



**Politecnico
di Torino**

Politecnico di Torino

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

A.a. 2024/2025

Sessione di Laurea Dicembre 2025

Simulazioni numerica di globuli rossi e trasporto di ossigeno in flussi complessi

Relatore:

Brandt Luca

Correlatore:

Satheeshchandran Kiran

Candidati:

Quinzi Sofia

Chapter 1

Introduzione

Il trasporto di ossigeno (O_2), effettuato dai globuli rossi (RBC) tramite l'emoglobina è un processo fisiologico fondamentale per il metabolismo cellulare. In condizioni normali questo sistema funziona con efficienza, ma in presenza di patologie è necessario l'utilizzo di dispositivi extracorporei (ECMO) per l'ossigenazione del sangue. Tuttavia, l'interazione tra il sangue e le superfici in questi dispositivi espone i globuli rossi a stress meccanici che possono causare emolisi e trombosi, sollevando la necessità di modelli predittivi per ottimizzare la sicurezza e l'efficacia degli ECMO. Il presente studio di tesi si propone di affrontare questa sfida sviluppando un modello matematico e una simulazione numerica per stimare lo scambio di ossigeno in flussi complessi, tenendo conto dell'influenza diretta della deformabilità dei globuli rossi.

1.1 Motivazione

Il trasporto di ossigeno nel corpo umano è essenziale per la vita, poiché tutte le cellule dipendono da un apporto costante di ossigeno per produrre energia. I globuli rossi, utilizzando l'emoglobina, trasportano l'ossigeno dai polmoni ai tessuti e agli organi.

In condizioni normali, questo sistema funziona bene. Tuttavia, varie malattie o problemi di salute possono interferire con lo scambio di ossigeno. Ad esempio, insufficienza respiratoria, traumi gravi, malattie cardiache o interventi chirurgici complessi possono ridurre il trasporto di ossigeno ai tessuti, il che può portare a danni neurologici e cardiaci.

In queste situazioni, possono essere necessari dispositivi, come gli ossigenatori extracorporei, per garantire che il sangue sia correttamente ossigenato quando il corpo non è in grado di farlo da solo. Comprendere quanto bene funzionano questi dispositivi è fondamentale per la sicurezza del paziente. Questo studio mira a creare un modello matematico dello scambio di ossigeno che possa stimare la quantità di ossigeno trasferita in diverse situazioni fisiologiche e durante trattamenti medici. Il modello può fornire indicazioni e aiutare ad analizzare l'efficienza dell'ossigenatore nel tempo, considerando fattori come l'usura del materiale o l'accumulo di depositi. L'aggiunta di restrizioni al modello consente di esaminare la dinamica dei fluidi interna, valutando campi di taglio, zone di ricircolo e potenziali aree problematiche. Queste informazioni sono utili per migliorare la progettazione del sistema e pianificare la sostituzione dei dispositivi.

In questo contesto, gli obiettivi principali di questo studio sono:

- Validare il codice numerico, precedentemente sviluppato al KTH (Svezia) e Polito per la deformazione e dinamica di capsule sferiche

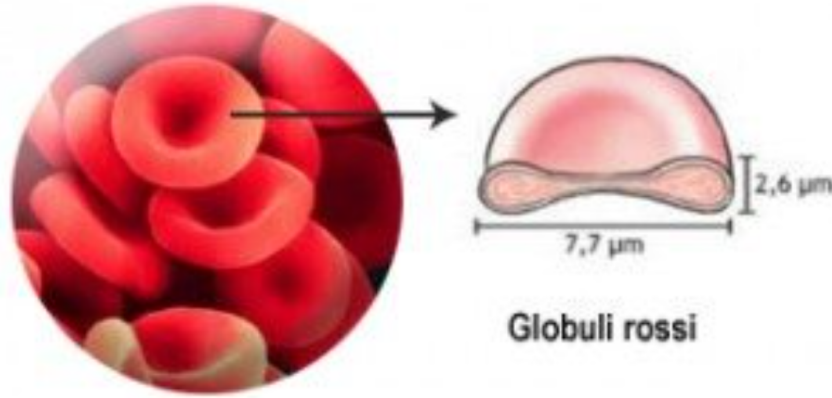


Figure 1.1: Rappresentazione di un globulo rosso. [2]

