

Le système urinaire inférieur : modélisation et validation expérimentale.

Étude de son activation sélective.

Jérémy Laforêt

9 Décembre 2009



1 Principes Généraux

2 Modélisation des muscles de la vessie

3 Validation du modèle de la vessie

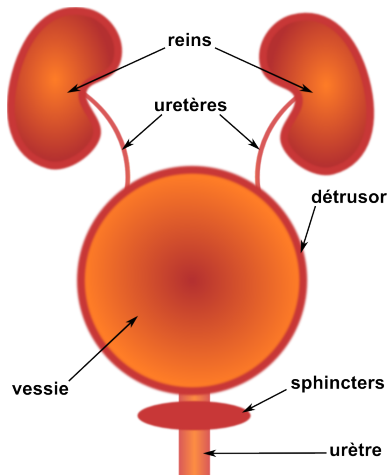
4 Modélisation du recrutement sélectif des fibres nerveuses

- 1 Principes Généraux
- 2 Modélisation des muscles de la vessie
- 3 Validation du modèle de la vessie
- 4 Modélisation du recrutement sélectif des fibres nerveuses

- 1 Principes Généraux
- 2 Modélisation des muscles de la vessie
- 3 Validation du modèle de la vessie
- 4 Modélisation du recrutement sélectif des fibres nerveuses

- 1 Principes Généraux
- 2 Modélisation des muscles de la vessie
- 3 Validation du modèle de la vessie
- 4 Modélisation du recrutement sélectif des fibres nerveuses

Un Système Physiologique Complexe



Système urinaire supérieur

Reins Production de l'urine

Uretères Acheminement
reins => vessie

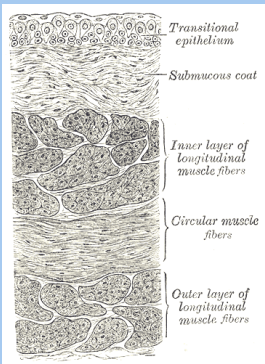
Système urinaire inférieur

Détrusor (lisse) stockage et
expulsion de l'urine

Sphincters (lisse & strié) fermeture
de la vessie

Urètre Acheminement
vessie => extérieur

Structure du détrusor

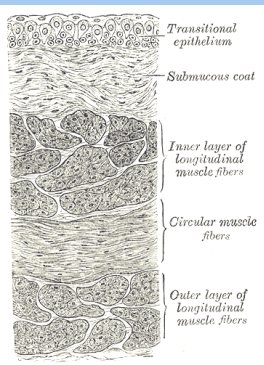


Muscle lisse :

- Dynamique très lente
- Maintien d'un effort sans consommer d'énergie
- Sous contrôle du système nerveux autonome

Innervation du SUI

Structure du détrusor



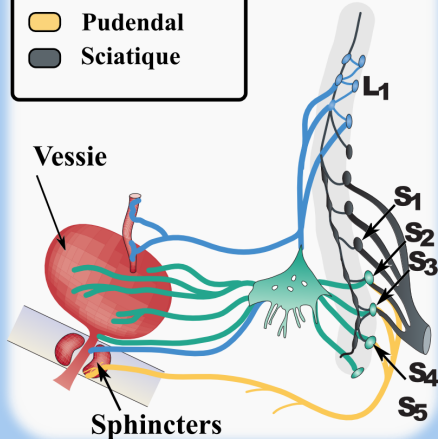
Muscle lisse :

- Dynamique très lente
- Maintien d'un effort sans consommer d'énergie
- Sous contrôle du système nerveux autonome

Innervation du SUI

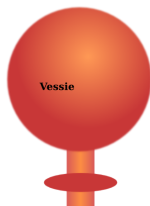
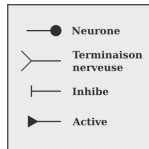
Nerfs :

