

## UN MODELO DE CRECIMIENTO ISÓTROPO PARA TEJIDOS BIOLÓGICOS BLANDOS

Facundo J. Bellomo<sup>a</sup>, Sergio Oller<sup>b</sup> y Liz G. Nallim<sup>a</sup>

<sup>a</sup>ICMASa, INIQUI (CONICET), Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Salta, Avda. Bolivia 5150, 4400 Salta, Argentina, [facundobellomo@yahoo.com.ar](mailto:facundobellomo@yahoo.com.ar), [lnallim@unsa.edu.ar](mailto:lnallim@unsa.edu.ar), <http://www.ing.unsa.edu.ar/>

<sup>b</sup>CIMNE. Departamento de Resistencia de Materiales y Estructuras en la Ingeniería, Universidad Politécnica de Cataluña, Campus Norte UPC, Gran Capitán S/N, 08034 Barcelona, España, [sergio.oller@upc.edu](mailto:sergio.oller@upc.edu), <http://www.cimne.upc.es/>

**Palabras Clave:** Crecimiento, Atrofia, Tejidos Blandos, Estímulo mecánico.

**Equation Chapter (Next) Section 1** Algunos de los factores fundamentales que regulan el crecimiento y la remodelación de los tejidos son fundamentalmente mecánicos. Sin embargo, no se ha alcanzado aún una comprensión suficiente del papel que desempeñan las tensiones y deformaciones en los procesos de crecimiento normal ó patológico. En este sentido, el modelo que se presenta en este trabajo está orientado a la caracterización del crecimiento de tejidos biológicos blandos generado por los estados tensionales actuantes “stress driven growth”.

El marco teórico general está dado por el planteo de la cinemática del crecimiento en grandes deformaciones combinado con la base termodinámica de sistemas abiertos. En el desarrollo de la formulación se trabaja con una descomposición multiplicativa del gradiente de deformaciones en una parte de crecimiento y una parte visco-elástica. Las deformaciones debidas al crecimiento son incompatibles y están controladas por un desequilibrio tensional respecto de un estado homeostático.

El crecimiento implica un cambio de volumen con un incremento de masa que, generalmente, mantiene la densidad constante. Uno de los aportes más interesantes del modelo que se propone consiste en tener en cuenta de manera explícita que el aporte de masa al sistema está limitado por la disponibilidad biológica para generar nuevo tejido.

Se desarrollan los pasos necesarios para la implementación numérica del modelo en el marco de una formulación de elementos finitos en grandes deformaciones. Se obtiene una representación explícita de la parte correspondiente al crecimiento del gradiente de deformaciones, lo que permite obtener una formulación incremental. Para evitar los problemas de bloqueo de la solución derivados de la cuasi-incompresibilidad de los tejidos biológicos se utilizan elementos mixtos presión–desplazamiento. Paralelamente, se desarrollan los mecanismos de control adecuados para mantener la condición de cuasi-incompresibilidad mientras se permiten deformaciones incompatibles derivadas del crecimiento biológico.

Debido a que los tejidos biológicos blandos poseen en general una estructura jerárquica con varios componentes, generalmente una matriz blanda reforzada con fibras de colágeno, el modelo de crecimiento desarrollado resulta adecuado para la caracterización del crecimiento por componentes. Esto permite considerar un comportamiento distinto para cada una de ellas y es especialmente útil para su aplicación en el marco de una teoría de mezclas.

Finalmente, se ilustra el funcionamiento conceptual/cualitativo del modelo mediante ejemplos de aplicación para casos de crecimiento y atrofia.

## 1 INTRODUCCION

Desde la formulación del primer modelo de crecimiento continuo, denominado “Teoría de la Elasticidad Adaptativa”, que presentó hace más de un cuarto de siglo Cowin and Hegedus (1976), el modelado y la simulación de procesos biomecánicos ha experimentado un creciente interés. En contraste con los materiales tradicionales (pasivos) los biomateriales (activos), tanto los tejidos duros como blandos, muestran la capacidad no sólo de adaptar su forma a externa sino también su microestructura interior a los cambios del entorno que le rodea.

Dentro de la teoría de elasticidad adaptativa (Cowin and Hegedus, 1976), se considera la estructura biológica como un sistema abierto que se 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 and Maugin (2000) que permite 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.

El modelado de tejidos blandos requiere una descripción geométrica basada en una cinemática no lineal para tratar los problemas de grandes deformaciones (Rodriguez et al. 1994, Cowin 1996, Holzapfel et al. 2003, Gasser and Holzapfel 2002). En general, estos tejidos pueden considerarse como 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 and Yin, 1987), que pueden asumir grandes deformaciones. En síntesis, 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. Por otra parte, de ensayos de laboratorio se deduce que muchos tejidos biológicos blandos son incompresibles o casi incompresibles cuando son sometidos a grandes deformaciones y la no linealidad del material exhibe un fuerte comportamiento viscoso (Fung, 1996).

## 2 MODELO CONSTITUTIVO FENOMENOLÓGICO

### 2.1 Definiciones básicas.

En este apartado se formulan los conceptos generales de un modelo constitutivo para tejidos biológicos blandos. Este modelo se fundamenta en el supuesto que los tejidos biológicos son materiales compuestos “activos” y por ello la composición de elementos básicos sigue las directrices generales que establece la teoría de mezclas para un material anisótropo (Car et al, 2001), más una formulación establecida en otro campo no-mecánico.

Es importante tener en cuenta que ninguno de los comportamientos biológicos se desarrolla motivado por un simple estímulo mecánico, sino que necesita además de condiciones biológicas apropiadas.

