



УДК 616.71

© 2003 г. **И.В. Борозда**, канд. мед. наук
(Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск),
А.В. Бушманов, канд. техн. наук,
О.В. Шестакова
(Амурский государственный университет, Благовещенск)

ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АРХИТЕКТУРЫ ТРАБЕКУЛЯРНОЙ КОСТИ

Моделируется развитие микроархитектуры костной ткани с возрастом. Исследована структура кости, в которой накопление повреждений может закончиться переломом. Показано, что доступные экспериментальные данные, имеющие усредненные значения, могут быть достоверно описаны математически.

Введение

Кость – динамическая ткань, которая через процесс реконструкции (remodeling) возобновляет себя в течение нормального функционирования и приспособляется к механическим нагрузкам. Поскольку переломы связаны с возрастом и изменениями плотности кости, они часто описываются как возрастные или остеопорозные. Однако переломы непосредственно связаны не только с плотностью трабекулярной кости, но и с трабекулярной архитектурой, которая также изменяется с возрастом. Например, проведенные исследования позвоночной трабекулярной архитектуры показали общие принципы влияния возраста, а именно: количество трабекул на единицу длины с возрастом уменьшается. Причем горизонтальная трабекулярная толщина и плотность уменьшаются быстрее, чем вертикальная. Поэтому в последнее время проявляется значительный интерес к математическому описанию и моделированию процессов развития архитектуры кости [1, 2, 3].

Для медицины представляет интерес определение механических свойств костей, а также состояния, предшествующего перелому. Известно, что одной из причин переломов является старение костной ткани. С возрастом наблюдаются отклонения от нормы насыщения кости минеральными веществами, поэтому происходит накопление внутренних повреждений, что ведет к уменьшению механической прочности кости. Этот процесс известен в медицине как остеопороз (osteoporosis). Наиболее подвержены увеличению риска перелома шейка бедра и позвоночник [4, 5].

Механическое сопротивление трабекулярной кости обусловлено трехмерной конструкцией связанных минеральных стержней (рис. 1). Прямая оценка механических свойств трабекул костной ткани в естественных условиях невозможна, поэтому определение этих свойств связано с большими погрешностями. Как альтернатива была взята оценка механических свойств по морфологическим параметрам [6].

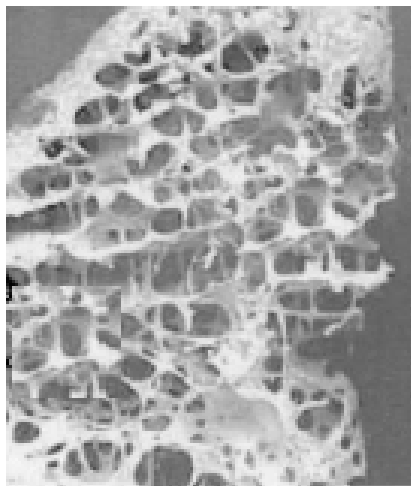


Рис. 1. Изображение участка трабекулярной кости.

Структура костной ткани изменяется с возрастом через процессы реконструкции, которые управляют образованием, ростом и распадом трабекул. Процесс реконструкции зависит от изменения местного напряжения, определяемого действием внешней нагрузки и работой мышц. Поэтому при моделировании повреждения в костных тканях, как и кости в целом, необходимо учитывать отношения между структурой, местными напряжениями и временем.

Цель настоящей работы состоит в том, чтобы исследовать в динамике процесс развития архитектуры костной ткани, на примере изменения диаметра трабекулы, а также с учетом процесса минерализации костной ткани исследовать вероятность перелома в зависимости от возраста.

Математическая модель

В работах [7, 8] изучено возрастное изменение позвоночной трабекулярной архитектуры кости. В этих исследованиях используются линейные уравнения регресса для позвоночной трабекулярной архитектуры.

Рассмотрим трабекулярную архитектуру в виде плоской геометрической модели, состоящей из двухмерной треугольной решетки в виде стержней (рис. 2).

Прикладываемая сила разделяется между корковой и трабекулярной костью. В трабекулярной кости сила распределяется по индивидуальным стержням.

