

## ПРИМЕНА ВЕШТАЧКЕ ИНТЕЛИГЕНЦИЈЕ У ДИЈАГНОСТИЦИ И ТЕРАПИЈИ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ ОБОЉЕЊА

### APPLIED ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN DIAGNOSTICS AND THERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES

НЕНАД ФИЛИПОВИЋ<sup>1</sup>

Оригинални научни рад  
DOI: 10.5937/VI24043F

**Резиме:** Коришћење рачунарске платформе може смањити трошкове и време потребно за развој нових модела медицинских уређаја и лекова. Европски пројекат STRATIFYHF развија и клинички валидира иновативни систем за подршку одлучивању заснован на вештачкој интелигенцији за предвиђање ризика од срчане слабости, олакшавајући његову рану дијагнозу и предвиђање прогресије, што ће радикално променити начин на који се управља срчаном слабошћу у примарној и секундарној нези. Развијен је коришћењем најсавременијег моделирања коначних елемената за макро симулацију интеракције течности и структуре са микро моделирањем на молекуларном нивоу за интеракцију лекова са срчаним ћелијама и коришћењем вештачке интелигенције. Рачунарска платформа као што је STRATIFYHF платформа је ново медицинско средство за предвиђање ризика од срчаних болести код одређеног пацијента.

**Кључне речи:** вештачка интелигенција (АИ), срчана слабост, систем за подршку одлучивању

**Abstract:** The use of a computational platform can reduce costs and time required for developing new models of medical devices and drugs. EU project STRATIFYHF is to develop and clinically validate a truly innovative AI-based Decision Support System for predicting the risk of heart failure, facilitating its early diagnosis and progression prediction that will radically change how heart failure is managed in both primary and secondary care. It is developed using state-of-the-art finite element modelling for macro simulation of fluid-structure interaction with micro modelling at the molecular level for drug interaction with the cardiac cells and using artificial intelligence.

---

<sup>1</sup> Ненад Филиповић, Универзитет у Крагујевцу, Факултет инжењерских наука, Сестре Јањић 6, Крагујевац, fica@kg.ac.rs, ORCID 0000-0001-9964-5615

Computational platforms such as STRATIFYHF platform is novel medical tool for risk prediction of cardiac disease in a specific patient.

**Key Words:** Artificial Intelligence (AI), Heart Failure, Decision Support System

## 1. Увод

Срце на микроскопском нивоу функционише као пумпа која непрекидно шаље крв у читаво људско тело. Да би се схватила интегрисана функција срца, неопходно је применити интердисциплинарни приступ, јер су ту укључени електрицитет, физичка хемија, механика чврстих тела и динамика флуида (мултифизичка симулација).

Веома је важно користити детаљан, сложен, анатомски прецизан модел целокупне електричне активности срца, што захтева дуже време израчунавања, наменски софтвер, па чак и употребу суперкомпјутера [10, 23]. Развили смо методологију за реални 3D модел срца користећи модел линеарног еластичног и ортотропног материјала заснован на Холзапфеловим експериментима. Примењујући ову методологију, можемо прецизно предвидети пренос електричних сигнала и подручје деформисања у срчаном ткиву [13] Недавно развијени рачунарски модели значајно су унапредили интегративно разумевање понашања срчаног мишића код хипертрофичне и дилатираних кардиомиопатије. Развој нових интегративних приступа моделирању могу бити делотворна алатка у препознавању типа и интензитета симптома код, на пример, пацијената са мултигенским поремећајем, и у оцени степена у којем је оштећена нормална физичка активност.