### 2.2 Introducción a las características del modelo.

De la experimentación y estado actual del conocimiento, se considera con cierto grado de aproximación, que el modelo constitutivo para la simulación numérica de los tejidos vivos debe ser viscoelástico y que admite crecimiento incompatible en grandes deformaciones (Humphrey and Rajagopal, 2002; Epstein and Maugin, 2000, Himpel et al, 2005; Kuhl and Steinmann, 2003; Lubarda y Hoger, 2002; Holzapfel y Ogden, 2003), anisótropo (Oller et al,

2003; Lubarda y Hoger, 2002) y basado en la teoría de interacción de sustancias (Car et al, 2002; Humphrey y Yin, 1987).

Junto a los fenómenos de com portamiento anteriormente mencionado hay que añadir una deformación incompatible, 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 (Rodríguez et al, 1994). En este crecimiento debería estar también incluido el que ocurre naturalmente por el metabolismo mismo de las células vivas (desarrollo, maduramiento, crecimiento), que dará lugar a un incremento de deformación incompatible controlado por una variable de transporte de energía y crecimiento metabólico. El control de esta variable será realizado a través de una ecuación de conducción-difusión. En esta primera implementación del modelo no se incluye este crecimiento metabólico, por lo que el modelo resultante sólo considera el crecimiento motivado por un estímulo mecánico.

Si bien el modelo planteado en este trabajo está orientado al crecimiento/atrofia isótropo (cambio de masa a densidad constante), se trata el balance de masa de manera general, de forma tal que el modelo sea fácilmente adaptable para describir fenómenos de remodelación (cambios de masa y/o densidad).

Para considerar el crecimiento se utiliza una descomposición aditiva del gradiente de deformaciones. La cinemática en grandes deformaciones se expresa en su forma más simple (Lubliner, 1990), como:

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

donde  $\mathbf{F} = \partial \mathbf{x}(\mathbf{X}, t) / \partial \mathbf{X} \rightarrow J = \det \mathbf{F} \geq 0$  es el gradiente de deformación, que se descompone multiplicativamente en dos partes: una elasto-viscosa  $\mathbf{F}^{ev} = \partial \mathbf{x}(\mathbf{X}, t) / \partial \hat{\mathbf{x}} \rightarrow J^{ev} = \det \mathbf{F}^{ev} \geq 0$  y otra incompatible  $\mathbf{F}^g = \partial \hat{\mathbf{x}} / \partial \mathbf{X} \rightarrow J^g = \det \mathbf{F}^g \geq 0$  que incluye los fenómenos de “crecimiento/atrofia”. El cambio total de volumen se escribe entonces  $dV = J dV = (J^{ev} \cdot J^g) dV$ .

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

$$dm = \rho_0^{\text{ini}} dV + \left[ \int_t R_0 dt \right] dV \Rightarrow \rho dV = \rho_0^{\text{ini}} dV + \left[ \int_t R_0 dt \right] dV \Rightarrow \rho_0 = \rho_0^{\text{ini}} + \int_t R_0 dt \quad (2)$$

donde  $\rho_0^{\text{ini}}$  y  $\rho_0$  representa las densidades en la configuración de referencia, al inicio del proceso y en cualquier instante del mismo,  $\rho$  es la densidad en la configuración actualizada,  $dm$  y  $dV$  el diferencial de masa y volumen en la configuración actualizada y  $R_0$  la fuente de masa en la configuración de referencia.

En el caso del fenómeno conocido como “crecimiento” (aumento de volumen con densidad constante) o “atrofia” (disminución de volumen con densidad constante) hay un cambio de masa a densidad constante, situación que obliga a cambiar el volumen. La inserción de este concepto conduce a un nuevo balance de masa y de aquí a la siguiente definición de la fuente de masa,

$$R_0 = \rho_0 \text{tr} \hat{\mathbf{L}}^g = J^g \rho_0^{\text{ini}} \text{tr} \hat{\mathbf{L}}^g = J^g \rho_0^{\text{ini}} \text{tr} (\dot{\mathbf{F}}^g \cdot \mathbf{F}^{g-1}) \quad (3)$$

Donde  $\hat{\mathbf{L}}^g$  es el gradiente de velocidades de crecimiento. De esta forma, si el gradiente de deformación de crecimiento  $\mathbf{F}^g$  y su evolución temporal  $\dot{\mathbf{F}}^g$  son conocidos, la fuente de

masa también resultará inmediatamente conocida.

Para el tratamiento mecánico del tejido se define un potencial elasto-viscoso  $W(\rho_0, \hat{\mathbf{C}}, \Gamma^v, \alpha^g)$ , donde  $\hat{\mathbf{C}} = \mathbf{F}^{evT} \cdot \mathbf{F}^{ev}$  es el tensor derecho de Cauchy elasto-viscoso,  $\Gamma^v$  y  $\alpha^g$  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.

### 3 SIMULACIÓN DEL CRECIMIENTO/ATROFIA

El crecimiento constituye un proceso mecánico importante para el desarrollo normal de los tejidos blandos, pero hay situaciones en que también se producen bajo ciertas condiciones patológicas. Un ejemplo de esto último es la hipertrofia vascular y cardiaca que se manifiestan por un incremento de tensión en las paredes de los tejidos (Humphrey, 2002).

Actualmente está bien establecido a través de trabajos de investigación previos (Skalak et al, 1996; Rodríguez et al, 1994), que el crecimiento y la remodelación producen deformaciones incompatibles. Por ejemplo, si el crecimiento de algunas células como primas otras, se desarrollan tensiones elásticas que tienden a eliminar vacíos y evitan la superposición entre ellas. Por esta razón, Fung (1981) propuso que tanto la hipertrofia cardiaca así como el crecimiento normal se desarrollan en respuesta al incremento de carga hemodinámica y ambas terminan alterando las tensiones sistólicas y diastólicas en las paredes del corazón. Esto mismo ocurre en los tejidos óseos cuando los osteocitos motivan el desarrollo celular como consecuencia de su sensibilidad a las tensiones aplicadas (Baiotto and Zidi, 2004).

