

***SIMULACIÓN EN COMPUTADORA
DEL CRECIMIENTO TUMORAL DE
GLIOMAS MEDIANTE ECUACIONES
DE REACCIÓN-DIFUSIÓN***

Br. Francisco González

Tutor: Dr. Miguel Martín

Trabajo Especial de Grado



Caracas, 28 de octubre de 2010



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE FÍSICA



**“SIMULACIÓN EN COMPUTADORA DEL
CRECIMIENTO TUMORAL DE GLIOMAS
USANDO ECUACIONES DE REACCIÓN-
DIFUSIÓN”**

Br: Francisco González

Tutor: Dr. Miguel Martín Landrove

Caracas, octubre de 2010.

Agradecimientos

A Dios por escuchar mis plegarias y ayudarme cuando lo necesite.

A mi madre que me sirvió de ejemplo y siempre conté con su apoyo incondicional

A mi Padre por haberme comprado la computadora.

A mi Hermano Josue Gonzalez por ayudarme y colaborarme.

A mi Tía Belkis que siempre me dijo “eres un hombre con suerte” “eres dueño del mundo”.

A mi Abuela “carmen” la cual ha sido una segunda madre para mi.

A mi Abuela Lourdes (QEPD), la cual me apoyo en el comienzo de mi carrera.

A María Romero Eulacio la cual me apoyo y fue mi “amuleto de la suerte” durante un periodo critico de mi carrera.

A Rosa Espinoza la cual me brindo su apoyo y colaboración tanto en la carrera como en la tesis.

A mi Tutor Miguel Martín Landrove, por ofrecerme el tema de tesis y facilitarme todos los medios necesarios para su elaboración.

Al Profesor Andrés Correa el cual me brindo su ayuda y amistad durante toda la carrera.

A la Profesora Laura Delgado “Laurin” la cual me brindo su amistad y fue una “hada madrina” dándome el consejo necesario en las diversas ocasiones criticas que se me presentaron.

A mi novia María Eugenia Lugo la cual me brindo su apoyo y colaboración en la tesis.

Dedicatoria

Esta tesis esta dedica especialmente a dos personas:

Mi madre la cual me inculco valores como la responsabilidad, honradez, humildad, respeto, perseverancia, honestidad, compasión, solidaridad, lealtad, comunicación y paciencia.

Mi Abuela Lourdes a la cual prometí justo antes de morir que me graduaría.

Resumen

En este trabajo se crearon dos programas con la finalidad de simular el crecimiento de gliomas usando ecuaciones de reacción-difusión. Para ello fue necesario crear una imagen segmentada que indicara la distribución de materia blanca y gris en el cerebro. Luego se definió el tensor de difusión tomando en cuenta que los gliomas difunden más rápido en materia blanca que en materia gris. Así mismo en el programa uno se uso un término de proliferación exponencial (Swanson y Clartz) y para el segundo programa se utilizo un término de proliferación logístico.

A continuación se escogió un par ordenado (x,y) como punto de inicio del tumor; para generar luego: gráficas de curvas de nivel de nivel de densidades, gráficas de crecimiento del tumor en el cerebro, así como perfiles mes a mes y valores de concentración promedio, diámetro y concentración en el punto de origen. Como resultado se obtuvo que el programa 1 no se ajusta a la realidad, ya que su crecimiento supone que el tumor crece y difunde como si hubiese nutrientes y espacio ilimitado; mientras que el programa dos es más cercano a lo observable clínicamente en crecimiento de tumores. Además las imágenes que se generaron corroboran el hecho clínico de que el tumor difunde más allá del volumen microscópico.

Índice

Portada.....	I
Agradecimientos.....	II
Dedicatoria.....	III
Resumen.....	IV
Capítulo 1: Introducción.....	1
1.1 Objetivo General.....	2
1.1.1objetivos Específicos.....	2
1.2 Antecedentes.....	3
Capítulo 2: Sistema Nervioso Central.....	8
2.1 Microglía.....	9
2.2 Macroglía.....	10
2.2.1 Astroцитos.....	10
2.2.2 Oligodendrocitos.....	10
2.2.3 Células Ependimarias.....	11
2.2.4 Células De Müller.....	11
2.3 Componentes Del Sistema Nervioso Periférico.....	12
2.3.1 Células Satélites.....	12
2.3.2 Células De Schwann.....	12
2.3.3 La Sustancia Blanca.....	12
2.3.4 La Sustancia Gris.....	12
2.4 Los Tumores Cerebrales.....	13
2.5 Los Gliomas.....	15
2.5.1 Los Diferentes Tipos De Gliomas Son Los Sigüientes:.....	15
2.5.1.1 Astroцитomas.....	15
2.5.1.2 Gliomas Del Tronco Del Encéfalo.....	15
2.5.1.3 Ependimomas.....	16
2.5.1.4 Gliomas Del Nervio Óptico.....	17
2.5.1.5 Tumores Neuroectodérmicos Primitivos.....	17
2.5.1.6 Meduloblastomas.....	18
2.5.1.7 Craneofaringioma.....	18
2.5.1.8 Tumores De La Región Pineal.....	18
Capítulo 3: Modelos De Crecimiento De Gliomas.....	20
3.1 Exponencial.....	20
3.2 Gompertz.....	21
3.3 Autómaton Celular.....	21
3.4 Los Sistemas De Reacción-Difusión.....	22
3.5 Metodo De Diferencias Finitas.....	23
3.6 Metodo De Expansion De Taylor.....	23
3.7 Aproximacion De Diferencia Para Derivadas Parciales.....	30
3.8 Aproximacion Y Convergencia.....	31
3.9 Definiciones.....	32
3.9.1 Consistencia.....	32
3.9.2 Estabilidad.....	32
3.9.3 Convergencia.....	33
Capítulo 4: Metodología.....	34
Capítulo 5: Resultados Y Análisis.....	37

5.1 Gráficos De Simulación De Crecimiento Tumoral, Obtenidos Mediante El Programa 1 (Ecuación De Swanson Clartz).....	37
5.2 Gráficos De Simulación De Crecimiento Tumoral, Obtenidos Mediante El Programa 2 (Ecuación Con Término De Proliferación Logístico).	50
5.3 Curvas De Densidad Promedio, Diámetro, Densidad En El Punto De Origen Y Tiempo De Simulación En Función Del Tiempo(T).....	68
5.4 Análisis De Resultados	72
Capitulo 6: Conclusiones Y Recomendaciones.....	74
6.1 Conclusiones	74
6.2 Recomendaciones	76
Capitulo 7: Bibliografía	77
Capitulo 8: Anexos.	79
8.1 Brainweb: Simulated Brain Database, Http://Mouldy.Bic.Mni.Mcgill.Ca/Brainweb/	79
8.1.2 Formatos De Datos Para Descargar:	79

Índice de gráficos

Fig. 2.1: partes que conforman el Encéfalo	8
Fig. 2.2: partes que conforman una Neurona	13
Fig. 2.3: Imagen de un ependimoma.	17
Fig.4.1: Imagen segmentada del cerebro, donde el color azul representa al cráneo, el color rojo materia gris, el color verde materia blanca, el color amarillo representa zonas donde existe mezcla de materia blanca y gris, y el color naranja representa todas aquellas zonas donde no hay ninguna de las materias antes mencionadas.....	34
Fig.4.2: Imagen segmentada del cerebro, donde se muestra las coordenadas del punto (x,y) donde se inicia el crecimiento tumoral.	36
Fig. 5.1: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A._ $N=30$ días, B._ $N=60$ días, C._ $N=90$ días, D.- $N=120$ días.....	37
Fig.5.2: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A._ $N=150$ días, B._ $N=180$ días, C._ $N=210$ días, D.- $N=240$ días, E.- $N=270$ días, F.- $N=300$ días.	38
Fig.5.3: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A._ $N=330$ días, B._ $N=360$ días, C._ $N=450$ días, D.- $N=540$ días.	39
Fig. 5.4: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A._ $N=630$ días, B.- $N=720$ días, C._ $N=810$ días.....	40
Fig. 5.5: Gráfico de Perfil de densidad, donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. días), para $T=0.1$ días. A._ $N=30$ días, B.- $N=60$ días, C._ $N=90$ días D._ $N=120$ días.	41
Fig. 5.6: Gráfico de Perfil de densidad, donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. días), para $T=0.1$ días. A._ $N=150$ días, B.- $N=180$ días, C._ $N=210$ días D._ $N=240$ días.	42
Fig.5.7: Gráfico de Perfil de densidad, donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. días), para $T=0.1$ días. A._ $N=270$ días, B.- $N=300$ días, C._ $N=330$ días D._ $N=360$ días.	43
Fig. 5.8: Gráfico de Perfil de densidad, donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. días), para $T=0.1$ días. A._ $N=450$ días, B.- $N=540$ días, C._ $N=630$ días D._ $N=720$ días, E._ $N=810$ días.	44

Fig. 5.9: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=30 días, B.- N=60 días, C._N=90 días D._ N=120 días.	45
Fig. 5.10: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=150 días, B.- N=180 días, C._N=210 días D._ N=240 días.	46
Fig. 5.11: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=270 días, B.- N=300 días, C._N=330 días D._ N=360 días.	47
Fig. 5.12: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=450 días, B.- N=540 días, C._N=630 días D._ N=720 días	48
Fig. 5.13: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro N=810 días.....	49
Fig. 5.14: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para T=0.1 días. A._ N=30 días, B._ N=60 días, C._N=90 días, D.- N=120 días.	50
Fig. 5.15: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para T=0.1 días. A._ N=150 días, B._ N=180 días, C._N=210 días, D.- N=240 días.	51
Fig. 5.16: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para T=0.1 días. A._ N=270 días, B._ N=300 días, C._N=330 días, D.- N=360 días.	52
Fig. 5.17: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para T=0.1días. A._ N=450 días, B._ N=540 días, C._N=630 días, D.- N=720 días.	53
Fig. 5.18: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para T=0.1 días. A._ N=810 días, B._ N=900 días, C._N=990 días, D.- N=1080 días.	54
Fig. 5.19: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días,), para T=0.1 días. A._ N=30 días, B.- N=60 días, C._N=90 días D._ N=120 días.....	55
Fig. 5.20: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días,), para T=0.1 días. A._ N=150 días, B.- N=180 días, C._N=210 días D._ N=240 días.....	56
Fig. 5.21: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días,), para T=0.1 días. A._ N=270 días, B.- N=300 días, C._N=330 días D._ N=360 días.....	57
Fig. 5.22: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días,), para T=0.1 días. A._ N=450 días, B.- N=540 días, C._N=630 días D._ N=720 días.....	58
Fig. 5.23: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días,), para T=0.1 días. A._ N=810 días, B.- N=900 días, C._N=990 días D._ N=1080 días.....	59
Fig. 5.24: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días,), para T=0.1 días.	

A._ N=1170 días, B.- N=1260 días.....	60
Fig. 5.25: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días,), para T=0.1 días. A._ N=1350 días, B.- N=1440 días.....	61
Fig. 5.26: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días,), para T=0.1 días. N=1530 días.....	62
Fig. 5.27: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=30 días B._ N=60 días, C._ N=90 días, D._ N=120 días.....	63
Fig. 5.28: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=120 días B._ N=150 días, C._ N=180 días, D._ N=210 días.....	64
Fig. 5.29: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=240 días B._ N=270 días, C._ N=300 días, D._ N=330 días.....	65
Fig. 5.30: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=360 días B._ N=450 días, C._ N=540 días, D._ N=630 días.....	66
Fig. 5.31: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=720 días B._ N=810 días, C._ N=990 días, D._ N=1080 días.....	67
Fig. 5.32: Curvas de Concentración promedio en función del tiempo para el programa 1 y 2 (con T: 0.1 día).....	68
Fig. 5.33: Curva de Concentración promedio en función del tiempo del programa 2 (con T: 0.01 día).....	69
Fig. 5.34: Curva del Diámetro en función del tiempo del programa 1 y 2 (con T: 0.1 día).....	69
Fig. 5.35: Curva del Diámetro en función del tiempo del programa 2 (con T: 0.01 día).....	70
Fig. 5.36: Curva del Tiempo de simulación en función del tiempo del programa 1 y 2 (con T: 0.1 día).....	70
Fig. 5.37: Curva del Tiempo de simulación en función del tiempo del programa 2 (con T: 0.01 día).....	71

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

La cura y tratamiento del cáncer constituyen una de las metas más postergadas para médicos y científicos, porque el conocimiento de su fisiología, bioquímica y comportamiento en el tiempo, ha sido progresivo y paulatino, siendo aún un reto importante reconocer e interpretar eficientemente patrones de crecimiento, expansión e interacción en el cuerpo humano. Es necesario generar modelos cotejables con la realidad que permitan predecir su comportamiento y agresividad. Los glioblastomas multiformes (GBM) representan una forma de glioma que ataca el sistema nervioso central, específicamente el tejido cerebral, y representa una de las formas más agresivas de estas células tumorales, para cuyos pacientes afectados sin tratamiento, la expectativa de vida es de 10 meses en promedio, y para aquellos tratados con terapia “básica”, de 1.5 años. Es por ello que surge la motivación de construir modelos matemáticos que simulen el crecimiento de los gliomas, con un soporte anatómico real que describa su difusión en los diferentes tejidos, y su impacto de deformación en los tejidos circundantes; utilizando y mejorando la información disponible sobre el tumor, que a su vez se revierte en una mejor planificación del tratamiento, disminución de riesgos colaterales e incremento de la expectativa de vida de los pacientes.

En el capítulo 2 se discute sobre la anatomía funcional del sistema nervioso central, así como también sobre los tipos de tumores que se desarrollan en el cerebro, haciendo énfasis en los gliomas. En el capítulo 3 se hace una discusión sobre los diferentes modelos de crecimiento de gliomas, asimismo se presenta el método numérico a ser usado en el presente trabajo para resolver y discretizar la ecuación de reacción-difusión a usar. El capítulo 4 presenta la secuencia de procedimientos llevada a cabo para realizar este trabajo. En el capítulo 5 se exhiben los resultados obtenidos y su análisis respectivo.

En el capítulo 6 se exponen las conclusiones finales y las recomendaciones para mejorar y/o complementar este trabajo. El capítulo 7 enumera las distintas bibliografías consultadas y finalmente el capítulo 8 presenta los anexos que contiene información que puede complementar la teoría ya explicada anteriormente.

1.1 Objetivo general:

Realizar un código en computadora que permita simular el crecimiento tumoral de gliomas mediante ecuaciones de reacción-difusión.

1.1.1 Objetivos específicos:

- Realizar un código en computadora (utilizando MATLAB) para solución de la ecuación de reacción-difusión en condiciones de D (tensor de difusión) dependiente de la posición. (Aplicado para un caso unidimensional, aprovechando en la medida de lo posible lo que proporcione MATLAB en sus toolboxes, particularmente el de PDE), según el criterio de Swanson y Clartz.
- Implementar el código en sistemas bidimensionales creados en computadoras (una distribución de D que recuerde la distribución de materia gris y blanca) según el criterio de Swanson y Clartz. (Presentado como una especie de maniquí para simulación)
- Implementar el código sobre imágenes bidimensionales reales obtenidas por resonancia magnética (descargadas de BrainWeb) según el criterio de Swanson y Clartz.
- Introducir de modificaciones al modelo de Swanson (propias): término de proliferación logístico.

1.2 Antecedentes

El Profesor J.D. Murray, a inicios de los años 90, planteó una forma de medir el crecimiento del infiltramiento de un glioma a través de una ecuación de conservación [1], que indica:

Tasa de cambio de la población de células tumorales = (difusión de las células tumorales) + (proliferación neta de células tumorales) (1.1)

Expresión que matemáticamente puede se escrita como una ecuación diferencial parcial:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot J + \rho c \quad (1.2)$$

En la cual $c(x,t)$ designa la densidad de células tumorales en una posición x y a un tiempo t ; ρ denota la tasa de proliferación neta, y ∇ el operador gradiente espacial. Bajo la suposición de una difusión de acuerdo a la ley de Fick (las células se mueven desde una región de alta densidad a otra zona de baja densidad), $J = D\nabla c$, la ecuación anterior puede ser escrita como

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla c) + \rho c \quad (1.3)$$

Donde D es el coeficiente de difusión representativo de la movilidad activa de las células pertenecientes al glioma. El modelo se completa por las condiciones de frontera, las cuales imponen la no migración de células tumorales más allá de las fronteras del cerebro, y la condición inicial $c(x,0)=f(x)$, donde $f(x)$ define la distribución espacial inicial de las células malignas. El análisis inicial del modelo asume tejido cerebral homogéneo, tal que el coeficiente de difusión D , definiendo la movilidad aleatoria de las células del glioma, fuese constante y uniforme por todo el cerebro. El crecimiento celular

se toma generalmente como exponencial, ya que el término de crecimiento celular, ρc , en la ecuación es proporcional a la concentración de células.

Burgués et al. (1997) [2] estudiaron el modelo anterior en tres dimensiones con simetría esférica, y exploraron el comportamiento variado de los gliomas de grado intermedio en oposición a los gliomas de alto y bajo grado, mientras se ignoran los efectos de la frontera del cerebro. Confirmaron la inexistencia de discontinuidades en la combinación de las variables continuas ρ y D , bajo distintas formas.

Swanson et al. (1999-2003) [2] modificaron el modelo anterior de forma tal que pudiese ser aplicado de manera realista a pacientes específicos. Se introdujo la geometría compleja del cerebro mediante la inclusión de un atlas anatómico; y permitieron que la difusión (o movilidad de la célula) fuese una función de la variable espacial x , reflejando y comprobando la observación de que las células del glioma exhiben mayor movilidad en la materia blanca que en la gris. La ecuación original de conservación aún aplica pero se reescribe incluyendo la dependencia espacial de la difusión, $D(\vec{x})$:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c) + \rho c \quad (1.4)$$

Donde $D(\vec{x}) = D_g$, constante para \vec{x} en la materia gris; $D(\vec{x}) = D_w$ constante para \vec{x} en materia blanca, tal que $D_w > D_g$. Ellos estimaron la diferencia en el coeficiente de difusión entre materia gris y materia blanca, en un orden de entre 2 y 100 veces mayor.

El modelo de Swanson et al. incluye una descripción detallada de la distribución de la materia gris y blanca en todo el cerebro. Utilizan la aproximación de Fisher que expresa:

$$D = \frac{v^2}{4\rho} \quad (1.5)$$

La cual relaciona la velocidad del borde perceptible del tumor (v) con la tasa de proliferación neta ρ y el coeficiente de difusión D . Esta aproximación surge de la observación de que la velocidad de difusión ($2\sqrt{\rho D}$) es lineal con ρ y D .

Ellos observaron que el margen perceptible del tumor se movía alrededor de 1.5 centímetros en 180 días, dando una velocidad media de $v = 0.008$ cm/día. Para una tasa de crecimiento $\rho = 0.012$ /día, y obteniendo así el coeficiente de difusión $D = 0.0013$ cm²/día. Por otro lado se obtuvo que el coeficiente de difusión en materia blanca era 5 veces mayor que en materia gris ($D_b > D_g$).

Más adelante uso un modelo matemático para estudiar la entrega de la droga de agentes quimioterapéuticos para tratar el tumor. Obteniendo una heterogeneidad en la entrega de la droga, que se relaciona con la variabilidad en la densidad vascular a través del cerebro. Dando explicación a una confusión en el área clínica de la observación de disminución de la lesión en ciertas áreas con crecimiento continuado en otras áreas del cerebro.

Clatz et al. (2005) propusieron un nuevo modelo para simular el crecimiento tridimensional de Glioblastomas Multiformes (GBM). Introducen la parte anatómica y la discriminación del tipo de tejido invadido, utilizando un atlas anatómico compatible que incluye tanto la segmentación de estructuras anatómicas como la información de la difusión en las fibras de la materia blanca. Utilizaron el método de elemento finito (MEF) para simular la invasión del GBM en el parenquima cerebral, y su interacción mecánica con las estructuras invadidas, bajo lo que ellos denominan "efecto de masa". La invasión del GBM es modelado mediante una ecuación de Reacción-Difusión, donde el término de proliferación celular es del tipo de Gompertz, y el efecto masa está basado en una ecuación constitutiva lineal elástica del cerebro. La

simulación del crecimiento tumoral es comparada con el crecimiento real observado en Imágenes de resonancia magnetica de pacientes.

Ecuaciones de Clatz

Modelo de Difusión:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \text{div}(\underline{D}\nabla c) + S(c,t) - T(c,t) \quad \text{con } c \in [0,1], \quad \text{con } c_{\text{máx}} = 3.5 \times 10^4 \text{ cell mm}^{-3}$$

(1.6)

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \text{div}(\underline{D}\nabla c) + \rho c$$

(1.7)

Parámetros de Inicialización

$$\underline{J} \cdot \underline{n} = 0 \quad ; \quad B = \frac{D_{\text{WHITE}}}{D_{\text{GRAY}}} = \frac{1}{100}$$

Modelo Mecánico:

Módulo de Young, E:694 Pa

Coefficiente de Poisson: 0,40

$$\underline{E} = \underline{K}\underline{\varepsilon}, \quad \text{donde } \underline{\varepsilon} = \frac{1}{2}(\underline{\nabla U} + \underline{\nabla U}^T)$$

(1.8)

K = Matriz de Rigidez

Incremento de volumen en el GTV1 a un tiempo t:

$$\Delta V = V_t - V_o = V_o(e^{nt} - 1)$$

(1.9)

con $n = 2,2 \times 10^{-3} \text{ dias}^{-1}$

Ecuación de Equilibrio Mecánico:

$$\text{div}(\underline{\underline{\sigma}} - \lambda \text{II}_3 \underline{\underline{c}}) + \underline{\underline{fext}} = 0 \quad (1.10)$$

Se usa la ecuación homogénea 3-D linealizada de Millers.

Se usa el método de Elementos Finitos

$$[K][U] = [F]; \quad \text{Con } [\mu] \frac{\partial c}{\partial t} = (\rho |M| - |K|)[c] \quad (1.11)$$

CAPITULO 2: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El sistema nervioso central (SNC) está compuesto por el encéfalo y la médula Espinal. El encéfalo (comúnmente llamado cerebro) es un órgano muy importante, ya que controla el pensamiento, la memoria, las emociones, el tacto, la capacidad para el movimiento, la vista, la respiración, la temperatura, el apetito y todos los procesos que regulan nuestro cuerpo.

El encéfalo (ver figura 2.1) se puede dividir en el cerebro, tronco del encéfalo y el cerebelo.

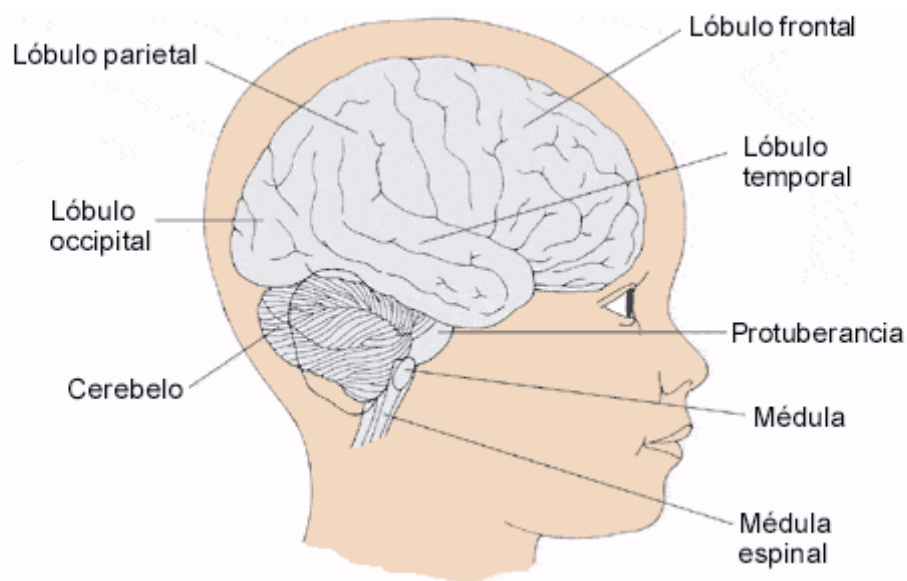


Fig. 2.1: partes que conforman el Encéfalo

El tejido glial o « glia » fue descrito por primera vez en 1856 por el patólogo Rudolf Virchow, siendo descrito inicialmente como el tejido conectivo propio del cerebro. Las Células Gliales, son células del tejido nervioso que no generan ni conducen impulsos nerviosos, sino que proporcionan soporte y

nutrientes a las neuronas.

Muchas de las células gliales del tejido nervioso desempeñan la función de soporte mecánico de las neuronas y son fundamentales en el desarrollo de las redes neuronales desde las fases embrionarias, pues juegan el rol de guía y control de las migraciones neuronales en las primeras fases de desarrollo así como la regulación bioquímica del crecimiento y desarrollo de los axones y dendritas. Son también las encargadas de servir de aislante de los tejidos nerviosos, al conformar las vainas de mielina que protegen y aíslan los axones de las neuronas. Mantienen las condiciones homeostáticas (oxígeno y nutrientes) y regulan las funciones metabólicas del tejido nervioso, además de proteger físicamente las neuronas del resto de tejidos y de posibles patógenos al conformar la barrera hematoencefálica. Aunque por mucho tiempo se consideraron las células gliales como elementos pasivos en la actividad nerviosa, trabajos recientes demuestran que son participantes activas de la transmisión sináptica, actuando como reguladoras de los neurotransmisores (liberando factores como ATP y sus propios neurotransmisores. Además las células gliales parecen conformar redes “paralelas” con conexiones sinápticas propias (no neuronales).

Por su morfología o función, entre las células gliales se distinguen varios tipos:

2.1 Microglía

Las células de la microglía representan a los macrófagos del Sistema Nervioso Central (SNC). Son parte del sistema inmunitario. Están inactivas en el SNC normal, pero en caso de inflamación o de daño, la microglia digiere (fagocita) los restos de las neuronas muertas.

2.2 Macroglía

2.2.1 Astrocitos (Astroglía)

Desde hace poco, se ha descubierto que son los precursores de las neuronas. Sufren un proceso de neurogénesis. El gran dogma de la no regeneración de las neuronas queda así refutado. Entre otras de sus múltiples características esta es una muy importante.

Genéricamente a los astrocitos se les llama astroglía. Son muy abundantes en el cerebro y la médula espinal. Su morfología (como indica su nombre) recuerda a una estrella por la gran cantidad de prolongaciones que se irradian del soma. Colaboran en la neurotransmisión y están involucrados en el metabolismo neuronal. Proporcionan soporte físico y nutricional a las neuronas:

- Limpian "desechos" del cerebro;
- Transportan nutrientes hacia las neuronas;
- Sostienen en su lugar a las neuronas;
- Digieren partes de las neuronas muertas;
- Regulan el contenido del espacio extracelular.

La variedad de astrocitos fibrosos se ubica en la sustancia blanca. En sus prolongaciones existe una gran cantidad de fibrillas (gliofibrillas).

Los astrocitos protoplasmáticos están en la sustancia gris. En sus prolongaciones se observa el citoplasma del soma.

2.2.2 Oligodendrocitos (oligodendroglía)

Los oligodendrocitos o en conjunto oligodendroglía son más pequeños que los astrocitos y tienen pocas prolongaciones. Además de la función de sostén y unión, se encargan de formar la vaina de mielina en el sistema nervioso central.

2.2.3 Células endimarias (endimocitos)

Las células del epitelio endimario (endimocitos, tanicitos) revisten los ventrículos del encéfalo y del conducto endimario de la médula espinal que contienen al líquido cefalorraquídeo LCR.

Los tanicitos son células de contacto entre el tercer ventrículo del cerebro y la eminencia media hipotalámica. Su función no es bien conocida, y se les ha atribuido un papel de transporte de sustancias entre el LCR del tercer ventrículo y el sistema porta hipofisiario. Pueden considerarse una variedad especializada de células endimarias.

