

Transfert sang/tissu en microcirculation : Changement d'échelle pour la prise en compte de la diffusion axiale dans le cylindre de Krogh.

I. BILLANOU^{a,b}, S. LORTHOIS^{a,b}, M. QUINTARD^{a,b}

a. Université de Toulouse ; INPT, UPS ; IMFT (Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse) ;
Allée du Pr. Camille Soula, F-31400 Toulouse, France.

b. CNRS ; IMFT ; F-31400 Toulouse, France.

Résumé :

Le modèle du cylindre de Krogh, qui décrit de façon simplifiée le transfert d'oxygène entre un capillaire unique et le tissu environnant, est à la base des modèles compartimentaux utilisés en Tomographie à Emission de Positrons pour la mesure du débit sanguin. Cependant, ce modèle ne prend pas en compte les variations longitudinales des échanges et ne peut pas être utilisé à l'échelle du tissu. C'est pourquoi, nous proposons un modèle plus complet obtenu à partir d'une méthode de changement d'échelle.

Abstract :

The "Krogh cylinder" model, which describes in a simplified way the oxygen transfer between a single capillary and its surrounding tissue, is the basis of compartmental models used in Positron Emission Tomography when measuring blood flow rate. However, this model does not take into account the axial diffusion and it can not be used at the tissue scale. Therefore, we propose a more complete model obtained from an upscaling method.

Mots clés : TEP, cylindre de Krogh, diffusion axiale, changement d'échelle, prise de moyenne volumique

1 Contexte.

Dans le corps humain, les organes oxydent des nutriments pour produire l'énergie assurant leur fonctionnement. La fonction première de la circulation sanguine est de fournir ces nutriments ainsi que l'oxygène nécessaire à cette oxydation, puis d'évacuer les déchets produits. Vis à vis des autres organes, le cerveau se distingue par son incapacité à faire des réserves d'énergie. Il est donc totalement dépendant de l'apport vasculaire. C'est pourquoi il est doté d'un mécanisme de régulation en temps réel, qui lui permet de faire varier localement le débit sanguin en fonction de son activité. Bien que ce mécanisme ne soit pas encore parfaitement expliqué, il est bien établi que les artérioles intra-corticales y jouent un rôle majeur en adaptant leur diamètre (vaso-motricité). Il existe donc un couplage entre le débit sanguin local et l'activité cérébrale. Grâce à ce couplage, les techniques d'imagerie fonctionnelle, comme la Tomographie à Émission de Positron (TEP), permettent de détecter et de cartographier cette activité. En effet, lors d'un examen TEP, un traceur radioactif (H_2O_{15}) est injecté en intraveineuse dans le système vasculaire. Ce traceur est transporté par convection dans le réseau macro-vasculaire, puis diffuse des capillaires vers les tissus au niveau de la micro-circulation. Ainsi, lorsque une aire cérébrale s'active, le débit sanguin local augmente, entraînant une hausse de la concentration en traceur et donc de l'activité radioactive. C'est ce dernier paramètre qui est mesuré par les caméras TEP. Ainsi, si l'on est capable de trouver une relation entre la cinétique de l'activité radioactive et le débit local, il est possible de quantifier ce débit. Une telle relation, communément appelée "modèle cinétique", peut être obtenue par l'étude du transport et des échanges entre le milieu vasculaire et le milieu tissulaire. La plupart des modèles cinétiques utilisés pour la quantification du débit en TEP sont des modèles compartimentaux. Ces modèles, définis à l'échelle microscopique (échelle d'un vaisseau capillaire), reposent sur la description théorique de Renkine-Crone [1, 2, 3, 4]. Cette description propose une cinétique d'échange du premier ordre entre un unique capillaire (le compartiment vasculaire) et son tissu environnant (le compartiment tissulaire), les deux compartiments étant modélisés par deux cylindres coaxiaux conformément à la géométrie du modèle de Krogh [5]. Dans ce cadre la concentration en traceur dans le tissu, notée C , est décrite par une simple convolution de la concentration injectée, C_o et d'une fonction exponentielle :