Hay diversas leyes propuestas para el crecimiento de huesos pero fue Fung (1996) quien propuso que el crecimiento de los tejidos está en función de la tensión que actúa sobre los mismos. En esta formulación, el crecimiento/reabsorción de algunas partes del tejido ocurre para que las tensiones alcancen un estado de equilibrio:

- Si las tensiones crecen por encima de los estados equilibrio, entonces el crecimiento ocurre para reducir dicha tensión,
- Si la tensión crece por debajo del actual estado de equilibrio, ocurre una reabsorción o atrofia hasta conseguir nuevamente el equilibrio.

Sin embargo, si la tensión es muy alta o muy baja, sólo uno de los estados anteriores gobierna el crecimiento. Este es el caso en que las tensiones pueden conducir a un proceso de reabsorción.

#### 3.1 Formulación del crecimiento/atrofia incompatibles.

La formulación que se presenta en este trabajo representa una reinterpretación basada en trabajos de Rodríguez et al (1994), Lubarda y Hoger (2002) y Himpel et al (2005).

En general, el cambio de forma que ocurre durante el crecimiento/atrofia un tejido descargado es debido a dos procesos:

- a) Material añadido o removido, que cambia su estado de referencia libre de tensiones,
- b) Una deformación elástica que consigue relajar/incrementar las tensiones para acomodar

un cambio de forma y hacer compatible el crecimiento.

Puede decirse que aparecerán tensiones residuales, que serán controladas por la parte elástica del proceso, al igual que ocurre en la plasticidad. Tomando como base lo expresado anteriormente, la descripción cinemática del crecimiento tendrá dos partes: 1) Cambios en el tejido bajo estados libres de tensión y 2) Cambios en las deformaciones elásticas.

Así, para considerar el crecimiento se define un cambio volumétrico en ausencia de cargas externas sin cambios en el campo de tensiones. De esta, en ausencia de otros fenómenos, el cambio de densidad queda expresado,

$$\rho_0 = J \rho = J^g \hat{\rho} \quad (5)$$

Siguiendo los trabajos de Lubarda y Hoger (2002), se define el “gradiente isótropo de deformación de crecimiento” a través de la siguiente regla de evolución,

$$\mathbf{F}^g = \vartheta \cdot \mathbf{I} \quad (6)$$

Siendo  $\vartheta$  el estiramiento isótropo producido por el crecimiento de masa. En consecuencia, el jacobiano correspondiente resulta  $J^g = \vartheta^3$  y de aquí, la evolución de la densidad toma la siguiente forma,

$$\rho_0 = J^g \hat{\rho} = \vartheta^3 \hat{\rho} \quad (7)$$

Además, el gradiente de velocidad de crecimiento se puede escribir como,

$$\hat{\mathbf{L}}^g = \dot{\mathbf{F}}^g \cdot \mathbf{F}^{g-1} = \frac{\dot{\vartheta}}{\vartheta} \mathbf{I} \quad (8)$$

Este concepto mismo se ajustará a continuación al fenómeno de crecimiento y luego al de remodelación.

### 3.2 Fenómeno de crecimiento – densidad constante.

Observando la expresión (5) para definir la densidad y teniendo en cuenta que en un proceso de crecimiento la misma se preserva a lo largo del proceso  $\rho_0 = \vartheta^3 \hat{\rho} \equiv \vartheta^3 \rho^{\text{ini}}$ , se define la fuente de incremento de masa (ec. (3)) como,

$$R_0 = \vartheta^3 \rho_0^{\text{ini}} \text{tr} \hat{\mathbf{L}}^g = \vartheta^3 \rho_0^{\text{ini}} \text{tr} (\dot{\mathbf{F}}^g \cdot \mathbf{F}^{g-1}) \quad (9)$$

En la presente formulación se asume 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, manteniéndose el volumen y la densidad constantes. Este estado de equilibrio homeostático está definido dentro de un umbral superior  $\sigma_{eq}^{*+}$  que determina el comienzo de la zona de estímulo mecánico de crecimiento y uno inferior  $\sigma_{eq}^{*-}$  para la zona de atrofia.

Usualmente las reglas de evolución propuestas utilizan el tensor de tensiones  $\hat{\mathbf{S}}$  (Lubarda y Hoger, 2002), o el tensor de Mandel (Himpel et al, 2005), ambos en la configuración intermedia. La regla de evolución propuesta en este trabajo utiliza la traza del 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. Además se debe tener en cuenta que para que se produzca el

incremento de masa no es suficiente con la sola existencia del estímulo mecánico, el metabolismo debe ser capaz de generar el tejido nuevo para lo cual debe disponer de ciertos nutrientes, enzimas, etc. que varían según la composición y función del tejido. Es decir, debe existir además del estímulo una disponibilidad biológica. Teniendo en cuenta estos aspectos la regla de evolución propuesta tiene la siguiente forma:

$$\dot{v} = K(\dot{v}_{MAX}) g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*) f(\theta) \quad (10)$$

donde  $K(\dot{v}_{MAX})$  es una función que controla la velocidad máxima de crecimiento  $\dot{v}_{MAX}$ , la cual se define más adelante. La función  $g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*)$  determina la velocidad de crecimiento en función del nivel de desequilibrio respecto del estado de equilibrio 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.

