

**ХII КОНФЕРЕНЦИЯ  
ПО МАТЕМАТИЧЕСКИМ МОДЕЛЯМ И  
ЧИСЛЕННЫМ МЕТОДАМ В БИОМАТЕМАТИКЕ**  
2-3 ноября 2020

---

Математическое моделирование оптимальной  
эмболизации артериовенозной мальформации

---

А.А.Черевко, Т.С.Гологуш, В.В.Остапенко

Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН

# План доклада

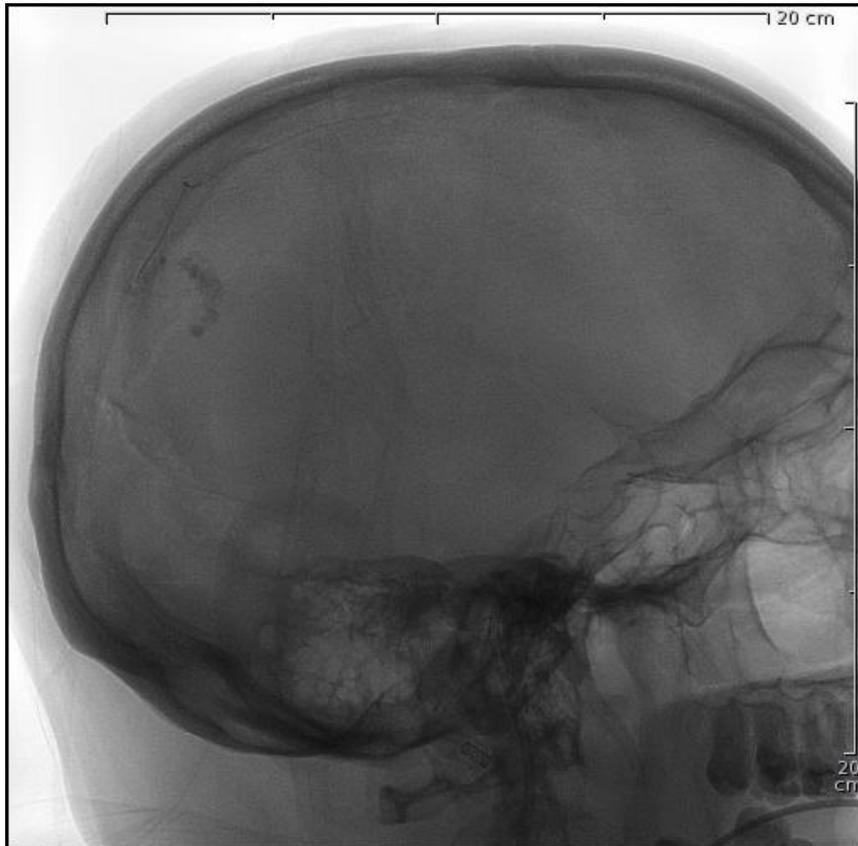
---

- Медицинское введение
- Постановка задачи нейрохирургической эмболизации
- Клинические данные, полученные во время эмболизаций
- Начально-краевая задача
- Постановка задачи оптимального управления процессом эмболизации
- Метод роя частиц для определения оптимального режима
- Результаты расчетов – оптимальные режимы эмболизации
- Выводы

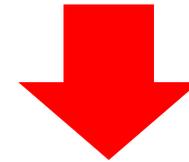
# Артериовенозная мальформация (далее «АВМ»)

---

АВМ представляет собой неупорядоченное переплетение вырожденных сосудов малых диаметров, осуществляющих прямой сброс крови из артерии в вену, минуя капиллярную сеть.



- Врожденные патологии.
- Вызывают ишемию («обкрадывание») близлежащего мозгового вещества.
- Уменьшают сопротивления участка кровеносной сети.
- Увеличивают скорость потока крови.
- Понижается давление в подводящей артерии и повышается в дренирующей вене.



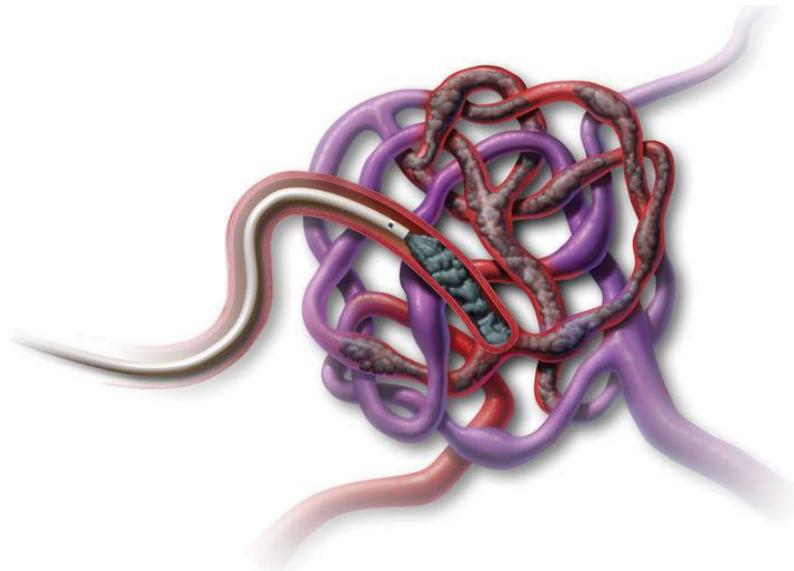
**Нарушение нормального кровоснабжения мозга.  
Возможность кровоизлияния.**