Las células del epitelio coróideo producen líquido cefalorraquídeo (LCR), a nivel de los plexos coróideos, en los ventrículos cerebrales.

2.2.4 Células de Müller

Representan el principal componente glial de la retina en los vertebrados. Se relacionan con el desarrollo, organización y función de la retina. Puede que tengan algo que ver con el crecimiento del ojo y que intervengan en la modulación del procesamiento de la información en las neuronas circundantes.

2.3 Componentes del Sistema Nervioso Periférico (SNP)

2.3.1 Células satélites

Las células satélites proporcionan soporte físico, protección y nutrición para las neuronas ganglionares de los ganglios nerviosos craneales, espinales y autonómicos en el Sistema Nervioso Periférico - (SNP).

2.3.2 Células de Schwann

Las células de Schwann se encargan de proporcionar aislamiento (mielina) a las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP). Son el equivalente periférico de los oligodendrocitos del SNC.

2.3.3 La Sustancia Blanca

Es una parte del Sistema Nervioso Central compuesta de fibras nerviosas mielinizadas (recubiertas de mielina, sustancia que permite transmitir más rápidamente el impulso nervioso).

Las fibras nerviosas contienen sobre todo axones (un axón es la parte de la neurona encargada de la transmisión de información a otra célula nerviosa).

2.3.4 La Sustancia Gris

Corresponde a aquellas zonas del Sistema Nervioso Central en la que existe un predominio de las neuronas (ver figura 2.2) que se reúnen, formados en la médula espinal con una sustancia gris que se aprecia en su centro.

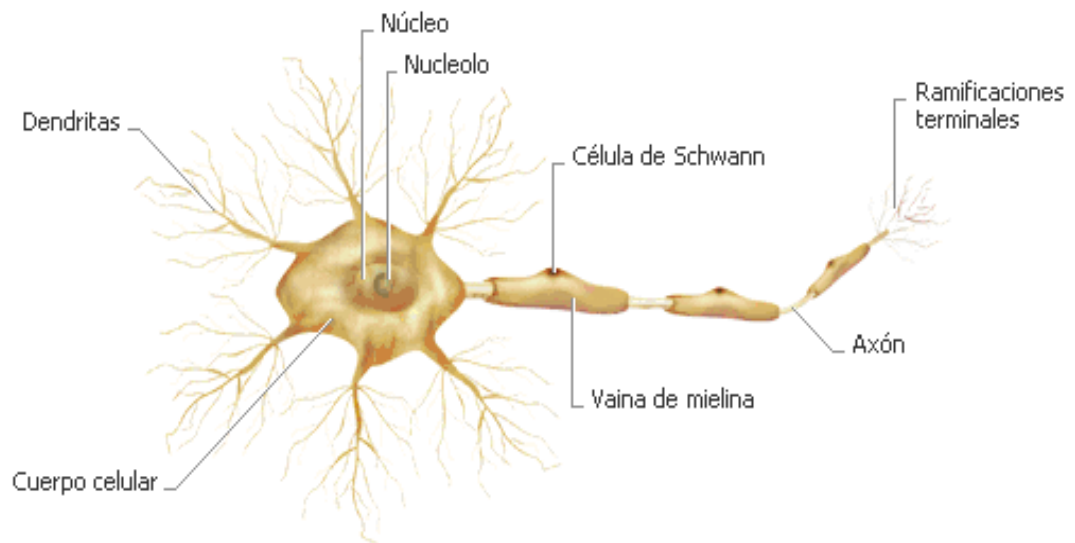


Fig. 2.2: partes que conforman una Neurona

2.4 Los tumores cerebrales

Son los tumores sólidos más frecuentes en los niños. A aproximadamente 1500 niños en Estados Unidos se les diagnostica un tumor cerebral cada año. Los tumores cerebrales, ya sean malignos o benignos, tienen su origen en las células del cerebro. Un tumor es un crecimiento anormal de tejido.

Un tumor benigno no contiene células cancerosas y, generalmente, una vez extraído no vuelve a aparecer. La mayoría de los tumores benignos tienen los bordes bien delimitados, lo cual significa que no invaden el tejido que los rodea. No obstante, estos tumores pueden causar síntomas similares a los de los tumores cancerosos debido a su tamaño y ubicación en el cerebro.

Los tumores cerebrales malignos contienen células cancerosas. Estos tumores generalmente crecen rápidamente e invaden los tejidos que los rodean. Los tumores cerebrales malignos no suelen diseminarse a otras partes del cuerpo, pero pueden reaparecer después del tratamiento. A veces, un

tumor cerebral que no es canceroso se considera maligno debido a su tamaño, su ubicación y el daño que puede producir en las funciones vitales del cerebro.

Los tumores cerebrales pueden aparecer a cualquier edad. Los tumores cerebrales que se desarrollan en bebés y niños son extremadamente diferentes de los que se desarrollan en adultos, ya sea en términos del tipo de células y de la receptividad al tratamiento.

La mayoría de los tumores cerebrales tienen anomalías de los genes que participan en el control del ciclo celular, haciendo que las células crezcan de manera no controlada. Dichas anomalías se deben a alteraciones directas de los genes o a desarreglos de los cromosomas que hacen cambiar la función de un gen.

Los pacientes que tienen ciertas enfermedades genéticas (por ejemplo, la neurofibromatosis, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, el síndrome de Li-Fraumeni y el retinoblastoma) tienen también mayor riesgo de desarrollar tumores del sistema nervioso central. Existen también algunos informes de niños de la misma familia que desarrollaron tumores cerebrales sin tener ninguno de los síndromes genéticos anteriores.

Los investigadores han estudiado a los padres de niños que tienen tumores cerebrales y su exposición en el pasado a ciertas sustancias químicas. Algunas sustancias químicas pueden cambiar la estructura de un gen que protege al cuerpo de las enfermedades y del cáncer. Los trabajadores de las refinerías de petróleo, de las fábricas de caucho y ciertas sustancias químicas tienen una mayor incidencia de ciertos tipos de tumores. Aún se desconoce la sustancia química tóxica (si es que existe alguna) que está relacionada con dicho aumento en el desarrollo de tumores.

Los niños que han recibido radioterapia en la cabeza como parte de un tratamiento previo para otros tumores malignos también tienen mayor riesgo de desarrollar nuevos tumores cerebrales.

2.5 Los Gliomas

Son neoplasias intracraneales generalmente difusos e invasivos, y constituyen cerca de la mitad de todos los tumores primarios del cerebro [1]. Con el incremento de la capacidad de detección de la tomografía computarizada y resonancia magnética durante las dos décadas pasadas se ha logrado no solo la detección temprana de los gliomas sino también ha proporcionado una mejor definición de los patrones geométricos de los gliomas.

Los gliomas son altamente difusos a diferencia de la mayoría de otros tumores; los resultados experimentales indican que en un plazo de 7 días de implantación del tumor en el cerebro de una rata, las células de gliomas se pueden identificar a través del sistema nervioso central como células solitarias, encontrándose el crecimiento denso del tumor en la zona de implantación.

2.5.1 Los diferentes tipos de gliomas son los siguientes:

2.5.1.1 Astrocitomas: son tumores de células gliales que derivan de células de tejido conectivo llamadas astrocitos. Estas células pueden encontrarse en cualquier lugar del encéfalo o de la médula espinal. Los astrocitomas constituyen el tipo de tumor cerebral más frecuente en los niños. Los astrocitomas se suelen subdividir en tumores de alto grado y tumores de bajo grado. Los astrocitomas de alto grado son los más malignos de todos los tumores cerebrales. Además, los astrocitomas se clasifican según las señales que presentan, los síntomas que causan, el tratamiento y el pronóstico. Sin embargo, todos estos elementos dependen de la ubicación del tumor. La ubicación más común de estos tumores es el cerebelo; por ello reciben el nombre de astrocitomas cerebelares. Los pacientes suelen tener síntomas de aumento de la presión intracraneal, dolores de cabeza y vómitos. También se pueden originar dificultades en la marcha y la coordinación, así como visión doble.

2.5.1.2 Gliomas del tronco del encéfalo: son los tumores que se encuentran en el tronco del encéfalo. La mayoría de los tumores del tronco del encéfalo no se puede extraer quirúrgicamente debido a su ubicación remota y a

las delicadas y complejas funciones que se controlan en esta área. Los gliomas del tronco del encéfalo se producen casi exclusivamente en la infancia, principalmente en los niños en edad escolar. El niño generalmente no registra aumento de la presión intracraneal, pero puede presentar problemas como visión doble, dificultad para mover la cara o un lado del cuerpo o dificultades en la marcha y la coordinación.

2.5.1.3 Ependimomas: son también tumores de las células gliales (ver figura 2.3). Generalmente se desarrollan en el revestimiento de los ventrículos o en la médula espinal. El lugar donde se suelen encontrar con más frecuencia en los niños es en las proximidades del cerebelo. El tumor a menudo obstruye el flujo de líquido cefalorraquídeo (el líquido que baña el encéfalo y la médula espinal) causando un aumento de la presión intracraneal. Este tipo de tumor afecta principalmente a los niños menores de 10 años. Los ependimomas pueden crecer lentamente, en comparación con otros tumores cerebrales, pero pueden reaparecer una vez que se termina el tratamiento. Los ependimomas recurrentes son tumores más invasivos y presentan mayor resistencia al tratamiento.

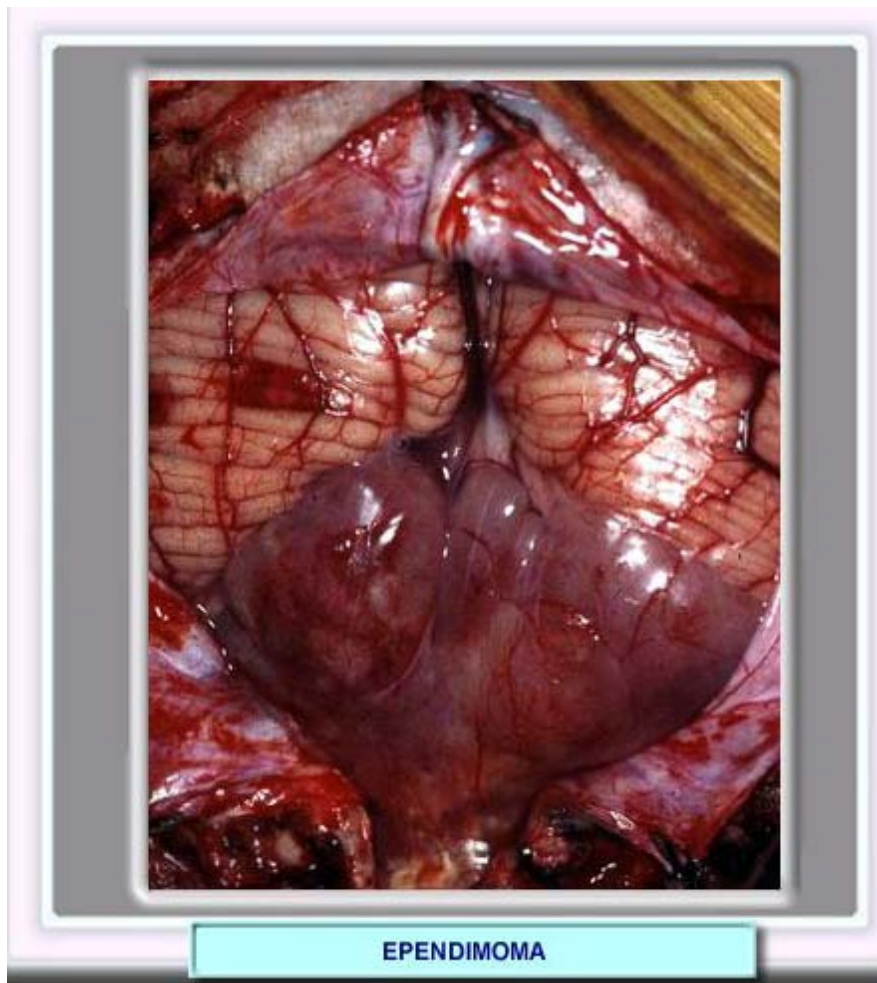


Fig. 2.3: Imagen de un ependimoma.

2.5.1.4 Gliomas del nervio óptico (ver figura 4): se encuentran en la zona de los nervios que envía mensajes desde los ojos hasta el encéfalo. A menudo se encuentran en personas que padecen neurofibromatosis, una condición de nacimiento que hace que los niños sean más propensos a desarrollar tumores en el encéfalo. Los pacientes suelen presentar pérdida de visión y problemas hormonales, ya que estos tumores generalmente están situados en la base del encéfalo donde se ubica el control hormonal. Por lo general son difíciles de tratar debido a que están rodeados de estructuras encefálicas muy sensibles.

2.5.1.5 Tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET): pueden aparecer en cualquier parte del encéfalo de un niño, aunque la ubicación más frecuente es la parte posterior del encéfalo, cerca del cerebelo. Cuando

aparecen en esta zona se denominan meduloblastomas. Los síntomas dependen de su ubicación en el encéfalo pero, por lo general, el niño experimenta un aumento de la presión intracraneal. Estos tumores crecen rápidamente y suelen ser malignos y, en ocasiones, se propagan a todo el encéfalo o a la médula espinal.

2.5.1.6 Meduloblastomas: son un tipo de P.N.E.T que se encuentra cerca de la línea media del cerebelo. Este tumor crece rápidamente y a menudo obstruye el drenaje del líquido cefalorraquídeo (el líquido que baña el encéfalo y la médula espinal), causando síntomas asociados con un aumento de la presión intracraneal (ICP). Las células de los meduloblastomas pueden diseminarse (por metástasis) a otras zonas del sistema nervioso central, especialmente alrededor de la médula espinal. Generalmente se requiere un tratamiento combinado de cirugía, radiación y quimioterapia para controlar estos tumores.

2.5.1.7 Craneofaringioma: son tumores benignos que aparecen en la base del encéfalo, cerca de los centros hormonales y de los nervios que van desde los ojos al encéfalo. La mayoría de los pacientes que tienen este tipo de tumor desarrolla los síntomas antes de los 20 años de edad. Los síntomas incluyen dolores de cabeza y problemas en la visión. Los desequilibrios hormonales son frecuentes e incluyen la falta de crecimiento y baja estatura. También pueden aparecer síntomas de aumento de la presión intracraneal. Aunque estos tumores son benignos, son difíciles de eliminar debido a que están rodeados de estructuras encefálicas muy sensibles.

2.5.1.8 Tumores de la región pineal: Cerca de la glándula pineal, que contribuye a controlar los ciclos del sueño y la vigilia, pueden desarrollarse muchos tumores diferentes. Los gliomas son frecuentes en esta región, al igual que los pineoblastomas (PNET). Además, los tumores de las células germinales, otro tipo de tumores malignos, también pueden aparecer en esta zona.

Los tumores en esta área son más frecuentes en los niños que en los adultos y constituyen entre el 3 y el 8 por ciento de los tumores cerebrales pediátricos. Los quistes benignos de la glándula pineal también aparecen en este lugar, con lo que resulta difícil diferenciar entre un tumor maligno y uno benigno. Con frecuencia es necesario realizar una biopsia o extraer el tumor para distinguir si se trata de un tumor maligno o uno benigno. Los pacientes que tienen tumores en esta zona a menudo padecen dolores de cabeza o síntomas de aumento de la presión intracraneal. El tratamiento depende del tipo de tumor y de su tamaño.

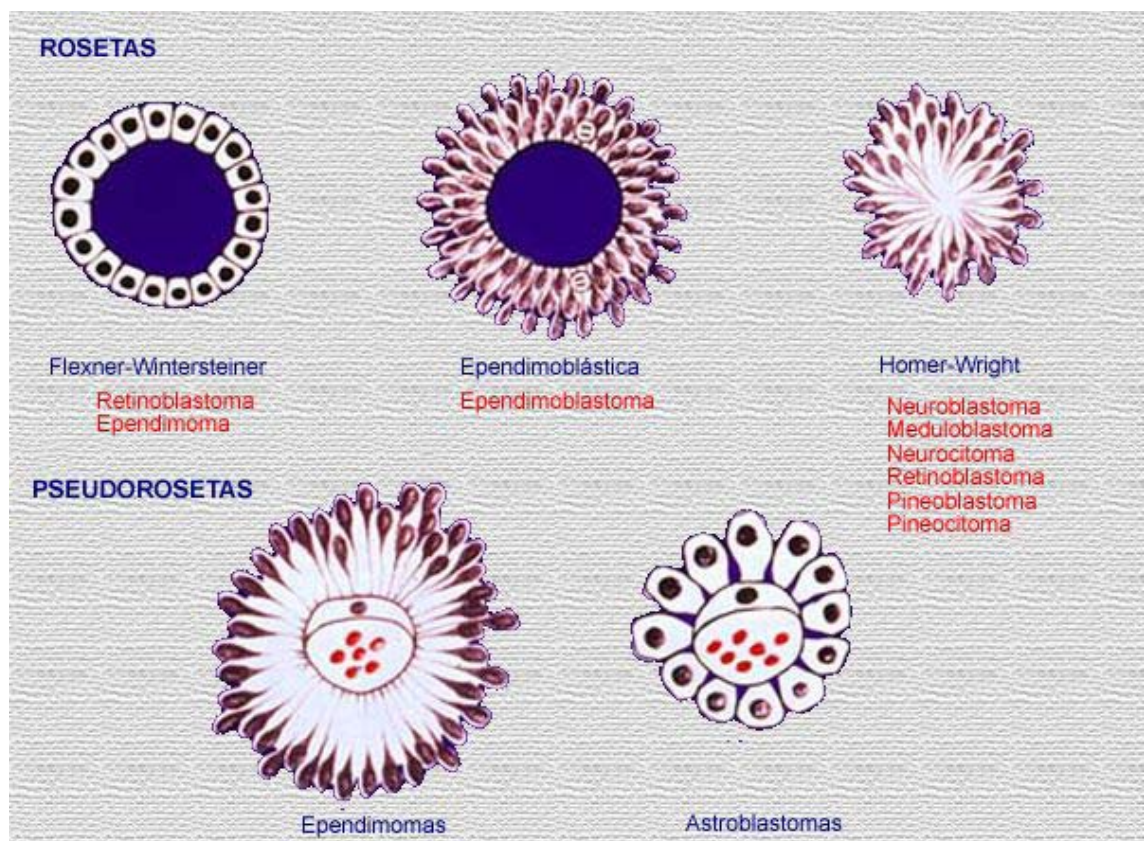


Figura 2.4: imágenes histológicas de las células de los diferentes gliomas.

CAPITULO 3: Modelos de Crecimiento de Gliomas.

Los modelos matemáticos han sido utilizados como marco teórico para describir la naturaleza invasiva de los gliomas. Los modelos de crecimiento tumoral se han clasificado dependiendo de la escala de observación [4] principalmente, (y de la medición o no de su interacción con el medio o tejidos circundantes):

Modelos Microscópicos y celulares (a escala de división celular):

- Comportamiento Aislado de la Célula (Gompertz, Exponencial)
 - Comportamiento Interactivo de las células con su entorno (Automatón Celular)
 - Modelos Macroscópicos (evolución de la densidad local de las células tumorales).
- Propagación del tumor descrita a partir de la Ecuación de Reacción-Difusión.

3.1 Exponencial

El primer trabajo sobre una población en crecimiento exponencial fue realizado por Reverend T.R. Malthus en 1798. El crecimiento exponencial es la ley más simple de la proliferación, $N(t) = N(0)e^{kt}$.

Describe la densidad demográfica $N(t)$ en cualquier momento t en función de la población inicial la densidad $N(0)$ y la tasa de crecimiento con constante k . El valor de k depende de lo intrínseco de la agresividad del tumor. Esta función se satisface para cuantificar el crecimiento de tumores pequeños

durante un corto plazo. El análisis de datos clínicos parece demostrar que éste es el mejor modelo que describe un crecimiento medio de tumores humanos, más bien que del tumor individual [5].

3.2 Gompertz

El trabajo de Malthus fue modificado más adelante, en detalle por Gompertz M (1825). Más allá de cierto tamaño, el crecimiento exponencial retrasa gradualmente y puede acercarse a un límite asintótico de Malthusian. El crecimiento, que es inicialmente exponencial, se limita de hecho más adelante a uno asintótico y se llama el crecimiento de Gompertz. Los tumores se convierten, en el modo de Gompertz, con una tasa de crecimiento que disminuye con el crecimiento tumoral. Las publicaciones basadas en la cinética de Gompertz refieren a un artículo de Laird en 1969 [Laird, 1969] demostrando la validez de la cinética de Gompertz para algunos tumores. Laird midió el crecimiento de "19 ejemplos de 12 diversos tumores de la rata, del ratón, y del conejo" y concluyó que este modelo del crecimiento parece ser una característica biológica general del crecimiento de tumores." la ley del crecimiento de Gompertz" se ha utilizado para describir el crecimiento de un tumor sólido, avascular, en el nivel de la población y ha tenido cierto éxito en su uso clínico [Lazareff et al., 1999, Bajzer, 1999].

3.3 Autómaton Celular

El modelo de Gompertz y los modelos exponenciales se pueden considerar como modelos microscópicos del crecimiento del tumor, porque las interacciones entre las células tumorales y los tejidos no son considerados. El modelo de autómaton celular hace el acoplamiento entre la proliferación microscópica celular y el modelo macroscópico de la difusión celular. Este enfoque se diferencia de tratamientos deterministas porque calcula cada división e interacción en una escala celular para simular el comportamiento

macroscópico del crecimiento del tumor. El automatón celular se utiliza para simular el crecimiento temprano de los tumores y para examinar su vascularización y metabolismo. Las curvas de Gompertz se pueden considerar como caso simple de autómatas. Los modelos incorporan las células normales, las células tumorales, espacio necrótico o vacío, y los micro-recipientes. Las células y los micro-recipientes afectan la concentración extracelular, la cual, afecta la evolución de cada autómatas. Otros modelos consideran el desarrollo del comportamiento social, expresado en la cooperativa movimiento celular [5]

3.4 Los sistemas de reacción-difusión

Son modelos matemáticos que describen cómo una o más sustancias distribuidas en el espacio cambian bajo la influencia de dos procesos: reacciones químicas locales en las que las sustancias se transforman las unas en las otras, y difusión, que provoca que las sustancias se expandan en el espacio. El resultado de este proceso es una configuración estable en la que la composición química es no uniforme en un dominio espacial.

Los sistemas de reacción-difusión se aplican a la modelización de procesos tanto químicos como dinámicos de naturaleza no química. Encontramos ejemplos de tales aplicaciones en biología, geología, física y ecología. Matemáticamente, los sistemas de reacción-difusión tienen la forma de ecuaciones parabólicas en derivadas parciales (EDP) y pueden representarse bajo la forma general:

$$\partial_t \vec{q} = \underline{D} \Delta \vec{q} + \vec{R}(\vec{q})$$

donde cada componente del vector $\vec{q}(\vec{x}, t)$ representa la concentración de una sustancia, \underline{D} es una matriz diagonal de coeficientes de difusión, Δ denota el operador laplaciano y \vec{R} da cuenta de las reacciones locales.

En la actualidad son variados los trabajos que se adelantan en el tema de las ecuaciones de reacción-difusión, así como los métodos matemáticos

utilizados para su estudio que van desde trabajos computacionales de aproximación numérica hasta la teoría de ecuaciones diferenciales ordinaria, el análisis funcional lineal y el análisis funcional no lineal que incluye entre otros la teoría de puntos fijos, teoría de bifurcación, técnicas variacionales y topológicas, etc.

Para la solución de estas EDP pueden utilizarse una gran variedad de técnicas. Entre otras técnicas pueden mencionarse, los métodos de diferencias finitas, los métodos de elementos finitos, los métodos de volúmenes finitos, los métodos espectrales, etc.

Todos ellos tienen defensores y detractores, en algunos casos irreconciliables. En realidad, cada uno de ellos puede ser el mejor según la aplicación que se considere. Por ser el más sencillo, y no requerir transformar la EDP, se analizará el método de las diferencias finitas (MDF).

3.5 METODO DE DIFERENCIAS FINITAS

El método de diferencias finitas es una clásica aproximación para encontrar la solución numérica de las ecuaciones que gobiernan el modelo matemático de un sistema continuo. Básicamente, en una solución por diferencias finitas, las derivadas son reemplazadas por aproximaciones en diferencias finitas, convirtiendo entonces un problema de ecuaciones diferenciales en un problema algebraico fácilmente resoluble por medios comunes (especialmente matriciales).

3.6 METODO DE EXPANSION DE TAYLOR

El método de expansión de Taylor es una forma alternativa de obtener aproximaciones de diferencia. Este método no solo deduce las fórmulas de diferencia sistemáticamente, sino que también deduce los términos de error.

Para una derivada de p-ésimo orden, el número mínimo de puntos de

datos requeridos para deducir una aproximación de diferencia es $P+1$, así por ejemplo una aproximación de diferencia para la primera derivada de una función necesita por lo menos de dos puntos de datos. Consideremos la deducción de la aproximación de diferencia para $f'_i = f'(x_i)$ en términos de $f_i = f(x_i) \wedge f_{i+1} = f(x_{i+1})$. La expansión de Taylor de f_{i+1} alrededor de x_i es $f_{i+1} = f_i + h \cdot f'_i + \frac{h^2}{2} \cdot f''_i + \frac{h^3}{6} \cdot f'''_i + \frac{h^4}{24} \cdot f^{IV}_i + \dots$ (1). Resolviendo la ecuación

anterior para la primera derivada, tenemos $f'_i = \frac{f_{i+1} - f_i}{h} - \frac{h}{2} \cdot f''_i - \frac{h^2}{6} \cdot f'''_i - \dots$ (2).

Si ignoramos todos los términos con excepción del primero del miembro derecho de la ecuación (2), obtendremos la aproximación por diferencia hacia adelante. Los términos que se ignoran constituyen el error de truncado, representado por el término inicial, $-(h/2) \cdot f''_i$. Los demás términos desaparecen más rápidamente que el inicial cuando h disminuye. La aproximación de diferencia hacia adelante, con el error de truncado incluido, se expresa como $f'_i = \frac{f_{i+1} - f_i}{h} + E$ (3), donde $E \approx -\frac{h}{2} \cdot f''_i$. El término E indica que el error es aproximadamente proporcional al intervalo de la retícula h . El error también es proporcional a la segunda derivada f''_i .

De la misma manera podemos expandir f_{i-1} alrededor de x_i en la forma $f_{i-1} = f_i - h \cdot f'_i + \frac{h^2}{2} \cdot f''_i - \frac{h^3}{6} \cdot f'''_i + \frac{h^4}{24} \cdot f^{IV}_i - \dots$ (4), y resolviendo nuevamente

para la primera derivada, tenemos $f'_i = \frac{f_i - f_{i-1}}{h} + \frac{h}{2} \cdot f''_i - \frac{h^2}{6} \cdot f'''_i - \dots$ y aquí de la

misma manera $f'_i = \frac{f_i - f_{i-1}}{h} + E$ (5), donde $E \approx \frac{h}{2} \cdot f''_i$. Esta aproximación se denomina de diferencia hacia atrás.

Tomemos ahora ambas aproximaciones y restemos (4) de (1):

$$f_{i+1} - f_{i-1} = 2 \cdot h \cdot f'_i + \frac{1}{3} \cdot h^3 \cdot f_i''' + \dots \quad (6), \text{ expresión de la cual se ha}$$

eliminado el término f_i'' . Resolviendo para f'_i , obtenemos

$$f'_i = \frac{f_{i+1} - f_{i-1}}{2 \cdot h} - \frac{1}{6} \cdot h^2 \cdot f_i''' + \dots \quad (7).$$

Con el término de error incluido, la aproximación de diferencia central se

expresa como $f'_i = \frac{f_{i+1} - f_{i-1}}{2 \cdot h} + E$ (8), donde $E \approx -\frac{1}{6} \cdot h^2 \cdot f_i'''$.