La máxima velocidad de crecimiento, considerando una disponibilidad suficiente de nutrientes, está dada por la tasa máxima de generación de masa,  $R_{max}$ , del tejido. De tal forma que la velocidad máxima de crecimiento queda determinada por:

$$\dot{v}_{MAX} \cong \dot{v} \sqrt[3]{R_{max}}, \quad R_{max} = \left[ \frac{d\dot{m}}{dm} \right]_{max} \quad (11)$$

La función  $K$  se define de la siguiente manera:

$$\begin{cases} K(\dot{v}_{MAX}) = 1 & \text{Si } g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*) < \dot{v}_{MAX} \\ K(\dot{v}_{MAX}) = \frac{1}{g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*)} \dot{v}_{MAX} & \text{Si } g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*) > \dot{v}_{MAX} \end{cases}, \quad (12)$$

De esta forma queda acotada la máxima velocidad de crecimiento en función de la tasa máxima de producción de masa. Asimismo la atrofia también tendrá una velocidad máxima de disminución de masa a densidad constante, determinada por la capacidad del tejido de reabsorberse. Las funciones límite de velocidad de crecimiento y atrofia se denominan  $K(\dot{v}_{MAX}^+)$  y  $K(\dot{v}_{MAX}^-)$  respectivamente.

De acuerdo a lo planteado quedan definidas 3 zonas para la función de estímulo mecánico  $g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*)$ , a saber:

- Zona de atrofia si  $tr\hat{\sigma} < \sigma_{eq}^{*-}$ ,
- Zona de equilibrio homeostático para el caso en que  $\sigma_{eq}^{*+} > tr\hat{\sigma} > \sigma_{eq}^{*-}$ ,
- Zona de crecimiento cuando  $tr\hat{\sigma} > \sigma_{eq}^{*+}$ .

En la zona de equilibrio homeostático la velocidad de crecimiento neto es nula. En las zonas de atrofia y crecimiento se adopta, en principio, una relación lineal para el desequilibrio tensional con una pendiente  $k^+$  y  $k^-$ .

La expresión final para la función de estímulo mecánico resulta:

$$\begin{cases} g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*) = k^+ (tr\hat{\sigma} - \sigma_{eq}^{*+}) & \text{Si } (tr\hat{\sigma} - \sigma_{eq}^{*+}) > 0 \\ g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*) = 0 & \text{Si } \sigma_{eq}^{*+} > tr\hat{\sigma} > \sigma_{eq}^{*-} \\ g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*) = k^- (tr\hat{\sigma} - \sigma_{eq}^{*-}) & \text{Si } (tr\hat{\sigma} - \sigma_{eq}^{*-}) < 0 \end{cases}, \quad (13)$$

El efecto de la disponibilidad biológica se desarrolla en el apartado siguiente.

### 3.3 Disponibilidad biológica para el crecimiento

El crecimiento se basa en el concepto de añadir o remover materia, motivado por el sólo metabolismo celular. Puede decirse que es el fenómeno que hace propicio el crecimiento. De esta manera se desarrollan deformaciones incompatibles que serán contenidas en el mismo gradiente de deformación  $\mathbf{F}^g$ .

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 normal de las células lo permita. En adelante se hará referencia a todos los elementos necesarios para que el metabolismo genere nuevo tejido (proteínas, enzimas, factores de crecimiento, etc.) como nutrientes. Se introduce entonces la “variable de disponibilidad biológica para el crecimiento”  $\theta$  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 a por el metabolismo y los utilizados para el crecimiento. En este trabajo se propone como primera aproximación para representar el aporte de nutrientes al sistema a una función  $N^i(t)$ . La misma permite considerar una reserva inicial  $R_i$  de nutrientes y un aporte discreto de los mismos  $A_t$  a intervalos regulares de 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. En la Figura 1 se esquematiza la función de aporte de nutrientes.

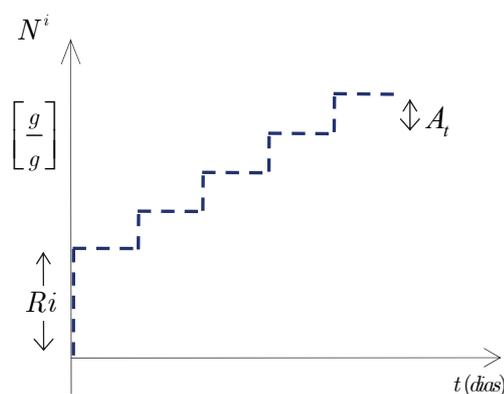


Figura 1. Función de aporte de nutrientes

Considerando la función de aporte de nutrientes propuesta, la disponibilidad biológica para el crecimiento  $\theta$  para el tiempo  $t$  resulta:

$$\theta(t) = N^i(t) - \det[\mathbf{F}^g(t)] \frac{\rho_0}{\rho_t}, \quad (14)$$

Durante el fenómeno de crecimiento la densidad se mantiene constante  $\rho_0 = \rho_t$ .

La disponibilidad biológica se incrementará siempre que la tasa de aporte de nutrientes sea

superior a la de crecimiento. Sin embargo, ésta no puede incrementarse de forma indefinida debido a que la capacidad de reserva de nutrientes del sistema es limitada. Para considerar esto se impone un límite superior al valor de la máxima disponibilidad biológica para crecimiento  $\theta^{\max}$ . Debido a que al generarse crecimiento aumenta la capacidad de almacenar nutrientes del sistema a este límite será constante en la configuración de referencia y se actualizará en la configuración intermedia en proporción al incremento de masa del sistema.

La función de disponibilidad biológica  $f(\theta)$  limita entonces el incremento de masa debido al crecimiento en función de la disponibilidad biológica  $\theta(t)$  asegurando que se cumpla el balance de masas.