# Методы лечения

---

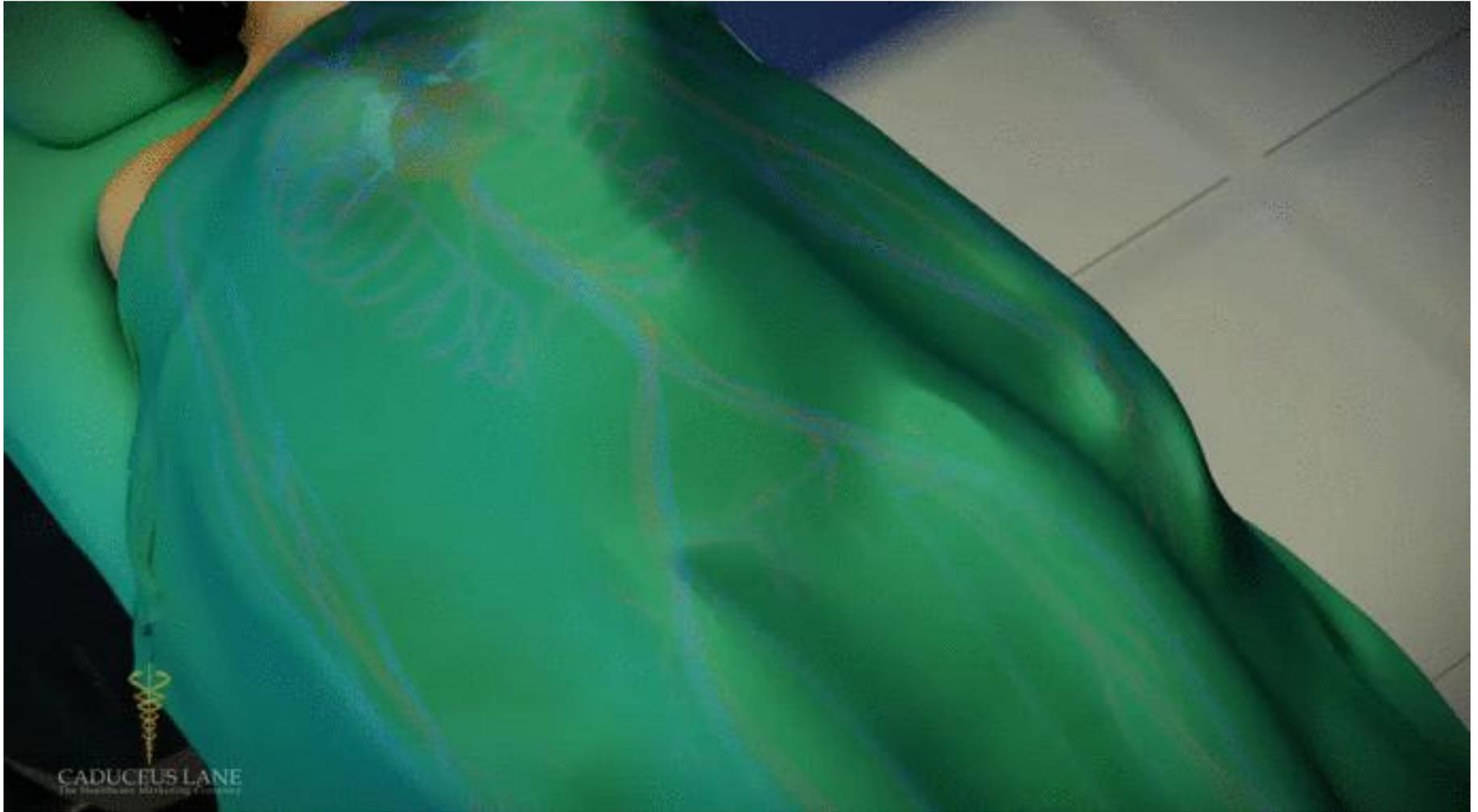
- ❑ Микрохирургический
- ❑ Радиохирургический
- ❑ Эндоваскулярный:

**Эмболизация** – избирательное «выключение» кровеносных сосудов с помощью специального жидкого твердеющего вещества (далее «эмболизат»).



# Операция по эмболизации

---



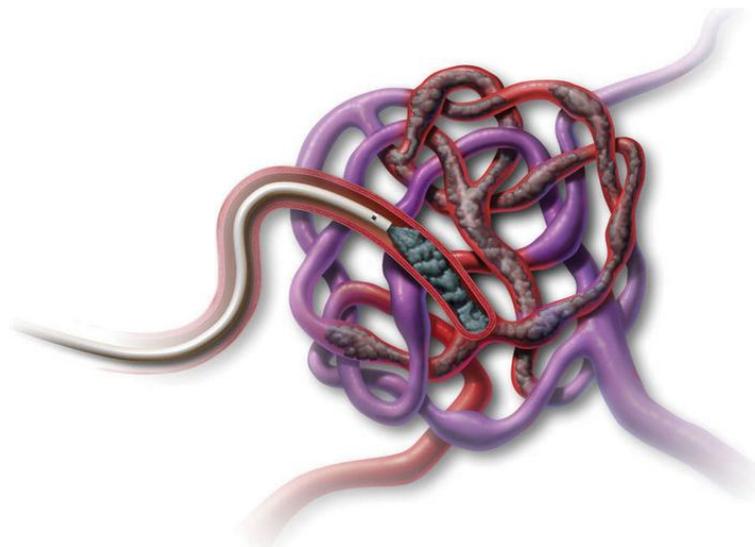
3D Medical Animation (HD) - Arteriovenous Malformation (Brain AVM) Developed by  
Caduceus Lane

## **Проблема:**

Непредсказуемый разрыв АВМ во время операции,  
приводящий к кровоизлиянию в мозг

## **Цель:**

Моделирование процесса эмболизации АВМ с  
целью разработки метода введения эмболизата, при  
котором снижается риск разрыва АВМ



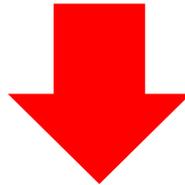
# Подходы к моделированию

- Guglielmi, G., Analysis of the hemodynamic characteristics of brain arteriovenous malformations using electrical models, *Neurosurgery, Oxford University Press (OUP)* (2008), Vol. 63(1), P. 1-11.
- Litaó, M. L. S., Pilar-Arceo, C. P. C. and Legaspi, G. D., AVM Compartments: Do they modulate transdural pressures? An electrical network analysis, *Asian Journal of Neurosurgery* (2012), Vol. 7(4), P. 174.
- Telegina, N., Chupakhin, A. P. and Cherevko, A. A., Local model of arteriovenous malformation of the human brain, *In Journal of Physics: Conference Series* (2013), Vol. 410(1), P. 012001.
- White, A. H. and Smith, F. T., Computational modelling of the embolization process for the treatment of arteriovenous malformations (AVMs), *Mathematical and Computer Modelling* (2013), Vol. 57(5-6), P. 1312-1324.
- Orłowski, P., Summers, P., Noble, J. A., Byrne, J. and Ventikos, Y. Computational modelling for the embolization of brain arteriovenous malformations, *Medical engineering and physics* (2012), Vol. 34(7), P. 873-881.
- Jain M. S. et al. Large-scale ensemble simulations of biomathematical brain arteriovenous malformation models using graphics processing unit computation // *Computers in biology and medicine*. – 2019. – T. 113. – C. 103416.
- **Cherevko, A. A., Gologush, T. S., Petrenko, I. A., Ostapenko, V. V., & Panarin, V. A. (2020). Modelling of the arteriovenous malformation embolization optimal scenario. *Royal Society Open Science*, 7(7), 191992.**

# Моделирование течения внутри АВМ

---

- Характерный размер АВМ порядка сантиметров
- Наиболее часто она состоит из сосудов малых диаметров



АВМ может адекватно моделироваться **пористой средой**

Процесс эмболизации описывается как процесс **совместной фильтрации двух фаз:**

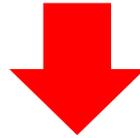
- кровь (b – blood)
  - эмболизат (e – embolic agent)
- 
- Характерное время эмболизации на порядки больше величины сердечного цикла – в модели рассматриваются усредненные значения сечений сосудов, расхода и давления крови.

