

MODELADO POR ELEMENTOS FINITOS DE UNA RED DE MICROCANALES PARA DISTRIBUCIÓN DE TEJIDO SANGUÍNEO CON OBSTRUCCIÓN PARCIAL

FINITE ELEMENT MODELING OF A MICROCHANNELS NETWORK FOR DISTRIBUTION OF BLOOD TISSUE WITH PARTIAL OBSTRUCTION

Nicolás Franck^{a,*}, Jordán F. Insfrán^{b,*}, Sebastián Ubal^{*} y José Di Paolo^{*}

**Grupo Biomecánica Computacional, Universidad Nacional de Entre Ríos, Ruta 11, km. 10,5,
3100 Oro Verde, Entre Ríos, Argentina <http://www.ingenieria.uner.edu.ar>*

^anfranck@gmail.com

^bjjfinsfran@ingenieria.uner.edu.ar

Palabras clave: MEF, Microcanales, Tejido Sanguíneo.

Resumen. El presente trabajo consiste en la caracterización de una red tridimensional de microcanales para distribución de sangre, desde una única entrada hacia varias salidas. Se somete el modelo a diferentes casos hipotéticos que combinan tanto distintos escenarios de obstrucción en las salidas como modificaciones en el flujo de entrada con el objetivo de evaluar predictivamente dos aspectos. Por un lado el impacto de estas modificaciones en las condiciones operativas sobre el tejido sanguíneo circulante y por otro las adecuaciones que deben realizarse en estas condiciones operativas para que el dispositivo permanezca en funcionamiento en diferentes situaciones de obstrucción parcial sin dañar al tejido sanguíneo. Se emplea un modelo no lineal de Carreau-Yasuda para el flujo sanguíneo y se presentan resultados predictivos para caudales, tensiones de corte y porcentajes de hemólisis en diferentes escenarios de obstrucción parcial utilizando modelos estacionarios por elementos finitos en tres dimensiones. El modelo indica que con modificaciones menores es posible imitar una red de distribución biológica dentro de un dispositivo artificial y mantener la red operativa aun en presencia de obstrucciones parciales.
Keywords: FEM, Microchannels, Blood Tissue.

Abstract. This present work consists of the characterization of a three-dimensional microchannel network for blood distribution from a single entry to multiple outputs. At this time, the model is subjected to different hypothetical scenarios that combine different exit obstruction as well as changes in the inlet pressure in order to predictively evaluate two aspects. One is the impact of these modifications on the operating conditions on circulating blood tissue, and the other are the adjustments that must be made in these operating conditions, so that the device remains in operation in different situations of partial obstruction without damaging the blood tissue. A non-linear Carreau-Yasuda model is used for blood flow and predictive results are presented for flow rates, shear stresses and hemolysis percentages in different partial obstruction scenarios using three-dimensional finite element stationary models. The model indicates that with minor modifications it is possible to imitate a biological distribution network within an artificial device and maintain the operational network even in the presence of partial obstructions.

1. INTRODUCCIÓN

El fluido biológico más importante probablemente es el tejido sanguíneo o, simplemente, la sangre. Realiza numerosas funciones de gran importancia para mantener la homeostasis en el organismo, incluyendo el transporte de nutrientes a los tejidos, el mantenimiento de la temperatura del cuerpo y regulando el nivel de pH. Este fluido complejo está compuesto fundamentalmente por el plasma y los componentes figurados en una proporción volumétrica cercana al 55 % para el plasma y 45 % para los componentes figurados. Los componentes figurados, o células sanguíneas, están representados principalmente por glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. En el organismo humano, el tejido sanguíneo circula dentro de una vasta y compleja red de vasos sanguíneos con secciones transversales que van desde los 5 cm^2 a los 20 μm^2 .

En la actualidad, se manipula sangre humana en dispositivos artificiales cada vez con mayor frecuencia. Por ello, se necesitan estrategias para conducirlo desde conductos con secciones del orden de los milímetros cuadrados a otros con secciones del orden de decenas a algunos miles de micrómetros cuadrados para lo cual pueden ser empleadas las redes de microcanales (Hou et al., 2011).

Cuando la sangre fluye a través de conductos artificiales, los esfuerzos mecánicos pueden superar hasta en dos órdenes de magnitud a aquellos presentes en el flujo fisiológico, incrementando el riesgo de daño de los glóbulos rojos. Estos esfuerzos pueden causar hemólisis con la consiguiente liberación de hemoglobina en el plasma, y en casos más severos, disminuir el conteo de células provocando anemia hemolítica. Se estima que debajo del umbral de 42000 s^{-1} de tasa de corte, los glóbulos rojos pueden recuperar su forma bicóncava luego de retirar la carga (Vitale, 2014).