- Pelvien
- Hypogastrique
- Pudental
- Sciatique

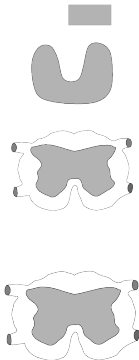


Contrôle nerveux normal

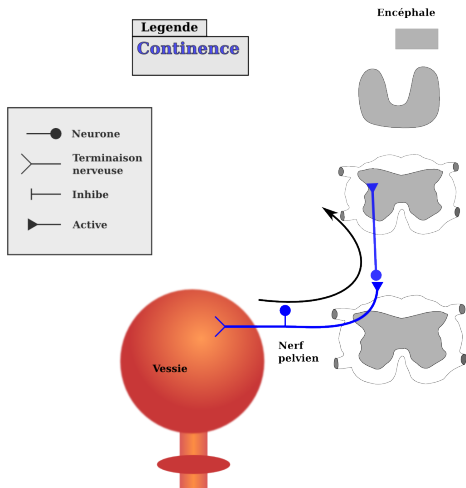
Legende
Contenance



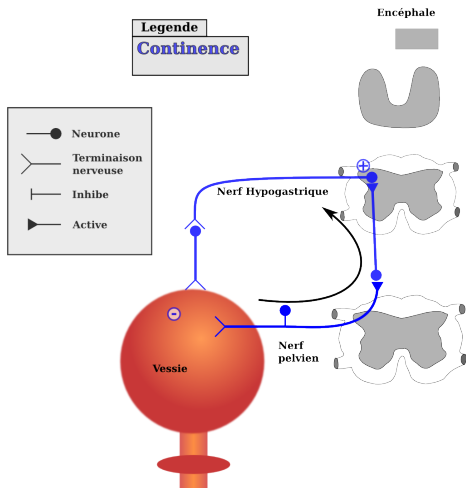
Encéphale



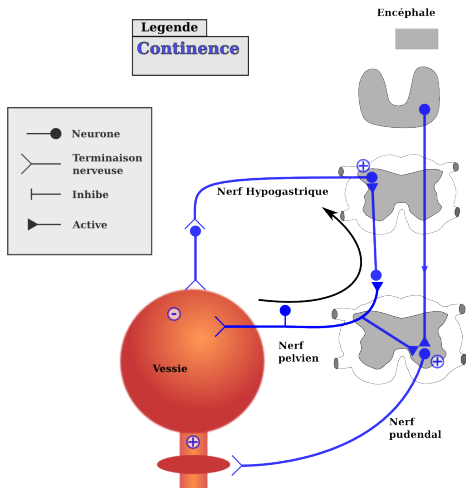
Contrôle nerveux normal



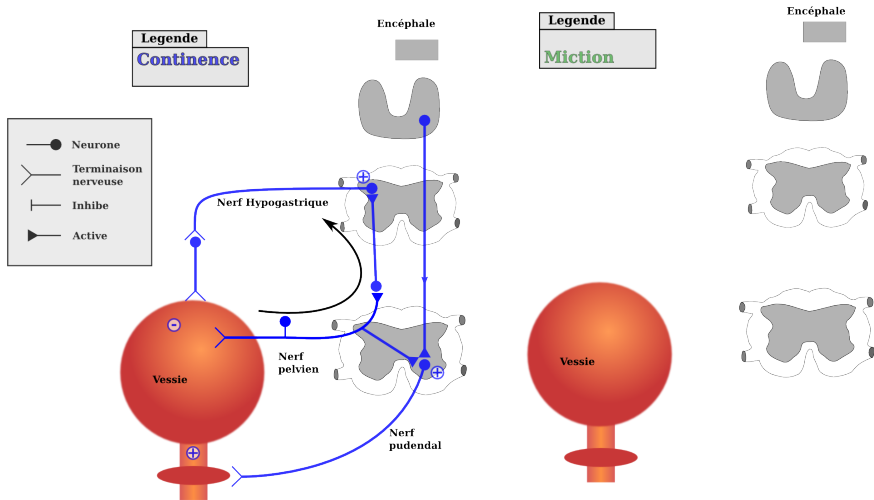
Contrôle nerveux normal



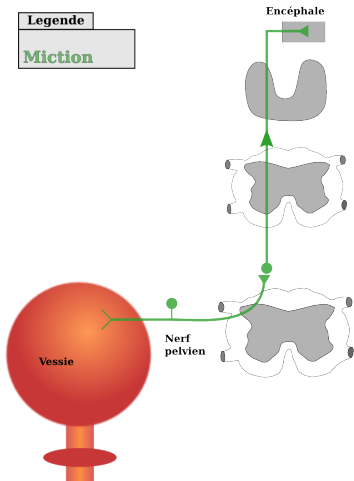
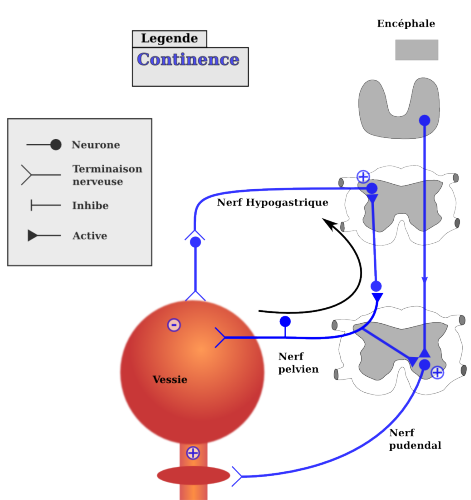
Contrôle nerveux normal



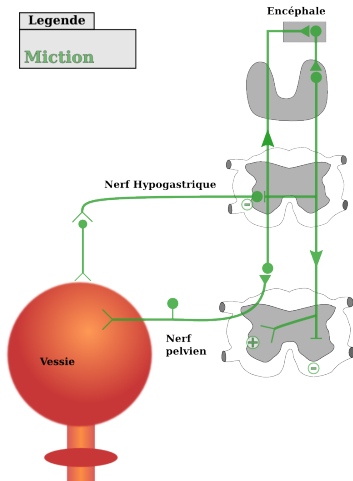
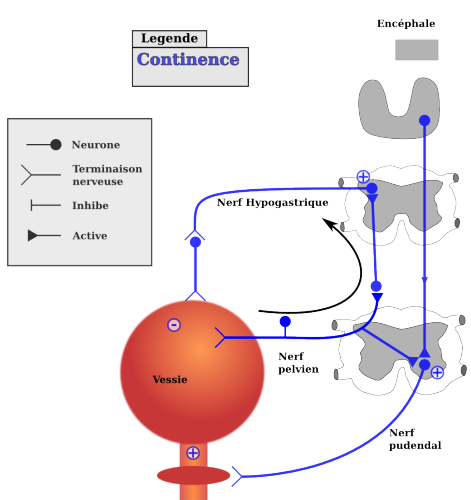
Contrôle nerveux normal



Contrôle nerveux normal



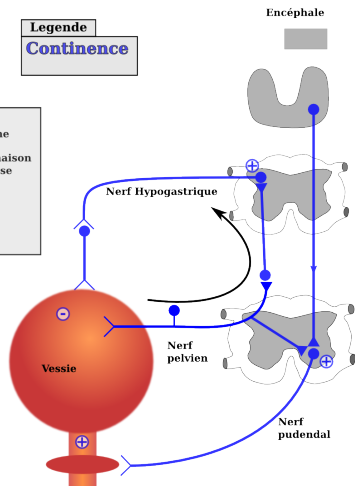
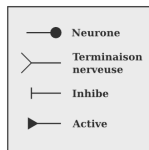
Contrôle nerveux normal



