



Národní konference s mezinárodní účastí
INŽENÝRSKÁ MECHANIKA 2002

13. – 16. 5. 2002, Svratka, Česká republika

SIMULACE ADAPTAČNÍCH A HOJIVÝCH PROCESŮ KOSTNÍ TKÁNĚ

Jaroslav Vtípil¹

Poznatek, že odezva kostní tkáně na vnější zatížení vyvolává její adaptaci, je již dlouho známý. Kost pracuje tzv. metodou minima materiálu, tedy optimalizuje svoji strukturu tak, aby nesla vnější zatížení s využitím minimálního množství materiálu (kost dokonale optimalizuje). Jakým způsobem se toto však děje, čím je tento proces řízen (je-li), je v dnešní době stále nejisté.

Projekt, jenž je zde prezentován, si jednak klade za cíl pomoci nalézt odpověď na to, jakým způsobem probíhá odezva kostní tkáně na vnější zatížení a dále úspěšně tento proces simulovat pro jeden libovolný element obecné (lidské) kostní tkáně. Na základě těchto elementů je možno nasimulovat chování jakékoliv kosti v lidském těle. Podmínkou je pouze znalost zatížení kosti a možnost jejího modelování pomocí rovinné úlohy (autor v současné době pracuje na rozšíření této simulační metody do 3D).

Pro simulování chování kostní tkáně byla vytvořena (naprogramována) umělá neuronová síť typu Back-propagation. Dále bylo užito metody konečných prvků programového balíku COSMOS/M. Učební data neuronové sítě byla získána z RTG snímků femuru mladé ženy po provedení resekce a zkrácení končetiny.

Klíčová slova: Adaptace kostní tkáně, Neuronové sítě, Kostní hojení

Výchozí úvaha

Profesor Cowin a spol. (Cowin S.C., 1991-1993) navrhl, že původci řízení adaptace kostní tkáně jsou samotné kostní buňky neboli osteocyty, resp. jejich vzájemná komunikace a odezva na změnu vnějšího zatížení. Osteocyty umístěné v dutinkách kostních lamel jsou propojeny kanálky (canaliculi osium) a těmi komunikují na chemické a mechanické bázi. Tato teorie je podkládána množstvím biologických experimentů, pozorování a matematickým aparátem.

Jde tedy o to, že jedna kostní buňka na základě informací buněk ze svého nejbližšího okolí a vlastního stavu mechanického namáhání „rozhodne“ o svém působení na nejbližší okolí. Tato kostní buňka může tedy být iniciátorem přestavby kostní tkáně jak co do hlavního směru anizotropie, tak i hustoty, případně tvaru kostní tkáně. Podle tohoto vzorce chování reagují všechny osteocyty, a tak mohou optimalizovat kost bez znalosti jejího globálního stavu. Autor tohoto příspěvku se za tento princip přimlouvá jako za určitý fenomén v přírodě nijak neobvyklý. Podle stejného principu funguje mozek, regenerační schopnost rostlin, hmyzí společenství atd.

¹ Ing., ČVUT v Praze, Fak. Strojní, Ústav mechaniky, Laboratoř biomechaniky člověka, Technická 4, 166 07 Praha 6, vtupil@biomed.fsid.cvut.cz

Výše zmíněná práce profesora Cowina a její princip inspirovaly autora tohoto příspěvku k následující úvaze. Pokud podle zmiňovaného vzorce chování reagují všechny kostní buňky, můžeme říci, že i skupina buněk se bude z makroskopického pohledu chovat podobně, pokud budeme ochotni zanedbat nehomogenitu v rámci té skupiny. Jinými slovy lze kost rozdělit na několik drobných (již však makroskopických, na rozdíl od buněčných struktur) elementů, které při zachování podobného vzorce chování jako osteocyty budou úspěšně adaptaci řídit. Každý tento element kostní tkáně je schopen určit, jakým způsobem se změní jeho stav v budoucnosti na základě informací o mechanickém namáhání sebe samého a elementů ve svém nejbližším okolí.

