UNA APLICACIÓN DEL MÉTODO DE ELEMENTOS FINITOS AL FENÓMENO DE PERFUSIÓN TISULAR

Gisele Hollisch
UBA - UADE Argentina
ghollisch@gmail.com

Palabras claves: elementos finitos, perfusión.

Resumen En este trabajo planteamos un modelo de ecuaciones elípticas *acopladas* que puede ser aplicado al fenómeno de perfusión tisular, proceso que describe el intercambio de flujo sanguíneo entre los vasos y los tejidos capilares. El sistema estudiado admite una única solución en una clase particular de espacios de Sobolev, los espacios de Sobolev con peso. Sin embargo, la demostración de la existencia de una única solución excede los alcances de este trabajo. Se obtiene una solución aproximada del problema acoplado a partir del método de elementos finitos

Introducción

Los sistemas de ecuaciones de reacción - difusión son modelos matemáticos que describen el modo en que la concentración de una o mas sustancias se modifica debido a la influencia de dos procesos: uno de ellos es el dado por las reacciones químicas o procesos biológicos que provocan que las partículas cambien de estado o se conviertan unas en otras; el otro fenómeno es el de difusión, que hace que las sustancias se distribuyan y se esparzan en el espacio. La forma general que presentan las ecuaciones de este tipo es

$$u_t - \nabla(D.\nabla u) = f(t,x;u)$$

siendo D, que representa la difusión, conocida y $u = u(x,t)$ una función definida en un medio de difusión $\Omega \subset \Re^n$ denominada función de densidad en tiempo t y posición x. La función $u(x,t)$ tiene diferentes interpretaciones de acuerdo al ámbito de estudio: de esta manera, puede representar densidad de masa (cuando se analizan procesos de reacción química), temperatura (cuando se trata con situaciones relacionadas a la conducción del calor), etc. El término $\nabla(D.\nabla u)$ representa la tasa de cambio debido a la difusión, mientras que $f(t;x;u)$ es la cantidad de sustancia (o calor) generada por unidad de tiempo y por unidad de volumen gracias a los procesos de reacción.

En este trabajo estudiaremos la resolución, vía el método de elementos finitos, de dos problemas *acoplados* de reacción-difusión, uno de los cuales tiene lugar en el dominio Ω, mientras que el restante se define en un subdominio unidimensional que consiste en una curva simple $\Lambda \subset \Omega$. Ambos problemas representan un modelo simplificado acerca del flujo de determinados fluidos en un medio poroso tridimensional, el cual presenta fracturas que pueden ser descriptas mediante curvas. En particular, el modelo que estudiaremos puede ser aplicado al estudio del fenómeno de perfusión de los tejidos sanguíneos.

Planteo del problema. Fundamentación

El concepto, dentro del campo de la medicina, que describe cuantitativamente la relación entre el flujo de sangre y los tejidos es el de perfusión. Se define como el volumen de sangre que atraviesa cierta masa de tejido en un período determinado. La unidad que se utiliza normalmente para medir la perfusión tisular es 100 mg/min. El modelo que estudiaremos puede ser aplicado al estudio del flujo sanguíneo a través de los tejidos: los vasos sanguíneos forman una intrincada red en todo el cuerpo, denominada red capilar, la cual posibilita el intercambio de sustancias (tales como oxígeno y dióxido de carbono) entre la sangre y las células de los tejidos. El fenómeno de perfusión asegura el suministro de oxígeno y nutrientes a las células sanguínea de los tejidos.

Es un importante indicador acerca del estado fisiológico de los tejidos; en este sentido, se sabe que los cambios en la perfusión de la sangre se correlacionan con varios procesos patológicos: un ejemplo de ello es la aparición de tumores. La detección a tiempo de cambios en la perfusión local puede ayudar no sólo a encontrar sino también a identificar y determinar el grado de gravedad de tumores o lesiones. Por lo que tanto la modelación como la simulación de la perfusión de los tejidos pueden proporcionar una mejor comprensión de los mecanismos inherentes a una cierta patología y, en consecuencia, a mejorar los diagnósticos médicos.

