

*XV конференция
«Математические модели и численные методы в биологии и медицине»*

Моделирование биоимпедансных исследований опухоли молочной железы

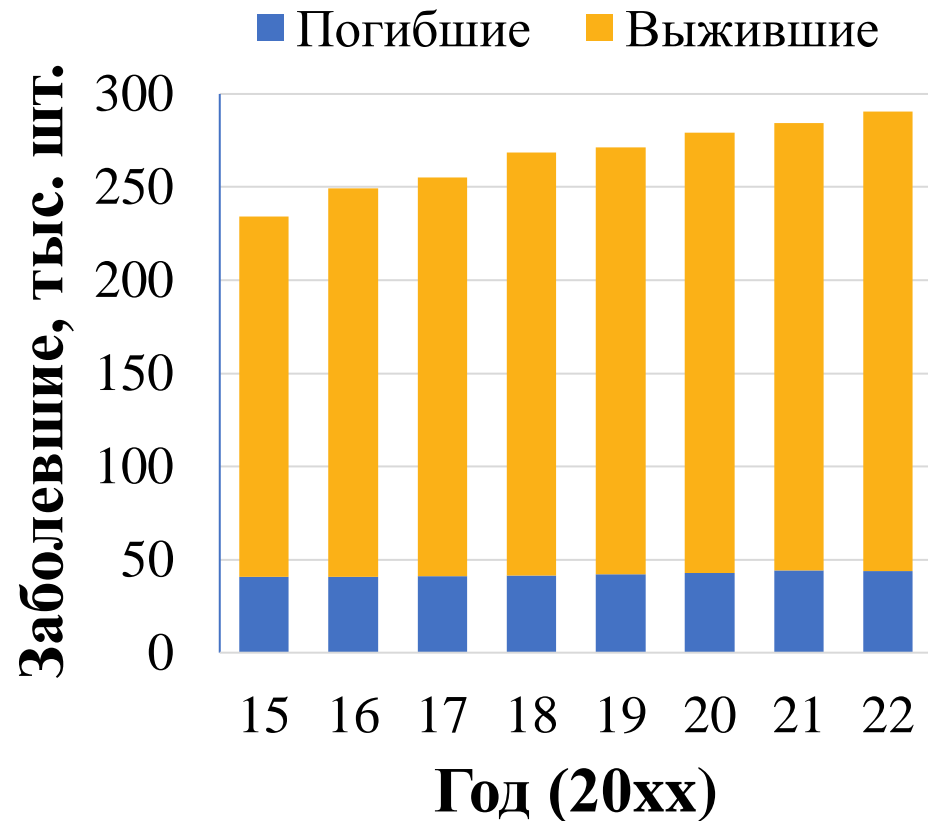
Сатаненко А.А.¹, Кудашов И.А.¹, Николаев А.П.¹

¹ – МГТУ им. Н.Э. Баумана

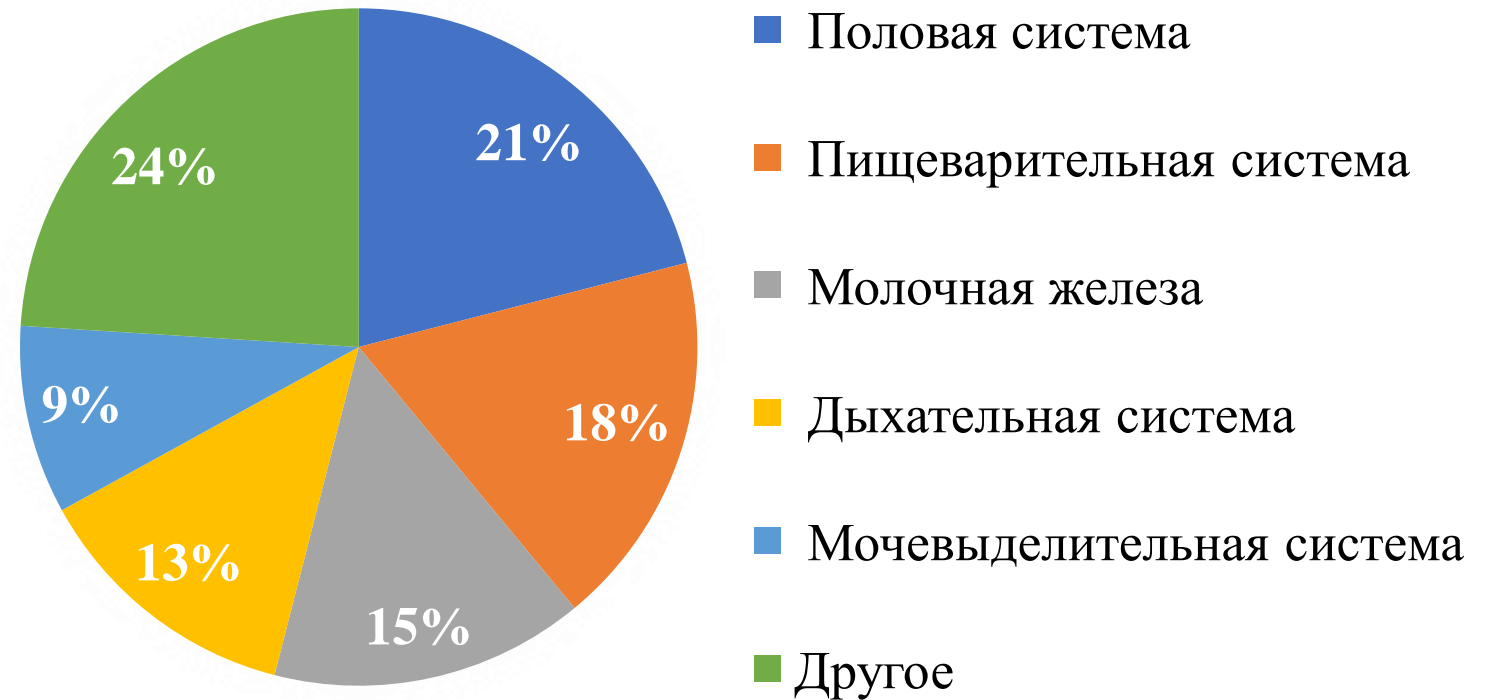
Москва, 1-3 ноября 2023

Актуальность

Рак молочной железы



Классификация по месту локализации опухолей (2023 год)



World Cancer Research Fund International.

https://www.wcrf.org/cancer_trends/breast_cancer_statistics/

План

Цель:

Определить подходящую электродную систему для выявления опухолей.

Задачи:

- Создать *трехмерную модель* молочной железы
- Добавить модели сравниваемых *электродных систем*
- Аппроксимировать *диэлектрические свойства* тканей
- Описать *математическую модель* электрических токов
- Создать оптимальную *расчетную сетку* модели для МКЭ
- Провести *расчеты*
- Оценить результаты моделирования *импеданса*

Геометрическая

МОДЕЛЬ

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Абстрактная

Особенности:

- Упрощенная универсальная структура
- Двухмерная или трехмерная

Преимущества и недостатки:

- + Простота создания и модификации
- + Малая затратность вычислительных ресурсов
- Искажение результатов расчета при потере важных деталей исследуемых объектов

Примеры:

- Двухмерный цилиндр
- Трехмерная полусфера

Конкретного человека

Особенности:

- Создана на основе КТ или МРТ снимков в HD
- Трехмерная

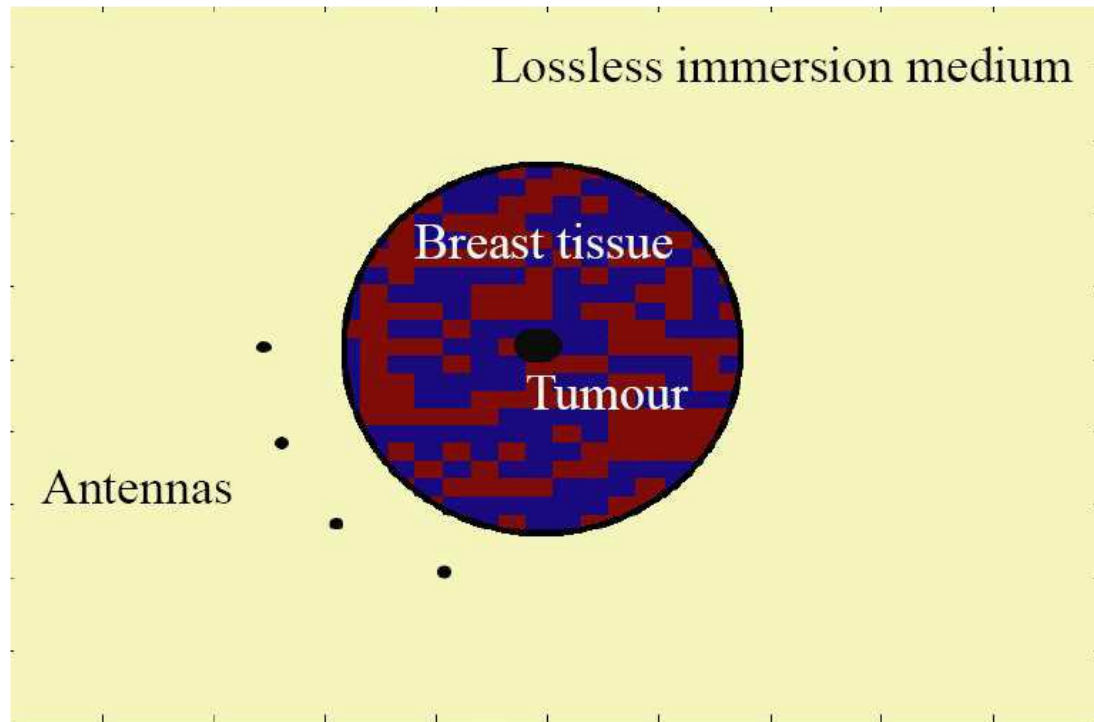
Преимущества и недостатки:

- + полная геометрическая идентичность структурам реального человеческого тела
- Большой объем времени, требуемый для реконструкции 3D-объекта из 2D-изображений
- Отсутствие автоматизации процесса реконструкции
- Требование наличия специального ПО
- Немногочисленные базы данных снимков в открытом доступе

