Konzept zur Modellierung und funktionellen Simulation von Strukturen in der Biomedizin

Andres Kriete

Institut für Anatomie und Zellbiologie
Bildverarbeitungslabor, Uni-Klinikum , Aulweg 123, 35385 Giessen
Email: andres.kriete@anatomie.med.uni-giessen.de

Zusammenfassung. Computergestützte Repräsentationen biologischer Organe, Gewebe und Zellen können zum besseren strukturellen und funktionellen Verständnis beitragen. Zur Strukturierung des Arbeitsablaufs von funktionellen Simulationen wird ein Konzept vorgestellt, welches am Beispiel des Organs der Lunge erläutert wird. Dabei wird durch Kombination der Daten aus verschiedenen 3D bildgebenden Modalitäten, der Extraktion und fraktalen Modellierung typischer Merkmale zunächst ein exaktes strukturelles System auf der Basis finiter Elemente gewonnen. Durch iterative CFD-Berechnungen werden dann Massentransportgleichungen gelöst und visualisiert, die den Gastransport beschreiben.

Schlüsselwörter: Modellbildung, FEM, funktionelle Simulation, CFD

1 Einleitung

Neben rein mathematischen Modellbildungen, die primär auf die Repräsentation des strukturellen Aufbaus abzielen, gewinnen diejenigen Simulationen an Bedeutung, die versuchen, dynamisch-funktionelle Eigenschaften biologischer Strukturen auf der Basis der Physik zu beschreiben [1]. Dazu gehören unter anderem elektrophysiologische, kinematische, elastomechanische oder thermische Prozesse. Zu berücksichtigen dabei ist, daß gerade bei funktionellen Aspekten die strukturelle Hierarchie biologischer Strukturen Einfluß auf die Funktion hat.

Es ist also in der Regel nicht ausreichend und abweichend von dem bisherigen Einsatz der Bildanalyse, mit nur einem Abbildungsmasstab oder festen Bildelementen (Pixel,Voxel) zu arbeiten. Vielmehr muß das System auflösungsunabhängig in Elemente zerlegt werden, die eine physikalisch-numerische Berechnung zulassen. Im gleichen Moment macht jedoch die Berücksichtigung mehrerer Ebenen ein Modell zunehmend komplexer. Es ist daher vorher genau zu definieren, welche strukturellen Ebenen und funktionellen Eigenschaften der Strukturen in Kauf genommen werden müssen, um ein bestimmtes Ziel zu erreichen. Um den Arbeitsablauf und Datenfluß zu beschreiben, wird ein Konzept zur strukturellen und funktionellen Repräsentation biologischer Strukturen vorgestellt und dieses exemplarisch auf den Bronchialbaum der Lunge angewandt.

2 Integratives Konzept

Das Konzept, welches den Arbeitsablauf und Datenfluß zur funktionellen Simulation beschreibt, ist im Überblick in Abbildung 1 gezeigt. Es beinhaltet als wesentliche Charakteristika:

- eine Rückkopplungsschleife
- eine strukturell-dynamische Modellierung mit einer Finite-Elemente- Methode, die hierarchisch und auflösungsunabhängig ist und
- eine funktionelle Simulation durch computergestützte Physik mit nachgeschalteter Visualisierung.

Die Integration des Hilfsmittels Simulation in den Modellbildungsprozess biologischer Strukturen kann als Regelkreis beschrieben werden. Dabei geht man davon aus, das zunächst die Ziele bezüglich der Simulation definiert sind. Durch eine Quantifizierung gewonnener morphologischer Daten und Modellierung kombiniert mit computergrafischer Visualisierung wird ein strukturelles Simulationsmodell aufgebaut. Die Morphologie wird auflösungsunabhängig als Finite-Elemente-Modell angelegt, da dies eine wichtige Voraussetzung dafür ist, funktionelle Simulationen zu berechnen.