Construiremos entonces un modelo matemático que permita estudiar este proceso de perfusión y lo haremos a partir de ecuaciones de reacción - difusión acopladas. Para ello, será necesario pensar en los vasos sanguíneos que integran la red capilar como “finas” estructuras incrustadas dentro un medio poroso tridimensional, el tejido capilar.

A fin de modelizar el intercambio de flujo sanguíneo entre los vasos y los tejidos consideraremos un estado estacionario de perfusión (es decir, independiente del tiempo) de un tejido biológico; este último será

representado por un dominio $\Omega \subset \Re^3$. Suponemos además que los tejidos presentan en su composición una arteria simple que tiene un determinado radio R > 0 y consideraremos el caso en que el R << diam(Ω) ya que este hecho nos permite pensar a la arteria como un subdominio unidimensional Λ, que parametrizaremos por su abscisa curvilínea *s*, con $s \in [0 ; L]$ siendo L la longitud de la arteria.

La presión promedio de flujo sanguíneo en la matriz porosa del tejido la podemos modelizar por medio de la ley de Darcy y, si el radio R es lo suficientemente pequeño, ecuaciones unidimensionales similares se derivan también en el vaso sanguíneo (para más detalles, ver flujo Poiseuille[1] , [2]). Para introducir las ecuaciones que describen el fenómeno de perfusión tisular, denotemos por u, k: $\Omega \to \Re$ a la presión que ejerce el flujo sanguíneo y a la conductividad Darcy en el tejido respectivamente y por $\hat{u}$, $\hat{k}: \Omega \to \Re$ a la presión y a la conductividad en el vaso. Sea q: $\Omega \to \Re$ la tasa de flujo sanguíneo, por unidad de volumen, que circula desde el tejido y es recolectada por los vasos sanguíneos. Finalmente, sea $\hat{f} : \Lambda \to \Re$ el volumen de sangre transferido desde el vaso hasta los tejidos por unidad de tiempo y por unidad de longitud (del vaso correspondiente). Entonces, de acuerdo a la Ley de Darcy y al principio de conservación de la masa

$$-\nabla (k\nabla u) + q - \hat{f}\,\delta_\Lambda = 0$$

Como ya mencionamos, ecuaciones análogas rigen para los vasos sanguíneos. Por lo tanto, la presión sanguínea tanto en el tejido como en el vaso satisface el sistema siguiente:

$$\begin{cases} \dfrac{d}{ds}\left(\hat{k}\dfrac{d\hat{u}}{ds}\right) + \hat{f} = 0 \quad en \ \Lambda \\ \\ -\nabla(k\,\nabla u) + q - \hat{f}\,\delta_\Lambda = 0 \quad en\ \Omega \end{cases} \qquad (1)$$

Denotamos por $\hat{f}\,\delta_\Lambda$ a la medida de Dirac con masa en Λ y función de densidad $\hat{f}$. Observemos que el término $\hat{f}$ aparece como una medida en la ecuación 3D y como una función en la ecuación unidimensional y expresa la conservación del flujo sanguíneo: la sangre que se pierde en los vasos circula hacia los tejidos. El modelo anterior describe el flujo de un fluido en un medio poroso tridimensional, que presenta fracturas que pueden ser descriptas por variedades de dimensión uno.

Para finalizar el planteo de nuestro modelo, necesitamos condiciones de contorno para el problema (1). Suponemos para ello que, a la entrada del vaso sanguíneo, es impuesta una determinada cantidad de flujo Q y que la presión ejercida por el flujo sanguíneo a la salida del vaso (cuando s = L) es cero. Asimismo, suponemos que no hay flujo de sangre que atraviese la frontera del tejido. Es decir, tenemos las siguientes condiciones de contorno:

$$\begin{cases} -k\dfrac{\partial u}{\partial \upsilon} = 0 \quad en \ \partial\Omega \\ \\ -\hat{k}\dfrac{du}{ds} = Q \ en \ \ s = 0 \quad \hat{u} = 0 \ \ en \ s = L \end{cases} \qquad (2)$$

