

**DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MODELOS
COMPUTACIONALES E IN VITRO PARA EL ESTUDIO
DE LA CONEXIÓN TOTAL CAVOPULMONAR**

NATALIA MALDONADO MARTÍNEZ

Tesis presentada como requisito para obtener el título de
MAGISTER EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

Director:
ANDRÉS GONZÁLEZ MANCERA PHD.
Profesor Asistente

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA
BOGOTÁ D.C.
2009

RESUMEN

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MODELOS COMPUTACIONALES E IN VITRO PARA EL ESTUDIO DE LA CONEXIÓN TOTAL CAVOPULMONAR

por

NATALIA MALDONADO MARTÍNEZ
Maestría Ciencias Biomédicas

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

Director: Andrés González Mancera PhD.

Resumen: Las cardiopatías congénitas de tipo ventrículo único son comúnmente tratadas con el procedimiento de Glenn seguido de una Conexión Total CavoPulmonar (TCPC) Como contribución a personalizar y optimizar esta cirugía, se presenta aquí una metodología completa para obtener modelos tridimensionales de la TCPC a partir MRI o TAC, y para simular el flujo sanguíneo a través de estos. Se usa una geometría genérica para validar el proceso de reconstrucción. También se presentan resultados de aplicar la metodología a la reconstrucción de otros vasos sanguíneos. A partir de las reconstrucciones obtenidas se realizan simulaciones CFD útiles en la evaluación de parámetros de flujo que afectan el resultado de la TCPC. Se demuestra la utilidad del proceso en estas aplicaciones. Palabras clave: *Reconstrucción 3D, vasos sanguíneos, TCPC, flujo sanguíneo, CFD.*

Abstract: Congenital heart diseases of single ventricle kind are commonly treated with the Glenn procedure followed by a Total Cavopulmonary connection. In order to personalize and optimize this kind of surgery, a complete methodology to obtain 3D models of the TCPC from MRI or TAC, and simulate blood flow through them is presented. A generic TCPC geometry, was used to validate the reconstruction process. Results of applying the proposed methodology to TCPC and other blood vessels are shown. CFD simulations , useful to evaluate blood flow parameters that affect the results of the TCPC were made from the obtained reconstructions. The process proved to be useful in this kind of applications. Key words: *3D reconstruction, Blood vessels, Total cavopulmonary connection, Blood flow, CFD.*

RECONOCIMIENTOS

El autor desea expresar sus reconocimientos a:

- A Andrés González mi incansable asesor, por acompañarme en este proyecto desde el comienzo.
- A Leonardo Salazar por compartir incondicionalmente su conocimiento médico.
- A Francisco Vides por su trabajo en el procesamiento de las imágenes, Yerlin plata y Carlos Perez, por su trabajo en los modelos in Vitro, a Eduardo Hincapié por su ayuda en el modelado 3D y a Lina María Pico por la diagramación de los tutoriales.
- La fundación Cardio Infantil en Bogotá y la Fundación Cardiovascular en Bucaramanga por facilitar las imágenes diagnósticas.
- Al CIFI por la financiación del proyecto.
- Y al Grupo de Ingeniería Biomédica y Carolina Vallecilla por sus valiosas ideas, punto de partida de este proyecto.

DEDICATORIA

A mis padres, por estar siempre conmigo

Y a mi hermana, por traer felicidad a la casa.

Contenido

Contenido	vi
Lista de Tablas	vii
Lista de Figuras	vii
1 Justificación	ix
1.1 Objetivos	x
2 Introducción	xi
3 Cardopatías congénitas y la Conexión Total Cavopulmonar	1
3.1 La circulación	1
3.2 La conexión total cavopulmonar	3
4 Imágenes diagnósticas y reconstrucción 3D de vasos sanguíneos	7
4.1 Fundamentos Imágenes Diagnósticas	7
4.2 Reconstrucción tridimensional de vasos sanguíneos	12
4.3 Resultados	18
5 Simulación CFD	25
5.1 Mallado	25
5.2 Condiciones de frontera	26
5.3 Metodología	27
5.4 Validación de la metodología	28
5.5 Resultados	30
6 Modelo in Vitro	35
6.1 PIV	35
6.2 Modelo <i>in Vitro</i> de la TCPC	35
7 Conclusiones	41

Lista de Tablas

5.1	Condiciones de frontera para simulación CFD de la TCPC	27
5.2	Convergencia de las pérdidas al variar el número de elementos	30

Lista de Figuras

2.1	Diagrama general del proceso de reconstrucción y simulación planteado.	xii
3.1	Presión sanguínea en diferentes zonas del sistema circulatorio. Tomada de [Kojic et al.]	2
3.2	Viscosidad de la sangre vs. porcentaje de hematocrito. Tomada de [Berne 04].	3
3.3	Modelo simplificado para el estudio de la circulación.	3
3.4	Geometría típica creada en un Fontan. (Tomada de[Stark 06])	4
3.5	A)Fontan clásico B)Intracardiaco C)Extracardiaco. Tomado de [Khairy et al.07]	5
3.6	Circuito utilizado para modelo matemático de un Fontan, desarrollado en Uniandes. Tomado de [Sanchez 07]	6
4.1	Nombre de las orientaciones más utilizadas en imágenes diagnósticas	8
4.2	Nombre de las orientaciones más utilizadas en imágenes diagnósticas	8
4.3	Vector de magnetización y detección del voltaje inducido en una resonancia magnética. Tomada de [Kwong 08]	9
4.4	Imagen coronal obtenida durante una sesión de resonancia 1)septum atrioventricular 2,3y 4)Pericardio rodeando el corazón.	10
4.5	Sistema clásico para la adquisición de tomografías [Gerber et al.07]	11
4.6	1).Lóbulo superior de la vena pulmonar derecha 2) Lóbulo superior derecho de la arteria pulmonar 3) esófago 4) vena azigos 5)Lóbulo superior de la vena pulmonar izquierda 6,7)arterias mamarias internas [Gerber et al.07].	11
4.7	Pasos usualmente requeridos para la obtención de un modelo sólido a partir de una serie de imágenes diagnósticas.	12
4.8	Metodología utilizada para la reconstrucción de vasos sanguíneos	14
4.9	Ejemplo de delimitación del VOI en Volview	15
4.10	Errores topológicos usualmente presentes en una superficie triangulada.(Tomada de Rapid-Form TM 2006 Tutorial.)	17
4.11	Ejemplo de conversiones de malla triangulada a NURBS,variando el número de superficies	17
4.12	Resultado del proceso de creación y modificación del modelo sólido a)cálculo del área de sección del vaso. b)conducto alargado c)modelo final	18

4.13	Modelo de la TCPC en ABS	19
4.14	Modelo de la TCPC en ABS reconstruido de MRI	19
4.15	Desviación del modelo reconstruido respecto al original	20
4.16	a) Dos modelos de la TCPC reconstruidos de MRI b) vista superior c) Considerando una ramificación de la arteria pulmonar derecha	21
4.17	a) Modelo de la TCPC reconstruido de MRI b) a partir de imágenes de TAC	22
4.18	Glenn bicavopulmonar a partir de TAC.	22
4.19	1 Arco aórtico normal, 2 Arco aórtico unido a la arteria pulmonar mediante DKS, 3 Aorta con coartación y DKS, a) Aorta ascendente, b) Aorta descendente, c) Arteria Subclavia d) Carótida común e) Tronco braquiocefálico f) Arteria Pulmonar.	23
5.1	Resultados de velocidad y presión obtenidos de la simulación de una TCPC	29
5.2	Resultados de Velocidad y presión en un Glenn bicavopulmonar obtenidas del sólido reconstruido en Osirix.	31
5.3	Resultados de Velocidad y presión en un Glenn bicavopulmonar obtenidas del sólido reconstruido en Volview.	31
5.4	Resultados CFD de velocidad y presión en una TCPC, con un mallado de 26.403 nodos y pérdidas de 6mW.	32
5.5	Resultados CFD de velocidad y presión en una TCPC considerando una ramificación de la arteria pulmonar, con un mallado de 109371 nodos y pérdidas de 3,1mW	33
5.6	Resultados CFD de velocidad y presión para un segundo paciente con TCPC,	34
5.7	Resultados CFD de velocidad y presión considerando una ramificación de la arteria pulmonar	34
6.1	Disposición del sistema de PIV para analizar flujo en modelos de TCPC	36
6.2	Modelos de la TCPC in Vitro 1. Modelo CAD 2. Modelo en ABS 3. Modelo en PMMA 4. Modelo en vidrio soplado	36
6.3	Circuito hidráulico construido para la simulación in Vitro de la TCPC	38
6.4	Plano eléctrico adaptación de señal realizada al transductor de presión NPC-107	38
6.5	Campo de velocidad 2D en la TCPC, obtenido con el Flow Master2D PIV System de la Universidad de los Andes	39

Capítulo 1

Justificación

Aproximadamente 8 de cada 1000 recién nacidos presentan cardiopatías congénitas complejas, y la mitad de estos requiere tratamiento quirúrgico [Kwong 08]. Una parte importante de estas cardiopatías son de tipo ventrículo único donde alguna de las dos cavidades ventriculares no está presente (*anatomical single ventricle*) o no es funcional (*functional single ventricle*), de tal manera que la circulación pulmonar y sistémica no separadas causan una reducción importante en la oxigenación de los tejidos.

Para enfrentar las consecuencias de la cardiopatía congénita descrita, se usa un tratamiento paliativo: en los primeros años de vida se realiza un conjunto de cirugías encaminadas a una Conexión Total Cavo Pulmonar (TCPC) donde se separan la circulación pulmonar y sistémica. Los pacientes sometidos a este tipo de cirugías presentan comunmente una serie de complicaciones posteriores [Pekkan et al.05], que según los estudios varían dependiendo de la geometría creada al realizar la anastomosis de las venas cavas y las arterias pulmonares [Ensley et al.00].

La geometría y disposición de las venas y arterias previa a la TCPC varían según la cardiopatía específica y las características de cada individuo, por lo que es difícil recomendar una geometría óptima aplicable a todos los pacientes. Lo deseable sería que antes de realizar la operación, el cirujano estuviera familiarizado no solamente con la disposición anatómica del paciente específico, sino que tuviera una idea más clara de cuál es la geometría de la conexión más adecuada para reducir las pérdidas de energía y las complicaciones posteriores.

En varias partes del mundo se han realizado esfuerzos encaminados a reducir los riesgos y complicaciones de la cirugía, estudiando ampliamente la geometría y su influencia en los resultados [Wang et al.07]. Aprovechando que este no es un procedimiento de emergencia, sino que usualmente se tienen algunos meses para su planeación, se plantea el uso previo de ayudas computacionales y modelos 3D en el diseño de la conexión TCPC para optimizar los resultados [Khunatorn et al.03][Pekkan et al.05].

En la universidad de los Andes se ha estudiado la TCPC y el flujo de la sangre a través de ésta, se han realizado simulaciones computacionales del flujo a través de modelos simplificados [Arias 02] y se han modelado matemáticamente pérdidas energéticas en pacientes a quienes ya se les hizo TCPC [Sanchez 07]. El fuerte interés mundial en el desarrollo de este tipo de modelos y los logros conseguidos en el área por el grupo de ingeniería biomédica de la Universidad de los Andes, motivan la realización de simulaciones del flujo de sangre a través de TCPC.

1.1 Objetivos

General

1. Desarrollar y validar modelos in Vitro que faciliten el diseño y estudio de la cirugía de Conexión Total Cavo Pulmonar.

Específicos

1. Desarrollar un protocolo de adquisición de imágenes diagnósticas para la reconstrucción 3D de la TCPC.
2. Implementar una herramienta de software que permita la generación de un modelo tridimensional para simulaciones computacionales e inVitro.
3. Estandarizar los protocolos para realizar simulaciones computacionales e inVitro.
4. Realizar mediciones in Vitro utilizando PIV, variando diferentes parámetros de flujo que permitan modelar condiciones fisiológicas y anatómicas de la TCPC.
5. Proponer un modelo computacional que permita analizar el flujo a través de la TCPC y validarlo a partir de simulaciones inVitro.
6. Utilizar los modelos computacionales para optimizar el flujo a través de la TCPC en casos particulares.

Capítulo 2

Introducción

La reconstrucción tridimensional de órganos y vasos sanguíneos es útil en la medicina como una herramienta que facilita el diagnóstico y la visualización de condiciones específicas en cada paciente. Tratándose de vasos sanguíneos, es de interés especial estudiar el flujo de la sangre a través de estos, puesto que algunos factores hemodinámicos juegan un papel fundamental en el entendimiento de enfermedades como la arterioesclerosis que son la causa principal de muerte en el mundo occidental [Steinman et al.02]. A pesar de avances importantes, aún se desconoce la influencia de algunos factores hemodinámicos en patologías vasculares.

Se requieren entonces procedimientos que permitan evaluar parámetros de flujo sanguíneo de manera local, específicos para cada paciente, e idealmente no invasivos, y aparece como respuesta la simulación computacional de flujo en geometrías específicas reconstruidas a partir de imágenes diagnósticas. En el caso del procedimiento de Glenn y la conexión total cavopulmonar, la obtención de modelos tridimensionales para la simulación de flujo puede aportar tanto al diseño de la cirugía como a la evaluación de sus resultados.

Este trabajo presenta un procedimiento detallado para la reconstrucción tridimensional de vasos sanguíneos a partir de imágenes DICOM y para la simulación de flujo sanguíneo a través de estos. Las imágenes de ejemplo, los parámetros fisiológicos y los modelos que se muestran, corresponden en su mayoría a pacientes previamente sometidos al procedimiento de conexión total cavopulmonar; sin embargo siendo el procedimiento de reconstrucción aplicable a otros vasos sanguíneos, se incluyen ejemplos que puedan servir de guía para trabajos futuros.

Hacen parte también de este trabajo una serie de tutoriales que facilitan el aprendizaje y utilización de del método aquí propuesto, a los integrantes del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de los Andes.

Procedimiento General

El proceso que se propone en este trabajo para la reconstrucción de modelos tridimensionales de vasos sanguíneos y la simulación de flujo a través de estos consiste básicamente en 6 pasos.

1. Obtención de una serie de imágenes correspondientes a cortes axiales de la zona de interés, utilizando técnicas de resonancia magnética o tomografía computarizada y almacenadas en formato DICOM.
2. Procesamiento de la imagen en Osirix u otro programa similar para la segmentación del vaso de interés y obtención de superficie triangulada.
3. Creación de un sólido que represente el vaso a partir de un conjunto de superficies suaves. Este proceso se realiza en una herramienta CAD que permita procesamiento de mallas y nubes de puntos, como SolidWorks o RapidForm. Este paso incluye la adecuación de conductos de entrada para simulación de flujos desarrollados.

4. Mallado del sólido por volúmenes finitos para simulación por CFD.
5. Definición de parámetros de simulación representativos de las condiciones fisiológicas e inclusión de estos en el modelo a simulado.
6. Análisis de los resultados de simulación, campos de velocidad y gradientes de presión.

La figura 2.1 muestra un diagrama de bloques del proceso general, indicando en cada paso el tipo de archivo de entrada o salida que se requiere.



Figura 2.1: Diagrama general del proceso de reconstrucción y simulación planteado.

En la primera parte de este documento se encuentra un análisis hemodinámico de la conexión total cavopulmonar, el segundo capítulo presenta el procedimiento detallado para la obtención de modelos tridimensionales, abarcando los pasos 1 a 3 del procedimiento general (figura 2.1) acompañado de dos tutoriales: Segmentación de la imagen en Osirix ¹ y Obtención de modelo 3D en SolidWorks ², el tercer capítulo presenta un procedimiento detallado para la simulación de flujo sanguíneo con ejemplos para la TCPC y el procedimiento de Glenn, el cuarto capítulo una introducción al desarrollo de modelos in vitro de la TCPC, y finalmente se presenta un análisis de resultados, conclusiones y sugerencias para trabajos futuros.

¹Osirix es un programa de distribución gratuita para la visualización y procesamiento de imágenes DICOM. disponible en www.osirix-viewer.com

²SolidWorks©2008 es software distribuido por Dassault Systèmes SolidWorks Corp

Capítulo 3

Cardopatías congénitas y la Conexión Total Cavopulmonar

La circulación sanguínea esta compuesta por dos circuitos en serie, el pulmonar y el sistémico. En la circulación pulmonar la sangre se oxigena en los pulmones y en la sistémica este oxígeno es entregado a los tejidos. En una cardiopatía congénita de ventrículo único la separación de los circuitos se altera significativamente causando la mezcla de sangre oxigenada con sangre que no ha pasado por los pulmones, y esta sangre pobremente oxigenada es entregada a los tejidos. En este capítulo se encuentran modelos simplificados de estas dos situaciones, en busca de la comprensión de las diferencias hemodinámicas fundamentales que afectan los resultados de procedimientos como la TCPC.

3.1 La circulación

El sistema circulatorio está compuesto por numerosos vasos sanguíneos cuyo rol principal es permitir el transporte de la sangre de nutrientes y oxígeno a los tejidos periféricos, y la eliminación de metabolitos nocivos. Anatómicamente está compuesto de dos elementos: La circulación sistémica y la circulación pulmonar.

La circulación sistémica empieza en el ventrículo izquierdo con el vaso sanguíneo más grande, la aorta, seguida por grandes vasos con características biomecánicas similares, con abundantes fibras elásticas. Después se ramifica en vasos de menor tamaño, menor elasticidad y tejido muscular más desarrollado, finalmente llega al sistema capilar, donde predomina el tejido muscular que actúa como una válvula que controla la cantidad de sangre que llega al tejido periférico. Al terminar los capilares se encuentran las vénulas, predominantemente fibrosas, que transportan la sangre a las dos venas más grandes, la vena cava inferior y superior que llevan sangre a la aurícula derecha.

La circulación pulmonar empieza en el ventrículo derecho del que sale el tronco pulmonar, la arteria pulmonar se divide en dos que entran a los pulmones y se dividen en múltiples pequeños vasos en contacto con el sistema respiratorio, resultando en una oxigenación de la sangre desoxigenada proveniente de los tejidos. La sangre oxigenada se colecta en las venas pulmonares que terminan en la aurícula izquierda.

Así en un corazón normal, las venas cavas transportan sangre desoxigenada de los tejidos al lado derecho del corazón, entrando por la aurícula derecha, pasa al ventrículo derecho y es bombeada por éste hacia los pulmones por las arterias pulmonares, allí se oxigena y retorna al corazón por las venas pulmonares, llega a la aurícula izquierda, pasa al ventrículo izquierdo y es bombeada a los tejidos saliendo por la arteria aorta. De tal manera que se crean dos circuitos, separados y en serie cada uno con una bomba (ventrículo).

