

EVALUACION DE DIFUSION - CONSUMO DE OXÍGENO EN TEJIDOS VIVOS CON DIFUSIVIDAD VARIABLE

Angélica C. Boucíguez^a, Liliana I. Lazo^b y Luis T. Villa^c

^aFacultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Salta, Av. Bolivia 5150, 4400 - Salta, Argentina, bouciga@unsa.edu.ar.

^bFacultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Intendente Güiraldes 2160. Ciudad Universitaria. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, lazoliliana@yahoo.com.ar.

^cFacultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Salta, INIQUI (UNS – CONICET) Av. Bolivia 5150, 4400 - Salta, Argentina, villal@unsa.edu.ar.

Palabras Claves: consumo de oxígeno, tejidos tumorales, difusión de oxígeno.

Resumen. Es un hecho conocido que la presencia de oxígeno en los tejidos vivos facilita la absorción de la radiación; por ello, en el tratamiento de células cancerosas con esta técnica, es común introducir dicho gas en el tejido hasta que éste alcanza la mayor concentración posible. La superficie expuesta del tejido presenta una cantidad máxima de oxígeno que es proporcional a la fuente que lo introduce, mientras que en su interior éste se difunde hasta una cierta distancia, que depende de la concentración y la difusividad del gas en el tejido. Una vez que el tejido no absorbe más oxígeno, se sella la superficie y éste continúa absorbiendo el oxígeno presente en su interior, de modo que su concentración disminuye en el tiempo, hasta anularse. Así, el perfil inicial va cambiando en el tiempo y gradualmente el punto de concentración cero, se mueve hacia la superficie hasta que el oxígeno desaparece por completo. En consecuencia, el planteo matemático descriptivo del proceso constituye un problema en que el dominio de trabajo varía en el tiempo, es decir, es un problema de frontera libre. Las condiciones físicas a tener en cuenta son la cantidad de oxígeno presente en el tejido, su concentración y los límites de la tumoración. En este trabajo se presenta el estudio numérico del problema cuando la absorción de oxígeno y/o su difusividad en el tejido dependen de la concentración.

1 INTRODUCCION

La presencia de oxígeno en los tejidos tumorales favorece la absorción de la radiación con la que se tratan y consecuentemente contribuye a la efectividad del tratamiento. La práctica general consiste en la introducción de oxígeno en el tejido, con altas concentraciones en la superficie del mismo, de modo que éste se absorba en su interior hasta que alcance el estado estacionario. Cuando esto ocurre se sella la superficie exterior y se comienza con la irradiación. El oxígeno inicialmente presente en el tejido, es absorbido y consumido en su interior, lo que altera el perfil (estacionario) inicial, de modo que gradualmente el punto de concentración nula se mueve hacia la superficie hasta que el oxígeno desaparece por completo del tejido.

Este problema ha sido abordado por diversos autores, (Crack y Gupta, 1972; Berger et al., 1975; Liapis et al., 1982; Byrne, 1999; Friedman y Reitich, 1999; Aschieri y Turner, 2001; Çatal, 2003; Ahmed, 2006) en coordenadas cartesianas, con una razón de consumo de oxígeno constante en el tiempo mediante modelos adimensionales.

La representación matemática general responde a un modelo difusivo en una ecuación no homogénea, debida precisamente a la razón de consumo de oxígeno en el tejido, que puede ser constante o variable con la concentración, pudiendo variar también su difusividad. La resolución del problema puede encararse mediante un algoritmo de cálculo que contemple ambas dependencias. (Zerroukat y Chatwin, 1994)

En este trabajo se presenta el tratamiento del problema en coordenadas cartesianas, para obtener el perfil de concentración de oxígeno en el tejido cuando el consumo del mismo y/o su difusividad dependen de la concentración del gas presente en el interior del mismo.

