

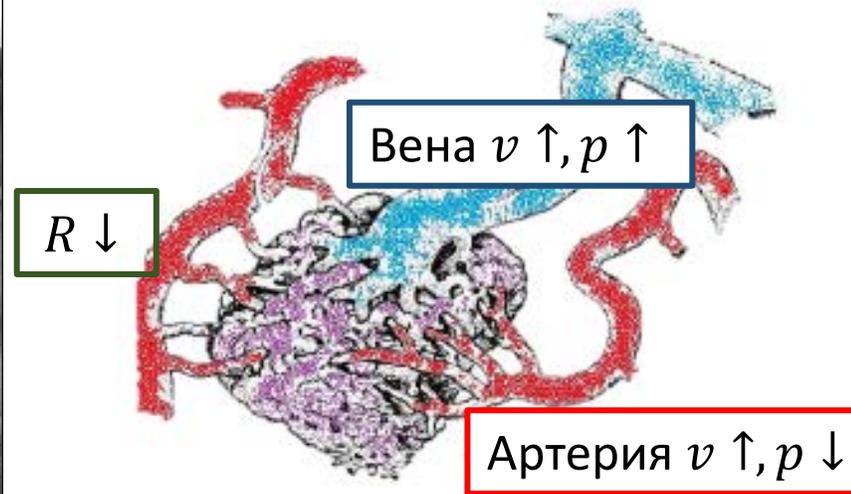
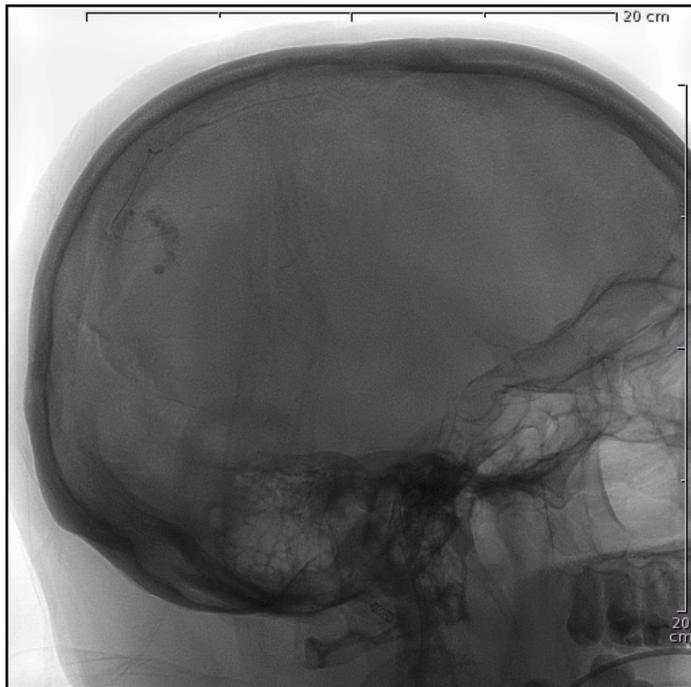
Математическое моделирование и оптимизация процесса эмболизации церебральной артериовенозной мальформации

Шарифуллина Татьяна Сергеевна*,
Черевко Александр Александрович*,
Остапенко Владимир Викторович*

*Институт Гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН, Новосибирск

В работе рассматривается задача математического моделирования патологии сосудов головного мозга и задача оптимального управления процессом ее хирургического лечения.

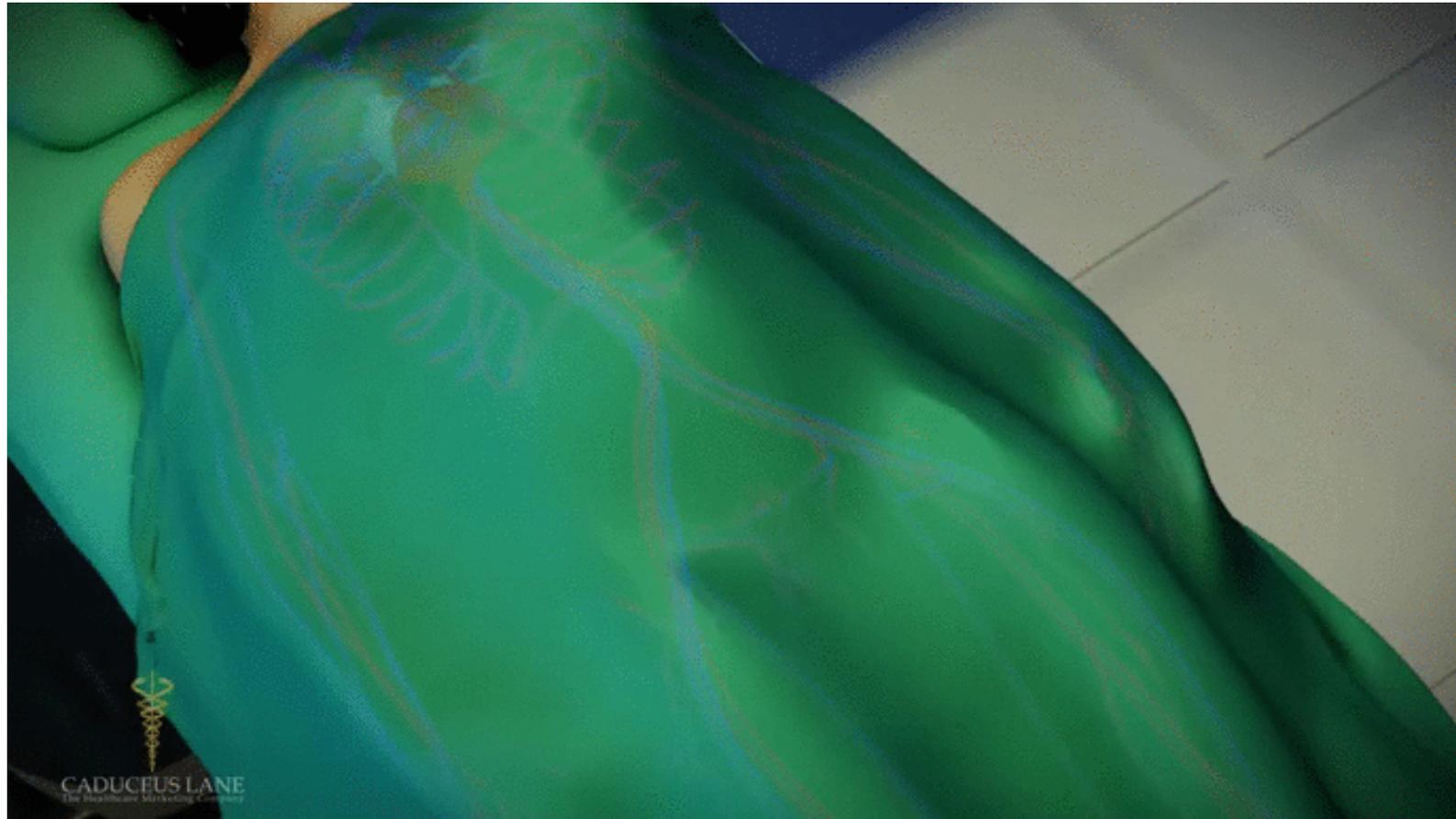
Церебральная артериовенозная мальформация (АВМ) – патология сосудов головного мозга, часто представляющая собой неупорядоченное переплетение сросшихся сосудов малых диаметров, осуществляющих прямой сброс крови из артериального бассейна в венозный.



- Нарушение нормального кровоснабжения мозга
- Опасность кровоизлияния из-за разрыва сосудов

Метод лечения

Эмболизация – хирургическое вмешательство, заключающееся в избирательном «блокировании» кровотока внутри патологических сосудов АВМ с помощью специального жидкого твердеющего вещества (эмболический агент).



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

Медицинская проблема

Непредсказуемое кровоизлияние во время операции

Цели работы:

- Построение и исследование математических моделей процесса совместного течения крови и эмболического агента через пористую среду, описывающую патологические сосуды головного мозга
- Постановка и исследование задачи оптимального управления процессом фильтрации, возникающей из соображений безопасности и эффективности

Подходы к математическому моделированию АВМ и эмболизации

Электрические и
гидравлические
анalogии

Hademenos (1996),
Gao (1998),
Guglielmi (2008),
Litao et al. (2012),
Telegina et al. (2013)

1D гемодинамика
(гиперболические
системы)

Papapanayotou (1990),
Golovin et al. (2016)

Навье-Стокса
(2D и 3D)

Bowles (2005),
Smith (2000,2003),
White (2013),
Orlowski (2011,2012)

Другие

Mazzeo (2008),
Ovenden (2009),
Jain (2019)

Двухфазная
фильтрация

Модель двухфазной фильтрации

АВМ может адекватно описываться **пористой средой** так как:

- Наиболее часто она состоит из беспорядочно переплетенных сросшихся сосудов
- Рассматривается мелкососудистый (~ 0.1 мм) тип патологий с большим количеством ветвлений (рацемозный тип)

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

- кровь
- эмболический агент



Уравнения модели двухфазной фильтрации

Закон сохранения масс (ЗСМ):

$$\frac{\partial(m\rho_i S_i)}{\partial t} = -\frac{\partial(\rho_i w_i)}{\partial x},$$

где m – пористость, $w_i = \frac{Q_i}{A}$ – скорость фильтрации, ρ_i, Q_i, S_i – плотность, объемный расход и концентрация i -ой фазы, соответственно, A – площадь поперечного сечения пористой среды.