Величина напряжения в отдельном стержне зависит от его площади и от взаимного расположения в структуре других стержней. Изменение диаметра стержня трабекулярной кости связано не только со старением, но и с действующим в данный временной диапазон напряжением, причем увеличение напряжения вызывает «реакцию» костной ткани, т.е. увеличение поперечного размера трабекулы. Поэтому при моделировании архитектуры костной ткани необходимо определять местные напряжения с изменением времени.

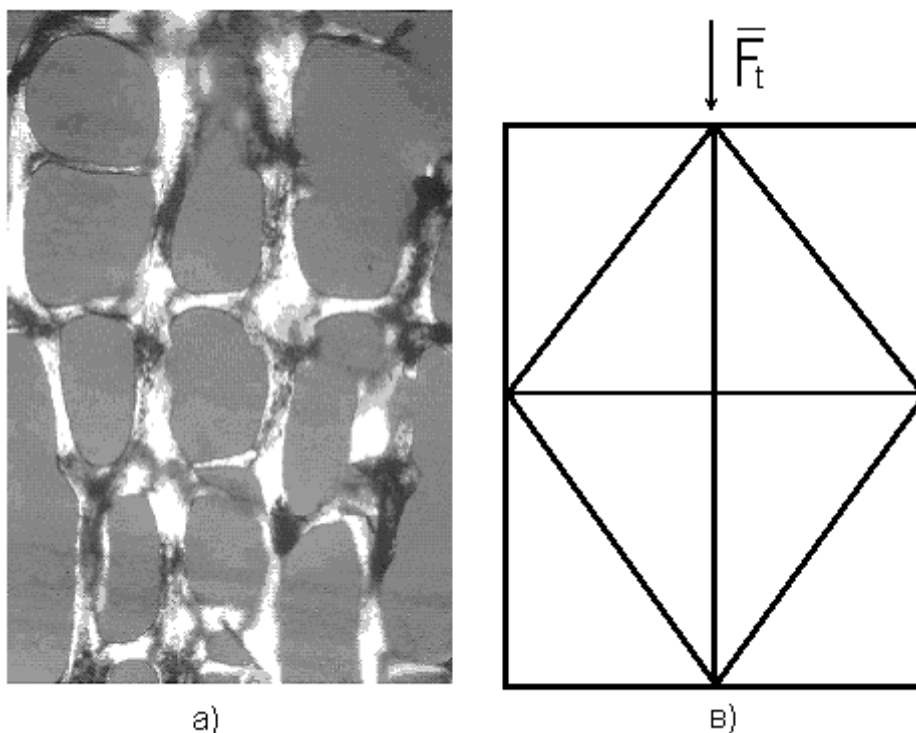


Рис. 2. Трабекулярная архитектура костной ткани (а), модель трабекулярной архитектуры с треугольной решеткой (в), прикладываемая нагрузка (F_t).

В виде упрощенной модели рассмотрим двухмерную треугольную решетку трабекулярной кости в плоскости (рис. 2).

Предполагается, что нагрузка, действующая на костную ткань человека, в течение жизни меняется по экспоненциальному закону

$$F_t = F_0(1 - 0.3 \exp(-t/A)), \quad (1)$$

где F_0 – вес человека в рассматриваемый временной диапазон (N), $A = 20$ лет.

Диапазон исследуемых возрастов был предварительно разделен на интервалы до 20 лет, 20 – 50 лет и свыше 50 лет. Это отвечает общебиологическому представлению о том, что возрастные изменения в своем развитии проходят стадии созревания, стабилизации и инволюции [9].

Так как в действительности все трабекулы не созданы одновременно, предполагается, что их начальные возрасты будут однородно распределены между 0 и 20 годами. Начальная конфигурация трабекул в 20 лет, которая принимается для моделирования структуры, является гомогенной, совершенной решеткой, содержащей 8112 стержней и представляющая типичную область из нескольких квадратных сантиметров.

Согласно доступным статистическим данным [4] средняя площадь сечения трабекулы соответствуют среднему диаметру $165 \mu m$, их размеры могут отличаться на $\pm 2.5\%$.

