

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

FAKULTA APLIKOVANÝCH VĚD

KATEDRA MECHANIKY

Bakalářská práce

Růst a regenerace jaterního parenchymu

Dominik Kasl

19. červen, 2017

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracoval samostatně. Veškeré použité podklady, ze kterých jsem čerpal informace, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a citovány v textu.

Místo: Plzeň

Datum: 19.6.2017

Dominik Kasl

Poděkování

Rád bych poděkoval prof. Dr. Ing. Eduardu Rohanovi, DSc. za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích a vypracování bakalářské práce.

Místo: Plzeň

Datum: 19.6. 2017

Dominik Kasl

ABSTRAKT

V této bakalářské práci jsme se zabývali růstem a regenerací jaterního parenchymu. Jejím cílem bylo nejprve seznámit se s anatomíí a funkcí jaterního parenchymu. Představit známé principy jaterního růstu a regenerace. Dále bylo úkolem práce seznámit se s teorií porézních prostředí a její aplikací v termodynamických a biomechanických úlohách. V práci byl sestaven a následně diskutován model popisující růst a regeneraci jaterního parenchymu, který byl sestaven právě pomocí teorie porézních prostředí. V závěru práce byl navržen postup numerického řešení této úlohy.

Klíčová slova: *Růst, Regenerace, Teorie porézních médií, Jaterní parenchym, Metoda přímek.*

Seznam

Poděkování	i
ABSTRAKT	ii
Seznam obrázků	v
Seznam Tabulek	vi
1 Úvod	1
1.1 Motivace	1
1.2 Související práce	1
1.3 Cíl bakalářské práce	1
1.4 Struktura bakalářské práce	2
2 Teorie porézních prostředí	3
2.1 Koncept objemových poměrů	3
2.2 kinematika	5
2.3 Podmínky rovnováhy	6
2.4 Nerovnice entropie	8
2.5 Využití nerovnice entropie	9
3 Růst a regenerace měkkých tkání	10
4 Jaterní parenchym	11
4.1 Anatomie jaterního parenchymu	11
4.2 Růst a regenerace jaterního parenchymu	11
5 Model popisující růst a regeneraci jaterního parenchymu	14
5.1 Odvození modelu	14
5.2 Napětí	19
5.3 Interakční síly a rychlost tekuté složky	20

5.4	Výměny hmoty	21
6	Numerické řešení a příklady	22
6.1	Metoda přímek	23
6.2	Ukázka řešení ve 2D	24
6.3	Výsledky	24
7	Závěr	28
	Seznam literatury	28

Seznam obrázků

2.1	Na obrázku a), resp. b) je znázorněn makroskopický, resp. mikroskopický pohled na porézní médium. Na obrázku c) je znázorněn koncept objemových poměrů.	4
2.2	Na tomto obrázku je znázorněn způsob mapování pohybů v porézním médiu.	5
4.1	Diagram jaterní regenerace	13
6.1	Na tomto obrázku jsou zobrazeny posuvné funkce pravé hrany oblasti Ω . Oranžovou barvou je vykreslena lineární posuvná funkce. Modrou barvou je vykreslena exponenciální posuvná funkce.	25
6.2	Objemový poměr tuhé složky v porézním médiu s lineární funkcí posuvů zobrazený v čase T . Tento obrázek byl vykreslen pro $A = [1,0]$. . .	26
6.3	Objemový poměr tuhé složky v porézním médiu s exponenciální funkcí posuvů zobrazený v čase T . Tento obrázek byl vykreslen pro $A = [1,0]$. . .	26
6.4	Objemový poměr tuhé složky v porézním médiu s lineární funkcí posuvů zobrazený v čase T . Tento obrázek byl vykreslen pro $A = [1,1]$. . .	27
6.5	Objemový poměr tuhé složky v porézním médiu s exponenciální funkcí posuvů zobrazený v čase T . Tento obrázek byl vykreslen pro $A = [1,1]$. . .	27

Seznam tabulek

6.1	Tabulka uvádějící hodnoty parametrů použitých při výpočtu.	24
-----	--	----

Úvod

1.1 Motivace

Tato bakalářská práce se zabývá jedním z významných témat biomechaniky. Studie růstu a regenerace měkkých tkání, má své uplatnění v mnoha medicínských oborech. Tato práce je zaměřena především na problematiku růstu a regenerace jaterního parenchymu. Výsledky těchto studií a vyvinutých modelů se může například uplatnit při simulaci regenerace jaterní tkáně po nějakém poškození, například po silné detoxifikaci či přímo transplantaci.

1.2 Související práce

Růst a regenerace měkkých tkání se v poslední době stala intenzivně studovanou vědeckou oblastí. Její kořeny ovšem sahají až do konce 19. století. Mezi její nejstarší průkopníky patří D'Arcy Thompson a Julian Huxley, kteří ve svých pracích formulovali růst čistě jako změnu formy. Zhruba v polovině 20. století, tedy v době průboje buněčné biologie, se začal pojem růst spojovat spíše s biochemickou energií. Vliv obou těchto složek je dopodrobna diskutován v několika dílech, např [1]. V dnešní době již existuje řada komplexních modelů popisujících růst a regeneraci, viz [11], [10], [4] nebo například [5].

1.3 Cíl bakalářské práce

Tato práce se zabývala studií růstu a regenerace jaterního parenchymu. Jejím cílem bylo provést rešerši dostupných pramenů popisujících simulování jaterní regenerace, následně se seznámit s anatomií a funkcí jaterního parenchymu. Dále bylo úkolem práce seznámit se s teorií porézních prostředí a její aplikací v termodynamických a biome-

chanických úlohách, popsat metodiku modelování regenerace jaterního parenchymu a seznámit se s modely zabývajícími se touto problematikou. Závěrem práce bylo implementovat vybraný model růstu a regenerace v dostupném výpočetním softwaru a provést simulace vybraného modelu pro dostupná fyziologická a morfologická data.

1.4 Struktura bakalářské práce

V druhé kapitole budou čtenáři prezentovány základní myšlenky a postupy v rámci teorie porézních médií (TPM). Bude stručně vysvětlený princip objemových poměrů a používaná kinematika. Dále bude čtenář seznámen s Truesdellovými principy a jejich dopadem na podmínky rovnováhy v porézním prostředí, s nerovnicí entropie a její důležitostí při určování restrikcí pro konstitutivní vztahy.

V třetí kapitole budou vysvětleny pojmy růst a regenerace. Dále budou zmíněny teoretické poznatky o inicializaci růstového jevu. Bude představena biochemická energie, kinetický zákon popisující růst a další informace týkající se buněčného růstu a regenerace.

Ve čtvrté kapitole bude popsána anatomie a funkce jater. Dále budou zmíněny nejdůležitější rodiny růstových faktorů a jejich vzájemné interakce v procesu regenerace.

V páté kapitole bude sestaven a následně diskutován třífázový model nestlačitelného média simulující chování jaterního parenchymu při růstu a regeneraci. Model bude sestaven právě pomocí teorie porézních prostředí nastíněné v druhé kapitole.

V poslední kapitole bude navrženo numerické řešení výsledného modelu odvozeného v předchozí kapitole. Pro tento model bude provedeno a ukázáno několik vybraných mechanických úloh. V závěru práce budou prezentovány a diskutovány získané výsledky.

Teorie porézních prostředí

Některé mechanické úlohy nemohou být svým charakterem zařazeny do mechaniky tuhých těles ani do mechaniky tekutin. Jedná se zejména o porézní materiály, tedy obecně materiály skládající se z více různých fází. Pro úlohy zabývajícími se těmito materiály bylo potřeba vybudovat novou teorii.

2.1 Koncept objemových poměrů

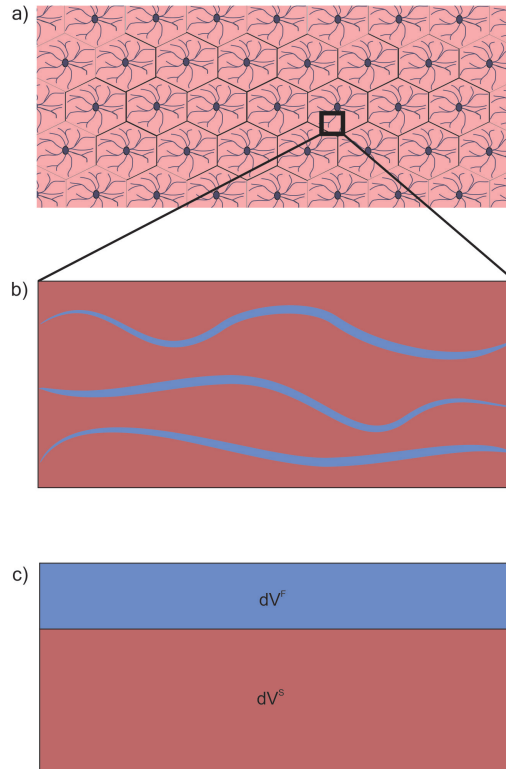
Pro zjednodušení popisu jednotlivých složek bude zavedeno označení ϕ^α pro $\alpha = 1, 2, \dots, n$ složek. Při popisu porézních prostředí se rozlišuje mezi tzv. makroskopickým a mikroskopickým popisem. V teorii porézních prostředí se při mikroskopickém pohledu na médium využívá tzv. konceptu objemových poměrů. Ten spočívá v homogenizaci mikroskopického elementu materiálu, tedy jednoho materiálového bodu, který již nemá význam dále dělit. Objemový poměr neboli koeficient, tedy udává poměr objemového zastoupení jednotlivých složek v daném elementu. Grafické znázornění je na obr. 2.1. Objemový koeficient složky α značíme n^α , tedy můžeme psát:

$$n^\alpha = \frac{V^\alpha}{V} \quad n^\alpha \in (0, 1), \quad (2.1)$$

kde

$$V = \int_{\Omega} dv = \sum_{\alpha=1}^n V^\alpha, \quad (2.2)$$

kde V je celkový objem porézního média a V^α je objem složky α .



Obr. 2.1 Na obrázku a), resp. b) je znázorněn makroskopický, resp. mikroskopický pohled na porézní médium. Na obrázku c) je znázorněn koncept objemových poměrů.