$$C(t) = k \cdot C_o(t) \otimes e^{(-k.t)}, \quad (1)$$

avec :

$$k = \frac{Q}{V_{tot}} \cdot (1 - e^{-\frac{PS}{Q}}), \quad (2)$$

et où Q représente le débit, P (m/s) représente un coefficient de transfert (abusivement appelé coefficient de perméabilité par Renkine et Crone), S (m^2) représente la surface d'échange et V_{tot} (m^3) représente le volume total de mesure.

Cette écriture repose sur des hypothèses extrêmement simplificatrices comme par exemple l'absence de diffusion axiale ou encore l'hypothèse d'une cinétique d'échange du premier ordre entre les deux compartiments. Par ailleurs, bien que la résolution spatiale des caméras TEP (10 mm^3) ne permette pas de distinguer la micro-circulation et le tissu, ce modèle est utilisé directement et sans précaution particulière à l'échelle du voxel (ie. échelle macroscopique, qui contient un grand nombre de capillaires). Ces limitations ont été identifiées pour expliquer certains résultats aberrants obtenus par TEP [6, 7]. Dans ce contexte, notre premier objectif est de proposer un modèle cinétique, valide à l'échelle du voxel, basé sur les équations de transport utilisées en mécanique des fluides. Plus précisément, nous souhaitons utiliser une technique de changement d'échelle [8], pour définir un compartiment homogène fictif décrivant les échanges entre la micro-circulation et le tissu (cf. Fig. 1). Dans un premier temps, afin de s'affranchir de la complexité géométrique de la micro-circulation

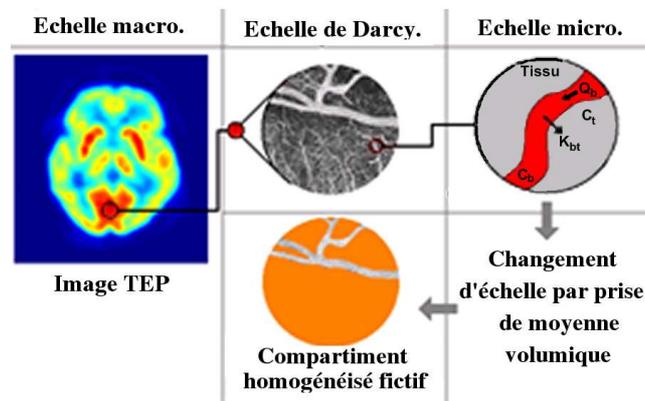


FIG. 1 – Les différentes échelles du problème.

[9], nous étudierons un problème simplifié basé sur la géométrie de Krogh, sur laquelle reposent les modèles compartimentaux. Cette géométrie permet en effet de valider les codes numériques développés par comparaison avec des résultats analytiques. Elle permet également une comparaison directe des résultats avec ceux du modèle compartimental, à l'échelle microscopique. Dans ce cadre simplifié, notre second objectif est de tester la capacité de ce modèle cinétique homogénéisé à déterminer le débit à partir de la cinétique de l'activité radioactive, par comparaison avec le modèle compartimental.

2 Méthode.

Le changement d'échelle est effectué par la méthode de prise de moyenne volumique [8], qui permet de décrire le système par deux équations macroscopiques unidimensionnelles couplées, l'une représentative de la zone vasculaire, l'autre de la zone tissulaire. Cette représentation fait intervenir des paramètres effectifs (coefficients de diffusion effectifs, vitesses effectives, coefficient d'échange,...) qui sont déterminés par la résolution d'un problème de fermeture. En parallèle, le problème complet (2D axi-symétrique) est résolu par simulation numérique directe (DNS) à l'aide d'un logiciel commercial (Comsol).

