

SIMULACIÓN NUMÉRICA DEL CRECIMIENTO DIRECCIONADO Y REMODELACIÓN DE TEJIDOS BIOLÓGICOS BLANDOS, GENERADO POR ESTÍMULOS MECÁNICOS

Facundo J. Bellomo^a, Ester Comellas^b, Liz G. Nallim^a y Sergio Oller^b

^aINIQUI (CONICET), Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Salta, Avda. Bolivia 5150, 4400 Salta, Argentina, facundobellomo@yahoo.com.ar, lnallim@unsa.edu.ar, <http://www.ing.unsa.edu.ar/>

^bCIMNE. Departamento de Resistencia de Materiales y Estructuras en la Ingeniería, Universidad Politécnica de Cataluña, Campus Norte UPC, Gran Capitán S/N, 08034 Barcelona, España, ecomellas@cimne.upc.edu; sergio.oller@upc.edu, <http://www.cimne.com/>

Palabras Clave: Tejidos biológicos blandos. Crecimiento Direccional. Remodelación.

Resumen. Una parte importante de las condiciones que configuran el equilibrio homeostático en los tejidos está dado por factores fundamentalmente mecánicos. Cuando los esfuerzos a que se ve sometido un tejido son alterados, los tejidos biológicos atraviesan una serie de procesos de adaptación como respuesta, fundamentalmente crecimiento/atrofia y remodelación. Estos procesos están relacionados, entre otras cosas, con las condiciones mecánicas, que pueden ser estimadas en función de los campos de deformación y tensión. Además, la parte metabólica tiene un rol fundamental dado que la adaptación del tejido depende de la capacidad de respuesta del metabolismo.

El objetivo de la adaptación de los tejidos ante estímulos mecánicos, mediante crecimiento y remodelación, es restaurar los mismos a un situación de equilibrio homeostático, compatible con los esfuerzos a que esta sometido el tejido. Dadas las características morfológicas de los tejidos, en general, el crecimiento no se produce en forma isótropa sino siguiendo una dirección que dependerá de las estructuras del tejido y los estados tensionales actuantes, por ejemplo la orientación de las fibras de colágeno durante el proceso de cicatrización, la reparación de tendones o el crecimiento de las fibras musculares. En este trabajo se presenta un modelo constitutivo para el crecimiento ortótropo y la remodelación asociada que permite considerar esta direccionalidad mediante una descomposición del gradiente de deformaciones. La acción del metabolismo se considera en el modelo de disponibilidad biológica. Finalmente se presentan ejemplos de aplicación.

1 INTRODUCCION

La caracterización de los tejidos biológicos desde el punto de vista mecánico resulta indispensable para la formulación de modelos computacionales biomecánicos. Estos modelos son de gran utilidad para el estudio de una serie de procesos normales y patológicos de gran incidencia en la salud humana.

Los materiales biológicos se consideran dentro del grupo de los materiales activos y están constituidos por distintos componentes, conformando una estructura jerárquica con propiedades dependientes de sus componentes y su microestructura. En general, los tejidos vivos pueden representarse como un material de estructura compuesta por una matriz que conforma la parte blanda del tejido y un refuerzo de fibras de colágeno que da rigidez y resistencia a la estructura compuesta. El tamaño, la distribución y la geometría de estos componentes juegan un papel fundamental en el comportamiento de los tejidos. Esta característica estructural/constitutiva de los tejidos biológicos, basada en la contribución de sus componentes, tiene una gran semejanza con los materiales compuestos y ello anima a plantear su simulación numérica mediante la adaptación de modelos constitutivos desarrollados para materiales compuestos laminados.

