МЕТОД РЕНОРМАЛИЗАЦИОННОЙ ГРУППЫ: УЛУЧШЕНИЕ МОДЕЛИ СЕНА-БАССЕРА ДЛЯ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА МОЗГА

RENORMALIZATION GROUP METHOD: ENHANCEMENT OF THE SEN-BASSER MODEL OF THE BRAIN WHITE MATTER

О.П.Познанский¹, (ORCID: 0000-0003-3279-0337) / opoznans@gmail.com
O.P.Posnansky¹

DOI: 10.22184/1993-8578.2019.12.3-4.166.185

Получено: 24.12.2018 г.

Мы разработали метод ренормализационной группы, чтобы исследовать влияние большого разброса геометрических и физических микропараметров на эффективный коэффициент диффузии. Основным элементом этого метода является перенормировка структурных параметров от микро- до миллиметрового масштаба случайной геометрии многокомпонентного белого вещества головного мозга. Наш подход улучшает модель Сена-Бассера для белого вещества мозга [Sen P. N., Basser P. J., Biophys. J., 89 (2005) 2927] благодаря учету влияния беспорядка и позволяет количественно исследовать чувствительность эффективного коэффициента диффузии к вариациям доминирующего набора микропараметров.

We have developed a renormalization group method in order to explore the influence of a large range of geometrical and physical microparameters on the effective diffusion coefficient. The main element of this method comprises of the renormalization of structural parameters from the micro- to the millimeter scale of the random multi-component white matter of the brain. Our approach enhances the Sen-Basser model of the brain white matter [Sen P. N., Basser P. J., Biophys. J., 89 (2005) 2927] by taking the influence of disorder into consideration and allowing quantitative investigation of the sensitivity of the effective diffusion coefficient to the variations of the dominant set of microparameters.

ВВЕДЕНИЕ

Белое вещество головного мозга можно разделить на две области: внутриклеточное пространство (ICS) и внеклеточное пространство (ECS). ICS состоит из плотно упакованного композита аксонов, глии и их клеточных образований, а ECS представляет собой желеобразную матрицу, которая разделяет клетки биологической ткани. ECS поддерживает основные функции мозга, включая межклеточный обмен, транспортировку питательных веществ и доставку лекарств. ECS представляет только ~ 20%

объема здорового головного мозга, но может резко сокращаться и динамически расширяться при изменении объема клеток головного мозга при стимуляции нейронов или при введении осмотических агентов. Изменения в размере и геометрии ECS сопровождаются многими патологическими отклонениями, указывающими на ишемию, воспаление и прогрессирующую опухоль.

Принимая во внимание, что мозг представляет собой среду, состоящую из случайно рас-

¹ Кафедра биомедицинского магнитного резонанса, Институт экспериментальной физики, Отто-фон-Гурике университет Магдебурга, Магдебург, Германия / Department of Biomedical Magnetic Resonance, Institute for Experimental Physics, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany.

положенных доменов разных фаз, ее эффективные макроскопические свойства могут быть описаны методами, разработанными для случайных гетерогенных материалов. Используя современные методы магнитно-резонансной томографии (МРТ), можно получить уникальную информацию об организации белого вещества, нейронных путей и их визуализации. Макроскопические свойства можно оценить, используя усреднение микроструктуры. Например, объемная доля ECS (p) и эффективный коэффициент диффузии (D_{eff}) являются двумя основными макроскопическими параметрами, обычно используемыми для описания микроструктуры мозга. Таким образом, проблему можно сформулировать следующим образом: используя методы МРТ, можно оценить макроскопический коэффициент диффузии биологической ткани. Кроме того, можно оценить чувствительность коэффициента диффузии к объемной доле включенных фаз, отношения микроскопических коэффициентов диффузии, неупорядоченной геометрии доменов и концентрации протонов в различных областях.

Понимание влияния всех этих параметров на диффузию важно для клинических приложений, поскольку их существенное отличие от средних значений является признаком патологических состояний мозга, что дает возможность обнаруживать заболевания на самых ранних стадиях.

В экспериментах с МРТ диффузия измеряется как часть ослабления сигнала из-за декогеренции в фазовых сдвигах спинов молекул воды,

вызванных поступательным движением в присутствии внешнего линейного магнитного поля. Диффузия задает фундаментальное ограничение на разрешение изображений в МРТ, но, с другой стороны, может обеспечить контрастный механизм, который позволяет визуализировать спектр молекулярного смещения. При этом предполагается идеальная система градиентных катушек и компенсированные локальные магнитные неоднородности для несмещенной оценки параметров диффузии. В процессе затухания сигнала релаксация намагниченности характеризуется продольным (T_1) и поперечным (T_2) временами. Релаксация может быть разной для разных доменов из-за изменения локальной намагниченности. Тем не менее при диффузии за длительный период время затухания сигнала может быть описано одной экспоненциальной кривой с заданным коэффициентом диффузии:

$$S/S_0 = \exp(-b \cdot D_{\text{eff}}), \quad (1)$$

где $b = \gamma^2 C^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$ – коэффициент, определенный по формуле Стежскал-Таннера [1, 21] (γ является гиромагнитной постоянной, S_0 константа, связанная с временами релаксаций, Δ является временем диффузии и C является градиентом магнитного поля, характеризуемым длительностью δ).

В предпринятых попытках моделирования микроструктуры мозга было показано, что анизотропные свойства коэффициента диффузии хорошо согласуются с моделями ограниченной

INTRODUCTION

Brain white matter can be naturally classified into two domains: the intracellular space (ICS) and the extracellular space (ECS). The ICS consists of a tightly packed composite of axons, glia and their cellular extensions, and the ECS is a jelly-like matrix which separates brain cells. The ECS maintains the essential brain functions, such as intercellular communication, nutrient transport and drug delivery. The ECS represents only ~20% of brain parenchymal volume under normal conditions, but can contract and expand dynamically with changes in the brain cell volume during neuronal stimulation and on administration of osmotic agents. Changes in ECS size and geometry are followed by many pathological conditions indicating ischemia, inflammation, and tumour progression.

Taking into account that the brain is a medium composed of randomly arranged domains of different

phases, its effective macroscopic properties can be described by the methods developed for the random heterogeneous materials. Using modern magnetic resonance imaging (MRI) techniques, unique information about the organization of white matter, neuronal pathways and their visualization can be provided. Macroscopic properties can easily be acquired giving an average measure of the underlying microstructure. For example, the ECS volume fraction, p , and the effective diffusion coefficient, D_{eff} , are the two major macroscopic parameters commonly employed to give an average description of brain's microstructure. Thus the problem can be formulated as follows: using the methods of MRI, it is possible to evaluate the macroscopic diffusion coefficient in biological tissue. Further, the sensitivity of the diffusion coefficient to the volume fraction of the comprising phases, the ratio of the microscopic diffusion coefficients both within

диффузии, особенно в режиме длительного временного периода. Такая модель диффузии хорошо описывает анизотропию и отслеживает волокна в белом веществе головного мозга. Обычный подход, применяемый для моделирования гетерогенной природы ткани головного мозга, заключается в изучении волокон, представленных в виде цилиндров, расположенных в различных типах симметричных решеток, таких как квадрат или шестиугольник, и использовании аппроксимации эффективной среды Максвелла – Гарнетта [2] или последовательно-параллельного приближения [3]. В таких моделях трудно вводить случайность в структуре, которая очень естественна в биологических материалах, но совершенно противоположна кристаллам твердого тела. Используя предложенный в этой статье подход в диффузии, можно исследовать неупорядоченные биологические материалы и учитывать влияние сложной геометрии и топологии на эффективные транспортные (диффузионные) свойства ткани.

Типичная диффузионно-взвешенная МРТ-последовательность ЭПП (эхо-планарная последовательность) позволяет получать информацию о дефазировке спинов молекулы воды в течение $T_d = 10 \div 60$ мс. Коэффициент самодиффузии чистой воды при температуре $36,6^\circ\text{C}$ равен $2,94 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$. Мы считаем, что присутствие глии-клеток во внеклеточном пространстве согласуется с ограниченным коэффициентом диффузии, который ниже на 30%, чем у свободной воды при температуре тела и примерно равен $2 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$. Кроме

того, внутриклеточная диффузия сильно зависит от нейрофиламентов и микротрубочек и, следовательно, меньше на 75% диффузии воды и оценивается как $0,75 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$. Используя уравнение диффузии Эйнштейна ($\langle x^2 \rangle = 2DT_d$), можно вычислить среднее смещение молекулы воды ($\langle x^2 \rangle$), которое равно $5 \div 15$ мкм. Диаметр волокон примерно равен 3 мкм. Среднее расстояние между волокнами случайно и находится в интервале $1 \div 18$ мкм. Легко понять, что молекула воды зондирует все составляющие компоненты биологической ткани, а МРТ-сигнал дает усредненный или гомогенизированный эффект затухания. Численное моделирование процесса дефазировки является довольно сложным и требует большой вычислительной мощности. Действительно, если плотность воды $0,995 \text{ г/см}^3$ при температуре $36,6^\circ\text{C}$ и молярная масса $18,01524 \text{ г/моль}$, то в вокселе $(2 \text{ мм})^3$ находится $270 \cdot 10^{18}$ молекул или $4,441 \cdot 10^{-4}$ моль. Молекулы воды размером $3,2 \text{ \AA}$ испытывают 10^6 столкновений во время пробега 15 мкм. Огромное количество сталкивающихся молекул вместе с сильно неоднородной структурой среды серьезно препятствует прямому моделированию дискретного случайного блуждания. В этих условиях среднюю диффузию можно оценить либо с помощью обычных схем эффективной среды [4, 5], предполагая принципы суперпозиции (аппроксимация Максвелла – Гарнетта), либо используя специальную технику пространственного усреднения [6–9].

В этой работе мы исследуем связь между локальными и эффективными (глобальными)

the cells and outside, the disordered geometry of domains, and the concentration of protons in different areas of tissue may be evaluated. The understanding of the influence of all these parameters on diffusion and spatial fragmentation is important for clinical applications since their significant difference from average values are hallmarks of pathological brain states giving the possibility to detect disease on its very early stages.