Se han realizado una serie de estudios que evaluaron el daño a los glóbulos rojos en un viscosímetro rotacional. Se prestó especial atención en efectos de interacción superficie-sólido, fuerza centrífuga, interacción con la interfaz del aire, interacción célula-célula y calentamiento viscoso. Se encontró un valor umbral de 150 Pa al cual el mayor daño es producido por esfuerzo cortante y el efecto de los fenómenos nombrados son despreciables (Leverett, 1972).

Se propone en este trabajo modelar matemáticamente y simular computacionalmente una red de microcanales de distribución de sangre con ordenes de sección transversal de 0,14 a 0,01 mm^2 . Se irán obstruyendo las secciones de salida con el objetivo de estudiar la dinámica y las tensiones de corte involucradas en un modelo de fluido sanguíneo de tipo Carreau, a fin de evaluar el porcentaje de hemólisis.

2. MÉTODOS Y TÉCNICAS

Como modelo de flujo sanguíneo se emplean las ecuaciones de balance microscópico de cantidad de movimiento para un fluido no-newtoniano (1) y de continuidad (2) con densidad $\rho = 1057 \text{ kg}/m^3$.

$$\rho(\underline{u} \cdot \nabla \underline{u}) = -\nabla p + \nabla \left\{ \mu \left[\nabla \underline{u} + (\nabla \underline{u})^T \right] \right\} \quad (1)$$

$$\nabla \cdot \underline{u} = 0 \quad (2)$$

La viscosidad μ con unidad $Pa \cdot s$ está dada según el modelo de Carreau-Yasuda indicado en (Siebert y Fodor, 2009) y expresado en (3).

$$\mu(\dot{\gamma}) = \mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty}) \left[1 + (\lambda \dot{\gamma})^a \right]^{\frac{n-1}{a}} \quad (3)$$

donde $\dot{\gamma}$ representa la tasa de corte en cada punto del dominio y es función del campo de velocidades, $\mu_{\infty} = 0,0035 Pa.s$ representa la viscosidad dinámica correspondiente a un modelo newtoniano cuando la tasa de corte es elevada, $\mu_0 = 0,0056 Pa.s$ es la viscosidad que adopta el fluido cuando la tasa de corte es nula, $\gamma = 3,313 s$ es un parámetro tal que $1/\gamma$ constituye una tasa de corte crítica en la cual se centra la transición entre ambos límites de viscosidad, $a = 2$ es un parámetro que permite variar la zona de transición y $n = 0,3568$ afecta la pendiente de la misma entre ambos límites mencionados. Se puede ver la viscosidad como función de la tasa de corte en la Fig 1

Los efectos gravitacionales se desprecian porque el volumen de control utilizado es menor a $0.2 mm^3$. Además, no se consideran presentes otras fuerzas de cuerpo. El esquema de la geometría propuesta en este trabajo cuenta con cuatro bifurcaciones, como se muestra en la Fig. 2. Se observan una única entrada y 2^n salidas donde $n = 4$ es la cantidad de bifurcaciones. Se harán experimentos donde las salidas de la red se van obstruyendo paulatinamente, desde una a ocho salidas, que representan la mitad del total.

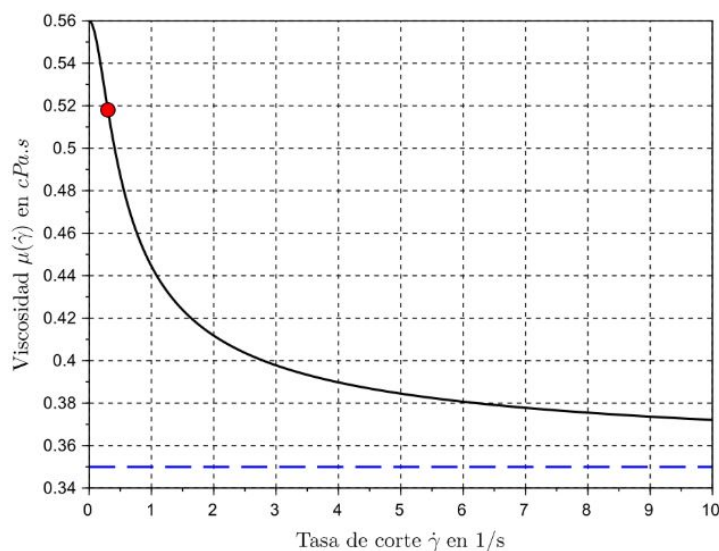


Figura 1: En línea llena y color negro se observa la viscosidad como función de la tasa de corte. En línea de trazos y color azul se observa el valor de viscosidad μ_{∞} correspondiente a altas tasas de corte. Y el círculo rojo muestra el valor de viscosidad cuando la tasa de corte es igual a $1/\lambda$.