Resulta interesante observar que gracias a la cancelación del término f_i'' , el error de la aproximación es proporcional al cuadrado de h y no a h . Entonces, reduciendo h reducimos el error con mayor rapidez que con las otras aproximaciones.

Como ya se expuso, una aproximación de diferencia de $f_i^{(p)}$ requiere al menos $p+1$ puntos de datos. Aumentando el número de puntos de datos puede obtenerse una aproximación de diferencia más exacta.

Como ilustración de lo anterior, deduciremos una aproximación de diferencia para la primera derivada f'_i utilizando tres puntos de datos f_i, f_{i+1}, f_{i+2} , de modo que tenemos un punto más del mínimo requerido. Las expansiones para $f_{i+1} \wedge f_{i+2}$ se escriben:

$$f_{i+1} = f_i + h \cdot f'_i + \frac{h^2}{2} \cdot f_i'' + \frac{h^3}{6} \cdot f_i''' + \frac{h^4}{24} \cdot f_i^{IV} + \dots \quad (9).$$

$$f_{i+2} = f_i + 2 \cdot h \cdot f'_i + \frac{4 \cdot h^2}{2} \cdot f_i'' + \frac{8 \cdot h^3}{6} \cdot f_i''' + \frac{16 \cdot h^4}{24} \cdot f_i^{IV} + \dots \quad (10).$$

Con estas dos ecuaciones es posible cancelar los términos de la segunda derivada, de modo que el término inicial de los errores de truncado es el término de la derivada de tercer orden. Por otro lado, si se eliminaran los términos de la tercera derivada de las ecuaciones (9) y (10) en lugar de los de la segunda derivada, la aproximación de diferencia obtenida sería menos exacta porque el término del error inicial sería de segundo orden en lugar de ser de tercer orden.

Multiplicado la (9) por 4 y restándole la (10), obtenemos

$$4 \cdot f_{i+1} - f_{i+2} = 3 \cdot f_i + 2 \cdot h \cdot f'_i - \frac{2}{3} \cdot h^3 \cdot f_i''' + \dots \quad (11). \text{ Resolviendo para } f'_i :$$

$$f'_i = \frac{(4 \cdot f_{i+1} - f_{i+2} - 3f_i)}{2 \cdot h} + E \quad (12), \text{ dónde el término de error está dado por}$$

$E \approx \frac{1}{3} \cdot h^2 \cdot f_i'''$. La (12) es la aproximación de diferencia hacia adelante de tres puntos. Su error es del mismo orden que el de la aproximación por diferencia central de dos puntos.

Análogamente, la aproximación de diferencia hacia atrás de tres puntos

puede deducirse utilizando $f_i, f_{i-1}, f_{i-2} \rightarrow f'_i = \frac{(-4 \cdot f_{i-1} + f_{i-2} + 3f_i)}{2 \cdot h} + E \quad (13),$

dónde $E \approx -\frac{1}{3} \cdot h^2 \cdot f_i'''$.

Las aproximaciones de diferencia para la segunda derivada se deducen aplicando el mismo principio, el cual consiste en eliminar la primera derivada y el mayor número posible de derivadas de orden dos ó superior.

Como ilustración deduciremos la aproximación de diferencia para f''_i en términos de f_i, f_{i-1}, f_{i+1} . Las expansiones de Taylor de f_{i-1} y f_{i+1} están dadas

por las ecuaciones (4) y (1) respectivamente. Sumando ambas obtenemos:

$$f_{i+1} + f_{i-1} = 2 \cdot f_i + h^2 \cdot f_i'' + \frac{h^4}{12} \cdot f_i^{IV} + \dots \quad \text{ó de forma equivalente}$$

$$f_{i+1} + f_{i-1} - 2 \cdot f_i = h^2 \cdot f_i'' + \frac{h^4}{12} \cdot f_i^{IV} + \dots$$

Entonces si truncamos después del término f'' y reacomodamos los términos tendremos $f_i'' = \frac{f_{i+1} + f_{i-1} - 2 \cdot f_i}{h^2} + E$

(14). La ecuación anterior es la aproximación de diferencia central para f_i'' ,

dónde el error está representado por $E \approx -\frac{h^2}{12} \cdot f_i^{IV}$.

Podemos deducir otra aproximación de diferencia para f_i'' en términos de f_i, f_{i-1}, f_{i-2} (el número mínimo de puntos de datos para $p=2$ es 3). Si multiplicamos por 2 la expansión de Taylor de f_{i-1} y la restamos de f_{i-2} , el resultado será:

$$f_{i-2} - 2 \cdot f_{i-1} = -f_i + h^2 \cdot f_i'' - h^3 \cdot f_i''' + \dots$$

Resolviendo la anterior para la segunda derivada:

$$f_i'' = \frac{f_{i-2} - 2 \cdot f_{i-1} + f_i}{h^2} + E \quad (15), \text{ en la cual el error está dado por } E \approx h \cdot f_i'''$$

La ecuación (15) es la aproximación de diferencia hacia atrás para f_i'' . El orden de su error de truncado es menor que el de la aproximación de diferencia central, dada por (14). De éste modo la mayor exactitud pertenece a la aproximación de diferencia central.

De forma similar podemos obtener aproximaciones de diferencia para derivadas superiores, pero la deducción se hace cada vez más laboriosa al aumentar tanto el número de términos como el orden de la derivada.

Sería útil por lo tanto el desarrollo de algoritmos computacionales que permitan hallar automáticamente la aproximación de diferencia para un conjunto dado de datos.

No obstante, seguidamente damos las expresiones de diferencias, cuyo uso es frecuente:

Primera derivada

Aproximaciones de diferencia hacia adelante

$$f'_i = \frac{f_{i+1} - f_i}{h} + E \quad ; \quad E \approx -\frac{1}{2} \cdot h \cdot f''_i$$

$$f'_i = \frac{-f_{i+2} + 4 \cdot f_{i+1} - 3 \cdot f_i}{2 \cdot h} + E \quad ; \quad E \approx \frac{1}{3} \cdot h^2 \cdot f'''_i$$

$$f'_i = \frac{2 \cdot f_{i+3} - 9 \cdot f_{i+2} - 18 \cdot f_{i+1} - 11 \cdot f_i}{6 \cdot h} + E \quad ; \quad E \approx -\frac{1}{4} \cdot h^3 \cdot f^{IV}_i$$

Aproximaciones de diferencia hacia atrás

$$f'_i = \frac{f_i - f_{i-1}}{h} + E \quad ; \quad E \approx \frac{1}{2} \cdot h \cdot f''_i$$

$$f'_i = \frac{+f_{i-2} - 4 \cdot f_{i-1} + 3 \cdot f_i}{2 \cdot h} + E \quad ; \quad E \approx \frac{1}{3} \cdot h^2 \cdot f'''_i$$

$$f'_i = \frac{-2 \cdot f_{i-3} + 9 \cdot f_{i-2} - 18 \cdot f_{i-1} + 11 \cdot f_i}{6 \cdot h} + E \quad ; \quad E \approx \frac{1}{4} \cdot h^3 \cdot f^{IV}_i$$

Aproximaciones de diferencia centrales

$$f'_i = \frac{f_{i+1} - f_{i-1}}{2 \cdot h} + E \quad ; \quad E \approx -\frac{1}{6} \cdot h^2 \cdot f'''_i$$

$$f'_i = \frac{-f_{i+2} + 8 \cdot f_{i+1} - 8 \cdot f_{i-1} + f_{i-2}}{12 \cdot h} + E \quad ; \quad E \approx \frac{1}{30} \cdot h^4 \cdot f^{IV}_i$$

Segunda derivada

Aproximaciones de diferencias hacia adelante

$$f_i'' = \frac{f_{i+2} - 2 \cdot f_{i+1} + f_i}{h^2} + E \quad ; \quad E \approx h \cdot f_i'''$$

$$f_i'' = \frac{-f_{i+3} + 4 \cdot f_{i+2} - 5 \cdot f_{i+1} + 2 \cdot f_i}{h^2} + E \quad ; \quad E \approx \frac{11}{12} \cdot h^2 \cdot f_i^{IV}$$

Aproximaciones de diferencia hacia atrás

$$f_i'' = \frac{f_{i+2} - 2 \cdot f_{i+1} + f_i}{h^2} + E \quad ; \quad E \approx h \cdot f_i'''$$

$$f_i'' = \frac{-f_{i-3} + 4 \cdot f_{i-2} - 5 \cdot f_{i-1} + 2 \cdot f_i}{h^2} + E \quad ; \quad E \approx \frac{11}{12} \cdot h^2 \cdot f_i^{IV}$$

Aproximaciones de diferencia centrales

$$f_i'' = \frac{f_{i+1} - 2 \cdot f_i + f_{i-1}}{h^2} + E \quad ; \quad E \approx \frac{1}{12} h^2 \cdot f_i^{IV}$$

$$f_i'' = \frac{-f_{i+2} + 16 \cdot f_{i+1} - 30 \cdot f_i + 16 \cdot f_{i-1} - f_{i-2}}{12 \cdot h^2} + E \quad ; \quad E \approx \frac{1}{90} \cdot h^4 \cdot f_i^{VI}$$

Tercera derivada

Aproximaciones de diferencia hacia adelante

$$f_i''' = \frac{f_{i+3} - 3 \cdot f_{i+2} + 3 \cdot f_{i+1} - f_i}{h^3} + E \quad ; \quad E \approx -\frac{3}{2} h^2 \cdot f_i^{IV}$$

Aproximaciones de diferencia hacia atrás

$$f_i''' = \frac{f_i - 3 \cdot f_{i-1} + 3 \cdot f_{i-2} - f_{i-3}}{h^3} + E \quad ; \quad E \approx \frac{3}{2} h^2 \cdot f_i^{IV}$$

Aproximaciones de diferencia centrales

$$f_i''' = \frac{f_{i+2} - 2 \cdot f_{i+1} + 2 \cdot f_{i-1} - 2 \cdot f_{i-2}}{2 \cdot h^3} + E \quad ; \quad E \approx -\frac{1}{4} h^2 \cdot f_i^{IV}$$

3.7 APROXIMACION DE DIFERENCIA PARA DERIVADAS

PARCIALES

Las fórmulas de aproximación de diferencia para derivadas parciales de funciones multidimensionales son esencialmente iguales a las de diferenciación de funciones unidimensionales.

Consideremos una función bidimensional $f(x, y)$. La aproximación de diferencia para la derivada parcial con respecto a x , por ejemplo, puede deducirse fijando y en un valor constante y_0 y considerando $f(x, y_0)$ como una función unidimensional. Por tanto, las aproximaciones de diferencia hacia adelante, central y hacia atrás para éstas derivadas parciales se pueden escribir, respectivamente:

$$\begin{aligned} f_x &= \frac{\partial f}{\partial x} \approx \frac{f(x_0 + \Delta x, y_0) - f(x_0, y_0)}{\Delta x} \rightarrow E \propto \Delta x \\ f_x &= \frac{\partial f}{\partial x} \approx \frac{f(x_0 + \Delta x, y_0) - f(x_0 - \Delta x, y_0)}{2 \cdot \Delta x} \rightarrow E \propto (\Delta x)^2 \\ f_x &= \frac{\partial f}{\partial x} \approx \frac{f(x_0, y_0) - f(x_0 - \Delta x, y_0)}{\Delta x} \rightarrow E \propto \Delta x \end{aligned}$$

(16)

Las aproximaciones de diferencia central para las segundas derivadas de $f(x, y)$ en (x_0, y_0) están dadas por:

$$\begin{aligned}
f_{xx} &= \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \approx \frac{f(x_0 + \Delta x, y_0) - 2 \cdot f(x_0, y_0) + f(x_0 - \Delta x, y_0)}{(\Delta x)^2} \rightarrow E \propto (\Delta x)^2 \\
f_{yy} &= \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \approx \frac{f(x_0, y_0 + \Delta y) - 2 \cdot f(x_0, y_0) + f(x_0, y_0 - \Delta y)}{(\Delta y)^2} \\
f_{xy} &= \frac{\partial^2 f}{\partial x \cdot \partial y} \approx \frac{f(x_0 + \Delta x, y_0 + \Delta y) - f(x_0 - \Delta x, y_0 + \Delta y)}{\Delta x \cdot \Delta y} \\
&\quad + \frac{f(x_0 + \Delta x, y_0 - \Delta y) - f(x_0 - \Delta x, y_0 - \Delta y)}{\Delta x \cdot \Delta y}
\end{aligned}$$

(17)

3.8 APROXIMACION Y CONVERGENCIA

Las soluciones uni y bidimensionales para ecuaciones diferenciales parciales ordinarias derivadas anteriormente por procedimientos numéricos de diferencias finitas, ilustran las posibilidades de la discretización. El aparentemente inabordable (ó a lo sumo matemáticamente dificultoso) problema de resolución de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales ha sido reemplazado por un problema puramente algebraico en el cual debe resolverse un cierto número de ecuaciones simultáneas. Para problemas pequeños es viable una resolución manual, pero es conveniente desarrollar algoritmos computacionales para automatizar las operaciones de cálculo. Lo importante es comprender que existe una posibilidad de solución, aunque ésta involucre una aproximación.

Hemos mostrado ya que el error en las aproximaciones de diferencias finitas decrece incrementando la densidad del mallado. Para aplicar el proceso a una situación en la cual no disponemos de la solución exacta, es necesario estudiar la convergencia del método de acuerdo al refinamiento de la malla, en un intento por estimar la magnitud de los errores ocurridos al producirse una aproximación.

Si, por ejemplo, el error de una aproximación es del orden de (Δx^2) , entonces los resultados de dos soluciones sobre grillas de espaciado $\Delta x_1 \wedge \Delta x_2$ pueden extrapolarse como se detalla a continuación. Digamos que ϕ^1 y ϕ^2 corresponden a las soluciones para las grillas anteriores 1 y 2 respectivamente

y que ϕ^e corresponde a la solución exacta en el punto que estamos considerando. De ésta forma, aún cuando no conocemos la magnitud del error, podemos escribir:

$$\frac{\phi^e - \phi^1}{\phi^e - \phi^2} = \left(\frac{\Delta x_1}{\Delta x_2} \right)^2, \text{ de la cual podemos extraer la solución exacta.}$$

Esta relación se conoce como *extrapolación de Richardson*, y proporciona un método para mejorar la solución a partir de los resultados obtenidos para dos grillas de distinto tamaño de espaciado. Es aplicable también a casos bidimensionales y tridimensionales.

3.9 Definiciones

3.9.1 CONSISTENCIA: Un esquema en diferencias se dice consistente si la ecuación discretizada tiende a la ecuación diferencial cuando Δx , Δy , Δt , etc. tienden a cero.

Esto es relativamente fácil de verificar, dado que plantear el desarrollo en serie de Taylor es siempre posible.

3.9.2 ESTABILIDAD: El esquema se dice estable si la diferencia entre la solución exacta y la numérica permanece acotada $\forall n \Delta t$, con Δt fijo, y siendo además la cota independiente de n.

Es decir,

$$\forall n |u_i^n - \bar{u}(x_i, n \Delta t)| \leq k \Delta t \text{ fijo}$$

Esta condición garantiza que los errores (por ejemplo, los iniciales) no se amplifican con el tiempo. Es una condición para el esquema, y no para la ecuación diferencial. Nótese que esto es muy parecido a decir que las soluciones de la EDP homogénea son acotadas en el tiempo.

En realidad, lo que interesa asegurar es que la solución exacta y la aproximada se parezcan; por ello se define un nuevo concepto, el de convergencia.

3.9.3 CONVERGENCIA: El esquema será convergente, si $\forall x, t$ (fijos)

$$\lim_{\substack{\Delta x \rightarrow 0 \\ \Delta t \rightarrow 0 \\ i, n \rightarrow +\infty}} \left| u_i^n - \bar{u}(i\Delta x, n\Delta t) \right| = 0 \quad \text{para } x = i\Delta x, t = n\Delta t \text{ fijos}$$

Se pueden vincular las dos primeras condiciones con la tercera, mediante el así llamado Teorema de equivalencia de Lax. "Para un problema de valor inicial well posed con un esquema de discretización consistente, la estabilidad es CN y S para la convergencia".

Por "well posed" se entiende un problema en el cual la solución en todo punto del dominio depende en forma continua de las condiciones iniciales y de borde; ello implica que pequeñas perturbaciones en éstas, producen pequeñas discrepancias en la solución.

Capítulo 4: Metodología.

La simulación del glioma a partir de los modelos de Swanson y Clatz, requiere del conocimiento de la distribución de materia gris y blanca en el cerebro. Esta información puede descargarse desde el sitio BrainWeb (ver *anexo 8.1*). Para los efectos de este trabajo solamente se consideraron los siguientes tejidos: materia gris, blanca y hueso del cráneo. Las imágenes correspondientes a estos tejidos fueron combinadas mediante el uso de Matlab en una sola imagen, dando como resultado una imagen de cerebro segmentada (ver *Figura 4.1*)

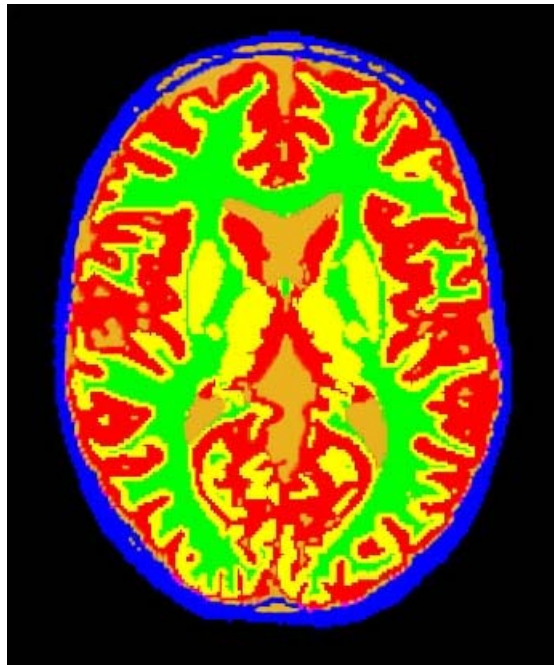


Fig.4.1: Imagen segmentada del cerebro, donde el color azul representa al cráneo, el color rojo materia gris, el color verde materia blanca, el color amarillo representa zonas donde existe mezcla de materia blanca y gris, y el color naranja representa todas aquellas zonas donde no hay ninguna de las materias antes mencionadas.

Asimismo se definió el tensor de difusión de la siguiente manera:

- $D(i,j) = (\text{data } G(i,j) \times D_g + \text{data } B(i,j) \times D_b)/255$
 - Con $i=1:m; j=1:n$
 - $D_g = 0,13 \text{ cm/día}$
 - $D_b = 5 \times (D_g)$

Nota: La difusión de las células tumorales se toma igual a la difusión de las moléculas del agua. La densidad fue normalizada al intervalo $[0,1]$

Seguidamente se procedió a crear dos programas:

1. Usando la ecuación 1.4 (al estilo Swanson, proliferación exponencial).
2. Cambiando el término de proliferación por un término logístico: $\rho c(1-c)$.

La creación de ambos programas se hizo de forma similar, para ello se procedió a parametrizar y resolver la ecuación reacción-difusión utilizando el método de diferencia finita en expansión de series de Taylor (Ver capítulo 3).

Se definieron las constantes que aparecen en la ecuación: asignándosele los siguientes valores:

- $\rho = 0,012/\text{día}$
- $H = 1$
- $T = 0,1 \text{ días (Modificable)}$
- $N = \text{número de días de crecimiento tumoral}$

Para obtener cada gráfico producto de la simulación, se fija la escala temporal y la cantidad de días y se cargan al programa, luego se escoge un par ordenado (x, y) de la imagen del tumor; el cual en nuestro caso será fijo para

todas la imágenes que se generaron siendo este el punto (120,223); (Ver figura 4.2). Se toman estas coordenadas ya que están en una zona donde coincide materia blanca y gris.

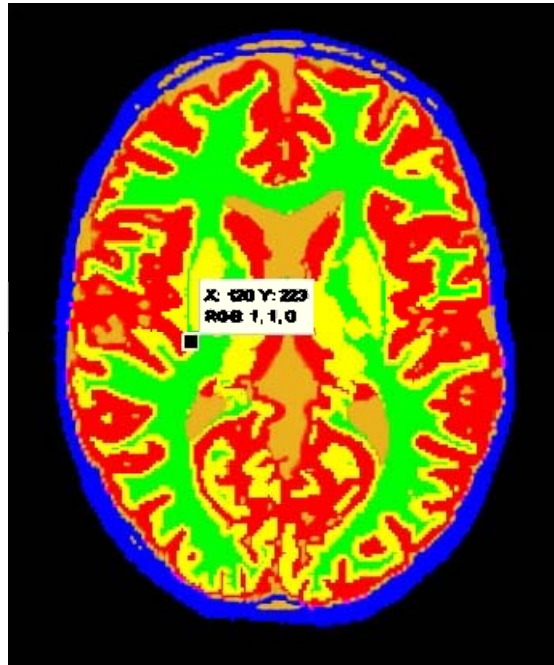


Fig.4.2: Imagen segmentada del cerebro, donde se muestra las coordenadas del punto (x,y) donde se inicia el crecimiento tumoral.

Finalizada la simulación se generan:

- Un gráfico de:
 - 20 curvas de nivel de diferente densidad.
 - Del Crecimiento del tumor en el cerebro.
 - 1 Perfil de densidad
- Valor de la densidad promedio de las 20 curvas de nivel.
- Valor del diámetro promedio del tumor
- Densidad en las coordenadas donde se inicio el tumor.

Capítulo 5: Resultados y Análisis.

5.1 Gráficos de simulación de crecimiento tumoral, obtenidos mediante el programa 1 (ecuación de Swanson Clartz).

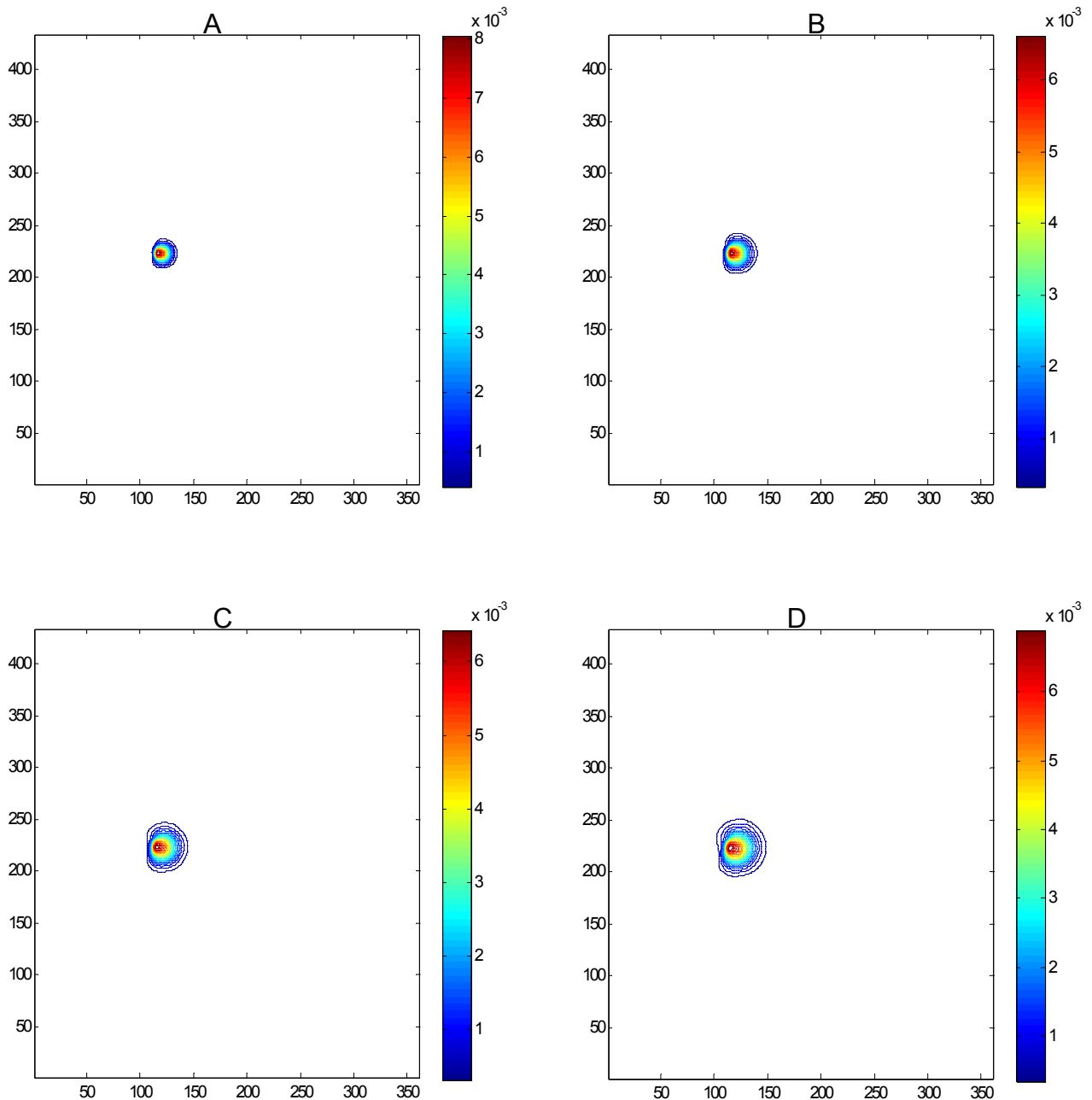


Fig. 5.1: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A._ $N=30$ días, B._ $N=60$ días, C._ $N=90$ días, D.- $N=120$ días.

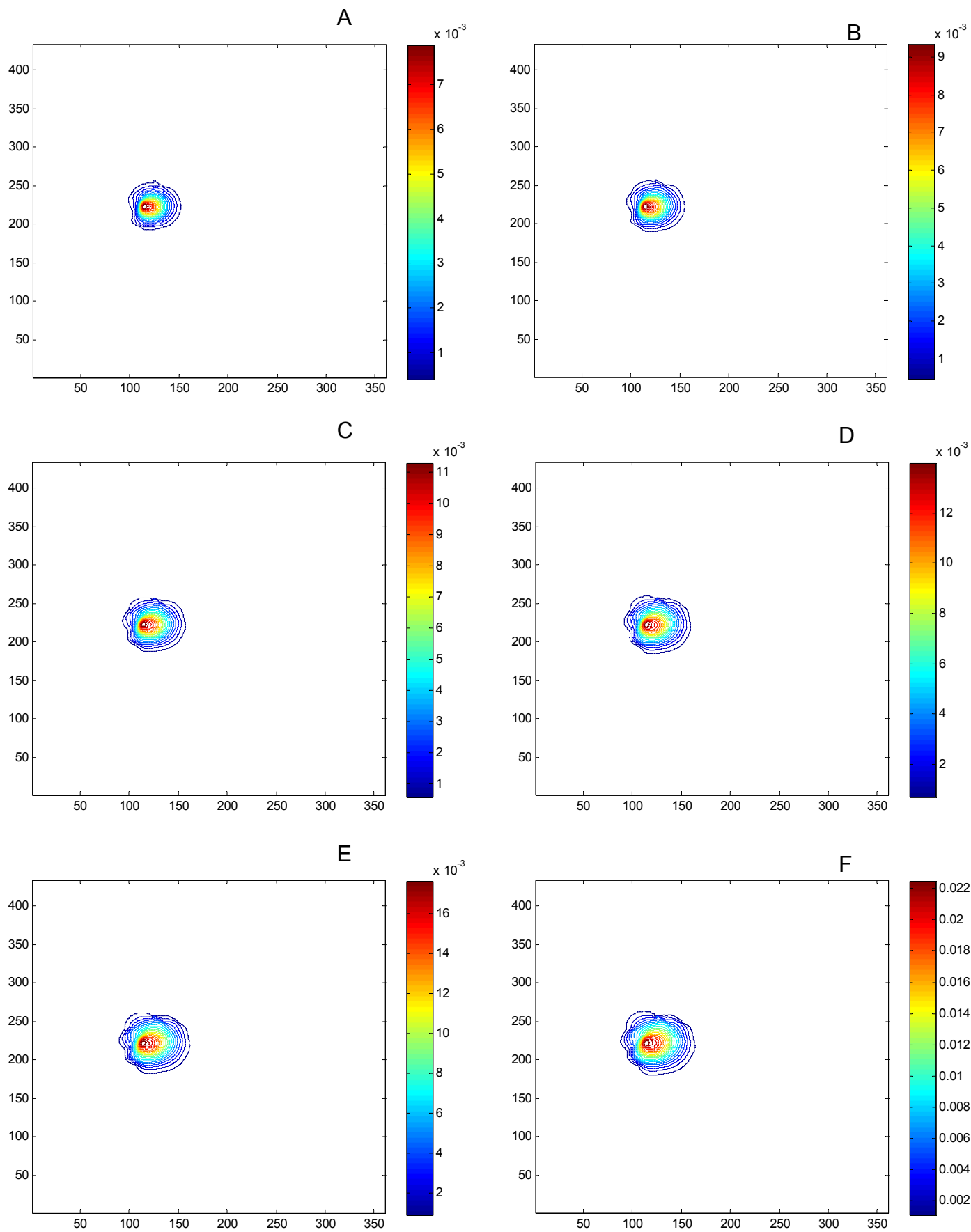


Fig.5.2: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A.- $N=150$ días, B.- $N=180$ días, C.- $N=210$ días, D.- $N=240$ días, E.- $N=270$ días, F.- $N=300$ días.