In MRI experiments, diffusion is measured as a part of the attenuating signal due to decoherence of phase shifts of water molecules brought about by translational motion in the presence of the external linear magnetic field. Diffusion causes a fundamental limitation to MRI resolution, but on the other hand can provide a contrast mechanism which makes possible the imaging of the molecular displacement spectrum. It is supposed a perfect

gradient coil system and compensated local magnetic inhomogeneities for the unbiased estimation of diffusion parameters. However, in the process of signal decay the relaxation of magnetization characterized by longitudinal, T_1 , and transversal, T_2 , times is involved. Relaxation can vary in different domains due to variation in the local magnetisation. Nevertheless, at long diffusion times signal attenuation can be described by a single exponential curve with a specific diffusion coefficient:

$$S/S_0 = \exp(-b \cdot D_{\text{eff}}), \quad (1)$$

where $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$ is a factor defined according to the Stejskal-Tanner formula [1] (γ is a gyromagnetic constant, S_0 is a constant related to relaxation times, Δ is a diffusion time, and G is a magnetic field gradient characterized by duration δ).

Рис.1. а – иллюстрация случайной и гетерогенной структуры белого вещества головного мозга (поперечный срез); б – продольная структура аксона: внутренний диаметр аксона R_a (1); внешний диаметр аксона R_m (2); миелиновая оболочка (3); аксональная мембрана (4); узел Ранвье (5); с – поперечная структура аксона: диффузия в ECS (D_e); равновесная ECS концентрация молекул воды (c_e); аксональная диффузия в ICS (D_a) и диффузия в ICS в оболочке миелина (D_m). Аксон и миелиновая оболочка характеризуются соответствующими ICS концентрациями c_a и c_m . R_m и R_a являются внешними и внутренними диаметрами аксона

Fig.1. а – illustration of random and heterogeneous brain white matter (transverse view); б – longitudinal structure of axon: axonal inner diameter R_a (1); axonal outer diameter R_m (2); myelin sheath (3); axonal membrane (4); node of Ranvier (5); с – transverse structure of axon: ECS diffusion (D_e); equilibrium ECS concentration of water molecules (c_e); axonal ICS diffusion (D_a), and myelin sheath ICS diffusion (D_m). Axon and myelin sheath are characterized with corresponding ICS concentrations c_a and c_m . R_m and R_a are outer and inner diameters of axon

диффузионными транспортными свойствами и оцениваем чувствительность коэффициента диффузии к доминирующему набору микропараметров: внеклеточной объемной фракции, внеклеточной диффузии, диффузии миелина, аксонов, среднего размера аксона, среднего размера миелиновой оболочки, плотности внеклеточных

протонов, плотности протонов миелина и плотности протонов аксона. Цель работы состоит в том, чтобы предоставить инструмент, охватывающий описание всего диапазона переменных и неоднородностей, флуктуирующих на иерархии пространственных масштабов. В следующем разделе объясняется структурная модель случайного

Previous attempts have been made to model the brain's microstructure. It has been shown that the anisotropic properties of the diffusion coefficient are in good agreement with hindered and restricted models of diffusion, especially in the long time scale regime. These diffusion models are also meaningful for the description of anisotropy and fibre tracking in the white matter of brain tissue. The usual approach taken to investigate the heterogeneous nature of brain tissue is to study fibres of packed cylinders arranged in different types of symmetrical arrays such as a square or a hexagon and use the Maxwell-Garnett effective media approximation [2] or depict tissue as a set of parallel cylinders and use the series-parallel approximation [3]. In such models it is difficult to introduce a highly randomized structure which is very natural in biological materials but is quite the opposite of the case in solid-state crystals. Using the approach

to diffusion proposed in this article, it is possible to study disordered biological materials and take into account the influence of the complex geometry and topology on the effective transport (diffusive) properties of the tissue.

Based on the following description of the physical process, it is reasonable to guess that the effective medium theory is applicable. The typical diffusion-weighted EPI (echo planar imaging) MRI sequence allows one to acquire information about the dephasing of water molecule spins with durations ranging from $T_d = 10 \div 60$ ms. The self-diffusion coefficient of pure water at $36,6^\circ \text{C}$ is $2,94 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$. We believe that the presence of glia cells in the extracellular space is consistent with a hindered diffusion coefficient that is lower than 30% of free water at body temperature and is around $2 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$. In addition, intracellular diffusion is strongly influenced by neurofilaments and

гетерогенного материала, которая проиллюстрирована с помощью разбиения пространства на квадраты. Затем следуют результаты классической теории диффузии и ее применения к локальным оценкам диффузии. Наконец, реализация метода ренормализационной группы (РГ) вместе с его численными результатами обсуждаются в последнем разделе.

СТРУКТУРНАЯ МОДЕЛЬ МОЗГОВОГО БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА

В этом разделе мы в общих чертах объясним основные понятия метода ренормализационной группы и применим их к задаче оценки эффективного коэффициента диффузии мозгового белого вещества, моделируемого разбиением на квадраты двумерного пространства.

В изображениях гистологического сечения биологической ткани (белого вещества головного мозга), полученных на электронном микроскопе можно отчетливо распознать два набора в структуре: миелиновые аксоны и внеклеточную гелеобразную матрицу [10–12]. Определение структурных и эффективных физических (диффузионных) параметров материала со случайно распределенными локальными свойствами – довольно сложная обратная задача. Поэтому обычно вводятся некоторые упрощающие исходную проблему предположения. Миелиновые аксоны можно рассматривать как цилиндры, которые статистически однородно и изотропно распределены в матрице флюида. Симметрия задачи

позволяет разбить систему на ортогональные 1d продольные и 2d поперечные подпространства. Затем для математической оценки ортогональных признаков ткань может быть отображена на квадратные разбиения (рис.1a). Предположим, что черные квадратные блоки описывают свойства миелинованного аксона (ICS), а белые квадратные блоки относятся к матрице флюида (ECS). Таким образом, белое вещество представляется в виде пучка цилиндров (миелиновых аксонов), случайно внедренных в матрицу, и может рассматриваться как двухфазная среда, где одна из фаз (аксоны) обладает составными свойствами.

Анатомические срезы белого вещества показывают, что миелиновая оболочка нейронов имеет конечную толщину, и продольная структура аксона построена из следующих компонентов: миелиновая оболочка, которая характеризуется внутренними (R_a), и внешними (R_m) диаметрами, аксонной мембраной и узлами Ранвье (рис.1b). Диффузия через миелин затруднена двойными слоями липидов и отдельной оболочкой мембраны. При моделировании свойств белого вещества можно определить проницаемость нейрона, поскольку комбинированный эффект при определении усредненной диффузии включает влияние всех подструктур.

На рис.1c поперечная структура аксона изображена с заданными параметрами диффузии (D_e) и равновесной концентрацией молекул воды, c_e для ECS; в то же время ICS характеризуется

microtubules and thus less than 75% of free water diffusion, estimated as $0.75 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$. Using Einstein's diffusion equation $\langle x^2 \rangle = 2DT_d$ it is possible to calculate the average translation $\langle x^2 \rangle$ of water molecules, which is around $5 \div 15 \text{ }\mu\text{m}$. The diameter of the fibres varies by about $3 \text{ }\mu\text{m}$. The average distance between fibres is around $1 \div 18 \text{ }\mu\text{m}$. It is easy to understand that the water molecule probes all tissue compartments and the MRI signal gives an averaged or homogenized effect of attenuation. Numerical simulation of the dephasing process is rather challenging and takes a lot computational power. Indeed, if the density of free water is 0.995 g/cm^3 at a temperature of 36.6°C and molar mass is 18.01524 g/mol , then in a voxel (2 mm)³ there are around $270 \cdot 10^{18}$ molecules or $4.441 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$. Water molecules of size $3,2 \text{ }\text{\AA}$ experience more than 10^6 collisions during the travelling distance of $15 \text{ }\mu\text{m}$. The huge number of colliding molecules together with the

highly inhomogeneous structure of the environment seriously hampers the direct modelling of the discrete random walk. In these circumstances, the mean diffusion can be estimated either by the conventional effective media schemes [4, 5], supposing superposition principles (Maxwell-Garnett approximation) or dedicated spatial averaging technique [6–9].

In this work, we explore a bridge between local and effective global diffusive transport properties and estimate the sensitivity of the diffusion coefficient to the dominant set of micro-parameters: extracellular volume fraction, extracellular diffusion, myelin-sheath diffusion, axon diffusion, mean size of axon, mean size of myelin-sheath, extra-cellular proton density, myelin-sheath proton density, and axon proton density. The goal is to provide a tool that is useful for the entire composition range with heterogeneities occurring at multiple length scales. In the next section the

аксональным (D_a) и миелиновым (D_m) коэффициентами диффузии и концентрациями c_a и c_m соответственно.

Рассмотрим двухфазную структуру, заполняющую пространство регулярным разбиением, чьи отдельные белые и черные квадратные блоки представляют собой либо ECS, либо ICS (рис.2а). Такое разбиение может рассматриваться как набор примитивной ячейки Вигнера-Зейтца. Пусть общая объемная доля ECS (белые блоки на рис.2а) в композите будет равна p_0 . Затем часть белых блоков обладает верхней границей (U) диффузии. ICS занимает долю $(1 - p_0)$ и обладает нижней границей (L) диффузии. Пусть $\hat{D}^U$ и $\hat{D}^L$ – локальные диффузии чистых фаз U и L чьи свойства определяются линейными уравнениями состояния.

Локальное распределение вероятностей коэффициентов диффузии для этого разбиения:

$$P_0(\hat{D}(\vec{r})) = (1 - p_0)\delta(\hat{D}(\vec{r}) - \hat{D}_0^L) + p_0\delta(\hat{D}(\vec{r}) - \hat{D}_0^U), \quad (2)$$

где $\delta(\hat{D})$ – функция Дирака, и предполагается, что $\hat{D}_0^U = \hat{D}^U$ и $\hat{D}_0^L = \hat{D}^L$. Эта разбиение однородно в масштабе отдельного блока белого квадрата и гетерогенна для блока черного квадрата, представляющего аксон, покрытый миелином. Вместо отдельных блоков репрезентативная группа смежных блоков может считаться основным строительным блоком разбиения. Такая группа, называемая перенормировочным кластером, может содержать любую возможную конфигурацию фаз и,

следовательно, может быть однородной или гетерогенной в зависимости от того, содержит ли она одну фазу или обе фазы. На рис.2b приведены возможные конфигурации ренормируемого кластера для квадратного разбиения. Перенормировочные кластеры могут варьироваться по размеру, но обычно выбираются симметричными, чтобы удовлетворить изотропности разбиения на каждом этапе процесса перенормировки. Кластер, показанный на рис.2b, является самым маленьким, подходящим для квадратного разбиения. Число блоков в перенормировочном кластере L^d , где d – это размерность разбиения и L – масштаб длины кластера. Так как масштаб длины единичного блока разбиения произвольно принимается за единицу, то L – это длина масштабирования. Например, L для кластера, показанного на рис.2b, равно 2.