Contrôle nerveux normal

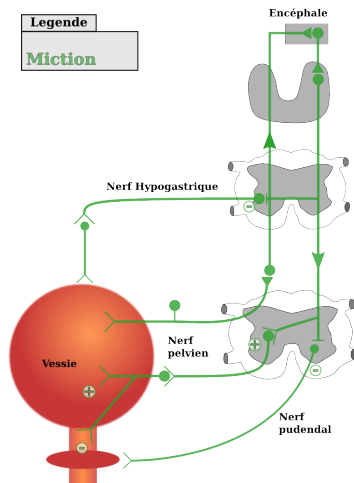
Legende

Contenance



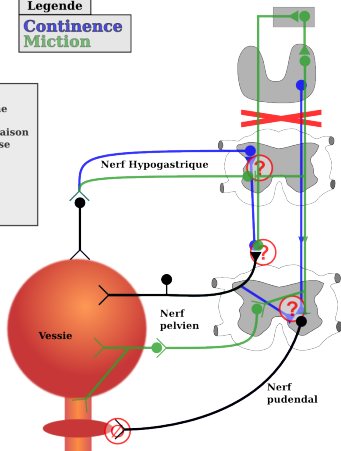
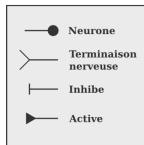
Legende

Miction



Troubles neurologiques de la miction

Legende
Contenance
Miction



Troubles

Suractivité

Hyper activité du réflexe mictionnel

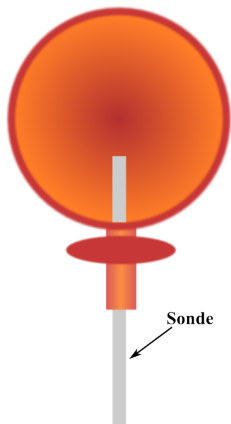
- incontinence
- faible volume stocké

Dyssynergie

Perte de la synergie
 détrusor / sphincter

- élévation anormale de la pression
- risques de reflux vers les reins

Traitements pour rétablir la miction



Sondage Remplace la miction.

- ▷ risques d'infections, de blessures de l'urètre.
- ▷ Particulièrement contraignant chez les femmes : souvent associé à une dérivation de l'urètre.

Traitements pour contrer la suractivité

Médication

Anti-muscariniques Inhibe la contraction du détrusor.

Toxine botuline Injections dans le détrusor paralysent celui-ci.

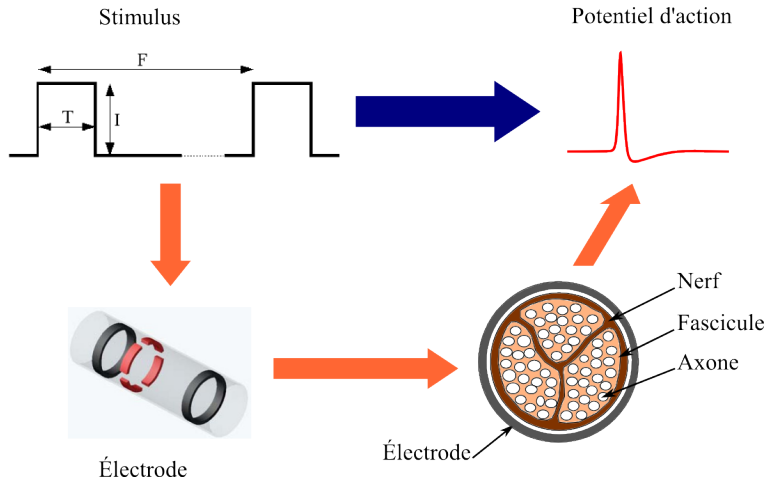
Chirurgie

Radicotomie Section des racines sacrées sensibles.

Cystoplastie Augmentation de la capacité de la vessie.

Myectomie Ablation d'une partie du détrusor pour diminuer l'effort contractile maximum.

La stimulation électro-fonctionnelle : une alternative

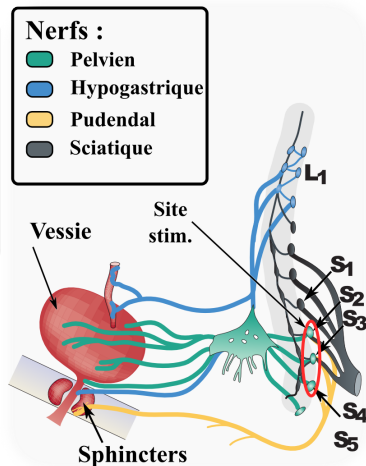


La stimulation électro-fonctionnelle : une alternative

Usage

Miction Stimuler la contraction du détrusor (Finetech-Brindley > 2500 implants depuis 1982)

Suractivité Neuromodulation pour inhiber l'activité réflexe. (Medtronic interstim env. 10000 implants)



La stimulation électro-fonctionnelle : une alternative

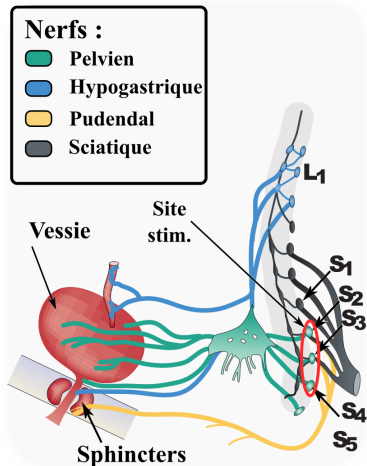
Usage

Miction Stimuler la contraction du détrusor (Finetech-Brindley > 2500 implants depuis 1982)

Suractivité Neuromodulation pour inhiber l'activité réflexe. (Medtronic interstim env. 10000 implants)

Limites

- Activation indépendante du détrusor impossible avec les techniques classiques
- Implants séparés pour chaque usage à l'heure actuelle
- Système urinaire moins bien connu que d'autres applications de la SÉF



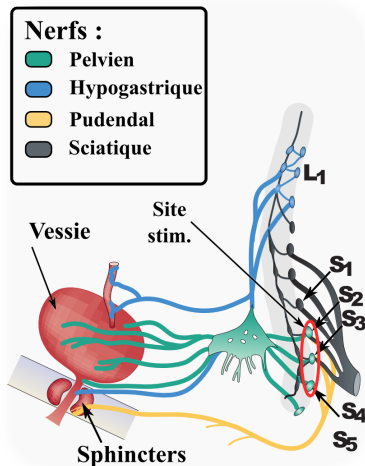
La stimulation électro-fonctionnelle : une alternative

