

**SIMULACIÓN NUMÉRICA DEL COMPORTAMIENTO
MECÁNICO EN VIVO DE TEJIDOS BIOLÓGICOS
BLANDOS**

FACUNDO JAVIER BELLOMO

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA ACCEDER AL
GRADO ACADÉMICO DE
DOCTOR EN INGENIERÍA**

Facultad de Ingeniería
Universidad Nacional de Salta
Salta Argentina

Diciembre de 2011

*A mis padres por su
apoyo incondicional*

RESUMEN

En esta tesis se propone un modelo constitutivo general que permite representar el comportamiento en vivo de los tejidos biológicos blandos. Estos tejidos están sometidos a acciones externas e internas, de origen mecánico y metabólico, que conducen a procesos adaptativos, fundamentalmente de crecimiento y remodelación. Los tejidos blandos pueden considerarse en general como materiales compuestos de matriz homogénea reforzados con diversas familias de fibras elásticas de colágeno que pueden asumir grandes deformaciones, presentando un comportamiento cuasi - incompresible.

La formulación propuesta está enmarcada en una cinemática de grandes deformaciones y en la termodinámica de sistemas abiertos, acoplando el campo mecánico y el biológico. El modelo presentado en esta tesis abarca dos aspectos principales: Por un lado, para la caracterización del comportamiento mecánico pasivo de los tejidos se propone una teoría de mezclas considerando una cinemática en deformaciones finitas. Paralelamente, se desarrolla un método inverso basado en la teoría de mezclas propuesta que permite la caracterización mecánica de los principales componentes de los tejidos, tomando como base resultados experimentales de muestras de tejidos. Por otro lado, se incluyen en el modelo constitutivo propuesto los procesos adaptativos de crecimiento generado por tensiones y remodelación isquémica. Ambos procesos son fundamentales en una serie de patologías de gran incidencia en la mortalidad humana. Además del modelo que se

propone, otro aporte importante de esta tesis es la consideración del papel del metabolismo en los procesos de crecimiento y remodelación mediante la incorporación de una variable interna de “*disponibilidad biológica*” que considera la presencia de nutrientes y oxígeno necesarios para el mantenimiento y crecimiento del tejido.

El crecimiento generado por tensiones es un proceso adaptativo en respuesta a estímulos mecánicos supra-homeostáticos; en este caso la disponibilidad biológica para generar nuevo tejido permite considerar la interacción entre los campos biológico y mecánico.

El otro proceso adaptativo considerado en esta tesis es la remodelación isquémica del tejido. El modelo propuesto permite simular la evolución de las propiedades mecánicas del tejido sometido a isquemia severa, así como las alteraciones de los campos de deformación y tensión correspondientes, y su interacción con el crecimiento.

Para la simulación numérica del comportamiento de tejidos blandos el modelo propuesto fue implementado en un programa de elementos finitos. Debido a la cuasi - incompresibilidad de estos tejidos se utilizan elementos mixtos presión-desplazamiento. Para la implementación de estos elementos se ha adaptado la teoría de mezclas propuestas considerando adicionalmente el campo de presiones.

Finalmente, la tesis se completa con una serie de ejemplos que permiten ilustrar la potencialidad del modelo propuesto para simular el comportamiento mecánico “pasivo” del tejido, considerando el aporte de sus principales componentes y el comportamiento “activo” dado por el crecimiento generado por tensiones y la remodelación isquémica.

ABSTRACT

This thesis proposes a general constitutive model to represent the behavior of soft biological tissues. These tissues are subjected to external and internal actions of mechanical and metabolic processes that give rise to adaptive growth and remodeling.

Soft tissues, in general, can be considered as an homogeneous matrix composite reinforced with different families of elastic collagen fibers that can take large deformations, showing a quasi-incompressible behavior.

The proposed formulation is framed by a large deformation kinematics and thermodynamics of open systems, coupling the mechanical and biological fields.

The model proposed in this thesis cover two main aspects. First, the characterization of the passive mechanical behavior of tissues by means of a novel theory of mixtures including the proposal of an inverse method to allow the mechanical characterization of the major components of tissues, based on experimental results of tissue samples. The second aspect is the inclusion, into the proposed constitutive model, of the adaptive processes of growth generated by stresses and ischemic remodeling. Both processes are essential in a number of pathologies of major impact on human mortality. Besides the mixing theory proposed one of the main contributions of this thesis is the consideration of the role of the metabolism in these processes by incorporating an internal "*bioavailability*" variable which considers the availability of nutrients and oxygen necessities for the maintenance and

tissue growth.

Growth is an adaptive process in response to mechanical stimulus given by supra-homeostatic stresses. In this case the biological availability to generate new tissue considers the interaction between the biological and mechanical fields and the resulting restrictions on tissue growth.

The other adaptive process considered is ischemic tissue remodeling. The proposed model can simulate the evolution of the mechanical properties of tissue subjected to severe ischemia, the alterations of the strain and stress fields and their interaction with tissue growth.

For the numerical simulations the model was implemented in a finite element code. Due to the quasi-incompressibility of these tissues mixed pressure-displacement elements and a modified theory of mixtures that take into account the interstitial fluid pressure are used.

Finally, the thesis is completed with a series of examples to illustrate the potential of the proposed model to represent the “passive” mechanical behavior of the tissue and the “active” processes of stress driven growth and ischemic remodeling.

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de esta tesis ha sido en gran parte posible gracias a la guía y apoyo que he recibido por parte de diferentes personas e instituciones tanto nacionales como internacionales. Por ello deseo expresar mi especial gratitud a:

A mis directores de tesis: Dr. Sergio Oller y Dra. Liz Nallim, por todos los conocimientos que me han transmitido, su guía, su gran capacidad y paciencia, que constituyeron un invaluable y generoso apoyo.

A mis compañeros, estudiantes de doctorado e integrantes del Aula CIMNE – UNSa: Paul Kohan, Rita Rango, Ricardo Quinteros y Sergio Alejandro Oller, con quienes he compartido largas jornadas de trabajo y que me han sabido escuchar y contener.

A las autoridades de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de Salta por el apoyo y la confianza que depositaron en mí desde el momento que me propusieron para la beca PROMEI.

Al personal del INIQUI (Unidad Ejecutora del CONICET) y al CONICET, que me permitió a través de las becas Tipo I y II contar con los medios para dedicarme al desarrollo de este trabajo.

Al Centro Internacional de Métodos Numéricos en Ingeniería (CIMNE) y a la Red de aulas CIMNE donde he realizado varias estancias de investigación, así como a la

Universidad Politécnica de Cataluña y a la Agencia Española de Cooperación Internacional (AECID) que financiaron mis estadias en Barcelona.

Finalmente deseo agradecer al Ministerio de Ciencia e Innovación de España que a través del proyecto CAMBIO (MAT2009-10258) dirigido por el Prof. Gustavo Guinea me permitió interactuar con investigadores del Departamento de Ciencia de los Materiales de la Universidad Politécnica de Madrid, del Hospital Universitario Puerta de Hierro y fortalecer vínculos para seguir trabajando en red a través de proyectos internacionales.

ÍNDICE

Capítulo 1: Introducción

1.1 Descripción e Importancia del Problema	1
1.2 Objetivos de la Tesis	4
1.3 Contenido	5

Capítulo 2: Definiciones Básicas y Antecedentes

2.1 Introducción	7
2.2 Modelos Constitutivos Pasivos para Tejidos Biológicos Blandos	8
2.2.1 Modelos Basados en Funcionales Híperelásticos Ad-Hoc	8
2.2.2 Modelos Basados en los Invariantes de Spencer	10
2.2.3 Modelos Basados en la Teoría de Mezclas	14
2.2.4 Modelos Micromecánicos	17
2.3 Procesos Adaptativos - Definiciones Básicas	18
2.4 Modelos Constitutivos Activos para Tejidos Biológicos Blandos.	19
2.4.1 Modelos para el Estudio del Crecimiento y Remodelación	19
2.4.2 Estudio de la Necrosis en tejidos Blandos	25
2.5 Comentarios Finales.	27

Capítulo 3: Teoría De Mezclas Propuesta

3.1 Introducción	30
3.2 Teoría de Mezclas Clásica	31

3.3 Teoría de Mezclas Clásica en Grandes Deformaciones	34
3.4 Teoría de Mezclas Generalizada	38
3.4.1 Teoría de Mezclas Generalizada en Pequeñas Deformaciones	38
3.4.2 Teoría de Mezclas Propuesta en Grandes Deformaciones	40
3.5 Extensión de la Teoría de Mezclas Propuesta para Tejidos Blandos	44
3.6 Planteo del Método Inverso para la Obtención de las Propiedades de los Componentes	47
3.6.1 Particularización de la Teoría de Mezclas para el Caso Uniaxial Mediante un Planteo Incremental	47
3.6.2 Definición de la Función Objetivo y Procedimiento para Caracterización de los Materiales	49
3.7 Calibración del Parámetro de Acoplamiento Serie - Paralelo	50
3.8 Ejemplo de Aplicación	52
3.9 Consideraciones Finales	57
Capítulo 4: Modelo Propuesto para el Análisis de los Fenómenos de Crecimiento y Necrosis	
4.1 Introducción	60
4.2. Modelación del Crecimiento Generado por Tensiones	62
4.2.1 Descripción General del Fenómeno de Crecimiento Generado por Tensiones	62
4.2.2 Marco Teórico y Ecuaciones Fundamentales	63
4.2.3 Planteo del Crecimiento / Atrofia para un Material Biológico Componente	65
4.2.4 Disponibilidad Biológica para el Crecimiento	68
4.2.4.1 Implementación Numérica del Modelo	70
4.3 Modelación de la Necrosis del Tejido	72
4.3.1 Descripción General del Fenómeno de Crecimiento Generado por Tensiones	72
4.3.2 Marco Teórico y Ecuaciones Fundamentales	72
4.3.3 Caracterización de la Necrosis de Miocardio en Ratas	75
4.4 Comentarios finales	77
Capítulo 5: Ejemplos de Aplicación	
5.1 Introducción	78
5.2 Crecimiento Generado por Tensiones.	79
5.2.1 Tracción Homogénea	79
5.2.2 Simulación del Crecimiento en un Parche Entallado	83
5.2.3 Simulación de un Procedimiento de “Balon Angioplasty”	86

5.3 Remodelación Isquémica	91
5.3.1 Tracción Homogénea	92
5.3.2 Remodelación Isquémica en un Parche de Tejido	93
5.3.3 Interacción entre la Remodelación Isquemia y el Crecimiento Generado por Tensiones	97
5.4 Comentarios Finales	100
Capítulo 6: Conclusiones	
6.1 Introducción	102
6.2. Comportamiento Mecánico Pasivo del Tejido - Teoría de Mezclas Propuesta.	103
6.3. Modelo de Crecimiento/Atrofia Generado por Tensiones Considerando la Disponibilidad Biológica.	104
6.4 Modelo del Proceso de Necrosis del Tejido	105
6.5 Publicaciones realizadas	106
6.6 Futuras Líneas de Investigación	107
Apéndice A: Elementos de mecánica del continuo en grandes deformaciones	
A.1 Introducción	109
A.2 Cinemática	109
A.2.1 Desplazamiento	111
A.2.2 Gradientes Material, Espacial y Derivadas del Tiempo	112
A.2.3 Gradiente de Deformación	112
A.2.4 Cambio de Volumen. Determinante del Gradiente de Deformación	113
A.2.5 Descomposición Polar. Estiramiento y Rotación	115
A.2.6 Descomposición Espectral de los Tensores de Estiramiento	115
A.2.7 Tensores de Deformación	116
A.3 Medidas de Tensión	118
A.3.1 Vector de Tensiones de Cauchy. Axioma de Cauchy	118
A.3.2 Axioma de Balance de Momento	119
A.3.3 Tensor de Tensiones de Cauchy	119
A.3.4 Tensores de Tensión de Piola-Kirchhoff	120
A.3.5 Tensiones de Kirchhoff	122
A.4 Operaciones de Transporte de Tensores	122

Apéndice B Termodinámica	
B.1 Introducción	124
B.2 Leyes Fundamentales de la Termodinámica y su Relación con los Modelos Constitutivos	124
B.2.1 Conservación de la Masa	125
B.2.2 Balance de Momento	125
B.2.3 Primer Principio de la Termodinámica	125
B.2.4 El segundo Principio de la Termodinámica	126
B.2.5 La Desigualdad de Clausius-Duhem	126
B.2.6 Termodinámica con Variables Internas	126
Apéndice C Formulación del Método de Elementos Finitos en Grandes Deformaciones y Derivación de la Formulación Multicampos Desplazamiento-Presión u/p	
C.1 Introducción	129
C.2 Formulación Lagrangeana Total y Lagrangeana Actualizada	130
C.3 Derivación de la Formulación Multicampos Desplazamiento-Presión	134
Apéndice D Modelos Constitutivos Hiperelásticos	
D.1 Introducción	139
D.2 Modelo de Ogden	140
D.3 Modelo de Yeoh	144
D.3 Modelo de Neo Hooke	146
D.3 Modelo de Fung	147
Referencias	149

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1	Contorno del Potencial propuesto por Humphrey (1995) par aun set de parámetros arbitrarios (Holzapfel, 2000).	9
Figura 2.2	Parámetros del modelo arterial de dos capas. (Holzapfel et al., 2004)	11
Figura 2.3	Representación grafica bidimensional de la distribución de las fibras de colágeno. (Gasser et al., 2006)	13
Figura 2.4	Ajuste del modelo de Humphrey y Yin: a) Tejido de la pleura. b) Tejido de miocardio. (Humphrey y Yin, 1987)	16
Figura 2.5	Representación esquemática de un biocompuesto.	17
Figura 2.6	Representación esquemática de la descomposición de la descomposición multiplicativa del gradiente de deformaciones en sus partes elástica y de crecimiento	20
Figura 2.7	a) Estiramiento impuesto. b) Relajación del tejido hasta un equilibrio “biológico”. c) Evolución de la tensión de Cauchy d) Densidad en la configuración de equilibrio. (Himpel et al., 2005)	23
Figura 3.1	Comportamiento esquemático serie-paralelo de un compuesto	38
Figura 3.2	Esquema de solución de un problema no lineal multifase. Algoritmo para la teoría de mezclas propuesta.	43
Figura 3.3	Distribución de las fibras de colágeno en el tejido arterial	44

Figura 3.4	Esquema de solución de un problema no lineal multifase. Algoritmo para la teoría de mezclas para tejidos blandos considerando la presión intersticial del fluido.	46
Figura 3.5	Valores de χ_c en función del ángulo α .	51
Figura 3.6	Dirección preferencial de las fibras de colágeno según dirección axial y circunferencial.	52
Figura 3.7	Curvas experimentales tensión–deformación correspondientes a la capa media arterial, Muestra II Publicadas por Holzapfel (2005).	53
Figura 3.8	Curvas tensión-deformación obtenidas numéricamente. a) matriz, b) fibras de colágeno	54
Figura 3.9	Resultados del análisis de sensibilidad respecto del ángulo inicial de las fibras considerando una variación de α de $\pm 3^\circ$. a) matriz, b) fibras de colágeno.	55
Figura 3.10	Comparación de los valores obtenidos mediante la teoría de mezclas propuesta y los resultados experimentales	56
Figura 4.1	Forma general de la función crecimiento – estímulo mecánico	67
Figura 4.2	Nutrientes introducidos al sistema	69
Figura 4.3	Diagrama de un infarto de miocardio (J. Heuser, CC).	76
Figura 5.1	Condiciones de contorno y desplazamientos impuestos	79
Figura 5.2	Traza de la tensión de Cauchy a) $\alpha = 0^\circ$, b) $\alpha = 20^\circ$	80
Figura 5.3	a) Estiramiento de crecimiento b) Disponibilidad biológica para el crecimiento.	82
Figura 5.4	a) Distribución del ingreso de nutrientes. b) Condiciones de contorno, desplazamientos prescritos y puntos de referencia	83
Figura 5.5	a) Evolución de la variable de crecimiento b) Traza del tensor de tensiones de Cauchy stress.	85
Figura 5.6	a) Traza de las tensiones de Cauchy en los puntos A, B, C, D. b) Evolución de la variable de crecimiento en los puntos A, B, C, D.	86
Figura 5.7	a) Malla de elementos finitos. b) Parámetros de la función de entrada de nutrientes (R_i, A_i).	87
Figura 5.8	Evolución del estiramiento de crecimiento: a) $t = 0$ días, b) $t = 30$ días c) $t = 60$ días	89
Figura 5.9	Evolución de la traza de la tensión de Cauchy: a) $t = 0$ días, b) $t = 30$ días c) $t = 60$ días	91

Figura 5.10	Función de evolución temporal f_n para tejido necrótico de miocardio en ratas.	92
Figura 5.11	Evolución de las propiedades mecánicas del tejido de miocardio sometido a isquemia severa	93
Figura 5.12	a) Distribución del ingreso de nutrientes en el parche. b) Condiciones de contorno y desplazamientos prescriptos.	94
Figura 5.13	a) Evolución de k_n . b) Evolución de la traza del tensor de Cauchy	95
Figura 5.14	a) Traza del tensor de tensiones de Cauchy en puntos A,B,C,D. b) Participación volumétrica del tejido necrótico en puntos A,B,C,D.	96
Figura 5.15	a) Evolución del estiramiento decrecimiento b) Evolución de la traza del tensor de Cauchy	98
Figura 5.16	a) Estiramiento de crecimiento en los puntos A,B,C,D. b) Traza del tensor de tensiones de Cauchy en puntos A,B,C,D.	100

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 5.1	Parámetros materiales de Yeoh, muestra VCor6 – Long (Els Claes, 2007).	81
------------------	--	----

CAPÍTULO 1

Introducción

1.1 DESCRIPCIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

La adaptación de los tejidos biológicos, en respuesta a las condiciones mecánicas de su entorno, tiene un rol muy importante en una serie de procesos naturales y patológicos; entre ellos se pueden mencionar, por ejemplo, arteriosclerosis, hipertensión, hipertrofia funcional, aneurismas, etc. Paralelamente, se pueden señalar dos áreas principales de aplicación de la elasticidad en la biomecánica de los tejidos: la mecánica de tejidos duros (huesos, dientes, etc.) y la mecánica de los tejidos blandos (piel, tendones, arterias, etc.). Una de las características que distingue a estos últimos es la magnitud de deformación fisiológica "normal" que experimentan. Mientras que los tejidos "duros" sólo experimentan pequeñas deformaciones, los tejidos blandos suelen experimentar grandes deformaciones.

Los materiales biológicos están constituidos por distintos componentes y conforman una estructura jerárquica con propiedades dependientes de sus componentes y de su

microestructura. En general, los tejidos vivos pueden representarse como un material de estructura compuesta por una matriz de proteínas que conforma la parte blanda y orgánica del tejido, y un refuerzo de fibras cortas minerales que dan rigidez y resistencia a la estructura compuesta (Ji y Gao., 2004). Al nivel jerárquico más básico (nanoescala), las fibras minerales embebidas en una matriz de proteínas establecen una estructura resistente muy eficiente. El tamaño, la distribución y la geometría de estos componentes juegan un papel fundamental en el comportamiento de los biomateriales.

En los tejidos biológicos el crecimiento y la orientación de las fibras están influenciados por las cargas y su orientación. Estudios experimentales demuestran que el ordenamiento de los componentes es crucial para la resistencia y tenacidad de los tejidos biológicos. De lo expresado se deduce que la orientación preferencial de las fibras confiere al material biológico compuesto una marcada cualidad intrínseca de anisotropía.

Desde la formulación del primer modelo de crecimiento continuo, denominado “teoría de la elasticidad adaptativa”, presentado hace más de un cuarto de siglo por Cowin y Hegedus (1976), el modelado y la simulación de procesos biomecánicos ha experimentado un enorme interés, cada vez más creciente. En contraste con los materiales tradicionales (pasivos), los biomateriales (activos), tanto los tejidos duros como los blandos, muestran la capacidad no sólo de adaptar su forma externa sino también su microestructura interior a los cambios del entorno que le rodea. La adaptación funcional de los tejidos duros a los cambios producidos por las cargas mecánicas es conocido desde hace tiempo y lleva el nombre de ley de Wolff de remodelación de huesos (Kuhl et al., 2003).

Dentro de la teoría de la elasticidad adaptativa (Cowin y Hegedus., 1976), se considera la estructura biológica como un sistema abierto que permite constantemente intercambiar masa, impulso, energía y entropía con el medio ambiente que le rodea. Además de este modelo, hay otros como el de Epstein y Maugin (2000) que permiten realizar intercambio en términos de flujos de masa. Estos flujos son típicamente atribuidos a la migración de células como consecuencia de una fuente de masa resultante del crecimiento, contracción, muerte, división o agrandamiento de la célula.

Los primeros modelos desarrollados para simular el crecimiento y remodelación en tejidos biológicos duros (huesos) sufrían fuertes inestabilidades numéricas que se han solucionado de diversas formas (Kuhl et al., 2003; Baioto y Zidi 2004). Luego, el paso

hacia los tejidos blandos ha sido considerablemente más grande ya que, en contraste con los tejidos duros que están sometidos a fuertes tensiones y pequeñas deformaciones, el modelado de tejidos blandos requiere una descripción geométrica basada en una cinemática no lineal para tratar los problemas de grandes deformaciones (Rodríguez et al., 1994; Cowin, 1996; Holzapfel et al., 2003; Gasser y Holzapfel, 2002; y Lubarda y Hoger, 2002).

De la revisión de distintas referencias, resulta claro que una vía deseable para simular el comportamiento de los materiales activos, como los tejidos blandos, se basa en una combinación adecuada de un modelo fenomenológico y otro microestructural. Completando la idea de los tejidos blandos mencionada anteriormente, puede afirmarse que son materiales compuestos por fibras elásticas de colágeno, sustancias amorfas, distintos fluidos, etc. Específicamente, se podría suponer que algunos tejidos blandos pueden ser idealizados como compuestos de matriz homogénea reforzada por diversas familias de fibras (Humphrey y Yin., 1987). Básicamente, los modelos constitutivos apropiados para representar el comportamiento de tejidos biológicos blandos deben ser anisótropos, no-lineales en cuanto al comportamiento del material y capaces de asumir grandes deformaciones.

Ensayos de laboratorio muestran que muchos tejidos biológicos blandos son incompresibles o cuasi - incompresibles cuando son sometidos a grandes deformaciones y la no linealidad del material exhibe un fuerte comportamiento viscoso (Fung., 1996).

A diferencia de los materiales pasivos, los tejidos experimentan procesos de adaptación, entre los que se pueden mencionar: crecimiento, desarrollo, mantenimiento, sanado, envejecimiento, atrofia y remodelación. El *crecimiento* es el proceso natural de “adaptación” con incremento de la masa y del volumen, que normalmente mantienen la densidad constante, y que se logra vía el aumento de la cantidad de células (proliferación o migración) o tamaño de las mismas (hipertrofia), mediante la síntesis de la matriz extracelular no degradada. El fenómeno de crecimiento puede o no cambiar la densidad de masa. El crecimiento volumétrico suele denominarse “acreción”. Esta definición excluye los crecimientos patológicos como los casos de formaciones anormales (tumores, etc.). La *atrofia* es el fenómeno de crecimiento “negativo”, con disminución de masa y volumen vía la muerte de la célula (necrosis) o migración y/o degradación de la matriz extracelular.

Puede pensarse como crecimiento negativo.

Por lo expresado, el crecimiento y la atrofia de algunos componentes del tejido vivo son determinantes en una importante cantidad de procesos con alta incidencia en la salud humana. Además, los fenómenos biológicos citados no pueden desarrollarse motivados exclusivamente por un simple estímulo mecánico, sino que necesitan de condiciones biológicas apropiadas.

1.2 OBJETIVOS DE LA TESIS

En función de lo expresado anteriormente se plantean los siguientes objetivos generales para esta tesis:

- Proponer una teoría de mezclas adecuada para la simulación del comportamiento mecánico de tejidos biológicos blandos considerando los procesos adaptativos de crecimiento, atrofia y remodelación isquémica del tejido.
- Desarrollar una herramienta numérica que permita la implementación del modelo propuesto en una cinemática de grandes deformaciones.

Dichos objetivos generales comprenden los siguientes objetivos parciales:

- a) Formulación de una teoría de mezclas seria-paralelo en grandes deformaciones tomando como base los modelos desarrollados para el análisis de materiales compuestos no biológicos.
- b) Propuesta de un método inverso que permita determinar las propiedades de los principales componentes de un tejido a partir de ensayos experimentales de muestras del tejido.
- c) Propuesta, para cada componente, de un modelo de crecimiento generado por estímulos mecánicos y de necrosis, considerando la disponibilidad biológica de nutrientes.
- d) Implementación del modelo constitutivo por componentes propuesto, en un programa general de elementos finitos, utilizando elementos finitos mixtos presión – desplazamiento.

- e) Simulación numérica de diferentes tejidos considerando los efectos de la disponibilidad biológica en situaciones patológicas o normales.

1.3 CONTENIDO

En esta tesis se propone un modelo constitutivo para el análisis del comportamiento de tejidos biológicos blandos bajo estímulos mecánicos considerando la disponibilidad biológica. El planteo del modelo se enmarca en una generalización de la teoría de mezclas que posibilita la determinación de las tensiones y deformaciones en el tejido completo y en cada uno de sus principales componentes.

La presentación de la tesis se organiza de la siguiente manera:

En el Capítulo 1 se presenta una introducción al problema, así como los objetivos y contenidos de esta tesis.

En el Capítulo 2 se hace una breve descripción del estado del conocimiento actual y de las formas de tratar el problema en la literatura.

En el Capítulo 3 se propone una extensión y generalización de la teoría de mezclas al campo de deformaciones finitas y a materiales cuasi incompresibles. Paralelamente, se resuelven algunos aspectos relativos a la implementación numérica del modelo en el marco del método de los elementos finitos teniendo en cuenta el tratamiento particular de los materiales cuasi incompresibles. A continuación, a partir del modelo propuesto, se plantea un método inverso que permite determinar las propiedades mecánicas de los principales componentes de un tejido blando basado en resultados experimentales.

En el Capítulo 4 se establece el marco teórico para el estudio del comportamiento activo del tejido, específicamente para el tratamiento de los fenómenos de crecimiento inducido por estímulos mecánicos y remodelación isquémica. El análisis de ambos fenómenos depende fundamentalmente de la interacción entre los campos biológico y mecánico. Para esto, se considera la disponibilidad biológica mediante un balance de masa que acopla los campos biológico y mecánico.

El Capítulo 5 contiene ejemplos de aplicación. Está dividido en dos partes fundamentales, en la primera se presentan ejemplos conceptuales y de validación del modelo constitutivo propuesto. La segunda parte comprende una serie de ejemplos de

aplicación a tejidos vasculares.

Finalmente, el Capítulo 6 está destinado al planteo de las conclusiones generales y la sugerencia para líneas futuras de investigación.

Este trabajo se completa con una serie de anexos en los que se desarrollan algunos aspectos que ayudan a una mejor comprensión del modelo, las formulaciones y metodología propuesta.

CAPÍTULO 2

Definiciones Básicas y Antecedentes

2.1 INTRODUCCIÓN

En este Capítulo se presentan las definiciones básicas y los antecedentes de la literatura relativos al modelado de tejidos biológicos blandos. Se contemplan los modelos referidos al comportamiento mecánicos pasivo y los referidos al comportamiento adaptativo de los tejidos, especialmente los relacionados a los fenómenos de crecimiento y remodelación isquémica.

El estudio y la modelación de los tejidos blandos son de especial importancia, dado que la comprensión de los procesos biomecánicos y sus procesos reguladores es aún incompleta. Debido a la complejidad de los sistemas involucrados y la gran cantidad de variables y sus interacciones, el avance en la comprensión de los mismos mediante estudios netamente experimentales es limitado y se requiere, además, de un sólido marco teórico así como de modelos que contemplen las variables fundamentales involucradas. Por otro lado, las posibles aplicaciones clínicas de estos modelos son potencialmente de gran interés,

dado que los procesos analizados tienen una gran incidencia en una serie de patologías de gran influencia en la salud humana.

2.2 MODELOS CONSTITUTIVOS PASIVOS PARA TEJIDOS BIOLÓGICOS BLANDOS

2.2.1 Modelos Basados en Funcionales Híperelásticos Ad-Hoc

Los primeros esfuerzos para la modelación de los tejidos blandos se centraron principalmente en la determinación de potenciales energéticos, adecuados para representar el comportamiento anisótropo no lineal de los tejidos vasculares considerando los mismos como un material homogéneo. Entre estos modelos híperelásticos, puramente fenomenológicos, tal vez el potencial que ha sido usado más extensamente es el propuesto por Fung et al. (1979), donde la función de energía propuesta es de tipo exponencial en dos dimensiones. Chuong y Fung (1983) presentaron una extensión a tres dimensiones del modelo anterior, considerando que las direcciones principales del tensor de tensiones coinciden con las direcciones circunferencial, longitudinal y radial de la arteria. Sin embargo, esta función de energía no permite considerar, por ejemplo, las deformaciones de corte debidas a la torsión y presenta el inconveniente de no ser convexa para todas las combinaciones posibles de parámetros, por lo que es necesario agregar restricciones a los valores que pueden tomar los mismos para evitar inestabilidades numéricas. Posteriormente, Deng et al. (1994) incorporaron las tensiones de corte al modelo clásico presentado por Fung et al. (1979), y lo utilizaron para estimar el módulo de corte de la arteria aorta en ratas y su variación en casos de hipertensión. Subsecuentemente, una variedad de modificaciones menores de estas funciones de energía fueron propuestas posteriormente por varios autores; por ejemplo Kasyanov y Rachev (1980) propusieron un funcional híbrido polinomial-exponencial incorporando también las deformaciones de corte. Sin embargo, el potencial más general derivado del propuesto por Fung et al. (1979) corresponde a Humphrey (1995). El funcional propuesto por el autor mencionado para la energía correspondiente a las tensiones isocóricas tiene la siguiente forma:

$$\bar{\Psi} = \frac{1}{2} c [\exp(Q) - 1] \quad (2.1)$$

donde c es un parámetro material y Q es una función de las componentes modificadas del

tensor de deformaciones de Green-Lagrange en coordenadas polares cilíndricas, y está dada por:

$$\begin{aligned}
 Q = & b_1 \bar{E}_{\Theta\Theta}^2 + b_2 \bar{E}_{ZZ}^2 + b_3 \bar{E}_{RR}^2 + 2b_4 \bar{E}_{\Theta\Theta} \bar{E}_{ZZ}^2 + 2b_5 \bar{E}_{ZZ} \bar{E}_{RR}^2 + 2b_6 \bar{E}_{RR} \bar{E}_{\Theta\Theta}^2 \\
 & + b_7 \bar{E}_{\Theta Z}^2 + b_8 \bar{E}_{RZ}^2 + b_9 \bar{E}_{R\Theta}^2.
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

donde b_i ($i = 1 \dots 9$) son parámetros materiales adimensionales, las deformaciones modificadas consideran exclusivamente la parte isocórica y se calculan según $\bar{\mathbf{E}} = 1/2(\bar{\mathbf{F}}^T \bar{\mathbf{F}} - \mathbf{G})$ donde el gradiente de deformaciones isocórico esta dado por $\bar{\mathbf{F}} = (J^{-1/3} \mathbf{I}) \mathbf{F}$ y \mathbf{G} es el tensor métrico.

En la Figura 2.1 se puede observar la no convexidad del potencial para un set de parámetros materiales arbitrarios (Holzapfel et al, 2000).

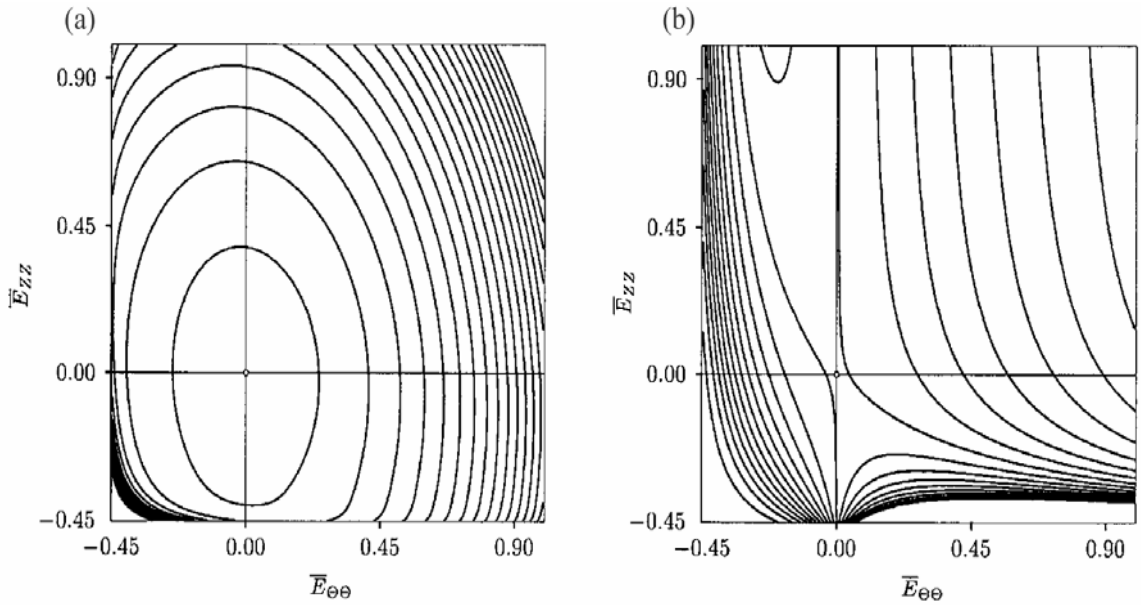


Figura 2.1. Contorno del Potencial propuesto por Humphrey (1995) para un set de parámetros arbitrarios (Holzapfel et al., 2000).

El hecho que el potencial resulte no convexo para ciertos parámetros materiales obliga a elegir los mismos con mucho cuidado, complicando el proceso de calibración de los parámetros mencionados. Esta situación se da para todos los modelos que hemos revisado en esta sección.

Otro inconveniente de estos modelos es que no existe una interpretación física de los parámetros materiales individuales, ni es posible estimar por tanto ninguna relación directa entre los mismos y la morfología del tejido analizado, lo que limita seriamente sus posibilidades de aplicación.

Si bien estos modelos y sus aplicaciones fueron clave en su momento para el impulso del estudio del comportamiento mecánico del tejido vascular, las aplicaciones de los mismos para la simulación del tejido vascular presentan una serie de resultados contradictorios y errores importantes en los comportamientos predichos. Un análisis detallado de lo mencionado puede encontrarse en el excelente y comprensivo libro de Humphrey (2002).

2.2.2 Modelos Basados en los Invariantes de Spencer

Los materiales biológicos están constituidos por distintos componentes y conforman una estructura jerárquica con propiedades dependientes de sus componentes y de su microestructura. Sin embargo, debido a la extrema complejidad de estos materiales muy pocos de los modelos desarrollados hasta el presente incorporan en forma explícita la estructura del tejido, lo cual limita su rango de aplicación. En general, los tejidos blandos están formados por una matriz blanda y fibras colágeno que aportan la mayor parte de su resistencia, de tal forma que el aspecto morfológico de mayor incidencia en el comportamiento de estos materiales es la orientación de estas fibras y su proporción volumétrica relativa al resto de los componentes del tejido.

Entre los modelos de mayor difusión se pueden mencionar los propuestos por Holzapfel y sus colaboradores, una extensiva revisión de estos modelos se puede encontrar en Holzapfel y Ogden. (2010). Estos modelos incorporan la disposición de las familias de fibras de colágeno y fueron desarrollados originalmente para tejido arterial. Se basan en el uso de los invariantes definidos por Spenser (1984) para representar la anisotropía del tejido. La caracterización de la anisotropía mediante el uso de estos invariantes extendidos dio lugar a toda una serie de modelos que, según Holzapfel y Ogden. (2010), constituyen una categoría propia en la modelación constitutiva de tejidos blandos. En todos ellos se divide la ecuación constitutiva en una parte isótropa y otra anisótropa. A continuación se realiza una revisión de algunos de los más utilizados. El modelo publicado por Holzapfel et

al. (2000) considera para el tejido una estructura compuesta por una serie de capas. Para cada una de estas capas se define una función potencial separada; a su vez, cada capa es considerada como un material compuesto reforzado con dos familias de fibras de colágeno dispuestas en un helicoide simétrico como se puede apreciar en la Figura 2.2.

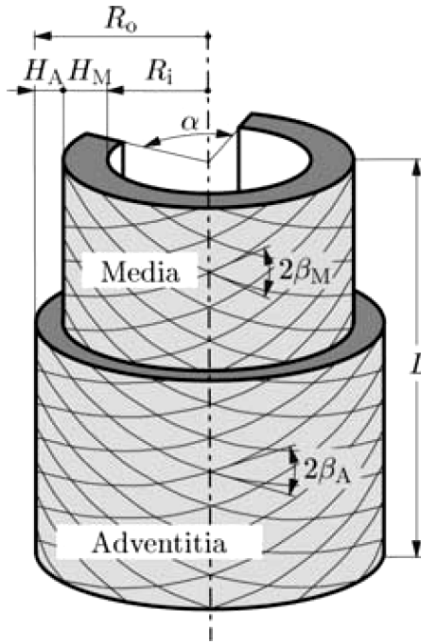


Figura 2.2. Parámetros del modelo arterial de dos capas. (Holzapfel et al. 2000)

La función de energía de deformación isocórica se divide en una parte asociada con las deformaciones isotropas ($\bar{\Psi}_{iso}$) y una parte correspondiente a las deformaciones anisotropas ($\bar{\Psi}_{aniso}$), de tal forma que el potencial resulta:

$$\bar{\Psi}(\bar{C}, \mathbf{a}_{01}, \mathbf{a}_{02}) = \bar{\Psi}_{iso}(\bar{C}) + \bar{\Psi}_{aniso}(\bar{C}, \mathbf{a}_{01}, \mathbf{a}_{02}) \quad (2.3)$$

donde las direcciones de las dos familia de fibras de colágeno están caracterizadas por los vectores \mathbf{a}_{01} y \mathbf{a}_{02} respectivamente, y \bar{C} es la parte isocórica del tensor derecho de Cauchy.

Esta división del potencial considera en forma indirecta la composición del tejido por cuanto la parte isotropa representaría a la matriz y la parte anisótropa al aporte de las fibras, considerando su orientación. En cada capa, la parte anisótropa solo genera energía

de deformación para el caso que el tejido se encuentre traccionado en la dirección coincidente con la alineación de la familia de fibras, en caso contrario el aporte energético es nulo.

Este esquema general de división aditiva de la función de energía en una parte isótropa y otra parte anisótropa se mantiene en los modelos posteriores publicados por Holzapfel y en los derivados a partir de los mismos. Sin embargo, la forma de representar cada una de estas partes fue evolucionando para acomodarse a la aplicación a diferentes tejidos y situaciones particulares. En las primeras propuestas de modelos publicadas (Holzapfel et al., 2000; Holzapfel et al., 2004), para la parte isótropa de la energía de deformación, se utiliza el modelo clásico de Neo Hooke y para la parte anisótropa una función exponencial de los pseudos-invariantes \bar{I}_4, \bar{I}_6 , de la siguiente forma:

$$\bar{\Psi}_{\text{iso}}(\bar{I}_1) = \frac{c}{2}(\bar{I}_1 - 3) \quad (2.4)$$

$$\bar{\Psi}_{\text{aniso}}(\bar{I}_4, \bar{I}_6) = \frac{k_1}{2k_2} \sum_{i=4,6} \{ \exp[k_2(\bar{I}_i - 1)^2 - 1] \} \quad (2.5)$$

donde k_1 es un parámetro material con unidades de tensión y k_2 es un parámetro material adimensional. Los invariantes \bar{I}_4, \bar{I}_6 están dados por:

$$\bar{I}_4 = \bar{C} a_{01} \otimes a_{01} \quad (2.6)$$

$$\bar{I}_6 = \bar{C} a_{02} \otimes a_{02} \quad (2.7)$$

donde a_{01}, a_{02} son vectores que caracterizan la dirección de las dos familias de fibras de refuerzo consideradas el modelo arterial de Holzapfel.

Este enfoque, en el cual el refuerzo esta constituido por una familia de fibras largas con una orientación única, es adecuado para el caso de tejidos en los que las fibras de colágeno están alineadas con una dispersión pequeña, lo que sucede por ejemplo en la capa media de las arterias. En contraste, la adventicia que configura la capa externa de las arterias, presenta una importante dispersión en la distribución de las fibras de colágeno. Para considerar este efecto se incluyó en el modelo la dispersión de las fibras de colágeno mediante un tratamiento estadístico a través de un parámetro de dispersión κ y una función de densidad b , de tal forma que la expresión del potencial resulta:

$$\bar{\Psi}(\bar{C}, H_i) = \bar{\Psi}_{\text{iso}}(\bar{C}) + \sum_{i=1,2} \bar{\Psi}_{\text{fi}}(\bar{C}, H_i(a_{0i}, \kappa)) \quad (2.8)$$

donde $H_i(a_{0i}, \kappa)$ es el tensor estructural que depende de la orientación media de las familias de fibras embebidas a_{0i} y del parámetro de dispersión κ .

Una función de distribución de las fibras típica se muestra en la Figura 2.3 (Gasser et al., 2006).

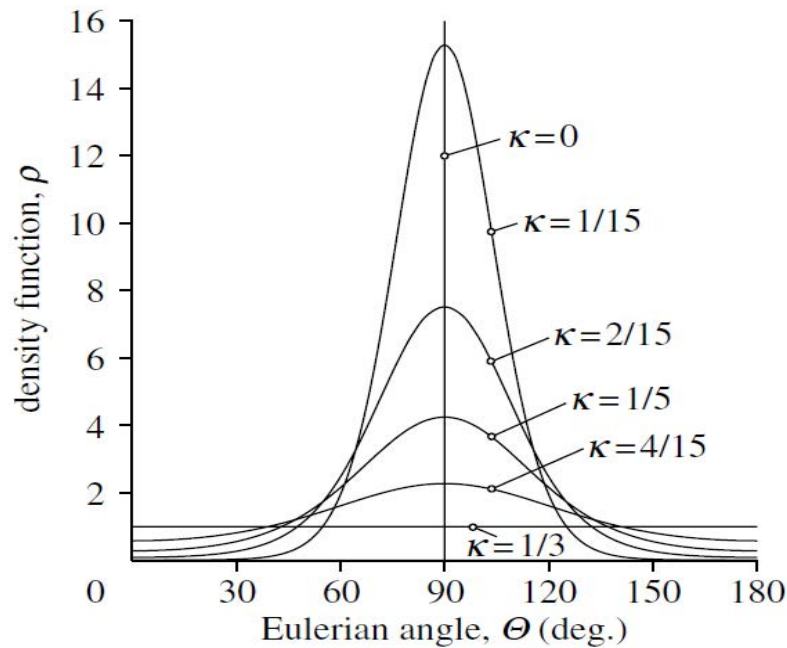


Figura 2.3. Representación grafica bidimensional de la distribución de las fibras de colágeno. (Gasser et al., 2006)

Según observaciones histológicas, las fibras de colágeno embebidas en el tejido presentan una importante ondulación, de tal forma que antes de entrar en carga deben estirarse. Zullinger et al. (2004) introducen explícitamente la ondulación de las fibras a través de un modelo de reclutamiento basado en una función probabilística. Este modelo logra capturar el estiramiento de las fibras de colágeno pero tiene como inconveniente que es muy difícil de implementar en forma eficiente en un código de elementos finitos, debido a que la función de energía incorpora una integral sobre la función probabilística de distribución de las fibras, limitando su aplicabilidad.

Más recientemente, Speirs et al. (2008) proponen la utilización de una deformación de

reclutamiento para las fibras de colágeno a partir de la cual las fibras comienzan a tomar cargas. El modelo fue implementado en un programa de elementos finitos que se utilizó para analizar el comportamiento de un tubo de pared gruesa sometido a presión interna y tracción longitudinal.

Otros investigadores, tales como Baek (2007), Hu et al. (2007) y Zeinali-Davarani et al. (2009), proponen modelos basados en la hiperelasticidad, similares a los propuestos por Holzapfel et al. (2000, 2004), pero considerando cuatro familias de fibras en cada capa del tejido. Esta modificación se basa en observaciones sobre la histología del colágeno realizadas mediante *Microscopía Multi Fotónica* (Wicker et al., 2008). Estas familias adicionales de fibras de colágeno consideran el aporte de las fibras alineadas en dirección circunferencial.

Los modelos presentados hasta ahora tienen en común que en ellos se lleva a cabo una división de la energía de deformación en una parte isótropa y otra anisótropa, donde la parte anisótropa es una función de los invariantes de Spencer (1984). Si bien, mediante esta división, se pretende considerar en forma indirecta el aporte de la matriz y de las fibras, en la práctica la calibración del modelo se realiza ajustando simultáneamente todos los parámetros mecánicos para obtener el mejor ajuste. Dado que no se consideran en forma explícita las proporciones relativas de los componentes del tejido, el ajuste mencionado del modelo es válido exclusivamente para la muestra que se está analizando y no es posible predecir las propiedades mecánicas del tejido en base a su morfología, lo cual constituye la limitación más importante de estos modelos.

Los modelos basados en los invariantes extendidos también fueron utilizados para el análisis de otros tejidos blandos, además del vascular. Por ejemplo Ciarletta et al. (2009) modelaron la pared del intestino utilizando una extensión del modelo de Holzapfel et al. (2000); en este caso se adicionó el aporte de las fibras musculares. Peña et al. (2010) presentan una extensión del modelo mecánico de Gasser y Holzapfel (2002) para tejidos biológicos, incluyendo en el mismo daño en grandes deformaciones y viscoelasticidad.

2.2.3 Modelos Basados en la Teoría de Mezclas

Uno de los primeros modelos basados en el empleo de una teoría de mezclas es el propuesto por Humphrey y Yin (1987). En este modelo se combinan ciertos aspectos

vinculados a los enfoques fenomenológicos y microestructurales. Específicamente, se asume que ciertos tejidos se pueden considerar como formados por varias familias de fibras de colágeno que no interactúan entre sí y una matriz homogénea. Las hipótesis principales de este modelo son la igualdad de deformaciones entre los componentes, es decir que tanto las fibras como la matriz siguen la deformación del compuesto y que el material es incompresible, homogéneo y continuo. En este contexto se propone un potencial en el cual los aportes de la fibra y la matriz están considerados explícitamente en forma separada. Estos potenciales son del tipo:

$$W = W_m + W_f \quad (2.9)$$

donde W_m y W_f son pseudos-funciones de deformación por unidad de volumen de la matriz y la fibra respectivamente. A su vez, la energía de deformación de la fibra está constituida por la suma de los aportes de las k familias de fibras presentes en el tejido, es decir:

$$W_f = \sum W_f^{(i)} \quad i = 1, 2, \dots, k. \quad (2.10)$$

donde $W_f^{(i)}$ representa la energía almacenada en i -ésima familia de fibras.

Una familia de fibras se define como un conjunto de fibras paralelas con características mecánicas idénticas. Las funciones de energía por unidad de volumen inicial de los componentes, se obtiene mediante la inclusión de las participaciones volumétricas de matriz y fibra. Esta sería la estructura general de la función de energía propuesta donde, a diferencia de los modelos puramente fenomenológicos, se tiene en cuenta la estructura del tejido. Sin embargo, a diferencia de los modelos microestructurales, se evita abordar una descripción detallada de la interacción entre las fibras, su forma ondulada y densidades de distribución angular, aspectos que quedan considerados en forma fenomenológica. La incompresibilidad del tejido se considera través de un multiplicador de Lagrange p . Finalmente, el modelo se particulariza considerando una matriz isótropa y la dependencia exclusiva de W_f del estiramiento en la dirección de la fibra λ , de tal forma que la tensión de Cauchy para el tejido resulta

$$t = -pI + \frac{\partial W_m}{\partial I_1} + \frac{\partial W_m}{\partial I_2} + \left(\frac{\partial W_f}{\partial \lambda}\right) \mathbf{F} \cdot \mathbf{N}^t \otimes \mathbf{N} \cdot \mathbf{F}^T \quad (2.11)$$

donde \mathbf{F} es el gradiente de deformaciones del compuesto y \mathbf{N} un vector unitario coincidente con la dirección de la fibra.

