

Комплексное исследование реологии головного мозга: экспериментальные данные и математическое моделирование

А.П. Чупахин

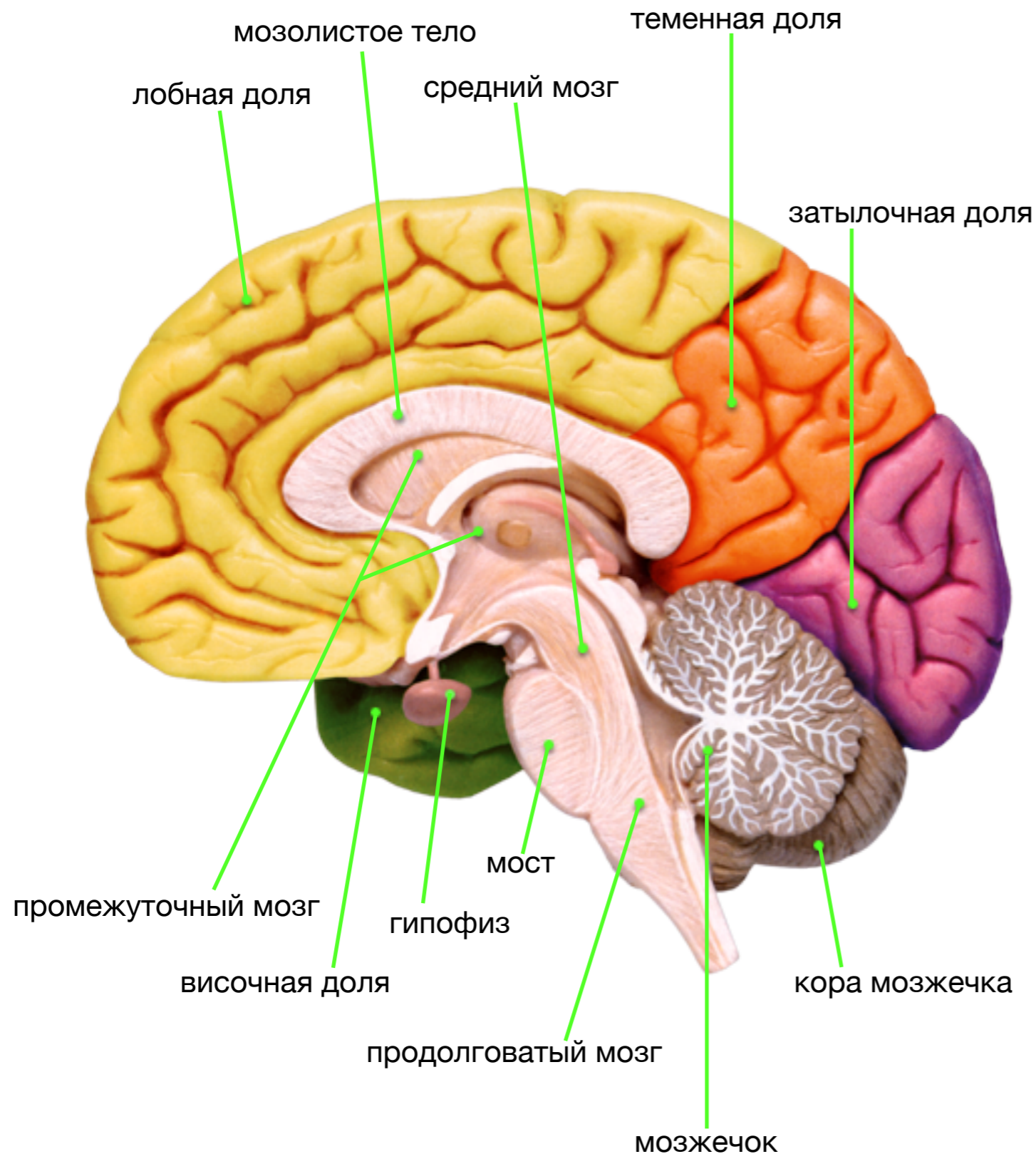
Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН
Новосибирский государственный Университет

г. Томск, декабрь 2019

Содержание

- Введение
- Об МРТ
- Рост мозга плода
- Реология
- Реконструкция сосудистой сети

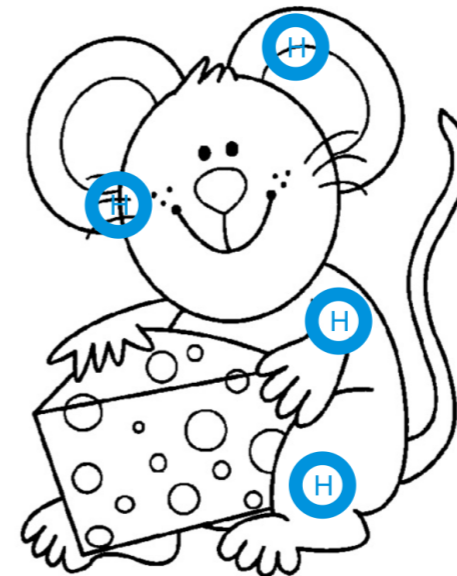
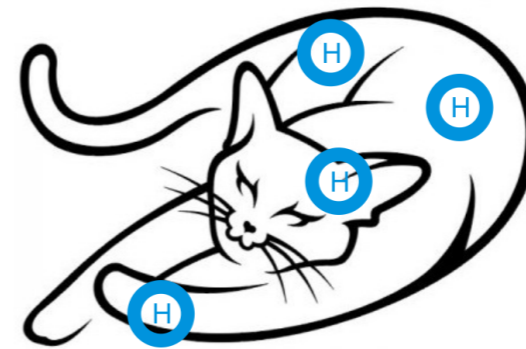
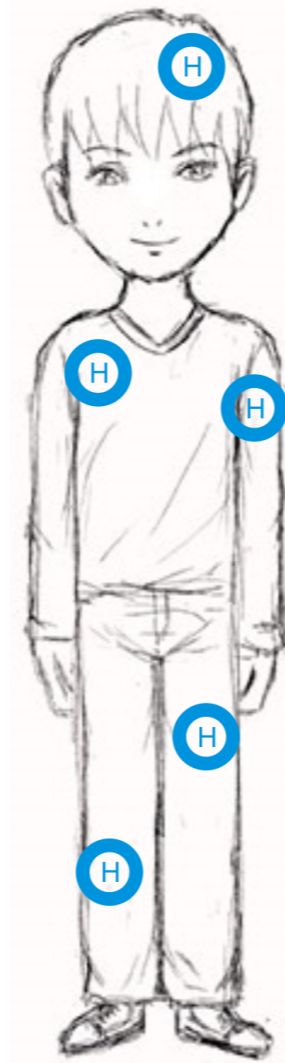
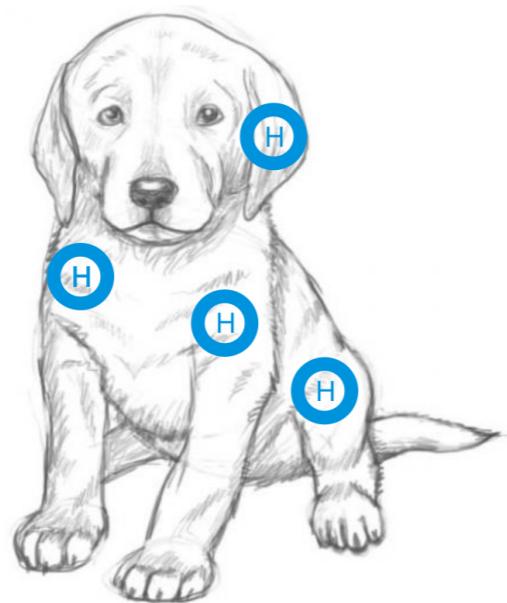
Введение



- Головной мозг — одна из самых сложных сред для обнаружения закономерностей роста и развития его отдельных структур как в норме так и при наличии аномалий
- Использование современных методик нейровизуализации с возможной количественной оценкой потоков и механических свойств компонент мозга (различные протоколы МРТ) позволяет подробно описать функциональные особенности многофазной среды мозга

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография - **неразрушающий** метод исследования структуры внутренних объектов. Он основан на феномене **ядерного магнитного резонанса** (ЯМР) и метода **спектроскопии**, позволяющего идентифицировать **физические и химические** свойства молекул.



МРТ-ТОМОГРАММЫ

МРТ представляет собой комплекс срезов ЯМР-изображений исследуемого объекта. Физическое 3D-пространство рассматривается как комбинация элементарных объемов - **вокселей**. Воксели, лежащие на одной плоскости, составляют один срез. Каждое изображение среза является двухмерным и может рассматриваться как комбинация **пикселей** в **серой шкале**. Интенсивность пикселя пропорциональна ЯМР-сигналу на соответствующем вокселе. Гиперинтенсивность (белые пиксели) соответствует высокой интенсивности ЯМР, гипоинтенсивность (черные пиксели) соответствует низкой интенсивности ЯМР. Оттенок серого описывается числовым значением от 1 (черный пиксель) до I_{max} (белый пиксель).



Рост мозга плода

Цели исследования

- Статистическая обработка данных МРТ: составление общей таблицы, выделение здоровых случаев и с наличием аномалий, построение диаграмм гестационных изменений основных размеров мозга
- В дальнейшем на основе биомеханических структур планируется разработать математическую технологию обработки количественных параметров развития мозга плода для изучения закономерностей роста, выявить взаимосвязи и взаимоотношения линейных размеров, которые ранее изучались и оценивались отдельно

Литература

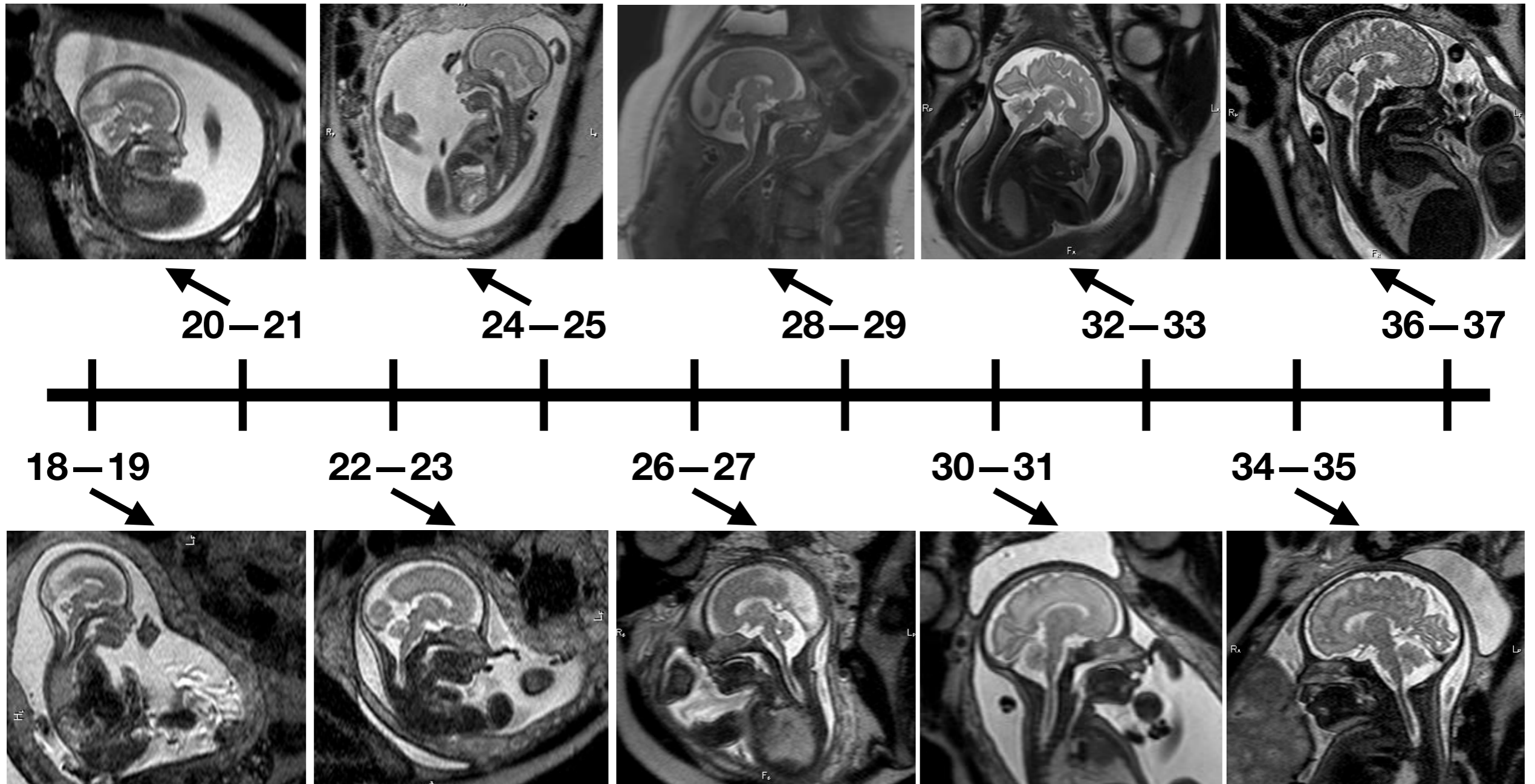
- Имеется большое число работ по исследованию морфометрии головного мозга плода, но все являются чисто "наблюдательными", фиксирующими данные УЗИ и МРТ, разрабатывающими новые протоколы МРТ
- Преимущественно, это работы медиков, в которых фиксируются гестационные данные биометрии без обнаружения каких-либо закономерностей комплексного роста. Работ по математическому моделированию роста мозга плода нет

1. V. Kyriakopoulou, D. Vatansever, A. Davidson, P. Patkee, S. Elkommos, A. Chew, M. Martinez-Biarge, B. Hagberg, M. Damodaram, J. Allsop, M. Fox, J. V. Hajnal, and M. A. Rutherford, "Normative biometry of the fetal brain using magnetic resonance imaging," *Brain Structure and Function*, vol. 222, no. 5, pp. 2295–2307, 2017
2. Automatic segmentation of the intracranial volume in fetal MR images
Authors: N. Khalili, P. Moeskops, N. H. P. Claessens, S. Scherpenzeel, E. Turk, R. de Heus, M. J. N. L. Benders, M. A. Viergever, J. P. W. Pluim, I. Išgum
Submitted 31 July, 2017; originally announced August 2017.
3. Automatic brain tissue segmentation in fetal MRI using convolutional neural networks
Authors: N. Khalili, N. Lessmann, E. Turk, N. Claessens, R. de Heus, T. Kolk, M. A. Viergever, M. J. N. L. Benders, I. Išgum
Submitted 11 June, 2019; originally announced June 2019.
Comments: Published in *Magnetic Resonance Imaging*, 2019
4. Canto Moreira N, Teixeira J, Themudo R, Amini H, Axelsson O, Raininko R, Wikstrom J. Measurements of the normal fetal brain at gestation weeks 17 to 23: a MRI study. *Neuroradiology*. 2011 Jan;53(1):43-8. Epub 2010 Sep 29. PubMed PMID: 20878397.
5. Tilea B, Alberti C, Adamsbaum C, Armoogum P, Oury JF, Cabrol D, Sebag G, Kalifa G, Garel C. Cerebral biometry in fetal magnetic resonance imaging: new reference data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Feb;33(2):173-81. PubMed PMID:19172662.

Почему МРТ?

- В настоящее время МРТ плода (при его доступности) является золотым стандартом подтверждения или опровержения наличия патологий, выявляемых в ходе скрининговых исследований. Оно является абсолютно безопасным как для матери, так и для плода
- Полученные данные, их статистический анализ и математические модели для расчета персонализированных нормативных линейных значений временного и пространственного развития мозговых структур станут доступны для клинического сообщества и повысят привлекательность метода для практического здравоохранения
- **Использование** этих **данных** для построения самых современных нелинейных биомеханических моделей роста, их **теоретическое изучение** и **компьютерное моделирование** может выявить новые клинические и физиологически важные характеристики структурного развития головного мозга

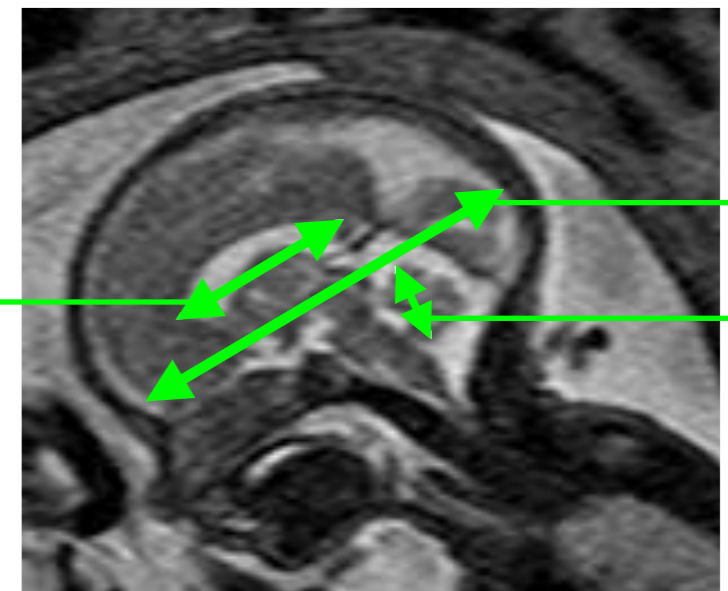
Головной мозг на разных гестационных сроках



8 измерений

1. Фронтально-окципитальный (передне-задний) размер головного мозга
2. Бипариетальный размер (ширина) мозга
3. Фронтально-окципитальный размер черепа
4. Бипариетальный размер черепа
5. Длина мозолистого тела
6. Ширина мозжечка
7. Высота червя мозжечка
8. Передне-задний размер червя