# Моделирование течения внутри АВМ

---

1D приближение

на основе законов сохранения масс и закона Дарси



уравнение **Баклея-Левверетта** для **концентрации крови**  $S(t, x)$  (локальная насыщенность пористой среды внутри АВМ кровью) во время эмболизации [1,2]:

$$m \frac{\partial S}{\partial t} + \frac{Q(t)}{A} \frac{\partial f(S)}{\partial x} = 0,$$

где  $0 \leq f(S) \leq 1$  - функция Баклея-Левверетта,

$m = 1$  – пористость тела АВМ,

$A = const$  – сечение АВМ,  $x \in [0, L]$ ,  $L$  – длина АВМ,

$Q(t) = Q_b(t, x) + Q_e(t, x)$  – объемный расход смеси двух фаз через АВМ.

[1] Buckley, S. E., & Leverett, M. (1942). Mechanism of fluid displacement in sands. *Transactions of the AIME*, 146(01), 107-116.

[2] Нигматулин Р. И. Динамика многофазных сред. Ч. II. – М.: Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1987. – 360 с.

# Расчет давления

$p_1$  — определяется интегрированием закона Дарси по длине АВМ:

$$\frac{Q_b}{A} = - \frac{K k_b(S) \Delta p}{\eta_b L},$$

с учетом  $Q_b(t, x) = Q(t) f(S)$ ,  $Q(t) = q_b(t) + q_e(t)$

$$p_1 = p_2 + Q(t) \int_0^L r_b(S) f(S) dx,$$

где  $r_b(S) = \frac{\eta_b}{A K k_b(S(t, x))}$  локальное сопротивление прохождению крови внутри АВМ,  $K$  — абсолютная проницаемость АВМ.

$$q_e(t) = Q_e(t, 0);$$

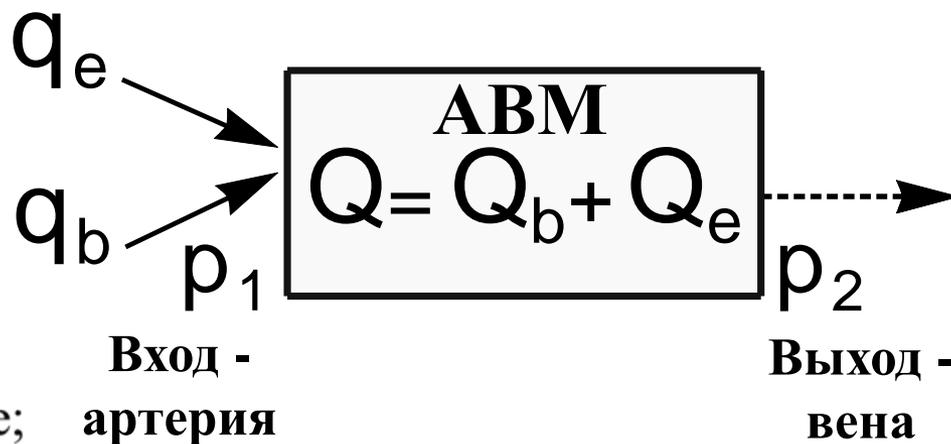
$$q_b(t) = Q_b(t, 0);$$

$p_1(t)$  — давления в артерии;

$p_2(t)$  — давления в вене;

$q_e(t)$  — режим эмболизации;

$f, r_b, q_b, p_2$  — клинические данные;



# Функции Баклея-Левретта

---

$$f(S) = \frac{Q_b}{Q_b + Q_e} = \frac{k_b(S)/\eta_b}{k_e(S)/\eta_e + k_b(S)/\eta_b}$$

$\eta_b, \eta_e$  – динамические коэффициенты вязкости крови и эмболизата,  $k_b(S), k_e(S)$  – относительные фазовые проницаемости для крови и эмболизата.

Определяется **на основе клинических данных**.

**Национальный Медицинский Исследовательский Центр имени академика Е. Н. Мешалкина + ИГиЛ СО РАН**

---

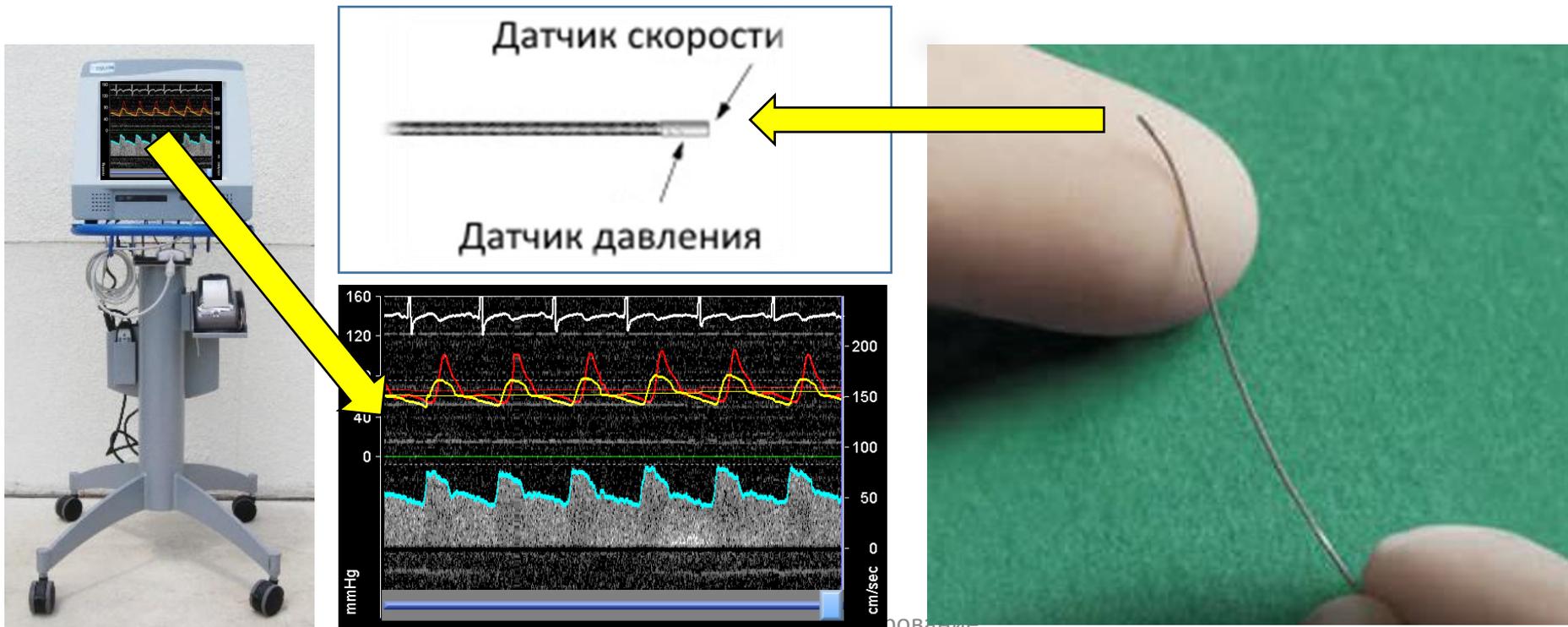
Клинические данные: скорость и давление на входе и выходе из АВМ.