- Modellizzare una geometria complessa, nello specifico una costrizione
- Analizzare la deformazione della cellula durante il passaggio in una costrizione
- Analizzare l'effetto della deformabilità della cellula sullo scambio di ossigeno

1.2 I globuli rossi e il processo di ossigenazione

I globuli rossi (RBC), mostrati in Figura 1.1, rappresentano il tipo di cellula più abbondante nel sangue umano. Essi non possiedono nuclei, ribosomi, mitocondri né altri organelli, che in altre cellule sono necessari per svolgere funzioni critiche alla sopravvivenza [1].

In un adulto sano, ogni secondo circa 2 milioni di nuovi RBC entrano in circolazione dal midollo osseo, mentre un numero simile viene rimosso. La produzione dei globuli rossi, chiamata eritropoiesi, è un processo strettamente regolato in cui nuove cellule vengono continuamente generate nel midollo osseo, in interazione con cellule endoteliali, osteoblasti, cellule stromali, cellule ematopoietiche e proteine della matrice extracellulare.

Durante l'ultima fase di maturazione, i reticolociti (RBC immaturi) entrano nel sangue periferico. Subiscono una selezione in cui perdono circa il 20% della membrana plasmatica e il restante RNA. La membrana dei RBC subisce cambiamenti morfologici e strutturali, con perdita di alcune proteine e incremento di altre, fino al completo sviluppo della deformabilità necessaria per attraversare i capillari più stretti.

Questa struttura altamente specializzata permette l'accumulo di emoglobina (Hb), la proteina responsabile del trasporto di ossigeno. L'Hb dei vertebrati è un tetramero costituito da:

- Due subunità α_1 e α_2 ;
- Due subunità β_1 e β_2 .

Ogni subunità possiede un *heme* contenente un atomo di ferro (Fe) legato a quattro atomi di azoto della porfirina e all'*istidina prossimale* (His F8), si veda la Figura 1.2. L'ossigeno si lega al ferro in geometria "end-on bent" ed è stabilizzato dall'*istidina distale* (His E7) tramite legami a idrogeno. [3]

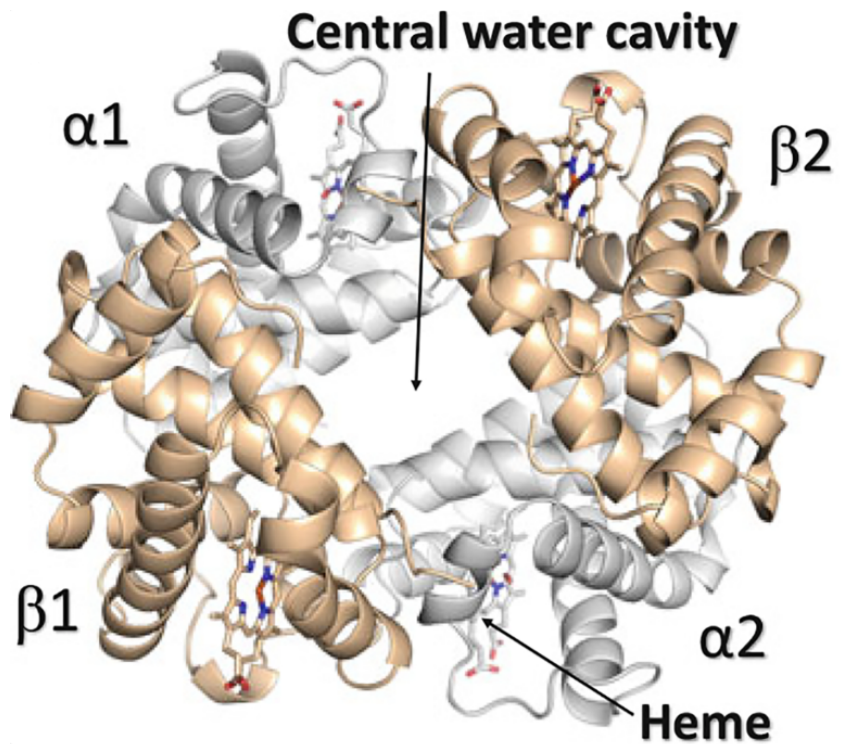


Figure 1.2: Struttura quaternaria complessiva dell'emoglobina con le catene α in grigio e le catene β in color sabbia. [3]