Целью процесса перенормировки является замена исходного гетерогенного разбиения эквивалентным однородным разбиением, эффективный коэффициент диффузии которого должен быть определен (рис.2b). Это достигается посредством операции последовательного усреднения в масштабе ренормгруппового кластера, так что на каждом шаге получается новое распределение вероятности. Предполагается, что морфология сохраняет свой беспорядок на каждом шаге, а распределение вероятности всегда состоит из ряда дельта-функций. После n перенормировочных шагов распределение получает вид $P_n(\hat{D}(\vec{r}))$.

structural model of random heterogeneous material is explained and illustrated with the help of a square tessellation. This is followed by results on the classical theory of the diffusion and its application to local estimations of diffusivity. Finally, the implementation of the renormalization group (RG) method together with numerical results is discussed in the last section.

STRUCTURAL MODEL OF WHITE MATTER

In this section we explain the basic concepts of the renormalization group method in general terms and apply them to the problem of evaluating the effective diffusion coefficient of brain white matter modelled by a square tessellation filling two-dimensional space.

In electron-microscope images of the histological cross-section of biological tissue (white matter of the brain) it is possible to recognise two distinct sets: myelinated axons and the extracellular, gel-like matrix

[10–12]. Defining structural and effective physical (diffusion) parameters of a material with randomly distributed local properties is a rather complicated task. Hence we introduce some simplifying assumptions. Myelinated axons can be treated as cylinders which are homogeneously and isotopically statistically distributed in a fluid basin. The symmetry of the problem allows us to split the system into orthogonal 1d longitudinal and 2d transverse subspaces. Then for the mathematical evaluation of the orthogonal features, the tissue can be mapped on a square tessellation (Fig.1a). We supposed that the black square blocks describe properties of the myelinated axon (ICS) and the white square blocks belong to the fluid matrix (ECS). Thus, the white matter is represented as a bundle of cylinders (myelinated axons) randomly embedded in the matrix and can be treated as a two-phase medium, where one of the phases (fibres) has composite properties.

Рис.2. а – отображение случайного и гетерогенного белого вещества головного мозга на квадратное разбиение: белые и черные блоки представляют собой либо ECS, либо ICS; б – основные конфигурации ренормализационного кластера; в – процедура ренормализационной группы: последовательность операций усреднения масштабов РГ кластера; д – функция связности и ее производная

Fig.2. a – mapping of the random and heterogeneous brain white matter onto a square tessellation: white and black blocks represent either ECS or ICS; b – basic configurations of the renormalization cluster; c – renormalization group procedure: a sequence of averaging operations at the scale of the RG cluster; d – connectedness function and its derivative

В общем случае любое разбиение перенормируется путем замены каждого перенормировочного

кластера блоком, коэффициент диффузии которого эквивалентен эффективному коэффициенту

Anatomical sections of white matter reveal that a myelin sheath of neurons has a finite thickness and a longitudinal structure of axon is built from the following components: myelin sheath, characterized by axonal inner, R_a , and outer, R_m , diameters, and the axonal membrane and nodes of Ranvier (Fig.1b). Diffusion across myelin is hindered by layers of lipid bilayers and separate membrane skin. In the modelling of properties of white matter, it is possible to determine the permeability of neurons as a combined effect influencing all substructures. In Fig.1c the transverse structure of axon is depicted with assigned parameters of ECS diffusion, D_e , and equilibrium concentration of water molecules, c_e ; ICS is characterized by axonal, D_a , and myelin sheath, D_m , diffusion coefficients and concentrations c_a and c_m correspondently.

Consider a two-phase structure with a space-filling regular tessellation, whose individual white and

black square blocks represent either ECS or ICS (Fig.2a). Such a tessellation can be treated as a set of Wigner-Seitz primitives. Let the overall volume fraction of ECS (white blocks in Fig.2a) in a composite be p_0 . Then, a fraction p_0 of the white blocks possess an upper bound (U) of diffusivity. ICS occupies fraction $(1 - p_0)$ and possess a lower bound (L) of diffusivity. Let $\hat{D}^U$ and $\hat{D}^L$ be the local diffusions of pure phases U and L whose properties are defined by linear constitutive equations.

The local probability distribution of the diffusion coefficients in this tessellation is:

$$P_0(\hat{D}(\vec{r})) = (1 - p_0)\delta(\hat{D}(\vec{r}) - \hat{D}_0^L) + p_0\delta(\hat{D}(\vec{r}) - \hat{D}_0^U), \quad (2)$$

where $\delta(\hat{D})$ is the Dirac function. It is supposed that $\hat{D}_0^L = \hat{D}^L$ and $\hat{D}_0^U = \hat{D}^U$. This tessellation is homogeneous on the scale of an individual white square block, and heterogeneous for the black square block representing

диффузии этого перенормировочного кластера. В результате этого преобразования средний размер кластера ξ_{n+1} связан с ξ_n уравнением:

$$\xi_{n+1} = \xi_n / L. \quad (3)$$

То есть каждый шаг ренормализации уменьшает объем разбиения на $1/L^d$ поскольку L^d блок заменяется одним эквивалентным блоком. Если после $n \rightarrow \infty$ шагов, $\xi_{n \rightarrow \infty}$ сходится к нулю, процесс завершается. На этом этапе разбиение является однородным и принимает одно из возможных $\hat{D}_{n \rightarrow \infty}^U$ или $\hat{D}_{n \rightarrow \infty}^L$ значений и $P_{n \rightarrow \infty}(\hat{D}(\vec{r}))$ приблизительно задается:

$$P_{n \rightarrow \infty}(\hat{D}(\vec{r})) = \delta(\hat{D}(\vec{r}) - \hat{D}_{\text{eff}}), \quad (4)$$

где $\hat{D}_{\text{eff}} = \hat{D}_{n \rightarrow \infty}^{U/L}$ – эффективный коэффициент диффузии композита, который определен теоретической моделью. Эта процедура перенормировки, часто называемая прореживанием, была впервые предложена для перколяции по узлам Рейнольдсом и др. [13].

Для осуществления процесса перенормировки необходимо определить все возможные расположения черных и белых фаз в перенормировочном кластере. Количество возможных конфигураций x фаз в кластере перенормировки L^d -блока равно x^{L^d} . Поскольку задание фаз для блоков является случайным, вероятность возникновения конкретной конфигурации фаз в перенормировочном кластере определяется произведением статистически

независимых вероятностей возникновения фаз в блоках, составляющих кластер.

Предположим, что геометрия ECS позволяет перемещаться с одной стороны перенормировочного кластера на противоположную, не проникая в другую фазу. Тогда, применяя такое условие к разным реализациям двухкомпонентной системы, мы можем описать связывающий кластер условным конечномерным распределением $R(p)$. Вероятность $1 - R(p)$ действительна для дополнительного случая.

Функция связности $R(p)$ для кластера "2×2" РГ может быть выражена уравнением полинома

$$R(p) = p^4 + 4p^3(1 - p) + 2p^2(1 - p)^2. \quad (5)$$

Уравнение 5 было построено по следующим правилам:

- вероятность того, что четыре, три и два белых квадратных блока присутствуют в связывающем кластере равны p^4 , $p^3(1 - p)$ и, $p^2(1 - p)^2$, соответственно (рис.2b);
- для описания связности противоположных сторон доступны только эти конфигурации;
- вероятность связности вычисляется путем (табл.1): (а) умножения вероятности того, что g_n^k -ый блок существует на количество g_k конфигураций блоков; (b) суммирования этих произведений по всем m конфигурациям (классам) блоков.

Вся процедура построения вероятности изображена на рис.2b. После упрощения

axon covered by myelin. Instead of the individual blocks, a representative group of adjacent blocks can be considered to be the primary building block of the tessellation. Such a group, called a renormalization cluster, may contain any conceivable configuration of phases and hence could be homogeneous or heterogeneous depending on whether it contains one phase or both phases. Fig.2b provides possible configurations of a renormalization cluster for the square tessellation. Renormalization clusters can vary in size but are normally chosen to be symmetrically shaped in order to maintain the isotropy of the tessellation at each step in the renormalization process. The cluster shown in Fig.2b is the smallest one suitable for the square tessellation. The number of blocks in a renormalization cluster is L^d , where d is the dimensionality of the tessellation and L is the length scale of the cluster. Since the length scale

of the unit block of the tessellation is arbitrary, L is the scaling length in the process. For example, L is equal to 2 for the cluster shown in Fig.2b.

The aim of the renormalization process is to replace the original heterogeneous tessellation by an equivalent homogeneous tessellation whose effective diffusion coefficient is to be determined (Fig.2c). This is achieved by a sequence of averaging operations at the scale of the renormalization cluster so that a new probability distribution is obtained at every step. The morphology is assumed to retain its disordered nature and the probability distribution is always composed of a series of delta functions. After n renormalization steps, the distribution is $P_n(\hat{D}(\vec{r}))$ with corresponding tessellations. In general, any tessellation is renormalized by replacing every renormalization cluster by a block whose diffusion coefficient is equivalent to the effective

Таблица 1. Структурные и диффузионные параметры кластера связности

Table 1. Structural and diffusive parameters of cluster of connectedness

Класс Class	Вероятность, r_n^k Probability, r_n^k	Вырождение, g_k Degeneracy, g_k	Эффективная диффузия, $D_t^{U/L, n+1}$ Effective diffusivity, $D_t^{U/L, n+1}$
I	$(1-p_n)^4$	1	$D_t^{L, n}$
II	$p_n^1 (1-p_n)^3$	4	$(2D_t^{L, n} D_t^{U, n} + D_t^{L, n} (D_t^{L, n} + D_t^{U, n})) / 2 (D_t^{L, n} + D_t^{U, n})$
III	$p_n^2 (1-p_n)^2$	4	$(2D_t^{L, n} D_t^{U, n}) / (D_t^{L, n} + D_t^{U, n})$
IV	$p_n^2 (1-p_n)^2$	2	$(D_t^{L, n} + D_t^{U, n}) / 2$
V	$p_n^3 (1-p_n)$	4	$(2D_t^{L, n} D_t^{U, n} + D_t^{U, n} (D_t^{L, n} + D_t^{U, n})) / 2 (D_t^{L, n} + D_t^{U, n})$
VI	p_n^4	1	$D_t^{U, n}$

полиномиального соотношения в уравнении (5) получим:

$$R(p) = 2p^2 - p^4. \quad (6)$$

Если учесть свойства перенормируемости, то приходим к уравнению

$$p_{n+1} = 2p_n^2 - p_n^4, \quad (7)$$

где n - уровень кластера перенормируемости.