2 FORMULACION MATEMATICA Y PLANTEO DEL PROBLEMA

El problema resulta completamente formulado por la ecuación de difusión no homogénea, sujeta a las correspondientes condiciones iniciales y de contorno. En particular, en este trabajo se presenta el planteo unidimensional en coordenadas cartesianas. Las condiciones físicas a tener en cuenta son la cantidad de oxígeno presente en el tejido, su concentración y la posición límite de absorción del mismo, variable en el tiempo e incógnita adicional, por lo que constituye un problema de frontera libre. Por ello, será necesario determinar conjuntamente la posición de tal frontera denotada con $s(t)$ y la concentración de oxígeno presente en el dominio que ella encierra; límite que se determina evaluando la concentración de oxígeno en el interior del tejido.

Sea $c(x,t)$ la concentración de oxígeno, función de la posición x y del tiempo t ; $D(c)$ su difusividad en el tejido (dependiente, en principio, de la concentración) y $f(c)$ la función que determina el consumo de oxígeno en el tejido, con ellas se establece la ecuación de difusión descriptiva del proceso. La concentración inicial $c(x)=c(x,0)$, es máxima al inicio. El problema general queda completamente descrito por las ecuaciones (1) a (5).

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D(c) \frac{\partial c}{\partial x} \right) - f(c) \quad 0 < x < s(t) \quad t > 0 \quad (1)$$

$$\frac{\partial c}{\partial x}(0,t) = 0 \quad t > 0 \quad (2)$$

$$c(x,0) = C(x) \quad 0 \leq x \leq x_0 \quad (3)$$

$$c(s(t), t) = \frac{\partial c}{\partial x}(s(t), t) = 0 \quad t > 0 \quad (4)$$

$$s(0) = x_0 \quad (5)$$

En estas ecuaciones x_0 denota la distancia a la que ha penetrado el oxígeno en el tejido, la que inicialmente coincide con la posición de la frontera $s(0)$ en $t=0$.

Debido a que el oxígeno es absorbido hasta alcanzar el estado estacionario, el valor de x_0 se determina anulando la derivada temporal en la ecuación (1), el que resultará dependiente de la cantidad de oxígeno absorbido por el tejido.

En un trabajo anterior (Bouciguez et al, 2008) se han estudiado los casos en que tanto la difusividad como el consumo de oxígeno son constantes, que corresponde al tratamiento clásico, generalmente expuesto en bibliografía (Tarzia, 1984) y el caso en que la difusividad es constante pero el consumo de oxígeno varía con la concentración. En este trabajo se analizan los casos en que la difusividad y/o la absorción de oxígeno varían con la concentración, tal como se expresa en las ecuaciones (6) y (7).

$$D(c) = ac + b \quad b > 0 \quad a \geq 0 \quad (6)$$

$$f(c) = \alpha c + \beta \quad \beta > 0 \quad \alpha \geq 0 \quad (7)$$

Es útil señalar que a los efectos de que la difusividad resulte positiva, el coeficiente b es necesariamente mayor que cero, mientras que el coeficiente a no puede ser negativo. De igual manera, β debe ser positivo y α debe ser mayor o igual que cero, de modo que la razón de consumo de oxígeno resulte siempre positiva.

Para efectuar el análisis propuesto, al igual que se hizo en los casos anteriores, es necesario resolver el problema estacionario, lo que permitirá determinar la penetración máxima del oxígeno en el tejido, denominada x_0 y la concentración inicial del mismo en su interior, dada por $c(x,0)$. Las ecuaciones correspondientes al estado estacionario y sus respectivos desarrollos se presentan en las ecuaciones (8) a (10), con las condiciones de contorno dadas por las expresiones (11) a (13):

$$\frac{d}{dx} \left(D(c) \frac{dc}{dx} \right) = f(c) \quad (8)$$

$$a > 0, \quad \alpha = 0, \quad \Rightarrow \quad a \left(\frac{dc}{dx} \right)^2 + (ac + b) \frac{d^2c}{dx^2} = \beta \quad (9)$$

$$a > 0, \quad \alpha > 0, \quad \Rightarrow \quad a \left(\frac{dc}{dx} \right)^2 + (ac + b) \frac{d^2c}{dx^2} = \alpha.c + \beta \quad (10)$$

$$c(x=0) = C_0 \quad (11)$$

$$c(x = x_0) = 0 \quad (12)$$

$$\left. \frac{dc(x)}{dx} \right|_{x=x_0} = 0 \quad (13)$$

A este punto es útil señalar que por tratarse de una ecuación de segundo orden en las derivadas, bastan dos condiciones para su resolución; la tercera, se utiliza para determinar la posición inicial x_0 a la que ha penetrado el oxígeno en el tejido.