L'Hb presenta due stati conformazionali mostrati in Figura 1.3:

- **Stato T (Tense)**: bassa affinità per O_2 ;
- **Stato R (Relaxed)**: alta affinità per O_2 .

Le subunità formano due dimeri $\alpha\beta$ ($\alpha_1\beta_1$ e $\alpha_2\beta_2$), creando:

- Una cavità centrale ampia nello stato T;
- Una cavità centrale più stretta nello stato R.

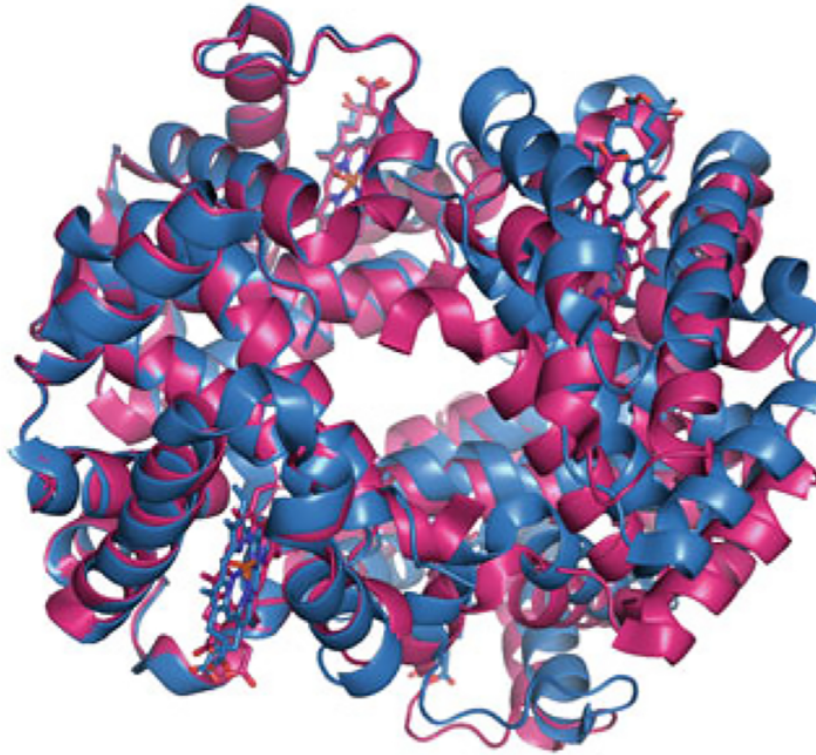


Figure 1.3: Struttura dell'Hb ossigenata (stato R, in magenta) sovrapposta alla struttura dell'Hb deossigenata (stato T, in blu). Si nota la cavità centrale più ampia nella struttura T. [3]

Il legame o il rilascio di ossigeno induce cambiamenti strutturali nelle eliche, nella cavità centrale e nelle interfacce tra dimeri, facilitando la transizione $T \leftrightarrow R$. Quando il sangue passa attraverso i polmoni o le branchie, l'elevata tensione di O_2 provoca la saturazione dell'emoglobina e la conversione nello stato R (rilassato). Durante il passaggio nei tessuti, la pressione parziale di ossigeno diminuisce, favorendo il ritorno allo stato T (tenso) e il rilascio di ossigeno.

Il rilascio di ossigeno è ulteriormente modulato dalle condizioni locali: un aumento di CO_2 e la produzione di acido lattico nei tessuti generano H^+ , che legano specifici residui della Hb, stabilizzando lo stato T e aumentando la quantità di ossigeno liberata.