5



1

7



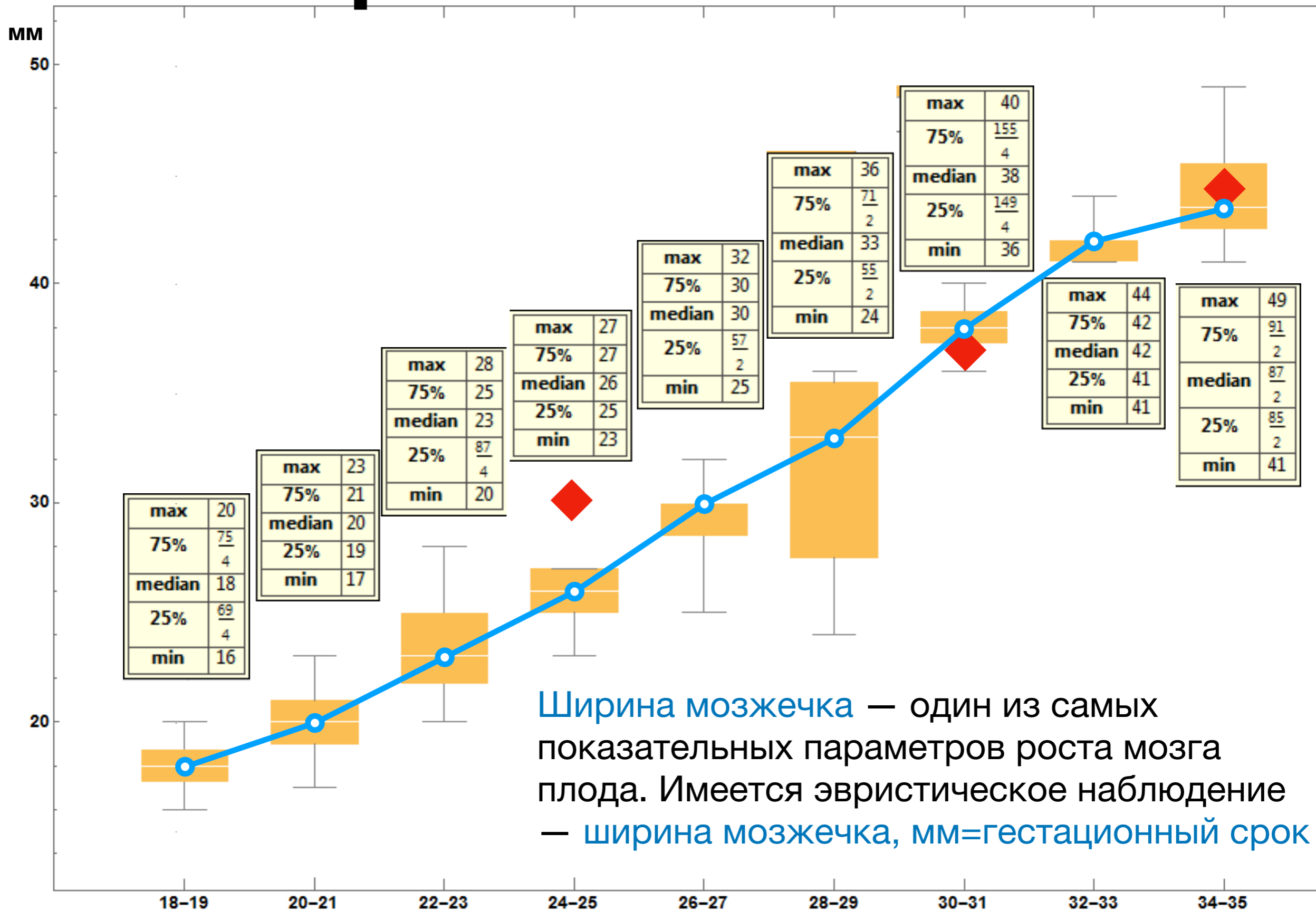
2



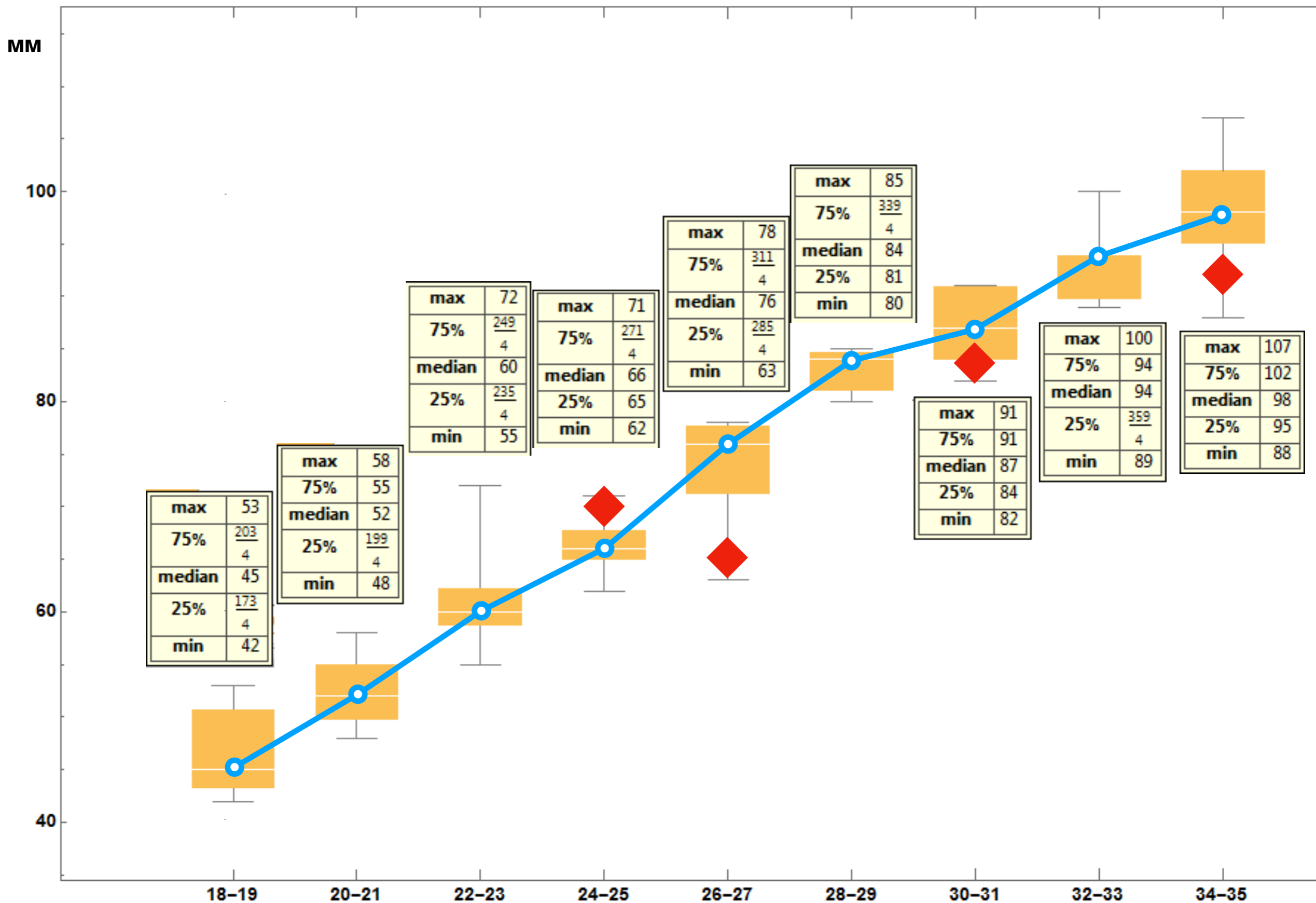
6

Эти линейные параметры являются общепризнанными и наиболее часто применимыми в мировой литературе и медицинской практике для характеристики роста мозга плода

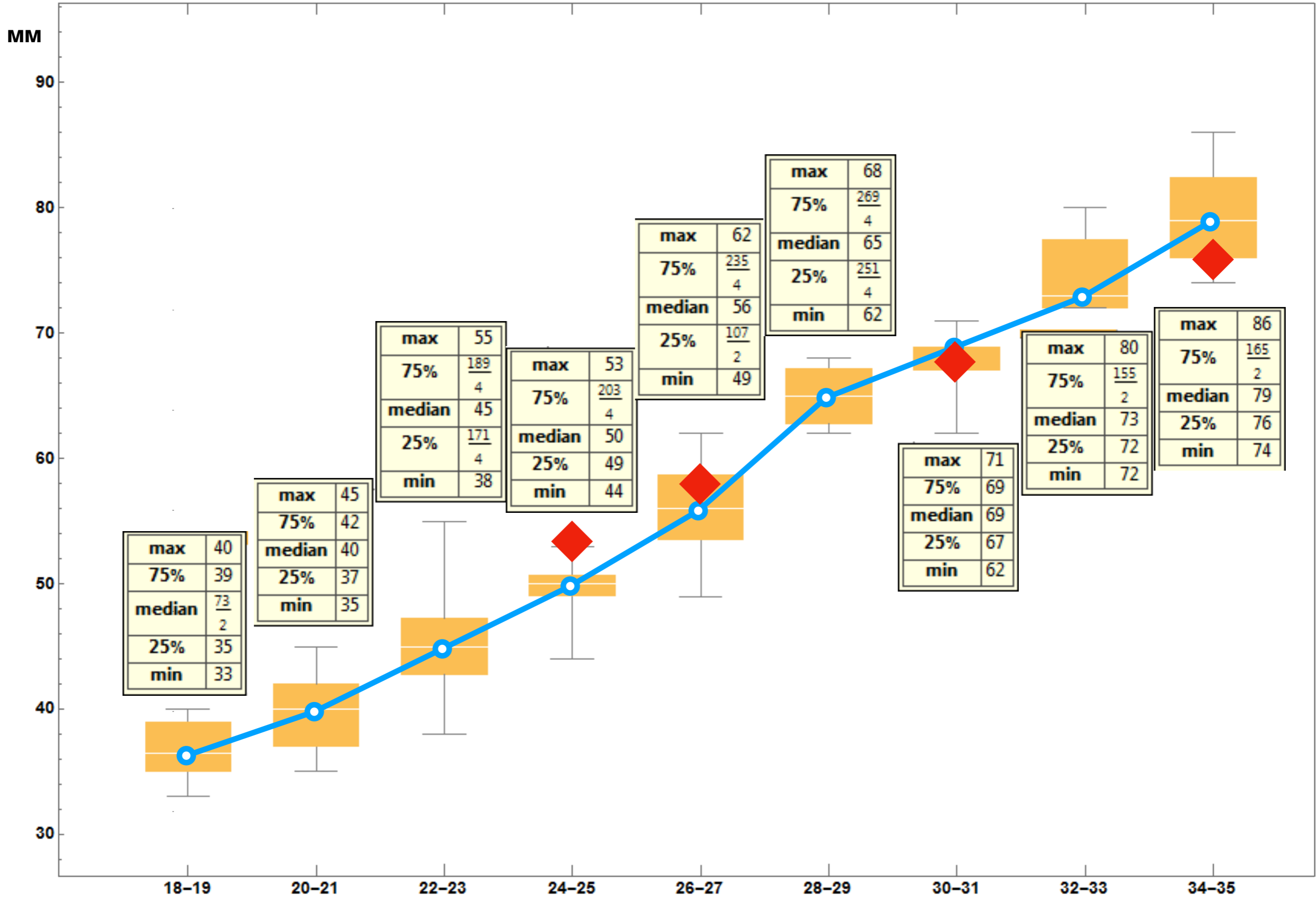
Ширина мозжечка



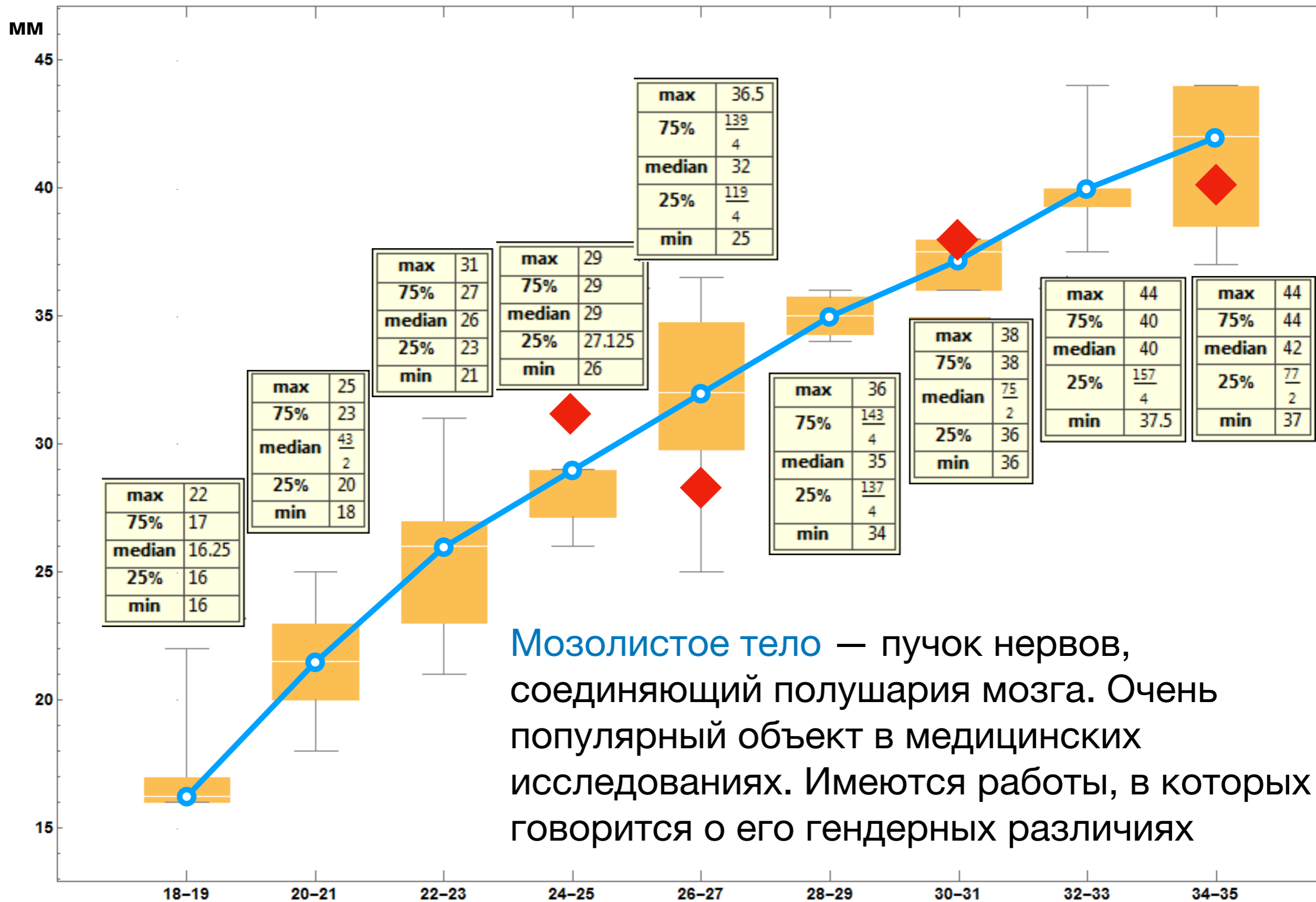
Передне-задний размер головного мозга



Ширина мозга

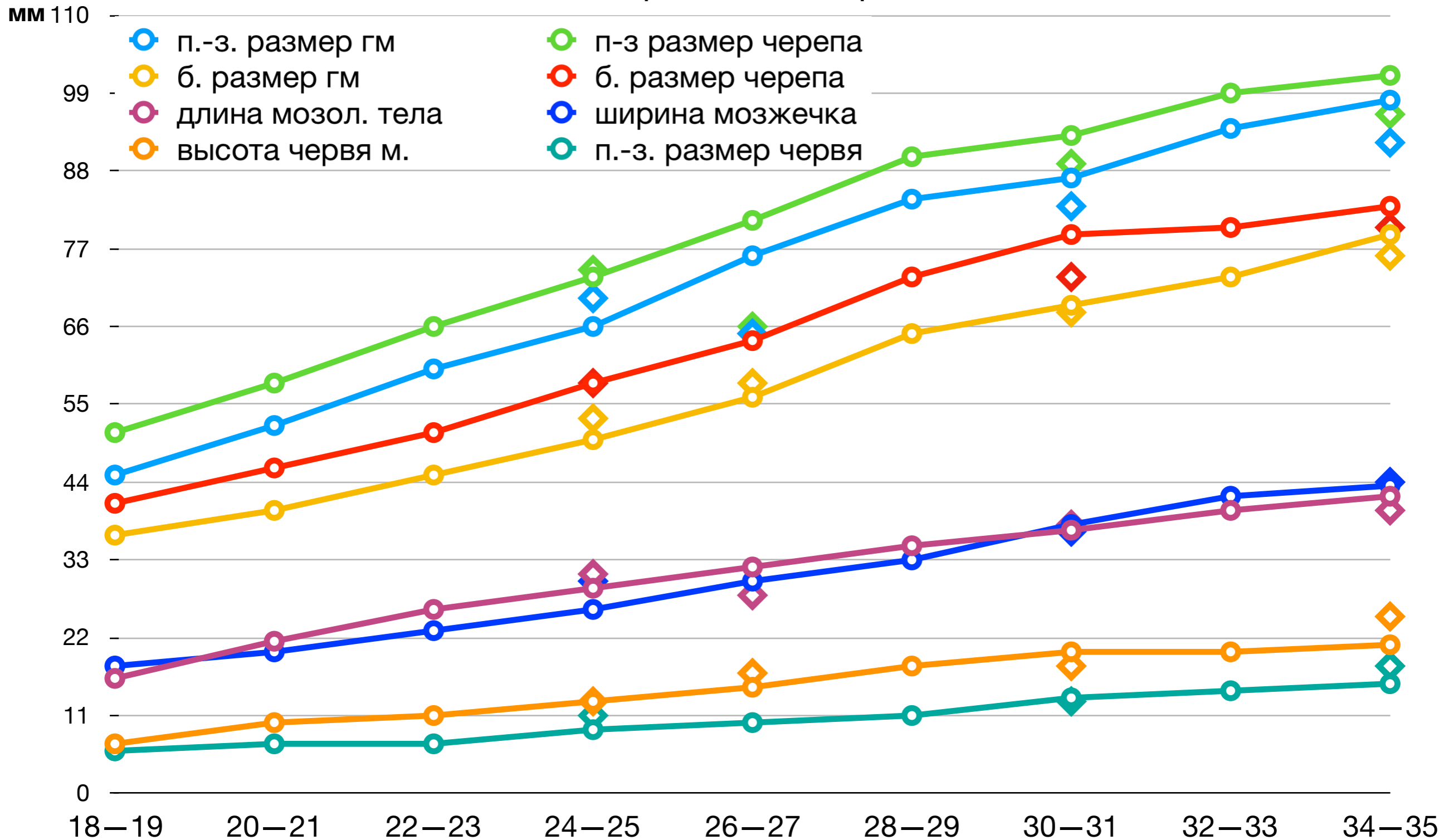


Длина мозолистого тела



Общая диаграмма

- Общая диаграмма роста всех 8 структур мозга плода, фиксируемых в МР-томограммах
- Различные работы говорят о линейном характере роста, о квадратичном, об экспоненциальном и т.д.



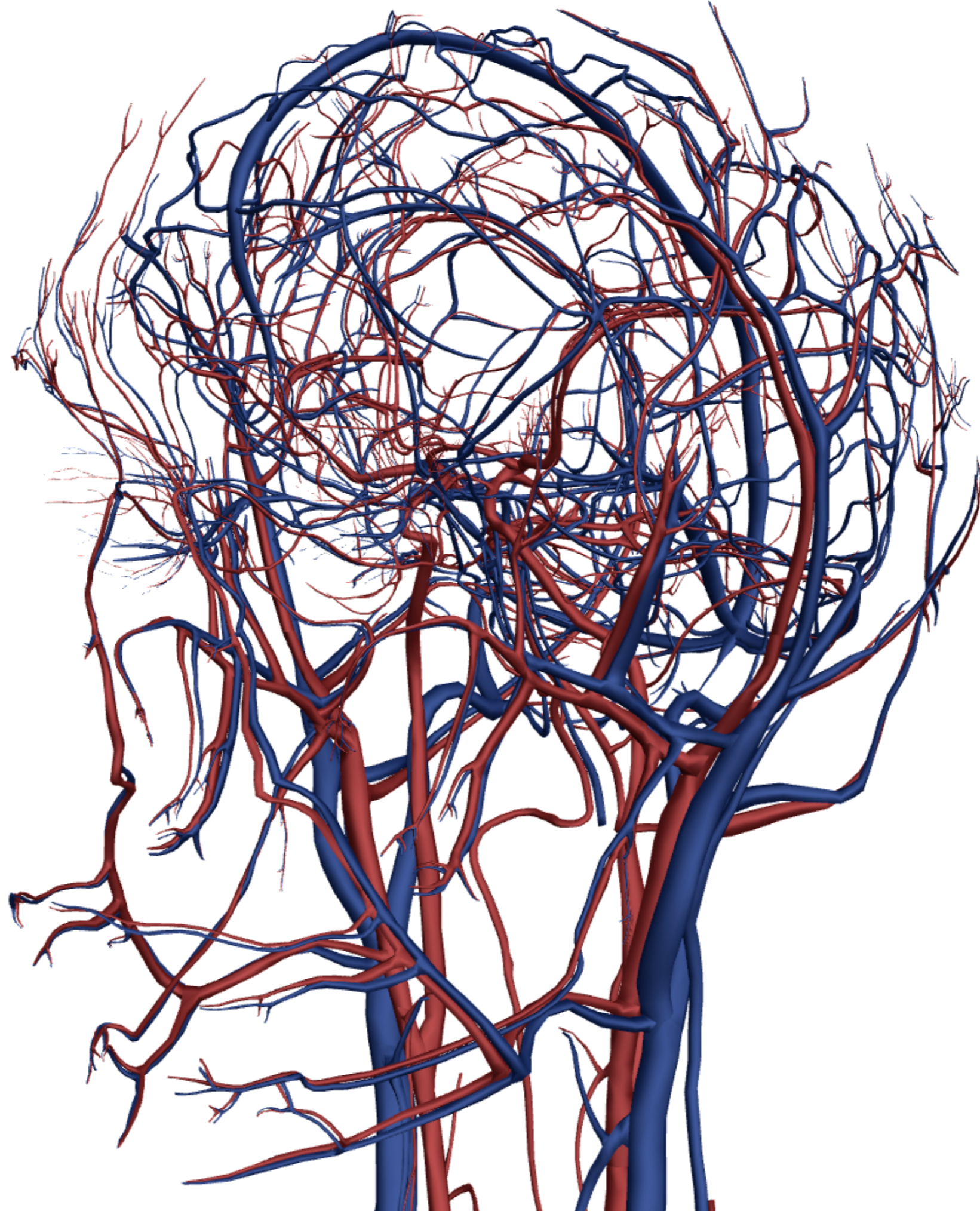
ИТОГИ

- Осуществлена обработка уникальной морфометрической базы данных МР обследования мозга плодов различных гестационных сроков (возраст плода, недели беременности) развития (от 18 до 38 недель, около 300 пациенток) без патологии головного мозга и с различными аномалиями развития, имеющаяся в Международном томографическом центре СО РАН
- Исследование является пилотным, поскольку впервые предлагает использовать математические методы для обработки и моделирования количественных параметров роста головного мозга плода, полученных с помощью МРТ
- Важно, что все случаи после УЗИ считались аномальными, но с помощью МРТ удалось выявить 94 здоровых случая из 353

Дальнейшая работа (перспектива)

- Поиск закономерностей комплексного внутриутробного роста и развития мозга
- Математическое моделирование роста мозга плода
- Апробация разработанной модели и сравнение полученных с помощью нее данных с ранее известными нормативными значениями

**Экспериментальное
исследование стенки
церебральных аневризм**



Мозг и кровеносная система

- Человеческий мозг составляет $\approx 1,5\%$ массы тела и потребляет около 15% объема крови (750 мл/мин) и $20\text{--}25\%$ кислорода, получаемого при дыхании
- **Гемодинамика** - гидродинамика жидкости в сложной сети сосудов с различными свойствами стенок
- **Реология крови**: лейкоциты, эритроциты, тромбоциты
Свойства стенок: эластичность, ФСИ
Система сосудов: ветвление, слияние

Brain and blood circulatory system

The human brain amounts $\approx 1.5\%$ of body weight and consumes about 15% of blood volume (750 ml/min) and $20-25\%$ oxygen obtained by breathing.