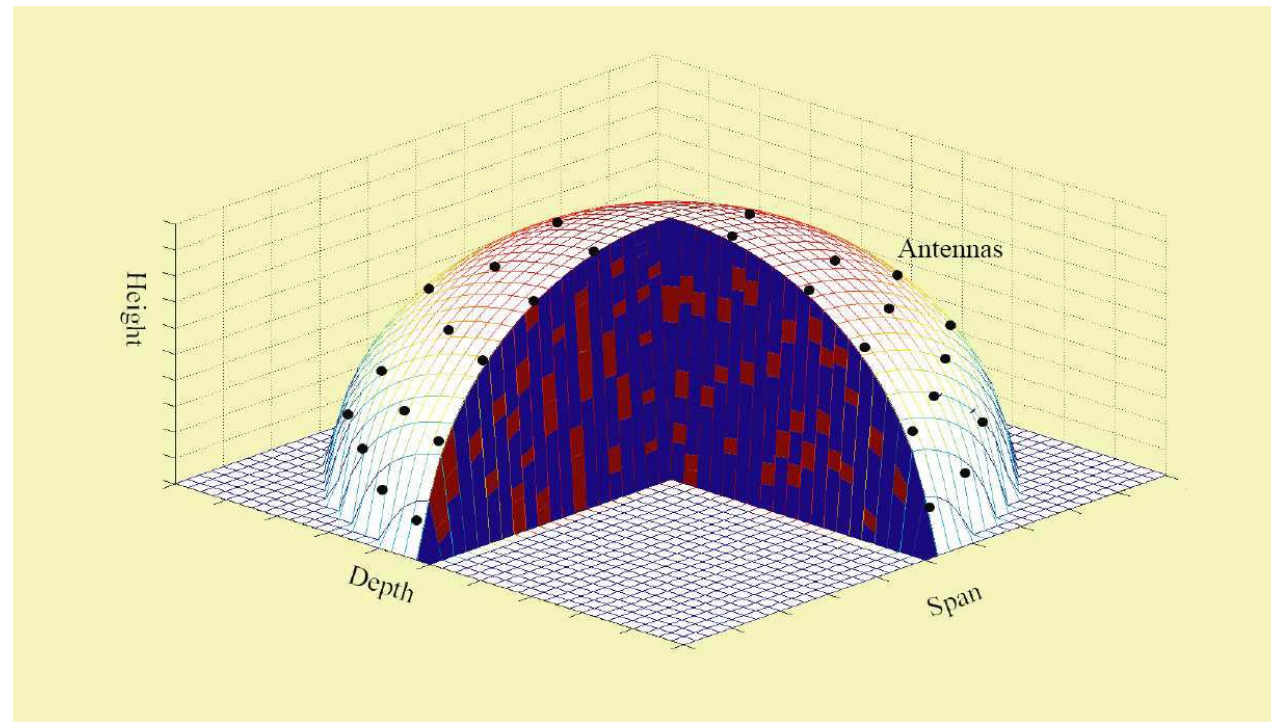
Примеры:

- проект Visible Human

Геометрическая модель молочной железы



*Двухмерная неоднородная
цилиндрическая модель
(разработана Fear et al.)*



*Трёхмерная неоднородная
полусферическая модель
(разработана Xie et al.)*

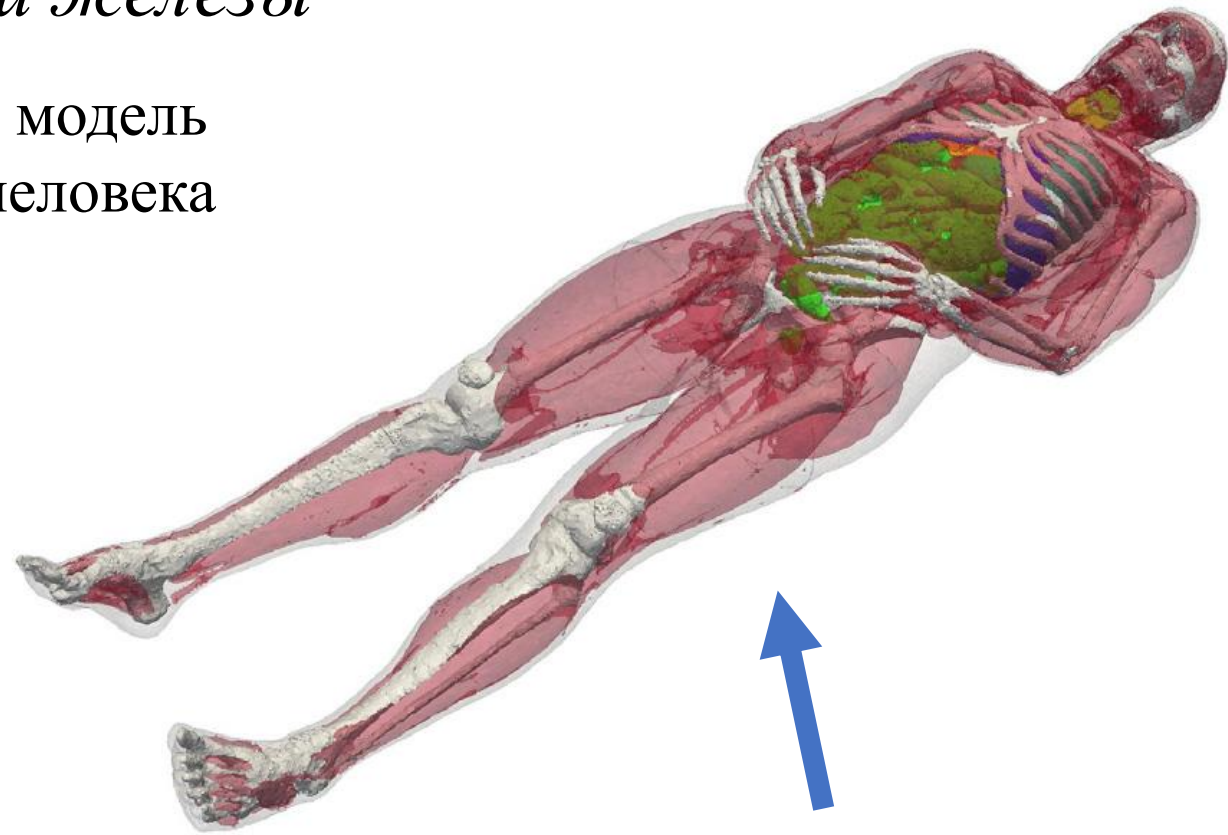
Геометрическая модель

молочной железы

Трёхмерная модель
туловища человека



Проект
Visible Human

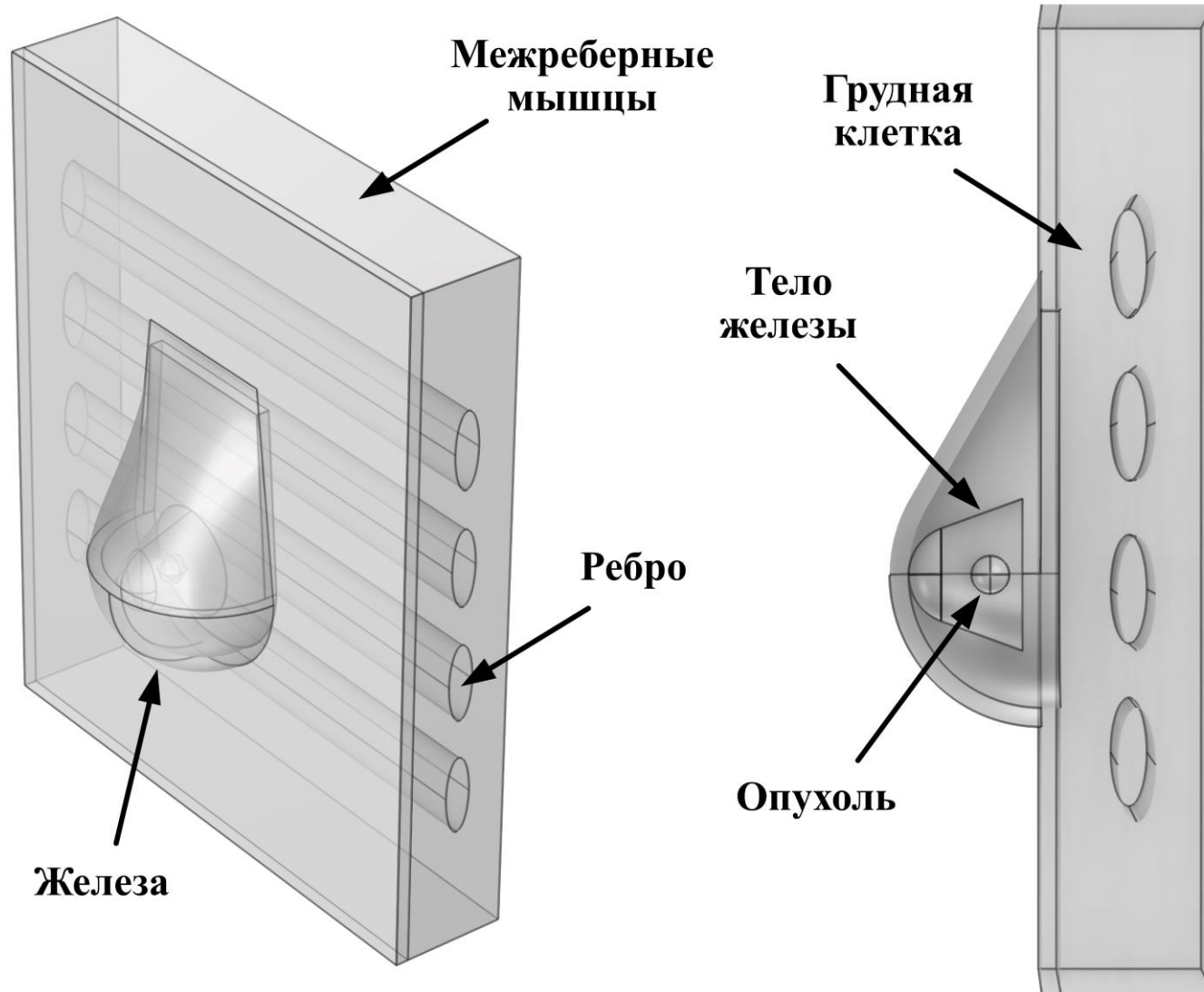


Трёхмерная модель *человека*

(реконструировал Danilov et al.)