2.1 Mise en équation des échanges à l'échelle microscopique.

La géométrie considérée est schématisée sur la figure 2. Dans toute la suite, la phase liquide (capillaire) sera identifiée par l'indice β et la phase solide (tissu) par l'indice σ .

2.1.1 Equations.

Pour la mise en équation, le sang est considéré comme un liquide newtonien, dont l'écoulement est régi par la loi de Poiseuille, et le tissu comme un solide qui n'autorise que la diffusion. Dans ces conditions, l'équation de conservation de la masse, prenant en compte la décroissance radioactive, pour la phase β s'écrit :

$$\frac{\partial C_\beta}{\partial t} + \mathbf{V} \cdot \nabla C_\beta = \nabla \cdot (D_\beta \nabla C_\beta) - \lambda C_\beta, \quad (3)$$

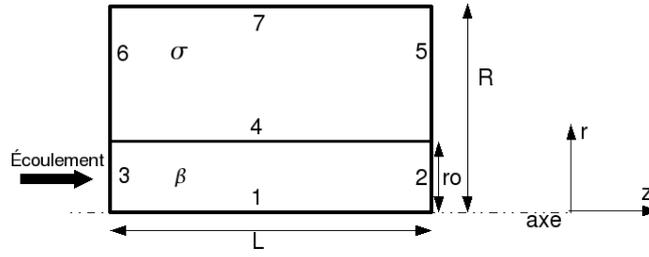


FIG. 2 – Modèle à l'échelle microscopique : géométrie et notations.

où C_β est la concentration en traceur, \mathbf{V} est la vitesse locale, D_β est le coefficient de diffusion et λ est le coefficient d'extinction.

Une équation similaire est écrite pour la phase σ , en tenant compte de l'absence d'écoulement ($\mathbf{V} \equiv 0$)

2.1.2 Conditions aux limites.

A l'interface entre la phase liquide et la phase solide, en $r = r_0$ (frontière 4) :

$$C_\beta = C_\sigma, \quad (4)$$

$$\mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla C_\beta = \mathbf{n}_{\sigma\beta} \cdot D_\sigma \nabla C_\sigma, \quad (5)$$

où D_β et D_σ (m^2/s) sont les coefficients de diffusion dans chacune des deux phases.

A l'entrée du tube, en $z = z_0 = 0$ (frontière 3), un créneau de concentration est imposé :

$$C_\beta = C_o(t) = \begin{cases} 0 & \forall t \in [0, 2s[\\ 0.02 \text{ mM} & \forall t \in [2s, 17s]. \\ 0 & \forall t \in]17s, \infty[\end{cases} \quad (6)$$

A la sortie du tube, en $z = L$ (frontière 2), le gradient de la concentration est imposé et égal à 0 :

$$\left. \frac{\partial C_\beta}{\partial z} \right|_{z=L} = 0. \quad (7)$$

2.1.3 Résolution.

Le problème microscopique (Eqs. 3 à 7) est résolu numériquement à l'aide de Comsol. La concentration moyenne de l'ensemble du système, notée $C(t)$, est obtenue par post-traitement des résultats de la DNS.

2.2 Changement d'échelle.

2.2.1 Définitions et outils nécessaires au changement d'échelle.

Le volume ϑ est défini comme la somme des volumes de chaque phase (ϑ_β et ϑ_σ). La moyenne superficielle $\langle \psi_\beta \rangle$ et la moyenne intrinsèque $\langle \psi_\beta \rangle^\beta$ sont reliées par la porosité ϵ_β (fixée à 0.025 dans le présent travail) suivant la relation :

$$\langle \psi_\beta \rangle = \frac{1}{\vartheta} \int_{V_\beta} \psi_\beta dV = \epsilon_\beta \langle \psi_\beta \rangle^\beta = \frac{\epsilon_\beta}{V_\beta} \int_{V_\beta} \psi_\beta dV \text{ avec } \epsilon_\beta = \frac{\vartheta_\beta}{\vartheta}. \quad (8)$$

