσης της μεθόδου από την ιατρική κοινότητα σαν "added value" εργαλείο, που θα διευκολύνει τον κλινικό επεμβατικό καρδιολόγο και θα μειώσει τον απαιτούμενο χρόνο για την διάγνωση, αυξάνοντας ταυτόχρονα την ακρίβεια των αποτελεσμάτων όσον αφορά στο ποσοστό επιτυχίας στον υπολογισμό της πλάκας αλλά και γενικότερα στη διερεύνηση της κατάστασης των στεφανιαίων αρτηριών του ασθενούς.

Ο ρόλος μιας προληπτικής και θεραπευτικής μεθόδου με μειωμένο κόστος τόσο από πλευράς χρόνου όσο και από την οικονομική πλευρά του θέματος, είναι αναμφίβολα καίριος για την εδραίωση της αλλά και για την αύξηση του ποσοστού επιτυχημένων διαγνώσεων και κατά συνέπεια την μείωση των θανατηφόρων περιστατικών, μιας και θα μειωθούν οι περιπτώσεις υποτίμησης της σοβαρότητας της κλινικής εικόνας του ασθενούς.

Με τη βοήθεια της προτεινόμενης μεθόδου, το όραμα της πρόληψης της αθηροσκλήρωσης και της ποσοστιαίας μείωσης της ανάγκης για επεμβατική

αντιμετώπιση των περιστατικών αποκτά εχέγγυα για την πραγμάτωσή του και αποτελεί πλέον βραχυπρόθεσμο στόχο.

Τέλος, δίνεται έναυσμα για τον νέο στόχο, που δεν είναι άλλος από το σχεδιασμό και την υλοποίηση μιας νέας ολοκληρωμένης εφαρμογής που θα προσφέρει τη δυνατότητα γρήγορης και απλής διάγνωσης της κατάστασης των αρτηριών του ασθενή πριν τον οδηγήσει η συμπτωματολογία ή ακόμα και το καθεαυτό πρόβλημα της σοβαρής μορφής αθηροσκλήρωσης σε επίπονες φαρμακευτικές ή σε ακόμα δυσκολότερες περιπτώσεις επεμβατικές αγωγές με οδυνηρές συνέπειες και αναπόφευκτη απώλεια, προσωρινή ή και μόνιμη, της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

Επιπλέον, δεν πρέπει να παραμελείται το γεγονός ότι η επέκταση και σταθεροποίηση της μεθόδου αλλά και η εν συνεχεία εδραίωση της χρήσης της στην καθημερινή ιατρική πρακτική δύναται να προσφέρει τη δυνατότητα πλήρους παρακολούθησης της μετεγχειρητικής πορείας των ασθενών και έγκαιρης διάγνωσης τόσο της βελτίωσης όσο και της υποτροπής της κατάστασης με στόχο την αισθητή μείωση των θανατηφόρων περιστατικών.

Κεφάλαιο 9

Πεδία συμβολής στην μελέτη

- Τομείς ενασχόλησης
 - Τοποθέτηση και προσανατολισμός τομών (4.1.7 ως 4.1.9)
 - Τελειοποίηση μοντέλου (4.1.10)
 - Έλεγχος αξιοπιστίας 3D μεθόδου (4.3.3) με στατιστική ανάλυση (συντελεστές συσχέτισης)
 - Ανακατασκευές αγγείων για ογκομετρικές αναλύσεις (ευθύγραμμη – πραγματική)
 - Υπολογισμός ογκομετρικών μεγεθών (συνολικά και τοπικά)
 - Μερική συμμετοχή σε στατιστικές αναλύσεις (συντελεστές συσχέτισης, σχετικά σφάλματα)
 - Υπολογισμός όλων των μορφολογικών παραμέτρων (κ , τ , CSA, WT, TS)
 - Ποιοτικά διαγράμματα για WT και TS
- Τεχνολογίες και τρόποι επιρροής στην συνολική μελέτη
 - Αξιοποίηση λογισμικού CAD design
 - Βελτίωση αξιοπιστίας μεθόδου
 - Μορφολογική ανάλυση
 - Χρήση μαθηματικής προσομοίωσης (Matlab)
 - Ομαδοποίηση και ανάλυση αποτελεσμάτων
- Συμβολή από τη σκοπιά της μοντελοποίησης και κωδικοποίησης