Queste caratteristiche permettono ai globuli rossi di adattare l'ossigenazione alle esigenze metaboliche: a riposo viene rilasciata solo una parte dell'ossigeno, mentre durante esercizio o ipossia il rilascio aumenta rapidamente. In questo modo, i globuli rossi funzionano come unità integrate, garantendo un'efficace distribuzione di ossigeno dai polmoni ai tessuti.

1.3 Dispositivi ECMO

I dispositivi **ECMO** (*ExtraCorporal Membrane Oxygenation*) sono sistemi che ossigenano e rimuovono anidride carbonica dal sangue al di fuori del corpo, sostituendo temporaneamente la funzione del cuore o dei polmoni quando le terapie convenzionali non risultano più sufficienti. [4]

Il sangue viene prelevato attraverso cannule inserite in vene o arterie e pompato verso

una membrana artificiale, dove avvengono gli scambi gassosi. La pompa garantisce un flusso continuo e adeguato in base alle necessità del paziente.

I due parametri fondamentali nel controllo del dispositivo sono:

- **Gas sweep:** regola la quantità di CO_2 rimossa;
- **FdO₂:** controlla il livello di ossigenazione del sangue.

Esistono due principali tipologie di ECMO:

- **VV-ECMO (veno-venoso):** Il sangue venoso viene drenato attraverso la forza di gravità o per aspirazione regolata fino alla membrana di ossigenazione dove si effettuano gli scambi gassosi. L'idea di base della tecnica VV è di separare le funzioni polmonari di ossigenazione e di decarbossilazione. Il sangue arricchito di O_2 e depurato dalla CO_2 viene alimentato con l'aiuto di una pompa nel settore venoso del paziente, si veda la figura 1.4 . L'ECMO VV utilizza solo gli accessi periferici. Le vie venose utilizzate sono principalmente la vena giugulare interna destra o la vena femorale. L'estremità distale della cannula di drenaggio è posizionata in prossimità dell'atrio destro per garantire un flusso di drenaggio sufficiente ed evitare un fenomeno di collasso della parete venosa sulla cannula di drenaggio. Analogamente, l'estremità distale della cannula di reinfusione deve trovarsi prossima, o all'interno dell'atrio destro. Pertanto, un inconveniente associato all'ECMO VV è il drenaggio del sangue ossigenato e decarbossilato infuso, mimando un circuito chiuso. Questo fenomeno è chiamato "ricircolo". Da un punto di vista "meccanico", sono consigliati un drenaggio del sistema della vena cava inferiore e una reinfusione nel sistema della vena cava superiore o nell'atrio destro. In termini di ossigenazione (compromesso tra il ricircolo e il flusso sanguigno attraverso la membrana), è importante il drenaggio nella femorale e la reinfusione nell'atrio destro tramite cannulazione della vena giugulare interna destra. L'ECMO VV è una tecnica di assistenza respiratoria. Necessita di una funzione cardiaca normale e consente di effettuare una ventilazione protettiva diminuendo la distensione alveolare . In questa situazione, il calo della ventilazione e la persistenza del normale flusso sanguigno portano alla creazione di uno shunt (il sangue attraversa i polmoni, ma non viene ossigenato) le cui conseguenze sono ancora poco chiare.