Геометрическая модель

молочной железы



Оптимальная трехмерная модель молочной железы с опухолью

Среднестатистические размеры

Объем тела железы – от 20 до 80 %
всей железы

Диаметр железы – 8-10 см
опухоли – 1 см

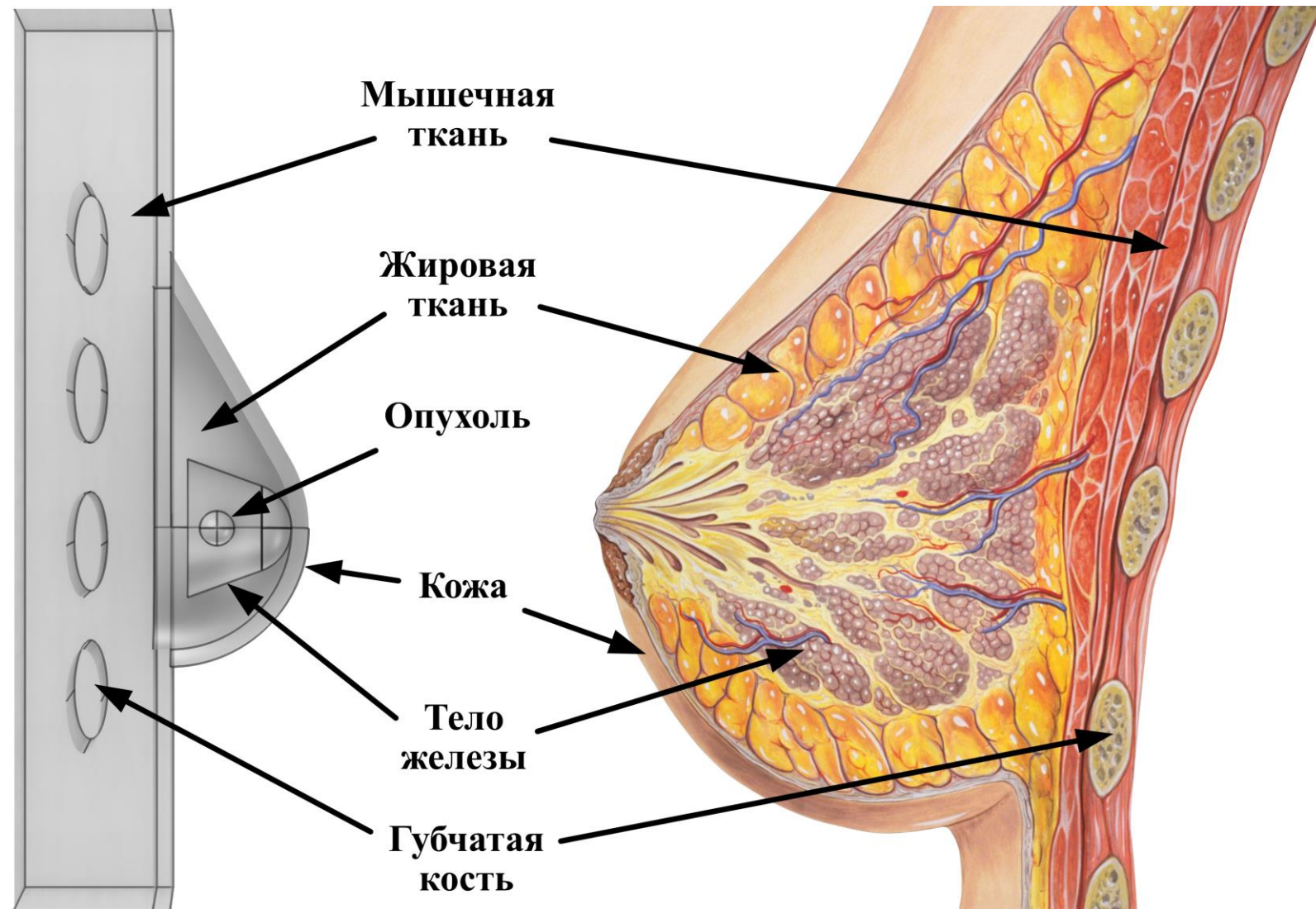
Толщина мышечного слоя – 20-25 мм
ребер – 5-7 мм
кожи – 5 мм

Геометрическая модель молочной железы

НЕ учитываются сосуды и внутренняя структура соединительнотканной капсулы, представленная дольками и протоками.

Большая и малая грудные объединены с межреберными мышцами в единую однородную структуру.

Опухоль – сфера с четкими границами



Диэлектрические свойства биологических тканей

Диэлектрическая
проницаемость

ϵ
(безразм.)

Электрическая
проводимость

σ
(См/м)

Эти параметры *не являются константой.*

Факторы влияния:

- Частота зондирующего сигнала
- Температура окружающей среды
- Проведение исследований *in-vivo* или *ex-vivo*

Зависимость: нелинейная

Аппроксимация

экспериментальных данных

Учет *погрешности измерений*

Диэлектрические свойства здоровой ткани

Аппроксимация функцией Cole-Cole диэлектрической проницаемости:

$$\varepsilon(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \sum_{m=1}^4 \frac{\Delta\varepsilon_m}{1 + (j\omega\tau_m)^{(1-\alpha_m)}} + \frac{\sigma}{j\omega\varepsilon_0}$$

Полная форма записи функции 4 порядка:

$$\varepsilon(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \frac{\Delta\varepsilon_{m1}}{1 + (j\omega\tau_{m1})^{(1-\alpha_{m1})}} + \frac{\Delta\varepsilon_{m2}}{1 + (j\omega\tau_{m2})^{(1-\alpha_{m2})}} + \frac{\Delta\varepsilon_{m3}}{1 + (j\omega\tau_{m3})^{(1-\alpha_{m3})}} + \frac{\Delta\varepsilon_{m4}}{1 + (j\omega\tau_{m4})^{(1-\alpha_{m4})}} + \frac{\sigma}{j\omega\varepsilon_0}$$

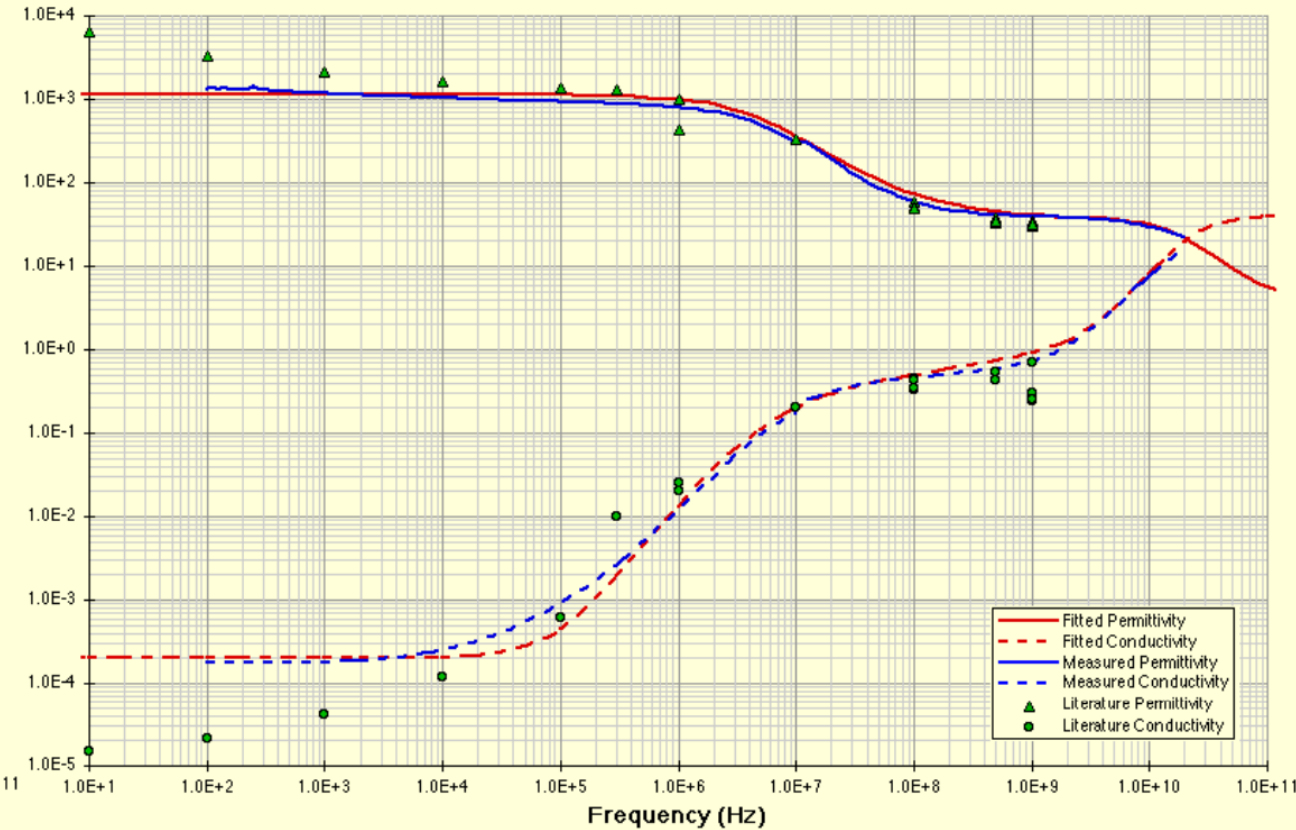
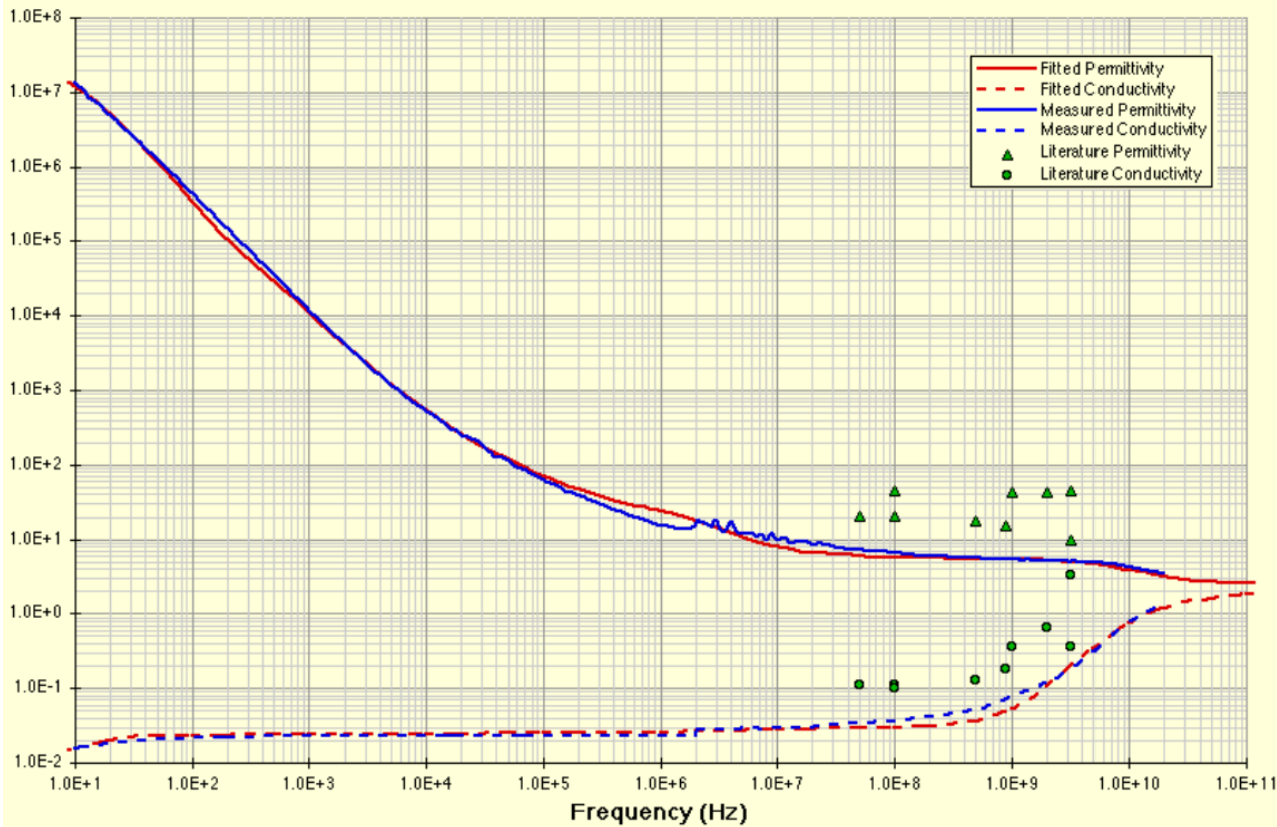
Таблица. Коэффициенты здоровой жировой ткани

| ε_{∞} | $\Delta\varepsilon_{m1}$ | τ_{m1} | α_{m1} | $\Delta\varepsilon_{m2}$ | τ_{m2} | α_{m2} | σ | $\Delta\varepsilon_{m3}$ | τ_{m3} | α_{m3} | $\Delta\varepsilon_{m4}$ | τ_{m4} | α_{m4} |
|------------------------|--------------------------|-------------|---------------|--------------------------|-------------|---------------|----------|--------------------------|-------------|---------------|--------------------------|-------------|---------------|
| 2.5 | 9.0 | 7.958 | 0.2 | 35 | 15.915 | 0.1 | 0.035 | 3.30E+4 | 159.155 | 0.05 | 1.00E+7 | 15.915 | 0.01 |

Диэлектрические свойства здоровой ткани

жировая ткань

КОЖА



- *Сплошная линия* — диэлектрическая проницаемость
- *Пунктирная линия* — электрическая проводимость

Диэлектрические свойства *опухолевой ткани*

Здоровые и опухолевые ткани *имеют существенные различия.*

Причина: структурные изменения ткани, связанные с биологией рака.