Humphrey y Yin (1987) presentan también en su trabajo dos alternativas para la calibración del modelo en función de los datos experimentales disponibles y ejemplos de aplicación en los que se ajusta el tejido de la pleura y el miocardio, en ambos casos se observa un excelente ajuste, como puede verse en la Figura 2.4.

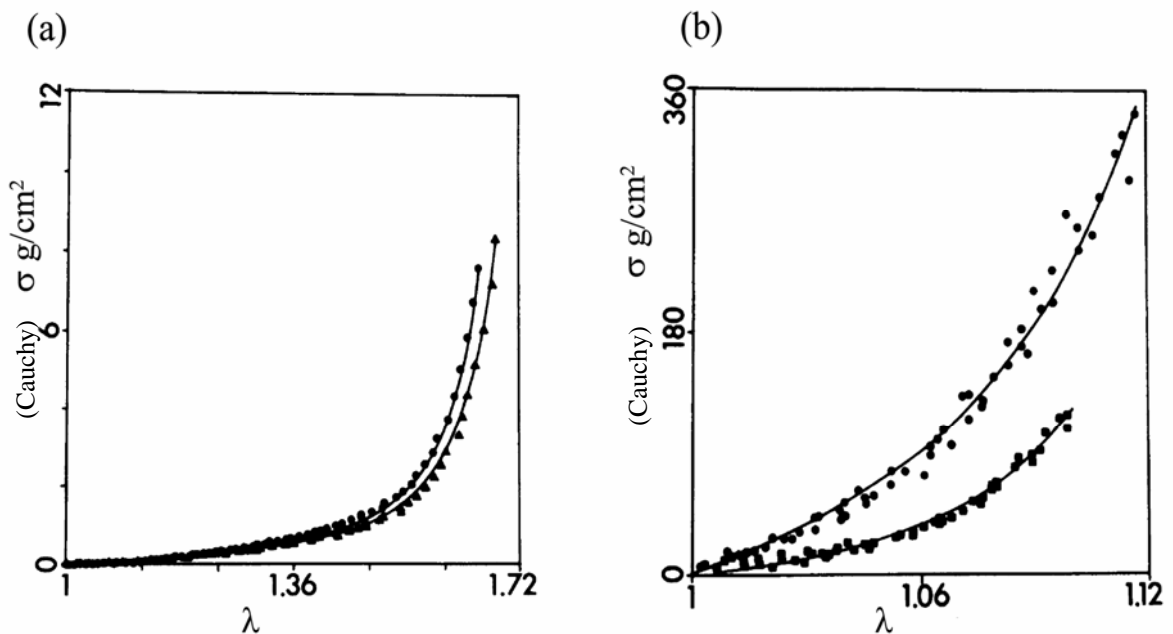


Figura 2.4. Ajuste del modelo de Humphrey y Yin: a) Tejido de la pleura. b) Tejido de miocardio. (Humphrey y Yin, 1987)

El modelo de Humphrey y Yin (1987) fue utilizado posteriormente por Lin y Taber (1994) para la caracterización de tejido del miocardio en animales, reportando en todos los casos un muy buen comportamiento del modelo. A pesar de las importantes simplificaciones en que se basa (por ejemplo la no interacción entre fibra y matriz), este modelo refleja las ventajas inherentes a la utilización de una teoría de mezclas en cuanto a versatilidad y capacidad de representar adecuadamente el comportamiento de los tejidos biológicos blandos.

Por otra parte, es importante destacar que la mayor parte de los modelos basados en la teoría de mezclas para el análisis de tejidos blandos se desarrollaron para el estudio de los procesos de crecimiento y remodelación; es decir, para abordar los fenómenos de adaptación del tejido. Estos aspectos serán revisados en la próxima sección de este Capítulo.

2.2.4 Modelos Micromecánicos

Los modelos micromecánicos se basan en una descripción detallada de la microestructura del material y, por ende, debido a la complejidad de los tejidos biológicos resultan limitados para su aplicación a fenómenos que se manifiestan en la mesoescala debido a la prohibitiva carga computacional necesaria para la simulación. Realizaremos, sin embargo, una breve revisión de la evolución de estos modelos. Varios investigadores han intentado abordar la descripción del comportamiento de los tejidos a partir de la geometría y propiedades de la microestructura (Comminou y Yannas, 1976; Decraemer et al., 1980; Lanir, 1979, 1983 y Aspen, 1986). Por ejemplo, Lanir (1979, 1983) propone modelar ciertos tejidos, como la piel, asumiendo que la respuesta del tejido está dada por la contribución de una matriz fluida, fibras de elastina y colágeno. Más recientemente Ji y Gao (2004) proponen la consideración de una estructura compuesta por una matriz de proteínas, que conforma la parte blanda y orgánica del tejido, y un refuerzo de fibras cortas minerales que da rigidez y resistencia a la estructura compuesta (Figura 2.5).

El enfoque micromecánico resulta atractivo en principio, dado que se intentan obtener relaciones constitutivas en términos de parámetros que tiene un significado físico claro y que representan la composición del tejido. Sin embargo, las relaciones micromecánicas resultan matemáticamente complejas y, como ya se expresó anteriormente, extremadamente caras de implementar a nivel computacional.

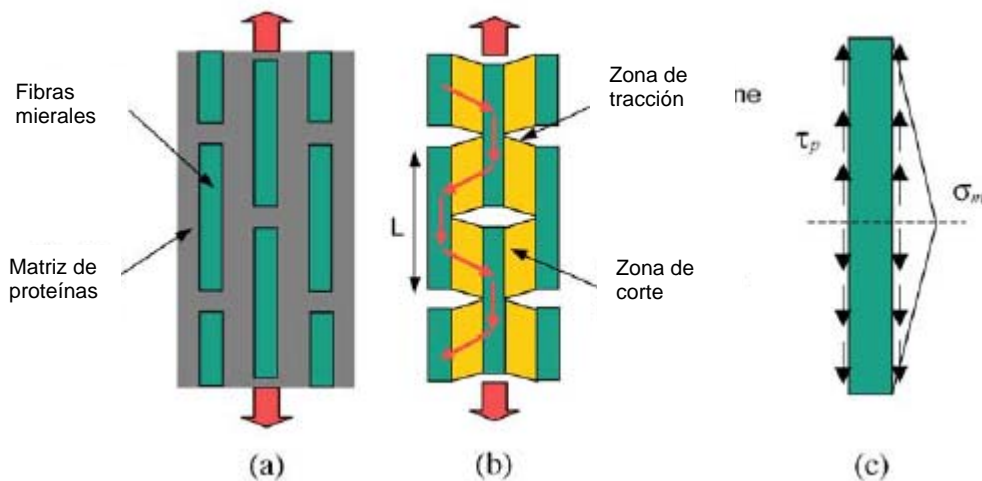


Figura 2.5. Representación esquemática de un biocompuesto. (a) Esquema de constitución, en donde la matriz de proteínas contiene la inclusión de fibras minerales. (b) Esquema simplificado de comportamiento en cadena de tracción–cortante. (c) Diagrama del cuerpo libre de un cristal mineral (Ji and Gao, 2004).

2.3 PROCESOS ADAPTATIVOS - DEFINICIONES BÁSICAS

A continuación se definen algunos conceptos fundamentales que se producen durante los procesos adaptativos de los tejidos biológicos (Humphrey, 2002) y que se utilizan de manera frecuente en el desarrollo de esta tesis.

- a) **Adaptación:** Cualquier cambio agudo o crónico en el estado biológico de un tejido, en sus propiedades, masa o estructura interna; mediante alteraciones celulares que ocurren en respuesta a cambios en el medioambiente que le rodea.
- b) **Desarrollo:** Proceso de “adaptación”, genéticamente programado, mediante el cual un huevo fertilizado se convierte en un organismo maduro.
- c) **Mantenimiento:** Proceso normal programado de “adaptación”, consistente en una producción equilibrada de células y de matriz extracelular sin cambio en la masa neta, en la estructura o en las propiedades físicas.

- d) **Envejecimiento:** Proceso de “adaptación”, con cambio gradual en la masa o la estructura del tejido, luego de superar la etapa de la madurez. Estos cambios no son debidos a enfermedades o lesiones, pero conducen a un continuo incremento de probabilidad de muerte natural.
- e) **Sanado:** Proceso de “adaptación” con cambios en la masa o estructura del tejido en respuesta a una enfermedad o a una lesión. Este proceso permite restaurar las funciones normales tanto como sea posible o disminuir la magnitud de daño.
- f) **Crecimiento:** Proceso natural de “adaptación” con incremento de la masa y volumen, que normalmente mantienen la densidad constante y que se logra vía el aumento de la cantidad de células (proliferación o migración) o tamaño de las mismas (hipertrofia), mediante la síntesis de la matriz extracelular que no degrada. El fenómeno de crecimiento puede o no cambiar la densidad de masa. El crecimiento volumétrico suele denominarse “acreción”. Esta definición excluye los crecimientos patológicos como los casos de formaciones anormales (tumores, etc.).
- g) **Atrofia:** Es el fenómeno de crecimiento negativo, con disminución de masa y volumen vía la muerte de la célula (necrosis) o migración y/o degradación de la matriz extracelular.
- h) **Remodelación:** Cambio en la estructura interna, lograda mediante la reorganización de los constituyentes existentes o mediante el sintetizado de nuevos constituyentes cuya organización es diferente a los existentes (cambio en las propiedades y especialmente la densidad del material). Este fenómeno se desarrolla bajo estados de tensión y/o micro fisuras y somete al tejido a un cambio continuo que impide que la fatiga actúe sobre los tejidos.

En muchos casos el crecimiento y la remodelación de algunos componentes del tejido vivo ocurren juntos.

Ninguno de los comportamientos biológicos anteriormente citados se desarrolla motivado por un simple estímulo mecánico, sino que necesitan además de condiciones

biológicas apropiadas.

2.4 MODELOS CONSTITUTIVOS ACTIVOS PARA TEJIDOS BIOLÓGICOS BLANDOS

2.4.1 Modelos para el Estudio del Crecimiento y Remodelación

En los últimos años la modelación del comportamiento activo de los tejidos ha atraído un nivel considerable de atención, particularmente en lo relacionado con los procesos de crecimiento y remodelación de tejidos. Respecto al crecimiento, un punto clave en el estudio de este fenómeno en tejidos blandos, lo constituye el modelo presentado por Rodríguez et al (1994). En este trabajo se presenta una formulación general para el tratamiento del crecimiento volumétrico, en el marco de la mecánica de los medios continuos, mediante una descomposición multiplicativa del tensor gradiente de deformaciones (ver Anexo A), de la siguiente manera:

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}^e \cdot \mathbf{F}^g \quad (2.12)$$

donde \mathbf{F}^e es la parte elástica del tensor gradiente de deformaciones y \mathbf{F}^g constituye la parte de crecimiento.

De esta manera, a partir de la propuesta de Rodríguez et al. (1994) queda definida una configuración intermedia “crecida” libre de tensiones que resulta incompatible. La configuración actualizada se alcanza mediante una deformación elástica que asegura la compatibilidad de la deformación final con crecimiento. En la Figura 2.6 se observa la configuración intermedia β_g , obtenida a partir de la configuración actualizada β , mediante un relajamiento instantáneo de las tensiones. Esta metodología ha sido adoptada posteriormente para el planteo de una importante cantidad de modelos de crecimiento y remodelación.

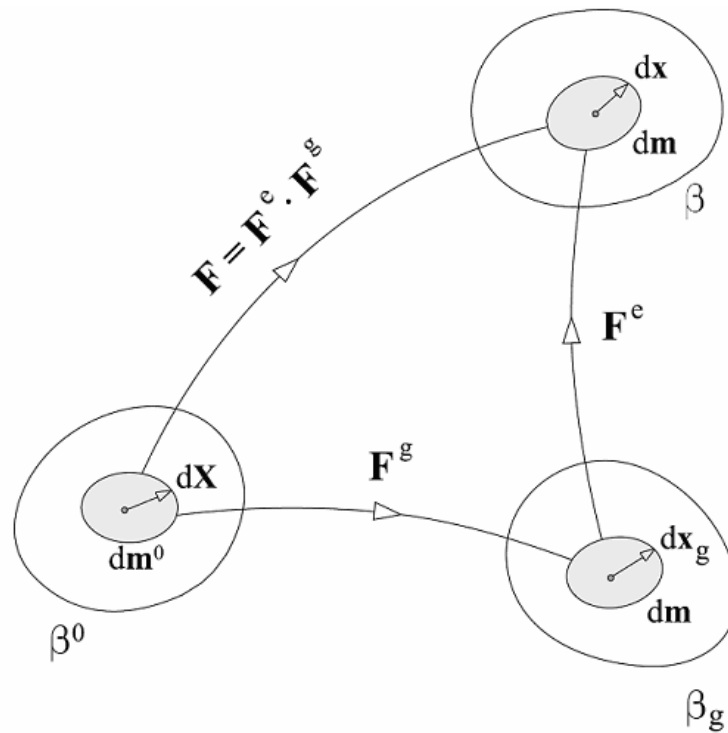


Figura 2.6. Representación esquemática de la descomposición multiplicativa del gradiente de deformaciones (Lubarda y Hoger, 2002).

La hipótesis fundamental del trabajo de Rodríguez et al. (1994) es que el crecimiento y la remodelación de los tejidos están regulados por los estados tensionales a los que se encuentra sometido el tejido, de tal forma que son las alteraciones de las condiciones de carga mecánica las responsables del crecimiento y la remodelación. En el trabajo mencionado, se presenta además una simulación muy simplificada de la hipertrofia del ventrículo izquierdo del corazón, aunque la importancia de esta investigación radica fundamentalmente en que se establecen las bases para el análisis del crecimiento y la remodelación en el marco de la mecánica de los medios continuos.

Posteriormente, Humphrey y Rajagopal (2002) presentaron un modelo basado en la teoría de mezclas para el crecimiento y remodelación de tejidos blandos, empleando la cinemática propuesta por Rodríguez et al. (1994). En su trabajo utilizan una teoría de mezclas clásica donde la tensión total resulta de la suma de las tensiones de sus componentes, según la siguiente expresión:

$$\mathbf{t} = -p\mathbf{I} + \sum k^i \mathbf{t}_{k_i}^i \quad (2.13)$$

donde p es un multiplicador de Lagrange que impone la condición de incompresibilidad del tejido y k^i representa la participación volumétrica del i -ésimo componente.

Este enfoque resulta interesante, pero las limitaciones impuestas por la ecuación de cierre que considera las deformaciones iguales en todos los componentes, limita la versatilidad de este enfoque. La remodelación se aborda a partir de la evolución de las participaciones volumétrica de los diversos constituyentes del tejido, la que sucede a partir de los procesos de remoción y renovación. Esta forma de considerar la remodelación resulta un interesante punto de partida, aunque sólo tiene en cuenta la descripción mecánica del proceso y no se la relaciona con los aspectos biológicos involucrados.

El trabajo de Gleason y Humphrey (2004) si bien no propone un modelo constitutivo general para tejidos blandos, si logra mostrar que la teoría de mezclas es un buen punto de partida para el análisis de fenómenos tan complejos como la adaptación, por ejemplo, a la hipertensión arterial. En este trabajo se considera una variación en la composición relativa de elastina y músculo liso a causa de una diferencia en las tasas de remoción y renovación de los componentes del tejido. Se lleva a cabo un análisis bidimensional y se emplea una teoría de mezclas en la que la tensión en el compuesto se obtiene mediante el aporte de la tensión de cada componente ponderada por su participación volumétrica, pero permitiendo una tasa de renovación diferente para cada componente así como una evolución independiente de sus configuraciones naturales (configuración libre de tensiones).

Posteriormente Alford et al. (2008) presentaron un modelo matemático usando la teoría de mezclas clásica para el análisis del crecimiento y la remodelación de un tubo de pared gruesa. Mientras que Valentín & Humphrey (2009) evaluaron la sensibilidad de las predicciones del crecimiento y la remodelación brindadas por la teoría de mezclas clásica considerando la variación de los parámetros relacionados con las tasas de renovación de las fibras de colágeno y del músculo liso .

Los trabajos presentados previamente, si bien han realizado un aporte fundamental al marco teórico del análisis del crecimiento y la remodelación, no encaran el tema de la implementación numérica de los modelos. Este tema es abordado en forma detallada por

Himpel et al. (2005), donde se detalla la implementación computacional de un modelo de crecimiento isótropo basado en la cinemática propuesta por Rodríguez et al. (1994) en el marco de una formulación de elementos finitos. Entre los aspectos más importantes desarrollados en este trabajo se destaca la introducción del estiramiento isótropo de crecimiento \mathcal{G} como variable interna. Además, se propone una linealización consistente de las tensiones, según la siguiente expresión:

$$\mathbf{S} = 2\rho_0 \mathbf{F}_g^{-1} \frac{\partial \psi}{\partial \hat{\mathbf{C}}} \mathbf{F}_g^{-t} = 2\rho_0 \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}} \quad (2.14)$$

donde $\hat{\mathbf{C}}$ es tensor elástico de Cauchy – Green y \mathbf{S} es el segundo tensor de tensiones de Piola - Kirchhoff .

La evolución del estiramiento de crecimiento ($\dot{\mathcal{G}}$) se considera a través de una relación lineal con el estímulo mecánico representado por la traza del tensor de Mandel $\hat{\mathbf{M}}$ en la configuración intermedia, dada por:

$$\dot{\mathcal{G}} = k(\mathcal{G})tr(\hat{\mathbf{M}}) \quad (2.15)$$

donde del tensor de Mandel esta dado por $\hat{\mathbf{M}} = \hat{\mathbf{C}} \cdot \hat{\mathbf{S}}$ y $k(\mathcal{G})$ es un coeficiente que impide que el crecimiento sea ilimitado y fue definido por Himpel et al. (2005) para este caso como:

$$k(\mathcal{G}) = k^+ \left[\frac{\mathcal{G}^+ + \mathcal{G}}{\mathcal{G}^+ - 1} \right]^{m^+} \quad (2.16)$$

donde \mathcal{G}^+ representa el máximo estiramiento de crecimiento que puede alcanzar el tejido.

En la Figura 2.7 se representa la evolución de las principales variables para el caso de crecimiento isótropo bajo tensión uniaxial.

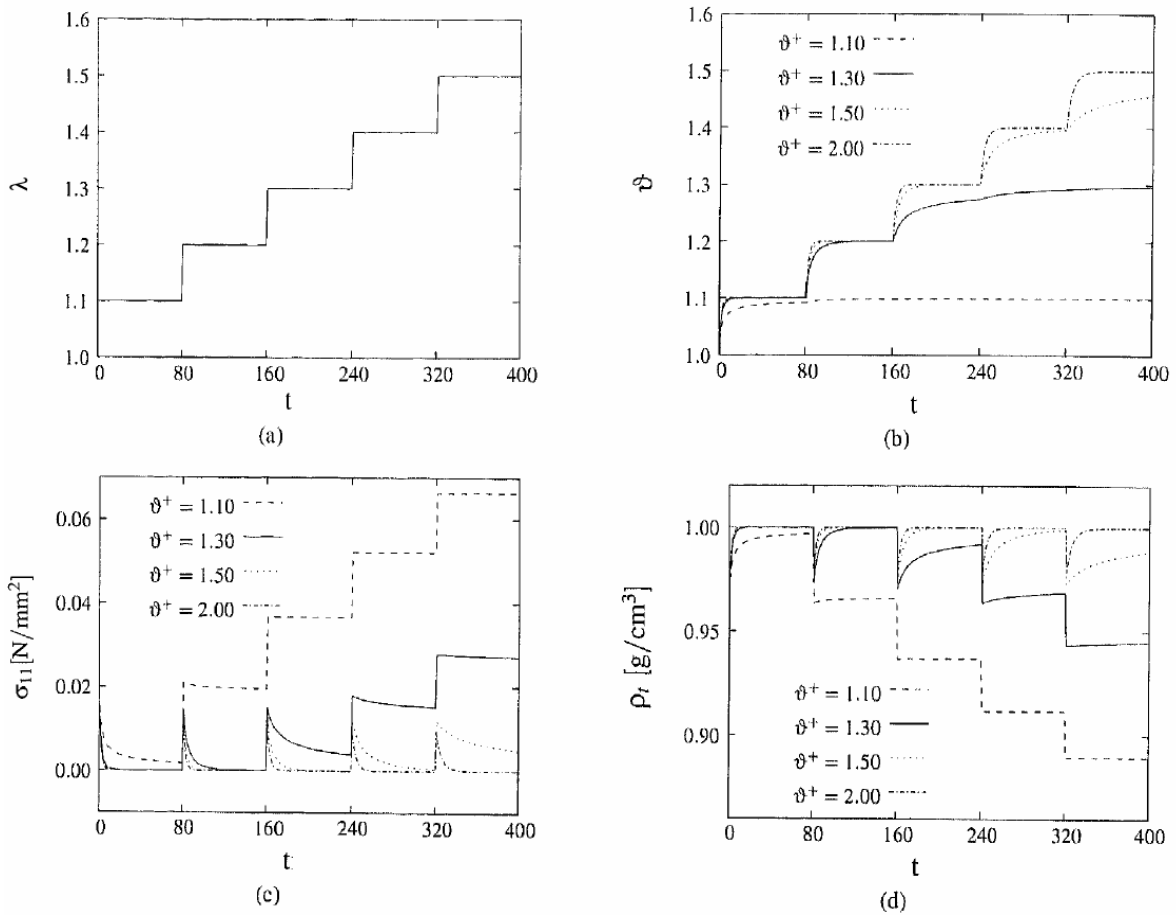


Figura 2.7. a) Estiramiento impuesto. b) Relajación del tejido hasta un equilibrio “biológico”. c) Evolución de la tensión de Cauchy d) Densidad en la configuración de equilibrio. (Himpel et al., 2005)

En la Figura 2.7b es interesante observar que el crecimiento esta limitado a través de una restricción cinemática. Esto reduce las posibilidades de aplicación del modelo dado que este límite debe fijarse de antemano y no responde a la posibilidad que se alcance una cierta condición de equilibrio en el tejido, lo que resultaría una hipótesis más realista. Además, la cuantificación del estímulo mecánico a través del tensor de Mandel en la configuración intermedia es razonable desde el punto de vista operativo, dado que es una medida clásica en la plasticidad en grandes deformaciones, que es de donde deriva originalmente la descomposición multiplicativa del gradiente de deformaciones propuesto por Rodriguez et al. (1994). Sin embargo, considerando los tejidos biológicos el empleo del tensor de Mandel no es muy conveniente ya que resulta difícil relacionarla con observaciones experimentales que se realizan sobre los tejidos en su configuración deformada. En la misma línea de modelos de crecimiento isótropo podemos mencionar los

presentados por Schmid et al. (2008) y Kroon et al. (2009) para el estudio de la hipertrofia cardiaca.

Otros modelos basados en la descomposición multiplicativa del gradiente de deformaciones proponen un tensor de crecimiento anisótropo (Menzel, 2005; Goktepe et al., 2010a; Goktepe et al., 2010b; Goktepe et al., 2011; Kerckhoffs et al., 2011) o transversalmente isótropo (Taber, 1995; Rausch et al., 2011).

Un modelo más avanzado en la consideración del estímulo mecánico es el publicado por Rodriguez et al. (2007), en el que se desarrolla una extensión tridimensional de la ley de Taber (1998). Esta ley considera que el crecimiento de la pared arterial se produce para regularizar la tensión de corte en la capa íntima de las arterias que sería detectado por las células epiteliales de la misma. De esta forma, el estímulo mecánico en el interior de la pared arterial queda conformado por una componente local del tejido y una componente no local, que depende de la tensión de corte generada por el flujo sanguíneo en la superficie de la arteria. Para la modelación mecánica del comportamiento pasivo del tejido utiliza el modelo propuesto por Holzapfel et al. (2000). Se considera que el estímulo mecánico depende linealmente de la diferencia entre el valor local de la tensión co-rotacional de Cauchy $\hat{\sigma} = R^T \sigma R$ respecto de un valor de equilibrio $\hat{\sigma}_0$ y de la diferencia en las tensiones de corte no locales que “registra” el endotelio ($\tau_{\text{int}} - \tau_{0,\text{int}}$) que está en contacto con el flujo sanguíneo. El avance fundamental de este modelo, respecto del propuesto por Himpel et al. (2005), consiste en el planteo de una regulación del crecimiento dada por la diferencia de los estados tensionales respecto de un valor de equilibrio. También es interesante el uso de la tensión de Cauchy como medida del valor local de la tensión.

Debido a la complejidad estructural de los tejidos blandos es necesario, en algunos casos, incorporar en forma estadística el efecto de la distribución morfológica de los mismos, especialmente en lo referente a la orientación de las fibras de colágeno.

Se han propuesto varios modelos para predecir la remodelación del tejido arterial considerando la reorientación de las fibras de colágeno en el tejido vascular (Kuhl et al., 2005; Hariton, 2007a; Hariton, 2007b; Driessen et al., 2008). Estos modelos son extremadamente costosos desde el punto de vista computacional por lo que actualmente resulta poco factible su implementación a gran escala. Sin embargo, son especialmente

útiles para el análisis de tejidos ubicados en zonas donde existen cambios bruscos en la geometría como ser las bifurcaciones en las arterias.

Otro de los temas que ha recibido una gran atención en estos últimos años es el análisis del desarrollo y de la evolución de los aneurismas mediante el uso de modelos de crecimiento y remodelación. Entre estos modelos podemos mencionar los propuestos por Watton et al. (2004), Vena et al. (2008), Eriksson et al. (2009) y Watton y Hill (2009). Estos modelos siguen la idea propuesta por Kroon y Holzapfel (2007a, 2007b y 2008), que sugieren que la producción y degradación de las fibras de colágeno dependen de los estiramientos a que esta sujeta la pared arterial. La anisotropía del tejido en estos trabajos se considera utilizando la función de energía propuesta por Holzapfel (Ec. (2.5)) y adaptando ésta para considerar un reclutamiento y una densidad de fibras de colágeno variables. Según estos trabajos el estiramiento in-situ de las arterias sería un factor fundamental en la configuración del aneurisma y las tensiones de la pared arterial. Sin embargo, los mecanismos que controlan la evolución de un aneurisma aun no están completamente comprendidos y se requiere un importante trabajo en este aspecto antes de poder obtener modelos aplicables para aplicaciones clínicas.

2.4.2 Estudio de la Necrosis en Tejidos Blandos

La necrosis de los tejidos es uno de los fenómenos fundamentales en una serie de patologías de gran importancia para la salud humana. La necrosis no es un proceso de adaptación del tejido en si mismo, sino que sus propiedades se modifican debido a la muerte celular producida por la carencia de nutrientes, de oxígeno y a la acumulación de desechos metabólicos. Desde el punto de vista de la modelación este proceso implica un cambio en las propiedades mecánicas y biológicas del tejido, por lo que quedaría encuadrado como un proceso de remodelación motivado por una isquemia severa. Los estudios publicados relacionados con la necrosis de tejidos biológicos blandos se han centrado fundamentalmente en tejidos cardiacos, dado que configuran la principal causa de mortalidad humana y son de índole experimental, generalmente mediante el empleo de modelos animales. Entre los trabajos más relevantes se pueden mencionar, por ejemplo, el de Sunagawa et al. (1983) quienes estudiaron el efecto de la necrosis localizada en el miocardio canino, enfocándose en los aspectos funcionales. Otro artículo (Lerman et al.,

1983) presenta un estudio similar pero utilizando conejos. El estudio conducido por Pfeffer et al. (1991), utilizando ratas, puso un mayor énfasis en el efecto de la remodelación del miocardio para intentar compensar las limitaciones funcionales impuestas por el tejido necrosado. Estos primeros estudios fueron fundamentalmente funcionales, existen además una gran cantidad de estudios llevados a cabo en este periodo relacionados con terapias de mitigación del efecto generado por la necrosis. Sin embargo, dado que estos estudios fueron realizados con otros objetivos, no aportan información cuantitativa útil para la elaboración de modelos constitutivos. Más recientemente, McCormick et al. (1994) estudiaron el efecto de la remodelación isquémica en la morfología del tejido midiendo la acumulación de colágeno en el tejido cicatrizal; mientras que Holmes y Covell (1996) consideraron, no sólo la estructura del tejido remodelado, sino también sus propiedades mecánicas estudiando infartos agudos de miocardio inducidos en ratas. Finalmente, el trabajo más completo publicado hasta la fecha sobre este fenómeno corresponde a Fomovsky y Holmes (2010) quienes consideraron, en forma simultánea, la evolución temporal de la estructura y propiedades mecánicas de la cicatriz cardiaca (esta cicatriz esta constituida por el tejido necrótico) y la función ventricular izquierda en infartos agudos de miocardio en ratas. En el trabajo mencionado, la evolución de las propiedades mecánicas del tejido necrótico se obtuvo mediante ensayos biaxiales de parches de tejido cicatrizal extraído luego de inducido el infarto.

A pesar de la importancia de este fenómeno, según nuestro conocimiento, no hay a la fecha publicado ningún estudio relacionado con la modelación del proceso de remodelación isquémica ni su relación con el campo biológico. Debido a esto en esta tesis, se trata el fenómeno de remodelación isquémica que lleva a la necrosis del tejido y a un consecuente cambio de las propiedades mecánicas del mismo. Las propiedades del tejido remodelado, luego de un episodio de isquemia severa, son algunas de las variables fundamentales para la determinación de la funcionalidad del órgano afectado. Este proceso de remodelación del tejido es especialmente importante en el caso del tejido muscular cardiaco. El infarto de miocardio es un caso típico de remodelación isquémica y es la principal causa de muerte de hombres y mujeres en todo el mundo.

2.5 COMENTARIOS FINALES

Se han desarrollado una gran cantidad de modelos constitutivos para modelar el comportamiento de los tejidos blandos. Las hipótesis básicas que tienen en común todos los modelos revisados son la consideración de incompresibilidad de los tejidos y el empleo de una cinemática en grandes deformaciones para su análisis. Las formulaciones más utilizadas están basadas en modelos hiperelásticos, empleando potenciales anisótropos basados en los invariantes de Spencer (1984) derivados del modelo de Holzapfel et al. (2000). A pesar de que han habido muchos intentos por dotar de un sentido mecánico a los diferentes términos de los potenciales propuestos, los mismos siguen siendo fundamentalmente fenomenológicos. También, aunque en menor medida, se han desarrollado modelos basados en la teoría de mezclas. Estos modelos han demostrado ser especialmente adecuados para el estudio de los fenómenos de crecimiento y remodelación, debido a que combinan algunas de las ventajas de los enfoques microestructural y fenomenológico. Es decir, consideran en forma explícita las características más relevantes de la estructura del tejido, pero a su vez evitan una modelación detallada de la compleja microestructura de los tejidos.

Por otra parte, la mayoría de los modelos basados en la teoría de mezclas se basan en una ecuación de cierre que asume que la deformación es igual en todos los componentes lo cual constituye una limitación importante. En esta tesis se desarrolla una teoría de mezclas serie-paralelo que permite una mejor predicción del comportamiento del tejido cuando la dirección de aplicación de carga no es paralela a las fibras. Esto se realiza tomando como base modelos desarrollados originalmente para el análisis de materiales compuestos no biológicos (Car., 2000; Car et al., 2000, Car et al., 2001; Oller et al., 2003) cuyos aspectos fundamentales se revisan en los capítulos correspondientes. El modelo propuesto en esta tesis permite además una fácil calibración de los parámetros materiales y una eficiente implementación computacional que hace factible su utilización para el análisis de modelos de elementos finitos en geometrías complejas.

En cuanto a los fenómenos adaptativos, el crecimiento ha recibido una atención privilegiada. Las bases para su análisis, en el marco de la termodinámica de sistemas

abiertos y la mecánica de los sólidos utilizando una descomposición multiplicativa del gradiente de deformaciones, han sido consideradas exhaustivamente en varios trabajos. Las aplicaciones comprenden principalmente el crecimiento en arterias y tejido cardíaco. Sin embargo, en todos los modelos revisados, el efecto del campo metabólico no fue tenido en cuenta en forma explícita, lo cual constituye una importante limitación.

La remodelación isquémica ha sido estudiada principalmente a través del análisis funcional cardíaco utilizando modelos animales. Debido a las dificultades asociadas con la experimentación y medición en seres vivos, el número de trabajos relacionados a este fenómeno es relativamente bajo. Los primeros trabajos poseen un enfoque funcional, sin embargo los trabajos más actuales están realizados haciendo hincapié en la morfología y características mecánicas del tejido necrótico. El tejido cicatrizal ha sido caracterizado mediante modelos hiperelásticos, considerándolo como un material distinto. Sin embargo, ninguno de los trabajos revisados, durante el exhaustivo análisis de la literatura, propone un modelo que permita analizar la evolución del tejido durante el proceso de remodelación isquémica y, aún más importante, la relación entre la remodelación isquémica y la falta de oxígeno/nutrientes y remoción de desechos metabólicos.

CAPÍTULO 3

Teoría de Mezclas Propuesta

3.1 INTRODUCCIÓN

En este Capítulo se propone una teoría de mezclas especialmente adecuada para su aplicación al análisis de los fenómenos adaptativos de los tejidos biológicos blandos. A partir de esta teoría se propone, además, un método inverso que permite obtener las propiedades mecánicas de los principales componentes del tejido. El modelo se fundamenta en el supuesto que la mayoría de los tejidos biológicos pueden ser considerados como materiales compuestos y, consecuentemente, pueden ser estudiados utilizando la composición de elementos básicos que establece la teoría de mezclas, más una formulación establecida en otro campo no mecánico, que se propone en el Capítulo 4 de esta tesis.

El modelo propuesto considera un material conformado por una matriz reforzada con familias de fibras de colágeno trabajando en grandes deformaciones. En función de lo

expresado la teoría de mezclas propuesta abarca tres aspectos fundamentales: la formulación en grandes deformaciones, el planteo de las ecuaciones de compatibilidad y de cierre serie/paralelo y la consideración del efecto de la evolución de las propiedades mecánicas de los componentes.

Para una mejor comprensión de la teoría de mezclas formulada en esta tesis, este Capítulo está organizado en distintas secciones, partiendo de un repaso de los aspectos fundamentales de la teoría de mezclas clásica (Trusdell y Toupin, 1960) y su extensión a grandes deformaciones.

3.2 TEORÍA DE MEZCLAS CLÁSICA

Esta teoría se basa en el principio de interacción de sustancias componentes que constituyen el material, asumiendo las siguientes hipótesis: i) en cada volumen infinitesimal de un compuesto participan un conjunto de sustancias componentes; ii) cada componente contribuye en el comportamiento del compuesto en la misma proporción que su participación volumétrica; iii) todos los componentes poseen la misma deformación (ecuación de cierre o compatibilidad); iv) el volumen ocupado por cada componente es mucho menor que el volumen total del compuesto. La segunda de las hipótesis implica una distribución homogénea de todas las sustancias en una cierta región del compuesto. La interacción entre las diferentes sustancias componentes, cada una con su respectiva ley constitutiva, determina el comportamiento del material compuesto y depende básicamente del porcentaje en volumen ocupado por cada componente y de su distribución en el compuesto. Esto permite combinar materiales con comportamientos diferenciados (elástico, elasto-plástico, etc.), donde cada uno de ellos presenta un comportamiento evolutivo gobernado por su propia ley (Green y Naghdi, 1965; Trusdell y Toupin, 1960; Ortiz y Popov, 1982; Oller *et al.*, 1996). La tercera de las hipótesis establece que, en ausencia de difusión atómica, se cumple la siguiente condición de compatibilidad bajo la hipótesis de pequeñas deformaciones para cada una de las fases del material compuesto

$$\varepsilon_{ij} = (\varepsilon_{ij})_1 = (\varepsilon_{ij})_2 = \dots = (\varepsilon_{ij})_n \quad (3.1)$$

donde ε_{ij} y $(\varepsilon_{ij})_n$ representan las deformaciones del conjunto y de la n -ésima

componente del material, respectivamente.

La energía libre de un material compuesto está dada por la suma de las energías libres de cada una de las fases del material ponderadas en función de su participación volumétrica, esto es

$$m\psi(\varepsilon^e, \theta, \alpha^m) = \sum_{c=1}^n k_c m_c \psi_c \left[\varepsilon, (\varepsilon^p)_c, \theta, \alpha_c^m \right] \quad (3.2)$$

donde ψ_c es la energía libre por unidad de masa correspondiente a cada una de las “ n ” sustancias componentes de la mezcla, k_c es el coeficiente de participación volumétrica, $(\varepsilon^p)_c$ es la deformación plástica de cada fase, m_c la densidad y α_c^m son las variables internas del componente c -ésimo, que definen el comportamiento físico de cada sustancia componente.

El factor de ponderación o coeficiente de participación volumétrica k_c permite considerar la contribución de cada fase y se obtiene considerando la participación en volumen de cada una de las componentes respecto del volumen total

$$k_c = \frac{dV_c}{dV_0} \quad (3.3)$$

donde V_c representa el volumen del componente c -ésimo del material y V_0 es el volumen total del material compuesto. Los coeficientes de participación volumétrica de los distintos componentes de un material compuesto deben satisfacer la siguiente condición

$$\sum_{c=1}^n k_c = 1, \quad (3.4)$$

la cual permite recuperar la energía libre para el caso de materiales monofase y garantiza la conservación de la masa. Siguiendo un procedimiento similar al utilizado para materiales simples (Lubliner, 1985; Oller, 1988; Lubliner *et al.*, 1989; Oñate *et al.*, 1991; Oller *et al.*, 1996), a partir de la desigualdad de Clausius-Duhem y aplicando el método de Coleman se obtiene la entropía que está dada por

$$\eta = -m \frac{\partial \psi(\varepsilon_{ij}; \theta; \alpha_i)}{\partial \theta} = -\sum_{c=1}^n \left(k_c m_c \frac{\partial \psi_c(\varepsilon_{ij}; \theta; (\alpha_i)_c)}{\partial \theta} \right) = -\sum_{c=1}^n k_c m_c \eta_c \quad (3.5)$$

donde η_c es la entropía de cada una de las fases. La ecuación constitutiva surge también aplicando el método de Coleman a la desigualdad de Clausius-Duhem,

$$\sigma_{ij} = m \frac{\partial \psi(\varepsilon_{ij}; \theta; \alpha_i)}{\partial \varepsilon_{ij}} = \sum_{c=1}^n k_c m_c \frac{\partial \psi_c(\varepsilon_{ij}; \theta; (\alpha_i)_c)}{\partial \varepsilon_{ij}} = \sum_{c=1}^n k_c (\sigma_{ij})_c \quad (3.6)$$

La ecuación constitutiva secante para el material compuesto se escribe como

$$\sigma_{ij} = \sum_{c=1}^n k_c (\sigma_{ij})_c = \sum_{c=1}^n k_c (\mathbb{C}_{ijkl})_c (\varepsilon_{ij}^e)_c = \mathbb{C}_{ijkl}^S \varepsilon_{ij}^e \quad (3.7)$$

Teniendo en cuenta la condición de compatibilidad expresada por la ec. (3.1), la deformación de cada componente está dada por

$$(\varepsilon_{ij})_c = \varepsilon_{ij} = (\varepsilon_{ij}^e)_c + (\varepsilon_{ij}^p)_c + (\varepsilon_{ij}^t)_c \Rightarrow (\varepsilon_{ij}^e)_c = \varepsilon_{ij} - (\varepsilon_{ij}^p)_c - (\varepsilon_{ij}^t)_c \quad (3.8)$$

donde $(\varepsilon_{ij}^e)_c$, $(\varepsilon_{ij}^p)_c$ y $(\varepsilon_{ij}^t)_c$ representan las cuotas de deformación elástica, plástica y de origen térmico. La deformación plástica del material compuesto se obtiene desarrollando ambos miembros de la igualdad expresada en la ec. (3.7) considerando la ec. (3.8) y teniendo en cuenta que para el material compuesto las deformaciones elásticas resultan

$\varepsilon_{ij}^e = \varepsilon_{ij} - \varepsilon_{ij}^p - \varepsilon_{ij}^t$, esto es:

$$(\mathbb{C}_{ijkl}) (\varepsilon_{ij} - \varepsilon_{ij}^p - \varepsilon_{ij}^t) = \sum_{c=1}^n k_c (\mathbb{C}_{ijkl})_c (\varepsilon_{ij} - (\varepsilon_{ij}^p)_c - (\varepsilon_{ij}^t)_c) \Rightarrow \quad (3.9)$$

$$\varepsilon_{ij}^p = (\mathbb{C}_{ijkl})^{-1} \left[\sum_{c=1}^n k_c (\mathbb{C}_{ijkl})_c ((\varepsilon_{ij}^p)_c - (\varepsilon_{ij}^t)_c) \right] - (\varepsilon_{ij}^t) \quad (3.10)$$

El tensor constitutivo tangente surge de considerar la variación de la tensión respecto de las deformaciones y está dado por

$$\mathbb{C}_{ijkl} = \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial \varepsilon_{kl}} = m \frac{\partial^2 \psi(\varepsilon_{ij}; \theta; \alpha_i)}{\partial \varepsilon_{ij} \partial \varepsilon_{kl}} = \sum_{c=1}^n k_c (\mathbb{C}_{ijkl})_c \quad (3.11)$$

La teoría de mezclas clásica, es rigurosamente válida sólo si se aplica a materiales compuestos cuyos componentes trabajen en paralelo. Estos materiales se caracterizan porque su estado tensional resulta ser la suma de las tensiones de cada componente ponderadas de forma proporcional al volumen que ocupa cada fase respecto del total.

3.3 TEORÍA DE MEZCLAS CLÁSICA EN GRANDES DEFORMACIONES

A continuación se detalla la extensión de la teoría de mezclas clásicas para considerar una cinemática en grandes deformaciones.

La tercera de las hipótesis en la que se basa la teoría de mezclas clásica supone que, en ausencia de difusión atómica, la deformación es idéntica para todos los componentes del compuesto. Esta hipótesis se debe verificar tanto en la configuración referencial como en la configuración espacial para cada fase. En la configuración referencial la condición de compatibilidad de deformaciones está dada por (Trusdell y Toupin, 1960; Oñate *et al.*, 1991)

$$E_{IJ} \equiv (E_{IJ})_1 = (E_{IJ})_2 = \dots = (E_{IJ})_n \quad (3.12)$$

donde $E_{IJ} = \frac{1}{2}(C_{IJ} - G_{IJ})$ es el tensor de deformaciones de Green-Lagrange, G es el tensor métrico material que para un sistema de coordenadas ortogonales se escribe $G_{IJ} = I_{IJ} = \delta_{IJ}$ y $C = F^T F$ es el tensor de deformaciones derecho de Cauchy-Green.

En la configuración actualizada la condición de compatibilidad de deformaciones se escribe como

$$e_{ij} \equiv (e_{ij})_1 = (e_{ij})_2 = \dots = (e_{ij})_n \quad (3.13)$$

donde $e_{ij} \equiv \frac{1}{2}(g^{ij} - b_{ij}^{-1})$ es el tensor de deformaciones de Almansi, $\mathbf{b} = \mathbf{F}\mathbf{F}^T$ es el tensor de deformaciones izquierdo de Cauchy-Green y g^{ij} es el tensor métrico espacial dado por $g_{ij} = I_{ij} = \delta_{ij}$ y $F_{iJ} = \partial x_i / \partial X_J$ es el gradiente de deformaciones.

Teniendo en cuenta la definición del tensor derecho de Cauchy-Green y la ecuación de compatibilidad previamente descrita, se obtiene la ecuación de cierre en función de los gradientes de deformaciones

$$F_{iJ} \equiv (F_{iJ})_1 = (F_{iJ})_2 = \dots = (F_{iJ})_n \quad (3.14)$$

Esta hipótesis es válida de manera rigurosa sólo si aplica la teoría de mezclas para materiales con comportamiento en paralelo, es decir, que el estado tensional del compuesto resulta de la suma de las tensiones de cada componente proporcional al volumen que ocupan respecto del total.

La energía libre de un material compuesto esta dada por la composición aditiva de las energías libres de cada uno de los materiales componentes, ponderadas en función de su participación volumétrica relativa (Trusdell y Toupin, 1960), en la configuración referencial en la actualizada respectivamente tenemos:

$$m^0 \Psi(\mathbf{E}^e, \theta, \alpha^m) = \sum_{c=1}^n k_c m_c^0 \Psi_c \left[\mathbf{E}, (\mathbf{E}^p)_c, \theta, \alpha_c^m \right] \quad (3.15)$$

$$m \psi(\mathbf{e}^e, \theta, \alpha^m) = \sum_{c=1}^n k_c m_c \psi_c \left[\mathbf{e}, (\mathbf{e}^p)_c, \theta, \alpha_c^m \right] \quad (3.16)$$

donde Ψ_c y ψ_c son las energías libres correspondientes a cada una de las “ n ” sustancias componentes de la mezcla definidas en la configuración referencial y la actualizada respectivamente, k_c es el coeficiente de participación volumétrica, $(\mathbf{E}^p)_c$ y $(\mathbf{e}^p)_c$ son las deformaciones plásticas de cada fase en las configuraciones referencial y actualizada respectivamente y α_c^m son las variables internas del componente c –ésimo que definen el comportamiento físico de cada sustancia componente.

La teoría de mezclas clásica en grandes deformaciones mantiene la hipótesis en la que

todas las sustancias intervienen en la respuesta del compuesto en forma proporcional al volumen que ocupan respecto del volumen total. El coeficiente de participación volumétrica se define en la configuración referencial como

$$k_c = \frac{dV_c}{dV_0} \quad (3.17)$$

en la que V_c es el volumen del componente y V_0 es el volumen total del compuesto en la configuración referencial.

La ecuación de continuidad (Malvern, 1969), establece que

$$\frac{dv_0}{dV_0} = \det[\mathbf{F}] = J \quad (3.18)$$

donde v_0 es el volumen del compuesto en la configuración actualizada. Teniendo en cuenta la ecuación de cierre dada por la ec. (3.14), se deduce:

$$\frac{dv_c}{dV_c} = \det \mathbf{F}_c = J \Rightarrow dV_c = \frac{1}{J} dv_c \quad (3.19)$$

Esta ecuación establece que la relación entre el volumen de un componente en la configuración espacial y el volumen del componente en la configuración referencial está dado por el determinante del gradiente de deformaciones. Teniendo en cuenta las ecs. (3.19) y (3.17), se tiene

$$k_c = \frac{1}{J} \frac{dv_c}{dV_0} \quad (3.20)$$

Esta ecuación muestra que el coeficiente de participación volumétrica se mantiene constante en ambas configuraciones. El coeficiente de participación volumétrica de cada componente debe cumplir con la condición que se establece a continuación, la cual está relacionada con la ecuación de continuidad (3.18) y que garantiza la conservación de la masa

$$\sum_{c=1}^n k_c = 1 \quad (3.21)$$

La definición de la tensión para el compuesto \mathbf{S} se obtiene a partir de la formulación del modelo hiperelástico garantizando la condición de disipación del Segundo Principio de la Termodinámica (Malvern, 1969). Esto es

$$\mathbf{S} = m^0 \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{E}} = \sum_{c=1}^n m_c^0 k_c \frac{\partial \Psi_c}{\partial \mathbf{E}} = \sum_{c=1}^n k_c (\mathbf{S})_c \quad (3.22)$$

y el tensor constitutivo tangente del compuesto está dado por

$$\mathbb{C}^T = \frac{\partial^2 \Psi}{\partial \mathbf{E} \otimes \partial \mathbf{E}} = \sum_{c=1}^n k_c (\mathbb{C}^T)_c \quad (3.23)$$

donde $(\mathbb{C}^T)_c$ representa el tensor constitutivo tangente anisótropo real para el componente c –ésimo .