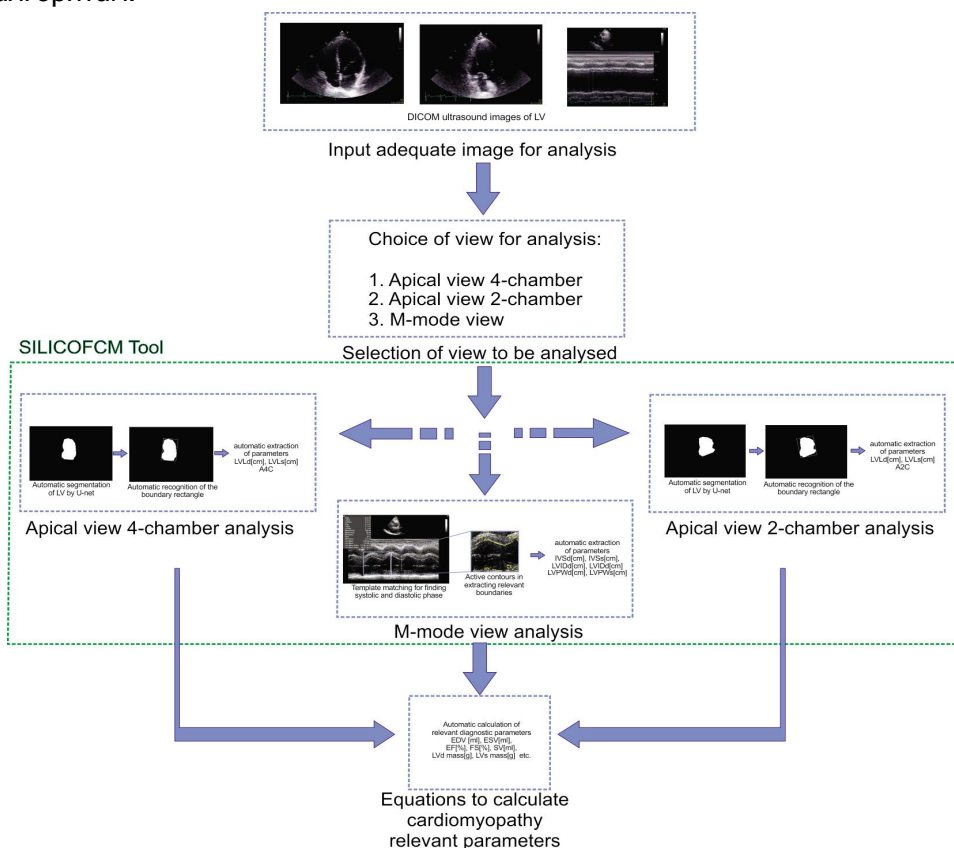
У последње време, машинско учење и вештачка интелигенција су брзо напредовали, проналазећи своју улогу у обради медицинских слика, дијагнози подржаној компјутерима, фузији слика, регистрацији, сегментацији слика, као и у лечењу вођеном сликама. Технике машинског учења извлаче информације (такозване карактеристике) из слика и успешно доносе одлуке [24].

Првенствени циљ пројекта STRATIFYHF јесте развој и клиничка потврда крајње иновативног система за подршку одлучивању заснованог на вештачкој интелигенцији за предвиђање ризика од срчане инсуфицијенције који олакшава рану дијагнозу и предвиђање прогресије болести, што ће из корена променити начин поступања у вези са срчаном инсуфицијенцијом како у примарној, тако и у секундарној нези. Овај систем интегрише податке усмерене на пацијента, добијене помоћу постојећих и нових технологија, дигиталне библиотеке о пацијентима и алгоритмама и рачунарског моделирања заснованих на вештачкој интелигенцији.

## 2. Методологија

### Реконструкција слике из ехокардиографије

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



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

Ако корисник има на располагању сва три приказа у систолној и дијастолној фази (што би требало да буде случај приликом снимања пацијента), сви релевантни параметри се могу израчунати на основу ова

три приказа, а затим се може обавити аутоматско израчунавање релевантних дијагностичких параметара кардиомиопатије (тј., EF [%], ES [%], SV [ml], LVd маса [g], LVs маса [g] итд.).