Los vasos y la presión sanguínea

La estructura de los vasos es dependiente del rol que desempeñan, las grandes arterias son elásticas, se contraen durante la sístole y se dilatan en la diástole para mantener el flujo continuo, el resultado del proceso es un flujo continuo y variable a lo largo del ciclo cardiaco. La resistencia al flujo es también variable, dependiendo del diámetro del vaso y el porcentaje de tejido muscular en él, siendo así mayor en las arteriolas y causando una reducción significativa de la velocidad de flujo. Aproximadamente el 50 % de toda la resistencia del circuito sistémico es debida a las arteriolas, 20 % debido a las grandes arterias, y 10 % a las venas.

El cambio en el tono de la capa de tejido muscular en un vaso sanguíneo, controlado por el sistema nervioso simpático, es lo que aumenta o disminuye su resistencia y por lo tanto está relacionado con la perfusión de los tejidos.

La presión sanguínea es una medida de la energía de la sangre y de cómo esta fluye por el sistema circulatorio. La presión en las grandes arterias es en promedio 120/80mmHg, hay una caída de presión importante cuando la sangre perfunde los tejidos, de forma que en las venas la presión es cercana a los 17mmHg. En la circulación pulmonar las presiones son considerablemente menores, puesto que el ventrículo derecho tiene una contracción menos potente y los vasos son menos elásticos.

La figura 3.1 muestra cómo cambia la presión cuando la sangre pasa por las diferentes partes del sistema circulatorio.

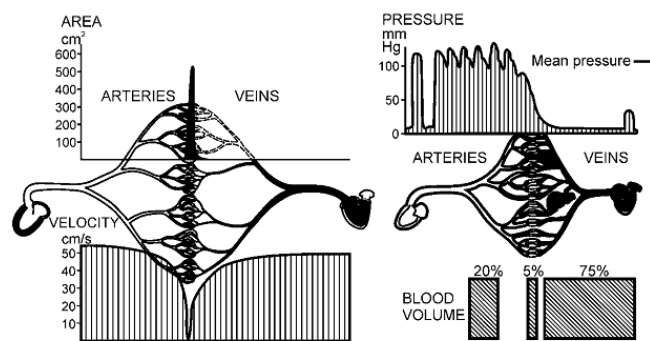


Figura 3.1: Presión sanguínea en diferentes zonas del sistema circulatorio. Tomada de [Kojic et al.]

La sangre y su viscosidad

La sangre tiene dos componentes principales: el plasma y las células. El plasma es un líquido que puede considerarse newtoniano, compuesto por albumina, fibrinógeno, inmunoglobulina, lipoproteínas y electrolitos en solución. Las células en la sangre son de varios tipos: eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Son los eritrocitos los presentes en mayor número y representan cerca del 45 % del volumen sanguíneo, este volumen que ocupan los eritrocitos es lo que se conoce como hematocrito.

Al considerar las células de la sangre esta se convierte en un fluido no newtoniano cuya viscosidad varía dependiendo del diámetro del vaso donde se encuentre y de las variaciones en el hematocrito. La figura 3.2 muestra el cambio de la viscosidad de la sangre respecto al hematocrito [Berne 04].

Modelo de la circulación

La circulación pulmonar y sistémica representadas como dos circuitos en serie con una bomba (ventrículo) en cada uno, puede llevarse a una representación simplificada donde se considera únicamente la resistencia al flujo que oponen los tejidos (Resistencia extremidades superiores RSE e inferiores

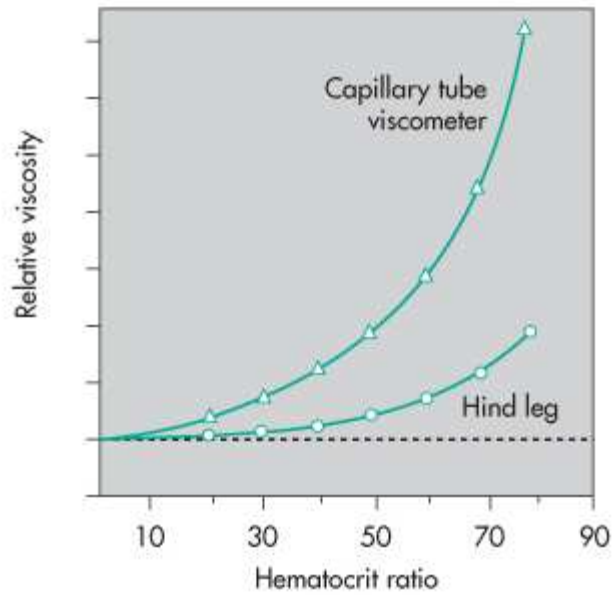


Figura 3.2: Viscosidad de la sangre vs. porcentaje de hematocrito. Tomada de [Berne 04].

RIE) y los pulmones (Resistencia del pulmón izquierdo RLL, y derecho RRL). Apartir de este modelo simplificado de la circulación es posible considerando diferentes gastos cardiacos y variaciones en las resistencias, estudiar parámetros hemodinámicos en situaciones normales y realizar posteriores comparaciones con los resultados en circulaciones modificadas como sería un circuito Fontan.

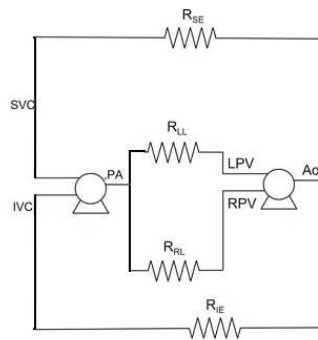


Figura 3.3: Modelo simplificado para el estudio de la circulación.

3.2 La conexión total cavopulmonar

La conexión total cavopulmonar, conocida como procedimiento de Fontan, consiste en realizar una anastomosis de las venas cava superior e inferior a las arterias pulmonares, creando un geometría como la que aparece en la figura 3.4(Tomada de[Stark 06]). El procedimiento de Fontan que fue inicialmente descrito para tratar la ausencia de conexión atriventricular derecha, ha sido extendido para tratar una gran variedad de cardiopatías congénitas, esto incluye las variedades de corazón izquierdo hipoplásico, la atresia de válvula pulmonar, la doble entrada ventricular derecha o izquierda, algunas variedades de doble salida del ventrículo derecho con CIV no relacionada o en formas de canal atrioventricular mal balanceado o con *straddling* de las cuerdas tendinosas.

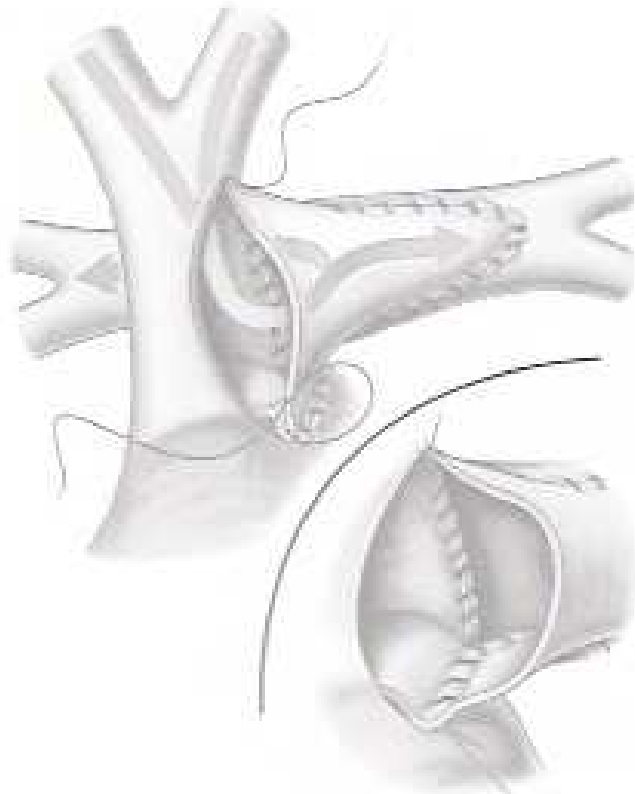


Figura 3.4: Geometría típica creada en un Fontan. (Tomada de[Stark 06])

En todas estas cardiopatías conseguir una circulación con dos circuitos en serie cada uno con un ventrículo es imposible o muy riesgoso, por tanto, en estos casos se busca proveer la función de bomba del corazón únicamente a la circulación sistémica, dejando que la circulación pulmonar sea perfundida por la presión del sistema venoso sistémico sin una cámara de bombeo interpuesta. Para que esto sea posible es necesario que la circulación pulmonar ofrezca muy baja resistencia al flujo y que la presión de fin de diástole de la cámara ventricular sistémica sea muy pequeña, de esta manera es posible establecer un gradiente efectivo con la presión venosa sistémica que permita fluir el gasto cardiaco normal por la circulación pulmonar, sin elevar demasiado la presión venosa sistémica.

Es fundamental que dentro del conducto que conecta la circulación venosa sistémica con la circulación arterial pulmonar no se generen pérdidas energéticas altas que aumenten el gradiente de presión establecido. Gradientes de presión dentro de la conexión de tan solo 2 mmHg determinan un mal funcionamiento de la corrección, aumentando el riesgo de muerte de los pacientes y deteriorando la calidad de vida de los que sobreviven.

No siempre es posible conseguir que un niño con enfermedad cardiaca susceptible de tratarse con un procedimiento de Fontan mantenga bajas la resistencia vascular pulmonar y la presión de fin de diástole de la cavidad ventricular. Con frecuencia la cardiopatía congénita impone una sobrecarga de volumen o una sobrecarga de presión a la circulación pulmonar y al ventrículo, generando resistencias altas y distensibilidades bajas, por lo cual, estos pacientes tienen malas condiciones para tolerar la cirugía de Fontan. En estos pacientes es aun más crítico tener un circuito que disipe poca energía.

El procedimiento de Fontan ha sufrido muchas variaciones en los últimos 30 años, inicialmente consistía en la conexión de la aurícula derecha a la arteria pulmonar, intentando aprovechar la pulsatilidad de la aurícula para impulsar el flujo a los pulmones, luego basándose en datos experimentales

se propuso lo que se conoce como TCPC intracardiaca donde se excluye la mayor parte de la aurícula conectando mediante un conducto la vena cava inferior a las arterias pulmonares, y este procedimiento evolucionó al que es hoy el más utilizado, la TCPC extra cardiaca, donde se realiza un bypass completo a la aurícula, construyendo un conducto externo que conecta directamente la vena cava inferior a la arteria pulmonar (Figura 3.5)[Khairy et al.07]. Los modelos que se utilizan aquí corresponden a diferentes variaciones de Fontan extracardiaco.

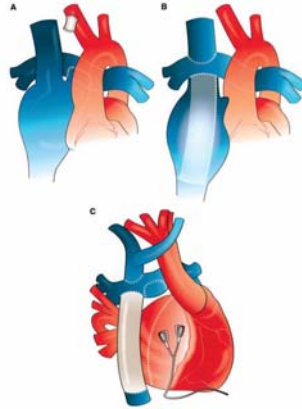


Figura 3.5: A)Fontan clásico B)Intracardiaco C)Extracardiaco. Tomado de [Khairy et al.07]

Modelo de la TCPC

Desde los inicios del procedimiento de conexión total cavopulmonar se han realizado numerosos modelos in vitro, in vivo analíticos y computacionales, intentando simular las singulares características hemodinámicas en el circuito Fontan. En [DeGross 07] se encuentra un resumen de los estudios más relevantes al respecto y los modelos que se han usado hasta ahora, pero en general los estudios han estado encaminados a encontrar el llamado Fontan ideal, que minimice las anomalías en el flujo sanguíneo que disipen energía e induzcan trombosis, aumentando la esperanza de vida en pacientes sometidos a este procedimiento.

Los modelos existentes son simplificaciones de la gran variedad de anatomías y características fisiológicas de estos pacientes. Por ejemplo, los vasos sanguíneos se asumen rígidos, el flujo en estado estable, no se consideran efectos de la respiración o de la edad del paciente, e incluso se simplifica la geometría asumiéndola como un conjunto de cilindros de diferentes diámetros. La validez de estas suposiciones ha sido también ampliamente estudiada resaltando la necesidad de modelos más completos, que involucren características específicas del paciente, puesto que los modelos simplificados suelen ser válidos únicamente para un grupo restringido de pacientes.

En la universidad de los Andes el estudio de la TCPC está actualmente enfocado a incluir los efectos de la altura sobre el nivel del mar a la que habita el paciente de Fontan, puesto que es en Bogotá, Colombia donde una altitud de 2600 m.s.n.m afecta considerablemente los efectos de la cirugía. La menor presión de oxígeno a esta altura, disminuye aún más la oxigenación en pacientes con ventrículo único, y aumenta la resistencia pulmonar, haciendo más crítica la necesidad de minimizar la caída de presión en la conexión.

Basado en esto [Sanchez 07] presenta un modelo matemático cuyo circuito se muestra en la figura 3.6 donde variando las resistencias pulmonares (R_L, R_{LL}) y sistémicas (R_{SE}, R_{SI}) puede estimarse la pérdida de energía en el circuito Fontan. Puede verse como este circuito tiene sólo un ventrículo como bomba, y la circulación pulmonar es perfundida directamente por la presión del sistema venoso sistémico.

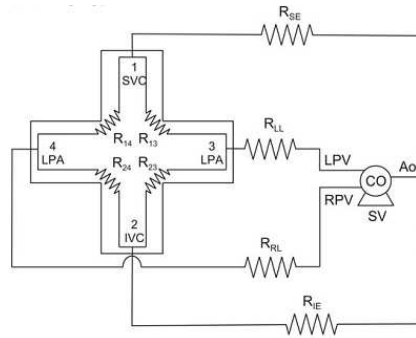


Figura 3.6: Circuito utilizado para modelo matemático de un Fontan, desarrollado en Uniandes. Tomado de [Sanchez 07]

En este modelo la viscosidad de la sangre se considera entre 3 y 4 centipoises, las velocidades entre 10 y 15 cm/s para el flujo en las venas cavas, el gasto cardíaco de 2 l/min, y las presiones en las arterias pulmonares de aprox. 13 mmHg. Esto permite predecir las pérdidas presentes en el circuito Fontan variando condiciones de resistencia pulmonar y sistémica y la proporción del gasto cardíaco que fluye por cada vena cava. Basados en los datos utilizados en este modelo, se presentan en los siguientes capítulos simulaciones computacionales de flujo a través de la TCPC.

Capítulo 4

Imágenes diagnósticas y reconstrucción 3D de vasos sanguíneos

4.1 Fundamentos Imágenes Diagnósticas

Representación de una imagen

Una imagen puede definirse como una función $f(x,y)$, donde x , y son coordenadas del plano y f evaluada en cualquier par x,y se conoce como la intensidad o nivel de gris de la imagen en el punto. En una imagen digital x,y y f son variables discretas. [Gonzalez et al.08]

Así, una imagen digital tiene un número finito de elementos asociados cada uno con una posición y un valor y puede tratarse matemáticamente como una matriz de tamaño $M \times N$ donde a cada elemento (pixel) se le asigna un valor de 0 a L , y L es el número de niveles de gris que podría tener un pixel.

Aparecen aquí dos conceptos, la resolución espacial y la resolución de intensidad. La resolución espacial en una imagen es una medida de cuantos pixeles se utilizan para representar una unidad de distancia, de tal forma que una imagen de mayor resolución espacial permitirá distinguir detalles más pequeños o finos. Usualmente la resolución espacial se expresa en dpi (dots per inch).

La resolución de intensidad está asociada con el número de bits que se utilizan para representar un nivel de gris, si $L=2$, es decir sólo hay dos niveles posibles (negro 0 y blanco 1) sólo se requiere un bit, pero si $L=256$ (0 negro, 255 blanco) serán necesarios 8 bits para representar el nivel de gris y esto permitirá discernir cambios mucho más pequeños de intensidad.

Basándose en esta representación matricial de una imagen, es posible aplicar diferentes técnicas de procesamiento matemático, y modificar a cada punto tanto su posición como su nivel de gris.

Una imagen en 3D tendrá un componente espacial adicional z y se representará $f(x,y,z)$ de tal forma que cada posición en una matriz $M \times N \times Z$ se conoce como voxel y tendrá un nivel de gris asociado.

Segmentación de imágenes y otros conceptos importantes

Una imagen puede dividirse en regiones, de tal manera que todo pixel en la imagen haga parte de una región, y cada pixel en una región cumpla una condición que no cumplen los pixeles fuera de esta. Este proceso se conoce como segmentación y usualmente como resultado se asigna a cada región un nivel de gris único para facilitar su distinción. El criterio más sencillo para segmentar son los rangos de nivel de gris, pero se utilizan ampliamente la detección de contornos, el cálculo de varianzas, entre otros. La segmentación se usa para separar el área de interés del resto de la imagen, normalmente se quiere aislar un objeto y el resto se considera como fondo.

Una imagen digital en su representación espacial suele estudiarse a través de su histograma, el histograma muestra el número de pixeles con cada uno de los niveles de gris en la imagen, aportando

información importante sobre el contraste y la luminosidad, y es la base de numerosas técnicas de procesamiento de imágenes.

La figura 4.1 muestra imágenes diagnósticas con su histograma, nótese que en ambos casos los vasos sanguíneos corresponden a niveles gris claros y el fondo a niveles de gris cercanos al 0, esto facilita la segmentación de imágenes de este tipo.

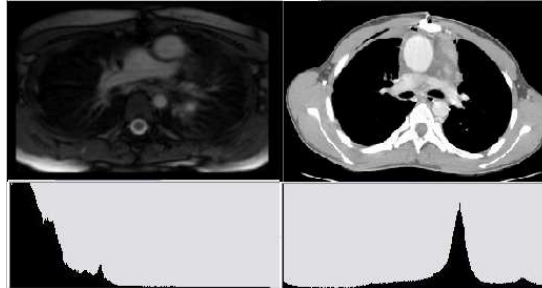


Figura 4.1: Nombre de las orientaciones más utilizadas en imágenes diagnósticas

Imágenes DICOM

Una imagen médica obtenida por técnicas de resonancia magnética (MRI), ultrasonido, rayos X, tomografía axial computarizada (TAC) y otras similares, es comúnmente almacenada digitalmente para su procesamiento y posterior visualización en un formato estandarizado DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) que regula protocolos de almacenamiento, transmisión y procesamiento de información médica garantizando interconectividad entre diferentes dispositivos y hospitales.