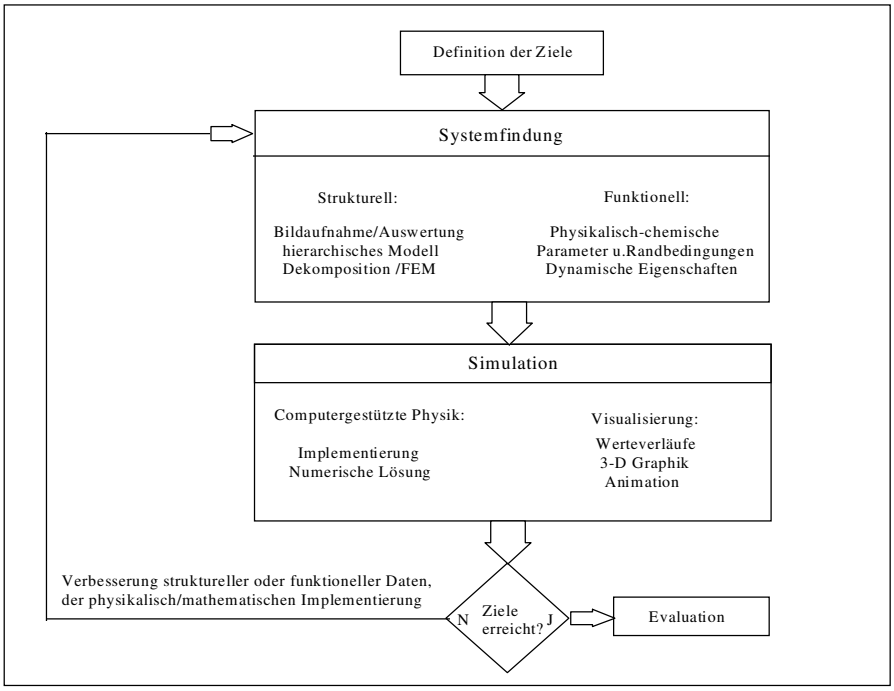

Abb.1: Arbeitsablauf und Datenfluß zur funktionellen Simulation

Zusammen mit den strukturell-dynamische Eigenschaften, den physikalisch-chemischen Parametern und funktionellen Randbedingungen ergibt sich das System. Dieses stellt dann den Input für die eigentliche funktionelle Simulation dar. Die Ergebnisse lassen Folgerungen für das reale System (Organ) zu. Wenn die Ziele nicht erreicht sind, muß erneut der Modellbildungsprozess durchlaufen werden.

3 Modellbildung und Simulation des Bronchialbaums

Das oben vorgestellte Konzept soll im folgenden für das Organ Lunge exemplarisch angewandt werden. Bezüglich der Lunge von Säugetieren wurde gezeigt, daß der Bronchialbaum entsprechend seiner Hierarchie als konduktiver und respiratorischer Teil modelliert werden muß [2,3]. Der konduktive Teil beinhaltet die Luftröhre und die angeschlossen Bronchien und Bronchiolen. In diesen Teilen wird Luft nur transportiert. Im respiratorischen Teil findet der Gasaustausch in den einzelnen Lungenbläschen oder Alveolen statt, die größere respiratorische Einheiten oder Acini bilden. Diese zwei Ebenen der biologischen Hierarchie, die des Organs und Gewebes, müssen betrachtet werden, wenn der Gastransport in der Lunge funktionell untersucht werden soll.

3.1 Modellierung des Bronchialbaums

Zur strukturellen, geometrischen Modellbildung des respiratorischen Teils der Lunge werden bei kleineren Säugerlungen Plastik-Ausgußmodelle untersucht, die die Hohlräume wiedergeben. Bei der menschlichen Lunge können neben Ausgussmodellen auch HRCT-Serien benutzt werden. Nach der Auswertung dieser Daten bzgl. Selbstähnlichkeit und Symmetrie erfolgt eine geometrische Simulation mittels fraktaler Grafik. Das Modell besteht dabei aus 4000 (Ratte/Maus) bis 700000 (Mensch) einzelnen Segmenten (Röhren zwischen Bifurkationen), die als finite Elemente oder Volumina aufgefaßt werden können.

Die Anzahl der respiratorischen Einheiten, ca. 3000 bei Ratte und Maus, 50000 beim Menschen, macht es notwendig, einige Acini exakt zu untersuchen um dann die typischen Merkmale zu modellieren. Neben der konfokalen Mikroskopie kommen Serienschnitttechniken oder Micro-CT zum Einsatz. [4].

Die so gewonnen Volumendaten werden mit speziellen 3-D Bildverarbeitungstools ausgewertet, einschließlich Segmentierung und dem Tracen des Verzweigungsmusters. Projeziert man das Verzweigungsmuster zweidimensional und analysiert den Zuwachs des Volumens, so ergibt sich eine Normalverteilung. Diese Normalverteilung, bezüglich Varianz und Mittelwert abhängig von der Größe der respiratorischen Einheiten, läßt sich trotz des unregelmässigen Aufbaus der Acini gut für eine strukturelles Modell verwenden [4].

3.2 Funktionelle CFD-Simulation mit finiten Volumina

Eine Dekomposition in einzelne Volumina ist durch das Modell von einzelnen Bronchial-Segmenten bereits vorgegeben, eine weitere Dekomposition ist bei dieser Anwendung, im Vergleich zum menschlichen Rachenraum, nicht notwendig [5]. Der Gastransport kann physikalisch durch Massentransport ausgedrückt werden, der aus den drei Anteilen Konvektion, Diffusion und Gasaufnahme besteht.

Für jedes einzelne Segment des Bronchialbaums, welches ein finites Volumen umschreibt, läßt sich eine solche Massentransportgleichung postulieren. Die Gleichungen können durch partielle Differentialgleichungen ausgedrückt werden, die analytisch jedoch nicht lösbar sind. Statt dessen findet neben der schon vorgenommen Aufteilung in finite Volumina auch eine zeitliche Aufteilung des Atemzuges statt[3].