Прикладываемая нагрузка распределена в пределах индивидуальных стержней согласно их взаимным плоскостям и их ориентациям относительно оси нагрузки (рис. 2). Предполагаем, что упругое тело в виде

стержня подчиняется закону Гука, а перемещения являются однозначными и малыми. Вертикальный сжимающий груз F_t действует таким образом, что местные напряжения σ_t в стержне площадью S_t определяются как

$$\sigma_t = \frac{bF_t}{S_t N_t}, \quad (2)$$

где $b = \cos(2\pi / 3)$ – для горизонтальных и $b = 1$ – для вертикальных стержней; N_t – число стержней.

Эволюционный закон, который управляет величиной роста или распада стержней, должен быть определен как функция возраста и местного напряжения.

В работе [11] приведено выражение, описывающее изменение с возрастом площади сечения стержня под действием нагрузки

$$S_{a+1} = S_a + \alpha (\sigma \exp(-a/A) - \sigma^*), \quad (3)$$

где S_a – начальная площадь трабекулы (в 20 лет); α – коэффициент; σ – постоянная действия остеокласта; σ^* – постоянная деятельности остеокласта.

В течение каждого шага моделирования продолжительностью один год происходят реконструирующие изменения вследствие деятельности двух типов клеток – остеобластов и остеокластов.

Остеобласты отвечают за перемещение минерального материала с целью утолщения стержней. Как известно, их деятельность уменьшается с увеличением возраста и вызывается напряжением [10]. Это механизм саморегулирования, поскольку увеличение стержня по площади имеет тенденцию уменьшать местное напряжение. Остеокласты ответственны за разрушение минерала кости.

На основании экспериментальных данных распределения диаметра трабекул по годам [11], с помощью аппроксимации дискретных величин сплайновыми кривыми, получено уравнение

$$D = 64.8887 + 6.98323t - 0.110432t^2 + 0.00021t^3 + 6.4787 \times 10^{-6}t^4 - 3.49 \times 10^{-8}t^5. \quad (4)$$

Однако зависимость (4) не позволяет получить описание динамических процессов в виде дифференциального уравнения.

Учитывая (3), а также на основании данных эксперимента [11, 12], за счет аппроксимации дискретных величин экспоненциальными кривыми, получено уравнение, связывающее возраст с диаметром трабекулы:

$$D_t = D_0 - m_1 \exp(-t/A_1) + m_2 \exp(-t/A_2), \quad (5)$$

которое может рассматриваться как решение следующего линейного дифференциального уравнения с постоянными коэффициентами:

$$\frac{d^2 y(t)}{dt^2} + k \frac{dy(t)}{dt} + ny(t) = 0, \quad (6)$$

где t – текущее время (лет); $D_0 = 171.2$ – начальное значение; $m_1 = 569.2$, $m_2 = 215.6$, $A_1 = 12$, $A_2 = 25$, $k = 0.123324$, $n = 0.99333$ – коэффициенты.

На каждом шаге рассматриваются элементарные события накопления повреждения, ведущего к перелому отдельных стержней. В действительности стержень может быть устранен из структуры тремя различными способами: а) когда его средняя площадь становится нерегулярной и стержень разрывается в средней части, т.е. когда его диаметр становится меньше критического ($D < D_k$); б) когда стержень не связан, т.е. соседние стержни сломаны и он не нагружен; в) минерал, составляющий кость, показывает хрупкое поведение и может сломаться под высоким местным напряжением. Также известно, что влажная трабекулярная ткань кости отличается большей пластичностью, в то время как сухая – ломкостью.

С учетом (2) и (5) местные напряжения в трабекулярной кости будут определяться как

$$\sigma = \frac{4bF_t}{\pi N_t (D_t)^2}. \quad (7)$$

Используя закон Вейбулла [11], вероятность поломки стержня площади S_t под напряжением σ_t в зависимости от минерализации можно определить как

$$P = 1 - \exp\left(-\sigma S^{(1-\beta)}\right), \quad (8)$$

где β – параметр, характеризующий минеральную составляющую костной ткани.

Величина β определялась экспериментально. Показано, что максимальное содержание минерала в кости достигнуто в возрасте 25-30 лет и его величина составляет 104% от содержания минерала в кости в 20 лет [14].