Закон Дарси:

$$w_i = -\frac{K k_i}{\eta_i} \frac{\partial p_i}{\partial x},$$

где $k_i = k_i(S_i)$ – относительные фазовые проницаемости среды, K – абсолютная проницаемость среды, η_i – коэффициент динамической вязкости, p_i – давление соответствующей фазы

$$i \in \{b, e\}, b - \text{blood}, e - \text{embolic agent}$$

Двухфазная фильтрация в одномерном случае [1] :

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

где $Q(t)$ – суммарный объемный расход двух фаз, $f(S) = \frac{Q_b}{Q(t)} = \frac{k_b(S)/\eta_b}{k_b(S)/\eta_b + k_e(S)/\eta_e}$ – функция Баклея-Левретта.

Упрощающие предположения

- В силу значительной продолжительности эмболизации по сравнению с сердечным циклом его влияние усредняется и не учитывается
- **1D** случай, в модели рассматриваются усредненные значения сечений сосудов, расхода и давления крови
- Боковая поверхность пористой среды непроницаема
- Давления в фазах совпадают:

$$p_b = p_e$$

- Кровь и эмболический агент считаются несжимаемыми несмешивающимися ньютоновскими жидкостями:

$$\rho_b = \text{const}, \rho_e = \text{const}$$

- Вязкости фаз постоянны

$$\eta_b = \text{const}, \eta_e = \text{const}$$

- Далее обозначим $S = S_b$

Восстановление фильтрационных характеристик патологий по клиническим данным

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

Клинические данные, измеренный внутрисосудистым датчиком: **скорость** и **давление** на входе и выходе из АВМ [1].

Ангиография (геометрические параметры): длина **L**, площадь поперечного сечения АВМ **A** и площадь поперечного сечения артерии.

Протокол операции: доля эмболического агента внутри АВМ от общего введенного количества.

С помощью закона Дарси по клиническим данным до эмболизации ($k_b = 1$) определяется **абсолютная проницаемость** АВМ

$$K = - \frac{Q_{b0} \eta_b}{A \frac{\Delta p_0}{L}} \approx 10^{-10} [m^2] \quad (\sim \text{почва, рыхлый песок})$$

В предположении, что эмболический агент распределен равномерно в АВМ определяется **относительная фазовая проницаемость** для крови:

$$k_b(\bar{S}_i) = \frac{v_b(\bar{S}_i) \Delta p_0}{v_{b0} \Delta p(\bar{S}_i)},$$

v_b – скорость в артерии, Δp – перепад давления между артерией и веной,

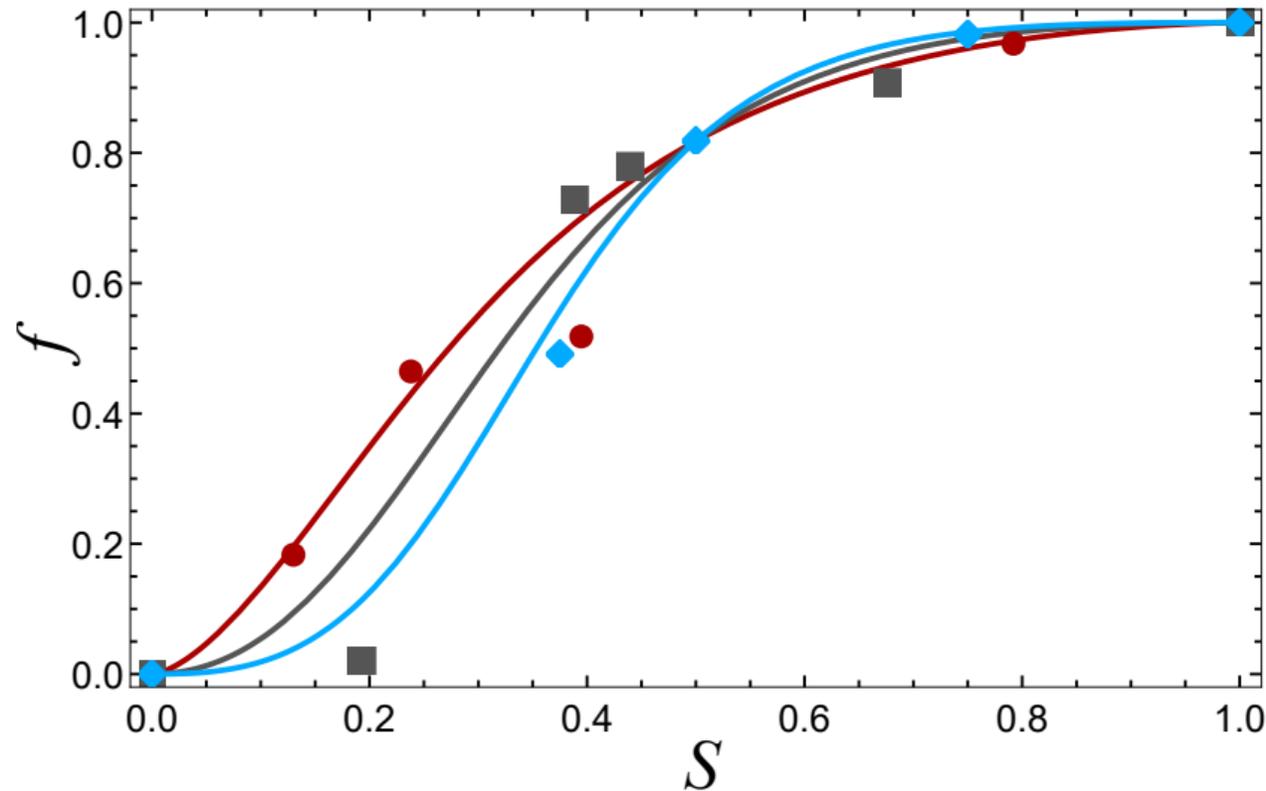
$\bar{S}_i = \bar{S}(t_i)$ – средняя концентрация крови, t_i – момент измерения

Аналитическая аппроксимация фильтрационных характеристик

Относительная проницаемость крови: $k_b(S) = S^\alpha$ ([1]), $\alpha \in \mathbb{R}, \alpha > 1$

Относительная проницаемость эмболического агента: $k_e(S) = k_b(1 - S)$

Функция Баклея-Левретта $f(S) = \frac{Q_b}{Q_b + Q_e} = \frac{k_b(S)/\eta_b}{k_b(S)/\eta_b + k_e(S)/\eta_e} = \frac{S^\alpha/\eta_b}{(1-S)^\alpha/\eta_e + S^\alpha/\eta_b}$



Геометрические, гидродинамические и фильтрационные характеристики восстановленные из клинических данных

Пациент	L [см]	A [см ²]	K [м ²]	$k_b(S)$
К	2.4	2.3	$7.35 * 10^{-11}$	$S^{1.178}$
S	3	1.3	$8.35 * 10^{-10}$	$S^{1.380}$
P2	4.5	4.7	$7.94 * 10^{-10}$	$S^{1.168}$
C	2.7	2.0	$2.38 * 10^{-10}$	$S^{1.520}$
K2	2.9	3.3	$1.01 * 10^{-9}$	$S^{1.563}$

