

MODELADO Y SIMULACIÓN COMPUTACIONAL MEDIANTE MEF DE UNIDADES MICROSCÓPICAS PARA FRACCIONAMIENTO DE TEJIDO SANGUÍNEO HUMANO

FEM COMPUTATIONAL MODELING AND SIMULATION OF MICROSCOPIC UNITS FOR HUMAN BLOOD TISSUE FRACTIONATION

Jordan F. Insfrán^a, Nicolás Franck^a, Sebastián Ubal^a y José Di Paolo^a

^a*Grupo de Biomecánica Computacional, Universidad Nacional de Entre Ríos, Ruta 11, km. 10,5,
3100 Oro Verde, Entre Ríos, Argentina, jdipaolo@bioingenieria.edu.ar,
http://ingenieria.uner.edu.ar/grupos/biomecanica_computacional/*

Palabras clave: Ultrafiltración, microfluídica, IFE, MEF.

Resumen. El fraccionamiento del tejido sanguíneo humano, o sangre, resulta de importancia para la bioingeniería en el diseño de nuevas aplicaciones. En este trabajo, se evalúan una serie de modelos microfluídicos mediante el método de elementos finitos (MEF) con interacción fluido-estructura (IFE) destinados a fraccionar un modelo de tejido sanguíneo (plasma con glóbulos rojos en suspensión) en dos partes, una como fluido simple (plasma) y otra como fluido complejo (plasma con glóbulos rojos en suspensión en mayor concentración respecto de la original). Se realizan ensayos in silico en la microescala empleando configuraciones de flujo entre placas paralelas con obstáculos, flujo en canales de sección circular y flujo en canales con bifurcaciones. El plasma se modela como un fluido simple similar al plasma sanguíneo. Los componentes celulares se modelan mediante geometrías con características semejantes a las de glóbulos rojos normales, y sus propiedades materiales se tienen presentes utilizando modelos de sólidos hiperelásticos.

Keywords: Ultrafiltration, microfluidics, FSI, FEM.

Abstract. The fractionation of human blood tissue is important for bioengineering in the design of new applications. In this work, three microfluidic models are evaluated by means of the finite element method (FEM) with fluid-structure interaction (FSI) destined to fractionate a blood tissue model (plasma with red blood cells in suspension) in two parts; one as a simple fluid (plasma) and another as a complex fluid (plasma with red blood cells in suspension in higher concentration compared to the original). In silico tests are performed on the microscale using flow configurations between parallel plates with obstacles, flow in circular section channels and flow in channels with branches. Plasma is modeled as a simple fluid similar to blood plasma. The cellular components are modeled by geometries with characteristics similar to those of normal red blood cells, and their material properties are present using models of hyperelastic solids.

1. INTRODUCCIÓN

La sangre humana es una suspensión de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, en un fluido viscoso denominado plasma sanguíneo. Las células en suspensión mencionadas se denominan también elementos figurados. Su hematocrito se define como el porcentaje volumétrico de elementos figurados por unidad de volumen de sangre. En humanos adultos sanos es aproximadamente 45 % y está compuesto por un rango entre cinco y seis millones de células por milímetro cúbico de tejido sanguíneo (Greer y Arber, 2014). Los elementos figurados constituyen la fase sólida de la sangre y el plasma su fase líquida. El fraccionamiento total y parcial de este tejido biológico en las fases que lo componen es útil en la práctica clínica, la investigación en biología y la bioingeniería para el diseño de nuevas aplicaciones. Algunas de ellas tendientes a la restauración de determinadas funciones fisiológicas (Toner y Irimia, 2005).

En este trabajo se presentan modelos físicos en geometrías simplificadas y simulaciones computacionales para extraer parte del plasma del tejido sanguíneo circulante como una fase líquida libre de células. El principio de fraccionamiento consiste en la utilización de patrones de flujo laminar para desplazar los componentes figurados en suspensión según se requiera (Zeming et al., 2016; Hou et al., 2011; Yang et al., 2006).

2. METODOLOGÍA

2.1. Flujo entre placas paralelas con obstáculos

Para los estudios con flujo entre placas paralelas con obstáculos tipo DLD (desplazamiento lateral determinístico) se utilizan dos geometrías referidas por simplicidad como DLD-1 y DLD-2. La geometría de DLD-1 se muestra en la Fig. 1 y la de DLD-2 en la Fig. 2. En ellas se observan los diferentes parámetros geométricos utilizados. En la Tabla 1 se indican los valores correspondientes de cada parámetro mostrado en estas Figuras.