En contraste con los materiales tradicionales (pasivos), los tejidos biológicos (activos), muestran la capacidad no sólo de adaptar su forma externa sino también su microestructura interior a los cambios del entorno que le rodea. (Cowin 1996, Holzapfel et al. 2003). Entre estos fenómenos adaptativos son de especial importancia el crecimiento/atrofia y la remodelación de tejidos. Estos procesos tienen un rol fundamental en patologías tales como la hipertrofia cardíaca, aneurismas, cicatrización hipertrófica, etc. Algunos de los factores que regulan estos procesos son fundamentalmente mecánicos, de allí la importancia del estudio de estos fenómenos en el marco de una formulación que permita estimar los campos de tensión y deformación, así como su interrelación con el crecimiento y la remodelación. Estos factores mecánicos representan en general un estímulo para la adaptación, es necesario además considerar el rol del metabolismo, la disponibilidad de nutrientes, oxígeno, etc., y su influencia en los procesos adaptativos.

Dadas las características morfológicas de los tejidos, en general, el crecimiento y la remodelación no se producen en forma isótropa sino siguiendo una dirección que dependerá de las estructuras del tejido y los estados tensionales actuantes. Para considerar la direccionalidad de estos procesos biomecánicos se toma como base los modelos de crecimiento isótropo y remodelación previamente desarrollados por los autores y se los extiende considerando un tensor de crecimiento ortótropo. Dependiendo del grado de anisotropía con que se desarrolle el crecimiento y como afecte a los diferentes componentes, se modificara la morfología y las características mecánicas del tejido, en lo que constituye un proceso de remodelación. Es solamente en este sentido que se considera la remodelación en este trabajo.

2 PLANTEO DEL MODELO CONSTITUTIVO

2.1 Cinemática y ecuación constitutiva general.

El crecimiento ha sido tratado en el marco de la mecánica del continuo en base a una analogía con teoría de plasticidad en grandes deformaciones, donde el crecimiento se considera a través de una descomposición multiplicativa del gradiente de deformaciones

Rodríguez et al, (1994). El gradiente se divide en una en deformación elástica y otra de crecimiento, representada mediante su gradiente de deformación $\mathbf{F}^g$, controlada por el desequilibrio tensional en el tejido. Este desequilibrio activa el crecimiento en forma y tamaño. De tal forma resulta la siguiente expresión para el gradiente de deformaciones $\mathbf{F} = \partial \mathbf{x}(\mathbf{X}, t) / \partial \mathbf{X}$.

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}^e \cdot \mathbf{F}^g \quad (1)$$

$\mathbf{F}^e$ es la parte elástica y $\mathbf{F}^g$ considera las deformaciones correspondientes al crecimiento.

El cambio total de volumen esta dado por:

$$d\mathbf{v} = J dV = (J^e \cdot J^g) dV, \quad J = \det \mathbf{F}, \quad J^e = \det \mathbf{F}^e, \quad J^g = \det \mathbf{F}^g \quad (2)$$

La cinemática previamente descrita viene además acompañada del siguiente cambio de masa,

$$dm = \rho_0^{\text{ini}} dV + \left[\int_t R_0 dt \right] dV \Rightarrow \rho d\mathbf{v} = \rho_0^{\text{ini}} dV + \left[\int_t R_0 dt \right] dV \Rightarrow \rho_0 = \rho_0^{\text{ini}} + \int_t R_0 dt \quad (3)$$

donde ρ_0^{ini} y ρ_0 representa 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 $d\mathbf{v}$ el diferencial de masa y volumen en la configuración actualizada y R_0 la fuente de masa en la configuración de referencia.

Para el tratamiento mecánico del tejido se define en este trabajo un potencial elasto-viscoso $W(\rho_0, \hat{\mathbf{C}}, \Gamma^v, \alpha^g)$, donde $\hat{\mathbf{C}} = \mathbf{F}^{ev^T} \cdot \mathbf{F}^{ev}$ es el tensor derecho de Cauchy elasto-viscoso, Γ^v y α^g representan las variables internas viscosas y de crecimiento respectivamente. En función de este potencial se obtienen las tensiones.

$$\mathbf{S} = 2 \rho_0 \mathbf{F}^{g^{-1}} \cdot \frac{\partial W(\rho_0, \hat{\mathbf{C}}, \Gamma^v, \alpha^g)}{\partial \hat{\mathbf{C}}} \cdot \mathbf{F}^{g^{-T}} \quad (4)$$

donde $\mathbf{S}$ es el segundo tensor de tensiones de Piola-Kirchhoff.