Nyní bude zdefinováno několik důležitých veličin. Mezi ně je třeba zařadit:

složkovou hustotu:

$$\rho^\alpha = \frac{dm^\alpha}{dV}, \quad (2.3)$$

tzv. materiálovou (efektivní) hustotu:

$$\rho^{\alpha R} = \frac{dm^\alpha}{dV^\alpha}, \quad (2.4)$$

kde m^α značí hmotnost složky α .

Molární koncentraci:

$$c^\alpha = \frac{dn_{mol}^\alpha}{dV}. \quad (2.5)$$

Molekulární hmotnost:

$$M_{mol}^\alpha := \frac{dm^\alpha}{dn_{mol}^\alpha}. \quad (2.6)$$

Dále můžeme předeepsat tzv. saturační podmínku, viz [4]:

$$\sum_{\alpha}^n n^\alpha(x, t) = \sum_{\alpha}^n \frac{\rho^\alpha}{\rho^{\alpha R}} = 1. \quad (2.7)$$

2.2 kinematika

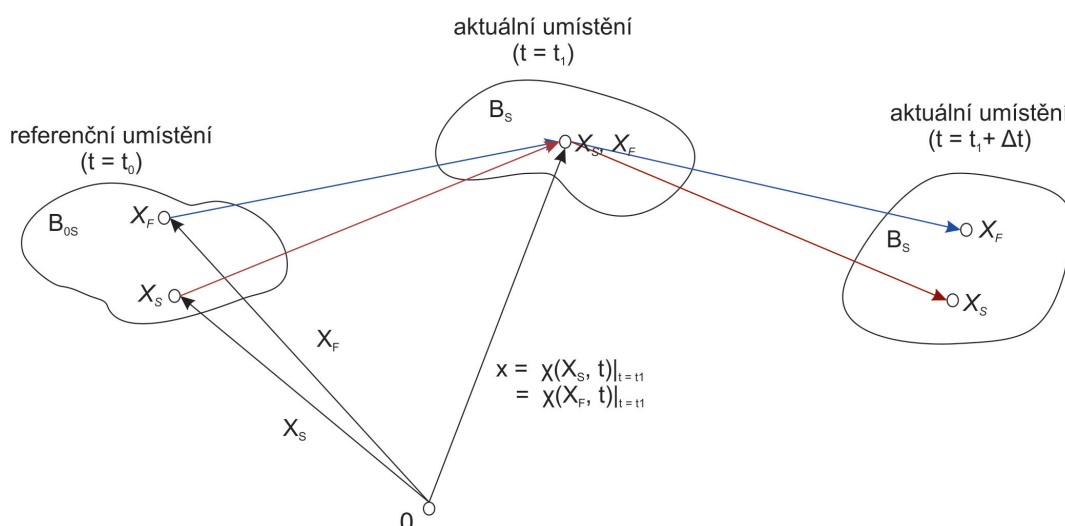
Při popisu pohybu porézních prostředí využijeme konceptu objemových poměrů. Budeme tedy předpokládat, že každý bod porézního média \mathbf{x} je současně okupován všemi složkami. Každá materiálová částice X pochází z nějaké referenční polohy \mathbf{X} pro $t = 0$. Existují různé způsoby popisu pohybu jednotlivých částic. Mezi nejpoužívanější patří Lagrangeův a Eulerův. Lagrangeovým způsobem popisujeme pohyb následující funkcí:

$$\mathbf{x}_\alpha = \chi_\alpha(\mathbf{X}_\alpha, t). \quad (2.8)$$

Za předpokladu existence jediné pohybové funkce pro částici X lze uvažovat existenci jediné inverzní funkce pohybu χ_α^{-1} . Touto úvahou získáme tzv. Eulerův popis pohybu, tedy popis pomocí funkce:

$$\mathbf{X}_\alpha = \chi_\alpha^{-1}(\mathbf{x}, t). \quad (2.9)$$

Grafické znázornění je na obr. 2.2.



Obr. 2.2 Na tomto obrázku je znázorněn způsob mapování pohybů v porézním médiu.

S uvážením Lagrangeova popisu pohybu můžeme rychlost, resp. zrychlení jednotlivých složek zapsat pomocí 1., resp. 2.časové derivace funkce pohybu χ_α , tedy pro rychlost platí:

$$\dot{\mathbf{x}}_\alpha = \frac{\partial \chi_\alpha(\mathbf{X}_\alpha, t)}{\partial t}, \quad (2.10)$$

a pro zrychlení:

$$\ddot{\mathbf{x}}_\alpha = \frac{\partial^2 \chi_\alpha(\mathbf{X}_\alpha, t)}{\partial^2 t}. \quad (2.11)$$

Dále je třeba zdefinovat deformační gradient \mathbf{F}_α . Gradient opět můžeme zapsat pomocí 2 způsobů: $\mathbf{F}_\alpha = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{X}_\alpha} = \text{Grad}_\alpha \boldsymbol{\chi}$ a $\mathbf{F}_\alpha^{-1} = \frac{\partial \mathbf{X}_\alpha}{\partial \mathbf{x}} = \text{grad} \mathbf{X}_\alpha$. V závěru této sekce bude zdefinována materiálová derivace, která bude ve zbytku práce hojně používána. Pro libovolnou fyzikální veličinu, značenou obecně (\cdot) , v závislosti na prostorových proměnných \mathbf{x} a čase t , nazýváme materiálovou derivací vztah: $(\cdot)' = \frac{\partial(\cdot)}{\partial t} + \nabla(\cdot) \dot{\mathbf{x}}$.

2.3 Podmínky rovnováhy

Pro popis chování jakéhokoliv tělesa z pohledu termodynamiky je vhodné využít rovnice rovnováhy vybraných fyzikálních veličin. Vyjdeme-li z obecných podmínek rovnováhy pro jednofázové materiály, můžeme obecně pro skalární veličiny, viz [4], psát:

$$\frac{d}{dt} \int_{\beta} \Psi dv = \int_S (\phi \cdot \mathbf{n}) da + \int_{\beta} \sigma dv + \int_{\beta} \hat{\Psi} dv \quad (2.12)$$

a pro vektorové veličiny:

$$\frac{d}{dt} \int_{\beta} \boldsymbol{\Psi} dv = \int_S (\boldsymbol{\Phi} \mathbf{n}) da + \int_{\beta} \boldsymbol{\sigma} dv + \int_{\beta} \hat{\boldsymbol{\Psi}} dv, \quad (2.13)$$

kde Ψ , resp. $\boldsymbol{\Psi}$ jsou skalární, resp. vektorové mechanické veličiny, které je v tělese β potřeba uvést do rovnováhy, $\phi \cdot \mathbf{n}$ a $\boldsymbol{\Phi} \mathbf{n}$ jsou skalární, resp. vektorové odtoky, σ , resp. $\boldsymbol{\sigma}$ jsou skalární, resp. vektorové přítoky mechanických veličin a $\hat{\Psi}$, resp. $\hat{\boldsymbol{\Psi}}$ jsou skalární, resp. vektorové produkce jednotlivých fyzikálních veličin. Tyto podmínky lze též zapsat i v diferenciálním tvaru. Pro skalární veličiny, viz [4], můžeme psát:

$$\dot{\Psi} + \Psi \nabla \cdot \dot{\mathbf{x}} = \nabla \cdot \phi + \sigma + \hat{\Psi}, \quad (2.14)$$

a pro vektorové veličiny:

$$\dot{\boldsymbol{\Psi}} + \boldsymbol{\Psi} \nabla \cdot \dot{\mathbf{x}} = \nabla \cdot \boldsymbol{\Phi} + \boldsymbol{\sigma} + \hat{\boldsymbol{\Psi}}. \quad (2.15)$$

Při studii mechanický úloh je vhodné použít podmínky rovnováhy pro hmotnost, hybnost, energii a entropii. Například pro tyto veličiny můžeme, viz [4], psát:

- hmotnost: $\dot{\rho} + \rho \nabla \cdot \dot{\mathbf{x}} = 0$,
- hybnost: $\rho \ddot{\mathbf{x}} = \nabla \cdot \mathbf{T} + \rho \mathbf{b}$,
- energie: $\rho \dot{\epsilon} = \mathbf{T} \cdot \mathbf{L} - \nabla \cdot \mathbf{q} + \rho r$,

- entropie: $\rho\dot{\eta} \geq \nabla \cdot \phi_\eta + \sigma_\eta$,

kde \mathbf{T} je Cauchyův tenzor napětí, \mathbf{b} je vnější objemová síla (např. gravitační), \mathbf{q} je tepelný tok, \mathbf{L} je gradient rychlosti, ϵ je vnitřní energie, r je přítok tepla z vnějšího okolí, $\phi_\eta = \nabla \cdot (-\frac{1}{\theta}\mathbf{q})$, $\sigma_\eta = \frac{1}{\theta}\rho r$, θ je teplota a η je entropie. S uvážením Truesdelových principů, viz [12], podle kterých:

1. Všechny vlastnosti celkové směsi musejí vycházet z vlastností jednotlivých složek.
2. Pro popis pohybu jednotlivých složek můžeme, v abstraktním slova smyslu, izolovat danou složku od ostatních, pokud připustíme účinky od zbytku směsi.
3. Pohyb směsi musí být popsán stejnými rovnicemi jako pohyb jedné jediné složky,

můžeme tyto podmínky zapsat i ve složkovém tvaru. Pro skalární veličiny můžeme, viz [4], psát:

$$\frac{d_\alpha}{dt} \int_\beta \Psi^\alpha dv = \int_S (\phi^\alpha \cdot \mathbf{n}) da + \int_\beta \sigma^\alpha dv + \int_\beta \hat{\Psi}^\alpha dv \quad (2.16)$$

a pro vektorové veličiny:

$$\frac{d}{dt} \int_\beta \mathbf{\Psi}^\alpha dv = \int_S (\mathbf{\Phi}^\alpha \mathbf{n}) da + \int_\beta \boldsymbol{\sigma}^\alpha dv + \int_\beta \hat{\mathbf{\Psi}}^\alpha dv. \quad (2.17)$$

V diferenciálním tvaru pro skalární veličiny můžeme, viz [4], psát:

$$(\Psi^\alpha)'_\alpha + \Psi^\alpha \nabla \cdot \dot{\mathbf{x}}^\alpha = \nabla \cdot \phi^\alpha + \sigma^\alpha + \hat{\Psi}^\alpha \quad (2.18)$$

a pro vektorové veličiny:

$$(\mathbf{\Psi}^\alpha)'_\alpha + \mathbf{\Psi}^\alpha \nabla \cdot \dot{\mathbf{x}}^\alpha = \nabla \cdot \phi^\alpha + \boldsymbol{\sigma}^\alpha + \hat{\mathbf{\Psi}}^\alpha. \quad (2.19)$$

Z Truesdelových principů dále vyplývá následující množina vztahů.