2.2.2 Modèle à deux équations pour le compartiment homogénéisé.

Les équations microscopiques de conservation de la masse sont moyennées en volume puis réécrites en faisant apparaître la déviation spatiale (notée $\tilde{\cdot}$) des différentes grandeurs par rapport à leur moyenne intrinsèque

$$C_\beta = \langle C_\beta \rangle^\beta + \tilde{C}_\beta, \quad \mathbf{V} = \langle \mathbf{V} \rangle^\beta + \tilde{\mathbf{V}}, \quad (9)$$

pour obtenir l'équation macroscopique suivante pour la phase β :

$$\epsilon_\beta \frac{\partial \langle C_\beta \rangle^\beta}{\partial t}(z, t) + \epsilon_\beta \langle \mathbf{V} \rangle^\beta \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta(z, t) - \mathbf{u}_{\beta\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta(z, t) - \mathbf{u}_{\beta\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma(z, t)$$

$$\begin{aligned}
&= \nabla \cdot \left(\mathbf{K}_{\beta\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta (z, t) + \mathbf{K}_{\beta\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma (z, t) \right) \\
&\quad - a_v h \left(\langle C_\beta \rangle^\beta (z, t) - \langle C_\sigma \rangle^\sigma (z, t) \right) - \epsilon_\beta \lambda \langle C_\beta \rangle^\beta (z, t).
\end{aligned} \tag{10}$$

$\mathbf{u}_{\beta\beta}$, $\mathbf{u}_{\beta\sigma}$, $\mathbf{K}_{\beta\beta}$, $\mathbf{K}_{\beta\sigma}$ et $a_v h$ sont les coefficients effectifs liés à la phase β . Ces coefficients sont obtenus par la résolution numérique (analytique lorsque cela est possible) de problèmes de fermeture et dépendent des paramètres microscopiques caractérisant les deux phases (D_β , D_σ), du débit (Q) et de la géométrie. Une équation similaire peut être obtenue pour la phase σ .

Le problème macroscopique comprenant ces deux équations couplées est résolu sur une géométrie unidimensionnelle de longueur L à l'aide de Comsol. La concentration moyenne définie par $\langle C \rangle = \epsilon_\beta \cdot \langle C_\beta \rangle^\beta + \epsilon_\sigma \cdot \langle C_\sigma \rangle^\sigma$ ainsi obtenue est comparée à la concentration moyenne obtenue par DNS qui constitue dans toute la suite la cinétique de référence.

2.3 Identification du débit.

Cette cinétique de référence est utilisée afin de comparer la capacité à déterminer le débit du modèle cinétique homogénéisé présenté ci-dessus avec celle du modèle compartimental (Eq. 1).

Dans les deux cas, on cherche la valeur de débit qui minimise la différence (en terme des moindres carrés) entre la cinétique de référence et les cinétiques prédites par chacun des modèles. Dans le cas du modèle compartimental, une régression non-linéaire (Eq. 1) permet dans un premier temps de déterminer k . La connaissance de k permet alors de déterminer le débit si le coefficient de transfert P est connu (Eq. 2).

Dans le cas du modèle homogénéisé, le problème inverse peut être résolu à la condition qu'une relation simple lie les coefficients effectifs introduits ci-dessus au débit.

3 Résultats.

3.1 Cinétiques de concentration.

La figure 3 compare les cinétiques de concentration obtenues par les deux modèles aux cinétiques de référence obtenues par DNS, pour différents débits et différentes géométries. Il faut noter que le modèle compartimental comporte un paramètre ajustable (k), alors que le modèle homogénéisé n'en contient aucun. Dans cette figure, les courbes correspondant au modèle compartimental sont celles pour lesquelles l'ajustement avec la cinétique de référence est le meilleur. Cet ajustement permet d'obtenir une superposition presque parfaite dans la limite des petits débits, c'est à dire tant qu'aucun plateau de concentration n'apparaît. Lorsque le débit augmente, ce modèle prédit mal la valeur du plateau de concentration. Au contraire, les courbes correspondant au modèle homogénéisé, qui sont obtenues sans paramètre ajustable, décrivent mieux la cinétique de concentration en dehors de la gamme des petits débits.