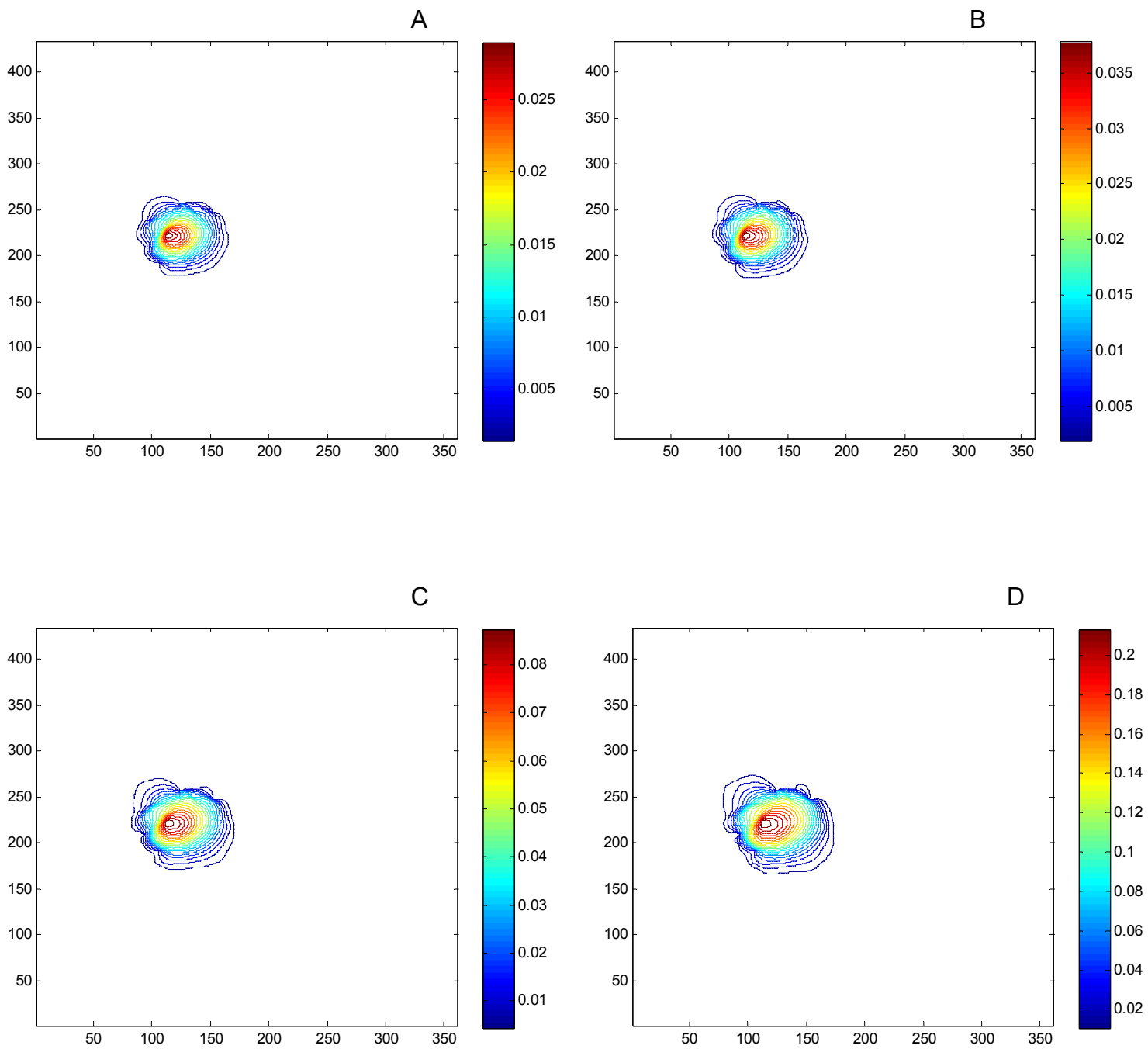


Fig.5.3: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A._ $N=330$ días, B._ $N=360$ días, C._ $N=450$ días, D.- $N=540$ días.

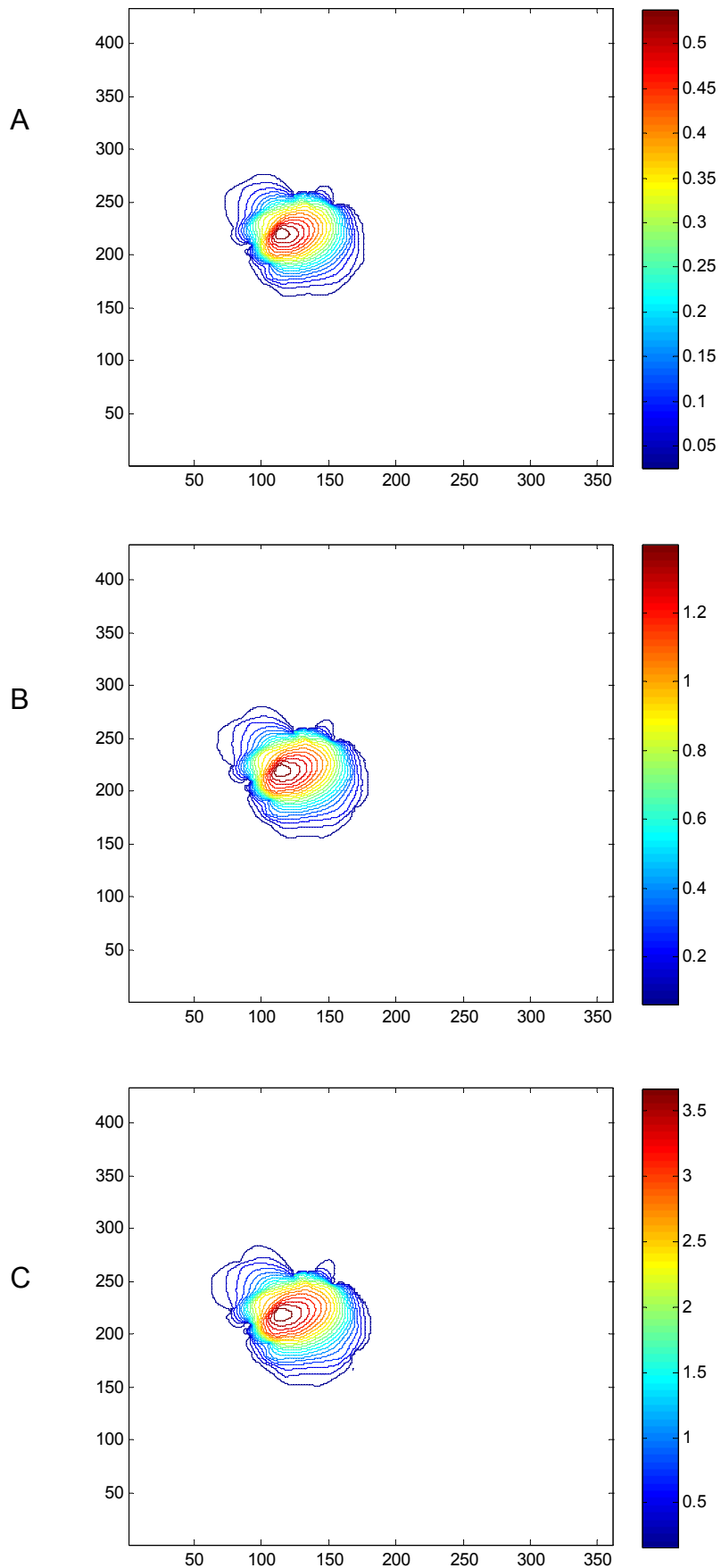


Fig. 5.4: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A._ $N=630$ días, B.- $N=720$ días, C._ $N=810$ días.

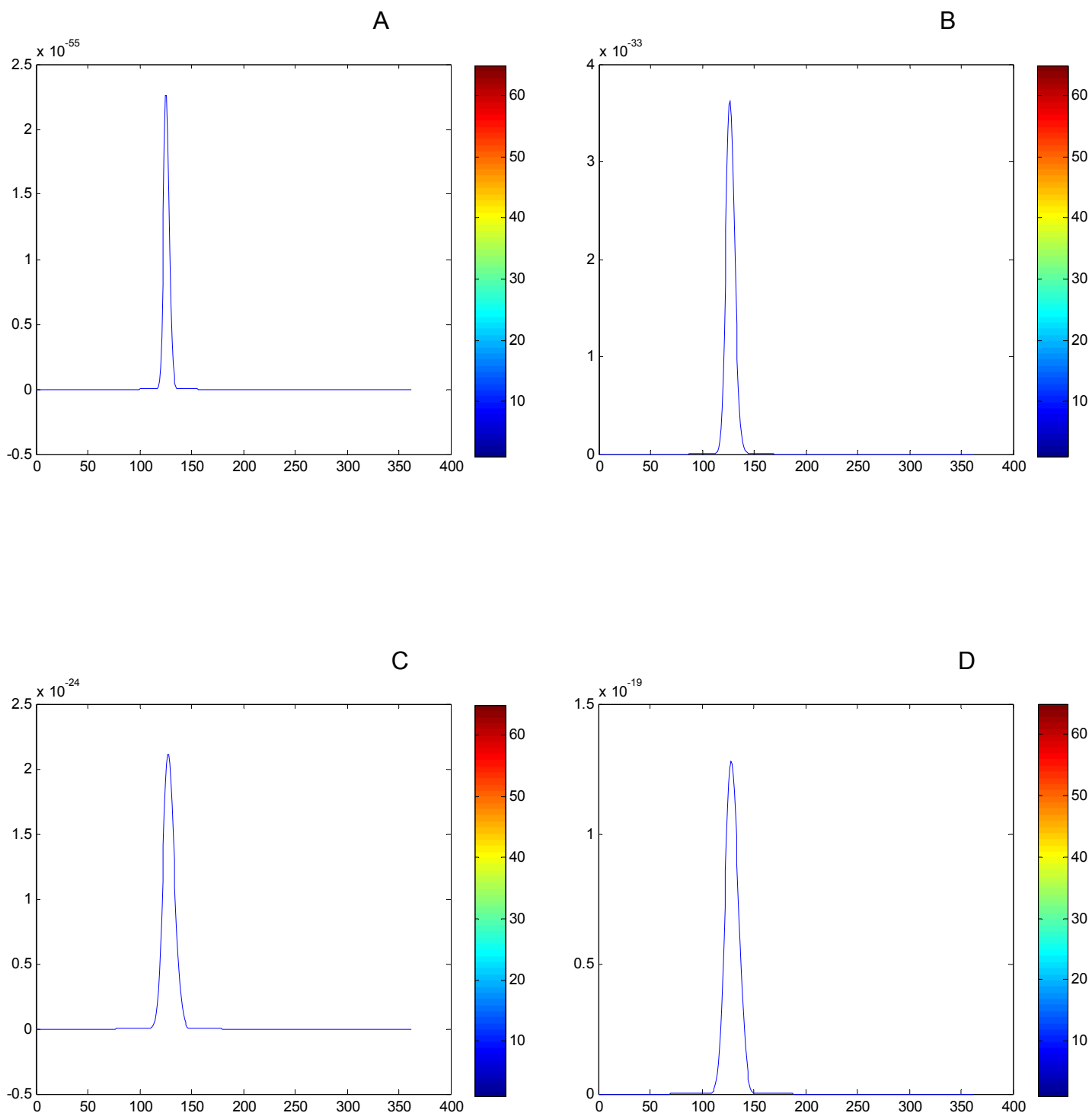


Fig. 5.5: Gráfico de Perfil de densidad, donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. días), para $T=0.1$ días. A._ $N=30$ días, B.- $N=60$ días, C._ $N=90$ días D._ $N=120$ días.

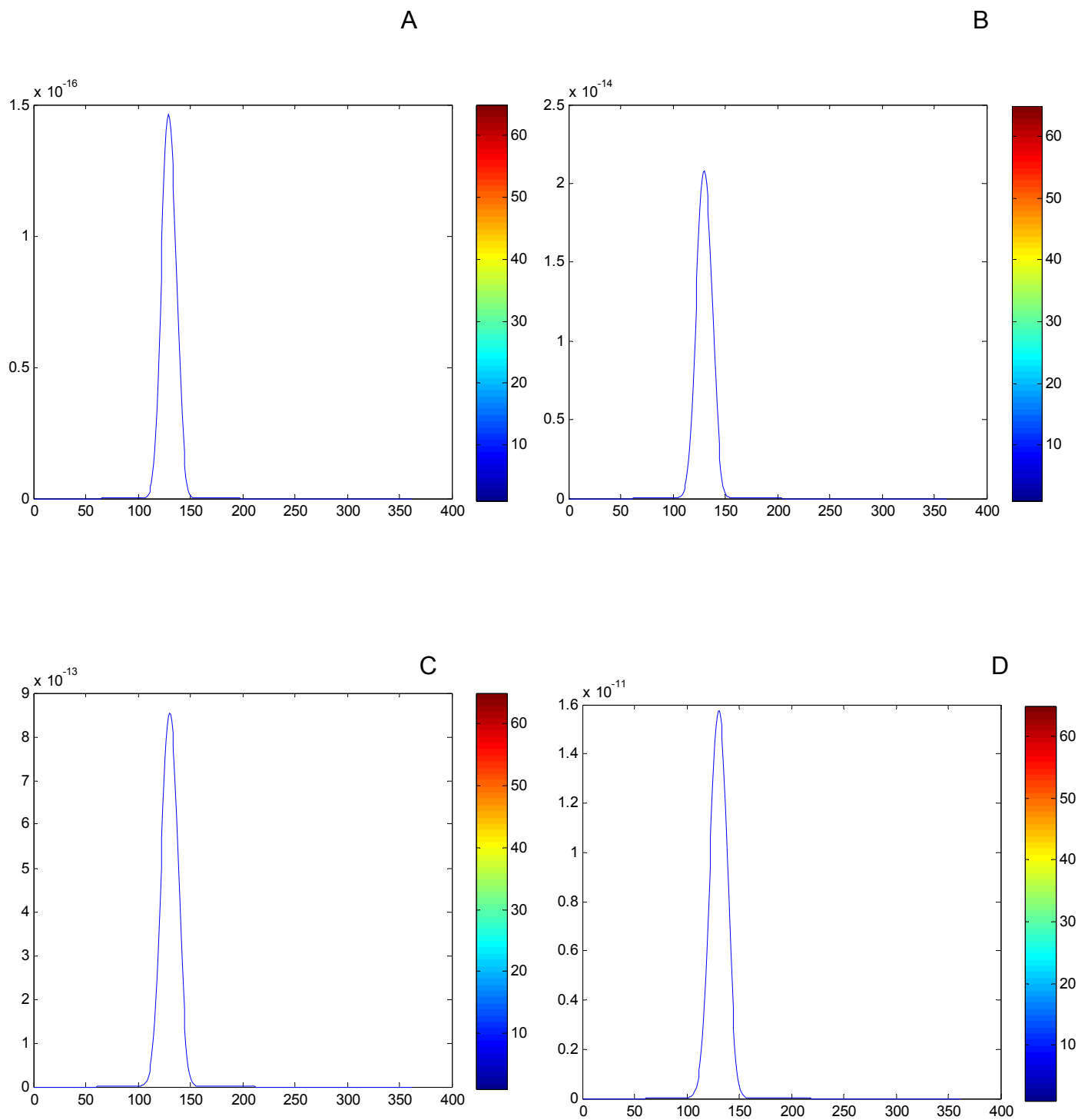


Fig. 5.6: Gráfico de Perfil de densidad, donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. días), para $T=0.1$ días. A._ $N=150$ días, B.- $N=180$ días, C._ $N=210$ días D._ $N=240$ días.

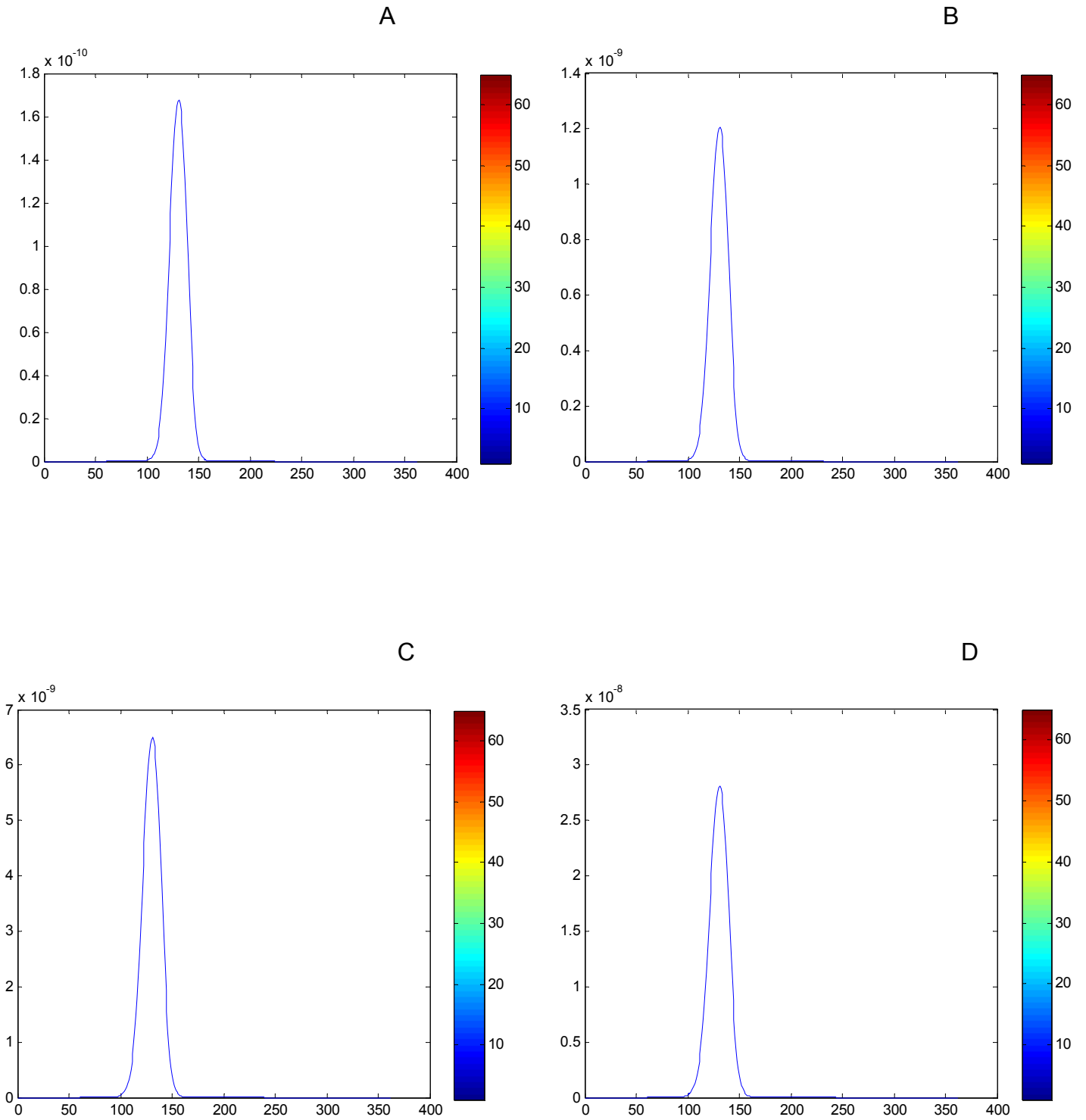


Fig.5.7: Gráfico de Perfil de densidad, donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. días), para $T=0.1$ días. A._ $N=270$ días, B.- $N=300$ días, C._ $N=330$ días D._ $N=360$ días.

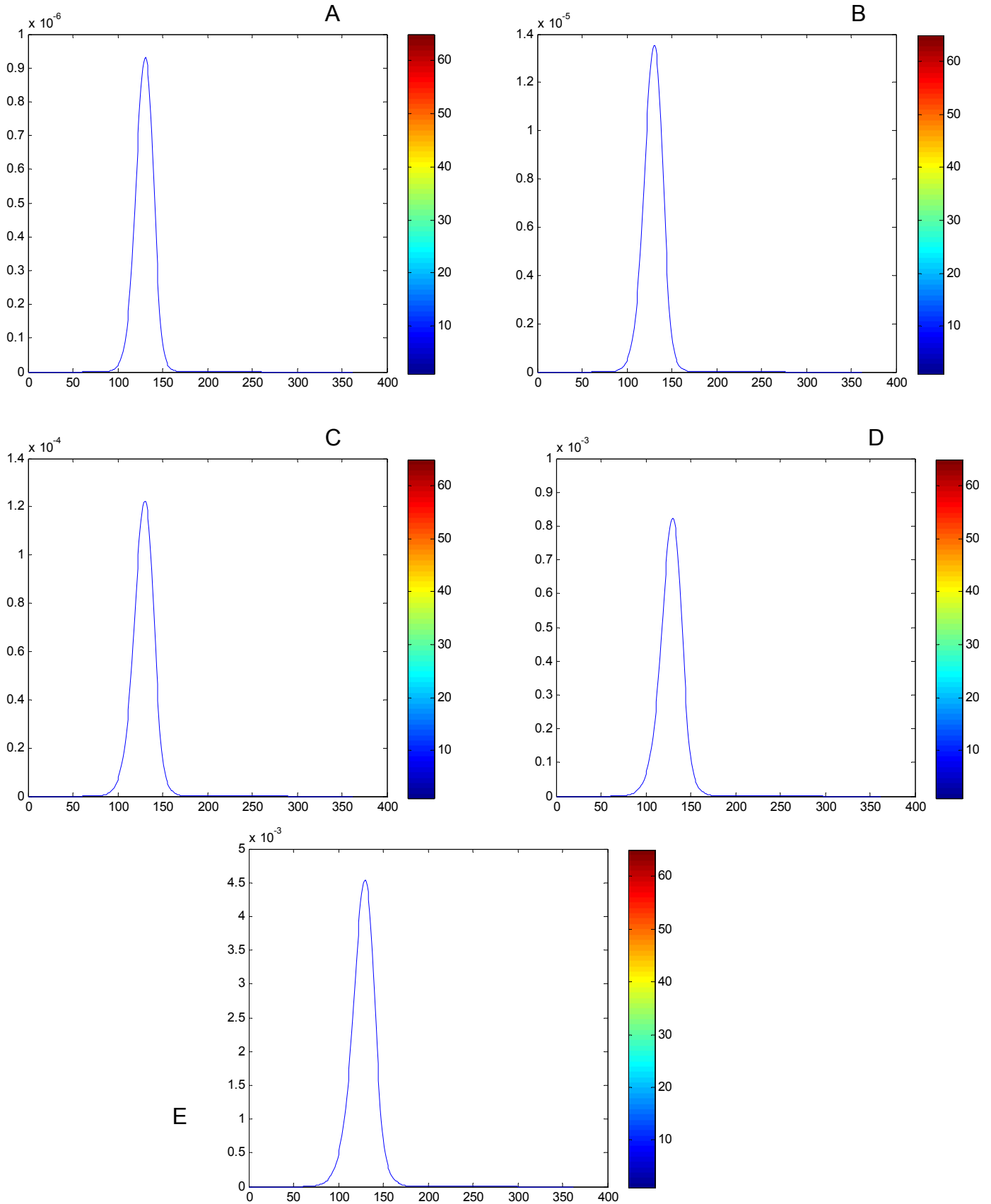


Fig. 5.8: Gráfico de Perfil de densidad, donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. días), para $T=0.1$ días. A._ $N=450$ días, B.- $N=540$ días, C._ $N=630$ días D._ $N=720$ días, E._ $N=810$ días.

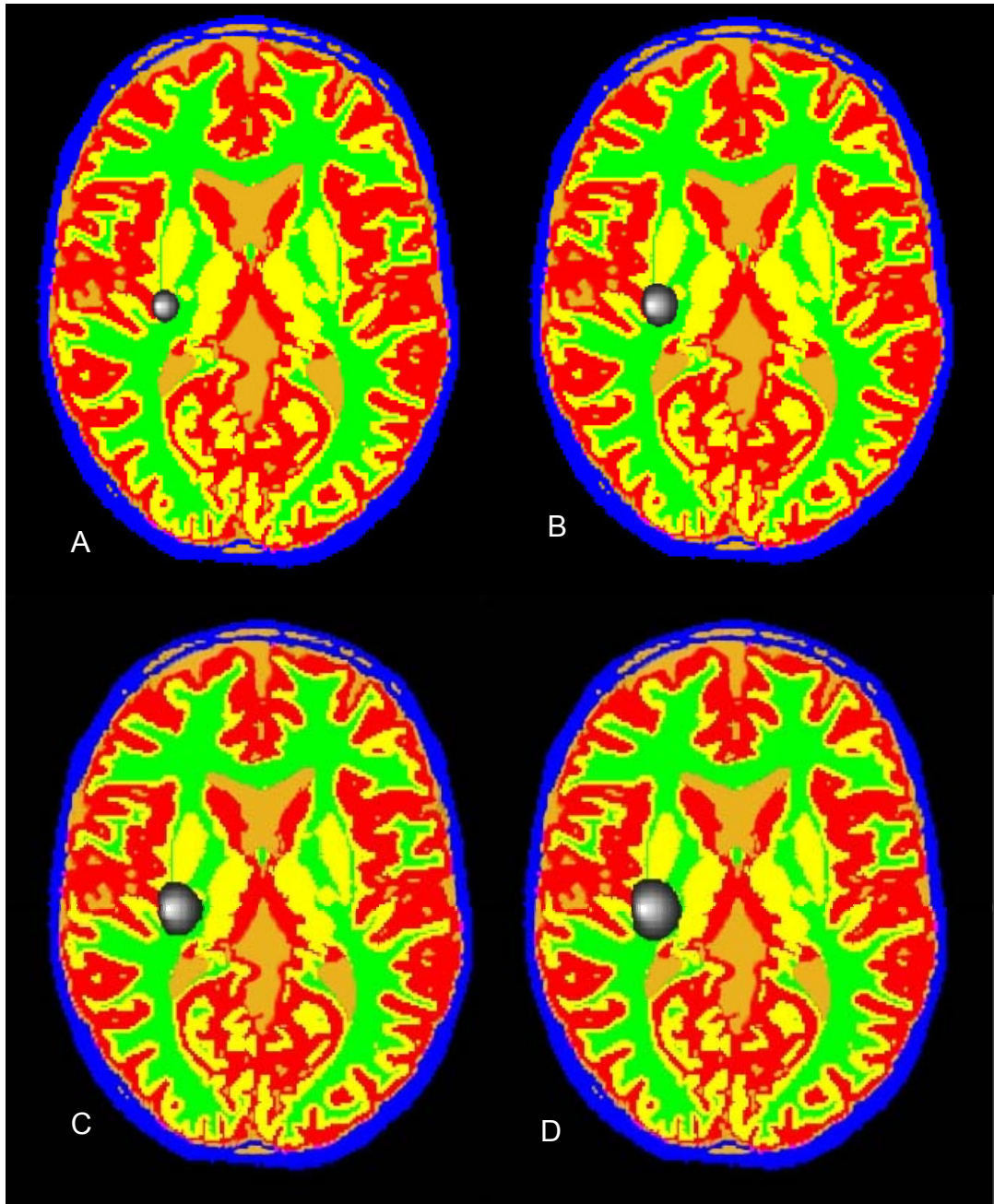


Fig. 5.9: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=30 días, B.- N=60 días, C._N=90 días D._ N=120 días.