Геометрические параметры: АВМ - длина  $L$  и площадь поперечного сечения  $A$ , площадь поперечного сечения входной артерии  $\Omega$ .

Khe, A. K., Cherevko, A. A., Chupakhin, A. P., Krivoshapkin, A. L., Orlov, K. Y., & Panarin, V. A. (2017). Monitoring of hemodynamics of brain vessels. *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics*, 58(5), 763-770.

# Мониторинг скорости и давления внутри сосудов (НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина)

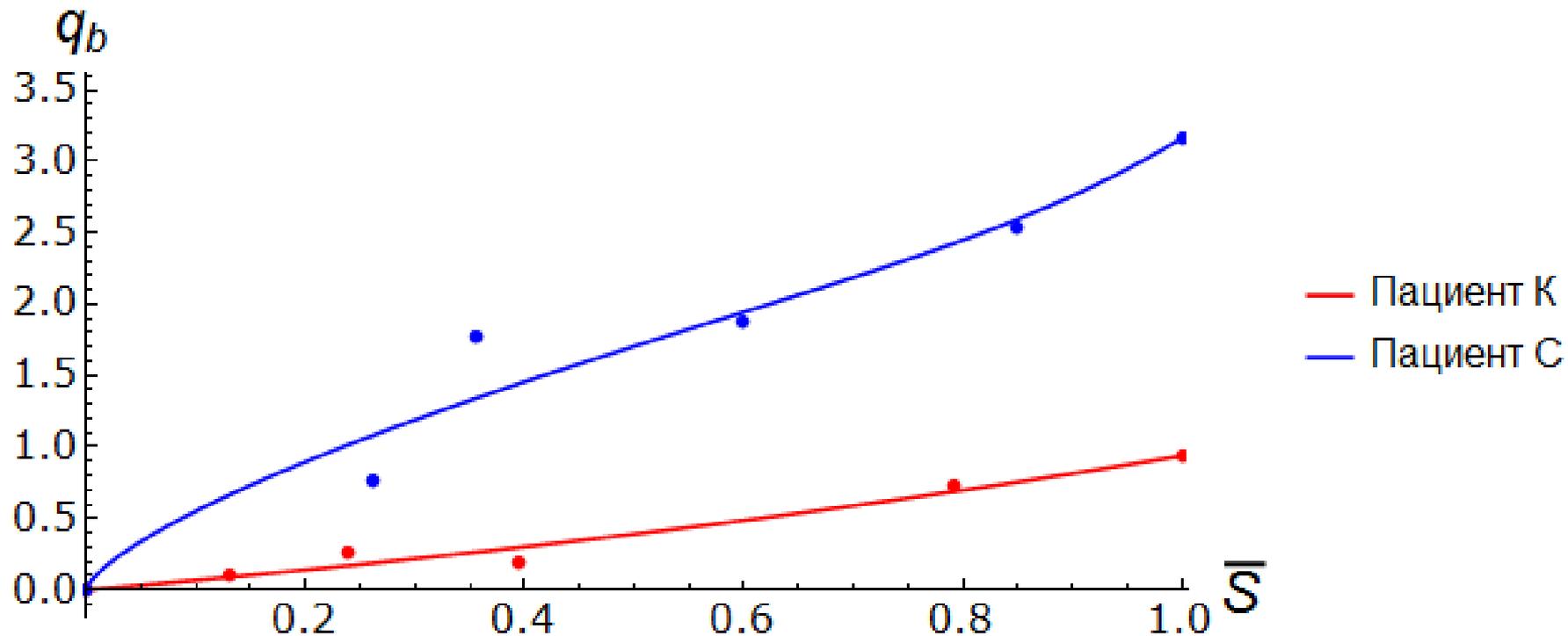
- Аппарат ComboMap, датчик ComboWire (d~0.36мм, L~1.85м) - уникальная аппаратура для комплексного измерения в мелких сосудах
- На кончике датчика расположены **пьезоэлектрический** измеритель давления и **ультразвуковой доплеровский** измеритель скорости.