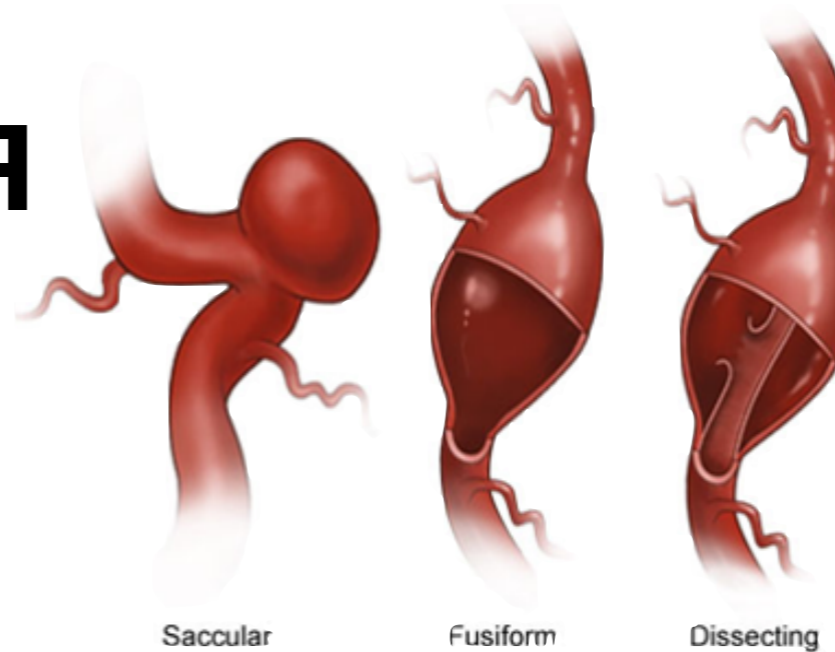
Hemodynamics – the hydrodynamics of fluid in a complex net of vessels with different properties of the walls.

Blood rheology: white blood cells, red blood cells, platelets.

Properties of the walls: elasticity, FSI.

System of vessels: branching, merging.

Артериальная аневризма



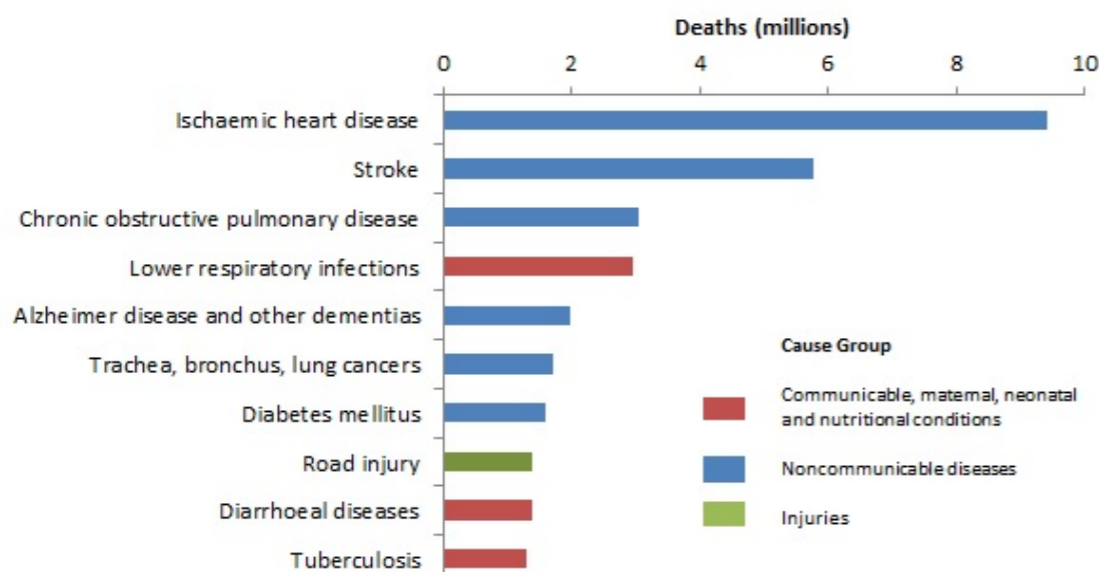
Типы аневризм:

- мешкообразная
- веретенообразная
- анатомическая



Стенка аневризмы имеет более сложное строение, по отношению к здоровой артерии

Top 10 global causes of deaths, 2016



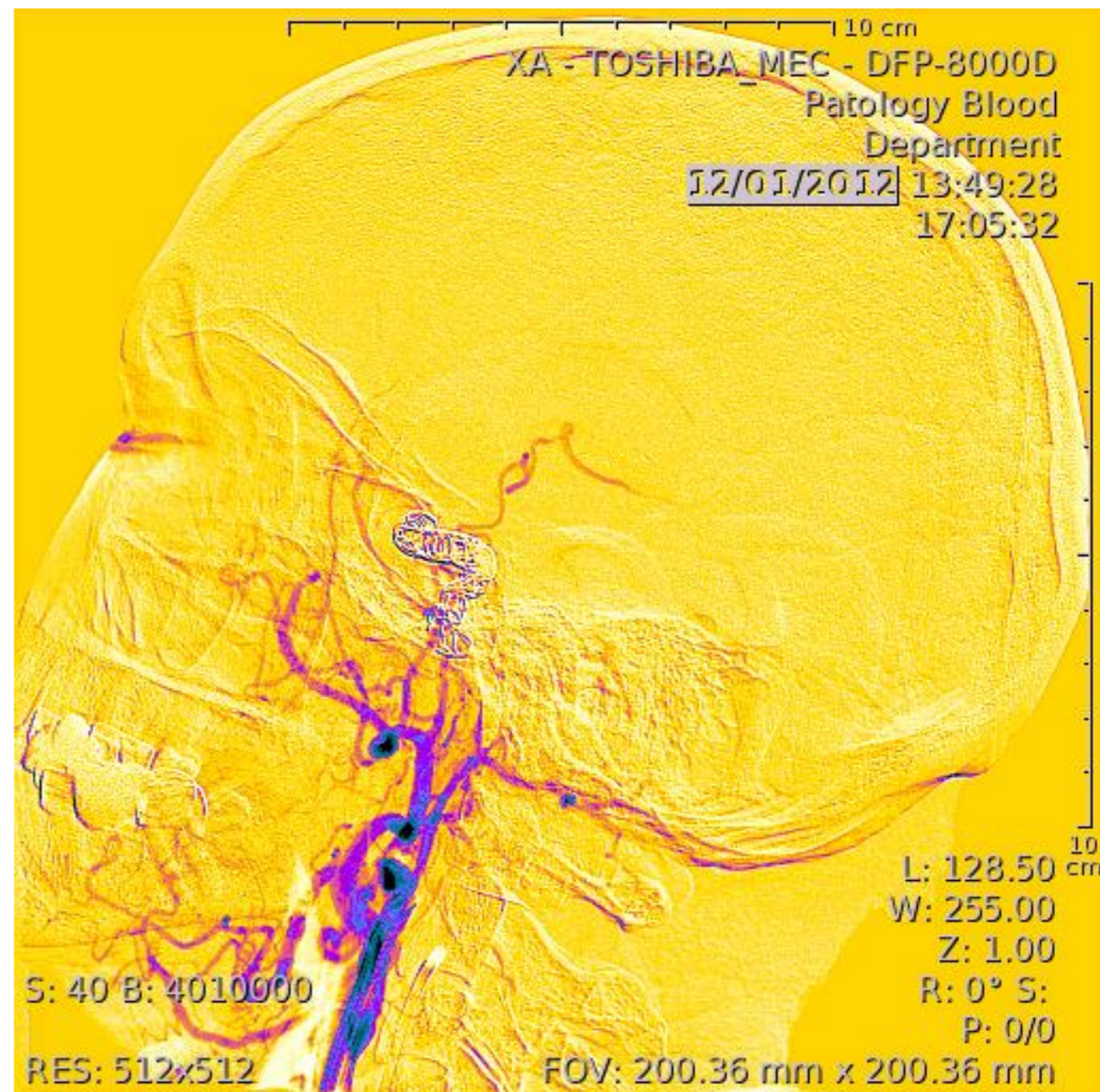
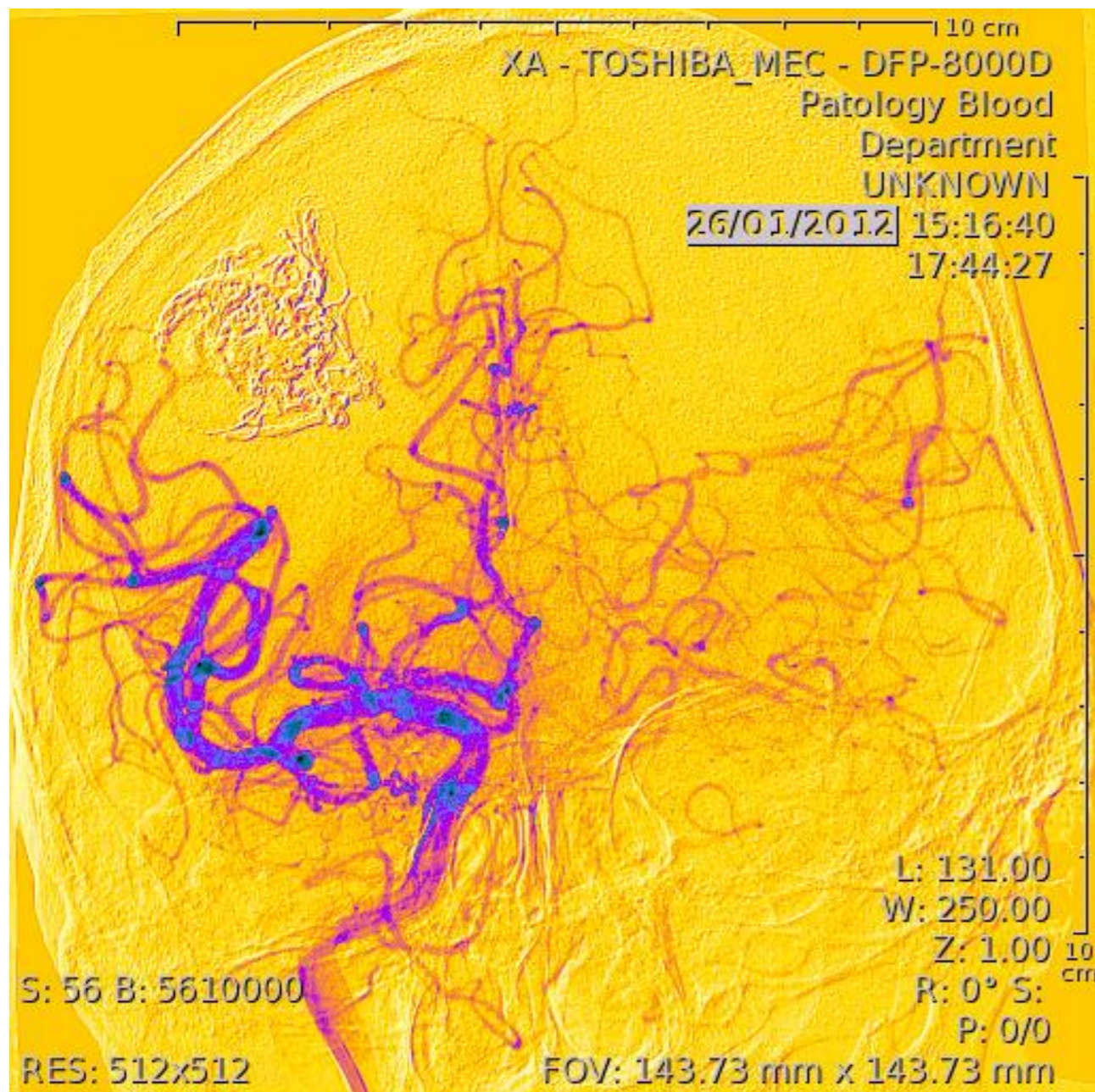
Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.

По статистике ВОЗ аневризмы сопровождаются такими опасными заболеваниями, как инсульт и кровоизлияние

Лечение: эндоваскулярная хирургия

ABM: Onyx, Histoacryl

AA: coils, stent



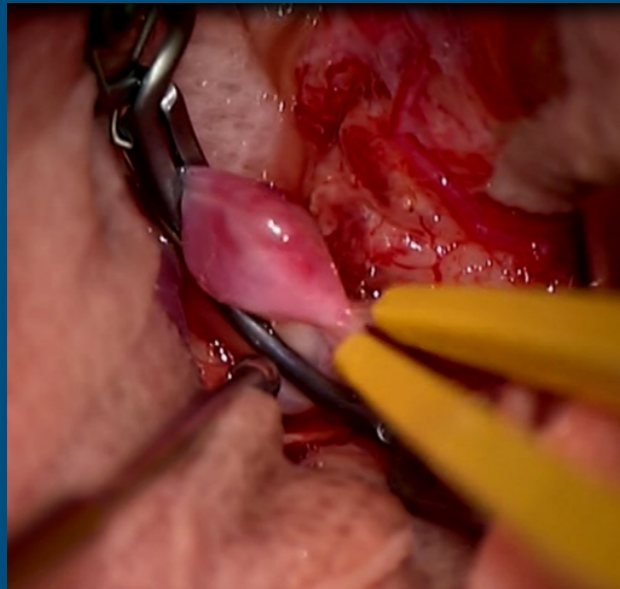
Ключевые вопросы от нейрохирурга

- Почему операции, которые визуально похожи, могут отличаться по результатам?
В чем разница между ними?
Как измерить эту «разницу»?
- Нужно ли выполнять операции?
Когда можно оперировать? И как?
Действительно ли операция помогает пациенту?

История экспериментов по растяжению аневризм

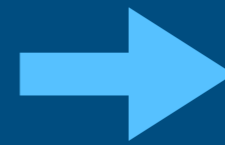
- Первый механический тест со стенкой церебральной аневризмы был проведен в работе *Comparison of the Elastic Properties of Human Intracranial Arteries and Aneurysms* // Scott **1971**
- В настоящее время ведущую позицию в этой области имеют группа из PUMC во главе с А. Robertson, и Vincent Costalat из Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier
- На конференции CMBE в 2017 была проведена сессия посвященная исследованиям церебральных аневризм (более 20 устных докладов и 5 стендов), 3 сообщения из PUMC и 1 из Geneva University были посвящены той же теме, что и настоящая работа. В 2018 на WCB2018 была проведена ещё одна подобная сессия
- Результаты работы будут также представлены на конференциях BRAIN & BRAIN PET 2019 (Yokohama, Japan), CMBE-2019 (Sendai, Japan), 25th Congress of the European Society of Biomechanics (Vienna, Austria)