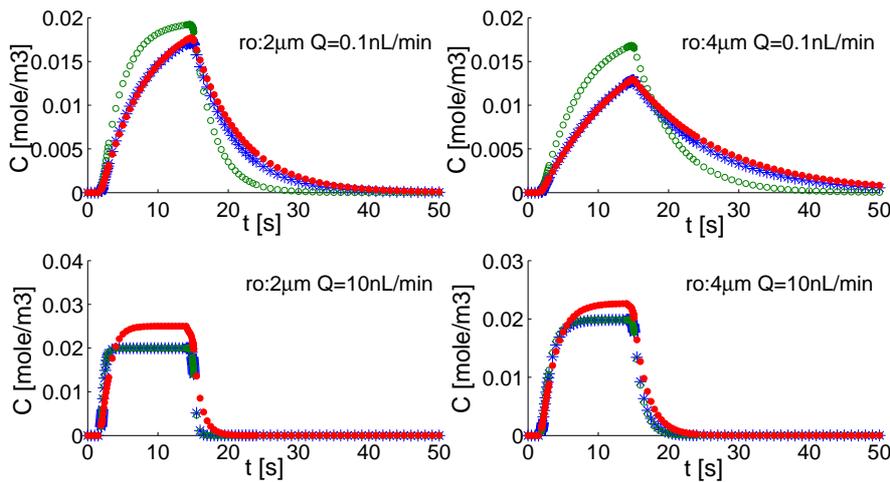


FIG. 3 – Cinétiques de concentration obtenues par DNS (*), par le modèle homogénéisé (symboles ouverts) et par le modèle compartimental (symboles fermés) pour les deux débits limites étudiés et deux géométries.

3.2 Identification du débit

Comme indiqué section 2.3, le modèle compartimental ne permet l'identification du débit à partir de k que si l'on connaît le coefficient de transfert P . Dans un premier temps, nous étudions donc les variations du paramètre k , obtenu par ajustement avec la cinétique de référence, en fonction du débit et de la géométrie. Pour chaque débit, on en déduit la valeur du coefficient de transfert P lorsque l'équation 2 est inversible (i.e. lorsque $\frac{k \cdot V_{tot}}{Q} < 1$, voir figure 4). Les résultats illustrent une première difficulté liée au model compartimental : en effet, dans ce modèle, le coefficient de transfert représente un paramètre physiologique qui devrait être indépendant du débit. Dans la suite, pour l'identification du débit par le modèle compartimental, on fixera donc arbitrairement le coefficient de transfert P égal à la valeur médiane des résultats représentés figure 4, droite.