De manera análoga a la deducción presentada para la configuración referencial, la definición de la tensión para el compuesto $\boldsymbol{\tau}$ se obtiene a partir de la formulación del modelo hiperelástico garantizando la condición de disipación del Segundo Principio de la Termodinámica (Malvern, 1969). Esto es

$$\boldsymbol{\tau} = m \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{e}} = \sum_{c=1}^n m_c k_c \frac{\partial \psi_c}{\partial \mathbf{e}} = \sum_{c=1}^n k_c (\boldsymbol{\tau})_c \quad (3.24)$$

El tensor tangente constitutivo del compuesto en la configuración actualizada, está dado por

$$\mathbf{c}^T = \frac{\partial^2 \psi}{\partial \mathbf{e} \otimes \partial \mathbf{e}} = \sum_{c=1}^n k_c (\mathbf{c}^T)_c \quad (3.25)$$

donde $(\mathbf{c}^T)_c$ representa el tensor constitutivo tangente anisótropo real para el componente c –ésimo .

3.4 TEORÍA DE MEZCLAS GENERALIZADA

3.4.1 Teoría de Mezclas Generalizada en Pequeñas Deformaciones

En esta sección se plantea el enfoque general de la teoría de mezclas serie/paralelo en pequeñas deformaciones, ya que la misma se utiliza como base para la teoría propuesta en este Capítulo.

La limitación de la teoría de mezclas clásica (Trusdell y Toupin, 1960) ha dado lugar a diferentes propuestas para su modificación y/o generalización (Luccioni y Oller 2003). Una alternativa posible es la formulación propuesta por Oller (2003) que establece una generalización de la teoría de mezclas clásica en pequeñas deformaciones para representar compuestos cuyos componentes participan según una combinación de comportamientos serie - paralelo. Lo anterior implica un ajuste automático de las propiedades del compuesto teniendo en cuenta cada componente y su distribución topológica.

La Figura 3.1 muestra un esquema del significado del comportamiento en serie y en paralelo de un material compuesto genérico.

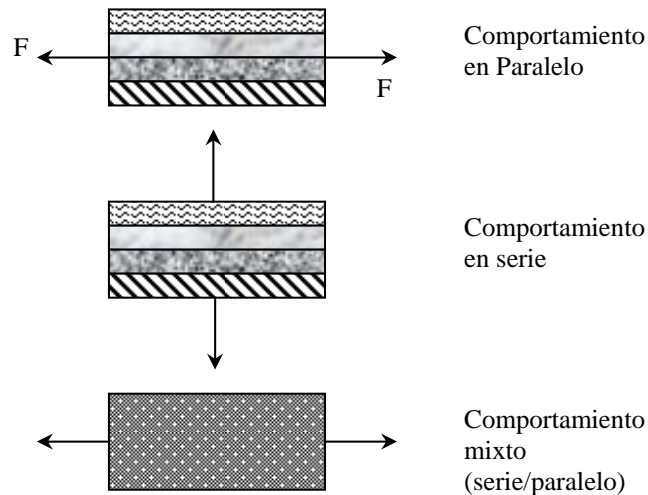


Figura 3.1. Comportamiento esquemático serie-paralelo de un compuesto

La teoría mencionada en el párrafo anterior permite representar el comportamiento de un material compuesto mediante una combinación de los comportamientos de sus

componentes, cada uno de los cuales está caracterizado por su propia ley constitutiva satisfaciendo las ecuaciones de compatibilidad serie - paralelo correspondientes. Estas ecuaciones establecen las condiciones de acoplamiento cinemática entre los materiales componentes. Para el caso lineal, en pequeñas deformaciones la ecuación de compatibilidad propuesta por está dada por:

$$(\varepsilon_{ij})_c = \left[(1 - \chi_c) I_{ijkl} \varepsilon_{kl} + \chi_c (\phi_{ijkl})_c \varepsilon_{kl} \right] \quad (3.26)$$

donde el subíndice c se refiere al c -ésimo componente, I_{ijkl} es el tensor identidad de cuarto orden, $(\varepsilon_{ij})_c$ es el tensor de deformaciones correspondiente al c -ésimo componente, ε_{kl} es el tensor de deformaciones del compuesto, χ_c es el parámetro de acoplamiento serie - paralelo dependiente del ángulo comprendido entre la dirección de las fibras y la dirección principal de tensión, y $(\phi_{ijkl})_c$ es un tensor de cuarto orden que relaciona la tensión total y la tensión del c -ésimo componente para el caso serie puro.

Por simplicidad se reescribe a continuación la ecuación (3.26) usando notación matricial:

$$\boldsymbol{\varepsilon}_c = \left[(1 - \chi_c) \mathbf{I}_4 + \chi_c \boldsymbol{\phi}_c \right] : \boldsymbol{\varepsilon} \quad (3.27)$$

El tensor $\boldsymbol{\phi}_c$ establece, como se dijo, la deformación del componente c -ésimo cuando todos los componentes que constituyen el compuesto están dispuestos en serie ($\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}_c$) y se obtiene considerando las siguientes relaciones:

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\varepsilon} &= k_1 \boldsymbol{\varepsilon}_1 + \dots + k_c \boldsymbol{\varepsilon}_c = \sum_{c=1}^n k_c \boldsymbol{\varepsilon}_c \\ &= k_1 \mathbf{C}_1^{-1} : \boldsymbol{\sigma}_c + \dots + k_c \mathbf{C}_c^{-1} : \boldsymbol{\sigma}_c = \sum_{c=1}^n k_c \mathbf{C}_c^{-1} : \boldsymbol{\sigma}_c = \\ &= \sum_{c=1}^n k_c \underbrace{\mathbf{C}_c^{-1} : \mathbf{C}^{ser}}_{\boldsymbol{\phi}_c} : \boldsymbol{\varepsilon} \end{aligned} \quad (3.28)$$

donde $k_c = dv_c / dv$ es la participación volumétrica de cada componente (v_c es el volumen del c -ésimo componente y v el volumen total del compuesto), \mathbf{C}_c^{-1} es el tensor

constitutivo del c -ésimo componente y $\mathbf{C}^{ser} = \left[\sum_{c=1}^n k_c \mathbf{C}_c^{-1} \right]^{-1}$ es el tensor constitutivo del compuesto con sus n componentes trabajando en serie.

Es posible obtener entonces la siguiente expresión:

$$\phi_c = \mathbf{C}_c^{-1} : \mathbf{C}^{ser} \quad (3.29)$$

3.4.2 Teoría de Mezclas Propuesta en Grandes Deformaciones

En esta sección se propone una extensión de la teoría de mezclas generalizada propuesta considerando una cinemática en grandes deformaciones. En los Apéndices A y B se presenta una revisión de los elementos necesarios para la descripción de esta cinemática y las bases termodinámicas, respectivamente.

La energía libre de deformación del compuesto en la configuración de referencia y en la configuración actualizada están dadas por :

$$m^0 \Psi = \sum_{c=1}^n m_c^0 k_c \Psi_c \quad (3.30)$$

$$m \psi = \sum_{c=1}^n m_c k_c \psi_c \quad (3.31)$$

donde ψ_c y Ψ_c son las energías libres correspondientes al c -ésimo componente de las “ n ” sustancias componentes en las configuraciones actualizada y de referencia respectivamente y k_c es el es el coeficiente de participación volumétrica.

De manera análoga al caso de pequeñas deformaciones, la expresión del tensor de deformaciones de Green-Lagrange del c -ésimo componente en la configuraciones de referencia y actualizada están dadas por

$$\mathbf{E}_c = \left[(1 - \chi_c) \mathbf{I}_4 + \chi_c \Phi_c \right] : \mathbf{E} \quad (3.32)$$

$$\mathbf{e}_c = \left[(1 - \chi_c) \mathbf{I}_4 + \chi_c \phi_c \right] : \mathbf{e} \quad (3.33)$$

donde \mathbf{E} y \mathbf{e} son los tensores de deformación de Green-Lagrange y Almansi del compuesto, \mathbf{E}_c , \mathbf{e}_c los tensores de deformación correspondientes al c -ésimo componente, y \mathbf{I}_4 es el tensor identidad de cuarto orden.

El coeficiente de participación volumétrica no es constante, a diferencia de lo que sucede en el caso de la teoría de mezclas clásica, sino que depende del determinante del gradiente de deformaciones J

$$k_c = \frac{1}{J} \frac{dv_c}{dV_0} = \frac{dv_c}{dv_0}. \quad (3.34)$$

Este coeficiente debe cumplir con la condición que se establece a continuación, la cual está relacionada con la ecuación de continuidad y que garantiza la conservación de la masa:

$$\sum_{c=1}^n k_c = 1 \quad (3.35)$$

El tensor de distribución de deformaciones en serie Φ_c, ϕ_c en grandes deformaciones se obtiene siguiendo el mismo procedimiento desarrollado en la Ec. (3.28), de la siguiente manera

$$(\Phi_{ijkl})_c = (\mathbb{C}_{ijrs}^S)^{-1} \mathbb{C}_{rskl}^{ser} \quad \text{Configuración referencial} \quad (3.36)$$

$$(\phi_{ijkl})_c = (c_{ijrs}^\tau)^{-1} c_{rskl}^{ser} \quad \text{Configuración actualizada,} \quad (3.37)$$

donde \mathbb{C}_{ijrs}^S es el tensor constitutivo en la configuración de referencia, el superíndice S se refiere al segundo tensor de Piola-Kirchhoff, c_{ijrs}^τ es el tensor constitutivo en la configuración actualizada y el superíndice τ se refiere al tensor de tensiones Kirchhoff. El tensor constitutivo en serie del compuesto está dado por

$$\mathbb{C}_{rskl}^{ser} = \left[\sum_{c=1}^n k_c (\mathbb{C}_{rskl})_c^{-1} \right]^{-1} \quad \text{Configuración referencia,} \quad (3.38)$$

$$c_{rskl}^{ser} = \left[\sum_{c=1}^n k_c (c_{rskl})_c^{-1} \right]^{-1} \quad \text{Configuración actualizada.} \quad (3.39)$$

El tensor de distribución de deformaciones en serie relaciona la deformación del compuesto con la deformación correspondiente al c -ésimo componente para el caso serie. De esta forma se garantiza el cumplimiento de la condición de cierre para el caso serie puro.

En este modelo la deformación $(\mathbf{E})_c$ no es única para todos los componentes $\mathbf{E} \neq (\mathbf{E})_1 \neq (\mathbf{E})_2, \dots, \neq (\mathbf{E})_n$ y de aquí resulta la siguiente expresión para el segundo tensor de tensiones de Piola-Kirchhoff en la configuración de referencia que se obtiene derivando el potencial de la Ec. (3.30)

$$\begin{aligned} \mathbf{S} &= m \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{E}} = \sum_{c=1}^n k_c m_c \frac{\partial \Psi_c}{\partial \mathbf{E}_c} \frac{\partial \mathbf{E}_c}{\partial \mathbf{E}} = \sum_{c=1}^n k_c \mathbf{S}_c \frac{\partial \mathbf{E}_c}{\partial \mathbf{E}} = \\ &= \sum_{c=1}^n k_c \left[(1 - \chi_c) \mathbf{I}_4 + \chi_c (\boldsymbol{\phi})_c \right] \mathbf{S}_c \end{aligned} \quad (3.40)$$

En la configuración actualizada, el tensor de tensiones de Kirchhoff está dado por

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\tau} &= m \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{e}} = \sum_{c=1}^n m_c k_c \frac{\partial \psi_c}{\partial (\mathbf{e})_c} \frac{\partial (\mathbf{e})_c}{\partial \mathbf{e}} = \sum_{c=1}^n k_c \boldsymbol{\tau}_c \frac{\partial (\mathbf{e})_c}{\partial \mathbf{e}} = \\ &= \sum_{c=1}^n k_c \left[(1 - \chi_c) \mathbf{I}_4 + \chi_c (\boldsymbol{\phi})_c \right]^T : \left\{ (\mathbf{c}^\tau)_c : \left[(1 - \chi_c) \mathbf{I}_4 + \chi_c (\boldsymbol{\phi})_c \right] : (\mathbf{e}^e)_c \right\} = J \boldsymbol{\sigma} \end{aligned} \quad (3.41)$$

El tensor constitutivo del compuesto en la configuración de referencia resulta

$$\begin{aligned} \mathbb{C}^S &= m^0 \frac{\partial^2 \Psi}{\partial \mathbf{E} \otimes \partial \mathbf{E}} = \\ &= \sum_{c=1}^n k_c \left[(1 - \chi_c) \mathbf{I}_4 + \chi_c (\boldsymbol{\phi})_c \right]^T : \left\{ (\mathbb{C}^S)_c : \left[(1 - \chi_c) \mathbf{I}_4 + \chi_c (\boldsymbol{\phi})_c \right] \right\} \end{aligned} \quad (3.42)$$

En la configuración actualizada se tiene

$$\begin{aligned} \mathbf{c}^\tau &= m^0 \frac{\partial^2 \psi}{\partial \mathbf{e} \otimes \partial \mathbf{e}} = \\ &= \sum_{c=1}^n k_c \left[(1 - \chi_c) \mathbf{I}_4 + \chi_c (\boldsymbol{\phi})_c \right]^T : \left\{ (\mathbf{c}^\tau)_c : \left[(1 - \chi_c) \mathbf{I}_4 + \chi_c (\boldsymbol{\phi})_c \right] \right\} \end{aligned} \quad (3.43)$$

En la Figura 3.2 se esquematiza la resolución algorítmica del problema. La resolución se inicia en la configuración de referencia. Una vez obtenida la deformación del compuesto en la configuración mencionada, se realiza una operación push-over de la misma. Luego se

aborda la solución de la ecuación constitutiva para cada una de las fases del material compuesto. Una vez determinado el estado tensional de cada uno de los componentes, se obtiene el estado tensional del compuesto y , a partir de estos, las fuerzas internas. Por último, se verifica el equilibrio con las fuerzas externas.

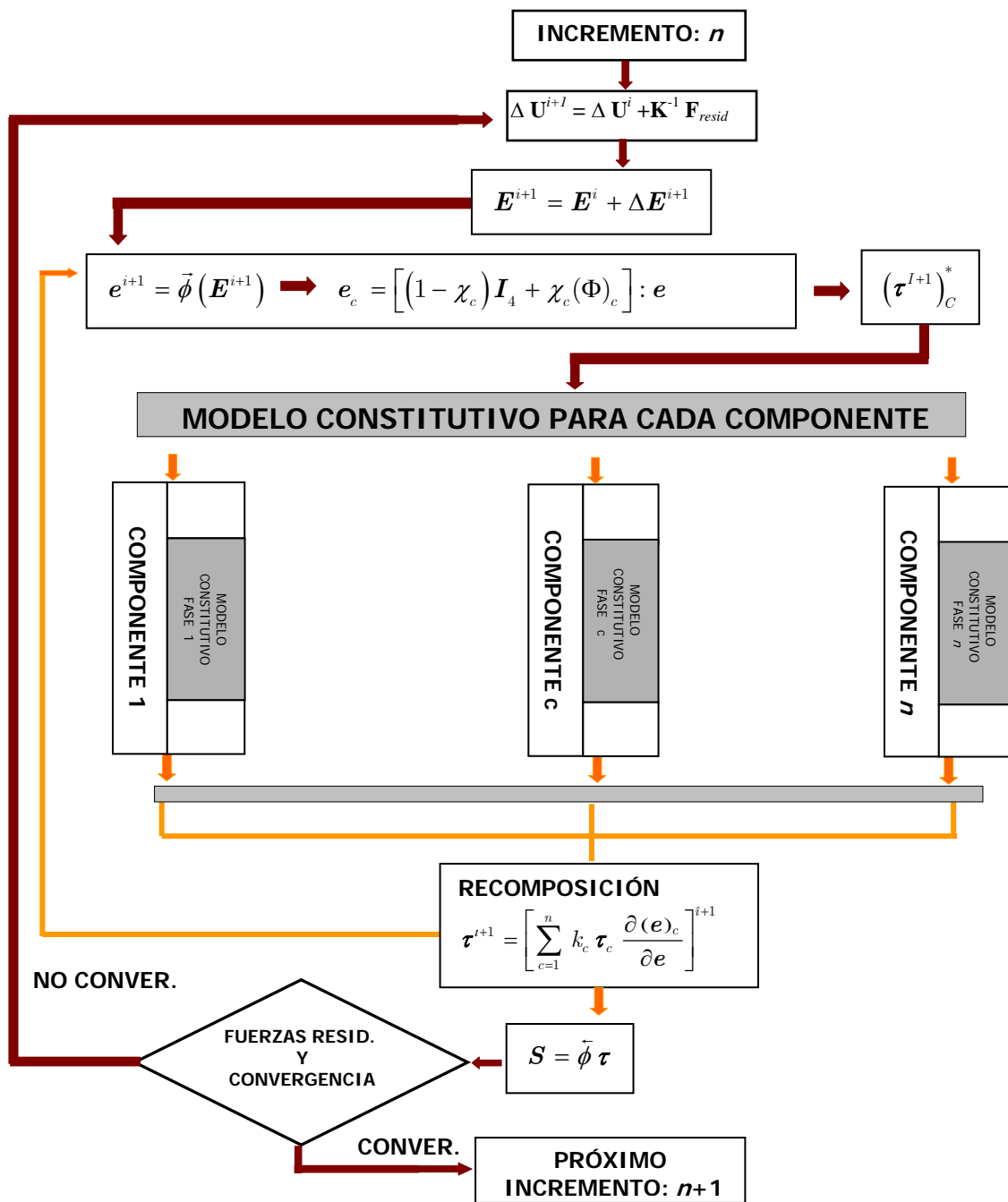


Figura 3.2: Esquema de solución de un problema no lineal multifase. Algoritmo para la teoría de mezclas propuesta.

3.5 EXTENSIÓN DE LA TEORÍA DE MEZCLAS PROPUESTA PARA TEJIDOS BLANDOS

Según lo expresado previamente los tejidos biológicos blandos pueden considerarse para su análisis como materiales compuestos. Los componentes más importantes de los mismos en el ser humano (exceptuando tejido conectivo) son: elastina, fibras musculares, una base acuosa con proteoglicanos y fibras de colágeno. En las aplicaciones presentadas en este trabajo se considera que la elastina, el músculo y la base acuosa con proteoglicanos conforman la matriz del tejido. Esta matriz esta reforzada por una serie de fibras de colágeno. En la Figura 3.3 se puede observar un corte de la pared arterial donde se ha resaltado la disposición de algunos de los paquetes de fibras de colágeno.

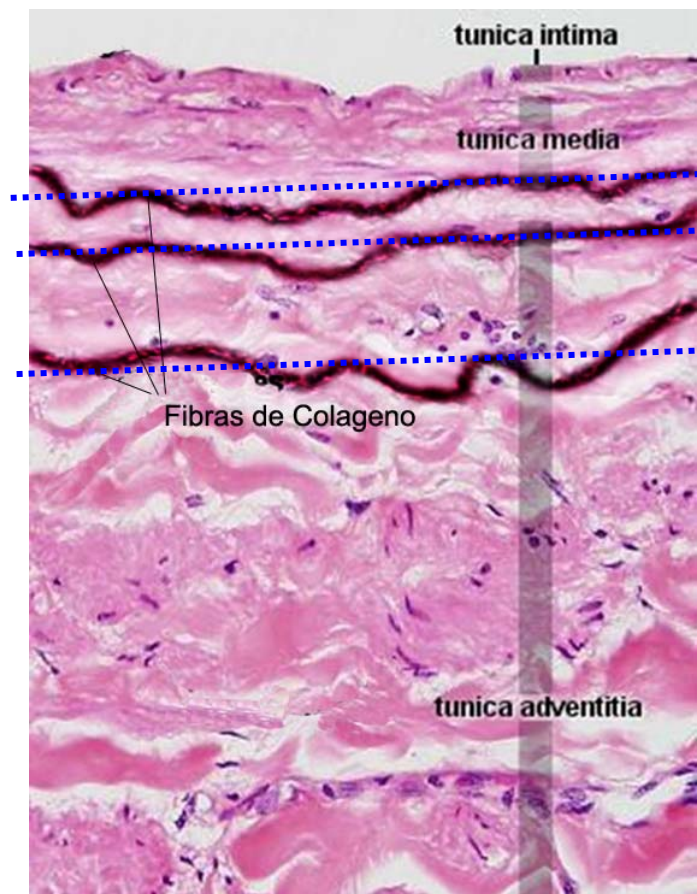


Figura 3.3: Distribución de las fibras de colágeno en el tejido arterial.

Como se puede observar las fibras no son rectas si no que presentan una marcada ondulación, sin embargo en muchos casos es posible estimar, para un numero significativo de fibras, una dirección “media” en el alineamiento de las mismas como se indica en línea

de puntos. De esta forma una “familia” de fibras de colágeno resulta caracterizada por su dirección preferencial de alineamiento y la participación volumétrica correspondiente.

Otro punto fundamental a considerar es que los tejidos son materiales cuasi-incompresibles debido a la presencia de líquido intersticial. Debido a esto requieren un tratamiento constitutivo especial donde la deformación se divide en una parte volumétrica y otra parte desviadora isocórica, las cuales se tratan en forma diferenciada. Para este fin, se realiza la descomposición multiplicativa del tensor gradiente de deformación en sus partes volumétrica (\mathbf{F}_{vol}) y desviadora ($\bar{\mathbf{F}}$),

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_{vol} \bar{\mathbf{F}}, \quad \mathbf{F}_{vol} = J^{1/3} \mathbf{I}, \quad \bar{\mathbf{F}} = J^{-1/3} \mathbf{F}, \quad (3.44)$$

donde

$$J = \det[\mathbf{F}] = \det[\mathbf{F}_{vol}], \quad \det[\bar{\mathbf{F}}] = 1. \quad (3.45)$$

Siguiendo esta idea resulta el siguiente potencial para el compuesto:

$$W = W(J) + \bar{W}(\bar{\mathbf{C}}), \quad (3.46)$$

donde $\bar{\mathbf{C}}$ es la parte desviadora del tensor derecho de Cauchy-Green: $\bar{\mathbf{C}} = \bar{\mathbf{F}}^T \bar{\mathbf{F}}$.

Las funciones de energía desacopladas conducen a una relación tensión - deformación desacoplada. De esta manera, asociada con la deformación volumétrica se tiene, en la configuración actualizada, una presión hidrostática dada por:

$$p = \frac{\partial W(J)}{\partial(J)} \quad (3.47)$$

En el modelo propuesto el efecto del líquido intersticial, que se encuentra presente en los intersticios de todos los componentes, se tiene en cuenta a través del término de la presión hidrostática p (Humphrey y Rajagopal. 2002). Por otra parte, la tensión isocórica del compuesto está representada por el aporte de los componentes sólidos del tejido, de forma similar a lo visto en la Ec. (3.40), pero considerando exclusivamente las tensiones isocóricas $\bar{\mathbf{S}}$.

$$\bar{\mathbf{S}} = \sum_{c=1}^n k_c [(1 - \chi_c) \mathbf{I}_4 + \chi_c (\phi)_c] \bar{\mathbf{S}}_c \quad (3.48)$$

El segundo tensor de tensiones de Piola - Kirchhoff del compuesto resulta entonces:

$$S = JpC^{-1} + \sum_{c=1}^n k_c \left[(1 - \chi_c) I_4 + \chi_c (\phi)_c \right] \bar{S}_c \quad (3.49)$$

El tratamiento descrito permite implementar el modelo constitutivo en una formulación mixta (presión - desplazamiento) evitando las inestabilidades numéricas y el bloqueo de la solución. La derivación de dicha formulación se detalla en el Apéndice C.

En la Figura 3.4 se esquematiza la resolución algorítmica del problema.

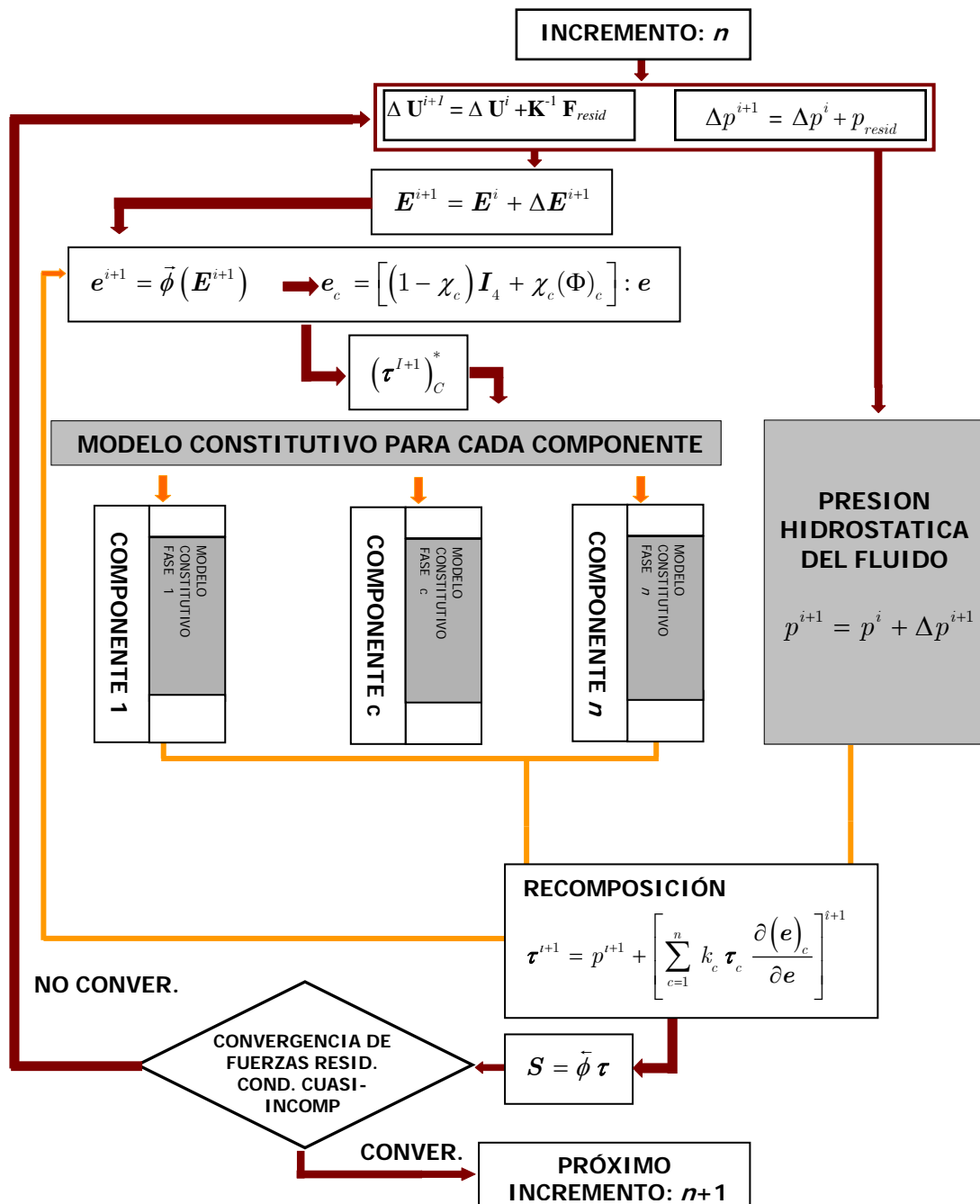


Figura 3.4: Esquema de solución de un problema no lineal multifase. Algoritmo para la teoría de mezclas para tejidos blandos considerando la presión intersticial del fluido.

3.6 PLANTEO DEL MÉTODO INVERSO PARA LA OBTENCIÓN DE LAS PROPIEDADES DE LOS COMPONENTES

En esta sección se propone un método inverso basado en la Teoría de Mezclas Generalizada en grandes deformaciones descrita en el apartado anterior. El objetivo es obtener las propiedades mecánicas de los principales componentes individuales de un tejido, tomando como base resultados experimentales del comportamiento del tejido completo. Esto resulta de fundamental importancia dado que la separación de los componentes del tejido por medios físicos o químicos altera las propiedades de los mismos en forma apreciable.

El método inverso propuesto (Bellomo et al., 2011a) utiliza como datos de partida resultados experimentales obtenidos de ensayos de muestras de tejidos sometidos a esfuerzo uniaxial. Por esta razón, en la subsección siguiente se plantea la particularización de la Teoría de Mezclas Generalizada a este caso. Luego, se describe la implementación del método inverso y finalmente se muestran los resultados obtenidos a través de un ejemplo de aplicación.

3.6.1 Particularización de la Teoría de Mezclas para el Caso Uniaxial Mediante un Planteo Incremental

Dado que para el caso uniaxial se puede encontrar la solución analítica considerando un material incompresible, es posible plantear el método inverso sin la necesidad de realizar un tratamiento diferenciado de las partes isocórica y desviadora de las deformaciones.

La tensión en el material compuesto dada por la Ec. (3.40), particularizada para el caso uniaxial, resulta:

$$S^\alpha = \sum_{c=1}^n k_c S_c \frac{\partial E_c}{\partial E} = \sum_{c=1}^n k_c S_c \frac{\partial}{\partial E} \left[\left((1 - \chi_c) + \chi_c \phi_c \right) E \right] \quad (3.50)$$

donde todas las magnitudes tensoriales se reducen a magnitudes escalares.

Las fibras inducen anisotropía en el comportamiento del material compuesto y, por lo tanto, las tensiones son también función de la dirección de estiramiento, la cual está caracterizada por medio del ángulo α formado por la dirección de las fibras y la dirección

de estiramiento. De esta manera, el ángulo α colocado como superíndice en la tensión de Piola-Kirchhoff (S^α) indica la correspondiente dirección de las fibras.

Es posible obtener una forma incremental para la Ec. (3.50), apropiada para resolver el problema inverso, considerando una relación tensión – deformación linealizada sobre un paso de tiempo finito, de la siguiente manera:

$$\Delta S^\alpha = \sum_{c=1}^n k_c \Delta S_c \left((1 - \chi_c) + \chi_c \phi_c \right) \quad (3.51)$$

De manera similar, el proceso de linealización de la Ec. (3.36), para el caso uniaxial, lleva a la siguiente expresión:

$$\phi_c = \left(\frac{\Delta S_c}{\Delta E_c} \right)^{-1} : \left[\sum_{c=1}^n k_c \left(\frac{\Delta S_c}{\Delta E_c} \right)^{-1} \right]^{-1} \quad (3.52)$$

El parámetro de acoplamiento serie – paralelo χ_c está comprendido entre 0 y 1. Si el estiramiento está aplicado en la dirección de la fibra las componentes exhiben un comportamiento en paralelo resultando $\chi_c = 0$, mientras que el caso de comportamiento en serie puro se produce cuando el estiramiento es perpendicular a la dirección de las fibras, resultando $\chi_c = 1$. Por otra parte, cuando el ángulo formado por la dirección de las fibras y la dirección de estiramiento es diferente de 0° o 90° , la respuesta del compuesto resulta una combinación de comportamiento en serie y en paralelo. El valor de χ_c en estos casos intermedios se obtiene a partir de la relación entre la contribución a la rigidez proveniente de las fibras en la dirección α y la contribución a la rigidez de las fibras trabajando en paralelo.

Un tejido blando puede ser considerado como un material compuesto biológico y por tanto puede modelarse como una matriz isótropa reforzada con fibras largas de colágeno con orientaciones preferenciales (Humphrey, 2002). De tal modo, los tejidos blandos pueden considerarse, de manera simplificada, como un material compuesto reforzado con colágeno. La cantidad de comportamiento en serie y en paralelo del compuesto completo depende del ángulo entre la dirección de las fibras y la dirección de estiramiento. Es necesario tener en cuenta que durante un ensayo las fibras rotan y, en consecuencia, el ángulo se actualiza de acuerdo al cambio de configuración. El ángulo actualizado se obtiene a través de una operación *push - over* por medio de la siguiente expresión:

$$\alpha' = \arctan\left(\frac{\tan(\alpha)}{\sqrt{\lambda^3}}\right) \quad (3.53)$$

donde λ es el estiramiento uniaxial.

En esta aplicación del método inverso se ha considerado una única familia de fibras. Sin embargo, el modelo propuesto es general y permite considerar tantas familias de fibras como se deseen, considerando cada de ellas por medio de su orientación y fracción de volumen.

3.6.2 Definición de la Función Objetivo y Procedimiento para la Caracterización de los Materiales

Como se estableció anteriormente, los tejidos blandos pueden considerarse de manera simplificada como compuestos reforzados con fibras de colágeno. Tanto la matriz como las fibras de colágeno se comportan y reaccionan ante esfuerzos de diferentes formas. Por esta razón resulta útil predecir la evolución de los estados de tensión y de deformación cuando se estudia o analiza el crecimiento o la remodelación de tejidos.

Resulta sumamente complicado realizar ensayos experimentales sobre los principales componentes de los tejidos. Paralelamente, los métodos empleados para separar los componentes a menudo alteran significativamente sus propiedades. Por lo tanto, el desarrollo de enfoques o planteos analítico – numéricos que permitan la caracterización mecánica de los principales componentes de los tejidos resulta muy útil. Para lograr este fin se propone un problema de optimización, el cual es resuelto empleando resultados experimentales.

La caracterización de la matriz y del refuerzo requiere, en primer lugar, escoger un modelo constitutivo apropiado para cada uno. Las fibras de colágeno usualmente exhiben una relación tensión – deformación del tipo “J” (Fratzl et al., 1997). Existen diversos modelos constitutivos que tienen la capacidad de reproducir este comportamiento, principalmente modelos desarrollados para tejidos blandos y para materiales tipo caucho. Una revisión completa de estos modelos puede verse en Humphrey (2002), también se hace una breve reseña en el Capítulo 2 de esta tesis.

Los principales componentes de la matriz que soportan cargas son la elastina y pequeñas cantidades de fibras de colágeno con orientación aleatoria. Debido a la presencia de estas fibras de colágeno, la matriz también exhibe un fuerte comportamiento no lineal.

Una vez que se escoge un modelo constitutivo apropiado para cada componente, el objetivo del problema de optimización es encontrar los parámetros materiales para obtener el mejor ajuste con los datos experimentales. Para llevar a cabo las operaciones numéricas se necesitan por lo menos los resultados experimentales de dos ensayos uniaxiales. En cada ensayo el ángulo α entre las fibras de colágeno y la dirección de estiramiento debe ser diferente para evaluar la influencia de la orientación del refuerzo sobre la rigidez del compuesto. En este caso los dos ensayos se identifican por medio de los ángulos mencionados utilizando subíndices, es decir α_1 y α_2 .

La estimación de los parámetros materiales requiere la minimización de una función objetivo. La finalidad es la minimización simultánea de la diferencia entre los resultados determinados experimentalmente y las tensiones de Cauchy (σ) determinadas teóricamente para las dos direcciones de estiramiento α_1 y α_2 en cada configuración k de equilibrio (Humphrey, 2002). La función objetivo R está dada por:

$$R = \sum_{k=1}^m [(\sigma_{\alpha_1}|_{nu} - \sigma_{\alpha_1}|_{ex})_k^2 + (\sigma_{\alpha_2}|_{nu} - \sigma_{\alpha_2}|_{ex})_k^2] \quad (3.54)$$

donde los subíndices ex y nu denotan los valores experimentales y numéricos respectivamente, y m es el número de puntos de equilibrio considerado.

Los valores de los parámetros materiales de la Ec. (3.54) se obtienen empleando una estrategia de región de confianza basado en el método interior-reflexivo de Newton (Coleman y Li, 1996). Los límites superior e inferior para los parámetros materiales se establecen para cada modelo material de acuerdo a Humphrey (2002).

3.7 CALIBRACIÓN DEL PARÁMETRO DE ACOPLAMIENTO SERIE

PARALELO χ_c

El parámetro χ_c representa una medida escalar de la proporción de comportamientos serie y paralelo de los componentes ($\chi_c = 0$ considera el caso puramente paralelo y $\chi_c = 1$ colapsa el modelo al caso de comportamiento en serie puro). Para calibrar este parámetro

se consideró una lamina de material compuesto transversalmente isótropo reforzada con fibras largas alineadas según una dirección preferencial α . A fin de determinar la proporción de comportamiento serie y paralelo para diferentes orientaciones de las fibras de refuerzo, se realizaron una serie de simulaciones numéricas utilizando la caracterización mecánica de fibra y matriz obtenida del método inverso. La anisotropía del tejido se consideró a través de la técnica de mapeo de espacios (Oller 2003). Esta técnica a sido aplicada con muy buenos resultados para predecir la anisotropía de materiales compuestos no biológicos. Como resultado de estas simulaciones se obtuvo la contribución de una familia de fibras a la rigidez del compuesto para diferentes orientaciones. En base a estos resultados se obtuvo los valores del parámetro χ_c para las diferentes alineaciones de la fibras según

$$\chi_c|_{\alpha} = \frac{E_{0^\circ} - E_{\alpha}}{E_{0^\circ} - E_{90^\circ}} \quad (3.55)$$

donde E_{α} es el módulo elástico del compuesto en la dirección cuando las fibras están alineadas formando un ángulo α con la dirección del estiramiento impuesto.

Estas simulaciones se realizaron considerando distintos valores de estiramiento obteniéndose resultados muy similares por lo cual se adoptó una única función dependiente del ángulo, que se muestra en la Figura 3.5.

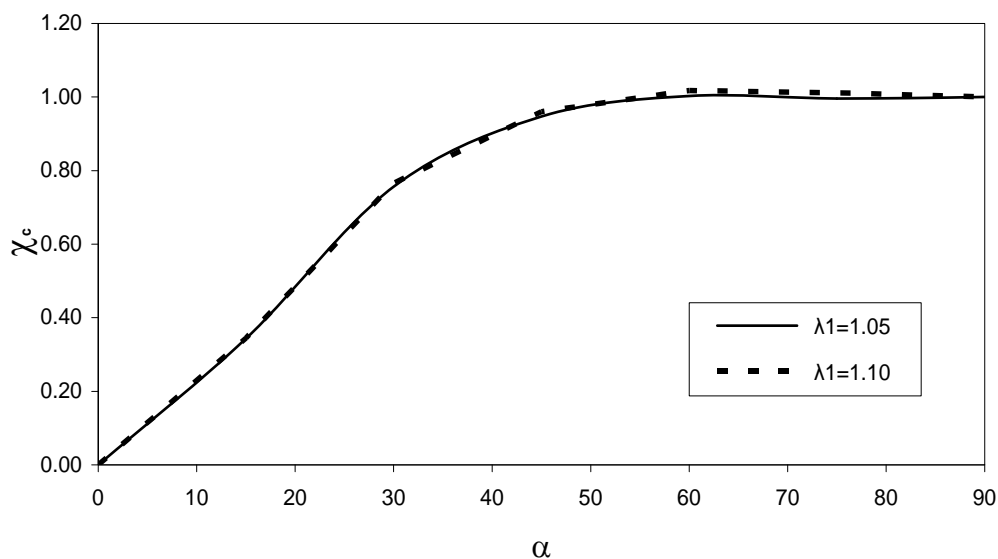


Figura 3.5: Valores de χ_c en función del ángulo α .

El proceso descrito se realizó en forma iterativa dada la interdependencia entre las propiedades de los componentes obtenidas del método inverso y la calibración del parámetro de acoplamiento serie paralelo.

3.8 EJEMPLO DE APLICACIÓN

En esta sección se presenta un ejemplo de aplicación para tejido arterial. Este tejido biológico está compuesto por una matriz formada por una mezcla de elastina, músculo suave, sustancia de base acuosa y fibras cortas de colágenos con distribución aleatoria y se considera que posee un comportamiento isótropo. La matriz está reforzada por dos familias de fibras largas de colágeno con orientaciones preferenciales dispuestas simétricamente. El comportamiento activo del músculo no es considerado, siendo el colágeno y la elastina los principales materiales que soportan cargas.

Los datos experimentales empleados en este Capítulo están relacionados con ensayos uniaxiales de la capa media de una arteria humana. En particular, de la muestra denominada media II (Holzapfel, 2005). En la dirección longitudinal la orientación preferencial de las fibras de colágeno es aproximadamente 64.2° ($\alpha_1 \cong 64.2^\circ$) y en la dirección circunferencial el ángulo es 25.8° ($\alpha_2 \cong 25.8^\circ$), como se muestra en la Figura 3.6.

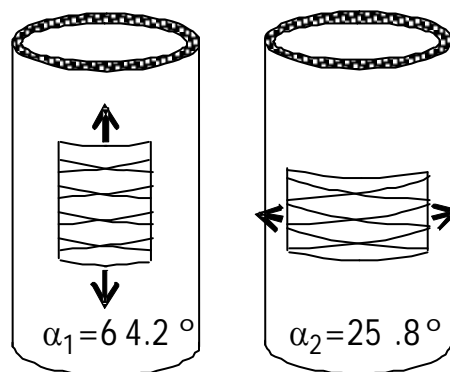


Figura 3.6. Dirección preferencial de las fibras de colágeno según dirección axial y circunferencial.

La fracción de volumen para cada componente ha sido estimada a partir de análisis histológicos de muestras de una capa media humana, obteniéndose $k_f = 0.29$ y $k_m = 0.71$.

Las curvas experimentales tensión – deformación en las direcciones circunferencial y longitudinal son las mostradas en la Figura 3.7. En estas muestras la dirección de las fibras se acerca más a la dirección circunferencial, en consecuencia la rigidez del tejido es mayor en esta dirección.

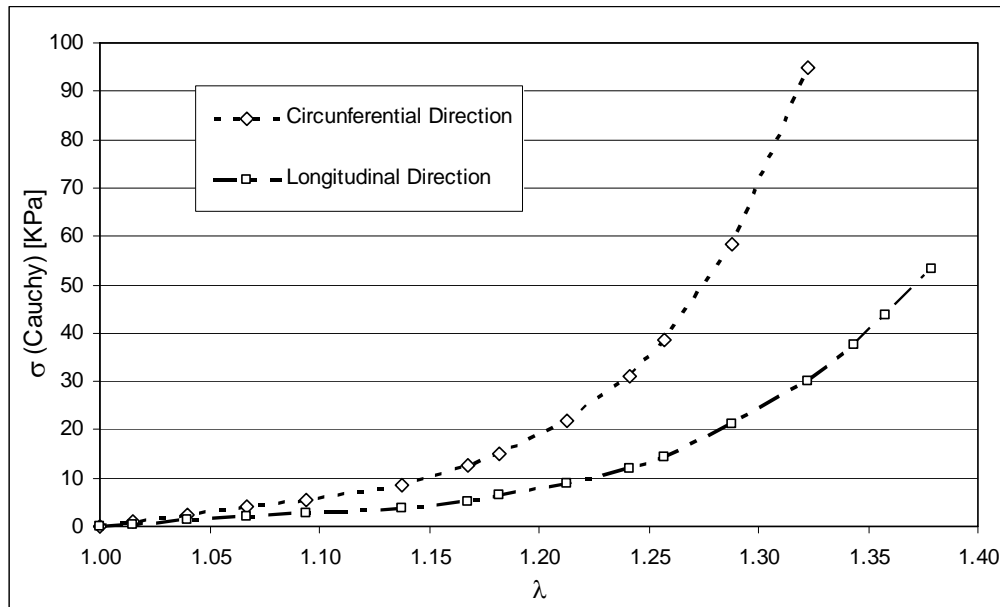


Figura 3.7. Curvas experimentales tensión–deformación correspondientes a la capa media arterial, Muestra II Publicadas por Holzapfel (2005).

Las curvas tensión – deformación para esta muestra en particular se obtienen utilizando los datos experimentales mencionados y resolviendo el correspondiente problema inverso (Ec. (3.54)).

Los parámetros materiales se obtienen mediante el ajuste de los datos experimentales. En primer lugar, como se mencionó anteriormente, se seleccionan modelos constitutivos adecuados para la matriz y para las fibras. A fin de evaluar la mejor alternativa se eligieron algunos de los modelos hiperelásticos más ampliamente utilizados, el modelo de Neo Hooke (Macosko, 1994) y los modelos de Yeoh (1993), el de Ogden (1997) y el de Fung (1996). Los resultados obtenidos para la matriz y las fibras se muestran, respectivamente, en las Figuras 3.8a y 3.8b. Como se puede apreciar, las curvas tensión – deformación obtenidas empleando los modelos de Yeoh, Ogden y Fung son muy similares y prácticamente se superponen mientras que la obtenida a través del modelo de Neo Hooke proporciona un ajuste razonable solo para un rango relativamente pequeño de deformaciones.

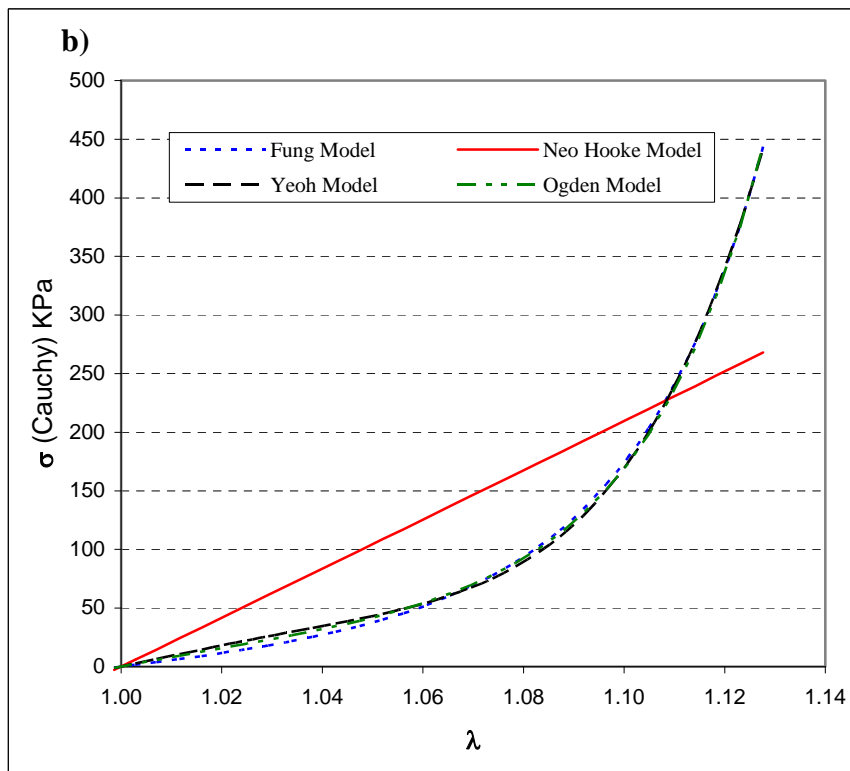
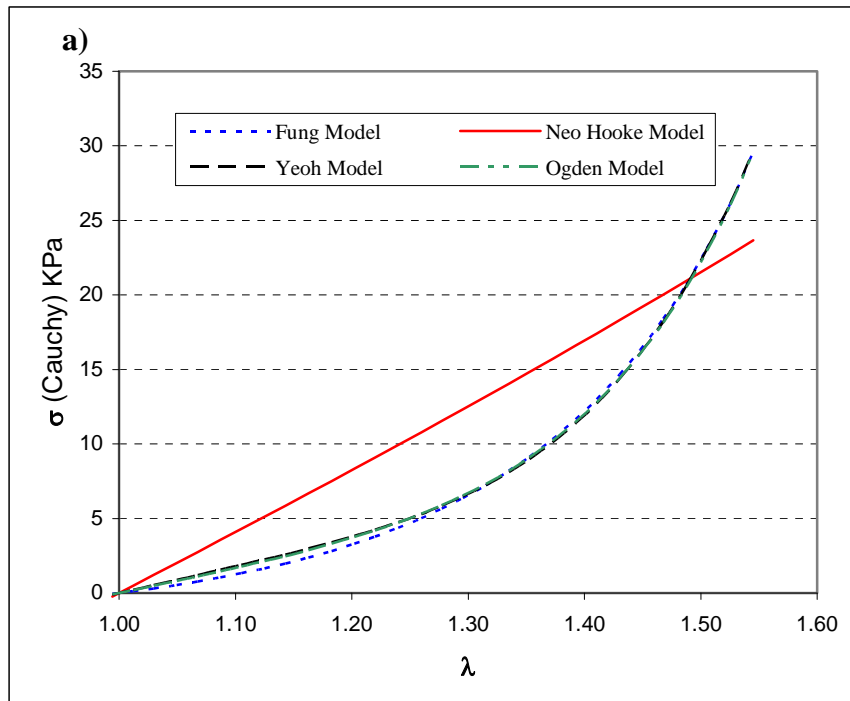


Figura 3.8. Curvas tensión-deformación obtenidas numéricamente. a) matriz, b) fibras de colágeno

La orientación de las fibras de colágeno proviene de observaciones experimentales que reflejan una dispersión considerable; en consecuencia, se ha realizado un estudio de sensibilidad considerando una variación de $\pm 3^\circ$ para el ángulo α . Los resultados se muestran en la Figura 3.9.