2.2 Crecimiento direccionado.

En este apartado se define el tensor de crecimiento direccionado $\mathbf{F}^g$ siguiendo para ello la propuesta de Goktepe et al (2010). Donde se asume que el tensor de crecimiento es simétrico y ortótropo. Esta última consideración se basa en que la mayor parte de los tejidos biológicos presentan una naturaleza ortótropa. La expresión genérica del tensor crecimiento esta dada por:

$$\mathbf{F}^g = \vartheta^f f_0 \otimes f_0 + \vartheta^b b_0 \otimes b_0 + \vartheta^a a_0 \otimes a_0 \quad (5)$$

Donde f_0, b_0, a_0 son vectores unitarios que caracterizan la ortotropía en la configuración de referencia, a los que nos referiremos como vectores estructurales, y $\vartheta^f, \vartheta^b, \vartheta^a$ son las variables internas de crecimiento en las direcciones asociadas a los vectores previamente descriptos. Por analogía con los “estiramientos” principales a estas variables las denominaremos en adelante como estiramientos de crecimiento. Estas toman el valor uno en el caso en que las deformaciones sean puramente elásticas, menores a uno en caso de atrofia y mayores a uno para el caso de crecimiento.

La evolución de estas variables de crecimiento en el modelo dependerá fundamentalmente del estado tensional y la disponibilidad biológica para el crecimiento. Específicamente, en este modelo, esta controlada por un desequilibrio tensional de tal forma que existe un cierto rango de estados tensionales para los cuales se mantiene el equilibrio homeostático, es decir sólo se generan células nuevas para reemplazar aquellas que mueren. Este estado de equilibrio homeostático está definido dentro de un umbral superior σ_{eq}^{*+} que determina el comienzo de la zona de estímulo mecánico de crecimiento, es decir, si se supera este umbral se generará un estímulo para el crecimiento, y uno inferior σ_{eq}^{*-} para la zona de atrofia. Las diferentes zonas definidas por esta función pueden apreciarse en la Figura 1. De esta forma la generación de un estímulo para el crecimiento está controlada por el estado tensional. En general se han utilizado funciones basadas en el tensor de Mandel para cuantificar el estado tensional actuante (Holzapfel y Ogden 2010, Kuhl et al 2003) para caracterizar el mismo la regla de evolución propuesta en este trabajo utiliza el tensor de Cauchy en la configuración intermedia. Esta elección se basa en la mayor conveniencia para establecer valores de los umbrales de crecimiento y atrofia en función de resultados obtenidos en ensayos experimentales.

La regla de evolución propuesta tiene la siguiente forma:

$$\dot{\mathbf{g}}^g = \mathbf{K}^g(\dot{\mathbf{g}}_{MAX}^g) g(\text{tr} \hat{\boldsymbol{\sigma}}^e, \sigma_{eq}^*) f(\theta) \quad (6)$$

donde $\mathbf{K}^g$ es una matriz de funciones de crecimiento que impone un límite ($\dot{\mathbf{g}}_{MAX}^g$) a la velocidad máxima de crecimiento, basado en la máxima capacidad del tejido para generar nueva masa en condiciones ideales, y fundamentalmente pondera el crecimiento en las diferentes direcciones determinando la ortotropía del mismo. Esta matriz es definida en general como una matriz diagonal, de tal forma que la evolución de los estiramientos de crecimiento ϑ^f resultan desacoplados entre sí. Los parámetros que caracterizan cada dirección estructural dependerán de la estructura del tejido analizado, en el caso más general serán distintos en las tres direcciones y en el caso más sencillo, el crecimiento isótropo, los términos de la diagonal serán iguales entre sí. La función $g(\text{tr} \hat{\boldsymbol{\sigma}}^e, \sigma_{eq}^*)$ determina el nivel de estímulo de crecimiento/atrofia en función del nivel de desequilibrio respecto del estado de equilibrio homeostático y $f(\theta)$ regula la parte metabólica del crecimiento, permite o no el crecimiento de acuerdo con la disponibilidad del metabolismo para generar nuevo tejido.