Chceme-li tento proces simulovat, je potřeba znát tři základní faktory:

- a) veličinu, která reprezentuje mechanické zatížení elementů a je tudíž předávána informačními kanály
- b) konkrétní velikost této veličiny pro konkrétní element při určitém zatížení kosti
- c) přenosovou (transformační) funkci, která převádí informaci o zatížení na informaci o změně hustoty a hlavního směru anizotropie kostní tkáně

Rozbor faktoru a): Veličinou, jenž reprezentuje zatížení kostního elementu, může být jakákoliv mechanická veličina, která dostatečně dobře reprezentuje napjatost (deformaci) kostního elementu a může být předávána canaliculi ossium mezi osteocyty. Vzhledem k tomu, že autor příspěvku není biolog, rozhodl se experimentovat s různými pravděpodobnými veličinami (např. tlak, deformace, kulový tenzor napětí, tenzor napětí, ...). Jako nejvhodnější veličina se ukázala tzv. ekvivalentní deformace.

Rozbor faktoru b): Konkrétní velikost této veličiny pro konkrétní element při určitém zatížení kosti je získáván pomocí metody konečných prvků.

Rozbor faktoru c): Nalezení přenosové funkce elementu kostní tkáně se jeví jako největší problém, který je bez znalostí biologie a dlouholetých výzkumů v dané oblasti neřešitelný. Autor proto navrhl metodu, která dává velkou naději na úspěch při hledání přenosové funkce. Neodpoví však na princip a mechanismus této odezvy. Transformační funkci kostního elementu nahrazuje umělá neuronová síť. Tato síť byla naučena na chování kostního elementu dle skutečného biologického vzoru.