siendo υ el vector normal unitario exterior a la superficie $\partial\Omega$,

En las aplicaciones, ni q ni son conocidas $\hat{f}$ *a priori*, por lo que necesitamos valernos de leyes constitutivas para ambos flujos. En consecuencia, consideramos para $\hat{f}$ la siguiente ley, denominada de filtración lineal:

$$\hat{f}\,(u\,,\,\hat{u})(s) = \beta\,(\hat{u}(s) - \bar{u}(s))$$

donde β es un coeficiente de permeabilidad para la transferencia de sangre que se produce entre vasos y tejidos y $\bar{u}$ es el valor promedio de la función u sobre el círculo cuyo radio es el de la arteria, R, y cuyo centro se encuentra sobre la curva Λ, en el punto cuya abscisa curvilínea es *s*. En otras palabras, estamos suponiendo que la tasa de flujo sanguíneo por unidad de longitud desde los vasos hacia el tejido es proporcional a la diferencia entre la presión ejercida en los vasos y el valor promedio de la presión en el tejido; este último valor es de carácter *local* en el sentido de que se computa en un entorno del punto de la curva Λ de abscisa *s*.

Necesitamos también una ley constitutiva para la tasa de flujo que sale desde los tejidos y penetra en los vasos sanguíneos (en particular en las venas), es decir, para q. Al igual que lo hicimos anteriormente, vamos a establecer una ley en la que q es proporcional a la diferencia de presión sanguínea en los tejidos y en los vasos. Sólo que, por una cuestión de simplicidad, suponemos que la presión ejercida por las venas en la interfaz es cero. Es decir, tenemos que:

$$q = \gamma u$$

siendo $\gamma > 0$ un coeficiente de conductividad dado.

<u>Formulación débil</u>

Consideremos la segunda ecuación planteada en el problema (1) con las condiciones de borde dadas en (2). Procederemos a concluir una formulación débil para este problema.. Para ello, multiplicando ambos lados de la igualdad de la ecuación por una función v suficientemente regular e integrando sobre la región Ω se tiene:

$$\int_\Omega -\nabla(k\nabla u)\, v\; dx + \int_\Omega \gamma u v\; dx - \int_\Lambda \hat{f}\hat{v}\; ds = 0$$

Debido al teorema de Green y a la condición $-k\dfrac{\partial u}{\partial \upsilon} = 0$

$$\int_\Omega k\; \nabla u\; \nabla v\; dx + \int_\Omega \gamma u v\; dx - \int_\Lambda \hat{f}\hat{v}\; ds = 0$$

La existencia de una única solución a este problema esta garantizada en espacios de Sobolev con peso [1, 3]. Trabajaremos de manera análoga con la primera ecuación de (1). Multiplicando ambos miembros de la ecuación por una función $\hat{v}$ perteneciente al espacio de Sobolev $\hat{V}$ definido por $\hat{V} = \left\{ \hat{v} \in H^1(\Lambda) / \; \hat{v}(L) = 0 \right\}$ e integrando por partes sobre la curva Λ obtenemos

$$\int_\Lambda \hat{k}\frac{d\hat{u}}{ds}\frac{d\hat{v}}{ds}\; ds - \hat{v}(0)Q + \int_\Lambda \hat{f}\hat{v}\; ds = 0$$

Mencionamos anteriormente que el problema admite una única solución débil u si la misma pertenece a una clase particular de espacios de Sobolev, los espacios con peso denotados por $W^{k,p}(\Omega;\sigma_\alpha)$ siendo $\alpha \in \mathrm{N}^n$ un multiíndice y σ un vector de funciones medibles no negativas definidas en Ω, $\sigma = \{\sigma_\alpha = \sigma_\alpha(x), x \in \Omega, |\alpha| \le k\}$. Los espacios de Sobolev con peso están integrados por todas las funciones medibles $w = w(x)$ definidas en casi todo punto del dominio Ω cuyas derivadas de orden k (en sentido débil) $D^\alpha w$, $|\alpha| \le k$ satisfacen

$$\int_\Omega |D^\alpha\, w(x)|^p\, \sigma_\alpha(x)\; dx < \infty$$

Tomando p = 2, k = 1 y como función peso $d^{2\alpha}$, con $\alpha \in (-1;1)$, siendo $d = d(x)$ la distancia de un punto x a la curva Λ, definimos $H^1_\alpha(\Omega) := W^{1,2}(\Omega; d^{2\alpha})$.