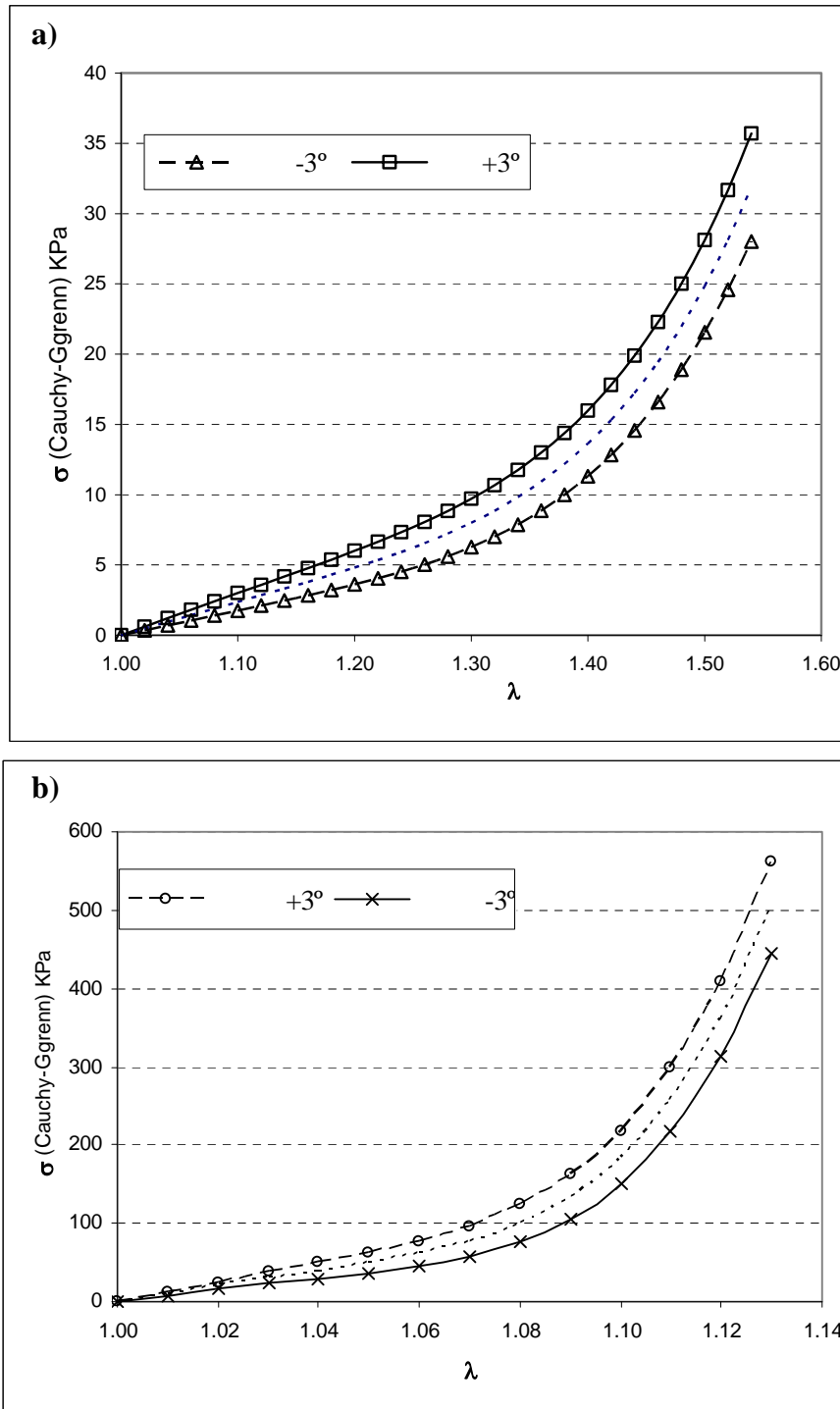


Figura 3.9. Resultados del análisis de sensibilidad respecto del ángulo inicial de las fibras considerando una variación de α de $\pm 3^\circ$. a) matriz, b) fibras de colágeno.

Finalmente, en la Figura 3.10 se muestran los datos experimentales de los ensayos uniaxiales y el comportamiento tensión – deformación teórico obtenido para el tejido completo a través de la teoría de mezclas propuesta. Como se puede apreciar el modelo propuesto permite obtener una buena aproximación del comportamiento mecánico del tejido en ambas direcciones de análisis, reproduciendo adecuadamente el efecto de la anisotropía inducida en el tejido por las fibras de colágeno. Además la posibilidad de estimar las deformaciones y tensiones de los principales componentes del tejido resulta de utilidad para el análisis del fenómeno de adaptación del tejido.

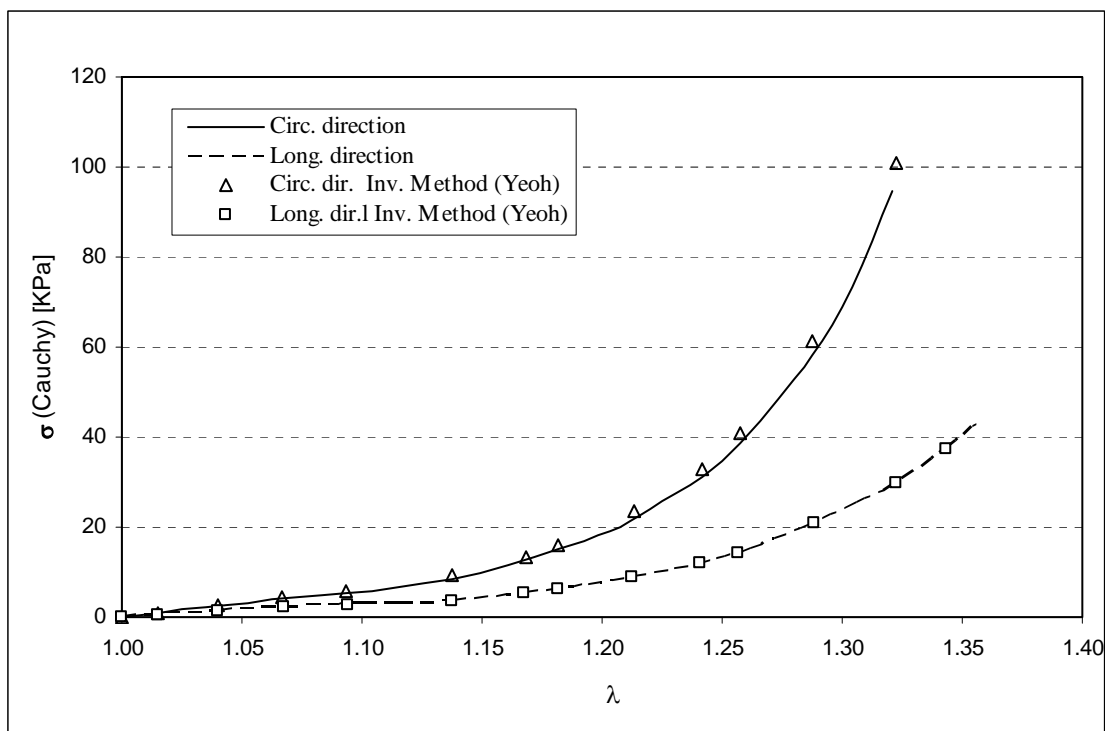


Figura 3.10. Comparación de los valores obtenidos mediante la teoría de mezclas propuesta y los resultados experimentales.

Además de la aplicación presentada en esta sección el método inverso propuesto ha sido aplicado recientemente para la caracterización de los principales componentes del tejido de la vejiga urinaria (Oñate et al., 2012) .

3.9 CONSIDERACIONES FINALES

En este Capítulo se propuso un modelo constitutivo basado en una nueva teoría de mezclas serie - paralelo apta para el análisis de materiales compuestos cuasi - incompresibles saturados y un método inverso planteado a partir de esta teoría de mezclas generalizada en deformaciones finitas. Esta teoría es especialmente útil para tejidos biológicos blandos que pueden ser estudiados y modelados como materiales compuestos reforzados con fibras. Dado que la incompresibilidad de los tejidos viene dada básicamente por la presencia de agua intersticial, se propone una extensión de la teoría de mezclas presentada considerando al fluido como un componente intrínseco de la mezcla. Basado en esta formulación se propone un método inverso para determinar las propiedades mecánicas de los principales componentes del tejido a partir de curvas tensión - deformación del compuesto obtenidas experimentalmente. En este caso se han considerado dos componentes, la matriz que es una mezcla de varias sustancias y el segundo componente son las fibras de colágeno que constituyen el refuerzo. Sin embargo, la teoría de mezclas presentada permite trabajar con cualquier número de componentes. Es decir, que es posible trabajar con un número mayor de componentes si existe la posibilidad de acceder a información cuantitativa referente a la morfología de los constituyentes, su participación volumétrica y orientación preferencial.

También se presenta un ejemplo que permite observar la potencialidad del método propuesto para determinar las propiedades mecánicas de los principales componentes de tejido arterial. Estos resultados pueden, a su vez, utilizarse para predecir el comportamiento de tejidos aplicando la teoría de mezclas propuesta. Por otra parte, la capacidad de este tipo de técnicas para describir la tensión y la deformación promedio de los componentes de un tejido permite estimar los factores mecánicos que influyen en el desarrollo de fenómenos biológicos como crecimiento inducido por estímulo mecánico y remodelación que se abordan en el próximo capítulo. Alternativamente, si la respuesta mecánica de los componentes es conocida es posible estimar la fracción de volumen de

éstos o la orientación de las fibras de colágeno. Esta posibilidad resulta de gran interés dadas las complicaciones inherentes a la obtención de estos parámetros por medio de estudios experimentales.

CAPÍTULO 4

Modelo Propuesto para el Análisis de los Fenómenos de Crecimiento y Necrosis

4.1 INTRODUCCIÓN

Como se estableció en los capítulos anteriores de esta tesis, algunos de los principales factores que regulan el crecimiento y la remodelación de los tejidos biológicos son fundamentalmente mecánicos. Sin embargo, es importante considerar además del estímulo mecánico, el rol que tiene la disponibilidad biológica de nutrientes en los procesos de remodelación y crecimiento, tanto en procesos normales como patológicos. Siguiendo este razonamiento el modelo propuesto en esta tesis está orientado a la descripción de los fenómenos de remodelación necrótica y crecimiento generado por estímulos mecánicos, considerando la disponibilidad biológica de nutrientes del metabolismo.

El marco teórico general está dado por una cinemática en grandes deformaciones combinada con la termodinámica de sistemas abiertos.

En adelante se entiende por *disponibilidad biológica* a la presencia de los elementos necesarios para el mantenimiento y crecimiento de los tejidos, por ejemplo proteínas, enzimas, etc. Estos elementos serán referenciados en esta tesis, en forma general, como “nutrientes”.

Una de las características más importantes del modelo propuesto es la consideración explícita del campo biológico a través de la disponibilidad biológica de nutrientes del metabolismo. Ésta se obtiene mediante un balance entre el flujo de oxígeno y nutrientes que ingresan al sistema y los que se consumen para nutrir y reparar el tejido existente (mantenimiento del equilibrio homeostático), y generar nuevo tejido. La demanda de nutrientes que generan estos dos procesos, el crecimiento y la conservación del equilibrio homeostático, es atendida por el metabolismo de forma jerárquica de manera tal que el metabolismo realiza primero los procesos necesarios para mantener el equilibrio homeostático y luego, con los nutrientes sobrantes (que conforman la disponibilidad biológica de nutrientes), se hace frente a los consumos derivados del crecimiento del tejido. Si el flujo de nutrientes que ingresa al tejido no es suficiente para satisfacer las demandas mínimas de supervivencia del mismo, se produce la muerte celular y la consiguiente necrosis del tejido.

El proceso de necrosis genera una remodelación del tejido, cambiando su composición y sus características mecánicas en forma gradual durante un período de tiempo considerable. Para simular este fenómeno se propone una reinterpretación de la teoría de mezclas clásica considerando al tejido como una mezcla de tejido sano y tejido necrótico, con una participación volumétrica evolutiva.

En cuanto al fenómeno de crecimiento generado por tensiones se propone un modelo constitutivo basado en el principio que el estímulo mecánico no es el único factor necesario para producir cambio de masa; el campo biológico está también involucrado. El metabolismo debe ser capaz de generar nuevo tejido en respuesta a los estímulos, para lo cual debe existir una disponibilidad biológica suficiente.

Para la formulación del crecimiento se utiliza una descomposición multiplicativa del tensor gradiente de deformaciones, dividiendo el mismo en una parte elástica y una parte

de crecimiento. Las deformaciones correspondientes al crecimiento son incompatibles y están controladas por los estados tensionales que someten al tejido a un estado fuera del rango tensional fisiológico normal.

La principal contribución de este Capítulo es la propuesta, formulación e implementación computacional del acoplamiento entre los campos biológicos y mecánicos mediante la consideración de la disponibilidad biológica de nutrientes.

4.2 MODELACIÓN DEL CRECIMIENTO GENERADO POR TENSIONES

4.2.1 Descripción General del Fenómeno de Crecimiento Generado por Tensiones

El crecimiento de los tejidos blandos es un importante proceso mecánico dentro del desarrollo normal. Sin embargo, hay situaciones en las que el crecimiento puede ocurrir bajo ciertas condiciones patológicas. Un ejemplo claro de esta situación es la hipertrofia vascular y cardíaca que se manifiesta a través del incremento de tensiones en las paredes de los tejidos (Humphrey, 2002).

Se sabe que el crecimiento y la remodelación producen deformaciones incompatibles (Skalak et al., 1996; Rodriguez et al., 1994). Por ejemplo, si el crecimiento de algunas células comprime otras, se desarrollan tensiones elásticas que tienden a eliminar las oquedades y evitar la superposición entre ellas. Por esta razón, Fung (1981) planteó que tanto la hipertrofia cardíaca como el crecimiento normal se desarrollan en respuesta al aumento de la carga hemodinámica, produciendo una alteración de las paredes cardíacas sistólica y diastólica. Una situación similar se produce en el tejido óseo, donde los osteocitos activan el desarrollo celular debido a su sensibilidad frente a las tensiones aplicadas (Baiotto and Zidi, 2004).

Se han propuesto numerosas leyes para considerar el crecimiento del tejido óseo, pero fue Fung (1996) quien propuso que el crecimiento de los tejidos es función de las tensiones actuantes. En esta formulación, el crecimiento / atrofia de partes del tejido se produce de manera que las tensiones alcancen un estado de equilibrio:

- Si las tensiones superan el umbral de equilibrio homeostático, el tejido crece y estas tensiones se relajan para cumplir la mencionada condición.

- Si la tensión está por debajo del umbral actual de equilibrio homeostático, se produce en el tejido reabsorción o atrofia para alcanzar el estado de equilibrio.

Debido a que los tejidos biológicos blandos en general presentan una estructura jerárquica con varios componentes (matriz blanda reforzada con fibras de colágeno), el modelo de crecimiento propuesto es especialmente apropiado para la caracterización del crecimiento de cada componente. Esto permite considerar un comportamiento diferenciado para cada componente en el contexto de la teoría de mezclas generalizada.

El aporte principal del modelo constitutivo propuesto en esta tesis para el análisis del crecimiento generado por tensiones consiste, como se mencionó anteriormente, en la consideración explícita del rol del campo biológico, además del mecánico, en los procesos adaptativos del tejido. Esto se realiza mediante la incorporación de la disponibilidad biológica para el crecimiento a través de una variable interna que se presenta también en este Capítulo (Bellomo et al., 2011b).

4.2.2 Marco Teórico y Ecuaciones Fundamentales

La formulación propuesta en este Capítulo se basa en los trabajos de Rodriguez et al (1994), Lubarda y Hoger (2002) y Himpel et al (2005). El crecimiento se tiene en cuenta a través de una descomposición multiplicativa del tensor gradiente de deformaciones \mathbf{F} . De esta manera, la cinemática en deformaciones finitas puede expresarse, en su forma más simple, como:

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}^{ev} \mathbf{F}^g \quad (4.1)$$

donde \mathbf{F}^{ev} es la parte visco-elástica y \mathbf{F}^g es la parte incompatible del gradiente de deformaciones que incluye el fenómeno de “crecimiento / atrofia”.

El cambio de volumen total puede escribirse como $dv = J dV = (J^{ev} J^g) dV$, donde $J = \det \mathbf{F}$, $J^{ev} = \det \mathbf{F}^{ev}$ y $J^g = \det \mathbf{F}^g$.

La cinemática descrita previamente viene acompañada por el siguiente cambio de masa,

$$dm = \rho dv = \rho_0^{ini} dV + \left[\int_t R_0 dt \right] dV \Rightarrow \rho_0 = \rho_0^{ini} + \int_t R_0 dt \quad (4.2)$$

donde ρ_0^{ini} y ρ_0 representan las densidades en la configuración de referencia al inicio del proceso y en cualquier instante del mismo; ρ es la densidad en la configuración actualizada, dm y dv son los diferenciales de masa y de volumen en la configuración actualizada y R_0 es la fuente de masa en la configuración de referencia.

En el caso del fenómeno conocido como crecimiento (aumento de volumen a densidad constante) o atrofia (disminución de volumen con densidad constante) hay un cambio de masa a densidad constante. La relación entre las distintas densidades está dada por:

$$\rho_0 = \rho J = \rho_0^{ini} J^g \quad (4.3)$$

Este cambio de masa a densidad constante requiere un cambio de volumen, lo que lleva a un nuevo balance de masa, es decir

$$\dot{\rho}_0^{ini} = 0 \Rightarrow \dot{\rho}_0 = \rho_0^{ini} \dot{J}^g = R_0 \quad (4.4)$$

A partir de la Ec. (4.4) se obtiene la siguiente definición de fuente de masa,

$$R_0 = \rho_0 \operatorname{tr} \hat{\mathbf{L}}^g = J^g \rho_0^{ini} \operatorname{tr} \hat{\mathbf{L}}^g = J^g \rho_0^{ini} \operatorname{tr} (\dot{\mathbf{F}}^g \cdot \mathbf{F}^{g-1}) \quad (4.5)$$

donde $\hat{\mathbf{L}}^g$ es el tensor gradiente de velocidad de crecimiento. Así, si el gradiente de deformación de crecimiento \mathbf{F}^g y su evolución temporal son conocidos, la fuente de masa se conoce inmediatamente.

Para el tratamiento mecánico se define un potencial visco-elástico $W(\rho_0, \hat{\mathbf{C}})$, donde $\hat{\mathbf{C}} = \mathbf{F}^{evT} \cdot \mathbf{F}^{ev}$ es el tensor derecho visco-elástico de Cauchy. Basado en este potencial se obtienen las siguientes tensiones:

$$\hat{\mathbf{S}} = 2 \rho_0 \frac{\partial W(\rho_0, \hat{\mathbf{C}})}{\partial \hat{\mathbf{C}}} \quad (4.6)$$

$$\mathbf{S} = \mathbf{F}^{g^{-1}} \cdot \hat{\mathbf{S}} \cdot \mathbf{F}^{g^{-T}} \quad (4.7)$$

$$\boldsymbol{\sigma} = \frac{1}{J} \mathbf{F} \cdot \mathbf{S} \cdot \mathbf{F}^T = \frac{1}{J} \mathbf{F}^e \cdot \hat{\mathbf{S}} \cdot \mathbf{F}^{eT} \quad (4.8)$$

donde \mathbf{S} y $\hat{\mathbf{S}}$ son el segundo tensor de tensiones de Piola-Kirchhoff en las configuraciones referencial e intermedia, respectivamente.

4.2.3 Planteo del Crecimiento / Atrofia para un Material Biológico Componente

El gradiente de deformación para crecimiento isótropo se define a través de la siguiente expresión (Lubarda y Hoger, 2002):

$$\mathbf{F}^g = \mathcal{G} \cdot \mathbf{I} \quad (4.9)$$

donde \mathcal{G} es el estiramiento de crecimiento isótropo.

La tasa de crecimiento puede expresarse como:

$$\hat{\mathbf{L}}^g = \dot{\mathbf{F}}^g \cdot \mathbf{F}^{g-1} = \frac{\dot{\mathcal{G}}}{\mathcal{G}} \mathbf{I} \quad (4.10)$$

Durante el proceso de crecimiento la densidad en la configuración actualizada se mantiene constante. Tomando en cuenta la Ec. (4.10) la fuente de masa de la Ec. (4.5) resulta:

$$R_0 = 3 \mathcal{G}^2 \rho_0^{\text{ini}} \dot{\mathcal{G}} \quad (4.11)$$

Dada la consideración de isotropía del crecimiento definida en la Ec. (4.1) las Ecs. (4.6) y (4.7) se reducen a:

$$\mathbf{S} = \frac{1}{\mathcal{G}^2} \hat{\mathbf{S}} \quad \text{y} \quad \mathbf{C} = \mathcal{G}^2 \hat{\mathbf{C}} \quad (4.12)$$

Para un cierto rango de tensiones existe un equilibrio homeostático sin cambio de masa. En este estado se generan nuevas células solamente para reemplazar aquellas que mueren, de manera que la masa y el volumen permanecen constantes. Este estado de equilibrio se define mediante un límite superior σ_{eq}^{*+} y un límite inferior σ_{eq}^{*-} . Para

tensiones superiores a este límite se define una zona de crecimiento generada por estímulo mecánico. El límite inferior corresponde al inicio de la zona de atrofia.

En esta tesis se propone emplear la traza del tensor de tensiones de Cauchy para caracterizar el estado de tensión y, consecuentemente, la regla de evolución de \mathcal{G} . Esta elección se ha planteado para permitir una definición más directa de los límites de las zonas de crecimiento y atrofia.

Como se explicó anteriormente, la generación de un estímulo mecánico no es suficiente para producir un incremento de masa, es además necesario que el metabolismo sea capaz de permitir el crecimiento del tejido. Para este propósito deben estar disponibles las cantidades necesarias de nutrientes, enzimas, etc. En otras palabras, además del estímulo mecánico para el crecimiento es necesaria una disponibilidad biológica. Para este fin, se propone una nueva variable que tiene en cuenta la disponibilidad biológica para el crecimiento, que se denomina: θ .

Siguiendo estas consideraciones, la regla de evolución propuesta se define mediante la siguiente expresión:

$$\dot{\mathcal{G}} = g(\text{tr}\boldsymbol{\sigma}, \boldsymbol{\sigma}_{eq}^*) f(\theta, \mathcal{G}) \quad (4.13)$$

donde $g(\text{tr}\boldsymbol{\sigma}, \boldsymbol{\sigma}_{eq}^*)$ determina la tasa de crecimiento / atrofia como una función de la tensión de Cauchy, $f(\theta, \mathcal{G})$ es una función que regula la parte metabólica del fenómeno de crecimiento y permite (o no) el crecimiento de acuerdo con la disponibilidad biológica para generar nuevo tejido. En la próxima sección se desarrolla en detalle la regla de evolución propuesta, así como las características de la variable definida.

Si se considera una fuente ilimitada de nutrientes, la tasa de crecimiento se encuentra limitada por la velocidad a la cual se produce la división celular y el reclutamiento de colágeno en un tejido particular. Esta tasa límite se tiene en cuenta por medio de la máxima velocidad de producción de masa M_{\max} expresada como el porcentaje de la masa inicial que puede ser producida en una unidad de tiempo cuando la única limitación es la velocidad de división celular y de reclutamiento de colágeno,

$$M_{\max} = \frac{(R_0)_{\max}}{\rho_0^{\text{ini}}} = 3 \mathcal{G}^2 \dot{\mathcal{G}}_{\max} \quad (4.14)$$

Luego, la máxima tasa de estiramiento de crecimiento está dada por:

$$\dot{\mathcal{G}}_{\max} = \frac{M_{\max}}{3 \mathcal{G}^2} \quad (4.15)$$

En el caso de atrofia, la velocidad a la que puede reabsorberse el tejido define la tasa de disminución de la masa. Los valores límites para crecimiento y atrofia se denominan $\dot{\mathcal{G}}_{MAX}^+$ y $\dot{\mathcal{G}}_{MAX}^-$, respectivamente. Para las zonas de atrofia y crecimiento se adoptan relaciones lineales con pendientes k^+ y k^- . La función resultante crecimiento – estímulo mecánico se representa en la Figura 4.1. La forma general de esta función es similar a la propuesta por Rodríguez et al. (2006) y en ésta se pueden apreciar tres zonas principales.

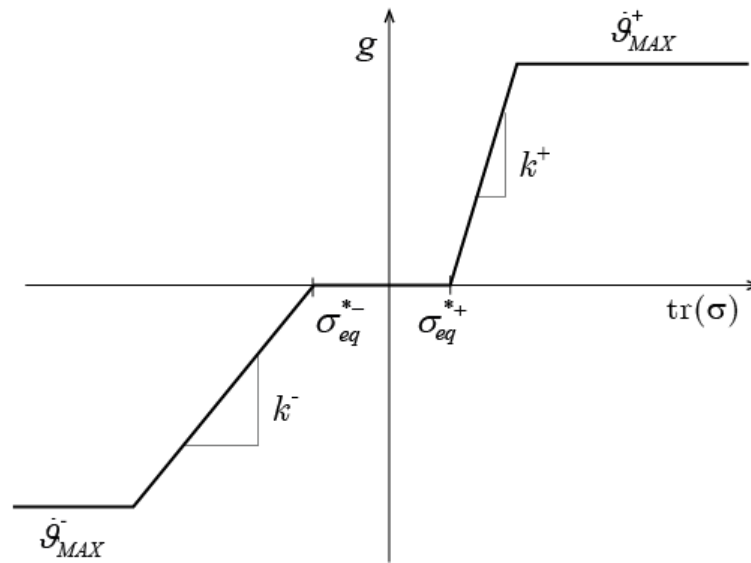


Figura 4.1. Forma general de la función crecimiento – estímulo mecánico.

La expresión de la función de estímulo mecánico para cada zona en la Figura 4.1 está dada por:

$$\begin{cases} g(tr\sigma, \sigma_{eq}^*) = k^+ (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*+}) & \text{If } (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*+}) > 0 \\ g(tr\sigma, \sigma_{eq}^*) = 0 & \text{If } \sigma_{eq}^{*+} > tr\sigma > \sigma_{eq}^{*-} \\ g(tr\sigma, \sigma_{eq}^*) = k^- (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*-}) & \text{If } (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*-}) < 0 \end{cases} \quad (4.16)$$

La formulación propuesta para representar el efecto de la disponibilidad biológica se desarrolla en la próxima sección.

4.2.4 Disponibilidad Biológica para el Crecimiento

El crecimiento / atrofia impulsado por la tensión se basa en el concepto de adición o eliminación de masa motivada por un estímulo mecánico. Durante este proceso se desarrollan deformaciones incompatibles. Estas deformaciones están relacionadas con la parte del crecimiento del gradiente de deformaciones \mathbf{F}^g .

El concepto de disponibilidad biológica propuesto funciona como una ley de activación. Es decir, el crecimiento solamente tiene lugar si el metabolismo de las células es capaz de generar nuevo tejido y si, además, existe un estímulo mecánico para el crecimiento. Para introducir en la ley constitutiva la disponibilidad biológica se introduce en esta tesis la *variable de disponibilidad biológica* θ . Esta variable es responsable de la activación del cambio de masa, y representa la producción de masa que el metabolismo puede sostener con los nutrientes disponibles, referida al volumen inicial de tejido:

$$\theta = \frac{dV^g}{dV} \quad (4.17)$$

Así, se considera una reserva inicial de nutrientes R_i y una contribución discreta de nutrientes A_i a intervalos regulares. Las cantidades $N^i(t)$ son adimensionales y representan el incremento de masa de nutrientes referido a la masa inicial del sistema. Por ejemplo, un valor de $N^i = 1.02$ representa una entrada de nutrientes al sistema suficiente para generar un aumento de la masa de tejido de 2% respecto a su masa original. La Figura 4.2 muestra la función de aporte de nutrientes.

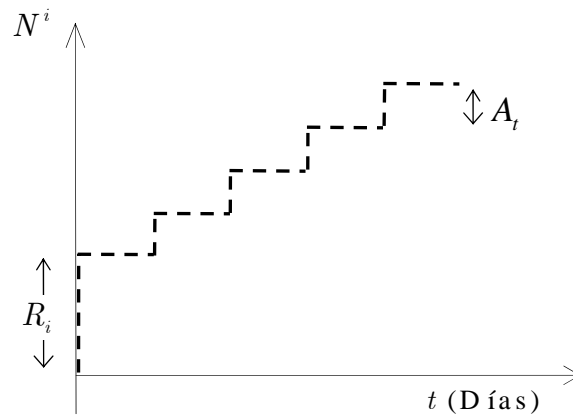


Figure 4.2. Nutrientes introducidos al sistema

La disponibilidad de nutrientes en un dado tiempo se obtiene mediante un balance entre los nutrientes incorporados al sistema y aquellos utilizados en el crecimiento del tejido.

La variable interna de disponibilidad biológica propuesta en esta tesis resulta del balance entre los nutrientes ingresados al sistema N^i , aquellos que se consumen para mantener el equilibrio homeostático H y los ya utilizados para generar el crecimiento previo del tejido. Así, se tiene:

$$\theta(t) = N^i(t) - H(t) - \det[\mathbf{F}^g(t)] \frac{\rho_0}{\rho_t} \quad (4.18)$$

Es importante recalcar que durante el fenómeno de crecimiento la densidad permanece constante $\rho_0 = \rho_t$.

La disponibilidad biológica aumentará siempre que la tasa de contribución de nutrientes sea superior a la tasa de crecimiento. Sin embargo, hay un límite físico para la cantidad de nutrientes que el sistema puede mantener en reserva. En consecuencia, se introduce en la formulación un límite superior para la variable de disponibilidad biológica: θ^{\max} .

Finalmente, se define la siguiente función para la disponibilidad biológica $f(\theta, \vartheta)$:

$$f(\theta, \mathcal{G}) = \begin{cases} 1 & \text{if } g(\text{tr}\sigma, \sigma_{eq}^*) \leq \frac{\dot{\theta}}{3 \mathcal{G}^2} \\ \frac{\left(\frac{\dot{\theta}}{3 \mathcal{G}^2}\right)}{g(\text{tr}\sigma, \sigma_{eq}^*)} & \text{if } g(\text{tr}\sigma, \sigma_{eq}^*) > \frac{\dot{\theta}}{3 \mathcal{G}^2} \end{cases} \quad (4.19)$$

4.2.4.1 Implementación numérica del modelo

La formulación propuesta ha sido implementada en un programa de elementos finitos. El estiramiento de crecimiento \mathcal{G} dado por el incremento de volumen correspondiente al crecimiento isótropo se trata como si fuera una variable interna, la misma puede escribirse de manera incremental como sigue:

$$\Delta \mathcal{G} = \dot{\mathcal{G}} \Delta t \Rightarrow \mathfrak{R}_g = -\Delta \mathcal{G} + \left[g(\text{tr}\sigma, \sigma_{eq}^*) f(\theta) \right] \Delta t \quad (4.20)$$

La solución se obtiene minimizando el residuo usando un algoritmo de Newton-Raphson, de la siguiente manera:

$$\mathfrak{R}_g^{k+1} = \mathfrak{R}_g^k - \Delta \mathcal{G} + \frac{\partial \dot{\mathcal{G}}}{\partial \mathcal{G}} \Delta \mathcal{G} \Delta t = 0 \quad (4.21)$$

De donde se obtiene:

$$\Delta \mathcal{G} = \left(1 - \frac{\partial \dot{\mathcal{G}}}{\partial \mathcal{G}} \Delta t \right)^{-1} \mathfrak{R}_g^k \Rightarrow \mathcal{G}^{k+1} = \mathcal{G}^k + \Delta \mathcal{G} \quad (4.22)$$

Se utiliza una formulación de elementos finitos mixta presión - desplazamiento (Crisfield, 1997), para evitar problemas de bloqueo e inestabilidad.

El algoritmo propuesto para crecimiento / atrofia se resume en el siguiente esquema:

1. Inicialización de variables con valores del paso previo.

$$\begin{aligned} \mathbf{F}^{ev} = \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^{g^{-1}} \Big|_n &\Rightarrow \hat{\mathbf{C}} = \mathbf{F}^{evT} \cdot \mathbf{F}^{ev} \Rightarrow \hat{\mathbf{S}} = 2 \frac{\partial \Psi}{\partial \hat{\mathbf{C}}} \Rightarrow \\ \mathbf{S} = \mathbf{F}^{g^{-1}} \cdot \hat{\mathbf{S}} \cdot \mathbf{F}^{g^{-T}} &\Rightarrow \boldsymbol{\sigma} = \mathbf{F} \cdot \mathbf{S} \cdot \mathbf{F}^T ; \quad \rho_0 = \rho_{0n} ; \quad \mathcal{G} = \mathcal{G}_n \end{aligned}$$

2. Control de la condición de crecimiento / atrofia.

if $tr\sigma \geq \sigma_{eq}^{*+}$ then (Crecimiento)

$$g(tr\sigma, \sigma_{eq}^*) = \begin{cases} k^+ (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*+}) & \text{if } k^+ (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*+}) \leq \dot{g}_{MAX}^+ \\ \dot{g}_{MAX}^+ & \text{if } k^+ (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*+}) > \dot{g}_{MAX}^+ \end{cases}$$

$$\text{if } \Rightarrow \left(k^+ (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*+}) \Delta t \right) < \sqrt[3]{\theta(t)} \Rightarrow f(\theta) = 1 \Rightarrow \dot{g} = k^+ (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*+})$$

$$\text{else } f(\theta) = \frac{\sqrt[3]{\theta(t)}}{k^+ (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*+}) \Delta t} \Rightarrow \dot{g} = \frac{\sqrt[3]{\theta(t)}}{\Delta t}$$

elseif $tr\sigma < \sigma_{eq}^{*-}$ then (Atrofia)

$$g(tr\sigma, \sigma_{eq}^*) = \begin{cases} k^- (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*-}) & \text{if } k^- (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*-}) \geq \dot{g}_{MAX}^- \\ \dot{g}_{MAX}^- & \text{if } k^- (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*-}) < \dot{g}_{MAX}^- \end{cases}$$

$$\dot{g} = k^- (tr\sigma - \sigma_{eq}^{*-})$$

Else

$\dot{g} = 0$ (Equilibrio homeostático) → **Go To 4**

3. Solución de Newton-Raphson para problemas de crecimiento / atrofia.

3.1 Residuo.

$$\mathfrak{R}_g = -\Delta \mathcal{G} + [g(tr\sigma, \sigma_{eq}^*) f(\theta)] \Delta t$$

3.2 Control de tolerancia.

if $\|\mathfrak{R}_g\| \leq \text{Tol}$ **Go To 4**

3.3 Actualización de la densidad y del estiramiento de crecimiento / atrofia:

$$\Delta \mathcal{G} = \left(1 - \frac{\partial \dot{g}}{\partial \mathcal{G}} \Delta t \right)^{-1} \mathfrak{R}_g^k \Rightarrow \mathcal{G}^{k+1} = \mathcal{G}^k + \Delta \mathcal{G} \Rightarrow \rho_0 = \mathcal{G}^3 \rho^{ini}$$

3.4 Verificación de la disponibilidad biológica para el crecimiento

$$\text{if } J^g \Big|_{n+1}^{k+1} - J^g \Big|_n < \theta \Rightarrow \mathcal{G}^{k+1} = \mathcal{G}^{k+1}$$

$$\text{else } \Rightarrow \mathcal{G}^{k+1} = \sqrt[3]{\theta}$$

3.5 Actualización del estiramiento de crecimiento y de las tensiones de Cauchy → Go To 3.1

4 EXIT

4.3 MODELACIÓN DE LA NECROSIS DEL TEJIDO

4.3.1 Descripción General del Fenómeno de Crecimiento Generado por Tensiones

Los tejidos requieren un suministro constante de sangre para obtener los nutrientes, el oxígeno y eliminar los desechos metabólicos. La isquemia es una escasez, absoluta o relativa, del suministro de sangre a un tejido que resulta en daños a causa de la falta de oxígeno, de nutrientes y acumulación de desechos metabólicos. El estudio de este proceso es importante porque está relacionado con varias patologías frecuentes: aterosclerosis, taquicardia, hipotensión, tromboembolismo, compresión fuera de los vasos sanguíneos, embolia y la enfermedad arterial oclusiva periférica.

La isquemia aguda resulta en la necrosis del tejido formándose un tejido cicatrizal pasivo que presenta una rigidez notablemente mayor que el tejido sano. Las propiedades mecánicas de la cicatriz constituyen uno de los factores más importantes en la determinación de la capacidad de funcionamiento de un órgano luego de un episodio de isquemia aguda (Fomovsky y Holmes, 2010).

Por lo expuesto, en esta sección se propone y desarrolla un modelo constitutivo para la simulación numérica del proceso de remodelación necrótica del tejido (Bellomo et al., 2011c). Este modelo se basa en tres conceptos fundamentales: el acoplamiento de los campos biológico y mecánico a través del balance de nutrientes, una reinterpretación de la teoría de mezclas clásica (Trusdell y Toupin, 1960) y la consideración de una participación volumétrica evolutiva del tejido cicatrizal.

4.3.2 Marco Teórico y Ecuaciones Fundamentales

La disponibilidad biológica de nutrientes resulta del balance entre la entrada de nutrientes, el consumo requerido para el mantenimiento del equilibrio homeostático y el crecimiento del tejido. La cantidad de nutrientes (oxígeno, proteínas, enzimas, etc.) y la remoción de desechos metabólicos necesarios para mantener el equilibrio homeostático en un tejido dependen del tipo de tejido y de su función. En esta tesis, la demanda homeostática de nutrientes se caracteriza a través de una variable interna adimensional que denominamos H_k . Esta variable considera la demanda media diaria de nutrientes del tejido. El ingreso local de nutrientes es parametrizado mediante una función $N(t)$, que

depende fundamentalmente de la posición del tejido respecto del sistema vascular que transporta el oxígeno y los nutrientes, y permite la evacuación de los desechos metabólicos.

En un instante dado el balance entre la entrada y el consumo de nutrientes necesarios para mantener el equilibrio homeostático determina el flujo neto de nutrientes, de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\dot{\theta} = \dot{N} - \dot{H}_k \quad (4.23)$$

Un flujo de nutrientes positivo genera un exceso de nutrientes que estarán disponibles para el metabolismo. Estos nutrientes “libres” pasarán a constituir la *disponibilidad biológica* para el crecimiento. En cambio, si el flujo es negativo se da una carencia de oxígeno y nutrientes, y parte del tejido queda sometido a un proceso de necrosis, que dependerá de la severidad de la isquemia y de su duración. Para analizar este proceso de necrosis se propone una reinterpretación de la teoría de mezclas clásica. El tejido es entonces considerado como una mezcla de tejido sano y tejido necrótico, trabajando en paralelo, cada uno con sus propias características mecánicas. El potencial W del modelo propuesto está dado por:

$$\rho_0 W = k_h \rho_{0h} W_h + k_n \rho_{0n} W_n \quad (4.24)$$

donde W_h y W_n son los potenciales del tejido sano y necrótico respectivamente, ρ_{0h} y ρ_{0n} son las densidades en la configuración de referencia, k_h y k_n son las participaciones volumétricas del tejido sano y necrótico, respectivamente.

Las participaciones volumétricas de las partes sana y necrótica del tejido en la configuración de referencia se expresan como:

$$k_h = \frac{dV_h}{dV_0} \quad \text{and} \quad k_n = \frac{dV_n}{dV_0} \quad (4.25)$$

donde V_0 es el volumen total y V_h, V_n son los volúmenes de tejido sano y necrótico en la configuración de referencia. El volumen total es $dV_0 = dV_h + dV_n$ y en consecuencia $k_h + k_n = 1$.

Una de las hipótesis de la teoría de mezclas clásica establece que todos los componentes están sometidos al mismo campo de deformación resultando la siguiente ecuación de cierre:

$$\mathbf{F} = (\mathbf{F})_h = (\mathbf{F})_n \quad (4.26)$$

La Ec. (4.26) relaciona el gradiente de deformaciones del tejido completo \mathbf{F} y los gradientes de deformación $(\mathbf{F})_h$ y $(\mathbf{F})_n$ del tejido sano y necrótico respectivamente.

La ecuación constitutiva del tejido se obtiene mediante la derivación del potencial descrito en la Ec. (4.24):

$$\mathbf{S} = 2\rho_0 \frac{\partial W}{\partial \mathbf{C}} = \frac{k_h}{\mathcal{G}_h^2} 2\rho_{0h} \frac{\partial W_h}{\partial \hat{\mathbf{C}}_h} + \frac{k_n}{\mathcal{G}_n^2} 2\rho_{0n} \frac{\partial W_n}{\partial \hat{\mathbf{C}}_n} = k_h \mathbf{S}_h + k_n \mathbf{S}_n \quad (4.27)$$

La necrosis del tejido no sólo afecta las propiedades mecánicas del tejido, sino también la capacidad del mismo de adaptarse a las condiciones de su entorno y de cumplir su función orgánica. De tal forma que la parte necrótica del tejido no responderá al estímulo mecánico de crecimiento, es decir:

$$\mathcal{G}_n = 1 \quad \text{idénticamente (i.e. } \dot{\mathcal{G}}_n = 0) \quad (4.28)$$

y en consecuencia sólo la parte sana del tejido puede crecer como respuesta a estímulos mecánicos. Este efecto genera un acoplamiento entre la remodelación necrótica y el crecimiento generado por tensiones. Siguiendo esta idea la regla de evolución de la variable interna de estiramiento de crecimiento para el tejido parcialmente necrótico $\dot{\mathcal{G}}_h$ puede escribirse como:

$$\dot{\mathcal{G}}_h = \dot{\mathcal{G}} \sqrt[3]{k_h} \quad (4.29)$$

La remodelación del tejido sano a tejido cicatrizal se produce gradualmente, durante un lapso, hasta que el tejido de la cicatriz alcanza su configuración final (Fomovsky y Holmes, 2010). En el modelo propuesto se considera para la caracterización del tejido necrótico las propiedades mecánicas correspondientes a la configuración final del tejido cicatrizal, mientras que el tejido sano está parametrizado con las propiedades mecánicas iniciales del tejido que aun no ha sido sometido a isquemia.

La evolución temporal de las propiedades mecánicas del tejido necrótico está controlada por la participación volumétrica del tejido necrótico k_n , de tal forma que mediante la calibración de la evolución de la misma es posible lograr que el progreso de las propiedades del tejido se ajuste a lo observado experimentalmente. Con este fin se propone la utilización de una función de evolución temporal de la necrosis $fn(t_n)$, donde t_n es la duración del episodio de isquemia aguda. El otro factor que controla el proceso de necrosis del tejido es la severidad de la isquemia. Teniendo en cuenta lo anterior se propone la siguiente regla de evolución para la participación volumétrica del tejido necrótico:

$$k_n = -\frac{\dot{\theta}}{\dot{H}} fn(t_n) \quad (4.30)$$

donde la relación entre el flujo de entrada de nutrientes y la demanda $\frac{\dot{\theta}}{\dot{H}}$ es una medida de la severidad de la carencia de nutrientes.

La participación volumétrica del tejido sano resulta dada por $k_h = 1 - k_n$.

4.3.3 Caracterización de la Necrosis de Miocardio en Ratas

Si la isquemia severa en el tejido cardiaco se mantiene en el tiempo produce la necrosis del tejido. Este fenómeno es lo que coloquialmente se denomina ataque al corazón o infarto. El infarto de miocardio es la presentación más frecuente de la cardiopatía isquémica y es la principal causa de muerte de hombres y mujeres en todo el mundo. En la Figura 4.3 se puede apreciar un diagrama de un infarto de miocardio (2) en la punta de la pared anterior del corazón (un infarto apical) luego de la oclusión (1) de una de las ramas de la arteria coronaria izquierda (LCA).

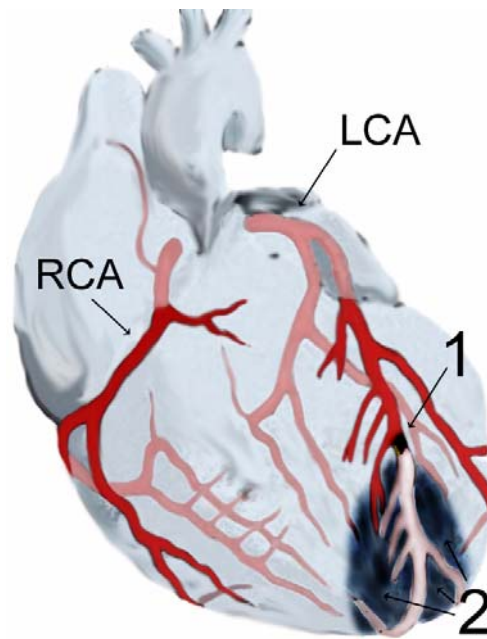


Figura 4.3. Diagrama de un infarto de miocardio (J. Heuser, CC).

Dada la importancia de esta afección se han realizado varios estudios experimentales con modelos animales para estudiar el proceso de necrosis isquémica en el miocardio (Sunagawa et al., 1983; Lerman et al., 1983; Pfeffer et al., 1991; McCormick et al., 1994; Holmes y Covell, 1996). Dadas las complicaciones inherentes a la experimentación con modelos animales la información sobre la morfología y características mecánicas es bastante limitada. En estudios más actuales, por ejemplo Fomovsky y Holmes (2010) consideraron en forma simultánea la evolución temporal de la estructura y propiedades mecánicas de la cicatriz cardíaca (esta cicatriz está constituida por el tejido necrótico) y la función ventricular izquierda en infartos agudos de miocardio en ratas. En su trabajo la evolución de las propiedades mecánicas del tejido necrótico se obtuvieron mediante el ensayo biaxial de parches de tejido cicatrizal extraído luego de 1, 2, 3 y 6 semanas de inducido el infarto. Uno de las observaciones más importantes que fueron presentadas en su trabajo es la cuasi - isotropía estructural y mecánica del tejido cicatrizal, que se mantuvo en todas las etapas del estudio. Además en el artículo mencionado se presenta un ajuste de un modelo hiperelástico basado en el un potencial cuadrático $W(I_c)$ del tipo:

$$W = c_1(I_c - 3)^2 \quad (4.31)$$

donde c_1 es un parámetro material y $I_c = tr(\hat{\mathbf{C}})$ es el primer invariante del tensor derecho de Cauchy. Para cada tiempo de referencia se incluyen los parámetros materiales de la cicatriz calibrados a partir de los ensayos biaxiales.