Корни (решения) или неподвижные точки алгебраического уравнения (7), которые принадлежат к физически значимому диапазону

($0 \leq p \leq 1$), являются $p_* = \{0, 0.618, 1\}$. Первый и третий корни представляют собой занятые и свободные решетки (полностью занятые или пустые пределы). Эти пределы называются "устойчивыми" или "однородными", поскольку рекурсивная процедура для решения уравнения (7) приводит к одному из этих пределов путем последовательного уменьшения фазы. В этих точках система проявляет трансляционную симметрию, а "устойчивые" неподвижные точки представляют собой "стоки". Вторая неподвижная точка $p_* = \{0.618\}$ обозначается как "неустойчивая" или "источник" потока параметра перенормировки p_n .

diffusion coefficient of that renormalization cluster. As a result of this transformation, the mean cluster size, ξ_{n+1} , is related to ξ_n by equation:

$$\xi_{n+1} = \xi_n / L. \quad (3)$$

That is, each renormalization step reduces the volume of the tessellation by $1/L^d$ because L^d block is replaced by a single, equivalent block. If, after $n \rightarrow \infty$ steps, $\xi_{n \rightarrow \infty}$ comes arbitrary close to zero, the process is complete. At this stage, the tessellation is homogeneous and takes one of the possible $\hat{D}_{n \rightarrow \infty}^U$ or $\hat{D}_{n \rightarrow \infty}^L$ values, and $P_{n \rightarrow \infty}(\hat{D}(\vec{r}))$ is approximately given by:

$$P_{n \rightarrow \infty}(\hat{D}(\vec{r})) = \delta(\hat{D}(\vec{r}) - \hat{D}_{eff}), \quad (4)$$

where $\hat{D}_{eff} = \hat{D}_{n \rightarrow \infty}^{U/L}$ is the effective diffusion coefficient of the composite being modelled.

This renormalization procedure, often referred to as decimation, was first proposed for site-percolation by Reynolds et al [13].

In order to carry out the renormalization process, it is necessary to identify every possible arrangement of the black and white phases in the renormalization cluster. The number of possible configurations of x phases in a L^d block renormalization cluster is x^{L^d} . As the assignment of phases to block is random, the probability of occurrence of a particular configuration of phases in the renormalization cluster is given by the product of the statistically independent probabilities of occurrence of the phases in the blocks constituting the cluster.

Suppose the geometry of ECS allows one to travel from one side of the renormalization cluster to the opposite one without penetrating the other phase. We apply such a condition on different realizations of two-component system, and we can describe the spanned cluster with a

Если концентрация фаз композита задана точно неустойчивой неподвижной точкой, то средний размер кластера бесконечно большой. Следовательно, для перенормирования такой гетерогенной системы требуется бесконечно большое количество шагов итераций. Таким образом, количество шагов, требуемых в процедуре перенормировки, увеличивается с увеличением размера кластера по мере приближения p_0 к неустойчивой точке.

Функция связности $R(p)$ и ее производная $R'(p)$ изображены на рис.2d. Максимальное значение $R'(p)$ находится в окрестности фиксированной точки $p^* = 0,618$. Тонкие пунктирные линии, соединяющие биссектрису и функцию связности, – это перенормировка объемной доли p_n согласно уравнению (7). В непосредственной близости $p^* = 0,618$ система обладает свойствами самоподобия и может рассматриваться как стохастический фрактал. Вблизи неподвижной точки типичный размер линейного кластера (или корреляционная длина) $\xi = L^n$ расходится как:

$$\xi \sim |p - p^*|^{-\nu}, \quad (8)$$

и показатели корреляционной функции могут быть оценены с помощью уравнения (7)

$$(R(p) - p^*) = L^{-\frac{1}{\nu}}(p - p^*), \quad (9)$$

если для процесса перенормирования принято правило

$$\left. \frac{\xi(R(p))}{\xi(p)} \right|_{p \rightarrow p^*} = L, \quad (10)$$

сохраняющееся для каждого уровня масштаба. Критическая оценка экспоненты из уравнения (9) составляет приблизительно 1,64. Таким образом, диапазон масштабирования корреляционной длины гетерогенного кластера находится в пределах

$$b \leq \xi(p) \leq l, \quad (11)$$

где l – макроскопический размер образца. В области $p < p^*$ корреляционная длина представляет собой типичный линейный размер "островов" ECS, окруженных пучками волокон, а когда $p > p^*$, корреляционная длина представляет собой типичный линейный размер сгруппированных волоконных пучков, встроенных в матрицу флюида.

ЛОКАЛЬНЫЕ ДИФфуЗИОННЫЕ СВОЙСТВА

Поскольку мы рассматриваем диффузию $\hat{D}(\vec{r})$ в стационарном режиме без дополнительных истоков молекул воды, то локально в каждой точке гетерогенной среды закон Лапласа (консервативный и потенциальный)

$$\vec{\nabla} \hat{D}(\vec{r}) \vec{\nabla} c(\vec{r}) = 0 \quad (12)$$

и закон Фика (линейное отношение состояния)

$$\vec{J}(\vec{r}) = -\hat{D}(\vec{r}) \vec{\nabla} c(\vec{r}) \quad (13)$$

joint conditional finite-dimensional distribution $R(p)$. The probability $1 - R(p)$ is valid for the complementary case.

The connectedness function $R(p)$ for the "2x2" RG cluster can be expressed by the polynomial equation

$$R(p) = p^4 + 4p^3(1 - p) + 2p^2(1 - p)^2. \quad (5)$$

Eq. 5 was constructed according to the following rules:

- The probability that four, three and two white square blocks (Fig.2b) are present in spanned cluster is p^4 , $p^3(1 - p)$ and $p^2(1 - p)^2$, respectively.
- Only those configurations are available to represent the connectedness of the opposite sides to characterize the spanned cluster.
- The probability of the connectedness is then computed by (Table 1): (a) multiplying the

probability that 1_n^k blocks are extant with the number of g_k blocks configurations; (b) summing these products over all m block (class) configurations.

The whole procedure is depicted in Fig.2b for the conditional probability function.

After the simplification of the polynomial relation Eq. (5), the general equation becomes:

$$R(p) = 2p^2 - p^4. \quad (6)$$

If we take into account the renormalization properties, then

$$p_{n+1} = 2p_n^2 - p_n^4, \quad (7)$$

where n is a level of the renormalization cluster. The roots (solutions) or fixed points of the alge-

выполняются вместе с условиями непрерывности Коши на границе двух фаз $\partial\Gamma_1$ и $\partial\Gamma_2$ для полноты. Для нормальной составляющей потока массы $\vec{J}_n(\vec{r})$ на границе поверхности раздела фаз выполняется

$$\vec{J}_n(\vec{r})|_{\partial\Gamma_1} = \vec{J}_n(\vec{r})|_{\partial\Gamma_2}, \quad (14)$$

и аналогично для концентрации справедливо

$$c(\vec{r})|_{\partial\Gamma_1} = c(\vec{r})|_{\partial\Gamma_2}. \quad (15)$$

Для геометрии, описанной на рис.1б,с, граничные условия (уравнения (13, 14, 15)) имеют вид:

$$\begin{cases} c_m(\vec{r}) = c_a(\vec{r}), & r = R_a \\ c_m(\vec{r}) = c_e(\vec{r}), & r = R_m \\ D_a(\vec{r}) \frac{\partial c_a(\vec{r})}{\partial \vec{n}} = D_m(\vec{r}) \frac{\partial c_m(\vec{r})}{\partial \vec{n}}, & r = R_a \\ D_m(\vec{r}) \frac{\partial c_m(\vec{r})}{\partial \vec{n}} = D_e(\vec{r}) \frac{\partial c_e(\vec{r})}{\partial \vec{n}}, & r = R_m \end{cases} \quad (16)$$

Здесь мы предположили, что температура и химическая активность однородны по всему объему, а движущей силой массопереноса является только функция концентрации. В реальном случае аксоны покрыты миелиновой оболочкой, прерывающейся узлами Ранвье. Обе эти компоненты играют роль в электрических свойствах аксона и передают нейронный сигнал. Миелин имеет очень плотную структуру, что приводит к незначительной диффузии ($0,3 \cdot 10^{-9}$ м²/с) по сравнению с таковой для экстра- или интрааксонного флюида.