Опухоли имеют *повышенную концентрацию* воды и ионов, *пониженное содержание* жировой ткани.



более высокие значения проводимости и диэлектрической проницаемости

Пример:

Исследование доклинической модели опухоли на животных (мышях).

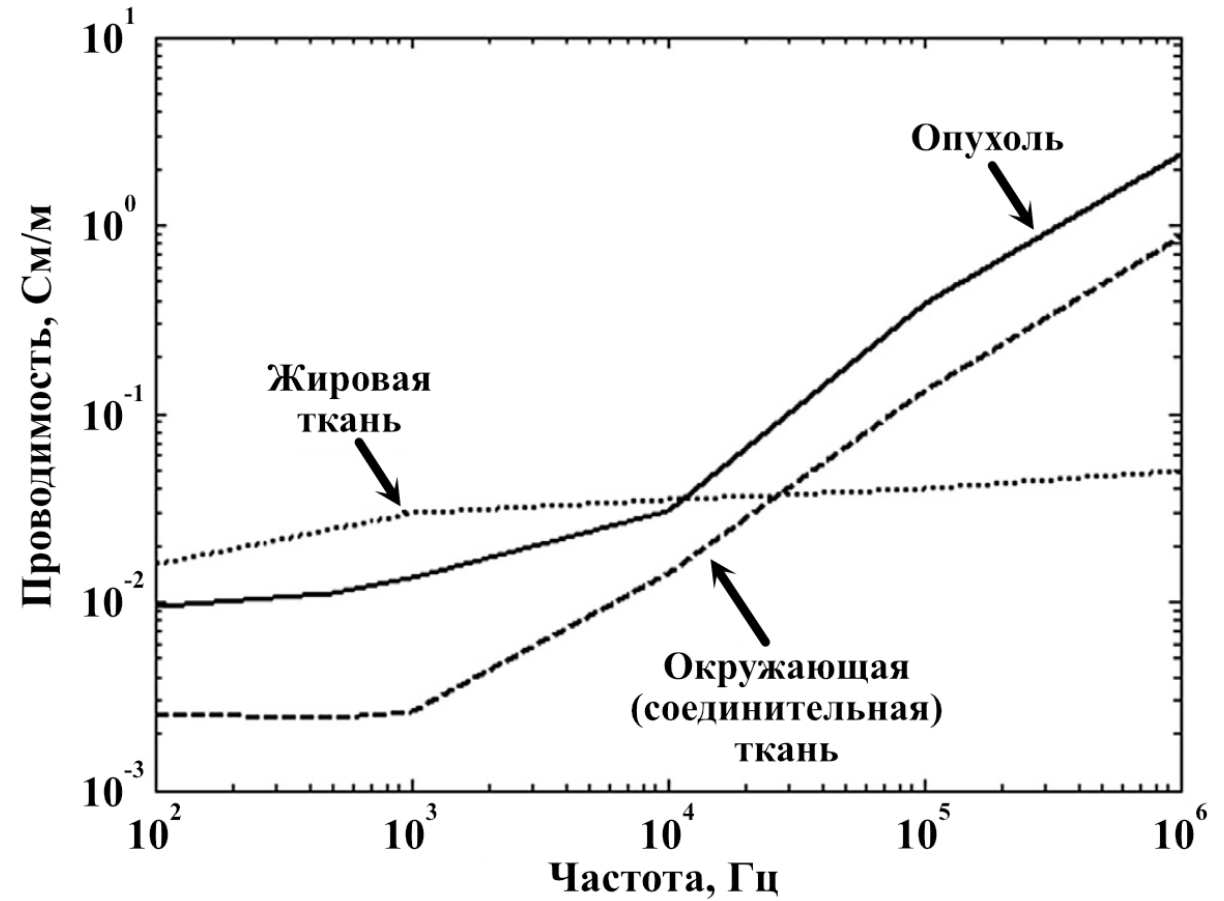
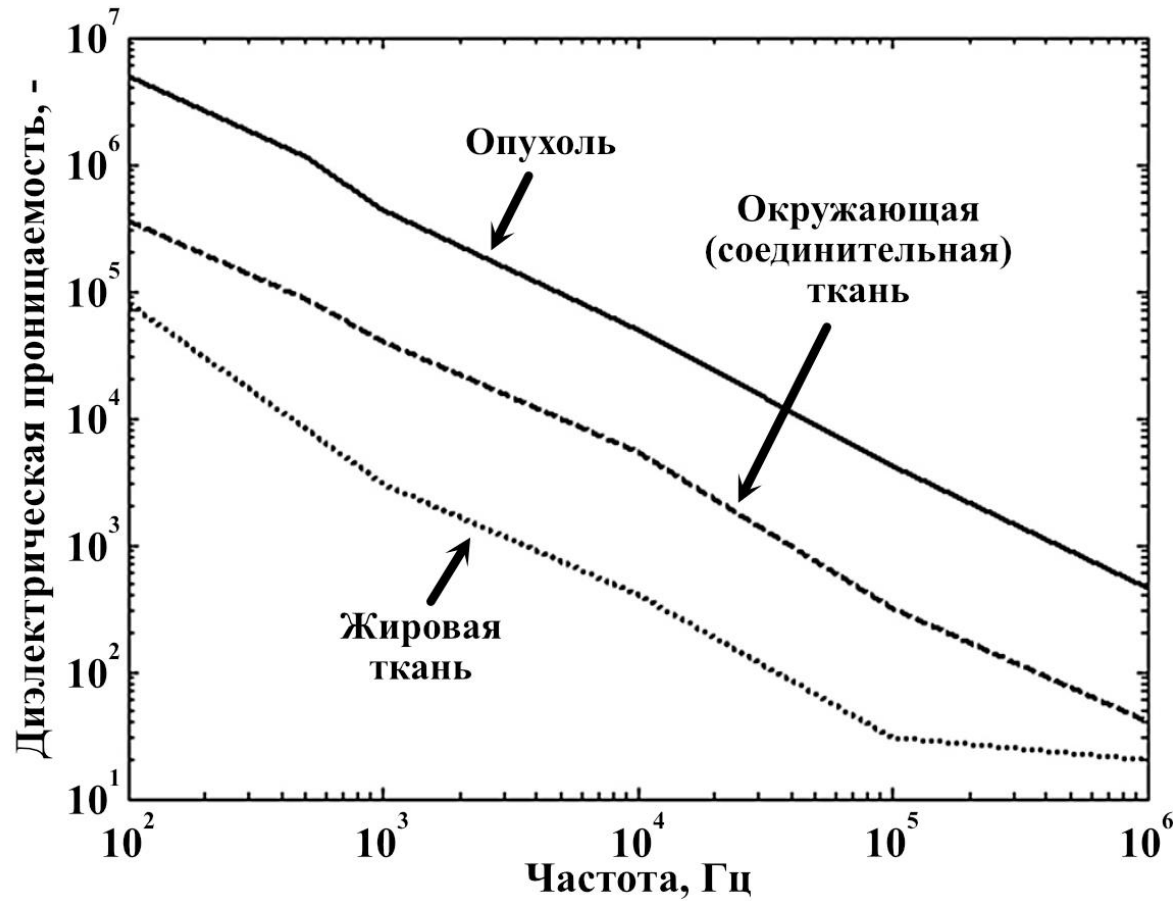


клеточная линия
рака молочной железы человека
(MDA-MB-231)

была введена в задние лапы мышей с сильно ослабленным иммунитетом.

Диэлектрические свойства опухоли

(в низкочастотном спектре)

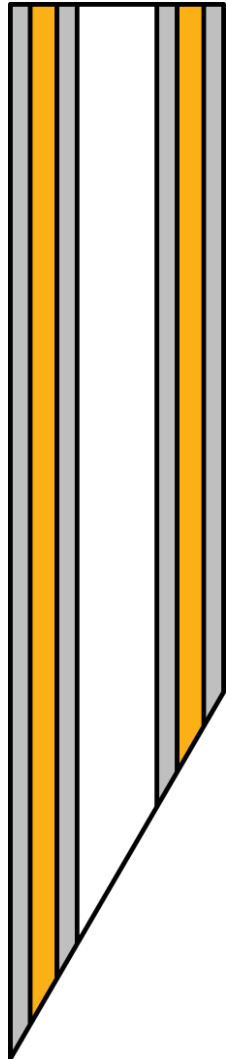


Логарифмические шкалы по обеим осям.

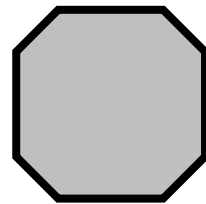
Электродные системы

Коаксиальная

Кольцевая



Вид сбоку (в разрезе)

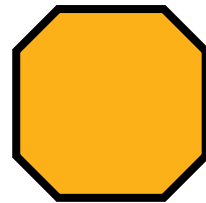


Проводник

Нержавеющая сталь 304

Проводимость (См/м): $1,389 \times 10^6$

Диэлектрическая проницаемость: 1

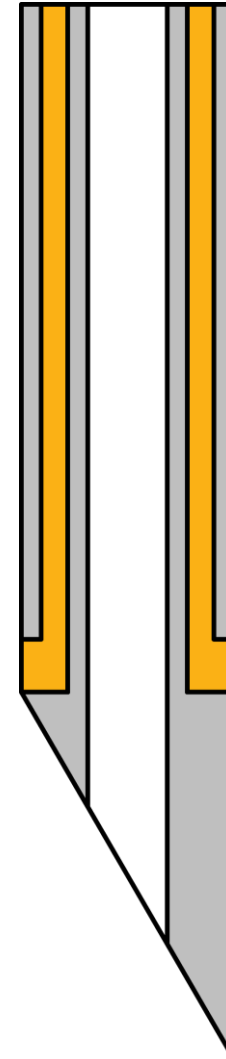


Изолятор

Полиимид

Проводимость (См/м): 10^{-21}

Диэлектрическая проницаемость: 3,5



Математическая модель

электрических токов в биологических тканях
(частотная область)

построена на основе
уравнений Максвелла, закона Ома и
фундаментальных материальных
соотношений.