Se opta por realizar simulaciones 2D debido, por un lado, a que el fenómeno de interés ocurre fundamentalmente en un plano y, por otro lado, al reducido costo computacional en relación a la versión 3D del modelado.

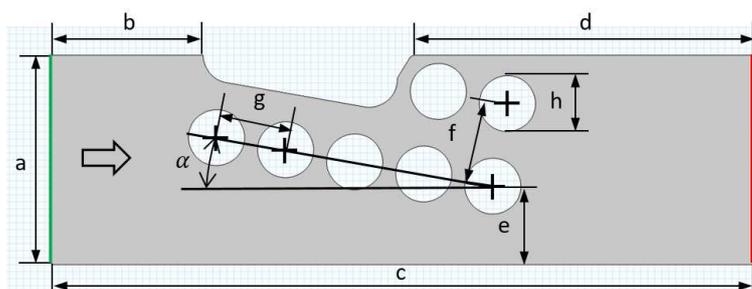


Figura 1: Geometría para flujo entre placas paralelas DLD-1.

	α [°]	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
DLD-1	10	60	43	200	96	23	24	20	16	—	—
DLD-2	10	80	46	450	111	22	35	30	20	125	85

Tabla 1: Parámetros geométricos para DLD-1 y DLD-2. Donde no se indica unidad considerar en μm .

En las figuras 1 y 2 el flujo es de izquierda a derecha ingresando por el borde resaltado en color verde y saliendo por el borde en color rojo, como indica la flecha. Los círculos que se

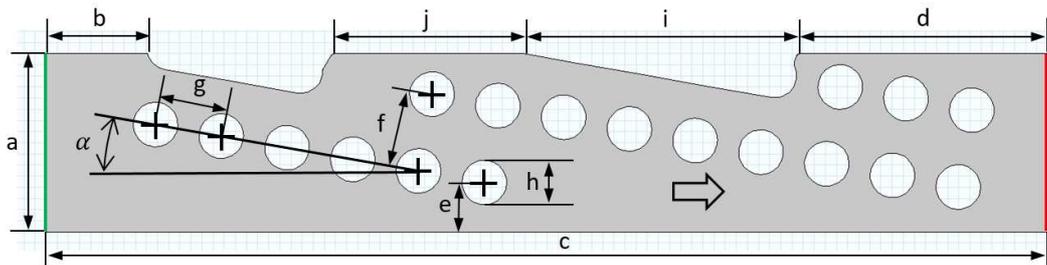


Figura 2: Geometría para flujo entre placas paralelas DLD-2.

observan corresponden a obstáculos estratégicamente colocados para direccionar las partículas en suspensión. En la entrada se impone velocidad normal igual a $100[\mu m/s]$ para DLD-1 y de $20[mm/s]$ para DLD-2. Los restantes bordes se consideran pared y en ellos se cumple la condición de no deslizamiento ($v = 0$). A la salida se impone presión constante e igual a $0[Pa]$.

2.2. Flujo en canales de sección circular

Para los estudios con flujo dentro de un capilar se utiliza un modelo geométrico como se muestra en la Fig. 3. Se observan en ella los diferentes parámetros geométricos y en la Tabla 2 se indican los valores correspondientes. La simulación se realiza utilizando un esquema 2D axisimétrico debido a que el fenómeno de interés ocurre fundamentalmente en el plano zr . En la Fig. 3 la línea de trazos indica el eje de simetría axial, y la flecha el sentido del flujo.

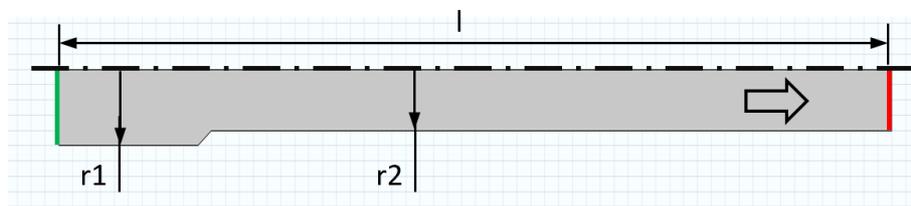


Figura 3: Geometría para flujo capilar.

	l	r1	r2
Capilar	120	4	5

Tabla 2: Parámetros geométricos para capilar. Los valores se encuentran expresados en μm .