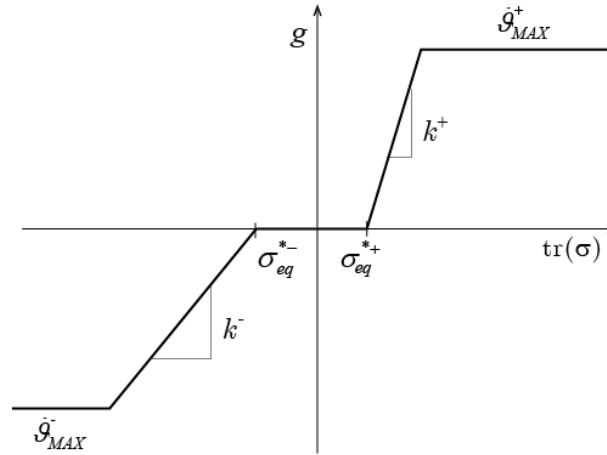


Figura 1: Zonas de crecimiento, atrofia y equilibrio homeostático.

Como se puede apreciar el nivel de estímulo mecánico para el crecimiento $g(tr\hat{\sigma}^e, \sigma_{eq}^*)$ y como la disponibilidad biológica $f(\theta)$ son funciones escalares que determinan la magnitud del crecimiento mientras que la distribución espacial del mismo esta controlada por los términos de la matriz diagonal $\mathbf{K}^g$.

2.3 Disponibilidad biológica para el crecimiento

El concepto de disponibilidad biológica funcionará como ley de activación permitiendo, en el caso de que exista estímulo mecánico, desarrollar o no el crecimiento siempre que el metabolismo lo permita. Este concepto fue introducido por los autores en sus trabajos previos (Bellomo et al. 2011a,b, 2012) a través de una “variable de disponibilidad biológica para el crecimiento” θ activadora del cambio de masa, esta variable representa el incremento de masa por unidad de masa que puede generar el metabolismo con los nutrientes disponibles.

La disponibilidad de nutrientes está dada, para cada instante del tiempo, por el balance entre los nutrientes aportados al sistema por el metabolismo y los utilizados para el crecimiento. En este trabajo se utiliza una función simplificada de ingreso de nutrientes

$$N^i(t) = R_i + A_h t \quad (7)$$

donde R_i es una reserva inicial de nutrientes y A_h el aporte continuo de nutrientes en el tiempo. Los valores de $N^i(t)$ son adimensionales y representan el incremento de masa correspondiente a los nutrientes aportados, referido a la masa inicial del sistema, por ejemplo $N^i = 1.02$ implica un aporte de nutrientes suficiente para generar un incremento en la masa del tejido del 2% de su masa original. Considerando la función de aporte de nutrientes propuesta, la disponibilidad biológica para el crecimiento θ para el tiempo t resulta:

$$\theta(t) = N^i(t) - \frac{\det[\mathbf{F}^g(t)] \rho_0}{\rho_t}, \quad (8)$$

3 EJEMPLO: CRECIMIENTO TRANSVERSALMENTE ISOTROPO

En este capítulo se presenta a modo de ejemplo la particularización del modelo general presentado para el caso del crecimiento transversalmente isótropo. Una gran cantidad de tejidos poseen una estructura formada por fibras embebidas en una matriz. Resulta interesante entonces considerar la situación en que el crecimiento se da exclusivamente en la dirección transversal. Este caso sería, por ejemplo, el del crecimiento de las fibras del músculo esquelético donde se da un aumento en la sección transversal de las fibras sin que se modifique en forma apreciable la longitud de las mismas. Considerando entonces la dirección de la fibra en la configuración de referencia esta dada por el vector f_0 los estiramientos de crecimiento resultan:

