

עלון האיגוד הישראלי לשיטות חישוביות במכניקה

מספר 41

אוקטובר 2019

עורך: אלעד פריאל, המחלקה להנדסת מכונות, המכללה האקדמית להנדסה סמי שמעון, באר-שבע 84100, טל. 08) 6475884, דואר אלקטרוני: eladp@sce.ac.il
חברי ועד אישח"מ: מיכאל אנגלמן, אלעד פריאל, פנחס בר-יוסף, דן גבעולי, יצחק הררי, עמיאל הרשגה, יונתן טל (אחראי האתר), זהר יוסיבאש (נשיא), סלבה קרילוב (מזכיר-גזבר)
איש-קשר עם ECCOMAS: מישל ברקובייר
ועדת ביקורת: מחמוד ג'בארין ומרדכי סנטו
אתר אישח"מ (IACMM) באינטרנט: <http://www.iacmm.org.il>
רישום לחברות באגוד ופרטים נוספים: באתר האגוד הנ"ל, או פנו למזכיר-גזבר, פרופ' סלבה קרילוב, טל. 054-7746664, דואר אלקטרוני: krylov@tauex.tau.ac.il

יום העיון ה-46 נערך ב-4 באפריל בבית הספר להנדסה מכאנית באוניברסיטת תל אביב (המארגנים המקומיים היו פרופ' יצחק הררי ופרופ' סלבה קרילוב). המרצה האורחת

Prof. Barbara Wohlmuth, Head of the Numerical Analysis Institute, Technical University of Munich.

פתחה את יום העיון עם הרצאה מעניינת מאד בנושא:

Challenges and opportunities for numerical analysis in simulation technology

במסגרת יום העיון ניתנו עוד שבע הרצאות של חוקרים וסטודנטים מהאקדמיה ומהתעשייה. יום העיון הסתיים בסדנה מרתקת שהעביר ד"ר רג'א ג'יריס מבית הספר להנדסת חשמל באוניברסיטת תל אביב, בנושא Deep learning.



ISC46 – פרופ' Wohlmuth מעבירה את הרצאת הפתיחה.

מבין ההרצאות שניתנו ביום העיון ה-46 נבחרה הרצאתו של ד"ר סימון פאפדימיטרופולוס כהרצאה המצטיינת של יום

מ-"שולחן העורך":

בעשור האחרון, תחום הרפואה והביולוגיה הוא אחד התחומים המדעיים שבו לשיטות חישוביות ישנה תרומה מכרעת. ההתפתחות הטכנולוגית בכלי ההדמיה והדיאגנוזה הרפואית מזרזת גם הצורך בפיתוח מודלים חישוביים מתקדמים אשר משמשים ככלי מחקרי לבחינת היפותזות אשר מנסות לתת הסבר לתופעות קליניות שונות. עלון זה מכיל מאמר קצר הודן בשימוש בכלים חישוביים על מנת לחקור הפרעה במנגנון מעבר החמצן בשליה האנושית בין מערכת הדם של האם למערכת הדם של העובר. תופעה זו עלולה לגרום להאטה בגדילה התוך רחמית של העובר. אני מודה לד"ר רומינה פליטמן-מאיו מאוניברסיטת תל אביב על כתיבת מאמר מרתק זה המציג את התרומה המשמעותית שיש לשיטות חישוביות בתחום מדעי החיים והרפואה.

בהזדמנות זו אני גם רוצה לאחל לכל חברי האיגוד ובני משפחותיהם שנה טובה.

כמו תמיד, אשמח לשמוע מכל אחד ואחת מחברי האיגוד בנוגע לתכנים אשר הם היו מעוניינים לראות מופיעים בעלון. אנא פנו אלי במייל בכל שאלה או הצעה.

אתם מוזמנים לבקר באתר האיגוד בו תמצאו מידע על האיגוד ועל מכאניקה חישובית בארץ ובעולם. באתר תוכלו לצרף עצמכם <http://www.iacmm.org.il> (ללא תשלום) לרשימת התפוצה האלקטרונית, להירשם כחברים באגוד או לחדש את חברותכם. טופס רישום לאיגוד ניתן למצוא ב <http://www.iacmm.org.il/member>

עדכונים מיום העיון הקודם:

העיון. ההרצאות בימי העיון ה-46 וה-47 משתתפות בתחרות ההרצאה המצטיינת לשנת 2019.