Cuando solamente la difusividad es función de la concentración, es decir, la correspondiente a la ecuación (9), con las condiciones (11) a (13), resulta x_0 y $c(x)$ dadas por las (14) y (15).

$$x_0 = \left(\frac{2bC_0}{\beta} + \frac{a}{\beta} C_0^2 \right)^{1/2} \quad (14)$$

$$c(x) = -\frac{b}{a} + \left(\frac{b^2}{a^2} + \frac{\beta}{a} (x - x_0)^2 \right)^{1/2} \quad (15)$$

En cambio, cuando tanto la difusividad como el consumo de oxígeno son funciones de la concentración, situación expresada por la ecuación (10); no es posible llegar a una solución analítica para la expresión de x_0 y de $c(x)$, siendo necesario indagar sobre la existencia y unicidad de tal solución.

En este caso, de acuerdo a lo ya señalado, una vez alcanzado el estado estacionario, se arriba a un problema de contorno no lineal para la ecuación diferencial de segundo orden, dado por la expresión (16)

$$\frac{d^2c}{dx^2} = \left[\alpha \cdot c + \beta - a \left(\frac{dc}{dx} \right)^2 \right] \cdot \frac{1}{(ac + b)}, \quad x \in (0, x_0) \quad (16)$$

A los efectos de estudiar la existencia y unicidad de la solución, se introduce la función u , igual a derivada de la concentración, expresada por (17) y la F , función de la concentración, su derivada y parámetros, expresada por la ecuación (18)

$$u = \frac{dc}{dx} \quad (17)$$

$$\frac{d^2c}{dx^2} = F(c, u, \text{parámetros}) = \left[\alpha \cdot c + \beta - au^2 \right] \cdot \frac{1}{(ac + b)} \quad (18)$$

Teniendo en cuenta los resultados provistos por diversos investigadores (Bayley et al, 1986; Kubicek et al, 1983; Villa, 2000) sobre el comportamiento de este tipo de problemas, puede asegurarse la existencia y unicidad de la solución del problema de contorno no lineal, expresado por la ecuación (18), con las condiciones de contorno (12) y (13), supuesta la

solución pertenecer a una clase de funciones suficientemente regular, como lo es en este caso particular, con gradiente acotado.

En tal sentido, puede consignarse que dado que la función F , es definida y continua en el intervalo $[0, x_0] \times (0, 1) \times (0, M)$ donde M denota una cota superior para u y siendo además lipschitziana respecto de c y u en $(0, 1) \times (0, M)$, el problema de contorno planteado posee solución única.

En efecto, al ser F lipschitziana respecto de c y u , verifica la expresión (19), con las constantes de Lipschitz estimadas como se expresa en las ecuaciones (20) y (21)

$$|F(c, u, \text{parámetros}) - F(w, u, \text{parámetros})| \leq K|c - w| + L|u - v| \quad (19)$$

$$K = \left| \frac{\partial F}{\partial c} \right| = \left| \frac{\alpha}{b} \right| + \left(\frac{aM}{b} \right)^2 + \frac{|a|}{b^2} \cdot |\alpha C_0 + \beta| \quad (20)$$

$$L = \text{Máx} \left| \frac{\partial F}{\partial u} \right| = 2 \left| \frac{\alpha}{b} \right|^2 M \quad (21)$$

Integrando la ecuación (16) entre un valor genérico x y el valor x_0 resulta la expresión (22)

$$\int_x^{x_0} \frac{d^2 c}{dz^2} dz = \int_x^{x_0} \left[(\alpha \cdot c(z) + \beta) - a \left(\frac{dc}{dz} \right)^2 \right] \cdot \frac{1}{ac(z) + b} \cdot dz \quad (22)$$

Evaluando esta expresión se obtiene una primera estimación de la derivada primera de la concentración, la que integrada sucesivamente resulta una ecuación con tres términos, uno polinómico, otro que contiene un logaritmo y un tercero con la función inversa de la tangente.