Методика исследования



ОПЕРАЦИЯ

**Федеральный центр
Нейрохирургии,
г. Новосибирск**



**ЗАБОР ОБРАЗЦОВ
ТКАНИ**



ТРАНСПОРТИРОВКА
sodium 0,9%, +2°C—+5°C

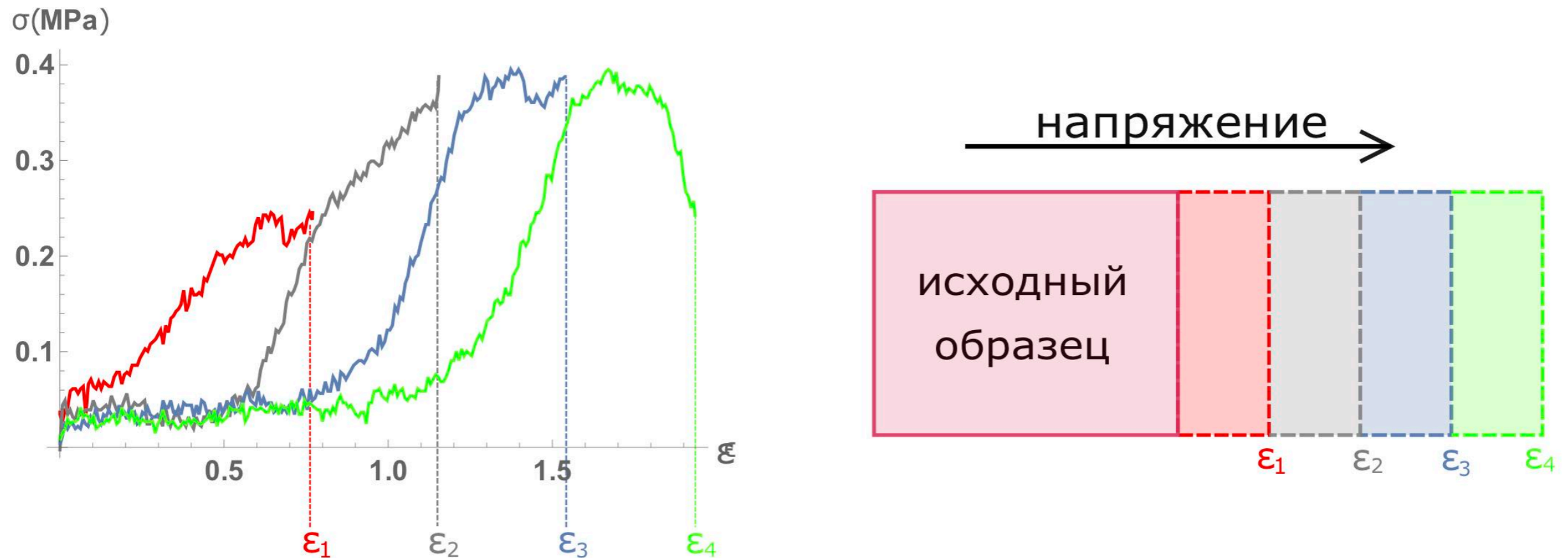


**ПРОВЕДЕНИЕ СЕРИИ
ЭКСПЕРИМЕНТОВ НА
РАЗРЫВНОЙ
МАШИНЕ**

**Разрывная машина
Zwick&Roell,
Germany**



Методика исследования

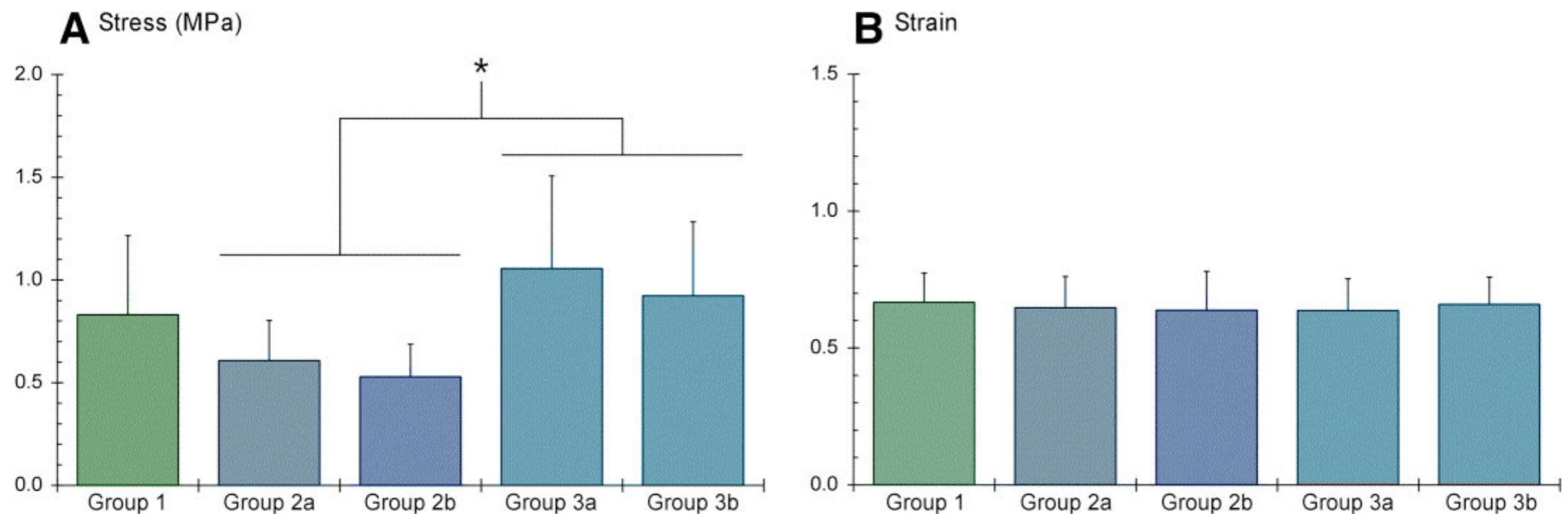


При проведении эксперимента учитывалось такое известное явление для биологических тканей, как [preconditioning](#). Необходимость учитывать это явление была обусловлена существенной ролью матрикса в механике такой ткани. Учет его релаксации в ходе экспериментов гарантирует, что истинные напряжения в образце правильно учтены. Эта техника применялась для начальных этапов (1-5-й этап в зависимости от образца), и на следующих этапах влияние этого условия не было замечено.

Хранение и перевозка образцов

Хранение осуществлялось при температуре +2С - +5С в 0.9% солевом растворе.

Незначительное отличие результатов механических испытаний для живых тканей, замороженных и охлажденных было показано в работе [Stemper 2007](#):

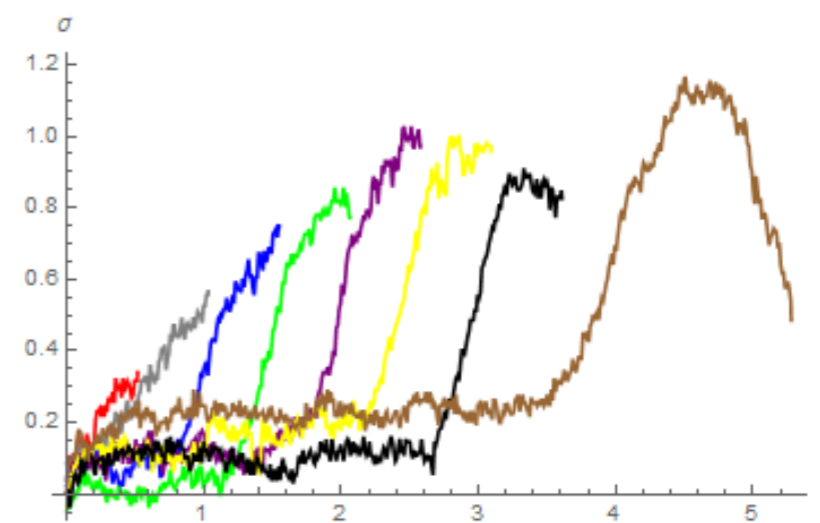
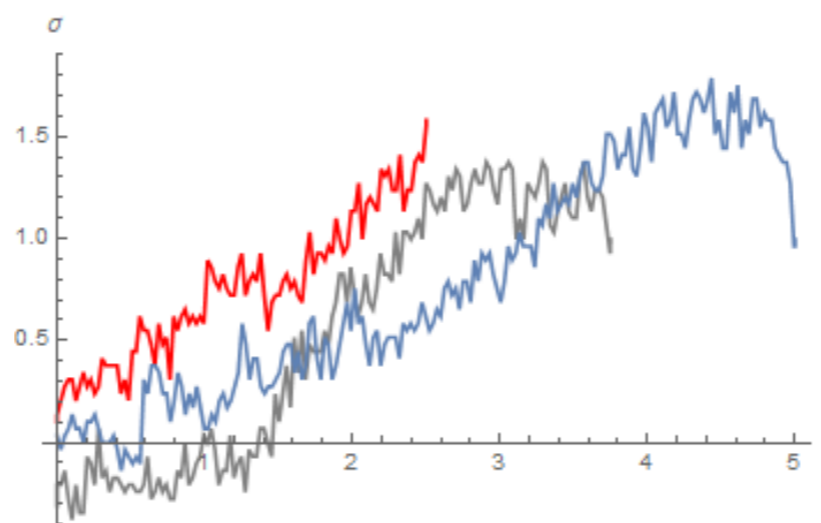
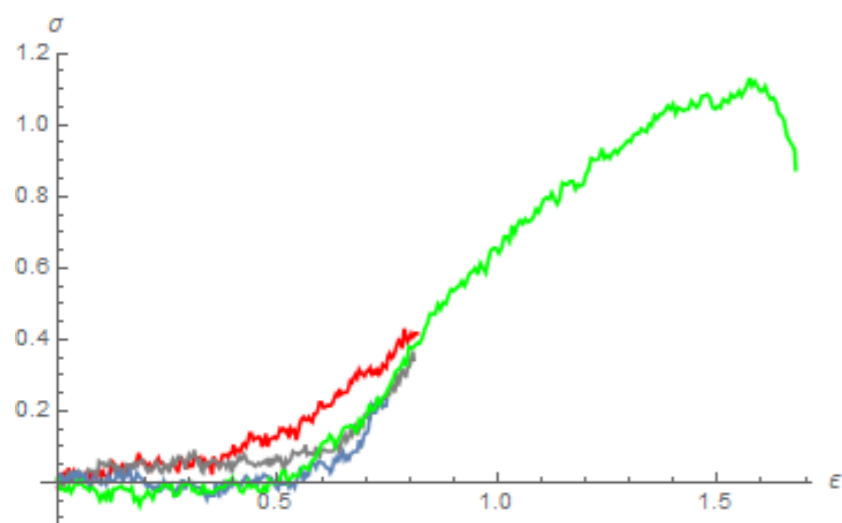
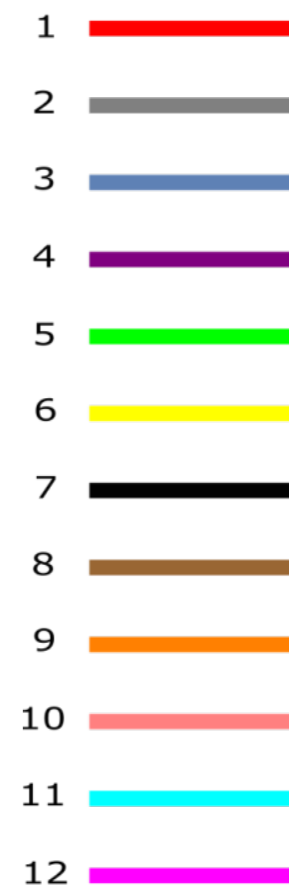
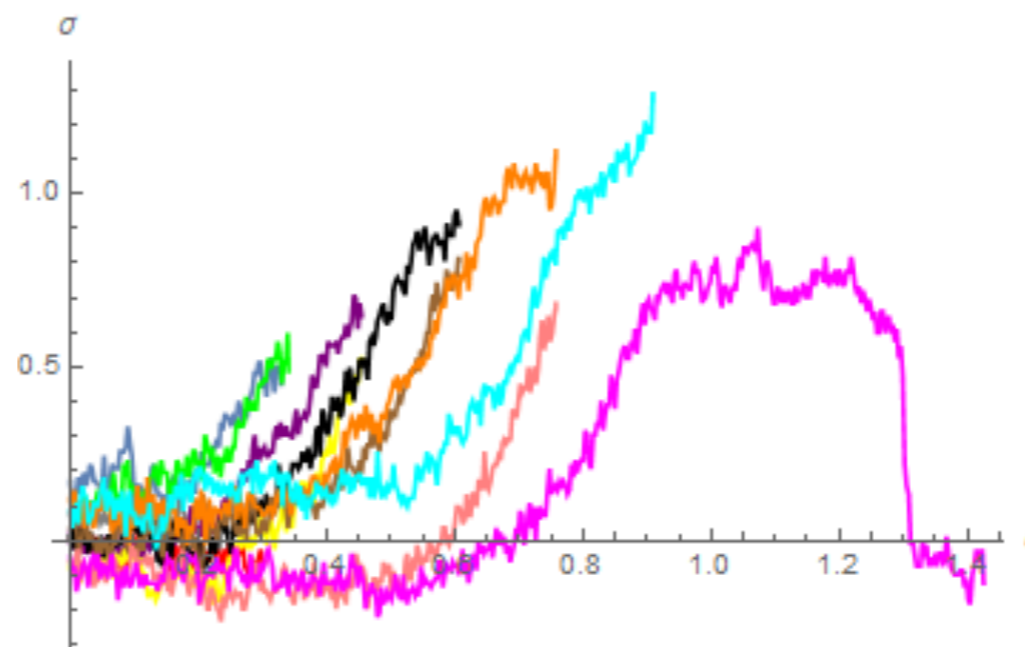
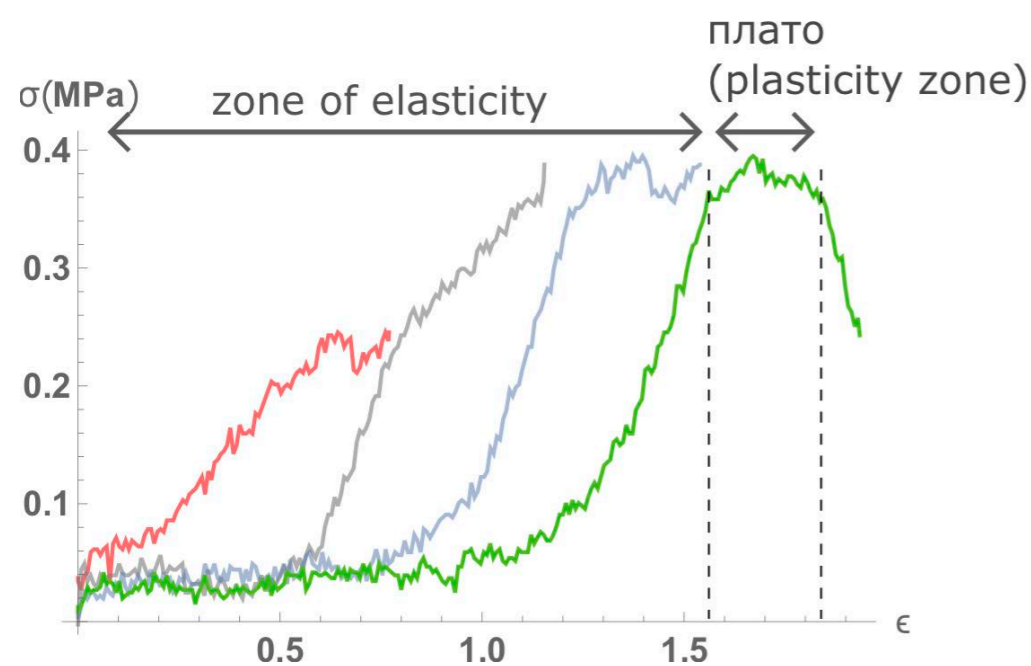


1 — свежие,

2a — 24 часа при +4°C, 2b — 48 часов при +4°C,

3a — замороженные при -20°C, 3b — замороженные при -80°C

Экспериментальные данные



Модели Муни-Ривлина и Йо

Общая модель Ривлина:

$$W = \sum_{p,q=0}^N C_{pq}(\bar{I}_1 - 3)^p(\bar{I}_2 - 3)^q + \sum_{m=1}^M D_m(J - 1)^{2m}$$

W — плотность энергии деформации, C_{pq} — материальные константы

3-параметрическая модель Муни-Ривлина:

$$\Pi_{3p} = \frac{F}{S_0} = 2C_{10}\left(\lambda - \frac{1}{\lambda}\right) + 2C_{01}\left(1 - \frac{1}{\lambda^3}\right) + 6C_{11}\left(\lambda^2 - \lambda - 1 + \frac{1}{\lambda^2} + \frac{1}{\lambda^3} + \frac{1}{\lambda^4}\right)$$

5-параметрическая модель Муни-Ривлина:

$$\begin{aligned} \Pi_{5p} = \frac{F}{S_0} = & 2C_{10}\left(\lambda - \frac{1}{\lambda}\right) + 2C_{01}\left(1 - \frac{1}{\lambda^3}\right) + 6C_{11}\left(\lambda^2 - \lambda - 1 + \frac{1}{\lambda^2} + \frac{1}{\lambda^3} + \frac{1}{\lambda^4}\right) + \\ & + 4C_{20}\lambda\left(1 - \frac{1}{\lambda^3}\right)\left(\lambda^2 + \frac{2}{\lambda} - 3\right) + 4C_{02}\left(2\lambda + \frac{1}{\lambda^2} - 3\right)\left(1 - \frac{1}{\lambda^3}\right) \end{aligned}$$

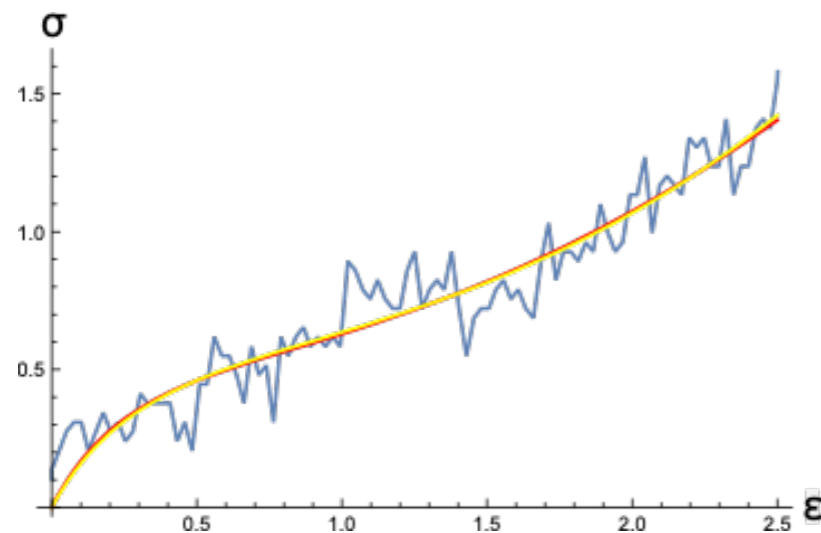
λ — относительное удлинение

Модель Йо:

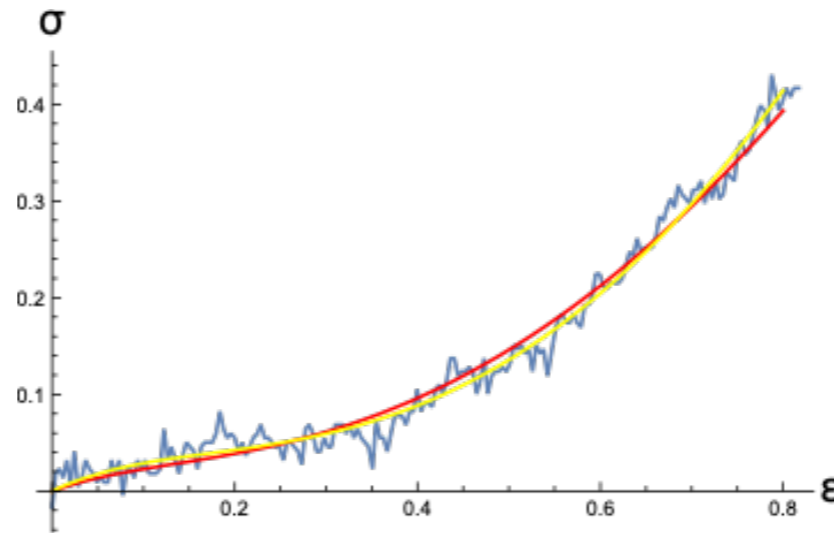
Плотность энергии деформации: $W = \sum_{i=0}^3 C_i(I_i - 3)^i$

$$\Pi = \frac{F}{S_0} = 2(\lambda - \lambda^{-2})(C_{01} + 2C_{02}(\lambda^2 + 2\lambda^{-1} - 3))$$

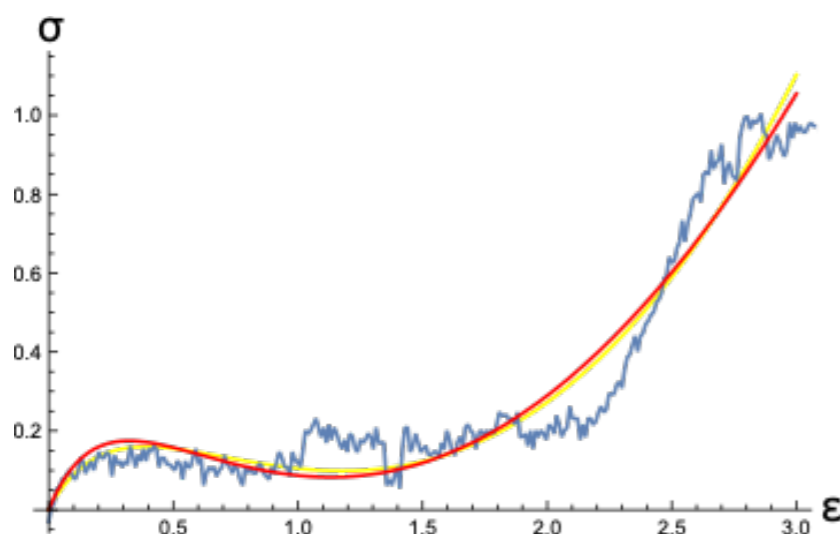
Сравнение качества аппроксимации экспериментальных данных моделями Муни-Ривлина



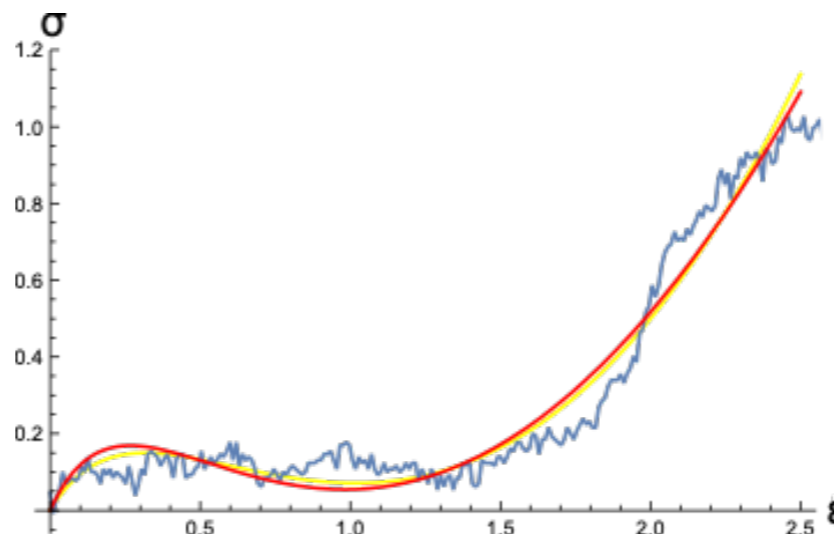
Пациент М. Относительное удлинение = 0.2454