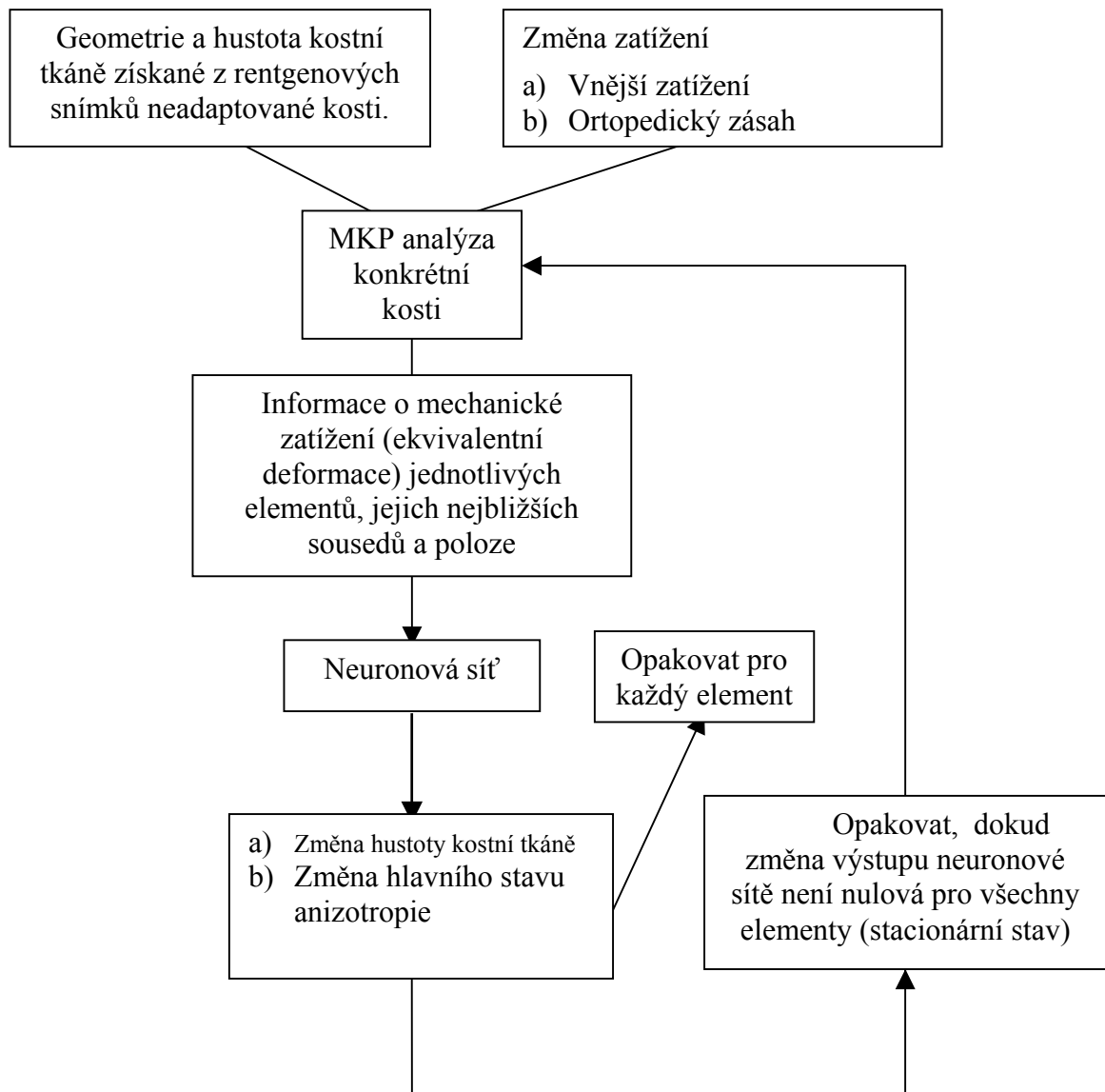
Princip simulace

Metoda využívá dvou odlišných matematických aparátů pro simulaci chování kostní tkáně. Pro určení vstupních dat (mechanického zatížení jednotlivých elementů kostní tkáně) užívá metody konečných prvků. Každý element konečněprvkového modelu geometricky odpovídá elementu kostní tkáně. Pro určení změny stavu (hustoty a hlavního směru anizotropie) elementů kostní tkáně je užito naučené neuronové sítě. Navržená neuronová síť reprezentuje chování každého elementu kostní tkáně.

Tímto procesem lze simulovat obecnou kostní tkáň. Je třeba jen vytvořit její model metodou konečných prvků. Je nutné vložit do neuronové sítě informaci o mechanickém zatížení jednotlivých elementů a jeho sousedů (postupně pro všechny elementy) a upravit materiálové vlastnosti všech elementů na základě odezvy neuronové sítě. Tento proces je možné opakovat, dokud změna na výstupu neuronové sítě není nulová, což odpovídá optimálnímu stavu kostní tkáně tedy remodelačnímu ekvilibriu (Pettrýl M., 1998 – 2000).

Simulační proces by měl obsahovat velmi důležitý prvek a tím je čas. Bohužel data na nichž byla neuronová síť učená, nevyhovovala podmínkám se zahrnutím času

spojených, proto metoda predikuje chování kostní tkáně na pevnou dobu dopředu (asi 8 měsíců). Zahrnutí času jako proměnné veličiny však nečiní žádné zvláštní nároky na učení neuronové sítě, je pouze otázkou získání vhodných učebních dat. Stejným způsobem lze začlenit i další vlivy jako je věk pacienta, přítomnost nemocí (genetických poruch) souvisejících s kostní tkání ...



Obr. 1.: Principiální schéma simulace chování kostní tkáně.

Určení stavu mechanického namáhání kostní tkáně metodou konečných prvků

Hlavní řídicí veličinou procesu adaptace kostní tkáně na vnější zatížení je stav mechanického namáhání této tkáně (napjatost, deformace, ...). V popisovaném simulačním modelu je mechanické namáhání vstupním údajem neuronové sítě. Tento stav je pro potřeby prezentované metody určován metodou konečných prvků.