En la figura 3 el flujo es de izquierda a derecha ingresando por el borde resaltado en color verde y saliendo por el borde en color rojo, como indica la flecha. En este caso se han empleado velocidades de entrada de $0,01[cm/s]$ (Secomb y Pries, 2013), $0,25[cm/s]$ y $0,50[cm/s]$ con el fin de observar la deformación de un elemento figurado circulando en el interior del capilar. En los bordes correspondientes a las paredes se asume el cumplimiento de la condición de no deslizamiento ($v = 0$). A la salida se impone presión constante e igual a $0[Pa]$.

2.3. Flujo en canales con bifurcación

Para los estudios con flujo en una bifurcación se utiliza la geometría mostrada en la Fig. 4 y sus parámetros geométricos se encuentran detallados en la Tabla 3 se indican los valores correspondientes. La simulación se realiza utilizando un esquema 2D debido a que el fenómeno

de interés ocurre fundamentalmente en el plano. En la Fig. 4 el flujo es de izquierda a derecha, como indica la flecha, ingresando por el borde resaltado en color verde y saliendo por los bordes en color rojo y anaranjado. La velocidad de entrada se ha fijado en $20[m\text{m}/s]$. En los bordes correspondientes a las paredes se asume el cumplimiento de la condición de no deslizamiento. En ambas salidas se impone presión constante e igual a $0[Pa]$.

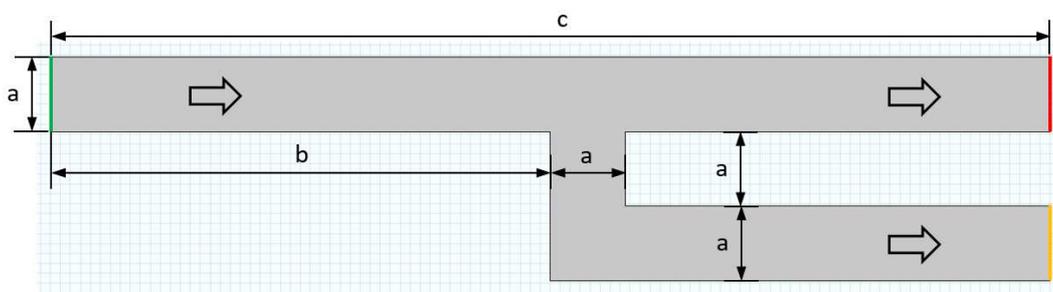


Figura 4: Geometría para flujo en bifurcación.

En la Fig. 4, la línea en color rojo corresponde a la salida de tejido sanguíneo en mayor concentración que aquella a la que ingresó al canal de entrada, y la línea en color anaranjado corresponde a la salida de fluido de suspensión, o plasma libre de elementos figurados.

	a	b	c
Capilar	15	100	200

Tabla 3: Parámetros geométricos para bifurcación. Los valores se encuentran expresados en μm .

2.4. Modelos físicos

La viscosidad dinámica μ_p del plasma se considera constante al igual que su densidad ρ_p y se desprecia cualquier efecto térmico. Para modelar el fluido incompresible se utiliza el modelo de Navier-Stokes, Ecs. (1). La condición de borde impuesta es de velocidad normal con perfil plano en la entrada para DLD-1 y DLD-2, velocidad normal con perfil parabólico para los modelos capilares, y de tensión normal constante para el modelo con bifurcación produciendo una presión de entrada esencialmente constante y positiva. La presión es aproximadamente cero en todas las salidas y se establece a través de una condición de tracción normal nula. En todos los bordes que representan paredes se impone velocidad nula para el fluido de suspensión (plasma). La condición de no deslizamiento se aplica entre el fluido y cualquier superficie móvil dentro del mismo como ocurre en el caso de los sólidos en suspensión. También se desprecian los efectos inerciales y los efectos de las fuerzas de volumen (Whitaker, 1992).

$$\rho_p \frac{\partial \underline{v}}{\partial t} = -\nabla p + \mu_p \Delta \underline{v} \quad (1)$$

$$\nabla \cdot \underline{v} = 0$$

Donde \underline{v} es el vector velocidad del fluido y p es su presión termodinámica. En las Ecs. (1) la primera representa un balance de cantidad de movimiento por unidad de volumen y la segunda es la ecuación de continuidad.