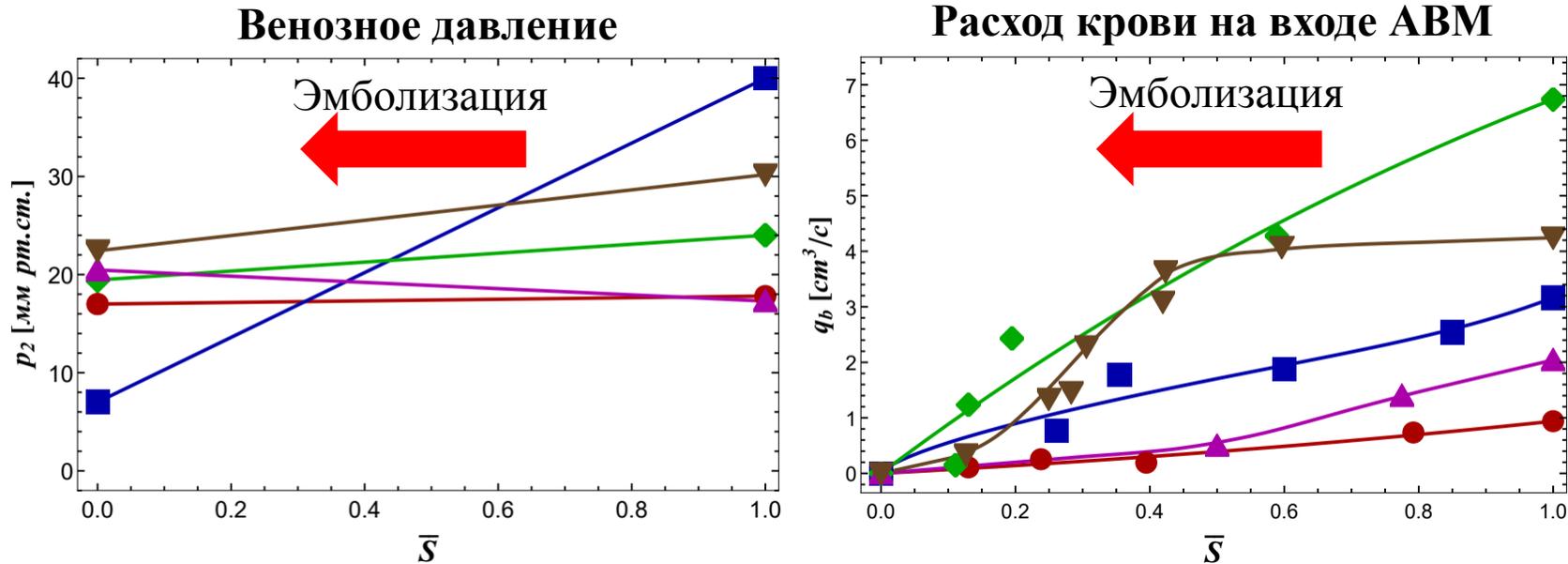


Рис. Маркерами обозначены клинические данные, линиями их аппроксимация.

Модель Баклея-Левретта

Уравнение по типу **Баклея-Левретта** [1],[2] для **концентрации крови** $S(x, t) \in [0,1]$ внутри АВМ во время эмболизации:

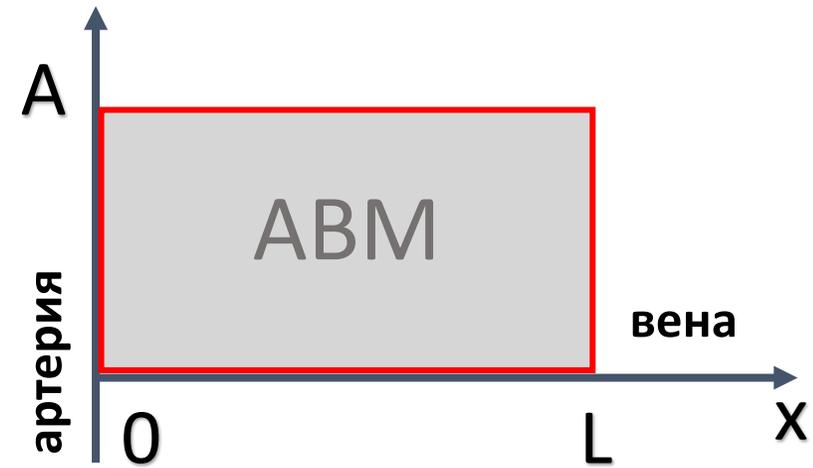
$$m \frac{\partial S}{\partial \theta} + \frac{Q(\theta)}{A} \frac{\partial f(S)}{\partial x} = 0, \quad f(S) = \frac{k_b(S)/\eta_b}{k_b(S)/\eta_b + k_e(S)/\eta_e}$$



$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial f(S)}{\partial x} = 0 \quad \text{при} \quad t = \frac{1}{mA} \int_0^\theta Q(\tau) d\tau,$$

где $f(S) \in [0,1]$ - функция Баклея-Левретта, невыпуклая функция потока, $f'(S) > 0$ при $S \in (0,1)$.

$$\begin{aligned} S(x, 0) &= 1, & x &\in (0, L] \\ S(0, t) &= g(t) \in [0,1], & t &\in [0, T] \end{aligned}$$



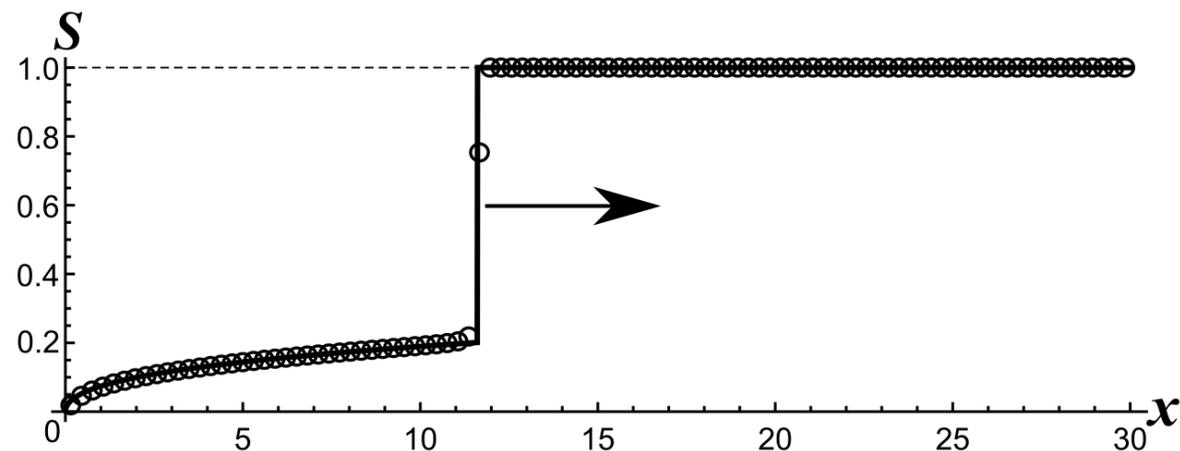
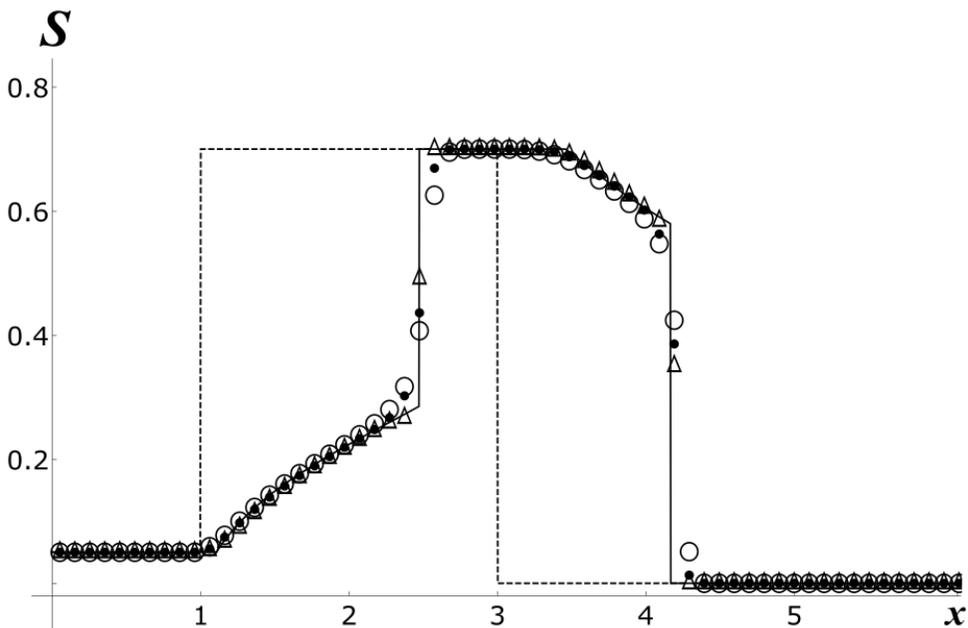
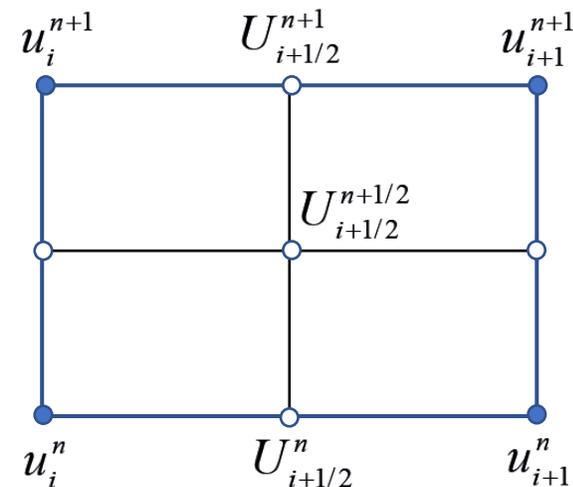
[1] К.С.Басниев, И.Н.Кочина, В.М.Максимов, **Подземная гидромеханика**, 1993.