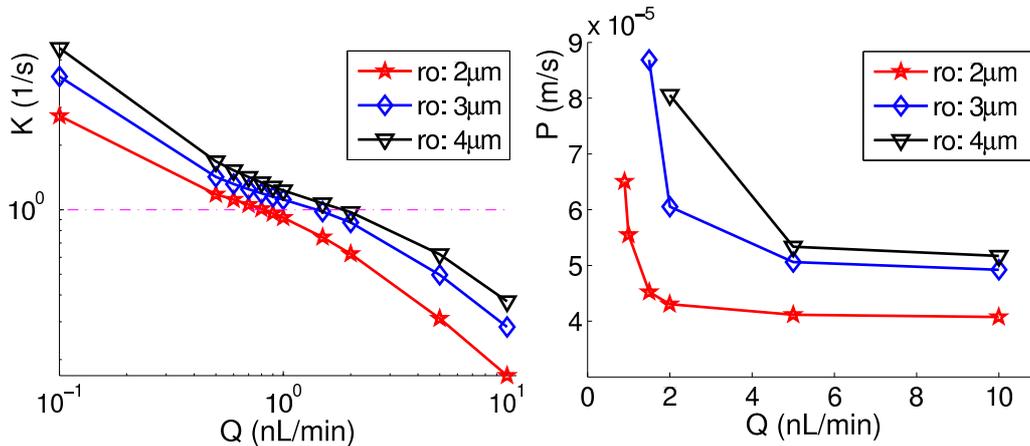


FIG. 4 – Détermination de $K = \frac{k \cdot V_{tot}}{Q}$ et de P par ajustement.

Pour l'identification du débit par le modèle homogénéisé, un préalable est de déterminer une relation simple entre le débit et les paramètres effectifs. La figure 5 présente l'évolution des paramètres effectifs en fonction du débit pour une géométrie fixée. Pour tous les paramètres effectifs, excepté le coefficient de diffusion effectif $K_{\beta\beta}$ pour lequel la relation est quadratique, cette dépendance est linéaire. Ces relations linéaires ou quadratique sont ré-injectées dans les équations macroscopiques pour la résolution ultérieure du problème inverse (cf section 2.3) ;

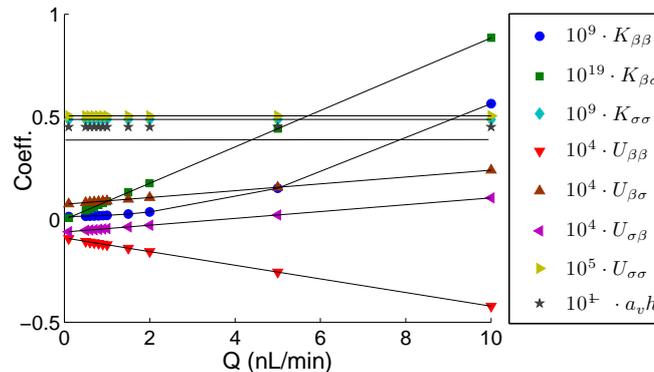


FIG. 5 – Paramètres effectifs en fonction du débit, pour une géométrie fixée : $ro = 2\mu m$. NB : la résolution analytique du problème de fermeture pour $a_v h$ donne des résultats identiques.

La figure 6 présente les débits identifiés par les deux modèles en fonction du débit imposé dans le capillaire. On remarque d'une part que le débit identifié par le modèle compartimental ne varie pas linéairement avec le débit imposé. D'autre part, les résultats sont plus dispersés (plus sensibles aux variations de géométrie). Le comportement linéaire du modèle homogénéisé, même s'il sous-estime systématiquement les résultats, devrait permettre d'envisager une calibration.

4 Conclusion et perspectives.

Dans le contexte de la mesure du débit par Tomographie à Emission de Positrons, les modèles cinétiques reliant l'activité au débit sont utilisés à l'échelle du voxel bien qu'ils soient définis à l'échelle d'un capillaire.