$$\vartheta^f = 1, \quad \vartheta^b = \vartheta^a \quad (9)$$

El tensor de crecimiento se puede expresar para este caso:

$$\mathbf{F}^g = \mathbf{I} + [\vartheta^b - 1]b_0 \otimes b_0 + [\vartheta^a - 1]a_0 \otimes a_0 \quad (10)$$

donde ϑ^b, ϑ^a representan en este caso los estiramiento de crecimiento en dos direcciones ortogonales a la dirección de la fibra. Para el caso que nos interesa podemos asumir en forma simplificada que la sección transversal del tejido crece en forma homogénea, de tal forma que $\vartheta^b = \vartheta^a = \vartheta$ donde ϑ representa el estiramiento de crecimiento en dirección perpendicular a la fibra. En este caso el tensor de crecimiento resulta:

$$\mathbf{F}^g = \mathbf{I} + [\vartheta - 1][b_0 \otimes b_0 + a_0 \otimes a_0] \quad (11)$$

Y su derivada con respecto al estiramiento de crecimiento transversal esta dada por el tensor estructural $[b_0 \otimes b_0 + a_0 \otimes a_0]$.

$$\frac{\partial \mathbf{F}^g}{\partial \vartheta} = [b_0 \otimes b_0 + a_0 \otimes a_0] \quad (12)$$

En este caso hay única variable interna de crecimiento, ϑ , dado que hemos considerado que el crecimiento es homogéneo en la sección transversal a la fibra y nulo en la dirección de la misma. La evolución del estiramiento de crecimiento en la dirección transversal esta dada entonces por una única función:

$$\dot{\vartheta} = K(\dot{\vartheta}_{MAX}) g(\text{tr} \hat{\sigma}^e, \sigma_{eq}^*) f(\theta) \quad (13)$$

donde la función K se define de la siguiente manera:

$$\begin{cases} K(\dot{\vartheta}_{MAX}) = 1 & \text{Si } g(\text{tr} \hat{\sigma}^e, \sigma_{eq}^*) < \dot{\vartheta}_{MAX} \\ K(\dot{\vartheta}_{MAX}) = \frac{1}{g(\text{tr} \hat{\sigma}^e, \sigma_{eq}^*)} \dot{\vartheta}_{MAX} & \text{Si } g(\text{tr} \hat{\sigma}^e, \sigma_{eq}^*) > \dot{\vartheta}_{MAX} \end{cases} \quad (14)$$

De esta forma queda acotada la máxima velocidad de crecimiento en función de la tasa

máxima de producción de masa. Las funciones límite de velocidad de crecimiento y atrofia se denominan $K(\dot{g}_{MAX}^+)$ y $K(\dot{g}_{MAX}^-)$ respectivamente.

La expresión para la función de estímulo mecánico es:

$$\begin{cases} g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*) = k^+ (tr\hat{\sigma} - \sigma_{eq}^{*+}) & Si (tr\hat{\sigma} - \sigma_{eq}^{*+}) > 0 \\ g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*) = 0 & Si \sigma_{eq}^{*+} > tr\hat{\sigma} > \sigma_{eq}^{*-} \\ g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*) = k^- (tr\hat{\sigma} - \sigma_{eq}^{*-}) & Si (tr\hat{\sigma} - \sigma_{eq}^{*-}) < 0 \end{cases}, \quad (15)$$

Y la finalmente la función de disponibilidad biológica esta dada por:

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

4 EJEMPLO DE APLICACIÓN

Para verificar el comportamiento del modelo propuesto se presenta un ejemplo de aplicación considerando el caso de crecimiento transversalmente isótropo desarrollado en la Sección 3. En este ejemplo, en forma muy simplificada, el crecimiento esta controlado por los estados tensionales en forma directa. En realidad en el caso del crecimiento muscular el este esta asociado a la reparación del daño en el músculo y este daño el que depende de los estados tensionales y además del efecto metabólico derivado de la inflamación que se genera en la fibra. Dada la complejidad de este fenómeno en esta primera aproximación a la modelación del crecimiento direccional el estímulo de crecimiento esta asociado directamente al estado tensional a través de la traza del tensor de tensiones de Cauchy en la configuración intermedia.