Los elementos figurados se representan mediante membranas delgadas de material hiperelástico que encierran un fluido de mayor viscosidad que el plasma formando una cápsula que

se encuentra suspendida en este. Como en el tejido sanguíneo el número de glóbulos rojos es ampliamente superior al de los restantes elementos figurados se lo toma como partícula suspendida de referencia. Por ello, las cápsulas son circulares y su radio es de $4[\mu m]$ que es similar al radio de un glóbulo rojo típico. El modelo de material hiperelástico se utiliza con el fin de considerar la barrera física de la célula con su medio así como su ultraestructura interna, específicamente, su citoesqueleto. Para el caso de estudio se utiliza el modelo hiperelástico de tipo neo-hookeano incluido dentro de la Ec. (2) en su forma cuasi-incompresible. Los parámetros de esta ecuación son la compresibilidad inicial κ , el módulo de corte μ_s y la densidad ρ_s del material (Hackett, 2016). Las condiciones de borde se establecen como una condición de continuidad de velocidades y tensiones en la interfaz fluido-sólido. El fluido dentro de las cápsulas se modela utilizando el modelo de Navier-Stokes con una viscosidad μ_c mayor a la del plasma como se indicó. No se modela el contacto entre los distintos elementos figurados y el de estos con las paredes. Se asume que en todo momento existe una capa de fluido plasmático que separa estas superficies, suposición válida en general cuando el número de elementos figurados en la simulación es reducido.

La viscosidad μ_p y densidad ρ_p del plasma se consideran como $1, 2[mPa.s]$ y $1000[kg/m^3]$, respectivamente. Y, para los sólidos en suspensión, se toman valores de μ_s, κ y ρ_s de $2000[Pa]$, $20000[Pa]$ y $1000[kg/m^3]$, respectivamente.

$$\rho_s \frac{\partial^2 \underline{u}_s}{\partial t^2} - \nabla \cdot \underline{\underline{\sigma}} = \underline{F}_V \quad (2)$$

Donde \underline{u}_s es el vector de desplazamientos, $\underline{\underline{\sigma}}$ es el tensor de tensiones de Cauchy, \underline{F}_V es el vector fuerza de cuerpo por unidad de volumen, nulo en este modelo. El tensor de tensiones de Cauchy se define como $\underline{\underline{\sigma}} = J^{-1} \underline{F} \underline{S} \underline{F}^T$. J es la relación proporcional entre el volumen actual y el inicial y se define como $J = \det(\underline{F})$. \underline{F} es el tensor gradiente de deformación y se define en función de \underline{u}_s como $\underline{F} = \underline{I} + \nabla \underline{u}_s$, donde $\underline{I} = [\delta_{IJ}]$. \underline{S} es el segundo tensor de tensiones de Piola-Kirchhoff y se define como $\underline{S} = [S_{IJ}]$ con $S_{IJ} = \frac{1}{2} (\frac{\partial W_s}{\partial \epsilon_{IJ}} + \frac{\partial W_s}{\partial \epsilon_{JI}})$. W_s es la densidad de energía de deformación y $\underline{\underline{\epsilon}} = [\epsilon_{IJ}]$ es el tensor de deformación de Green-Lagrange. La densidad de energía de deformación W_s se define como $W_s = \frac{1}{2} [\mu_s (\bar{I}_1 - 3) + \kappa (J_{el} - 1)^2]$ para un material neo-hookeano cuasi-incompresible e \bar{I}_1 es el primer invariante isocórico. El tensor de deformación de Green-Lagrange $\underline{\underline{\epsilon}}$ se define como $\underline{\underline{\epsilon}} = \frac{1}{2} [(\nabla \underline{u}_s)^T + \nabla \underline{u}_s + (\nabla \underline{u}_s)^T \nabla \underline{u}_s]$.