Магнитные поля и скин эффект

не учитываются

Относительный допуск решателя
был установлен равным 0,0001.



Использовался **решатель прямых**
линейных систем (MUMPS),
основанный на декомпозиции lower–
upper (LU) и приближающийся к
решению за один большой
вычислительный шаг.

Решение поставленной задачи выполнено
методом конечных элементов (МКЭ).



Это численный метод, требующий
построения **сетки.**



Математическая модель

электрических токов в биологических тканях

В статических условиях электрический потенциал V определяется выражением:

$$E = -\nabla \cdot V$$

где ∇ – оператор набла, E – напряженность электрического поля.

В стационарной системе координат общая форма **закона Ома** гласит:

$$J = \sigma \cdot E + J_e$$

где J – общая плотность тока, σ – электрическая проводимость, J_e – плотность тока, генерируемого извне.

Математическая модель

электрических токов в биологических тканях

Также необходимо добавить **уравнение неразрывности** электромагнитной теории. Эмпирический закон, выражающий сохранение заряда. При исследовании частотной области используется гармоническая по времени форма уравнения неразрывности:

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = \nabla \cdot (\sigma \cdot \mathbf{E} + \mathbf{J}_e) = -j \cdot \omega \cdot \rho$$

где ω – угловая частота, ρ – плотность электрического заряда.

Другое уравнение Максвелла, **закон Гаусса**, или также известное как теорема о потоке Гаусса, позволяет связать распределение электрического заряда с результирующим электрическим полем:

$$\nabla \cdot \mathbf{D} = \rho$$

Математическая модель

электрических токов в биологических тканях

Электрическое поле смещения D определяется как:

$$D = \varepsilon_0 \cdot E + P$$

где ε_0 – диэлектрическая проницаемость вакуума, P – плотность поляризации.

Уравнение неразрывности после подстановки, наконец, принимает следующий окончательный вид и используется решателем:

$$-\nabla \cdot ((\sigma + j \cdot \omega \cdot \varepsilon_0) \cdot \nabla \cdot V - (J_e + j \cdot \omega \cdot P)) = 0$$

Математическая модель

электрических токов в биологических тканях

Источник тока,
приложенный к поверхности,
имеет амплитуду $I_0 = 1$ мкА.

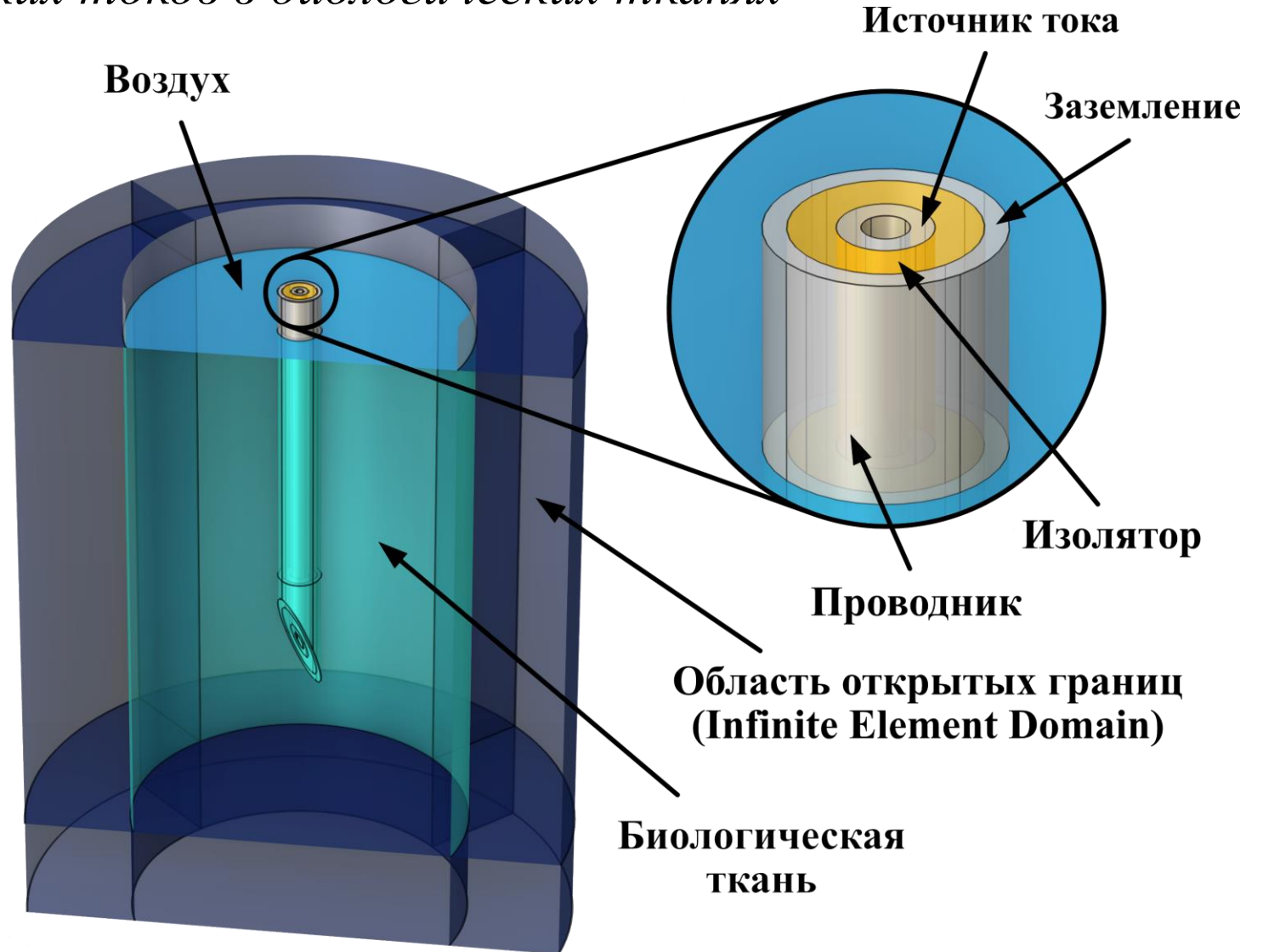
Согласно формуле,
плотность тока:

$$\int_{\partial\Omega} J \cdot n \, dS = I_0$$

Заземление – это поверхность,
потенциал которой $V = 0$.

Граничные условия для
поверхностей (электрическая
изоляция):

$$J \cdot n = 0$$



Оптимизация сетки

Модели молочной железы

Построена эталонная сетка
из более 1 млн
тетраэдральных элементов.



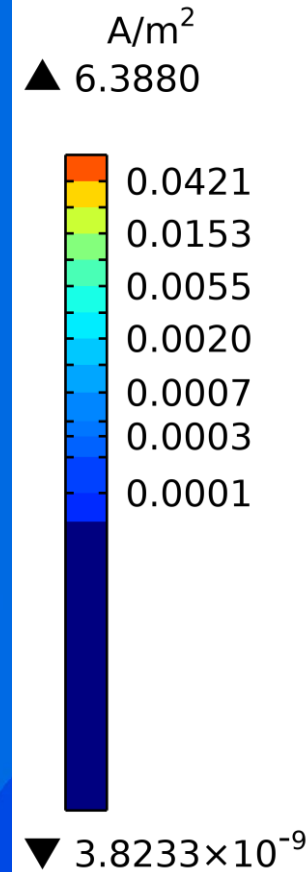
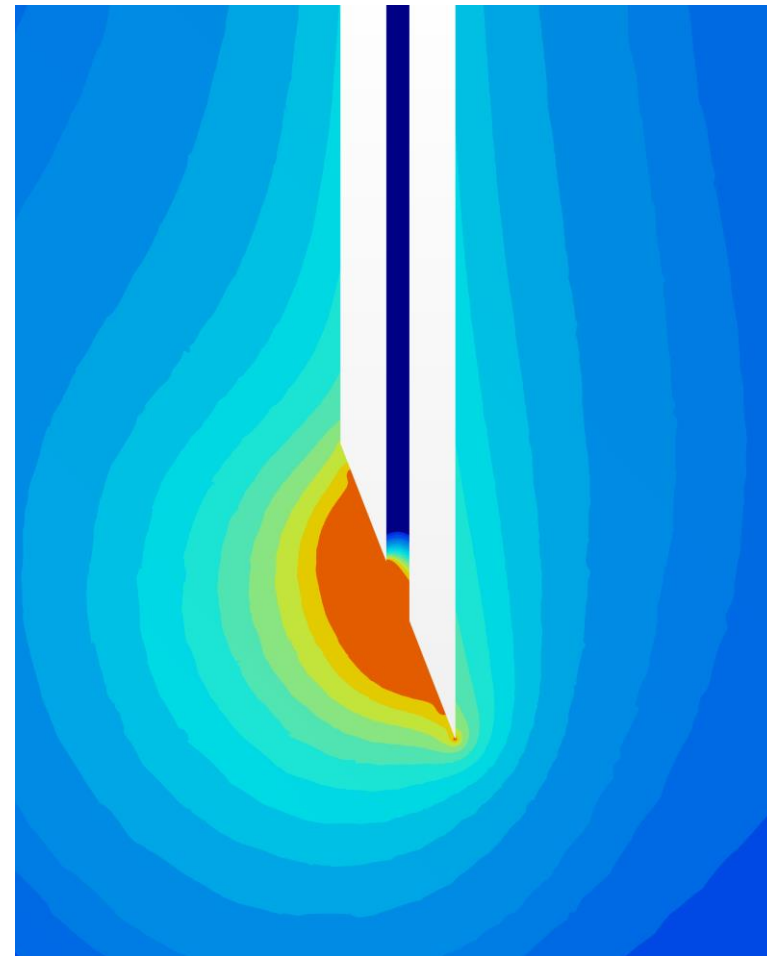
При построении учтена
физика исследуемых
процессов.