### 3.4 Implementación numérica del crecimiento.

A continuación se desarrolla la implementación numérica del estiramiento isótropo producido por el crecimiento de masa  $\vartheta$ . Se supone que la densidad actual  $\rho_t$  depende de  $\vartheta$ , situación que permite hacer crecer la masa y el volumen a densidad constante. Consecuentemente el estiramiento de crecimiento debe ser tratado como una variable interna con la siguiente ley de evolución y con la siguiente ecuación de residuo,

$$\Delta\vartheta = \dot{\vartheta}\Delta t \Rightarrow \mathfrak{R}_{\vartheta} = -\Delta\vartheta + \left[ K(\dot{\vartheta}_{MAX}) g(tr\sigma, \sigma_{eq}^*) f(\theta) \right] \Delta t = 0 \quad (15)$$

La solución se alcanza para residuo nulo, luego de una resolución Newton-Raphson,

$$\mathfrak{R}_{\vartheta}^{k+1} = \mathfrak{R}_{\vartheta}^k - \Delta\vartheta + \frac{\partial\mathfrak{R}_{\vartheta}}{\partial\vartheta} \Delta\vartheta \Delta t = 0 \quad (16)$$

Resolviendo esta ecuación se obtiene,

$$\Delta\vartheta = \left( 1 - \frac{\partial\mathfrak{R}_{\vartheta}}{\partial\vartheta} \Delta t \right)^{-1} \mathfrak{R}_{\vartheta}^k \Rightarrow \vartheta^{k+1} = \vartheta^k + \Delta\vartheta \quad (17)$$

Los tejidos biológicos blandos presentan un comportamiento cuasi incompresible, esto implica que no es factible utilizar una formulación de elementos finitos tradicional basada en desplazamientos. En este trabajo se utilizó una formulación mixta presión – desplazamiento con elementos hexaédricos Q0P1 Crisfield (1997), la principal ventaja de los mismos es su sencillez. Por otra parte, si bien son sencillos se requiere en general mallas muy finas y son poco adecuados para el caso en que exista un gradiente de tensiones importante Bathe (1996). El uso de esta formulación implica trasladar el cálculo de la presión al nivel de resolución global del sistema, lo que requiere algunos ajustes en la determinación de la convergencia y el algoritmo de crecimiento.

Además de verificar la convergencia en fuerzas se debe controlar que la diferencia entre el cambio de volumen calculado en base a los desplazamientos y el correspondiente a la presión sea suficientemente pequeña. Por esta razón se implementó una doble condición de convergencia, en fuerzas y en cambio de volumen, esta última directamente asociada a la compatibilidad de la presión que se calcula como variable independiente.

El estímulo mecánico depende del estado tensional actuante y por ende del valor de la presión. Al implementar el crecimiento, durante el proceso de iteración, los valores de la presión muestran un comportamiento oscilatorio importante. Es por ello que antes de calcular

el nivel de crecimiento correspondiente a un estado tensional dado se realiza una verificación de la compatibilidad entre el cambio de volumen elástico  $\det[J^e]$  y el correspondiente a la presión  $p_v / \kappa$ , si la diferencia es importante implica una mala estimación de la presión, y por ende una mala estimación del nivel de estímulo mecánico asociado, por lo que durante esa iteración no se actualiza el nivel de estímulo mecánico. Este procedimiento, demanda un mayor número de iteraciones, incrementando de manera notable la estabilidad de la formulación.

### 3.5 Algoritmo para resolver el problema de crecimiento de tejidos blandos.

1. Inicializa los valores de las variables con el paso anterior

$$\mathbf{F}^{ev} = \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^{g^{-1}} \Big|_n \quad \Rightarrow \quad \hat{\mathbf{C}} = \mathbf{F}^{evT} \cdot \mathbf{F}^{ev} \quad ; \quad \rho_0 = \rho_{0n} \quad ; \quad \vartheta = \vartheta_n$$

$$\hat{\mathbf{S}} = 2 \rho_0 \frac{\partial W(\rho_0, \hat{\mathbf{C}}, \Gamma^v, \alpha^g)}{\partial \hat{\mathbf{C}}} \quad (\text{Conf. Intermedia}) \quad \Rightarrow \quad \hat{\boldsymbol{\sigma}} = \hat{\boldsymbol{\tau}} / J^g$$

2. Controla la condición de carga en el crecimiento/atrofia.

if  $\text{tr} \hat{\boldsymbol{\sigma}} \geq \sigma_{eq}^{*+}$  then (tracción)

$$g(\text{tr} \hat{\boldsymbol{\sigma}}, \sigma_{eq}^*) = k^+ (\text{tr} \hat{\boldsymbol{\sigma}} - \sigma_{eq}^{*+}) \quad ; \quad \Rightarrow \quad K(\dot{\vartheta}_{MAX}^+)$$

$$\text{if } \Rightarrow \left( K(\dot{\vartheta}_{MAX}^+) k^+ (\text{tr} \hat{\boldsymbol{\sigma}} - \sigma_{eq}^{*+}) \Delta t \right)^3 < \theta(t) \quad \Rightarrow \quad \Delta \vartheta = K(\dot{\vartheta}_{MAX}^+) k^+ (\text{tr} \hat{\boldsymbol{\sigma}} - \sigma_{eq}^{*+}) \Delta t$$

$$\text{else} \quad \Delta \vartheta = \sqrt[3]{\theta(t)}$$

elseif  $\text{tr} \hat{\boldsymbol{\sigma}} < \sigma_{eq}^{*-}$  then (compresión)

$$g(\text{tr} \hat{\boldsymbol{\sigma}}, \sigma_{eq}^*) = k^- (\text{tr} \hat{\boldsymbol{\sigma}} - \sigma_{eq}^{*-}) \quad ; \quad \Rightarrow \quad K(\dot{\vartheta}_{MAX}^-);$$

$$\Delta \vartheta = K(\dot{\vartheta}_{MAX}^-) k^- (\text{tr} \hat{\boldsymbol{\sigma}} - \sigma_{eq}^{*-}) \Delta t$$