Se simula un parche de tejido sometido un estado de tracción a lo largo del eje X, la geometría inicial y las deformaciones generadas por las cargas impuestas, se esquematizan en la Figura 2. El desplazamiento generado equivale aproximadamente al 15% de la longitud inicial tomada en la línea media.

En cuanto al modelo constitutivo se utiliza el modelo hiperelástico de Yeoh, los parámetros materiales utilizados fueron:

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

Tabla 1: Parámetros materiales de Yeoh, muestra – Long (Els Claes, 2007).

Estos parámetros corresponden a la capa media de la arteria coronaria esta forma una capa compacta, esencialmente muscular, con una fina red de láminas elásticas por lo que resulta adecuada para el análisis del crecimiento transversalmente isótropo.

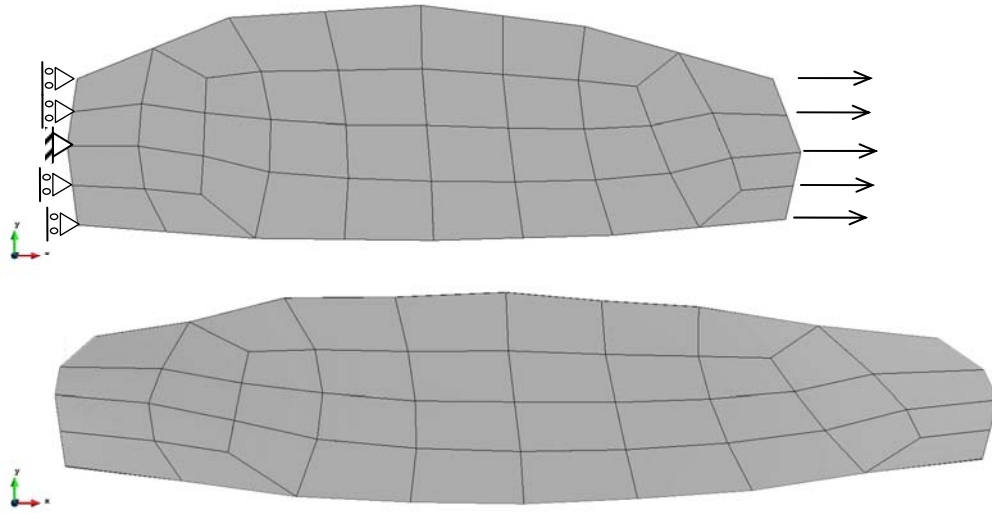


Figura 2: Malla original, condiciones de borde y desplazamientos impuestos.

Se adopta una tasa máxima de generación de masa $R_{\max} = 1.13.\% \text{ dia}$. El aporte de nutrientes al sistema, esta dado por una reserva $R_i = 2\%$ y un aporte $A_h = 0.040\% / \text{hora}$. Como umbral de crecimiento σ_{eq}^{*+} se adoptó un valor de 0.40 KPa.

En la Figura 3 se grafica la evolución de la variable de crecimiento transversal y de la traza del tensor de tensiones.