El formato DICOM contiene el tamaño real de cada pixel en la imagen además de información adicional como datos del paciente, la institución y el equipo utilizado para su adquisición.

Cada imagen de resonancia magnética o TAC es usualmente correspondiente a un corte nombrado por la posición respecto al eje del cuerpo humano, se muestran en la figura 4.2 los cortes más usados en imágenes diagnósticas: Axial, sagital, y coronal.

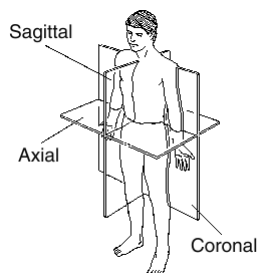


Figura 4.2: Nombre de las orientaciones más utilizadas en imágenes diagnósticas

El resultado de escanear un órgano o un objeto completo será entonces una serie de imágenes con una orientación determinada, separadas cierta distancia una de otra, por ejemplo una serie de cortes axiales tomados a diferentes alturas permiten la reconstrucción tridimensional de un objeto, como si se apilara un conjunto de tajadas de determinado grosor. Para diagnosticar una patología el radiólogo usa más de una serie de cortes en diferentes orientaciones, muchas veces no correspondientes a los cortes aquí mostrados sino alineados con el eje principal del órgano de interés.

La distancia entre cada corte de la serie es también parte importante de la información contenida en el formato DICOM puesto que completa la información del tamaño del voxel.

Resonancia Magnética Cardiovascular

Durante una resonancia magnética se somete un paciente a un campo magnético estático B_0 , en la dirección cabeza-pies, de alrededor de 1.5 T (el campo magnético de la tierra es alrededor de 50 μ T), de tal manera que los átomos de hidrógeno en las moléculas de agua del organismo se alinean paralelos al eje del imán creando lo que se conoce como vector de magnetización neta M . El vector de magnetización se hace girar aplicando un campo de magnetización secundario B_1 emitido en RF, en una dirección diferente, por un corto periodo de tiempo (cerca 5ms).

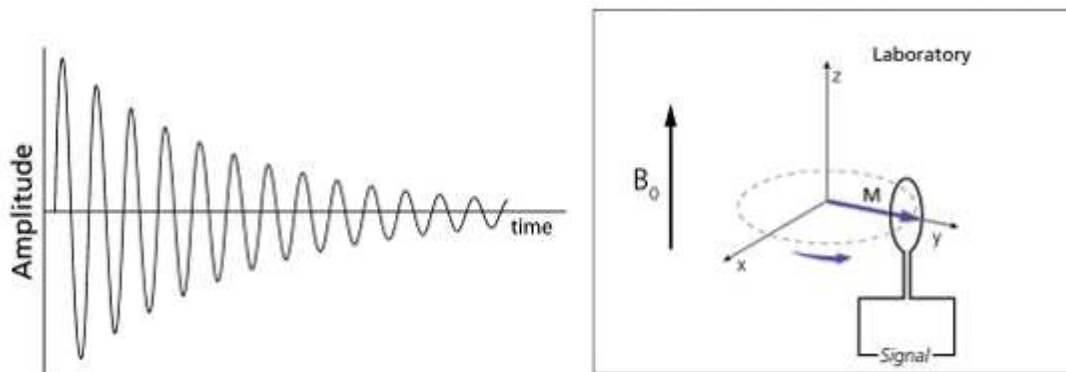


Figura 4.3: Vector de magnetización y detección del voltaje inducido en una resonancia magnética. Tomada de [Kwong 08]

Este giro del vector de magnetización induce una corriente en un lazo cerrado (de acuerdo a la ley de Faraday). Ya convertida la señal a voltaje es posible interpretarla. [Gonzalez et al.08] La diferenciación de tejidos es posible puesto que la señal del vector de magnetización tiene diferentes tiempos de decaimiento.

La resonancia magnética presenta ventajas sobre las técnicas convencionales de adquisición de imágenes cardíacas, como que no utiliza radiación ionizante, se pueden escoger libremente los planos de corte, permite la caracterización de tejidos y la evaluación cuantitativa y cualitativa del movimiento de la sangre y perfusión de órganos [Kwong 08].

La obtención de imágenes óptimas para el diagnóstico y procesamiento depende de la escogencia apropiada de los parámetros en el resonador, en especial es importante considerar el tiempo disponible para el examen, en pacientes inestables debe ser lo más corto posible puesto que no es posible monitorearlos una vez estén dentro del resonador. Esta limitación de tiempo crea la necesidad de sacrificar una buena relación señal/ruido (S/N) para lograr buena resolución espacial y temporal.

Una resonancia cardíaca consiste típicamente de una serie de imágenes adquiridas en orientaciones comunes (Ver Figura 4.4), complementada con algunas imágenes específicas para la condición clínica del paciente.

Existirán dos fuentes de distorsión adicionales a las inherentes a la técnica: el movimiento del corazón en cada latido y el movimiento de la cavidad torácica debido a la respiración. Para corregir el primero se utiliza el llamado *cardiac gating* que consiste en sincronizar la onda de electrocardiografía con los tiempos de toma de la imagen, de tal manera que puedan obtenerse imágenes nítidas del corazón en los diferentes estados de sístole y diástole.

Para controlar los efectos del movimiento de la respiración en la imagen, esta debe adquirirse cuando el paciente se encuentra en capacidad residual funcional, es decir al final de una expiración,

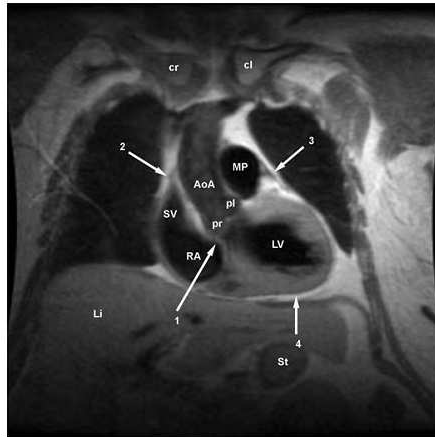


Figura 4.4: Imagen coronal obtenida durante una sesión de resonancia 1)septum atrioventricular 2,3y 4)Pericardio rodeando el corazón.

para esto suele solicitarse al paciente que no respire por cuanto tiempo le sea posible, en pacientes inestables, en general no es posible y por lo tanto es necesario aumentar el tiempo de toma de la imagen realizándola únicamente en cierta parte del ciclo respiratorio.

Otro aspecto a considerar en las imágenes de MR es que la sangre puede verse brillante o negra dependiendo de la técnica utilizada, este efecto puede aprovecharse para aumentar el contraste entre la pared del corazón y la sangre, facilitando la visualización del fluido.

En una imagen de tipo T1 el movimiento de sangre previamente magnetizada a través del plano que se está tomando, produce una señal más fuerte y por lo tanto más brillante, puede hacerse aún más brillante aplicando algún tipo de contraste paramagnético como (Gd-DTPA). Pueden obtenerse imágenes en que la sangre aparece oscura, si esta se desmagnetiza antes de atravesar el plano de la toma.

La resonancia magnética cardiaca está indicada para el diagnóstico y evaluación de las cardiopatías congénitas, donde se requerirán vistas complementarias debido a la anatomía atípica de estos pacientes. Muchas veces se requiere evaluar la función del ventrículo derecho, esto se hace obteniendo sistemáticamente imágenes ortogonales al eje mayor del corazón, comenzando a través del ventrículo derecho. Otra herramienta importante para la evaluación de estas patologías es la angiografía por resonancia magnética o MRA, esencial para la visualización de vasos colaterales y fístulas arterio-venosas.

Tomografía Cardiovascular Computarizada

Una tomografía consiste medir la absorción de rayos x de un cuerpo a lo largo de líneas que le atraviesan, si el conjunto de estas líneas ocupa 180° en un plano, es posible reconstruir una imagen a partir de las mediciones, por lo tanto un escáner CT clínico (Fig.4.5) es una fuente de rayos x finamente enfocada y un arreglo de detectores que giran continuamente alrededor del paciente. [Gerber et al.07]

Al conjunto de mediciones efectuadas por los sensores se aplica un algoritmo llamado *filtered backprojection* (FBP) que permite aplicar una serie de convoluciones a los datos en el dominio de la frecuencia y expresarlos en el dominio espacial de una imagen.

En una tomografía cardiovascular se presentan distorsiones por el movimiento del corazón, que pueden evitarse sincronizando la toma de la imagen con la onda de electrocardiografía, limitando esto el tiempo de toma de la imagen entre 50 y 150 ms dependiendo de la frecuencia cardiaca del paciente.

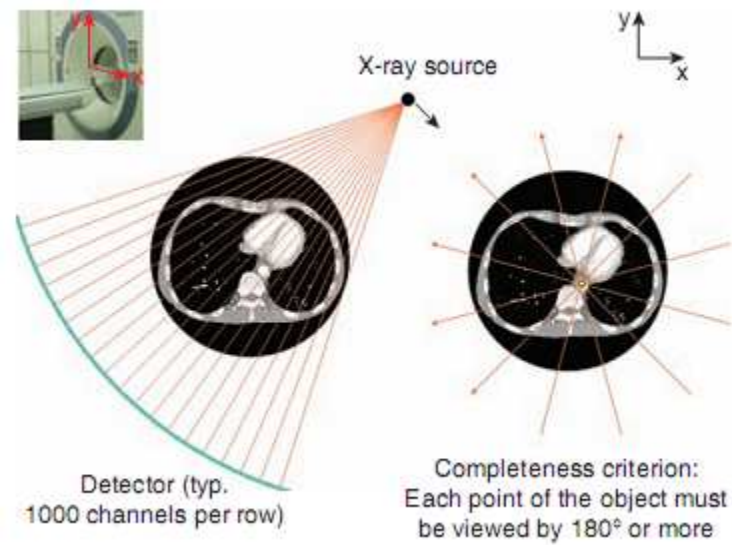


Figura 4.5: Sistema clásico para la adquisición de tomografías [Gerber et al.07]

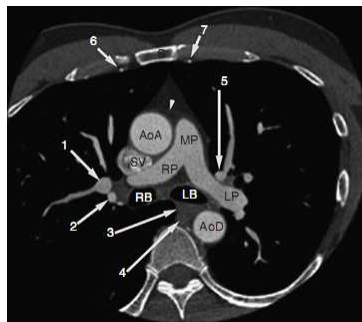


Figura 4.6: 1).Lóbulo superior de la vena pulmonar derecha 2) Lóbulo superior derecho de la arteria pulmonar 3) esófago 4) vena azigos 5)Lóbulo superior de la vena pulmonar izquierda 6,7)arterias mamarias internas [Gerber et al.07].

Todas las imágenes adquiridas durante un escaneo corresponden a cortes axiales, y por lo tanto es necesaria la utilización de algoritmos de reconstrucción que permitan al radiólogo observar cortes sagitales y coronales. La Figura 4.6 muestra una imagen típica adquirida con un equipo de CT a la altura de la arteria pulmonar (MP).

Para estudiar el flujo de la sangre se utiliza yodo como medio de contraste a una concentración del 40 %. Antes de inyectar el bolo de contraste se toma una imagen y pueden tomarse imágenes sucesivas para estudiar la perfusión a medida que avanza el contraste por el vaso .

4.2 Reconstrucción tridimensional de vasos sanguíneos

Trabajos Previos

En el área de reconstrucción 3D de imágenes el avance en los computadores y en la investigación ha permitido generar reconstrucciones realistas de distintos órganos humanos, a partir de tomografías adquiridas de resonancias magnéticas, ultrasonido, rayos X y tomografías axiales computarizadas TAC [Mercer 90]. La información adquirida con estos métodos tiene diferentes formas de ser visualizada y postprocesada [Hernández et al.02][Steinman et al.02] entre estos métodos los más comunes son: La Reformación Multiplanar (MPR) que permite al usuario ver la información en 2D a través de varios planos (axial, sagital y coronal), y la proyección de máxima intensidad (MIP), que genera un plano en el cual se proyecta el volumen 3D generando para cada pixel del plano un rayo normal a este mismo y tomando la máxima intensidad de gris encontrada sobre este rayo. Este método por sí solo no tiene en cuenta importante información de profundidad, por lo que usualmente se combina con una variación de ángulo o la selección de un sub-volumen de interés [Rui et al.04]. Para muchos casos es más útil reconstruir el objeto usando las 3 dimensiones en las que realmente se encuentra.

Para obtener una reconstrucción tridimensional de un vaso sanguíneo hay básicamente 2 aproximaciones: reconstruir superficies o reconstruir volúmenes, pero en muchos casos estas dos formas comparten procesos comunes para llegar al resultado final [Mercer 90]. En general se utiliza un proceso de 4 pasos (Ver fig.4.7): un primer paso de segmentación en el cual se separan los objetos de interés del resto de la imagen. Luego un proceso de interpolación en cada corte axial que suaviza el contorno obtenido en la segmentación de forma que se tenga una frontera continua y suave. Tras esto, se lleva a cabo un proceso de apilamiento donde bajo información conocida de la adquisición se ponen los cortes axiales uno encima del otro con una separación adecuada. Finalmente se hace el mallado que une cada uno de los cortes. [Steinman et al.02][Moore et al.99]



Figura 4.7: Pasos usualmente requeridos para la obtención de un modelo sólido a partir de una serie de imágenes diagnósticas.

Los métodos tridimensionales usados, son en su mayoría una extensión de los 2D, y pueden entenderse como una o más semillas dispuestas por el usuario al interior del vaso, que en cada iteración crecen en las tres dimensiones hasta que encuentran algo que detenga su crecimiento [Steinman et al.02], esto dependiendo del algoritmo, es una función de velocidad asociada a la magnitud del gradiente de la imagen o simplemente un rango determinado de niveles de gris. Estos algoritmos se conocen usualmente como LevelSets y Crecimiento de regiones [Lubozzi et al.05][Antiga et al.02]. También en el caso de segmentación de vasos sanguíneos varios autores proponen el uso de modelos tubulares tridimensionales deformables, que producen una superficie triangulada y suavizada únicamente de las ramas de interés [Cebal et al.01].

Una aproximación diferente a la solución del problema es extraer de las imágenes diagnósticas patrones geométricos y topológicos y compararlos con los esperados para los vasos de interés (que han sido previamente obtenidos y almacenados en una base de datos), finalmente un modelo pre construido cuyas características generales coinciden con las imágenes del paciente es modificado por un experto para agregarle características particulares [Hayasaka et al.05].

Bien sea en una segmentación con algoritmos 3D o 2D, existen diferentes formas de implementación que se reflejan en el resultado final. Los vasos sanguíneos representan retos adicionales dado que su compleja ramificación suele ser difícil de extraer. Métodos que resultan efectivos para otros órganos entregan vasos discontinuos o con partes de otros órganos que se adhieren a la renderización de forma indeseada [Ensley et al.00]. Adicionalmente es común querer cuantificar varios parámetros de estos órganos, particularmente seguir la línea central de cada vaso y analizar planos ortogonales al mismo en cada punto.

Programas como MARACAS [Hernández et al.02] facilitan este proceso con una interfaz robusta especialmente diseñada para esto. Para la extracción de líneas centrales en 3D existen varios métodos cuya efectividad se ha demostrado, de forma destacable, están el *direct transformation*, el *path planning* y *el snakes* [Maddah et al.05].

La precisión con que la reconstrucción 3D final representa la disposición y forma de las estructuras vasculares de un paciente influye notablemente en los resultados de los estudios, por lo tanto Moore et al [Moore et al.99] presentan la necesidad de limitar el suavizado de superficies de tal manera que no se pierdan deformaciones de interés médico que puedan modificar posteriormente los parámetros de flujo obtenidos de simulaciones.

Buscando obtener un modelo tridimensional útil en la visualización y que sea adecuado para una posterior simulación por CFD, aparece la necesidad de tener un modelo sólido, con el menor número de superficies posible que represente la geometría deseada. Se presenta aquí una metodología desarrollada para hacer esto posible con diferentes vasos sanguíneos, enfocada a la reconstrucción de la conexión total cavopulmonar. Se presentan también dos tutoriales anexos detallando el procedimiento, con el objetivo de facilitar seguimiento de esta metodología usando software disponible comercialmente.

Metodología

Para la creación de un modelo sólido se requiere el uso de dos herramientas: Procesamiento digital de imágenes y herramientas CAD para modelamiento 3D. La figura 4.8 muestra un esquema general de la metodología aquí planteada.

1. Selección zona de interés.

- a) Escogencia imágenes adecuadas: Para la obtención de modelos tridimensionales del lumen de un vaso sanguíneo, se dispone de una serie de imágenes de cortes axiales adquiridos por resonancia magnética(T1,la sangre es más clara que el tejido blando) o TAC utilizando método de contraste, de tal manera que la sangre aparece en un nivel de gris más claro que los tejidos blandos. Las imágenes deben haber sido adquiridas en el momento en que el bolo de contraste haya perfundido totalmente el lumen. La serie de imágenes debe estar almacenada en formato DICOM y debe disponerse de la información del tamaño del voxel, para garantizar que las dimensiones del objeto reconstruido coincidan con las del objeto real. Las imágenes deben abarcar la totalidad de la zona de interés, en el caso de la conexión total cavopulmonar serán imágenes del tórax, con una distancia entre cortes no mayor a 4mm^1 .

¹Idealmente 2mm, pero en una resonancia, esta resolución aumentaría considerablemente el tiempo que toma la adquisición, por eso normalmente se toman cortes con 3.5mm de espesor



Figura 4.8: Metodología utilizada para la reconstrucción de vasos sanguíneos

- b) Filtrado: Una vez se dispone de una serie de imágenes adecuada para la reconstrucción, es necesario analizarlas para ver si estas contienen ruido y dependiendo del tipo de ruido que se presente, será necesario hacer un filtrado previo a la segmentación. Un software de procesamiento de imágenes usualmente dispone de filtros que suavizan las regiones uniformes preservando los contornos, un filtro mediano o uno *curvature flow* son útiles para mejorar la calidad de la imagen para nuestro propósito.

El filtro mediano es un filtro de estadístico de orden, no lineal, que asigna a cada píxel el nivel de gris correspondiente a la media de las intensidades de los píxeles vecinos a este, de tal manera que si el nivel de gris de un píxel es muy diferente a sus vecinos (se considera ruido) será removido. Esto causa un efecto importante de remoción de ruido, sin suavizar los contornos como lo haría un filtro gaussiano (lineal, de convolución).