Имитационное моделирование

При исследовании характеристик нелинейных динамических систем (3, 4) использовалось инструментальное средство визуального моделирования SIMULINK математического пакета MATLAB [13].

Часть исходных данных, необходимых для проведения вычислительных экспериментов, заимствована из работы [11]. Во всех случаях имитационного моделирования уравнений (3) исходные параметры были следующими:

$$\begin{aligned} \alpha &= 8 \times 10^{-3}, \\ \sigma^* &= 1.55, \\ F_0 &= 80, \quad D_0 = 165. \end{aligned} \quad (9)$$

Блок-диаграмма моделирования динамической системы (3) приведена на рис. 3.

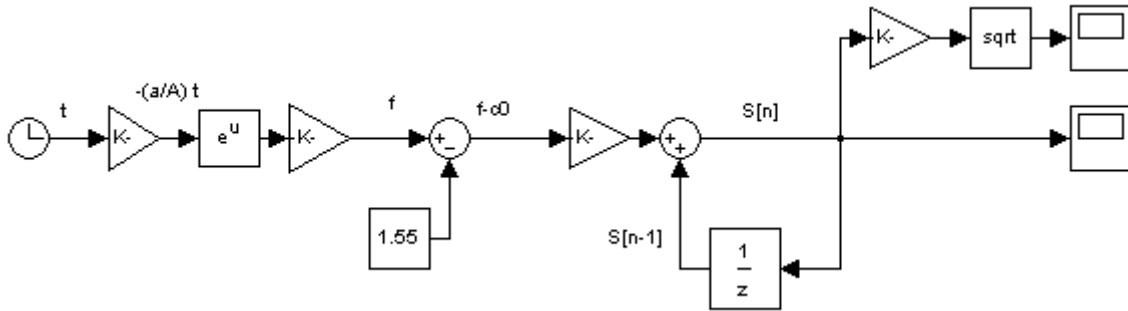


Рис. 3. Имитационная модель процесса изменения площади стержня в зависимости от возраста.

Аппроксимация экспериментальных данных сплайновой кривой (4) показана на рис. 4.

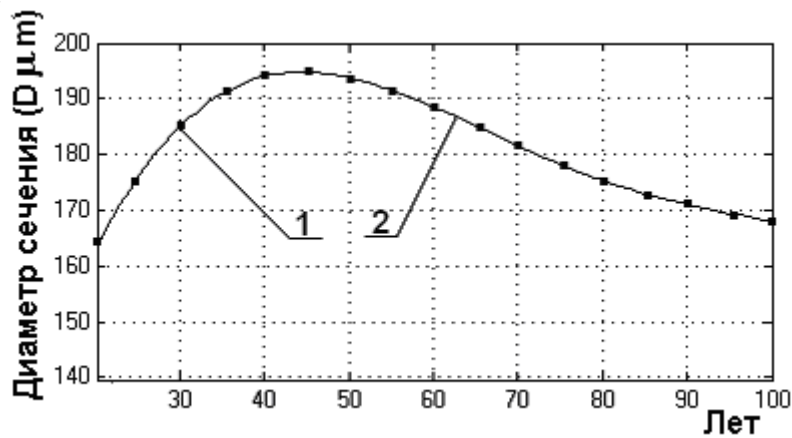


Рис. 4. Изменение диаметра сечения стержня в зависимости от возраста:
1 – экспериментальные данные; 2 – расчетный график по формуле (4).

Как видно из рис. 4, полученная кривая хорошо согласуется с экспериментальными данными.

Графики изменения диаметра сечения с возрастом (экспериментальный и вычисленный по формуле (3)) представлены на рис. 5.