Simulační metoda byla navržena pro rovinné modely kostí (autor by rád do budoucna provedl rozšíření do 3D). Je tedy vyžadována rovinná MKP analýza (rovinná

deformace) konkrétní kosti s možností zahrnutí kontaktů s jiným materiálem (ortopedické implantáty). Je užíváno trojúhelníkových - tří uzlových prvků s lineární násadovou funkcí. Výstupem výpočtu (vstupem do neuronové sítě) je takzvaná ekvivalentní deformace, která je definována v užitém softwarovém balíku (COSMOS/M) následujícími vztahy:

$$\begin{aligned}Estrn &= 2 * \sqrt{(\varepsilon_1 + \varepsilon_2) / 3} \\ \varepsilon_1 &= 0.5 * [(\varepsilon_X - \varepsilon^*)^2 + (\varepsilon_Y - \varepsilon^*)^2 + (\varepsilon_Z - \varepsilon^*)^2] \\ \varepsilon_2 &= (\varepsilon_{XY}^2 + \varepsilon_{XZ}^2 + \varepsilon_{YZ}^2) / 4 \\ \varepsilon^* &= (\varepsilon_X + \varepsilon_Y + \varepsilon_Z) / 3,\end{aligned}$$

kde $Estrn$ je ekvivalentní deformace a ε_X , ε_Y , ε_Z , ε_{XY} , ε_{XZ} , ε_{YZ} jsou složky tenzoru deformace.

Pro učení neuronové sítě byl proveden výpočet femuru mladé ženy, těsně po resekci a zkrácení delší končetiny. V modelu bylo užito 6 různých materiálových konstant pro popis kostní tkáně. Tyto materiálové konstanty byly určeny dle hustoty kostní tkáně v jednotlivých elementech dle směšovacího pravidla pro kompozitní materiály. Hustota kostní tkáně byla určována z rentgenových snímků metodami imageprocessingu (Baruffaldi F. a kol. 1994 – 1995). V jednotlivých elementech byl stanoven hlavní směr anizotropie, jenž v oblasti spongiosní kostní tkáně respektoval dominantní směry trámců a v kompaktní respektoval určené směry anizotropie z mikroskopických výbrusů jiných femurů. Zatížení namodelované kosti bylo provedeno v oblasti malého a velkého trochanteru a hlavičky femuru. Jejich velikosti byly určeny na základě měření in vivo profesora Bergmanna (Bergmann, G., 1988 - 1995) a vlastní kinematické analýzy pohybu. Detaily jednotlivých výše popsaných pasáží a experimentů spojených s MKP výpočtem zde nebudou prezentovány, protože se autor domnívá, že nejsou předmětem podávané práce - jsou jenom převzatým nástrojem pro určení potřebných hodnot a veličin.

Využití neuronové sítě k modelování odezvy jednoho elementu kostní tkáně na vnější podněty

Klíčovým prvkem zde popisované simulační metody je odezva jednoho elementu kostní tkáně na vstupní informace. Tyto informace zahrnují stav mechanického zatížení sousedních elementů, jejich polohu vůči vyšetřovanému elementu, mechanické zatížení a hustotu kostní tkáně vyšetřovaného elementu. Odezvou elementu kostní tkáně je míněna změna jeho hustoty a hlavního směru anizotropie. Nalézt transformační funkci mezi výše zmíněnými vstupními a výstupními informacemi takovou, aby odpovídala reálnému chování kostní tkáně, je obvyklými simulačními analytickými metodami velice obtížné, ne-li nemožné. Autor zprávy proto užil netradičního numerického aparátu – neuronových sítí jako prostředku umělé inteligence.

Odpadlo tedy obtížné hledání zákonitostí, definičních podmínek, rovnic, atd. Stačilo jen nalézt vhodnou skupinu vstupních a jim odpovídajících výstupních dat z ortopedické praxe a na základě těchto dat naučit neuronovou síť chování reálné kostní tkáně. Neuronová síť zastupující element kostní tkáně se tedy stává „expertem“, jednajícím na základě bohaté zkušenosti, ale bez znalosti podstaty problematiky.