El filtro *curvature flow* es un filtro no lineal que preserva bordes utilizando *level sets*, detectando los contornos en la imagen que tengan un mismo nivel de gris y suavizando lo que hay en el interior. *Level sets* es un algoritmo de crecimiento de superficies que permite predecir el crecimiento de una superficie si se conocen las fuerzas que la controlan. En este caso se controla el crecimiento de superficies por la presencia de contornos de la misma intensidad.

- c) VOI (*Volume of Interest*): Apilando de una serie de imágenes DICOM es posible obtener un conjunto de voxels (una matriz tridimensional) que representa el volumen inicial. Para facilitar la segmentación, es necesario delimitar previamente en el volumen de imágenes la zona de interés que corresponde al VOI, esto a su vez reduce considerablemente el tiempo y la capacidad de procesamiento requeridas para el tratamiento de la imagen.

Esta delimitación del VOI se hace cortando de la serie el conjunto de voxels alejados de la zona de interés, que no son necesarios para la reconstrucción. Es posible seleccionar un VOI alrededor de un punto en el centro del vaso a reconstruir, o cortando las caras del cubo inicial. (Ver figura 4.9) El resultado de escoger y cortar el VOI es un pequeño número de imágenes de tamaño inferior al original, que contiene únicamente el vaso de interés y sus alrededores.

- d) Remuestreo: Cuando se apila la serie de imágenes para la construcción del modelo 3D, los objetos aparecen escalonados, puesto que lo que se está haciendo, es asignarle a cada imagen un grosor correspondiente a las distancia con que fueron adquiridos los cortes originales. Para disminuir este efecto y al final del proceso obtener un sólido suave es necesario realizar una interpolación entre los cortes, generando nuevas imágenes intermedias. Este proceso se conoce como remuestreo.

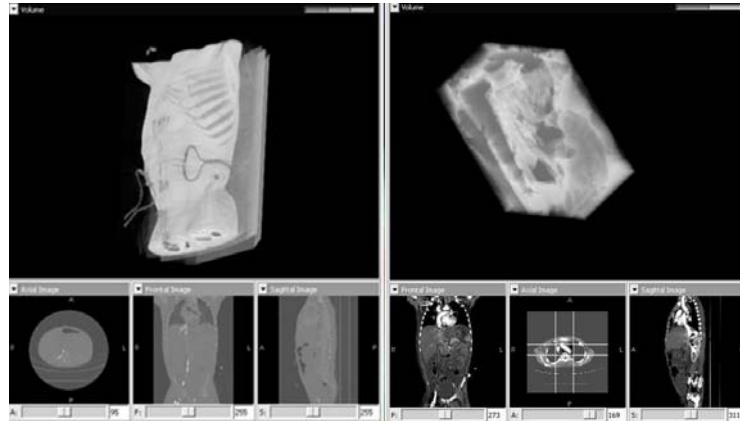


Figura 4.9: Ejemplo de delimitación del VOI en Volview

El remuestreo puede hacerse en cualquiera de los tres ejes, pero al aumentar el número de voxels aumenta el tiempo de procesamiento, por lo tanto, si las imágenes fueron adquiridas con una resolución espacial que permite ver continuos (no pixelados) los contornos del vaso sanguíneo, sólo será necesario un remuestreo en el eje Z. Este es el caso de la mayoría de imágenes DICOM. Así, este proceso aumentará el número de imágenes en la serie que representa el mismo volumen, sin aumentar el tamaño de cada imagen.

2. Segmentación

a) Detección del nivel de gris

En la serie de imágenes el lumen de los vasos sanguíneos (la sangre) tiene asociado un nivel de gris relativamente uniforme, que estará cerca a los niveles de gris más altos (claros). Determinar el umbral² en que se encuentra este es fundamental para la segmentación. Este proceso puede hacerse manualmente recorriendo el interior del lumen para conocer que niveles de gris tienen los pixels, o puede hacerse de manera automática.

La detección automática del umbral se implementa usando algoritmos de detección de contornos como Sobel³ y recorriendo la imagen partiendo de un punto al interior del lumen hasta encontrar un contorno. Se registran los niveles de gris al interior de la región y se escogen como umbral el valor máximo y mínimo.

b) Selección de puntos semilla

Un punto semilla es seleccionado por el usuario (idealmente en una vista tridimensional) como aquel que hace parte de la región a segmentar y se encuentra cerca al centro de esta; En el caso de un vaso sanguíneo el punto semilla debe escogerse sobre el eje central del lumen. Se denomina semilla puesto que en un algoritmo de crecimiento de regiones, bien sea en 2D o 3D, será a partir de éste que se hará crecer la región buscando los píxeles vecinos que cumplan con determinada condición.

c) Umbralización

Una vez detectado el rango de niveles de gris y el punto semilla de la región de interés, se aplica un algoritmo de crecimiento de regiones que seleccione un volumen, o región 3D en la imagen, al rededor del punto semilla, de tal manera que todos los pixels en la región tengan un nivel de gris en determinado rango y estén conectados por un criterio de vecindad al punto semilla. En la umbralización se asigna a todos los píxeles en la región un determinado nivel de gris (generalmente alto) y a todos los pixels de fondo, fuera de la región, otro nivel

²La mayor y la menor intensidad que adquiere un pixel que representa sangre en la imagen

³Calcula el gradiente de nivel de gris de la imagen en 3D y asigna a cada píxel un valor proporcional a este.

de gris (generalmente 0). Si estos niveles de gris asignados son blanco y negro, el proceso se conoce como binarización.

En este punto termina el proceso de segmentación, pues hemos aislado los píxeles de interés del resto de imagen.

3. Obtención de la superficie.

- a) Triangulación de la superficie Partiendo de una serie de imágenes Dicom, previamente segmentadas y umbralizadas, es decir que contienen únicamente el vaso de interés en un nivel de gris y el fondo en otro, es necesario obtener una serie de puntos que estén ubicados en los contornos y a partir de estos una superficie que los contenga. El algoritmo principal para hacer este proceso automáticamente fue desarrollado en 1987 y se conoce como *Marching Cubes*.

El proceso inicial es construir una malla tridimensional de polígonos (*isosurface*) que contiene (rodea) todos los voxels de interés y que están representados por un mismo nivel de gris (será el parámetro isovalue). Los formatos disponibles para procesamiento y almacenamiento de este tipo de superficies requieren que todos los elementos de la malla sean triángulos, pero en algunos casos el resultado de *Marching Cubes* es un conjunto de polígonos, donde no todos los elementos son triángulos, por lo tanto será necesario aplicar un filtro que permita representar cada polígono como un conjunto de triángulos.

Esta malla será entonces un conjunto de triángulos que representa la superficie del vaso de interés. Se almacena usualmente en formatos de estereolitografía (.stl) útiles en visualización 3D y realidad virtual, y compatibles con máquinas de prototipado rápido. Es posible también obtener de esta directamente un modelo de elementos finitos usando software gratuito para mallado como Netgen.

Aquí se propone realizar un paso intermedio donde la malla triangulada se convierta en un sólido compatible con mayor número de herramientas CAD y software de simulación CFD, y sea fácilmente modificable para simular diferentes condiciones de flujo.

- b) Suavizado, corrección de errores y llenado de huecos. Para crear un sólido suave, es necesario que la malla triangulada de la que se parta no presente errores topológicos ni discontinuidades ⁴, por lo tanto hay que eliminar las caras con errores comunes como (Ver Figura 4.10):
 - Caras múltiples (*non manifold*): Cuando más de dos caras comparten un eje.
 - Caras redundantes (*redundant faces*): El número de caras y ejes que comparten un vértice no son iguales.
 - Caras cruzadas (*crossing faces*): Dos ejes que comparten un vértice se intersectan en otro punto.
 - Caras inestables (*unstable faces*): Los ejes de una cara forman una cinta de Moebius, creando un hueco en la superficie.

Se hace necesario también llenar todo hueco presente en la superficie, esto se hace añadiendo nuevas caras a partir de los ejes en la frontera. Algunos software comerciales de procesamiento 3D como SolidWorks, Rapidform o Geomagic permiten realizar este proceso de manera automática y/o controlada por el usuario. El resultado final de este paso debe ser una superficie cerrada sin agujeros, y libre de errores, nuevamente en formato .stl.

⁴El término usado para esta característica en una superficie es *watertight*

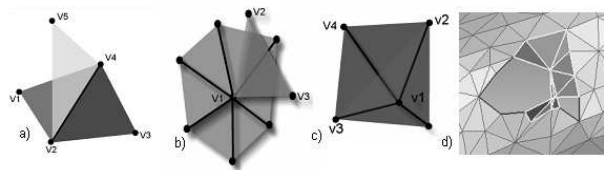


Figura 4.10: Errores topológicos usualmente presentes en una superficie triangulada.(Tomada de RapidForm TM 2006 Tutorial.)

- c) Obtención de superficies suaves. El objetivo de este proceso es convertir una superficie triangulada en un conjunto de superficies, donde cada superficie esté representada por un contorno cerrado de curvas suaves, estas superficies son la representación tridimensional del objeto de interés, y son aptas para renderización y manipulación en cualquier herramienta CAD, son las llamadas *NURBS surfaces*.

La conversión de una malla triangulada a superficies NURBS es un proceso automático en la mayoría de software para manipulación en 3D. El parámetro a controlar en esta conversión es el número de superficies final deseado. Si se escoge un número muy grande de superficies se logra una excelente aproximación a la geometría original, pero se aumenta el procesamiento requerido y la probabilidad de error, por el contrario si el número es muy pequeño las superficies no serán lo suficientemente detalladas para representar fielmente el modelo.

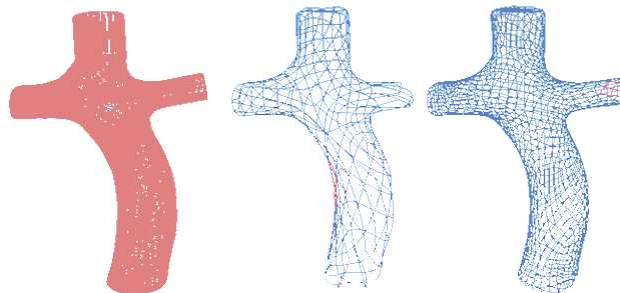


Figura 4.11: Ejemplo de conversiones de malla triangulada a NURBS,variando el número de superficies

Una vez creadas las superficies es posible evaluar la desviación de a la malla inicial, se recomienda escoger el número de superficies de tal manera que se mantenga la desviación inferior al 1%

4. Creación del sólido. En una herramienta CAD un sólido es un conjunto de caras poligonales que forman una superficie cerrada. Así,la creación del sólido consiste en tomar el conjunto de superficies NURBS y fusionarlas (*Merge*) de tal manera que formen una geometría válida exportable en formatos como IGES (.igs, .iges) o Parasolid (.x.t). Este proceso, usualmente automático, requiere que todas las superficies sean válidas, y no haya agujeros en la geometría.

Si el objetivo es una simulación de CFD del flujo a través del vaso sanguíneo, una vez el modelo reconstruido es almacenado como un sólido, es necesario, como se verá en el siguiente capítulo, manipularlo para adecuar los conductos de entrada y salida. Aquí se propone hacer esta modificación directamente en la herramienta CAD.

- Cortar el conducto en su parte final, preferiblemente en la parte más estrecha.
- Calcular el área interior del vaso sanguíneo.

- Añadir un conducto en la dirección que se suponga el flujo, de 6 radios de largo, que sea en el otro extremo de sección circular de idéntica área.

Un ejemplo del resultado de este proceso para la TCPC puede verse en la figura 4.12.

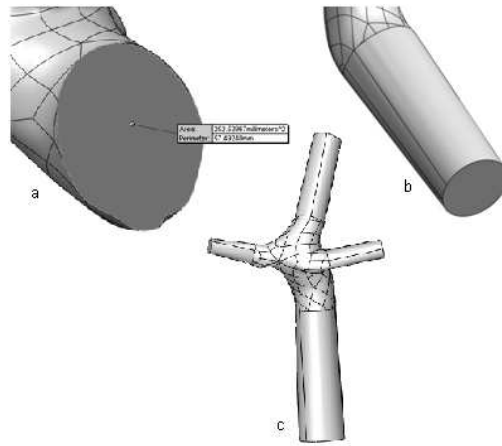


Figura 4.12: Resultado del proceso de creación y modificación del modelo sólido a) cálculo del área de sección del vaso. b) conducto alargado c) modelo final

4.3 Resultados

Validación de la metodología propuesta

Se han realizado en el mundo gran número de estudios para determinar la precisión con que un modelo CAD reconstruido a partir de imágenes diagnósticas representa la disposición y geometría de los vasos sanguíneos reales de un paciente [Steinman et al.02]. En general lo que se busca es tomar una geometría conocida para la cual se dispone de un modelo CAD y compararla con los resultados que se obtienen aplicando el procedimiento de reconstrucción completo.

En [Lubozzi et al.05] se presentan resultados de someter a un modelo de geometría conocida elaborado en silicona, a un procedimiento completo de escaneado en TAC y posterior reconstrucción por software de procesamiento de imágenes. Existen también otros métodos como, a partir de arterias cadavéricas disecadas, usando escaners laser 3D obtener modelos CAD, y comparar los resultados obtenidos con reconstrucciones a partir de imágenes diagnósticas[Goubergits 08].

Aquí se parte de un modelo CAD de la TCPC que se imprime en una máquina de prototipado rápido de la Universidad de los Andes, en tamaño natural, Figura 4.13, este modelo es sometido a resonancia magnética utilizando el resonador Phillips de la Fundación Cardioinfantil de Bogotá. El examen se realiza en modo T1 con secuencias idénticas a las que se utilizan para examinar pacientes cardiacos con cardiopatías congénitas. Se toman cortes axiales con espesor de 3.5mm y se almacenan las imágenes en formato DICOM. Utilizando estrictamente la metodología planteada en este capítulo, se obtiene un modelo CAD tridimensional reconstruido de MRI. La figura 4.14

Se estudian las diferencias de los modelos obtenidos para validación de la metodología de reconstrucción, figura 4.15. El error calculado corresponde a una distribución normal con media $\mu = 0,23mm$ y desviación estándar $\sigma = 0,31mm$

Estos resultados son buenos a juicio del autor, en el capítulo sobre simulaciones se discutirán las diferencias en los resultados obtenidos con cada sólido.



Figura 4.13: Modelo de la TCPC en ABS



Figura 4.14: Modelo de la TCPC en ABS reconstruido de MRI

Resultados obtenidos para la TCPC

Aplicando la metodología planteada se reconstruyeron 3 geometrías de la TCPC a partir de MRI y 2 a partir de TAC. Se muestran resultados para cada una de ellas, se muestran también en algunas de ellas las diferencias obtenidas al considerar ramificaciones de las arterias pulmonares que pudieran resultar interesantes en una posterior simulación de flujo. Figura 4.16, 4.17.

Resultados obtenidos para otros vasos sanguíneos

Se muestran también resultados para la reconstrucción de un Glenn bi-cavopulmonar a partir de imágenes de TAC utilizando la misma metodología en dos software diferentes (Volview y Osirix) Figura 4.18, con el objetivo de analizar la dependencia de la metodología del software usado. En el siguiente capítulo se muestra como afectan las diferencias en estos modelos a los resultados de la simulación.

Se reconstruyeron a partir de imágenes de resonancia magnética 3 arcos aórticos con sus ramificaciones más importantes, uno a partir de MRI y uno a partir de TAC, figura 4.19. Los modelos obtenidos a partir de resonancia magnética corresponden a pacientes sometidos previamente a un procedimiento conocido como Damus-Kaye-Stansel (DKS) donde se une la arteria pulmonar a la aorta ascendente, éste se realiza cuando se presenta una transposición de grandes arterias en pacientes con ventrículo único.