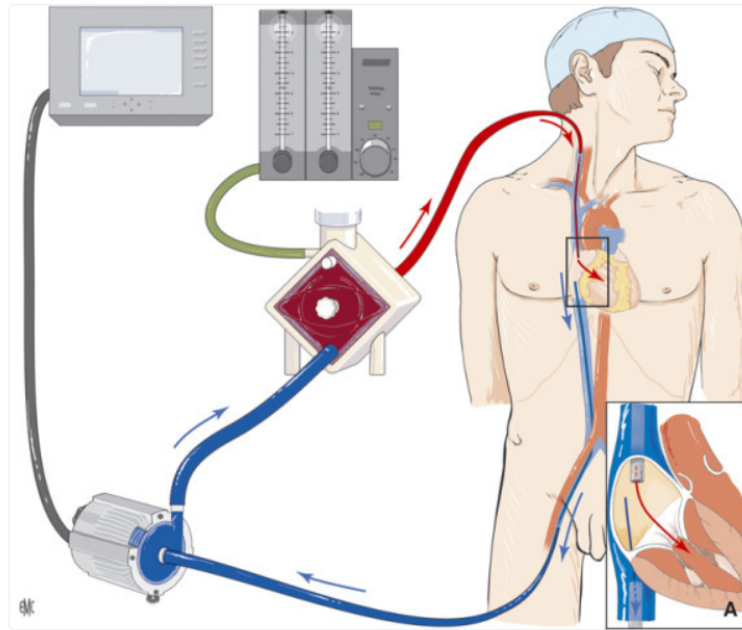


Figure 1.4: Tecnica venovenosa: il sangue viene drenato e reimmesso nel compartimento venoso [4]

- VA-ECMO (veno-arterioso):** Il sangue venoso viene scaricato in un serbatoio (bladder box delle pompe occlusive) e poi, dopo il passaggio dal polmone artificiale, viene reinfuso nel sistema arterioso del paziente, come mostrato in figura 1.5. Il flusso di sangue è fornito da una pompa. In caso di accesso periferico, la cannula di drenaggio è piazzata nella vena giugulare interna o nella vena femorale. In questa configurazione, l'estremità distale della cannula deve essere il più vicino possibile all'atrio destro per ottimizzare il flusso di drenaggio e prevenire il fenomeno del collasso venoso sulla cannula. In caso di incannulamento centrale, l'estremità della cannula di drenaggio è preferibilmente piazzata nel segmento distale della vena cava inferiore attraverso l'atrio destro. L'accesso arterioso periferico utilizza preferenzialmente l'arteria femorale. La via ascellare può essere utilizzata in caso di arteriopatia degli arti inferiori, di potenziale difficoltà tecniche (obesità) o di paziente vigile. L'incannulazione dell'arteria carotide interna è utilizzata in pediatria. L'accesso arterioso centrale utilizza l'aorta toracica ascendente, discendente o l'arco aortico, a seconda del contesto patologico o chirurgico.

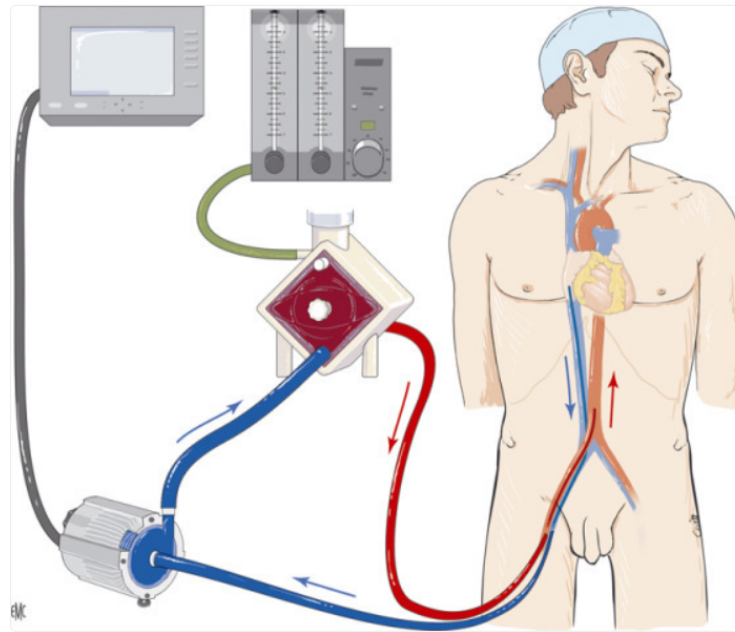


Figure 1.5: tecnica venoarteriosa: il sangue ossigenato viene reimmesso nel sistema arterioso. [4]

L'ECMO è indicato in situazioni come insufficienza respiratoria grave, ARDS refrattaria alla ventilazione, shock cardiogeno, arresto cardiaco con causa reversibile, oppure come ponte al trapianto o al recupero. Tuttavia, è importante ricordare che l'ECMO non cura la patologia di base, ma fornisce tempo affinché le terapie possano agire.