En la Fig. 3 se muestran los parámetros geométricos de una subunidad elemental de la red de microcanales cuyos valores se dan en Tabla 1 y 2. Como se muestra, el diseño propuesto de la red consta de subunidades similares, en la cual existe una entrada y dos salidas, escaladas e interconectadas. En total existen nueve unidades repetitivas en las cuales las de mayor tamaño se pueden observar en la Fig. 4 donde también se muestran la secciones de la geometría que se emplea en la simulación. Se utilizaron secciones cuadradas tanto en las entradas como en las salidas, ya que es la forma geométrica que tiene menor resistencia hidrodinámica en comparación a secciones rectangulares con el mismo área, y además, presenta ventajas ante una posible fabricación del dispositivo, a diferencia de utilizar secciones circulares.

Para reducir el tiempo de cómputo se recurre a diferentes tipos de estrategias. Al simular el modelo completo sin salidas obstruidas, se aprovecha la simetría global en el plano xz. A medida que se van obstruyendo, se seccionan las ramas que están tapadas para evitar el mallado en partes innecesarias, tal como lo muestra la Fig. 2

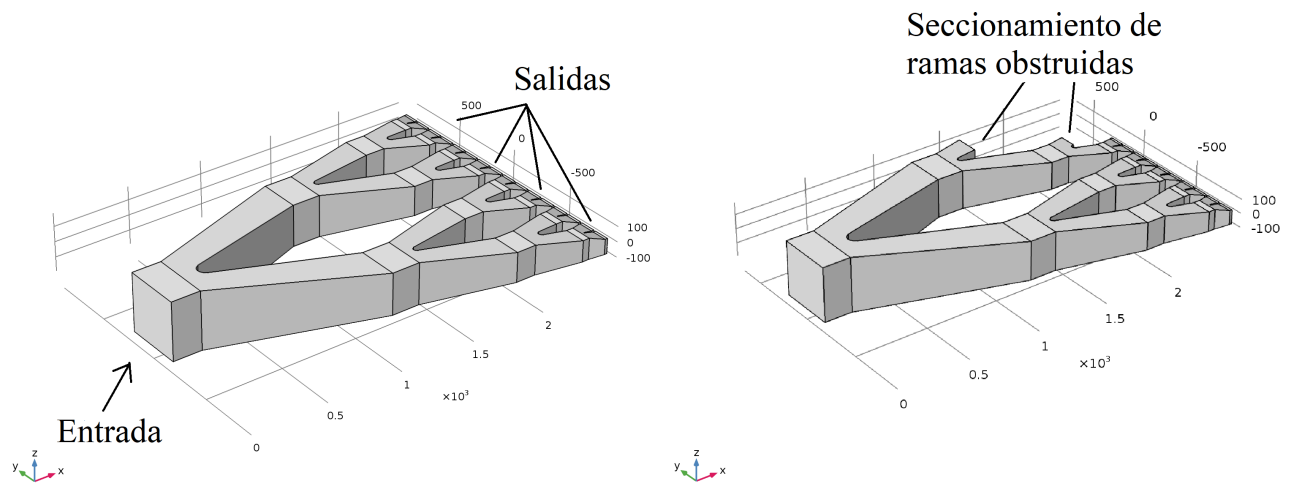


Figura 2: Esquema de diseño de la red propuesto para simular, donde se indican la entrada y las salidas. El resto de las superficies se considera pared. En el caso de obstrucción de salidas se indica los cortes aplicados a las ramas

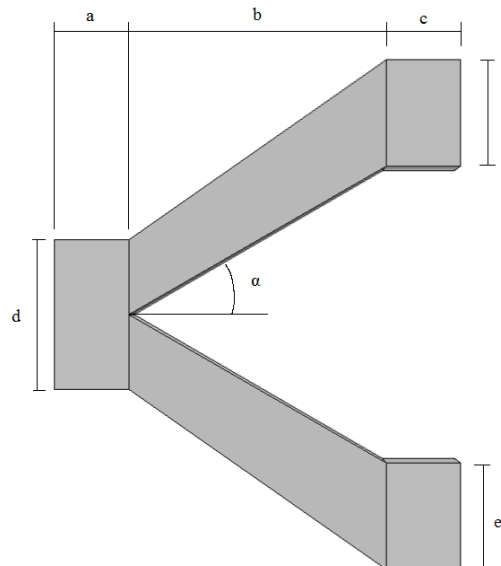


Figura 3: Esquema de una unidad repetitiva de la red donde se indican los parámetros geométricos.

La distancia promedio a que estarían los componentes figurados del tejido sanguíneo de las paredes del dispositivo se aumenta imponiendo dos restricciones a las subunidades de la red. Por un lado, las secciones transversales deben ser cuadradas tanto en la entrada como en las salidas de cada subunidad. Y, por otro, la suma de las áreas de las secciones de salida en cada subunidad debe ser siempre mayor que el área de su sección de entrada. Esto último se hace con el propósito de contrarrestar los efectos del aumento de las tensiones de corte en las paredes conforme se incrementa el confinamiento del tejido sanguíneo. En la Fig. 2 se observa que los factores de incremento de área son de 2,7 % en cada división, a pesar de que en cada subunidad la sección transversal de salida es menor que la sección de entrada de la bifurcación que la precede.