Para calcular los desplazamientos de sólidos suspendidos a partir de sus posiciones iniciales se emplea Ec. (2) en combinación con las Ecs. (1). Y para calcular los desplazamientos de malla en el dominio se utiliza el método lagrangiano-euleriano arbitrario (Souli y Benson, 2010). Cuando la calidad de elementos de malla llega a un mínimo establecido se procede a remallar el dominio.

Con el fin de evitar agrupamientos de glóbulos rojos, debido a tasas de corte bajas en el flujo, así como su hemólisis, debido a tasas de corte demasiado elevadas, se trabaja buscando que el flujo encuentre su tasa de corte promedio dentro de los dispositivos simulados entre $100[N/m^2]$ y $25000[s^{-1}]$. Asimismo, con el fin de evitar la activación plaquetara, capaz de desencadenar el proceso conocido como cascada de la coagulación, se utiliza como criterio que la tensión de corte máxima no supere los $10[N/m^2]$ (Anderson et al., 1978).

Para realizar las simulaciones se utiliza el software comercial COMSOL Multiphysics donde se encuentra implementado el método de elementos finitos (MEF). Con este se obtienen las aproximaciones a los campos de velocidades y presiones en las fases líquidas, y la tensión y deformación en las fases sólidas deformables. Se resuelve el modelo de Stokes en la fase líquida, el modelo de material neo-hookeano en las fases sólidas, y la deformación de malla

empleando el método ALE. El software realiza el remallado de la geometría y los elementos figurados en suspensión cuando se cumple una condición de calidad mínima de elemento de malla. Los cálculos se realizan en una PC de escritorio con procesador IntelCore i7 de 3,5GHz de velocidad y 32GB de memoria principal.

3. RESULTADOS

En la Fig. 5 se muestra el estado inicial y final con 5 (cinco) elementos figurados en suspensión para DLD-1.

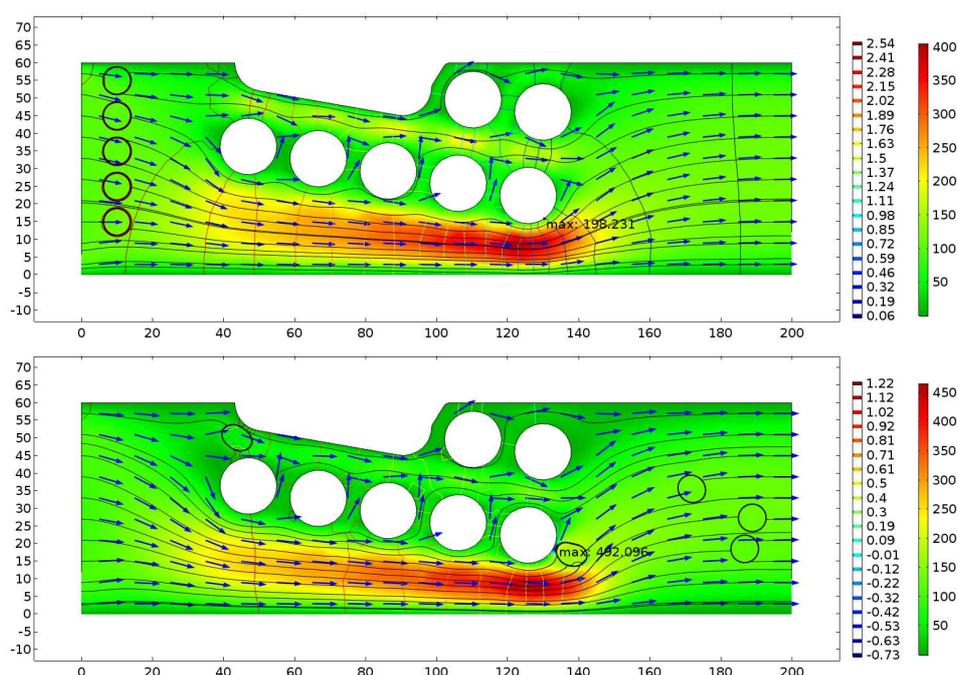


Figura 5: Campo de velocidad (en superficie en $[\mu\text{m}/\text{s}]$), campo de presiones (como curvas de nivel en $[\text{Pa}]$), tasa de corte máxima (como punto indicado en el gráfico en $[\text{s}^{-1}]$) en el dominio para el tiempo $t = 0[\text{s}]$ (arriba) y $t = 0,9[\text{s}]$ (abajo). Las medidas geométricas están en $[\mu\text{m}]$ y también se observan las líneas de flujo en color negro.