Проведено исследование
на сеточную сходимость



Модель рассчитана



**Наибольшая
плотность тока в
ткани наблюдается
в непосредственной
близости от
кончика
электродной
системы**



Распределение плотности
токов (срез, вид сбоку)

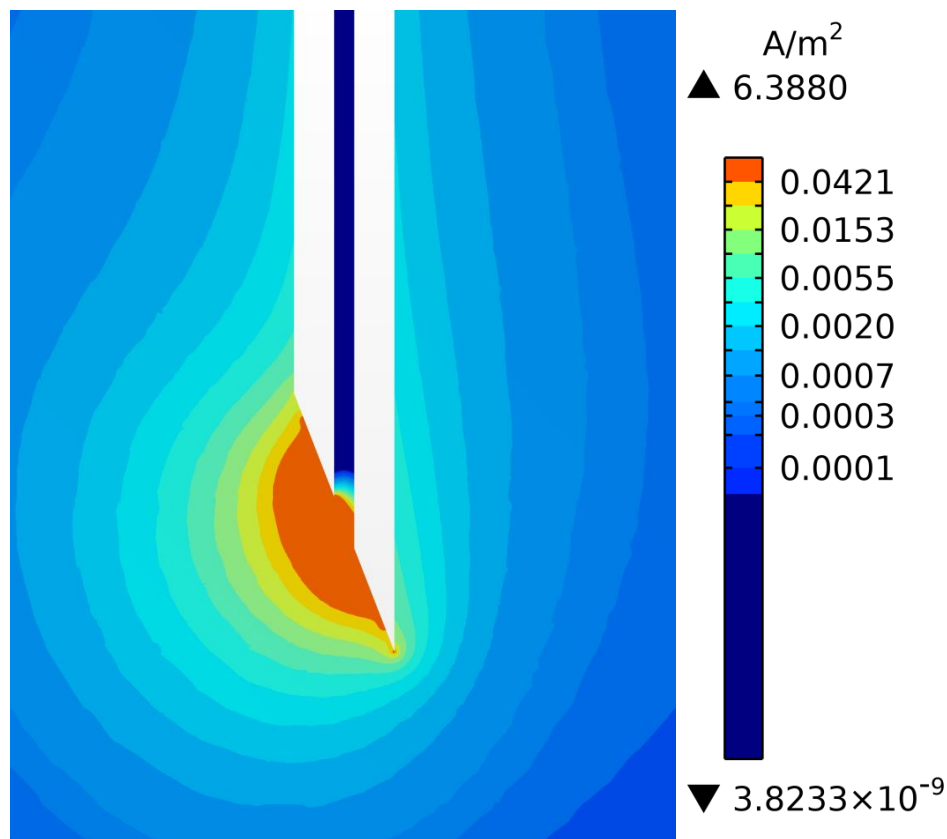


*Ток распространяется
вдоль проводника*

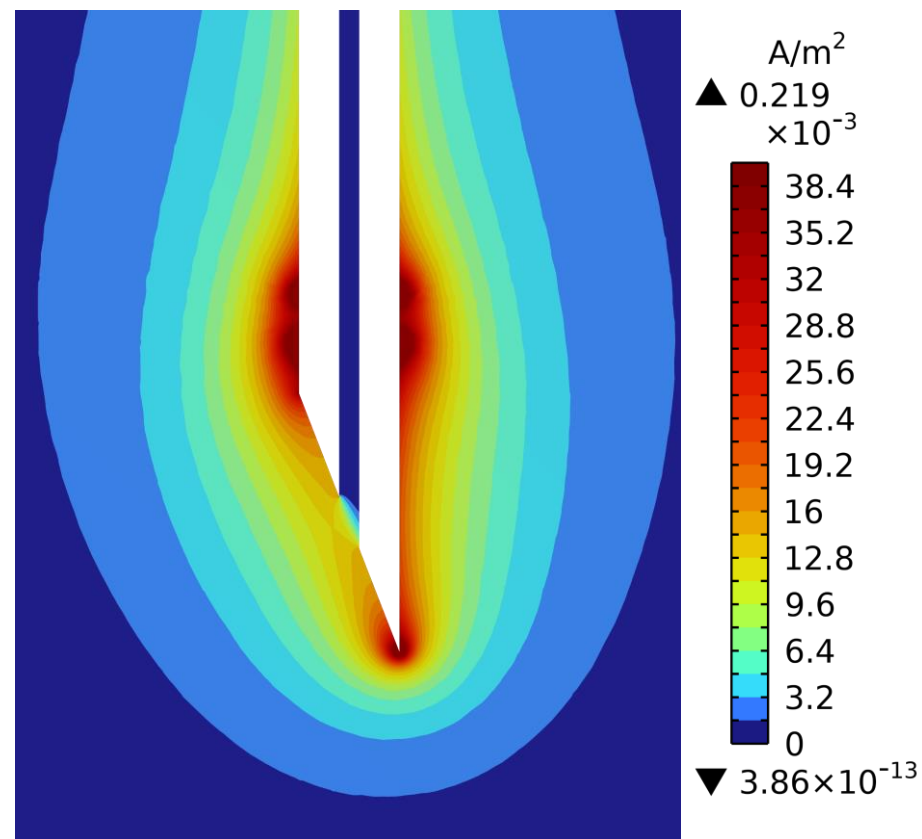
Оптимизация сетки

Модели молочной железы

Коаксиальная
Электродная система



Кольцевая
Электродная система

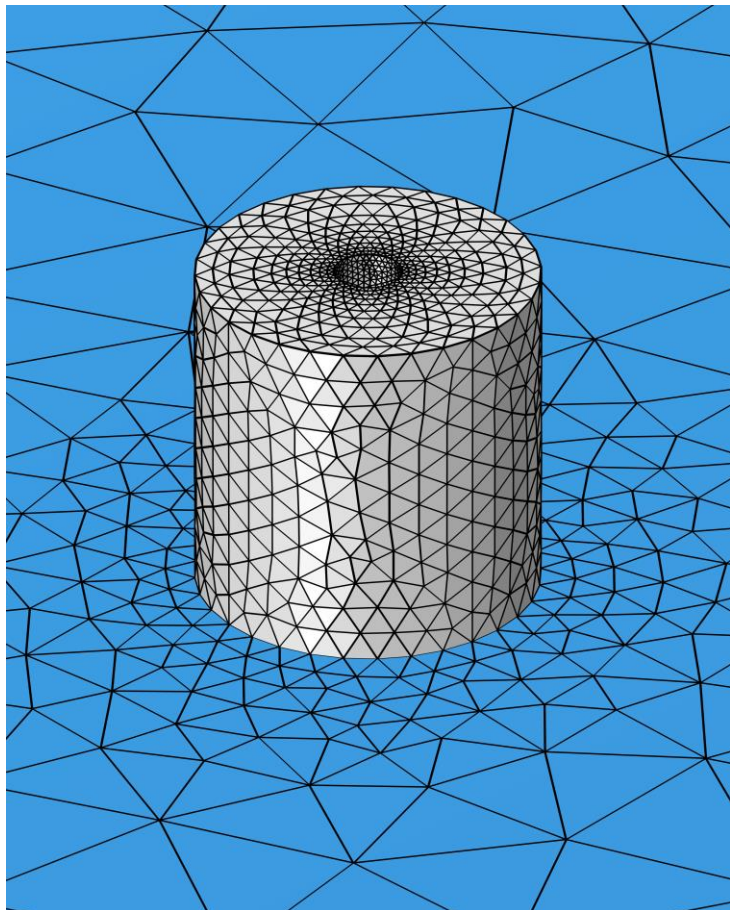


Распределение плотности токов (срез, вид сбоку)