[2] Нигматулин Р. И. **Динамика многофазных сред**: В 2-х частях Ч. 2. М.: Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1987

Численный расчёт начально-краевых задач

Монотонная модификация схемы CABARET [1],[2]

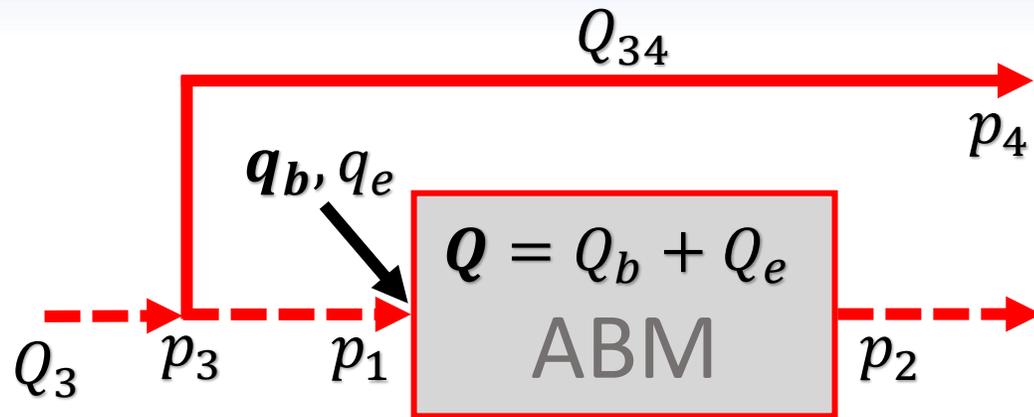
- Схема задана на компактном шаблоне, ограниченном размером одной пространственно-временной ячейки разностной сетки
- Явная консервативная схема
- Имеет второй порядок на гладких решениях
- Является монотонной по Годунову при числах Куранта $r \leq 0.5$



[1] Cherevko A.A. et al. (2016) Modeling process of embolization arteriovenous malformation on the basis of two-phase filtration model *J. Phys.: Conf. Ser.* Vol. 722, №1.

[2] Остапенко В.В., Черевко А.А. Применение схемы КАБАРЕ для расчета разрывных решений скалярного закона сохранения с невыпуклым потоком // Доклады Академии наук, 2017. Т. 476. №. 5. С. 518-522.

Модель эмболизации с учетом перераспределения потока крови в окружающие сосуды



q_b :

$$Q_3 = Q_{34} + q_b$$

$$p_3 = p_4 + R_{34} Q_{34}$$

$$p_3 = p_2 + Q \int_0^L r_b f dx,$$

где $r_b(S) = \frac{\eta_b}{K A k_b(S)}$ – сопротивление пористой среды для кровотока.

из закона Дарси и $f(S) = q_b/Q$

Q :

$$Q(t) = q_b(t) + q_e(t),$$

$$q_e(t) = Q_e(t, 0) \text{ – управление}$$

$$q_b(t) = Q_b(t, 0) \text{ – входной расход крови}$$

$$q_e(t) \leq \frac{p_4 - p_2 + R_{34} Q_3}{\int_0^L r_b f dx}$$

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

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

$$f(S(t, 0)) = q_b(t)/Q(t), \quad t \in (0, T]$$

$$Q(0) = q_b(0)$$

Постановка задачи оптимального управления

Необходимо подобрать функцию $q_e(t)$, чтобы решение $S(t, x)$ начально-краевой задачи давало **минимум** функционалу:

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

T – окончание эмболизации

С ограничениями:

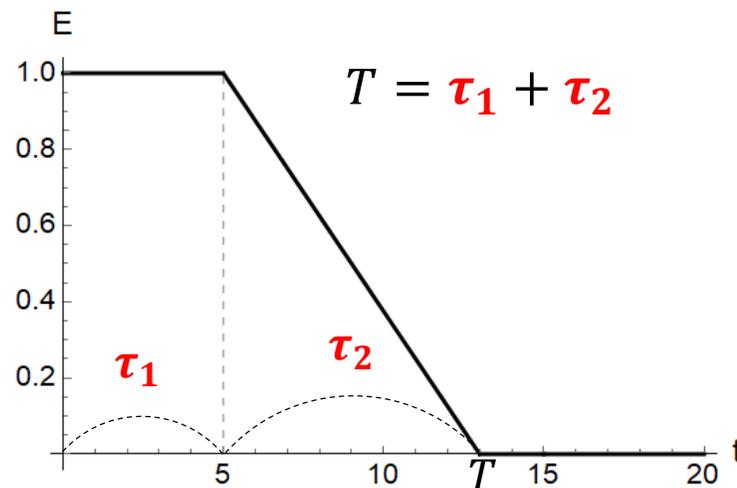
Медицинские
показания



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

Оптимизация в классе кусочно-линейных функций

$$q_e = E(t) \gamma q_b(0),$$
$$E(t) = \begin{cases} 1, & 0 < t < \tau_1 \\ 1 - \frac{t - \tau_1}{\tau_2}, & \tau_1 \leq t < \tau_1 + \tau_2 \\ 0, & \tau_1 + \tau_2 \leq t \end{cases}$$



Решение задачи оптимизации при различной величине перетока крови в окружающие сосуды методом расчета на сетке параметров

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

ограничения при $t \in [0, T]$

$$\max p_1 \leq p_*$$

$$S(t, L) = 1$$

1. Расчет значений функционала и ограничений на сетке в области параметров:
 $[\tau_1^l; \tau_1^r] \times [\tau_2^l; \tau_2^r] \times [\gamma^l; \gamma^r]$
2. Поиск минимума функционала на сеточных данных в области допустимых параметров

Иллюстрация **поверхности уровня функционала** и поверхностей ограничений: **критического давления попадания в вену**

$$Q_{34}(0) = k_{34} q_b(0)$$

$$k_{34} = 1/2 \rightarrow q_b(0) > Q_{34}(0)$$

$$k_{34} = 1 \rightarrow q_b(0) = Q_{34}(0)$$

$$k_{34} = 3/2 \rightarrow q_b(0) < Q_{34}(0)$$

Пациент	k_{34}	J_{opt}	(τ_1, τ_2, γ)
K	1/2	0.58	15.55, 1.55, 0.15
	1	0.46	15.55, 0.55, 0.20
	3/2	0.35	13.05, 1.55, 0.27
P	1/2	0.57	11.55, 1.55, 0.12
	1	0.41	10.55, 0.05, 0.20
	3/2	0.21	5.55, 1.55, 0.45
S	1/2	0.55	2.55, 0.55, 0.20
	1	0.50	2.80, 0.05, 0.22
	3/2	0.44	2.55, 0.05, 0.27
C	1/2	0.55	6.05, 1.8, 0.17
	1	0.39	7.30, 0.05, 0.22
	3/2	0.19	5.80, 0.05, 0.37

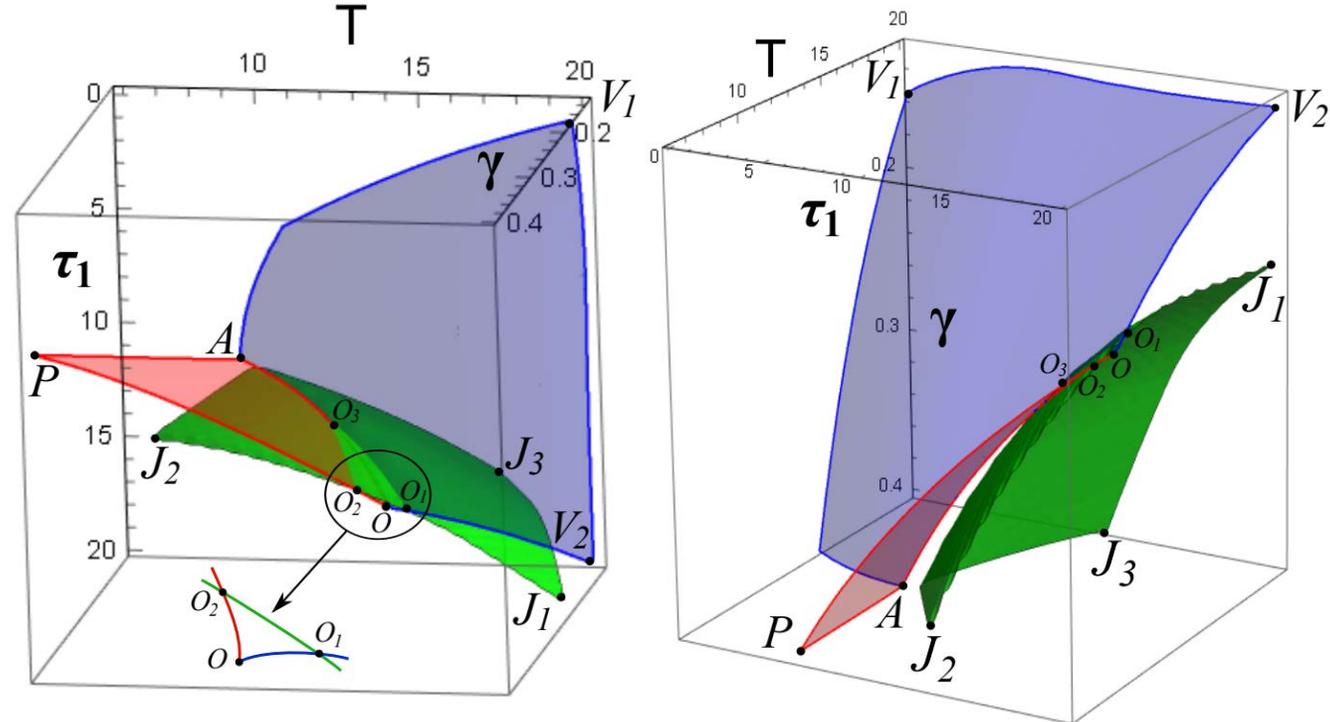


Рис. $J - J_{opt} = 0.01$ для пациента К при $k_{34} = 3/2$
 (случай малого потока в патологии)