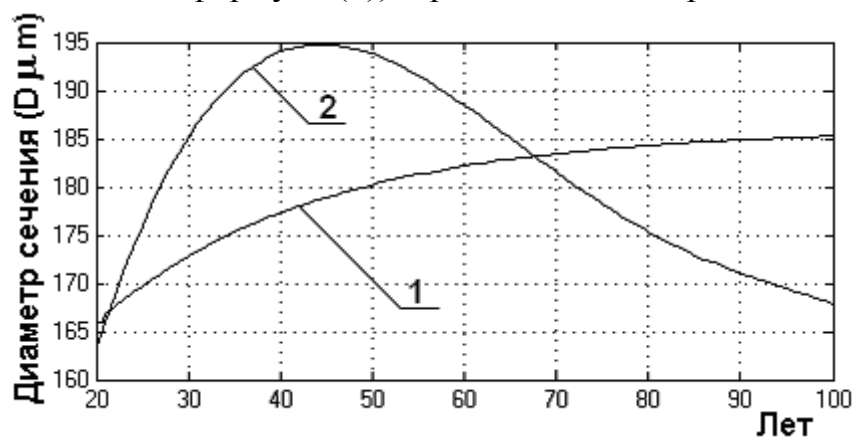


Рис. 5. Изменение диаметра сечения стержня в зависимости от возраста:
1 – расчетный график по формуле (3); 2 – экспериментальный график.

Соответственно график расхождения между значениями экспери-

ментального и расчетного (3) диаметров сечения представлен на рис. 6.

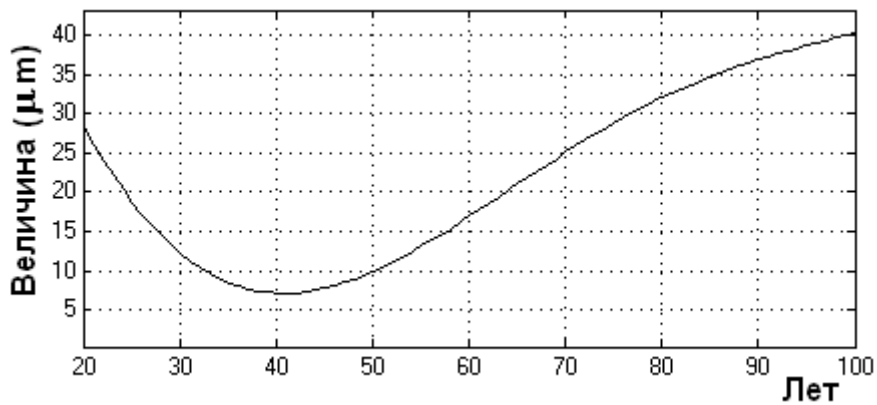


Рис. 6. Расхождение экспериментальных и вычисленных по формуле (3) значений.

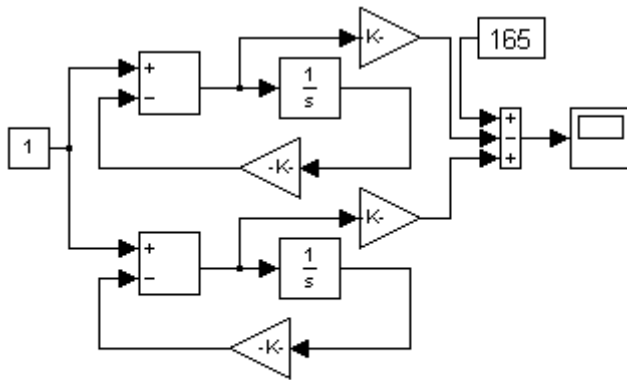


Рис. 7. Модель процесса изменения диаметра стержня в зависимости от возраста.

Из рис. 6 видно, что расчетный график неудовлетворительно описывает экспериментальные данные.

Расхождение экспериментальных значений диаметра стержня со значениями, полученными по формуле (3), равно максимум 30 – 40 μm в возрасте 75 – 100 лет.

Блок-диаграмма моделирования динамической системы (5) показана на рис. 7.

Изменение диаметра сечения с возрастом, согласно уравнению (5), представлено на рис. 8.