3 MODELO DE CÁLCULO Y RESULTADOS OBTENIDOS

Se ha trabajado con un modelo de simulación numérica en diferencias finitas explícitas, para evaluar la concentración de oxígeno en el tejido y la penetración de éste en función del tiempo, utilizando el lenguaje MATLAB, ya que éste permite el manejo de matrices, la obtención de resultados y su gráfica en un mismo paso.

A los efectos del cálculo, la razón de consumo de oxígeno se ha considerado igual a $\beta=0.0008$. El coeficiente b se ha tomado igual a la difusividad de oxígeno en agua (considerando que el tejido es prácticamente esta sustancia) esto es $4 \cdot 10^{-8}$, mientras que el a se ha considerado un valor más pequeño e igual a 1% y al 1% de esta cantidad.

En el caso en que el consumo de oxígeno depende de la concentración, se ha tomado el mismo valor de β , mientras que el valor de α se ha considerado igual al 1% y al 1% de éste último; la difusividad se ha considerado igual a la situación anterior.

En las Figuras 1 y 2, se presentan los resultados obtenidos en el caso en que la difusividad depende de la concentración, mientras que la absorción de oxígeno en el tejido es constante ($\alpha=0$). En la primera $a=0.01b$ y en la segunda $a=0.001b$. En ellas se muestra la variación de la concentración, con la posición, para diferentes tiempos: 0, 3, 6, 9 y 12 horas.

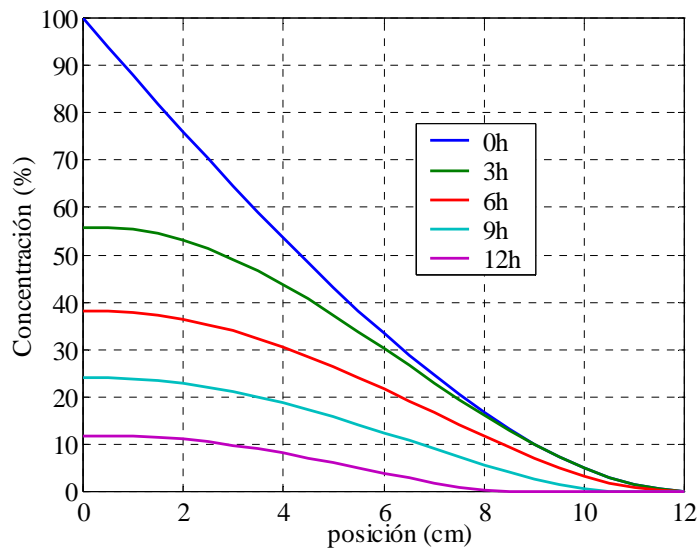


Figura 1: Concentración en función de la posición para $D=ac+b$ y $f(c)=\beta$, con $a=0.01b$