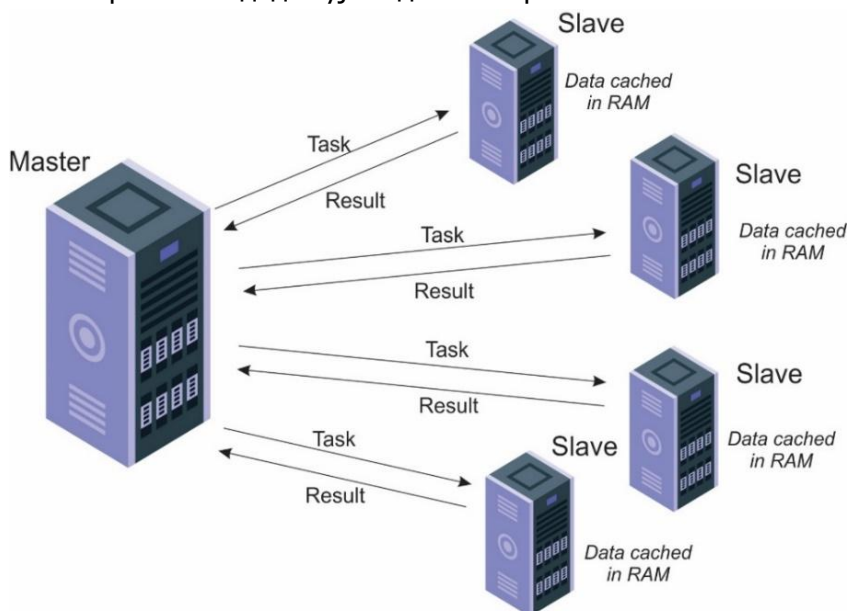
#### *Технологије великих података за обраду медицинских слика*

Паралелно рачунарство је препознато као кључна инфраструктура за управљање великим подацима. Оно може истовремено да обавља анализу на кластерима уређаја или суперкомпјутера. Технологија великих података се са вештачком интелигенцијом и масовним паралелним рачунањем може употребити за револуционарни начин предвиђања и персонализовану медицину [7]. Нови модели паралелног рачунања, на пример Google's MapReduce [5]: поједностављена обрада података на великим кластерима, 2008) су у протеклих неколико година предложени за нову инфраструктуру великих података. Компанија *Apache* је лансирала *Hadoop* [29], отворени софтвер MapReduce за управљање дистрибуираним подацима. Истовремени приступ подацима на кластерима сервера подржан је помоћу *Hadoop* система за дистрибуиране фајлове (HDFS).

Детаљан, сложен и анатомски прецизан модел целокупне електричне активности срца захтева огромно време израчунавања и употреба суперкомпјутера су већ установљени у литератури [10, 13]. Аутори овог рада недавно су развили методологију за реални 3D модел срца користећи модел линеарног еластичног и ортотропног материјала заснован на Холзапфеловим експериментима. Помоћу ове методологије се може прецизно предвидети пренос електричних сигнала и подручје померања у срчаном ткиву [9]. Клиничка потврда код људи је веома ограничена јер су симултани записи електричне дистрибуције читавог срца недоступни како из практичних, тако и из етичких разлога [9].

С друге стране, *Spark* компаније *Apache* је дистрибуирана рачунарска платформа која је постала један од најмоћнијих оквира за велике податке. Ова платформа пружа доследан и свеобухватан оквир за управљање потребама обраде великих података, користећи читав низ скупова података (подаци са графикона, подаци са слике/видео снимка, подаци из текста итд.) из разних извора (серија, стримовање у реалном времену) . Према његовим креаторима, оквир *Spark* замишљен је да се позабави недостацима оквира *Hadoop*. У појединим случајевима, оквир *Spark* се показао бржим од оквира *Hadoop* (преко 100 пута у меморији). Перформанса може бити бржа у односу на остале технологије великих података захваљујући предностима као што су складиштење података у меморији и обрада у готово реалном времену [27]. Оквир *Spark* може да припреми податке за итерацију, да их често испитује и уноси у меморију. Главни програм (покретач) оквира *Spark*

надгледа много чворова и прикупља њихове резултате, док чворови читавају блокове података из дистрибуираног система фајлова, покрећу разне обрачуне и бележе резултате на диску (слика 2). То значи да главни програм контролише и додељује задатке чворовима.