ביום העיון ה-46 הוענקו תעודות למר רומן קוזימקי וד"ר יובל בריק אשר זכו במקום הראשון והשני בתחרות ההרצאה המצטיינת לשנת 2018.

ולבסוף, הוצגה למשתתפים חידה מאתגרת שחברה על ידי פרופ' דן גבעולי מהטכניון. החידה, פתרונה ושמות המשתתפים שהיו הקרובים ביותר לפתרון (אף אחד לא הצליח לנפק תשובה מלאה) מצורפת בסוף העלון.

ISCM-47

יום העיון ה-47 יתקיים ב-7 לנובמבר 2019, בפקולטה להנדסה באוניברסיטת בן גוריון (המארגנים המקומיים הם ד"ר פבל טרפר וד"ר יורי פלדמן). המרצה המוזמן הוא Prof. Alessandro Reali, Professor of Solid and Structural mechanics, Dean of the Department of Civil Engineering and Architecture, University of Pavia, Italy.

פרטים נוספים ניתן למצוא באתר האיגוד ובהודעות לתפוצה.

אנליזות חישוביות של זרימת דם ומעבר חמצן בשליה

ד"ר רומינה פליטמן-מאיו^{1,2}, ד"ר מישל אויין¹ ופרופ' גרהם בורטון¹

¹הפקולטה לפיזיולוגיה והפקולטה להנדסה, אוניברסיטת קמברידג', אנגליה

²כעת בפקולטה להנדסה, אוניברסיטת תל אביב

רקע

השליה הינה איבר מורכב שתפקידו הזנה של עובר מתפתח. השליה מחוברת אל האם דרך קיר הרחם ואל העובר דרך חבל הטבור (איור 1). במהלך ההריון היא גדלה ומתאימה עצמה על מנת לעמוד בדרישות וצרכי העובר. למרות שהשלייה היא האיבר בעל השונות הגדולה ביותר בין בעלי החיים, היא תמיד כוללת שתי מערכות דם נפרדות, אימהית ועוברית [1].



איור 1 – חתך רחב של השליה האנושית המציג את מבנה ענפי סיסה השליה (villous trees) ברוחיים שבין הסיסים (IVS). מוצג ברשות מ- Benirschke et al. 2012 [1].

לסיבוכים של השליה עלולות להיות תוצאות קטלניות לאם ולעובר. למעשה, תפקוד לקוי של השליה יכול לגרום להאטה בגדילה התוך-רחמית (FGR), אשר מהווה לפחות שליש ממקרי המוות הפרינטי (כ-1500 בשנה) בבריטניה וגורמת ל-40,000 סיבוכי הריונות נוספים בעקבות FGR או רעלת היריון [1]. לכן, נהוג לקשר בין בריאותם של העובר, או הולד בבגרותו, לפיזיולוגיה ולמורפולוגיה של השליה [1].

המנגנון הבסיסי והמדויק של סיבוכי שלייה אינו ידוע, עם זאת, ההנחה המקובלת היא כי הוא קשור לכשל בהתפתחות עורקי הרחם האימהיים המספקים דם לשליה במהלך שלבי ההריון המוקדמים [1].

למרות תפקידה המכריע, השליה האנושית היא אחד האיברים הנחקרים הכי פחות, בין היתר בשל שלושה גורמים עיקריים המקשים באופן משמעותי על חקר השליה האנושית. ראשית, המחקר הקליני מוגבל בעיקר על ידי אילוצים אתיים; שנית, מחקר שלייה מחוץ לגוף (ex-vivo) תלוי בזמינות של האיבר; לבסוף, בשל הבדלים בין המינים השונים, מודלים של בעלי חיים יכולים לספק מידע מוגבל בלבד על השליה האנושית.