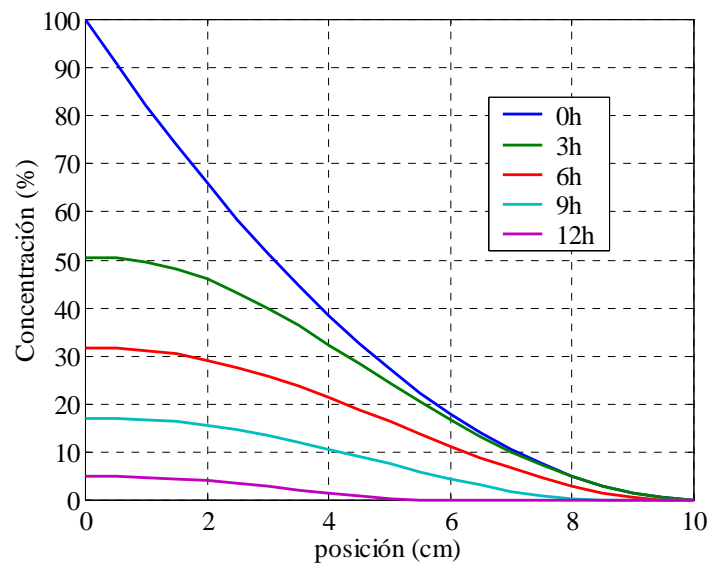


Figura 2: Concentración en función de la posición para $D=ac+b$ y $f(c)=\beta$, con $a=0.001b$

Cuando tanto la difusividad como la absorción de oxígeno en el tejido varían con la concentración, los resultados obtenidos se muestran en las Figuras 3 y 4, para los casos en que $a=0.01b$ y $\alpha=0.01\beta$ y $\alpha=0.001\beta$, respectivamente.

En las Figuras 5 y 6, se presentan los resultados cuando $a=0.001b$ y $\alpha=0.01\beta$ y $\alpha=0.001\beta$, respectivamente.

A los efectos de poder visualizar rápidamente estos resultados y fundamentalmente de poder compararlos se los ha representado para los mismos tiempos y penetraciones: Por la misma razón se ha utilizado los mismos colores para todos casos.

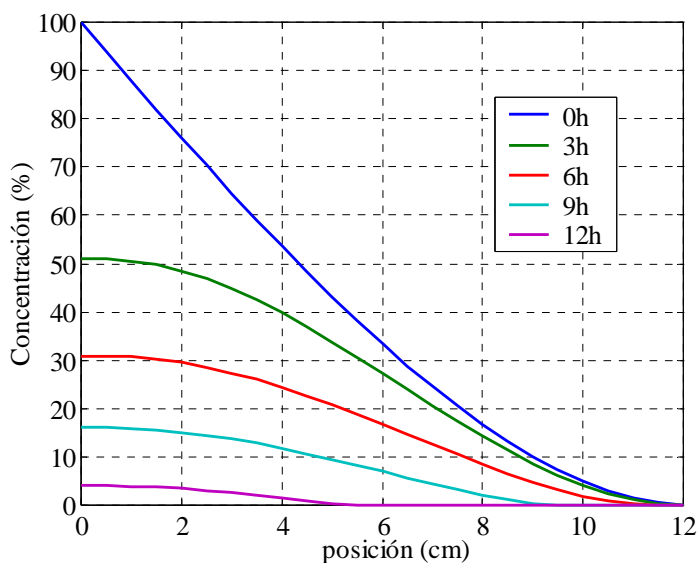


Figura 3: Concentración en función de la posición para $D=ac+b$ y $f(c)=\alpha c+\beta$, con $a=0.01b$ y $\alpha=0.01\beta$.

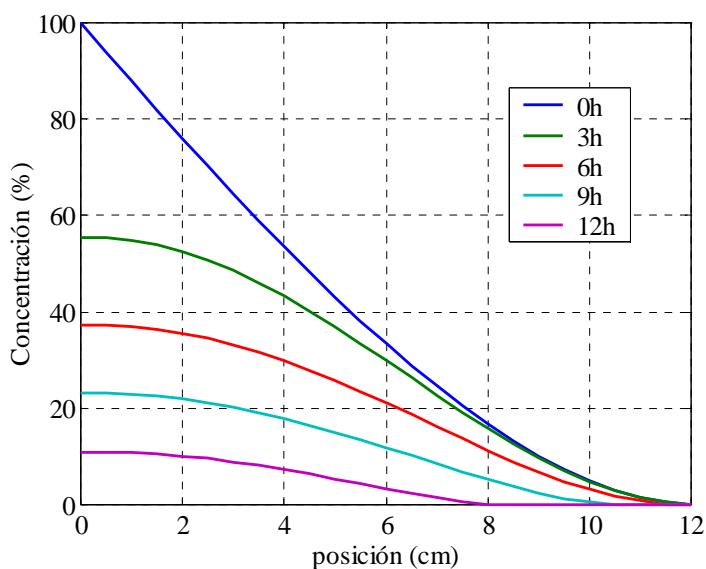


Figura 4: Concentración en función de la posición para $D=ac+b$ y $f(c)=\alpha c+\beta$, con $a=0.01b$ y $\alpha=0.001\beta$.