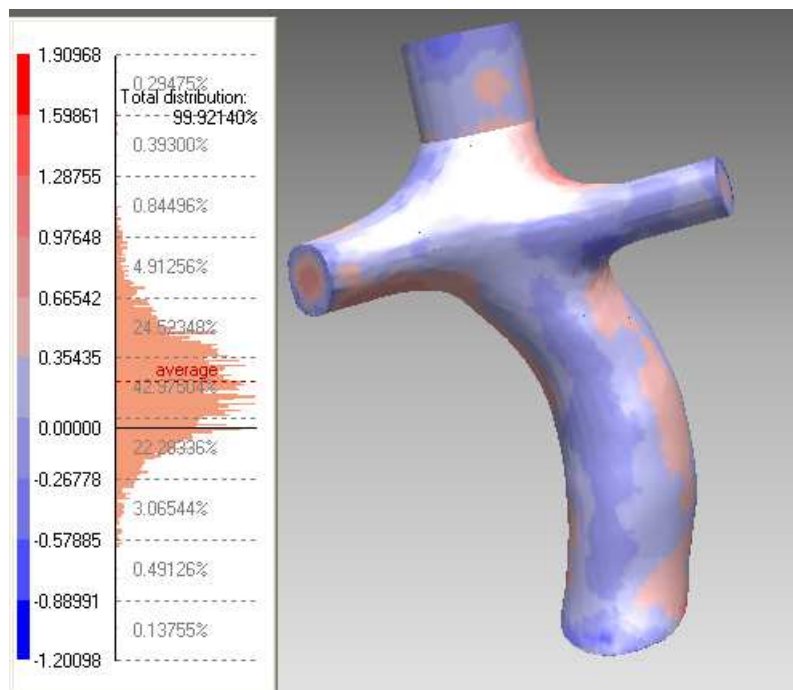


Figura 4.15: Desviación del modelo reconstruido respecto al original

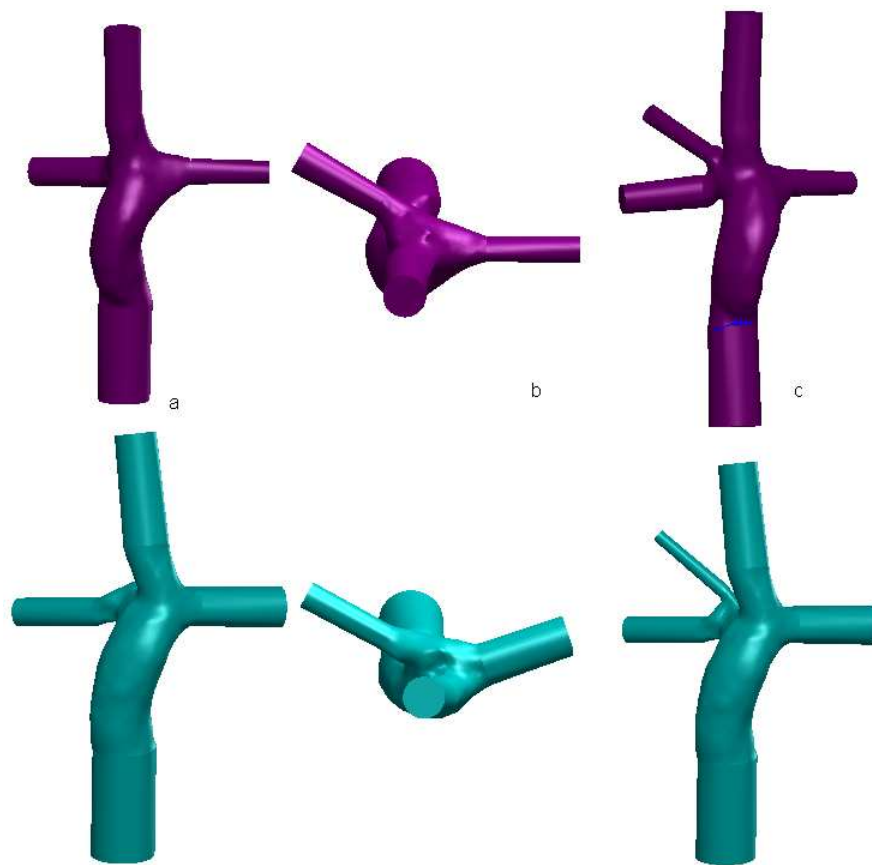


Figura 4.16: a) Dos modelos de la TCPC reconstruidos de MRI b) vista superior c) Considerando una ramificación de la arteria pulmonar derecha

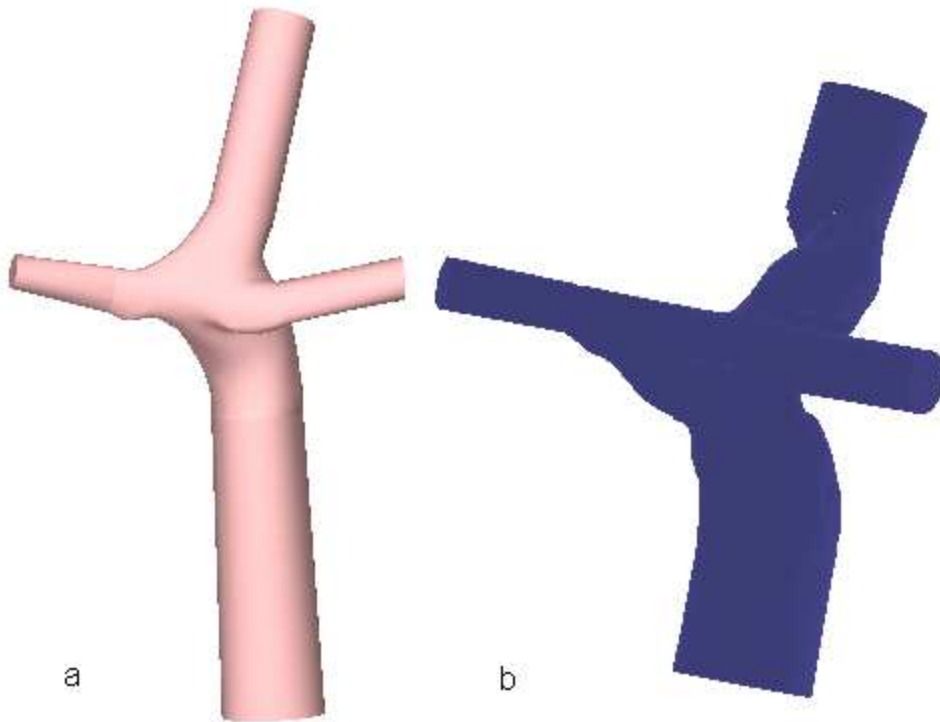


Figura 4.17: a)Modelo de la TCPC reconstruido de MRI b)a partir de imágenes de TAC

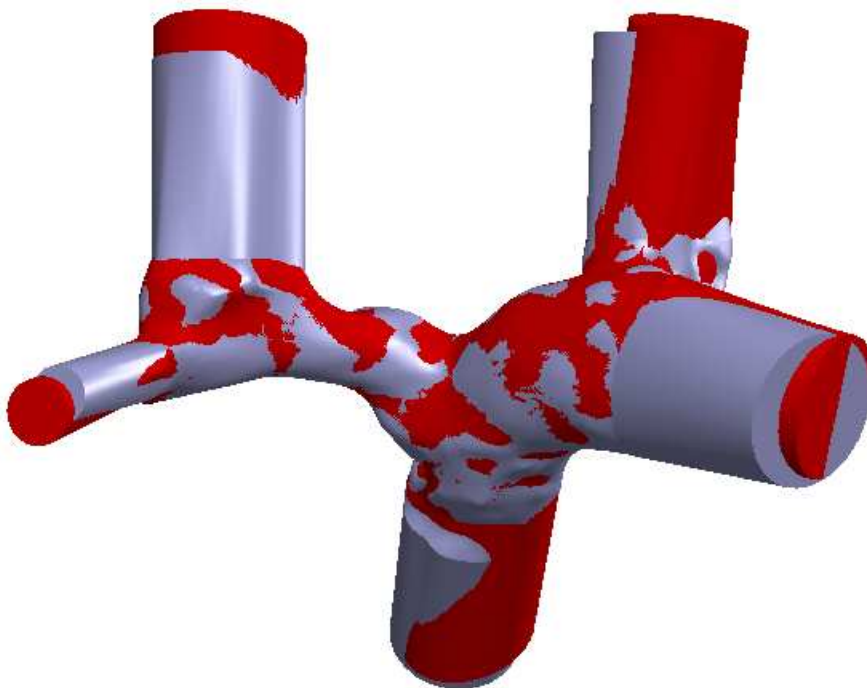


Figura 4.18: Glenn bicavopulmonar a partir de TAC.

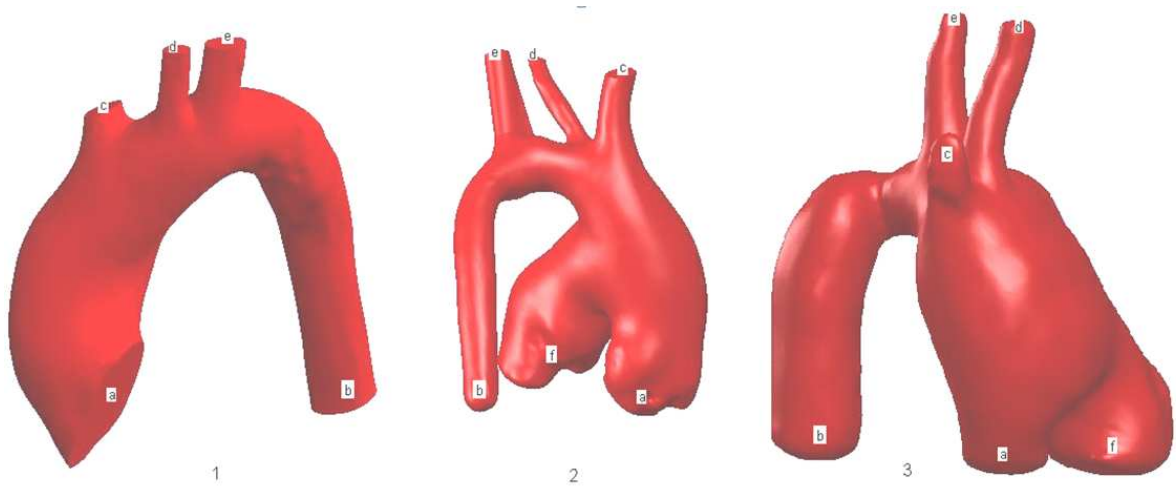


Figura 4.19: 1 Arco aórtico normal, 2 Arco aórtico unido a la arteria pulmonar mediante DKS, 3 Aorta con coartación y DKS, a) Aorta ascendente, b) Aorta descendente, c) Arteria Subclavia d) Carótida común e) Tronco braquiocefálico f) Arteria Pulmonar.

Capítulo 5

Simulación CFD

Para estudiar la hemodinámica y parámetros de flujo, una vez resuelto el problema de obtener una superficie 3D que se aproxime a la geometría real de los vasos de interés, es necesario generar una malla que permita la simulación de flujo por elementos finitos. Esta malla bien sea formada por tetraedros o hexaedros, para que permita obtener resultados útiles para interpretar la condición de un paciente específico, debe ser una serie de elementos distribuidos uniformemente formando un volumen con la forma del vaso de interés [Antiga et al.02].

Este problema, común en muchos campos de la ingeniería biomédica, ha sido abordado por varios autores. Usualmente como resultado de la reconstrucción 3D se obtiene una superficie triangulada y a partir de esta ha de obtenerse la malla volumétrica para simulación por elementos finitos. Aunque Cebal et al [Cebal et al.01] plantean que es posible obtenerla directamente utilizando algoritmos matemáticos a partir de la triangulación, la aproximación más usual es intentar suavizar la superficie obtenida por triangulación para posteriormente generar una malla de volúmenes finitos en software dedicado para la simulación de fluidos [Lubozi et al.05][Steinman et al.02].

En el caso específico de la conexión total cavo-pulmonar (TCPC), Pekkan y otros [Pekkan et al.05] han obtenido geometrías específicas para diferentes pacientes y mallas de volúmenes finitos que permiten la simulación a partir de imágenes y datos de flujo obtenidos con resonancia magnética.

Los avances en adquisición de imágenes diagnósticas y en la solución de las ecuaciones de Navier Stokes por métodos numéricos, han abierto las posibilidades de uso de CFD para planeación de cirugía específica al paciente, pero para que el uso de simulaciones sea una poderosa herramienta clínica es necesario el desarrollo de técnicas de validación rigurosas [Ensley et al.00].

Para validar los resultados obtenidos en simulación de flujo a través de la TCPC, se realizó un análisis de convergencia variando el número de elementos de mallado y comparando los resultados, buscando encontrar un número óptimo de elementos con que puedan realizarse simulaciones futuras.

5.1 Mallado

La generación de la malla es parte importante del análisis CFD, consume tiempo, requiere capacidad de procesamiento, y juega un papel importante en la calidad de la solución [Liv et al.04]. El mallado

obtenido por lo general se clasifica en dos tipos: estructurado y no estructurado. Wang [Wang et al.07] presenta un estudio de la TCPC utilizando modelos de primer orden con FIDAP, donde se pierde información de las ecuaciones de Navier -Stokes, y presenta como alternativa el uso de modelos de segundo orden con FLUENT. Utilizando una metodología similar a la aquí planteada, parte de geometrías reconstruidas a partir de MRI, importa la anatomía en un formato IGES donde el conjunto

de caras representa el sólido y las caras pequeñas son unidas para formar caras más grandes utilizando herramientas de topología virtual disponibles en software de mallado comercial, finalmente utiliza una malla de hexaedros no estructurada.

Una malla estructurada está compuesta por un patrón regular que se repite, llamado bloque, utiliza cuadriláteros en 2D y celdas hexaédricas en 3D, las cuales son muy eficientes llenando un volumen. La topología de la malla es fija pero los elementos pueden deformarse considerablemente sin afectar la solución. Permiten al usuario utilizar un número de celdas mayor en zonas donde se presentan grandes gradientes de flujo y un menor número en el resto del volumen. Usualmente la disposición de las celdas se alinea con el flujo y esto conduce a una solución más precisa. Así el número de celdas puede optimizarse para reducir el procesamiento necesario y mejorar los resultados.

Una malla no estructurada utiliza un conjunto arbitrario de celdas para llenar un dominio, se conoce como no estructurada puesto que no hay un patrón repetido, se usan comúnmente triángulos en 2D y tetraedros en 3D. La ventaja significativa de este tipo de mallado es que el proceso puede automatizarse, no requiere mucha experiencia del usuario y está disponible en software libre. La desventaja es por lo tanto la falta de control que tiene el usuario de la malla resultante. Por otro lado las celdas tetraédricas no son fácilmente deformables y esto hace que todas las celdas deban ser aproximadamente de la misma forma y tamaño, el problema resulta en que si se desea resolver flujos en zonas de alto gradiente, se requerirán celdas pequeñas, obteniendo una malla más fina de lo necesario en el resto del volumen.

El dominio para la generación de una malla no estructurada es un sólido en 3D que consiste en un conjunto cerrado de superficies, sobre estas superficies se genera inicialmente una malla triangulada, y se parte de esta como punto inicial para la generación automática de tetraedros. El usuario controla el tamaño máximo y mínimo de las celdas. Liv [Liv et al.04] presenta la necesidad de la utilización de este tipo de mallas en estas aplicaciones, y desarrolla un estudio para la validación de los resultados obtenidos con estas, en la simulación del flujo en la TCPC.

Así ambos tipos de celdas, estructuradas y no estructuradas, presentan características deseables en la simulación de flujo en vasos sanguíneos, pero en este caso, que el propósito de las simulaciones es facilitar el diseño y evaluación de resultados de una cirugía, se propone la utilización de mallas no estructuradas, puesto que es posible automatizar el proceso y realizarlo de manera estandarizada para geometrías obtenidas de diferentes pacientes.

5.2 Condiciones de frontera

Las condiciones de frontera en una simulación de flujo se establecen estudiando a fondo el problema a resolver, puesto que estas tienen que reflejar lo que sucede en el organismo, considerando simplificaciones que permitan el planteamiento matemático y la obtención de resultados sin aumentar desmedidamente el tiempo de cómputo, pero a la vez deben considerar todo el conjunto de variables para no descartar aquellas que puedan afectar de manera importante los resultados.

El conjunto de ecuaciones que se usa para describir procesos de momento, calor y transferencia de masa se conoce como las ecuaciones de Navier–Stokes. Estas ecuaciones diferenciales parciales fueron planteadas a comienzos del siglo XIX, y no tienen solución analítica general conocida, pero pueden discretizarse y resolverse numéricamente. Otros procesos como la combustión, también pueden resolverse junto a las ecuaciones de Navier–Stokes, generalmente se usa un modelo de aproximación para derivar estas ecuaciones adicionales, como por ejemplo los modelos de turbulencia en un flujo.

Existe una gran variedad de métodos de solución usados en programas de CFD, el más común, y el usado para las simulaciones en este proyecto es de volúmenes finitos. En esta técnica la región

de interés es dividida en pequeñas subregiones, llamadas volúmenes de control, las ecuaciones se discretizan y se resuelven iterativamente para cada volumen de control. Como resultado se puede obtener una aproximación del valor de cada variable en puntos específicos del dominio. De esta forma es posible analizar el flujo en un medio.

Para lograr resolver estas ecuaciones en un fluido es necesario establecer condiciones sobre la pared del medio por el que este pasa, y sobre las características del fluido en sí. Las condiciones de frontera a definir incluyen la elasticidad de la pared, velocidades y/o presiones en entradas y salidas, y características del fluido como su viscosidad, densidad, calor específico, temperatura inicial, etc.

Condiciones de frontera definidas para la simulación de la TCPC

El objetivo de las simulaciones es que representen las características de flujo específicas para cada paciente, por lo cual los datos de flujo y velocidad deben ser obtenidos de un cateterismo acompañado de un Angio TAC, o en el mejor de los casos de un exámen de MRI del que se obtengan no sólo imágenes de la anatomía para la reconstrucción, sino también datos de caudal en las venas cavas. Para las simulaciones en este proyecto se utilizaron datos genéricos que representan las condiciones promedio de pacientes con TCPC, con el objetivo único de desarrollar y validar un procedimiento de simulación que permita variar los datos para estudiar situaciones específicas.

El gasto cardiaco en pacientes con Fontan ha sido reportado en numerosas ocasiones de alrededor de 3L/min, se supondrá en todas las simulaciones que este se reparte de forma tal que la vena cava superior fluye 1L/min y por la cava inferior 2L/min. Para las arterias pulmonares se impone presión 13mmHg como condición de salida, se usan presiones en las condiciones de frontera dado que las fluctuaciones en la presión son típicamente menores que las variaciones en los campos de velocidad [Wang et al.07]. Las paredes se suponen rígidas e impermeables, y la sangre se modelará como un fluido Newtoniano de densidad $\rho = 1,060kg/m^3$ y viscosidad $\mu = 0,0035Pa \cdot s$.

Otro aspecto importante en las condiciones de frontera es que se supondrá que el flujo está totalmente desarrollado a las entradas, para simular esto es necesario alargar los conductos de entrada como se describe en el capítulo anterior. La literatura reporta que se suele alargar entre 5 y 10 veces el radio, pero para efectos de estandarización del proceso, todas las simulaciones aquí presentadas fueron añadiendo un conducto de 6 radios largo.

Condiciones de Frontera	
Caudal SVC	1L/min
Caudal IVC	2L/min
Presión RPA	13mmHg
Presión LPA	13mmHg
Pared	Rígida Impermeable No deslizamiento
Viscosidad Sangre	$\mu = 0,0035Pa \cdot s$
Densidad Sangre	$\rho = 1,060kg/m^3$

Tabla 5.1: Condiciones de frontera para simulación CFD de la TCPC

5.3 Metodología

ANSYS CFX es el software que se utilizó para todas las simulaciones en este proyecto, los pasos para resolver un problema de CFD en ANSYS son:

1. Escoger la geometría y la zona de interés: Este proceso se explica detalladamente en el capítulo anterior, dónde el resultado es un sólido que representa el vaso de interés. Para la TCPC se escogerá el sólido modificado que representa la zona de anastomosis de las venas cavas a las venas pulmonares. Este debe encontrarse en formato Parasolid o IGES, para ser correctamente leído en ANSYS Workbench.
2. Mallado: El proceso de mallado se lleva acabo en ANSYS CFX-Mesh. donde variando únicamente el tamaño de los tetraedros deseados, se obtiene una malla volumétrica no estructurada de diferente número de nodos. En este paso también se determinan las superficies (regiones) donde se aplicarán condiciones de frontera.
3. Condiciones de frontera: En ANSYS CFX-Pre es posible definir una región como una entrada o salida de flujo, o como parte de la pared que contiene el fluido. Se definen Caudales a las entradas y presiones a las salidas en el caso de la TCPC. Sobre la pared se impone que esta es rígida e impermeable. Se ajustan también los datos de viscosidad y densidad para igualar a los de la sangre.
4. Condiciones de convergencia: Se ajusta el solucionador para que arroje resultados cuando el error entre iteraciones sea inferior a 10^{-6} asegurando convergencia cuantitativa. También se configura para realizar un refinamiento del mallado si encuentra zonas donde los gradientes de velocidad sean altos.
5. Corrida de la simulación: En ANSYS CFX la simulación se corre en CFX Solver que produce los resultados requeridos de manera no interactiva. Primero integra las ecuaciones diferenciales parciales sobre todos los volúmenes de control en la región de interés, esto es equivalente a aplicar la ley de conservación de masa momento a cada volumen de control. El conjunto de integrales se convierte a un sistema de ecuaciones algebraicas con aproximación. Luego se resuelven iterativamente las ecuaciones, y cuando el sistema se aproxima a la solución exacta, se dice que este converge.
6. Obtención de resultados: Una vez la simulación converge CFX-Solver crea un archivo.out que contiene los datos usados en la simulación y la convergencia durante la corrida, genera también un archivo .res que contiene los campos de velocidad y presión en cada nodo. Este puede exportarse directamente a CFX-Solver o convertirse a otros formatos para visualización o procesamiento.
7. Análisis y visualización: Se lleva a cabo en CFX-Post o Tecplot a elección del usuario, aunque los autores recomiendan CFX por su facilidad. Se visualizan campos de velocidad, líneas de flujo, y contornos de presión en todo el modelo para un análisis cualitativo. La evaluación del resultado se realiza calculando las pérdidas de energía.