עבודה זו נועדה לפתח מודלים מולטיפיזיקליים של השליה האנושית המבוססים על תמונות מיקרוסקופיות, במטרה לשמש כפלטפורמת סימולציות שבה ניתן לבחון תופעות שלא ניתנות לבדיקה באף שיטה אחרת.

המחקר בוצע בשיתוף פעולה בין הפקולטות להנדסה ולפיזיולוגיה באוניברסיטת קמברידג', בריטניה והמחלקה הגיניקולוגית של בית החולים רוז' קמברידג', בריטניה, תחת הנחיית פרופ' גרהם בורטון וד"ר מישל אויין. תוצאות עבודה זאת פורסמו במספר מאמרים אקדמיים [2,3].

הקדמה

דם אימהי נכנס לשליה מענפי עורקי הרחם, עובר ברוחים שבין ענפי סיסה השליה, וחוזר דל בחמצן למערכת הדם האימהית דרך ווריד הרחם. בצדו השני, הדם העוברי זורם מן העורקים הטבוריים דרך רשתות נימיות בתוך ענפי הסיסים, וחוזר מחומצן אל העובר דרך וריד הטבור (איור 1). מבנה זה מקרב את שני מחזורי הדם ומגדיל את שטח הפנים המאפשר מעבר חומרים מזינים, ולכן מקל על המעבר.

את מעבר החמצן בשליה (איור 2) ניתן לתאר כהליך בן שישה שלבים שבו החמצן [4]:

- (1) מתנתק מתאי הדם האדומים של האם
- (2) מתפשט דרך הפלזמה של האם
- (3) מפעפע על פני האפיתל הטרופובלסטי
- (4) מפעפע בשלוש שכבות הדופן של השלייה (שכבה בסיסית, משתית, אנדותל)
- (5) מתפשט דרך הפלזמה של העובר
- (6) נקשר להמוגלובין (Hb) של התאים האדומים שבדם העוברי

המודלים הנומריים הקיימים פישטו את המבנה המורכב של השליה באופן לא מציאותי, בהנחת מרחב דו-ממדי. למיטב ידיעתנו זוהי העבודה הראשונה ליצירת מודלים מבוססי-סריקות על-ידי שילוב של שחזור אנטומי תלת-מימדי מסריקות מיקרוסקופיות עם סימולציות חישוביות על מנת לחקור את הקשר בין המכניקה המבנית לתפקוד השליה האנושית.

המקשרת בין אחוז החמצן הקשור להמוגלובין ללחץ החלקי של חמצן (משוואה 4). עקומת הדיסוציאציות של חמצן נלקחה מן הספרות. הקבוע K חושב תוך שימוש בערכים ידועים מהספרות עבור ערך ריווי חמצן של 50% והמקדם m נלקח כ-2.7 מהספרות.

$$\nabla(D_{O_2} \nabla C_{O_2}) - \nabla(u C_{O_2}) = E_{eq} \quad 2.$$

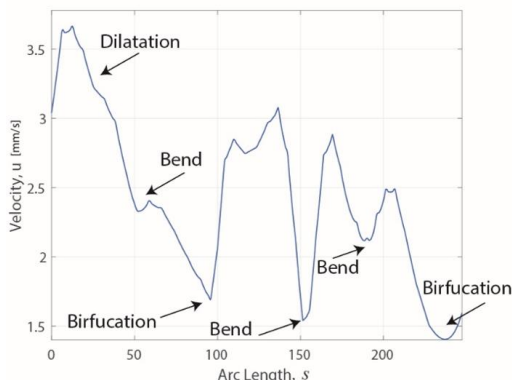
$$\nabla(D_{HbO_2} \nabla C_{HbO_2}) - \nabla(u C_{HbO_2}) = -E_{eq} \quad 3.$$

$$E_{eq} = \frac{C_{HbO_2}}{C_{sat}} - \frac{KC_{O_2}^n}{1+KC_{O_2}^n} \quad 4.$$

על כן, במודל נפתרו במפורש מפת הריכוזים עבור מולקולות האוקסיהמוגלובין (oxyhemoglobin) ומולקולות החמצן, כאשר נלקח בחשבון שיווי המשקל ביניהם (משוואות 2,3). ריכוז החמצן הראשוני בנימי העובר נלקח כערך ריווי חמצן של 50% בדם העוברי, המייצג דם עוברי לא מחומצן. כמו כן, הונחו שימור שטף וריכוז שווה בין ממברנת השליה ובין קירות נימי העובר. אי החלקה הנוחה על קירות הנימים, לחץ אפס הוגדר ביציאה מהנים ומהירות ממוצעת u הוגדרה בכניסה לנים. בשל אי הוודאות לגבי כיווני זרימת הדם בשליה כל השילובים האפשריים נפתרו.