Die Atemamplitude wird in Einzelschritte (>5000) unterteilt und die Gleichungen dann iterativ gelöst (Gauss-Seidel Iteration). Die sich aus dieser CFD-Berechnung ergebenden zugehörigen Gaskonzentration werden innerhalb der 3-D Modells computergrafisch und farbkodiert visualisiert. Die besondere Eigenschaft dieses Modells der Computerlunge ist es, daß für jeden beliebigen Teil des Bronchialbaums Gaskonzentrationen abgelesen werden können. Damit ist eine digitale Dosimetrie realisierbar.

4 Diskussion

Es wurde ein Konzept für computergestützte Repräsentationen biologischer Systeme bezüglich ihrer Struktur und Funktion vorgestellt. Am Beispiel des Organs der Lunge wurde exemplarisch gezeigt, wie durch Kombination der Daten aus verschiedenen 3D bildgebenden Modalitäten, der Extraktion und fraktalen Modellierung typischer Merkmale zunächst ein exaktes strukturelles Modell gewonnen werden kann. Bisherige Modelle gehen entweder von einem idealisierten, regelmäßig-dichotomischen Verzweigungsmuster des Bronchialbaums aus [6,7] oder untersuchen nur funktionelle Teilaspekte [8]. Aus solchen Modellen lassen sich daher nur in beschränkten Umfang Aussagen zur Gesamtfunktionalität der Lunge ableiten.

Die strukturell-geometrischen Untersuchungen ergaben Aufschluß über die Selbstähnlichkeit und Symmetrien im Bronchialbaum. So wurde herausgefunden, daß die Struktur des konduktiven Teil des Bronchialbaums abhängig vom Lungenflügel ist und sich von proximal (innen) nach distal (außen) von monopodial (asymmetrisch) nach dichotom (symmetrisch) ändert. Bisherige Modelle gehen von regelmäßgen Verzweigungsmustern aus [7]. Das Verzweigungsmuster in den respiratorischen Einheiten ist unregelmäßig, die Durchmessersummen sind aber normalverteilt. Damit ist eine geometrische Modellierbarkeit dieser Struktur gegeben.

Durch Dekomposition des Bronchialbaums in finite Volumina können Computational Fluid Dynamics (CFD) - Berechnungen durchgeführt werden. Dazu werden Massentransportgleichungen iterativ gelöst und Gaskonzentrationen visualisiert, die den Lufttransport in der Lunge beschreiben. Jede Atmungsamplitude führt zu einem typischen Konzentrationsverteilungsmuster innerhalb des Bronchialbaums, dieses kann visualisiert oder numerisch angezeigt werden. Die Struktur des Bronchialbaums hat dabei eindeutig einen Einfluss auf die Funktion: Jeder Acinus erhält zwar seinen gleichen Anteil an Ventilation, aber die effektive Ventilation (Sauerstoffversorung) ist von der Lage des Acinus in der Lunge abhängig.

Das entwickelte Konzept, gekennzeichnet durch Auflösungsunabhängigkeit, finite Elemente und iterativer Simulationsrechnung, ist nicht nur für die Lunge, sondern prinzipiell auch für andere Organsysteme oder zelluläre Strukturen anwendbar. Von besonderem Interesse ist dabei das Studium der Wechselwirkung zwischen Form und Funktion.

Literatur

1. Hersh, J.S.: A survey of modeling representations and their application to biomedical visualization and simulation. Conf. Proc. VBC 1990, IEEE Comp.Society Press, pp 432-441, 1990.
2. Kriete,A.: Hierarchical data representation of lung to model morphology and function. in: (Eds. Höhne,K.-H., Kikinis, R).: Visualization in Biomedical Computing. Springer, NY, pp 399-404, 1996.
3. Kriete,A.: Form and function of mammalian lung: analysis by scientific computing. in press for Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology, Springer -Verlag, Berlin, 1998.
4. Kriete,A.: Microscopical quantification and functional simulation of pulmonary respiratory units. SPIE Conf.Proc.,Vol. 2655, pp 234-244, 1996.
5. Davidson,L.,Nielson,P.: Calculation of 2-D airflow in facial regions and nasal cavaties using an unstructured finite volume solver. Conf. on Finite Volume Methods, ISSN 1395-7953 R 9539, Dec. 1995.
6. Talhami,H.:L-Systems for three-dimensional anatomical modelling: towards a virtual laboratory in anatomy, in: (Eds.)Höhne,K.-H., Kikinis,R.: Visualization in Biomedical Computing, Springer, NY, pp 393-398, 1996.
7. Weibel, E.R.: Morphometry of the human lung. Springer, Berlin, 1963
8. Mercer, R.R., Anjivel,S., Miller,F.J., Crapo,J.D.: Inhomogenity of ventilatory unit volume an ist effects on reactive gas uptake. J.Appl.Physiol. 70,5, pp 2193-2205, 1991.