Pro skalární veličiny:

- mechanická veličina: $\Psi = \sum_{\alpha=1}^k \Psi^\alpha$,
- výtok: $\phi \cdot \mathbf{n} = \sum_{\alpha=1}^k [\phi^\alpha - \Psi^\alpha(\dot{\mathbf{x}}_\alpha - \dot{\mathbf{x}})] \cdot \mathbf{n}$,
- zásobení: $\sigma = \sum_{\alpha=1}^k \sigma^\alpha$,
- produkce: $\hat{\Psi} = \sum_{\alpha=1}^k \hat{\Psi}^\alpha$.

Pro vektorové veličiny:

- mechanická veličina: $\Psi = \sum_{\alpha=1}^k \Psi^\alpha$,
- výtok: $\phi \mathbf{n} = \sum_{\alpha=1}^k [\phi^\alpha - \Psi^\alpha \otimes (\dot{\mathbf{x}}_\alpha - \dot{\mathbf{x}})] \cdot \mathbf{n}$,
- přítok: $\sigma = \sum_{\alpha=1}^k \sigma^\alpha$,
- produkce: $\hat{\Psi} = \sum_{\alpha=1}^k \hat{\Psi}^\alpha$.

Pro veličiny zmíněné výše ve složkovém zápisu platí:

- hmotnost: $(\rho^\alpha)'_\alpha + \rho \nabla \cdot \dot{\mathbf{x}} = \hat{\mathbf{x}}^{\text{ff}}$,
- hybnost: $\rho^\alpha \ddot{\mathbf{x}}_\alpha = \nabla \cdot \mathbf{T}^\alpha + \rho^\alpha \mathbf{b}^\alpha + \hat{\mathbf{p}}^\alpha$,
- energie: $\rho^\alpha (\epsilon^\alpha)'_\alpha = \mathbf{T}^\alpha \cdot \mathbf{L}_\alpha - \nabla \cdot \mathbf{q}^\alpha + \rho^\alpha r^\alpha + \hat{\epsilon}^\alpha$,
- entropie: $\rho^\alpha (\eta^\alpha)'_\alpha = \nabla \cdot (-\frac{1}{\theta^\alpha} \mathbf{q}^\alpha) + \frac{1}{\theta^\alpha} \rho^\alpha r^\alpha + \hat{\zeta}^\alpha$,

kde $\hat{\mathbf{p}}^\alpha$ jsou interakční síly a $\hat{\rho}^\alpha$ jsou přírůstky hmotnosti.

K těmto podmínkám rovnováhy přidal Krzysztof Wilmanski tzv. rovnici rovnováhy porozity, kterou lze zapsat v následujícím tvaru:

$$\frac{\partial \Delta n}{\partial t} + \text{div } \mathbf{J} = \bar{n}, \quad \Delta n = n - n_E, \quad (2.20)$$

kde n je porozita, \mathbf{J} je makroskopický tok porozity, n_E je rovnovážná hodnota porozity a \bar{n} je zdroj porozity, který je nutno určit konstitutivními vztahy.

2.4 Nerovnice entropie

Z předchozí sekce již známe rovnici rovnováhy entropie pro více fázové médium. S uvážením pouze rostoucí produkce entropie získáme nerovnici:

$$\sum_{\alpha=1}^k [\rho^\alpha (\eta^\alpha)'_\alpha + \hat{\rho}^\alpha \eta^\alpha + \nabla \cdot (\frac{1}{\theta^\alpha} \mathbf{q}) - \frac{1}{\theta^\alpha} \rho^\alpha r^\alpha] \geq 0. \quad (2.21)$$

Helmholtzovu volnou energii můžeme zapsat ve tvaru:

$$\psi^\alpha := \epsilon^\alpha - \theta^\alpha \eta^\alpha. \quad (2.22)$$

Dosažením rovnice rovnováhy energie a Helmholtzovi volné energie do nerovnice entropie a s uvážením stejných a zároveň konstantních teplot pro všechny složky ($\theta^\alpha = \theta = konst.$, pro $\alpha \in \{1, \dots, k\}$) získáme:

$$\sum_{\alpha=1}^k [\mathbf{T}^\alpha \cdot \mathbf{L}_\alpha - \rho^\alpha (\psi^\alpha)'_\alpha - \hat{\mathbf{p}}^\alpha \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha - \hat{\rho}^\alpha (\psi^\alpha + \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_\alpha \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha) + \hat{e}^\alpha] \geq 0. \quad (2.23)$$

2.5 Využití nerovnice entropie

K rovnicím rovnováhy získaných v sekci 2.3 je zapotřebí přidat konstitutivní vztahy. Tedy vztahy popisující chování daného materiálu. Podle [3] musí platit: "*The constitutive equations, which characterize the material properties of continuous media, must be assigned in such a way that second law of thermodynamics is satisfied along arbitrary thermodynamic processes*", tedy všechny konstitutivní vztahy musejí být v souladu s druhým termodynamickým zákonem. Autoři ve stejném díle navrhli i proceduru využití nerovnice entropie pro získání restrikcí pro konstitutivní vztahy tak, aby vyhověly druhému termodynamickému zákonu.

Během času vzniklo několik dalších metod pro využití nerovnice entropie, např. autor v [7] přišel s vlastní metodou využívající Lagrangeovy multiplikátory. Mezi nejnovější metody patří např. metoda prezentovaná v [13], která je zobecněním již zmíněné metody uvedené v článku [3].

Růst a regenerace měkkých tkání

Za pojem růst bývá v biomechanických a medicínských oborech označován jev, při kterém dochází k navýšení hmotnosti buněk, či jejich počtu. Pojem regenerace je chápána spíše jako celkový proces obnovení tkáně, tedy v tomto pojmu je kromě růstu zahrnuta například i remodelace organických struktur. Růst a tedy i regenerace měkkých tkání je úzce spojen s dostupností živin v okolním prostředí. Tyto živiny jsou systému ve většině případů dodávány prostřednictvím krve. K inicializaci růstového procesu je zapotřebí určitého množství uskladněných živin v buňkách a chemický signál od tzv. růstových faktorů. Některé studie zabývající se mezibuněčnými interakcemi se soustředí na látky buněčné membrány a jejich vlivu na buněčný růst. Na tyto látky, nacházející se v buněčné membráně, lze pohlížet jako na mechano-senzorické subjekty tak, že mechanické síly působící v živém organismu mohou narušit membránovou strukturu a tím způsobit procesy, jež způsobí nechtěnou aktivitu růstových faktorů. Zkoumání právě těchto jevů získalo v poslední době velký ohlas. Například pro popsání všech jevů, jež způsobují růst byla v již zmíněném článku, [2], uvedena veličina biochemická energie. S touto energií úzce souvisí relativně nový kinetický zákon:

$$\gamma = \gamma_0 \frac{c}{K + c}, \quad (3.1)$$

kde γ je rychlost růstu, γ_0 je maximální rychlost růstu, c je koncentrace biochemické energie a K je růstová konstanta. V živém organismu je při simulaci růstu a remodelace také užitečné sledovat produkci nových buněk (mitóza) a zanikání starých (apoptóza, nekróza). Život buňky můžeme například sledovat pomocí tzv. Survival function $G(t)$ uvedené v článku [6]:

$$G(t) = H(t - t_\alpha) - H(t - t_\omega), \quad (3.2)$$

kde t_α , resp. t_ω jsou časy kdy pozorovaná buňka vznikne, resp. zanikne a $H(t)$ představuje Heavisideovu skokovou funkci.

Jaterní parenchym

V této části budou shrnuty základní vlastnosti a chování jaterního parenchymu.

4.1 Anatomie jaterního parenchymu

Játra se skládají ze čtyř velkých laloků dále se dělících na tzv. lalůčky. Jednotlivé lalůčky mají hexagonální tvar, v jejich středu se nachází centrální jaterní žíla, která z lalůčku odvádí krev. Vrcholy zmíněného šestihranu jsou známé jako portobiliární prostor složeným z interlobulární žíly, tepny a žlučovodu. Úkolem interlobulární žíly a tepny je přivádět okysličenou krev spolu se živinami do jaterních lalůček, ve kterých se sjednocují v tzv. sinusoidy, které proudí zkrze tzv. hepatocytové kordy směrem do středu lalůčku, kde ustí v centrální jaterní žílu. Oblast mezi hepatocyty a sinusoidami se nazývá Disseho prostor. Zde se nacházejí tzv. Itovy buňky, které skladují vitamín A a produkují tzv. růstové faktory, které jsou důležité pro jaterní regeneraci. Další takové buňky jsou tzv. Kupfferovy buňky, volně se pohybující v sinusoidách.