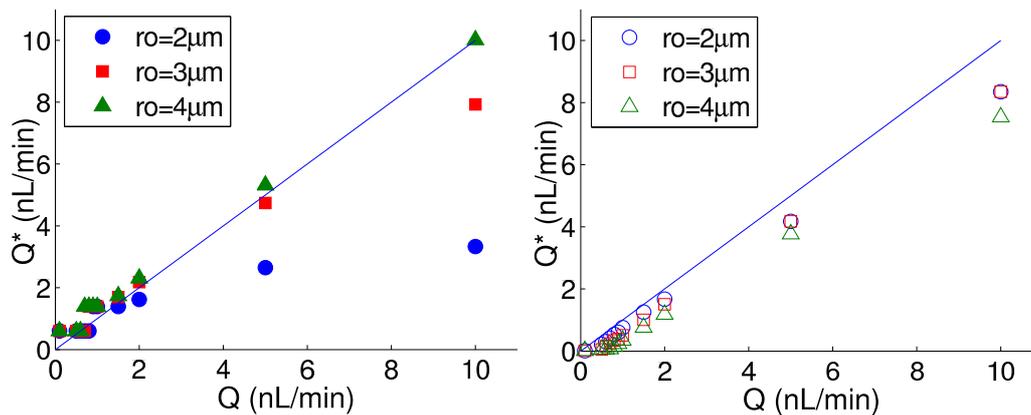


FIG. 6 – Débit identifié (Q^*) en fonction du débit imposé (Q), pour différentes géométries. A gauche : modèle compartimental ; à droite : modèle homogénéisé. La droite identité est représentée en trait plein.

Dans ce contexte, le modèle homogénéisé proposé dans ce travail est le premier qui prenne en compte cette séparation d'échelle. Ce modèle a été obtenu par prise de moyenne volumique sur une géométrie modèle très simple, permettant, en parallèle, une validation de la démarche et de la mise en oeuvre des codes numériques. Nous avons montré que ce modèle permet d'évaluer le débit à partir de la seule connaissance de l'évolution temporelle de la concentration moyenne dans le domaine. Dans le présent travail, cette cinétique a été calculée par DNS, mais nous souhaitons appliquer cette méthode à des acquisitions expérimentales ([10]). Par ailleurs, les résultats ont été comparés avec les résultats obtenus par un modèle cinétique compartimental reposant sur cette même géométrie. Même si pour le moment le débit évalué reste sous-estimé, les résultats linéaires de la dernière figure sont encourageants, d'autant plus que notre modèle peut encore être amélioré par la prise en compte des termes de couplage lors de la résolution des problèmes de fermeture qui permettent de déterminer les paramètres effectifs. Enfin, il nous semble important d'étendre le présent travail à des géométries plus complexes (réseaux de capillaires), pour lesquelles les résultats obtenus, contraints par l'axisymétrie, ne sont probablement pas toujours transposables.

Remerciements.

Nous remercions le Centre de Recherche sur la Peau des laboratoires Pierre Fabre Dermo-cosmétique ainsi que la Région Midi Pyrénées pour leur soutien financier.

Références

- [1] Renkine E. Effects of blood flow on diffusion kinetics in isolated, perfused hindlegs of cats : A double circulation hypothesis. *Am. J. Physiol.*, 183, 125–136, 1955.
- [2] Renkine E. Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles. *Am. J. Physiol.*, 197, 1205–1210, 1959.
- [3] Crone C. The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the 'indicator diffusion' method. *Acta. Physiol. Scand.*, 58, 292–305, 1963.
- [4] Lassen N. and Perl W. *Tracer kinetic methods in medical physiology*, raven press, new york, 1979.
- [5] Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *The Journal of physiology*, 52, 409–15, 1919.
- [6] Lawrence S., Keith S., and L. T.-Y. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain : I. theoretical derivation. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, 18, 1365–1377, 1998.
- [7] Lawrence S., Keith S., and Ting-Yim L. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain : II. experimental validation. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, 18, 1378–1385, 1998.
- [8] Quintard M. and Whitaker S. Theoretical Analysis of Transport in Porous Media. In : *Handbook of Porous Media*. Edited by Vafai K. Inc. New York, Ch.1, 1-52, 2000. Inc. New York, 2000.
- [9] Cassot F., Lauwers F., Fouard C., Prohaska S., and Lauwers-Cances V. A novel three-dimensional computer-assisted method for a quantitative study of microvascular networks of the human cerebral cortex. *Microcirculation*, 13, 1–18, 2006.
- [10] Billanou I., Lorthois S., and Quintard M. A new experimental set-up for the study of tracer exchange between a network of channels and a diffusive matrix : application to kinetic modelling in pet. In : 33^{ème} congrès de la Société de Biomécanique, Compiègne, France, 2008.