Para anular el filo en cada bifurcación, en cuyo vértice se mide el ángulo α , se realiza un redondeo con el que se consigue disminuir en gran manera las tensiones de corte a que está

U	a	b	c	d	e
1	1000.00	16688.27	250.00	2000.00	1438.20
2	716.87	9552.49	179.21	1438.20	1027.77
3	513.90	5457.41	128.47	1027.77	736.77
4	368.40	3112.05	92.10	736.77	528.17
5	264.10	1763.96	66.02	528.17	378.64
6	189.32	990.64	47.33	378.64	271.42
7	135.72	542.31	33.93	271.42	194.58
8	97.29	274.08	24.32	194.58	139.49
9	69.74	85.72	17.43	139.49	100.00

U: Unidad repetitiva. a, b, c, d y e en μm .

Tabla 1: MEDIDAS DE LONGITUD.

U	1, 7	2, 3, 8	4	5, 9	6
α	40.00	22.50	13.75	5.00	18.13

U: Unidad repetitiva. α en grados sexagesimales.

Tabla 2: MEDIDAS DE ÁNGULOS Y RADIOS INTERNOS EN BIFURCACIONES.

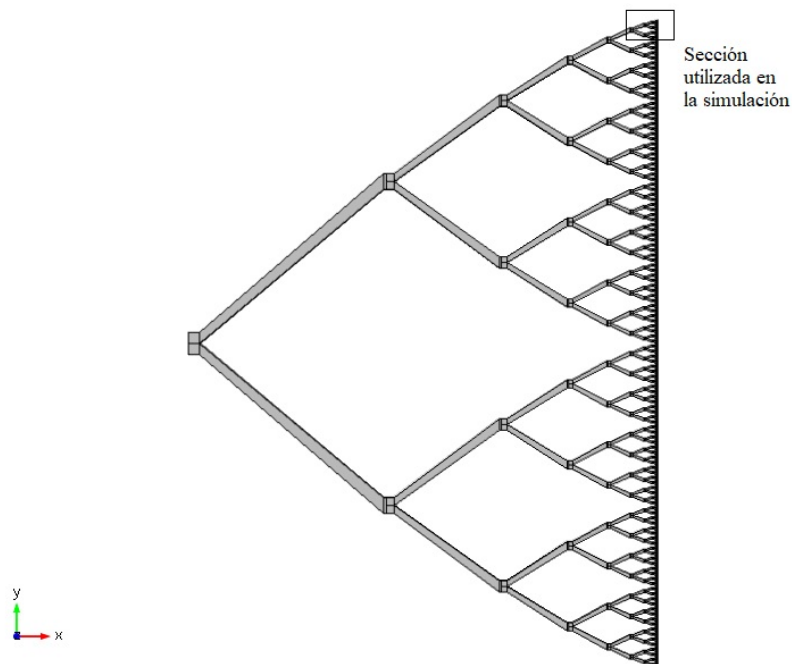


Figura 4: Geometría completa del modelo donde se indica la sección que se utilizó para realizar este trabajo. Consta de un total de cuatro bifurcaciones.

sometida la sangre al circular a través de cada bifurcación. En la Fig. 5 se observa el redondeo con mayor detalle. En Tabla 3 se proporcionan los radios de redondeo en cada bifurcación.

Como se menciona previamente, el modelo se subdivide en cuatro bifurcaciones dando lugar a la geometría sobre la que se realizan los cálculos, observándose en la Fig. 2.

Tabla 3: RADIOS INTERNOS EN BIFURCACIONES.

U	1	2, 3	4	5	6	7	8	9
r_i	1000	500	200	100	50	20	10	2

U: Unidad repetitiva. r_i : Radios internos en μm .

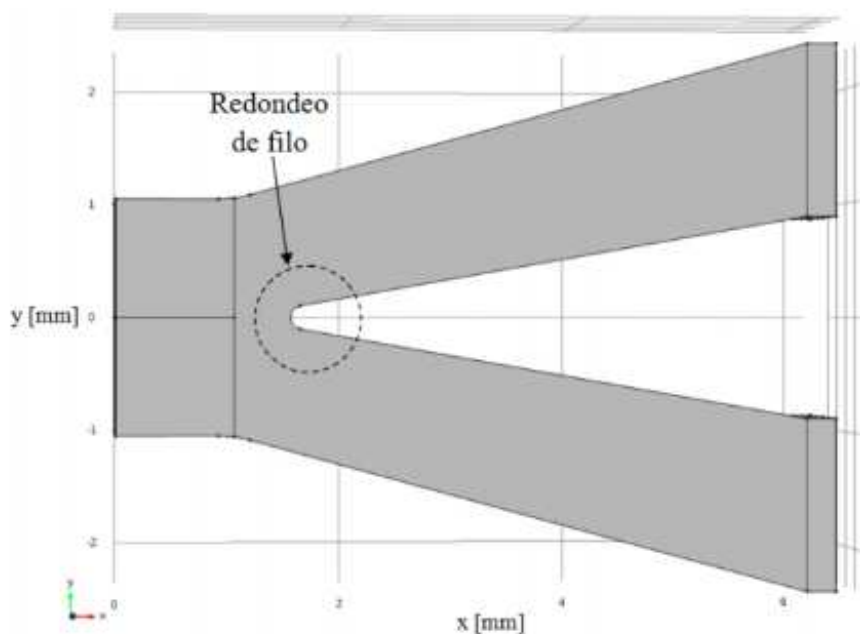


Figura 5: Redondeo de filo en las bifurcaciones.