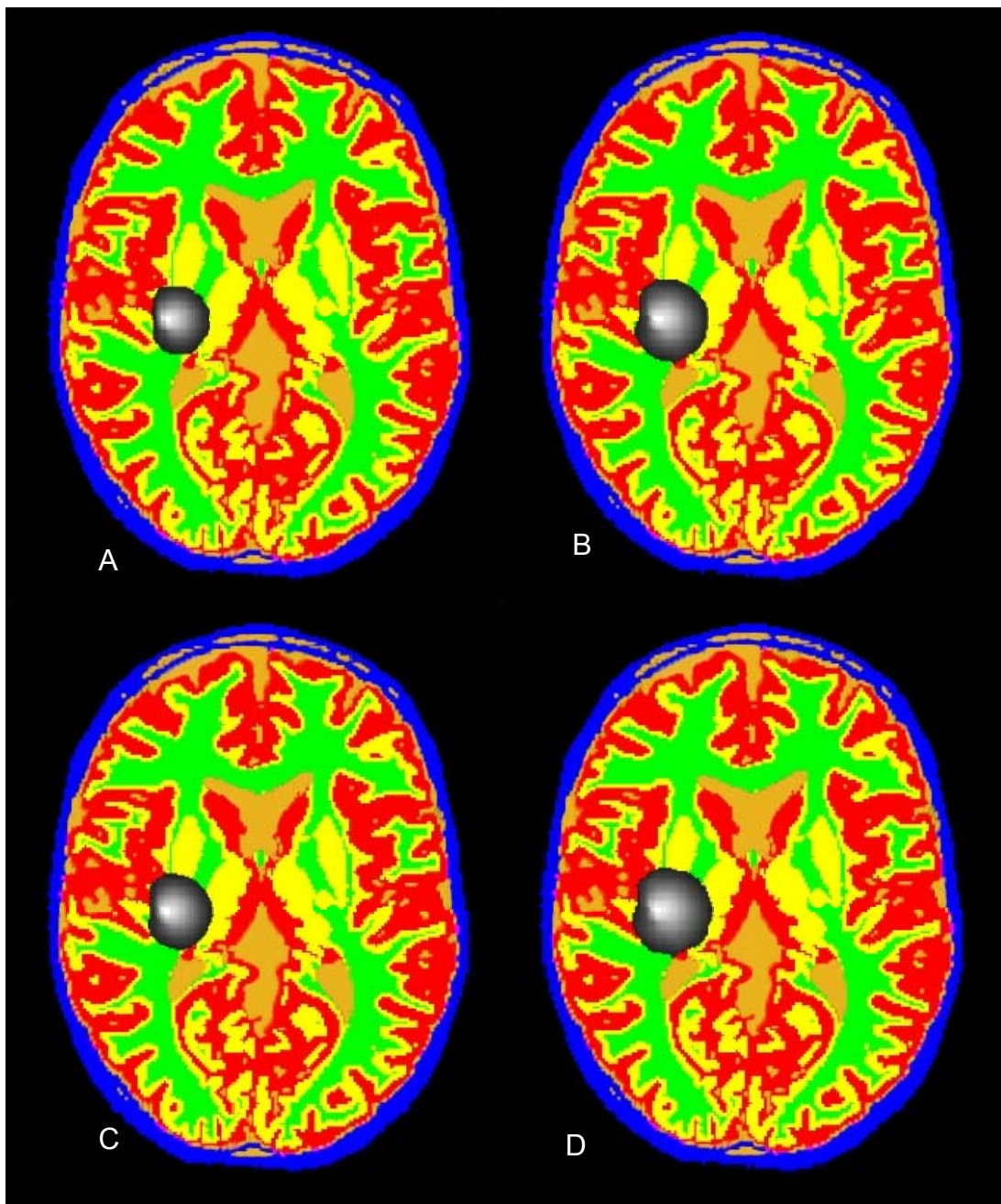


Fig. 5.10: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=150 días, B.- N=180 días, C._N=210 días D._ N=240 días.

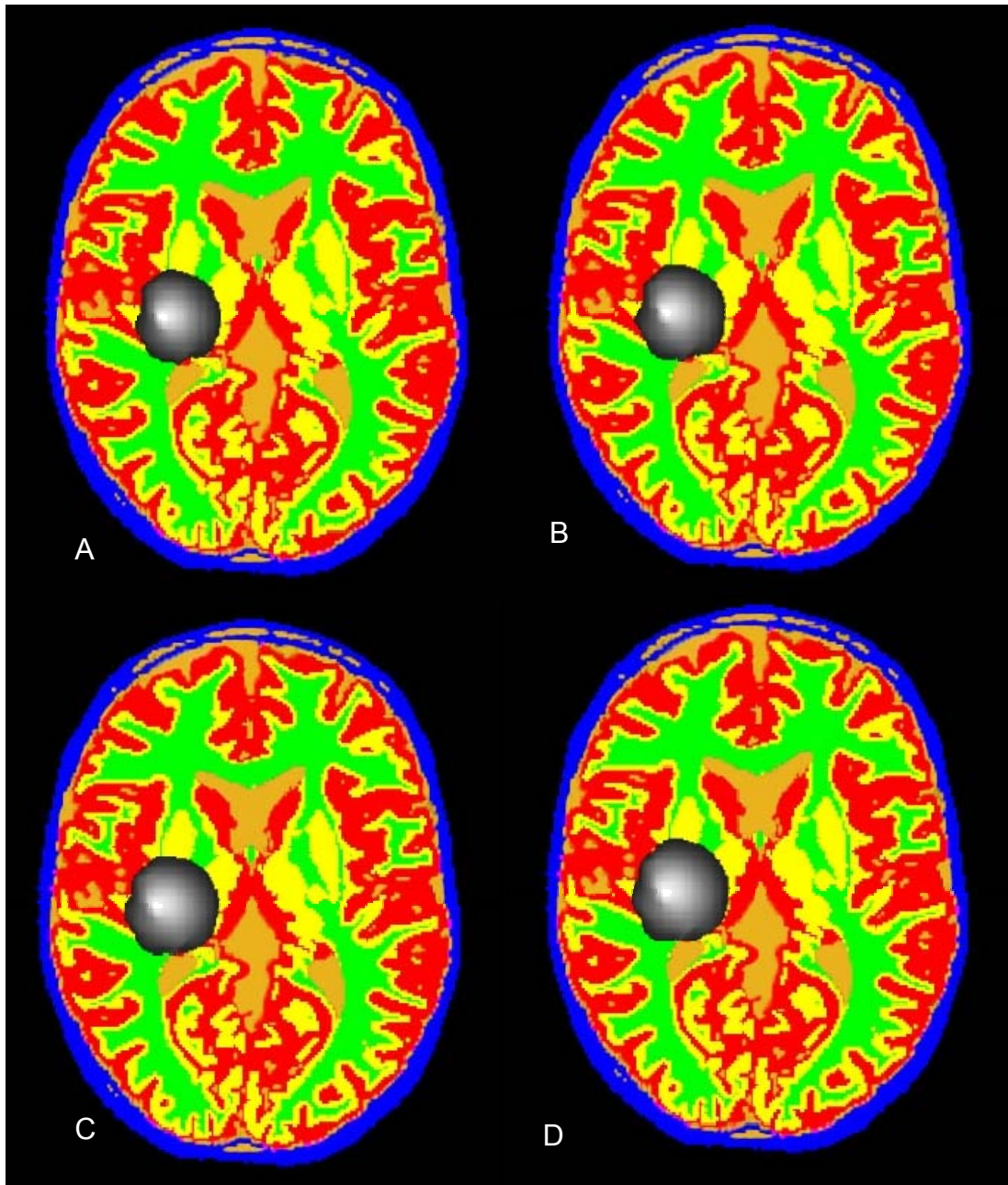


Fig. 5.11: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=270 días, B.- N=300 días, C._N=330 días D._ N=360 días.

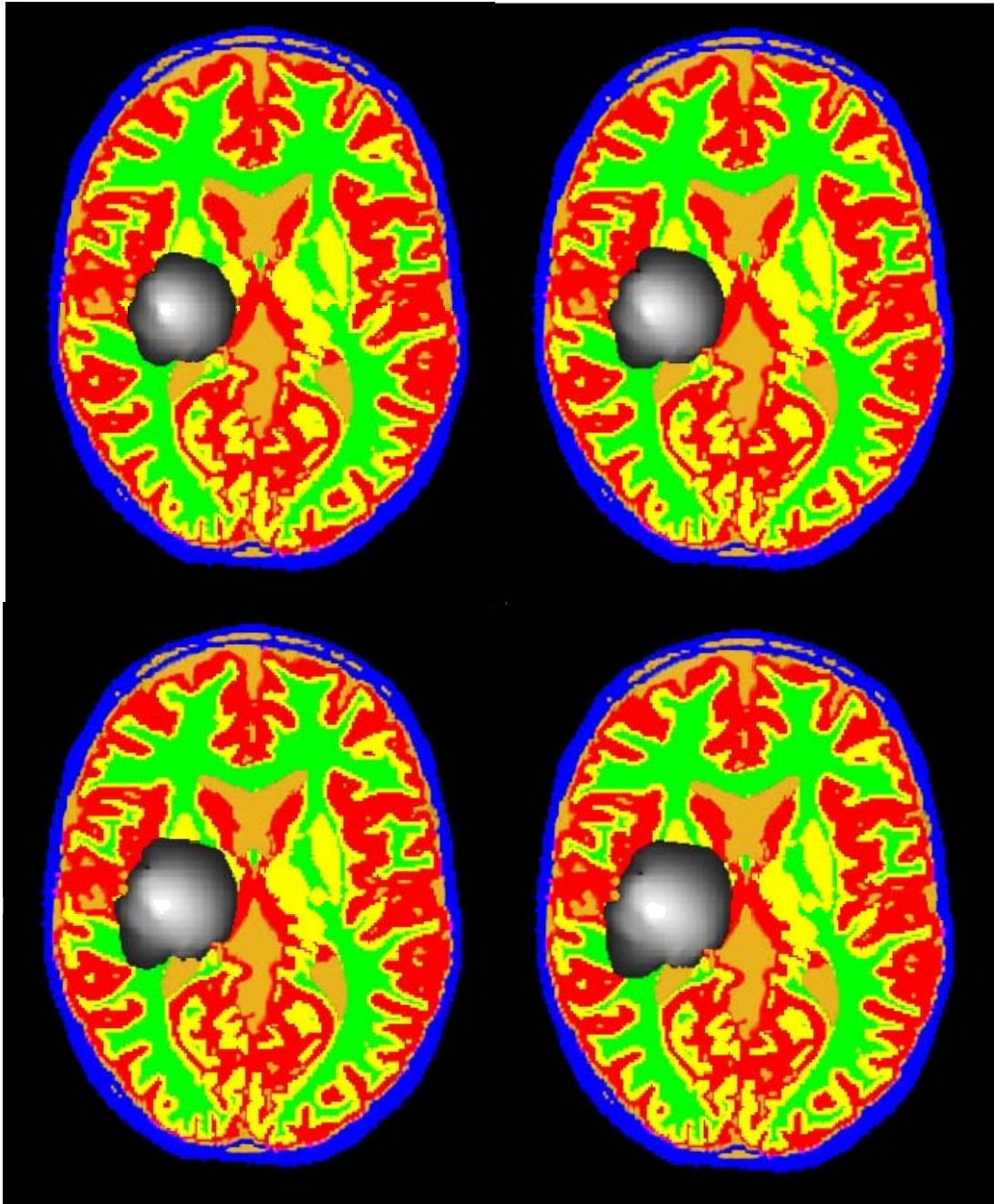
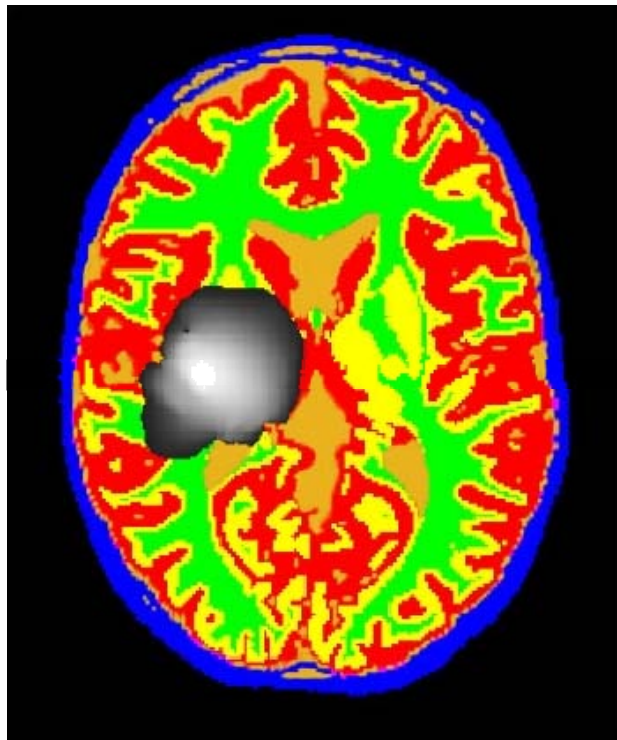


Fig. 5.12: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro A._ N=450 días, B.- N=540 días, C._N=630 días D._ N=720 días



*Fig. 5.13: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro
N=810 días*

5.2 Gráficos de simulación de crecimiento tumoral, obtenidos mediante el programa 2 (ecuación con término de proliferación logístico).

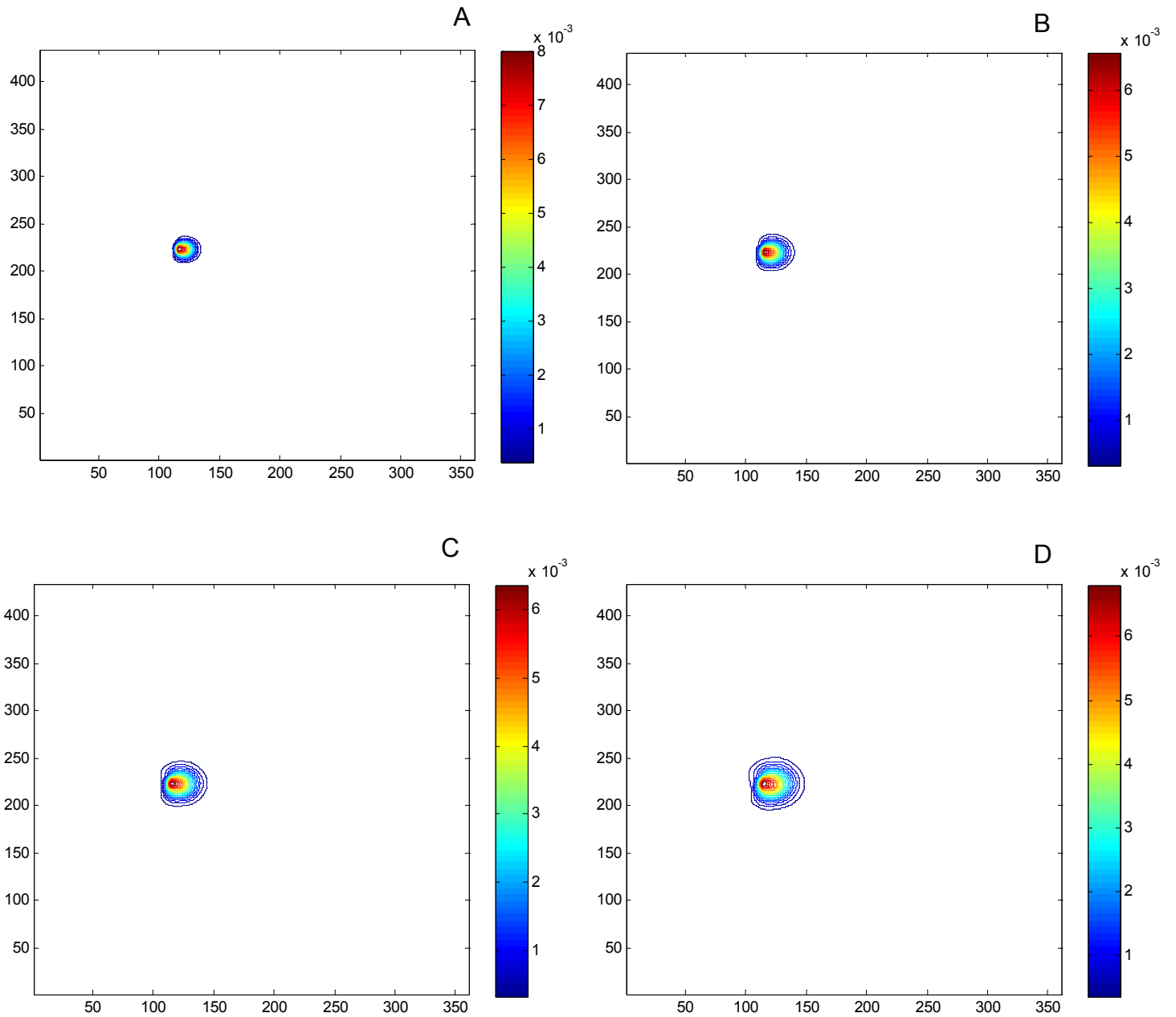


Fig. 5.14: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A._ $N=30$ días, B._ $N=60$ días, C._ $N=90$ días, D.- $N=120$ días.

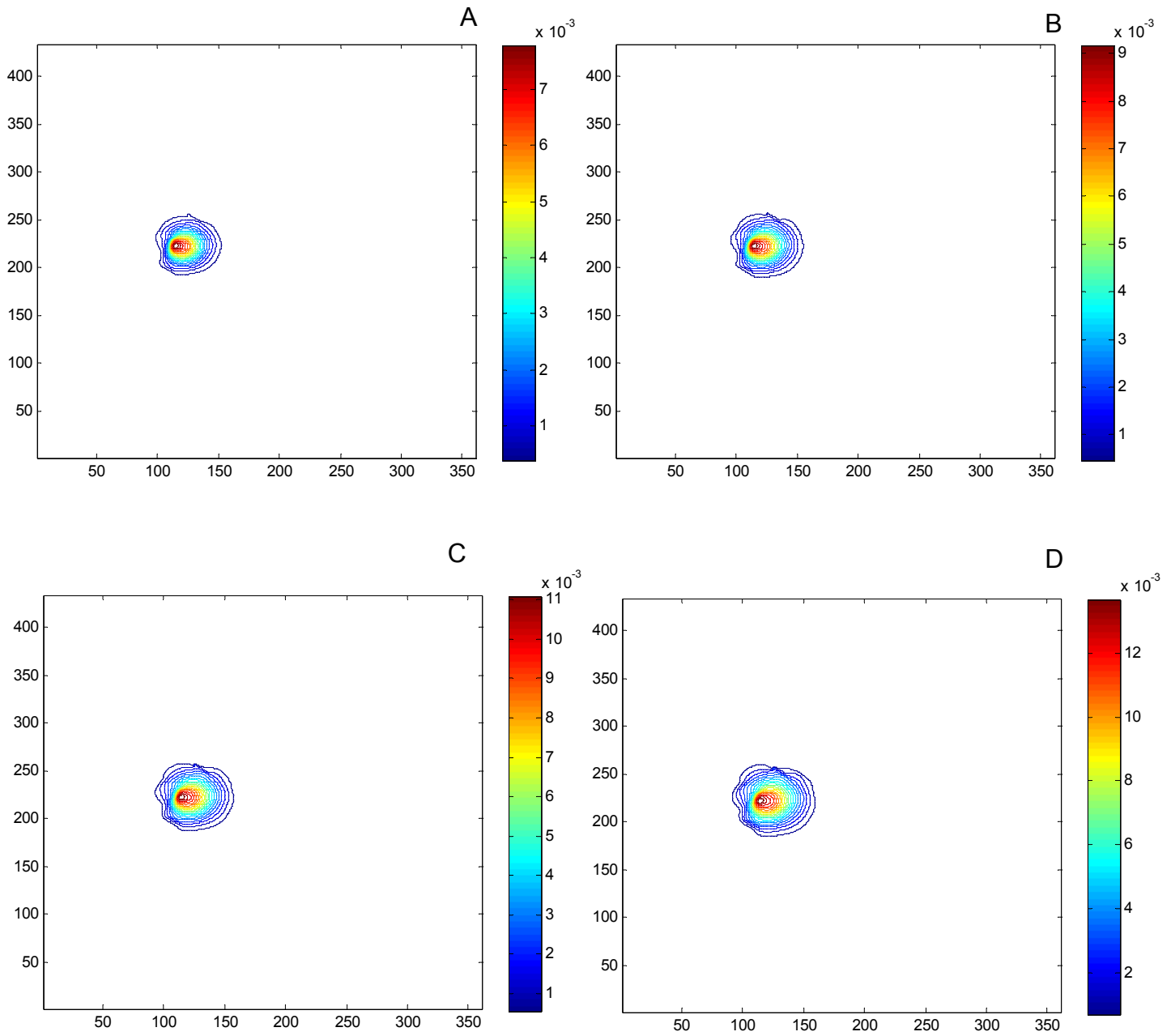


Fig. 5.15: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A._ $N=150$ días, B._ $N=180$ días, C._ $N=210$ días, D.- $N=240$ días.

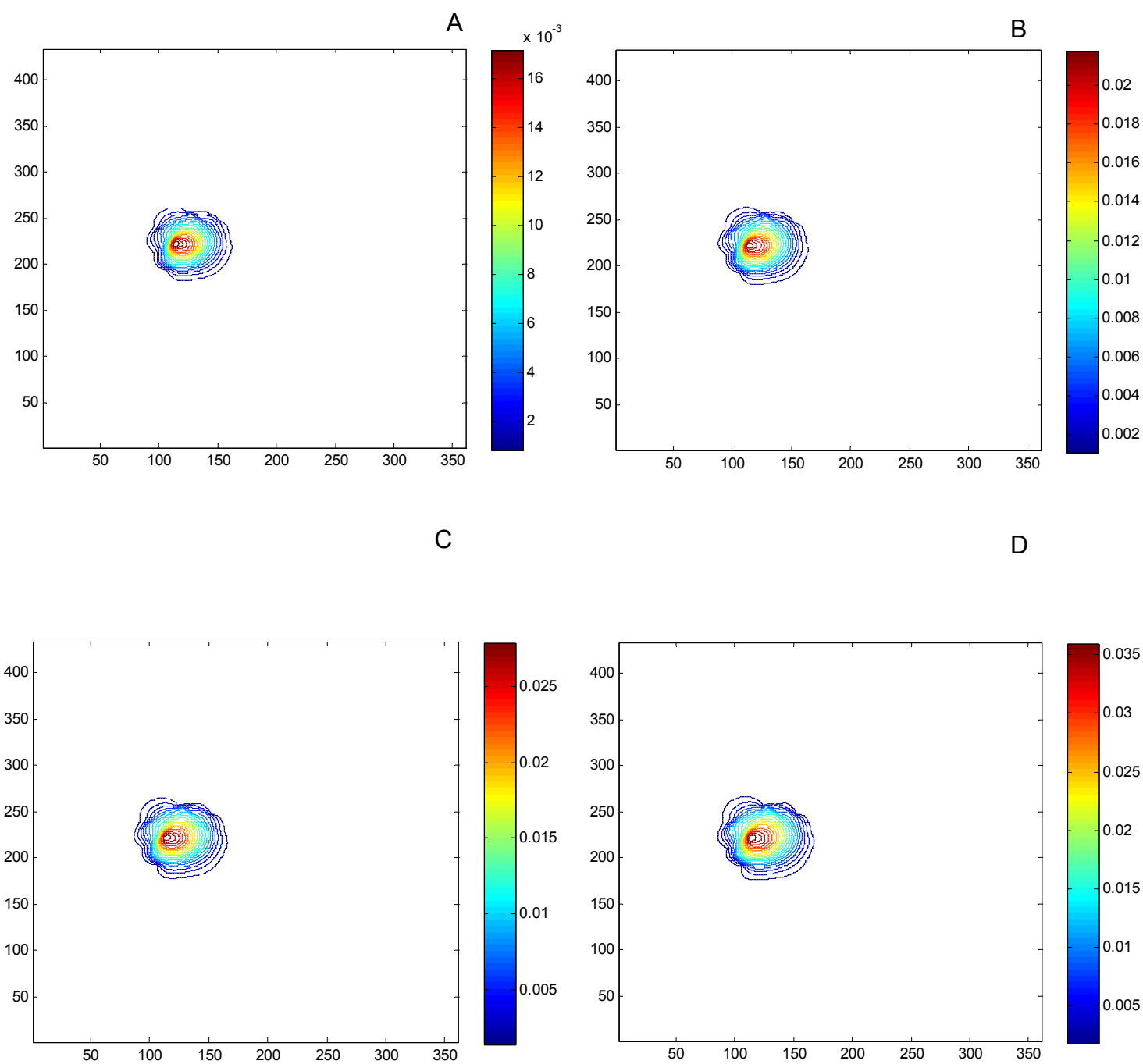


Fig. 5.16: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A._ $N=270$ días, B._ $N=300$ días, C._ $N=330$ días, D.- $N=360$ días.