Else

$$\Delta \dot{\vartheta} = 0 \quad (\text{No hay crecimiento}) \quad \rightarrow \quad \mathbf{GoTo} \quad \mathbf{4}$$

### 3. Iteraciones de Newton-Raphson . Problema de Crecimiento/Atrofia/Remodelación

#### 3.1 Calcula el residuo del crecimiento

$$\mathfrak{R}_{\vartheta} = -\Delta\vartheta + \left[ \dot{\vartheta} = K(\dot{\vartheta}_{MAX}) g(tr\hat{\sigma}, \sigma_{eq}^*) f(\theta) \right] \Delta t$$

#### 3.2 Controla la tolerancia

$$\text{if } \|\mathfrak{R}_{\vartheta}\| \leq \text{Tol} \quad \mathbf{Go To 4}$$

#### 3.3 Calcula el incremento de estiramiento por crecimiento y la densidad

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

#### 3.4 Verifica la disponibilidad Biologica

$$\begin{aligned} \text{if } \det[\det[J^g]]^{k+1} < \theta(t) &\Rightarrow \vartheta^{k+1} = \vartheta^{k+1} \\ \text{else} &\Rightarrow \vartheta^{k+1} = \sqrt[3]{\theta(t)} \end{aligned}$$

#### 3.5 Calcula la deformación y tensión por crecimiento

$$\begin{aligned} \mathbf{F}^g = \vartheta \cdot \mathbf{I} &\Rightarrow \mathbf{F}^{ev} = \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^{g^{-1}} \Big|_n \Rightarrow \hat{\mathbf{C}} = \mathbf{F}^{evT} \cdot \mathbf{F}^{ev} \\ \vartheta = \vartheta_n \quad \hat{\mathbf{S}} = 2 \rho_0 \frac{\partial W(\rho_0, \hat{\mathbf{C}}, \Gamma^v, \alpha^g)}{\partial \hat{\mathbf{C}}} &\Rightarrow \hat{\boldsymbol{\sigma}} = \hat{\boldsymbol{\tau}} / J^g \end{aligned}$$

**GoTo 3.1 .**

**4 EXIT**

## 4 EJEMPLO DE APLICACIÓN

Para verificar el desempeño del modelo implementado, se desarrollan dos ejemplos sencillos considerando un estado de tracción homogénea, la geometría y condiciones de borde se esquematizan en la Figura 2.

En cuanto al modelo constitutivo se utiliza el modelo hiperelástico de Yeoh, los parámetros materiales utilizados fueron publicados por Els Claes (2007) y corresponden a la arteria coronaria humana, en su dirección longitudinal (ver Tabla 1).

C <sub>10</sub> [MPa]	C <sub>20</sub> [MPa]	C <sub>30</sub> [MPa]
0.058400	0.026500	0.000200

Tabla 1: Parámetros materiales de Yeoh, muestra VCor6 – Long (Els Claes, 2007).

Los parámetros metabólicos se determinaron en base a información publicada sobre

modelos animales. Dado que en trabajos futuros se pretende la inclusión de este modelo de crecimiento en una formulación mecánica basada en la teoría de mezclas particularizada para la modelación de las diferentes capas de las arterias, se eligió la tasa máxima de generación de masa utilizada  $R_{\max} = 1.13\% \text{ dia}$  correspondiente a estudios sobre la evolución del espesor de las arterias en casos de hipertensión utilizando modelos animales (Fridez et al, 2003). Este valor resulta bastante razonable a fin de probar el modelo con valores ubicados en el rango de valores fisiológicos.

Como umbral de crecimiento  $\sigma_{eq}^{*+}$  se adoptó un valor de 0.40 KPa que corresponde al valor de  $tr\sigma$  para un estiramiento  $\lambda_1 = 1.0285$ .

En lo referente al aporte de nutrientes al sistema definido por la función  $N^i(t)$  se consideró en el primer ejemplo 3 escenarios. El primero supone disponibilidad ilimitada de nutrientes, el segundo una reserva  $R_i = 2\%$  y un aporte  $A_{0.5} = 0.20\%$  cada medio día, el tercer caso considera una disponibilidad aún más restringida con  $R_i = 1\%$  y un aporte  $A_{0.5} = 0.15\%$  cada medio día.

En la Figura 2 se presentan los resultados obtenidos, el estiramiento  $\lambda_1$ , impuesto en la dirección  $x$  (Fig. 2a), la tensión nominal (Fig. 2b), el estiramiento producido por el crecimiento  $\vartheta$  (Fig. 2c) y el incremento de masa respecto de la masa inicial (Fig. 2d).