Usage

Miction Stimuler la contraction du détrusor (Finetech-Brindley > 2500 implants depuis 1982)

Suractivité Neuromodulation pour inhiber l'activité réflexe. (Medtronic interstim env. 10000 implants)

- SMI, Aalborg, Danemark
- Polystim, Montreal, Canada
- Case Western, Cleveland, USA



Outils pour concevoir des neuroprothèses pour le SUI

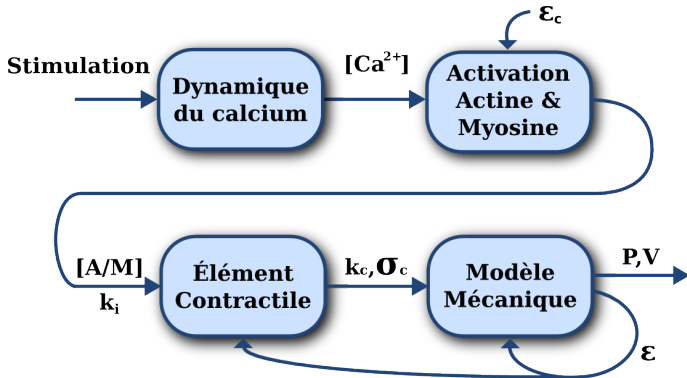
Mieux comprendre le SUI

- Simuler le SUI sous SÉF
- Modéliser les muscles lisses sous SÉF

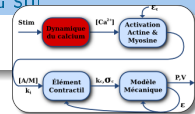
Activer indépendamment le détrusor

- Étudier les méthodes de stimulation sélective
- Simuler les différentes approches

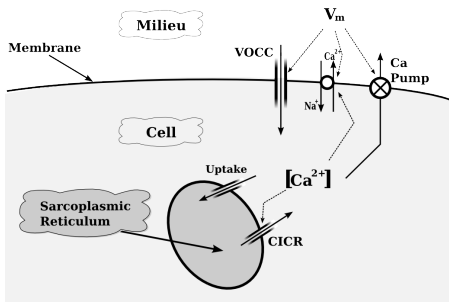
Schéma du modèle : du microscopique au macroscopique.



Dynamique du calcium ($[Ca^{2+}]$)



$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -J_{VOCC} + J_{Na/Ca} - J_{SRuptake} + J_{CICR} - J_{extrusion} + J_{leak}$$



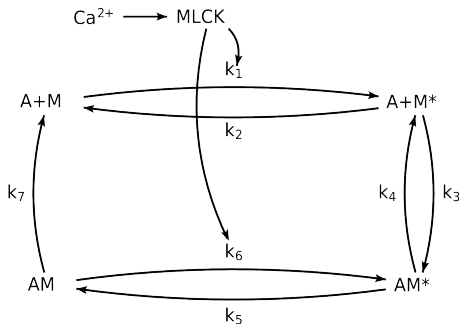
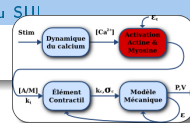
Courants influencés par le potentiel électrique

$$J_{VOCC} = G_{Ca} \frac{V_m - V_{Ca1}}{1 + e^{(V_m - V_{Ca2})/R_{Ca}}}$$

$$J_{extrusion} = D_{Ci} \left(1 + \frac{V_m - V_d}{R_d} \right)$$

basé sur Koenigsberger et al. 2004

Activation de l'actine et la myosine



basé sur Hai & Murphy 1988

$$k_{1,6} \propto \frac{[Ca^{2+}]^2}{[Ca^{2+}]^2 + x_0^2}$$

$$k_4(\dot{\epsilon}_c) = k_4 + |\dot{\epsilon}_c|$$

$$k_7(\dot{\epsilon}_c) = k_7 + |\dot{\epsilon}_c|$$

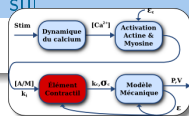
$A + M$ Actine & Myosine libres

$A + M^*$ Myosine activée, non-liée

AM^* Cross-bridge

AM Latch-bridge

Élément contractile



Attachement et détachement des ponts

$$f(\xi, t) = \begin{cases} \frac{[M^*]}{[M] + [M^*]} k_f k_3, & 0 < \xi < 1, \\ 0, & \xi \notin [0; 1] \end{cases}$$

$$g(\xi, t) = \begin{cases} \frac{[AM^*] + \frac{k_2}{k_4} [AM]}{[AM] + [AM^*]} k_g k_4 - f(\xi, t), & \forall \xi \end{cases}$$

$$\dot{n} = f \text{fl}(\epsilon_c) - (f + g) n$$

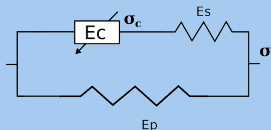
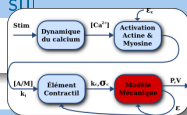
$$\text{ponts} = [AM^*] + [AM]$$

basé sur Huxley, 1957

$$\dot{k}_c = \text{fl}(\epsilon_c) f(\xi, t) - (f + g)(\xi, t) k_c$$

$$\dot{\sigma}_c = \frac{\text{fl}(\epsilon_c) f(\xi, t)}{2} - (f + g)(\xi, t) \sigma_c + \dot{\epsilon}_c k_c$$

Modèle macroscopique de la vessie



$$F_s = k_s \varepsilon_s$$

$$F_p = \frac{k_e}{k_p} (e^{k_p \varepsilon_p})$$

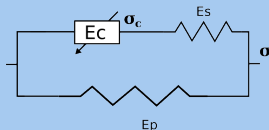
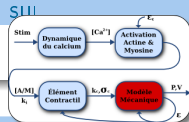
Sphincter : $E_{sph}(t) = h(t) * Commande(t)$

Pression : $P_{ves} = \frac{2\sigma e_p}{r}$

Vitesse d'écoulement : $v_{out} = \sqrt{2 \left(\frac{P_{ves}}{\rho} \right)}$

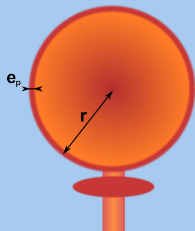
Débit : $Q = \frac{dV}{dt} = s_u \cdot E_{sph}(t) \sqrt{2 \cdot \left(\frac{P_{ves}}{\rho} \right)}$