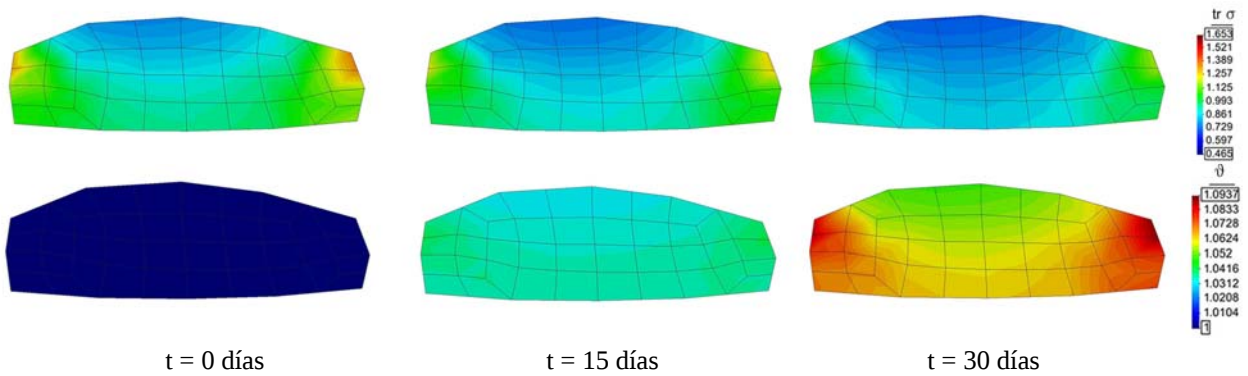


Figura 3: Evolución de la variable de crecimiento transversal y de la traza del tensor de tensiones

Como se puede apreciar en la Figura 3 los desplazamientos impuestos generan el parche de tejido un estado tensional tal que la traza del tensor de tensiones de Cauchy supera el umbral de crecimiento por lo que el tejido queda sometido a un desequilibrio tensional respecto del equilibrio homeostático y se genera un estímulo para el crecimiento. El crecimiento evoluciona, limitado en su velocidad por la disponibilidad biológica del metabolismo, con el consecuente incremento en la sección transversal. Consecuentemente las tensiones disminuyen, al aumentar la sección mientras las cargas permaneces constantes.

5 CONCLUSIONES

El modelo propuesto se comporta de acuerdo a las hipótesis asumidas para su formulación permitiendo incorporar la ortotropía estructural de los tejidos al modelo de crecimiento previamente desarrollado por los autores. Este modelo acopla los campos mecánico y biológico a través de una variable interna que permite tener en cuenta el efecto limitante de la disponibilidad biológica sobre el crecimiento.

En esta primera aproximación al crecimiento direccionado la remodelación solo esta considerada en forma indirecta por la modificación en la estructura que impone la ortotropía del crecimiento. Para solventar esta limitación se planea entre los próximos desarrollos del modelo implementar una teoría de mezclas evolutiva en la cual las participaciones volumétricas y la orientación de las fibras puedan evolucionar en función de los campos mecánicos y biológicos.

REFERENCIAS

- Bellomo F.J., Oller S., Armero F., Nallim L.G. (2011a) 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. (2011b) A constitutive model for tissue adaptation: Necrosis and stress driven growth. *Mechanics Research Communications*. doi:10.1016/j.mechrescom.2011.11.007.
- Bellomo F.J., Oller S., Nallim L.G. (2012) “An inverse approach for the mechanical characterization of vascular tissues via a generalized rule of mixtures”. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 15(12):1257-62.
- Cowin S. C. (1996). Strain or Deformation Rate Dependent Finite Growth in Soft Tissues. *J. Biomechanics*, Vol. 29, No. 5, pp. 64-649, 1996
- Cowin S. C., Hegedus D. H. (1976) Bone Remodeling I: Theory of Adaptive Elasticity. *Journal of Elasticity*, Vol. 6, No. 3, July 1976.
- Goktepe S, Abilez OJ, Kuhl E. (2010) 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.
- 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., Ogden, R.W. (2010) “Constitutive modelling of arteries”. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Science* V 466 P 1551-1597.
- 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.

Rodriguez E.K. Hoger A., McCulloch A.D. (1994) Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues. *J. Biomech.* 27, 455–467.