El problema "acoplado" consiste en un sistema de ecuaciones de reacción – difusión. Encontrar una solución débil implica hallar $(u\,;\,\hat{u}) \in H^1_\alpha(\Omega) \times \hat{V}$ tales que se satisfaga:

$$\begin{cases} \displaystyle\int_\Lambda \hat{k}\frac{d\hat{u}}{ds}\frac{d\hat{v}}{ds}\; ds + \int_\Lambda \hat{f}\hat{v}\; ds = Q\hat{v}(0) & \forall\, \hat{v} \in \hat{V} \\ \displaystyle\int_\Omega k\nabla u . \nabla v\; dx + \int_\Omega \gamma u v\; dx - \int_\Lambda \hat{f}\, v\; ds = 0 & \forall\, v \in H^1_\alpha \end{cases} \qquad (3)$$

<u>Resolución del problema mediante el método de elementos finitos</u>

El método de elementos finitos es un caso particular de las denominadas aproximaciones de Galerkin, las cuales consisten en definir un problema similar al que se está tratando pero sobre un espacio de dimensión finita V_h contenido en un cierto espacio V. La construcción del espacio de dimensión finita tiene tres aspectos básicos: en primer lugar, una triangulación T_h del dominio Ω, es decir, pensamos este conjunto como una unión finita de elementos (en nuestro caso, tetraedros) $T \in T_h$. En segundo lugar, las funciones del espacio V_h son

diferenciables a trozos, en el sentido de que se trata de funciones continuas en Ω tales que restringidas a cada elemento $T \in T_h$ pertenecen al espacio P_k, formado por polinomios de grado menor o igual que *k*. Mencionemos por último que existe una base de V_h tal que las funciones que la integran son de soporte "pequeño", lo que implica que las matrices involucradas en los cálculos resulten ralas.

Para obtener una solución aproximada en primer lugar implementaremos un algoritmo diseñado para Matlab [5] que nos permita obtener una triangulación del dominio Ω (que representa el tejido) y, a partir de las aristas de los tetraedros que integren la triangulación, nos construiremos el dominio unidimensional Λ (representación del capilar sanguíneo). Luego resolveremos el problema acoplado 1D - 3D a partir de la adaptación del programa diseñado en Matlab [4] para la resolución de problemas elípticos en tres dimensiones.

Por cuestiones de simplicidad, consideraremos que nuestro espacio de elementos finitos está integrado por los polinomios de grado menor o igual que uno, P_1. Asimismo, definimos una triangulación T_h del dominio Ω de modo que se verifiquen las siguientes propiedades:

i. Ω es la unión de los elementos (en nuestro caso, tetraedros) de T_h.

ii. Si $T_k \neq T_j$ y la intersección entre ambos tetraedros es no vacía, entonces $T_k \cap T_j$ es o bien una cara, una arista o un vértice. Denotaremos por $\boldsymbol{x_i}$, i = 1, … , N_h a los nodos que forman la malla (siendo N_h la cantidad de nodos de la misma).

iii. Existe una constante $\sigma > 0$ independiente de *h*, tal que para todo $T \in T_h$, diam(*T*) < h y *T* contiene una esfera de radio $\sigma\, h_t$. Es decir, requerimos que los elementos de la triangulación cumplan la denominada condición de regularidad. Aclaramos que el subíndice h de la triangulación está relacionado con el diámetro máximo de los elementos que la componen, mientras que la notación h_T está asociada al diámetro del elemento *T*.