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

Spark, као и Hadoop, је изграђен на MapReduce са паралелном обрадом, који тежи да обрати податке на једноставан и транспарентан начин у кластеру компјутера. Spark омогућава SQL упите, стримовање података, машинско учење и обраду података са графикана поред операција Map и Reduce [14]. У Spark-у, програм може повремено да покрене алгоритам у неколико алгоритама истовремено. Иако се број чворова може повећати услед величине скупа података, повећање броја чворова доводи и до продуженог времена обраде.

#### *Радни ток тестирања лекова*

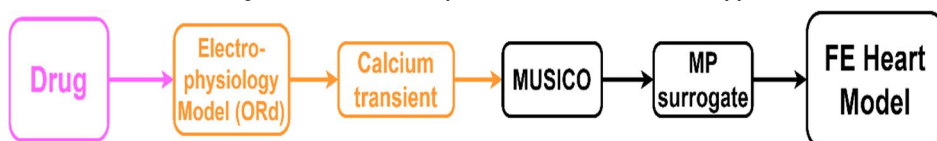
Дејства лекова се разликују у лечењу разних симптома повезаних са кардиомиопатијом. Пре свега, лекови који се симулирају користећи MUSICO [18] деле се у три главне групе или правца дефинисаних главним дејством сваког лека, као што је утицај на модулирање прелазних калцијума или промена кинетике контрактилних протеина. Свака група састоји се од две подгрупе засноване на типу кардиомиопатије:

### *I Модулација прелазних $[Ca^{2+}]$*

НМ – Дисопирамид (Disopyramide), који снижава крајње горње и основне нивое прелазних  $[Ca^{2+}]$  током контракција

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

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



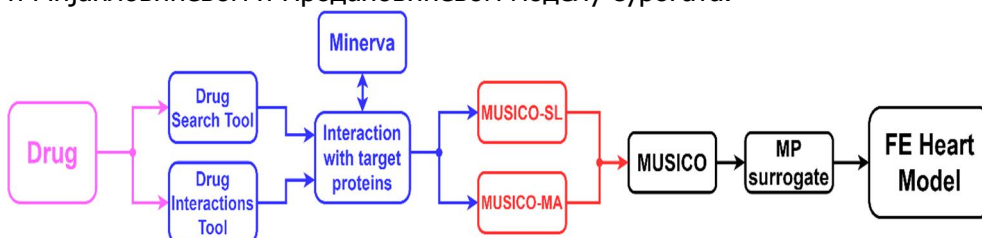
Слика 3. Деловање лека преко модулације прелазних калцијума кроз промене у јонским струјама или у својствима мембране.

### *II Промене у кинетичким параметрима*

НМ – Мавакамтен (Mavacamten), који се повезује са регулисањем кинетичких стопа транзиције између поремећених стања одвојеног миозина и нормалног SRX стања

ДМ – dATP, који модулира стопе циклуса попречног моста

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



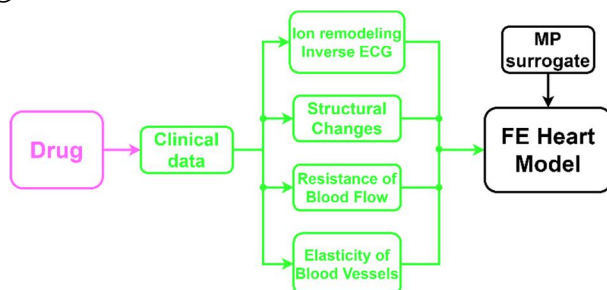
Слика 4. Дејство лека кроз промене у кинетици контрактилних протеина

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

### *III Промене у макроскопским параметрима*

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

Радни ток тестирања ових врста лекова приказан је на слици 5. Експерименталне опсервације у бројним клиничким испитивањима користе се као улаз за modele коначних елемената који дају прецизан начин деловања лека Entresto®.



*Слика 5. Дејство лека у оквиру макроскопских промена структурног и граничног стања.*

### **3. Резултати**

Симулације које користе виртуелно учитавање предвиђају промене у притиску и запремини леве коморе између здравог срца и срца са хипертрофичном кардиомиопатијом (HCM) и дилатираном кардиомиопатијом (DCM).