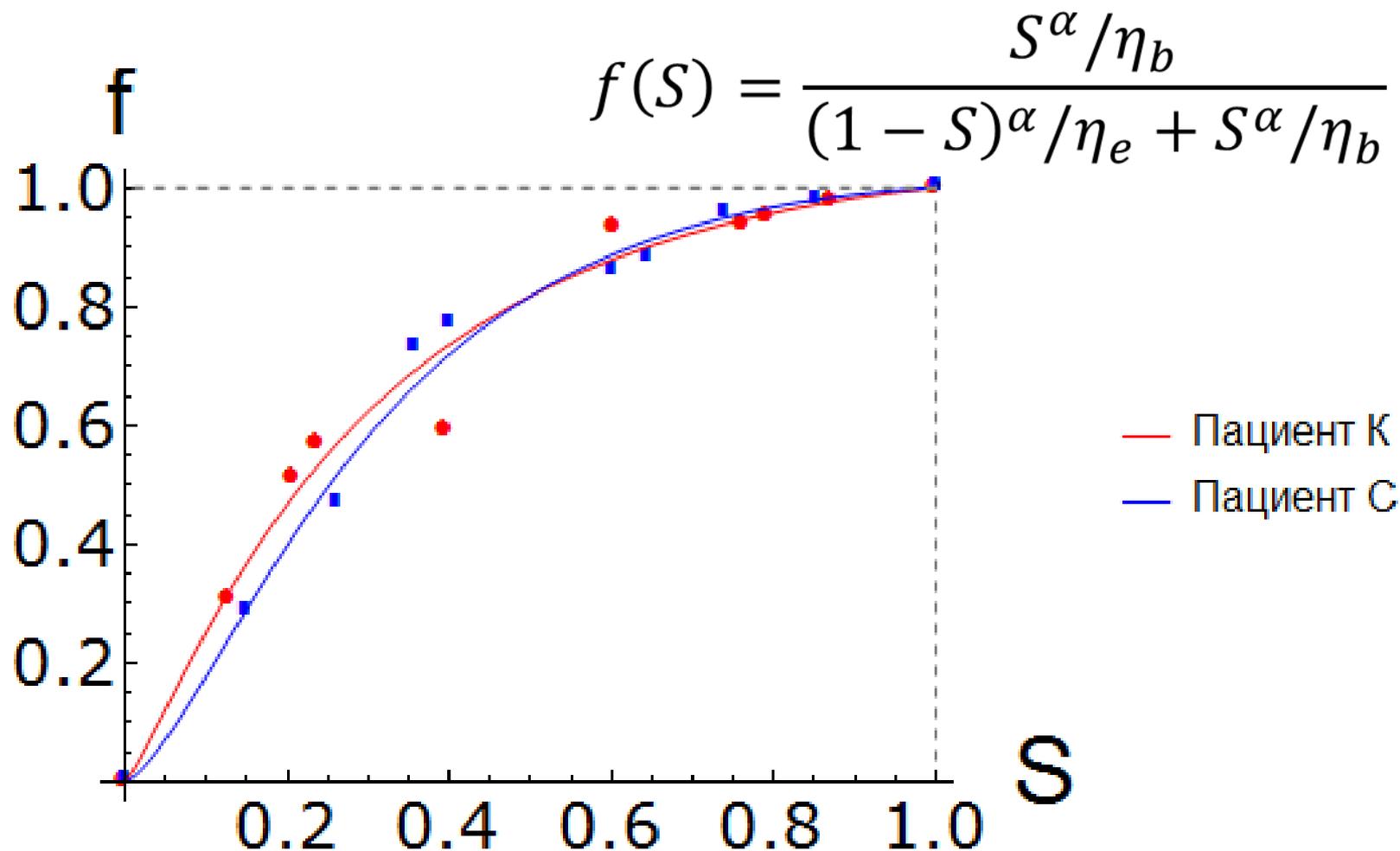
# Клинические данные

Пациент	К	С
L, см	2.4	3
A, см <sup>2</sup>	0.83	3.46
$p_2(\bar{S})$ , ммРтСт	18-17 $\bar{S}$	40-7 $\bar{S}$

$\bar{S}$  - средняя объемная концентрация крови в АВМ



# Функции Баклея-Левретта



Cherevko, A. A., Gologush, T. S., Petrenko, I. A., Ostapenko, V. V., & Panarin, V. A. (2020). Modelling of the arteriovenous malformation embolization optimal scenario. *Royal Society Open Science*, 7(7), 191992.

# Начально-краевая задача:

Средняя объемная концентрация крови в АВМ:

$$\bar{S}(t) = \frac{1}{L} \int_0^L S(t, x) dx$$

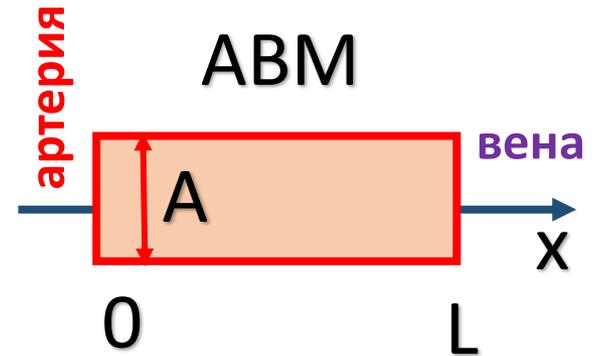
$$m \frac{\partial S}{\partial t} + \frac{Q(t)}{A} \frac{\partial f(S(t, x))}{\partial x} = 0$$

$$Q(t) = q_b(\bar{S}(t)) + q_e(t)$$

$$p_1(\bar{S}(t)) = p_2(\bar{S}(t)) + Q(t) \int_0^L r_b(S(t, x)) f(S(t, x)) dx$$

$$S(0, x) = 1, \quad x \in [0, L]$$

$$f(S(t, 0)) = \frac{q_b(\bar{S}(t))}{Q(t)}, \quad t \in (0, T]$$



При известных зависимостях  $f(S), r_b(S), p_2(\bar{S}), q_b(\bar{S})$  интегро-дифференциальная система позволяет определить  $S(t, x), p_1(t), Q(t)$ .

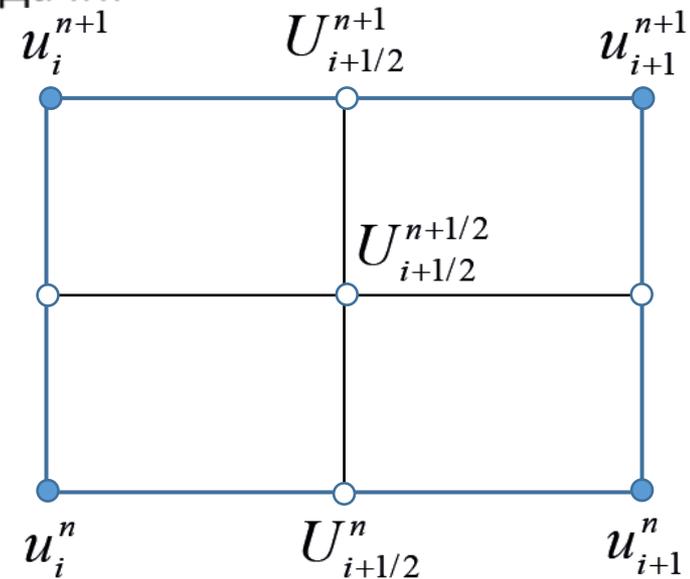
# Численный расчёт начально-краевой задачи

## Монотонная модификация схемы SAVARET [1],[2]

- Схема задана на компактном шаблоне, ограниченным размером одной пространственно-временной ячейки разностной сетки
- явная схема второго порядка
- бездиссипативна
- в линейном случае обратима по времени и точна при двух различных числах Куранта  $r = 0.5$  и  $r = 1$
- в случае специальной коррекции потока и аппроксимации начальных данных является монотонной по Годунову при числах Куранта  $r \leq 0.5$
- Схема адаптирована к данной постановке задачи.

[1] A. A. Cherevko, T. S. Gologush, V. V. Ostapenko, I. A. Petrenko, A. P. Chupakhin (2016) Modeling process of embolization arteriovenous malformation on the basis of two-phase filtration model *J. Phys.: Conf. Ser.*

[2] V.V. Ostapenko, A.A. Cherevko, 2017, published in *Doklady Akademii Nauk*, Vol.476, No. 5, pp.518–522.



# Задача оптимальной эмболизации

---

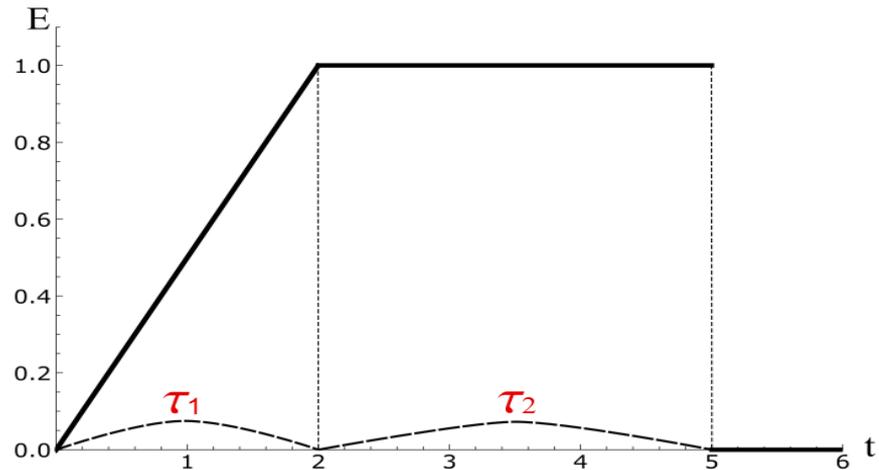
Необходимо, управляя подачей эмболизата на вход в АВМ, добиться в конце операции минимальной доли крови в объеме АВМ, при выполнении ограничений, следующих из медицинских показаний:

1. В течении всего периода эмболизации давление на входе в АВМ не должно превышать  $p_{max}$ .
2. Во время эмболизации эмболизат не должен дойти до выхода АВМ, то есть не должен попасть в вену.

