

Modelle und deren Anwendungen in der Biomedizin

Models and their Application in Biomedicine

Christian Baumgartner

In der Biomedizin spielen Modelle für die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Anwendungen eine wichtige Rolle. An ausgewählten Beispielen, die sich mit der Entwicklung von Elektroden systemen für die Innenohrstimulation, Ablationskathetern zur Therapie von Herzrhythmusstörungen sowie Modellen zur Charakterisierung von Biomarkern für die molekulare Diagnostik befassen, wird deren Einsatz demonstriert.

Modelle zur Simulation der Elektrostimulation mithilfe eines Vestibularimplantates

Das Gleichgewichtsorgan kann bei Ausfall Bewegungsabläufe und die visuelle Wahrnehmung erheblich stören. Die Auswirkungen solcher Ausfälle können durch Elektrostimulation therapiert werden. Ausgehend von μ CT-Aufnahmen von Innenohrpräparaten erfolgt die Erstellung eines anatomisch-geometrischen Modells, das die Grundlage für die Entwicklung eines Volumenleitermodells zur Simulation der elektrischen Wirkung der Stimulationsimpulse bildet. Hierbei ist es wichtig, die Elektrodengeometrie, deren Positionierung am Vestibularorgan sowie das Stimulationsprotokoll so zu wählen, dass ein Übersprechen der Stimuli auf benachbarte Nervenstrukturen verhindert wird.

Die elektrische Modellbildung erfolgt unter Annahme einer quasistatischen Approximation der Maxwell-Gleichungen mithilfe der FEM-Methode. Die Nervenstränge des Innenohrs werden in Form eines modifizierten Nervenleitungsmodells modelliert, um die Erregungsausbreitung in den Nervenbahnen zu beschreiben. Abbildung 1 zeigt das elektrische Potenzialfeld im Vestibularorgan nach bipolarer Elektrostimulation. Die gewählten Elektrodenpositionen sowie Form und Stärke der Stimuli können zum Beispiel zur Aktivierung des benachbarten Fazialisnervs führen und damit eine ungewollte Aktivierung bestimmter Gesichtabschnitte bewirken. Das resultierende Modell stellt somit ein wichtiges Werkzeug für die Entwicklung >

Models play a crucial role in the development of new diagnostic and therapeutic applications in biomedicine. Based on selected examples of the development of electrode systems for inner ear stimulation, catheter ablation devices for the treatment of cardiac arrhythmias, and models for the characterization of biomarkers used in molecular diagnostics, the application and evaluation of models is highlighted and explained in more detail.

Models for simulating functional electrical stimulation using a vestibular implant

Failure of the vestibular system may lead to substantial disturbances of body movement and visual perception, all of which can be treated through functional electrical stimulation. Based on high-resolution micro-CT scans of the human inner ear, an anatomical geometrical model is constructed which serves as a basis for the development of a volume-conductor model for simulating electrical effects in the vestibular organ during stimulation. With respect to design issues, it is crucial to select the geometry and position of the electrodes on the vestibular organ as well as the stimulation protocol in such a way that crosstalk effects on neighboring nerve fibers are prevented.

The electrical model is developed based on a quasi-static approximation of the Maxwell equations using the finite element method. Nerve fibers of the inner ear are modeled using a modified nerve conduction model which allows for an evaluation of electrical excitation along the fibers. Figure 1 shows the electrical potential field distribution in the vestibular organ after electrical stimulation. The selected electrode positions as well as shape and magnitude of the stimuli may activate e.g. adjacent facial nerve structures which may lead to an unintended activation of certain facial areas. This model is an important tool for the development of a vestibular implant because a set of design parameters are able to be studied and evaluated in detail. >



Christian Baumgartner ist Universitätsprofessor am Institut für Health Care Engineering mit Europapapüfstelle für Medizinprodukte. Seine Arbeit reicht von biomedizinischer Sensorik und Signalverarbeitung, Modellbildung und Simulation, der experimentellen Elektrophysiologie bis hin zu Fragestellungen aus dem Bereich Computational Biomedicine.

Christian Baumgartner is professor at the Institute of Health Care Engineering with European Notified Body of Medical Devices. His research ranges from biomedical sensor technology and signal processing, model building and simulation, experimental electrophysiology to questions in the field of computational biomedicine.