4.4 COMENTARIOS FINALES

El modelo presentado en este Capítulo permite la modelación del fenómeno de crecimiento / atrofia generado por estados tensionales fuera del rango fisiológico correspondiente al equilibrio homeostático.

Se introduce el concepto de disponibilidad biológica para el crecimiento. El mismo se implementa través de una variable interna que considera que el metabolismo requiere una serie de elementos (nutrientes, mensajeros químicos, oxígeno etc.) a fin de poder generar nuevo tejido. De esta forma, el crecimiento está limitado por la disponibilidad del metabolismo para generar tejido. La consideración de la disponibilidad biológica se realiza a través de una variable interna θ , perteneciente al campo metabólico, de tal forma que se genera un acoplamiento entre los campos mecánicos y metabólicos dado que el crecimiento depende no solo del estímulo mecánico sino también de los nutrientes disponibles, a su vez los nutrientes disponibles se verán afectados por el consumo generado por etapas anteriores de crecimiento.

La entrada de nutrientes al sistema se considera en forma simplificada mediante una función predeterminada de antemano.

CAPÍTULO 5

Ejemplos de Aplicación

5.1 INTRODUCCIÓN

En este Capítulo se presentan una serie de ejemplos de aplicación que ilustran la capacidad de la formulación propuesta en esta tesis para la simulación de los fenómenos de crecimiento adaptativo generado por tensiones. Los ejemplos incluyen la incorporación del acoplamiento entre los campos mecánicos y biológicos a través del modelo constitutivo propuesto en el Capítulo 4. Los ejemplos se presentan en forma secuencial partiendo de casos simples donde se estudia el comportamiento mecánico del tejido modelado mediante la teoría de mezclas propuesta y el crecimiento. Posteriormente, los ejemplos se centran en los procesos activos-adaptativos, considerando los efectos de las variaciones en la distribución del aporte de nutrientes en los fenómenos de crecimiento y necrosis.

5.2 CRECIMIENTO GENERADO POR TENSIONES

5.2.1 Tracción Homogénea

En primer lugar se realizan aplicaciones a elementos simples con el objetivo de verificar el funcionamiento del modelo implementado, así como la estabilidad numérica. Se desarrollan dos casos sencillos considerando un estado de tracción homogénea. El tejido se modela considerando una matriz isótropa reforzada por una familia de fibras de colágeno. En la Figura 5.1 se muestran la geometría y las condiciones de borde consideradas en este caso.

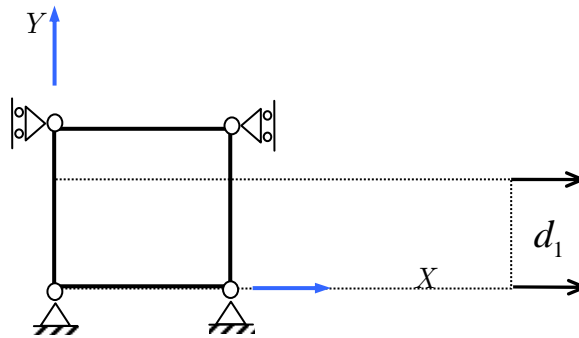


Figura 5.1. Condiciones de contorno y desplazamientos impuestos

A fin de ilustrar la capacidad del modelo para representar la anisotropía del tejido se consideran dos direcciones de estiramiento ($\alpha = 0^\circ, \alpha = 20^\circ$) donde α es el ángulo inicial entre la dirección de las fibras de colágeno y la dirección del estiramiento aplicado. Se utiliza para la modelación un elemento hexaédrico mixto con 8 nodos de desplazamiento y un nodo de presión a fin de evitar la inestabilidad numérica y el bloqueo de la solución derivados de la cuasi-incompresibilidad del material (Crisfield, 1997).

La matriz se modela mediante un modelo de Neo Hooke cuasi-incompresible adoptando un valor del parámetro material para la matriz $C_m = 6.796$ kPa y para la fibras se utiliza también el modelo de Neo Hooke con $C_f = 348.2$ kPa, estos valores corresponden a los obtenidos para la capa media de arterias humanas en Bellomo et al (2011a). Se adopta para ambos componentes un módulo de rigidez volumétrico de 10GPa. Las participaciones volumétricas de matriz y fibra adoptadas son $k_m = 0.80$ y $k_f = 0.20$, respectivamente. La

tasa máxima de generación de tejido es $R_{\max} = 1.13\%$ día, extrapolada de estudios sobre la modificación generada por tensiones supra-homeostáticas como respuesta a la hipertensión arterial en ratas (Fridez et al., 2003).

Se adopta un valor del umbral superior de crecimiento σ_{eq}^{*+} de 6.5kPa y $k^+ = 0.001$. La disponibilidad biológica está limitada a una reserva inicial $R_i = 3\%$ y una contribución discreta $A_{0.5} = 0.30\%$ cada medio día. En las Figura 5.2 y 5.3 se representan gráficamente los resultados obtenidos.

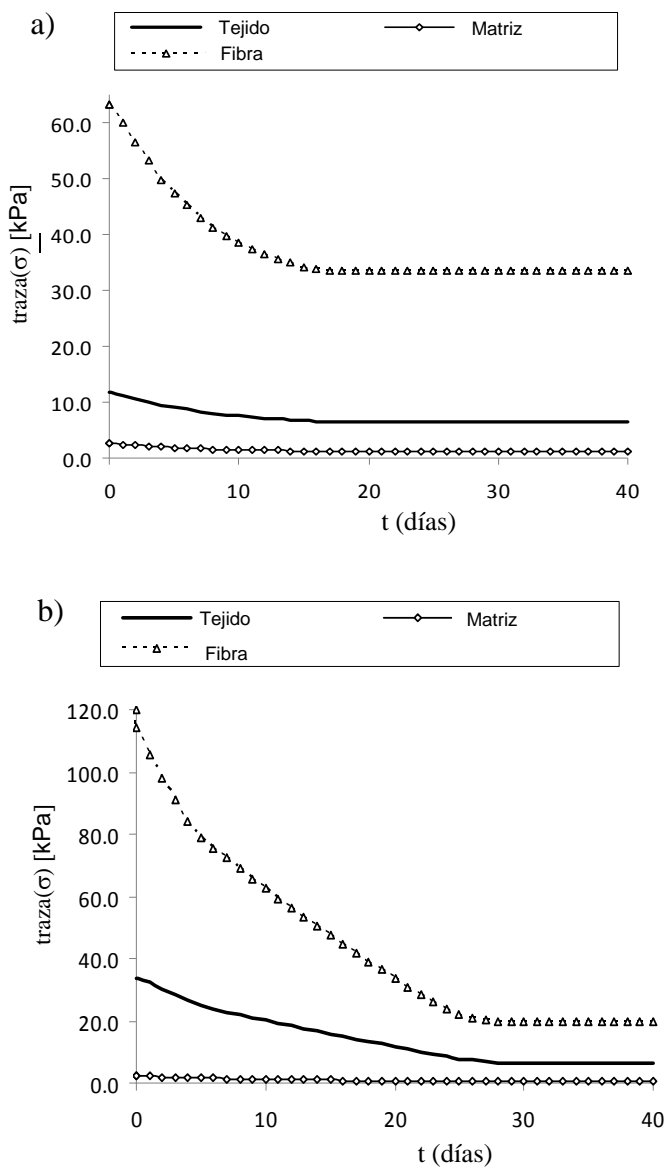
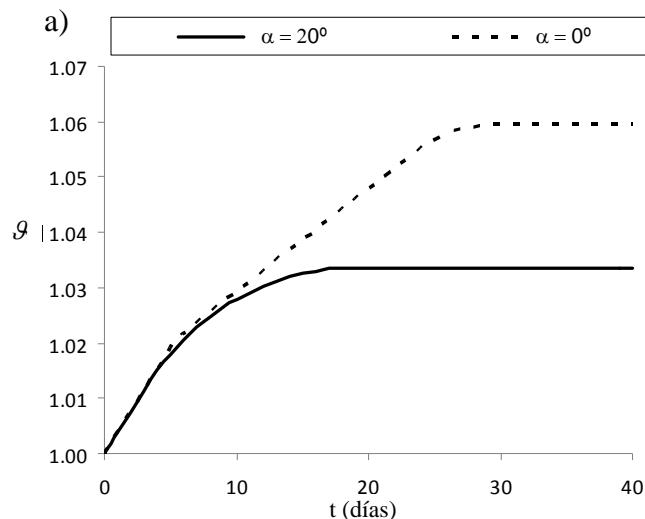


Figura 5.2. Traza de la tensión de Cauchy a) $\alpha = 0^\circ$, b) $\alpha = 20^\circ$

La traza de las tensiones de Cauchy de matriz y fibra para $\alpha = 0^\circ$ y $\alpha = 20^\circ$ se grafican en la Figuras 5.2a y 5.2b respectivamente. En ambos casos la fibra aporta la mayor parte de la rigidez del tejido y como puede apreciarse este aporte depende fundamentalmente de su orientación. El valor inicial de la traza del tensor de tensiones de Cauchy en el tejido es de 33.62 kPa para $\alpha = 0^\circ$ y 11.63 kPa para $\alpha = 20^\circ$ (Fig 5.2a, b). La diferencia entre ambos valores se debe a la anisotropía inducida en el tejido por la orientación de las fibras. Se evidencia claramente el hecho que las fibras deben estar prácticamente alineadas con la dirección de estiramiento para poder contribuir en forma efectiva a la resistencia del tejido. Ambos valores de la traza son superiores al umbral de estímulo de crecimiento y en consecuencia, dado que hay disponibilidad biológica suficiente, se produce el crecimiento del tejido según puede verse en la Figura 5.3a. El crecimiento del tejido implica un aumento del gradiente de deformaciones de crecimiento y una consecuente disminución de la parte elástica y por ende de las tensiones (Fig 5.2a, b).



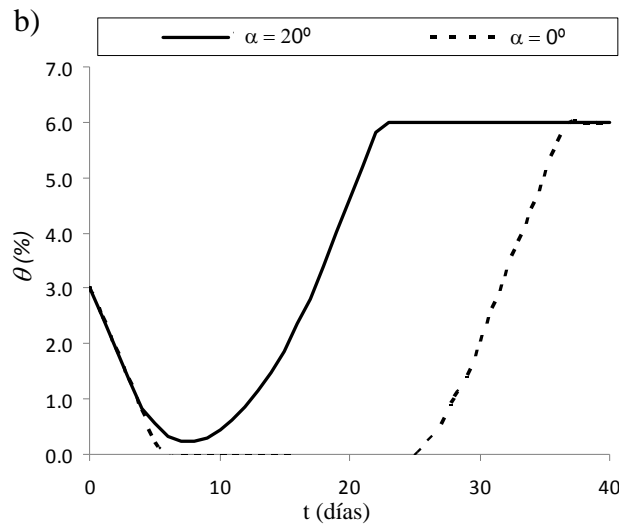


Figura 5.3. a) Estiramiento de crecimiento b) Disponibilidad biológica para el crecimiento.

En la Figura 5.3a puede verse que durante los primeros 7 días la tasa de crecimiento es similar para ambos casos, ($\alpha = 0^\circ, \alpha = 20^\circ$), sostenida por la reserva inicial de nutrientes y está controlada por la tasa máxima de producción de masa R_{\max} . Para $\alpha = 20^\circ$ la tensión inicial es menor y alcanza a relajarse, debido al crecimiento, hasta que la traza de la tensión de Cauchy del tejido alcanza el umbral de crecimiento σ_{eq}^{*+} en el 17avo día. En esta situación el tejido alcanza un estado de equilibrio homeostático, con estímulo mecánico nulo y se detiene el crecimiento (Fig 5.3a). La disponibilidad biológica disminuye rápidamente durante los primeros días debido a la alta tasa de crecimiento (Fig 5.3b). Durante este periodo prácticamente se consume toda la reserva inicial y los nutrientes que ingresaron. Entre los días seis y diez la entrada y el consumo de nutrientes están prácticamente equilibrados, alcanzando un mínimo en el día 8. A partir del décimo día el estímulo mecánico ha disminuido a un nivel tal que la tasa de crecimiento es menor a la tasa de ingreso de nutrientes y en consecuencia la disponibilidad biológica se incrementa paulatinamente hasta alcanzar el límite prescrito θ^{\max} . Para este caso la disponibilidad de nutrientes no llega a ser nula durante el periodo analizado, lo que implica que el crecimiento no estuvo limitado por los nutrientes disponibles.

Para el caso con $\alpha = 0^\circ$ la tensión inicial es notablemente mayor, los nutrientes se

consumen completamente durante los primeros siete días y la tasa de crecimiento está limitada por la entrada diaria de nutrientes hasta el día 25; en la Figura 5c puede notarse el cambio de pendiente que se produce el día 7. Durante el proceso de crecimiento las tensiones se relajan y en consecuencia disminuye el estímulo mecánico hasta que la traza de la tensión de Cauchy alcanza el umbral de crecimiento el día 27.

5.2.2 Simulación del Crecimiento en un Parche Entallado

A efectos de evaluar el efecto de una distribución desigual de la disponibilidad biológica, se considera un perfil de disponibilidad variable a lo largo de la muestra (R_i y $A_{0,5}$) tal como se muestra en la Figura 5.4a.

La muestra tiene 30mm de longitud, 20 mm de ancho y 1mm de espesor. En la Figura 5.5b se analiza la distribución de las tensiones y de la variable interna de crecimiento en el parche y su evolución a lo largo del tiempo. Se monitorean además cuatro puntos de referencia distribuidos horizontalmente en la zona media del parche, donde se encuentra la mayor concentración de tensiones (Fig. 5.5b).

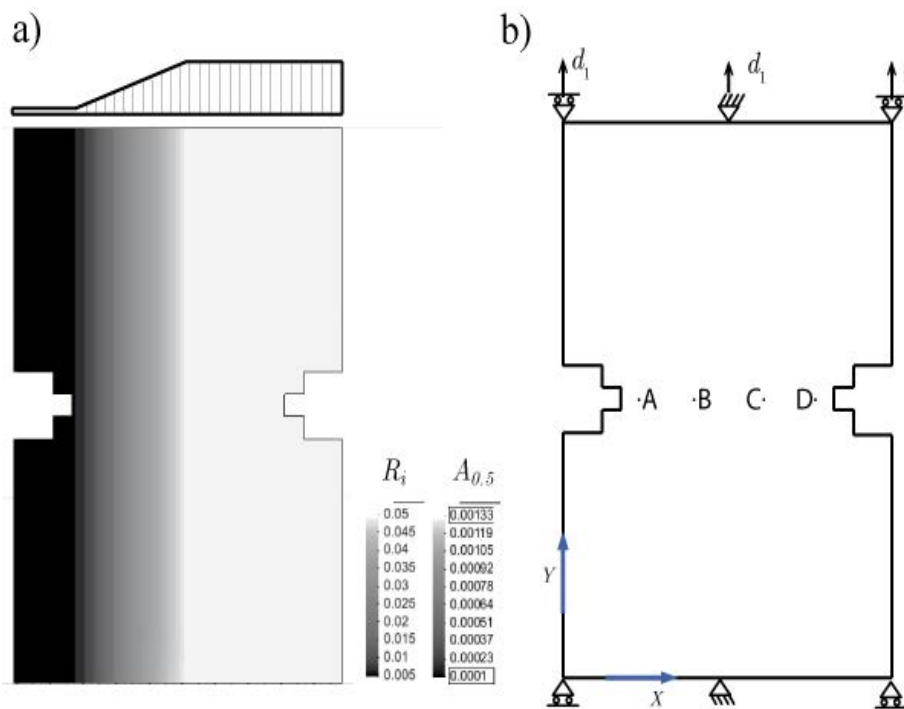


Figura 5.4. a) Distribución del ingreso de nutrientes. b) Condiciones de contorno, desplazamientos prescritos y puntos de referencia.

Los parámetros materiales fueron obtenidos del trabajo de Els Claes (2007) y corresponden a la arteria coronaria humana, en su dirección longitudinal (ver Tabla 5.1).

Tabla 5.1: Parámetros materiales del modelo de Yeoh, muestra VCor6 – Long (Els Claes, 2007).

C_{10} [MPa]	C_{20} [MPa]	C_{30} [MPa]
0.058400	0.026500	0.000200

En lo referente a los parámetros metabólicos se eligió una tasa máxima de generación de masa $R_{\max} = 1.13\% \text{ dia}$, un umbral de crecimiento σ_{eq}^{*+} de 1.90kPa y $k^+ = 0.03$. Se impone un desplazamiento instantáneo de 1.5mm en la parte superior del parche. La evolución de la traza de la tensión de Cauchy y del estiramiento de crecimiento en el parche se muestran en la Figura 5.5, mientras que los valores correspondientes a los puntos de referencia se grafican en la Figura 5.6.

Inicialmente, el campo de tensiones resulta simétrico y el estímulo mecánico es similar en ambos lados del parche. Sin embargo, la distribución desigual de la provisión de nutrientes limita la tasa de crecimiento del lado izquierdo como puede verse en la Figura 5.5a

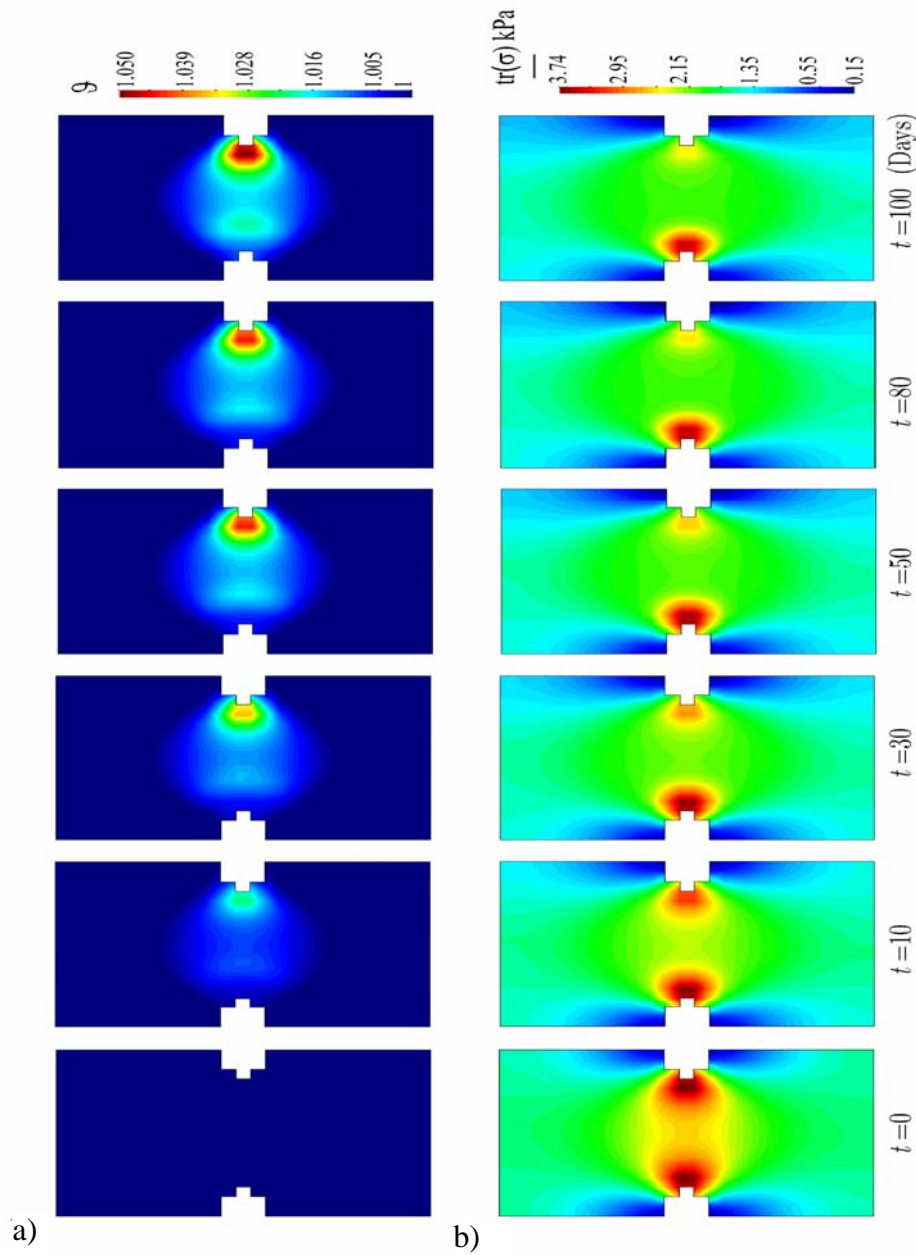


Figure 5.5. a) Evolución de la variable de crecimiento b) Traza del tensor de tensiones de Cauchy stress.

Como consecuencia de la falta de disponibilidad biológica de crecimiento que sufre el lado izquierdo, sólo el lado derecho del parche es capaz de relajar las tensiones en forma apreciable (Figura 5.5b).

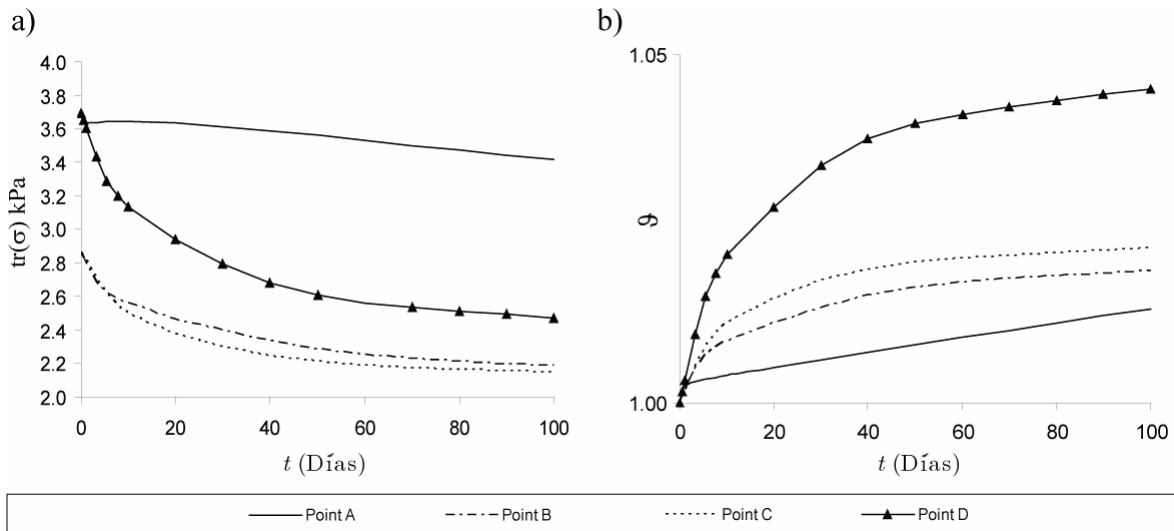


Figure 5.6. a) Traza de las tensiones de Cauchy en los puntos A, B, C, D. b) Evolución de la variable de crecimiento en los puntos A, B, C, D.

Debido a la ocurrencia de procesos naturales o patológicos los tejidos blandos pueden no disponer de los nutrientes y mensajeros químicos intermediarios necesarios para poder adaptarse a los estímulos mecánicos que reciben. Este ejemplo ilustra la posibilidad de modelar esta alternativa mediante el empleo de la formulación propuesta.

5.2.3 Simulación de un Procedimiento de “Balon Angioplasty”

En este ejemplo se presenta la simulación del crecimiento del tejido arterial (con las propiedades de la Tabla 5.1), sometido a un estado de tensiones no homogéneo y considerando el efecto de la disponibilidad biológica. Se modela el comportamiento de un tubo cilíndrico de tejido sometido a una variación gradual de la presión interior, reproduciendo los efectos correspondientes a un procedimiento de “balon angioplasty”.

Se considera además una zona de tejido localizada que no recibe un ingreso de nutrientes suficiente, esto es consistente con un proceso de isquemia leve. Para tener en cuenta este caso se impone la distribución geométrica de los parámetros de la función de entrada de nutrientes (R_i, A_i) indicada en la Figura 5.7. Se emplean los mismos parámetros materiales utilizados en los ejemplos anteriores.

Para la producción máxima de masa se adopta un valor $R_{\max} = 1.13\%$ día y un límite superior para la tensión umbral del crecimiento $\sigma_{eq}^{*+} = 1.90$ kPa.

La geometría inicial corresponde a un tubo cilíndrico con radio interior de 2mm, espesor de 0.55mm y longitud total de 20mm.

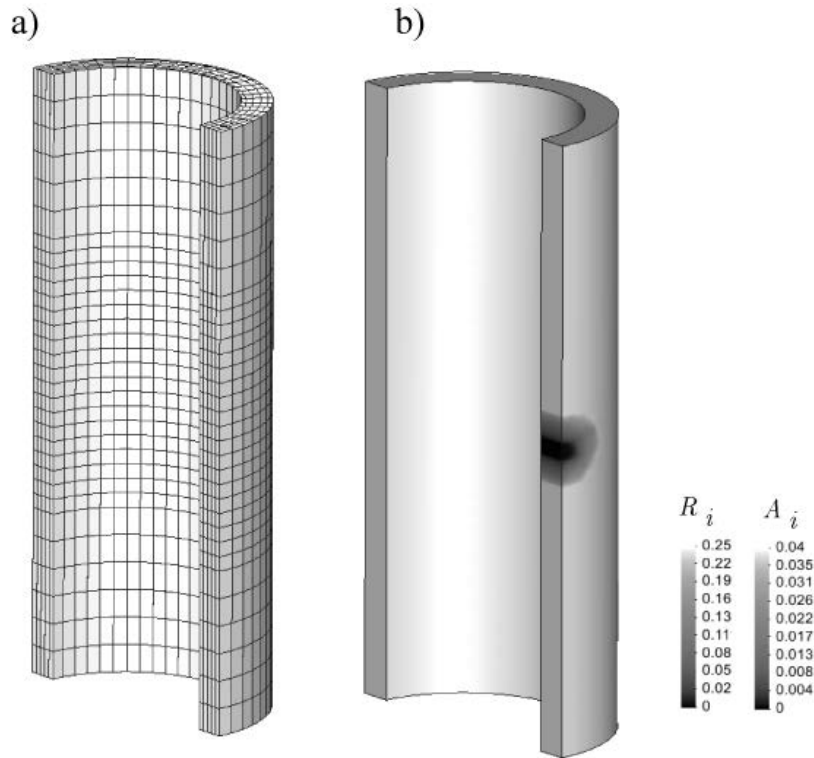
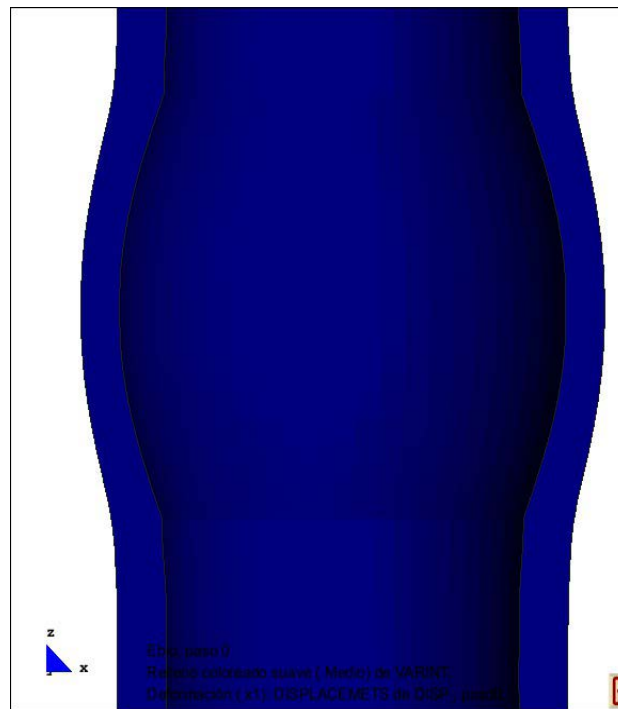


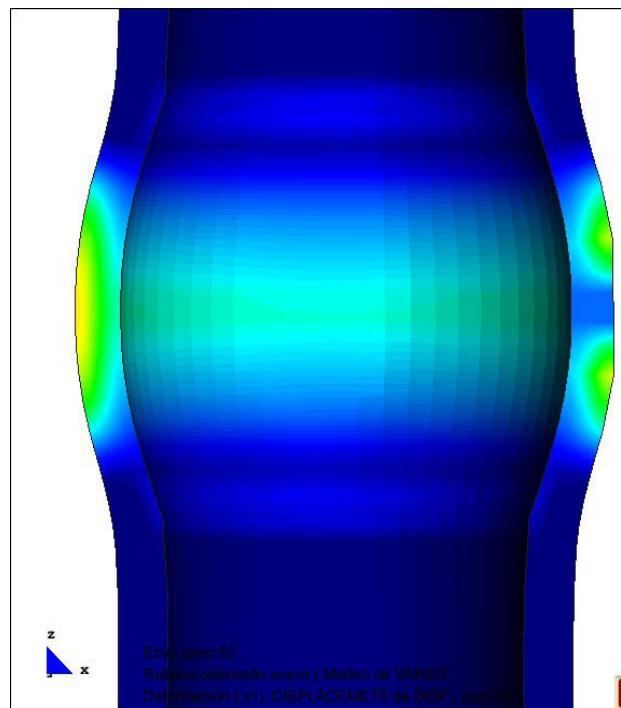
Figura 5.7. a) Malla de elementos finitos. b) Parámetros de la función de entrada de nutrientes (R_i, A_i).

Para el análisis se impone una expansión radial variable en una sub- sección del la zona central del tubo, simulando el inflado de un balón quirúrgico, similar a los utilizados durante la colocación de stents (Figura 5.8).

a)



b)



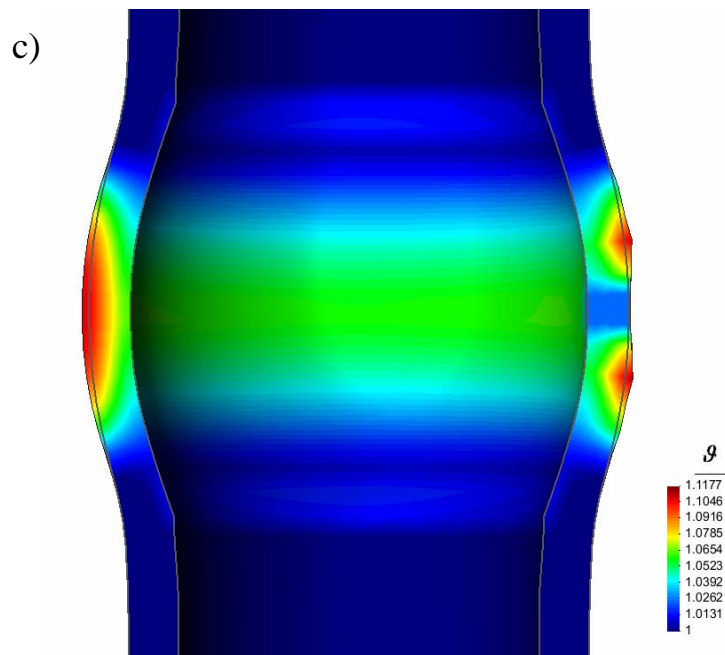
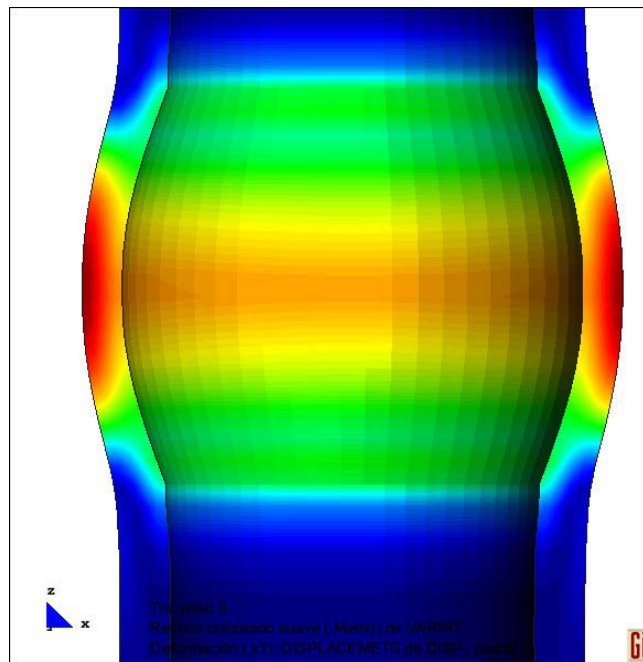


Figura 5.8. Evolución del estiramiento de crecimiento: a) $t = 0$ días, b) $t = 30$ días c) $t = 60$ días

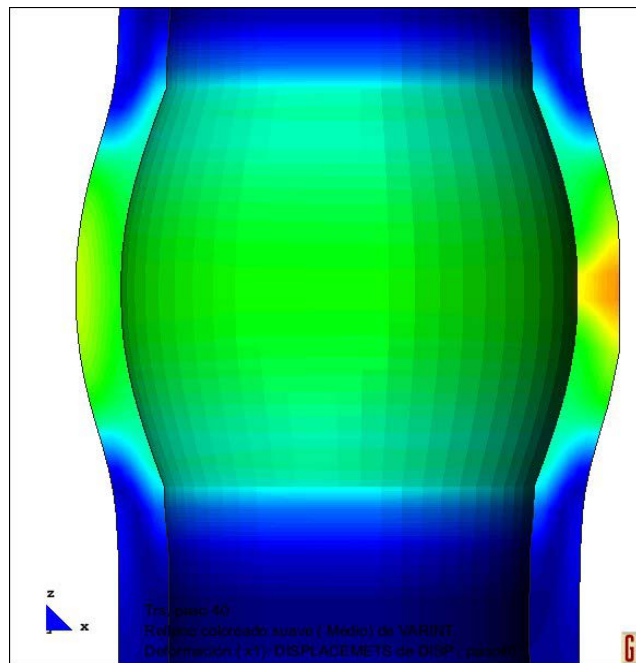
El efecto de la isquemia del tejido, representada a través de una distribución no homogénea de la disponibilidad biológica de nutrientes, es claramente visible en el desarrollo del crecimiento. En la Figura 5.8c, a modo de referencia, se indica en color gris el contorno de la malla correspondiente a $t = 0$. Se puede observar que el lado izquierdo del tubo muestra un importante incremento en el espesor de la arteria debido al crecimiento del tejido en las zonas de mayor concentración de tensiones. El lado izquierdo muestra, en cambio, una región con tensiones superiores al umbral pero mínimo crecimiento, donde el tejido no puede adaptarse a los estímulos mecánicos a que es sometido y mantiene en la zona un espesor similar al original.

A medida que el tejido crece se produce un relajamiento en el tubo. Sin embargo, en la zona que recibe un aporte limitado de nutrientes y por lo tanto apenas dispone de disponibilidad biológica, el tejido crece y no se relajan las tensiones, como se puede observar en la Figura 5.9.

a)



b)



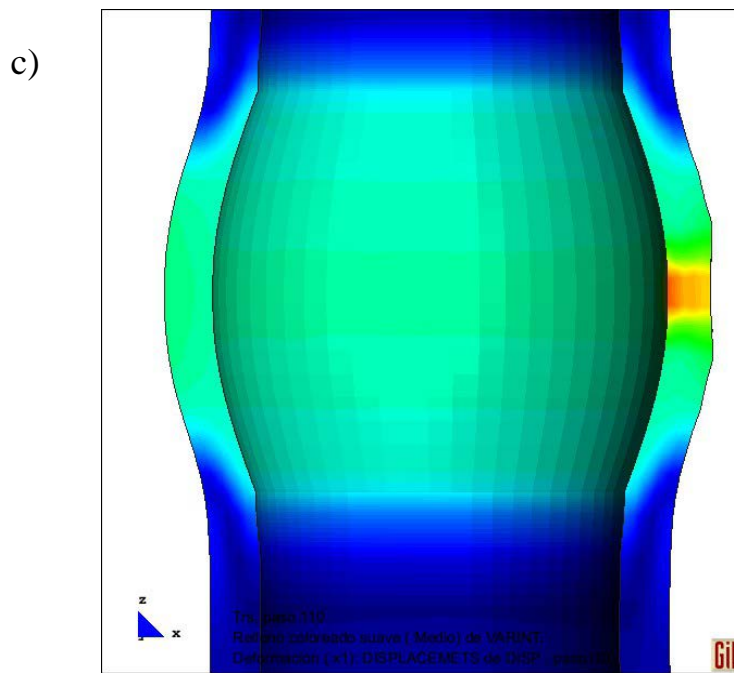


Figura 5.9. Evolución de la traza de la tensión de Cauchy: a) $t = 0$ días, b) $t = 30$ días c) $t = 60$ días.

5.3 REMODELACIÓN ISQUÉMICA

En esta sección se presenta la aplicación del modelo propuesto para el análisis de la evolución de las propiedades mecánicas del tejido del miocardio sometido a un proceso de remodelación isquémica.

Para la calibración del modelo se han utilizado los datos publicados por Fomovsky y Holmes (2010), referidos a la evolución de las propiedades mecánicas del tejido cicatrizal. Para el tejido necrótico se adoptó el parámetro material correspondiente al tejido cicatrizal de la sexta semana, $(c_1)_n = 995.2$ kPa. Para el tejido sano se adopta un valor de $(c_1)_h = 225.3$ kPa. El comportamiento inicial del tejido para $t=0$ se obtiene para $k_h = 1$, $k_n = 0$ y $fn = 0$, mientras que el comportamiento del tejido cicatrizal de la sexta semana se obtiene considerando los siguientes parámetros $k_h = 0$, $k_n = 1$, $fn = 1$. Para calibrar la evolución temporal de las propiedades mecánicas del tejido cicatrizal a lo largo del periodo de 6 semanas se asume una isquemia completa, es decir: $\frac{\dot{\theta}}{H} = -1$. En estas condiciones las

participaciones volumétricas k_n y k_h dependen solamente de f_n . De esta forma puede realizarse en forma directa la calibración de la función de evolución temporal f_n que verifique el mejor ajuste del compuesto con los resultados experimentales correspondientes a 1, 2, 3 y 6 semanas. La función de evolución obtenida mediante el ajuste de los datos experimentales de Fomovsky y Holmes (2010) se muestra en la Figura 5.10.

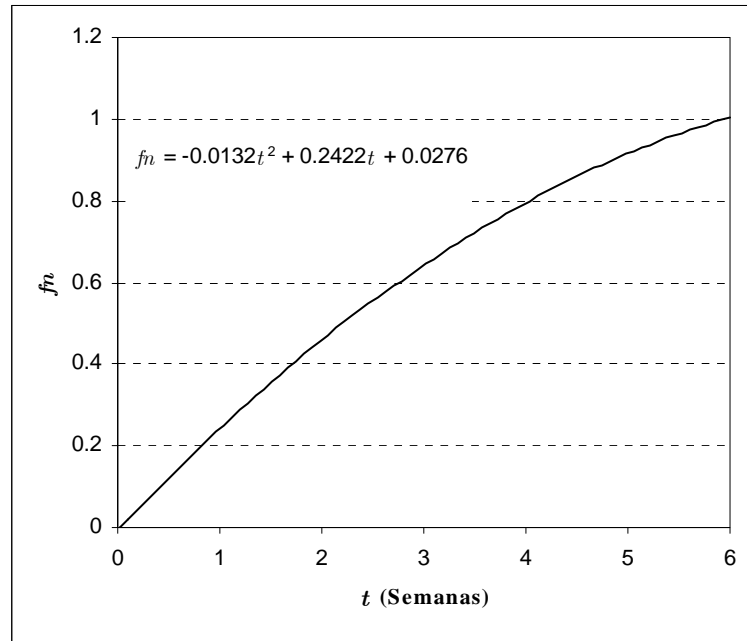


Figura 5.10. Función de evolución temporal f_n para tejido necrótico de miocardio en ratas.

Los parámetros utilizados para la calibración de f_n son los valores medios de una serie de muestras de infartos de miocardio en ratas, de tal forma que puede considerarse que la función obtenida es adecuada para la caracterización del tejido considerado.

5.3.1 Tracción Homogénea

A fin de ilustrar la capacidad del modelo propuesto para el análisis de la evolución de las propiedades de tejido sometido a remodelación isquémica se simula el comportamiento a tracción de un elemento finito luego de 1, 2, 3 y 6 semanas de isquemia aguda.

Los valores de los parámetros materiales son similares a los utilizados en la sección anterior, $(c_1)_n = 995.2$ kPa y $(c_1)_h = 225.3$, para el tejido necrótico y sano respectivamente. Se adopta también la función temporal f_n descrita en la Figura 5.10. Se considera una entrada de nutrientes nula, consistente con las condiciones impuestas por Fomovsky y

Holmes (2010) en sus estudios experimentales. La geometría y las condiciones de borde son similares a las indicadas en a Figura 5.1.

La evolución temporal de las curvas tensión - estiramiento obtenidas se muestran en la Figura 5.11.

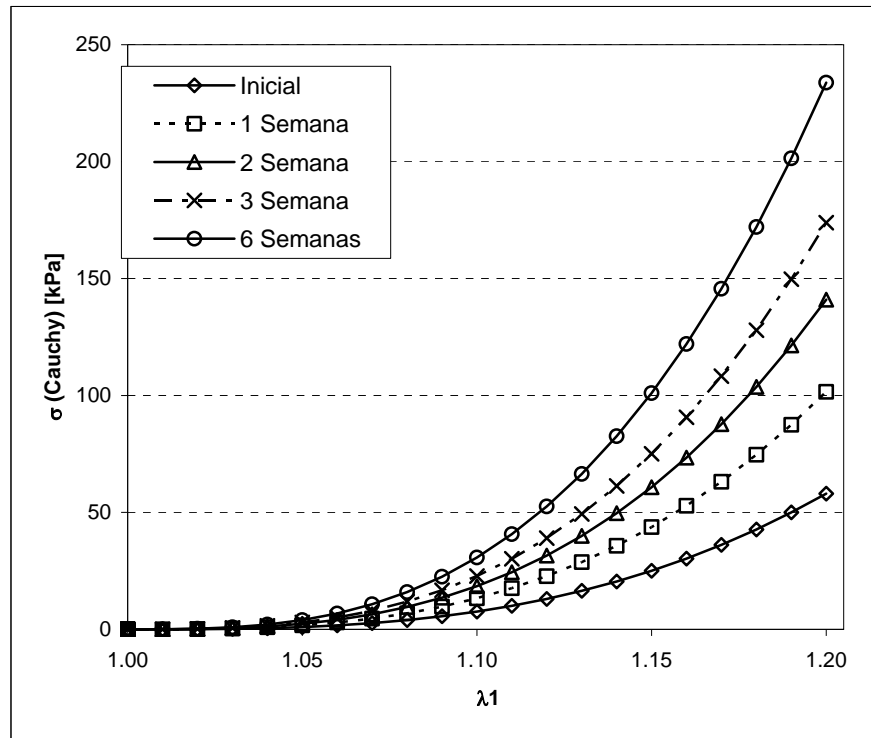


Figura 5.11. Evolución de las propiedades mecánicas del tejido de miocardio sometido a isquemia severa.

Durante el proceso de remodelación isquémica del tejido la participación volumétrica del tejido necrótico se incrementa y, consecuentemente, el tejido se vuelve más rígido hasta la finalización del proceso en la sexta semana.

Como puede apreciarse en la Figura 5.11 el modelo propuesto, una vez calibrado, es capaz de predecir la evolución de las propiedades mecánicas del tejido cicatrizal a lo largo del proceso de remodelación.

5.3.2 Remodelación Isquémica en un Parche de Tejido

El cambio en las propiedades mecánicas del tejido sometido a una isquemia severa produce una alteración en los campos de tensión y deformación del tejido circundante. A fin de estudiar este efecto se simula una isquemia severa local en parte de un parche de

tejido prescribiendo un perfil variable para la función de aporte de nutrientes según se muestra en la Figura 5.12. Para simplificar el análisis de la remodelación isquémica, en este ejemplo no se considera el crecimiento generado por tensiones y su interacción con la necrosis. Los efectos mencionados se analizan en el ejemplo desarrollado en la próxima sección.

Las dimensiones del parche de tejido son 25mm de longitud, 15mm de ancho y 1.5mm de espesor. Se considera la evolución del campo de tensiones en el parche y en particular se monitorean cuatro puntos de referencia (Figura 5.12b). Los valores de los parámetros adoptados son $(c_1)_n=995.2$ kPa y $(c_1)_h=225.3$ kPa para el tejido necrótico y sano, respectivamente. La función fn adoptada es la indicada en la Figura 5.10. El consumo diario de nutrientes para mantener el equilibrio homeostático es $H_k = 0.01$, igualando de esta forma al ingreso de nutrientes en el parche, excepto en las zonas afectadas por la isquemia prescrita, según se muestra en la Figura 5.12a. Se considera una reserva inicial de nutrientes $R_i=0.015$.

Se impone un desplazamiento uniforme de 1.0mm de magnitud en el borde superior del parche.

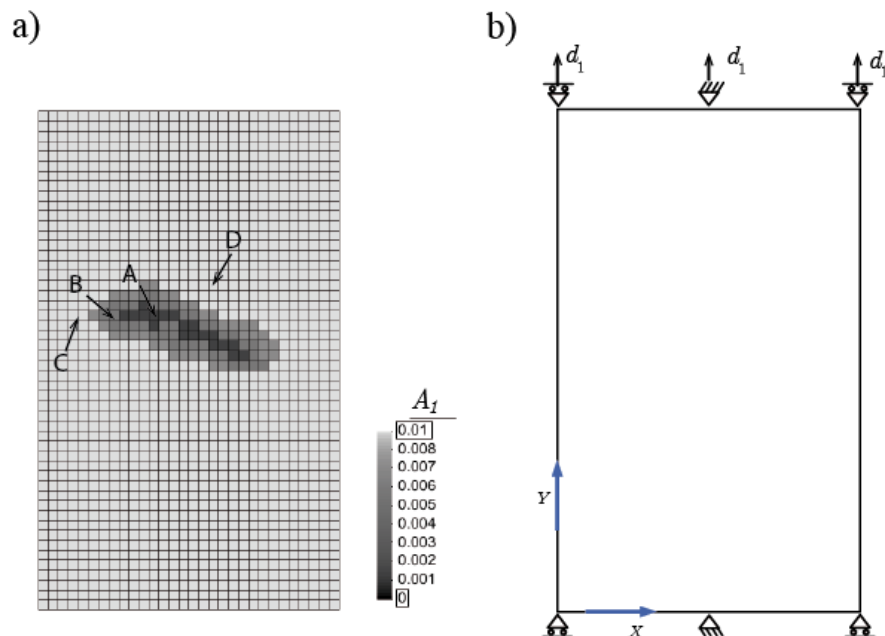


Figura 5.12. a) Distribución del ingreso de nutrientes en el parche. b) Condiciones de contorno y desplazamientos prescritos.

La evolución de la participación volumétrica del tejido necrótico y la traza del tensor de tensiones de Cauchy se muestran en la Figura 5.13 y los valores correspondientes a los puntos de referencia analizados se grafican en la Figura 5.14.