Пациентка К1. Относительное удлинение = 0.416837



Пациентка В. Относительное удлинение = 0.851947

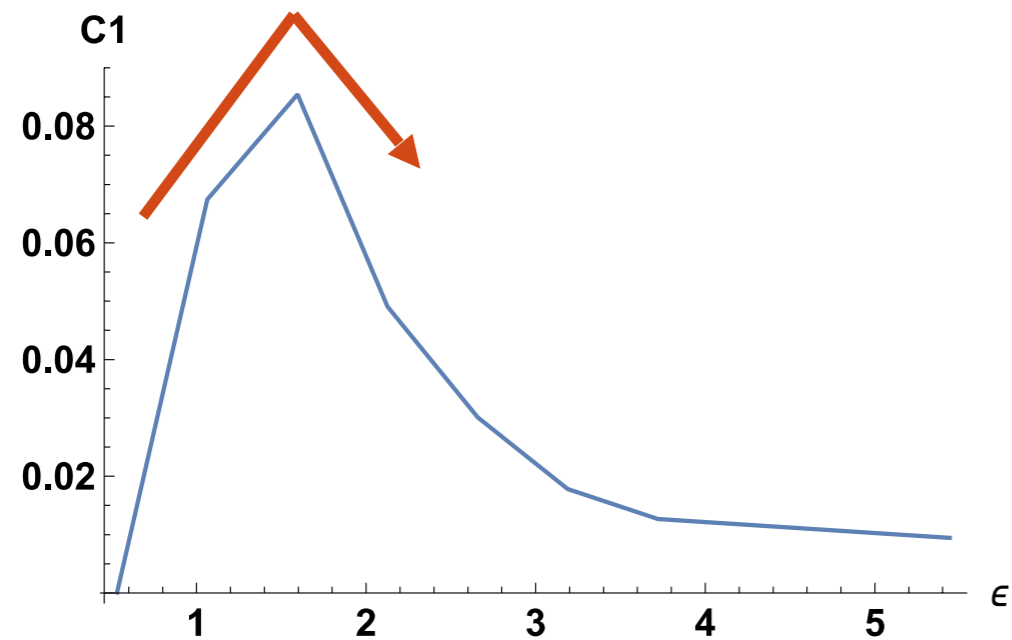


Пациентка В. Относительное удлинение = 0.972683

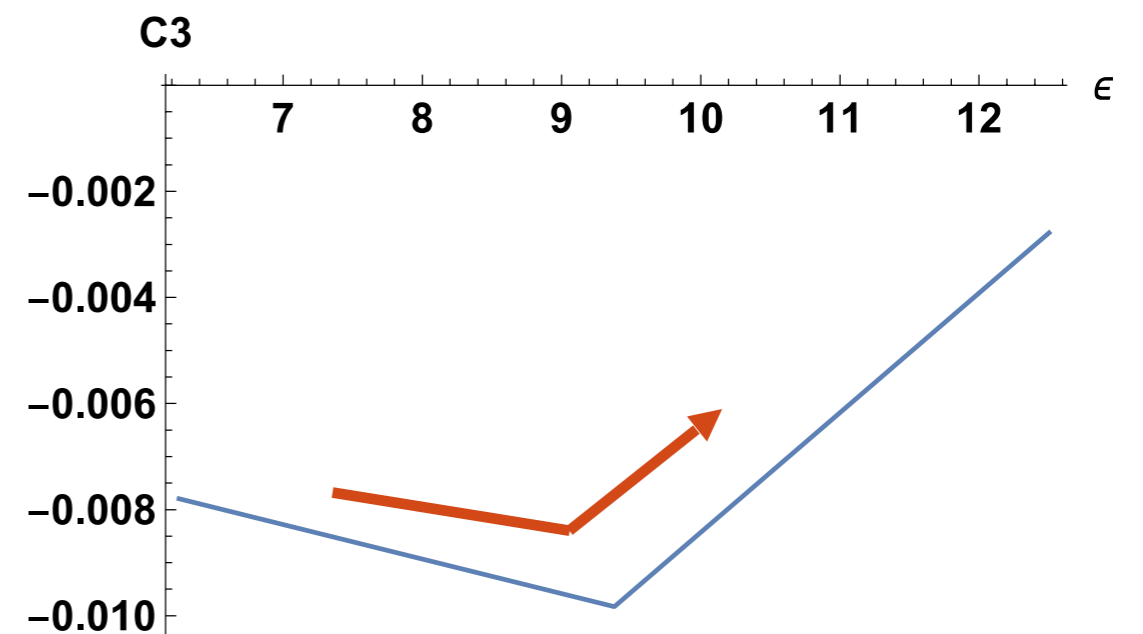
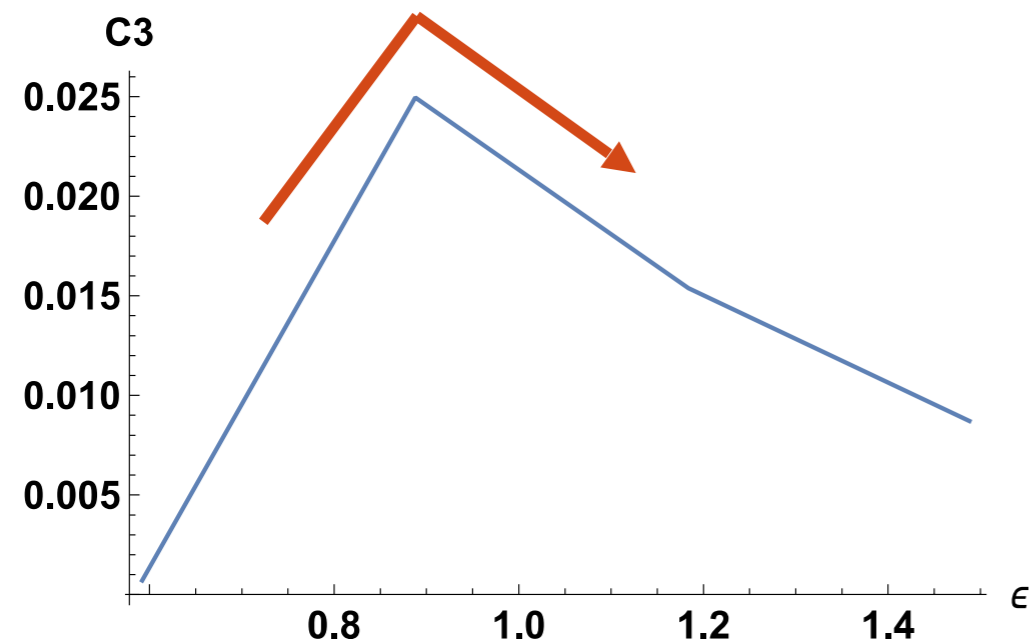
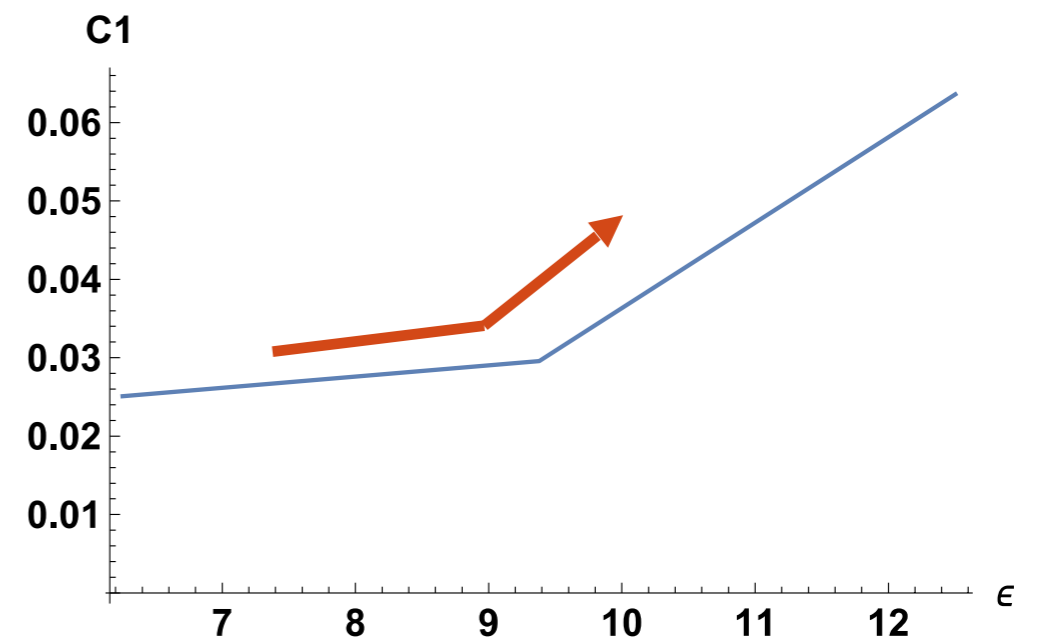
- Экспериментальные данные (синий),
- 3-параметрическая модель Муни-Ривлина (жёлтый)
- 5-параметрическая модель Муни-Ривлина (красный)

Паттерны в поведении коэффициентов Муни-Ривлина

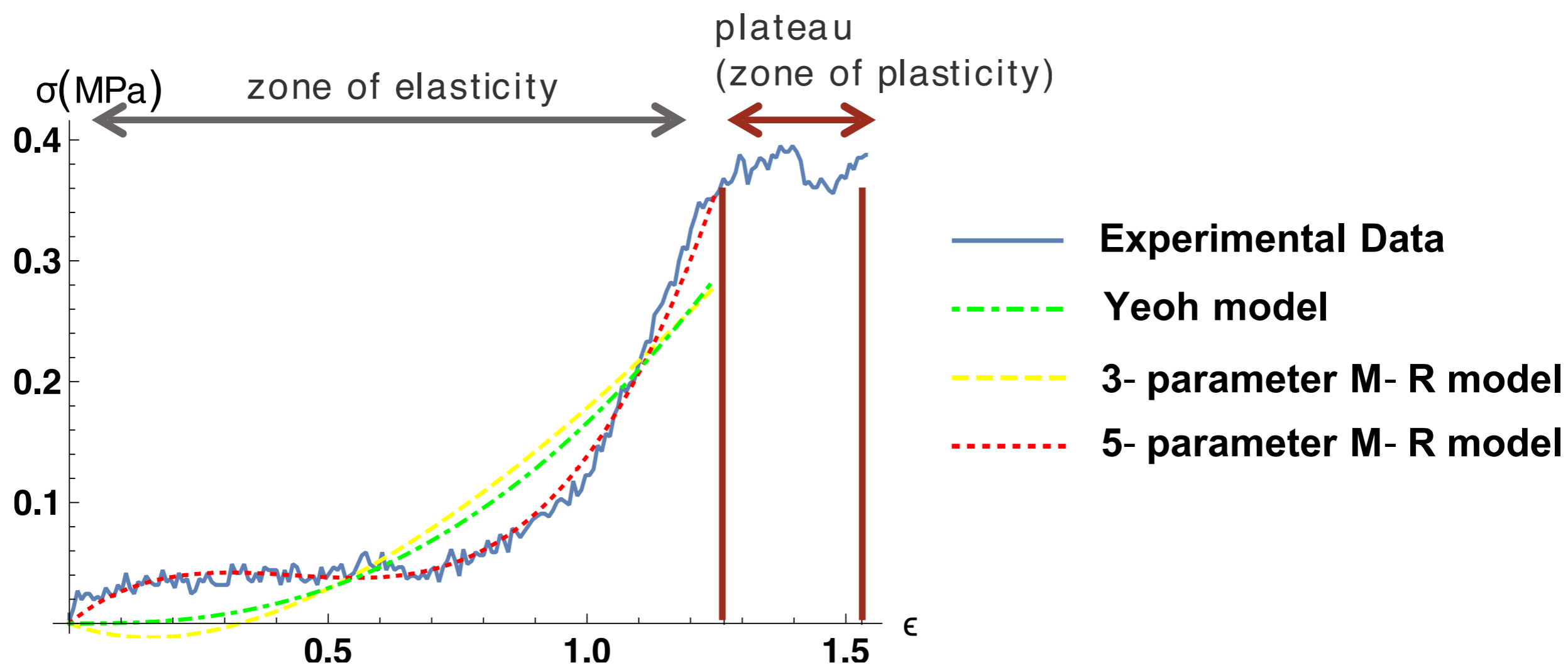
В случае разорвавшейся аневризмы:



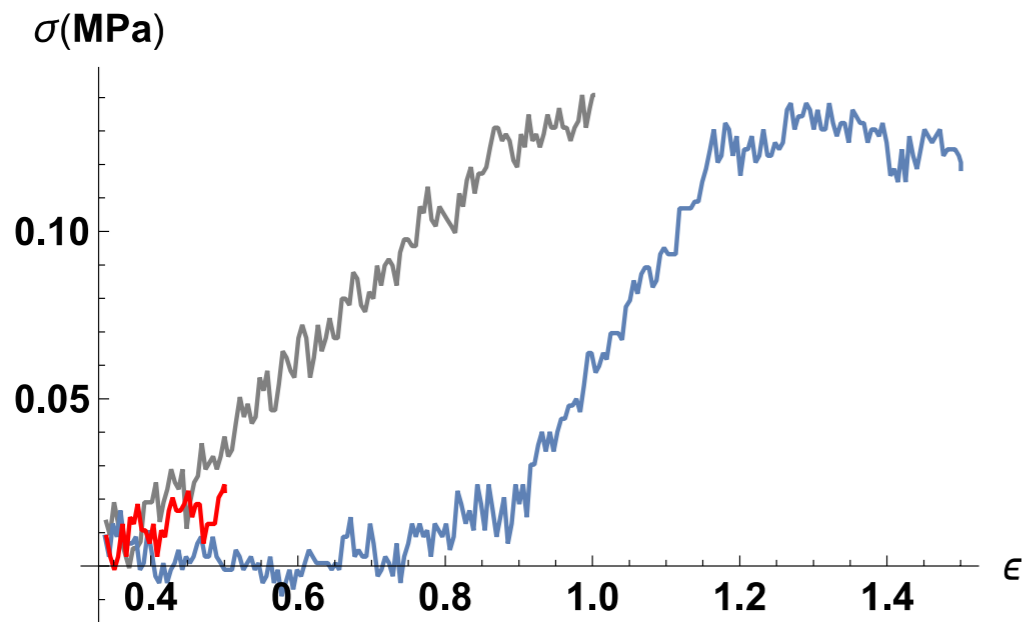
В случае разорвавшейся аневризмы:



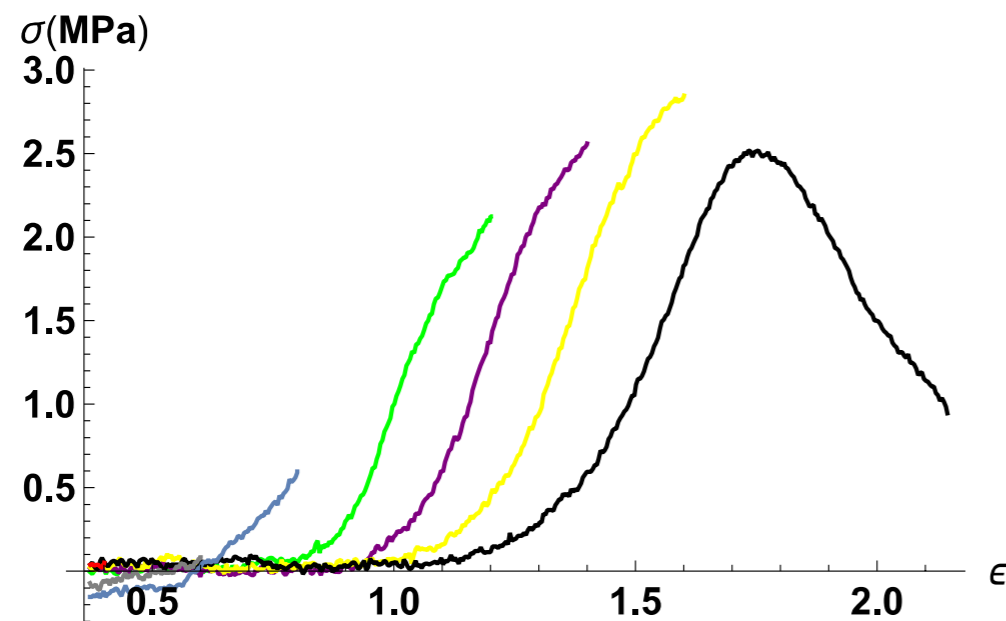
Сравнение приближающих способностей моделей Йо и Муни-Ривлина



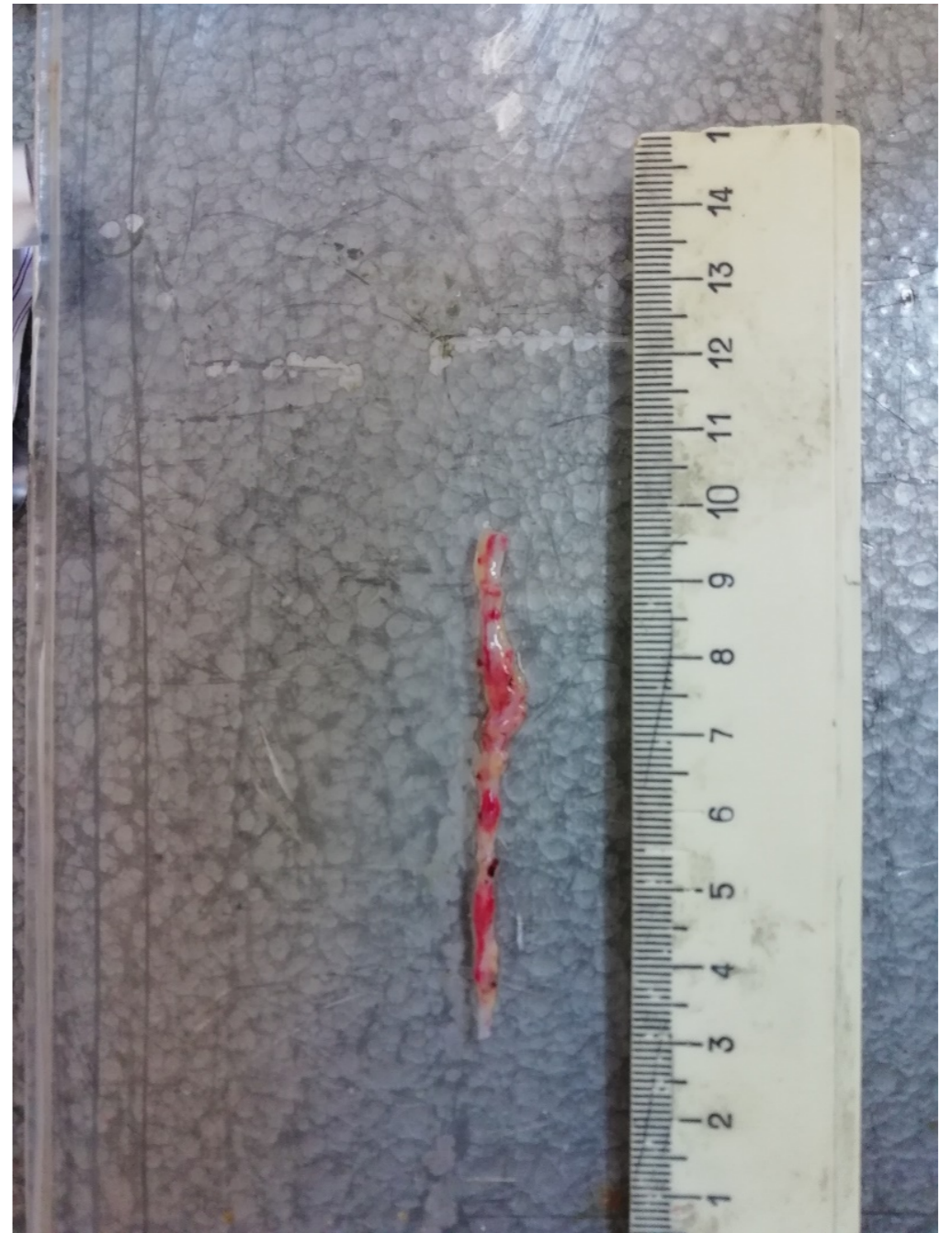
Одноосное механическое испытание здоровой артерии