© Baumgartner – TU Graz

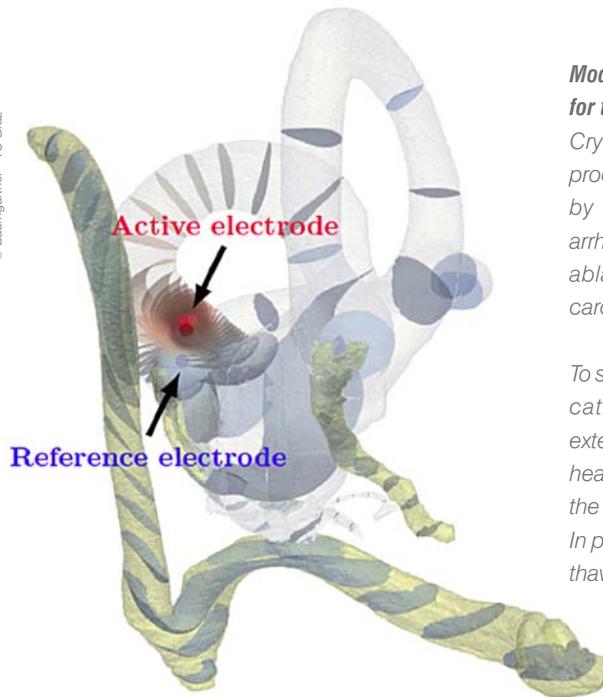


Abbildung 1:
Elektrisches Potenzialfeld im
Vestibularorgan nach bipolarer
Stimulation.

Figure 1:
Electrical potential field in the
vestibular organ after bipolar
stimulation.

eines Vestibularimplantates dar, da sämtliche Designparameter mithilfe des Modells untersucht und evaluiert werden können.

Modelle zur Simulation der Kryoablation für die Therapie von Herzrhythmusstörungen

Die Kryoablation – darunter versteht man das gezielte Veröden von arrhythmogenem Herzmuskelgewebe durch Schockgefrieren mithilfe eines Katheters – ermöglicht die Behandlung komplexer Herzrhythmusstörungen und verhindert darüber hinaus das Risiko von Komplikationen wie der Perforation des Gewebes oder der Induktion von Schlaganfällen.

Um die Temperaturverteilung eines Tip-Katheters im Herzmuskel zu simulieren, wurde auf Grundlage des sogenannten „Effective Heat Capacity“-Modells ein erweitertes Modell entwickelt, das die Untersuchung geeigneter Ablationsprotokolle ermöglicht. Im Speziellen werden Ansätze wie der „Freeze-Thaw“-Effekt simuliert, um zu zeigen, dass damit das Verödungsprozedere im Gewebe beschleunigt und damit die interventionelle Eingriffsdauer reduziert werden kann. Abbildung 2 zeigt eine Simulation des Kryoablationsprozesses mittels sogenannter Frier-Tau-Zyklen. Die raschen Phasenübergänge zwischen gefrorenem und aufgetautem Gewebe beschleunigen die Nekrotisierung jenes Gewebsabschnittes, der die Ursache der Erregungsausbreitungsstörung darstellt. Die entwickelten Modelle ermöglichen es, geeignete Ablationsprotokolle zu erstellen, die die zeitliche Interventionsdauer verkürzen und den Therapieerfolg erhöhen.

Models for simulation of the cryoablation process for the treatment of cardiac arrhythmias

Cryoablation is a minimally invasive therapeutic procedure in the treatment of arrhythmogenic tissue by cooling which allows for complex cardiac arrhythmias to be treated, while preventing risks of ablation complications, such as perforation of cardiac tissue or the induction of stroke.

To simulate the temperature distribution of a cryo-tip catheter configuration in cardiac tissue, an extended model based on the so-called effective heat capacity model was developed, allowing for the investigation of appropriate ablation protocols. In particular, approaches like the so-called “freeze-thaw” effect were simulated in order to speed up creating systematic lesions in tissue by quick-freezing and thus reducing the duration of intervention. Figure 2 depicts a simulation of a cryoablation process by applying a freeze-thaw protocol. The quick phase changes between frozen and unfrozen tissue accelerate necrosis in those tissue segments which indicate the origin of disturbance in ventricular conduction. The introduced models enable appropriate ablation protocols to be developed which reduce the duration of intervention and enhance therapeutic success.

In-vitro investigation of electrical excitation in hypothermia

Hypothermia may lead not only to necrosis of myocardial tissue, but also to electrophysiological changes which modulate the dynamics of electrical excitation propagation. Based on current models of temperature-dependent ion myocardial cells it is possible to conduct 3D simulations of selected cardiac tissue segments. For validation of simulations using in-vitro experiments primary cultures of cardiomyocytes are cultivated on a multielectrode array (MEA) and extracellular potentials are registered, analyzed and aligned with the model. Figure 3 demonstrates a cell layer of cardiomyocytes on a multielectrode array.