En las Figuras. 6 y 7 se muestra el estado inicial y final con 3 (tres) elementos figurados en suspensión para DLD-2.

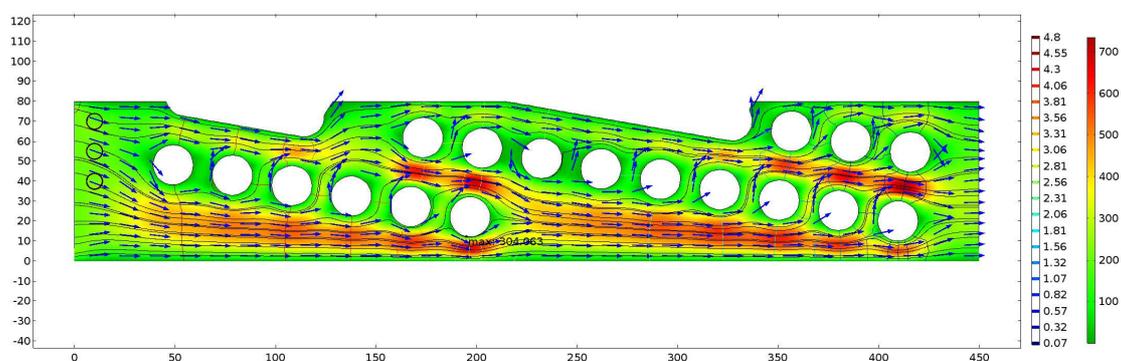


Figura 6: Campo de velocidad (en superficie en $[\mu\text{m}/\text{s}]$), campo de presiones (como curvas de nivel en $[\text{Pa}]$), tasa de corte máxima (como punto indicado en el gráfico en $[\text{s}^{-1}]$) en el dominio para el tiempo $t = 0[\text{s}]$. Las medidas geométricas están en $[\mu\text{m}]$ y también se observan las líneas de flujo en color negro.

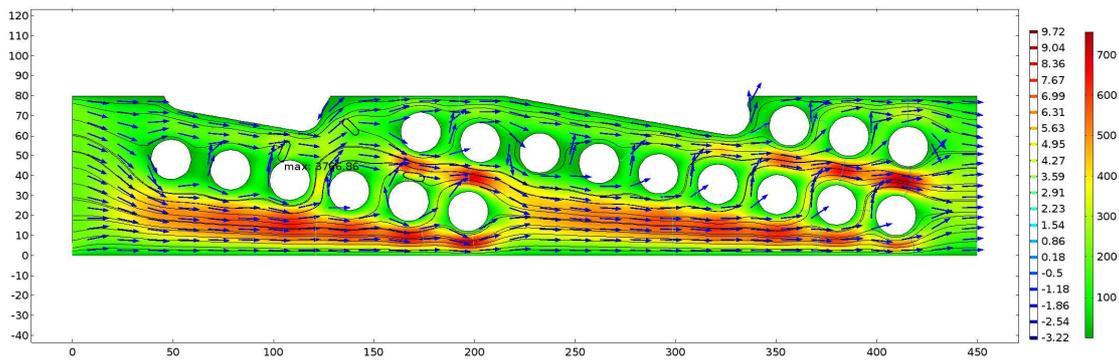


Figura 7: Campo de velocidad (en superficie en $[\mu m/s]$), campo de presiones (como curvas de nivel en $[Pa]$), tasa de corte máxima (como punto indicado en el gráfico en $[s^{-1}]$) en el dominio para el tiempo $t = 0,6[s]$. Las medidas geométricas están en $[\mu m]$ y también se observan las líneas de flujo en color negro.

En la Fig. 8 se muestra un elemento figurado en un tiempo intermedio para las tres velocidades de entrada estudiadas. Se observa como el modelo de glóbulo rojo adopta la forma típica de paracaídas conforme la velocidad de entrada al capilar aumenta.