Решение задачи оптимизации при различной величине перетока крови в окружающие сосуды методом расчета на сетке параметров

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

ограничения при $t \in [0, T]$

$$\max p_1 \leq p_*$$

$$S(t, L) = 1$$

$$q_e(t) \leq \frac{p_4 - p_2 + R_{34} Q_3}{\int_0^L r_b f dx}$$

$$Q_{34}(0) = k_{34} q_b(0)$$

$$k_{34} = 1/2 \rightarrow q_b(0) > Q_{34}(0)$$

$$k_{34} = 1 \rightarrow q_b(0) = Q_{34}(0)$$

$$k_{34} = 3/2 \rightarrow q_b(0) < Q_{34}(0)$$

Иллюстрация **поверхности уровня функционала** и поверхностей ограничений:
критического давления попадания в вену расхода q_e

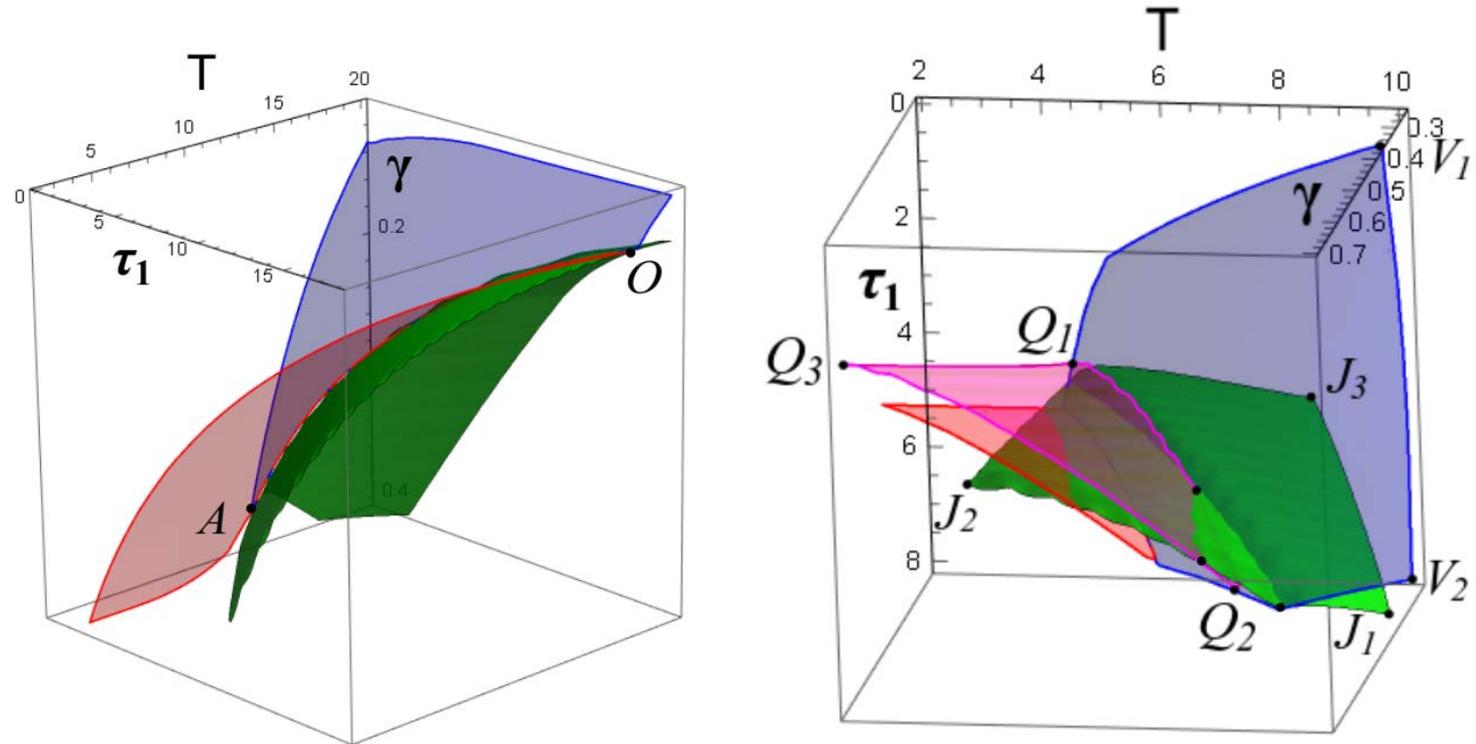


Рис.

Слева: $J = J_{opt}$ для пациента К при $k_{34} = 1/2$

(случай большого потока в патологии)

Справа: $J - J_{opt} = 0.01$ для пациента Р при $k_{34} = 3/2$

(случай малого потока в патологии)

Модель эмболизации с заданным законом перераспределения потока крови в окружающие сосуды. Многоэтапность эмболизации

- Учет клинических данных о расходе, $q_b(t) = Q_b(t, 0)$ – заданный на основе клинических данных расход крови на входе.

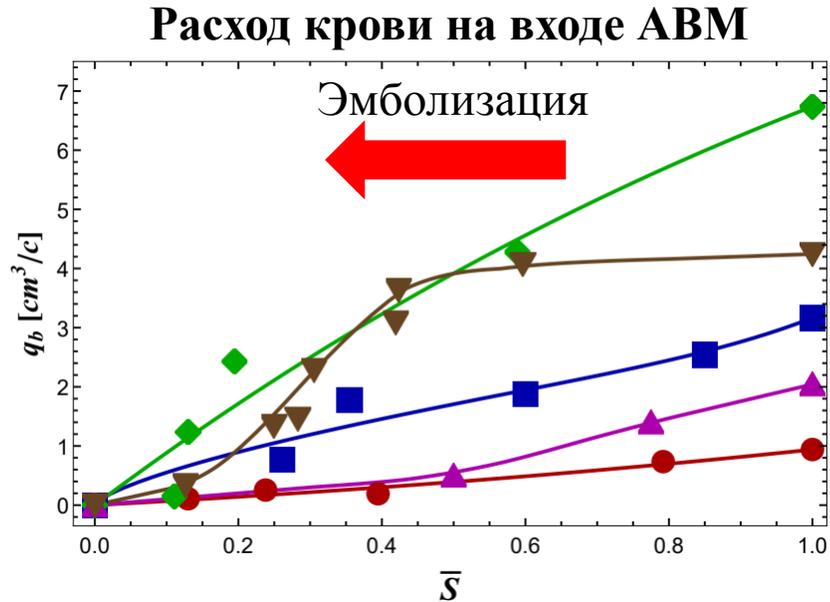
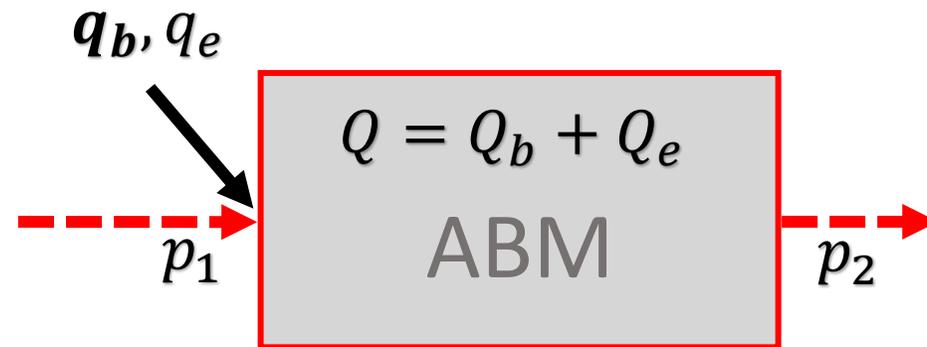


Рис. Маркерами обозначены клинические данные, линиями их аппроксимация.



- Учет затвердевания эмболического агента. Эмболизация часто состоит из **этапов** подачи эмболического агента на вход в АВМ и **пауз** между этими этапами. Считается, что во время подачи эмболического агента он ведет себя как ньютоновская жидкость, а во время пауз эмболический агент останавливается и затвердевает.