Při hledání vhodné veličiny pro charakterizování mechanického namáhání elementu kostní tkáně bylo vytvořeno několik variant neuronových sítí, v této práci je popsána „vítězná“ neuronová síť, využívající (již výše zmíněnou) ekvivalentní deformaci jako veličinu popisující stav mechanického namáhání elementu kostní tkáně.

Navržená neuronová síť je čtyřvrstvá se dvěma skrytými, jednou vstupní a jednou výstupní vrstvou. Neuronová síť byla prakticky realizována vytvořením programu v programovém interpretu Matlab 5.0.

Vstup neuronové sítě lze rozdělit na dvě základní části, vektor vstupů ze sousedních elementů, vektor vstupů z vyšetřovaného elementu. Vzhledem k tomu, že simulovaná kost je rozdělena na trojúhelníkové elementy (viz MKP analýza) má každý vyšetřovaný element tři přímé sousedy (pokud není hraniční). Vstupní vektor z okolních prvků je tedy rozdělen na tři části (odpovídá třem přímým sousedům) a každá nese tři vstupní informace:

1. ekvivalentní deformace sousedního elementu
2. odklon těžiště od osy hlavního směru anizotropie vyšetřovaného elementu
3. indikaci, zda-li je sousední element přítomen (pro případ, že vyšetřovaný element je hraniční nebo rohový).

Vstupní vektor vyšetřovaného elementu má tedy již jen dvě složky ($11-3 \times 3=2$):

1. ekvivalentní deformaci vyšetřovaného elementu
2. hustotu kostní tkáně v místě vyšetřovaného elementu

Výstup neuronové sítě se skládá ze dvou složek:

1. změny hustoty kostní tkáně v místě vyšetřovaného elementu
2. změny hlavního směru anizotropie kostní tkáně v místě vyšetřovaného elementu

Nutno si uvědomit, že vstupní i výstupní informace neuronové sítě jsou normovány maximálními hodnotami v úloze, aby jejich hodnoty byly v intervalu $<0,1>$ nebo $<-1,1>$. Neurony jimiž je neuronová síť tvořena mají sigmoidální přenosovou funkci definovanou také ve výše zmiňovaných intervalech.

Síť byla navržena s takzvanou plnou konektivitou (všechny neurony jedné vrstvy jsou propojeny se všemi neurony vrstvy sousední). Pro učení byl užit algoritmus back-propagation.

Učebními daty pro vstup do neuronové sítě bylo 50% elementů z MKP modelu femuru ženy, těsně po resekci a zkrácení delší končetiny (viz výše), odpovídající výstupy byly určeny z rentgenových snímků téže pacientky po jedenácti měsících.

Závěr a diskuse

Po naučení neuronové sítě byla metoda testována na vzorovém případě, tentokrát pro všech 100% elementů kostní tkáně. Její predikce se jevila jako velice úspěšná a přesná - střední odchylka u hustoty a směru anizotropie činila asi 1,2%! Dále byl proveden test na neexistující (fantastické) kosti, kde byla ověřována schopnost metody optimalizovat. Pro potvrzení komplexní schopnosti této metody by bylo potřeba velkého množství testovacích dat a zahrnutí dalších vlivů, zejména času.

Princip adaptace kostní tkáně na změnu vnějšího zatížení úspěšně simulovaný výše popsaným postupem si nečiní nárok na to být jedinečným a správným principem. Díky

ověření reálnosti této simulace se jeví jako jeden z možných principů. Je to velice univerzální prostředek pro simulaci chování obecné kostní tkáně. Takový prostředek dává veliké možnosti lékařům, ale i výzkumníkům zabývajících se kostní tkání.

Zpětným rozbořem naučené neuronové sítě (hodnot jejich vah u jednotlivých vstupů, ..) lze nalézt empirické vztahy a podmínky pro popis chování jednoho elementu kostní tkáně. Tyto mohou napovědět jaký je princip adaptace kostní tkáně, případně kudy se ubírat při jeho výzkumu. Metoda nenachází odpověď na otázku dle jakého schématu fungují jednotlivé buněčné struktury kostní tkáně, ale je však schopná jejich chování úspěšně simulovat.