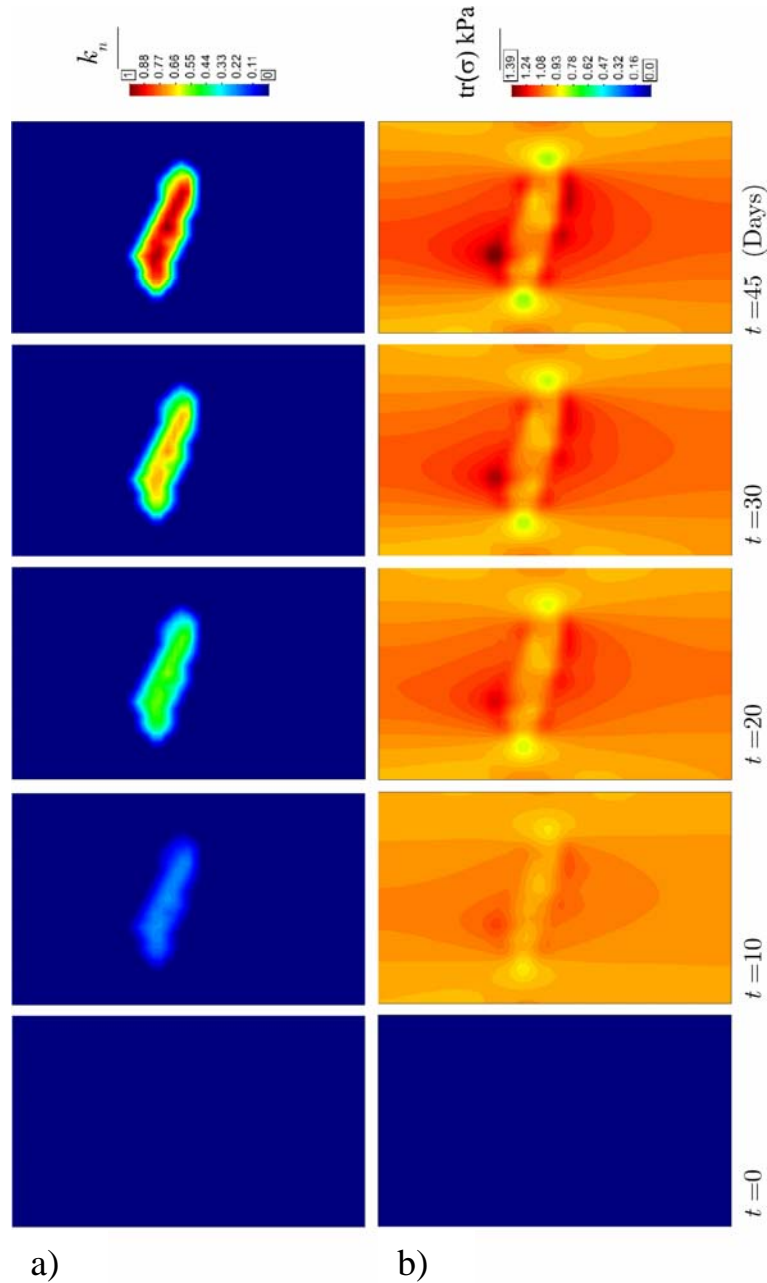


Figura 5.13. a) Evolución de k_n . b) Evolución de la traza del tensor de Cauchy

El tejido cicatrizal es más rígido que el tejido sano, en el caso del infarto de miocardio en ratas esto se debe en gran parte al incremento del contenido de colágeno.

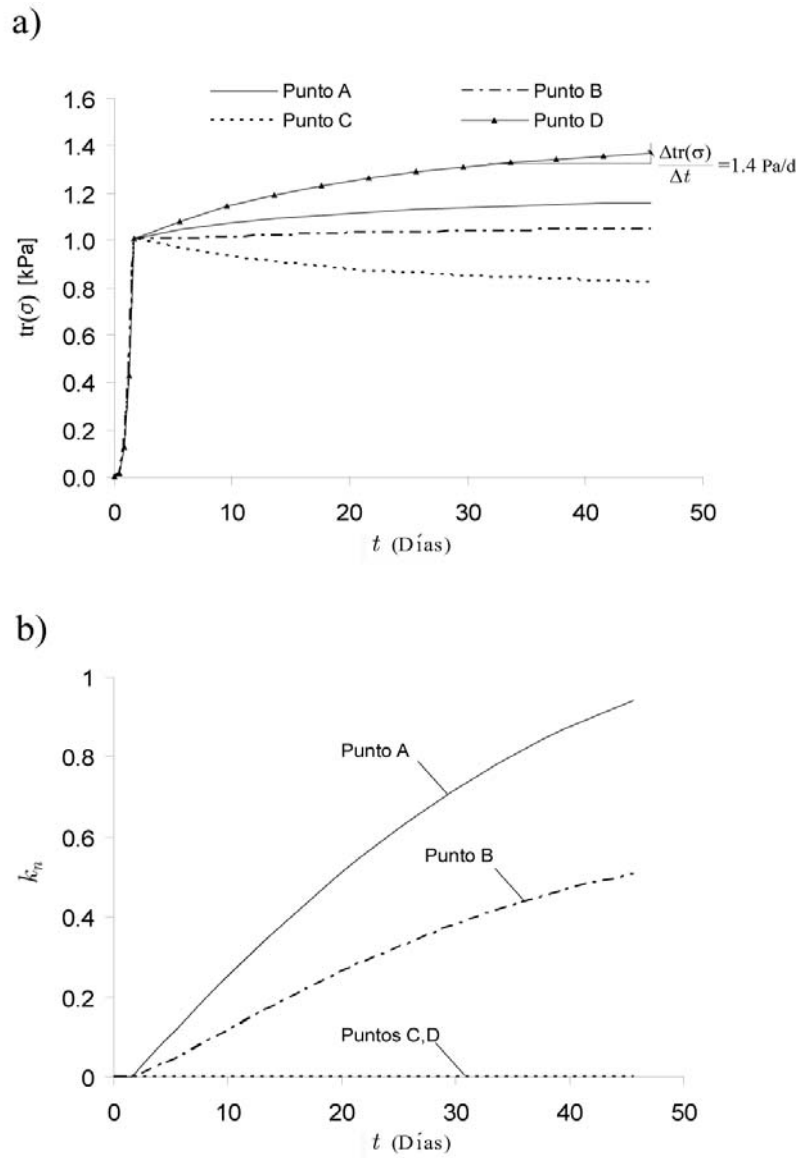


Figura 5.14. a) Traza del tensor de tensiones de Cauchy en puntos A,B,C,D. b) Participación volumétrica del tejido necrótico en puntos A,B,C,D.

La evolución progresiva de las propiedades mecánicas del tejido cicatrizal durante el periodo de seis semanas analizado genera una alteración notable en el campo de tensiones, como puede apreciarse en la Figura 5.14, donde las zonas de concertación de tensiones resultantes son claramente visibles.

La condición de isquemia aguda se inicia luego de 1.5 días cuando, en la zona de disponibilidad limitada de nutrientes, se han consumido los nutrientes disponibles y la entrada de nutrientes es menor al consumo necesario para mantener el equilibrio homeostático. En la zona de isquemia del tejido, el factor de participación volumétrica del tejido necrótico se incrementa paulatinamente al progresar el proceso de necrosis, este efecto es más marcado en el punto A donde la escasez de nutrientes es más severa. El punto B cercano al borde del tejido cicatrizal muestra un nivel de necrosis menor, mientras en el punto D ubicado inmediatamente fuera de la zona isquémica, como era de esperarse no se observa remodelación del tejido (Figura 5.14b). Las curvas de evolución de la traza del tensor de Cauchy correspondientes a los 4 puntos de referencia de la Figura 5.14b están superpuestas en el período del primer día, en coincidencia con la aplicación del estiramiento en el parche, durante el cual todavía no hay carencia de nutrientes. El campo de tensiones pierde su uniformidad a medida que el proceso de remodelación progresa, generándose una importante redistribución de tensiones en la zona de tejido necrótico y sus alrededores.

5.3.3 Interacción entre la Remodelación Isquemia y el Crecimiento Generado por Tensiones

El ejemplo final considera tanto el crecimiento generado por tensiones como la remodelación isquémica a fin de ilustrar la interacción de los mismos. Como ya se ha visto en los ejemplos previos, la necrosis del tejido provoca una alteración del campo tensional en el tejido cicatrizal y en el tejido sano circundante. La concentración de tensiones que se genera en el tejido sano circundante puede superar los valores homeostáticos generando el crecimiento del mismo a fin de hacer frente al incremento tensional. Para analizar esta interacción se considera la misma malla, condiciones de contorno y parámetros materiales que en el ejemplo desarrollado en la sección 5.3.2 activando además la posibilidad de crecimiento del tejido. A fin de permitir el crecimiento los valores de A_t se incrementan en un 10% fuera de la zona en la que se prescribió un ingreso limitado de nutrientes. Para la velocidad máxima de producción de masa se adopta $R_{\max} = 0.13\%$ día y para el límite de tensión homeostática se toma $\sigma_{eq}^{*+} = 1.05$ kPa. Los resultados obtenidos de la simulación numérica se muestran en las Figuras 5.15 y 5.16.

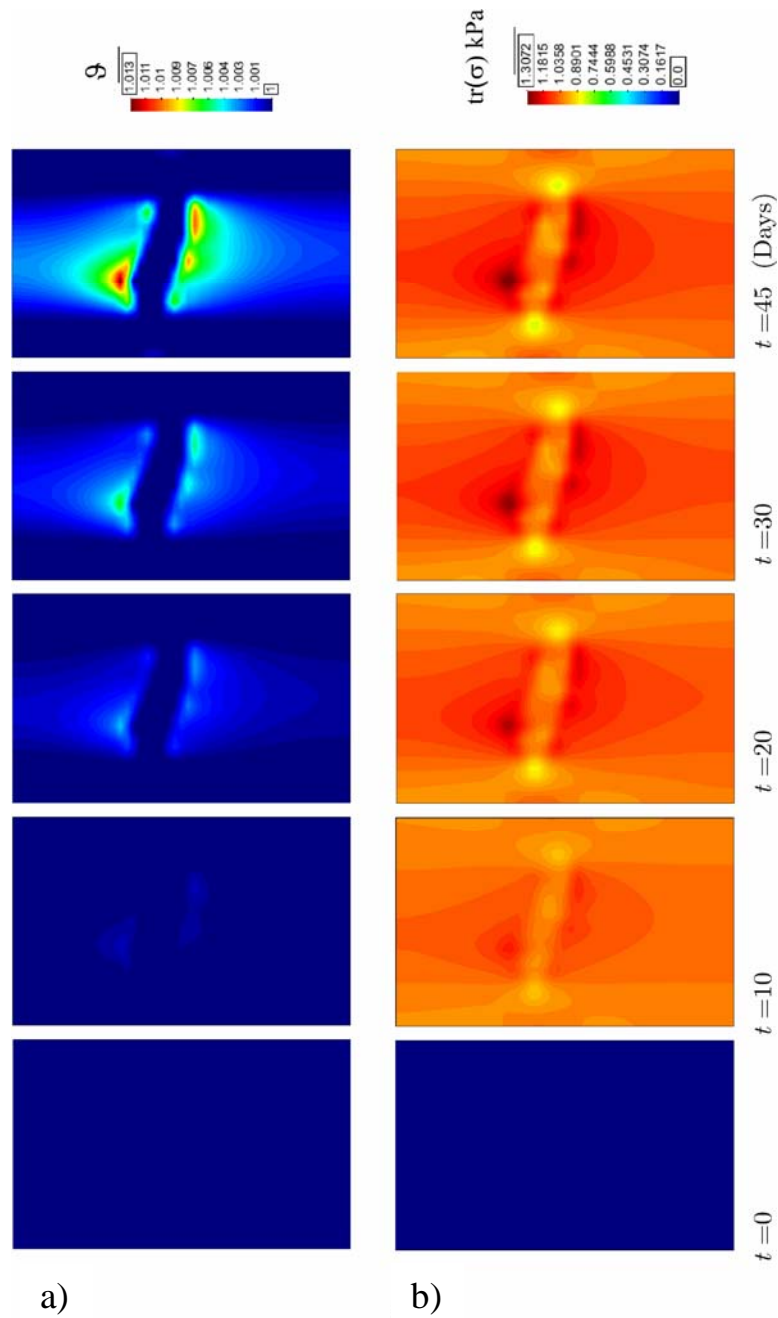
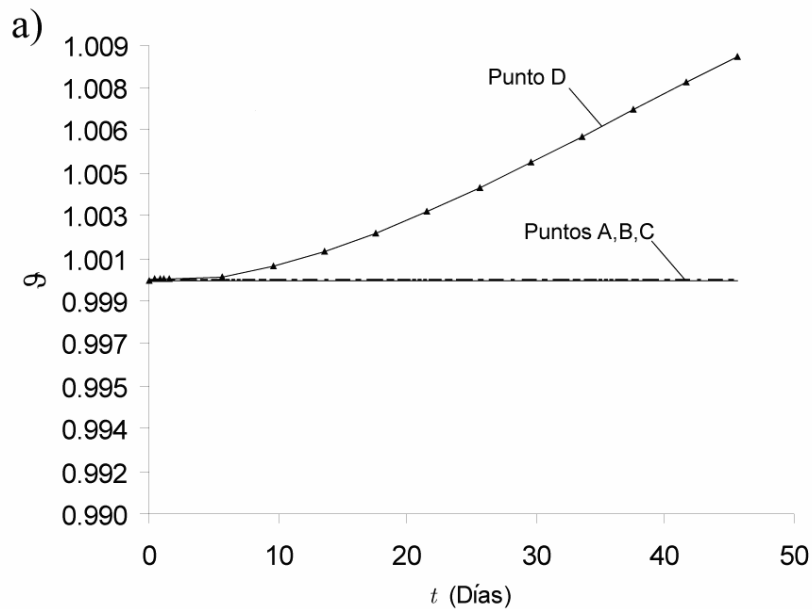


Figura 5.15. a) Evolución del estiramiento decrecimiento b) Evolución de la traza del tensor de Cauchy

La concentración de tensiones en el tejido sano se va incrementando a medida que el tejido cicatrizal va remodelándose hasta su configuración final. Este estímulo mecánico induce un proceso simultáneo de crecimiento en las zonas de tejido sano sometidas a un

estado tensional supra-homeostático (donde la traza del tensor de tensiones de Cauchy supera el límite σ_{eq}^{*+}), como puede observarse en la Figura 5.15a. También puede observarse que el tejido sometido al proceso de necrosis presenta un campo de tensiones supra-homeostáticas (Figuras 5.15a, 5.16). Sin embargo, dado que carece de nutrientes disponibles, el metabolismo no puede generar nuevo tejido y en consecuencia no se desarrolla crecimiento en la zona isquémica (Figura 5.14a, 5.15a).

El crecimiento del tejido genera una relajación de tensiones que puede apreciarse comparando la pendiente de la traza del tensor de tensiones en las Figuras 5.14a y 5.16b, respectivamente.



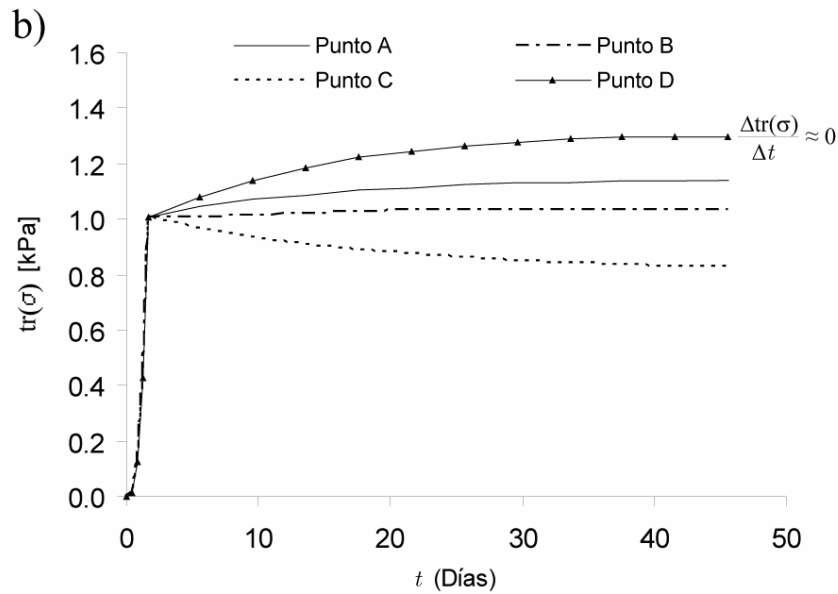


Figura 5.16. a) Estiramiento de crecimiento en los puntos A,B,C,D. b) Traza del tensor de tensiones de Cauchy en puntos A,B,C,D.

5.4 COMENTARIOS FINALES

Los ejemplos presentados en este Capítulo permiten ilustrar las capacidades y potencialidades del modelo propuesto en esta tesis. En lo referente a la simulación del comportamiento mecánico del tejido la teoría de mezclas propuesta captura la anisotropía del tejido, inducida fundamentalmente por las fibras de colágeno, y permite además estimar las tensiones en los componentes del tejido. Además, el modelo planteado permite adaptar, de manera transparente al usuario, el número de componentes a considerar en forma independiente y por ende la complejidad con que se modela según la información morfológica y mecánica que se disponga de un tejido en particular.

En cuanto a los fenómenos activos del tejido la inclusión de la disponibilidad biológica de nutrientes permite considerar en forma sencilla la interacción entre los campos biológicos y mecánicos. Las simulaciones del proceso de crecimiento generado por tensiones en respuesta a estados tensionales supra-homeostáticos muestran un comportamiento del modelo acorde con los principios teóricos expuestos en el Capítulo 4. A pesar de que la distribución del ingreso de nutrientes se trató en esta tesis de manera

simplificada queda de manifiesto su influencia fundamental en este fenómeno, que hasta el presente no ha sido considerada en ningún trabajo publicado. Además, se muestra la capacidad del modelo para simular la interacción entre el crecimiento y la remodelación isquémica del tejido, esta interacción es fundamental en los procesos de isquemia funcional donde el crecimiento patológico del tejido, debido a una exigencia excesiva sobre el mismo, genera posteriormente una demanda excesiva de nutrientes que no puede ser provista por el metabolismo.

En resumen es posible concluir que el modelo propuesto presenta aportes interesantes concernientes a la modelación mecánica del tejido, la obtención de las propiedades de sus componentes fundamentales (Capítulo 3) y la simulación del crecimiento y remodelación isquémica del tejido.

CAPÍTULO 6

Conclusiones

6.1 INTRODUCCIÓN

En esta tesis se propone un modelo constitutivo apropiado para la simulación numérica del crecimiento de tejidos biológicos blandos generado por estímulos mecánicos, considerando la disponibilidad biológica. Para lograr este fin se ha formulado, desarrollado e implementado un modelo general que considera a los tejidos constituidos por una estructura jerárquica, lo que permite analizarlos como materiales biológicos compuestos y estudiarlos en el marco general que proporciona la teoría de mezclas de sustancias, adaptando y calibrando las ecuaciones de cierre (equilibrio y compatibilidad) en una cinemática apropiada. De esta manera, el comportamiento activo de los tejidos se estudia a partir de la hipótesis que supone que los tejidos biológicos son materiales activos compuestos por una matriz de proteínas reforzada con fibras de colágeno. En consecuencia, se ha desarrollado también una teoría de mezclas serie - paralelo en grandes deformaciones, aplicada a elementos mixtos, que permite estimar las tensiones y deformaciones de cada componente, así como las del tejido completo.

En el texto de la tesis se detalla, asimismo, la implementación numérica de la teoría de mezclas propuesta y del modelo de crecimiento, considerando el tratamiento de las inestabilidades numéricas debidas a la cuasi-incompresibilidad de los tejidos.

La validación de la formulación propuesta se realiza mediante una serie de ejemplos numéricos.

6.2 COMPORTAMIENTO MECÁNICO PASIVO DEL TEJIDO - TEORÍA DE MEZCLAS PROPUESTA

La teoría de mezclas propuesta resulta adecuada para la simulación del comportamiento mecánico de tejidos biológicos blandos, los cuales son idealizados como materiales compuestos reforzados con fibras. Sin embargo, la obtención de los parámetros materiales para el modelo constitutivo resulta complicada, debido a la carencia de información sobre las propiedades mecánicas de los constituyentes individuales de los tejidos. Por esta razón se propone, a partir de la teoría de mezclas formulada, un método inverso que permite determinar las propiedades mecánicas de los principales componentes del tejido. Se utilizan para esto, curvas tensión - deformación del compuesto (tejido completo) determinadas experimentalmente. En este caso se han considerado dos componentes: la matriz que es una mezcla de varias sustancias y, como segundo componente, las fibras de colágeno que constituyen el refuerzo. Cabe aclarar que la teoría de mezclas propuesta permite trabajar con cualquier número de componentes. Es decir, que es posible trabajar con un número mayor de componentes si existe la posibilidad de acceder a información cuantitativa referente a la morfología de los constituyentes, su participación volumétrica y la orientación preferencial de las fibras de refuerzo.

La cuasi-incompresibilidad de los tejidos es una consecuencia de la presencia del líquido intersticial que constituye un gran porcentaje del volumen de los mismos. Estos fluidos conforman la fase incompresible de la mezcla y por ello en el modelo propuesto están considerados en la ecuación constitutiva a través del término de presión hidrostática.

El método inverso propuesto permite obtener las propiedades mecánicas de los componentes del tejido utilizando datos experimentales. Esto es de especial interés dado que las metodologías conocidas para separar los componentes del tejido (digestión selectiva, autoclaving, etc.) alteran la estructura y propiedades de los mismos, en

consecuencia no es factible obtener las propiedades de los componentes mediante ensayos experimentales.

El comportamiento mecánico obtenido para cada componente es consistente con el comportamiento observado en estudios experimentales publicados. Las fibras de colágeno presentan la típica forma de “J” con un marcado incremento de rigidez coincidente con la zona en que las fibras pierden su curvatura natural y entran plenamente en carga. Se obtuvieron para ambos componentes los parámetros materiales correspondientes a varios modelos comúnmente utilizados para la modelación de tejidos y materiales hiperelásticos de comportamiento similar, como es el caso de algunos elastómeros.

La capacidad de este tipo de técnicas para describir la tensión y la deformación promedio de los componentes de un tejido es útil para tratar fenómenos biológicos, como crecimiento inducido por estímulo mecánico y remodelación, especialmente si se tiene en cuenta que la participación volumétrica de los componentes se trata en forma explícita, lo cual permite considerar las variaciones relativas en la composición de los tejidos asociada a los procesos de remodelación.

6.3 MODELO DE CRECIMIENTO/ATROFIA GENERADO POR TENSIONES CONSIDERANDO LA DISPONIBILIDAD BIOLÓGICA

Los estados tensionales fuera del rango fisiológico, correspondiente al equilibrio homeostático, generan un estímulo mecánico para la adaptación del tejido mediante el crecimiento o la atrofia del mismo. Sin embargo, el estímulo mecánico no se traduce automáticamente en la generación o absorción de tejido, sino que está limitado por la capacidad del metabolismo de producir dichos cambios. Para analizar este fenómeno se propone un modelo de crecimiento isótropo basado en una descomposición multiplicativa del gradiente de deformaciones y como aporte fundamental se introduce el concepto de disponibilidad biológica para el crecimiento. El mismo se implementa a través de una variable interna cuya evolución depende del ingreso de nutrientes al organismo y el crecimiento a lo largo del tiempo. De esta forma el crecimiento está limitado por la disponibilidad del metabolismo para generar nuevo tejido con lo cual entra en consideración el campo biológico además del mecánico brindando un mayor grado de realismo al modelo y ampliando su campo de aplicación. Los ejemplos presentados

permiten observar claramente que el campo biológico tiene un rol fundamental como factor limitante del crecimiento.

La posibilidad de considerar un comportamiento distinto para el crecimiento de los diferentes componentes del tejido, que se logra mediante la implementación de una teoría de mezclas, permite considerar un comportamiento diferenciado para los componentes del tejido. Esto es especialmente útil debido a que las tasas de renovación y reclutamiento del colágeno, que constituye el refuerzo estructural de la gran mayoría de los tejidos blandos, son sensiblemente distintas a las de la matriz.

6.4 MODELO DEL PROCESO DE NECROSIS DEL TEJIDO

El estudio del proceso de necrosis es importante porque está relacionado con varias patologías de gran incidencia en la mortalidad humana. El modelo propuesto permite analizar la evolución temporal de las propiedades mecánicas del tejido, total o parcialmente privado de nutrientes, y su interacción con el crecimiento generado por tensiones. Esta interacción se revela a través de dos facetas fundamentales: por una parte, se produce una modificación en el campo tensional debido a la necrosis del tejido que afecta al estímulo mecánico que depende de estos campos tensionales, en segundo lugar se produce una pérdida de la capacidad de adaptarse del tejido necrótico. La necrosis del tejido cardíaco implica, además de la rigidización del tejido cicatrizal, la falta de respuesta del mismo a estímulos eléctricos generando serias alteraciones en los patrones normales de contracción del corazón. En este contexto, la inclusión del modelo constitutivo presentado en un modelo cardíaco contráctil, tiene un potencial importante para el estudio de la funcionalidad del corazón post-infarto.

La base del modelo propuesto es la utilización de una participación volumétrica evolutiva para el tejido necrótico, que depende de la severidad de la isquemia y del periodo que dure la privación de nutrientes. La carencia de nutrientes, controlada mediante la variable de disponibilidad biológica de nutrientes, resulta el factor desencadenante del proceso de necrosis. Dado que la demanda de nutrientes es proporcional a la masa de tejido el crecimiento altera la demanda local de nutrientes, tal como ocurre en los casos de isquemia relativa, por lo que el modelo propuesto resulta prometedor para el estudio de este fenómeno.

Los ejemplos presentados muestran claramente la importancia del efecto de este proceso en los campos de tensiones y deformaciones.

6.5 PUBLICACIONES REALIZADAS

De los estudios y desarrollos presentados en esta tesis han surgido una serie de publicaciones, las cuales se detallan a continuación:

- Bellomo, F.J., Oller, S., Nallim L.G. “An Inverse Problem Approach Based on a Novell Mixing Model for the Mechanical Characterization of Arterial Tissues” Trabajo presentado en la Conferencia Internacional 'Continuum Biomechanics of Biological Tissue'. - Septiembre 2009. Cantabria. España.
- Bellomo F.J., Oller S., Nallim L.G. (2009). Un Modelo De Crecimiento Isótropo Para Tejidos Biológicos Blandos”. *Mecánica Computacional* Vol XXVIII, págs. 1997-2010 AMCA
- Oller S., Bellomo F.J., Armero F., Nallim L.G. (2010). A Stress Driven Growth Model for Soft Tissue Considering Biological Availability IOP Conference Series: *Materials Science and Engineering, Proceedings of WCCM / APCOM* doi:10.1088/1757-899X/10/1/012121
- Bellomo F.J., Oller S. and Nallim L.G. (2011). An inverse approach for the mechanical characterization of vascular tissues via a generalized rule of mixtures. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. DOI:10.1080/10255842.2011.585976.
- Bellomo F.J., Oller S., Armero F, Nallim L.G. (2011). A General Constitutive Model for Vascular Tissue Considering Stress Driven Growth and Biological Availability. *Computer Modeling in Engineering & Sciences*. CMES, vol.80, no.1, pp.1-21, 2011.
- Bellomo, F.J., Armero F., Nallim L.G., Oller S. (2011). A constitutive model for tissue adaptation: Necrosis and stress driven growth. *Mechanics Research Communications*. doi:10.1016/j.mechrescom.2011.11.007.

- Oñate, E., Bellomo F.J., Monteiro, V., Nallim, L., Oller, S. (2012) Multiscale Simulations and Mechanics of Biological Materials. *Mech & Compu .Biological Materials*. Capitulo de libro. En prensa.

6.6 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El modelo propuesto para el tejido considera familias de fibras largas de colágeno con una orientación preferencial. Este modelo es aplicable a tejidos que presenten una baja dispersión en la alineación de las fibras (por ejemplo: capa media de las arterias). Sin embargo, es posible extender el modelo propuesto mediante la incorporación de parámetros estadísticos para la consideración de la alineación de las fibras, permitiendo de esta forma la modelación de tejidos con una disposición arbitraria de fibras.

En esta tesis se introdujo el concepto de disponibilidad biológica, mediante una variable interna, con la doble función de controlar el proceso de remodelación isquémica y de limitar el crecimiento en función de la capacidad metabólica de producir nuevo tejido. Sin embargo, dicha variable depende de una función de ingreso de nutrientes cuya evolución se prescribe inicialmente. Sería interesante incluir explícitamente el fenómeno de transporte de nutrientes y oxígeno mediante una formulación basada en fuentes distribuidas y en la “permeabilidad” de los diferentes tejidos, en forma análoga al fenómeno de difusión térmica. De esta forma, se lograría una interacción más realista entre los campos biológicos y mecánicos en lo referente a la evolución del ingreso de nutrientes y, por ende, respecto de la variable interna de disponibilidad biológica.

Las sugerencias expuestas y otras relacionadas al modelo propuesto se pueden expresar en forma sucinta mediante el planteo de los siguientes objetivos puntuales para futuras investigaciones:

- Inclusión de parámetros estadísticos para describir la morfología de la fibra en casos que presenten una dispersión importante de su dirección.

- Desarrollo de un modelo de crecimiento direccionado inspirado en la distorsión de la relación de aspecto observada en la hipertrofia cardiaca.
- Consideración del estímulo mecánico generado por la tensión de corte en la íntima arterial para el análisis de arteriosclerosis y aneurismas.
- Tratamiento del campo biológico de distribución de nutrientes a través de un campo de difusión acoplado al campo mecánico.
- Caracterización de la “permeabilidad” de los diferentes tejidos, respecto de la perfusión de nutrientes.
- Inclusión del daño en el modelo como generador de estímulo para hipertrofia del tejido.

APÉNDICE A

Elementos de Mecánica del Continuo en Grandes Deformaciones

A.1 INTRODUCCIÓN

En el presente Apéndice se hace una revisión de conceptos de mecánica de medios continuos en lo referente a la cinemática de grandes deformaciones. Esta revisión incluye, entre otros conceptos, la definición de las configuraciones de referencia y actualizada o deformada, la definición del tensor gradiente de deformaciones, de los tensores de deformación de Green-Lagrange y Almansi, los operadores *push-forward* y *pull-back* y los distintos tensores de tensión (Primer y Segundo tensor de Piola-Kirchhoff, de Kirchhoff y de Cauchy). Estos conceptos son utilizados, principalmente, en los Capítulos 3 y 4 de esta tesis.

A.2 CINEMÁTICA

La descripción más elemental del movimiento del medio continuo puede llevarse a cabo mediante funciones matemáticas que describan la posición de cada partícula a lo largo del

tiempo. En general se requiere que estas funciones y sus derivadas sean continuas.

Se supone que el medio continuo está formado por infinitas partículas (puntos materiales) que ocupan diferentes posiciones del espacio físico durante su movimiento a lo largo del tiempo (Figura A.1). Se define como *configuración* del medio continuo en el instante t , que se denota por Ω_t , al lugar geométrico de las posiciones que ocupan en el espacio los puntos materiales (partículas) del medio continuo en dicho instante.

El instante $t = t_0$ del intervalo de tiempo de interés se denomina instante de referencia y la configuración en dicho instante se denomina *configuración inicial, material* o de *referencia* Ω_0 . En esta configuración, el vector posición de una partícula está dado por $\mathbf{X} = X_1\hat{e}_1 + X_2\hat{e}_2 + X_3\hat{e}_3$ donde las componentes (X_1, X_2, X_3) se denominan *coordenadas materiales* de la partícula (ver Figura A.1).

En la configuración actualizada Ω_t , la partícula situada originalmente en un punto \mathbf{P} en la configuración de referencia, ocupa un punto \mathbf{P}' en la configuración espacial y su vector de posición está dado por $\mathbf{x} = x_1\hat{e}_1 + x_2\hat{e}_2 + x_3\hat{e}_3$. Las componentes (x_1, x_2, x_3) se denominan *coordenadas espaciales* de la partícula en el tiempo t .

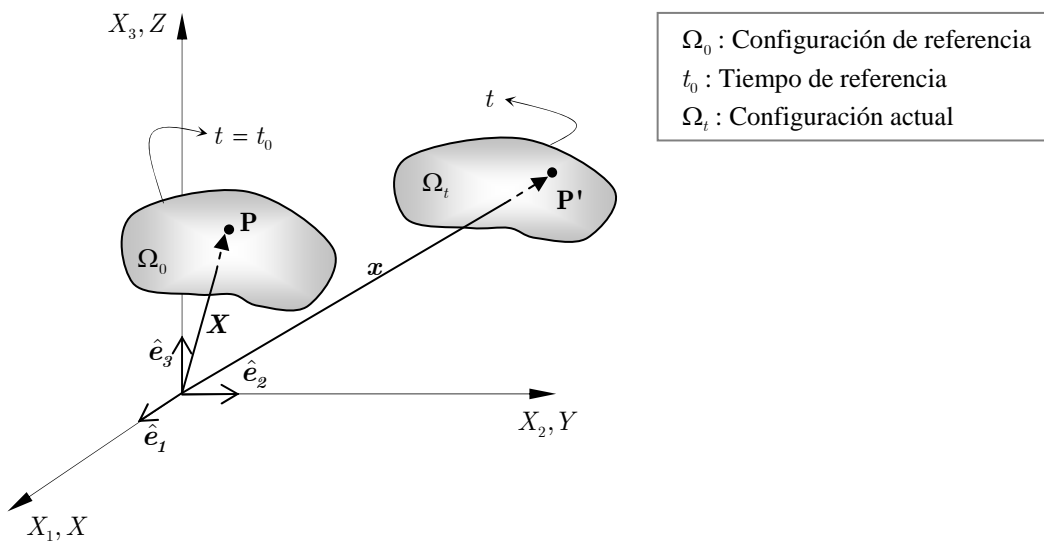


Figura A.1: Configuraciones del medio

El movimiento de las partículas del medio continuo puede describirse a través de la evolución de sus coordenadas espaciales (o de su vector posición) a lo largo del tiempo. Matemáticamente esto requiere conocer una función que para cada partícula (identificada por una etiqueta) proporcione sus coordenadas espaciales x_i en los sucesivos instantes de tiempo. Como etiqueta que caracteriza unívocamente a cada partícula puede elegirse sus coordenadas materiales X_i , obteniéndose la *ecuación del movimiento*:

$$\mathbf{x} = \varphi \{ \mathbf{X}, t \} \tag{A.1}$$

Las *ecuaciones de movimiento inversas* están dadas por:

$$\mathbf{X} = \varphi^{-1} \{ \mathbf{x}, t \} \tag{A.2}$$

A.2.1 Desplazamiento

Se define como desplazamiento a la diferencia entre los vectores de posición de una misma partícula en las configuraciones actualizada y de referencia.

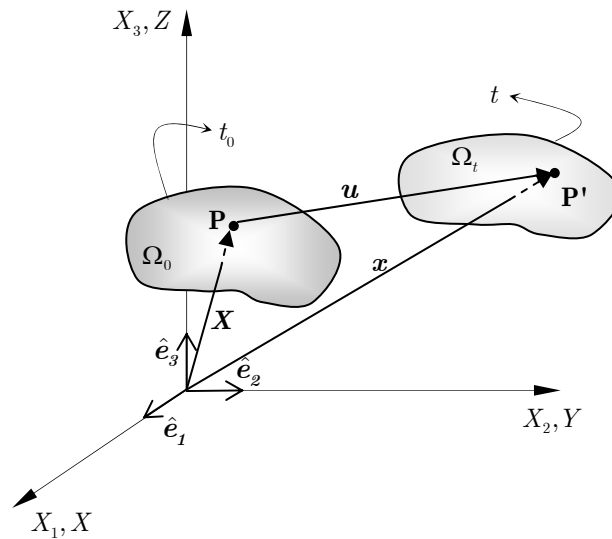


Figura A.2: Desplazamientos

El desplazamiento de una partícula situada en el punto P , en un instante determinado,

está definido por el vector \mathbf{u} que une los puntos del espacio \mathbf{P} (posición inicial) y \mathbf{P}' (posición en el instante actual t) de la partícula, como se muestra en la Figura A.2. El desplazamiento de todas las partículas del medio continuo define el *campo vectorial de desplazamientos* que puede describirse en forma material o espacial:

$$\mathbf{U}\{\mathbf{X}, t\} = \mathbf{x}\{\mathbf{X}, t\} - \mathbf{X} \quad (\text{A.3})$$

$$\mathbf{u}\{\mathbf{x}, t\} = \mathbf{x} - \mathbf{X}\{\mathbf{x}, t\} \quad (\text{A.4})$$

A.2.2 Gradientes Material, Espacial y Derivadas del Tiempo

Los gradientes material y espacial de un campo general γ , se definen como:

$$\nabla_{\mathbf{X}}\gamma = \frac{\partial}{\partial \mathbf{X}}\gamma\{\mathbf{X}, t\} \quad \text{y} \quad \nabla_{\mathbf{x}}\gamma = \frac{\partial}{\partial \mathbf{x}}\gamma\{\mathbf{x}, t\} \quad (\text{A.5})$$

esto es, las derivadas de γ con respecto a \mathbf{X} y \mathbf{x} manteniendo fijo el tiempo t . De manera análoga, las derivadas temporales material $\dot{\gamma}$ y espacial γ' se definen como:

$$\dot{\gamma} = \frac{\partial}{\partial t}\gamma\{\mathbf{X}, t\} \quad \text{y} \quad \gamma' = \frac{\partial}{\partial t}\gamma\{\mathbf{x}, t\} \quad (\text{A.6})$$

A.2.3 Gradiente de Deformación

El *tensor gradiente de deformación* del movimiento φ es un tensor de segundo orden que se define mediante la siguiente expresión:

$$\mathbf{F}\{\mathbf{X}, t\} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{X}} \quad (\text{A.7})$$

De acuerdo con la ec. (A.4) el gradiente de deformaciones se puede escribir como:

$$\mathbf{F}\{\mathbf{X}, t\} = \mathbf{I} + \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{X}} \quad (\text{A.8})$$

donde \mathbf{I} es el tensor identidad de segundo orden. Las componentes cartesianas del gradiente de las deformaciones están dadas por:

$$F_{ij} = \delta_{ij} + \frac{\partial u_i}{\partial X_j} \quad (\text{A.9})$$

En la Figura A.3 se muestra una línea material infinitesimal $d\mathbf{X}$ que conecta dos partículas materiales próximas \mathbf{X} y $\mathbf{X} + d\mathbf{X}$ de un cuerpo deformable. Cuando el cuerpo se somete a una deformación, estas partículas son mapeadas en x y $x + dx$, respectivamente. El gradiente es el operador lineal que relaciona la línea material infinitesimal $d\mathbf{X}$ con su deformada dx

$$dx = \mathbf{F}d\mathbf{X} \tag{A.10}$$

El tensor \mathbf{F} contiene la información del movimiento relativo, a lo largo del tiempo t , de todas las partículas materiales en el entorno de una partícula dada, identificada por sus coordenadas materiales \mathbf{X} . En efecto, la ec. (A.10) proporciona la evolución del vector de posición relativo dx en función de la correspondiente posición relativa $d\mathbf{X}$ en el instante de referencia.

La deformación de un cuerpo con gradiente de deformación constante, o sea con \mathbf{F} independiente de \mathbf{X} , se denomina *deformación homogénea*.

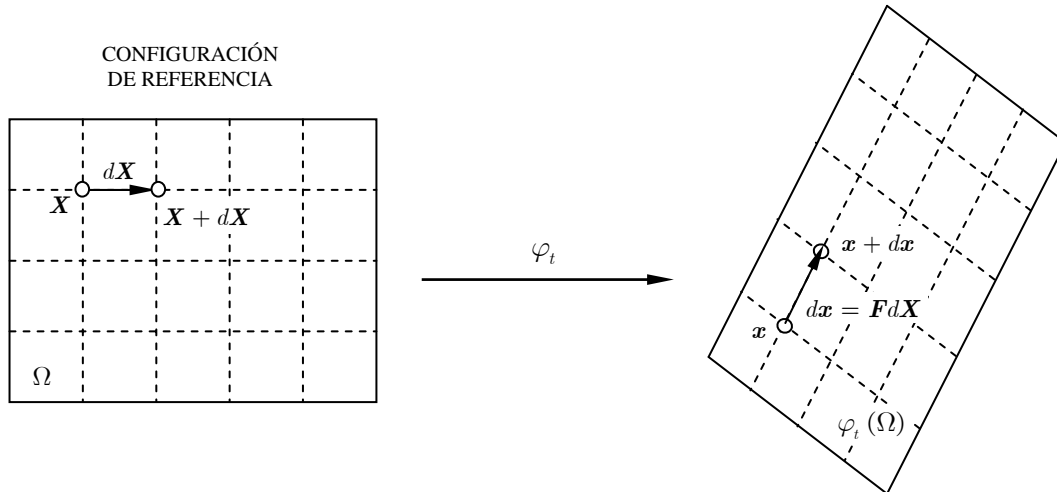


Figura A.3: Gradiente de deformación

A.2.4 Cambio de Volumen. Determinante del Gradiente de Deformación

Sea el volumen infinitesimal dv_0 definido por los vectores infinitesimales da , db y dc con origen en una partícula material \mathbf{X} en la configuración referencial, tal como se indica

en la Figura A.4. En esta configuración se tiene:

$$dv_0 = (da \times db) \cdot dc \tag{A.11}$$

La deformación φ_t mapea los vectores infinitesimales en Fda , Fdb y Fdc , de manera que el volumen infinitesimal deformado se expresa como:

$$dv = (Fda \times Fdb) \cdot Fdc \tag{A.12}$$

Haciendo uso de la identidad:

$$\det[\mathbf{A}] = \frac{(\mathbf{A}u \times \mathbf{A}v) \cdot \mathbf{A}w}{(u \times v) \cdot w}, \tag{A.13}$$

válida para cualquier tensor \mathbf{A} y cualquier conjunto $\{u, v, w\}$ de vectores linealmente independientes, puede decirse que el determinante del gradiente de deformación,

$$\det[\mathbf{F}] = \frac{dv}{dv_0}, \tag{A.14}$$

representa el volumen después de la deformación por unidad de volumen de referencia. Este determinante es usualmente designado por J :

$$J \equiv \det[\mathbf{F}] \tag{A.15}$$

Para cualquier deformación de cuerpo, \mathbf{F} es un tensor definido positivo:

$$\det[\mathbf{F}] > 0 \tag{A.16}$$

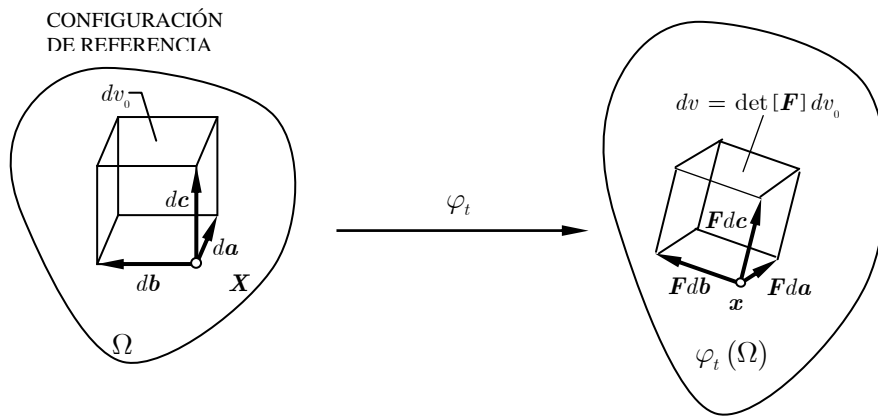


Figura A.4: Determinante del gradiente de

A.2.5 Descomposición Polar. Estiramiento y Rotación.

Si se aplica una *descomposición polar* al tensor gradiente de deformación, se obtiene:

$$\mathbf{F} = \mathbf{R}\mathbf{U} = \mathbf{V}\mathbf{R} \quad (\text{A.17})$$

donde el tensor ortogonal \mathbf{R} es el *tensor de rotación* y los tensores simétricos definidos positivos \mathbf{U} y \mathbf{V} son los *tensores de estiramiento derecho e izquierdo*, respectivamente. Los tensores de estiramiento derecho e izquierdo están relacionados a través de las siguientes relaciones:

$$\mathbf{U} = \mathbf{R}^T \mathbf{V} \mathbf{R} \quad \text{y} \quad \mathbf{V} = \mathbf{R} \mathbf{U} \mathbf{R}^T \quad (\text{A.18})$$

Los *tensores derecho e izquierdo de Cauchy-Green*, \mathbf{C} y \mathbf{b} respectivamente, se definen a partir del tensor gradiente de deformación, en la forma:

$$\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F} \quad \text{y} \quad \mathbf{b} = \mathbf{F} \mathbf{F}^T \quad (\text{A.19})$$

Teniendo en cuenta la ec.(A.17) y considerando que el tensor rotación \mathbf{R} es un tensor ortogonal, los tensores definidos por las ecs. (A.19) se pueden expresar como:

$$\mathbf{C} = \mathbf{U}^2 \quad \text{y} \quad \mathbf{b} = \mathbf{V}^2 \quad (\text{A.20})$$

A.2.6 Descomposición Espectral de los Tensores de Estiramiento

Los tensores \mathbf{U} y \mathbf{V} definidos en el apartado anterior son simétricos, por lo tanto admiten una *descomposición espectral*, que se expresa de la siguiente manera:

$$\mathbf{U} = \sum_{i=1}^3 \lambda_i \mathbf{N}_i \otimes \mathbf{N}_i \quad \text{y} \quad \mathbf{V} = \sum_{i=1}^3 \lambda_i \mathbf{n}_i \otimes \mathbf{n}_i \quad (\text{A.21})$$

donde $\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\}$ son los autovalores de \mathbf{U} y de \mathbf{V} , denominados *estiramientos principales* y los vectores \mathbf{N}_i y \mathbf{n}_i son autovectores unitarios de \mathbf{U} y de \mathbf{V} , respectivamente. Los conjuntos $\{\mathbf{N}_1, \mathbf{N}_2, \mathbf{N}_3\}$ y $\{\mathbf{n}_1, \mathbf{n}_2, \mathbf{n}_3\}$ forman bases ortonormales que definen las *direcciones principales lagrangeana y euleriana*, respectivamente.

De las ecs. (A.21) y (A.18) se obtiene la siguiente relación entre los autovectores de \mathbf{U} y de \mathbf{V} :

$$\mathbf{N}_i = \mathbf{R} \mathbf{n}_i \quad (\text{A.22})$$

La descomposición espectral de los tensores de estiramiento derecho e izquierdo

implica que para cualquier deformación, el estiramiento local de una partícula material puede siempre ser expresado como una superposición de estiramientos según tres direcciones mutuamente ortogonales.

A.2.7 Tensores de Deformación

La Figura A.5 muestra una partícula del medio continuo que ocupa el punto del espacio \mathbf{P} en la configuración material, y otra partícula \mathbf{Q} de su entorno diferencial separada de la anterior por el segmento $d\mathbf{X}$ y por el segmento $d\mathbf{x}$ homólogo del anterior en la configuración actual. Las longitudes de los segmentos $d\mathbf{X}$ y $d\mathbf{x}$ están dadas respectivamente por:

$$dS = \sqrt{d\mathbf{X} \mathbf{G} d\mathbf{X}} \quad \text{y} \quad ds = \sqrt{d\mathbf{x} \mathbf{g} d\mathbf{x}} \quad (\text{A.23})$$

donde \mathbf{G} es el tensor métrico en la configuración original o material y está dado por:

$$G_{ij} = (\vec{E}_i \vec{E}_j) \quad i, j : 1, 2, 3 \quad (\text{A.24})$$

donde los vectores $\{\vec{E}_i\}$ definen un sistema de coordenadas en \mathbb{R}^3 . En forma análoga se define el tensor métrico \mathbf{g} en la configuración deformada como:

$$g_{ij} = (\vec{e}_i \vec{e}_j) \quad i, j : 1, 2, 3 \quad (\text{A.25})$$

donde los vectores $\{\vec{e}_i\}$ definen un sistema de coordenadas en la configuración deformada.