Definimos la familia $\{V_h\}$del espacio P_1 de elementos finitos como sigue:

$$V_h = \left\{ f \in C(\Omega) \;/\; f\,|\,T_i \in P_1(T_i) \quad \forall T_i \in T_h \right\}$$

es decir, V_h es el espacio de las funciones continuas tal que restringidas a cada elemento de la triangulación son polinomios de grado uno. Las funciones nodales que serán base para V_h son $\{\varphi_i\}$, i =1,…, N_h donde $\varphi_i(x_j) = \delta_{ij}$ Es decir, las funciones continuas en Ω y que restringidas a cada tetraedro son lineales y valen uno en un nodo y cero en los restantes.

La resolución del problema acoplado (1) exige la parametrización de la curva Λ. Por cuestiones de simplicidad, vamos a considerar el caso en que el mallado de esta curva se extrae del mallado del dominio Ω. Esto es, construimos Λ a partir de las aristas de los tetraedros que conforman la triangulación de Ω de modo que la curva es una colección I_m de lados de los tetraedros de T_h. Desde un punto de vista computacional, debemos tener cuidado y asegurarnos que las ramas que elijamos para representar la curva se 'peguen', para así asegurar la continuidad de la misma. De esta manera podemos extraer una base del dominio unidimensional a partir de la base definida para V_h. Para ello, definimos el siguiente espacio de dimensión finita

$$\hat{V}_h = \left\{ v \in C(\Lambda) \colon v(L) = 0,\; v\,|\,I_m \in P_1(I_m) \quad \forall\, I_m \in T_h \right\}$$

Notemos entonces que podemos obtener una base para el espacio $\hat{V}_h$ a partir de la base de Lagrange $\{\varphi_i\}$ que construimos para V_h: basta considerar la restricción de estas últimas a los elementos de $I_m \in T_h$ cuya unión es la curva Λ. Denotaremos $\left\{\hat{\varphi}_i\right\}$ a la base de funciones de $\hat{V}_h$ i = 1,…, $\hat{N}_h$ y llamaremos $\hat{x}_i$ a los nodos de la malla unidimensional.

Si denominamos $\{U_j\}$, j = 1, …, N_h a las coordenadas de la solución discreta u_h definida en el dominio Ω en la base $\{\varphi_i\}$ y notamos como $\left\{\hat{U}_i\right\}$, i = 1, …, $\hat{N}_h$ a las coordenadas de la solución discreta $\hat{u}_h$ definida sobre la curva Λ, la discretización del problema planteado en (1) consiste en: encontrar $(U_j\,;\hat{U}_i)$ j = 1, …, N_h, i = 1, …, $\hat{N}_h$ tales que se verifique el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\sum_{j=1}^{N_h} U_j \left[\int_\Omega \left(k\,\nabla\varphi_j . \nabla\varphi_i \right) + \int_\Omega \gamma\,\varphi_i \varphi_j \;+\; \beta \int_\Lambda \varphi_j \bar{\varphi}_i \right] + \sum_{j=1}^{\hat{N}_h} \hat{U}_j \int_\Lambda \hat{\varphi}_j \varphi_i \;=\; 0 \quad \text{para i = 1, …, } N_h \tag{4}$$

$$\sum_{j=1}^{\hat{N}_h} \hat{U}_j \left[\int_\Lambda \left(\hat{k}\, \hat{\varphi}_j^{\,'}\, \hat{\varphi}_i^{\,'} + \beta\, \hat{\varphi}_j\, \hat{\varphi}_i \right) ds \right] - \beta \sum_{j=1}^{N_h} U_j \int_\Lambda \bar{\varphi}_j\, \hat{\varphi}_i \; ds = Q\, \hat{\varphi}_i(0) \text{ para i = 1, …, } \hat{N}_h$$

La resolución computacional del sistema anterior exige el cálculo de los promedios de las funciones φ_j sobre círculos de radio R ya que las funciones $\bar{\varphi}_j$ están dadas por

$$\bar{\varphi}_j(s) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \varphi_j(s, R, \theta) \; d\theta$$