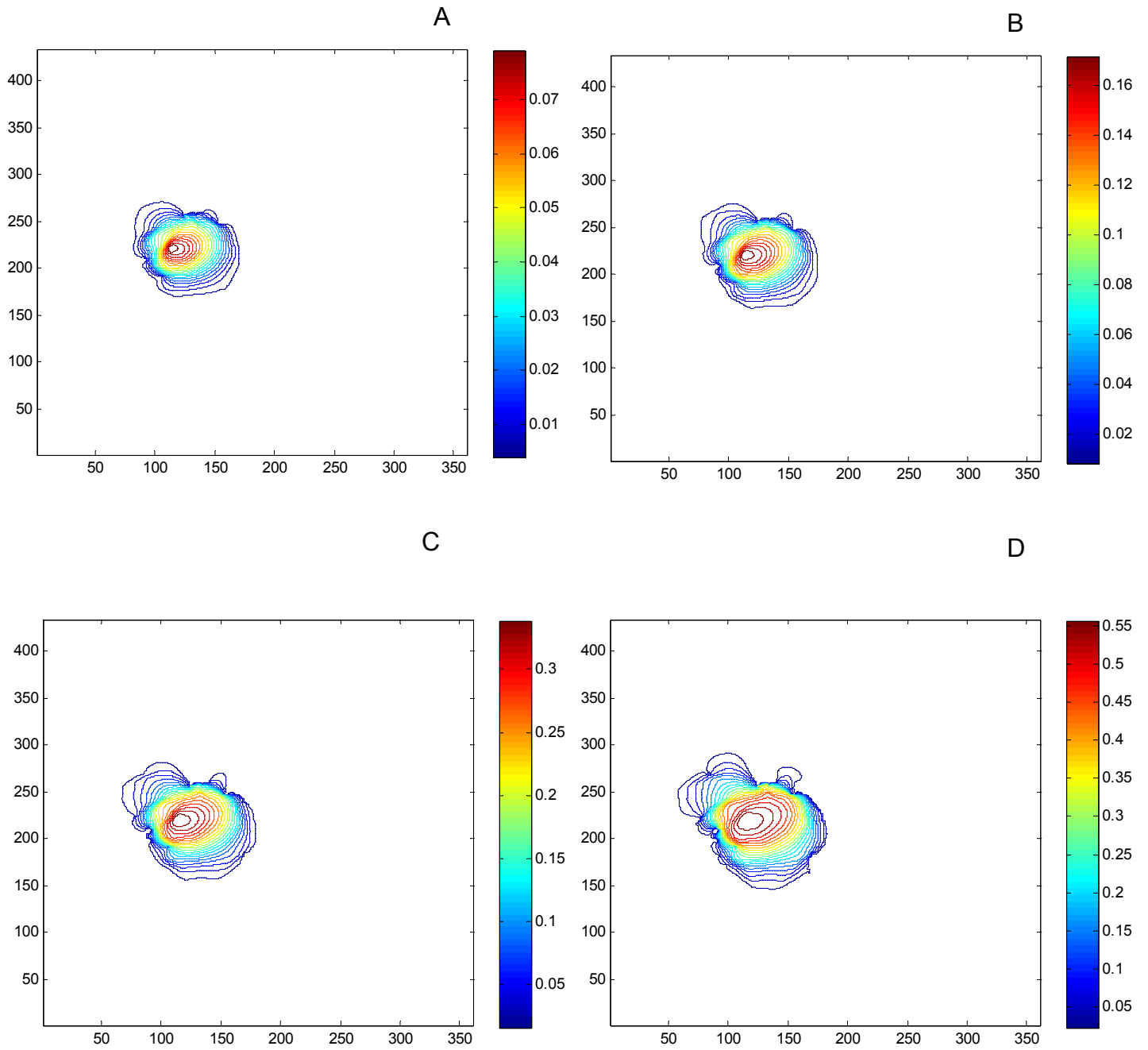


Fig. 5.17: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A._ $N=450$ días, B._ $N=540$ días, C._ $N=630$ días, D.- $N=720$ días.

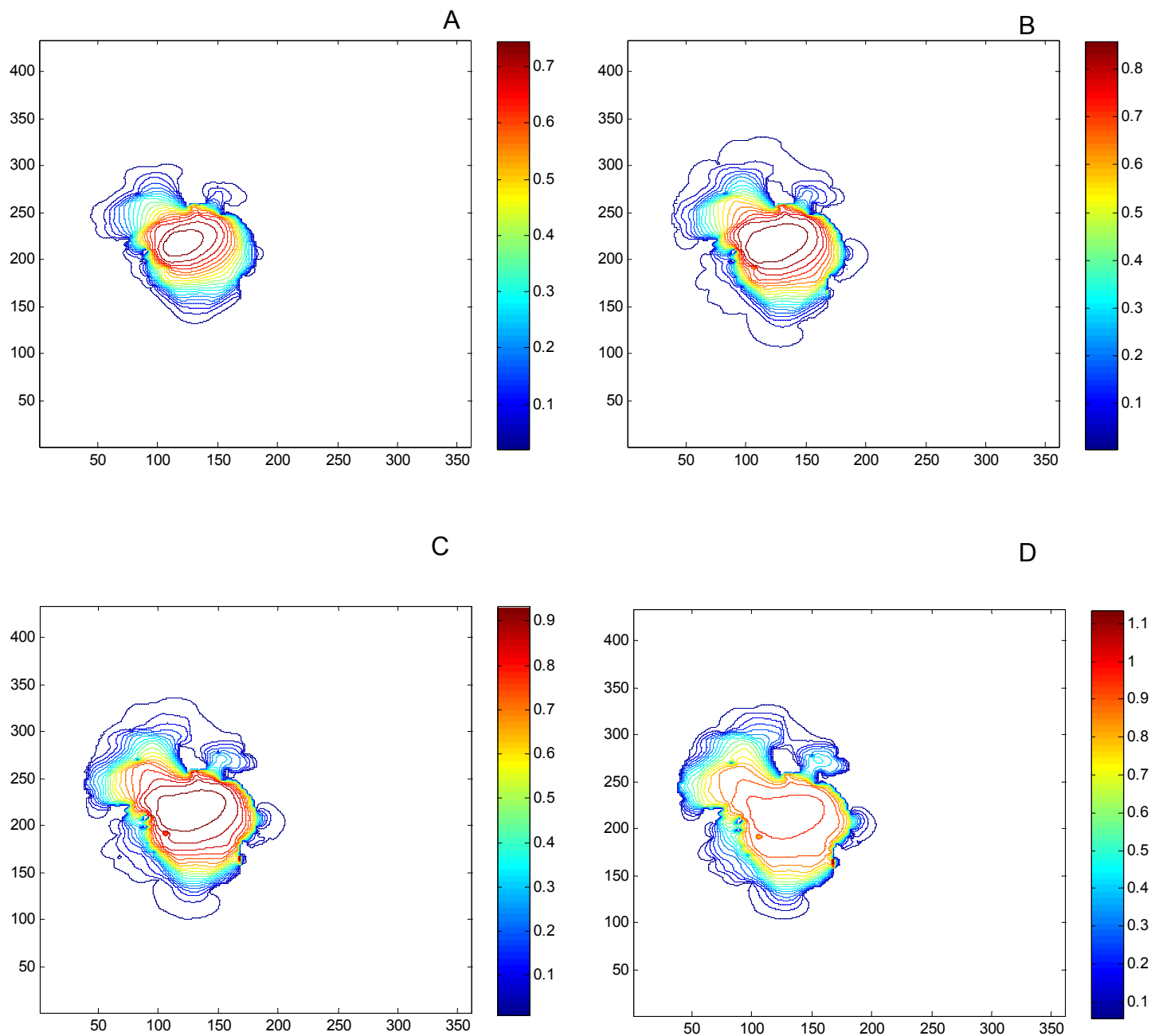


Fig. 5.18: Curvas de nivel, densidad en función del tiempo, para $T=0.1$ días. A._ $N=810$ días, B._ $N=900$ días, C._ $N=990$ días, D.- $N=1080$ días.

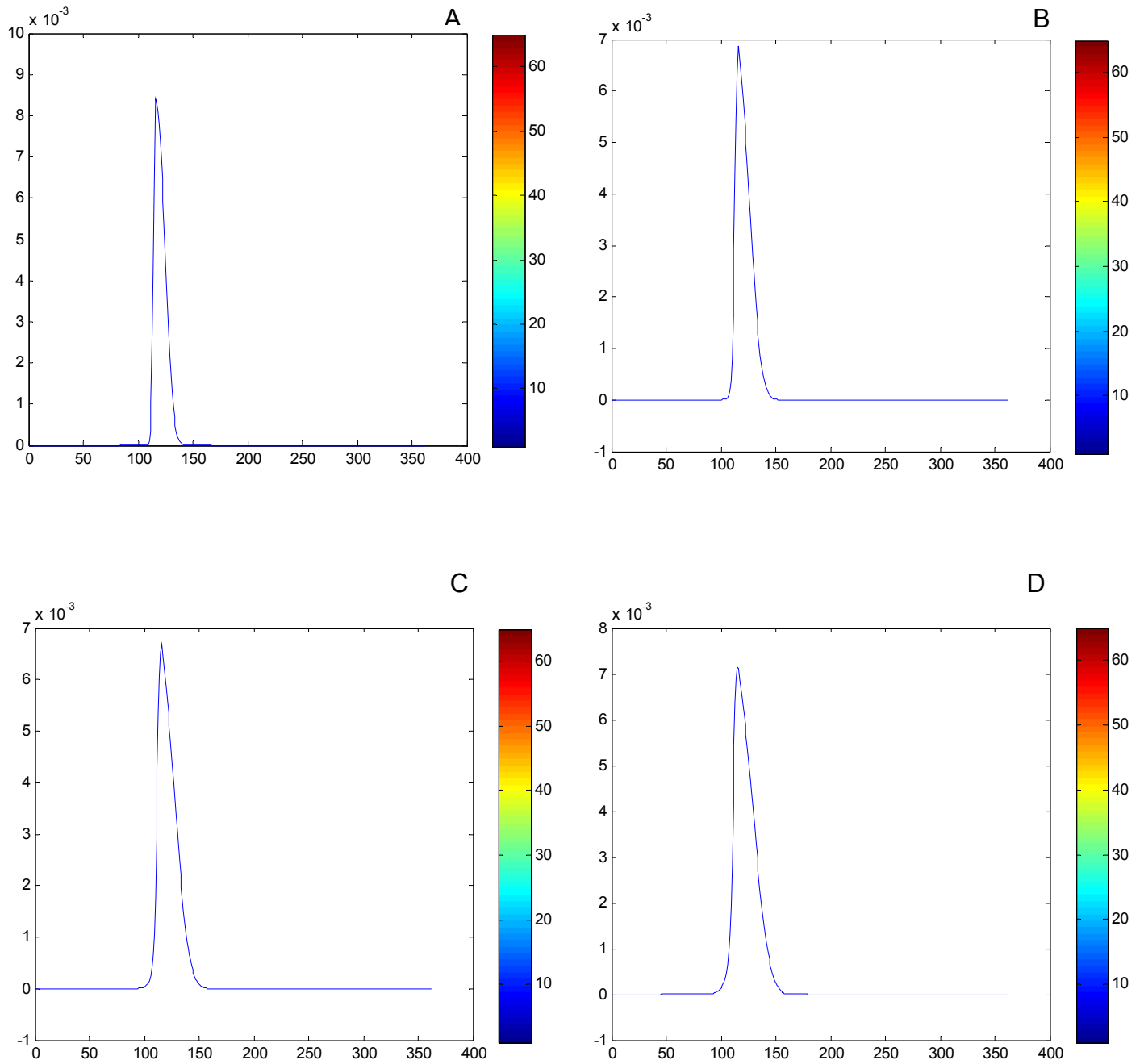


Fig. 5.19: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días.), para $T=0.1$ días. A._ $N=30$ días, B.- $N=60$ días, C._ $N=90$ días D._ $N=120$ días.

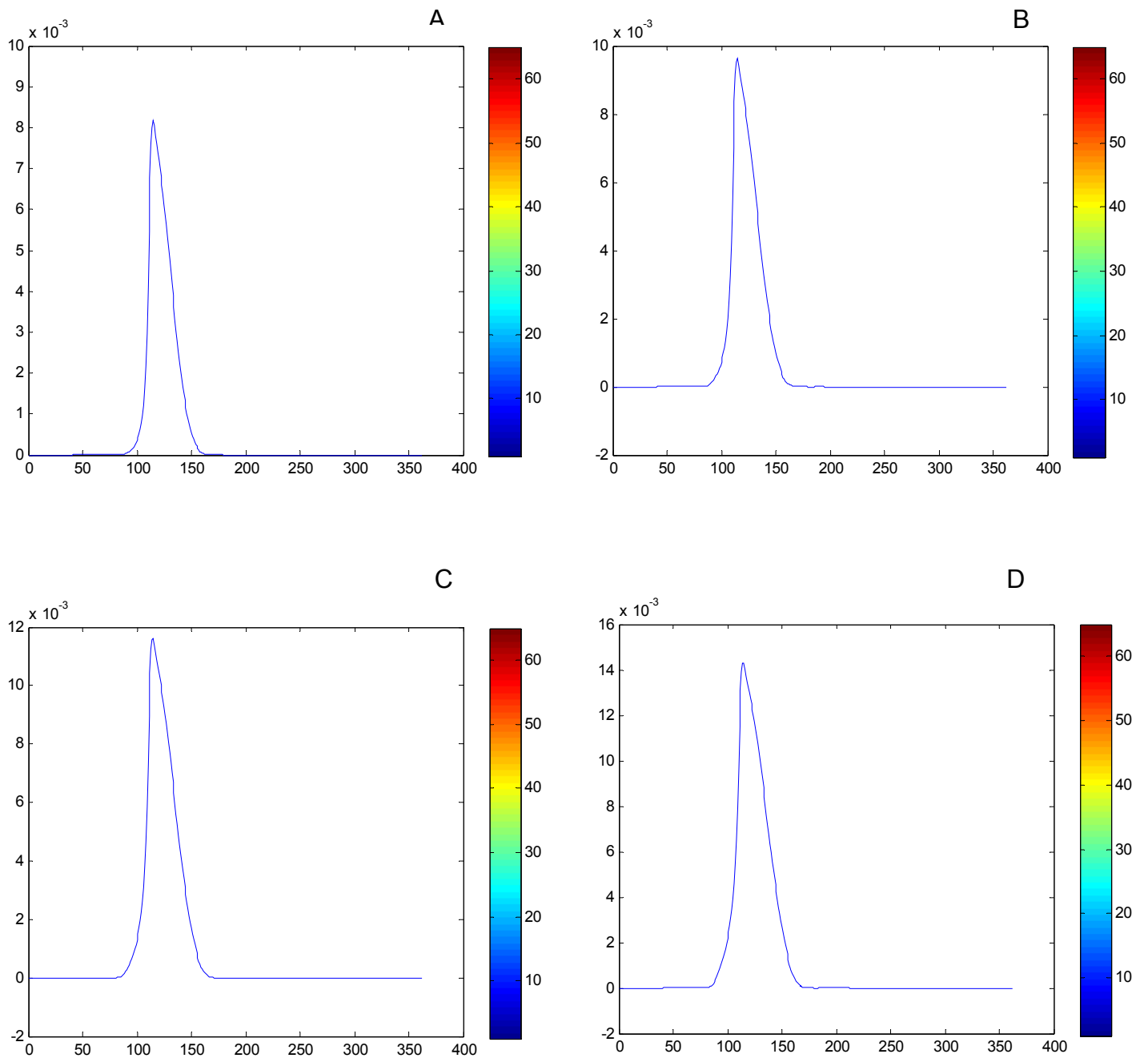


Fig. 5.20: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días.), para $T=0.1$ días. A._ $N=150$ días, B.- $N=180$ días, C._ $N=210$ días D._ $N=240$ días.

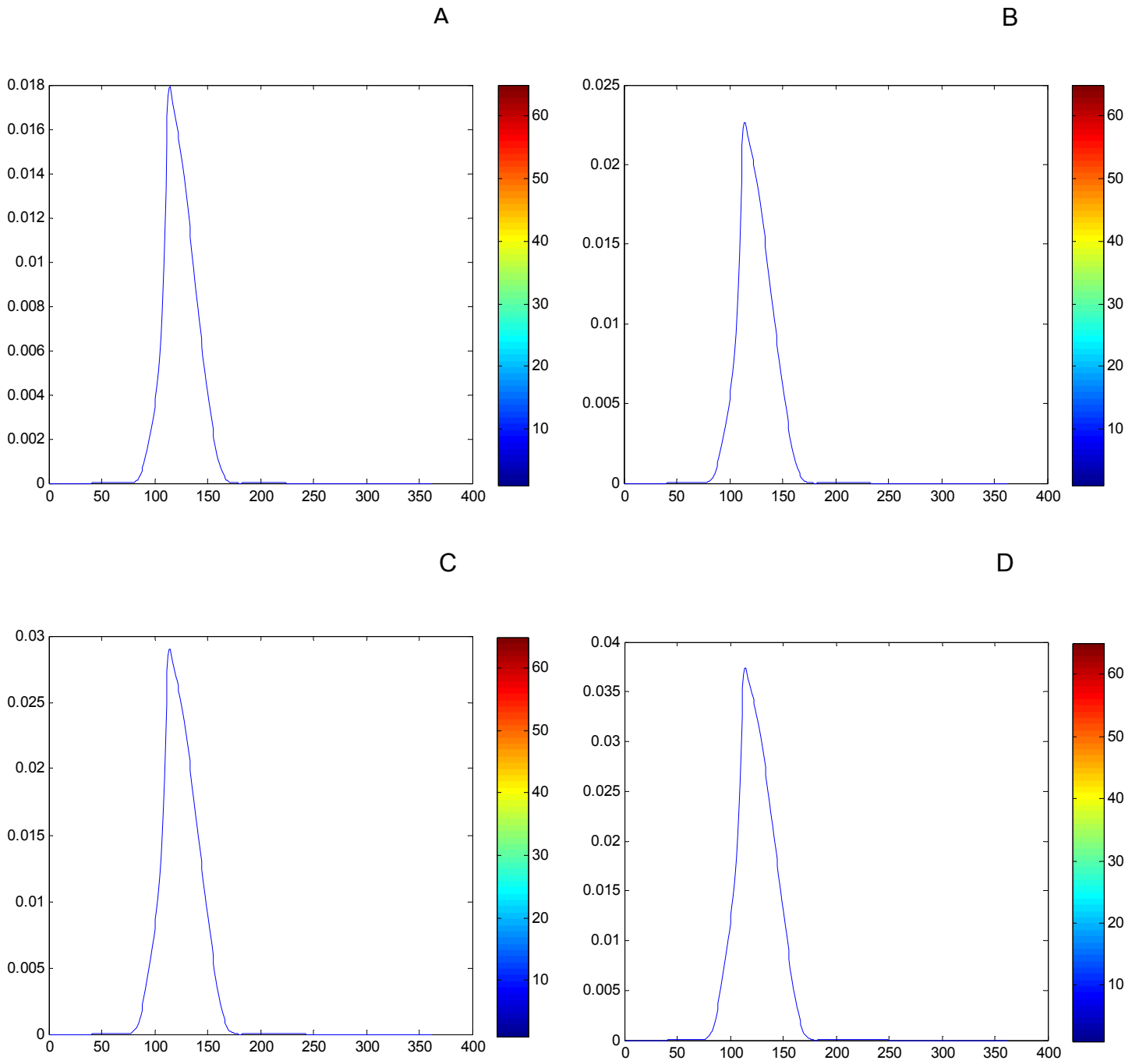


Fig. 5.21: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días,) para $T=0.1$ días. A._ $N=270$ días, B.- $N=300$ días, C._ $N=330$ días D._ $N=360$ días.

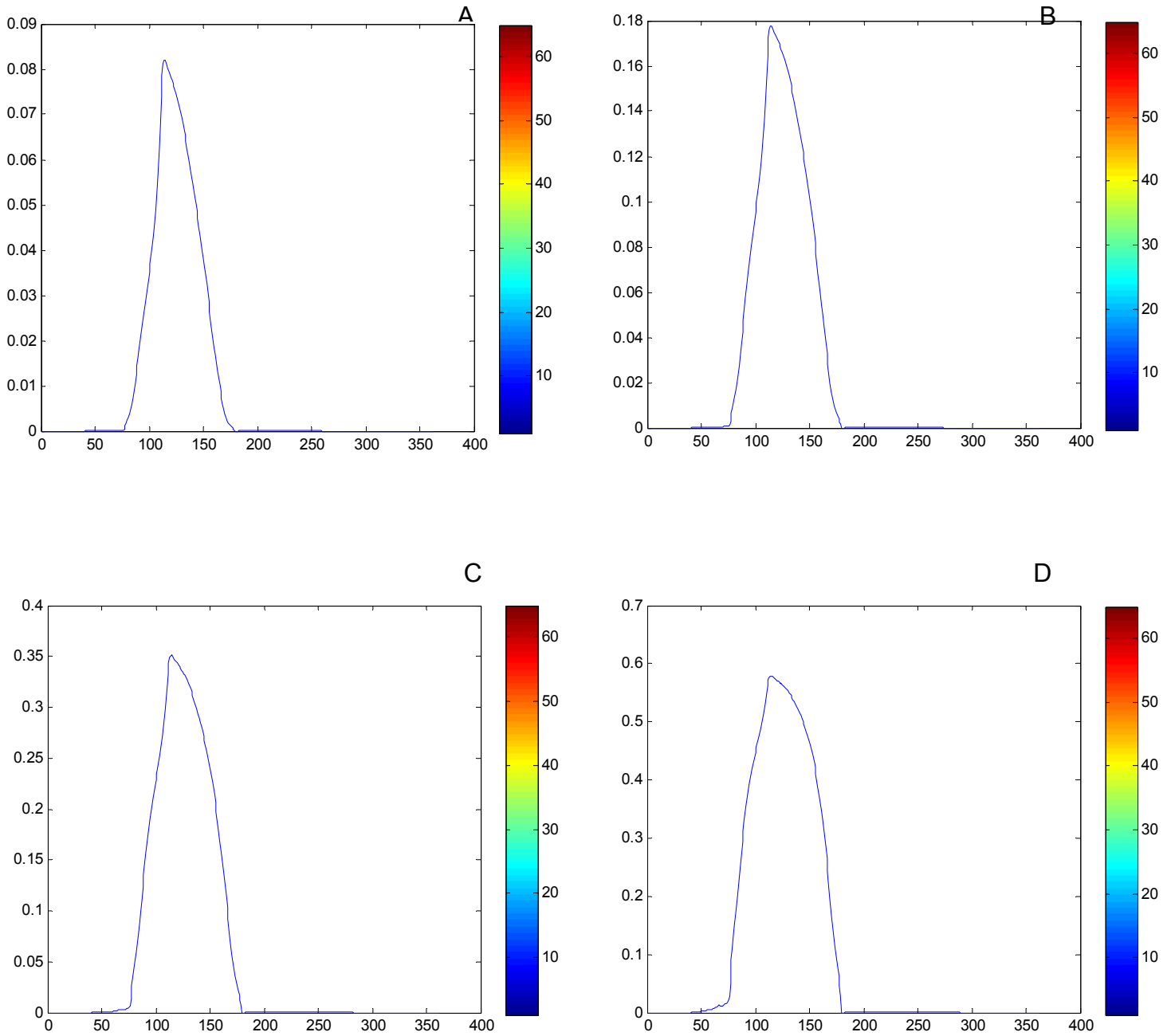


Fig. 5.22: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días.), para $T=0.1$ días. A._ $N=450$ días, B.- $N=540$ días, C._ $N=630$ días D._ $N=720$ días.

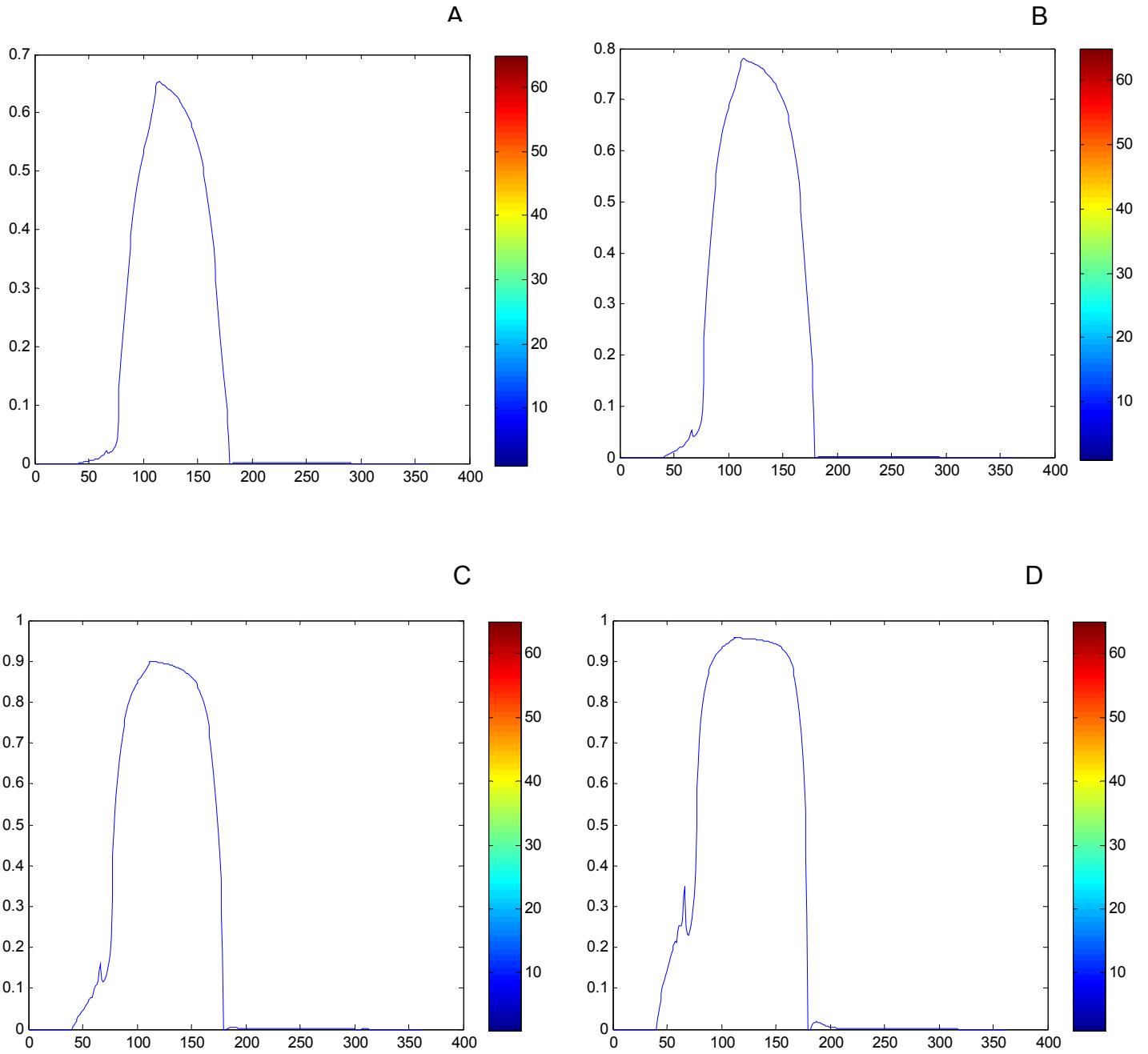


Fig. 5.23: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días,) para $T=0.1$ días. A._ $N=810$ días, B.- $N=900$ días, C._ $N=990$ días D._ $N=1080$ días.