Диффузия в ECS затруднена из-за присутствия клеток глии и других структур и ниже, чем коэффициент диффузии в чистой воде. Мы будем считать, что присутствие глии в ECS не нарушает изотропность среды. В этом случае ECS можно охарактеризовать сферическим тензором:

$$\hat{D}_{11}(\vec{r}) = \begin{bmatrix} D_{11}^1(\vec{r}) & 0 & 0 \\ 0 & D_{11}^1(\vec{r}) & 0 \\ 0 & 0 & D_{11}^1(\vec{r}) \end{bmatrix}. \quad (17)$$

Цилиндрические волокна ICS обладают поперечной анизотропией, которая выражается в тензорной форме как:

$$\hat{D}_2(\vec{r}) = \begin{bmatrix} D_{11}^2(\vec{r}) & 0 & 0 \\ 0 & D_{11}^2(\vec{r}) & 0 \\ 0 & 0 & D_{33}^2(\vec{r}) \end{bmatrix}. \quad (18)$$

После локальной процедуры гомогенизации закон Фика определяется как

$$\langle \vec{J}(\vec{r}) \rangle = -\hat{D}_{\text{eff}} \langle \vec{\nabla} c(\vec{r}) \rangle, \quad (19)$$

где объемный поток и концентрация, соответственно, равны:

$$\langle \vec{J}(\vec{r}) \rangle = \frac{1}{V} \int_V \vec{J}(\vec{r}) dV, \quad \langle \vec{\nabla} c(\vec{r}) \rangle = \frac{1}{V} \int_V \vec{\nabla} c(\vec{r}) dV. \quad (20)$$

braic Eq.(7) that belong to the physically meaningful range ($0 \leq p \leq 1$) are $p^* = \{0, 0.618, 1\}$. The first and third roots represent the pristine and vacant lattices (completely full or empty limits). These limits are referred to as being "stable" or "homogeneous" because the recursive procedure for solving Eq.(7) drives the configuration to those limits through successive reduction of the minority phase. At these points the system exhibits translational symmetry and the "stable" fixed points represent "sinks". The second fixed point $p^* = \{0.618\}$ is labelled as being "unstable" or a "source" of the flux of the renormalization parameter p_n .

If the composition is exactly at the unstable fixed point, the mean cluster size is infinitely large. Consequently, an infinitely large number of steps are required to scale the heterogeneous system. Thus, the number of steps required in the

renormalization procedure increases with the cluster size as p_0 approaches the unstable point.

Connectedness function $R(p)$ and its derivative $R'(p)$ are plotted in Fig.2d. The maximum of $R'(p)$ is approached at the fixed point $p^* = 0,618$. Thin dashed lines connecting the bisector and the connectedness functions are the renormalisation of the volume fraction p_n according Eq. (7). Within the vicinity of $p^* = 0,618$, the system yields scaling properties and can be treated as a stochastic fractal. Near the fixed point, the typical linear cluster dimension (or the correlation length) $\xi = L^n$ diverges:

$$\xi \sim |p - p^*|^{-\nu}, \quad (8)$$

and the correlation function exponents may be estimated with the help of Eq. (7)

Если имеется симметрия относительно вращения вокруг одной из пространственных осей, например оси z , то можно показать, что эффективный тензор диффузии имеет две независимые компоненты:

$$\hat{D}_{\text{eff}} = \begin{bmatrix} D_{11}^{\text{eff}} & 0 & 0 \\ 0 & D_{11}^{\text{eff}} & 0 \\ 0 & 0 & D_{33}^{\text{eff}} \end{bmatrix}. \quad (21)$$

Такой тензор характеризуется поперечной изотропной симметрией и описывает усредненную геометрию цилиндрических волокон, внедренных в ECS.

Продольную компоненту тензора диффузии можно рассчитать как среднее по объему [4]:

$$\begin{cases} \text{Черный блок} & D_{33}^{\text{eff}} c_{\text{eff}} = (1-f) D_e c_e + f \frac{R_a^2}{R_m^2} D_a c_a + f \left(1 - \frac{R_a^2}{R_m^2}\right) D_m c_m. \\ \text{Белый блок} & D_{33}^{\text{eff}} c_{\text{eff}} = D_e c_e \end{cases} \quad (22)$$

В формуле (22) f – это объемная доля аксона внутри примитивной ячейки Вигнера – Зейтца и эффективная концентрация c_{eff} молекул воды рассчитывается соотношением [4]

$$\begin{cases} \text{Черный блок} & c_{\text{eff}} = (1-f) c_e + f \frac{R_a^2}{R_m^2} c_a + f \left(1 - \frac{R_a^2}{R_m^2}\right) c_m \\ \text{Белый блок} & c_{\text{eff}} = c_e \end{cases}. \quad (23)$$

Поперечные свойства определяются как [4]:

$$\begin{cases} \text{Черный блок} & D_{11}^{\text{eff}} c_{\text{eff}} = D_e c_e \left[1 - 2f \left(\gamma_1 + f - \frac{0,305828f^4 \gamma_5}{\gamma_3 \gamma_5 - 1,402960f^8} \right)^{-1} \right] \\ \text{Белый блок} & D_{11}^{\text{eff}} c_{\text{eff}} = D_e c_e \end{cases}, \quad (24)$$

где

$$\gamma_{2l-1} = \frac{(\epsilon_e - \epsilon_m)(\epsilon_m - \epsilon_a) R_a^{2(2l-1)} + (\epsilon_e + \epsilon_m)(\epsilon_e + \epsilon_m) R_m^{2(2l-1)}}{(\epsilon_e + \epsilon_m)(\epsilon_m - \epsilon_e) R_a^{2(2l-1)} + (\epsilon_e - \epsilon_m)(\epsilon_e + \epsilon_m) R_m^{2(2l-1)}}, \quad (25)$$

а также

$$\epsilon = c_e D_e, \quad \epsilon = c_a D_a, \quad \epsilon = c_m D_m.$$

МЕТОД РЕНОРМАЛИЗАЦИОННОЙ ГРУППЫ

В биологических тканях можно распознавать уединенные волокна, небольшие группы изолированных волокон и крупные пучки волокон, ограничивающих внеклеточный флюид. Такую систему трудно описать, ограничившись двумя различными масштабами, где диффузионные свойства изменяются быстро или медленно. Вместо этого система демонстрирует все диапазоны характерных размеров ξ неоднородностей, и они находятся в определенном интервале (уравнение (11)). Поэтому, используя модель "2×2" – РГ кластера, можно определить разнообразие диффузии во всех масштабах и оценить эффективный коэффициент поперечной диффузии.

Пусть каждый квадратный блок разбиения (рис.2а) представляет собой эффективный коэффициент микроскопической диффузии в

$$(R(p) - p^*) = L^{-\frac{1}{v}}(p - p^*) \quad (9)$$

if for the process the rule

$$\frac{\xi(R(p))}{\xi(p)} \bigg|_{p \rightarrow p^*} = L, \quad (10)$$

is kept at every level n . The critical exponent estimate v from Eq. (9) is approximately 1.64. Thus the scaling range of the correlation length of the heterogeneous cluster is within the bounds

$$b \leq \xi(p) \leq l, \quad (11)$$

where l is a macroscopical sample size. In the region $p < p^*$ the correlation length is the typical linear size of a ECS island, confined in surrounding fibre bundles, and when $p > p^*$ the correlation

length is a typical linear size of grouped fibre bundles embedded in a fluid matrix.

LOCAL DIFFUSIVE PROPERTIES

Because we consider diffusion $\hat{D}(\vec{r})$ in the stationary regime with no sources of water molecules then locally at every point of the heterogeneous medium, the Laplace law (conservative and potential)

$$\vec{\nabla} \hat{D}(\vec{r}) \vec{\nabla} c(\vec{r}) = 0 \quad (12)$$

and Fick's law (linear constitutive relation)

$$\vec{J}(\vec{r}) = -\hat{D}(\vec{r}) \vec{\nabla} c(\vec{r}) \quad (13)$$

hold together with the continuity Cauchy conditions at the two phases interface $\partial\Gamma_1$ and $\partial\Gamma_2$ for completeness.

локальной области. Структурированный набор состоит из двух типов квадратов с коэффициентами диффузии D_{11}^1 (белый квадрат) и коэффициентов диффузии D_{11}^2 (черный квадрат) соответственно. Вероятность появления белого квадрата равна p_0 , вероятность возникновения черного $(1-p_0)$. Распределение фаз с двумя различными свойствами описывается обобщенной функцией плотности вероятности уравнения (2).

Предположим, что случайная биологическая ткань может быть смоделирована по схеме, изображенной на рис.2с. Если n – это итеративный шаг в построении иерархической решетки, то для каждого итерационного шага функция распределения плотности вероятности (уравнение (2)) имеет вид:

$$\phi_j(D_{11}^{\text{eff}}) = p_j \delta(D - D_{\text{eff}}^{(U,j)}) + (1-p_j) \delta(D - D_{\text{eff}}^{(L,j)}) . \quad (26)$$

Значение $D_{\text{eff}}^{(U,j)}$ представляет собой усредненный эффективный коэффициент диффузии, рассчитанный для случая ECS. Такой эффективный коэффициент диффузии рассматривается как верхняя граница коэффициента диффузии. Для начального шага $j = 1$ эффективный коэффициент диффузии определяется $D_{\text{eff}}^{(U,1)} = D_{11}^1$, где D_{11}^1 является внеклеточным коэффициентом диффузии флюида. Коэффициент $D_{\text{eff}}^{(L,j)}$ представляет собой обратную ситуацию и, следовательно $D_{\text{eff}}^{(L,1)} = D_{11}^2$, где D_{11}^2 – диффузия в аксонах.

Локально для гетерогенной ткани усредненные верхние и нижние границы коэффициента диффузии могут быть оценены с помощью

модели Сена-Бассера (уравнения (24, 25)). Верхняя и нижняя границы могут быть представлены белым и черным квадратами на "2×2" – РГ кластере. Тогда эффективный коэффициент диффузии можно оценить с помощью рекурсивного алгоритма. Этот алгоритм ранее использовался для решения проблемы деградации в твердом и полимерном материалах с помощью методов Монте-Карло [14]. Верхняя граница эффективного коэффициента диффузии оценивается как [15]

$$D_t^{U,n+1} = \int D_t^{U,n} \phi_n dV, \quad (27)$$

а нижняя граница имеет вид:

$$D_t^{L,n+1} = \int D_t^{L,n} \phi_n dV. \quad (28)$$

В целом алгоритм ренормализационной группы состоит из следующих шагов:

1. Инициализировать верхнюю и нижнюю границы коэффициентов диффузии, а именно, $D_{\text{eff}}^{(U,j)}$ и $D_{\text{eff}}^{(L,j)}$.
2. Инициализировать вероятность p_j появления белого квадрата на РГ кластере "2×2".
3. Оценить коэффициенты диффузии всего "2×2" РГ кластера в соответствии с моделью Сена-Бассера (СБ) для верхнего ($D_{\text{eff}}^{(U,j+1)}$) (уравнения 24, 25) и нижнего ($D_{\text{eff}}^{(L,j+1)}$) (уравнения 24, 25) пределов (табл.1).
4. Оценить вероятность $R(p_j)$ связности белых блоков (уравнение 7) на кластере "2×2".