En las Figuras 1 y 2, se observa que la concentración depende fuertemente de los valores de a y b , cuanto más pequeño es el valor de a , menor es la penetración de oxígeno en el tejido, así como su permanencia.

En las Figuras 3 y 4 se observa que para un mismo valor de la difusividad, la concentración de oxígeno en el tejido depende notablemente de su absorción en el mismo, esto es del valor del coeficiente α , aumentando la concentración cuando dicho coeficiente es menor, lo que equivale a decir, que el oxígeno permanece más tiempo en el tejido cuando menor es su absorción, lo que es razonable. Esto mismo se desprende de las Figuras 5 y 6.

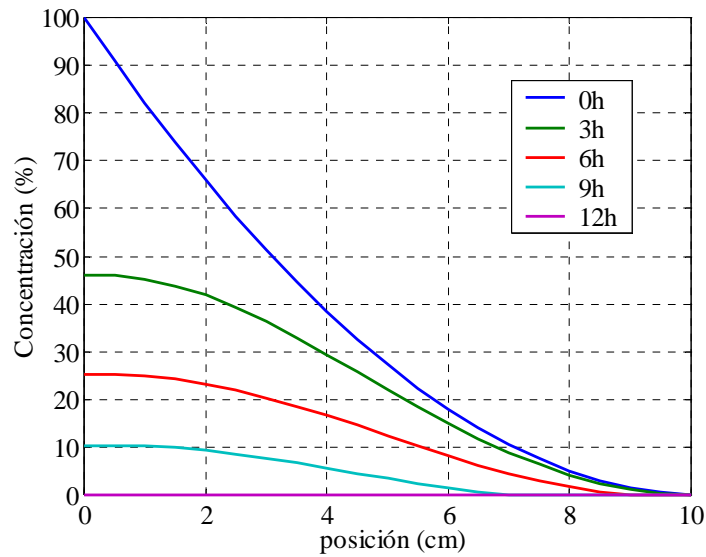


Figura 5: Concentración en función de la posición para $D=ac+b$ y $f(c)=ac+\beta$, con $a=0.001b$ y $\alpha=0.01\beta$.

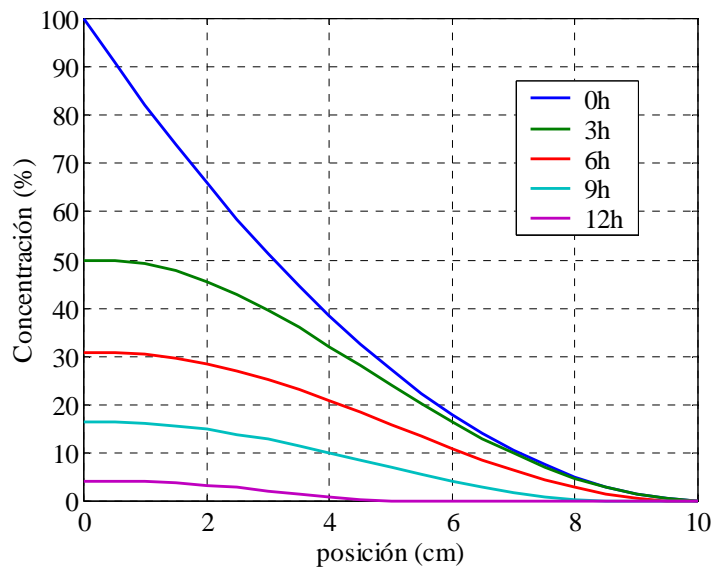


Figura 6: Concentración en función de la posición para $D=ac+b$ y $f(c)=ac+\beta$, con $a=0.001b$ y $\alpha=0.001\beta$.