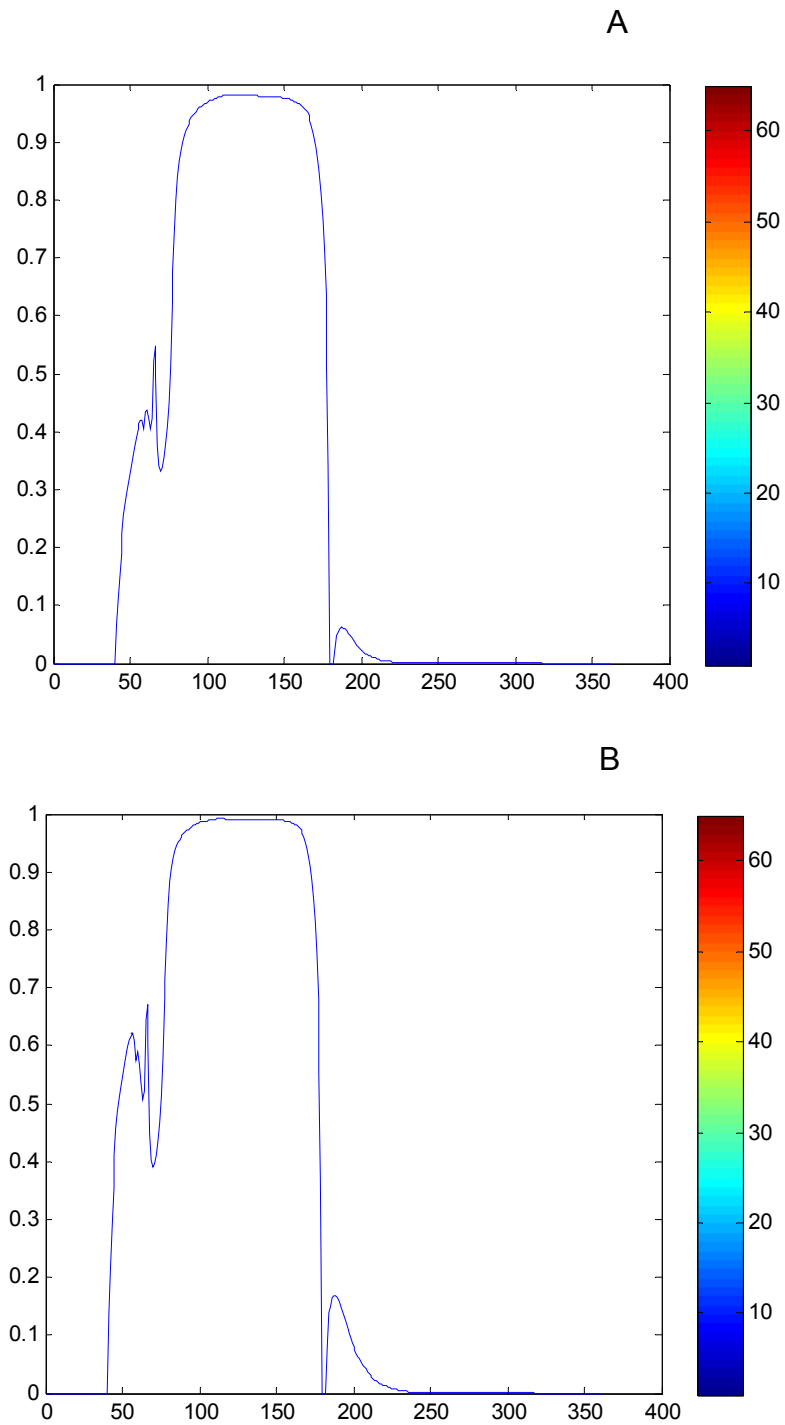


Fig. 5.24: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días.), para $T=0.1$ días. A._ $N=1170$ días, B.- $N=1260$ días

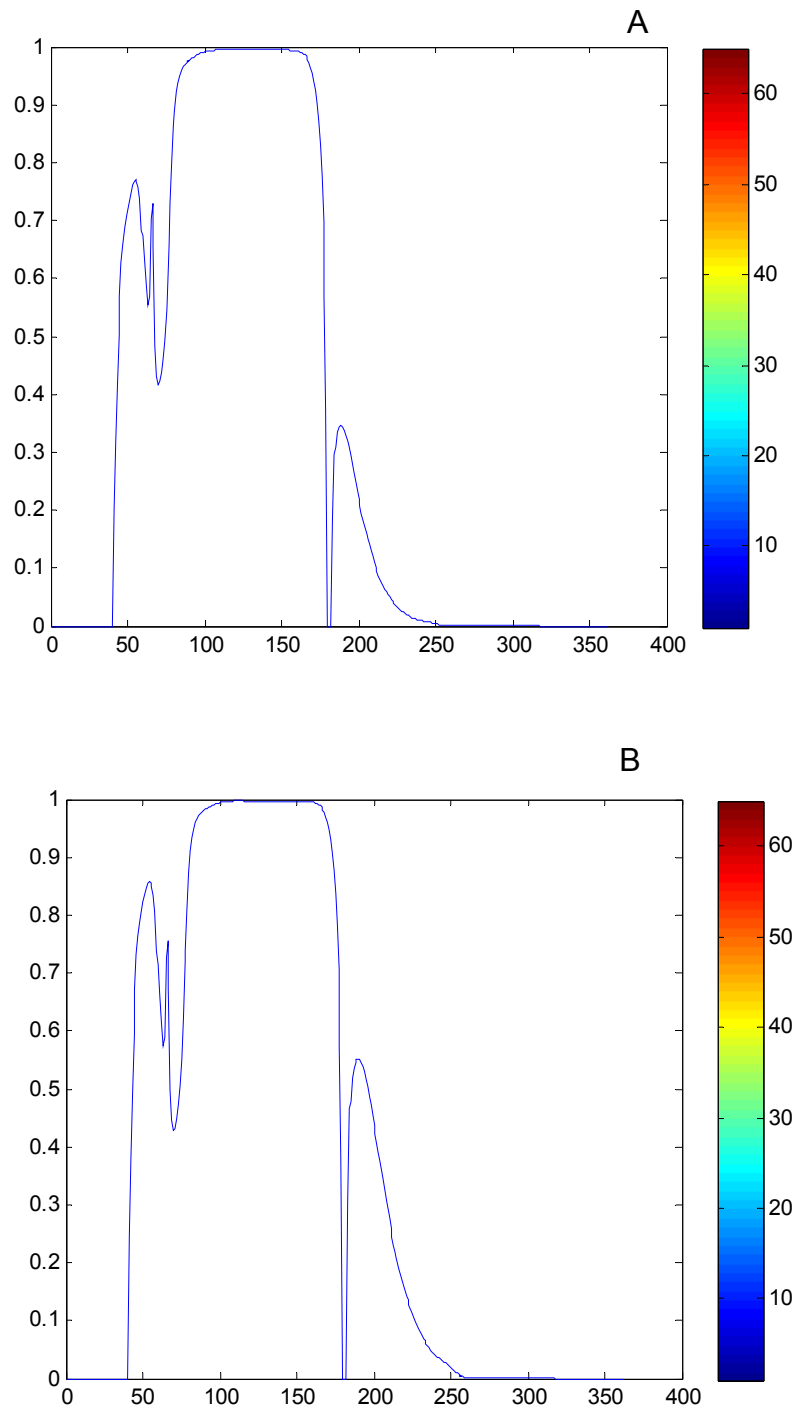


Fig. 5.25: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días,) para $T=0.1$ días. A.- $N=1350$ días, B.- $N=1440$ días.

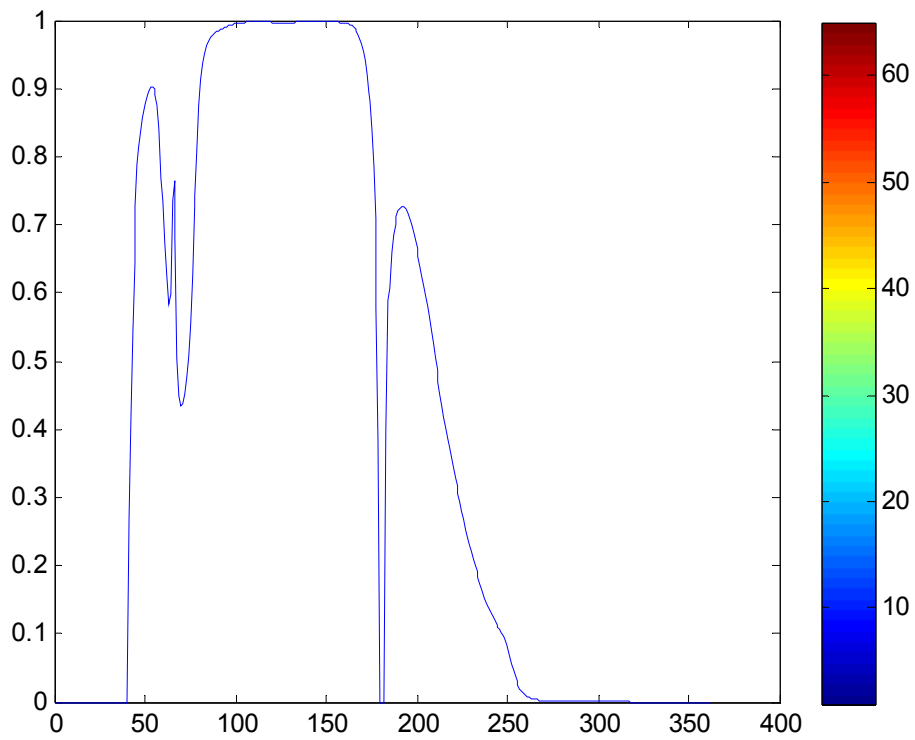
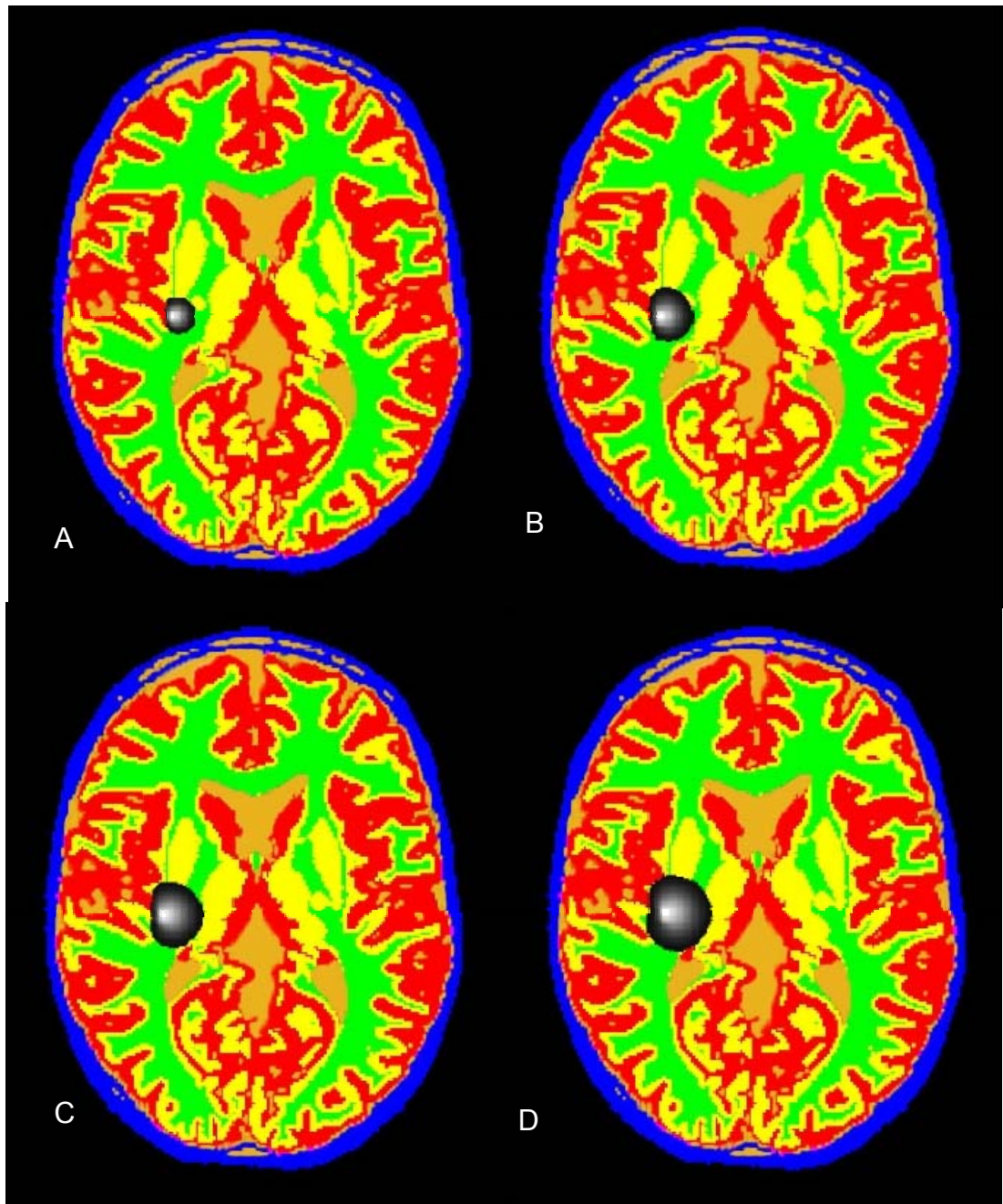


Fig. 5.26: Gráfico de Perfil de densidad (logístico), donde se muestra un corte transversal de las curvas de nivel (densidad vs. Días,), para $T=0.1$ días. $N=1530$ días.



*Fig. 5.27: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro
A._N=30 días B._N=60 días, C._N=90 días, D._N=120 días.*

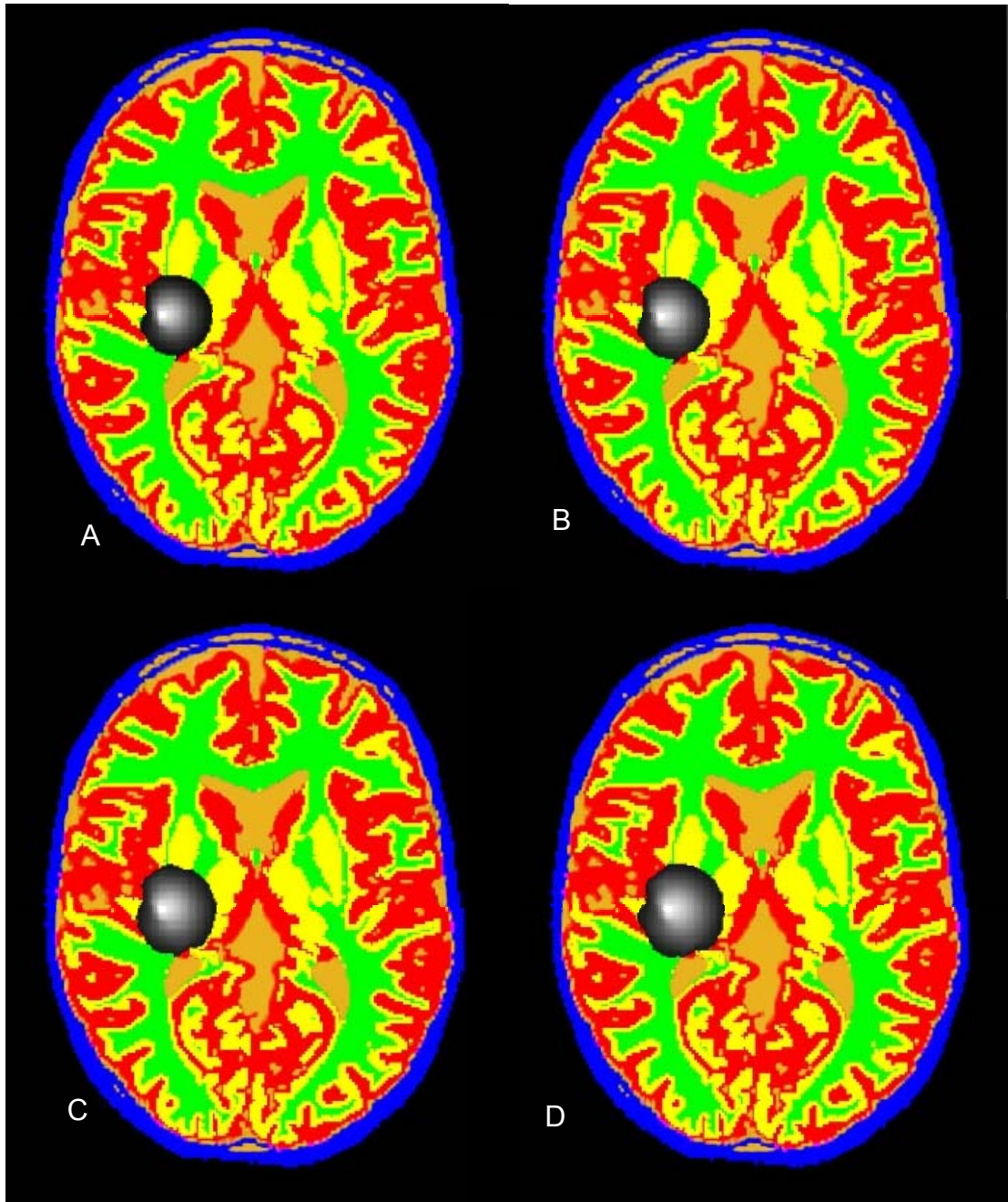
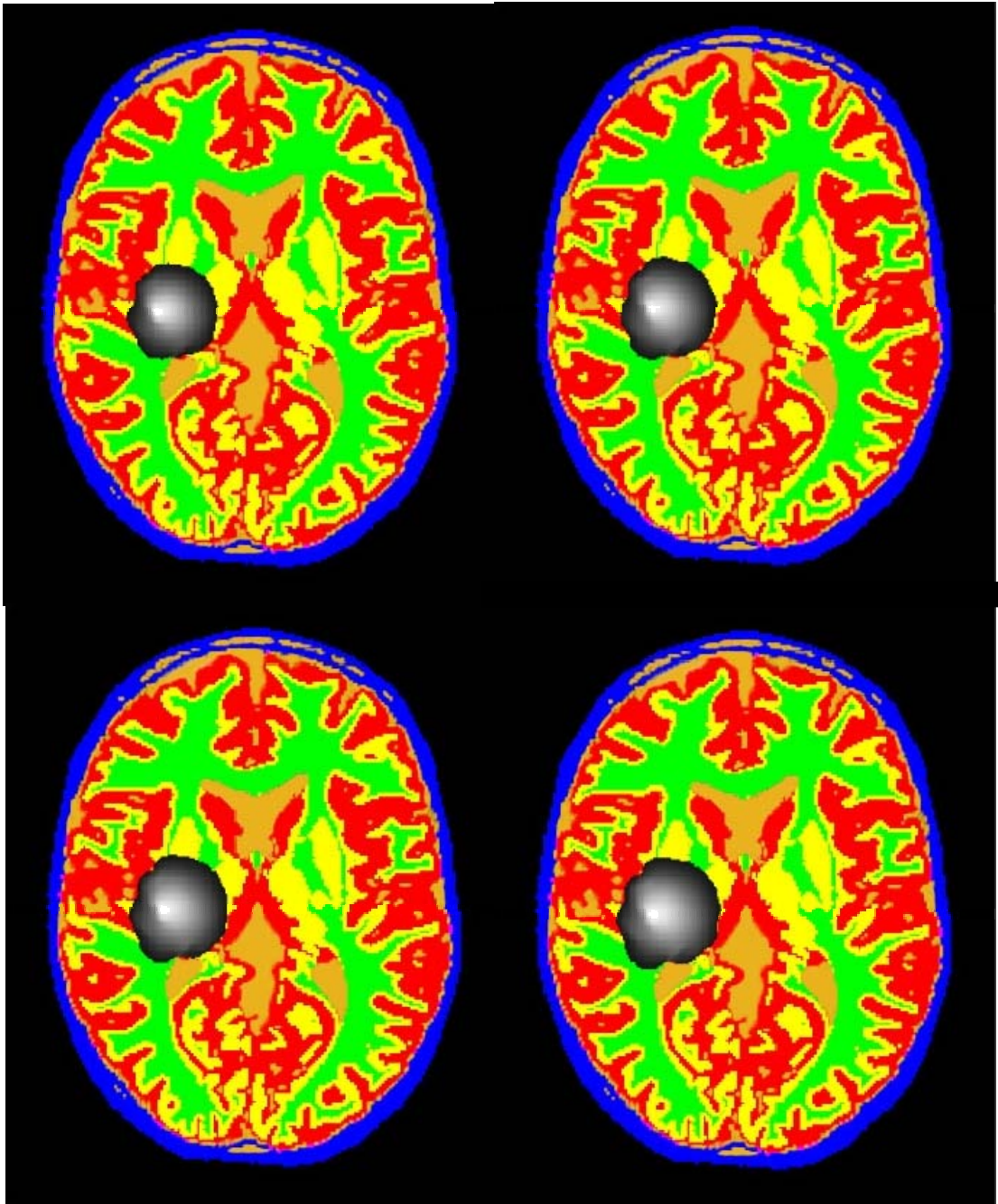
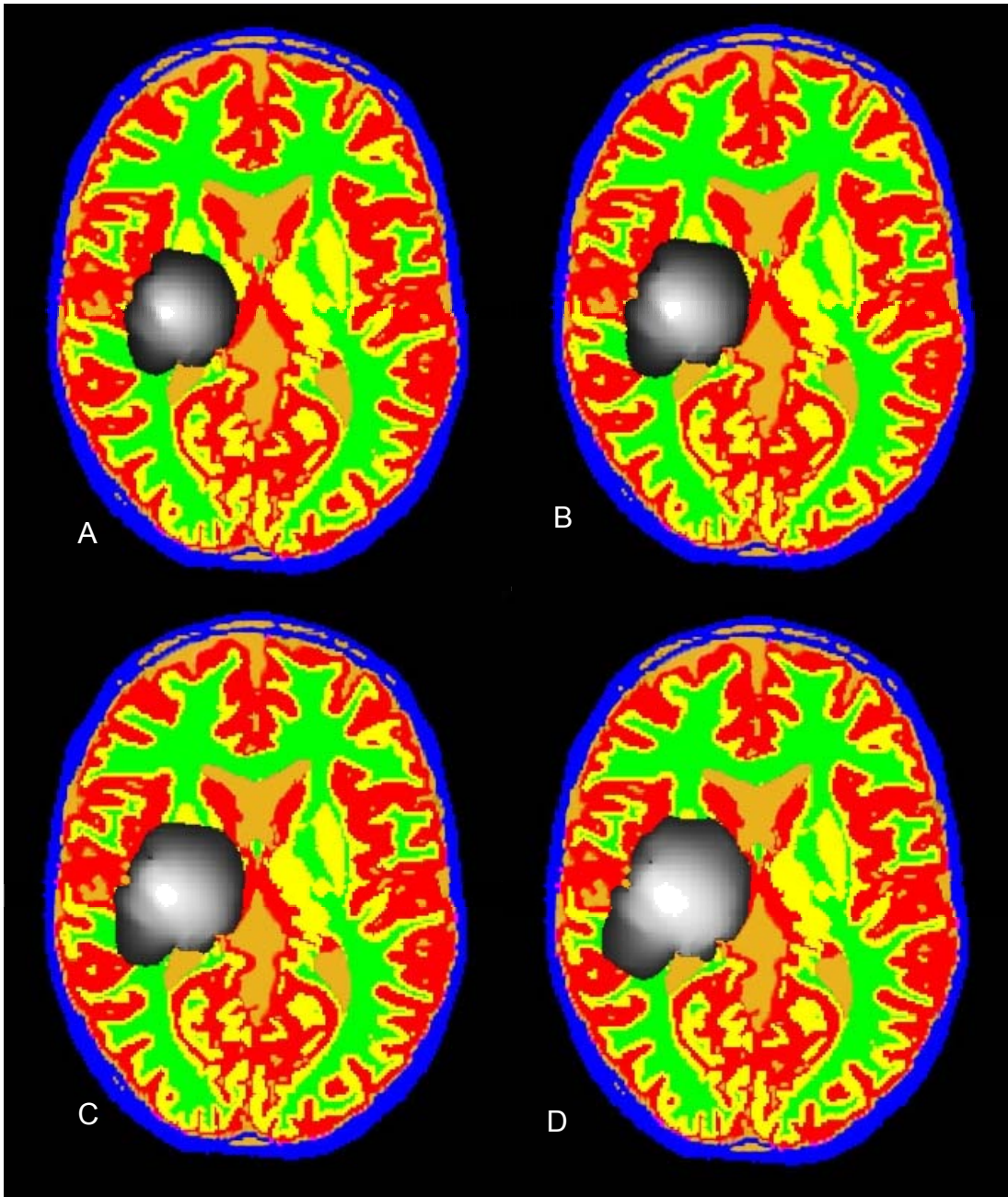


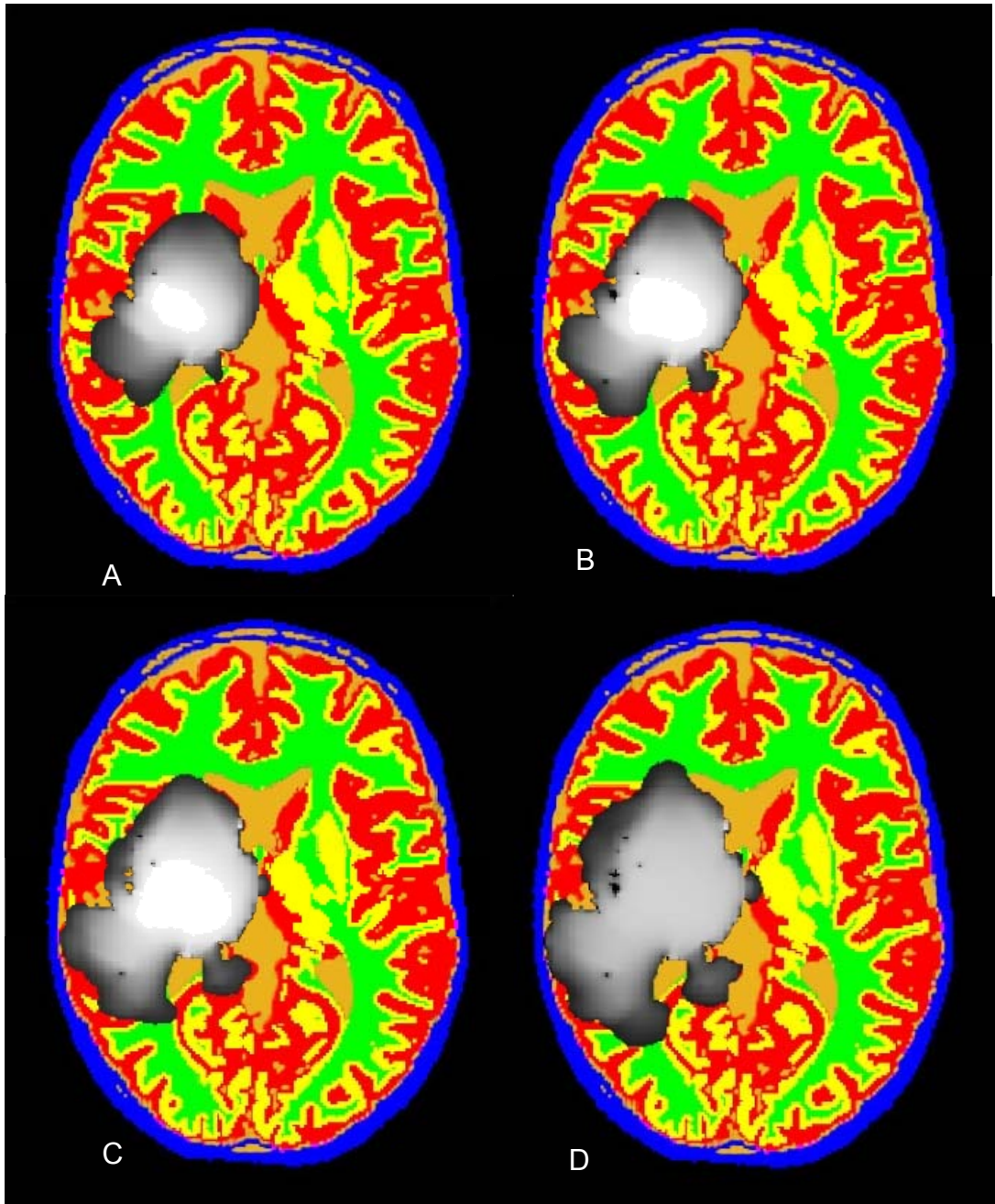
Fig. 5.28: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro
A._N=120 días B._N=150 días, C._N=180 días, D._N=210 días.



*Fig. 5.29: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro
A._N=240 días B._N=270 días, C._N=300 días, D._N=330 días.*



*Fig. 5.30: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro
A._N=360 días B._N=450 días, C._N=540 días, D._N=630 días.*



*Fig. 5.31: Imágenes segmentadas, crecimiento tumoral en el cerebro
A._N=720 días B._N=810 días, C._N=990 días, D._N=1080 días.*

5.3 Curvas de densidad promedio, diámetro, densidad en el punto de origen y Tiempo de simulación en función del tiempo(T).