The normal to surface component of the mass flux $\vec{j}_n(\vec{r})$ at the different phases is

$$\vec{j}_n(\vec{r})|_{\partial\Gamma_1} = \vec{j}_n(\vec{r})|_{\partial\Gamma_2}, \quad (14)$$

and the concentration, $c(\vec{r})$, is

$$c(\vec{r})|_{\partial\Gamma_1} = c(\vec{r})|_{\partial\Gamma_2}. \quad (15)$$

For the geometry described in Fig.1b,c boundary conditions (Eqs.(13,14,15)) have the form:

$$\begin{cases} c_m(\vec{r}) = c_a(\vec{r}), & r = R_a \\ c_m(\vec{r}) = c_e(\vec{r}), & r = R_m \\ D_a(\vec{r}) \frac{\partial c_a(\vec{r})}{\partial n} = D_m(\vec{r}) \frac{\partial c_m(\vec{r})}{\partial n}, & r = R_a \\ D_m(\vec{r}) \frac{\partial c_m(\vec{r})}{\partial n} = D_e(\vec{r}) \frac{\partial c_e(\vec{r})}{\partial n}, & r = R_m \end{cases} \quad (16)$$

Here we assumed that temperature and chemical activity are uniform throughout the object and the driving force of mass transport is only a function of concentration. In the real case the axons are covered with myelin sheath interrupted by nodes of Ranvier. Both of them play a role in the electrical properties of axon and transmit a neuronal signal. Myelin has a very dense structure, which leads to the small diffusivity ($0,3 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$) compared to those of extra- or intraaxonal fluid. Diffusion in the ECS is hindered due to the presence of glia cells and other tissues and is lower than the diffusivity of free water. This fact may be explained on a basis of the presence of glia in the ECS is consistent with an isotropic medium. The ECS then can be characterized with a spherical tensor, which has equal eigenvalues:

5. Вернуться к шагу 1, если нормы $|D_{\text{eff}}^{(U, j+1)} - D_{\text{eff}}^{(U, j)}|$ и $|D_{\text{eff}}^{(L, j+1)} - D_{\text{eff}}^{(L, j)}|$ между эффективными коэффициентами диффузии текущей и предыдущей итераций больше заданной ошибки.
6. Остановить процедуру, если нормы $|D_{\text{eff}}^{(U, j+1)} - D_{\text{eff}}^{(U, j)}|$ и $|D_{\text{eff}}^{(L, j+1)} - D_{\text{eff}}^{(L, j)}|$ между эффективными коэффициентами диффузии текущей и предыдущей итерации будут меньше заданной ошибки. Полученный коэффициент $D_{\text{eff}}^{(U, j+1)} = D_{\text{eff}}(p)$ соответствует эффективной диффузии с $p = p_1$. Таким образом, рассчитанная поперечная диффузия $D_{11}^{\text{eff}} = D_{\text{eff}}(p)$.

При построении структуры, описанной на рис.2b, c, перенормируются следующие три параметра (табл.1):

$$\begin{cases} p_{n+1} = \sum_k g_k r_n^k & (a) \\ p_{n+1} = (1 - p_n) \delta(D_t - D_t^{L,n}) + p_n \delta(D_t - D_t^{U,n}) & (b) \\ D_t^{U,n+1} = \langle D_t^{U,n} \rangle & (c) \\ D_t^{L,n+1} = \langle D_t^{L,n} \rangle & (d) \end{cases} \quad (29)$$

Система (29) представляет собой систему нелинейных уравнений, образующих поток параметров в шестимерном пространстве.

ЧИСЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Чтобы получить реалистичные коэффициенты диффузии в биологической ткани, мы используем

Таблица 2. Экспериментально измеренные параметры, используемые для расчета эффективных свойств гетерогенной среды

Table 2. Experimentally measured parameters used for estimation of the effective properties of the heterogeneous material

Параметр X Parameter X	Входное значение Input value
D_e	$2 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$
D_a	$0,75 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$
D_m	$0,3 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$
c_e	0,95
c_a	0,88
c_m	0,5
R_m	$6,57 \cdot 10^{-6} \text{ м}$
R_a	$4 \cdot 10^{-6}$
p	[0,1]

параметры, экспериментально измеренные в [16, 17]. Эти параметры заданы в табл.2. Начальное значение верхней границы нормировалось $D_{\text{eff}}^{(U, 1)} / D_{11}^1 = 1$

$$\hat{D}_{11}^1(\vec{r}) = \begin{bmatrix} D_{11}^1(\vec{r}) & 0 & 0 \\ 0 & D_{11}^1(\vec{r}) & 0 \\ 0 & 0 & D_{11}^1(\vec{r}) \end{bmatrix} \quad (17)$$

Cylindrical fibres of ICS possess transversal anisotropy, which is expressed in tensor form as:

$$\hat{D}_2(\vec{r}) = \begin{bmatrix} D_{11}^2(\vec{r}) & 0 & 0 \\ 0 & D_{11}^2(\vec{r}) & 0 \\ 0 & 0 & D_{33}^2(\vec{r}) \end{bmatrix} \quad (18)$$

After the local homogenization procedure Fick's law is defined as

$$\langle \vec{J}(\vec{r}) \rangle = -\hat{D}_{\text{eff}} \langle \vec{\nabla} c(\vec{r}) \rangle, \quad (19)$$

where the volume averaged mass flux and concentration, respectively, are:

$$\langle \vec{J}(\vec{r}) \rangle = \frac{1}{V} \int_V \vec{J}(\vec{r}) dV, \quad \langle \vec{\nabla} c(\vec{r}) \rangle = \frac{1}{V} \int_V \vec{\nabla} c(\vec{r}) dV, \quad (20)$$

on the scales $\sim L$. For symmetry with respect to rotation about one axis, say the z-axis, it can be shown that the effective diffusion tensor has two independent components:

$$\hat{D}_{\text{eff}} = \begin{bmatrix} D_{11}^{\text{eff}} & 0 & 0 \\ 0 & D_{11}^{\text{eff}} & 0 \\ 0 & 0 & D_{33}^{\text{eff}} \end{bmatrix}. \quad (21)$$

This is referred to as transverse isotropic symmetry and describes the geometry of cylindrical fibres embedded in the ECS.

Рис. 3. а – иллюстрация достижения устойчивой диффузии после ренормализационных шагов; б – зависимость числа шагов ренормализации от объема ECS. Эволюция диффузии во время процесса перенормирования задана цветом
Fig. 3. а – illustration of an approach of a stable effective diffusivity after RG-steps; б – dependence of the number RG steps versus ECS fraction. Evolution of diffusivity during the RG-process is colour-coded

(где D_{11}^1 – ECS диффузия), а нижняя граница задавалась отношением $D_{eff}^{(L,1)} / D_{11}^1$ на начальном итерационном этапе ($j = 1$). Значение $D_{eff}^{(L,1)}$ было рассчитано в соответствии с моделью Сена-Бассера (уравнение (4)), где коэффициент ICS диффузии обозначен как $D_2 = D_{11}^1$). На рис. 3а изображена эволюция перенормирования поперечного эффективного коэффициента диффузии $D_{eff}^{(0),j}$ во время j -шагов рекурсивной процедуры. На рисунке представлены верхний и нижний пределы диффузии вместе с их средним значением. Наблюдаемый коэффициент диффузии флуктуирует

между этими границами. На небольших масштабах $\xi > b$ флуктуации являются гигантскими, но, когда $\xi \gg b$ и $\xi \rightarrow L$, система демонстрирует статистически однородные свойства. Это явление явно проявляется на рис. 3а, б, где изображена сходимость верхней и нижней границы слева направо с растущим масштабом ξ . Видно, что при эволюции параметров можно выделить три отдельные зоны: I – линейная; II – нелинейная и III – стабильная. Режим I – область неустойчивости (демонстрирующая масштабную симметрию), во время итерационного

The longitudinal component of the diffusion tensor can be calculated as a volume average [4]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Black block} \\ \text{White block} \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{l} D_{33}^{eff} c_{eff} = (1-f) D_e c_e + f \frac{R_a^2}{R_m^2} D_a c_a + f \left(1 - \frac{R_a^2}{R_m^2} \right) D_m c_m \\ D_{33}^{eff} c_{eff} = D_e c_e \end{array} \right. \quad (22)$$

In Eq.(22) f is a volume fraction of axon within Wigner-Seitz primitive and effective concentration of water molecules, c_{eff} , is [4]

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Black block} \\ \text{White block} \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{l} c_{eff} = (1-f) c_e + f \frac{R_a^2}{R_m^2} c_a + f \left(1 - \frac{R_a^2}{R_m^2} \right) c_m \\ c_{eff} = c_e \end{array} \right. \quad (23)$$

The transverse properties are defined as [4]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Black block} \\ \text{White block} \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{l} D_{11}^{eff} c_{eff} = D_e c_e \left[1 - 2f \left(\gamma_1 + f - \frac{0,305828f^4 \gamma_5}{\gamma_3 \gamma_5 - 1,402960f^8} \right)^{-1} \right] \\ D_{11}^{eff} c_{eff} = D_e c_e \end{array} \right. \quad (24)$$

where

$$\gamma_{2l-1} = \frac{(\epsilon_e - \epsilon_m)(\epsilon_m - \epsilon_a) R_a^{2(2l-1)} + (\epsilon_e + \epsilon_m)(\epsilon_e + \epsilon_m) R_m^{2(2l-1)}}{(\epsilon_e + \epsilon_m)(\epsilon_m - \epsilon_e) R_a^{2(2l-1)} + (\epsilon_e - \epsilon_m)(\epsilon_e + \epsilon_m) R_m^{2(2l-1)}}, \quad (25)$$

and

$$\epsilon = c_e D_e, \quad \epsilon = c_a D_a, \quad \epsilon = c_m D_m$$

процесса рекурсивное значение перемещается к области притяжения III (область с трансляционной симметрией). Режим II можно рассматривать как зону сепаратрисы.