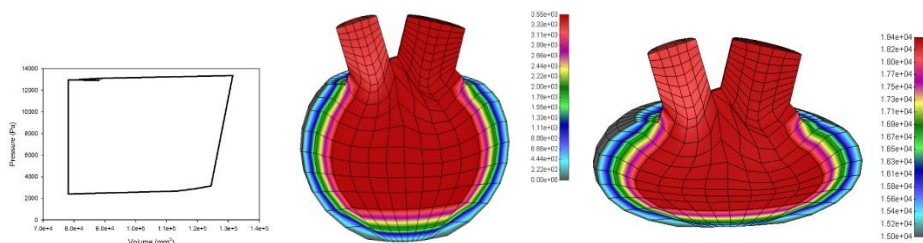
#### *Утицај лека Ентресто*

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

#### *Нумерички резултати са платформе SILICOFCM код пацијената пре и после лечења леком Ентресто*

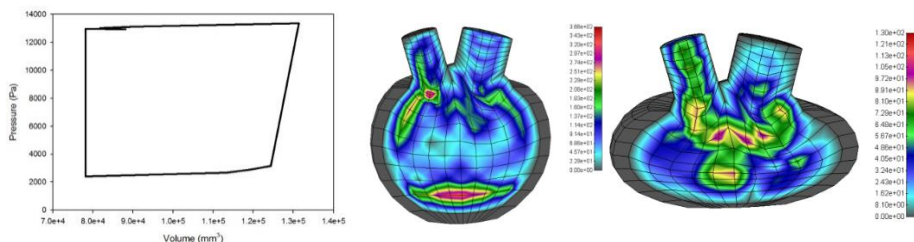
Овде смо покушали да опонашамо случајеве пацијената пре и после лечења леком Ентресто. Дијаграм притисак-запремина, дијастолна дистрибуција притиска и систолна дистрибуција притиска пре лечења овим леком

приказани су на слици 6. Ово представља типичног пацијента који болује од хипертрофичне кардиомиопатије са смањеном фракцијом избацивања и високим систолним притиском (слика 6 лево, дијаграм притисак-запремина).



*Слика 6. Дијаграм притисак-запремина, дијастолна дистрибуција притиска, систолна дистрибуција притиска у случају пре лечења леком Ентресто*

После лечења леком Ентресто (слика 7), можемо приметити нижи систолни притисак, као и повећану разлику између крајње дијастолне и крајње систолне запремине. То директно води до повећане фракције избацивања. Дијаграм притисак-запремина, дистрибуција брзине у дијастолној и систолној фази у случају након лечења леком Ентресто, приказан је на слици 7.

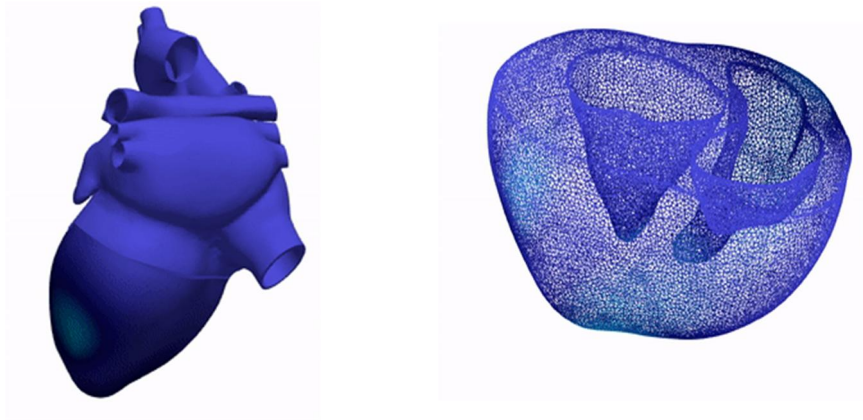


*Слика 7. Дијаграм притисак-запремина, дистрибуција брзине у дијастолној фази, дистрибуција брзине у систолној фази у случају после лечења леком Ентресто.*

#### *Реална геометрија модела срца са деловима леве коморе и преткомора*

Велики модел читавог срца са симулацијом деформације и мрежом генерисаном помоћу 3М коначних елемената приказан је на слици 8. Сви ови модели представљају интеграцију технологије великих података, рачунарства високих перформанси и модела коначних елемената. Употребљена је крајње специфична хардверска и софтверска технологија да би се подржала ова интеграција.