Models for the identification and characterization of metabolic biomarkers in molecular medicine

Besides electrophysiological processes, molecular and biochemical mechanisms play a crucial role in signal transduction or metabolism. In particular, the identification and characterization of metabolic signatures (biomarkers) representing the functional endpoint of pathogenic processes or pharmacological responses are of high importance for diagnosis and therapy in molecular medicine. The

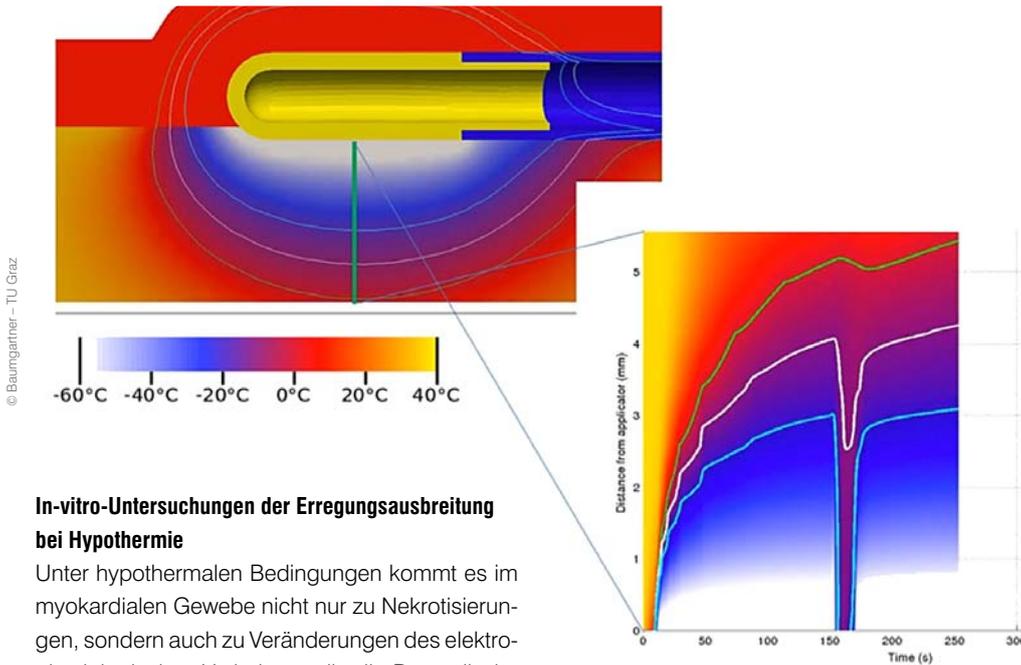


Abbildung 2: FEM-Modell des Kryoablationsprozesses (links). Transmurale Temperaturverteilung eines Ablationsprotokolls mit Frierphase und kurzer Tauphase, gefolgt von einer zweiten Frierphase (rechts).

Figure 2: FEM model of the cryoablation process (left). Transmural temperature distribution of an ablation protocol with a freeze phase, a short thaw phase and a second freeze phase (right).

In-vitro-Untersuchungen der Erregungsausbreitung bei Hypothermie

Unter hypothermalen Bedingungen kommt es im myokardialen Gewebe nicht nur zu Nekrosierungen, sondern auch zu Veränderungen des elektrophysiologischen Verhaltens, die die Dynamik der Erregungsausbreitung modulieren. Basierend auf temperaturabhängigen Ionenstrommodellen myokardialer Zellen ist es nun möglich, 3-D-Simulationen an ausgewählten Gewebeabschnitten des Herzens durchzuführen. Für die Validierung dieser Modellsimulationen werden in In-vitro-Experimenten Primärkulturen von Kardiomyozyten auf einem speziellen Multielektrodenarray (MEA) kultiviert, deren extrazelluläre Signale registriert, analysiert und mit dem Modell abgeglichen werden. Abbildung 3 zeigt einen Zellschichtausschnitt auf einem Multielektrodenarray.

Modelle zur Identifizierung und Charakterisierung von metabolischen Biomarkern für Anwendungen in der molekularen Medizin

Neben elektrophysiologischen Prozessen spielen molekulare oder biochemische Mechanismen zum Beispiel im Bereich der Signalübertragung oder des Stoffwechsels eine wichtige Rolle. Gerade die Identifizierung und Charakterisierung von Schlüsselstoffwechselgrößen (metabolische Biomarker), die den funktionellen Endpunkt zum Beispiel pathogenetischer oder pharmakologischer Prozesse repräsentieren, sind für diagnostische oder therapeutische Anwendungen von außerordentlicher Bedeutung. Das kinetische Verhalten von Schlüsselmarkern, als Antwort zum Beispiel auf unterschiedliche physische oder psychische Stimuli, eröffnet in der Biomarkerforschung nun die Möglichkeit, die Stoffwechselfynamik näher zu untersuchen. Hier liefern mathematische Modelle zur Beschreibung und Charakterisierung der Stoffwechselkinetik einen wesentlichen Beitrag für das Verständnis metabolischer Prozesse. ■

investigation of metabolite kinetics, e.g. in response to different physical or mental stimuli, therefore opens new opportunities in biomarker research. Hence, the introduction of mathematical models for the specification and characterization of metabolite dynamics contributes towards a better understanding of metabolic mechanisms in health and disease. ■

Abbildung 3: Zellschicht aus hühnerembryonalen Kardiomyozyten, kultiviert auf einem MEA mit einem Elektrodendurchmesser von 10 μm .

Figure 3: Cell layer of chicken cardiomyocytes cultivated on a MEA (electrode diameter 10 μm).