4.2 Růst a regenerace jaterního parenchymu

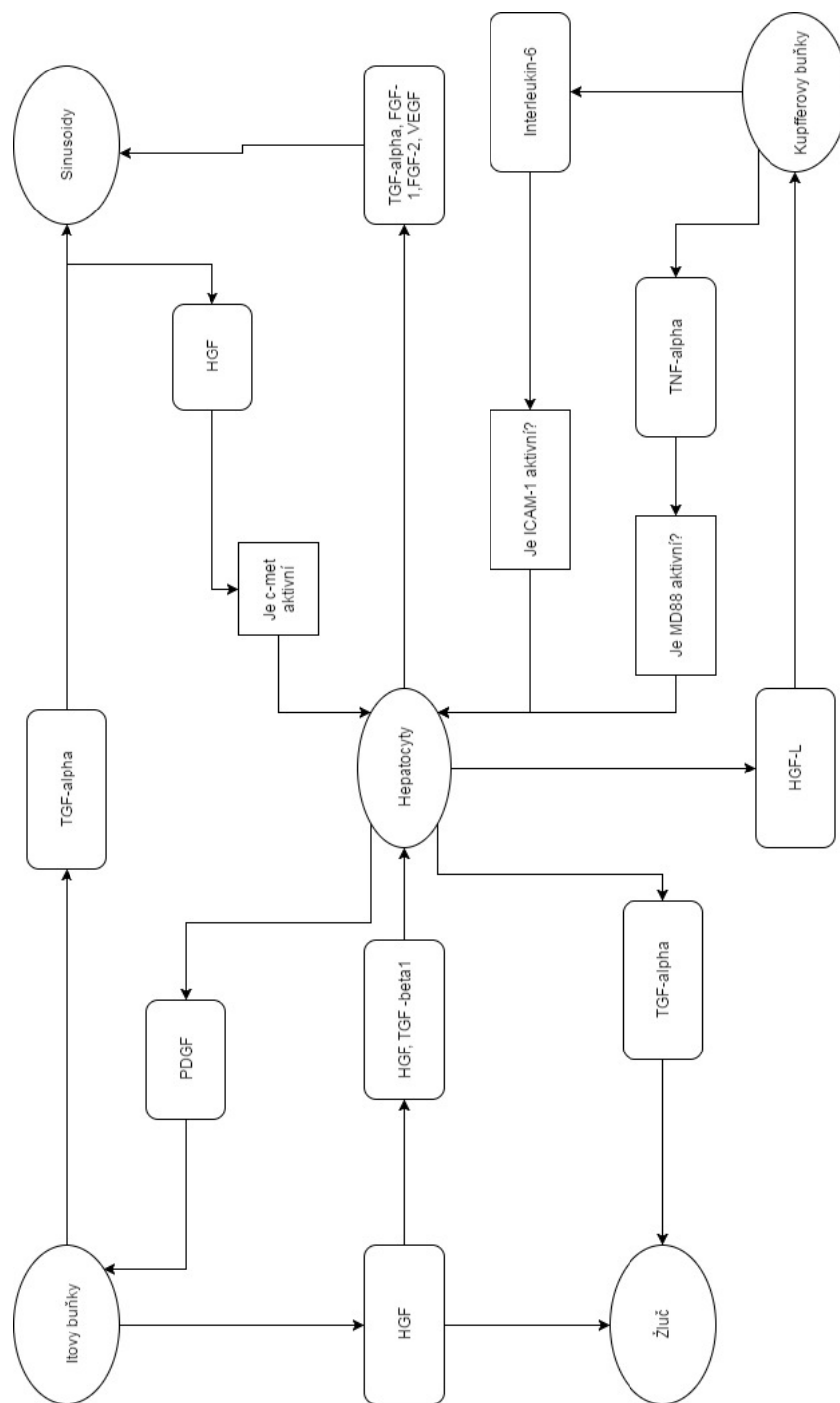
Samotnou regenerací způsobují a ovlivňují tzv. růstové faktory, taky známé jako cytokiny. To jsou tělem produkováné a krví rozváděné molekuly protejnů. Nyní budou zmíněny vybrané rodiny růstových faktorů a budou zmíněny jejich nejdůležitější činnosti při růstu a regeneraci. Mezi nejdůležitější rodiny růstových faktorů patří:

- **Hepatic growth factor (HGF)** Tento růstový faktor je produkován převážně Itovými a endotelovými buňkami. Výrazným způsobem ovlivňuje mitózu (proces dělení) endotelových a epitelových buňek. Produkce HGF je regulována noradrenalinem

a IL6.

- **Tumor necrosis factor (TNF)** Převážně produkován Kupfferovými buňkami. Na TNF lze pohlížet spíše jako na souběžný faktor než na inicializující.
- **Interleukin-6 (IL6)** Produkován hepatocyty a Kupferovými buňkami. Kromě samotného růstu hraje velkou roli v obraně metabolismu vůči infekcím a jiným škodlivým látkám.
- **Platelet-derived growth factor (PDGF)** Je velmi důležitý pro angiogenezi (proces remodelace).
- **Insulin** Například člen IGF-1, který kontroluje apoptózu (umírání buněk vlivem přirozených jevů, např stárím).
- **Fibroblast growth factor (FGF)** Hraje velkou roli při hojení externích poranění. Má velký účinek na proliferaci (množení) buněk v rozsáhlém spektru typů lidské tkáně.
- **Vascular endothelial growth factor (VEGF)** Významným způsobem napomáhá obnovovat zdroje přívodu živin.

Na obr. 4.1 je znázorněn diagram působení růstových faktorů a jejich interakce s jednotlivými složkami jater po poškození jaterní tkáně (např. po silné detoxifikaci či tranplantaci). Všechny informace potřebné k sestavení obr. 4.1 byly čerpány z článku [8]



Obr. 4.1 Diagram jaterní regenerace

Model popisující růst a regeneraci jaterního parenchymu

V následující části bude sestaven model, odvozený v [9], popisující chování jaterního parenchymu při růstu a regeneraci. Jedná se o třífázový model vybudovaný na teorii porézních médií (TPM) diskutované v první kapitole, konkrétně je založen na konceptu objemových poměrů. Model bude složen z nestlačitelné ($\rho^{SR} = \text{konst.}$) tuhé části reprezentující hepatocyty, značené indexem S a dvou nestlačitelných ($\rho^{LR} = \rho^{NR} = \text{konst.}$) tekutých složek reprezentující jaterní sinusoidy, složené primárně z krve, značené indexem L a živinami, značenými indexem N. V tomto modelu se kvůli materiálové nestlačitelnosti, která značně ulehčí odvození a následné numerické simulace, považuje za růst pouze změna v objemových koeficientech.

5.1 Odvození modelu

Vyjdeme z podmínek rovnováhy hmotnosti a hybnosti:

$$(\rho^\alpha)'_\alpha + \rho^\alpha \nabla \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha = \hat{\rho}^\alpha, \quad (5.1)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{T}^\alpha + \rho^\alpha (\mathbf{b} - \ddot{\mathbf{x}}) = \hat{\mathbf{p}}^\alpha, \quad (5.2)$$

kde ρ je hustota, \mathbf{T} je Cauchyův tenzor napětí, \mathbf{b} je vnější síla (např. gravitační), $\hat{\rho}$ je přírůstek hmotnosti, $\hat{\mathbf{p}}^\alpha$ jsou interakční síly mezi jednotlivými složkami. Pro nárůst hmotnosti a interakční síly platí $\hat{\rho}^S + \hat{\rho}^L + \hat{\rho}^N = 0$, $\hat{\mathbf{p}}^S + \hat{\mathbf{p}}^L + \hat{\mathbf{p}}^N = 0$. Dále můžeme, viz [4], předepsat tzv. saturační podmínku:

$$\sum_{\alpha=1}^3 n^\alpha = 1, \quad (5.3)$$

$$\sum_{\alpha=1}^3 \frac{\rho^\alpha}{\rho^{\alpha R}} = 1, \quad (5.4)$$

kde n^α je objemový poměr složky α , $\rho^\alpha = \frac{dm^\alpha}{dV}$, $\rho^{\alpha R} = \frac{dm^\alpha}{dV^\alpha}$, V^α je objem složky α , m^α je hmotnost složky α a V je celkový objem porézního média. S využitím saturační podmínky bylo možno přepsat podmínky rovnováhy hmotnosti a hybnosti pro jednotlivé složky do následujícího tvaru, viz [9]:

$$(n^S)'_S + n^S \nabla \cdot \dot{\mathbf{x}}_S = \frac{\hat{\rho}_S}{\rho^{SR}}, \quad (5.5)$$

$$(n^L)'_L + n^L \nabla \cdot \dot{\mathbf{x}}_L = \frac{\hat{\rho}_L}{\rho^{LR}}, \quad (5.6)$$

$$(n^N)'_N + n^N \nabla \cdot \dot{\mathbf{x}}_N = \frac{\hat{\rho}_N}{\rho^{NR}}, \quad (5.7)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{T}^{SLN} + \rho^{SLN} \mathbf{b} = \hat{\rho}^L \mathbf{w}_{LS} + \hat{\rho}^N \mathbf{w}_{NS}, \quad (5.8)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{T}^L + \rho^L \mathbf{b} = \hat{\rho}^L (\mathbf{w}_{LS} + \dot{\mathbf{x}}_S) - \hat{\mathbf{p}}^L, \quad (5.9)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{T}^N + \rho^N \mathbf{b} = \hat{\rho}^N (\mathbf{w}_{NS} + \dot{\mathbf{x}}_S) - \hat{\mathbf{p}}^N. \quad (5.10)$$

kde $\mathbf{T}^{SLN} = \mathbf{T}^S + \mathbf{T}^L + \mathbf{T}^N$, $\mathbf{w}_{LS} = \dot{\mathbf{x}}_L - \dot{\mathbf{x}}_S$ a $\mathbf{w}_{NS} = \dot{\mathbf{x}}_N - \dot{\mathbf{x}}_S$. Materiálovou derivací saturační podmínky získáme:

$$-(n^S)'_S - (n^L)'_L - (n^N)'_N + \nabla n^L \cdot \mathbf{w}_{LS} + \nabla n^N \cdot \mathbf{w}_{NS} = 0. \quad (5.11)$$

K určení restrikcí pro konstitutivní vztahy využijeme nerovnici netropie zmíněnou v druhé kapitole. Připomeňme, že platí:

$$\sum_{\alpha=1}^3 \frac{1}{\theta^\alpha} \{ -\rho^\alpha [(\psi^\alpha)'_\alpha + (\theta^\alpha)'_\alpha \eta^\alpha] - \hat{\rho}^\alpha (\psi^\alpha - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_\alpha \dot{\mathbf{x}}_\alpha) + \mathbf{T}^\alpha \cdot \mathbf{D}_\alpha - \hat{\mathbf{p}}^\alpha \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha \} \geq 0. \quad (5.12)$$

S uvážením stejných teplot pro všechny složky a isotermických podmínek, tedy $\theta^S = \theta^L = \theta^N = \theta = konst$, získáme:

$$\sum_{\alpha=1}^3 \{ -\rho^\alpha (\psi^\alpha)'_\alpha - \hat{\rho}^\alpha (\psi^\alpha - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_\alpha \dot{\mathbf{x}}'_\alpha) + \mathbf{T}^\alpha \cdot \mathbf{D}_\alpha - \hat{\mathbf{p}}^\alpha \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha \} \geq 0. \quad (5.13)$$