Modèle macroscopique de la vessie



$$F_s = k_s \varepsilon_s$$

$$F_p = \frac{k_e}{k_p} (e^{k_p \varepsilon_p})$$



$$\text{Sphincter : } E_{sph}(t) = h(t) * \text{Commande}(t)$$

$$\text{Pression : } P_{ves} = \frac{2\sigma e_p}{r}$$

$$\text{Vitesse d'écoulement : } v_{out} = \sqrt{2 \left(\frac{P_{ves}}{\rho} \right)}$$

$$\text{Débit : } Q = \frac{dV}{dt} = s_u \cdot E_{sph}(t) \sqrt{2 \cdot \left(\frac{P_{ves}}{\rho} \right)}$$

Conclusion

- Modèle multi-échelle du SUI, avec :
 - l'intégration de la relation force/vitesse au travers de la définition de k_4 et k_7 .
 - une définition de f et g qui élimine le besoin d'hypothèse statistique sur $n(y, t)$.
 - un modèle simple des sphincters
- Paramètres issus de la littérature, variabilité inter-individus ?
- \Rightarrow validation expérimentale et identification des paramètres

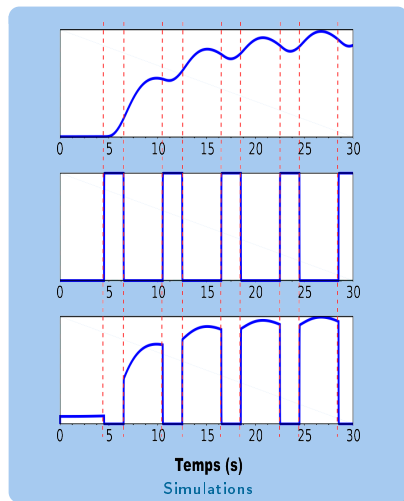
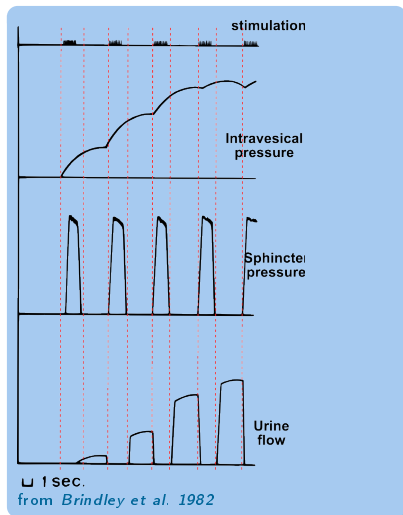
Valentini et al. 1999

Modèle du SUI pour l'aide au diagnostic

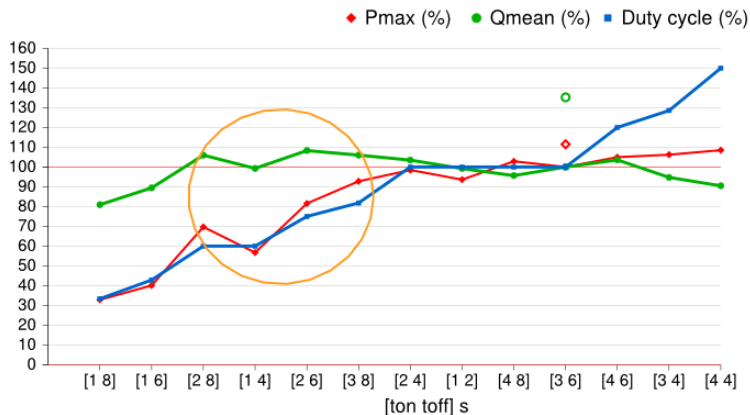
van Duin et al. 1998

Modèle du SUI pour l'étude du contrôle nerveux naturel

Implant Finetech/Brindley



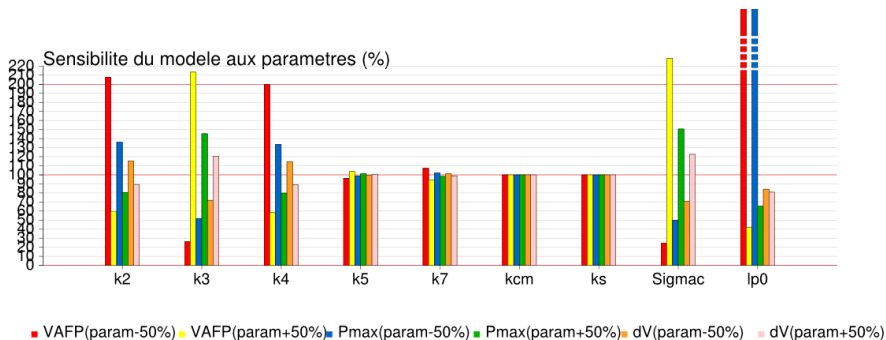
Étude de la commande intermittente



Simuler pour améliorer le réglages d'un système existant

- Quatre couples donnent de meilleurs résultats : [2 8], [1 4], [2 6] et [3 8]
- Points en creux : stimulation sélective avec [3 6]