# Задача оптимальной эмболизации

Специальный режим  
эмболизации

$$q_e(t) = E(t) \Upsilon q_b(0),$$

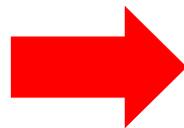


Необходимо подобрать управляющие параметры  $\tau_1, \tau_2, \Upsilon$ , чтобы решение начально-краевой задачи давало **минимум** целевому функционалу:

$$J = \frac{1}{L} \int_0^L S(T, x) dx \rightarrow \min,$$

$T = \tau_1 + \tau_2$  – время эмболизации

Медицинские  
показания



С ограничениями на управление:

1.  $\max p_1 \leq p_{max}, \quad t \in [0, T]$
2.  $S(t, L) = 1, \quad t \in [0, T]$

## Модификация метода роя частиц (PSO)

---

$\mathbf{x}_j = (\tau_1, \tau_2, Y)$  – частицы роя,  $j = 1, 2, \dots, N$

$\mathbf{v}_j$  – скорость смещения  $j$  –ой частицы

$\mathbf{p}_j$  – персональное наилучшее положение  $j$  –ой частицы

$\mathbf{p}_g$  – глобальное наилучшее положение

Выполнение ограничений на управление обеспечивается добавлением к целевому функционалу **штрафных слагаемых**.

# Модификация метода роя частиц (PSO)

---

## Шаг 0.

Задаются  $\mathbf{x}_j^0$  – равномерно распределены в пространстве параметров.

Вычисляется значение функционала для всех частиц.

Разбить

## Шаг 1.

*Смерть частиц и их новое рождение в начальном подпространстве параметров с вероятностью 0.15*

$$\mathbf{v}_j^{i+1} = \mathbf{w} \mathbf{v}_j^i + c_1 r_1 (\mathbf{p}_j^i - \mathbf{x}_j^i) + c_2 r_2 (\mathbf{p}_g - \mathbf{x}_j^i),$$

$$\mathbf{w} = 0.9 - \frac{i(0.9-0.4)}{k}, \quad c_1 = c_2 = 1.49, \quad r_1, r_2 \in U[0,1]$$

$$\mathbf{x}_j^{i+1} = \mathbf{x}_j^i + \mathbf{v}_j^{i+1}$$

*При попытке перемещения частиц в область отрицательных параметров – проецирование их на границу = 0.*

Вычисляется значение функционала для нового положения частицы, при необходимости обновляется  $\mathbf{p}_j^i$  и  $\mathbf{p}_g$ .

## Шаг 2.

Если  $i \leq k$ , то  $i := i + 1 \rightarrow$  **Шаг 1.**

## Расчеты методом роя частиц

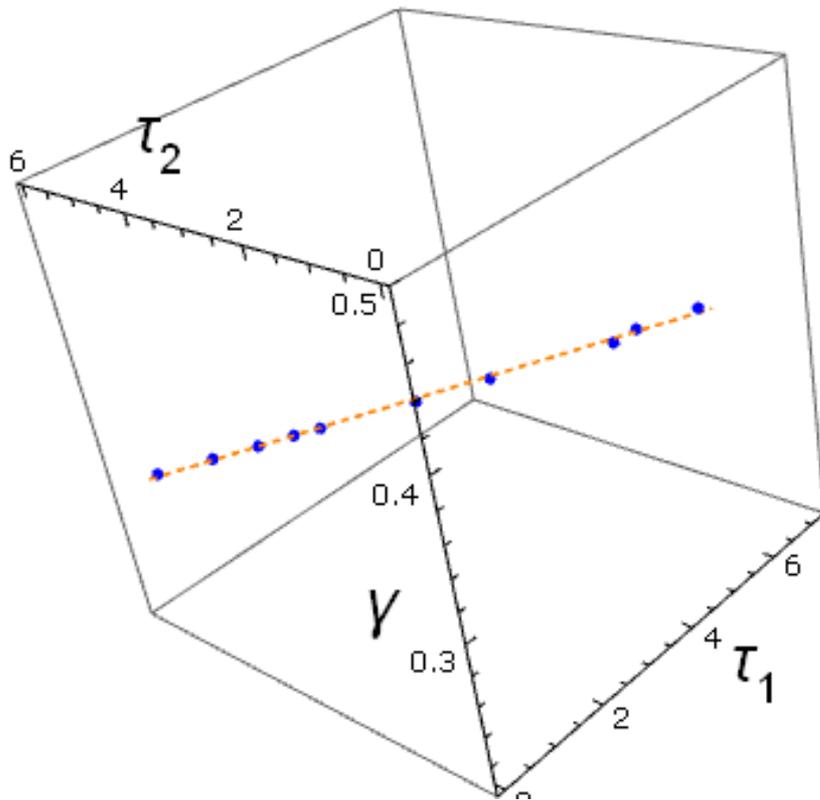
Таблица параметров оптимальных режимов эмболизации и соответствующие значения функционала, найденные методом роя частиц.

Пациент К		Пациент С	
$\tau_1, \tau_2, Y$	J	$\tau_1, \tau_2, Y$	J
1.3001, 4.5084, 0.3182	0.22642	3.9450, 1.6184, 0.7399	0.19025
<b>3.3824, 3.4721, 0.3184</b>	0.22545	3.8483, 1.6005, 0.7556	0.18777
0.7094, 4.8079, 0.3180	0.22615	0.0001, 3.5308, 0.7546	0.18780
6.0492, 2.0861, 0.3223	0.22379	<b>0.0818, 3.4747, 0.7576</b>	0.18778
2.1111, 4.1018, 0.3187	0.22522	4.0507, 1.4933, 0.7572	0.18754
1.7640, 4.2761, 0.3186	0.22539	3.6289, 1.7784, 0.7386	0.19109
0.0059, 5.1648, 0.3180	0.22589	4.4453, 1.3862, 0.7351	0.19154
7.0831, 1.3798, 0.3342	0.22512	4.3481, 1.3487, 0.7568	0.18746
<b>6.3065, 1.8726, 0.3291</b>	0.22079	2.1400, 2.4676, 0.7527	0.18882
4.3715, 2.9483, 0.3207	0.22409	<b>5.1502, 0.9342, 0.7574</b>	0.18969