4 ANALISIS DE RESULTADOS

En todos los casos planteados se observa que la concentración de oxígeno es fuertemente dependiente de su difusividad en el tejido y de cómo éste es absorbido.

Se ha considerado una penetración máxima de oxígeno de 12 cm, evaluada de acuerdo a los parámetros dados (difusividad y consumo de oxígeno) en estado estacionario. El tiempo empleado para el cálculo es el necesario para asegurar que el tejido no contenga más oxígeno en su interior, es decir, el que garantiza su completa absorción.

Asimismo, asignar el valor 100 a la concentración inicial de oxígeno, permite conocer rápidamente el porcentaje de permanencia del mismo en el tejido.

Para una mejor comparación de los resultados se presenta en las Tablas 1, 2 y 3 un resumen de los mismos, donde se muestra la concentración de oxígeno al cabo de 3, 6, 9 y 12 horas, en la superficie del tejido y a las profundidades de 4 y 8 cm ($x=0, 4$ y 8 cm) para las distintas situaciones planteadas, es decir, para los distintos valores de a y α considerados.

La Tabla 1, muestra la concentración porcentual de oxígeno, para el caso en que $\alpha=0$ y $a=0.01b$ y $a=0.001b$. Esto es la variación de la concentración de oxígeno cuando solo la difusividad depende de la concentración del mismo en el tejido.

tiempo (hs)	$a=0.01b ; \alpha=0$			$a=0.001b ; \alpha=0$		
	$x=0$	$x=4\text{cm}$	$x=8\text{cm}$	$x=0$	$x=4\text{cm}$	$x=8\text{cm}$
3	55.8	43.7	16.0	50.4	32.4	7.2
6	38.0	30.5	11.6	31.6	21.3	4.6
9	24.0	18.7	5.6	17.1	10.7	0.2
12	11.8	8.1	0.3	4.8	1.4	0

Tabla 1: Concentración porcentual de oxígeno cuando $\alpha=0$ y $a=0.01b$ y $a=0.001b$.

La Tabla 2, muestra la concentración porcentual de oxígeno, para el caso en que $a=0.01b$ y $\alpha=0.01\beta$ y $\alpha=0.001\beta$. Esto equivale a una misma dependencia de la difusividad y diferentes dependencias de la absorción de oxígeno con la concentración. En forma similar, la Tabla 3, muestra la concentración porcentual de oxígeno, para el caso en que $a=0.001b$ y $\alpha=0.01\beta$ y $\alpha=0.001\beta$.

tiempo (hs)	$a=0.01b ; \alpha=0.01\beta$			$a=0.01b ; \alpha=0.001\beta$		
	$x=0$	$x=4\text{cm}$	$x=8\text{cm}$	$x=0$	$x=4\text{cm}$	$x=8\text{cm}$
3	51.0	39.8	14.2	55.3	43.3	15.8
6	31.0	24.4	8.4	37.2	29.8	11.2
9	16.0	11.8	2.0	23.1	18.0	5.1
12	4.0	1.5	0	11.0	7.2	0.1

Tabla 2: Concentración porcentual de oxígeno cuando $a=0.01b$ y $\alpha=0.01\beta$ y $\alpha=0.001\beta$.

tiempo (hs)	$a=0.001b ; \alpha=0.01\beta$			$a=0.001b ; \alpha=0.001\beta$		
	$x=0$	$x=4\text{cm}$	$x=8\text{cm}$	$x=0$	$x=4\text{cm}$	$x=8\text{cm}$
3	46.0	29.3	4.2	50.0	32.0	4.8
6	25.3	16.6	1.6	31.0	20.8	2.8
9	14.4	5.6	0	16.3	10.1	0.2
12	0	0	0	4.2	0.9	0

Tabla 3: Concentración porcentual de oxígeno cuando $a=0.001b$ y $\alpha=0.01\beta$ y $\alpha=0.001\beta$.