Podle [3] musí být pro každý termodynamický proces tato nerovnice splněna. To nám pomůže určit restrikce, pro které musí platit konstitutivní vztahy. S využitím konceptu

Lagrangeových multiplikátorů, vynásobíme multiplikátorem λ materiálovou derivaci saturační podmínky a specifickým multiplikátorem jednotlivých složek λ^α příslušné rovnice rovnováhy hmotnosti.

$$\lambda \left[- (n^S)'_S - (n^L)'_L - (n^N)'_N + \nabla n^L \cdot \mathbf{w}_{LS} + \nabla n^N \cdot \mathbf{w}_{NS} \right] = 0, \quad (5.14)$$

$$\lambda^\alpha \left[(n^\alpha)'_\alpha + n^\alpha (\mathbf{D}_\alpha \cdot \mathbf{I}) - \frac{\hat{\rho}^\alpha}{\rho^{\alpha R}} \right] = 0. \quad (5.15)$$

Přičtením těchto rovnic k nerovnici entropie a následnou úpravou získáme:

$$\begin{aligned} & \mathbf{D}_S \cdot \left[\mathbf{T}^S - 2n^S \rho^{SR} \mathbf{F}_S \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}_S} \mathbf{F}_S^T + \lambda^S n^S \mathbf{I} \right] + \mathbf{D}_L \cdot \left[\mathbf{T}^L \right. \\ & \quad \left. - n^L \rho^{LR} J_L \frac{\partial \psi}{\partial J_L} \mathbf{I} + \lambda^L n^L \mathbf{I} \right] + \mathbf{D}_N \cdot \left[\mathbf{T}^N - n^N \rho^{NR} J_N \frac{\partial \psi}{\partial J_N} \mathbf{I} \right. \\ & \quad \left. + \lambda^L n^L \mathbf{I} \right] - (n^S)'_S \left[\lambda - \lambda^S + n^S \rho^{SR} \frac{\partial \psi^S}{\partial n^S} \right] - (n^L)'_L \left[\lambda \right. \\ & \quad \left. - \lambda^L + n^L \rho^{LR} \frac{\partial \psi^L}{\partial n^L} \right] - (n^N)'_N \left[\lambda - \lambda^N + n^N \rho^{NR} \frac{\partial \psi^N}{\partial n^N} \right] \\ & \quad - \hat{\rho}^L \left[\left(\psi^L - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_L \cdot \dot{\mathbf{x}}_L + \frac{1}{\rho^{LR}} \lambda^L \right) - \left(\psi^S - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_S \cdot \dot{\mathbf{x}}_S + \frac{1}{\rho^{SR}} \lambda^S \right) \right] \\ & \quad - \hat{\rho}^N \left[\left(\psi^N - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_N \cdot \dot{\mathbf{x}}_N + \frac{1}{\rho^{NR}} \lambda^N \right) - \left(\psi^S - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_S \cdot \dot{\mathbf{x}}_S + \frac{1}{\rho^{SR}} \lambda^S \right) \right] \\ & \quad - \mathbf{w}_{LS} \cdot \left[\hat{\mathbf{p}}^L - \lambda \nabla n^L \right] - \mathbf{w}_{NS} \cdot \left[\hat{\mathbf{p}}^N - \lambda \nabla n^N \right] \geq 0 \end{aligned} \quad (5.16)$$

S využitím Coleman-Nollovi procedury, viz [3] a její následnou aplikací, viz [9], [4], můžeme nerovnici 5.16 převést do následujícího tvaru:

$$\begin{aligned}
& \mathbf{D}_S \cdot \underbrace{\left[\mathbf{T}^S - 2n^S \rho^{SR} \mathbf{F}_S \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}_S} \mathbf{F}_S^T + \lambda^S n^S \mathbf{I} \right]}_{=0} + \\
& \mathbf{D}_L \cdot \underbrace{\left[\mathbf{T}^L - n^L \rho^{LR} J_L \frac{\partial \psi}{\partial J_L} \mathbf{I} + \lambda^L n^L \mathbf{I} \right]}_{=0} + \\
& \mathbf{D}_N \cdot \underbrace{\left[\mathbf{T}^N - n^N \rho^{NR} J_N \frac{\partial \psi}{\partial J_N} \mathbf{I} + \lambda^N n^N \mathbf{I} \right]}_{=0} - \\
& (n^S)'_S \underbrace{\left[\lambda - \lambda^S + n^S \rho^{SR} \frac{\partial \psi^S}{\partial n^S} \right]}_{=0} - \\
& (n^L)'_L \underbrace{\left[\lambda - \lambda^L + n^L \rho^{LR} \frac{\partial \psi^L}{\partial n^L} \right]}_{=0} - \\
& (n^N)'_N \underbrace{\left[\lambda - \lambda^N + n^N \rho^{NR} \frac{\partial \psi^N}{\partial n^N} \right]}_{=0} + \\
& \underbrace{\text{Dis}}_{\geq 0} \geq 0,
\end{aligned} \tag{5.17}$$

kde

$$\begin{aligned}
\text{Dis} = & -\hat{\rho}^L \left[(\psi^L - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_L \cdot \dot{\mathbf{x}}_L + \frac{1}{\rho^{LR}} \lambda^L) - (\psi^S - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_S \cdot \dot{\mathbf{x}}_S + \frac{1}{\rho^{SR}} \lambda^S) \right] \\
& - \hat{\rho}^N \left[(\psi^N - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_N \cdot \dot{\mathbf{x}}_N + \frac{1}{\rho^{NR}} \lambda^N) - (\psi^S - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_S \cdot \dot{\mathbf{x}}_S + \frac{1}{\rho^{SR}} \lambda^S) \right] \\
& - \mathbf{w}_{LS} \cdot \left[\hat{\mathbf{p}}^L - \lambda \nabla n^L \right] - \mathbf{w}_{NS} \cdot \left[\hat{\mathbf{p}}^N - \lambda \nabla n^N \right]
\end{aligned} \tag{5.18}$$

S využitím následujícího vztahu, viz [9]:

$$\lambda^\alpha = \lambda + n^\alpha \rho^{\alpha R} \frac{\partial \psi^\alpha}{\partial n^\alpha}, \tag{5.19}$$

získáme termodynamické restriktce. Pro napětí platí:

$$\mathbf{T}^S = -n^S \lambda \mathbf{I} + 2n^S \rho^{SR} \mathbf{F}_S \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}_S} \mathbf{F}_S^T - (n^S)^2 \rho^{SR} \frac{\partial \psi^S}{\partial n^S} \mathbf{I}, \tag{5.20}$$

$$\mathbf{T}^L = -\lambda n^L \mathbf{I} + n^L \rho^{LR} J_L \frac{\partial \psi}{\partial J_L} \mathbf{I} - (n^L)^2 \rho^{LR} \frac{\partial \psi^L}{\partial n^L} \mathbf{I}, \quad (5.21)$$

$$\mathbf{T}^N = -\lambda n^N \mathbf{I} + n^N \rho^{NR} J_N \frac{\partial \psi}{\partial J_N} \mathbf{I} - (n^N)^2 \rho^{NR} \frac{\partial \psi^N}{\partial n^N} \mathbf{I}. \quad (5.22)$$

Konstitutivní tvary pro přírůstky hmotnosti, resp. interakční síly byly autory článku [9] postulovány následovně:

$$\hat{\mathbf{p}}^L = \lambda \nabla n^L - \mathbf{S}_L \mathbf{w}_{LS} - \beta_{\hat{\mathbf{p}}}^{LN} \mathbf{w}_{NS}, \quad (5.23)$$

$$\hat{\mathbf{p}}^N = \lambda \nabla n^N - \mathbf{S}_N \mathbf{w}_{NS} - \beta_{\hat{\mathbf{p}}}^{LN} \mathbf{w}_{NS}, \quad (5.24)$$

$$\hat{\rho}^L = -\delta_{\hat{\rho}}^L (\Psi^L - \Psi^S) - \delta_{\hat{\rho}}^{SLN} (\Psi^N - \Psi^S) - \delta_{\hat{\rho}}^{LN} (\Psi^L - \Psi^N), \quad (5.25)$$

$$\hat{\rho}^N = -\delta_{\hat{\rho}}^N (\Psi^N - \Psi^S) - \delta_{\hat{\rho}}^{SLN} (\Psi^L - \Psi^S) - \delta_{\hat{\rho}}^{LN} (\Psi^L - \Psi^N), \quad (5.26)$$

kde

$$\mathbf{S}_L = \alpha_{L0} [\alpha_{L1} + \alpha_{L2} \bar{\mathbf{M}}] + \alpha_{L3} \mathbf{I}, \quad (5.27)$$

$$\mathbf{S}_N = \alpha_{N0} [\alpha_{N1} + \alpha_{N2} \bar{\mathbf{M}}] + \alpha_{N3} \mathbf{I}, \quad (5.28)$$

kde chemický potenciál Ψ byl autory vyjádřen následovně:

$$\Psi^\alpha = \psi^\alpha - \frac{1}{2} \mathbf{x}'_\alpha \cdot \mathbf{x}'_\alpha + n^\alpha \frac{\partial \psi^\alpha}{\partial n^\alpha} + \frac{1}{\rho^{\alpha R}} \lambda. \quad (5.29)$$

Pro vyhovění disipční nerovnici $\text{Dis} \geq 0$ je nutno splnit následující podmínky:

$$\alpha_{\beta\{0,1,2,3\}} \geq 0, \quad (5.30)$$

$$\delta_{\hat{\rho}}^N \geq 0, \quad (5.31)$$

$$\delta_{\rho}^{LN} \geq 0 \quad (5.32)$$

S ohledem na to, že obě tekuté složky mají stejné hodnoty pro některé veličiny, můžeme zavést 4 složku ϕ^F , pro kterou platí:

$$\phi^F = \phi^L + \phi^N, \quad (5.33)$$

$$n^F = n^L + n^N, \quad (5.34)$$

$$\rho^{FR} = \frac{n^L}{n^F} \rho^{LR} + \frac{n^N}{n^F} \rho^{NR}, \quad (5.35)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{w}_{FS} &= \mathbf{w}_{LS} \\ &= \mathbf{w}_{NS}, \end{aligned} \quad (5.36)$$

atd.