Si bien esto puede hacerse mediante integración numérica, requiere interpolación sobre el dominio Ω; es decir, necesitamos calcular los valores de las funciones base en un punto $x \in \Omega$ cuyas coordenadas están dadas por x = (s, R, θ) $\theta \in [0; 2\pi)$. En este sentido, y a fin de evitar el costo computacional que implica este cálculo, vamos a trabajar con el supuesto de que si el radio R es mucho más pequeño que el diámetro h de los tetraedros que conforman la triangulación de Ω, entonces $\bar{\varphi}_i(s) \approx \varphi_i(s)$. De esta manera, sólo tenemos que calcular los elementos de las matrices de rigidez y de masa tanto en el tejido como en el capilar.

Solución aproximada del problema

Para obtener la solución aproximada del problema cuya formulación fuerte fue planteada en (1), adaptamos el programa en Matlab dado en [4] para la resolución de problemas elípticos con condiciones de borde mixtas. Para implementar este algoritmo, necesitamos como entrada la lista con las coordenadas de los nodos obtenidos de la triangulación del dominio Ω así como también la matriz con los índices de los vértices de cada uno de los tetraedros que conforman mallado. Ambos datos son obtenidos gracias al DistMesh de Persson y Strang [5]. A fin de acoplar las ecuaciones, tenemos que distinguir aquellos nodos de la triangulación que a su vez forman parte del capilar así como también los tetraedros de la frontera del dominio en los que hay que imponer las condiciones de borde de tipo Neumann dadas en (2).

Mostraremos a continuación la solución gráfica del problema acoplado 1D - 3D. Para los cálculos consideramos k, $\hat{k}$, β y Q constantes e iguales a uno y pensamos al dominio Ω como un cilindro de radio uno y de eje z, con caras superior e inferior delimitada por los planos z=1 y z=-1. La malla está compuesta por 52332 nodos y 335640 tetraedros.

En primer lugar, mostramos el dominio Ω mallado (cortado con el plano y=0) (Figura 1)

En la Figura 2 tenemos una vista inferior del dominio donde se impuso la condición de flujo entrante al capilar. Las Figuras 3 y 4 muestran un corte a la altura z=0 y puede verse también el capilar construido sobre las aristas de tetraedros pertenecientes a la malla.

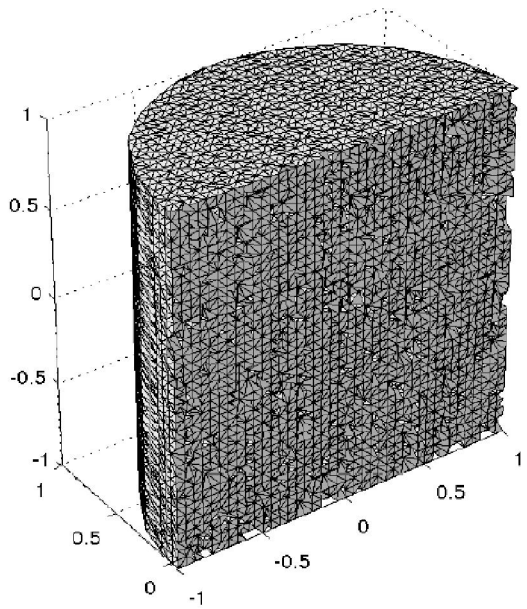


Figura 1: Detalle del dominio mallado (corte con el plano y=0)