# Оптимальные режимы в пространстве управляющих параметров

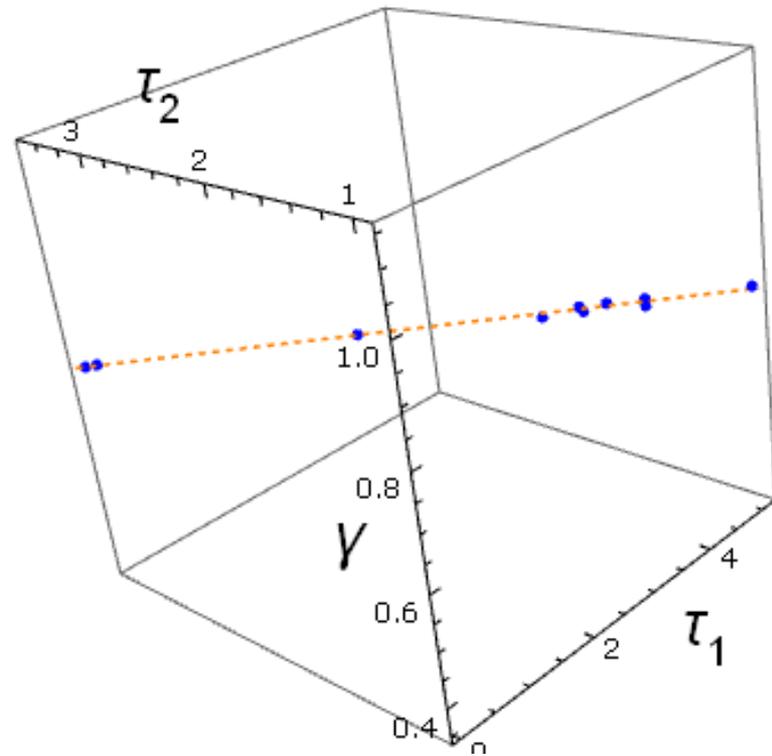
Оптимальные отрезки (**оранжевые**), приближающие найденные модификацией метода роя частиц оптимальные режимы (**синие** точки) в смысле наименьших квадратов.

Пациент К



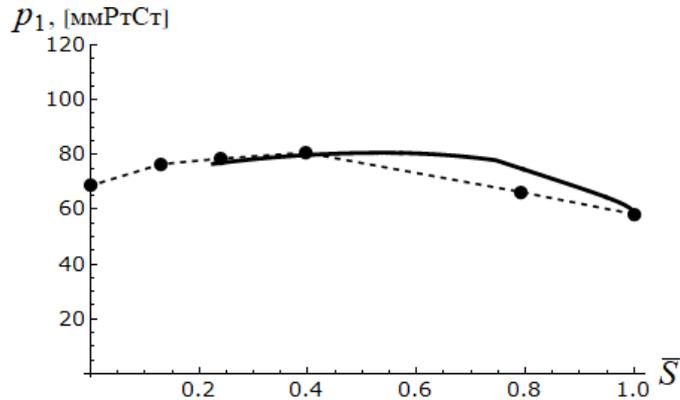
error = 0.015849

Пациент С

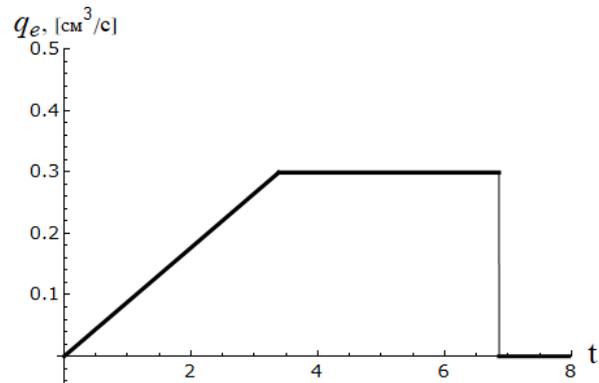
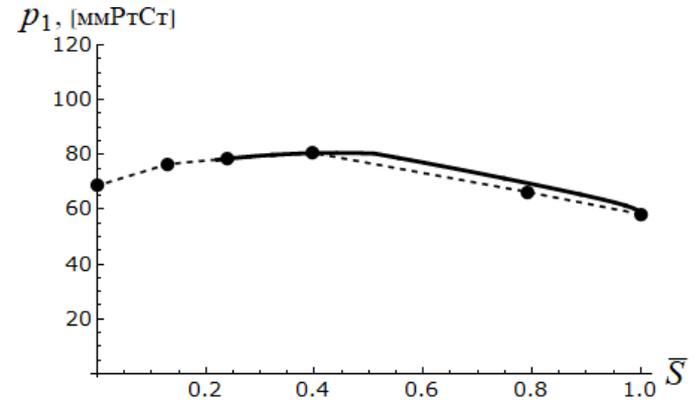


error = 0.010078

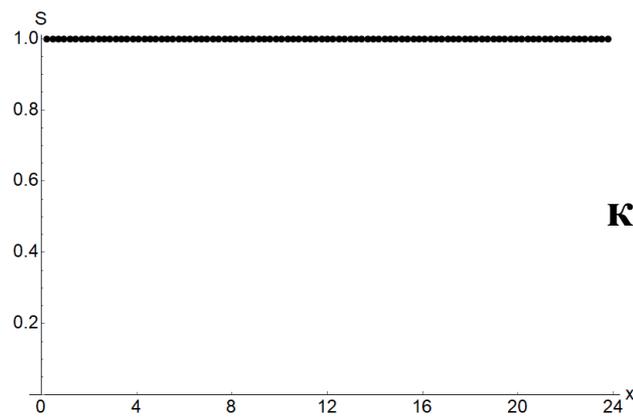
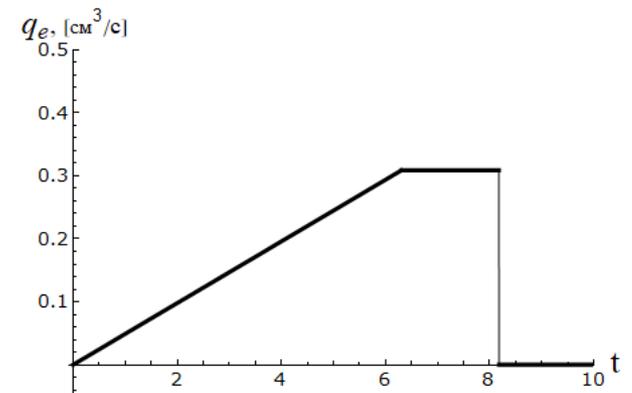
# Расчеты методом роя частиц. Сравнение клинического и расчетного значения давления. Пациент К