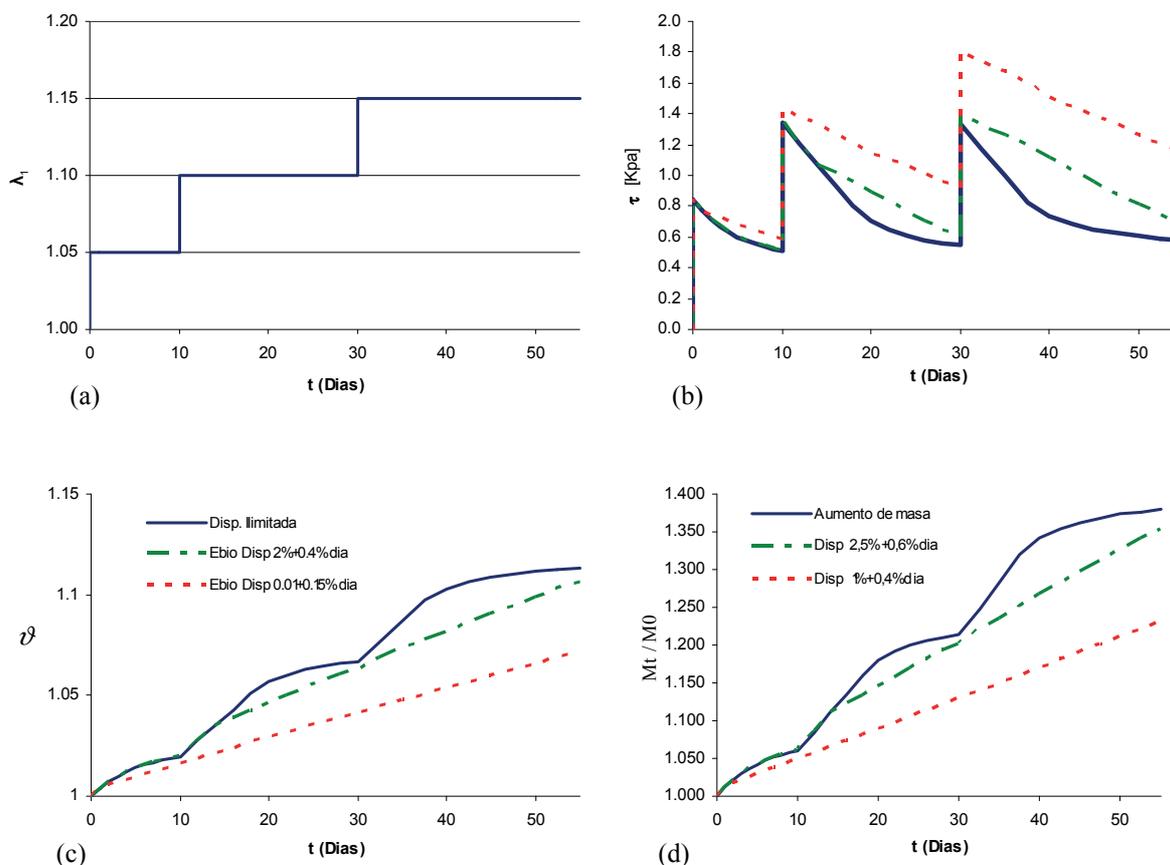


Figura 2 Deformación homogénea creciente.

Como se puede apreciar el modelo responde de forma consistente con los principios

enunciados durante la formulación. Un estado tensional que supere el umbral implica un desequilibrio tensional que genera el crecimiento del tejido, regulado por el nivel de estímulo mecánico y la disponibilidad biológica. En el primer caso se puede apreciar claramente que el crecimiento genera un relajamiento de las tensiones que a su vez disminuye el nivel de estímulo mecánico y por ende la velocidad de crecimiento. En los otros dos casos la limitación impuesta por una disponibilidad biológica inferior a la demanda limita el crecimiento y por ende las tensiones sufren un relajamiento menor.

En el segundo ejemplo se aplicó de forma instantánea un estiramiento  $\lambda_1 = 1.075$  y se lo mantiene en el tiempo, se considera una disponibilidad biológica similar a la del segundo caso del ejemplo 1. En la Figura 3 se grafican los resultados obtenidos, el estiramiento  $\lambda_1$ , impuesto en la dirección  $x$  (Fig. 3a), la traza del tensor de tensiones tensión de Cauchy y la tensión de Kirchhoff en la dirección  $x$  (Fig. 3b), el estiramiento producido por el crecimiento  $\vartheta$  (Fig. 3c) y la evolución de la variable de disponibilidad biológica para el crecimiento  $\theta$  (Fig. 3d).