*Слика 8. Велики модел тоталног срца. а) Симулација померања б) Мрежа генерисана помоћу 3М коначних елемената*

#### **4. Дискусија и закључци**

Пројекат STRATIFYHF треба да развије и клинички потврди крајње иновативан систем за подршку одлучивању заснован на вештачкој интелигенцији за предвиђање ризика од срчане инсуфицијенције, олакшавајући рану дијагнозу и предвиђање прогресије болести, што ће из корена променити начин поступања у вези са срчаном инсуфицијенцијом како у примарној, тако и у секундарној нези

Моделирање срца за комбиновани приказ кардиомиопатије и електро-механике леве коморе анализирани су у пројектима SILICOFCM ([www.silicofcm.eu](http://www.silicofcm.eu)) и STRATIFYHF ([www.stratifyhf.eu](http://www.stratifyhf.eu)). Аутоматска сегментација леве коморе и модел геометријских параметара који су екстраховани из ехокардиографског апикалног и М-режима приказа постигнути су помоћу архитектуре U-мреже. Развили смо модел који обухвата три кинетичка процеса интеракције саркомерних протеина: (i) кинетички прелаз између три стања попречног моста (стање одвојености и стања пре и после напајања струјом; (ii)  $\text{Ca}^{2+}$  регулација танких филаментних прекидача између блокираног и отвореног стања (тј., путем азимуталног кретања регулаторних јединица које садрже комплексе тропонин-тропомиозин); и (iii) процес везивања миозина за актин, где су регулаторне јединице у отвореном стању.

Представили смо дијаграме притисак-запремина са различитим пацијентима, као и дијастолну и систолну дистрибуцију притиска пре и после лечења лековима Ентресто и Дигоксин. Рачунарска платформа STRATIFYHF

је нови алат за предвиђање ризика срчане слабости код одређеног пацијента.

## 5. Изјаве захвалности

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

## 5. Литература

- [1] Andreu-Perez J, Poon C, Merrifield R, Wong S. & Yang G. Big data for health. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 19(4), 1193-1208, 2015.
- [2] Armbrust M, Fox A. & Griffith R. A view of cloud computing. *Commun ACM*, 54(4), 50-58, 2010.
- [3] Belle A, Thiagarajan R, Soroushmehr S, Navidi F, Beard D. & Najarian K. Big data analytics in healthcare. *BioMed research international*, 370194, 2015.
- [4] Bosch J. G, et al. Automatic segmentation of echocardiographic sequences by active appearance motion models. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21 (11), 1374–1383, doi: 10.1109/tmi.2002.806427, 2002.
- [5] Dean J. & Ghemawat S. MapReduce: simplified data processing on large clusters. *Communications of the ACM*, 51(1), 107-113, 2008.
- [6] Demchenko Y, Grosso P, De Laat C. & Membrey P. Addressing big data issues in scientific data infrastructure. In: 2013 *International conference on collaboration technologies and systems (CTS)* (pp. 48-55). IEEE, 2013.
- [7] Dilsizian S. E. & Siegel E. L. Artificial intelligence in medicine and cardiac imaging: harnessing big data and advanced computing to provide personalized medical diagnosis and treatment. *Current cardiology reports*, 16, 1-8, 2014.
- [8] Elliott, P. M. et al. *European Heart Journal*, 35(39):2733-79, 2014.
- [9] Filipovic N, Sustersic T, Milosevic M, Milicevic B, Simic V, Prodanovic M. & Kojic M. SILICOFCM platform, multiscale modelling of left ventricle from echocardiographic images and drug influence for cardiomyopathy disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 227, 107194, 2022.