Оптимизация сетки

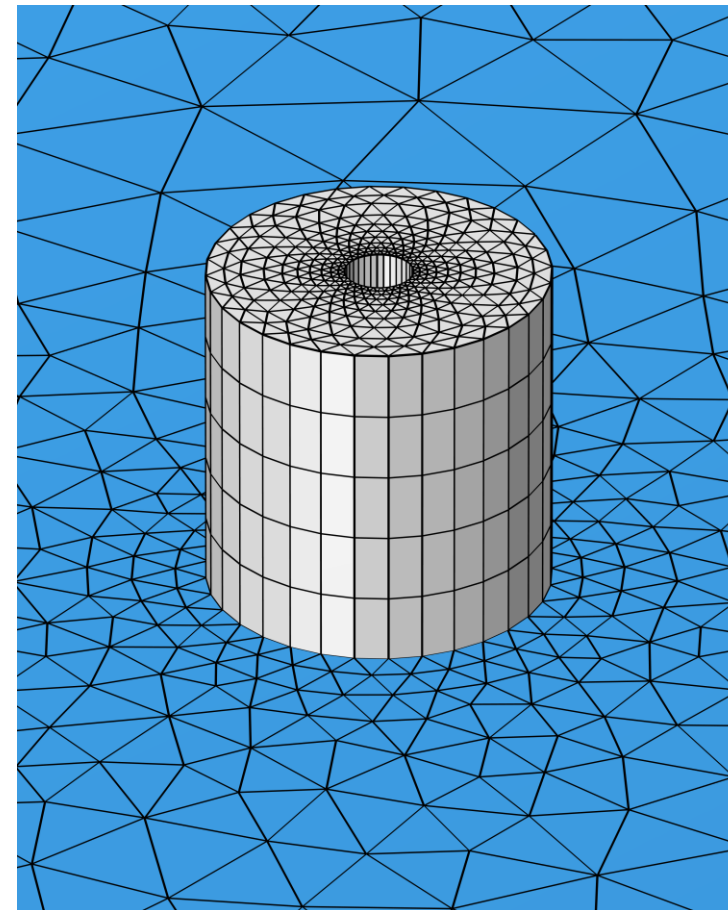
Электродной системы

**Неструктурированная
тетраэдрическая сетка**



***Δ импеданса
менее 0,2%***

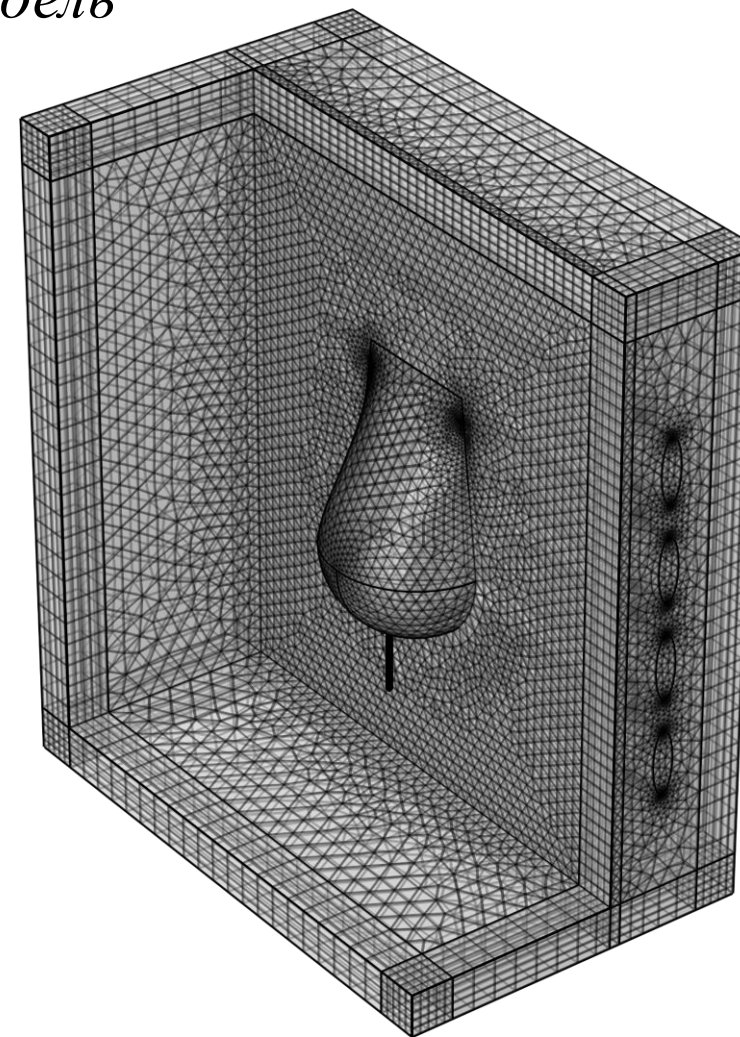
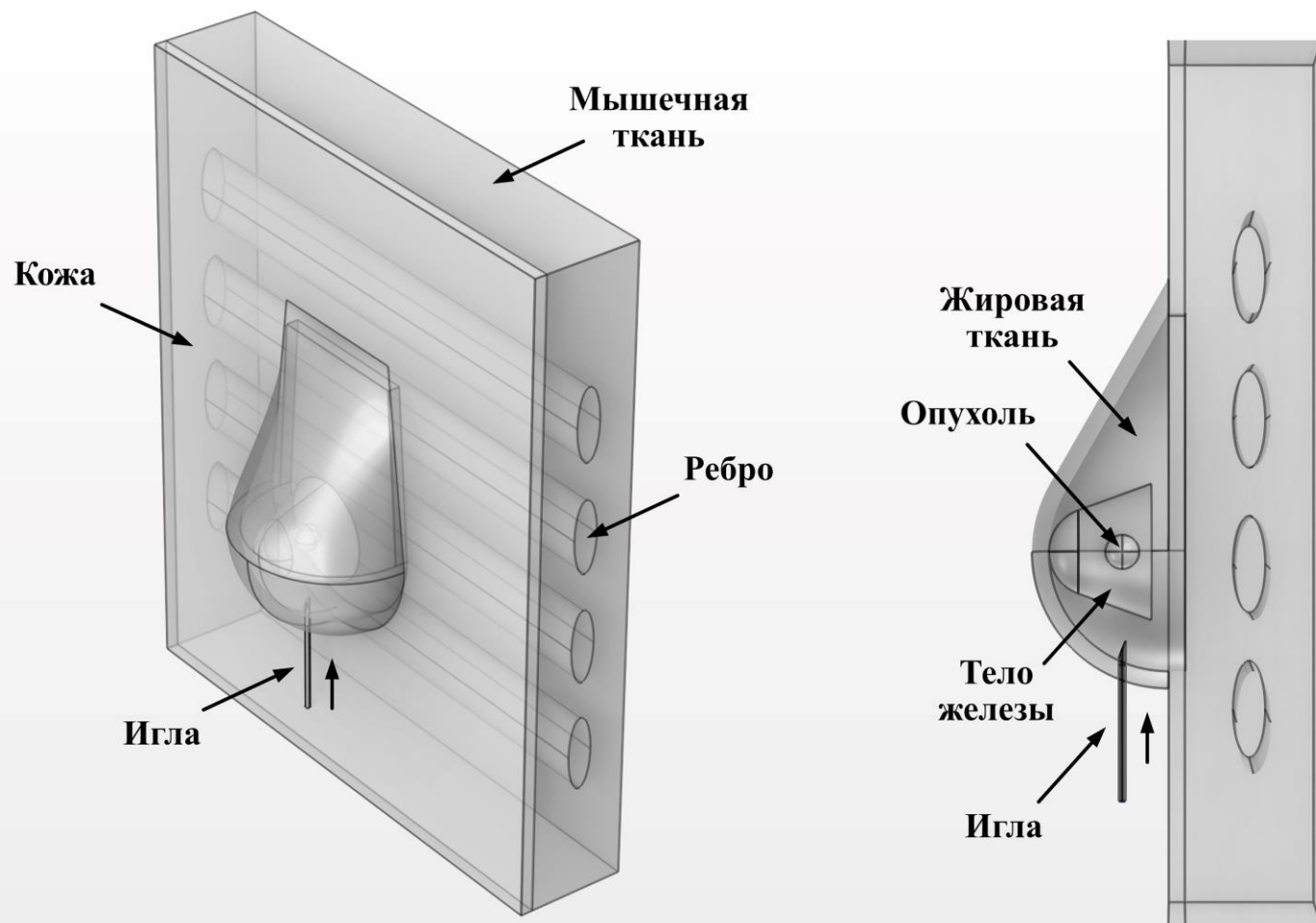
**Структурированная
сетка протяжкой**



| | левая | Правая |
|--|------------|------------|
| Число доментов, шт. | 728,160 | 184,867 |
| Время расчета, с | 9 min 38 s | 4 min 12 s |
| Импеданс, Ом | 6206,2 | 6197,8 |
| Качество элементов сетки, - | 0.6687 | 0,6694 |
| Мин. качество элементов | 0,2325 | 0,2487 |
| Δ импеданса, % | 0,135 | |