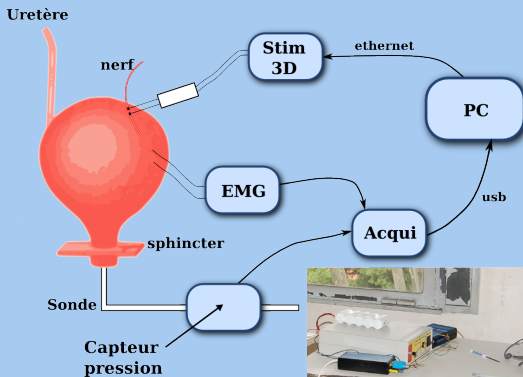
Étude de sensibilité



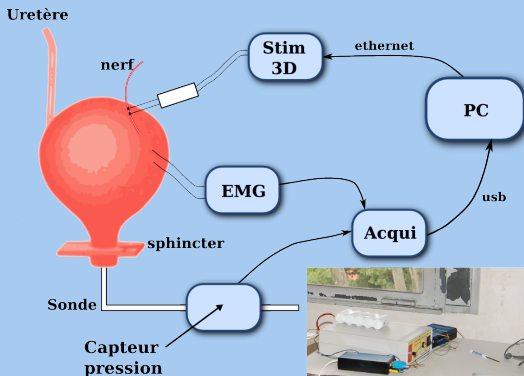
Deux groupes de paramètres

- peu sensibles (k_5, k_7, k_{cm}, k_s)
- très sensibles ($k_2, k_3, k_4, \sigma_{cm}, L_{p0}$)

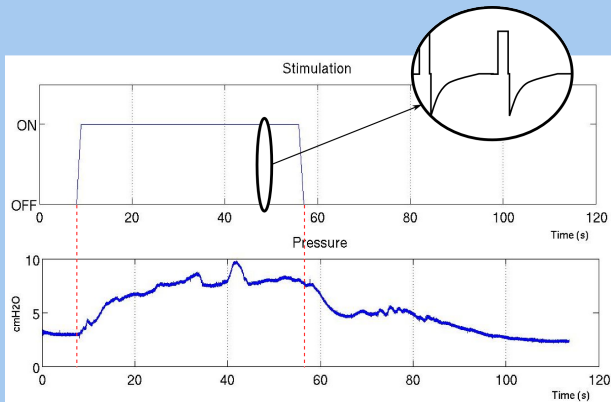
Protocole expérimental (LCE, UM1)

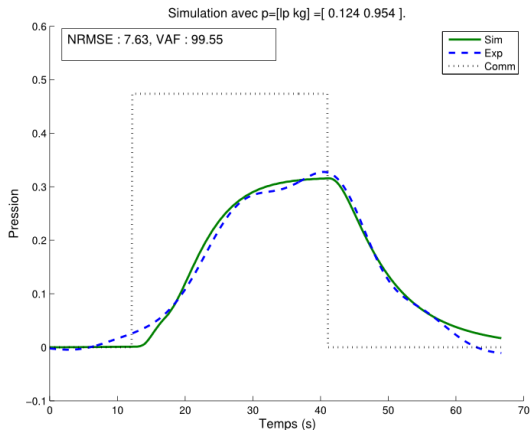


Protocole expérimental (LCE, UM1)



Réponse à la stimulation : une dynamique lente





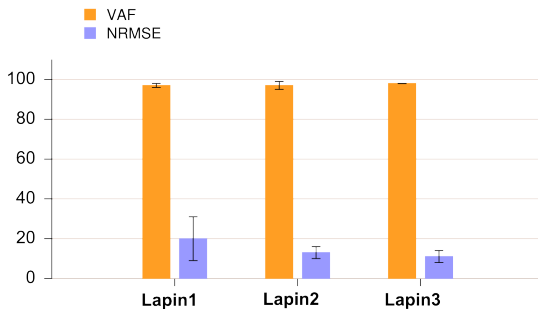
Identification : $\{k_g, l_P\}$

- Simulations correspondent aux données expérimentales
- Valeurs des paramètres cohérentes

Animal	Essai	k_g	L_p	VAF (%)	NRMSE (%)
1	1	1,13	0,18	95,78	23,23
	2	0,95	0,12	99,55	7,63
	3	0,83	0,25	96,63	30,25
2	1	0,8	0,49	98,72	12,75
	2	0,84	0,42	98,98	12,59
	3	1,38	0,47	99,29	10,16
	4	0,48	1,54	94,55	17,49
3	1	0,34	0,41	98,91	7,76
	2	0,46	0,42	98,34	13,09
	3	0,41	0,62	98,16	14,41

Sur l'ensemble des sujets

- Variations inter/intra individus telles qu'attendues
- Exceptions : cas particulièrement perturbés



- Deux critères complémentaires pour qualifier l'identification

Conclusion

Étude numérique

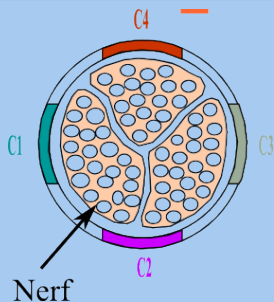
- Simulations cohérentes avec la littérature
- Ouverture vers certaines perspectives (commande intermittante)

Expérimentations

- Validation du modèle sur l'animal
- Identification des paramètres sensibles en conditions isométriques

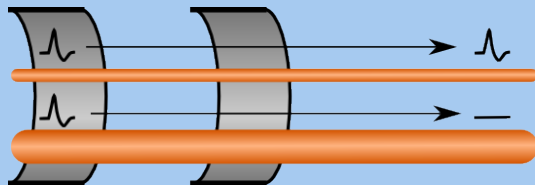
Stimulation sélective

Sélectivité spatiale

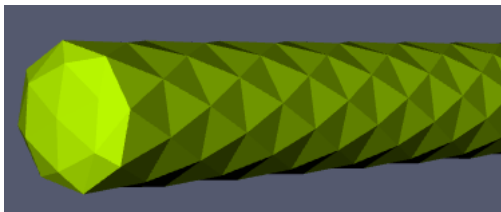
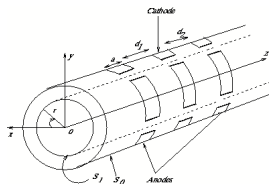


- Forme de l'électrode

Sélectivité par type



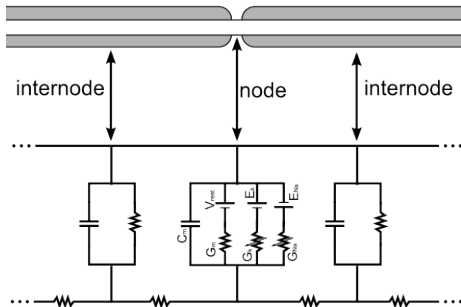
- Forme du stimulus



- Géométrie cylindrique
- Électrode *cuff* multipolaire (12)
- Modèle de conduction isotrope