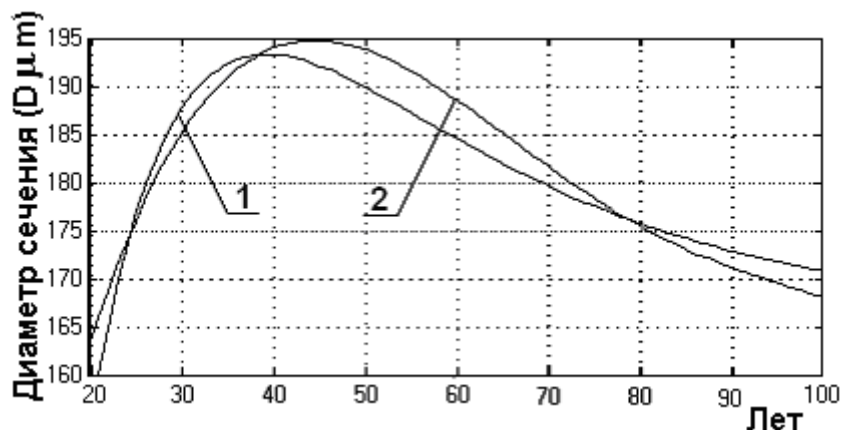


Рис. 8. Изменение диаметра сечения стержня в зависимости от возраста:
1 – экспериментальные данные; 2 – расчетный график по формуле (5).

Соответственно график расхождения между значениями экспериментального и расчетного по (5) диаметров сечения, представлен на рис. 9.

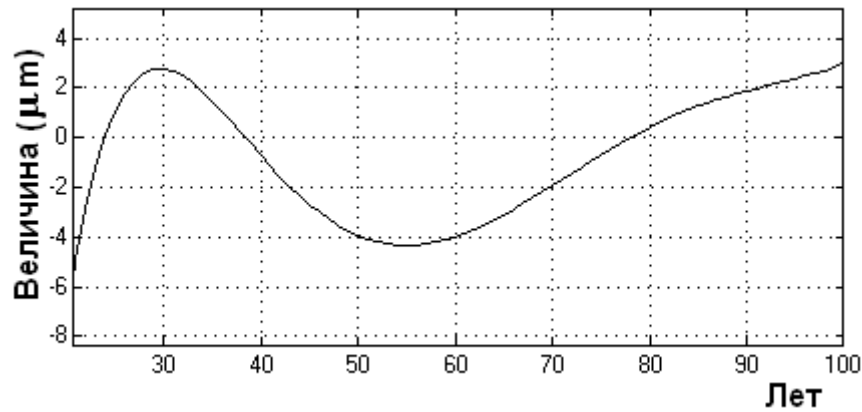


Рис. 9. Расхождение экспериментальных и вычисленных по формуле (5) значений.

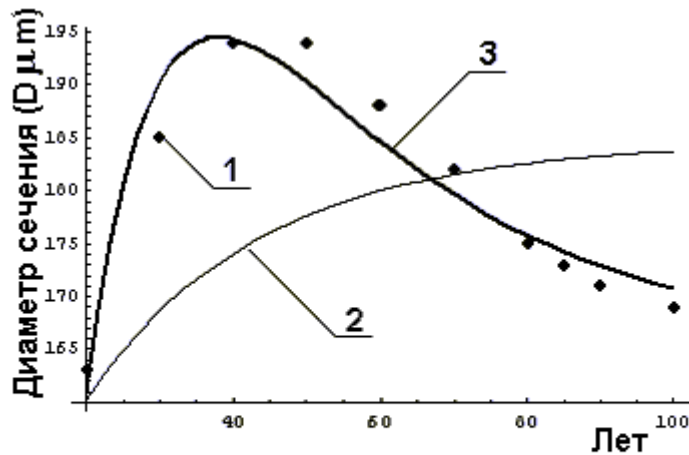


Рис. 10. Изменение диаметра сечения стержня в зависимости от возраста: 1 – экспериментальные данные; 2, 3 – расчетные графики по формулам (3) и (4).

стержень, закон изменения которого формировался в виде (7).

Максимальная величина расхождения экспериментальных значений диаметра стержня со значениями, полученными по формуле (5), равна $5 \mu m$ в возрасте 55 лет.

Графики экспериментальных данных диаметра и расчетных по формулам (3), (4), (5) приведены на рис. 10.

На рис. 11 показаны процессы изменения напряжения в костной ткани, вызванные действием нагрузки на стержень, закон изменения которого формировался в виде (7).