Модель эмболизации с заданным законом перераспределения потока крови в окружающие сосуды. Многоэтапность эмболизации

$A \rightarrow A_i$ — площадь «живого» сечения на i — ом этапе эмболизации

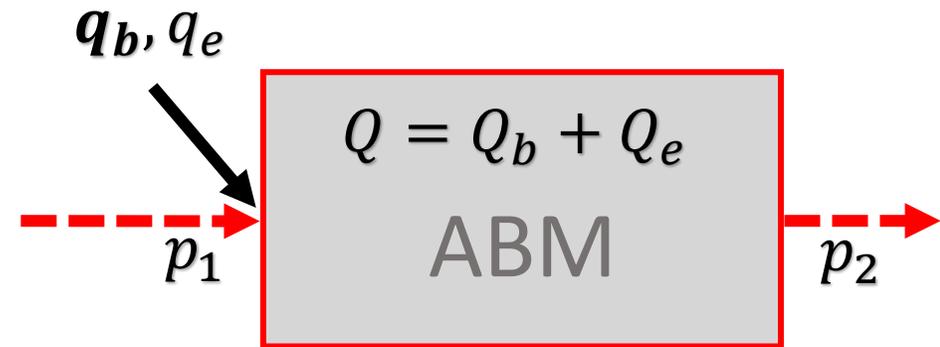
$S \rightarrow S_i \in [0,1]$ — концентрация крови на i — ом этапе

$\Psi_i = S_i \cdot \frac{A_i}{A} \in [0,1]$ — доля исходного поперечного сечения A , занятого кровью на i — ом этапе



$$A_i(x) = A_{i-1}(x) S_{i-1}(T_{i-1}, x)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial S_i}{\partial t} + \frac{Q_i}{m A_i} \frac{\partial f(S_i)}{\partial x} = 0, \\ Q_i(t) = q_b(\bar{\Psi}_i) + q_e(t), \quad \bar{\Psi}_i(t) = \frac{1}{L} \int_0^L \Psi_i(t, x) dx \\ p_{1i}(t) = p_2(\bar{\Psi}_i) + Q_i(t) \int_0^L r_b(\Psi_i) f(\Psi_i) dx \\ S_i(0, x) = 1, \quad x \in [0, L] \\ f(S_i(t, 0)) = \frac{q_b(\bar{\Psi}_i)}{Q_i(t)}, \quad t \in [T_{i-1}, T_i] \end{array} \right.$$



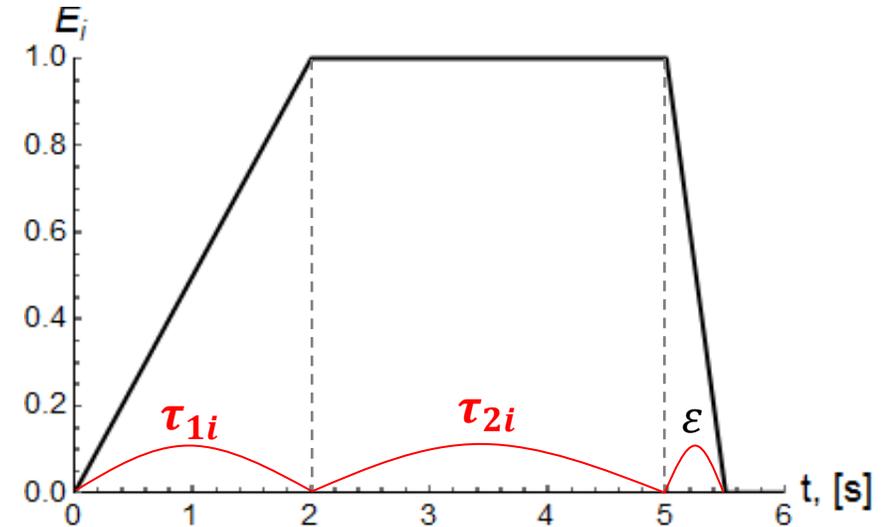
При известных зависимостях $f(S), r_b(S), p_2(\bar{S}), q_b(\bar{S})$ цепочка интегро-дифференциальных систем уравнений позволяет определить: $S_i(t, x), Q_i(t), p_{1i}(t)$.

Задача оптимизации N-этапной эмболизации

Класс управления на i -ом этапе

$$q_e(t) = E_i(t) \gamma_i q_b(T_{i-1}),$$

$$t \in [T_{i-1}, T_i], i \in \overline{1, N}$$



Необходимо подобрать управляющие параметры $\tau_{1i}, \tau_{2i}, \gamma_i$, чтобы решение цепочки начально-краевых задач давало **минимум** целевому функционалу:

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

(T_N — полное время эмболизации)

**Медицинские
показания**



С ограничениями:

1. $\max p_1 \leq p_*$, $t \in [T_{i-1}, T_i]$
2. $S_i(t, L) = 1$, $t \in [T_{i-1}, T_i]$

Численный расчёт задачи оптимизации.

Модифицированный метод роя частиц (PSO) [1],[2]

Частицы роя - $(\tau_{1i}, \tau_{2i}, \gamma_i), j = 1, 2, \dots, M$

Выполнение ограничений на управление обеспечивается добавлением к целевому функционалу штрафных слагаемых:

$$\hat{J} = J + R (I_1 [S] + I_2 [S]),$$

где $R \gg 1, I_i [S] = 1$ при нарушении ограничения и $I_i [S] = 0$ иначе.

Решение задачи оптимизации многоэтапной эмболизации

Для сопоставления с клиническим данными, расчеты были выполнены, таким образом, чтобы

$$J_{opt} \approx 0.05 \text{ (крови } \approx 5\%).$$

Пациент	J_{opt}	N	$q_e \rightarrow (\tau_{11}, \tau_{21}, \gamma_1, \dots, \tau_{1N}, \tau_{2N}, \gamma_N)$
K	0.023	2	(18.36, 4.54, 0.33, 2.40, 2.66, 1.77)
S	0.033	2	(2.60, 0.00, 0.73, 0.00, 0.25, 2.61)
P_2	0.043	3	(7.33, 6.52, 0.14, 1.79, 6.61, 0.21, 0.15, 2.95, 0.66)
C	0.024	3	(3.01, 11.58, 0.09, 4.29, 4.28, 0.54, 3.41, 0.023, 2.49)
K_2	0.062	3	(5.18, 4.09, 0.14, 4.07, 3.12, 0.10, 1.49, 1.30, 0.47)

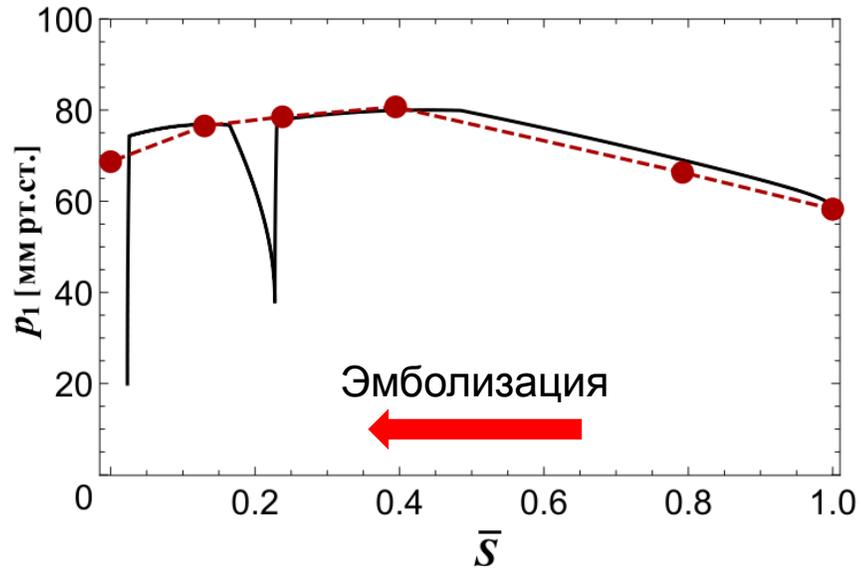
[1] Poli, R., Kennedy, J., & Blackwell, T. (2007). Particle swarm optimization. *Swarm intelligence*, 1(1), 33-57.

[2] Omranpour, H., Ebadzadeh, M., Shiry, S., Barzegar, S. (2012). Dynamic particle swarm optimization for multimodal function.

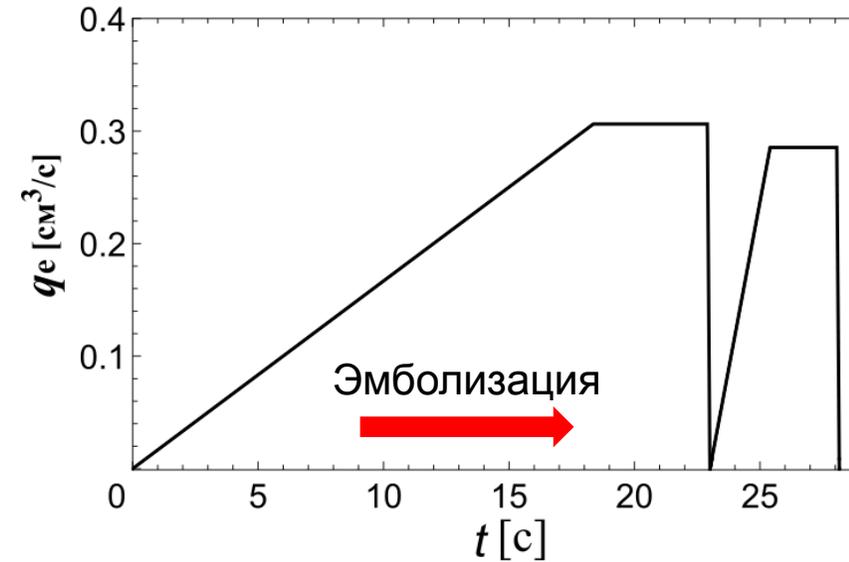
IAES International Journal of Artificial Intelligence, 1(1), 1.