2.1. Condiciones de borde

Teniendo presente que resolver el modelo implica que se resuelve cada salida obstruida por separado, las condiciones de borde en cada una son de presión de referencia $p = 0$ en las salidas libres y la condición *noslip* en las salidas obstruidas. Se propone un barrido paramétrico de la velocidad de entrada V_i con $i = 1, 2, \dots, 10$, siendo $V = V_i * (1 + z/(d_6/2)) * (1 + z/(-d_6/2)) * (1 + y/(d_6/2)) * (1 + y/(-d_6/2))$, que representa un flujo parabólico. V_i irá variando desde 10 mm/s a 25 mm/s en pasos de 1.5 mm/s . El valor de d_6 se encuentra en la Tabla 1. El caudal de entrada se mide según

$$Q = \int V dA \quad (4)$$

La velocidad se considera nula en todas las paredes del dispositivo, $\underline{u} = \underline{0}$, normal en la entrada y en todas las salidas, $\underline{t} \cdot \underline{u} = 0$, siendo \underline{t} un versor tangente a cada superficie. En el caso de simulación del dispositivo sin salidas obstruidas, en plano sagital de simetría global (plano xz, $y=0$), se utilizan condiciones de velocidad normal nula, $\underline{u} \cdot \underline{n} = 0$, donde \underline{n} es versor normal al plano de simetría, y se considera nula la componente tangencial a dicho plano del vector de tensiones, esto es, $\underline{t} \cdot \left[p \underline{I} + \mu \left(\nabla \underline{u} + (\nabla \underline{u})^T \right) \right] \cdot \underline{n} = 0$

2.2. Estimación de daño al tejido sanguíneo

Se realiza además una estimación de los porcentajes de hemólisis mediante un modelo aplicable al tejido sanguíneo que cuantifica el daño producido en las células sanguíneas por hemólisis

Myers (2015). Las ecuaciones que describen el modelo son las (5) y (6).

$$D_{GR} = 3,62 \times 10^{-5} t_{res}^{0,785} \tau_{prom}^{2,416} \quad (5)$$

$$D_{Pl} = 3,66 \times 10^{-6} t_{res}^{0,77} \tau_{prom}^{3,075} \quad (6)$$

En las expresiones anteriores se tiene en cuenta la tensión de corte promedio producida en todas las paredes de la red y el tiempo promedio de residencia de las células en el dispositivo permitiendo estimar la fracción de glóbulos rojos D_{GR} y plaquetas D_{Pl} que serían destruidas suponiendo un flujo laminar.

La tensión de corte promedio τ_{prom} y el tiempo promedio de residencia t_{res} se obtienen según (7) y (8), respectivamente.

$$\tau_{prom} = \frac{1}{A} \int_S |\tau_S| dS \quad (7)$$

$$t_{res} = V/Q \quad (8)$$

En (7) A es el área de la superficie S en las paredes, y la tensión $|\tau_S|$ se muestra en (9) donde $\underline{\tau}$ respresenta el vector de tensiones viscosas. En (8) V es el volumen total ocupado por el tejido sanguíneo dentro del dispositivo, y Q es su caudal dentro del mismo.

$$|\tau_S| = \sqrt{(\underline{\tau} \cdot \underline{i})^2 + (\underline{\tau} \cdot \underline{j})^2 + (\underline{\tau} \cdot \underline{k})^2} \quad (9)$$

Se adopta como criterio de diseño una tensión de corte máxima $|\tau_S|_{\max} = 10 \text{ Pa}$ según Goubergrits (2006) antes de que se produzca un porcentaje considerable de destrucción de células. Este valor se utiliza como referencia para obtener un caudal de entrada de diseño Q_i . La tensión de corte máxima $|\tau_S|_{\max}$ se evalúa según la expresión (10) donde S representa el conjunto de todos los puntos que forman parte de la superficie de las paredes de la red de microcanales y está dado en (9).