L'utilizzo dell'ECMO comporta diverse criticità di natura ematologica e meccanica. Una delle principali è la **trombosi del circuito**, dovuta all'attivazione piastrinica che si verifica quando il sangue scorre a bassi shear rate o entra in contatto con superfici artificiali. Per ridurre questo rischio si impiegano [6]:

- superfici lisce e rivestimenti antitrombotici;
- percorsi fluidodinamici semplificati, per evitare zone di ristagno.

D'altra parte, shear stress eccessivi possono causare **emolisi**, ossia la rottura dei globuli rossi. Per prevenirla, si cerca di:

- ridurre le turbolenze;
- utilizzare materiali morbidi e antiabrasivi.

Sono presenti anche problemi legati a infiammazione e degradazione dei materiali. Per questo motivo:

- negli ossigenatori si utilizza **polimetilpentene (PMP)**, materiale con alta permeabilità ai gas e basso danneggiamento cellulare;
- per i tubi si impiegano **poliuretano** (resistente meccanicamente) e **silicone** (antiabrasivo);

- per la pompa centrifuga si utilizzano **policarbonato medico** o **polimeri ad alta levigatezza**, resistenti, scorrevoli e trasparenti per consentire il controllo visivo durante la costruzione;
- vengono inoltre applicati **rivestimenti idrofilici**, che riducono l'adesione cellulare.

In generale, una **superficie liscia ed elastica** è preferibile a una ruvida, in quanto minimizza il rischio di emolisi.

Chapter 2

Equazioni di Governo

In questo capitolo vengono presentate le equazioni matematiche che descrivono il comportamento della fase fluida, della membrana elastica e la loro interazione. Tali equazioni costituiscono la base per l'implementazione di un modello numerico del moto del fluido, della dinamica delle membrane che rappresentano i globuli rossi e dei processi di trasporto e diffusione dei gas all'interno e all'esterno della capsula.

2.1 Navier–Stokes per la fase fluida

Il sangue, all'interno dei dispositivi ECMO, può essere considerato un fluido incomprimibile (a densità costante) e, in molte condizioni fisiologiche, può essere approssimato come un fluido Newtoniano.

Una deviazione da questo comportamento si osserva a bassi shear rate, cioè quando il flusso è lento o quasi fermo, poiché gli eritrociti tendono ad aggregarsi e il sangue manifesta un comportamento non-Newtoniano.

In un fluido Newtoniano la viscosità è costante ed è definita come il rapporto tra lo sforzo tangenziale e il gradiente di velocità. Questa definizione implica che la viscosità sia una proprietà intrinseca del fluido, indipendente dallo stato di sollecitazione e di moto del fluido stesso.

La dinamica di un fluido Newtoniano incomprimibile è governata dall'equazione di continuità e dalle equazioni di Navier–Stokes [7].

L'equazione di continuità, o di conservazione della massa, si ottiene bilanciando il tasso di accumulo della massa nel tempo con lo sbilanciamento tra la portata in massa entrante e quella uscente dal volume di controllo.

Assumendo densità costante del fluido, non è possibile che il fluido si accumuli in alcune regioni, il che implica una condizione sul campo di velocità (campo solenoidale, oppure a divergenza nulla):

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0. \quad (2.0)$$

L'equazione di Navier–Stokes si ottiene invece dal bilanciamento della quantità di moto nelle tre direzioni spaziali.