Решение задачи оптимизации многоэтапной эмболизации. Пациент К

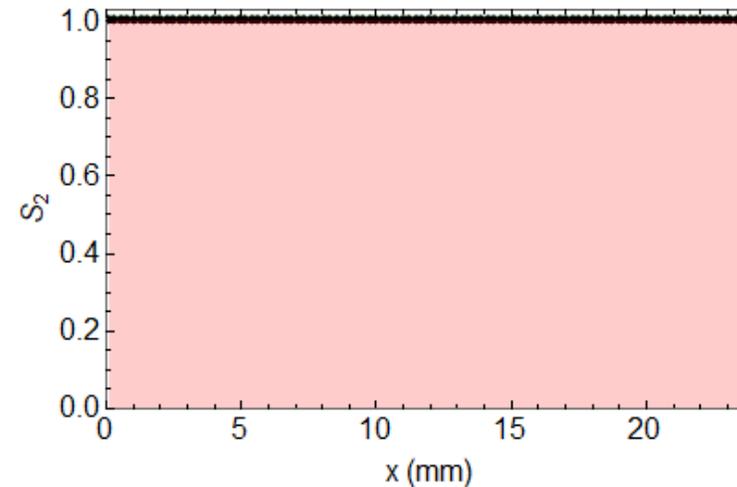
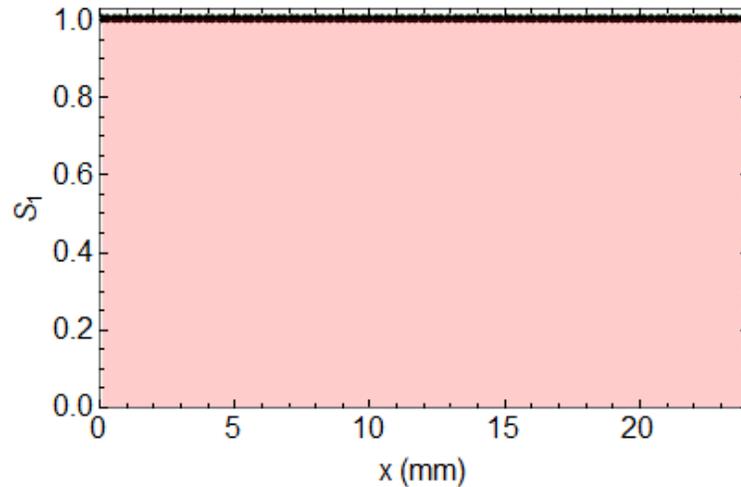
Сравнение давления p_1 : клиническое (кружки) и расчетное (сплошная линия)



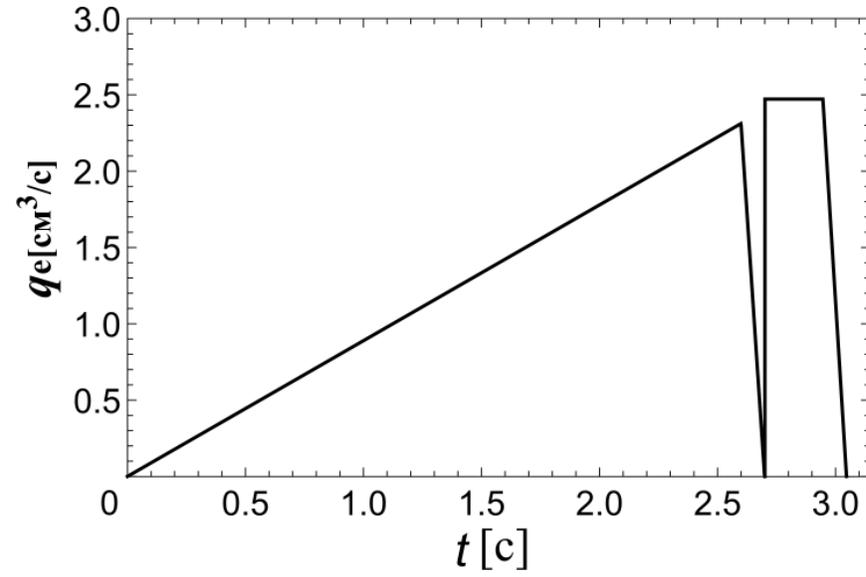
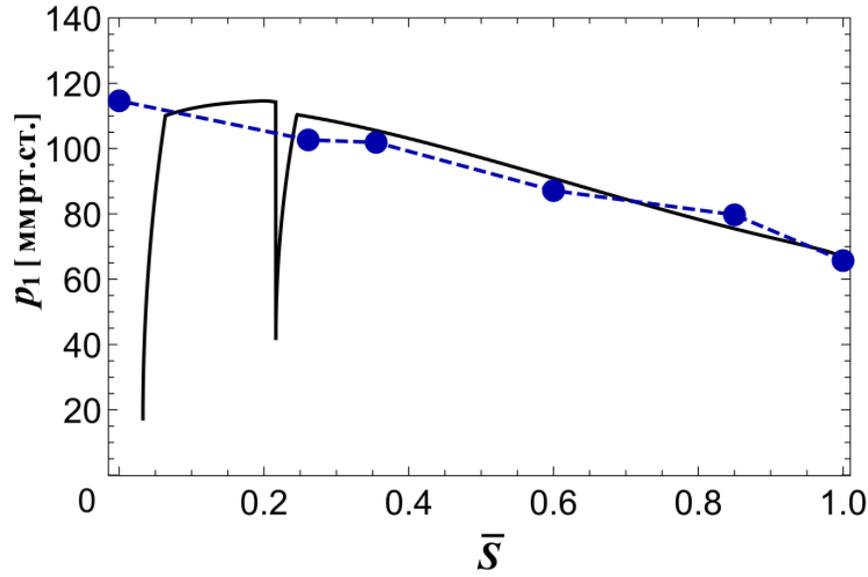
Оптимальное управление $q_e(t)$



Распределения концентрации крови на двух этапах эмболизации

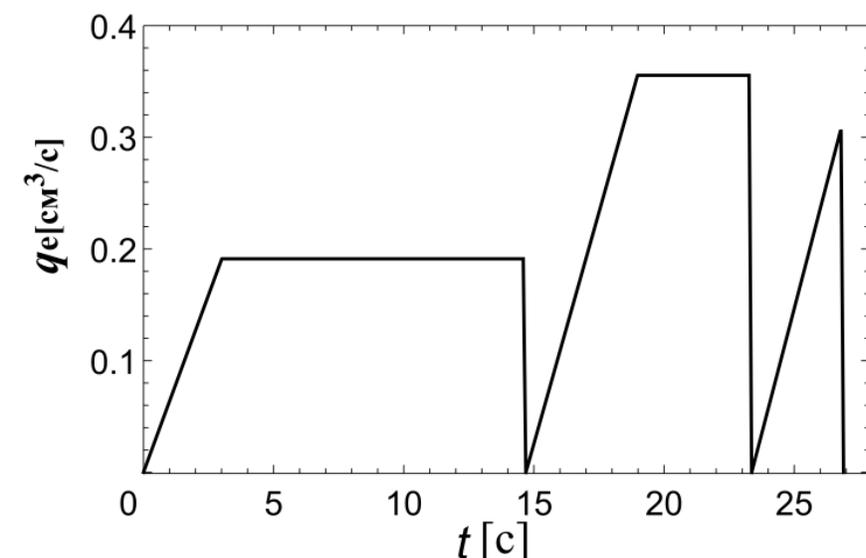
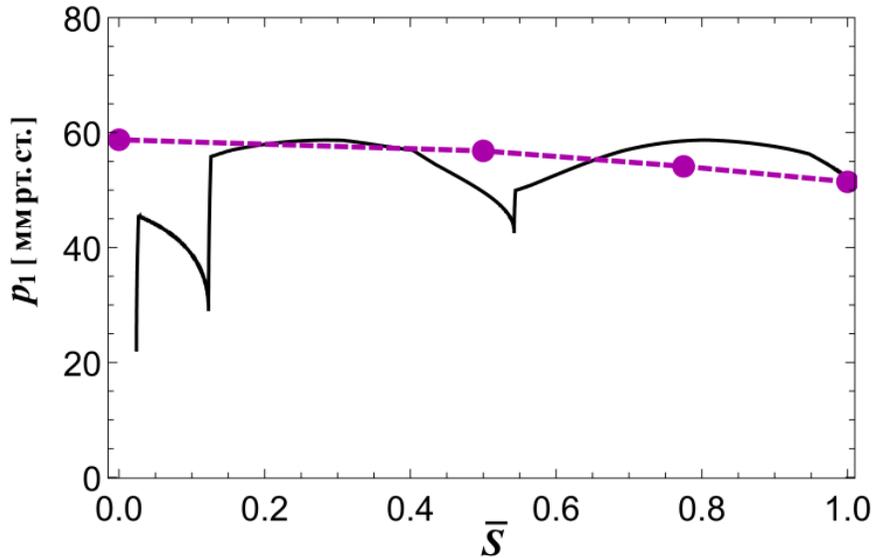