En esta tesis se supone que $\{\vec{E}_i\}$ coincide con la base canónica de \mathbb{R}^3 y por lo tanto \mathbf{G} es la identidad. Análogamente al caso material, se supone que $\{\vec{e}_i\}$ coincide con la base canónica de \mathbb{R}^3 y, por lo tanto, \mathbf{g} resulta la identidad. Entonces, teniendo en cuenta que $\mathbf{G} = \mathbf{g} = \mathbf{I}$, y que los vectores diferenciales $d\mathbf{X}$ y $d\mathbf{x}$ están relacionados por el tensor gradiente de deformación mediante la ec. (A.10), se puede obtener:

$$\begin{aligned} (ds)^2 - (dS)^2 &= d\mathbf{X} (\mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I}) d\mathbf{X} \\ &= 2d\mathbf{X} \mathbf{E} d\mathbf{X} \end{aligned} \quad (\text{A.26})$$

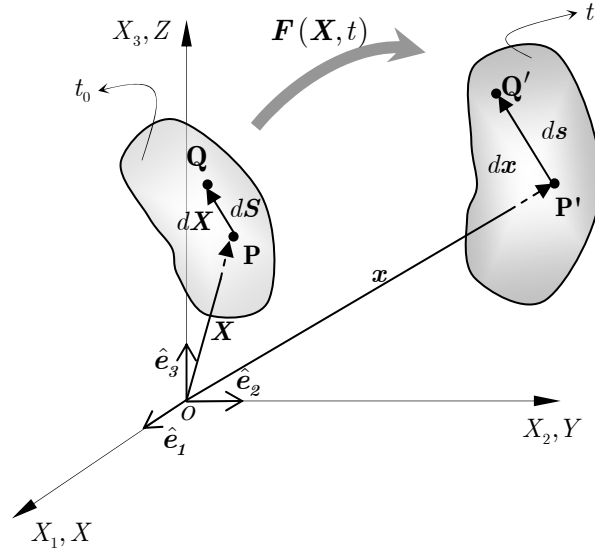


Figura A.5: Segmentos en la configuración referencial y

La ec. (A.26) define implícitamente el denominado *tensor material de deformación* o *tensor de deformación de Green-Lagrange* como:

$$\mathbf{E} \{ \mathbf{X}, t \} = \frac{1}{2} \left(\frac{\mathbf{F}^T \mathbf{F}}{\mathcal{C}} - \mathbf{I} \right) \quad (\text{A.27})$$

El tensor de deformación en la configuración actualizada (Almansi) se puede obtener de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} (ds)^2 - (dS)^2 &= d\mathbf{x} (\mathbf{I} - \mathbf{F}^{-T} \mathbf{F}^{-1}) d\mathbf{x} \\ &= 2d\mathbf{x} \mathbf{e} d\mathbf{x} \end{aligned} \quad (\text{A.28})$$

La ec. (A.28) define implícitamente el denominado *tensor de deformación en la configuración espacial* ó *tensor de deformación de Almansi* como:

$$\mathbf{e} \{ \mathbf{x}, t \} = \frac{1}{2} \left(\mathbf{I} - \frac{\mathbf{F}^{-T} \mathbf{F}^{-1}}{\mathbf{b}^{-1}} \right) \quad (\text{A.29})$$

A su vez, en la ec. (A.27) queda definido implícitamente el *tensor derecho de Cauchy-Green C*, dado por:

$$C = F^T F \tag{A.30}$$

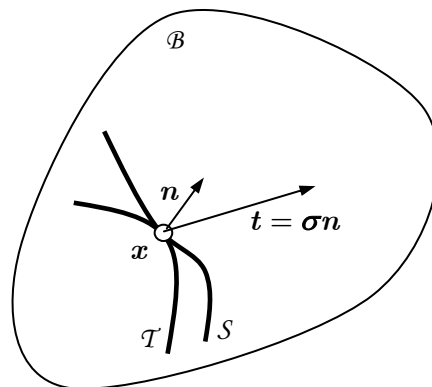
Análogamente, en la ec. (A.29) queda definido implícitamente el denominado *tensor izquierdo de Cauchy-Green*, dado por:

$$b = FF^T \tag{A.31}$$

A.3 MEDIDAS DE TENSIÓN

A.3.1 Vector de Tensiones de Cauchy. Axioma de Cauchy

El axioma de Cauchy se expresa para una configuración deformada de un cuerpo \mathcal{B} , tal como la indicada en la Fig. A.6, de la siguiente forma: Siendo S una superficie orientada de \mathcal{B} con un vector normal n en el punto x ; en este punto, la fuerza de superficie ejercida por la parte del cuerpo a un lado de S sobre la parte del cuerpo al otro lado de S , a través de esta superficie S , depende de S sólo a través de su normal n . Esto implica que idénticas fuerzas son transmitidas a través de cualquier superficie con normal n en x , como las superficies S y T representadas en la Figura A.6. Esta fuerza (por unidad de superficie) se denomina vector de tensiones de Cauchy $t(n)$. Si S pertenece al contorno de \mathcal{B} , entonces el vector de tensiones de Cauchy representa la fuerza de contacto ejercida por el exterior sobre \mathcal{B} .



A.3.2 Axioma de Balance de Momento

Sea \mathcal{B} un cuerpo sujeto a un sistema de fuerzas de superficie $t(x, n)$ y fuerzas de masa $b(x)$. El campo espacial $b(x)$ representa fuerzas por unidad de masa actuando en el interior de \mathcal{B} . El *axioma de balance de momento* expresa: “Para toda parte \mathcal{P} de la configuración deformada de \mathcal{B} , con contorno S , el *balance de momento lineal*:

$$\int_S \mathbf{t}(\mathbf{n}) da + \int_{\mathcal{P}} \rho \mathbf{b} dv = \int_{\mathcal{P}} \rho \dot{\mathbf{v}} dv \quad (\text{A.32})$$

y el balance de momento angular:

$$\int_S \mathbf{x} \times \mathbf{t}(\mathbf{n}) da + \int_{\mathcal{P}} \mathbf{x} \times \rho \mathbf{b} dv = \int_{\mathcal{P}} \mathbf{x} \times \rho \dot{\mathbf{v}} dv \quad (\text{A.33})$$

son satisfechos, siendo $\rho = \rho(\mathbf{x})$ el campo de densidad de masa por unidad de volumen en la configuración deformada \mathcal{B}' . El lado derecho de las ecs. (A.32) y (A.33) contiene los términos de inercia, siendo $\dot{\mathbf{v}}$ el campo de aceleraciones de \mathcal{B} .

A.3.3 Tensor de Tensiones de Cauchy

Como consecuencia del axioma de balance de momento, la dependencia de la fuerza de superficie \mathbf{t} con la normal \mathbf{n} es lineal. O sea que existe un campo tensorial $\boldsymbol{\sigma}(\mathbf{x})$ tal que el vector de tensiones de Cauchy está dado por:

$$\mathbf{t}(\mathbf{x}, \mathbf{n}) = \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{x}) \mathbf{n} \quad (\text{A.34})$$

El tensor $\boldsymbol{\sigma}$ es simétrico y se denomina *tensor de tensiones de Cauchy*, frecuentemente llamado de tensiones verdaderas. Éste tensor se puede representar utilizando una base ortonormal $\{\mathbf{n}_1, \mathbf{n}_2, \mathbf{n}_3\}$ como:

$$\boldsymbol{\sigma} = \sigma_{ij} \mathbf{n}_i \otimes \mathbf{n}_j \quad (\text{A.35})$$

donde $\sigma_{ij} = (\boldsymbol{\sigma} \mathbf{n}_i) \cdot \mathbf{n}_j$.

Debido a su simetría, el tensor de tensiones de Cauchy admite la descomposición espectral:

$$\boldsymbol{\sigma} = \sum_{i=1}^3 \sigma_i^* \mathbf{n}_i^* \otimes \mathbf{n}_i^* \quad (\text{A.36})$$

donde $\{\mathbf{n}_1^*, \mathbf{n}_2^*, \mathbf{n}_3^*\}$ es una base ortonormal en la cual todas las componentes de cortante del tensor de tensiones de Cauchy son nulas y sólo las componentes normales pueden ser no nulas. Las componentes normales σ_i^* son los autovalores de $\boldsymbol{\sigma}$ y se denominan *tensiones principales de Cauchy* y las direcciones $\{\mathbf{n}_1^*, \mathbf{n}_2^*, \mathbf{n}_3^*\}$ son denominadas *direcciones de las*

tensiones principales.

A.3.4 Tensores de Tensión de Piola-Kirchhoff

El vector de tracciones \mathbf{t} dado por la ec. (A.34) mide la fuerza ejercida a través de una superficie material por unidad de superficie *deformada*. Por otra parte, $\bar{\mathbf{t}}$ mide la fuerza que actúa en cualquier superficie cuya normal es \mathbf{n} en la configuración deformada, por unidad de superficie de *referencia*. Siendo da un área infinitesimal de una superficie normal a \mathbf{n} en la configuración deformada y da_0 su equivalente en la posición no deformada, $\bar{\mathbf{t}}$ se expresa como:

$$\bar{\mathbf{t}} = \frac{da}{da_0} \mathbf{t} = \frac{da}{da_0} \boldsymbol{\sigma} \mathbf{n} \quad (\text{A.37})$$

Si se considera una superficie S del cuerpo \mathcal{B} en la configuración de referencia (ver Figura A.7), dos vectores $d\mathbf{X}_1$ y $d\mathbf{X}_2$ infinitesimales tangentes a S en el punto material \mathbf{X} , una superficie da_0 generada por $d\mathbf{X}_1$ y $d\mathbf{X}_2$ y un vector \mathbf{m} en la dirección normal a S en \mathbf{X} , se tiene:

$$\mathbf{m} da_0 = d\mathbf{X}_1 \times d\mathbf{X}_2 \quad (\text{A.38})$$

Sometido a deformación, los vectores tangentes $d\mathbf{X}_1$ y $d\mathbf{X}_2$ son transformados en $\mathbf{F}d\mathbf{X}_1$ y $\mathbf{F}d\mathbf{X}_2$ tal que la normal a la configuración deformada de S es:

$$\mathbf{n} da = \mathbf{F}d\mathbf{X}_1 \times \mathbf{F}d\mathbf{X}_2 \quad (\text{A.39})$$

donde da es la correspondiente superficie deformada. Pre-multiplicando ambos lados de esta expresión por \mathbf{F}^T y teniendo en cuenta la identidad:

$$\mathbf{A}\mathbf{u} \times \mathbf{A}\mathbf{v} = \det[\mathbf{A}] \mathbf{A}^{-T} (\mathbf{u} \times \mathbf{v}) \quad (\text{A.40})$$

válida para todo tensor invertible \mathbf{A} y vectores \mathbf{u} y \mathbf{v} , se obtiene:

$$\mathbf{F}^T \mathbf{n} da = J d\mathbf{X}_1 \times d\mathbf{X}_2 = J \mathbf{m} da_0 \quad (\text{A.41})$$

donde $J = \det[\mathbf{F}]$. Esto es equivalente a

$$\frac{da}{da_0} \mathbf{n} = J \mathbf{F}^T \mathbf{m} \quad (\text{A.42})$$

Finalmente, sustituyendo la ec. (A.42) en la ec. (A.37), $\bar{\mathbf{t}}$ puede escribirse en términos

de m como:

$$\bar{t} = J\sigma F^{-T} m = Pm; \quad P = J\sigma F^{-T} \tag{A.43}$$

El tensor P se denomina *primer tensor de tensiones de Piola – Kirchhoff* y es usualmente llamado de *tensión nominal*. El vector \bar{t} se obtiene aplicando el primer tensor de tensiones de Piola – Kirchhoff al vector unitario m , normal a la configuración de referencia S . En contraste con el tensor de tensiones de Cauchy, P es en general asimétrico lo que constituye un problema para su utilización en ecuaciones constitutivas con un tensor de deformaciones simétrico.

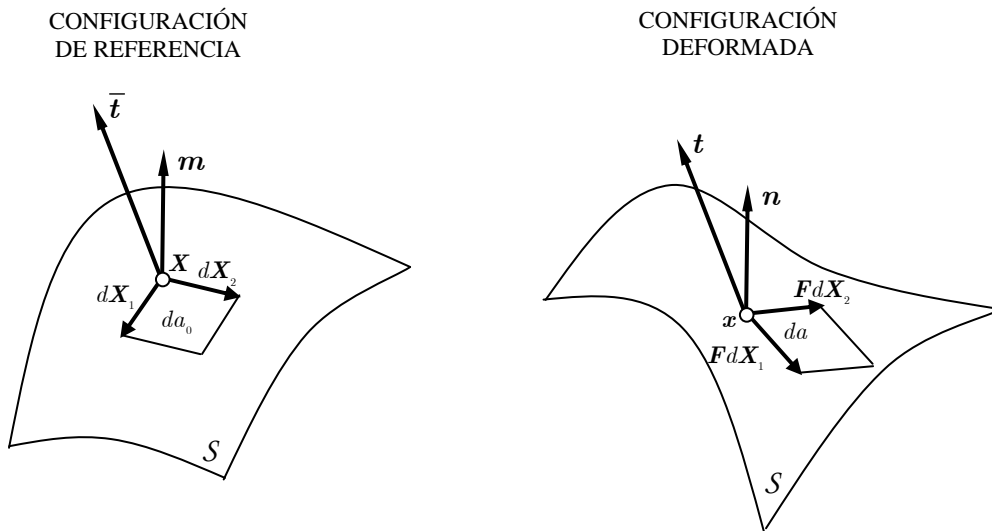


Figura A.7: Primer tensor de tensiones de Piola - Kirchhoff

El *segundo tensor de tensiones de Piola – Kirchhoff* es un tensor simétrico y se prefiere su utilización para el caso de grandes deformaciones aún cuando las ecuaciones de movimiento o equilibrio en las que interviene son más complejas. Este campo tensorial contravariante es simétrico y parametrizado por coordenadas materiales. En la mecánica computacional y, en particular, en la formulación de modelos constitutivos de sólidos representa una medida de tensión muy útil. El segundo tensor de Piola – Kirchhoff se relaciona con el primero en forma similar a la relación que existe entre una línea infinitesimal dX en la configuración de referencia con su deformada dx en la configuración espacial, esto es:

$$\mathbf{S} = \mathbf{F}^{-1} \mathbf{P} \quad (\text{A.44})$$

$$\mathbf{S} = \mathbf{F}^{-1} \underbrace{J \boldsymbol{\sigma}}_{\boldsymbol{\tau}} \mathbf{F}^{-T} \quad (\text{A.45})$$

A.3.5 Tensiones de Kirchhoff

Otra medida de tensiones frecuentemente utilizada es el *tensor de tensiones de Kirchhoff* $\boldsymbol{\tau}$, definido por:

$$\boldsymbol{\tau} = J \boldsymbol{\sigma} \quad \text{ó} \quad \tau_{ij} = J \sigma_{ij}, \quad (\text{A.46})$$

El tensor $\boldsymbol{\tau}$ es simétrico, contravariante, parametrizado por las coordenadas espaciales. Debido a su simetría admite la representación espectral:

$$\boldsymbol{\tau} = \sum_{i=1}^3 \tau_i^* n_i^* \otimes n_i^* \quad (\text{A.47})$$

Se verifica además, que las *tensiones principales de Kirchhoff* τ_i^* están relacionadas con las tensiones principales de Cauchy σ_i^* por la expresión:

$$\tau_i^* = J \sigma_i^* \quad (\text{A.48})$$

A.4 OPERACIONES DE TRANSPORTE DE TENSORES

Conocido el tensor gradiente de deformación \mathbf{F} , el *push-forward* $\vec{\phi}$ de un tensor en la configuración de referencia Ω_0 indicado mediante \mathbf{Z} , es un tensor espacial o euleriano \mathbf{z} en la configuración deformada Ω_t ,

$$\mathbf{z} = \vec{\phi} \mathbf{Z} \quad (\text{A.49})$$

que se escribe para un tensor contravariante $\mathbf{Z}^\#$ como:

$$z^{ij} = F_1^i F_j^j Z^{IJ} \quad (\text{A.50})$$

$$\mathbf{z}^\# = \mathbf{F} \mathbf{Z}^\# \mathbf{F}^T \quad (\text{A.51})$$

y se escribe para un tensor \mathbf{Z} expresado en componentes covariantes como:

$$z_{ij} = (F_I^i)^{-1} (F_J^j)^{-1} Z_{IJ} \quad (\text{A.52})$$

$$\mathbf{z} = \mathbf{F}^{-T} \mathbf{Z} \mathbf{F}^{-1} \quad (\text{A.53})$$

La operación inversa denominada *pull-back* $\overleftarrow{\phi}$ transforma un tensor espacial \mathbf{z} , en la configuración deformada Ω_t , en otro tensor \mathbf{Z} en la configuración original Ω_0 ,

$$\mathbf{Z} = \overleftarrow{\phi} \mathbf{z} \quad (\text{A.54})$$

que se define para un tensor $\mathbf{z}^\#$ contravariante como:

$$Z^{IJ} = (F_I^i)^{-1} (F_J^j)^{-1} z^{ij} \quad (\text{A.55})$$

$$\mathbf{Z}^\# = \mathbf{F}^{-1} \mathbf{z}^\# \mathbf{F}^{-T} \quad (\text{A.56})$$

y se escribe para un tensor \mathbf{z} expresado en componentes covariantes como:

$$Z_{ij} = F_I^i F_J^j z_{IJ} \quad (\text{A.57})$$

$$\mathbf{Z} = \mathbf{F}^T \mathbf{z} \mathbf{F} \quad (\text{A.58})$$

Utilizando los operadores *push-forward* $\overrightarrow{\phi}$ y *pull-back* $\overleftarrow{\phi}$, se establecen las siguientes relaciones entre los tensores de deformación:

$$\mathbf{e} = \overrightarrow{\phi} \mathbf{E} = \mathbf{F}^{-T} \mathbf{E} \mathbf{F}^{-1} \quad (\text{A.59})$$

$$\mathbf{E} = \overleftarrow{\phi} \mathbf{e} = \mathbf{F}^T \mathbf{e} \mathbf{F} \quad (\text{A.60})$$

y de tensión:

$$\mathbf{S} = \overleftarrow{\phi} \boldsymbol{\tau} = J \overleftarrow{\phi} \boldsymbol{\sigma} = J \mathbf{F}^{-1} \boldsymbol{\sigma} \mathbf{F}^{-T} \quad (\text{A.61})$$

$$J \boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\tau} = \overrightarrow{\phi} \mathbf{S} = \mathbf{F} \mathbf{S} \mathbf{F}^T \quad (\text{A.62})$$

APÉNDICE B

Termodinámica

B.1 INTRODUCCIÓN

En este apéndice se hace una breve revisión de algunos conceptos básicos de termodinámica de medios continuos que hacen a la formulación del modelo presentado en el Capítulo 4 de esta tesis.

B.2 LEYES FUNDAMENTALES DE LA TERMODINÁMICA Y SU RELACIÓN CON LOS MODELOS CONSTITUTIVOS

Sea un cuerpo continuo \mathcal{B} el cual ocupa una región Ω con contorno $\partial\Omega$ en el espacio de tres dimensiones \mathbb{R}^3 en su configuración de referencia. Se somete a \mathcal{B} a un movimiento φ tal que para cada instante de tiempo t , $\varphi(\cdot, t): \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ mapea la posición \mathbf{X} de cada partícula material de \mathcal{B} en la posición \mathbf{x} que esta partícula ocupa en el tiempo t . Además, para establecer las leyes fundamentales de la termodinámica, se introducen los campos escalares $\theta(\mathbf{x}, t)$, $e(\mathbf{x}, t)$, $s(\mathbf{x}, t)$ y $r(\mathbf{x}, t)$ definidos en la configuración deformada de \mathcal{B} , los cuales representan la *temperatura*, la *energía específica interna*, la *entropía específica* y la *densidad de producción de calor*. Además de estos campos escalares, el campo tensorial $\boldsymbol{\sigma}(\mathbf{x}, t)$ representa el tensor de tensiones de Cauchy (ver

Capítulo 3) y los campos $\mathbf{b}(\mathbf{x}, t)$, $\mathbf{q}(\mathbf{x}, t)$ representaran, respectivamente, las fuerzas másicas y el flujo de calor.

B.2.1 Conservación de la Masa

El postulado de conservación de la masa requiere el cumplimiento de la siguiente ecuación:

$$\dot{\rho} + \rho \operatorname{div}[\mathbf{v}] = 0 \quad \text{o} \quad \rho^t = \rho_0 \frac{dV_0}{dV_t} \quad (\text{B.1})$$

donde ρ es el campo de densidad de masa, \mathbf{v} es la velocidad espacial, $\operatorname{div}[\cdot]$ representa la divergencia espacial de $[\cdot]$.

B.2.2 Balance de Momento

En su forma local euleriana, el balance de momento se puede expresar mediante las siguientes ecuaciones:

$$\operatorname{div}[\boldsymbol{\sigma}] + \rho \mathbf{b} = \rho \dot{\mathbf{v}} \quad \text{en } \varphi(\Omega) \quad (\text{B.2})$$

$$\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}^T \quad \text{en } \varphi(\Omega) \quad (\text{B.3})$$

$$\bar{\mathbf{f}} = \boldsymbol{\sigma} \mathbf{n} \quad \text{en } \varphi(\partial\Omega) \quad (\text{B.4})$$

donde \mathbf{n} es el vector normal al contorno deformado $\varphi(\partial\Omega)$ de \mathcal{B} , $\bar{\mathbf{f}}$ es el campo vectorial de fuerzas de superficie y $\dot{\mathbf{v}}$ es el campo de aceleraciones.

B.2.3 Primer Principio de la Termodinámica

El primer principio de la termodinámica postula la conservación de energía. En su forma local euleriana queda expresado en forma explícita mediante la ecuación:

$$\rho \dot{e} = \boldsymbol{\sigma} : \mathbf{d} + \rho r - \operatorname{div}[\mathbf{q}] \quad (\text{B.5})$$

donde $\mathbf{d} = \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{v} + \nabla \mathbf{v}^T)$ es la tasa de deformación, siendo $\nabla(\cdot)$ el gradiente espacial de (\cdot) .

B.2.4 Segundo Principio de la Termodinámica

El segundo principio de la termodinámica postula la irreversibilidad de la producción de entropía s . Se expresa mediante la siguiente desigualdad:

$$\rho \dot{s} + \operatorname{div} \left[\frac{\mathbf{q}}{\theta} \right] - \frac{\rho r}{\theta} \geq 0 \quad (\text{B.6})$$

donde θ es la temperatura.

B.2.5 La Desigualdad de Clausius-Duhem

Combinando el primer y segundo principio de la termodinámica se obtiene la desigualdad:

$$\rho \dot{s} + \operatorname{div} \left[\frac{\mathbf{q}}{\theta} \right] - \frac{1}{\theta} (\rho \dot{e} - \boldsymbol{\sigma} : \mathbf{d} + \operatorname{div}[\mathbf{q}]) \geq 0 \quad (\text{B.7})$$

Por otra parte, la energía libre específica ψ , conocida como energía de Helmholtz por unidad de masa, está dada por:

$$\psi = e - \theta s \quad (\text{B.8})$$

Además, se cumple la siguiente identidad:

$$\operatorname{div} \left[\frac{\mathbf{q}}{\theta} \right] = \frac{1}{\theta} \operatorname{div}[\mathbf{q}] - \frac{1}{\theta^2} \mathbf{q} \cdot \nabla \theta \quad (\text{B.9})$$

Si se introducen las expresiones dadas por (B.8) y (B.9) en la desigualdad de la ec. (B.7), resulta la desigualdad de *Clausius-Duhem*:

$$\boldsymbol{\sigma} : \mathbf{d} - \rho (\dot{\psi} + s\dot{\theta}) - \frac{1}{\theta} \mathbf{q} \cdot \mathbf{g} \geq 0 \quad (\text{B.10})$$

donde $\mathbf{g} = \nabla \theta$ es el gradiente de la temperatura.

Todos los principios que se enunciaron son válidos para cualquier cuerpo continuo. Para distinguir entre diferentes tipos de material debe introducirse un modelo constitutivo. A partir de estos principios, se plantean los *axiomas constitutivos* (Malvern, 1969), los cuales forman la base para el desarrollo de modelos constitutivos de tipo general y también deben cumplirse para cualquier material modelado.

B.2.6 Termodinámica con Variables Internas

Una alternativa efectiva a la descripción general, basada en la historia de funcionales (de acuerdo con los axiomas constitutivos) es la adopción de la *termodinámica con variables internas*. Ésta se basa en la hipomonografía que sostiene que en cualquier instante del proceso termodinámico, el estado termodinámico en un punto puede ser completamente determinado por un número finito de variables de estado. Entonces, el estado termodinámico depende sólo del valor de estas variables y de su variación temporal. Lo anterior está relacionado con la aceptación de la existencia de un estado (ficticio) de equilibrio termodinámico, conocido como estado de acompañamiento local, descrito por el valor actual de las variables de estado. Así, todo proceso se considera como una sucesión de estados de equilibrio.

Es conveniente suponer que, en un cierto tiempo t , el estado termodinámico en un punto es determinado por el grupo $\{\mathbf{F}, \theta, \mathbf{g}, \boldsymbol{\alpha}\}$ de variables de estado, donde $\mathbf{F}, \theta, \mathbf{g}$ son valores instantáneos del gradiente de deformación, temperatura y gradiente de temperatura y $\boldsymbol{\alpha}$ es un grupo $\boldsymbol{\alpha} = \{\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k\}$ de variables internas asociadas con mecanismos disipativos.

La energía libre específica tiene entonces la forma:

$$\psi = \psi(\mathbf{F}, \theta, \boldsymbol{\alpha}), \quad (\text{B.11})$$

tal que la tasa de cambio está dada por:

$$\dot{\psi} = \frac{\delta\psi}{\delta\mathbf{F}} : \dot{\mathbf{F}} + \frac{\delta\psi}{\delta\theta} \dot{\theta} + \frac{\delta\psi}{\delta\boldsymbol{\alpha}} \dot{\boldsymbol{\alpha}}, \quad (\text{B.12})$$

donde

$$\frac{\delta\psi}{\delta\boldsymbol{\alpha}} \dot{\boldsymbol{\alpha}} = \sum_{i=1}^k \frac{\delta\psi}{\delta\alpha_i} \dot{\alpha}_i \quad (\text{B.13})$$

Introduciendo la relación (Salomón *et al*, 1999):

$$\boldsymbol{\sigma} : \mathbf{d} = \frac{\rho}{\rho_0} \mathbf{P} : \dot{\mathbf{F}}, \quad (\text{B.14})$$

donde \mathbf{P} es el primer tensor de tensiones de Piola-Kirchhoff y ρ_0 es la densidad en la configuración de referencia, se obtiene la desigualdad de Clasius-Duhem:

$$\left(\mathbf{P} - \rho_0 \frac{\delta\psi}{\delta\mathbf{F}} \right) : \dot{\mathbf{F}} - \rho_0 \left(s + \frac{\delta\psi}{\delta\theta} \right) \dot{\theta} - \rho_0 \frac{\delta\psi}{\delta\boldsymbol{\alpha}} \dot{\boldsymbol{\alpha}} - \frac{\rho_0}{\rho\theta} \mathbf{q} \cdot \mathbf{g} \geq 0 \quad (\text{B.15})$$

Si se considera que esta desigualdad debe cumplirse para cualquier proceso termodinámico, resultan las expresiones del primer tensor de tensiones de Piola-Kirchhoff \mathbf{P} y la entropía s :

$$\mathbf{P} = \rho_0 \frac{\delta \psi}{\delta \mathbf{F}} \quad (\text{B.16})$$

$$s = -\frac{\delta \psi}{\delta \theta} \quad (\text{B.17})$$

Finalmente, se define:

$$A_i = \rho_0 \frac{\delta \psi}{\delta \alpha_i} \quad (\text{B.18})$$

como la fuerza termodinámica conjugada de cada variable interna α_i , entonces el último término de la desigualdad de Clausius-Duhem resulta:

$$-A_i \dot{\alpha} - \frac{\rho_0}{\rho \theta} \mathbf{q} \cdot \mathbf{g} \geq 0 \quad (\text{B.19})$$

Se hace notar que la descripción constitutiva por medio de potenciales convexos no es una consecuencia de la termodinámica, pero si una herramienta para formular ecuaciones constitutivas sin violación de los principios de la termodinámica.

APÉNDICE C

Formulación del Método de Elementos Finitos en Grandes Deformaciones y Derivación de la Formulación multcampos desplazamientos- presión \mathbf{u} / \mathbf{p}

C.1 INTRODUCCIÓN

En el presente Apéndice se hace una revisión de los conceptos fundamentales relacionados con el método de los elementos finitos, considerando una cinemática en grandes deformaciones, y la derivación de una formulación multcampos que permite sortear las dificultades derivadas de la cuasi-incompresibilidad de los tejidos biológicos blandos para la implementación computacional del modelo constitutivo propuesto. Para

ello, en primera instancia, se hace una somera revisión de los conceptos necesarios para comprender los desarrollos subsiguientes.

C.2 FORMULACIÓN LAGRANGEANA TOTAL Y LAGRANGEANA ACTUALIZADA

La formulación de los problemas en mecánica del continuo puede realizarse utilizando como referencia las coordenadas materiales \mathbf{X} (descripción lagrangeana o material) o las coordenadas espaciales \mathbf{x} (descripción euleriana o espacial). La descripción material sigue la trayectoria de las partículas del cuerpo en su movimiento desde la configuración de referencia a la actualizada, la atención en este caso está centrada en el seguimiento de la partícula y los procesos que atraviesa. En la descripción espacial la atención se centra en lo que sucede en un punto fijo del espacio. Esta última se adopta, en general, para problemas de mecánica de los fluidos; mientras que en problemas de mecánica de los sólidos suele ser, más adecuada la formulación lagrangeana.

Refiriendo la configuración del cuerpo a un sistema de coordenadas cartesianas ortogonales, el equilibrio del cuerpo en el tiempo $t + \Delta t$ se expresa mediante el principio de los trabajos virtuales como:

$$\int_{V^{t+\Delta t}} \boldsymbol{\sigma}^{t+\Delta t} \delta \mathbf{e}^{t+\Delta t} dV^{t+\Delta t} = \int_{V^{t+\Delta t}} \mathbf{f}_V^{t+\Delta t} \delta \mathbf{u} dV^{t+\Delta t} + \int_{S^{t+\Delta t}} \mathbf{f}_S^{t+\Delta t} \delta \mathbf{u} dS^{t+\Delta t} \quad (\text{C.1})$$

donde $\boldsymbol{\sigma}^{t+\Delta t}$ es el tensor de tensiones de Cauchy (ver Apéndice A), $\delta \mathbf{e}^{t+\Delta t}$ es la tasa Rivlin-Erikson de deformación o incremento lineal de deformación de Almansi, $V^{t+\Delta t}$ es el volumen del cuerpo, \mathbf{f}_V son las fuerzas externas por unidad de volumen, \mathbf{f}_S las fuerzas externas por unidad de superficie, en el tiempo $t + \Delta t$.

Un sólido puede sufrir grandes deformaciones y desplazamientos, además las relaciones constitutivas suelen ser no lineales, de allí que la ec. (C.1) no puede ser resuelta de manera directa. Una solución aproximada se obtiene refiriendo todas las variables a una configuración de equilibrio calculada previamente, linealizando las ecuaciones resultantes y mejorando la aproximación en iteraciones sucesivas.

La configuración de equilibrio calculada previamente y utilizada como referencia puede ser cualquiera de las soluciones obtenidas para los tiempos $0, \Delta t, 2\Delta t, \dots, t$. De todas

estas opciones, en la práctica se eligen comúnmente dos, dando lugar a las formulaciones denominadas *lagrangeana total* y *lagrangeana actualizada*. La descripción lagrangeana total utiliza como referencia la configuración inicial, es decir $t = 0$. La descripción lagrangeana actualizada toma como referencia la última configuración calculada. La esencia de la formulación actualizada es que se actualiza el sistema de referencia de manera periódica (Crisfield, 1996a; Zienkiewicz, 1980).

De acuerdo con el principio de conservación de la masa $\rho_0 dV_0 = \rho^t dV^t$ y la relación entre los tensores de deformación y de tensión presentados en el Apéndice A, se tiene:

$$\int_{V^t} \sigma^t \delta \mathbf{e}^t dV^t = \int_{V^t} \frac{\rho^t}{\rho_0} \mathbf{S}^t \delta \mathbf{E}^t dV^t = \int_{V^0} \mathbf{S}^t \delta \mathbf{E}^t dV^t \quad (\text{C.2})$$

La formulación del principio de los trabajos virtuales en una configuración lagrangeana total resulta entonces:

$$\int_{V^0} \mathbf{S}_0^{t+\Delta t} \delta \mathbf{E}_0^{t+\Delta t} dV^0 = \int_{V^0} \mathbf{f}_V^{t+\Delta t} \delta \mathbf{u} dV^0 + \int_{S^0} \mathbf{f}_S^{t+\Delta t} \delta \mathbf{u} dS^0 \quad (\text{C.3})$$

En una formulación lagrangeana actualizada, resulta

$$\int_{V^t} \mathbf{S}_t^{t+\Delta t} \delta \mathbf{E}_t^{t+\Delta t} dV^t = \int_{V^t} \mathbf{f}_V^{t+\Delta t} \delta \mathbf{u} dV^t + \int_{S^t} \mathbf{f}_S^{t+\Delta t} \delta \mathbf{u} dS^t \quad (\text{C.4})$$

Las operaciones de transporte de tensores entre configuraciones, presentadas en el Apéndice A, implementadas en un programa de elementos finitos, permiten la utilización de cualquiera de las dos formulaciones, debiéndose obtener idénticos resultados con ambas siempre que se utilicen los tensores apropiados (Crisfield, 1996).

La elección de una u otra configuración normalmente depende de dónde se conozca de manera explícita la expresión del tensor constitutivo. Si bien este tensor puede transportarse de una a otra configuración, las operaciones de transporte son costosas a nivel computacional ya que, al tratarse de problemas no lineales, éstas deben realizarse en cada iteración. En la Figura C.1 se representan los diagramas para la solución de un problema no lineal según ambas formulaciones y en la Figura C.2 una alternativa de formulación mixta.

En particular, para este trabajo se adoptó una configuración mixta. En el planteo del equilibrio energético se utilizó la formulación lagrangeana total. En la misma, el equilibrio

se plantea en la configuración de referencia en el tiempo $t = 0$, donde el volumen se mantiene constante. Por otro lado, la integración de las ecuaciones constitutivas se realiza en la configuración actualizada, ya que la respuesta de adaptación de los tejidos responde al estímulo mecánico que reciben los tejidos en su configuración real de trabajo, es decir en la configuración actualizada.

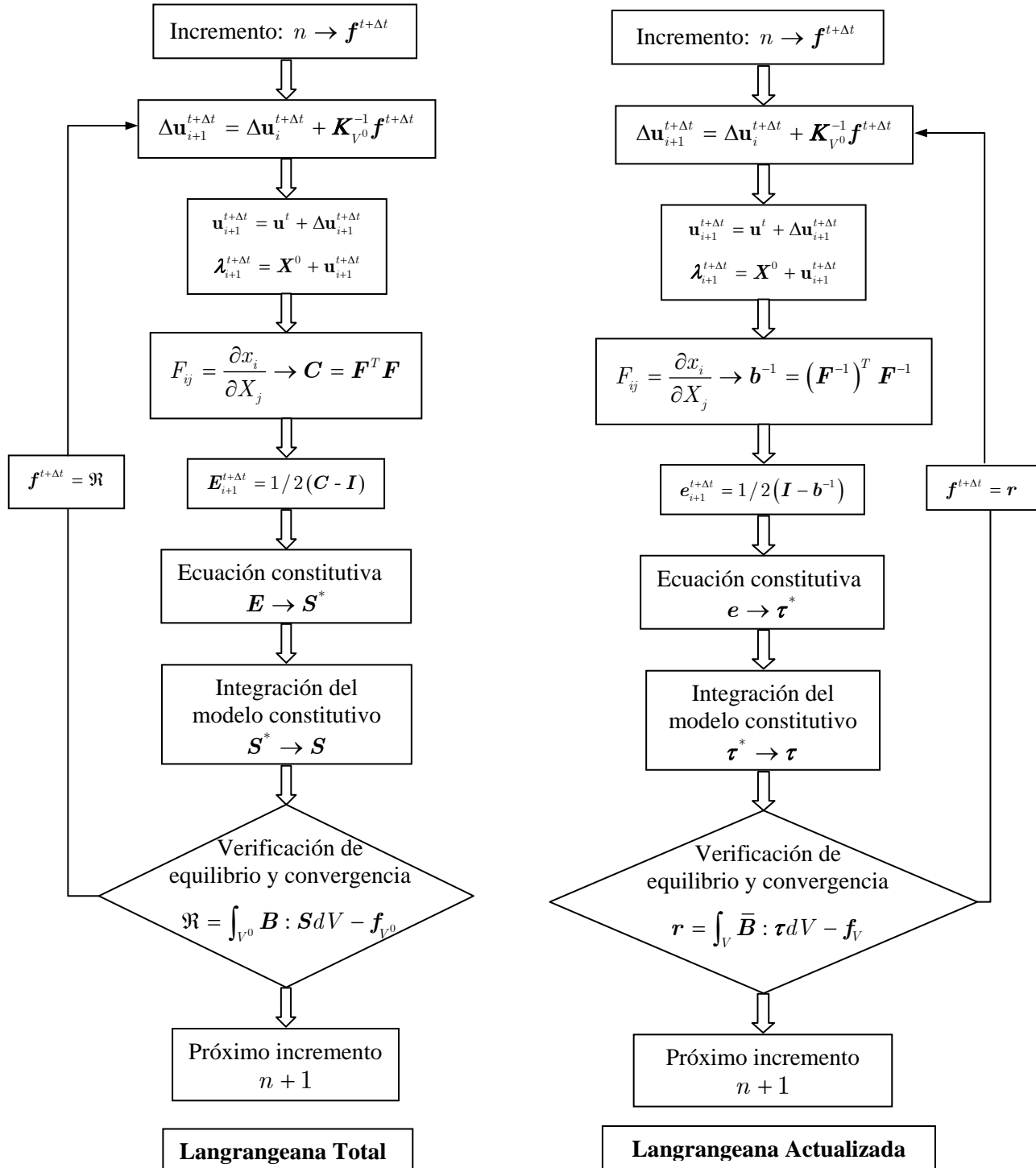


Figura C.1: Resolución de un problema no lineal

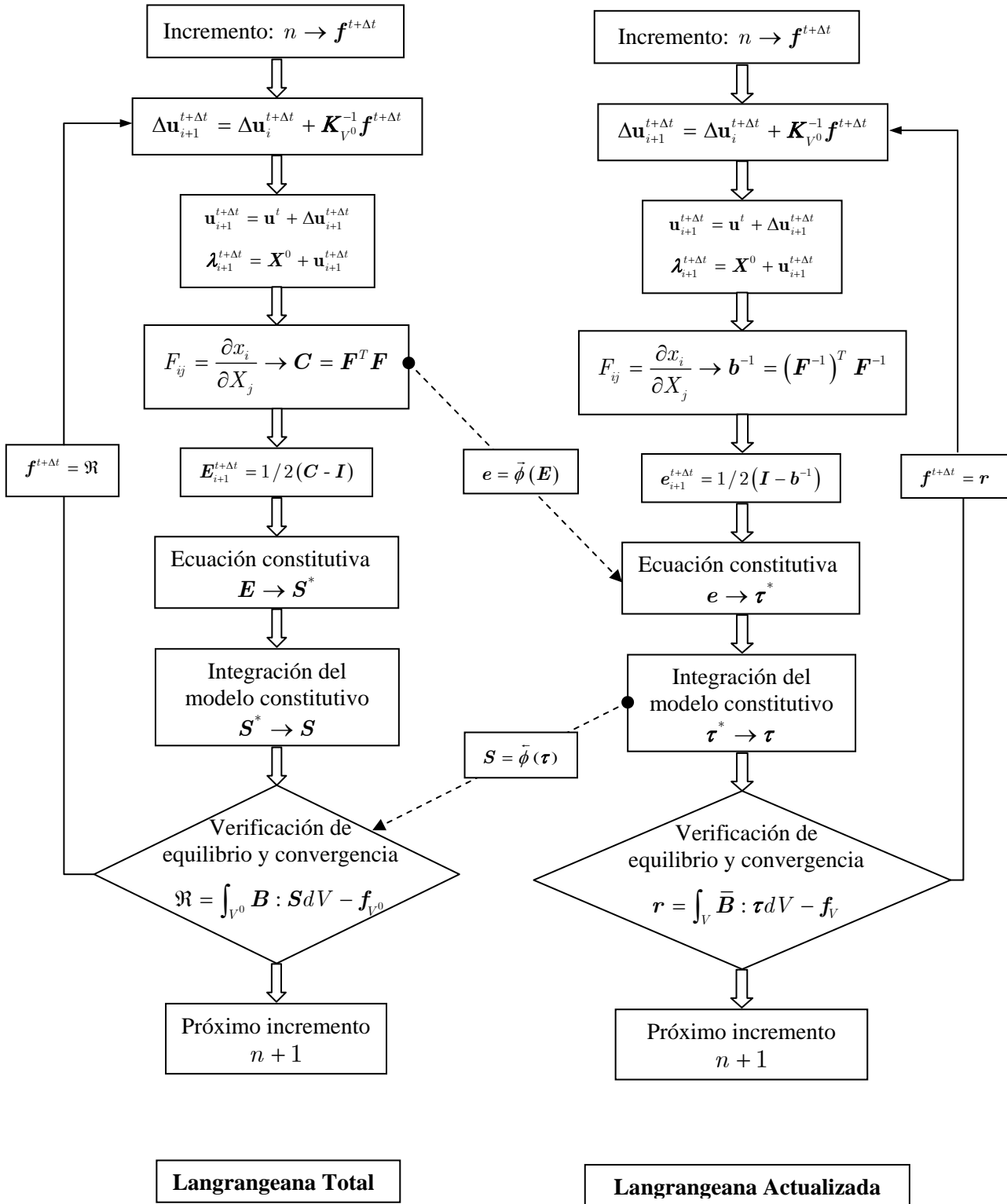


Figura C.2 Resolución de un problema no lineal mediante una formulación mixta

C.3 DERIVACIÓN DE LA FORMULACIÓN MULTICAMPOS PRESIÓN-DESPLAZAMIENTO

En los ejemplos presentados en esta tesis se utiliza una formulación en dos campos, desplazamiento y presión (\mathbf{u}/\mathbf{p}), ambos campos son tratados como variables independientes. Con este fin, se adoptan funciones de interpolación distintas para la aproximación de las componentes del campo de desplazamientos y para la aproximación de la presión, esta última con un orden menor:

$$p = \sum h_{p_i} p_i \quad u = \sum h_i u_i \quad v = \sum h_i v_i \quad w = \sum h_i w_i \quad (\text{C.5})$$

donde p_i es la presión en los puntos nodales; u, v, w son los desplazamientos nodales, componentes del vector de desplazamientos nodales \mathbf{u} , h_i y h_{p_i} son las funciones de forma utilizadas para interpolar las componentes del campo de desplazamientos y de presión, respectivamente.

La primera ecuación de (C.5) se puede escribir en forma matricial como:

$$\mathbf{p} = \mathbf{h}_p^T \hat{\mathbf{p}} \quad (\text{C.6})$$

donde $\mathbf{h}_p = [h_{p_1}, h_{p_2}, \dots, h_{p_n}]$ y $\hat{\mathbf{p}} = [p_1, p_2, \dots, p_n]$.

Utilizando el principio de los trabajos virtuales se puede expresar el vector de fuerzas no equilibradas como:

$$\mathbf{g} = \mathbf{q}_i - \mathbf{q}_e = \int \mathbf{B}_{nl}^T \mathbf{S} dV_0 - \mathbf{q}_e \quad (\text{C.7})$$

donde \mathbf{B}_{nl} (en forma matricial) relaciona los desplazamientos con las deformaciones de Green-Lagrange, \mathbf{S} es un vector que contiene las tensiones correspondientes al segundo tensor de Piola-Kirchhoff y \mathbf{q}_e es el vector de fuerzas externas.

La variación de \mathbf{g} en la ec. (C.7) conduce a:

$$\delta \mathbf{q}_e = \delta \mathbf{q}_i = \int \mathbf{B}_{nl}^T \delta \mathbf{S} dV_0 + \int \delta \mathbf{B}_{nl}^T \mathbf{S} dV_0 \quad (\text{C.8})$$

La variación de \mathbf{S} puede expresarse en la forma:

$$\delta \mathbf{S}_{ij} = \mathbb{C}_{ijkl} \delta \mathbf{E}_{kl} + G_{ij} \delta u \quad (\text{C.9})$$

donde \mathbb{C}_{ijkl} es un tensor constitutivo de cuarto orden y G_{ij} esta definido por:

$$G_{ij} = -I_3^{-1/2} C_{ij}^{-1} \quad (\text{C.10})$$

El equivalente matricial de (C.9) puede escribirse como

$$\delta \mathbf{S} = \mathbb{C}^S \delta \mathbf{E} + \mathbf{g}^k \delta u \quad (\text{C.11})$$

donde \mathbb{C}^S es la forma matricial del tensor constitutivo \mathbb{C}_{ijkl}^S y \mathbf{g}^k es un vector columna.

Sustituyendo la expresión (C.11) en la ec. (C.8) y recordando que $\delta \mathbf{E} = \mathbf{B}_{nl}(\hat{\mathbf{p}}) \delta u$ se obtiene:

$$\delta \mathbf{q}_e = \frac{\partial \mathbf{q}_i}{\partial u} \delta u = \mathbf{K}_t \delta u + \mathbf{a}, \quad (\text{C.12})$$

donde

$$\mathbf{K}_t = \frac{\partial \mathbf{q}_i}{\partial u} = \int \mathbf{B}_{nl}^T \mathbb{C}^S \mathbf{B}_{nl} dV_0 + \int \mathbf{G}^T \hat{\mathbf{S}} dV_0. \quad (\text{C.13})$$

En la expresión (C.13) la integral $\int \mathbf{G}^T \hat{\mathbf{S}} dV_0$ es la contribución geométrica o de tensión inicial $\mathbf{K}_{t\sigma}$, donde la matriz $\hat{\mathbf{S}}$ que contiene las tensiones del segundo tensor de Piola-Kirchhoff está dada por:

$$\hat{\mathbf{S}} = \begin{bmatrix} \bar{\mathbf{S}} & 0 & 0 \\ 0 & \bar{\mathbf{S}} & 0 \\ 0 & 0 & \bar{\mathbf{S}} \end{bmatrix}, \quad \text{con } \bar{\mathbf{S}} = \begin{bmatrix} S_{11} & S_{12} & S_{13} \\ S_{21} & S_{22} & S_{23} \\ S_{31} & S_{32} & S_{33} \end{bmatrix}. \quad (\text{C.14})$$

Por otro lado, \mathbf{a} en la ec. (C.12) es el vector de acoplamiento presión/desplazamiento dado por:

$$\mathbf{a} = \int \mathbf{B}_{nl}^T \mathbf{g}^k dV_0 \delta \hat{\mathbf{p}} = \mathbf{P} \delta \hat{\mathbf{p}} \quad (\text{C.15})$$

El cambio de la presión p en términos de las variables nodales p_i resulta:

$$\delta p = \mathbf{h}_p^T \delta \hat{\mathbf{p}}. \quad (\text{C.16})$$

Reemplazando la ec. (C.16) en la ec. (C.15), se obtiene:

$$\mathbf{a} = \mathbf{P} \delta \hat{\mathbf{p}} = \int \mathbf{B}_{nl}^T \mathbf{g}^k \mathbf{h}_p^T dV_0 \delta \hat{\mathbf{p}}, \quad (\text{C.17})$$

resultando:

$$\mathbf{P}_{up} = \frac{\partial q_i}{\partial \hat{\mathbf{p}}} = \int \mathbf{B}_{nl}^T \mathbf{g}^k \mathbf{h}_p^T dV_0. \quad (\text{C.18})$$

Se aplica, a continuación, la relación presión-desplazamiento dada por $\mathbf{p} = -k(J-1)\mathbf{I}$ y se utiliza el método de Galerkin para obtener la siguiente forma débil de la mencionada ecuación:

$$-\int \left((J-1) + \frac{1}{k} p \right) \delta p dV_0 = -\delta \hat{\mathbf{p}}^T \int \mathbf{h}_p \left((J-1) + \frac{1}{k} p \right) dV_0 = \delta \hat{\mathbf{p}}^T \mathbf{f} = 0 \quad (\text{C.19})$$

La relación (C.19) debe verificarse para cualquier variación arbitraria de la presión, de manera que \mathbf{f} representa la pérdida de compatibilidad de presiones:

$$\mathbf{f} = -\int \mathbf{h}_p \left((J-1) + \frac{1}{k} p \right) dV_0 = 0. \quad (\text{C.20})$$

En el caso de incompresibilidad total el término p/k se hace nulo y esta ecuación se convierte en una forma débil de la restricción debida a la incompresibilidad.