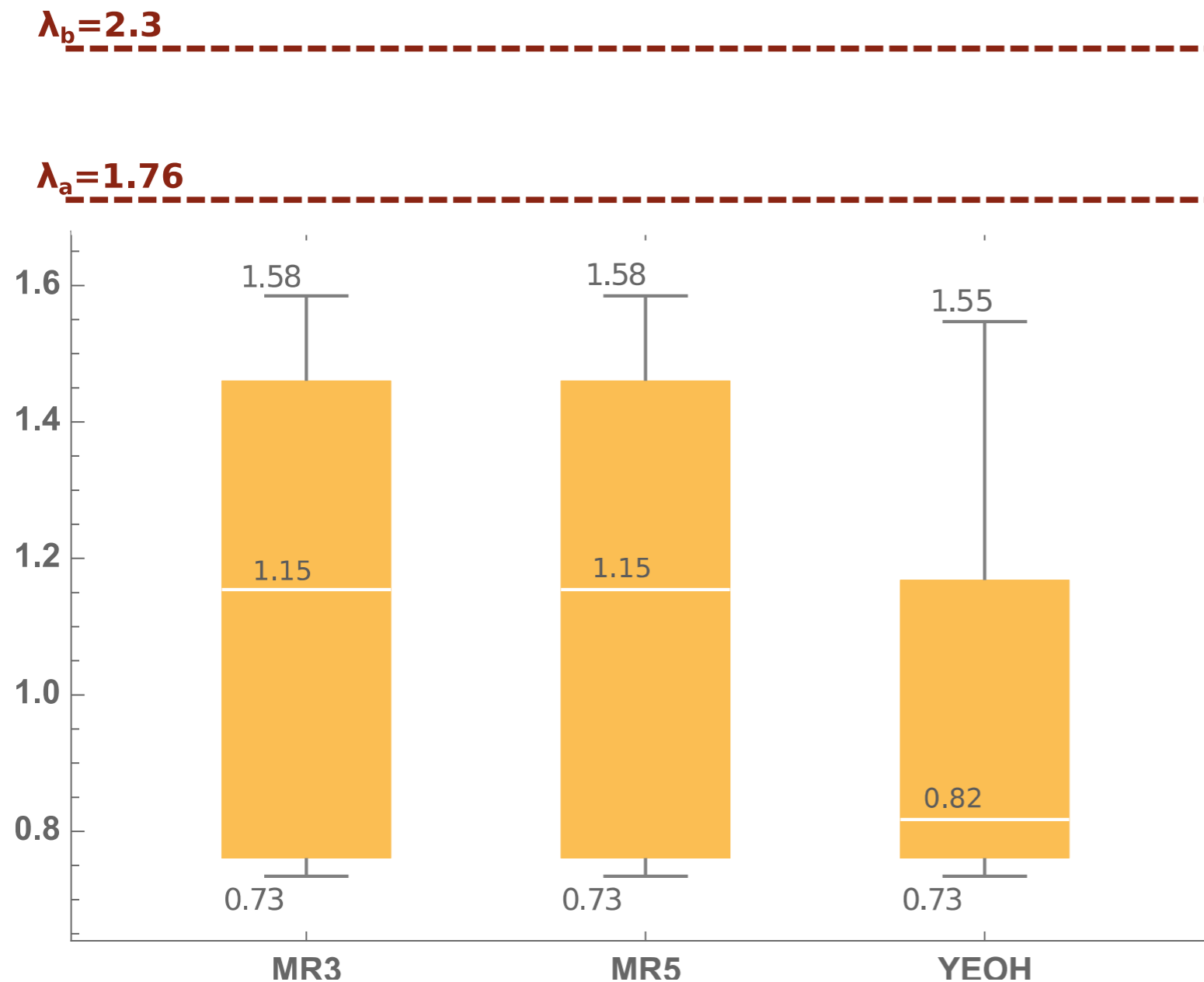
Направление растяжения: **поперёк**



Направление растяжения: **вдоль**



Иерархия моделей



MR3 — 3-параметрическая модель Муни-Ривлина;

MR5 — 5-параметрическая модель Муни-Ривлина;

YEON — модель Йо

λ_a — начало одновременной нагрузки на эластин и коллаген

λ_b — разрыв эластина, нагрузка только на коллаген

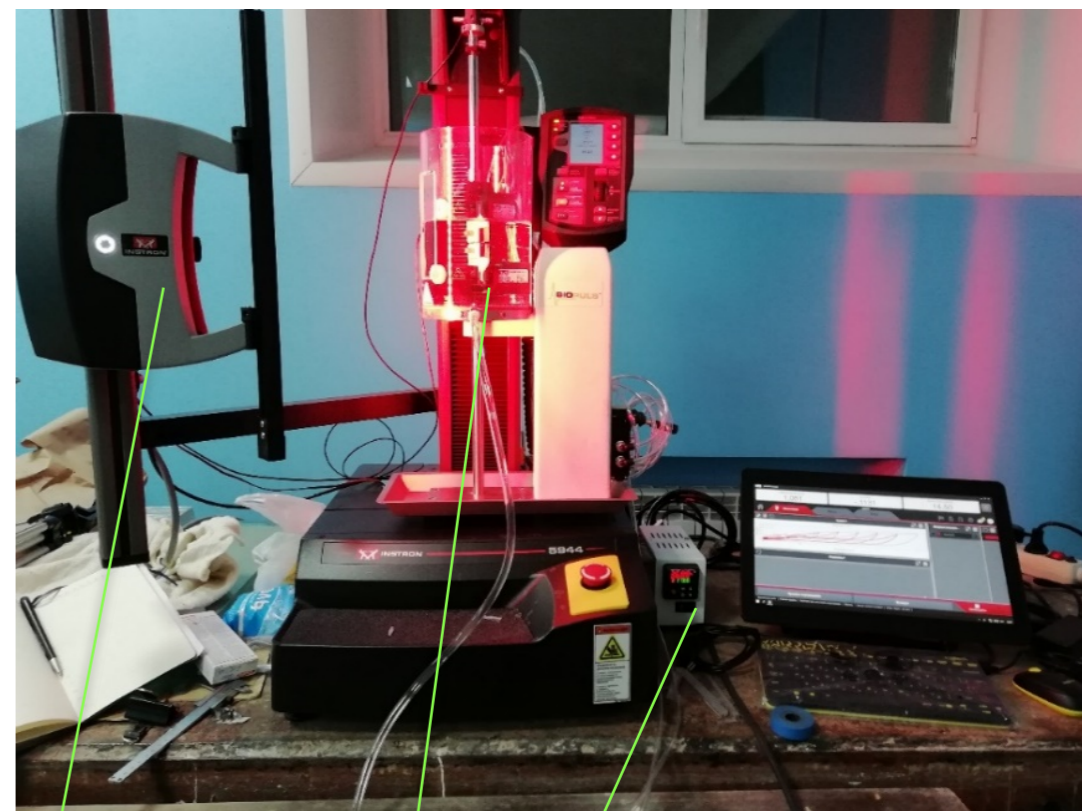
Иерархия моделей

	3-параметрическая модель Муни-Ривлина	5-параметрическая модель Муни-Ривлина	Модель Йо
Преимущества	Имеет 3 параметра, один из которых пренебрежительно мал в большинстве случаев	Очень хорошо приближает данные без накладывания критерия устойчивости, с критерием приближает на уровне 3-х параметрической модели	Всего 2 параметра. Хорошо аппроксимирует данные при небольших относительных удлинениях
Недостатки	Даже без применения критерия устойчивости плохо аппроксимирует данные при больших относительных удлинениях	Необходимо определять 5 феноменологических параметров	Имеет очень маленький интервал значений относительных удлинений при котором получается хорошее приближение

Новая экспериментальная установка

Разрывная машина Instron 5944

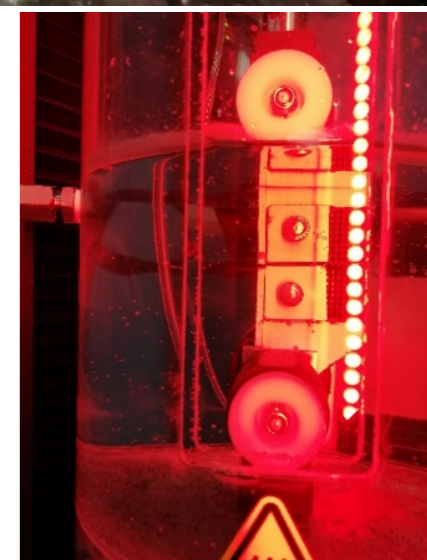
Показатель	Значение
Статическая нагрузка, диапазон измерения	10Н (от 0,04Н), 2кН (от 2Н)
Разрешение сервопривода по перемещению	0,094 мкм
Погрешность измерения нагрузки	0,5 %
Точность измерения перемещения	$\pm 0,05\%$
Скорость перемещения траверсы	0,05 до 2500 мм/мин
Точность скорости привода	$\pm 0,05\%$
Одна зона испытаний, высота до	1123 мм
Глубина зоны испытания	100 мм



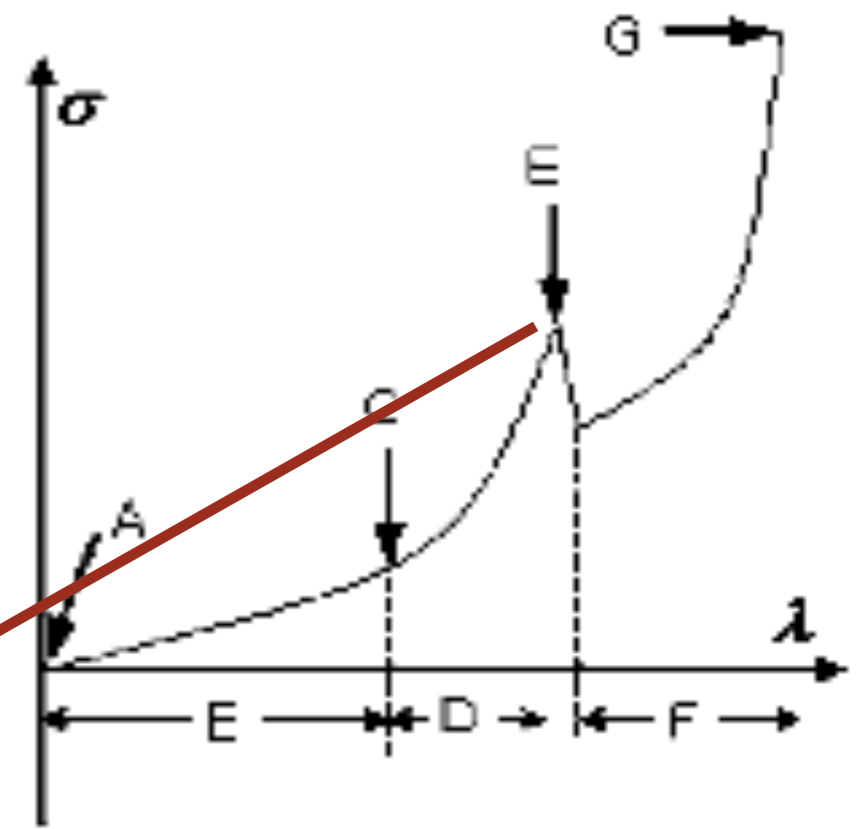
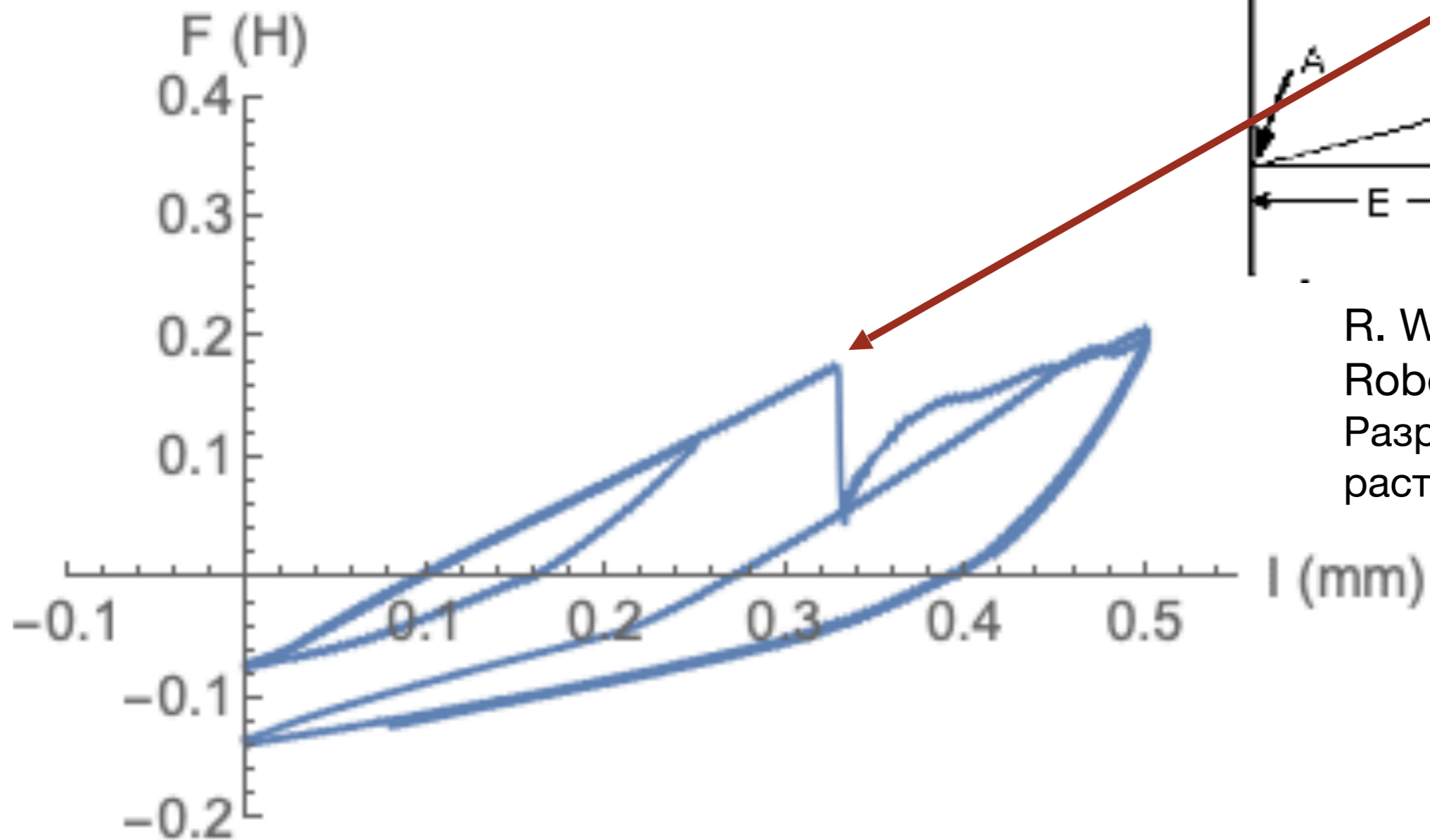
Видеоэкстензометр

Биованна

Контроллер температуры



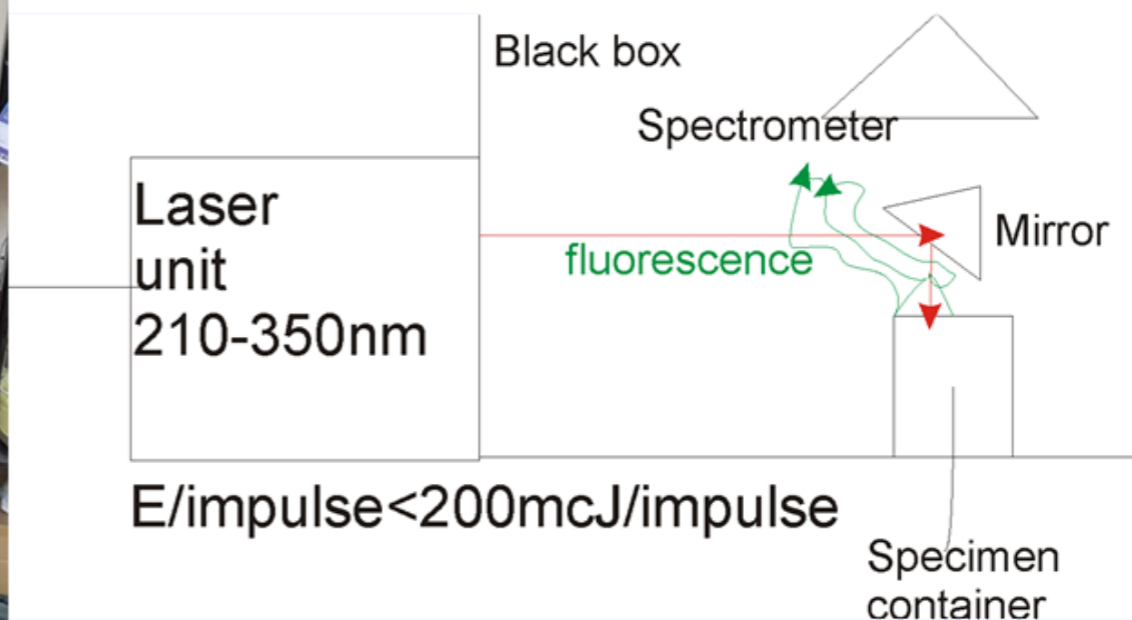
Новая экспериментальная установка



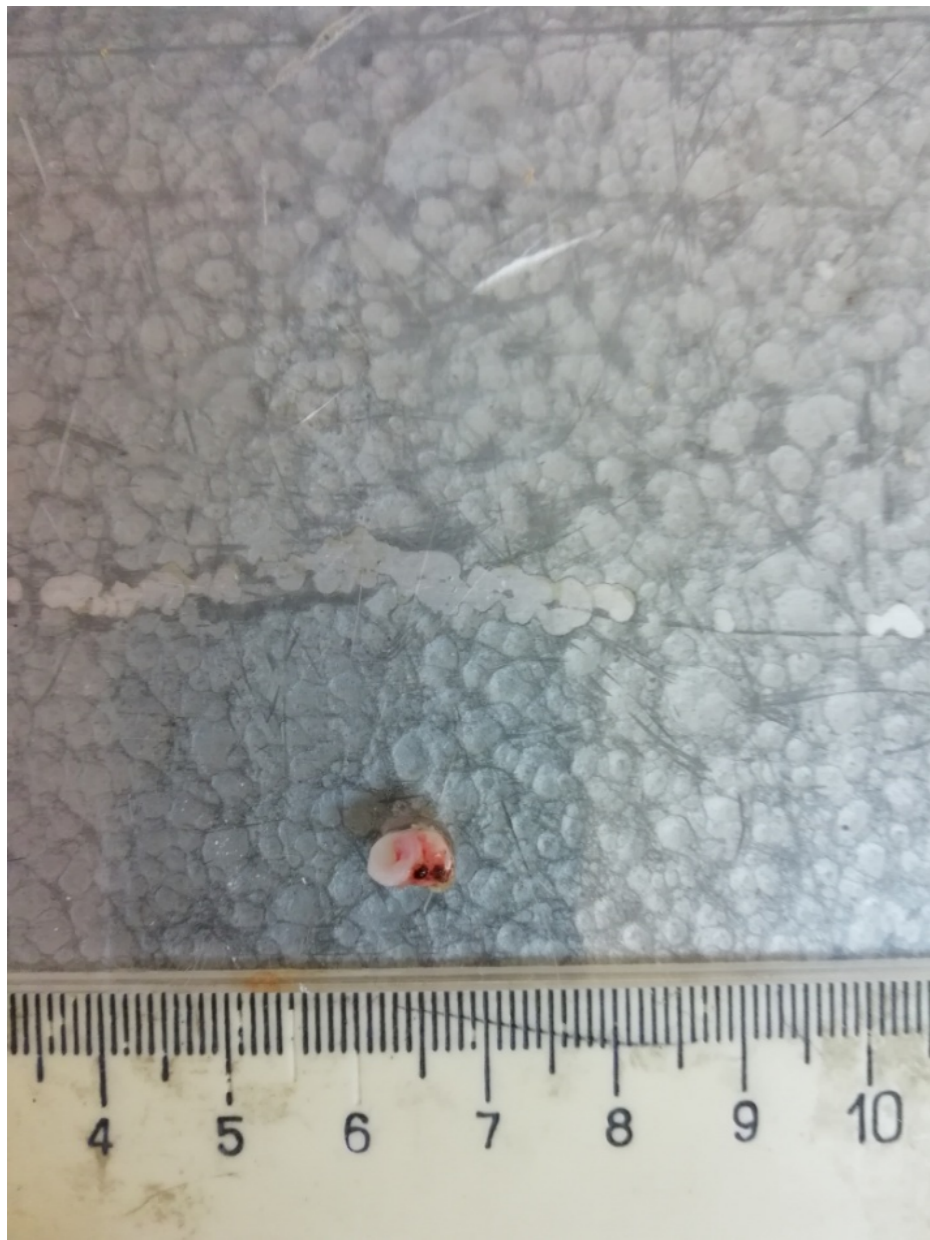
R. Wulandana, A.
Robertson. 2006
Разрыв эластичности при
растяжении.