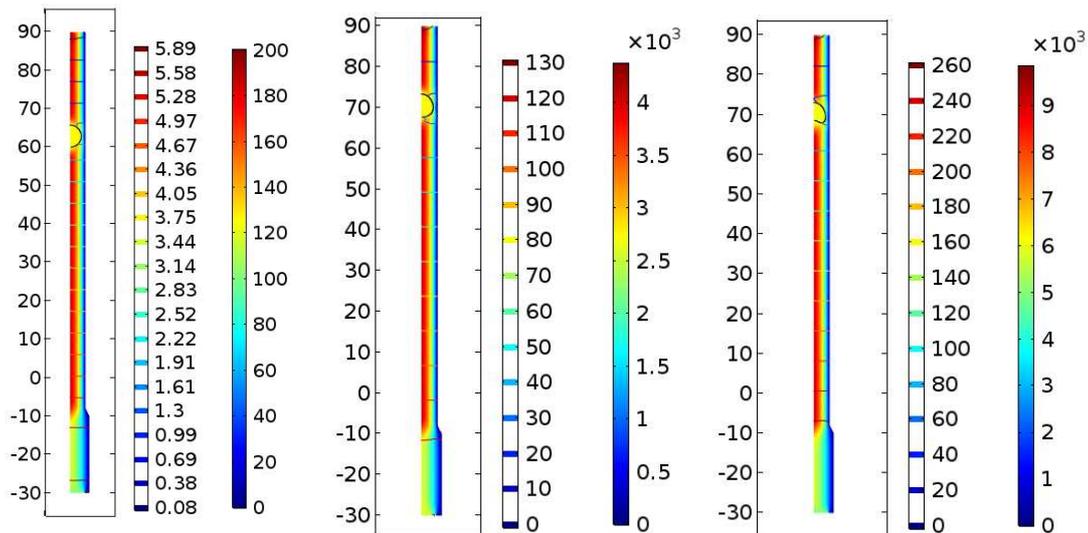


Figura 8: Campo de velocidad (en superficie en $[\mu m/s]$), campo de presiones (como curvas de nivel en $[Pa]$) en el dominio para los tiempos $t = 0,7[s]$ (izquierda), $t = 0,03[s]$ (medio) y $t = 0,015[s]$ (derecha). Las medidas geométricas están en $[\mu m]$.

En la Fig. 9 se muestra el estado inicial, medio y final con 5 (cinco) elementos figurados en suspensión para la bifurcación. La figura del medio permite observar a los elementos formes continuar en línea recta con una leve desviación hacia abajo. Esta desviación se debe al egreso de un reducido volumen de plasma libre de células desde la corriente horizontal principal.