OpenMEEG (INRIA)

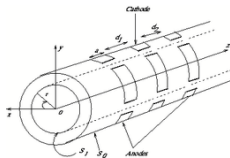
- Utilise les équations de Maxwell quasi-statiques
- Résolution par méthode des éléments finis de frontière
- Utilise le théorème de représentation pour calculer le potentiel dans les volumes

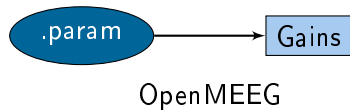


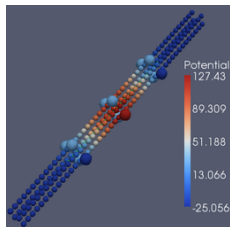
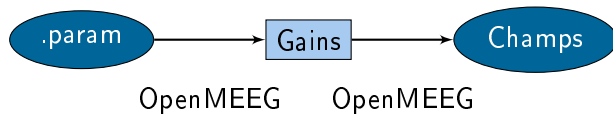
Neuron (Duke, Yale)

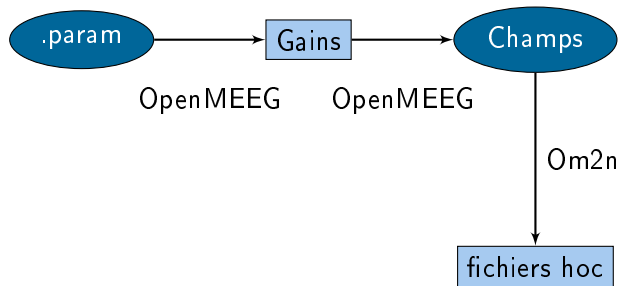
- Modèle d'axone myélinisé (passif et Hodgkin-Huxley)
- Stimulation appliquée aux nœuds de Ranvier
- Prend en compte plusieurs diamètres

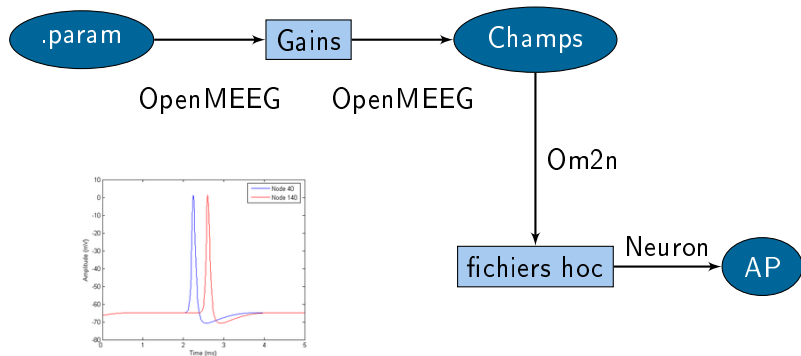
.param

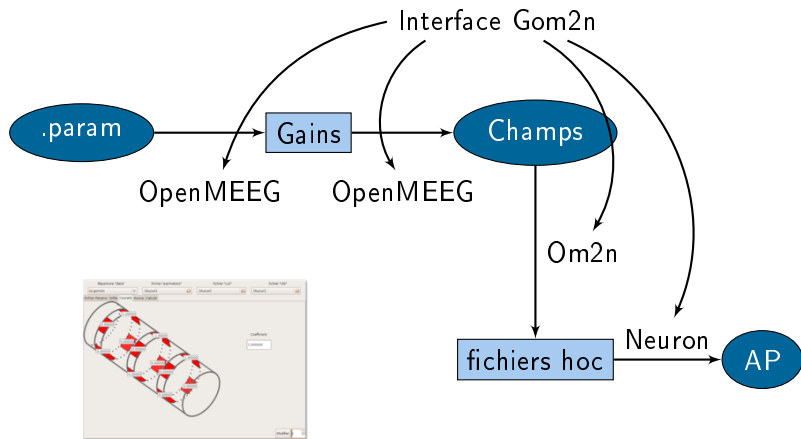


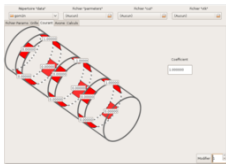
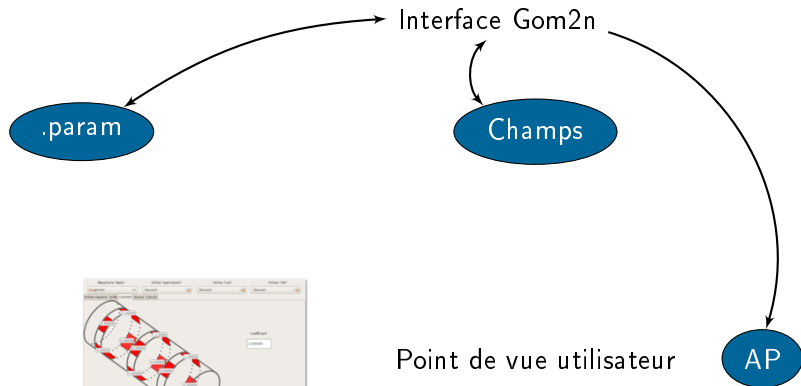






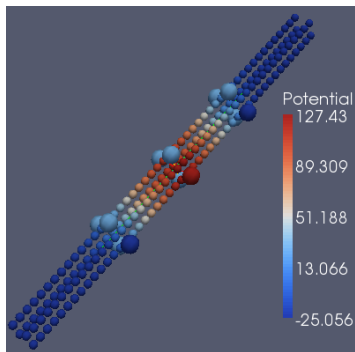






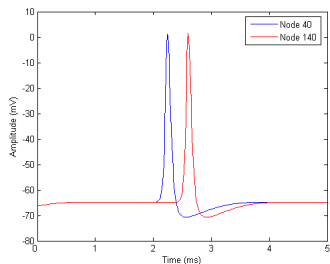
Point de vue utilisateur

Simulations



Champ électrique généré

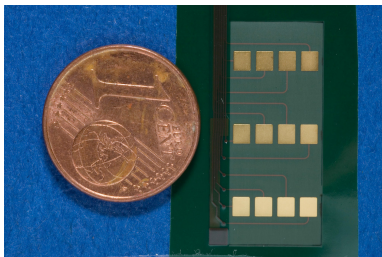
- Valeurs du potentiel aux nœuds de Ranvier de 4 axones
- Stimulation tripolaire symétrique