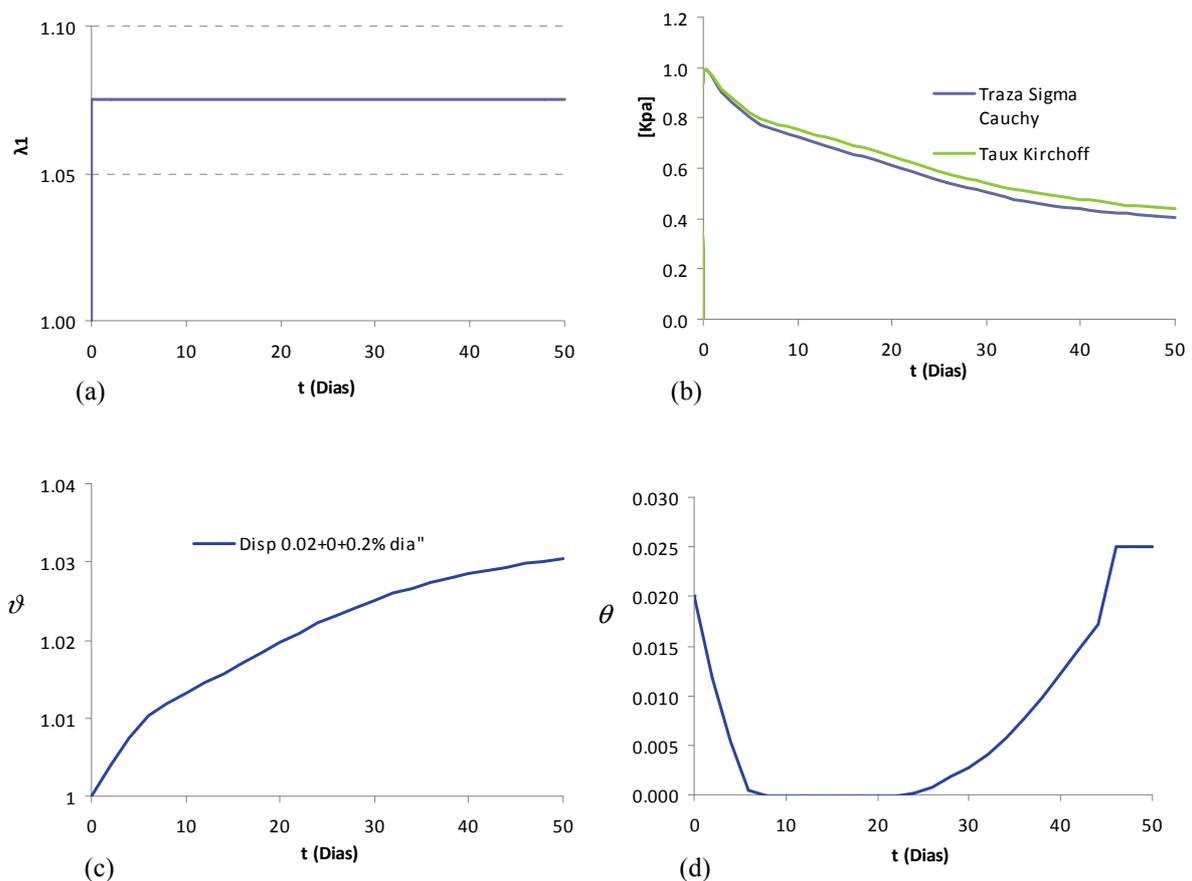


Figura 3. Deformación homogénea constante.

En este ejemplo se puede observar la evolución de la disponibilidad biológica, durante las fases iniciales de crecimiento en que la que el desequilibrio tensional  $tr\hat{\sigma} - \sigma_{eq}^{*+}$  es más alto el crecimiento se produce a la tasa máxima hasta que se agota la reserva inicial de nutrientes y la velocidad de crecimiento queda entonces limitada por el aporte de nutrientes al sistema, en

esta zona 8 a lo 24 días todos los nutrientes que ingresan al sistema se utilizan para el crecimiento, a partir de los 24 días el nivel de estímulo mecánico ha disminuido de tal forma que la tasa de aporte de nutrientes supera a la de crecimiento y la disponibilidad biológica comienza a aumentar hasta que se alcanza el límite de reserva de disponibilidad biológica.

## 5 CONCLUSIONES

El modelo propuesto se comporta en concordancia con las hipótesis asumidas para su formulación. Esta formulación, a pesar de su sencillez respecto de la complejidad del fenómeno real, permite tener en cuenta el efecto limitante de la disponibilidad biológica sobre el crecimiento.

En esta primera implementación el aporte de nutrientes al sistema se impuso mediante una función temporal parametrizada a nivel de cada elemento finito. Una aproximación más realista se podría lograr mediante la solución de un campo basado en el transporte de masa que se acopla con el mecánico.

## REFERENCIAS

- Baiotto S. and 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. 2004, pp. 6 - 16.
- Bathe, K.J, (1996) *Finite element procedures*. Prentice Hall.
- Car E., Oller, S. and Oñate E. (2001). A Large Strain Plasticity Model for Anisotropic Material – Composite Material Application. *Int. J. Plasticity*, Vol.17, No. 11, pp. 1437-1463.
- Car E., Zalamá F., Oller S., Miquel J., Oñate E. (2002). Numerical simulation of fiber reinforced composite materials - Two procedures. *International Journal of Solids and Structures*. Vol.39, No.7, pp. 1967-1986.
- Crisfield M. A. (1997) *Nonlinear Finite Element Analysis of Solids and Structures*, Vols I, II, Wiley
- Els Claes (2007). Caracterización mecánica de arterias coronarias y de vasos utilizados para bypass coronario. Trabajo de investigación DEA. Universidad Politécnica de Madrid.
- 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. and Hegedus D. H. (1976). Bone Remodeling I: Theory of Adaptive Elasticity. *Journal of Elasticity*, Vol. 6, No. 3, July 1976.
- Epstein M., Maugin G. A. (2000). Thermomechanics of Volumetric Growth in Uniform Bodies. *International Journal of Plasticity* 16: 951-978.
- Fridez, P., Zulliger, M., Bobard, F., Montorzi, G., Miyazaki, H., Hayashi, K., Stergiopoulos, N., (2003). Geometrical, functional, and histomorphometric adaptation of rat carotid artery in induced hypertension. *Journal of Biomechanics* 36, 671–680.
- Fung, Y. C. B. (1996). *Biomechanics*. Springer.
- Fung, Y. C. B. (1981). *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*. Springer-Verlag, New York.
- 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, September 2002.
- Himpel G., Kuhl E., Menzel A., Steinmann P. (2005). Computational Modelling of Isotropic Multiplicative Growth. *CMES*, Vol.8 No.2, pp. 119-134, 2005.

- Holzappel G. A. and 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).
- Humphrey, J. D and 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., Rajagopal K. R. (2002). A Constrained Mixture Model for Growth and Remodeling of Soft Tissues. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* Vol. 12, No. 3 (2002) 407-430.
- Kuhl E., Steinmann P. (2003). Theory and Numerics of Geometrically Non-Linear Open System Mechanics. *Int. J. Numer. Meth. Engng* 2003; 58:1593–1615.
- Lubarda V.A., Hoger A. (2002). On The Mechanics of Solids with a Growing Mass. *International Journal of Solids and Structures* 39 (2002) 4627–4664.
- Lubliner, J. (1990). *Plasticity Theory*. Macmillan Publishing, U.S.A.
- Oller S., Car E. and 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.
- Rodriguez E., Hoger A. and McCulloch A.D. (1994). Stress-Dependent Finite Growth in Soft Elastic Tissues. *J. Biomechanics*, Vol. 21, No. 4, Pp. 455-467.