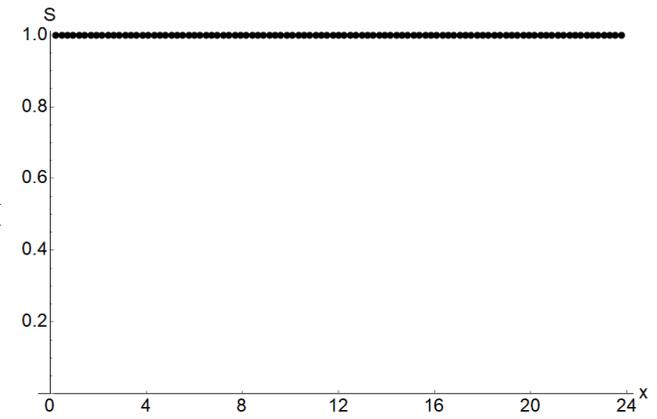
Давление



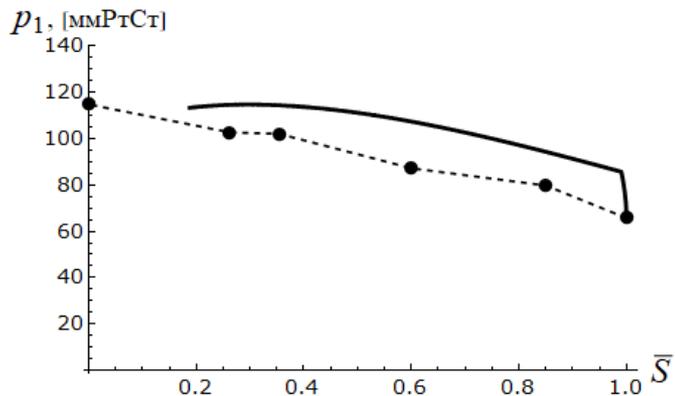
Расход эмболизата на входе (режим)



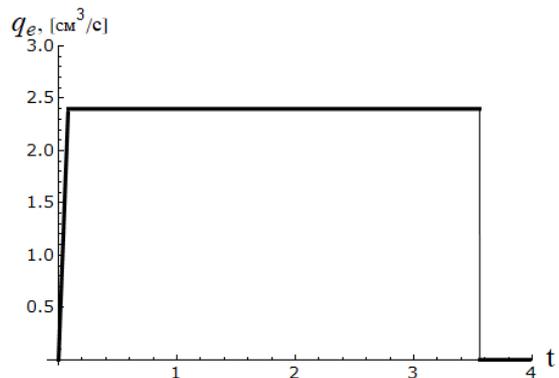
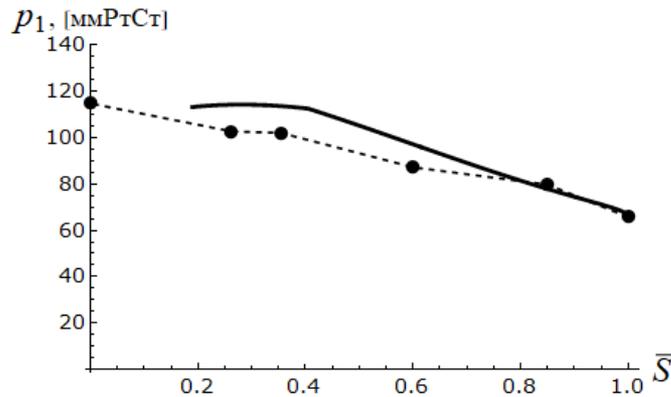
Распределение концентрации крови



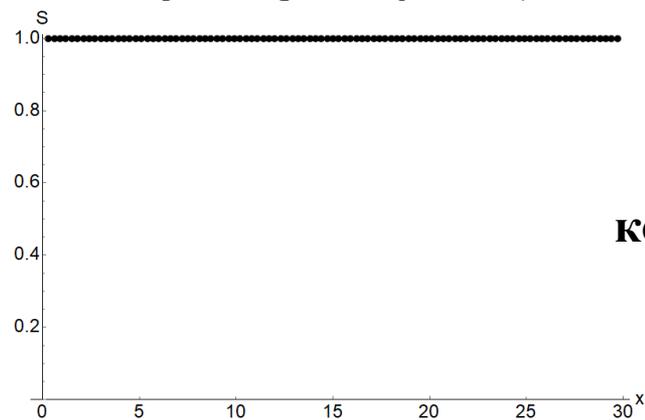
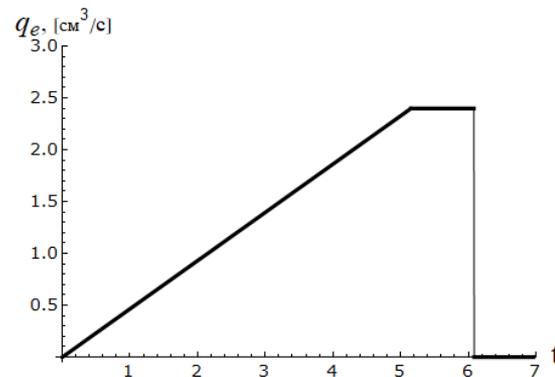
# Расчеты методом роя частиц. Сравнение клинического и расчетного значения давления. Пациент С



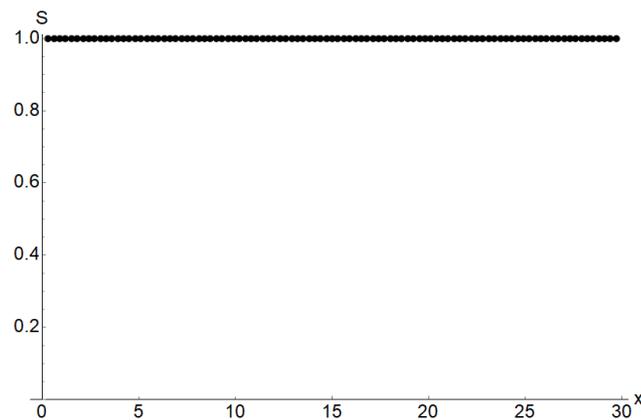
Давление



Расход эмболизата на входе (режим)



Распределение концентрации крови



# Выводы

---

- Сформулирована и решена задача оптимальной эмболизации для мелкососудистых компартментов АВМ. При построении модели использовались клинические данные.
- Для численного решения фильтрационной задачи создана монотонная модификация схемы CABARET.
- Для численной оптимизации использовалась модификация метода роя частиц, которая позволяет находить глобальные оптимальные режимы эмболизации.
- Для двух пациентов найдены оптимальные режимы эмболизации. Наблюдается хорошее совпадение расчетного и клинического артериального давления.
- На основании оптимизационных расчетов в пространстве параметров найдены отрезки в 3D пространстве параметров соответствующие оптимальным с практической точки зрения режимам эмболизации. На этих отрезках значения функционала практически совпадает с оптимальным.



Черевко  
Александр  
Александрович



Гологуш  
Татьяна  
Сергеевна



Остапенко  
Владимир  
Викторович

Спасибо за внимание!