Флуоресценция

Лазер 210–350 нм используется с размером пятна примерно 5x14 мм. Измерены спектры флуоресценции фрагментов резецированных сосудов. За время экспозиции спектрометра (1 сек.) Накапливались излучающие импульсы. Линейность флуоресценции контролировалась. Энергия импульса не превышала 200 мкДж на импульс. Измерения в диапазоне длин волн лазера 210–290 нм проводились с использованием специального фильтра (коротковолновая граница при 300 нм), при 300–350 нм — с использованием фильтра ВС-8. Каждый спектр был нормализован по суммарной энергии лазерного излучения в течение времени экспозиции и относительной спектральной чувствительности спектрометра.



Флуоресценция

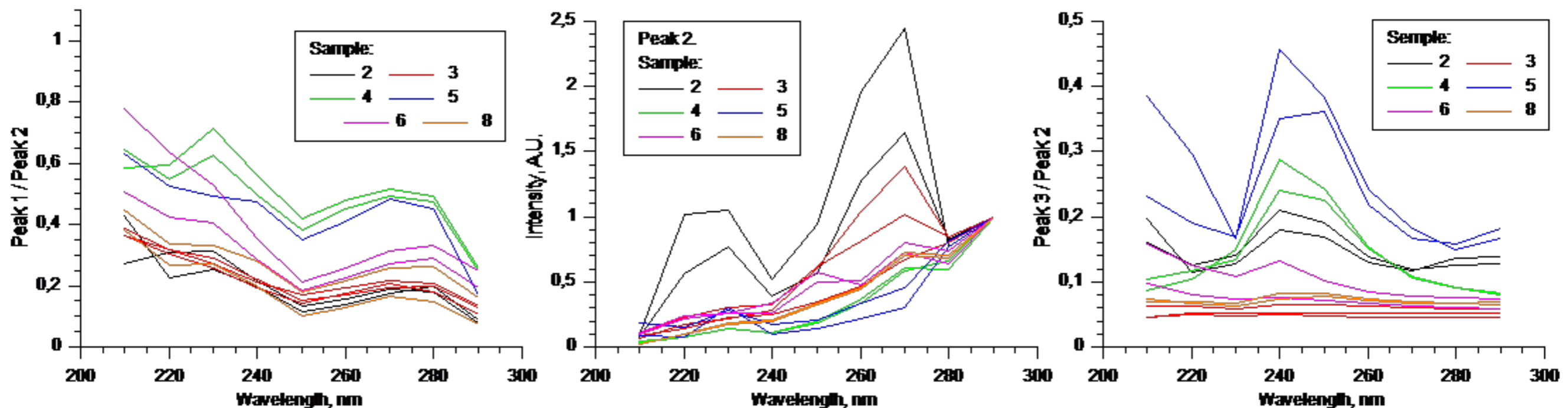


Перед началом эксперимента мы очищаем образцы от частиц крови и готовим образец прямоугольной формы. Для каждой длины волны лазера мы выполняем 20 экспериментов

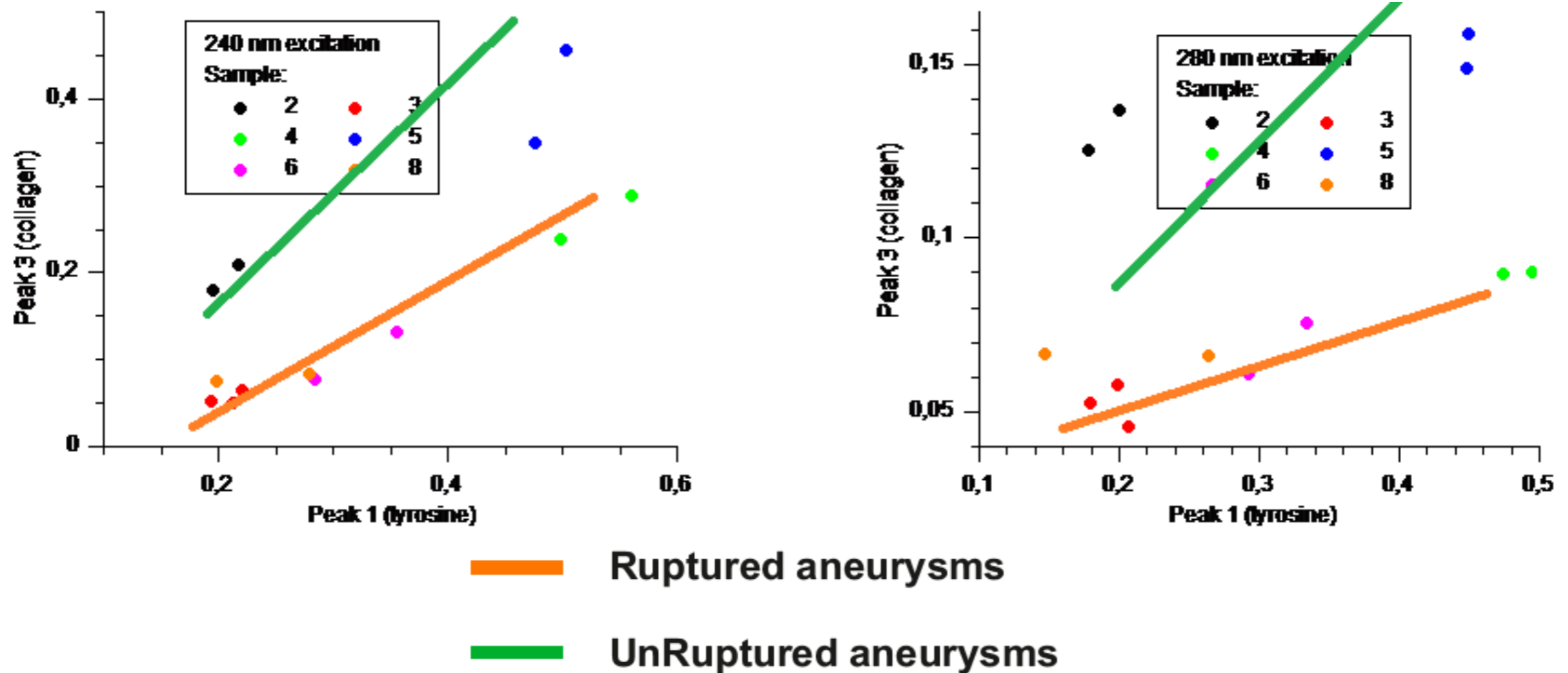


Флуоресценция

Пик 1 имеет максимум при 308 нм и хорошо согласуется со спектром флуоресценции аминокислоты тирозина, пик 2 имеет максимум при 326 нм и обусловлен аминокислотой триптофаном (в зависимости от среды пик флуоресценции может возникать в диапазоне 320–360 нм), пик 3 при 382 нм и соответствует максимуму в спектре флуоресценции поперечных связей в коллагене (но, вероятно, шире в длинноволновой части, поскольку коллаген содержит другой флуорофор в количестве, пропорциональном коллагену).



Флуоресценция



При этом вклады в спектр пиков 1 и 3 показаны нормированными с вкладом пика 2 для длины волны возбуждения 290 нм

Выводы

- Обработаны результаты экспериментов по растяжению 8 образцов аневризм и одной здоровой артерии
- Построены модели Муни-Ривлина и Йо для каждого этапа эксперимента
- Проведен анализ полученных коэффициентов в зависимости от статуса аневризмы (разорвавшаяся/неразорвавшаяся)
- Построена иерархия моделей для моделирования материала стенки церебральной аневризмы, указаны границы применимости для каждой из моделей

Реконструкция пространственной сосудистой сети по данным МРТ

МРТ-ТОМОГРАММЫ

МРТ представляет собой комплекс срезов ЯМР-изображений исследуемого объекта. Физическое 3D-пространство рассматривается как комбинация элементарных объемов - **вокселей**. Воксели, лежащие на одной плоскости, составляют один срез. Каждое изображение среза является двухмерным и может рассматриваться как комбинация **пикселей** в **серой шкале**. Интенсивность пикселя пропорциональна ЯМР-сигналу на соответствующем вокселе. Гиперинтенсивность (белые пиксели) соответствует высокой интенсивности ЯМР, гипоинтенсивность (черные пиксели) соответствует низкой интенсивности ЯМР. Оттенок серого описывается числовым значением от 1 (черный пиксель) до I_{max} (белый пиксель).



Математическая задача

С математической точки зрения, данные томографии $A(x, y, z)$ (оттенок серого) - это зависимость

$$A(x, y, z) = F(\vec{v}(x, y, z), \vec{n})$$

на вектор кровотока $\vec{v}(x, y, z)$ в точке (x, y, z) и вектор нормали \vec{n} к плоскости сканирования. Функция $A(x, y, z)$ определяет числовое значение оттенка серого в точке (x, y, z) и принимает небольшие значения, когда $(\vec{v}(x, y, z), \vec{n}) \approx 0$.

Следующие два случая соответствуют гипоинтенсивным пикселям в срезе изображения:

- а) при вокселе кровотока отсутствует или очень мал: $\vec{v} \approx 0$
- б) векторы кровотока \vec{v} и нормали не коллинеарны \vec{n}

Задача реконструкции сосудистой сети состоит в том, чтобы определить границы трехмерного поля V (с некоторым заранее заданным значением оттенка серого A_0)

$$V = \{(i, j, k) : A_{ijk} > A_0\},$$

где A_0 - числовое значение оттенка серого, отделяющего срез сочетания на сосудах и других живых тканях

Обычный подход

Данные получают с использованием плоскостей сканирования, которые **ортогональны оси симметрии** объекта. Эту схему сканирования мы назвали **стандартной**.

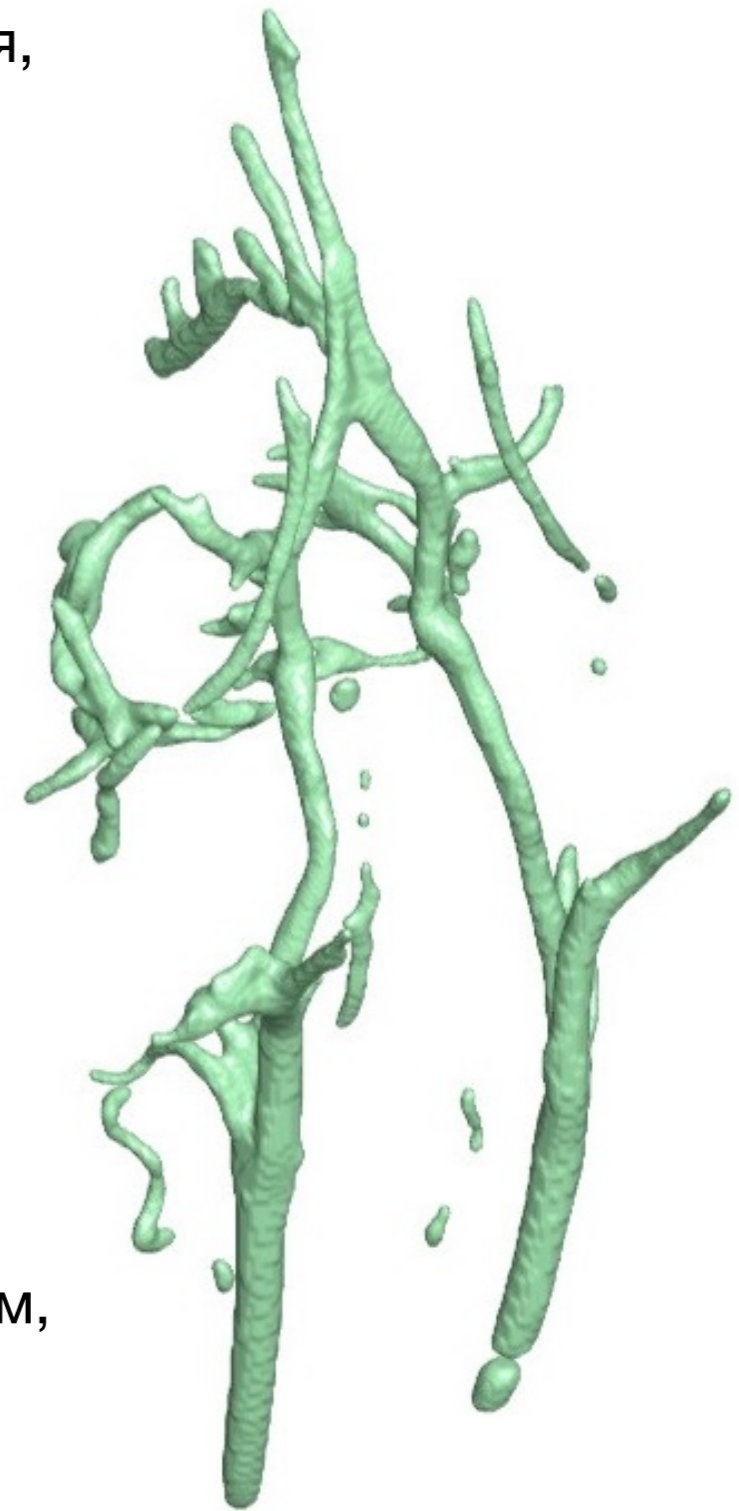
Сосудистая сеть представляет собой набор из ломтиков.

Недостаток: сосудистая сеть состоит из **нескольких фрагментов**, сосуды фрагментированы.

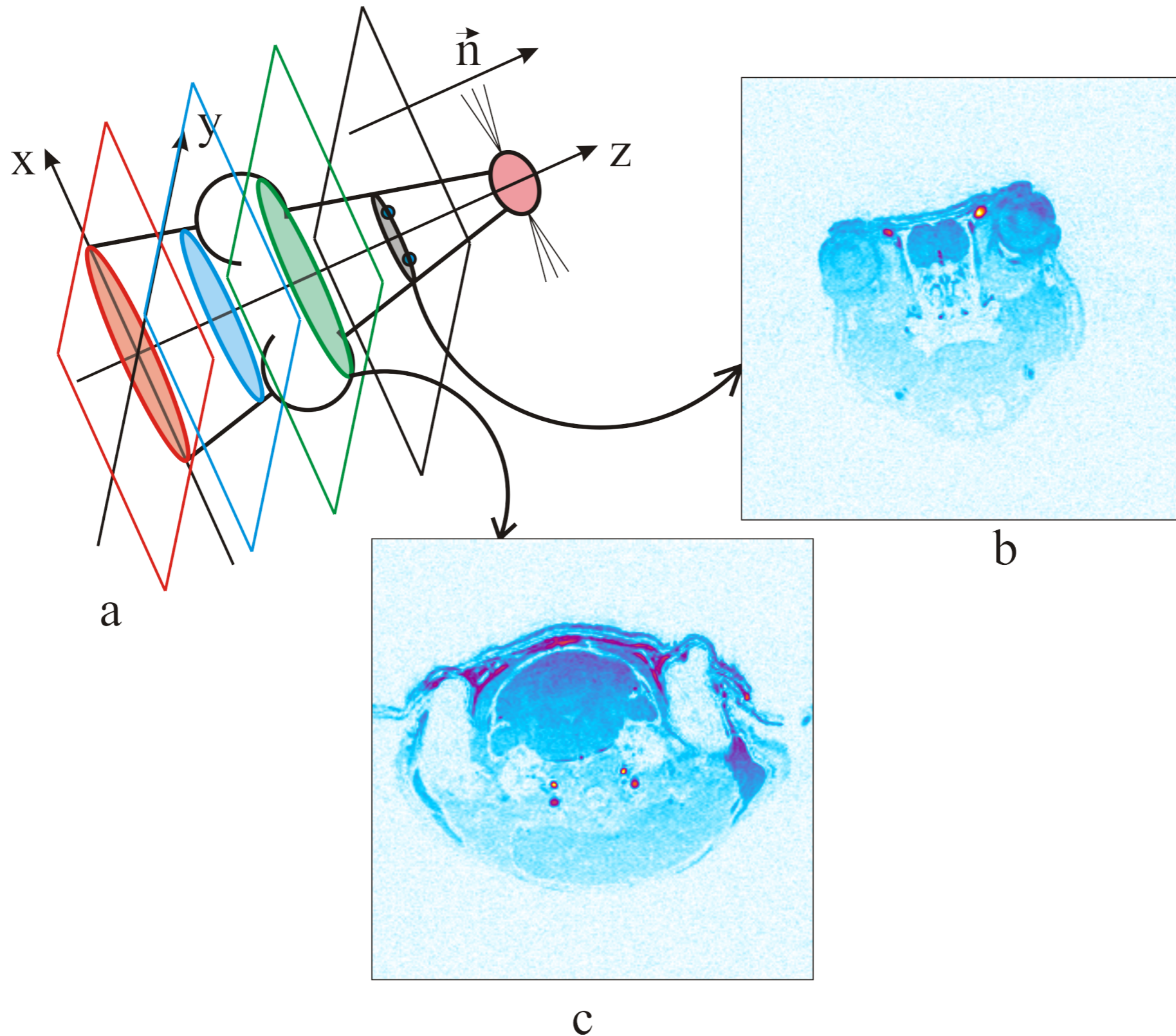
Причины фрагментации сосудов:

- Сосуды параллельны плоскости сканирования: **кровоток небольшой**.
- Величина кровотока настолько **мала**, что чувствительности сканера недостаточно для измерения расхода.

Характерный диаметр позвоночной артерии человека — **3,7** мм, крысы — **0,67** мм, мыши — **0,29** мм. Характерная скорость кровотока по позвоночной артерии человека **80** см/с, у крысы — **16** см/с, у мыши — **4** см/с.