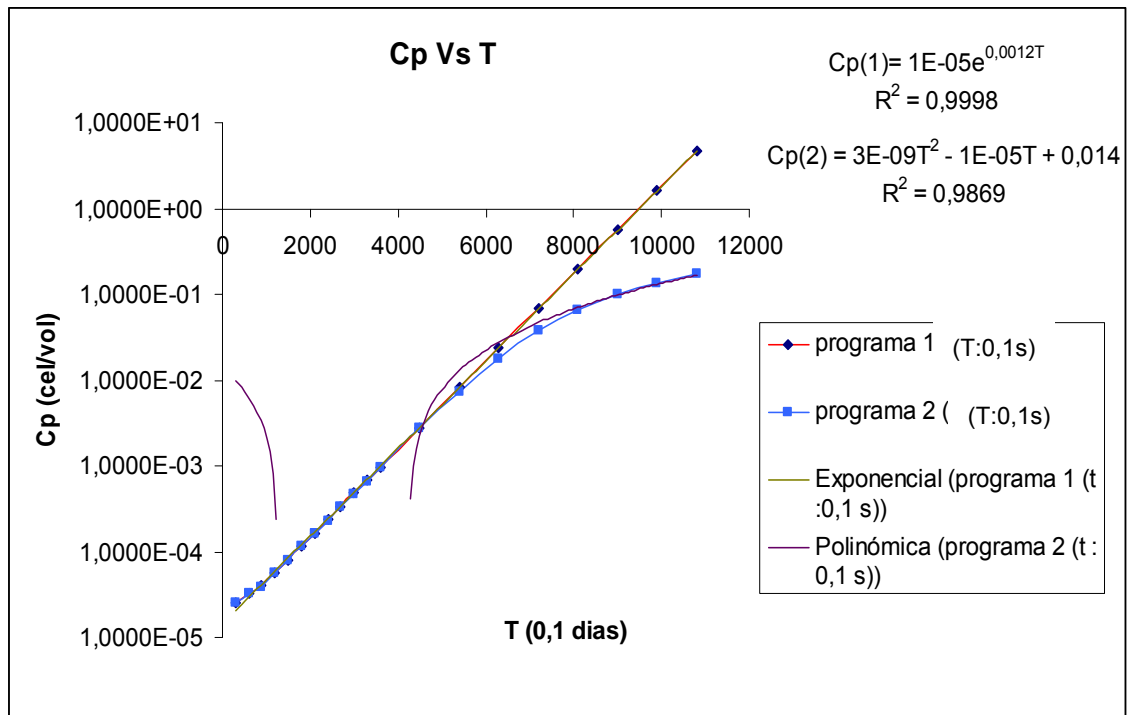


Fig. 5.32: Curvas de Concentración promedio en función del tiempo para el programa 1 y 2 (con T: 0.1 día).

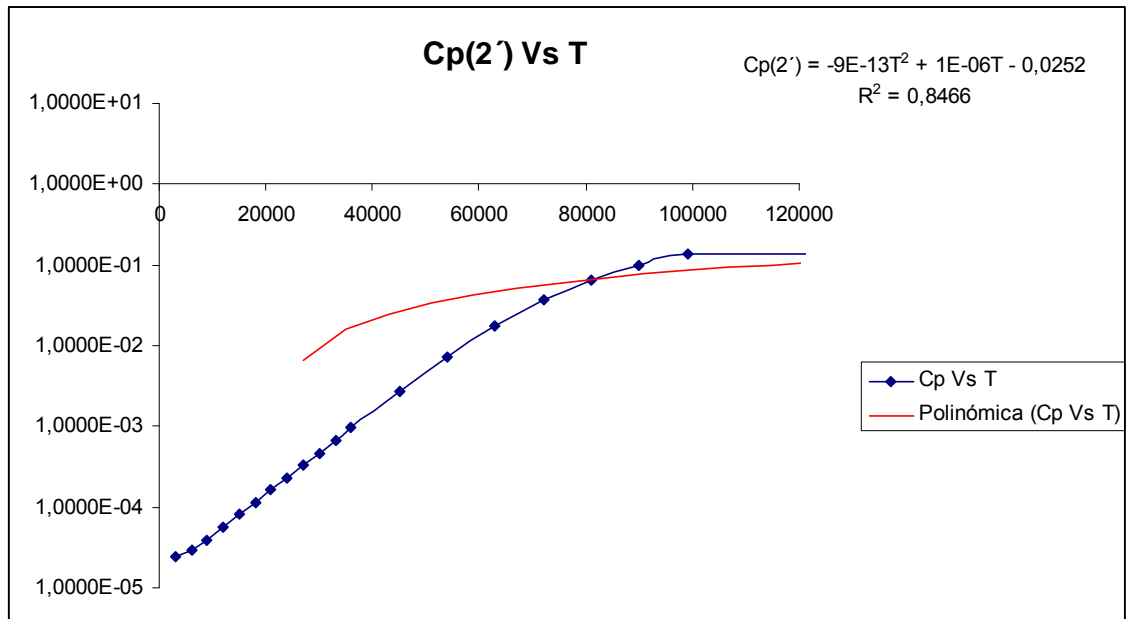


Fig. 5.33: Curva de Concentración promedio en función del tiempo del programa 2 (con T: 0.01 día).

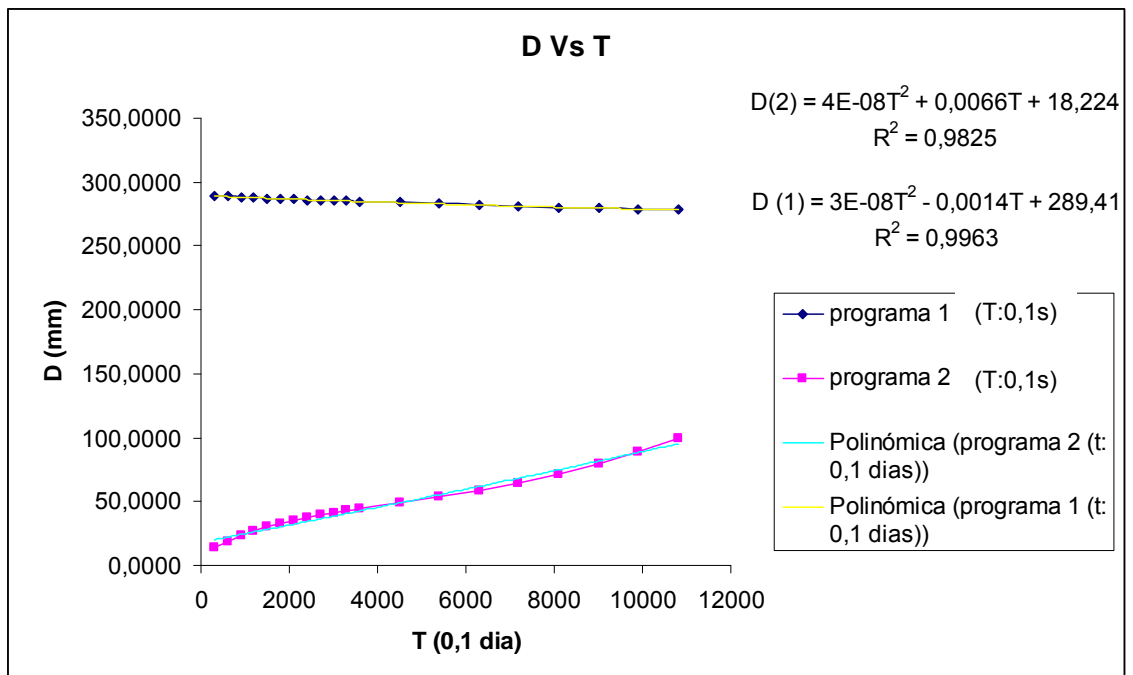


Fig. 5.34: Curva del Diámetro en función del tiempo del programa 1 y 2 (con T: 0.1 día).

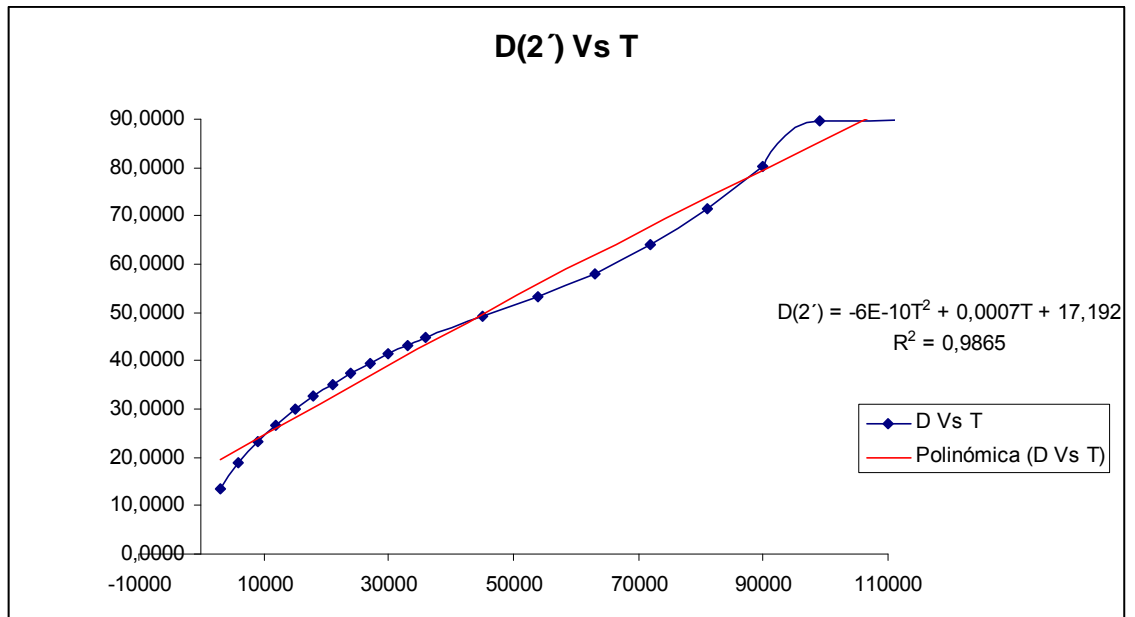


Fig. 5.35: Curva del Diámetro en función del tiempo del programa 2 (con T: 0.01 día).

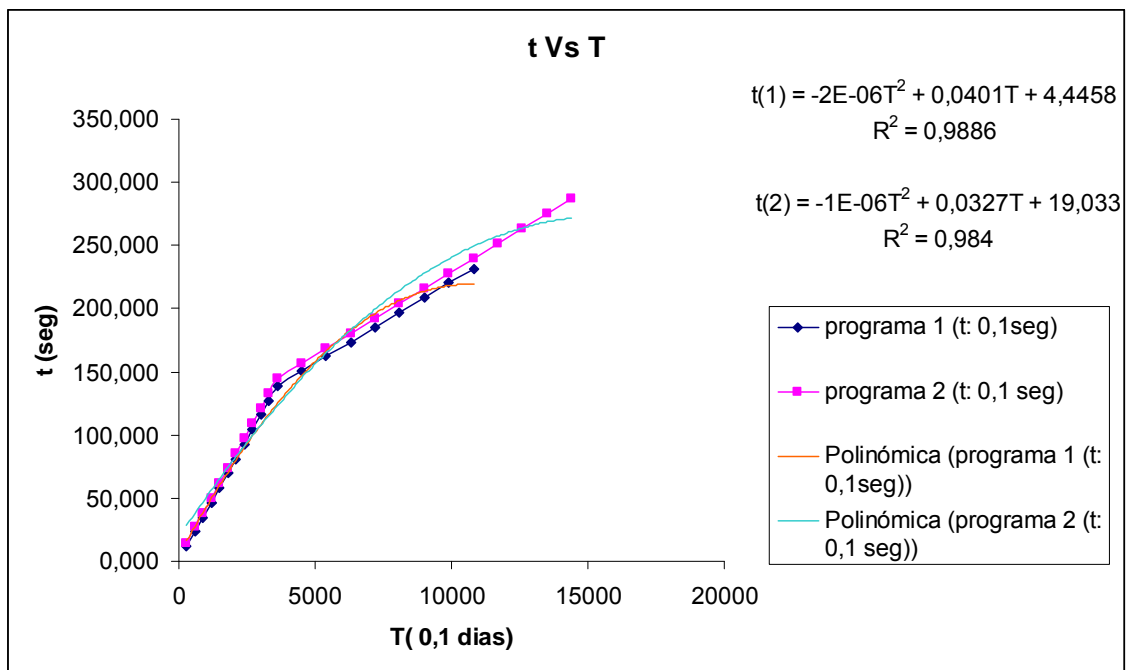


Fig. 5.36: Curva del Tiempo de simulación en función del tiempo del programa 1 y 2 (con T: 0.1 día).

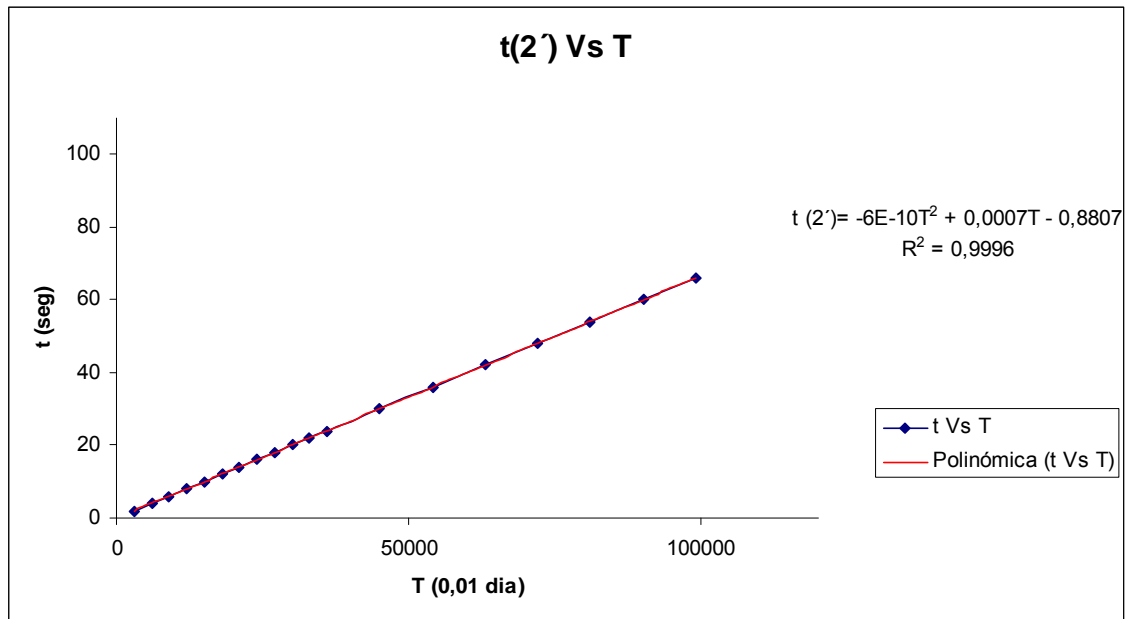


Fig. 5.37: Curva del Tiempo de simulación en función del tiempo del programa 2 (con T: 0.01 día).

5.4 Análisis de resultados

En las graficas de curvas de nivel se observa como es el aumento de la densidad y el como y hacia donde, difunde el tumor a medida que pasan los días (*ver figuras 5.1 a 5.4 y 5.14 a 5.18*). Estas imágenes corroboran además el hecho clínico de que hay una extensión mayor del tumor macroscopico; y permitiría saber donde el tumor reincidirá luego de la extracción y tratamiento.

En ambos programas (1 y 2) se observa como al pasar los días las curvas cercanas al punto de origen del tumor presentan mayor densidad, disminuyendo drásticamente a medida que se alejan del origen. Asimismo se observa como al transcurrir el tiempo las curvas de mayor densidad presentan un crecimiento lento en su extensión siendo inverso lo que ocurre con las curvas de baja densidad, alejándose con cierta rapidez del origen.

En el programa 1 se observa que a partir de los 540 días las curvas de densidad comienzan a tener un cambio brusco en su crecimiento. A los 720 días ya las curvas de mayor densidad sobrepasan el valor máximo fijado de densidad, manteniendo dicho comportamiento en tiempos posteriores.

El programa 2 (al igual que el 1) presenta un crecimiento brusco de las curvas a los 540 días pero mucho más leve que el del programa 1; alcanzando su valor máximo en un tiempo mayor a los 1080 días (*ver figura 5.32*). Hay que hacer notar que cuando las curvas de mayor densidad del programa 1 han llegado y sobrepasado el valor máximo estipulado de densidad, las curvas del programa 2 apenas se acercan a la mitad de dicho valor; siendo este comportamiento más cercano a lo que ocurre en la realidad, que el observado en el programa 1.

En las imágenes segmentadas del tumor (*ver figuras 5.9 a 5.13 y 5.27 a 5.31*) se observa como es el crecimiento del tumor con respecto al resto del cerebro. Estas imágenes podrían ser de mucha utilidad en el área clínica, dándole información al neuro-oncólogo de las zonas anatómicas afectadas por el tumor, lo cual ayudaría a disminuir la incertidumbre con que se dibujan los contornos del tumor hoy día, el cual se hace al “ojo por ciento” y depende de la

experiencia y que tanto haya entrenado el ojo el medico en cuestión. Por otro lado ayudaría al físico medico a planificar mejor el tratamiento.

En la curva de “Cp Vs. t” (*ver figura 5.32*); (con T: 0.1 día) se observa como las curvas de ambos programas coinciden hasta llegar al punto para t: 5400 (540 días); de allí en adelante las curvas se separan divergiendo una de otra. La curva del programa 1 presenta un crecimiento exponencial, mientras que la curva del programa 2 presenta un comportamiento polinómico.

Por otro lado en la misma curva (*ver figura 5.33*) pero para t: 0.01 día, la curva del programa 2 presenta igual comportamiento que con la escala de tiempo anterior (0.1 día).

En la curva “D Vs. t” (*ver figura 5.34*); (T: 0.1 día) se observo que ambos programas presentan un crecimiento del diámetro polinómico. Teniendo el programa 2 una pendiente positiva y presentando un crecimiento mas realista (según lo observado clínicamente); mientras que el programa 1 presenta una pendiente negativa así como valores grandes de diámetro; esto significaría que al comenzar a crecer el tumor se difunde a la distancia máxima a la que le es posible alcanzar y luego va disminuyendo su tamaño muy levemente debido a que no posee la inercia necesaria para desplazar la materia alrededor por poseer aun densidades muy bajas.

En la figura 5.35 se observa que el crecimiento para T=0.01 días es similar al observado para T=0.01días (programa 2).

En la curva de “t Vs. T” (*ver figura 5.36*); (T: 0.1 día) se observa como las curvas de ambos programas coinciden aproximadamente tanto en forma como en tendencia siendo esta ultima polinómicas. Ambos programas a esa escala de tiempo tardan aproximadamente 12 seg. Por cada 30 días de simulación habiendo gran diferencia en este particular con la curva del programa 2 (*ver figura 5.37*) para t: 0.01 días el cual tarda aproximadamente 2 minutos por cada 30 días de simulación.

Capítulo 6: Conclusiones y Recomendaciones.

6.1 Conclusiones

Luego de culminado el presente trabajo se llegó a las siguientes conclusiones:

El programa 1 no se ajusta a la realidad, ya que su crecimiento supone que el tumor crece y difunde como si hubiese nutrientes y espacio ilimitado.

Las simulaciones de crecimiento de gliomas para ambos programas coinciden hasta un tiempo de 540 días. Las curvas divergen a partir de dicho punto, presentado el programa 1 un crecimiento exponencial, y el programa 2 un crecimiento polinómico.

El crecimiento y difusión del glioma del programa 2 para $T: 0.1$ días y para $T: 0.01$ día fue similar, con un comportamiento polinómico. Diferenciándose en los tiempos de simulación (12 seg. y 120 seg. aproximadamente). Así mismo el tiempo de simulación de ambos programas (1 y 2) fue aproximadamente igual a 12 seg. por cada 30 días a simular.

El programa 2 (para ambos T) tuvo un diámetro para los primeros 30 días de aproximadamente 14mm. alcanzando luego un diámetro final a 1080 días de 100mm. El programa 1 tuvo un diámetro para los primeros 30 días de aproximadamente de 290mm. alcanzando luego un diámetro final a 1080 días de 290mm.

El análisis de los perfiles de ambos programas (1 y 2) determinó que el programa 1 mantuvo un crecimiento exponencial. Y el programa 2 mantuvo un crecimiento polinómico estabilizándose las curvas en el valor fijado previamente de densidad.

Las imágenes segmentadas del glioma ayudarían a disminuir la incertidumbre con que dibujan los contornos del tumor hoy día.

Las graficas de curvas de nivel muestran el como y hacia donde difunde el glioma a medida que transcurren los días; corroborando el hecho clínico de que el tumor difunde mas allá del volumen macroscópico observable a nivel clínico.

6.2 Recomendaciones

Estudiar la influencia de la anisotropía en la difusión de las moléculas del agua contra las células tumorales.

- Desarrollar programas de simulación de gliomas donde se use un término de proliferación tipo gompertz.
- Agregar a la ecuación de reacción-difusión los términos correspondientes a la muerte celular.
- Estudiar el efecto de la disminución de nutrientes en la proliferación y difusión del tumor.
- Agregar una función que simule el efecto causado por el tratamiento con radiación ionizante.

Capítulo 7: Bibliografía

[1] K. R. Swanson, E. C. Alvord, J. D. Murray (2000). "A Quantitative Model for Differential Motility of Gliomas in Grey and White Matter". *Cell Proliferation*, vol 33, pp. 317-329.

[2] K.R. Swanson, Carly Bridge, J.D. Murray, E.C. Alvord (2003). "Virtual and Real Brain Tumors: Using Mathematical Modeling to Quantify Gliomas Growth and Invasion". Elsevier: *Journal of the Neurological Sciences*, vol 216, pp. 1-10.

[3] O. Clatz, P.Y. Bondiau, H. Delingette, G. Malandain, M. Sermesant, S.K. Warfield, N. Ayache (2002). "In silico Tumor Growth: Application to Glioblastomas". Heidelberg-Berlin, *Computer Science*, vol.3217, pp.337-345.]

[4] O. Clatz, P.Y. Bondiau, H. Delingette, G. Malandain, M. Sermesant, S.K. Warfield, N. Ayache (2005). "Realistic Simulation of the 3-D Growth of Brain Tumors in MR Images Coupling Diffusion with Biomechanical Deformation". *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol 24, No.10, pp.1334-1346.

[5] O. Clatz, P.Y. Bondiau, H. Delingette, G. Malandain, M. Sermesant, S.K. Warfield, N. Ayache (2004). "Brain Tumor Growth Simulation". *Inria Sophia Antipolis*, No.5187, pp.1-45.

[6] Eduardo Valero (2004). "Aportaciones al Estudio de las Máquinas Eléctricas de Flujo Axial Mediante la Aplicación del Método de los Elementos Finitos". Tesis Doctoral. Departamento de Ingeniería Eléctrica. pp.1-352

[7] D.L. Collins, A.P. Zijdenbos, V. Kollokian, J.G. Sled, N.J. Kabani, C.J. Holmes, A.C. Evans (1998). "Design and Construction of a Realistic Digital Brain Phantom" *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol.17, p.463-468; BrainWeb: Simulated Brain Database, <http://mouldy.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/>

[8] Shoichiro Nakamura (1997). "Análisis Numérico y Visualización Gráfica con Matlab". Prentice Hall Hispanoamérica S.A

[9] Rene Escalante (2002). "Matlab Básico". Publicidad Gráficas León S.R.L.

Capítulo 8: Anexos.

8.1 BrainWeb: Simulated Brain Database, <http://mouldy.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/>

La importancia creciente de las técnicas automatizadas por computadora, para el análisis cuantitativo de datos de imágenes médicas es cada vez mayor. Desafortunadamente, no existe un estándar de oro para el análisis de los datos adquiridos “in vivo”.

Esta página ofrece una solución al problema de validación, en la forma de una simulación base de datos del cerebro (SBD). El SBD contiene un conjunto de volúmenes realistas de datos de resonancia magnética producida por un simulador de resonancia magnética. Estos datos pueden ser utilizados por la comunidad de neuroimagen para evaluar el desempeño de los diversos métodos de análisis de imagen en un entorno donde se sabe la verdad.

Actualmente, el SBD contiene simulado los datos de resonancia magnética de cerebro basado en dos modelos anatómicos: normales y de esclerosis múltiple (EM). Para ambos, los volúmenes de datos se han simulado mediante tres secuencias (T1, T2 Y DENSIDAD PROTONICA), variedad de espesores de corte, niveles de ruido y niveles de intensidad e uniformidad. Estos datos están disponibles para su visualización en la descarga en tres vistas ortogonales (transversal, sagital y coronal).

8.1.2 Formatos de datos para descargar:

Existen dos formatos principales datos disponibles para los archivos descargados de brainweb: MINC, y RAW

Formato MINC: este formato fue desarrollado en el Mc Connell Centro de imagen Cerebral (McBIC) en el instituto Neurológico de Montreal.

Formato RAW: este formato es muy sencillo consta de una larga secuencia de números enteros, sin cabecera. La información del encabezado no se descarga, solo aparecen en la parte superior de la página de descarga (_sin embargo los archivos en formato MINC, contienen los datos y la información de encabezado).

Por ejemplo, en el encabezado aparece la información:

```
Dimensiones de la imagen: XSPACE yspace zspace
```

```
Nombre de la dimensión longitud de paso empezar a
```

```
zspace 36 -5 -72
```

```
yspace 217 -1 -126
```

```
XSPACE 181-1 -90
```

Debe interpretarse de la siguiente manera:

El archivo de análisis el volumen de imágenes en 3D de manera que la coordina más rápido los cambios en 'X' y más lentos los cambios de la 'Z'.

Los tamaños de imagen a lo largo de los ejes XYZ son 181x217x36 voxels (pixels).

El tamaño de voxel a lo largo de los ejes XYZ es 1x1x5 mm.

Utilizando esta información de la cabecera, usted debería ser capaz de leer correctamente los volúmenes de RAW en cualquier tipo de plataforma informática por ahí (con C, Matlab, etc.).

El modelo anatómico utilizado para generar la simulación de datos del cerebro de resonancia magnética consiste en un conjunto de tres dimensiones, uno por cada clase de tejido (sustancia blanca, la materia gris, el líquido

cefalorraquídeo, la grasa,...). Los valores de voxel en estos volúmenes refleja la proporción de tejido presente en ese voxel, en el intervalo [0,1]. Los volúmenes se definen en una cuadrícula voxel de 1 mm isotrópico en el espacio de Talairach , de dimensiones 181x217x181 (XxYxZ) y empezar a coordenadas -90, -126 , -72 (x, y, z) .

Los siguientes volúmenes componen el modelo anatómico. El volumen, en mm³, de cada clase de tejido en el modelo discreto se muestra entre paréntesis.

Discreto Modelo (total: 7.109.137)	[Ver] [Descargar]
Fuzzy Modelos:	
Antecedentes (3001960)	[Ver] [Descargar]
CSF (371,945 mil)	[Ver] [Descargar]
La materia gris (902912)	[Ver] [Descargar]
La materia blanca (674777)	[Ver] [Descargar]
Grasa (146514)	[Ver] [Descargar]
Músculo / piel (617482)	[Ver] [Descargar]
Piel (726649)	[Ver] [Descargar]
Cráneo (362561)	[Ver] [Descargar]
Materia gliales (5987)	[Ver] [Descargar]
Conectivo (298 350)	[Ver] [Descargar]