5.2 Napětí

Za předpokladu $\frac{\partial \psi^F}{\mathbf{J}_F} = 0$ a $\frac{\partial \psi^F}{\mathbf{n}_F} = 0$ můžeme přepsat konstitutivní vztahy pro napětí do následujícího tvaru:

$$\mathbf{T}^S = -n^S \lambda \mathbf{I} + \mathbf{T}_E^S, \quad (5.37)$$

kde

$$\mathbf{T}_E^S = 2\rho^S \mathbf{F}_S \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}_S} \mathbf{F}_S^T, \quad (5.38)$$

$$\mathbf{T}^F = -n^F \lambda \mathbf{I}. \quad (5.39)$$

Efektivní napětí \mathbf{T}_E^S lze zapsat ve tvaru:

$$\begin{aligned} \mathbf{T}_E^S &= 2\rho^S \mathbf{F}_S \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}_S} \mathbf{F}_S^T \\ &= \left(\frac{n^S}{n_{0S}^S} \right)^n J_S \frac{\rho^S}{\rho_{0S}^S} \mathbf{T}_{E,iso}^S + J_S \frac{\rho^S}{\rho_{0S}^S} \mathbf{T}_{E,ti}^S, \end{aligned} \quad (5.40)$$

kde $\mathbf{T}_{E,iso}^S$, resp. $\mathbf{T}_{E,ti}^S$ je isotropická část napětí, resp. příčně izotropická část napětí a platí:

$$\mathbf{T}_{E,iso}^S = \frac{1}{J_S} [2\mu^S \mathbf{K}_S + \lambda^S \ln(J_S) \mathbf{I}], \quad (5.41)$$

$$\mathbf{T}_{E,ti}^S = \frac{1}{J_S} \alpha_1 \alpha_2 [tr(\mathbf{m}) - 1]^{\alpha_2 - 1} \mathbf{m}, \quad (5.42)$$

kde $\mathbf{K}_S = \frac{1}{2}(\mathbf{B}_S - \mathbf{I})$ je Karni-Reinerův tenzor deformace, $\mathbf{B}_S = \mathbf{F}_S \mathbf{F}_S^T$ je levý Cauchy-Greenův tenzor, μ^S a λ^S jsou Lamého konstanty a $\mathbf{m} = \mathbf{F}_S \mathbf{A} \otimes \mathbf{F}_S \mathbf{A}$, kde \mathbf{A} je preferovaný směr sinusoid.

5.3 Interakční síly a rychlost tekuté složky

Připomeňme, že platí:

$$\hat{\mathbf{p}}^F = \lambda \nabla n^N - \mathbf{S}_F \mathbf{w}_{FS}, \quad (5.43)$$

$$\mathbf{S}_F = \alpha_{F0} [\alpha_{F1} + \alpha_{F2} \bar{\mathbf{M}}]^{-1} + \alpha_{F3} \mathbf{I}. \quad (5.44)$$

V poslední rovnici nahradíme hodnotu parametru α_{F2} vtažením $\alpha_{F2} = 1 - \alpha_{F1}$. Nyní můžeme upravit podmínku rovnováhy pro moment hybnosti do tohoto tvaru:

$$\nabla \cdot (-n^F \lambda \mathbf{I}) + \rho^F \mathbf{b} + \lambda \nabla n^F - (\alpha_{F0} [\alpha_{F1} + \alpha_{F2} \mathbf{M}]^{-1}) \mathbf{w}_{FS} - r \hat{h}^F \mathbf{x}'_S = \mathbf{0} \quad (5.45)$$

neboli:

$$n^F \mathbf{w}_{FS} = \frac{(n^F)^2}{\alpha_{F0}} [\alpha_{F1} + \alpha_{F2} \mathbf{M}] (-\nabla \lambda + \rho^{FR} \mathbf{b} - \frac{\hat{\rho}^F}{n^F} \mathbf{x}'_S), \quad (5.46)$$

kde

$$\frac{(n^F)^2}{\alpha_{F0}} = \left(\frac{n^F}{1 - n_{0S}^S} \right)^m \frac{k_{0S}^S}{\mu^{FR}}, \quad (5.47)$$

kde k_{0S}^S je permeabilita a μ^{FR} je viskozita.

5.4 Výměny hmoty

Jak již bylo zmíněno ve třetí kapitole, růst měkkých tkání je ovlivněn mechanickým zátížením působící na médium, viz [2]. Např v práci [9] byl nárůst hmoty tuhé složky postulován v následujícím tvaru:

$$\hat{\rho}^S = \hat{\rho}_{max}^S \hat{\rho}_{nN}^S \hat{\rho}_{J_s}^S \hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S, \quad (5.48)$$

kde

$$\hat{\rho}_{nN}^S = 1 - e^{\kappa_{nN}(n^N)^2}, \quad (5.49)$$

$$\hat{\rho}_{J_s}^S = 1 - e^{\kappa_{J_s}(J_s-1)^2}, \quad (5.50)$$

$$\hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S = 1 - 2e^{-\log(2)\frac{\tau_{vMi}}{\tau_{vMi0}}}, \quad (5.51)$$

kde $\hat{\rho}_{max}^S$, κ_{nN} , κ_{J_s} jsou parametry určující vlastnosti materiálu, n^N je objemový poměr živin a τ_{vMi0} je optimální efektivní napětí, u kterého se neočekávají žádné nárůsty hmoty.

Numerické řešení a příklady

S uvážením všech asumpcí a nulových vnějších sil, získáme systém čtyř nelineárních parciálních diferenciálních rovnic:

$$\frac{\partial n^S}{\partial t} + \nabla n^S \cdot \dot{\mathbf{u}}_S + n^S \nabla \cdot \dot{\mathbf{u}}_S - \frac{\hat{\rho}^S}{\rho^{SR}} = 0, \quad (6.1)$$

$$\frac{\partial n^N}{\partial t} + \nabla n^N \cdot \dot{\mathbf{u}}_F + n^N \nabla \cdot \dot{\mathbf{u}}_F + \frac{\hat{\rho}^S}{\rho^{NR}} = 0, \quad (6.2)$$

$$-\frac{\partial n^N}{\partial t} - \nabla n^S \cdot \dot{\mathbf{u}}_S - \frac{\partial n^N}{\partial t} - \nabla n^N \cdot \dot{\mathbf{u}}_F + (1 - n^S - n^N) \nabla \cdot \dot{\mathbf{u}}_F = 0, \quad (6.3)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{T}^S + \nabla \cdot \mathbf{T}^F + \hat{\rho}^S \mathbf{w}_{FS} = 0 \quad (6.4)$$

pro množinu primárních proměnných $\mathcal{S} = \{ \mathbf{u}_S, n^S, n^N, \lambda \}$, kde \mathbf{u}_S jsou posuvy tuhé složky, \mathbf{T}^S je Cauchyův tenzor napětí tuhé složky, \mathbf{T}^F je Cauchyův tenzor napětí tekutých složek, \mathbf{w}_{FS} je rozdíl rychlostí tekuté a tuhé složky a $\hat{\rho}^S$ je přísun hmoty tuhé složky, tedy platí:

$$\begin{aligned} \mathbf{T}^S &= -n^S \lambda \mathbf{I} + \mathbf{T}_E^S, & \mathbf{T}_E^S \\ &= 2\rho^S \mathbf{F}_S \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}_S} \mathbf{F}_S^T, \end{aligned} \quad (6.5)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{T}_E^S &= 2\rho^S \mathbf{F}_S \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}_S} \mathbf{F}_S^T \\ &= \left(\frac{n^S}{n_{0S}} \right)^n J_S \frac{\rho^S}{\rho_{0S}^S} \mathbf{T}_{E,iso}^S + J_S \frac{\rho^S}{\rho_{0S}^S} \mathbf{T}_{E,ti}^S, \end{aligned} \quad (6.6)$$

$$\mathbf{T}_{E,iso}^S = \frac{1}{J_S} [2\mu^S \mathbf{K}_S + \lambda^S (\ln J_S) \mathbf{I}], \quad (6.7)$$

$$\mathbf{T}_{E,ti}^S = \frac{1}{J_S} \alpha_1 \alpha_2 [tr(\mathbf{m}) - 1]^{\alpha_2 - 1} \mathbf{m}, \quad (6.8)$$

$$\mathbf{T}^L = -n^F \lambda \mathbf{I} \quad (6.9)$$

$$\hat{\rho}^S = \left[1 - e^{\kappa_{nN} (n^N)^2} \right] \left[1 - e^{\kappa_{J_S} (J_S - 1)^2} \right] \left[1 - 2e^{-\log(2) \frac{\tau_{vM} M_i}{\tau_{vM} M_{i0}}} \right] \quad (6.10)$$

$$\mathbf{w}_{FS} = \left(\frac{n^F}{1 - n_{0S}^S} \right)^{m-1} \frac{k_{0S}^S}{\mu^{FR}} [\alpha_{F1} + \alpha_{F2} \mathbf{M}] \left(-\nabla \lambda + \rho^{FR} \mathbf{b} - \frac{\hat{\rho}^F}{n^F} \dot{\mathbf{x}}_S \right), \quad (6.11)$$

Tento systém bude řešen numericky metodou přímek.

6.1 Metoda přímek

Metoda přímek je jednoduchá metoda spočívající v diskretizaci systému v prostorových proměnných. Diskretizace může být provedena mnoha způsoby, např. metodou konečných diferencí, metodou konečných prvků, metodou konečných objemů nebo metodou kolokace. V této práci budeme pracovat pouze s metodou konečných diferencí. Diskretizace vychází z definice derivace. Uvažujme funkci $f(x)$ závislé na jedné proměnné x . Její derivaci můžeme vyjádřit následovně:

$$f'(x_i) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(h + x_i) - f(x_i)}{h}. \quad (6.12)$$

Pokud místo limitně malé kroku h použijeme diskretizaci

$$f'(x_i)_{approx} = \frac{f(x_{i+1}) - f(x_i)}{h}, \quad (6.13)$$

kde $x_{i+1} = x_i + h$, získáme tak konečnou diferenci 1. řádu. Touto diskretizací získáme robustní soustavu obyčejných diferenciálních rovnic. Všechny výpočty byly provedeny v symbolickém výpočetním softwaru Wolfram Mathematica 11.0.