Metoda umožňuje i zahrnutí takových vlivů jako jsou vrozené vady, genetické poruchy, biologický věk, výživa apod.

Autor se domnívá, že nejen metoda sama (případně její aplikace) je přínosem, za povšimnutí stojí i postup, jaký je aplikován. Může být inspirací pro řešení dalších neznámých v biomechanice, dává možnost simulovat a predikovat na základě zkušenosti bez znalosti principu a zpětně pomoci princip odhalit.

Zde prezentovaná práce není ukončena, autor pracuje na dalších rozšířeních metody, zejména o možnost plně prostorové simulace, hojení kostní tkáně a na její „uživatelské přístupnosti“. Překážkou pro rychlý postup v této práci je prozatím nedostatek vhodných a dostatečně rozmanitých učebních dat z klinické praxe. Rozšíření metody do prostoru sebou navíc nutně ponese potřebu praktických experimentů.

Literatura

Vtípil, J.: Simulation of the adaptation of bone tissue. Journal of Biomechanics Vol. 34, September 2001. pp. 76-77.

Wolf, J. (1892). Das Gesetz der Transformation der Knochen. Hirschwald, Berlin.

Bergmann, G., Graichen, F., Siraky, J., Jendrzynski, H., Rohlmann, A. (1988). Multichannel Strain Gauge Telemetry for Orthopaedic Implants. J. Biomech. 21: pp. 169-176.

Bergmann, G., Graichen, F., Rohlmann, A. (1993). Hip joint forces during walking and running, measured in two patients. J. Biomech. 26: pp. 969-990.

Bergmann, G., Correa da Silva, M., Neff, G., Rohlmann, A., Graichen, F. (1994A). Evaluation of ischial weight bearing orthoses, based on in vivo hip joint force measurements. Clin. Biomechanics 9: pp. 225-234.

Bergmann, G., Kniggeendorf, H., Graichen, F., Rohlmann, A. (1995). Influence of shoes and heel strike on the loading of hip implants. J. Biomech. 28: pp. 817-827.

Petrtyl, M., Danešová, J. (2000). Genetické a biomechanické řízení remodelace kostní tkáně. Konference Skelet 2000. Praha. pp. 40-41.

Mařík, I., Petrtyl, M. (2000). Remodelace kostní tkáně za fyziologických a patologických podmínek. Konference Skelet 2000. Praha. pp. 31-32.

Petrtyl, M., a kolektiv. (1998). Princip remodelace kompozitní makrostruktury kortikalis. Závěrečná zpráva grantového projektu 106/96/0938. Praha.

Cowin, S.C. (1993). Bone-stress adaptation models. Journal of Biomechanical Engineering 115. pp. 528-534.

Cowin, S.C., Moss-Salentijn L. (1991). Candidates for the mechanosensory system in bone. *Journal of Biomechanical Engineering* 113. pp. 191-196.

Baruffaldi F., Toni A., Viceconti M. a kol. (1994). Computer aided densitometric image analysis of bone remodeling after total hip arthroplasty. *Technology and Health Care* 2, Elsevier Science B.V. pp. 53-60.

Baruffaldi F., Gnudi S., Toni A. a kol. (1995). The state of the art of non-invasive diagnostic for bone densitometry. Method of photonic absorption. *Chir. Organi Mov.* LXXX, Cappelli editore, Bologna. pp. 427-448.

Valenta J. a kol. (1985). *Biomechanika*. Academia Praha.

Šíma J., Neruda R. (1996). *Teoretické otázky neuronových sítí*. MatfyzPress Praha.

Kůrková V. (1992). Kolmogorov's theorem and multilayer neural networks. *Neural Networks*, 5. pp. 501-506.

Novák M., Faber J., Kufudaki O. (1992). *Neuronové sítě a informační systémy živých organismů*. Grada.