- [10] Gibbons Kroeker C. A, Adeeb S, Tyberg J. V. and Shrive N. G. A 2D FE model of the heart demonstrates the role of the pericardium in ventricular deformation, *American Journal of Physiology*, vol. 291, no. 5, pp. H2229–H2236, 2006.
- [11] Hershberger et al. *Official journal of the American College of Medical Genetics*, 12(11):655-667, 2010.
- [12] Kojic M, Milosevic M, Simic V, Milicevic B, Geroski V, Nizzero S, Ziemys A, Filipovic N, Ferrari M. Smeared Multiscale Finite Element Models for Mass Transport and Electrophysiology Coupled to Muscle Mechanics, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, ISSN 2296-4185, (7) 381, 1-16, 2296-4185, 2019.
- [13] Kojic M, Milosevic M, Simic V, Milicevic B, Geroski V. & Nizzero S. Smeared multiscale finite element models for mass transport and electrophysiology coupled to muscle mechanics. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7(381), 2019.
- [14] Kouanou A. T, Tchiotsop D, Kengne R, Zephirin D. T, Armele N. M. & Tchinda, R. An optimal big data workflow for biomedical image analysis. *Informatics in Medicine Unlocked*, 11, 68-74, 2018.
- [15] Lavignon J. F, Lecomber D, Phillips I, Subirada F, Bodin F, Gonnord J. & Muggeridge M. *ETP4HPC strategic research agenda achieving HPC leadership in Europe*, 2013.
- [16] Luo J, Wu M, Gopukumar D. & Zhao Y. Big data application in biomedical research and health care: a literature review. *Biomedical informatics insights*, 8, BII-S31559, 2016.
- [17] McNally E. M. et al. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(1):19-26, 2013.
- [18] Mijailovich S. M, Prodanovic M, Poggesi C, Geeves M. A, Regnier M. Multiscale modelling of twitch contractions in cardiac trabeculae, *J Gen Physiol*, 153 (3), 2021.
- [19] Mijailovich S. M, Stojanovic B, Nedic D, Svcevic M, Geeves M. A, Irving T. C, Granzier H. Nebulin and Titin Modulate Cross-bridge Cycling and Length Dependent Calcium Sensitivity *J Gen Physiol* 151(5), 680-704, 2019.
- [20] Moradi. S. et al. MFP-Unet: A novel deep learning-based approach for left ventricle segmentation in echocardiography, *Physica Medica*, 67, 58–69, 2019.
- [21] Noble J. A. and Boukerroui D. Ultrasound image segmentation: a survey, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 25, 8, 987–1010, doi: 10.1109/tmi.2006.877092, 2006.

- [22] Parashar, M. Big data challenges in simulation-based science. *DICT@ HPDC*, 1-2, 2014.
- [23] Pullan, A. J, Buist M. L. and Cheng L. K. Mathematically Modelling the Electrical Activity of the Heart – from Cell to Body Surface and Back Again, *World Scientific*, 2005.
- [24] Razzak M. I, Naz S. & Zaib A. Deep learning for medical image processing: Overview, challenges and the future. *Classification in BioApps: Automation of Decision Making*, 323-350, 2018.
- [25] SILICOFMCM: In Silico trials for drug tracing the effects of sarcomeric protein mutations leading to familial cardiomyopathy, 777204, 2018-2022, [www.silicofcm.eu](http://www.silicofcm.eu)
- [26] STRATIFYHF: Artificial intelligence-based decision support system for risk stratification and early detection of heart failure in primary and secondary care, No 101080905, 2023-2028, [www.stratifyhf.eu](http://www.stratifyhf.eu)
- [27] Tchito Tchapg C, Mih T. A, Tchagna Kouanou A, Fozin Fonzin T, Kuetche Fogang P, Mezatio B. A. & Tchiotsop D. Biomedical image classification in a big data architecture using machine learning algorithms. *Journal of Healthcare Engineering*, 1-11, 2021.
- [28] Trudel M. C, Dubé B, Potse M, Gulrajani R. M. and Leon L. J. Simulation of QRST integral maps with a membrane-based computer heart model employing parallel processing, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 8, pp. 1319–1329, 2004.
- [29] White T. Hadoop: *The Definitive Guide*. Sebastopol, CA: O'Reilly Media, Inc, 2015.