На рис.3а начальные доли ECS были $p_1 = 0,25$ (сплошная линия) и $p_1 = 0,35$ (пунктирная линия). Очевидно, что верхняя и нижняя границы коэффициента диффузии сходятся к некоторому значению (т.е. аттрактору), которое зависит от начальной доли ECS. Как можно видеть на рис.3а, б, большее значение эффективного коэффициента диффузии соответствует большему значению начальной доли ECS фазы. Для случая, когда $p_1 = 0,61$ число итераций $j = 11$, это строит решетку, состоящую из $\sim 8^{11}$ связей. Такого количества связей достаточно, чтобы получить описание физических свойств сильно неупорядоченной и гетерогенной биологической ткани. Процедура итерации параметров останавливается в соответствии с заранее заданным условием $\max\{|D_{\text{eff}}^{(U,j+1)} - D_{\text{eff}}^{(U,j)}|, |D_{\text{eff}}^{(L,j+1)} - D_{\text{eff}}^{(L,j)}|\} < \epsilon$, где была выбрана приемлемая норма $\epsilon = 10^{-3}$.

На рис.4а представлена зависимость нормированного коэффициента поперечной эффективной диффузии D_{eff} , $D_{t, \text{eff}}$, $D_{l, \text{eff}}$ от концентрации p ECS. Доля клеток при этом была $(1 - p)$. Каждой точке кривой соответствует точка аттрактора после j -шагов процедуры рекурсии. Правая и левая асимптоты ($p \rightarrow \{0,1\}$) сходятся к верхней и нижней границам приближения эффективной среды соответственно.

Промежуточная асимптота расположена между верхней и нижней границами эффективного коэффициента диффузии и демонстрирует характерную

нелинейность. Эта нелинейность исчезает в пределе очень высокой проницаемости, где преобладает проницаемость над эффектами локализации (не показано на рисунке). Такая нелинейность обычна для многих диффузионных (транспортных) процессов и часто изображается в логарифмическом масштабе [19, 20]. Нелинейность максимальна вблизи пороговой концентрации $p = 0,618$ для двумерного случая. В реалистичной ситуации в экспериментах объемная доля внеклеточной воды изменяется от 0,1 до 0,4. Как можно понять из моделирования в таком диапазоне дисперсии объемной доли, эффективный поперечный коэффициент диффузии более чувствителен к изменению проницаемости, а не к объемной доле ECS.

Для прикладных задач полезно знать чувствительность

$$S = \left| \partial \log(D_{\text{eff}}) / \partial \log(X) \right| \quad (34)$$

эффективного коэффициента диффузии, вычисленного как след эффективного тензора диффузии в уравнении (21):

$$D_{\text{eff}} = (2D_{11}^{\text{eff}} + D_{33}^{\text{eff}}) / 3. \quad (35)$$

Исходные значения (X в уравнении (34)) взяты из литературы, где они были экспериментально получены (табл.2, [2]). Результаты представлены на рис.4б. Анализ чувствительности эффективного коэффициента диффузии дает представление о том, как связаны различные

RENORMALIZATION GROUP METHOD

In biological tissue it is possible to recognise singular fibres, small groups of isolated fibres and large bundles of fibres confining fluid islands. It is difficult to treat such a system with two distinct scales, where diffusive properties vary either rapidly or slowly. Instead, the system exhibits all ranges of characteristic sizes of heterogeneities, ξ , and they are within a certain range (Eq. (11)). Then, by the virtue of the "2x2" - RG model, the diversity of diffusivity on all scales can be derived and used to estimate the effective transversal diffusion coefficient.

Let every square block of the tessellation (Fig.2a) represent the effective microscopic diffusion coefficient in the local area. The structured set consists of two types of squares with diffusion coefficients, D_{11}^1 (white square) and diffusion coefficients, D_{11}^2 (black square), respectively. The occurrence probability of a white square is p_0 and the occurrence

probability of a black one is $(1 - p_0)$. The distribution of the phases with two distinct properties is described by the generalized probability density function Eq. (2).

Suppose that random biological tissue can be modelled according to the scheme depicted in Fig.2c. If n is an iterative step in the building of the hierarchical lattice, then for every iterative step the probability density distribution function (Eq. (2)) takes the form:

$$\phi_j(D_{11}^{\text{eff}}) = p_j \delta(D - D_{\text{eff}}^{(U,j)}) + (1 - p_j) \delta(D - D_{\text{eff}}^{(L,j)}) . \quad (26)$$

The value $D_{\text{eff}}^{(U,j)}$ is an averaged, effective diffusion coefficient calculated for the case of the ECS. Such an effective diffusion coefficient is regarded as an upper bound for the diffusion coefficient. For

Рис. 4. а – зависимость D_{eff} , $D_{t,eff}$, $D_{l,eff}$ от p . Каждая точка на этих кривых есть результат процесса перенормировки. Для сравнения показаны также результаты модели Сена-Бассера. Правой оси соответствует изменение плотности протонов (уравнение (23)); б – карта абсолютной величины чувствительности, S , для эффективной диффузии D_{eff} в окрестности физиологически наблюдаемого предела ($p \sim 0,2$), полученной с помощью РГ. Для сравнения показаны также результаты модели Сена-Бассера

Fig. 4. a. – dependence of D_{eff} , $D_{t,eff}$, $D_{l,eff}$ versus p . Every point in these curves is a result of the RG process. For comparison, the Sen-Basser results are shown. On the right side of the graph the change of proton density is demonstrated (Eq.(23)); b – pie chart of absolute values of the sensitivity, S , of D_{eff} near the physiologically relevant point ($p \sim 0,2$) obtained by RG. For comparison, the Sen-Basser results are shown

микропараметры с развитием мозга или его патологическим состоянием. Аналогичная проблема рассмотрена в [18], где использовались численные эксперименты прямого броуновского случайного блуждания Монте-Карло. В обоих случаях подтверждается нелинейное поведение эффективной диффузии по сравнению с внеклеточной объемной концентрацией. Причиной такого явно выраженного нелинейного поведения является увеличение вероятности блокирования молекул воды с уменьшением внеклеточной объемной концентрации. С другой стороны, нейронная клетка может проявлять эффекты дегенерации, приводящие к повышению проницаемости; такой эффект уменьшает блокировку молекул воды. Это продемонстрировано на рис. 4б.

Дизайн экспериментов по диффузии, который может подтвердить предложенную теорию, приведен в [19, 20]. Существенным моментом таких экспериментов является изменение шкалы времени в качестве аргумента диффузии, связанной с зондированием пространства. На коротких временах ожидается сильная флуктуация из-за неоднородности белого вещества головного мозга. Такие флуктуации уменьшаются на больших временах, что позволяет оценить эффективный коэффициент диффузии.

ВЫВОДЫ

В данной работе мы предложили итерационный алгоритм масштабного усреднения для оценки эффективной диффузии случайной гетерогенной биологической ткани. Диффузионные (транспортные) свойства изучались в широком диапазоне микроскопических и композиционных параметров биологической многокомпонентной гетерогенной ткани, состоящей из клеточных и внеклеточных доменов. В этих доменах молекулы характеризовались разными коэффициентами диффузии и плотностями (концентрациями), а именно внутри клеток и во внешней среде. Результаты предложенной итерационной схемы усреднения по масштабам образца были использованы для изучения влияния большого диапазона микроструктурных и композиционных параметров на эффективный коэффициент диффузии на итерационной решетке, состоящей из $\sim 8^{11}$ связей. Кроме того, была представлена самосогласованная схема моделирования для прогнозирования эффективного коэффициента диффузии на длительных временных масштабах. Эта схема расчетов позволила выявить зависимость эффективного коэффициента диффузии от отношения микроскопических коэффициентов

the initial step, $j = 1$, the effective diffusion coefficient is given by $D_{\text{eff}}^{(U,1)} = D_{11}^1$ and D_{11}^1 is the free extracellular water diffusion coefficient. The coefficient $D_{\text{eff}}^{(L,j)}$ represents the inverse of the situation above and therefore $D_{\text{eff}}^{(L,1)} = D_{11}^2$ where D_{11}^2 is diffusion in the axons.

For heterogeneous tissue averaged upper and lower bounds of the diffusion coefficient can be estimated locally with the help of the Sen-Basser model (Eqs. (24–26)). The upper and lower bounds could be represented by the white and black squares in the building of "2×2" – RG cluster. The effective diffusion coefficient then can be estimated with the recursive algorithm. This algorithm has been previously used for the solution of the degradation problem in the solid-state and polymer materials with the help of Monte-Carlo methods [14]. The upper bound of the effective diffusion coefficient is evaluated as [15]

$$D_t^{U,n+1} = \int D_t^{U,n} \phi_n dV, \quad (27)$$

and the lower bound takes the form:

$$D_t^{L,n+1} = \int D_t^{L,n} \phi_n dV, \quad (28)$$

In general, the renormalization group algorithm consists of the following steps:

1. Initialize the upper and lower bounds of the diffusion coefficients, namely $D_{\text{eff}}^{(U,j)}$ and $D_{\text{eff}}^{(L,j)}$.
2. Initialize the probability p_j to find the white square on the "2×2" – RG cluster.
3. Evaluate the upper, $D_{\text{eff}}^{(U,j+1)}$, (Eqs.24, 25) and lower, $D_{\text{eff}}^{(L,j+1)}$, (Eqs.24,25) bounds of diffusion coefficients of the whole "2×2" – RG according to the Sen-Basser (SB) model (Table 1).
4. Evaluate the probability $R(p_j)$ of the connectedness of the white blocks (Eq.7).
5. Return to step 1 if the norms $|D_{\text{eff}}^{(U,j+1)} - D_{\text{eff}}^{(U,j)}|$ and $|D_{\text{eff}}^{(L,j+1)} - D_{\text{eff}}^{(L,j)}|$ between the effective diffusion coefficients of the current $(j+1)$ th and the previous (j) th iterations are more then the prescribed error.
6. Stop the procedure if the norms $|D_{\text{eff}}^{(U,j+1)} - D_{\text{eff}}^{(U,j)}|$ and $|D_{\text{eff}}^{(L,j+1)} - D_{\text{eff}}^{(L,j)}|$ between the effective diffusion coefficients of the current and previous iteration are less then the prescribed error. The resulting coefficient corresponds to the effective diffusion, $D_{\text{eff}}^{(U(L),j+1)} = D_{\text{eff}}(p)$, of the highly randomised structure with $p = p_1$. Thus, the calculated transversal diffusivity is $D_{11}^{\text{eff}} = D_{\text{eff}}(p)$.