Essa stabilisce che il tasso di accumulo della quantità di moto presente all'interno di un volume di controllo è dovuta a:

- uno sbilanciamento tra le portate di quantità di moto entranti e uscenti dal volume di controllo;

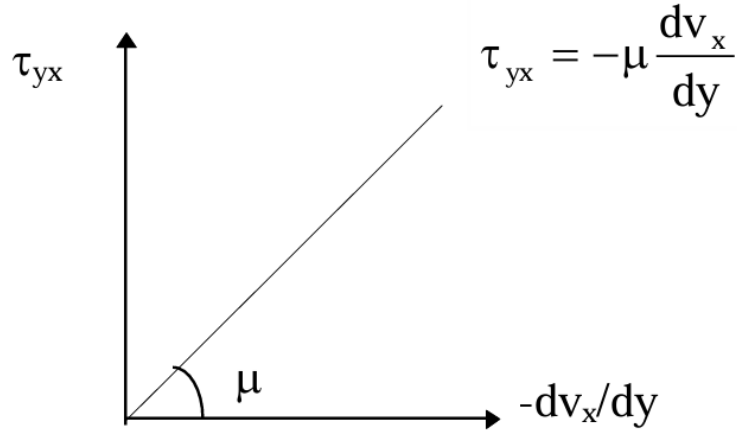


Figure 2.1: Comportamento di un fluido Newtoniano.

- le forze esterne agenti sulle superfici del volume infinitesimo ;
- le forze di volume, come la forza di gravità, che agiscono sull'intero volume fluido.

In forma differenziale, la conservazione della quantità di moto si riduce a

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \rho (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} = -\nabla p + \nabla \cdot [\mu (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T)] + \mathbf{f}, \quad (2.1.1)$$

dove ρ rappresenta la densità del fluido, \mathbf{u} , la *campodivelocità*, p la pressione, μ la viscosità dinamica e \mathbf{f} , una forza di volume.

L'equazione (2.1) può essere resa adimensionale scegliendo una velocità di riferimento U , una lunghezza caratteristica L e una viscosità di riferimento μ_0 .

Le equazioni in forma adimensionale assumono quindi la forma:

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (2.1.2)$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} = -\nabla p + \frac{1}{Re} \nabla \cdot [\mu (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T)] + \mathbf{f} \quad (2.1.3)$$

dove

$$Re = \frac{\rho U L}{\mu_0}$$

è il numero di Reynolds.

La forma adimensionale delle equazioni permette di generalizzare il comportamento del fluido e confrontare sistemi di scala diversa, semplificando l'analisi numerica e sperimentale.

2.2 Equazione per le membrane elastiche sottili

Una capsula è modellata come una membrana sottile, bidimensionale e isotropa, riempita di fluido.

La deformazione della membrana può essere descritta tramite il gradiente di deformazione \mathbf{F} , le cui componenti sono definite come le derivate della posizione deformata \mathbf{x} rispetto alla posizione nella configurazione di riferimento \mathbf{X} :

$$\mathbf{F} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{X}}, \quad F_{iJ} = \frac{\partial x_i}{\partial X_J}. \quad (2.2.1)$$

Il tensore \mathbf{F} contiene informazioni sia sulla deformazione che sulla rotazione del materiale. Per isolare la sola deformazione si introduce il tensore di Cauchy–Green destro, definito come:

$$\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F}. \quad (2.2.2)$$

Il modello utilizzato per descrivere l'elasticità della membrana è un modello *neo-Hookeano*, comunemente impiegato per materiali iperelastici, i quali presentano una relazione non lineare tra sforzo e deformazione, con deformazioni comunque reversibili, cioè elastiche.

La densità locale di energia elastica in questo modello è:

$$W = \frac{G_s}{2} \left(I_1 - 1 + \frac{1}{I_2 + 1} \right), \quad (2.2.3)$$

dove:

- G_s è il modulo di taglio superficiale (isotropo);
- I_1 e I_2 sono gli invarianti del tensore di Cauchy–Green, espressi in termini degli allungamenti principali λ_1 e λ_2 , i quali rappresentano gli allungamenti in due direzioni ortogonali nel piano tangente alla membrana in uno specifico punto

Questo modello è ampiamente utilizzato per le membrane biologiche poiché, pur nella sua semplicità, rappresenta in modo efficace l'interazione tra le forze viscosi e le forze elastiche. [8]

Per deformazioni grandi, l'energia di taglio è circa 10 volte più grande di quella di flessione, quindi l'elasticità di taglio domina.