Решение задачи оптимизации многоэтапной эмболизации. Пациенты *S* и *C*

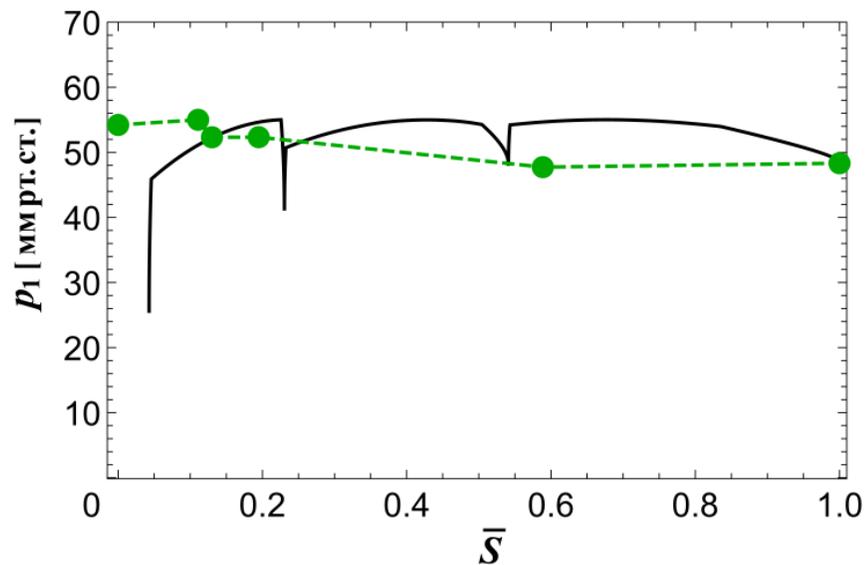


Сравнение давления p_1 : **клиническое** (кружки) и **расчетное** (сплошная линия)

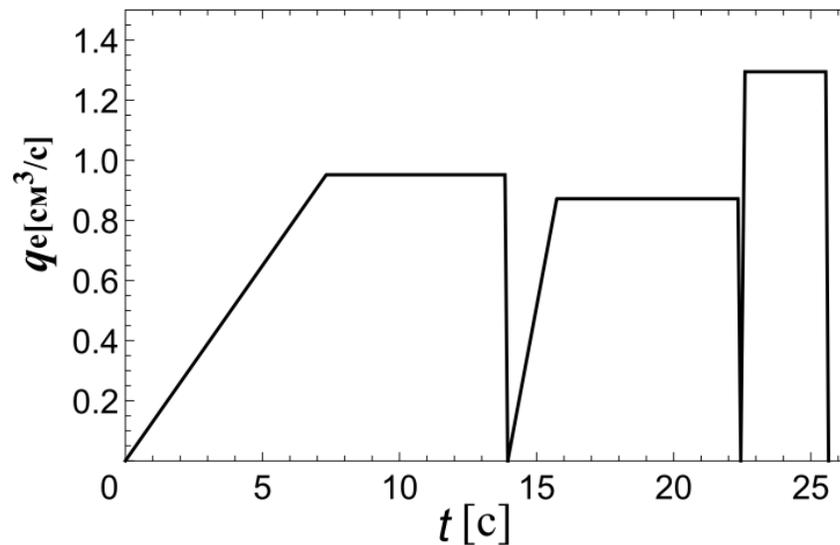
Оптимальное управление $q_e(t)$



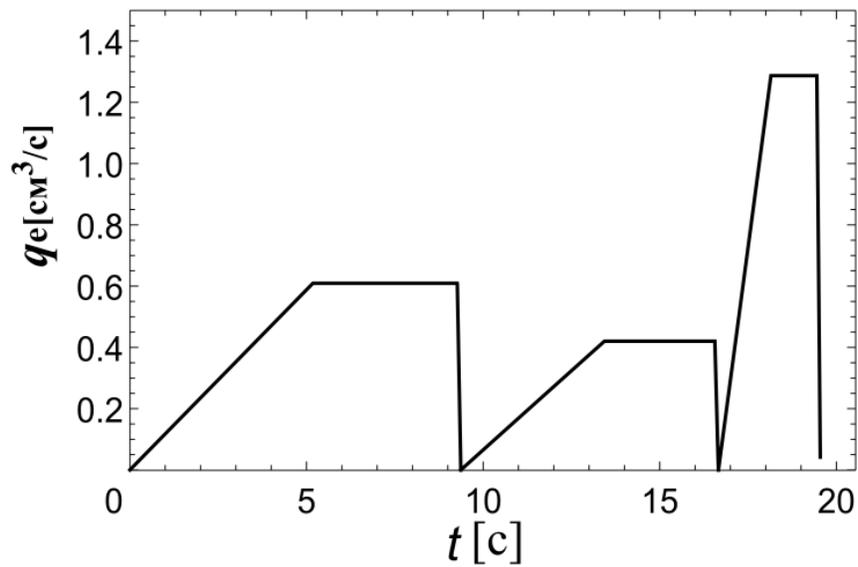
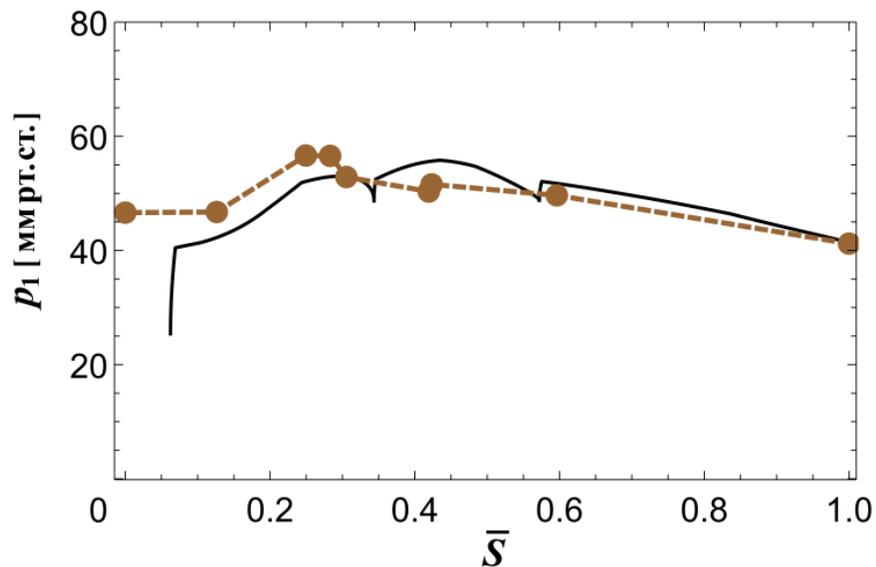
Решение задачи оптимизации многоэтапной эмболизации. Пациенты P_2 и K_2



Сравнение давления p_1 : **клиническое** (кружки) и **расчетное** (сплошная линия)



Оптимальное управление $q_e(t)$



Результаты

- Построены и исследованы математические модели, описывающие процесс совместной фильтрации крови и эмболического агента внутри артериовенозной мальформации с различным уровнем учета физиологических факторов. Для всех рассмотренных моделей сформулированы и в специальном кусочно-линейном классе управлений численно решены задачи оптимального управления.
- На основе сопряжения модели совместной фильтрации двух фаз с моделью окружающего кровотока проведен анализ влияния перераспределения крови в окружающую систему сосудов. Показано, что при увеличении начального перетока крови в здоровые сосуды удастся эффективнее заблокировать патологию эмболическим агентом. При уменьшении начального перетока крови в здоровые сосуды имеется однопараметрическое семейство управлений близких по значению функционала к оптимальному. При этом среди близких к оптимальным по значению функционала управлений всегда существуют разрывные в конце операции режимы, которые располагаются вблизи границы в пространстве допустимых управляющих параметров.
- Построена математическая модель с заданным по клиническим данным законом перераспределения потока крови, введение этапности процесса эмболизации позволило учесть затвердевание эмболического агента.
- Проведен анализ клинических данных пациентов и предложен метод восстановления фильтрационных характеристик патологий. Получены абсолютная проницаемость и относительные фазовые проницаемости реальных патологий.
- Математическая модель верифицирована на основе клинических данных. Показано что найденные оптимальные управления демонстрируют качественное и количественное совпадение расчетного и клинического артериального давления в процессе эмболизации для 5 рассмотренных пациентов.

Спасибо за внимание!