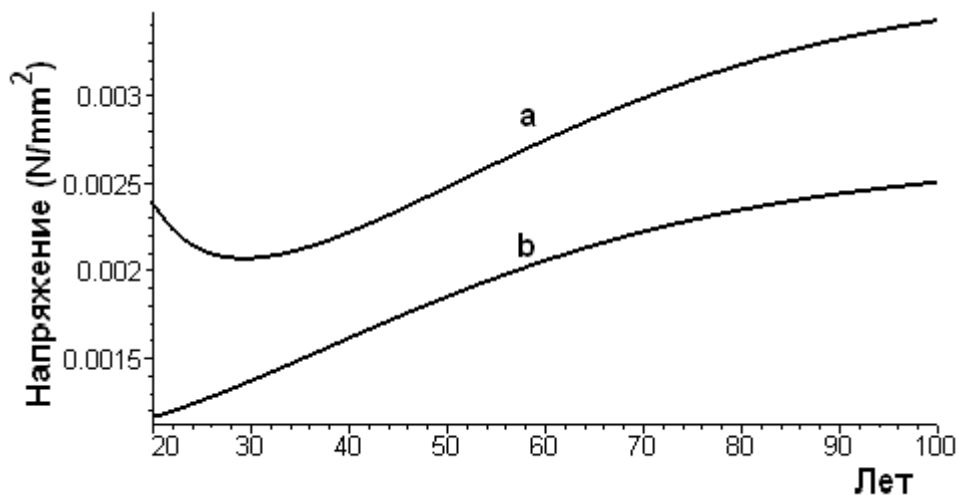


Рис. 11. Изменение напряжения в стержне с возрастом: а) вертикальные стержни, б) горизонтальные стержни.

Временные процессы, отражающие характер изменения среднего диаметра вертикальной и горизонтальной трабекулы, рассчитанные по

уравнению (5) с учетом соотношения (2), приведены на рис. 12.

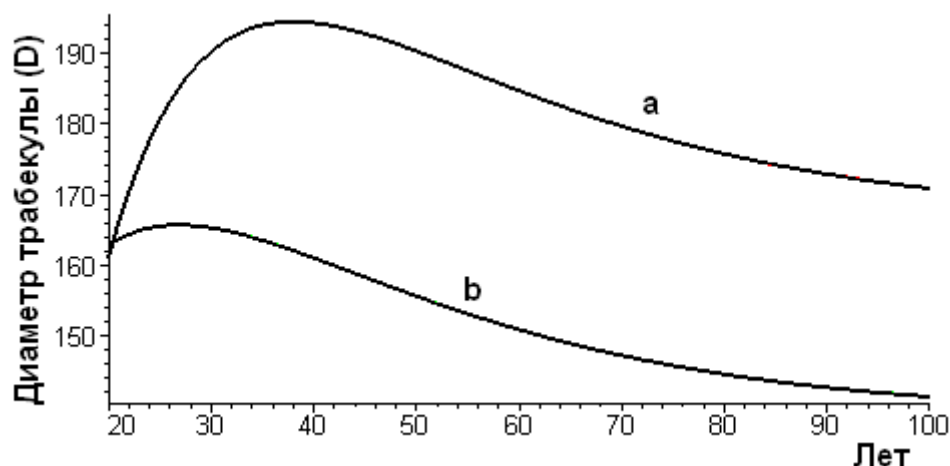


Рис. 12. Средние диаметры трабекул ($\langle D \rangle$ mm) в зависимости от возраста: a – диаметр вертикальных стержней; b – диаметр горизонтальных стержней.

Графики, показанные на рис.12, соответствуют экспериментальным данным [11, 12]. Вертикальные стержни, на которые действуют большие напряжения, имеют больший диаметр и соответственно площадь, чем горизонтальные, из-за меньших напряжений, которыми они нагружены.

Процессы, протекающие в системе (7), изображены на рис. 13.