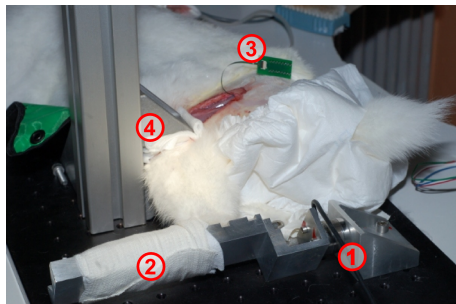
Potentiel d'action

- Valeurs du potentiel de membrane d'un axone en deux points

Protocole

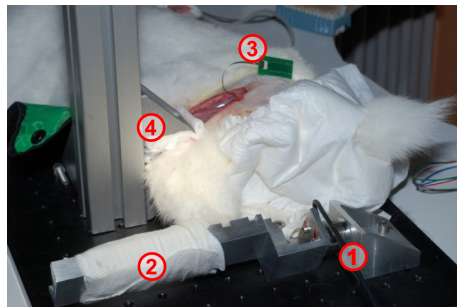


©MXM



- 1 Capteur 6 axes
- 2 Gouttière où est fixé le pied de l'animal
- 3 Connecteur de l'électrode multipolaire
- 4 Immobilisation du genou

Protocole

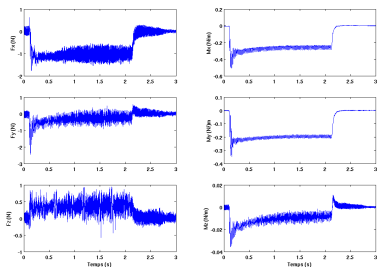


- 1 Capteur 6 axes
- 2 Gouttière où est fixé le pied de l'animal
- 3 Connecteur de l'électrode multipolaire
- 4 Immobilisation du genou

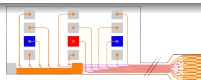
Résultats préliminaires



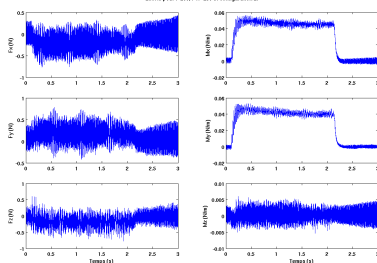
Effets pour I=200, PIV=250 et configuration 1.



Configuration 1.



Effets pour I=200, PIV=250 et configuration 2.



Configuration 2.

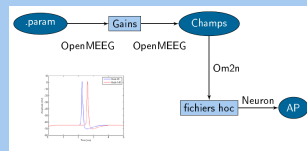
Focalisation du courant

- Effets fonctionnels différents.
- Validation du principe du protocole expérimental.

Conclusion

Stimulation sélective

- Chaîne logicielle de simulation
 - Focalisation du courant dans le nerf
 - Effet du profil de stimulation sur les axones
- Proposition de protocole pour une évaluation fonctionnelle
 - Résultats préliminaires : génération d'efforts différents suivant les pôles utilisés.



Conclusions générales

Contributions :

- Modèle du SUI sous SÉF
 - Modèle multi-échelle du SUI
 - Entrée : Signal de commande
 - Sorties : Pression intra-vésicale, Volume
- Simulations et validation expérimentale
 - Simulations cohérentes avec la littérature
 - Validation du modèle sur l'animal
 - Identification des paramètres sensibles en conditions isométriques
- Étude de la stimulation sélective
 - Chaîne logicielle de simulation
 - Proposition de protocole pour une évaluation fonctionnelle

Perspectives

Moyen terme

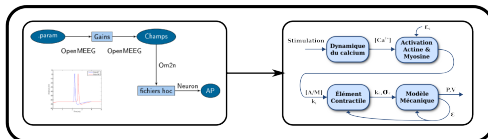
- Extension des éléments existants (Simulation blocage HF)
- Validation isométrique sur l'Homme et identification
- Validation modèle SUI en non-isométrique sur l'Homme

Long terme

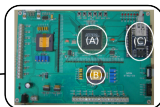
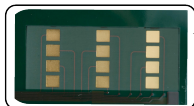
- Simulateur global : stimulation sélective + modèle du SUI
- Étude boucle fermée (utilisation de l'ENG...)

Perspectives

Simulateur

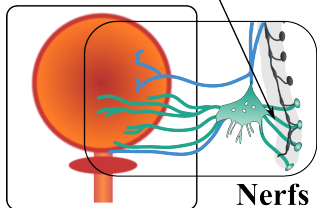


Électrode



Stimulateur

Contrôleur



Vessie

Nerfs

Mesure ENG

Réprésentation d'état

$$\dot{X} = \begin{pmatrix} J_{Na/Ca} - J_{SRuptake} + J_{CICR} - J_{vocc} - J_{extrusion} + J_{leak} \\ k_7[AM] - k_1[M] + k_2[M^*] \\ k_1[M] - (k_2 + k_3)[M^*] + k_4[AM^*] \\ k_3[M^*] - (k_4 + k_5)[AM^*] + k_6[AM] \\ k_5[AM^*] - (k_6 + k_7)[AM] \\ k_{cm} f - (f + g) k_c \\ \frac{\sigma_{cm} f}{2} - (f + g) \sigma_c + k_c L_{c0} \dot{\epsilon}_c \\ \frac{2\pi^2 s_u (1 - E_{sph}) \sqrt{2 \frac{P_{ves}}{\rho}}}{L_{p0}^3 \epsilon_p^2} \end{pmatrix}$$

Données vessie perturbées