6.2 Ukázka řešení ve 2D

Numerické řešení bude ukázáno na čistě akademickém příkladu. Bude se jednat o 2 dimensionální úlohu. Budeme řešit systém tvořený rovnicemi (6.1) až (6.11) s těmito počátečními podmínkami:

$$\begin{aligned}
 n^S(x, y, 0) &= \frac{1}{2}, \\
 n^N(x, y, 0) &= 0.05, \\
 \mathbf{u}_S(x, y, 0) &= \vec{0}, \\
 \lambda(x, y, 0) &= 10,
 \end{aligned} \tag{6.14}$$

pro $t \in \langle 0, T \rangle$.

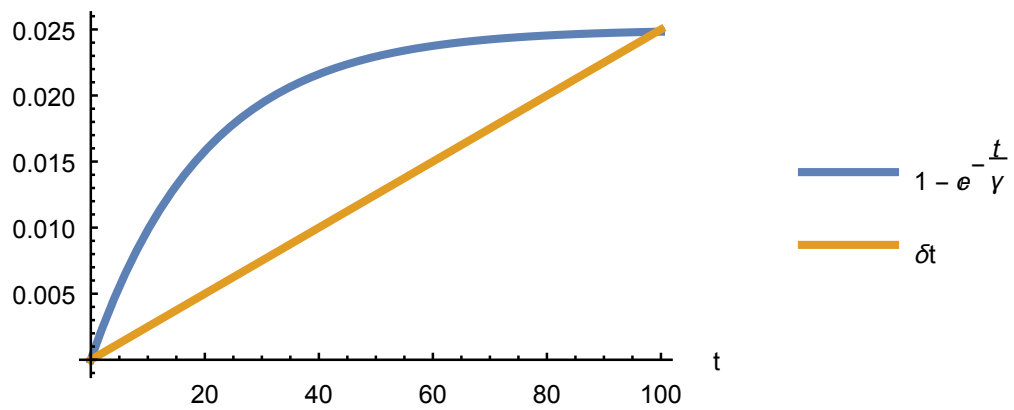
Výpočet bude proveden na čtvercové oblasti $\Omega = \langle -L, L \rangle \times \langle -L, L \rangle$. Okrajové podmínky byly předepsány tak, že všechny posuvy na levé hraně Ω byly rovny 0, zatímco posuvy na pravé straně byly předepsány funkcí času. Parametry použité pro výpočet byly voleny čistě v akademickém pojetí. Všechny parametry jsou uvedeny v tabulce 6.1.

Tab. 6.1 Tabulka uvádějící hodnoty parametrů použitých při výpočtu.

Parametr	Hodnota	Jednotky	Parametr	Hodnota	Jednotky
τ_{vMi0}	15	N/mm^2	μ^S	1×10^4	Pa
$\hat{\rho}_{max}^S$	1	kg/dm^3	λ^S	0	-
ρ^{SR}	400	kg/m^3	α_1	1000	-
ρ^{FR}	1000	kg/m^3	α_2	3	-
ρ^{NR}	1000	kg/m^3	α_{F1}	1	-
m	0	-	α_{F3}	0	-
κ_{JS}	2×10^6	-	δ	100	s
L	0.05	m	γ	100	s
T	100	s			

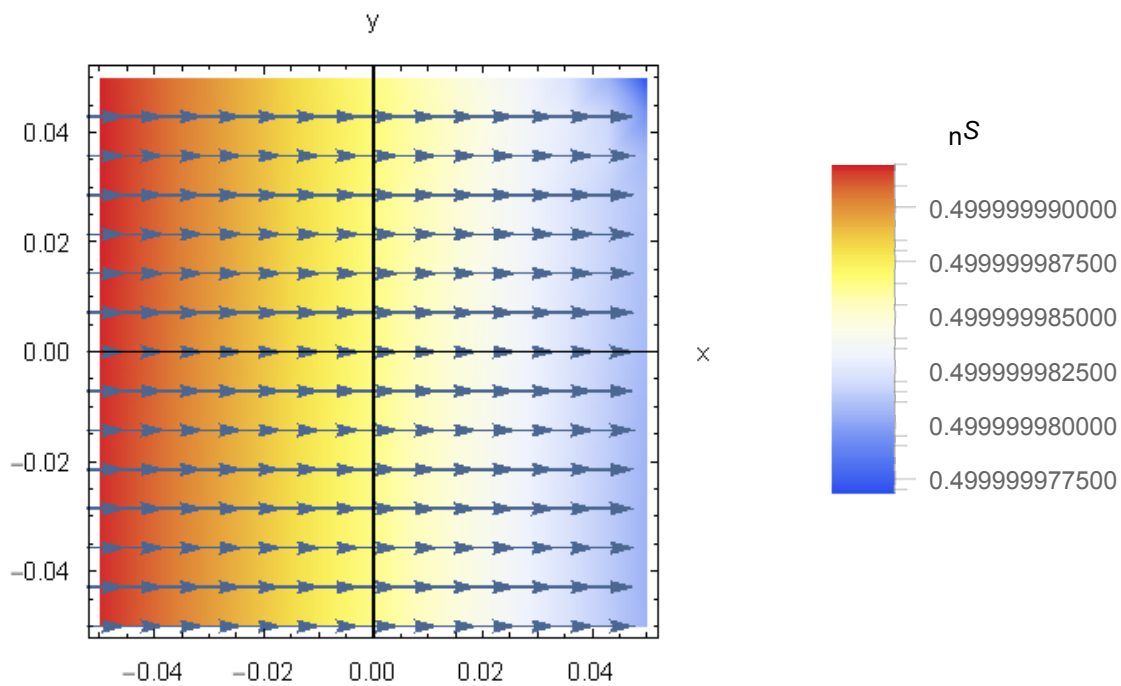
6.3 Výsledky

V této části budou vykresleny a následně diskutovány výsledky. Výpočet provedeme pro dvě funkce určující posuvy pravé hrany oblasti Ω . Nejprve jsme za funkci posuvů zvolili lineární funkci, viz obr. 6.1 (oranžová barva), tedy $u_S^x(L, y, t) = \delta t$, kde δ je koeficient sklonu. Za druhé jsme zvolili následující funkci: $u_S^x(L, y, t) = 1 - e^{-\frac{t}{\gamma}}$, viz obr. 6.1(modrá barva). Výpočet bude proveden a zobrazen pro 2 různé směry vláken.

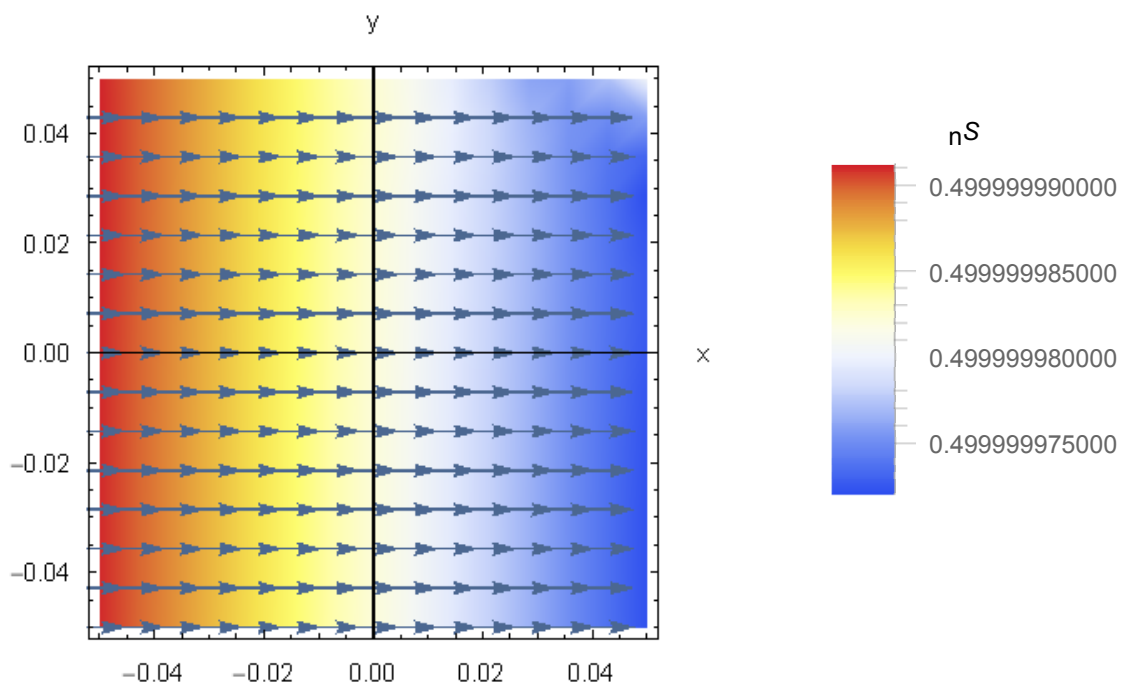


Obr. 6.1 Na tomto obrázku jsou zobrazeny posuvné funkce pravé hrany oblasti Ω . Oranžovou barvou je vykreslena lineární posuvná funkce. Modrou barvou je vykreslena exponenciální posuvná funkce.