תוצאות עיקריות

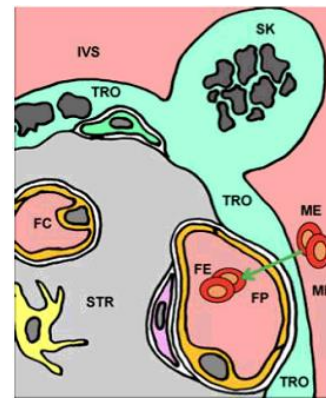
האזורים הצרים בשליה מעבירים את הדם עד פי שניים מהר יותר מהאזורים העבים, לעומתם הכיפופים הקפילרים יכולים להאט את הזרימה בשיעור של עד 80%, ופיצולים בנימים גרמו להאטה נוספת בזרימת הדם (איור 3).



איור 3 – גרף מהירות ממוצעת לאורך מקטע בנים המדגים שינויים חדים כתוצאה משינויי הקוטר

לאחר ביצוע מספר חקירות פרמטריות נמצא כי שינוי מקדם הדיפוזיה אינו משפיע באופן ניכר על היעילות הכוללת של המעברים בסיס השליה. באופן מפתיע, שטף החמצן נמצא כמעט זהה עבור כל הדגמים ובכל המודלים. ריווי החמצן של הדם העוזב את נימי העובר המתכנסים בשליה חושב על ידי אינטגרל משטחי על ריכוז החמצן ביציאה מכאן התקבל ריווי החמצן היוצא.

תוצאות ריווי החמצן השתנו בין המודלים. ישנם דגמים שהגיעו לרווית חמצן מלאה ואחרים הגיעו מעט מעל 50%. רווית החמצן הממוצעת של כל הדגמים הינה $72\% \pm 17\%$ בהתאם לערכים הפיזיולוגיים. התקבל כי רווית החמצן של הדם העוברי העוזב את השליה תלויה בספיקת הדם בסיסי השליה, ככל שהזרימה איטית יותר מתאפשרת רמה גבוהה יותר של רווית חמצן (ראה איור 4).



איור 2 – מסלול של מולקולת חמצן העובר מן הדם האימהית לדם העוברי. מוצג ברשות מ-Mayhew 2014 [4].

בניית הגאומטריה מתמונות מיקרוסקופיות

שליה טריה ובריאה שיולדה בסוף הריון בניתוח קיסרי קובעה על ידי זילוף פורמלין וסומנה באמצעות נוגדן פלורסנטי. גושים קטנים של סיסי שליה נסרקו באמצעות מיקרוסקופ קונפוקלי (CLSM). ארבע סריקות תלת-ממדיות עם רזולוציה של $0.277 \times 0.277 \times 1 \mu m$ נבחרו עבור בניית הגאומטריה. הסריקות נותחו בהליך חצי אוטומטי באמצעות תוכנת 3DSlicer לסריקות תלת ממדיות הבנויות מחתכים דו ממדיים. התמונות עובדו בשיטת סגמנטציה על פי ערך סף (thresholding method) ובעזרת אלגוריתם אינטרפולציה התקבלו משטחים תלת-ממדיים. לאחר מכן, ענני הנקודות המתארים את המשטחים הומרו לגופים נפחיים (volumetric bodies) בתוכנת SolidWorks.