Como resultado de las simulaciones se obtiene el campo de velocidad, y los valores de presión en cada nodo, (figura 5.1) a partir de estos se calculan las pérdidas de energía totales en el modelo utilizando la ecuación 1 en un volumen de control [Liv et al.04].

$$\sum_{loss} = \sum P_{total} * Q_{inlet} - \sum P_{total} * Q_{outlet} \quad (5.1)$$

Donde \sum_{loss} representa las pérdidas totales, y las presiones P_{total} son evaluadas en entradas y salidas, Q_{inlet} es el caudal en las venas cavas y Q_{outlet} el caudal en las arterias pulmonares. Estas pérdidas son el indicador fundamental de la eficiencia de la cirugía.

5.4 Validación de la metodología

El método numérico escogido para la simulación es sensible al mallado utilizado, y los resultados en el cálculo de las pérdidas de energía varían en un mismo modelo, por lo tanto es necesario realizar un

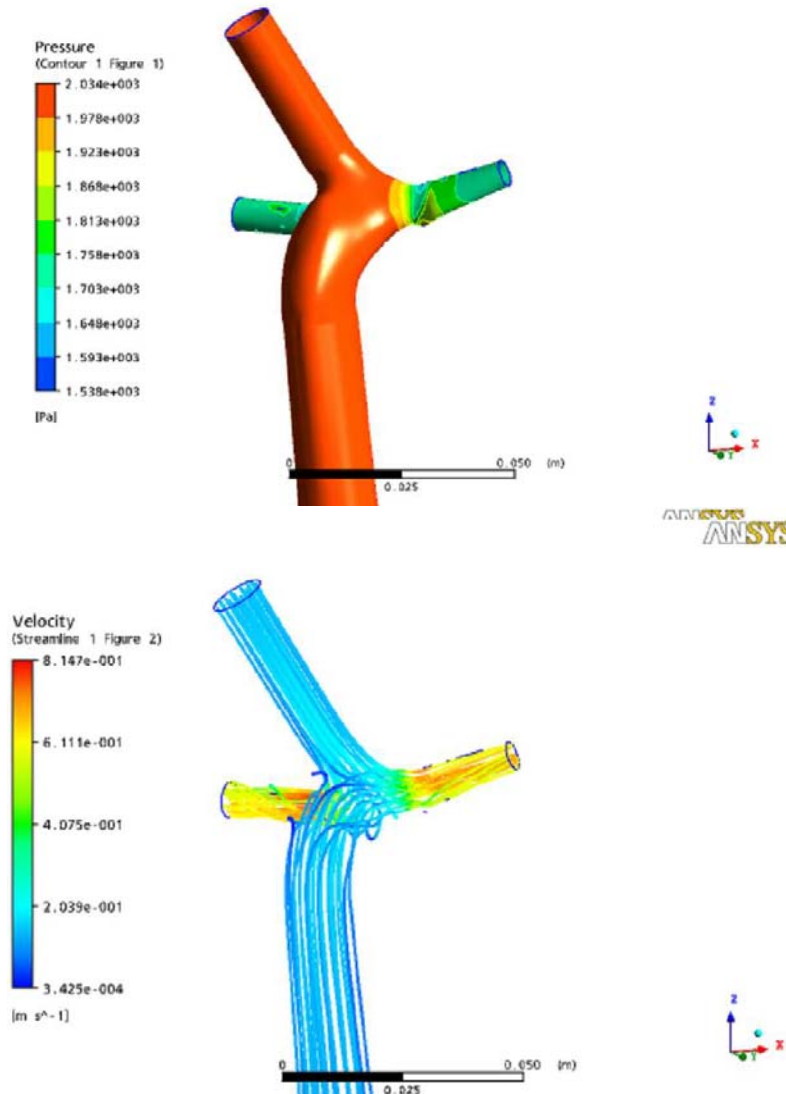


Figura 5.1: Resultados de velocidad y presión obtenidos de la simulación de una TCPC

estudio de convergencia, donde se realice una serie de simulaciones variando el número de elementos de mallado (su tamaño) y se calculen las pérdidas de energía para minimizar el error en los resultados.

En el caso de la TCPC se realizó un estudio de convergencia, buscando minimizar el error en las pérdidas de energía. La tabla 5.2 contiene las pérdidas calculadas variando el número de elementos en el mallado. Puede verse que con un mallado de cerca de 500.000 elementos el cálculo de pérdidas converge, por lo tanto se utiliza este número de elementos en las demás simulaciones.

Como parte del proceso de validación de la metodología, se realizó un estudio de la diferencia en los resultados utilizando diferentes software para la reconstrucción. Tal como se describe en el capítulo anterior (Figura 4.18) se hicieron 2 diferentes reconstrucciones correspondientes a un Glenn Bicavopulmonar usando los software Osirix y Volview. Siguiendo la metodología aquí presentada se realizaron simulaciones de flujo, considerando un caudal de 1,5 l/min por cada una de las venas cavas superiores. Las figuras (5.2y 5.3) cualitativamente son muy similares, y el cálculo de pérdidas difiere menos del 2% lo que sugiere que la metodología es independiente del software usado.

Número de elementos	Pérdidas[W]
14218	0,0074035
17692	0,0073824
45304	0,0066198
134634	0,0060407
224577	0,0062847
533124	0,0063525

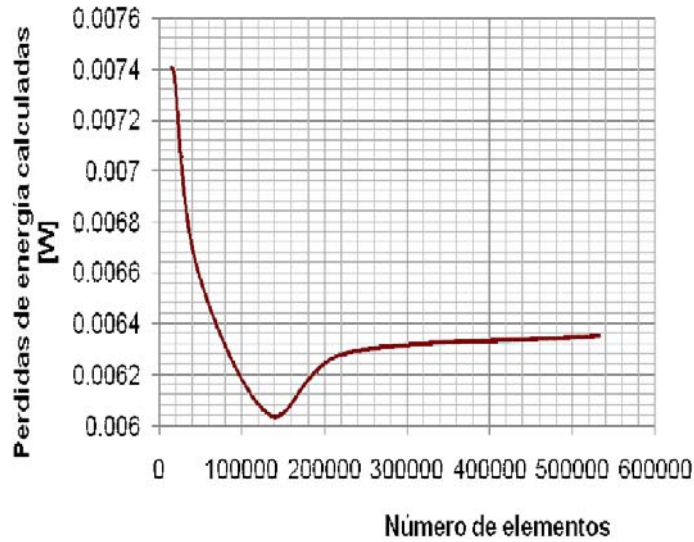


Tabla 5.2: Convergencia de las pérdidas al variar el número de elementos

5.5 Resultados

Una vez se cuenta con un sólido que representa la TCPC como los presentados en el capítulo anterior, es posible aplicar la metodología de simulación por CFD. Aquí se presentan resultados de la simulación de diferentes modelos de TCPC con las condiciones de frontera de la tabla 5.1.

Al realizar la reconstrucción 3D de diferentes TCPC aparece la necesidad de decidir cuáles características geométricas de la TCPC deberían considerarse en la simulación. Usualmente se consideran únicamente las venas cavas, la arteria pulmonar izquierda y la arteria pulmonar derecha, dando como resultado un modelo simplificado en forma de cruz, sin embargo, en muchos pacientes las arterias pulmonares presentan ramificaciones muy cerca al lugar de la anastomosis y el considerarlas o no en la simulación, podría afectar de manera importante los resultados. Se presenta en las figuras 5.4, 5.5, 5.6, 5.7 resultados para dos pacientes diferentes, considerando inicialmente únicamente la geometría básica y posteriormente una ramificación adicional en la arteria pulmonar. Las condiciones de frontera en todos los casos corresponden a las de la tabla 5.1.

Se observa que la inclusión de la ramificación tiene como efecto una reducción del 50% en las pérdidas de energía calculadas en el primer modelo, en el segundo modelo el cambio es menor puesto que la ramificación incluida es de menor diámetro. Estos resultados sugieren la necesidad de considerar estas características en los modelos, para conseguir un cálculo adecuado de los parámetros de flujo.

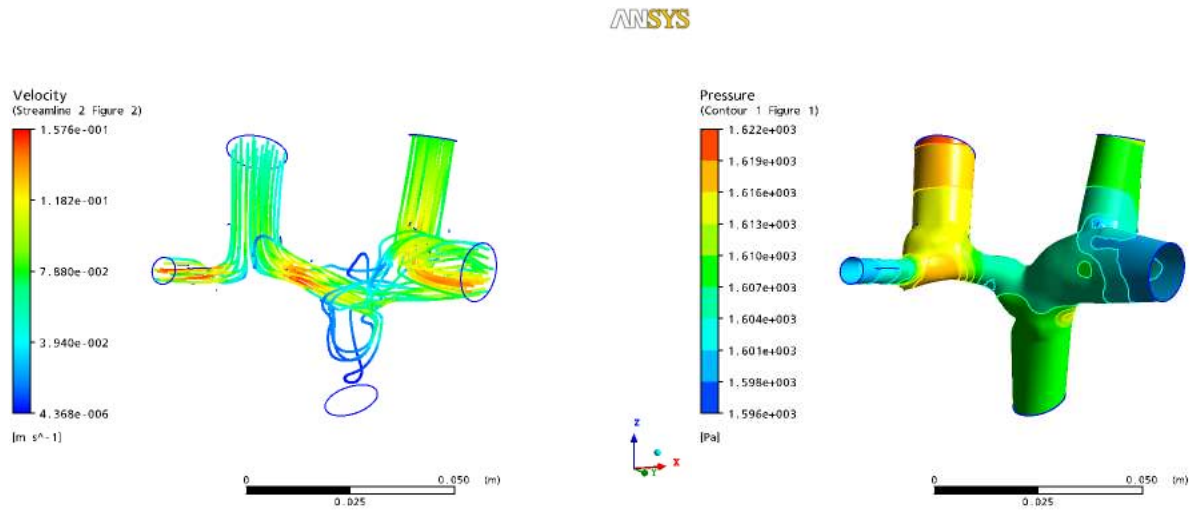


Figura 5.2: Resultados de Velocidad y presión en un Glenn bicavopulmonar obtenidas del sólido reconstruido en Osirix.

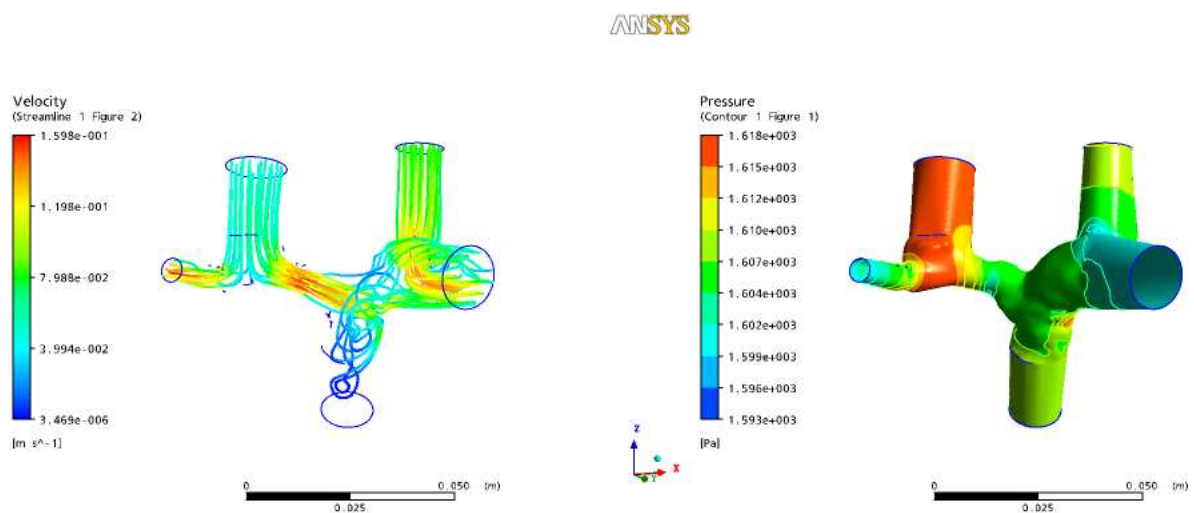


Figura 5.3: Resultados de Velocidad y presión en un Glenn bicavopulmonar obtenidas del sólido reconstruido en Volview.

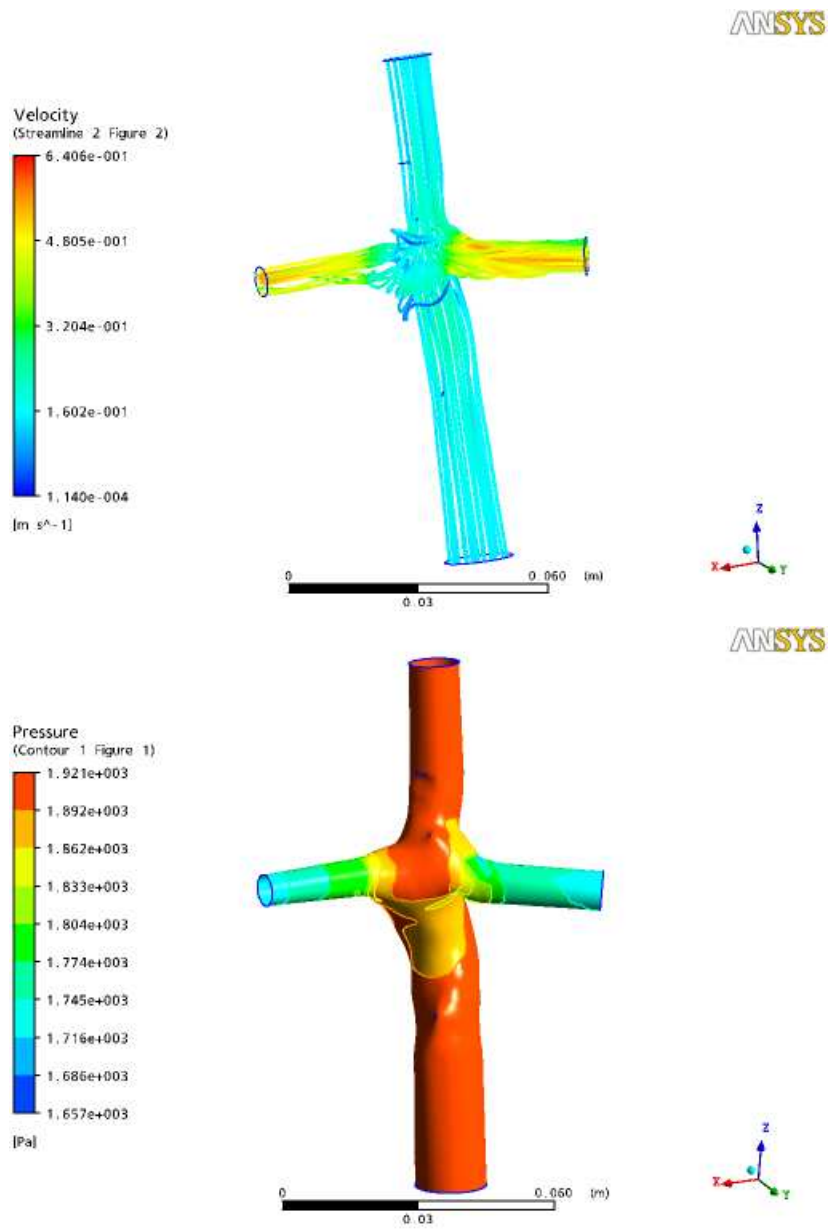


Figura 5.4: Resultados CFD de velocidad y presión en una TCPC, con un mallado de 26.403 nodos y pérdidas de 6mW.