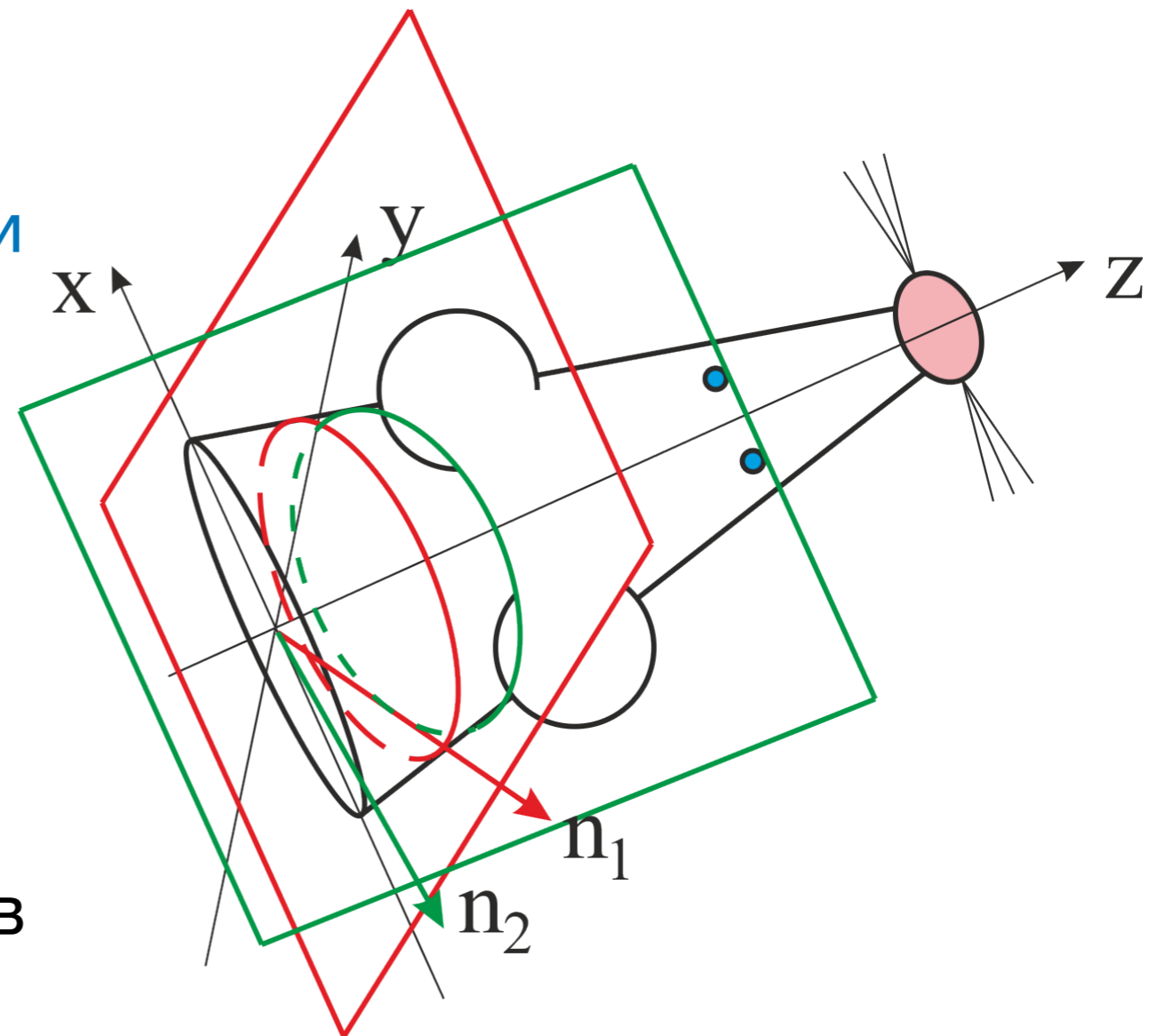


Стандартная схема сканирования



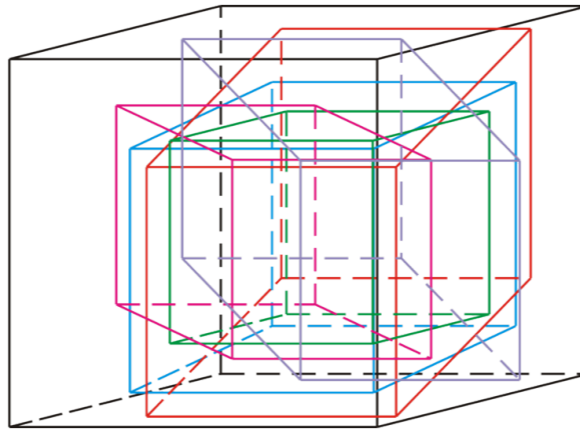
Способ изменения наклона плоскости сканирования

Несколько сканирований выполняются с использованием **различных направлений вектора нормали** набора плоскостей сканирования. Один пакет данных представляет собой данные сканирования, соответствующие одному нормальному вектору. Решение проблемы использует несколько пакетов данных, отличающихся друг от друга вектором нормалей.

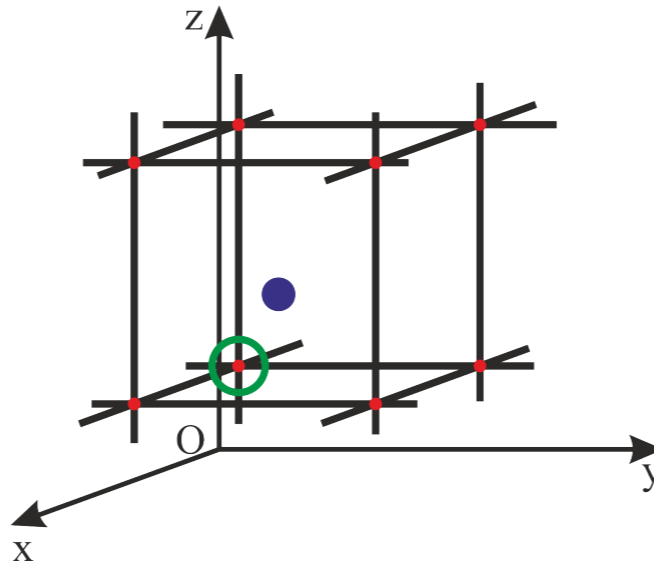


Шаги метода

1. Построение области, содержащей области определения всех пакетов



2. Пересчет данных на сетку общей области



3. Комбинация пересчитанных данных

$$Z_{ijk} = \max(A_{ijk}^s, s = 1, \dots, 5)$$

Сегментация

Сегментация – полуавтоматический метод, позволяющий получать приемлемые трехмерные модели анатомии объекта по набору двумерных срезов.

Этот этап реализуется в программе ITK-Snap. Сегментация состоит из двух под этапов:

- Автоматическая сегментация всего набора изображений
- Сегментация в диалоговом режиме в малых областях

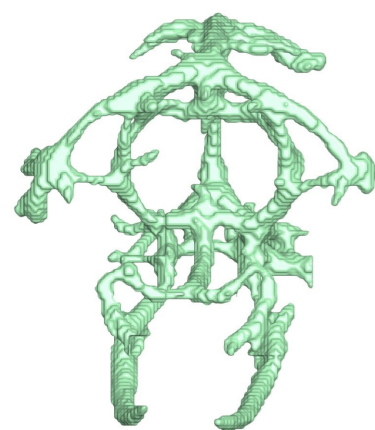
Томографический эксперимент

MRI scanner: research MRI scanner Bruker BioSpec 117/16USR, field straight 11.7 T.

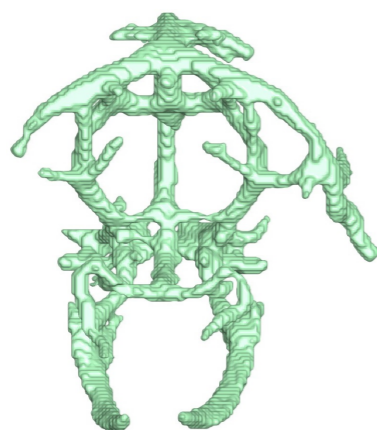


Objects under investigation: mice and rats from SPF-vivary (Institute of Cytology and Genetics SB RAS).

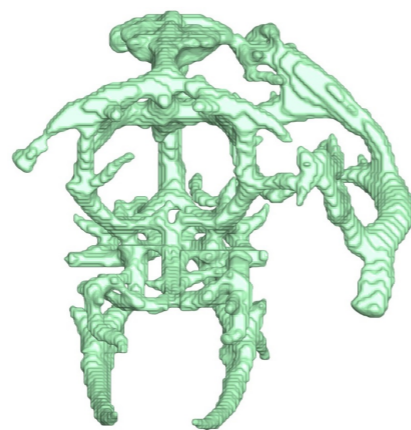
Метод испытаний на лабораторных мышях



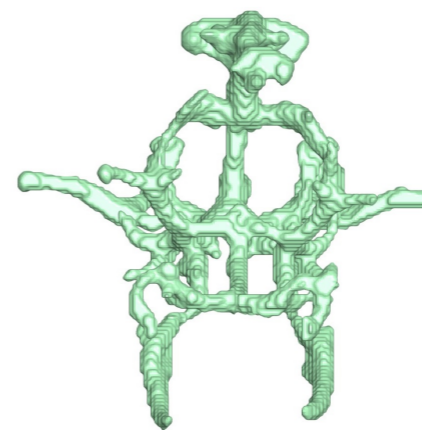
661-3



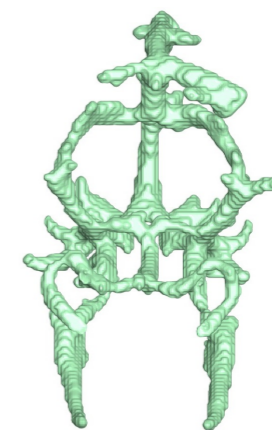
661-4



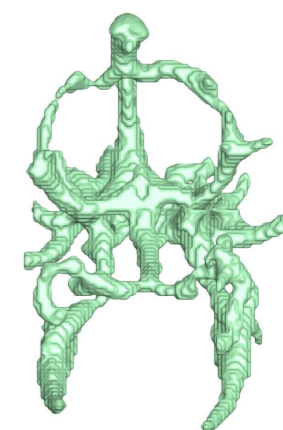
661-5



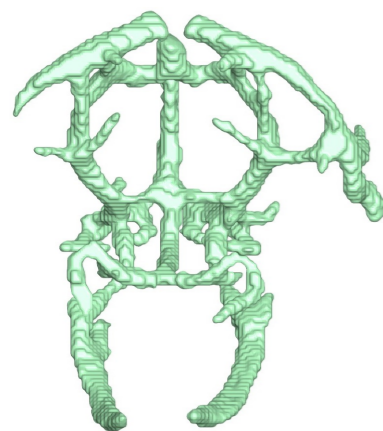
661-6



661-7



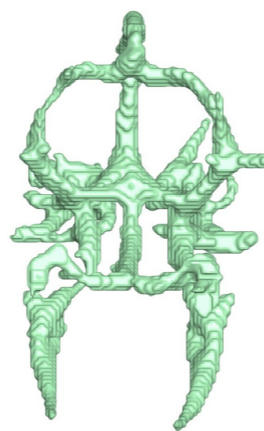
661-8



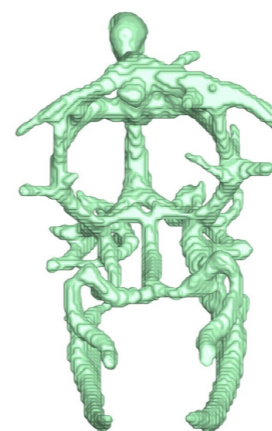
BL-3



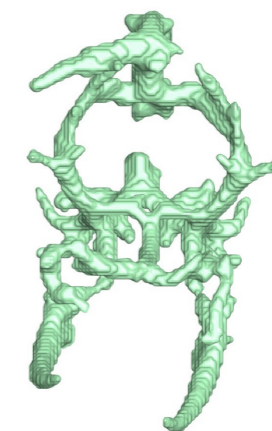
BL-4



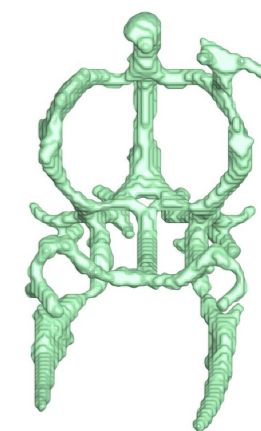
BL-5



BL-6



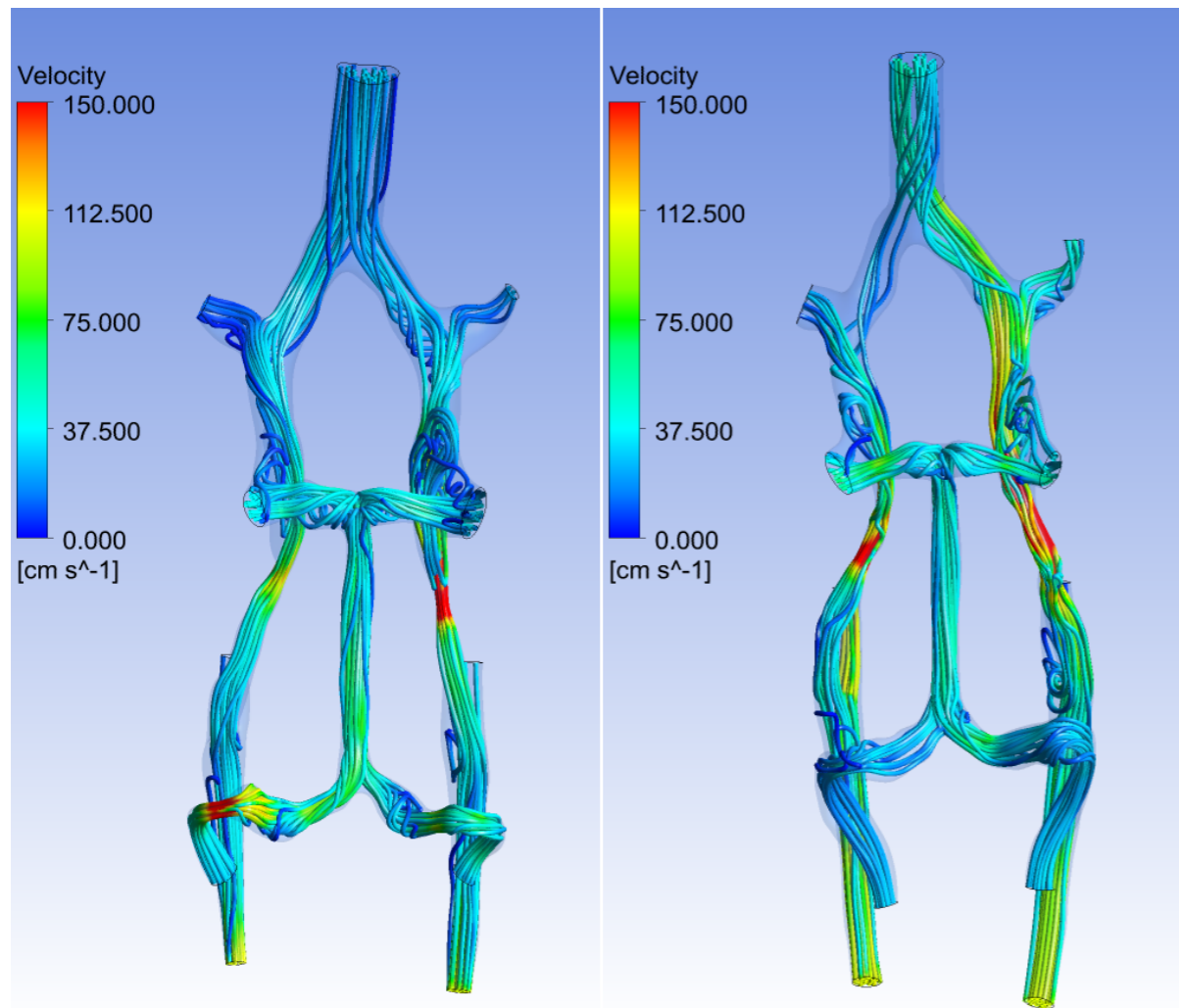
BL-7



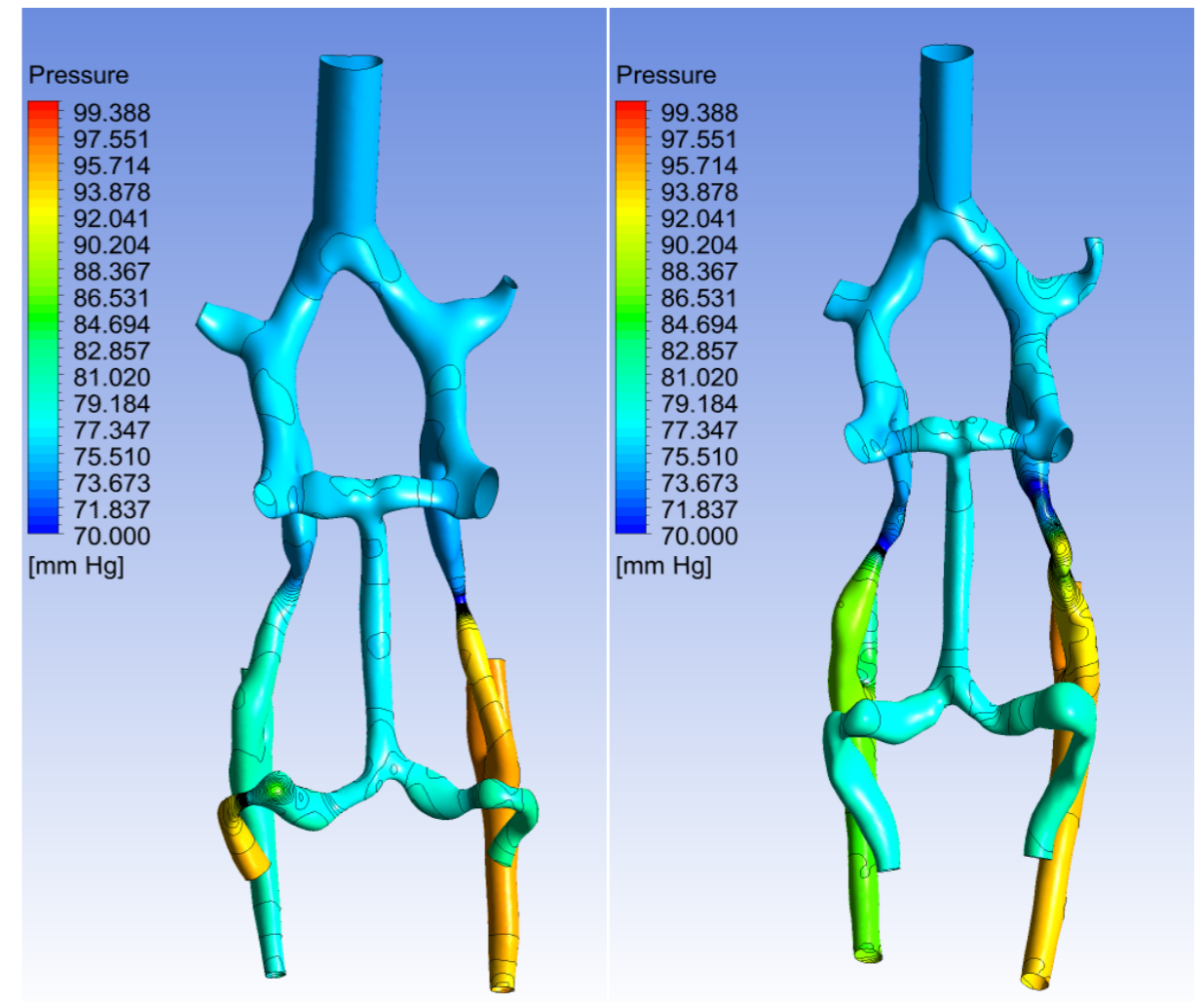
BL-8

Модели сосудистых сетей

Гемодинамическое моделирование



Streamlines



Pressure on the walls

Результаты

Испытание производилось на реальных экспериментальных данных, полученных на небольших лабораторных животных. Сосудистая сеть реконструируется с использованием нашего алгоритма, который имеет следующие преимущества:

- сосудистая сеть содержит сосуды, которые не визуализируются в сети, полученной только стандартным сканированием
- фрагментация сосудов меньше, чем фрагментация сосудов в сети, полученной только стандартным сканированием

Создан алгоритм реконструкции трехмерной геометрии односвязной сосудистой сети методом вариации наклона плоскости сканирования на основе МР-сканирования.

**Спасибо за
внимание!**