Результаты

Электродная система и модель

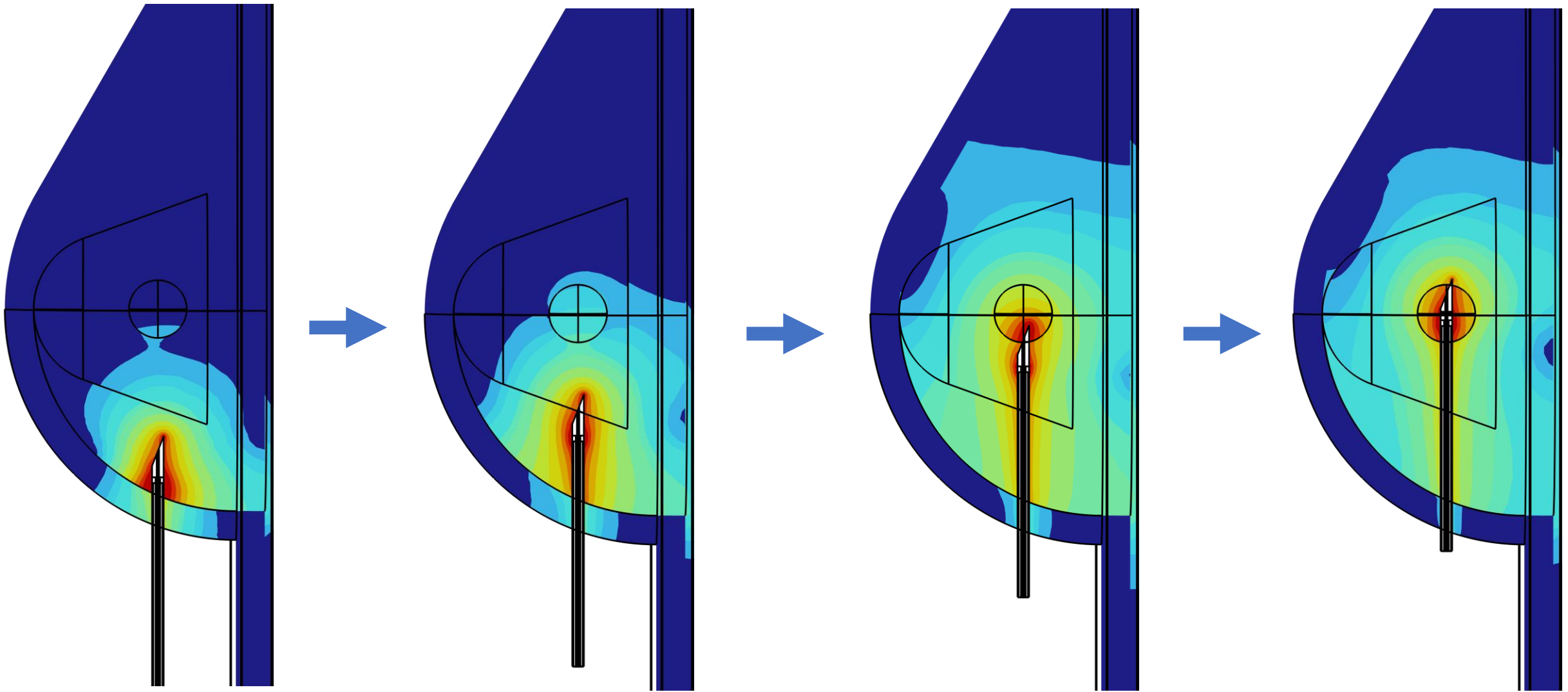


Число элементов – 2,072,008

Среднее качество элементов – 0,6662

Результаты

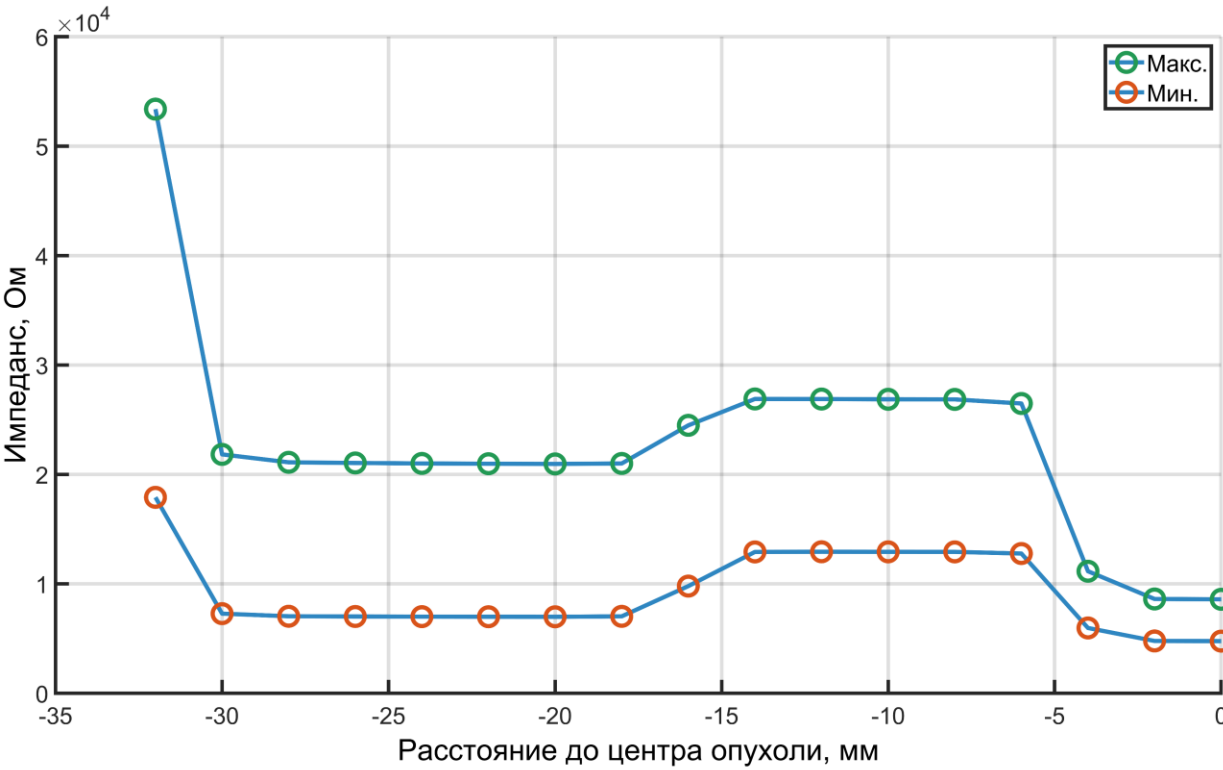
Распределение плотности токов



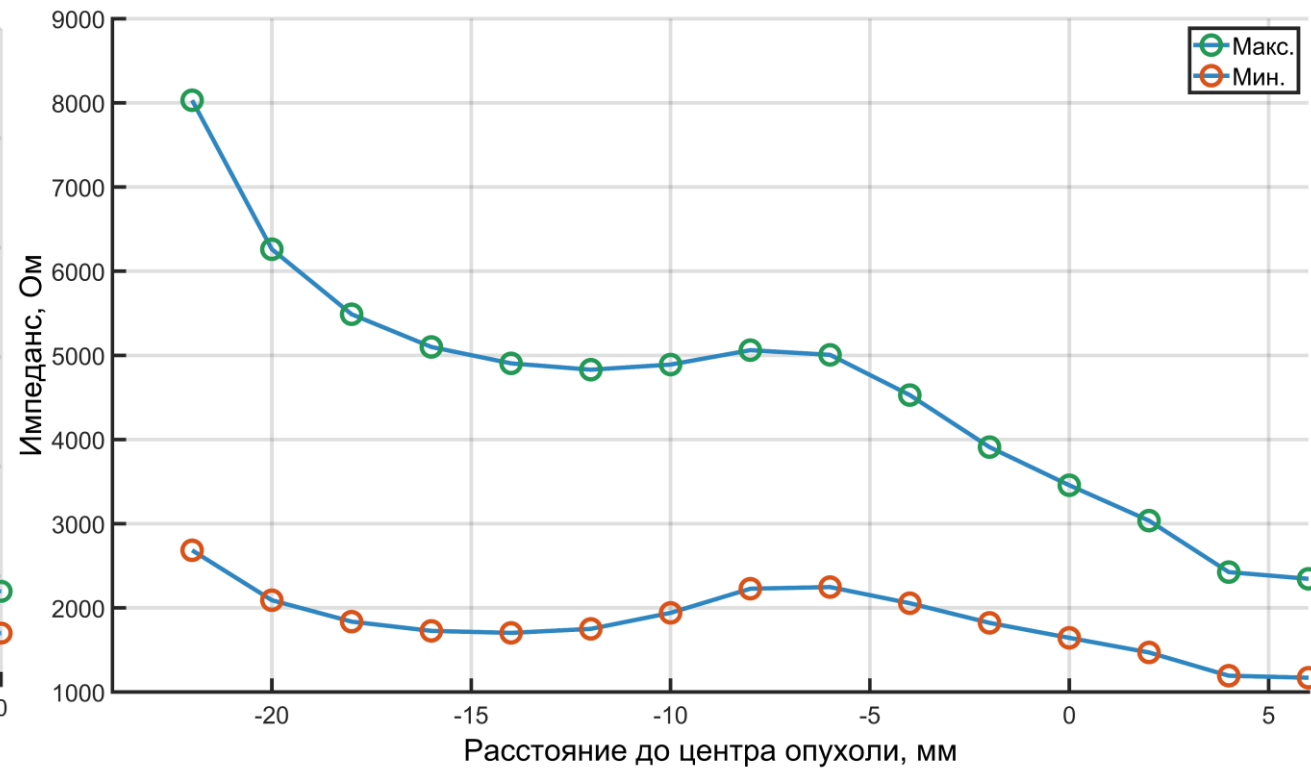
Результаты

Импеданс

Коаксиальная Электродная система



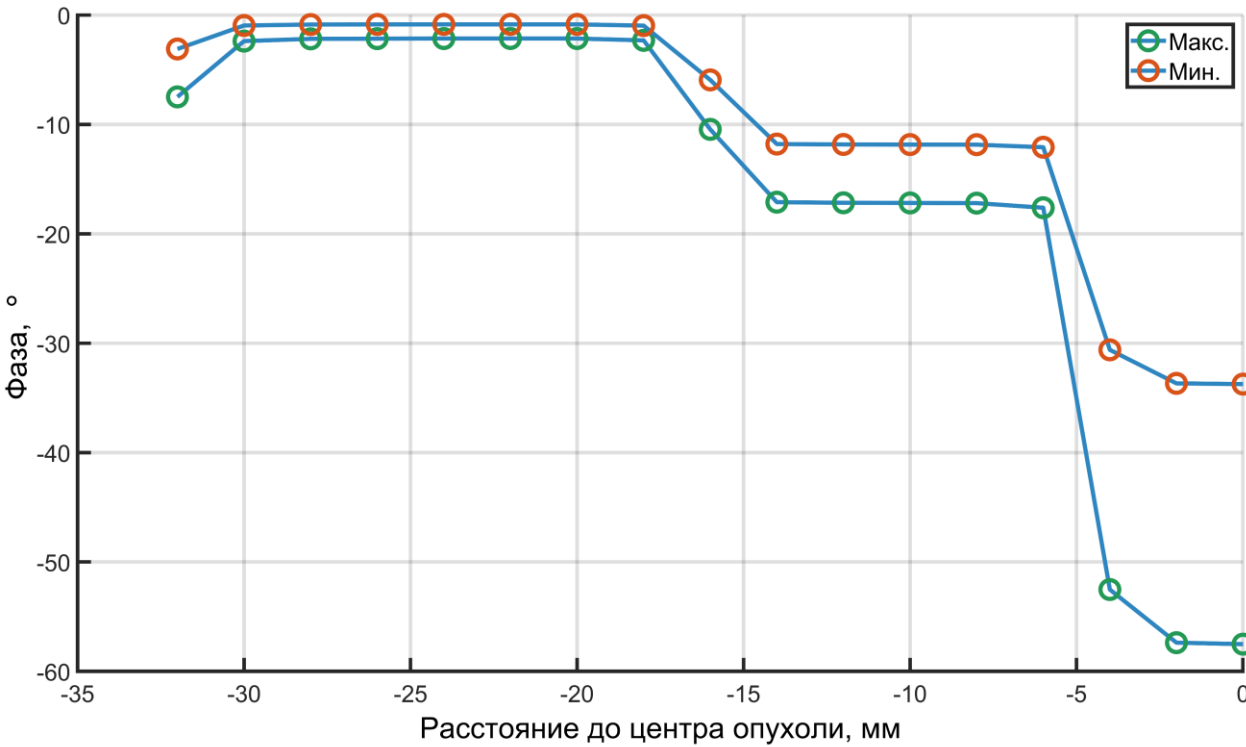
Кольцевая Электродная система



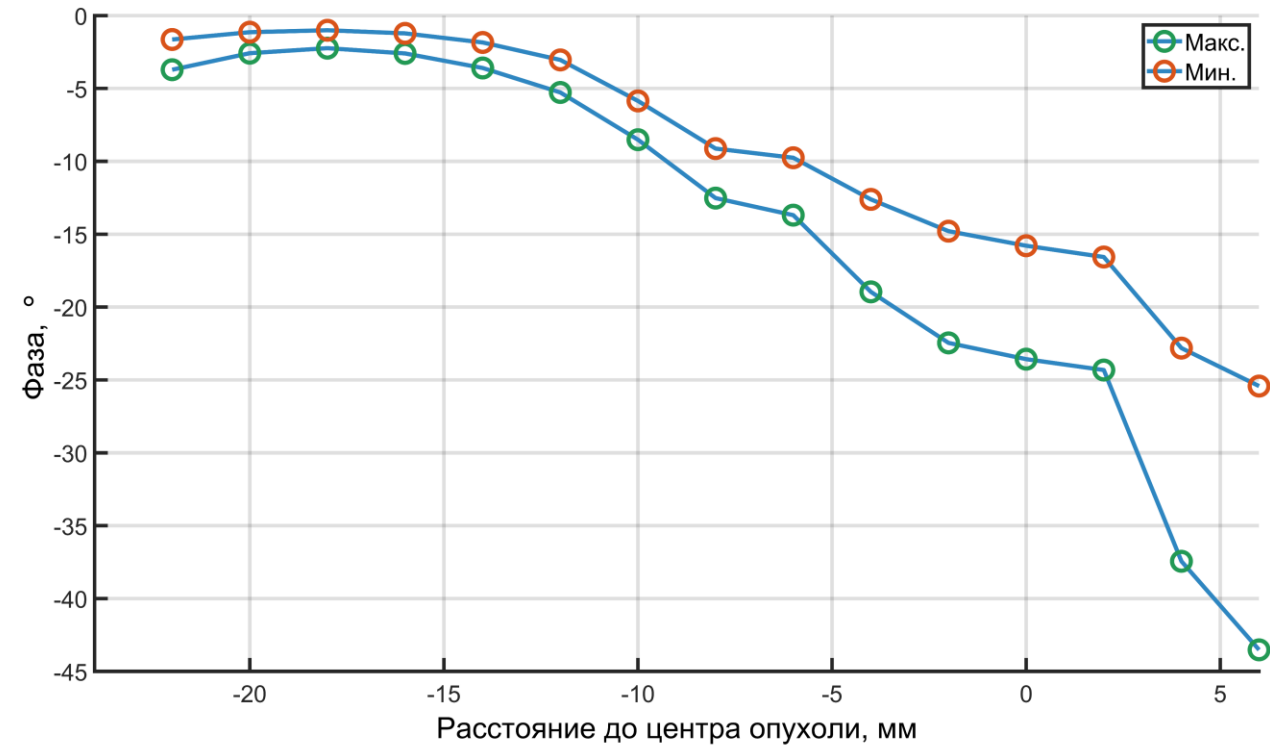
Результаты

Фаза

Коаксиальная Электродная система



Кольцевая Электродная система



Заключение

Выводы

- Созданная модель молочной железы вместе с электродной системой позволяют оценить измеряемый импеданс и угол сдвига фазы источника тока **при различных условиях**.
- **Коаксиальная электродная система** обладает:
 - большей избирательностью (меньше площадь соприкосновения с тканью)
 - Лучшей дифференцируемостью тканей при неизменной частоте
- Использование **угла сдвига фазы** в качестве критерия дифференцирования является более точным. Полученные значения имеют также **меньшую погрешность** по сравнению с импедансом.
- Результаты моделирования будут использоваться при **разработке биотехнической системы** выявления злокачественных опухолей на ранней стадии.

Спасибо за
внимание!