$$|\tau_S|_{\max} = \max_S (|\tau_S|) \quad (10)$$

El modelo propuesto se resuelve empleando el método de elementos finitos Zienkiewicz y Taylor (2000) implementado en el software comercial COMSOL Multiphysics[®]. Para ello se construye un mallado de la geometría que consta de elementos tetraédricos con elementos hexaédricos cerca de las paredes, variando en un total de entre 275632 y 227270 elementos, entre los modelos con menor y mayor cantidad de salidas obstruidas respectivamente. Se utilizaron funciones de forma de tipo P1-P2, de donde se obtienen 1503945 grados de libertad a calcular en el peor de los casos. Se realizó un refinamiento de malla en los redondeos de las bifurcaciones ya que se estima que será el lugar más afectado por las tensiones de corte. La mayor parte del modelo se malló con elementos de tamaño entre 28 y 90 μm , los redondeos 7 y 8 con elementos de tamaño entre 46.5 y 13.9 μm y las salidas con elementos mas pequeños, entre 25.7 y 2.77 μm . Por el tipo de elementos utilizados se emplean funciones lineales para aproximar la presión y funciones cuadráticas para aproximar el campo de velocidades. Una vez cargado el diseño propuesto y ajustado el modelo en el programa de simulación, se resuelve y postprocesan los resultados en una PC con procesador i7 6500U, 16 GB de RAM y S.O. de 64bits.

3. RESULTADOS

En la Fig 6 se muestra un corte del perfil de velocidades, presente en el modelo cuando existen cuatro salidas obstruidas. La visualización nos brinda información que difiere según el punto en que estemos situados. En la rama superior la velocidad es nula, y en la sección justo debajo que contiene cuatro salidas, se observa un aumento notorio de la velocidad debido a la redistribución del flujo sanguíneo. En las ocho salidas inferiores el flujo se distribuye homogéneamente denotando valores similares en cada una de las salidas. Los valores extremos de velocidades varían entre 31.8 y 12.6 mm/s para caudales de entrada entre 0.637 y 1.593 mm^3/s respectivamente.

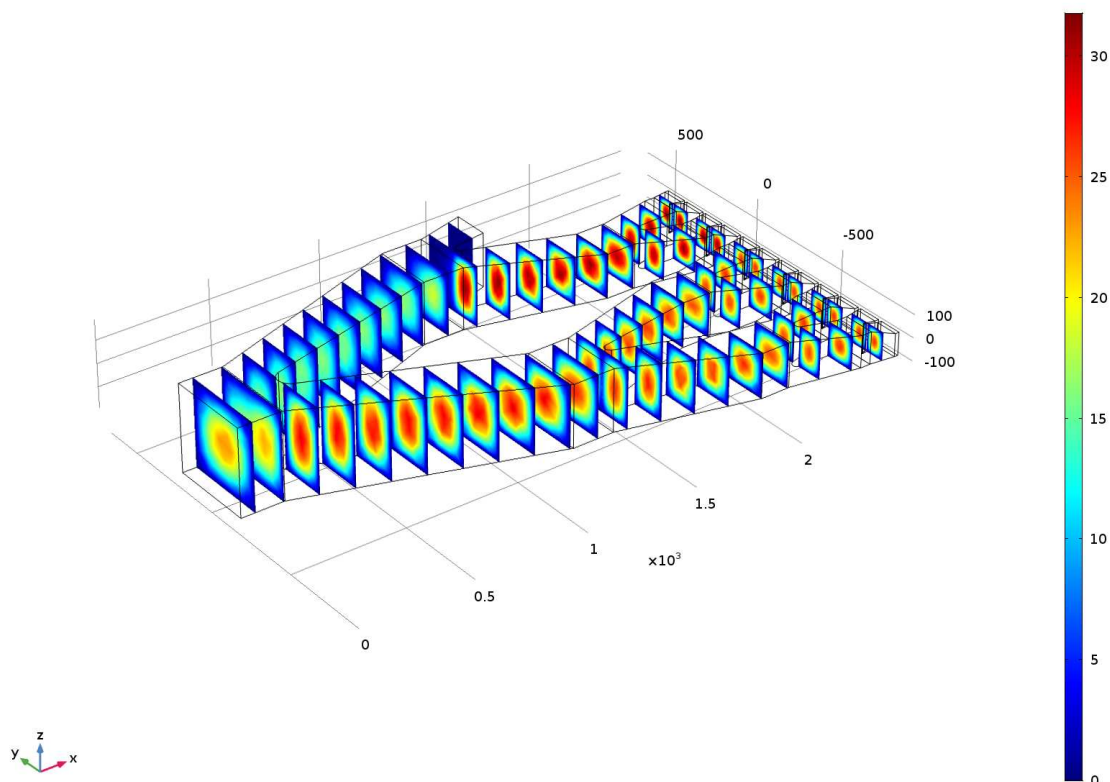


Figura 6: Corte de velocidades en mm/s correspondiente a cuatro salidas obstruidas y un caudal de entrada de $1.593 mm^3/s$.

En la Fig 7 se observa un corte que representa las caídas de presión a lo largo del modelo, con cuatro salidas obstruidas al igual que en la Fig 6. En este caso podemos notar que la presión varía en un rango entre 45.5 y 104 Pa , con caudales de entrada idénticos a los empleados en la figura anterior. El gradiente de color es uniforme a medida que la coordenada x aumenta, a diferencia de lo que ocurre en el corte de velocidades.