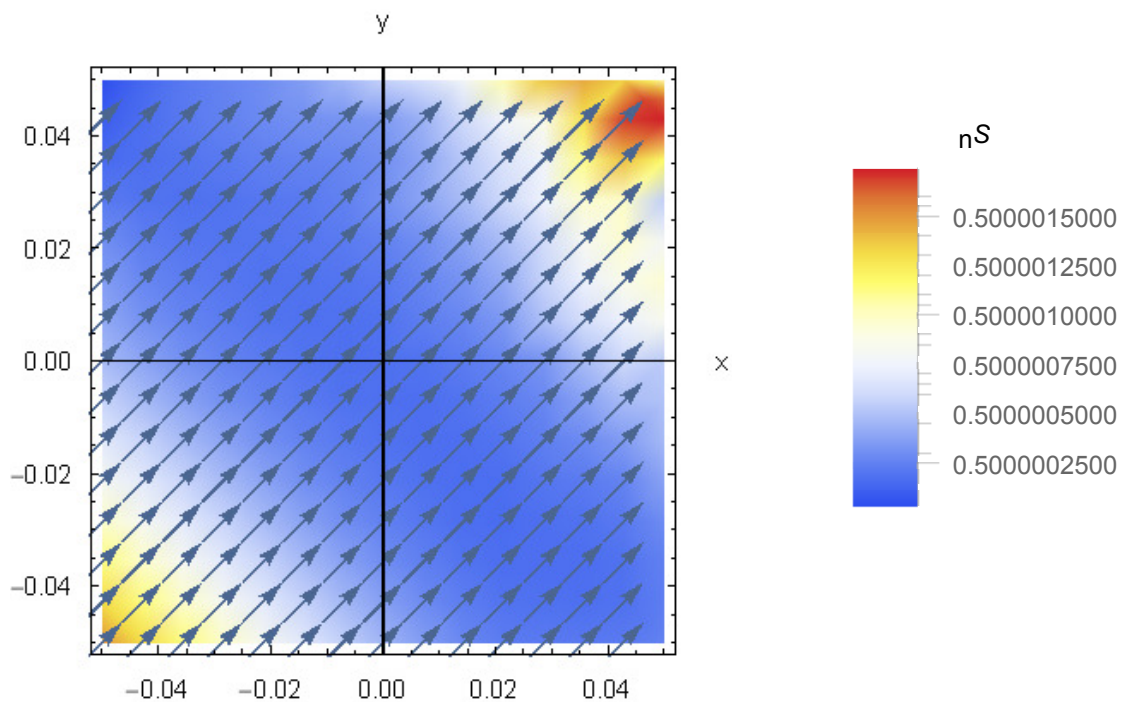
Na obrázku 6.2 je vykreslen objemový poměr n^S pro lineární funkci posuvů a na obrázku 6.3 je vykreslen objemový poměr n^S pro exponenciální funkci posuvů.



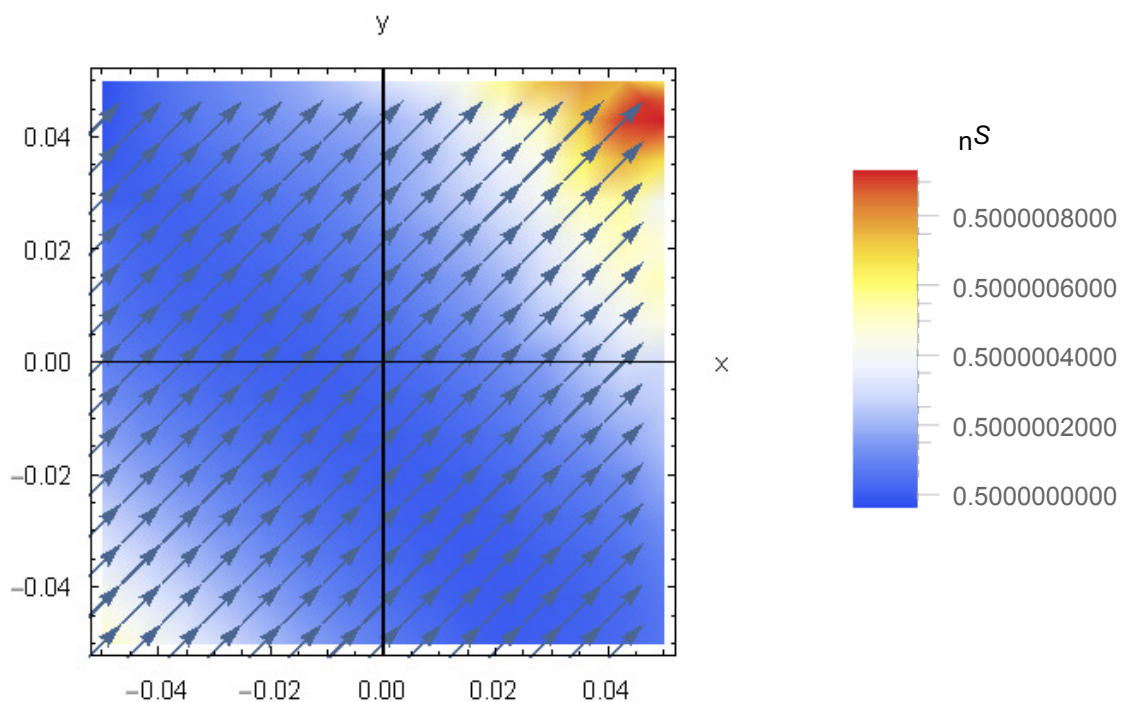
Obr. 6.2 Objemový poměr tuhé složky v porézním médiu s lineární funkcí posuvů zobrazený v čase T . Tento obrázek byl vykreslen pro $A = [1,0]$.



Obr. 6.3 Objemový poměr tuhé složky v porézním médiu s exponenciální funkcí posuvů zobrazený v čase T . Tento obrázek byl vykreslen pro $A = [1,0]$.



Obr. 6.4 Objemový poměr tuhé složky v porézním médiu s lineární funkcí posuvů zobrazený v čase T . Tento obrázek byl vykreslen pro $A = [1,1]$.



Obr. 6.5 Objemový poměr tuhé složky v porézním médiu s exponenciální funkcí posuvů zobrazený v čase T . Tento obrázek byl vykreslen pro $A = [1,1]$.

Porovnáním barevných spekter na obrázcích 6.2 a 6.3 a obrázcích 6.4 a 6.5 je vidět, že i malé rozdíly v deformacích se mohou na růstu projevit i v rozdílu několika řádů.

Závěr

V této bakalářské práci byla provedena rešerše pramenů popisující jaterní růst a regeneraci. Čtenář byl seznámen s teorií porézních prostředí, tedy s konceptem objemových poměrů, použitou kinematikou, rovnicemi rovnováhy, principy nerovnice entropie a její důležitostí při určování termodynamických restrikcí pro konstitutivní vztahy. Dále byla v práci vysvětlena metodika růstu a regenerace a vlivy mechanických sil. V práci byl dále sestaven model, navržený v článku [9], který popisuje chování jaterního parenchymu při růstu a regeneraci. Tento model byl odvozen pro případ nestlačitelného materiálu, takže jediný růst byl dosažen pouze ve změně objemových poměrů.

V práci bylo navrženo numerické řešení úlohy formulované na konci předposlední kapitoly. Výsledný systém rovnic byl řešen v dvourozměrném prostoru na čtvercové oblasti Ω pomocí metody přímk. Model byl podroben dvěma testům. Prvním z nich bylo předepsáním pohybů pravé hrany oblasti Ω pomocí lineární funkce času. Druhým testem bylo opět předepsání posuvů pravé hrany oblasti Ω , ovšem tentokrát pomocí exponenciální funkce. Levá hrana oblasti Ω byla pevně zafixována. Při numerickém řešení byl autor limitován dostupností reálných fyziologických a morfologických dat a parametrů. Proto bylo řešení provedeno na čistě akademických úlohách. Samotné výsledky nebylo bohužel možné porovnat, jelikož výsledky prací, kterými se autor inspiroval, v nich nebyly uvedeny nebo se autoři zabývali testováním modelů na jiných úlohách.

Autor by se dále rád věnoval stejnému tématu či podobným úlohám. Model popsaný a simulovaný v této práci je možné rozšířit a doplnit o dosud zanedbané faktory. Například odvodit model s uvážením vlivu teplot jednotlivých složek. Dalším možným rozšířením dosavadní práce by mohla být simulace růstu v trojrozměrném prostoru. Ovšem pro reálné simulace podobných modelů je nejprve nutné mít k dispozici reálná fyziologická a morfologická data.

Seznam literatury

- [1] Ambrosi, D., A. G. A. A. E. M. C. S. C. D. J. G. A. H. G. A. H. J. D. K. R. K. E. O. J. E. T. L. A. G. K. [2011], ‘Perspectives on biological growth and remodeling.’, *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* **59**, 863–883.
- [2] Ambrosi, D., G. A. [2007], ‘Growth and dissipation in biological tissues.’, *Continuum Mech. Thermodyn.* **19**, 245–261.
- [3] Coleman, B. D., N. W. [1963], ‘The thermodynamics of elastic materials with heat conduction and viscosity.’, *Arch. Rational Mech. Anal.* **13**, 167–178.
- [4] Ehlers, W., B. J. E. [2002], *Porous Media. Theory, Experiments and Numerical Applications*, Springer.
- [5] Fusi L., A. D. [2006], ‘Mathematical modeling of a solid-liquid mixture with mass exchange between constituents.’, *Mathematics and Mechanics of Solids* **6**(6).
- [6] J. D. Humphrey, K. R. R. [2002], ‘A constrained mixture model for growth and remodeling of soft tissues.’, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences.* **12**(3), 407–430.
- [7] Liu, I.-S. [1972], ‘Method of lagrange multipliers for exploitation of the entropy principle.’, *Archi. for Rational Mech. and Anal.* **46**(2), 131–148.
- [8] Michalopoulos, G. K. [2007], ‘Liver regeneration.’, *J Cell Physiol* **213**(2), 286–300.
- [9] Ricken, T., B. J. [2010a], ‘Remodeling and growth of living tissue: a multiphase theory.’, *Arch. Appl. Mech.* **80**, 453–465.
- [10] Ricken, T., U. D. O. D. [2010b], ‘A biphasic model for sinusoidal liver perfusion after outflow obstruction.’, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* **9**, 435–450.

- [11] Ricken, T., U. D. O. D. D. W. [2013], ‘A biphasic 3d-fem model for the remodeling of microcirculation in liver lobes.’, *Computer Model in Biomechanics: From Nano to Macro*, G.A. Holzapfel, E. Kuhl eds. pp. 277–292.
- [12] Truesdell, C. [1984], *Rational Thermodynamics, 2nd Edition.*, Springer-Verlag.
- [13] V. A. Cimini, A. Sellitto, V. T. [2010], ‘A generalized coleman-noll procedure for the exploitation of the entropy principle.’, *Proc. R. Soc. A* **466**, 911–925.