מודל נומרי

המודלים מומשו ונפתרו בתוכנת האלמנטיים הסופיים המסחרית COMSOL Multiphysics 5.2. הם כללו שני איזורי פתרון נפרדים, הקרום הטרופובלסטי (מוצק) ואת נפח הדם בנימי המערכת העוברית (זורם) אשר רושתו בנפרד עם המשכיות לאורך הגבול על ידי המרשת האוטומטי של COMSOL. גודל הרשתות נע בין 430,000 ל-2,000,000 אלמנטים ארבעונים (tetrahedral) בהתאם לגודל המודל. כדי להפחית שגיאות נומריות, גודל האלמנט המינימלי נקבע באופן ידני כך שתמיד יהיה פחות מעובי קרום הממברנה (לפחות שתי אלמנטים בעובי הכי קטן, כ- $1-4 \mu m$).

החוק השני של פיק (Fick's second law) (משוואה 1) שימש לחישוב פילוג ריכוז החמצן המפעפע מהדם האימהי ודרך הקרום הטרופובלסטי. ריכוז החמצן בדם האימהי במשטח החיצוני הוערך כערך קבוע השווה לריווי חמצן של 90%. מקדם הדיפוזיה של החמצן בקרום הממברנה (D_{vm}) נלקח כערך מקדם הדיפוזיה של החמצן בפלזמה.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_{vm} \nabla^2 C \quad 1.$$

לאחר שהחמצן מגיע אל הדם העוברי, ניתן לתאר את ריכוז החמצן באמצעות משוואת הסעה-דיפוזיה (משוואה 2). שדה המהירות בנימים חושב על ידי משוואת Navier-Stokes בהנחת מצב יציב ונוזל ניוטוני בלתי דחיס בעל זרימה למינרית ($Re=0.0178$). היצמדות החמצן להמוגלובין נקבעה על ידי התאמה לעקומת דיסוציאציה של חמצן

חידת יום העיון ה-46:

נסתכל על שיטות צעידה-בזמן (time-stepping) לינאריות עם צעד זמן קבוע, מספר רמות (levels) קבוע ומקדמים קבועים (אלו נקראות שיטות LMS - Linear Multi Step). מתוך הרשימה הבאה, רק 4 שיטות הן אפשריות באופן עקרוני. והנה הרשימה:

1. שיטה מפורשת ויציבה ללא תנאי.
2. שיטה יציבה-בתנאי בעלת סדר-דיוק 6.
3. שיטה יציבה ללא תנאי בעלת סדר-דיוק 3.
4. שיטה יציבה-בתנאי בעלת 2 רמות וסדר-דיוק 3.
5. שיטה יציבה-בתנאי בעלת 3 רמות וסדר-דיוק 4.
6. שיטה יציבה ללא תנאי בעלת סדר-דיוק 2 וקבוע שגיאה קטן מזה של שיטת הטרפז.
7. שיטה מפורשת שהינה בלתי-יציבה ללא תנאי.
8. שיטה סתומה שהינה בלתי-יציבה ללא תנאי.

פירוש הטרמינולוגיה המופיעה ברשימה:

שיטה מפורשת: explicit

שיטה סתומה: implicit

שיטה יציבה ללא תנאי: שיטה שיציבה לצעד זמן בכל גודל שהוא

שיטה בלתי-יציבה ללא תנאי: שיטה שהיא בלתי יציבה לצעד זמן בכל גודל שהוא

שיטה יציבה-בתנאי: שיטה שיציבה רק עבור גודל צעד זמן המקיים תנאי מסויים

שיטה בעלת 2 רמות: שיטה שבה בכל חישוב מופיעים הזמנים $n+1$ ו- n בלבד

שיטה בעלת 3 רמות: שיטה שבה בכל חישוב מופיעים הזמנים $n+1$, n , ו- $n-1$ בלבד

עליך למצוא את 4 השיטות ברשימה שהן אפשריות עקרונית.