During the building of the structure described in Fig.2b and 2c, the following three parameters were renormalized (Table 1):

$$\begin{cases} p_{n+1} = \sum_k g_k r_n^k & (a) \\ p_{n+1} = (1-p_n)\delta(D_t - D_t^{L,n}) + p_n\delta(D_t - D_t^{U,n}) & (b) \\ D_t^{U,n+1} = \langle D_t^{U,n} \rangle & (c) \\ D_t^{L,n+1} = \langle D_t^{L,n} \rangle & (d) \end{cases} \quad (29)$$

System (29) is a system of nonlinear equations representing a flux of parameters in a six-dimensional parametric space.

NUMERICAL RESULTS AND DISCUSSION

In order to obtain a real picture of diffusivity in biological tissue we factored in the parameters experimentally measured in [16, 17]. These parameters are collected in Table 2. The initial value for the upper bound was normalized to $D_{\text{eff}}^{(U,1)} / D_{11}^1 = 1$ (where D_{11}^1 is diffusion in ECS) and the lower bound was normalized to $D_{\text{eff}}^{(L,1)} / D_{11}^1$ at the initial iterative step ($j = 1$). The value $D_{\text{eff}}^{(L,1)}$ was calculated according to the Sen-Basser model (Eq. (4)), where composite intracellular diffusion coefficient is denoted as $D_2 = D_2^2$.

In Fig.3a the evolution of the renormalized transversal effective diffusion coefficient D_{11}^{eff} is depicted during j -steps of the recursive procedure. There the upper and lower bounds of the effective diffusion are presented together with the mean value. The observed diffusion coefficient fluctuates between bounds. In the small scale, $\xi > b$, the fluctuations are gigantic, but when $\xi \gg b$ and $\xi \rightarrow L$ the system exhibits statistically homogenised properties. This phenomenon clearly appears in Figs.3a,b and comprises the convergence of the upper and lower bounds from left to right with an increasing scale ξ . It can be seen that there are three distinct parts in the evolution of the parameters: I linear; II nonlinear; and III stable. Regime I is a region of instability (demonstrating scaling symmetry), during the iteration process the recursive value moves toward the attraction area III (region with translational symmetry). Regime II can be treated as a separatrix area.

In Fig.3a the initial fractions of ECS were $p_1 = 0.25$ (solid line), and $p_1 = 0.35$ (dashed line). It is evident that the upper and lower bounds for the diffusion coefficient converge to a certain value (i.e. attractor) which depends on the initial fraction of the extracellular water. As can be observed in Fig.3a, b, the larger value of the effective diffusion coefficient corresponds with the larger value of the initial fraction of the phase. For the case where $p_1 = 0.61$ the number of iterations is $j = 11$, this builds a lattice consisting of $\sim 8^{11}$ bonds. Such a number of bonds is enough to obtain a physical description of the highly randomised heterogeneous biological tissue. The procedure of iteration of the parameters was stopped in

диффузии фаз композита, их концентраций и проницаемости клеток.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Callaghan P.T. Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy (Clarendon Press, Oxford) 1991.
2. Sen P.N., Bassar P.J. Biophys. J., 89 (2005) 2927.
3. Szafer A., Zhong J., Gore J. Magn. Reson. Med., 33 (1995) 697.
4. Crank J. The mathematics of diffusion (Clarendon Press, Oxford) 1955.
5. Carslow H.S., Jager J.C. Conduction of Heat in Solids (Clarendon Press, Oxford) 1959.
6. Posnansky O., Guo J., Hirsch S., Papazoglou S., Braun J., Sack I. Fractal network dimension and viscoelastic powerlaw behavior: I. A modeling approach based on a coarse-graining procedure combined with shear oscillatory rheometry, Phys. Med. Biol., 57 (12) (2012) 4023.
7. Posnansky O. Viscoelastic properties of a hierarchical model of soft biological tissue: two-dimensional and three-dimensional cases, Journ. Stat. Phys., 164 (5) (2016) 1043.
8. Posnansky O. Dynamic characteristics of the effective susceptibility function in random three-component system, Physica A: Stat. Mech. and its Applications 473 (2017) 18.
9. Posnansky O. Tensor of effective susceptibility in random magnetic composites: application to two-dimensional and three-dimensional cases, Journal of molecular structure, 1160 (2018), 293.
10. Rollenhagen A., Lübke J.H.R. Cell Tissue Res 326 (2006) 221.
11. Harsan L. A., Poulet P. et al. J. Neuroscience Res., 85 (2007) 935.
12. Rushton W. J. Physiol., 115 (1951) 101.
13. Reynolds P. J., Stanley H. E., Klein W. Phys. Rev. B, 21 (1980) 1223.
14. Poznansky O.P., Novikov V.V. J. Polym. Eng., 19 (1999) 223.
15. Hashin Z. Theory of composite materials (Pergamon Press, New York).
16. Latour L.L., Svoboda K., Mitra P.P., Sotak C.H. PNAS, 91 (1994) 1229.
17. Neeb H., Zilles K., Shah N. Neuroimage 31 (2006) 1156-1168.
18. Hall M., Alexander D. ISMRM 2008, 1779.
19. Posnansky O., Kupriyanova Y., Shah J. ESMRB 2008, 633.
20. Posnansky O. Effective diffusion in random composites measured by NMR, Journal of magnetism and magnetic materials 466 (2018) 92.
21. Posnansky O.P. Dynamic diffusion measured in binary composites measured by NMR, NANOINDUSTRY, 11, 7-8 (2018) 22.

accordance with the condition $\max\{|D_{\text{eff}}^{(U,j+1)} - D_{\text{eff}}^{(U,j)}|, |D_{\text{eff}}^{(L,j+1)} - D_{\text{eff}}^{(L,j)}|\} < \varepsilon$, where the acceptable norm $\varepsilon = 10^{-3}$ was chosen.

In the Fig.4a, the dependence of D_{eff} , $D_{t, \text{eff}}$, $D_{l, \text{eff}}$ versus p are demonstrated. Every point in these curves is a result of the RG process. For comparison, the Sen-Bassar results (classic) are shown as well. The fraction of the cells is $(1 - p)$. Every point of the curve corresponds to the attractor point after j recursion steps. The values of the initial parameters are indicated in the Table 2. The right and left asymptotes ($p \rightarrow \{0, 1\}$) converge to the upper and lower bounds of the effective media approximation, respectively.

The intermediate asymptote is located between the upper and lower bounds of the effective diffusion coefficient and demonstrates a characteristic nonlinearity. The linearity disappears in the very high permeability coefficient limit, where intermittence dominates over the localization effects (not shown in the figure). The nonlinearity is usual for the many diffusive (transport) processes and often is depicted with a logarithmic ratio. The nonlinearity is extreme in

vicinity of the threshold concentration $p^* = 0,618$ for two-dimensional case. In the realistic case volume fraction of the extracellular water varies from 0.1 till 0.4. As can be recognised from the modelling in such a range of the variance of the volume fraction, the effective transverse diffusive coefficient is more sensitive to the permeability change rather than volume fraction of the extracellular water. Besides, the transversal case gives an inverse dependence of the permeability. Larger permeability contributes in lower transversal effective diffusivity which can lead to the point where two compartments cannot be distinguished any more.

For practical importance it is useful to know the sensitivity

$$S = \left| \partial \log(D_{\text{eff}}) / \partial \log(X) \right| \quad (34)$$

of the apparent diffusion coefficient calculated as a trace of effective diffusion tensor in Eq. (21):

$$D_{\text{eff}} = (2D_{11}^{\text{eff}} + D_{33}^{\text{eff}}) / 3. \quad (35)$$

Initial values (X in Eq.(34)) are taken from the literature, where they were experimentally obtained and collected in Table 2 [2].

The results variation of microparameters are presented in Fig.4b. Analysis of sensitivity gives an indication of how they are associated with brain development and disease states. A similar problem is considered in [18] where the direct Brownian random walk Monte-Carlo numerical experiments were used. In both cases the nonlinear behaviour of effective diffusion versus extracellular volume fraction is confirmed. The reason for such pronounced nonlinear behaviour is in the increase in probability of the blocking of water molecules with a decrease of the extracellular volume fraction. Nonetheless, neuronal cell can exhibit degradation effects leading to the enhancing of permeability; such an effect reduces the blocking of water molecules. This is clearly demonstrated in Fig.4b.

The design of diffusion imaging experiments which can validate the proposed theory is reported in [19]. The essential point of such experiments is to vary the time scale as an argument of diffusion associated with probing the spatial scale. At short range strong fluctuation is expected due to the heterogeneity of brain white matter. Such fluctuations decrease on long term scales

leading to the estimation of the non-biased effective apparent diffusion coefficient.

CONCLUSIONS

In summary, we have introduced a scale averaging effective media iterative algorithm to describe a diffusion problem in random heterogeneous biological tissue. The diffusive (transport) properties were studied in the broad range of microscopic and composite parameters for biological multi-compartment heterogeneous tissue composed of cellular and sub-cellular domains. In these domains, the diffusing molecules may have different diffusion coefficients and densities (concentrations), namely within cells and within the outer medium. The results of the proposed effective media scale-averaging iterative scheme were used to explore the effects of a large range of micro-structural and compositional parameters on the apparent (effective) diffusion coefficient on the iterative lattice comprised of $\sim 8^{11}$ bonds. A self-consistent modelling framework for predicting the long-term scale effective diffusion coefficient was presented. This framework revealed the strong dependence of the apparent diffusion coefficient on the ratio of the microscopic diffusion coefficients of the phases, their concentrations, and the permeability of the cells. ■

Новосибирск, НГУ
5-9 августа, 2019 г

+7 (383) 330-53-52
graphene@niic.nsc.ru

ТРЕТЬЯ РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ГРАФЕН

МОЛЕКУЛА И 2D КРИСТАЛЛ
5-9 августа 2019 года

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

- Химический и CVD синтезы графена и родственных материалов
- Химическая модификация графена и гибридные 2D материалы
- Топологические изоляторы и полуметаллы Вейля
- Диагностика графена и других 2D материалов
- Теория, строение и моделирование свойств графена и родственных низкоразмерных материалов
- Графеновая электроника
- Механические и электромеханические свойства и приложения

grapheneconf.nsu.ru