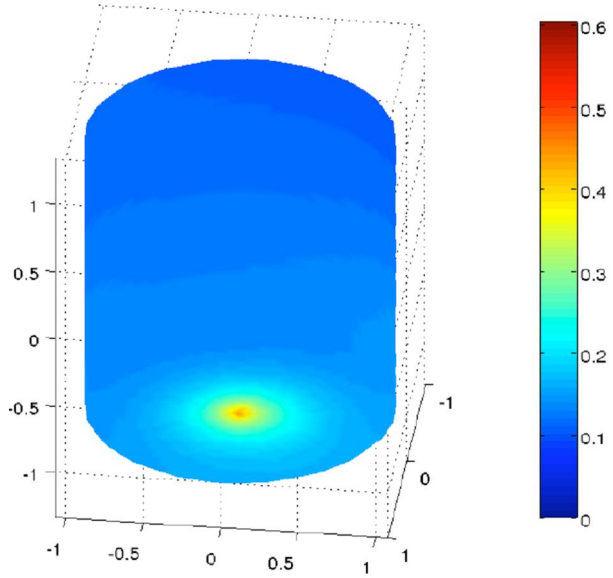
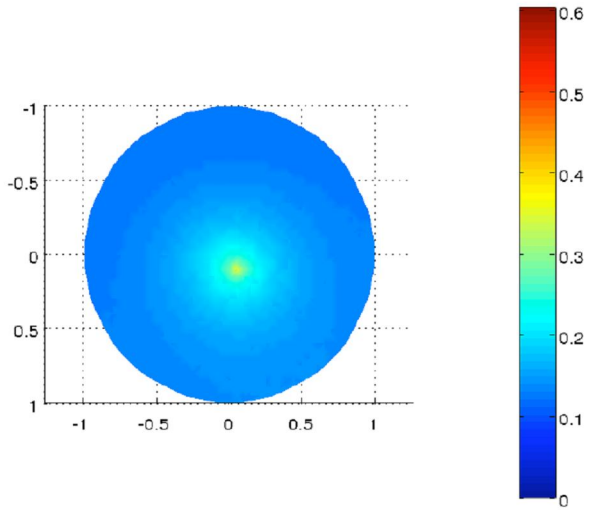
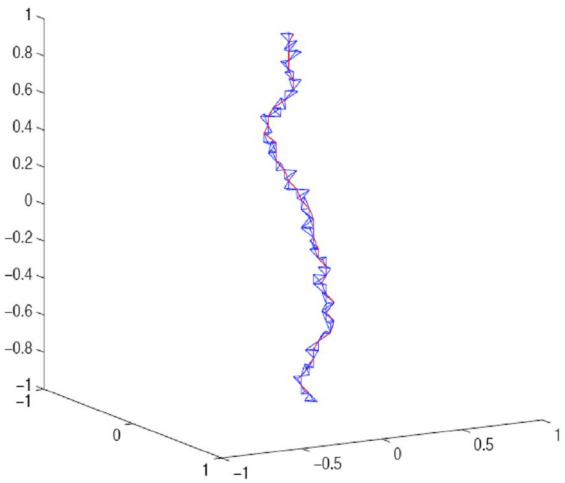


Figura 2: Vista inferior (flujo entrante) de la solución obtenida.





Figuras 3 y 4. Corte con el plano z = 0 (arriba) y detalle del capilar (en rojo) con tetraedros adyacentes (en azul, abajo).

Conclusiones

En este trabajo fue mostrada la resolución por el método de elementes finitos de un problema acoplado 1D – 3D, el cual modelizar el intercambio de flujo sanguíneo entre los vasos y los tejidos capilares. Este modelo provee las bases para la simulación del fenómeno de perfusión tisular y su posterior análisis.

Referencias

[1] A. Quarteroni, C. D Angelo: *On the coupling of 1D and 3D diffusion- reaction equations. Applications to tissue perfusion problems.* Math. Mod. and Meth. in App. Sciences, 18, 2008, pp 1481-1504.

[2] Y. C. Fung. *Biomechanics: Motion, Flow, Stress and Growth*. Springer- Verlag, 1990.

[3] Gisele Hollisch *Análisis de un modelo sobre el fenómeno de perfusión tisular.* Tesis de licenciatura. 2009.

[4] J. Alberty, C. Carstensen, S. A. Funken. *Remarks Around 50 Lines of Matlab: Short Finite Element Method Implementation.* .Numer. Algorithms, 20, 1999.

[5] P. Persson, G. Strang.*A Simple Mesh Generator in MATLAB.* SIAM Review, Vol. 46, No. 2. (2004), pp. 329-345.