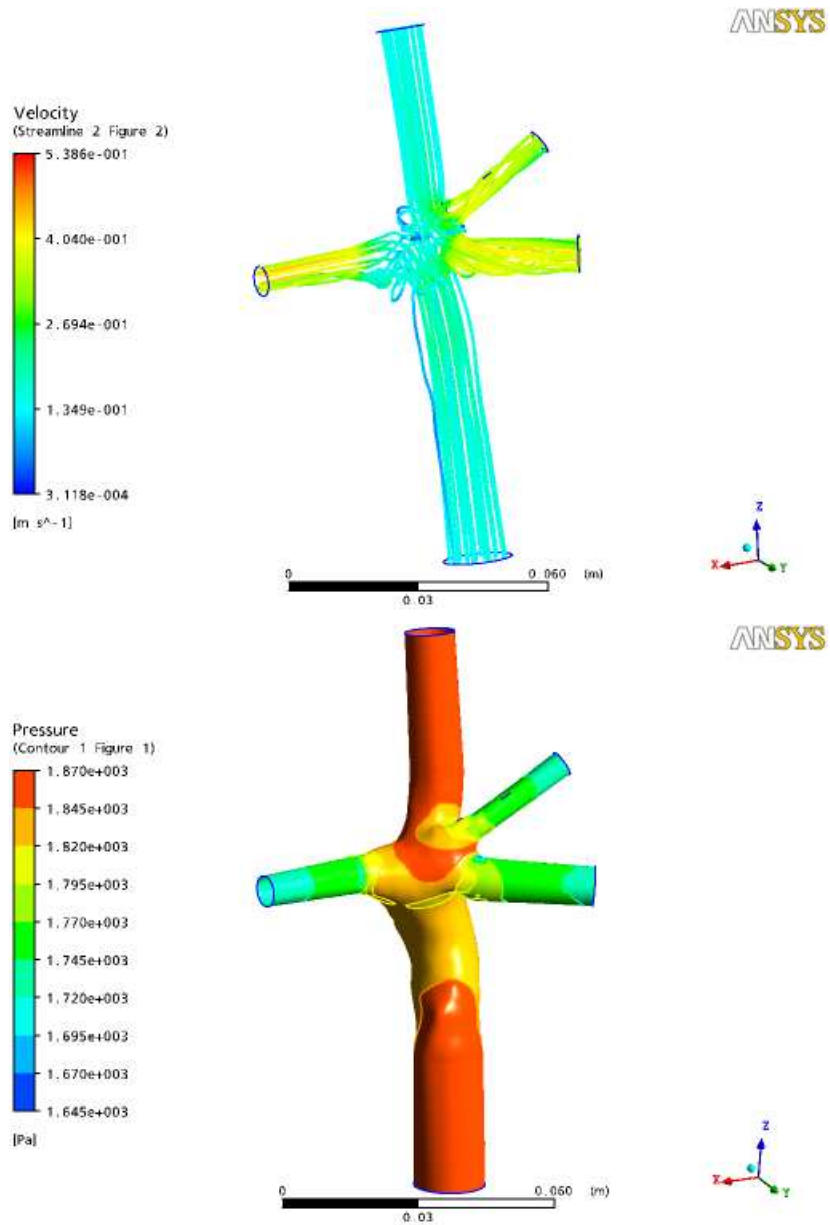


Figura 5.5: Resultados CFD de velocidad y presión en una TCPC considerando una ramificación de la arteria pulmonar, con un mallado de 109371 nodos y pérdidas de 3,1mW

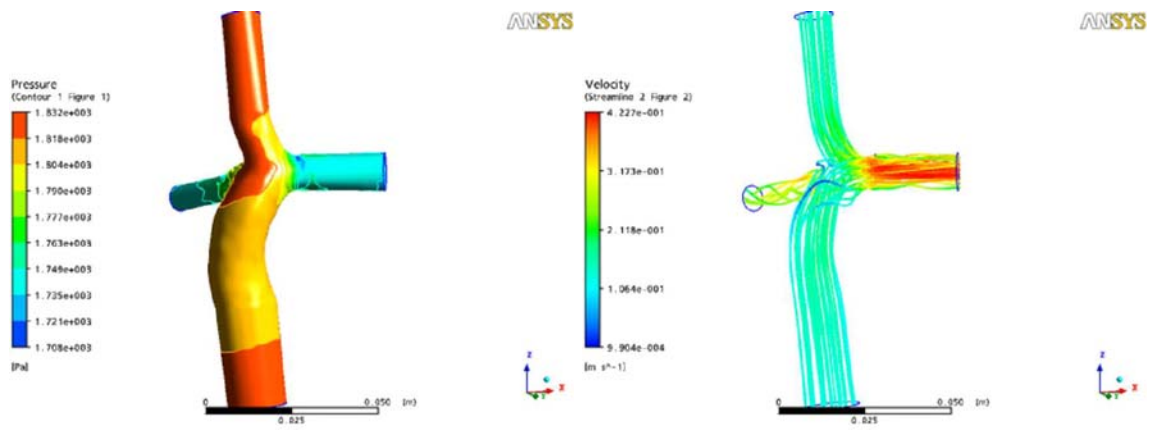


Figura 5.6: Resultados CFD de velocidad y presión para un segundo paciente con TCPC,

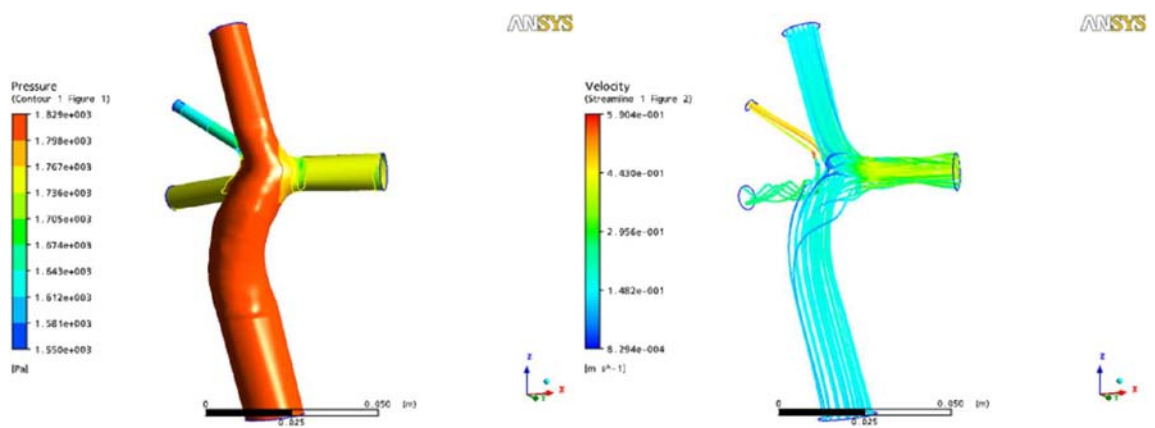


Figura 5.7: Resultados CFD de velocidad y presión considerando una ramificación de la arteria pulmonar

Capítulo 6

Modelo in Vitro

6.1 PIV

Un sistema PIV, usa imágenes digitales para calcular campos de velocidad instantáneos y promedio en un fluido. La universidad de los Andes cuenta con un sistema PIV en dos dimensiones, 2D Flow-Master PIV producido por Lavision, Inc. Como muestra la figura 6.1 este consiste de un sincronizador controlado por un PC, conectado a una cámara CCD y un laser doble, pulsátil.

El laser Nd-Yag, verde de 532nm y 15 mJ de potencia, genera 2 pulsos de luz en forma de lámina, retrasados uno del otro mínimo 10 ms, que se utilizan para iluminar un plano en un modelo, simultáneamente la cámara CCD ubicada en posición normal al plano del laser, toma un par de imágenes.

Previamente se mezcla con el fluido a estudiar, una pequeña cantidad de partículas cuyo movimiento será rastreado a través de las diferentes imágenes. La escogencia de las partículas que aseguren una dispersión de la luz del laser adecuada para distinguirse en las imágenes tomadas por la cámara depende entonces de que sean boyantes en el medio que se utilice, y el rango de velocidades esperadas. Usualmente se utiliza Dioxido de titanio en polvo para estudiar flujos de aire y gases, y microesferas huecas de vidrio para fluidos como el agua. La manera en como las microesferas reflejan a luz del laser, permite una visualización mejor cuando estas además están recubiertas de plata.

Una vez adquiridas las imágenes se utiliza el software de procesamiento de imágenes DAVIS 7.2 que controla el sistema de PIV, para calcular el desplazamiento de las partículas en cada par de imágenes y de esta manera obtener los campos de velocidad 2D instantáneos en el fluido. El software además posee diferentes modos de visualización y exportación de los resultados a software comerciales para este tipo de análisis, también disponibles en la universidad, como TecPlot.

Como parte de este trabajo, se introdujo el uso del PIV como una herramienta útil en el estudio del flujo en modelos de geometrías 3D reales de la TCPC.

6.2 Modelo *in Vitro* de la TCPC

Para visualizar flujo utilizando un sistema de PIV, el modelo de la TCPC debe ser idealmente un modelo transparente a la luz de 532nm, para minimizar la refracción de la luz en las paredes del modelo y por lo tanto la distorsión de las imágenes en los bordes. Además debe construirse en un material cuyo índice de refracción sea igual o similar a aquel del fluido que circula a través de él.

En este proyecto es de interés especial que el modelo 3D de la conexión corresponda a una geometría real obtenida por procesamiento de imágenes diagnósticas como se muestra en los capítulos anteriores, por lo tanto, se presenta aquí una metodología desarrollada en conjunto con el estudiante Carlos Perez en su proyecto de grado¹.

¹Diseño y evaluación de un procedimiento para llevar a cabo pruebas con PIV en modelos cardiovasculares, Ingeniería mecánica, Universidad de los Andes 2008

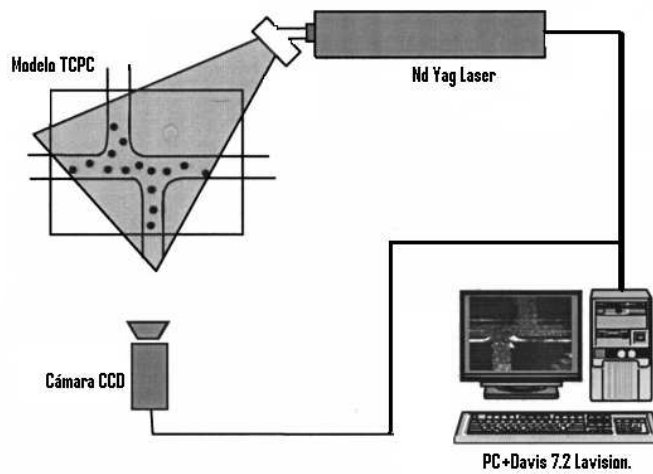


Figura 6.1: Disposición del sistema de PIV para analizar flujo en modelos de TCPC

Se utilizaron dos aproximaciones a la solución del problema, construcción del modelo en vidrio soplado, y construcción del modelo en resina. La figura 6.2 muestra los modelos a partir del un modelo CAD de la TCPC.

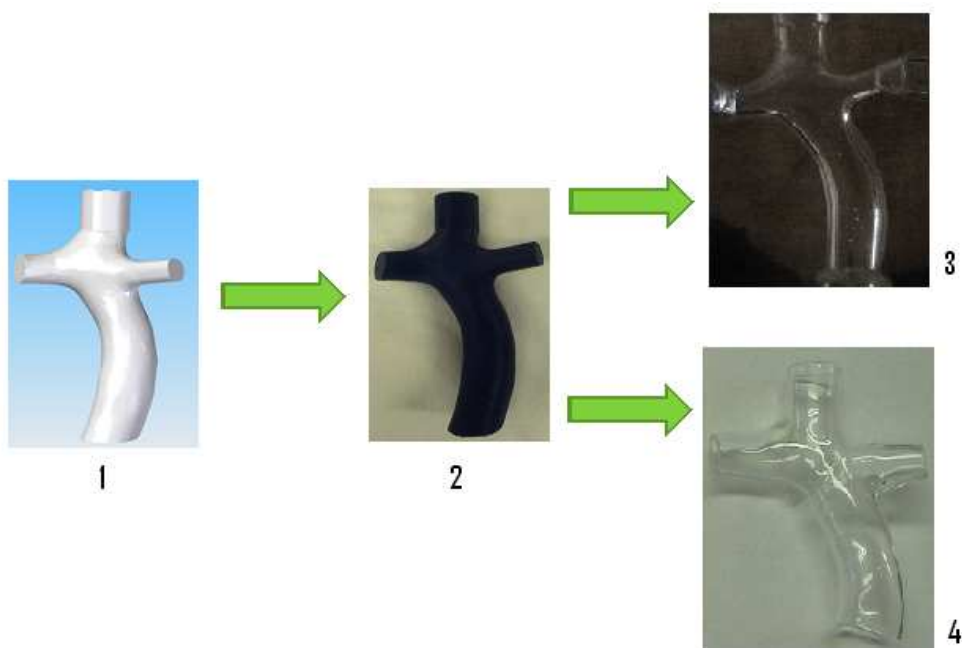


Figura 6.2: Modelos de la TCPC in Vitro 1.Modelo CAD 2.Modelo en ABS 3.Modelo en PMMA 4.Modelo en vidrio soplado

Procedimiento utilizado para la obtención del modelo en vidrio:

1. Guardar el modelo final de la TCPC CAD 3D en un archivo de estereolitografía .stl.
2. Imprimir el modelo en ABS utilizando la máquina de prototipado rápido.

3. Elaboración del modelo por parte de laboratorio que produzca instrumental en vidrio Pyrex o plexyglass (en Bogotá ABClaboratorios).

Procedimiento utilizado para la obtención del modelo en resina:

1. Guardar el modelo final de la TCPC CAD 3D en un archivo de estereolitografía .stl.
2. Imprimir el modelo en ABS utilizando la máquina de prototipado rápido.
3. Elaborar en caucho de silicona un molde en negativo.
4. Utilizando el molde construir el modelo de la TCPC en cera de abejas.
5. Sumergir el modelo en cera en una solución de resina poliamida MX-nylon con adición MMA.
6. Derretir la cera para obtener el modelo por el que circulará el fluido.

Los resultados obtenidos con estos procedimientos presentan aún serias limitaciones, el modelo en vidrio por su técnica de elaboración no representa fielmente la geometría, pero sus características ópticas son ideales, por otro lado el modelo en resina es de difícil obtención y aunque se obtiene una geometría que representa la original, no es lo suficientemente transparente para pruebas con PIV, esto puede solucionarse buscando un fluido que iguale el índice de refracción.

Circuito Hidráulico

Se construyó un circuito hidráulico² utilizando tubería médica de circulación extracorpórea³ que permite la simulación del flujo en la TCPC variando la presión en las venas cavas y la resistencia en las arterias pulmonares. Siguiendo los lineamientos propuestos por Grigioni [Grigioni et al.00]. La figura 6.3 corresponde al circuito construido, este permite variando la altura de los dos reservorios respecto al modelo, controlar la presión en las venas cavas y ajustando las válvulas a las salidas, controlar el caudal y el *Flowsplit*. Además es posible monitorizar la presión en las venas cavas utilizando transductores de presión arterial. La figura 6.4 muestra el circuito eléctrico implementado con este propósito y utilizando una tarjeta de adquisición de datos LabJack se adquiere la señal en un PC con Labview.

Materiales:

- Bomba peristáltica Cole Palmer de 0.2 HP, 20-650 RPM, caudal variable. 2-8 L/min.
- Tubería Tygon y conectores de 1/2" y 3/8".
- 2 válvulas de 3/8".
- 2 reservorios de altura variable.
- modelo de la TCPC.

Fluido a utilizar

Para que la visualización de un flujo con PIV sea óptima, es necesario minimizar la refracción del laser cuando incide en el modelo, de tal forma que no se presenten artificios en el cálculo de los vectores de velocidad, especialmente en las paredes del modelo o donde la curvatura es muy fuerte; para esto se recomienda que el fluido que circule por el modelo sea del mismo índice de refracción de material en que se construye el modelo.

En el caso de la TCPC el fluido debería no sólo igualar el índice de refracción del material, sino que adicionalmente, como se desea estudiar cómo es el flujo de sangre en la conexión, es necesario igualar el número de Reynolds a aquel calculado en condiciones reales. Construyendo el circuito hidráulico con características geométricas y de caudal adecuadas, sólo resta igualar la viscosidad del fluido para

²con ayuda del estudiante de pregrado Yerlin Plata

³Suministrada por la Fundación Cardiovascular de Colombia

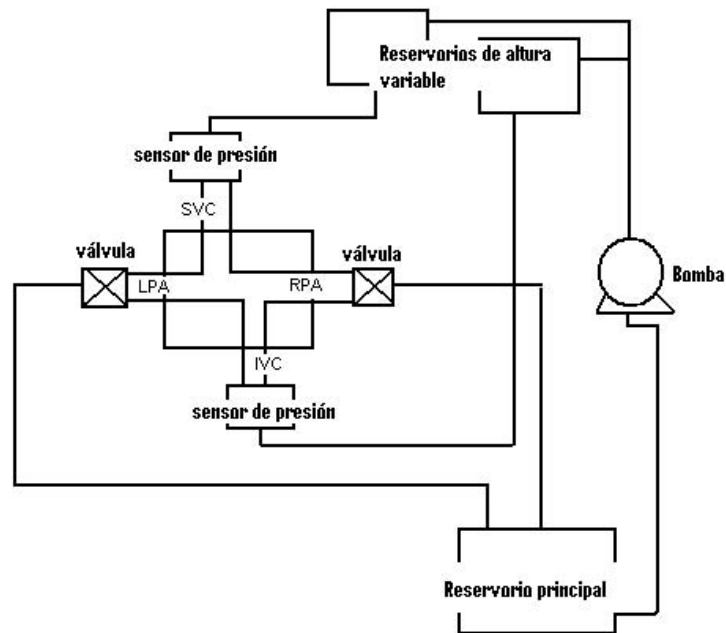


Figura 6.3: Circuito hidráulico construido para la simulación in Vitro de la TCPC

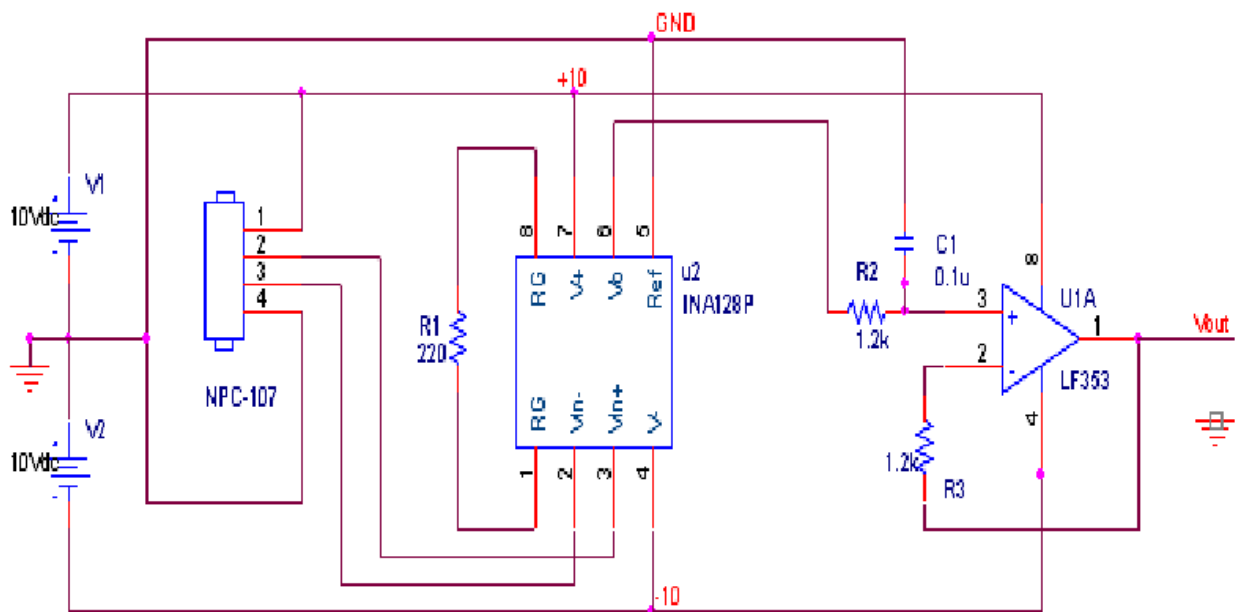


Figura 6.4: Plano eléctrico adaptación de señal realizada al transductor de presión NPC-107

igualar el número de Reynolds, por lo tanto el fluido a escoger será necesariamente de la viscosidad

promedio de la sangre en grandes vasos. Se imponen entonces como restricciones al fluido un índice de refracción de 1.47 (cercano al vidrio y al acrílico) y una viscosidad de 0,0035 Pa s.