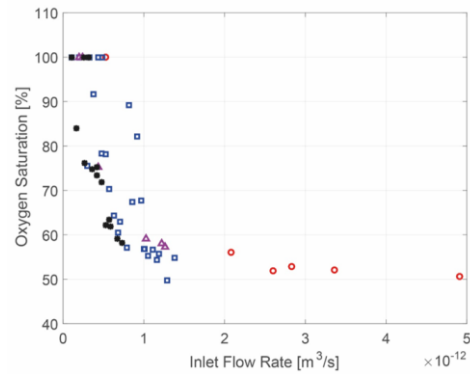
פתרון:

המתמטיקאי השוודי Germund Dahlquist הוכיח בסדרה של מאמרים (הראשון שבהם ב-1956) מה לא ניתן להשיג בעזרת שיטות צעידה בזמן מסוג LMS. המגבלות שהוכיח נקראות החסמים של דולקוויסט (Dahlquist's Barriers). הן כוללות את הקביעות הבאות:

1. לא קיימת שיטת LMS שהיא גם מפורשת וגם יציבה ללא תנאי.
2. לא קיימת שיטת LMS שהיא גם בעלת דיוק מסדר 3 וגם יציבה ללא תנאי.
3. שיטת LMS יציבה בעלת m רמות היא לכל היותר בעלת סדר דיוק m אם m זוגי, וסדר דיוק $m+1$ אם m אי-זוגי.
4. לא קיימת שיטת LMS שהינה יציבה ללא תנאי ובעלת דיוק מסדר שני שקבוע השגיאה שלה קטן מזה של שיטת הטרפז.

בהגדרת החידה, השיטות 1, 3, 4 ו-6 סותרות חסמים אלו ולכן הן בלתי אפשריות. לפיכך, התשובה הנכונה לחידה היא 2, 5, 7, 8.

אף אחד מהפותרים לא הגיש פתרון מלא אך ארבעה הגישו פתרון כמעט מלא. אז ברכות למר חנן עמר, ד"ר יניב בריק, מר קוטי כץ וגברת גל דהן על הפתרון הכמעט מלא של החידה.



איור 3 – רמות רווי החמצן בדם גבול הזרימה היוצאת מהמודל. ארבעת הצבעים מייצגים ארבע גיאומטריות שונות והנקודות מייצגות תנאי גבול שונים.

מסקנות

הפרשי ריכוזי חמצן משני צידי ממברנת סיסי השליה גורמים למעבר חמצן ממחזור הדם של האם לזה של העובר. במחקר זה ניתחנו את השפעת המבנה והמורכבות האנטומית של נימי השליה העובריים. תוצאות אלו מראות כי שילוב של מקטעים צרים ורחבים, בשילוב עם כיפופים ומסלולים לולאתיים, הם גורמי המפתח לתפקוד תקין של המערכת. מקטעים צרים מעבירים את הדם מהר אל הסיסונים (קצות הסיסים, terminal villi) בעוד האזורים הרחבים והכיפופים מאטים את זרימת הדם על מנת לאפשר חמצון טוב יותר. יחד, הם משיגים ספיגת טובה של חמצן בדם ואספקה מהירה לעובר המתפתח.

למרות שהמודלים החישוביים מבוססי-סריקות של השליה האנושית עדיין לא מתקדמים מספיק, הטכניקה המוצגת כאן מסייעת בחשיפת מנגנוני הפעולה של תפקוד השליה. הבנה זאת של מנגנון תפקוד השליה עשויה לסייע בהבנת המערך הסיבות והגורמים של סיבוכים בהריון.

תודות

תודה למאיה בנדס, עדי וויט זעירא וגיל מרום על העזרה בכתיבת מאמר זה.

מקורות

- [1] K. Benirschke, G. J. Burton and R. N. Baergen. *Pathology of the Human Placenta*. Springer, 2012.
- [2] R. Plitman-Mayo, S. Charnock-Jones, G. J. Burton and M. Oyen (2016). Three-Dimensional Modelling of Human Placental Terminal Villi. *Placenta*, **43**: 54-60 (Cover Image).
- [3] R. Plitman-Mayo, J. Olsthoorn, S. Charnock-Jones, G. J. Burton and M. Oyen (2016). Computational Modeling of the Structure-Function Relationship in Human Placental Terminal Villi. *Journal of Biomechanics*, **49**: 3780-3787.
- [4] T. Mayhew (2014). Estimating Oxygen Diffusive Conductances of Gas-Exchange Systems: A Stereological Approach Illustrated with the Human Placenta. *Annals of Anatomy*, **196**(1): 34-40