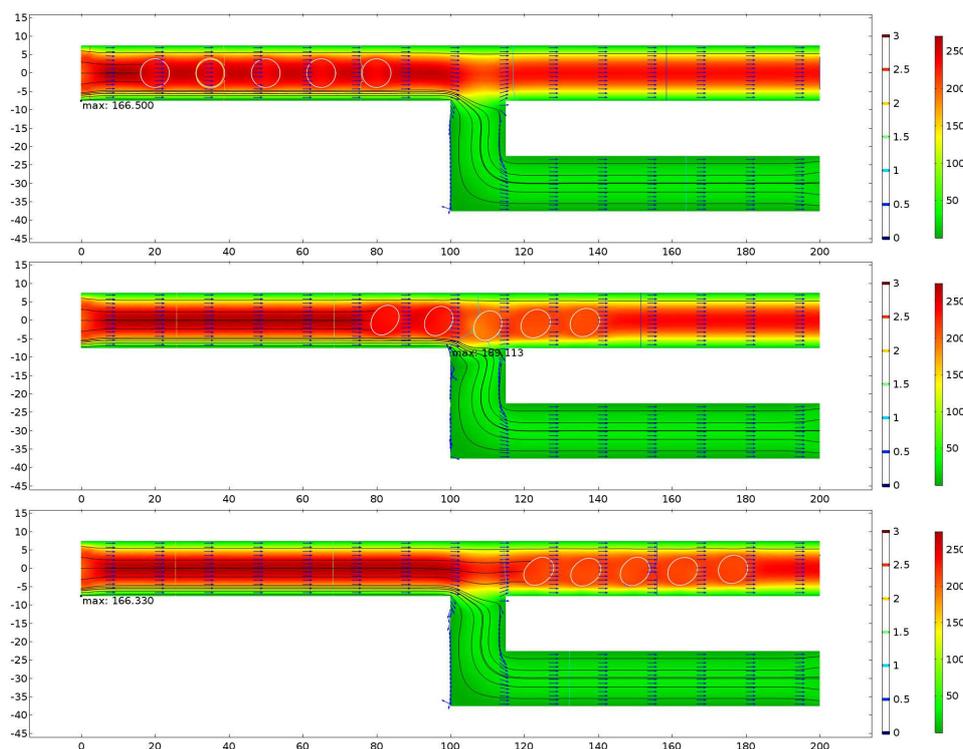


Figura 9: Campo de velocidad (en superficie en $[\mu\text{m}/\text{s}]$), campo de presiones (como curvas de nivel en $[\text{Pa}]$), tasa de corte máxima (como punto indicado en el gráfico en $[\text{s}^{-1}]$) en el dominio para el tiempo $t = 0[\text{s}]$ (arriba), $t = 0,26[\text{s}]$ (medio), y $t = 0,45[\text{s}]$ (abajo). Las medidas geométricas están en $[\mu\text{m}]$ y también se observan las líneas de flujo en color negro.

4. CONCLUSIONES

Se presentan modelos que, en términos cualitativos, reproducen el comportamiento de los glóbulos rojos dentro de dispositivos hipotéticos que operan en la microescala. El modelo capilar muestra como el modelo de elemento figurado se deforma adoptando la característica forma de paracaída reportada por [Secomb y Pries \(2013\)](#). No obstante, resta todavía establecer ajustes paramétricos para correlacionar de forma más precisa el comportamiento del modelo de elemento figurado con aquel que realmente presentan los glóbulos rojos en el tejido sanguíneo. Los resultados para los modelos DLD-1 y DLD-2 son comparables a los indicados en [Zeming et al. \(2016\)](#) y cualitativamente desplazan más elementos en suspensión hacia la parte inferior. El modelo de flujo en bifurcación consigue separar una cantidad igual al diez por ciento del total del caudal que ingresa al mismo.

En términos generales, para los parámetros operativos utilizados, no se observan valores significativos de la tensión de corte máxima estando en general por debajo de la máxima admintida de diez pascasles. En cuanto a la tasa de corte, se observa que aun existen zonas en las cuales se encuentra por debajo de $100[\text{s}^{-1}]$ lo cual podría desencadenar un comportamiento no considerado en estos modelos.

En cuanto a los costos computacionales, aun en la microescala, con flujo laminar y pocos elementos figurados en suspensión, continúa siendo difícil emplear modelos tridimensionales que capturen por completo los fenómenos bajo estudio utilizando una computadora de escritorio por requerimientos de memoria y tiempo de cómputo.

REFERENCIAS

- Anderson G.H., Hellums J.D., Moake J., y Alfrey C.P. Platelet response to shear stress: Changes in serotonin uptake, serotonin release, and ADP induced aggregation. *Thrombosis Research*, 13(6):1039–1047, 1978.
- Greer J. y Arber D. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health, 2014.
- Hackett R.M. *Hyperelasticity Primer*. Springer International Publishing, Cham, 2016.
- Hou H.W., Bhagat A.A.S., Lee W.C., Huang S., Han J., y Lim C.T. Microfluidic Devices for Blood Fractionation. *Micromachines*, 2(3):319–343, 2011.
- Secomb T.W. y Pries A.R. Blood viscosity in microvessels: experiment and theory. *C R Phys*, 14(6):470–478, 2013.
- Souli M. y Benson D.J., editores. *Arbitrary Lagrangian-Eulerian and fluid-structure interaction: numerical simulation*. ISTE ; Wiley, London : Hoboken, NJ, 2010.
- Toner M. y Irimia D. Blood-on-a-chip. *Annu Rev Biomed Eng*, 7:77–103, 2005.
- Whitaker S. *Introduction to Fluid Mechanics*. Krieger Publishing Company, Malabar, Fla., 2nd revised edition edición, 1992.
- Yang S., Åæendar A., y Zahn J.D. A microfluidic device for continuous, real time blood plasma separation. *Lab Chip*, 6(7):871–880, 2006.
- Zeming K.K., Salafi T., Chen C.H., y Zhang Y. Asymmetrical Deterministic Lateral Displacement Gaps for Dual Functions of Enhanced Separation and Throughput of Red Blood Cells. *Scientific Reports*, 6:22934, 2016.