- Ανάλυση και μαθηματική μοντελοποίηση προβλήματος ανακατασκευής
- Σχεδίαση και υλοποίηση αλγορίθμων για :
 - προσανατολισμό τομών
 - έλεγχο αξιοπιστίας ανακατασκευής (back projections)
 - υπολογισμό μορφολογικών παραμέτρων (μαζί με ογκομετρικές αναλύσεις)
 - μετρήσεις και συσχετίσεις μεγεθών - παραμέτρων
 - γραφικές απεικονίσεις αποτελεσμάτων

Επίλογος

Στην παρούσα μελέτη παρουσιάστηκε η τρισδιάστατη, in-vivo, ανασύνθεση στεφανιαίων αρτηριών ανθρώπου με χρήση ενδοστεφανιαίου υπερηχογραφήματος και στεφανιογραφίας.

Η 3D ανασύνθεση στεφανιαίας αρτηρίας με χρήση IVUS και στεφανιογραφίας όπως προέκυψε από την μελέτη μας, είναι μια υψηλής ακρίβειας και εύκολα επαναλήψιμη μέθοδος, η οποία δίνει δυνατότητα παρατήρησης και αξιόπιστων μετρήσεων στο αρτηριακό τοίχωμα, ενώ ταυτόχρονα αποδίδει πιστά την τρισδιάστατη εικόνα του τοιχώματος και του αυλού, παρέχοντας με αυτόν τον τρόπο εύκολες μορφομετρικές αναλύσεις της αθηρωματικής πλάκας καθώς και τη δυνατότητα αξιόπιστης εξομοίωσης της στεφανιαίας ροής.

Οι βασικότερες εφαρμογές του 3D IVUS συνοψίζονται στα ακόλουθα :

- Περιγραφή της αθηρωματικής πλάκας
- Εμβαδομέτρηση
- Ογκομετρικές αναλύσεις
- Πραγματική 3D γεωμετρική παρουσίαση
- Εξομοιώσεις ροής αίματος (Computational Fluid Dynamics)

Η χρήση της 3D ανασύνθεσης στεφανιαίας αρτηρίας με χρήση IVUS και στεφανιογραφίας, εστιάζεται κυρίως στην παροχή των απαραίτητων στοιχείων για την μορφομετρική ανάλυση της αθηρωματικής πλάκας και συγκεκριμένα έγκειται στον ακριβή υπολογισμό του όγκου πλάκας της αθηροσκλήρωσης και τη δυνατότητα μελέτης της αποτελεσματικότητας φαρμακευτικών ή επεμβατικών θεραπειών στην υποστροφή της αθηρωματικής πλάκας.

Βιβλιογραφία

- [1] Andreas Wahle, Guido P. M. Prause, Clemens von Birgelen, Raimund Erbel and Milan Sonka. Fusion of Angiography and Intravascular Ultrasound in vivo: Establishing the Absolute 3-D Frame Orientation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(10):1176-1180, October 1999.
- [2] Andreas Wahle, Guido P. M. Prause, Steven C. DeJong and Milan Sonka. Geometrically Correct 3-D Reconstruction of Intravascular Ultrasound Images by Fusion with Biplane Angiography - Methods and Validation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(8):686-699, August 1999.
- [3] C. J. Slager, J. J. Wentzel, J. C. H. Schuurbiens, J. A. F. Oomen, J. Kloet, R. Krams, C. von Birgelen, W. J. van der Giesen, P. W. Serruys, P. J. de Feyter. True 3-dimensional reconstruction of coronary arteries in patients by fusion of angiography and IVUS (ANGUS) and its quantitative validation. *Circulation*, 102:511-516, 2000.
- [4] E. M. Tuzcu, S. R. Kapadia, E. Tutar, K. M. Ziada, R. E. Hobbs, P. M. McCarthy, J. B. Young, S. E. Nissen. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*, 103:2705-2710, 2001.
- [5] G. D. Giannoglou, J. V. Soulis, T. M. Farmakis, D. M. Farmakis, G. E. Louridas. Haemodynamic factors and the important role of local low static pressure in coronary wall thickening. *Int J Cardiol*, 86:27-40, 2002.
- [6] G. S. Mintz, W. D. Anderson, S. R. Bailey, R. Erbel, P. J. Fitzgerald, F. J. Pinto, K. Rosenfield, R. J. Siegel, E. M. Tuzcu, P. G. Yock. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on

- Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 37:1478–1492, 2001.
- [7] George D. Giannoglou, Yiannis S. Chatzizisis, George Sianos, Dimitrios Tsikaderis, Antonis Matakos, Vassilios Koutkias, Panagiotis Diamantopoulos, Nicos Maglaveras, George E. Parcharidis and George E. Louridas. In-vivo validation of spatially correct three-dimensional reconstruction of human coronary arteries by integrating intravascular ultrasound and biplane angiography. *Coronary Artery Disease*, 17(6):533–543, September 2006.
- [8] Jolanda J. Wentzel, Frank J.H. Gijzen, Johan C.H. Schuurbiers, Rob Krams, Patrick W. Serruys, Pim J. De Feyter, Cornelis J. Slager. Geometry guided data averaging enables the interpretation of shear stress related plaque development in human coronary arteries. *Journal of Biomechanics*, 38:1551–1555, 2005.
- [9] K. Kozuma, M. A. Costa, M. Sabate1, C. J. Slager, E. Boersma, I. P. Kay, J. P. A. Marijnissen, S. G. Carlier, J. J. Wentzel, A. Thury, J. M. R. Ligthart, V. L. M. A. Coen, P. C. Levendag and P. W. Serruys. Relationship between tensile stress and plaque growth after balloon angioplasty treated with and without intracoronary beta-brachytherapy. *European Heart Journal*, 21:2063–2070, 2000.
- [10] P. Schoenhagen, S. E. Nissen. Understanding coronary artery disease: Tomographic imaging with intravascular ultrasound. *Heart*, 88:91–96, 2002.
- [11] R. Krams, J. J. Wentzel, J. A. F. Oomen, R. Vinke, J. C. H. Schuurbiers, P. J. de Feyter, P. W. Serruys, C. J. Slager. Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary arteries in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 7:2061–2065, 1997.
- [12] S. E. Nissen, P. Yock. Intravascular ultrasound: Novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*, 103:604–616, 2001.
- [13] Yiannis S. Chatzizisis. Three-dimensional reconstruction of coronary arteries by fusion of intravascular ultrasound and biplane angiography. *MSc Dissertation. Thessaloniki, Greece: Aristotle University Medical School*, 2004.

- [14] Yiannis S. Chatzizisis *et al.* Increased Artery Curvature Determines the Volume Error in Intravascular Ultrasound Measurements: An In-Vivo Comparative Study Between Linear Versus Anatomically Correct Three-Dimensional Reconstruction of Human Coronary Arteries. 2006.
- [15] Yiannis S. Chatzizisis, George D. Giannoglou, Antonis Matakos, Chrysanthi Basdekidou, George Sianosa, Alexandros Panagiotou, Christos Dimakis, George E. Parcharidis and George E. Louridas. In-vivo accuracy of geometrically correct three-dimensional reconstruction of human coronary arteries: is it influenced by certain parameters? *Coronary Artery Disease*, 17(6):545–551, September 2006.
- [16] Καρπέτας Γεώργιος. Αυτόματη ανίχνευση των περιγραμμάτων των αγγειακών τοιχωμάτων σε εικόνες ενδοστεφανιαίου υπερηχογραφήματος. *Διπλωματική Εργασία, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Τμήμα Ιατρικής, Εργαστήριο Ιατρικής Πληροφορικής*, Νοέμβριος 2004.