En la Fig. 8 se puede observar que a medida que aumentan la cantidad de salidas obstruidas las tensiones de corte promedio en todo el dispositivo aumentan, ya que hay mayor confinamiento del flujo.

La Fig. 9 denota un comportamiento diferente para las tensiones de corte máximas. Cuando el dispositivo presenta cuatro u ocho salidas obstruidas, existe una pendiente negativa en las curvas muy diferenciada del resto, mostrando que las tensiones máximas disminuyen respecto

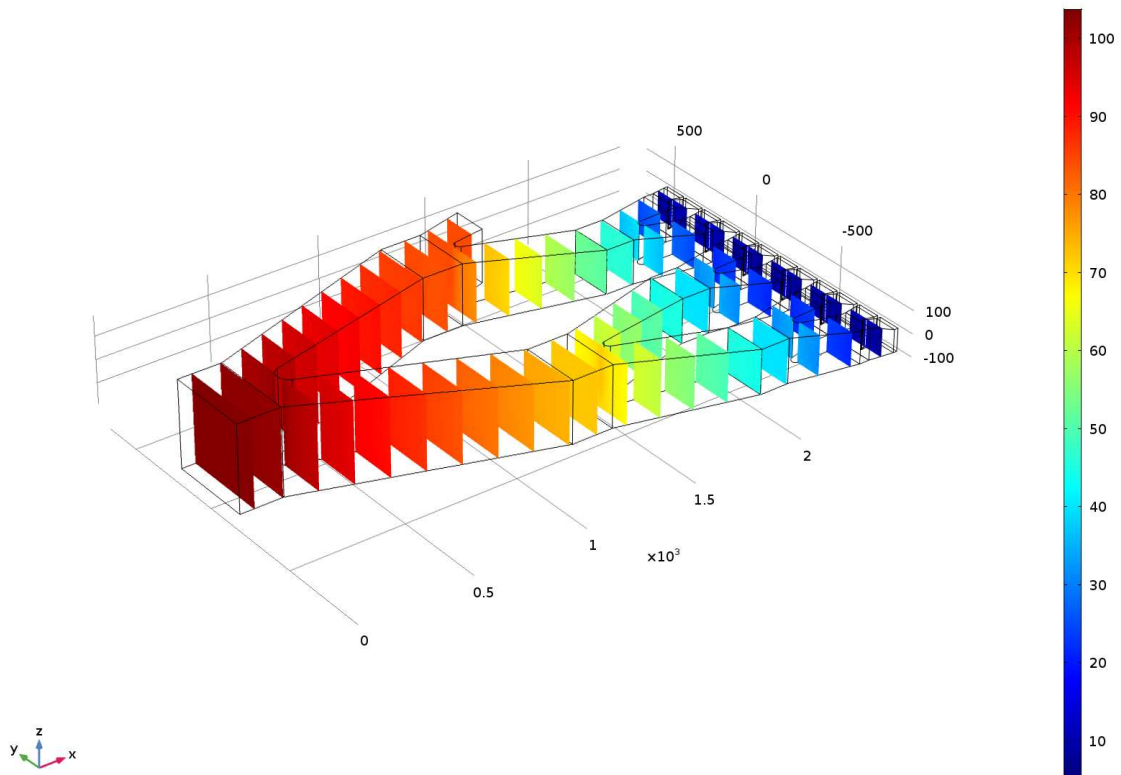


Figura 7: Corte de caídas de presión en Pa correspondiente a cuatro salidas obstruidas y caudal de entrada de $1.593 \text{ mm}^3/\text{s}$.

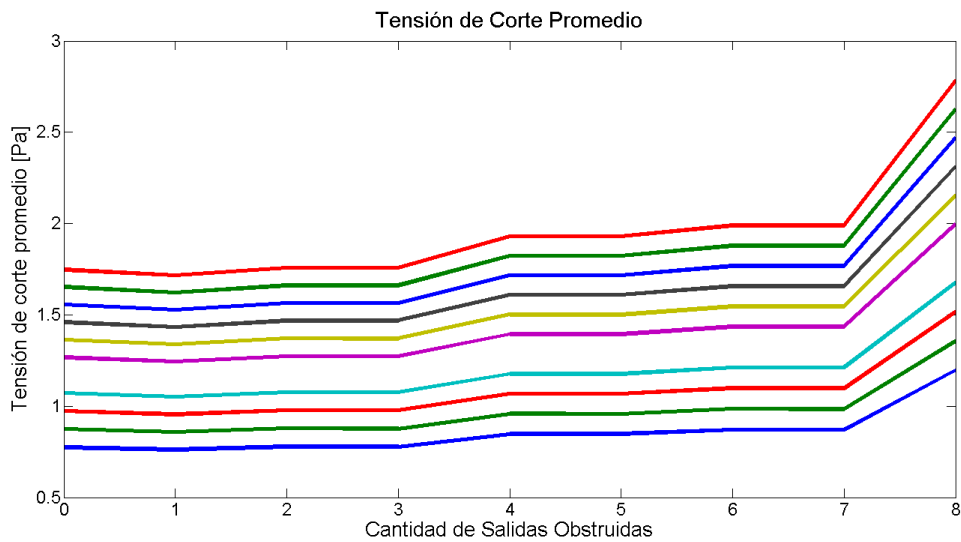


Figura 8: Tensión de corte promedio en el dispositivo ante variaciones del caudal de entrada.