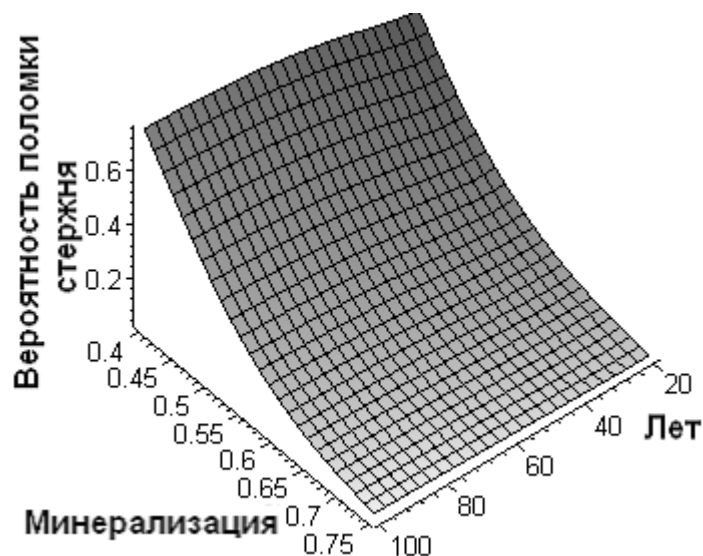


Рис. 13. График вероятности поломки стержня в зависимости от минерализации.

Из рис. 13 видно, что с повышением минерализации костной ткани кость менее подвержена вероятности перелома.

Заключение

Основные выводы, вытекающие из анализа результатов имитационного моделирования нелинейных динамических систем, следующие:

– разработана компьютерная модель, которая позволяет изучать повреждения микроархитектуры костной ткани и развитие трабекулярной кости;

- модель учитывает особенности, отражающие развитие микроархитектуры костной ткани и ее влияние на остеопороз;
- доступные экспериментальные данные математически правильно описаны количественным способом;
- параллельно с продолжающимися исследованиями могут быть представлены и проверены более сложные эволюционные законы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Harrigan T.P. and Hamilton J.J.* An analytical and numerical study of the stability of bone remodeling theories: dependence on microstructural stimulus // *Journ. of Biomechanics*. 1992. 25. P. 477-488.
2. *Taber L.* Biomechanics of growth, remodeling, and morphogenesis // *Applied Mechanics Review*. № 48. 1995. P. 487 – 545.
3. *Guo X.E., Kim C.H.* Mechanical Consequence of Trabecular Bone Loss and Its Treatment: A Three-dimensional Model Simulation // *Bone*. 2002. 30. P. 404-411.
4. *Рожинская Л.Я.* Системный остеопороз. М.: Издатель Мокеев, 2000.
5. *Мионов С.П., Родионова С.С.* Остеопороз как одна из проблем травматологии и ортопедии. / Тез. докл. конференции с международным участием "Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии". М., 2000.
6. *Lenthe G.H., Huiskes R.* How morphology predicts mechanical properties of trabecular structures depends on intra – specimen trabecular thickness variations // *Journ. of Biomechanics*. 2002. 35. P. 1191-1197.
7. *Mosekilde Li., Mosekilde Le., Danielsen C.C.* Biomechanical competence of vertebral trabecular bone in relation to ash density and age in normal individuals // *Bone*. 1987. 8. P. 79–85.
8. *Mosekilde Li., Bentzen S.M., Ortoft G., Jorgensen J.* The predictive value of quantitative computed tomography for vertebral body compressive strength and ash density // *Bone*. 1989. 10. P. 465–470.
9. *Волкова О. В., Пекарский М. И.* Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976.
10. *Wang L., Fritton S.P., Cowin S.C., Weinbaum S.* Fluid pressure relaxation depends upon osteonal microstructure: modeling an oscillatory bending experiment // *Journ. of Biomechanics*. 1999. 32. P. 663-672.
11. *Dufaure de Citres X., Brechet Y., Kubin L.P., Brialon P.* Numerical modeling of the evolution of the architecture of trabecular bone: damage accumulation and failure // *Journ. Modelling Simul. Mater. Sci. Eng.* 1994. 2. P. 135-146.
12. *Yeh O.C., Keaveny T.M.* Biomechanical effects of intraspecimen variations in trabecular architecture: A three-dimensional finite element study // *Bone*. 1999. 25. P. 223-228.
13. *Гультяев А.К.* MATLAB 5.2. Имитационное моделирование в среде Windows: практическое пособие. М.: Наука, 2000.
14. Минеральная плотность костной ткани в популяционной выборке лиц от 15 до 55 лет по данным двухэнергетической денситометрии. Методические указания № 99/114, ЦНИИТИО им. Н.Н. Приорова, М. 2000.