A partir de un estado de equilibrio, aceptando el cumplimiento de la ec. (C.20), se tiene:

$$\delta \mathbf{f} = \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{u}} \delta \mathbf{u} + \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \hat{\mathbf{p}}} \delta \hat{\mathbf{p}} = \mathbf{P}_{up}^T \delta \mathbf{u} + \mathbf{H} \delta \hat{\mathbf{p}} = 0, \quad (\text{C.21})$$

donde el tensor \mathbf{P}_{up} ha sido definido en la ec. (C.18) y el tensor \mathbf{H} está dado por:

$$\mathbf{H} = \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \hat{\mathbf{p}}} = \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial p} \frac{\partial p}{\partial \hat{\mathbf{p}}} = -\int \frac{1}{k} \mathbf{h}_p \mathbf{h}_p^T dV_0. \quad (\text{C.22})$$

A partir de $\delta \mathbf{f} = 0$ y la combinación de las ecs. (C.12), (C.15) y (C.21) se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{pmatrix} \delta \mathbf{q}_e \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{K}_t & \mathbf{P}_{up} \\ \mathbf{P}_{up}^T & \mathbf{H} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \delta \mathbf{u} \\ \delta \hat{\mathbf{p}} \end{bmatrix} \quad (\text{C.23})$$

El sistema dado por (C.23) puede resolverse de manera conjunta para $\delta \mathbf{u}$ y $\delta \hat{\mathbf{p}}$ o se puede resolver en primer lugar el segundo conjunto de ecuaciones y luego substituirlo en el primero, en cuyo caso se obtiene:

$$\delta \mathbf{q}_e = \left[\mathbf{K}_t - \mathbf{P}_{up} \mathbf{H}^{-1} \mathbf{P}_{up}^T \right] \delta \mathbf{u} = \bar{\mathbf{K}}_t \delta \mathbf{u} \quad (\text{C.24})$$

donde $\bar{\mathbf{K}}_t$ es la matriz de rigidez tangente efectiva.

En el caso de incompresibilidad total, la matriz \mathbf{H} es nula por lo que no es posible aplicar la solución en dos etapas implícita en la ec. (C.24).

A fin de aplicar el método de Newton-Raphson para resolver el sistema no lineal, se expanden las ecs. (C.7) y (C.23) usando series de Taylor. Así, de la ec. (C.7) se obtiene:

$$\mathbf{g}_n = 0 = \mathbf{g}_0 + \frac{\partial \mathbf{g}}{\partial \mathbf{u}} \delta \mathbf{u} + \frac{\partial \mathbf{g}}{\partial \hat{\mathbf{p}}} \delta \hat{\mathbf{p}} \quad (\text{C.25})$$

Análogamente, de la ec. (C.20) resulta:

$$\mathbf{f}_n = 0 = \mathbf{f}_0 + \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{u}} \delta \mathbf{u} + \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \hat{\mathbf{p}}} \delta \hat{\mathbf{p}} \quad (\text{C.26})$$

En los desarrollos que siguen, se omite el uso de subíndices para simplificar la notación. Combinando las ecs.(C.25) y (C.26) se obtiene:

$$-\begin{pmatrix} \mathbf{g} \\ \mathbf{f} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{K}_t & \mathbf{P}_{up} \\ \mathbf{P}_{up}^T & \mathbf{H} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta \mathbf{u} \\ \Delta \hat{\mathbf{p}} \end{bmatrix} \quad (\text{C.27})$$

Utilizando una formulación mixta, se puede resolver el sistema dado por (C.27) como parte del ciclo de Newton-Raphson. De forma alternativa, como se indicó anteriormente, se puede resolver el segundo conjunto de ecuaciones en primer lugar y substituir la solución en el primer conjunto:

$$-\bar{\mathbf{g}} = -(\mathbf{g} - \mathbf{P}_{up} \mathbf{H}^{-1} \mathbf{f}) = \left[\mathbf{K}_t - \mathbf{P}_{up} \mathbf{H}^{-1} \mathbf{P}_{up}^T \right] \Delta \mathbf{u} = \bar{\mathbf{K}}_t \Delta \mathbf{u} \quad (\text{C.28})$$

Debido a que las ecuaciones (C.20) involucran a la presión y no a sus derivadas, no es necesario que la presión sea continua entre elementos. Es posible, entonces, condensar las variables de presión a nivel elemental, previamente al ensamblaje de la matriz de rigidez global.

APÉNDICE D

Modelos Constitutivos Hiperelásticos

D.1 INTRODUCCIÓN

En el presente Apéndice se presenta una revisión de los modelos constitutivos hiperelásticos que se emplean en esta tesis para la caracterización mecánica de las de los componentes de los tejidos biológicos blandos. Específicamente se presentan los modelos hiperelásticos de Ogden y de Yeoh, los cuales han sido utilizados fundamentalmente para la caracterización de elastómeros, el modelo de Fung, que fue propuesto específicamente para la caracterización de tejidos biológicos blandos y por último el modelo de Neo Hooke. Se incluye el modelo de Neo Hooke a pesar de que su capacidad para representar el comportamiento no lineal de los tejidos es limitada, debido a su simplicidad, razón por la cual el mismo ha sido ampliamente para la caracterización de tejidos biológicos.

Dada la cuasi-incompresibilidad del material es necesario imponer esta condición en el modelo constitutivo. Existen diferentes alternativas para ello, en esta tesis se esta condición

se impone mediante un multiplicador de Lagrange, lo cual requiere un tratamiento independiente para las partes volumétrica e isocórica de la deformación.

D.2 MODELO DE OGDEN

La función de energía propuesta por Ogden (1984) utiliza los estiramientos principales λ_A , con $A = 1, 2, 3$ que son los valores propios del tensor de estiramientos derecho \mathbf{U} definido en el Apéndice A. Esta función de energía está dada por:

$$W(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = \sum_{i=1}^N \frac{\mu_i}{\alpha_i} (\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i} - 3), \quad (\text{D.1})$$

donde N es un número entero positivo y μ_i, α_i son parámetros del material.

Los estiramientos principales resultan de resolver el siguiente problema de autovalores:

$$\det[\mathbf{C} - \lambda_i^2 \mathbf{I}] = \det[\mathbf{b} - \lambda_i^2 \mathbf{I}] = 0. \quad (\text{D.2})$$

Los autovalores son invariantes respecto de la medida de deformación elegida, ya sea el tensor derecho de Cauchy-Green \mathbf{C} ó el tensor izquierdo de Cauchy-Green \mathbf{b} (ambos definidos en el Apéndice A). En general se utilizará preferentemente el primero. Los estiramientos principales se obtienen entonces como:

$$\lambda_A = (\text{eig}_A(\mathbf{C}))^{1/2}. \quad (\text{D.3})$$

Los invariantes de \mathbf{C} y \mathbf{b} pueden expresarse en función de los estiramientos principales de la siguiente manera (Crissfield, 1992):

$$I_1 = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2, \quad (\text{D.4})$$

$$I_2 = \lambda_2^2 \lambda_3^2 + \lambda_3^2 \lambda_1^2 + \lambda_1^2 \lambda_2^2, \quad (\text{D.5})$$

$$I_3 = \lambda_1^2 \lambda_2^2 \lambda_3^2. \quad (\text{D.6})$$

Para considerar de manera separada el aporte energético de las partes volumétrica y desviadora, se considera el cambio en el volumen del sólido dado por $J = \det[\mathbf{F}]$ y, en función de los estiramientos principales, resulta:

$$J = \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 \quad (\text{D.7})$$

Si se aplica la descomposición multiplicativa indicada en las ec. (3.44) la función de energía, en estiramientos, resulta:

$$W(\lambda_i) = W(J) + W^*(\lambda_i^*), \quad (\text{D.8})$$

donde $W(J)$ describe el cambio en la energía libre debido al cambio de volumen del sólido y $W^*(\lambda_i^*)$ describe el cambio en la energía libre debido a las deformaciones a volumen constante (isocóricas). En este término, la energía depende de los estiramientos modificados, dados por:

$$\lambda_i^* = J^{-1/3} \lambda_i, \quad (\text{D.9})$$

El potencial en función de los estiramientos modificados se expresa como:

$$W^*(\lambda_i) = \sum_{i=1}^N \frac{\mu_i}{\alpha_i} ((\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i}) - 3) \quad (\text{D.10})$$

Si se reemplaza la ec. (D.9) en la ec. (D.10), se obtiene la energía libre isocórica (a volumen constante) en función de los estiramientos principales λ_i ,

$$W^*(\lambda_i^*) = \sum_{i=1}^N \frac{\mu_i}{\alpha_i} ((\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i})(\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3)^{1/3} - 3) \quad (\text{D.11})$$

Partiendo de la función de energía dada por la ec. (D.8) y aplicando la regla de la cadena, se obtiene:

$$\mathbf{S} = \sum_{A=1}^3 \frac{\partial W^*(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)}{\partial \lambda_A} \frac{\partial \lambda_A}{\partial \mathbf{C}} \frac{\delta \mathbf{C}}{\delta \mathbf{E}} + JW'(J)\mathbf{C}^{-1} \quad (\text{D.12})$$

A partir de la ec. (D.12), se observa claramente que la tensión total \mathbf{S} resulta desacoplada en sus partes desviadora $\bar{\mathbf{S}}$ y volumétrica \mathbf{S}_v dadas, respectivamente, por:

$$\bar{\mathbf{S}} = \sum_{A=1}^3 \frac{\partial W^*(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)}{\partial \lambda_A} \frac{\partial \lambda_A}{\partial \mathbf{C}} \frac{\delta \mathbf{C}}{\delta \mathbf{E}}, \quad (\text{D.13})$$

$$\mathbf{S}_v = JW'(J)\mathbf{C}^{-1}. \quad (\text{D.14})$$

Teniendo en cuenta la relación $\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I})$, resulta $\frac{\partial \mathbf{C}}{\partial \mathbf{E}} = 2$.

Por otra parte, si se reemplaza $\frac{\partial \lambda_A}{\partial \mathbf{C}}$ por su equivalente $\frac{1}{2} \frac{\partial (\lambda_A)^2}{\partial \mathbf{C}} \frac{1}{\lambda_A}$ en la ec. (D.13), se obtiene:

$$\bar{\mathbf{S}} = 2 \sum_{A=1}^3 \frac{\partial W^*(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)}{\partial \lambda_A} \frac{\partial (\lambda_A)^2}{\partial \mathbf{C}} \frac{1}{\lambda_A} \quad (\text{D.15})$$

El tensor derecho de Cauchy-Green puede escribirse aplicando descomposición polar, como:

$$\mathbf{C} = \sum_{A=1}^3 \lambda_A \mathbf{N}_A \otimes \mathbf{N}_A \quad (\text{D.16})$$

donde λ_A son, como se expresó anteriormente, los estiramientos principales (autovalores de \mathbf{C}) y \mathbf{N}_A son los respectivos autovectores unitarios de acuerdo al problema de valores propios dado por la ec. (D.2).

De la ec. (D.16) puede obtenerse (Simo, 1993):

$$\frac{\partial (\lambda_A)^2}{\partial \mathbf{C}} = \mathbf{N}_A \otimes \mathbf{N}_A, \quad (\text{D.17})$$

donde $\{\mathbf{N}_1, \mathbf{N}_2, \mathbf{N}_3\}$ son ortogonales y definen un sistema rectangular de vectores unitarios a los que se suele llamar triada Lagrangeana o de ejes materiales (Crisfield, 1997).

Finalmente, resulta:

$$\frac{\partial W^*(\lambda_i)}{\partial \lambda_A} = \sum_{i=1}^N \mu_i J^{1/3} (\lambda_A^{\alpha_i} - \frac{1}{3} (\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i})) \quad (\text{D.18})$$

Si se reemplazan las ecs. (D.17) y (D.18) en la ec. (D.15) se obtiene, para la parte desviadora del tensor de tensiones, la siguiente expresión:

$$\bar{\mathbf{S}} = \sum_{A=1}^3 \left(\sum_{i=1}^N \mu_i J^{-\alpha_i/3} (\lambda_A^{\alpha_i} - \frac{1}{3} (\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i})) \right) \mathbf{N}_A \otimes \mathbf{N}_A \frac{1}{\lambda_A} \quad (\text{D.19})$$

El tensor izquierdo de Cauchy-Green \mathbf{b} también puede expresarse mediante la descomposición polar:

$$\mathbf{b} = \sum_{A=1}^3 \lambda_A \mathbf{n}_A \otimes \mathbf{n}_A, \quad (\text{D.20})$$

donde $\mathbf{n}_A \otimes \mathbf{n}_A$ es el producto diádico de los autovectores de \mathbf{b} . Los estiramientos principales λ_A son iguales, dado que los estiramientos principales son autovalores tanto de \mathbf{C} como de \mathbf{b} .

La relación entre la triada material $\{\mathbf{N}_1, \mathbf{N}_2, \mathbf{N}_3\}$ y la espacial $\{\mathbf{n}_1, \mathbf{n}_2, \mathbf{n}_3\}$ está dada por la relación: $\mathbf{n} = \frac{1}{\lambda} \mathbf{F} \mathbf{N}$.

Procediendo de forma análoga a lo explicado precedentemente, se puede expresar la parte desviadora del tensor de tensiones de Cauchy σ en la forma:

$$\bar{\sigma} = \frac{1}{J} \sum_{A=1}^3 \left(\sum_{i=1}^N \mu_i J^{-\alpha_i/3} (\lambda_A^{\alpha_i} - \frac{1}{3} (\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i})) \right) \frac{1}{\lambda_A} \mathbf{F} \mathbf{N}_A \otimes \mathbf{N}_A \mathbf{F}^T. \quad (\text{D.21})$$

Resta ahora desarrollar las expresiones de las tensiones \mathbf{S}_v resultantes del cambio de volumen. Se han propuesto varias expresiones para caracterizar la energía interna asociada al cambio de volumen (Crisfield, 1997). La expresión utilizada en los desarrollos de esta tesis está dada por:

$$W(J) = \frac{1}{2} k (J - 1)^2 \quad (\text{D.22})$$

donde k es el módulo volumétrico del material en la configuración de referencia.

Las tensiones correspondientes al cambio de volumen resultan:

$$\mathbf{S}_v = Jk(J - 1)\mathbf{C}^{-1} \quad (\text{D.23})$$

En la configuración actualizada se tiene:

$$\mathbf{p} = -k(J - 1)\mathbf{I}. \quad (\text{D.24})$$

Las expresiones finales de las tensiones, en las configuraciones de referencia y actualizada, resultan respectivamente dadas por:

$$\mathbf{S} = \sum_{A=1}^3 \left(\sum_{i=1}^N \mu_i J^{-\alpha_i/3} (\lambda_A^{\alpha_i} - \frac{1}{3} (\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i})) \right) \mathbf{N}_A \otimes \mathbf{N}_A \frac{1}{\lambda_A} - J\mathbf{p}\mathbf{C}^{-1} \quad (\text{D.25})$$

$$\sigma = \frac{1}{J} \sum_{A=1}^3 \left(\sum_{i=1}^N \mu_i J^{-\alpha_i/3} (\lambda_A^{\alpha_i} - \frac{1}{3}(\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i})) \right) \frac{1}{\lambda_A} \mathbf{F} \mathbf{N}_A \otimes \mathbf{N}_A \mathbf{F}^T - p \mathbf{I} \quad (\text{D.26})$$

D.3 MODELO DE YEOH

La función de energía propuesta por Yeoh (1993) esta basada en el primer invariante del tensor derecho de Cauchy y está dada por:

$$W = \sum_n a_n (I_1 - 3)^a \quad (\text{D.27})$$

Aplicando la descomposición del gradiente de deformaciones en sus partes volumétrica e isocórica, para el caso de un material cuasi-incompresible, y usando para la parte volumétrica la expresión $W(J) = \frac{1}{2}k(J-1)^2$ (Crisfield, 1997) se obtiene:

$$W = \sum_n a_n (\bar{I}_1 - 3)^a + \frac{1}{2}k(J-1)^2 \quad (\text{D.28})$$

donde los invariantes modificados \bar{I}_1 estan dados por:

$$\bar{I}_1 = I_1 I_3^{-1/3} = I_1 J^{-2/3} \quad (\text{D.29})$$

La componente isocórica de la tensión se obtiene derivando la energía de deformación según:

$$\bar{\mathbf{S}} = 2 \frac{\partial \bar{W}(\bar{\mathbf{C}})}{\partial \bar{\mathbf{C}}} \quad (\text{D.30})$$

$$\bar{\mathbf{S}} = 2 \frac{\partial}{\partial I_1} \left(\sum_n a_n (I_1 I_3^{-1/3} - 3)^a \right) \cdot \frac{\partial I_1}{\partial \mathbf{C}} + 2 \frac{\partial}{\partial I_3} \left(\sum_n a_n (I_1 I_3^{-1/3} - 3)^a \right) \cdot \frac{\partial I_3}{\partial \mathbf{C}} \quad (\text{D.31})$$

donde:

$$\frac{\partial I_1}{\partial \mathbf{C}} = \delta_{ij} = \mathbf{I} \quad \text{y} \quad \frac{\partial I_3}{\partial \mathbf{C}} = J^2 \mathbf{C}^{-1} \quad (\text{D.32})$$

Para el caso particular de tomar tres parámetros (n=3) la expresión del segundo tensor tensiones de Piola-Kirchhoff resulta:

$$\begin{aligned} \bar{\mathbf{S}} = & 2 a_1 J^{-2/3} \left[\mathbf{I} - \frac{1}{3} I_1 \mathbf{C}^{-1} \right] + 4 a_2 J^{-2/3} (I_1 I_3^{-1/3} - 3) \left[\mathbf{I} - \frac{1}{3} I_1 \mathbf{C}^{-1} \right] + \\ & 6 a_3 J^{-2/3} (I_1 I_3^{-1/3} - 3)^2 \left[\mathbf{I} - \frac{1}{3} I_1 \mathbf{C}^{-1} \right] \end{aligned} \quad (\text{D.33})$$

O su equivalente en función de \bar{I}_1 :

$$\begin{aligned} \bar{\mathbf{S}} = & 2 a_1 \left[\mathbf{I} J^{-2/3} - \frac{1}{3} \bar{I}_1 \mathbf{C}^{-1} \right] + 4 a_2 (\bar{I}_1 - 3) \left[\mathbf{I} J^{-2/3} - \frac{1}{3} \bar{I}_1 \mathbf{C}^{-1} \right] + \\ & 6 a_3 (\bar{I}_1 - 3)^2 \left[\mathbf{I} J^{-2/3} - \frac{1}{3} \bar{I}_1 \mathbf{C}^{-1} \right] \end{aligned} \quad (\text{D.34})$$

La tensión en la configuración actualizada se obtiene mediante un Pushforward:

$$\bar{\boldsymbol{\sigma}} = \frac{1}{J} \mathbf{F} \bar{\mathbf{S}} \mathbf{F}^T \quad (\text{D.35})$$

$$\begin{aligned} \bar{\boldsymbol{\sigma}} = & 2 \frac{a_1}{J} \left[\mathbf{F} \mathbf{F}^T J^{-2/3} - \frac{1}{3} \bar{I}_1 \mathbf{I} \right] + \frac{4 a_2}{J} (\bar{I}_1 - 3) \left[\mathbf{F} \mathbf{F}^T J^{-2/3} - \frac{1}{3} \bar{I}_1 \mathbf{I} \right] + \\ & \frac{6 a_3}{J} (\bar{I}_1 - 3)^2 \left[\mathbf{F} \mathbf{F}^T J^{-2/3} - \frac{1}{3} \bar{I}_1 \mathbf{I} \right] \end{aligned} \quad (\text{D.36})$$

Donde $\mathbf{F} \mathbf{F}^T = \mathbf{B}$ (tensor derecho de Cauchy).

Las tensiones correspondientes al cambio de volumen en las configuraciones de referencia y actualizadas resultan:

$$\mathbf{S}_v = Jk(J-1)\mathbf{C}^{-1} \quad (\text{D.37})$$

$$\mathbf{p} = -k(J-1)\mathbf{I} \quad (\text{D.38})$$

D.4 MODELO DE NEO HOOKE

El modelo de Neo-Hooke es uno de los modelos hiperelásticos más sencillos. Este modelo involucra un único parámetro material y responde a la siguiente función de energía de deformación:

$$W = \sum_n C_{10}(I_1 - 3) \quad (D.39)$$

donde C_{10} es el parámetro material que está relacionado directamente con el módulo de corte del material a través de la expresión: $C_{10} = \mu / 2$.

Aplicando la descomposición de la función de energía en sus partes volumétrica e isocórica, en forma similar a lo realizado en el apartado anterior, con la parte volumétrica de la energía dada por $W(J) = \frac{1}{2}k(J - 1)^2$, se tiene:

$$W = \sum_n C_{10}(I_1 J^{-2/3} - 3) + \frac{1}{2}k(J - 1)^2 \quad (D.40)$$

La tensión en la configuración de referencia se obtiene derivando la expresión (D.40):

$$\mathbf{S} = 2 C_{10} I_3^{-1/3} \left[\mathbf{I} - \frac{1}{3} I_1 \mathbf{C}^{-1} \right] - J \mathbf{p} \mathbf{C}^{-1} \quad (D.41)$$

donde $\mathbf{p} = -k(J - 1)\mathbf{I}$

La tensión en la configuración actualizada puede obtenerse mediante un pushforward:

$$\boldsymbol{\sigma} = \frac{1}{J} \mathbf{F} \mathbf{S} \mathbf{F}^T \quad (D.42)$$

$$\boldsymbol{\sigma} = 2 C_{10} J^{-1} I_3^{-1/3} \left[\mathbf{I} - \frac{1}{3} I_1 \mathbf{C}^{-1} \right] - \mathbf{p} \mathbf{I} \quad (D.43)$$

D.4 MODELO DE FUNG

Fung (1993) propuso una función de energía de deformación basada en la observación de resultados experimentales, los que indican que el comportamiento uniaxial de la gran mayoría de los tejidos biológicos blandos puede ajustarse a través de una simple relación exponencial. La función de energía propuesta por Fung extiende esta observación al caso general y está dada por:

$$W = c \left[e^{Q(\mathbf{E})} - 1 \right] \quad (\text{D.44})$$

donde Q es una función polinómica de los componentes del tensor de deformación \mathbf{E} de tal forma que resulta exponencial en los términos de las deformaciones de Green-Lagrange (Humphrey, 2002). Siguiendo esta expresión general distintos investigadores han propuesto una serie de expresiones a las que se denomina en forma general funciones de energía tipo Fung (Holzapfel et al., 2000).

En la propuesta original Q estaba dada por un polinomio que incluía términos lineales, cuadráticos y cúbicos de \mathbf{E} (Humphrey, 2002). Para una mayor claridad conviene escribir esta expresión en notación indicial:

$$Q = \frac{1}{2} c_{ABCD} E_{AB} E_{CD} \quad (\text{D.45})$$

donde c_{ABCD} está formado, en el caso más general, por 21 parámetros materiales independientes. El número de parámetros independientes necesarios para caracterizar el material dependerá fundamentalmente de las simetrías materiales que presente el tejido analizado.

La tensión se obtiene mediante la derivación de la función de energía respecto de las deformaciones \mathbf{E} , de la siguiente manera:

$$\mathbf{S} = \frac{\partial W}{\partial \mathbf{E}}, \quad \mathbf{S} = c e^Q \frac{\partial Q}{\partial \mathbf{E}} \quad (\text{D.46})$$

En forma similar a lo realizado en los apartados anteriores se considera en forma diferenciada las componentes volumétricas e isocóricas, para ello se utilizan las componentes del tensor de Green-Lagrange modificado $\bar{\mathbf{E}}$ calculadas según:

$$\bar{\mathbf{E}} = 1/2(\bar{\mathbf{F}}^T \bar{\mathbf{F}} - \mathbf{G}) \quad (\text{D.47})$$

donde el gradiente de deformaciones modificado esta dado por $\bar{\mathbf{F}} = (J^{-1/3} \mathbf{I}) \mathbf{F}$ y \mathbf{G} es el tensor métrico. La energía de deformación isocórica resulta (Holzapfel et al., 2000):

$$\bar{W} = \frac{1}{2} c [e^{Q(\mathbf{E})} - 1] \quad (\text{D.48})$$

Entre las varias propuestas para la expresión de Q , en particular podemos destacar la propuesta por Humphrey (1995) en coordenadas polares cilindricas:

$$\begin{aligned} Q = & b_1 \bar{E}_{\Theta\Theta}^2 + b_2 \bar{E}_{ZZ}^2 + b_3 \bar{E}_{RR}^2 + 2b_4 \bar{E}_{\Theta\Theta}^2 \bar{E}_{ZZ}^2 + 2b_5 \bar{E}_{ZZ}^2 \bar{E}_{RR}^2 + 2b_6 \bar{E}_{RR}^2 \bar{E}_{\Theta\Theta}^2 \\ & + b_7 \bar{E}_{\Theta Z}^2 + b_8 \bar{E}_{RZ}^2 + b_9 \bar{E}_{R\Theta}^2. \end{aligned} \quad (\text{D.49})$$

donde b_i ($i = 1 \dots 9$) son parámetros materiales.

La componente volumétrica de energía de deformación se evalúa mediante la expresión:

$$W_v(J) = \frac{1}{2} k (J - 1)^2 \quad (\text{D.50})$$

donde k es el módulo volumétrico del material en la configuración de referencia.

Las tensiones correspondientes al cambio de volumen resultan:

$$\mathbf{S}_v = Jk(J - 1)\mathbf{C}^{-1} \quad (\text{D.51})$$

Referencias

- Alford, P.W., Humphrey, J.D. & Taber, L.A. (2008) Growth and remodeling in a thick-walled artery model: effects of spatial variations in wall constituents. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 7, 245–262. (doi:10.1007/s10237-007-0101-2)
- Aspen, R. M. (1986). Relation between structure and mechanical behavior of fibre-reinforced composite materials at large strain. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* A406:287-298.
- Baek, S., Gleason, R. L., Rajagopal, K. R. & Humphrey, J. D. (2007) Theory of small on large: potential utility in computations of fluid–solid interactions in arteries. *Comput. Meth. Appl. Mech. Eng.* 196, 3070–3078. (doi:10.1016/j.cma.2006.06.018)
- Baiotto S., Zidi M. (2004). Theoretical and numerical study of a bone remodeling model: The effect of osteocyte cells distribution. *Biomechanics and Modeling in*

Mechanobiology. Issue: Volume 3, Number 1, Springer-Verlag, Sep. pp. 6–16.

- Bellomo F.J., Oller S., Nallim L.G. (2009) Un Modelo De Crecimiento Isótropo Para Tejidos Biológicos Blandos”. *Mecánica Computacional* Vol XXVIII, págs. 1997-2010 AMCA
- Bellomo F.J., Oller S. and Nallim L.G. (2011a) An inverse approach for the mechanical characterization of vascular tissues via a generalized rule of mixtures. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. DOI: 10.1080/10255842.2011.585976.
- Bellomo F.J., Oller S., Armero F, Nallim L.G. (2011b) A General Constitutive Model for Vascular Tissue Considering Stress Driven Growth and Biological Availability. *Computer Modeling in Engineering & Sciences*. CMES, vol.80, no.1, pp.1-21, 2011.
- Bellomo, F.J., Armero F., Nallim L.G., Oller S. (2011c) A constitutive model for tissue adaptation: Necrosis and stress driven growth. *Mechanics Research Communications*. doi:10.1016/j.mechrescom.2011.11.007.
- Car E. (2000). Modelo Constitutivo Continuo para el Estudio del Comportamiento Mecánico de los Materiales Compuestos. Tesis Doctoral, Dpto. de Resistencia de Materiales y Estructuras en la Ingeniería. Universidad Politécnica de Cataluña, España.
- Car, E., Oller, S., Oñate, E. (2000). An anisotropic elastoplastic constitutive model for large strain analysis of fibre reinforced composite materials. *Comput Methods Appl Mech Eng*. 185:245–277.
- Car E., Oller S., Oñate E. (2001). A Large Strain Plasticity for Anisotropic Materials: Composite Material Application. *International Journal of Plasticity*. Vol.17, No. 11, pp. 1437-1463.
- Crisfield M. A. (1997) *Nonlinear Finite Element Analysis of Solids and Structures*, Vols I, II, Wiley

-
- Coleman, T.F., Li, Y. (1996) An Interior, Trust Region Approach for Nonlinear Minimization Subject to Bounds. *SIAM Journal on Optimization* 6, 418-445.
 - Chuong C.J., Fung, Y.C. (1983) Three-dimensional stress distribution in arteries. *J. Biomech. Engr.* 105 268–274.
 - Comminou, M., and I. V. Yannas. (1976) Dependence of stress-strain nonlinearity of connective tissues on the geometry of collagen fibers. *J. Biomech.* 9:427-433.
 - Cowin S.C. (1996) Strain or Deformation Rate Dependent Finite Growth in Soft Tissues. *J. Biomechanics*, Vol. 29, No. 5, pp. 64-649
 - Cowin S. C., Hegedus D. H. (1976) Bone Remodeling I: Theory of Adaptive Elasticity. *Journal of Elasticity*, Vol. 6, No. 3, July 1976.
 - Decraemer, W. F., M. A. Maes, and V. J. Vanhuyse. (1980). An elastic stress-strain relation for soft biological tissues based on a structural model. *J. Biomech.* 13:463-468.
 - Deng S.X., Tomioka J., Debes J.C, Fung Y.C. (1994) New experiments on shear modulus of elasticity of arteries. *Am. J. Physiol.* 266 H1–H10.
 - Driessen, N. J. B., Cox, M. A. J., Bouten, C. V. C., & Baaijens, F. P. T. (2008) Remodelling of the angular collagen fiber distribution in cardiovascular tissues. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 7(2), 93-103.
 - Eriksson T., Kroon M., Holzapfel G. A. (2009) Influence of medial collagen organization and axial in situ stretch on saccular cerebral aneurysm growth. *J. Biomech. Eng.* 131, 101010 (doi:10.1115/1.3200911)
 - Eppell S.J., Smith B.N., Kahn H., Ballarini R. (2006) Nano measurements with micro-devices: mechanical properties of hydrated collagen fibrils. *J R Soc Interface* 3, 117–121
 - Epstein M., Maugin G.A. (2000) Thermomechanics of Volumetric Growth in Uniform Bodies. *International Journal of Plasticity* 16: 951-978.

-
- Fratzl P., Misof K., Zizak I., Rapp G., Amenitsch H., Bernstorff S. (1997) Fibrillar structure and mechanical properties of collagen. *Journal of Structural Biology* 122, 119-122
 - Fridez, P., Zulliger, M., Bobard, F., Montorzi, G., Miyazaki, H., Hayashi, K., Stergiopulos, N. (2003) Geometrical, functional, and histomorphometric adaptation of rat carotic artery in induced hypertension. *Journal of Biomechanics* 36, 671–680.
 - Fung, Y.C., Fronek, K., Patitucci, P., (1979) Pseudoelasticity of arteries and the choice of its mathematical expression. *Am J Physiol* 237 (5), H620–631.
 - Fung, Y.C.B. (1996). *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*. Springer-Verlag, New York.
 - Fomovsky, G.M., Holmes, J.W. (2010) Evolution of scar structure, mechanics, 575 and ventricular function after myocardial infarction in the rat. *Am. J. Physiol. 576 Hear Circ. Physiol.* 298, 577 H221–H228.
 - Gasser T.C., Holzapfel G. A. (2002). A rate-independent elastoplastic constitutive model for (biological) fiber-reinforced composites at finite strains: Continuum basis, algorithmic formulation and finite element implementation. *Biomech Preprint Series*. Paper No. 25.
 - Gasser, T. C., Ogden, R. W. & Holzapfel, G. A. (2006) Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. *J. R. Soc. Interface* 3, 15–35. (doi:10.1098/rsif.2005.0073)
 - Gleason R.L., Humphrey J.D. (2004) A Mixture Model of Arterial Growth and Remodeling in Hypertension: Altered Muscle Tone and Tissue Turnover. *J Vasc Res*; 41:352–363
 - Green, A. E. y Naghdi, P. M. (1965). A dynamical theory of interacting continua. *Archives Rational Mech. Anal.*, 18, 19-281.

-
- Goktepe S, Abilez OJ, Kuhl E. (2010a) A generic approach towards finite growth with examples of athlete's heart, cardiac dilation, and cardiac wall thickening. *J Mech Phys Solids*. 58:1661-1680.
 - Goktepe S, Abilez OJ, Parker KK, Kuhl E. (2010b) A multiscale model for eccentric and concentric cardiac growth through sarcomerogenesis. *J Theor Bio*. 265:433-442.
 - Goktepe S, Acharya SNS, Wong J, Kuhl E. (2011) Computational modeling of passive myocardium. *Int J Num Meth Biomed Eng*. 27:1-12.
 - Ji, B. y Gao, H (2004). Mechanical Properties of Nanostructure of Biological Materials. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 52 (2004) 1963 – 1990.
 - Hariton I., deBotton G., Gasser T. C. & Holzapfel, G. A. (2007a) Stress-driven collagen fiber remodeling in arterial walls. *Biomech. Model. Mechanobiol*. 6, 163–175. (doi:10.1007/s10237-006-0049-7)
 - Hariton I., deBotton G., Gasser T. C. & Holzapfel, G. A. (2007b) Stress-modulated collagen fiber remodeling in a human carotid bifurcation. *J. Theor. Biol*. 248, 460–470. (doi:10.1016/j.jtbi.2007.05.037)
 - Himpel G., Kuhl E., Menzel A., Steinmann P. (2005). Computational Modelling of Isotropic Multiplicative Growth. *CMES*, Vol.8 No.2, pp. 119-134, 2005.
 - Holmes J.W., Covell J.W. (1996) Collagen fiber orientation in myocardial scar tissue. *Cardiovasc Pathobiol* 1: 15–22.
 - Holzapfel G.A., Gasser T.C., Ogden R.W. (2000) A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *Journal of Elasticity*, 61:1-48.
 - Holzapfel G.A., Ogden R.W. (2003). Biomechanics of Soft Tissue in Cardiovascular Systems. Published by Springer-Verlag Wien New York. March 2003 (*CISM International Centre for Mechanical Sciences. Courses and Lectures*, No. 441. UDINE).

-
- Holzapfel, G. A. 2004. Computational Biomechanics of Soft Biological Tissue. *Encyclopedia of Computational Mechanics*. DOI: 10.1002/0470091355.ecm041
 - Holzapfel G.A. Sommer G. Gasser C.T., Regitnig P. (2005). Determination of the layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with non-atherosclerotic intimal thickening, and related constitutive modeling. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 289, 2048-2058
 - Holzapfel, G.A. (2008) Collagen in Arterial Walls: Biomechanical Aspects. In: P. Fratzl (ed.), *Collagen. Structure and Mechanics* Springer-Verlag, Heidelberg pp 285-324.
 - Holzapfel, G.A., Ogden, R.W. (2010) "Constitutive modelling of arteries". *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Science* V 466 P 1551-1597.
 - Hu, J.-J., Baek, S. & Humphrey, J. D. (2007) Stress-strain behavior of the passive basilar artery in normotension and hypertension. *J. Biomech.* 40, 2559–2563. (doi:10.1016/j.jbiomech.2006.11.007)
 - Humphrey J.D. (1995) Mechanics of arterial wall: Review and directions. *Critical Reviews in Biomed. Engr.* 23 1–162.
 - Humphrey, J.D. y Yin, F.C.P (1987) A New Constitutive Formulation for Characterizing the Mechanical Behavior of Soft Tissues. *Biophysical Journal*. Vol. 52, pp. 563-570.
 - Humphrey J.D. (2002) *Cardiovascular solid mechanics, cells, tissues and organs*. Springer.
 - Humphrey, J. D. y Rajagopal, K. R. (2002) A constrained mixture model for growth and remodelling of soft tissues. *Math. Model. Meth. Appl. Sci.* 12, 407–430. (doi:10.1142/S0218202502001714)
 - Kasyanov, V.A. y Rachev, A.I. (1980) Deformation of blood vessels upon stretching, internal pressure, and torsion. *Mech. Comp. Mat.* 16 76–80.

-
- Kerckhoffs R, Omens J, McCulloch AD. (2011) A single strain-based growth law predicts concentric and eccentric cardiac growth during pressure and volume overload. *Mech Res Comm.* doi:10.1016/j.mechrescom.2011.11.004.
 - Kroon W, Delhaas T, Arts T, Bovendeerd P. (2009) Computational modeling of volumetric soft tissue growth: application to the cardiac left ventricle. *Biomech Model Mechanobio.* 8:310-309.
 - Kroon, M. & Holzapfel, G. A. (2007) A model for saccular cerebral aneurysm growth by collagen fibre remodelling. *J. Theor. Biol.* 247, 775–787. (doi:10.1016/j.jtbi.2007.03.009)
 - Kroon, M. & Holzapfel, G. A. (2008a) Modeling of saccular aneurysm growth in a human middle cerebral artery. *J. Biomech. Eng.* 130, 051012. (doi:10.1115/1.2965597)
 - Kroon, M. & Holzapfel, G. A. (2008b) A new constitutive model for multi-layered collagenous tissues. *J. Biomech.* 41, 2766–2771. (doi:10.1016/j.jbiomech.2008.05.033)
 - Kuhl E., Menzel A., Steinmann P. (2003) Computational modeling of growth. A critical review, a classification of concepts and two new consistent approaches. *Computational Mechanics*, 32 pp. 71–88. Springer-Verlag 2003.
 - Lerman R.H., Apstein C.S., Kagan H.M., Osmers E.L., Chichester C.O., Vogel W.M., Connelly C.M., Steffee W.P. (1983) Myocardial healing and repair after experimental infarction in the rabbit. *Circ Res* 53: 378–388.
 - Lanir, Y. (1979) A structural theory for the homogeneous biaxial stress-strain relationship in flat collagenous tissues. *J. Biomech.* 12:423-436.
 - Lanir, Y. (1983) Constitutive equations for fibrous connective tissues. *J. Biomech.* 16:1-12.
 - Lin, I.E., y Taber, L.A. (1994) Mechanical effects of looping in the embryonic chick heart. *J. Biomech.* 27:311-321.

-
- Lubarda V.A., Hoger A. (2002) On the mechanics of solids with a growing mass *International Journal of Solids and Structures* 39 4627–4664
 - Lubliner, J. (1985). *Thermomechanics of Deformable Bodies*. Department of Civil Engineering, University of California, Berkeley, U.S.A.
 - Lubliner, J., Oliver, J., Oller, S., and Oñate, E. (1989). A plastic-damage model for concrete. *International Journal of Solids and Structures*, 25(3), 299,326.
 - Luccioni B., Oller S. (2003). Modelo para compuestos reforzados con fibras. *Mecánica Computacional*, Vol. XXII, ISSN 2049-2063.
 - Macosko C.W. (1994) *Rheology: Principles, Measurements, and Applications*. John Wiley & Sons.
 - Malvern L.E. (1969). *Introduction to the Mechanics of a Continuous Medium*. Prentice-Hall.
 - Menzel A. (2005) Modelling of anisotropic growth in biological tissues – A new approach and computational aspects. *Biomech Model Mechanobiol.* 3:147-171
 - McCormick R.J., Musch T.I., Bergman B.C., Thomas D.P. (1994) Regional differences in LV collagen accumulation and mature cross-linking after myocardial infarction in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 266: H354–H359.
 - Ogden R.W. (1997) *Non-linear Elastic Deformations*, Dover Publication, New York.
 - Oller, S., (1988). *Un modelo constitutivo de daño continuo para materiales friccionales*. PhD thesis, Universitat Politècnica de Catalunya.
 - Oller S., Oñate E., Miquel J., Botello S. (1996). A Plastic Damage Constitutive Model for *Composite Materials*. *Int. J. Sol. Struc.*, 33(17), 2501-2518.
 - Oller, S. Bellomo F.J., Armero F., Nallim L.G. (2010) A Stress Driven Growth Model for Soft Tissue Considering Biological Availability IOP Conference Series:

Materials Science and Engineering, Proceedings of WCCM / APCOM
doi:10.1088/1757-899X/10/1/012121

- Oller S., Car E., Lubliner J. (2003) Definition of a general implicit orthotropic yield criterion. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* Vol. 192, No. 7-8, pp. 895-912.
- Oñate, E., Oller, S., Botello, S. and Canet, J. (1991). *Methods for analysis of composite material structures* (in Spanish). Technical Report 11, CIMNE, Barcelona, Spain.
- Oñate, E., Bellomo F.J., Monteiro, V., Nallim, L., Oller, S. (2012) Multiscale Simulations and Mechanics of Biological Materials. *Mech & Compu .Biological Materials*. Capitulo de libro, en prensa.
- Ortiz, M. and Popov, E. (1982). A physical model for the inelasticity of concrete. *Proc. Roy. Soc. London*, A383, 101-125.
- Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Fletcher P.J., Braunwald E. (1991) Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 260: H1406–H1414.
- Peña E., Alastrue V., Laborda A., Martinez M.A., Doblare M. (2010) A constitutive formulation of vascular tissue mechanics including viscoelasticity and softening behaviour. *Journal of Biomechanics* 43, 984–989.
- Puxkandl R., Zizak I., Paris O., Keckes J., Tesch W., Bernstorff S., Purslow P., Fratzl P., (2002) Viscoelastic properties of collagen: synchrotron radiation investigations and structural model. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 357, 191–197.
- Rastellini F., Oller S., Salomón O., Oñate E. (2008) Composite material non-linear modelling for long fibre-reinforced laminates. Continuum basis, computational aspects and validations. *Computers and Structures Vol.* 86, pp. 879-896.

-
- Rausch, M.K., Bothe, W., Kvitting, J.P., Swanson, J.C., Ingels, N.B., Miller, D.C., Kuhl, E. (2011) Characterization of mitral valve annular dynamics in the beating heart. *Ann Biomed Eng.* 39:1690-1702.
 - Rausch M.K., Dam A., Goktepe, S., Abilez, O.J., Kuhl, E. (2011) Computational modeling of growth: Systemic and pulmonary hypertension in the heart. *Biomech Mod Mechanobio.* 10:799-811.
 - Rodriguez E.K. Hoger A., McCulloch A.D. (1994) Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues. *J. Biomech.* 27, 455–467.
 - Rodríguez J., Goicolea J.M., Gabaldon F. (2007) A volumetric model for growth of arterial walls with arbitrary geometry and loads. *Journal of Biomechanics* Volume 40, Issue 5, Pages 961-97.
 - Roeder, B.A., Kokini, K., Sturgis J.E., Robinson, J.P., Voytik-Harbin S.L. (2002) Tensile mechanical properties of three-dimensional type I collagen extracellular matrices with varied microstructure. *Journal of Biomechanics Eng-T ASME* 124:214-222.
 - Shen Z.L., Dodge M.R., Kahn H., Ballarini R., Eppell S.J. (2008) Stress-strain experiments on individual collagen fibrils. *Biophysical Journal* 95, 3956–3963.
 - Schmid, H., O’Callaghan, P., Nash, M.P., Lin, W., LeGrice, I.J., Smaill, B.H. (2008) Young and P.J. Hunter, Myocardial material parameter estimation - A non-homogeneous finite element study from simple shear tests. *Biomech Model Mechanobio.*;7:161-173.
 - Speirs, D. C., de Souza Neto, E. A. & Peric, C. (2008) An approach to the mechanical constitutive modelling of arterial tissue based on homogenization and optimization. *J. Biomech.* 41, 2673– 2680. (doi:10.1016/j.jbiomech.2008.06.020)
 - Spencer A.J.M. (1984) Continuum Theory of the Mechanics of Fibre-Reinforced Composites, *CISM Courses and Lectures* No. 282, International Centre for Mechanical Sciences, Springer-Verlag, Wien, pp.1–32.

-
- Sunagawa K., Maughan W.L., Sagawa K. (1983) Effect of regional ischemia on the left ventricular end-systolic pressure-volume relationship of isolated canine hearts. *Circ Res* 52: 170–178.
 - Taber LA. (1995) Biomechanics of growth, remodeling and morphogenesis. *Appl Mech Rev.*;48:487-545.
 - Taber, L., (1998) A model for aortic growth based on shear and fiber stresses. *Journal of Biomechanical Engineering* 120, 348–354.
 - Trussdell C., Toupin R. (1960) The Classical Field Theories. *Handbuch der Physik* III/I Springer Verlag, Berlin.
 - Valentín, A., Humphrey J. D. (2009) Parameter sensitivity study of a constrained mixture model of arterial growth and remodeling. *J. Biomech. Eng.* 131, 101006.
 - Vena, P., Gastaldi, D., Socci, L. & Pennati, G. (2008) An anisotropic model for tissue growth and remodeling during early development of cerebral aneurysms. *Comp. Mater. Sci.* 43, 565–577. (doi:10.1016/j.commatsci.2007.12.023)
 - Vesely I. (1997) The role of elastin in aortic valve mechanics. *Journal of Biomechanics* 31:115–123.
 - Watton, P. N., Hill, N. A. & Heil, M. (2004) A mathematical model for the growth of the abdominal aortic aneurysm. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 3, 98–113. (doi: 10.1007/s10237-004-0052-9)
 - Watton, P.N., Hill N.A. (2009) Evolving mechanical properties of a model of abdominal aortic aneurysm. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 8, 25–42.
 - Wicker, B. K., Hutchens, H. P., Wu, Q., Yeh, A. T. & Humphrey, J. D. (2008) Normal basilar artery structure and biaxial mechanical behavior. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng.* 11, 539–551. (doi:10.1080/10255840801949793)
 - Yeoh, O.H. (1993) Some forms of the strain energy function for rubber. *Rubber Chemistry and technology* 66:754-771.

- Zulliger, M. A., Fridez, P., Hayashi, K. & Stergiopoulos, N. (2004) A strain energy function for arteries accounting for wall composition and structure. *J. Biomech.* 37, 989–1000. (doi:10.1016/j.jbiomech.2003.11.026)
- Zeinali-Davarani, S., Choi, J. & Baek, S. (2009) On parameter estimation for biaxial mechanical behavior of arteries. *J. Biomech.* 42, 524–530. (doi:10.1016/j.jbiomech.2008.11.022)