La comparación de los resultados presentados en las tres tablas señala claramente que la concentración de oxígeno en el tejido es fuertemente dependiente tanto de su difusividad como de la rapidez con que se absorbe.

En efecto, para la misma dependencia de la difusividad con la concentración, se observa que la cantidad de oxígeno presente en el tejido aumenta si disminuye su absorción; lo que podría representarse con la desigualdad $c(\alpha=0) > c(\alpha=0.001\beta) > c(\alpha=0.01\beta)$, donde c es la concentración y α el parámetro que influye en la absorción, a mayor valor de α , mayor absorción.

5 CONCLUSIONES

El modelo numérico utilizado para el cálculo permite evaluar rápidamente la concentración de oxígeno en el tejido, a la vez que facilita la visualización gráfica de los resultados en un solo paso.

El problema no siempre presenta solución analítica en estado estacionario, estado a partir del cual se determina la penetración del oxígeno en el tejido y su distribución inicial en el interior; por lo que ha resultado útil el análisis de existencia y unicidad de la solución para el caso en que no se cuenta con dicha solución.

El esquema de cálculo, su procesamiento numérico y los resultados obtenidos, muestran claramente la dependencia y sensibilidad de la concentración de oxígeno tanto con su difusividad en el tejido como con la razón con la que éste se absorbe, tal como se aprecia de las figuras y tablas presentadas.

El problema está abierto para resolver, utilizando el mismo planteo de base, con las modificaciones que resulten necesarias, otras situaciones en las que la difusividad y/o el consumo de oxígeno en el tejido presenten otro tipo de dependencia con la concentración.

6 AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se ha realizado en el marco del Proyecto de Investigación N° 1886 del Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Salta, a quien se agradece su financiamiento.

REFERENCIAS

- Ahmed, S. A Numerical method for oxygen diffusion and absorption in a spike cell *Applied Mathematics and Computation* 173, 668-682, 2006
- Aschieri, M y Turner, C. El problema de difusión-consumo de oxígeno en tejidos vivos. *Mecánica Computacional*, XX, 577-584, 2001.
- Bayley, P; Shampine, L y Waltman, P. *Non – linear two point boundary value problem*. Academic Press, New York, 1968.
- Berger, A; Ciment, M y Rogers, J. Numerical solution of a diffusion consumption problem with a free boundary. *SIAM Journal Numerical Analysis*, 12, 4, 649-672, 1975
- Boucíguez, A. Lazo, L y Villa, L. Evaluación del contenido de oxígeno en tejidos tumorales. *ENIEF – MACI 2008. San Luis, Argentina. Mecánica Computacional*. Vol XXVII, 2705-2714, 2008.
- Byrne, H. Using mathematics to study solid tumor growth. *Proceeding of the Ninth General Meetings of European Women in Mathematics*, 81-107, 1999
- Çatal, S. Numerical approximation for the oxygen diffusion problem *Applied Mathematics and Computation*, 145, 2-3, 361-369, 2003
- Crack, J y Gupta, R. A Moving boundary problem arising from the diffusion of oxygen in absorbing tissue. *Journal of Applied Mathematics*, 10, 19-33, 1972.
- Friedman, A y Reitich, F. Analysis of mathematical model for the growth of tumors. *Journal of Mathematical Biology*. 38, 262-289, 1999.
- Kubicek, M y Hlavacek, V. *Non – linear boundary value problem with applications*. Prentice Hall, Inc. Englewood Cliffs. New Jersey, 1983.
- Liapis, A. Lipscomb, G y Crosser, O. A model of oxygen diffusion in absorbing tissue. *Mathematical Modeling*, 3, 83-92, 1982.
- Tarzia, D. El problema de difusión – consumo de oxígeno en tejidos vivos. *Cuadernos del*

Instituto de Matemática Beppo Levi, N° 11, 21 – 23, 1984

Villa, L. A mathematical approach to analyze a steady diffusion – reaction process. *Latin American Applied Reseach.* 30, 1-8, 2000.

Zerroukat, M y Chatwin, C. *Computational moving boundary problems.* John Wiley & Sons Inc.,1994.