a la configuración anterior, es decir, con una salida obstruida menos. En cambio, las curvas que representan las tensiones promedio indicadas en la Fig 8, adquieren una pendiente positiva más pronunciada relacionada con la redistribución del flujo.

El porcentaje de hemólisis de glóbulos y plaquetas se calculó en las peores condiciones

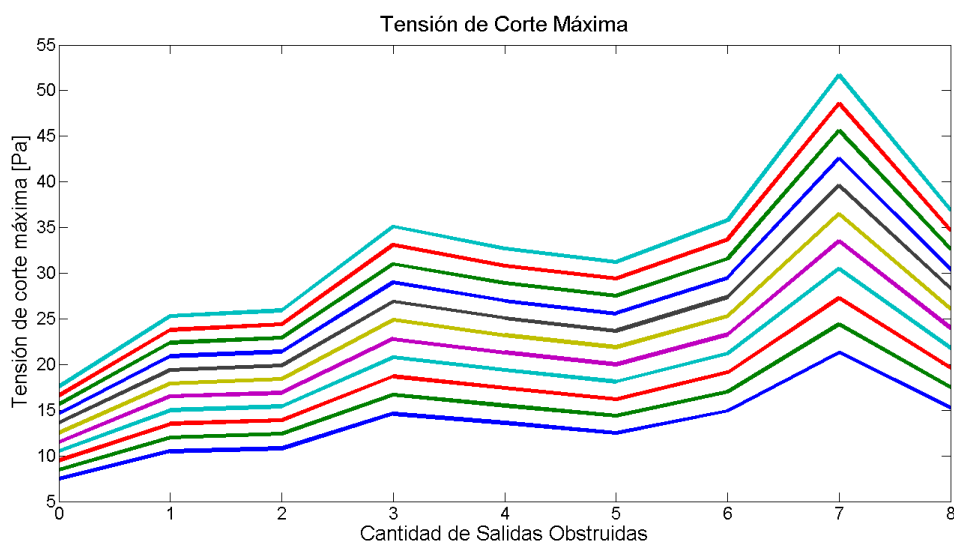


Figura 9: Tensión de corte máxima en el dispositivo ante variaciones del caudal de entrada.

de funcionamiento, es decir, con un caudal de entrada de $1.593 \text{ mm}^3/\text{s}$. La tensión de corte promedio para estas condiciones es de 2.728 Pa y el tiempo de residencia de 0.12 seg . Los resultados indican que tan solo un 0.0000172% y un 0.000084% de plaquetas y glóbulos rojos son destruidos, respectivamente.

4. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se realizó el diseño matemático y simulación computacional de una red de microcanales para conducir un flujo sanguíneo desde una única entrada a 2^4 salidas. Se utilizó un modelo de fluido no-newtoniano para modelar el flujo sanguíneo, y estimar el campo de velocidades, las variaciones de presión, los esfuerzos de cizalla y máximo. Se realizó un análisis de la variación de velocidades y presiones, además de las curvas de tensiones de corte promedio y máxima. Se encontró que, en el peor caso de las configuraciones propuestas, el porcentaje de destrucción de plaquetas y glóbulos fue de 0.0000172% y un 0.000084% respectivamente.

REFERENCIAS

- Goubergrits L. Numerical modeling of blood damage: current status, challenges and future prospects. *Expert Review of Medical Devices*, 3(5):527–531, 2006.
- 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.
- Leverett L. Red blood cell damage by shear stress. *Biophysical Journal*, 12(1):257–274, 1972.
- Myers K.N. *A Computational Fluid Dynamics Investigation of Hemolysis Potential in a Microfluidic Hemoperfusion Device Designed for Use in Sepsis Treatment*. Tesis de Doctorado, Univ. of Oregon, Eugene, 2015.
- Siebert M.W. y Fodor P.S. Newtonian and non-newtonian blood flow over a backward-facing step - a case study. En *Proc. of the COMSOL Conference*. Boston, MA, 2009.
- Vitale F. A multiscale, biophysical model of flow-induced red blood cell damage. *AICHE Journal*, 60(3):1509–1516, 2014.
- Zienkiewicz O.C. y Taylor R.L. *The Finite Element Method: Basics v. 1*. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, England, fifth edición, 2000.