De la revisión de la literatura [Budwig 94][Nguyen et al.04][Miller et al.06] se decide trabajar con una solución de Diethyl Phthalato (DEP) 65 % en Etanol 35 %. Los resultados concuerdan con el índice de refracción y viscosidad esperados, pero el uso de esta solución, restringe el tipo de tubería a utilizar, puesto que este reacciona y diluye algunos tipos de plásticos. Hasta ahora, no se ha podido construir un circuito compatible con DEP y por lo tanto para este trabajo se descartó como fluido a utilizar. Los experimentos y pruebas de PIV fueron realizadas con agua. Una solución de agua-glicerina permite alcanzar la viscosidad de la sangre, pero la diferencia en los índices de refracción se mantendría, por lo cual se sugiere en futuros trabajos continuar en la búsqueda de soluciones óptimas.

Resultados

La visualización del flujo y el cálculo del campo de velocidad, se realiza con el sistema de velocimetría por imágenes de partículas, Flow Master2D PIV de la Universidad de los Andes. El modelo en vidrio de la TCPC fue iluminado con una lámina de luz de aprox. 1mm usando los dos pulsos del laser Nd-Yag con una diferencia de 400ms. Se mezclaron microesferas de vidrio hueco de 10µm como partículas. La cámara CCD se enfocó normal al plano de iluminación. Se tomaron 50 pares de imágenes sucesivas sincronizadas con los pulsos del laser y se almacenaron para posterior procesamiento. Utilizando el software Davis7.2 de Lavisision Inc, se corelacionaron los pares de imágenes para determinar el movimiento de las partículas y así el campo de velocidades instantáneos, a partir de estos se calculó el campo de velocidades promedio.

La Figura 6.5 muestra el campo de velocidades promedio obtenido en un modelo genérico de la TCPC elaborado en vidrio soplado, donde el circuito se ajustó de tal forma que la presión en las venas cavas es 16 mmHg y el caudal por cada una de las arterias pulmonares es 2 l/min.

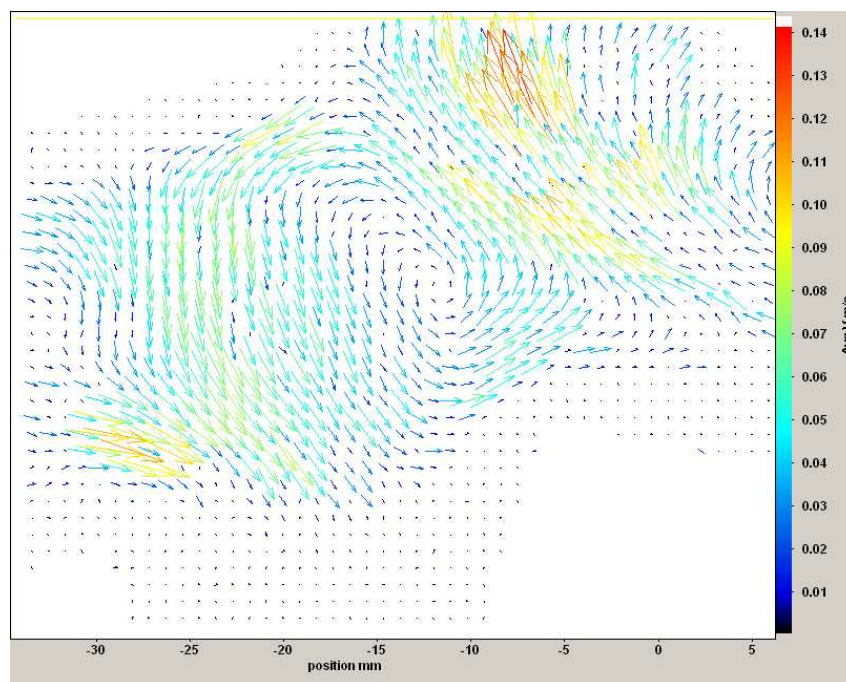


Figura 6.5: Campo de velocidad 2D en la TCPC, obtenido con el Flow Master2D PIV System de la Universidad de los Andes

Capítulo 7

Conclusiones

En el estudio de la conexión total cavopulmonar se ha planteado constantemente la necesidad de utilizar modelos computacionales que permitan llevar a cabo análisis específicos en cada paciente de manera no invasiva, y debido a que las características del flujo sanguíneo en la zona influyen de manera importante en los resultados de la cirugía, estos modelos computacionales suelen estar acompañados de simulaciones de flujo. El aporte fundamental de este trabajo, es el desarrollo y validación de una metodología completa que permite realizar estas simulaciones de flujo sanguíneo en la conexión total cavopulmonar, en geometrías tridimensionales reales reconstruidas a partir de imágenes diagnósticas.

La metodología desarrollada es de fácil aplicación, y los tutoriales que acompañan este documento son de gran utilidad para futuras investigaciones que requieran el uso y procesamiento de imágenes para la obtención de modelos tridimensionales, aquí se presentan diferentes reconstrucciones de la conexión total cavopulmonar y otros vasos sanguíneos, abriendo la posibilidad de aplicar este proceso a diferentes geometrías.

La obtención de un modelo CAD que represente un vaso sanguíneo suele ser un proceso costoso computacionalmente y difícil de automatizar por las grandes diferencias en la disposición de los vasos entre pacientes, por lo tanto en este trabajo se intenta aprovechar el conocimiento del usuario de la ubicación de los vasos de interés para de manera semiautomática hacer una reconstrucción 3D. La amplia interacción del usuario tiene como ventaja principal la versatilidad del proceso y el modelo CAD obtenido permite su fácil manipulación y visualización. Como contraprestación a estas facilidades el usuario de esta metodología deberá desarrollar habilidad en el manejo de herramientas CAD y en la visualización tridimensional de imágenes médicas. Los dos tutoriales que hacen parte de este trabajo son de gran utilidad en este proceso de aprendizaje y se espera sean punto de partida de trabajos futuros.

Los resultados obtenidos para diferentes vasos sanguíneos y variaciones de la TCPC muestran que la metodología funciona adecuadamente para la reconstrucción de imágenes de resonancia magnética o tomografías computarizadas, pero son sensibles al tipo de imágenes a procesar, y aunque gran parte del proceso puede generalizarse, es el procedimiento de segmentación de la imagen (aislar el vaso sanguíneo del fondo) el que deberá modificarse cuando se desee trabajar con imágenes donde el vaso sanguíneo no esté contrastado, o con otros órganos donde el rango de niveles de gris no sea uniforme.

El software utilizado para la aplicación de los procesos de reconstrucción aquí planteados es en su mayoría software libre o de bajo costo, disponible en la Universidad de los Andes para todos los estudiantes, lo que hace viable las numerosas conversiones de formato necesarias para la integración de los diferentes pasos del proceso. Se recomienda especialmente en futuras investigaciones tener en cuenta este punto, puesto que representó una de las mayores dificultades en el desarrollo de este proyecto.

Los modelos tridimensionales CAD aquí obtenidos son útiles para la simulación de flujo sanguíneo, y se hace posible obtener resultados cuantitativamente válidos al realizar estudios de convergencia que

validen la escogencia del tipo de mallado y el número de elementos, las condiciones de frontera han de escogerse para que de manera simplificada correspondan a la condición real de un paciente. El análisis de resultados de simulación de flujo en la TCPC evidencia la necesidad de considerar ramificaciones de las arterias pulmonares, tanto al realizar la reconstrucción 3D como en el establecimiento de condiciones de frontera. Las herramientas CFD abren la posibilidad de realizar estudios en dinámica cardiovascular, como métodos de diagnóstico y pronóstico, aquí han sido aplicadas al análisis de flujo en la TCPC de manera exitosa.

Diferentes grupos de investigación trabajan hoy en la validación clínica de herramientas CFD, y en la Universidad de los Andes, el Grupo de Ingeniería Biomédica encamina sus esfuerzos a la validación de esta técnica, específicamente en el estudio de la conexión total cavopulmonar. Con este propósito este trabajo introduce el uso del sistema PIV en los modelos desarrollados en el grupo.

La velocimetría por imágenes de partículas es una técnica poderosa para el estudio de flujos, permitiendo obtener campos de velocidades instantáneos y un amplio procesamiento matemático de los datos calculados, además, la incorporación de técnicas de procesamiento de imágenes permite adaptar la visualización de los datos a las necesidades del usuario, por lo tanto, el sistema PIV será una herramienta útil en la validación de los resultados de simulaciones CFD, sin embargo siendo el PIV un sistema que impone restricciones ópticas importantes en los modelos a visualizar, deberá trabajarse en el diseño de protocolos especiales para la elaboración de los modelos *in vitro*, donde se incluyan estudios del índice de refracción del modelo y del fluido circulante.

La metodología desarrollada durante este proyecto para la reconstrucción tridimensional de vasos y simulación computacional de flujo sanguíneo a través de estos, ha sido aplicada exitosamente al estudio de la conexión total cavopulmonar, y abre la posibilidad a nuevos trabajos en el campo, tanto de desarrollo de modelos computacionales 3D, como en el desarrollo de modelos *in vitro*.

Bibliografía

- [Gerber et al.07] Gerber,T., Kantor,B., Williamson,E., *Computed Tomography of the Cardiovascular System*, Informa Healthcare Ltd., United Kingdom, 2007.
- [Gonzalez et al.08] Gonzalez, R.,Woods,R., *Digital Image Processing*, PrenticeHall Third ed.,NewJersey, 2008.
- [Kwong 08] Kwong, R., *Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging*, HumanaPress, NewJersey, 2008.
- [Goubergits 08] Goubergits,L.,Kertzsch,U., Schöneberg,B.,Wellnhofer,E.,Petz,C.,and Hege,H., *CFD analysis in an anatomically realistic coronary artery model based on non-invasive 3D imaging: comparison of magnetic resonance imaging with computed tomography*, Internatonial Journal Cardiovascular Imaging 24:411–421, Springer, 2008.
- [Stark 06] Stark,J., deLeval,M., Tsang,V., *Surgery for congenital heart defects*, Wiley& Sons, England, 2006.
- [Nichols 05] Nichols,W., O´Rourke,M.,*McDonald´s blood flow in arteries*, Hodder Arnold, England, 2005.
- [Pekkan et al.05] Pekkan, Kerem, y otros., *Total Cavopulmonary Connection Flow With Functional Left Pulmonary Artery Stenosis: Angioplasty and Fenestration In Vitro*. s.l. : American Heart Association, Inc., 2005, Issue 112, págs. 3264-3271.
- [Ensley et al.00] Ensley,A., Eamuzat,A., Healy,T., Chatzimavroudis,G. Lucas,C., Sharma,S., Pettigrew,R., Yoganathan,A.*Fluid Mechanic Assessment of the Total Cavopulmonary Connection using Magnetic Resonance Phase Velocity Mapping and Digital Particle Image Velocimetry*. Annals of Biomedical Engineering, Vol. 28, pp. 1172-1183, 2000.
- [Khunatorn et al.03] Khunatorn,Y., Shandas,R. Degroff,C. Mahalingam,S. *Comparison of In Vitro Velocity Measurements in a Scaled Total Cavopulmonary Connection with Computational Prediction*. Annals of Biomedical Engineering, Vol. 31, pp. 810-822, 2003.
- [Pekkan et al.05] Pekkan,K. Zelicourt,D Liang,G. Sotiropoulos,F. Frakes,D. *Physics-Driven CFD Modeling of Complex Anatomical Cardiovascular Flows-A TCPC Case Study*. Annals of Biomedical Engineering,Vol. 33,No. 3, March 2005 pp. 284-300.
- [Wang et al.07] Wang,C. Pekkan,K. Zelicourt,D. Parihar,A. Kulkarni,A. Yoganathan A. *Progress in the CFD Modeling of Flow Instabilities in Anatomical Total Cavopulmonary Connections*. Annals of Biomedical Engineering, Vol. 35, No. 11, Nov.2007 pp. 1840-1856
- [Arias 02] Arias González, J. *Análisis hemodinámico conexión total cavo-pulmonar tipo Fontan*. Bogotá 2002. Tesis (Ingeniería Mecánica). Universidad de los Andes. Facultad de Ingeniería.
- [Sanchez 07] D. Sanchez.*Mathematical Modeling of the Total Cavopulmonary Connection*. Bogotá,2007. Tesis (Master en Ingeniería Mecánica). Universidad de los Andes. Facultad de Ingeniería.

- [Kojic et al.] Kojic,M., Filipovic,N., Stojanovic,B., Kojic,N.,*Computer Modeling in Bioengineering* Wiley, online,2008.
- [Berne 04] Berne,R., Levy,M., Koeppen,B., Stanton,B., *Physiology*, ElsevierMosby, 5th edition, 2004.
- [Mercer 90] Mercer,R., McCauley, G.M. and Anjilvel,S.,*Approximation of surfaces in quantitative 3-D reconstructions* IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 37, pp. 1136 - 1146 Dec. 1990
- [Hernández et al.02] Hernández-Hoyos,M.,et al., *Computer assisted analysis of three-dimensional MR angiograms*, Radiographics 22 pp.421- 436 2002.
- [Rui et al.04] G. Rui, A.C.S Chung,W.C.K. Wong, S.C.H Yu, *Vascular segmentation in three-dimensional rotational angiography based on maximum intensity projections* IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro vol 1, pp. 133 - 136 Abril 2004.
- [Hahn et al.01] K.K. Hahn, B. Preim, D. Selle, and H.-O. Peitgen. *Visualization and interaction techniques for the exploration of vascular structures*. In T. Ertl, K. Joy, and A. Varshney, editors, Visualization'01, pp. 395-402. 2001.
- [Maddah et al.05] M. Maddah, H. Soltanian-Zadeh, A. Afzali-Kusha, A. Shahroknia, Z.G. Zhange, *Three-dimensional analysis of complex branching vessels in confocal microscopy images* Computerized Medical Imaging and Graphics, Vol 29, pp, 487-498, September 2005
- [Lubozi et al.05] Lubozi,V. Wu1,X. Krissian ,K. Westin, C. Kikinis.R, Cotin1, S. Dawson , S. *A Segmentation and Reconstruction Technique for 3D Vascular Structures* . Ed. Springer Berlin / Heidelberg. Volumen 3749/2005 pág.43-50
- [Cebal et al.01] JR Cebal, R Löhner, PL Choyke, PJ Yim *Merging of intersecting triangulations for finite element modelling*. Journal of Biomechanics 2001, Volume 34 , Issue 6.
- [Antiga et al.02] Antiga L, Ene-Iordache B, Caverni L, Cornalba GP, Remuzzi A.*Geometric reconstruction for computational mesh generation of arterial bifurcations from CT angiography*. Comput Med Imaging Graph. 2002 Jul-Aug;26(4):227-35.
- [Liv et al.04] Liv,Y., Pekkan,K., Jones,C., Yoganathan, A. *The Effects of Different Mesh Generation Methods on Computational Fluid Dynamic Analysis and Power Loss Assessment in Total Cavopulmonary Connection*. Journal of Biomechanical Engineering; Oct2004, Vol. 126 Issue 5, p594-603.
- [DeGroff 07] DeGroff,C.G,*Modeling the Fontan Circulation: Where We Are and Where We Need to Go*, Journal of Pediatric Cardiology; Oct2007, 29:312.
- [Steinman et al.02] Steinman, D. *Image-Based Computational Fluid Dynamics Modeling in Realistic Arterial Geometries*. Annals of Biomedical Engineering, Vol. 30, pp. 483-497, 2002
- [Moore et al.99] Moore, J. A., D. A. Steinman, D. W. Holdsworth, and C. R. Ethier.*Accuracy of computational hemodynamics in complex arterial geometries reconstructed from magnetic resonance imaging*. Ann. Biomed. Eng. 27:32-41, 1999.
- [Hayasaka et al.05] Hayasaka,T. , Liu,H., and Himeno, R. *A MRI Based Semi-Automatic Modeling System for Computational Biomechanics Simulation*
- [Sobel et al.68] Sobel,I.,Feldman,G.,*A 3x3 Isotropic Gradient Operator for Image Processing*, presentado en la conferencia Stanford Artificial,Project1968.
- [Lorensen et al.87] William E. Lorensen, Harvey E. Cline*Marching Cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm*. In: Computer Graphics, Vol. 21, Nr. 4, Julio 1987.

- [Khairy et al.07] Khairy,P., Poirier,N., Mercier,L., *Univentricular Heart*, Congenital Heart Disease for the Adult Cardiologist, Circulation 2007,115:800-812.
- [Grigioni et al.00] M. Grigioni,A. Amodeo, C. Daniele, G. DAvenio, R. Formigari, and R.M. Di Donato *Particle Image Velocimetry Analysis of the Flow Field in the Total Cavopulmonary Connection*, Artificial Organs 24(12):946952, Blackwell Science.
- [Nguyen et al.04] T.T.Nguyen, Y.Biadillah, R.Mongrain, J.Brunette, J.C.Tardif, O.F.Bertrand, *A Method for Matching the Refractive Index and Kinematic Viscosity of a Blood Analog for Flow Visualization in Hydraulic Cardiovascular Models*. Journal of Biomechanical Engineering, 126,(4), 529 - 535, 2004.
- [Budwig 94] R. Budwig *Refractive index matching methods for liquid flow investigations*. Experiments in fluids,17,(5),350355.
- [Miller et al.06] P.Miller, K.Danielson, G.Moody, A.Slifka, E.Drexler, J.Hertzberg *Matching index of refraction using a diethyl phthalate/ethanol solution for in vitro cardiovascular models*. Experiments in fluids, 41,(3),375381.