Le tensioni principali sulla superficie sono:

$$\tau_1^P = 2 \frac{\lambda_1}{\lambda_2} \left(\frac{\partial W}{\partial I_1} + \lambda_2^2 \frac{\partial W}{\partial I_2} \right), \quad (2.2.4)$$

$$\tau_2^P = 2 \frac{\lambda_2}{\lambda_1} \left(\frac{\partial W}{\partial I_1} + \lambda_1^2 \frac{\partial W}{\partial I_2} \right). \quad (2.2.5)$$

2.3 Condizioni di interfaccia

All'interfaccia tra il dominio fluido e quello solido devono essere soddisfatte alcune condizioni fondamentali per garantire un accoppiamento coerente tra i due campi fisici. [9] Nel presente modello si assume che la membrana sia solida e non porosa, quindi non vi è scambio di massa fluida tra fluido e solido. È bene precisare che in modelli più generali possono essere considerate membrane porose o permeabili.

Le condizioni imposte all'interfaccia sono:

- Assenza di flusso di massa attraverso l'interfaccia: il fluido non deve penetrare nel solido, né viceversa.
- Continuità dello spostamento: lo spostamento del contorno solido deve coincidere con quello del fluido al contatto, in modo da evitare discontinuità geometriche o compenetrazioni tra i due domini
- Condizione di non-slip (continuità della velocità): la velocità del fluido in prossimità dell'interfaccia deve essere uguale a quella del contorno solido.
- Continuità delle tensioni: le tensioni devono risultare continue attraverso l'interfaccia, in modo che le forze trasmesse tra fluido e solido siano bilanciate. Quindi la forza che il fluido esercita sulla superficie è uguale e opposta a quella esercitata dal solido sul fluido.

In forma compatta, le condizioni di accoppiamento possono essere espresse come:

$$\begin{aligned} u^S &= u^F & (\text{continuità geometrica}) \\ v^S &= v^F & (\text{continuità cinematica}) \\ \sigma^S \cdot n^S &= \sigma^F \cdot n^F & (\text{continuità dinamica}) \end{aligned}$$

2.4 Fisiologia e modellazione del trasporto di ossigeno

Ogni millilitro di sangue contiene circa 0,2 ml di ossigeno, di cui circa il 98% è legato all'emoglobina (Hb) nei globuli rossi, mentre il restante 2% è disciolto liberamente nel plasma e nel fluido intracellulare. [5] La concentrazione di ossigeno disciolto può essere descritta mediante la legge di Henry, secondo la quale la concentrazione di ossigeno disciolto nel plasma è proporzionale alla pressione parziale dell'ossigeno:

$$[O_2] = \alpha P_{O_2} \quad (2.4.1)$$

dove α è il coefficiente di solubilità dell'ossigeno, pari a circa 3×10^{-5} ml O_2 /ml sangue/mmHg. Sebbene tale contributo rappresenti solo circa l'1.5% dell'ossigeno totale, è l'unica frazione immediatamente disponibile per la diffusione attraverso le membrane biologiche.

L'emoglobina è una proteina tetramerica dotata di quattro gruppi eme, ciascuno capace di legare reversibilmente una molecola di O_2 . La saturazione dell'emoglobina, indicata con S , rappresenta la frazione di siti di legame occupati:

$$S = \frac{[HbO_2]}{[HbO_2] + [Hb]} \quad (2.4.2)$$

dove $[HbO_2]$ è la concentrazione di ossiemoglobina e $[Hb]$ la concentrazione di emoglobina deossigenata. La curva di dissociazione dell'ossiemoglobina mostrata in Figura 2.2 presenta un andamento sigmoide, che riflette la cooperatività del legame dell' O_2 : il legame di una molecola facilita quello delle successive. Il punto in cui $S = 0.5$ è denominato P_{50} : un valore basso indica alta affinità dell'emoglobina per l'ossigeno, mentre un valore elevato indica bassa affinità. L'affinità diminuisce con l'aumento della temperatura, della CO_2 o con la diminuzione del pH (effetto Bohr).

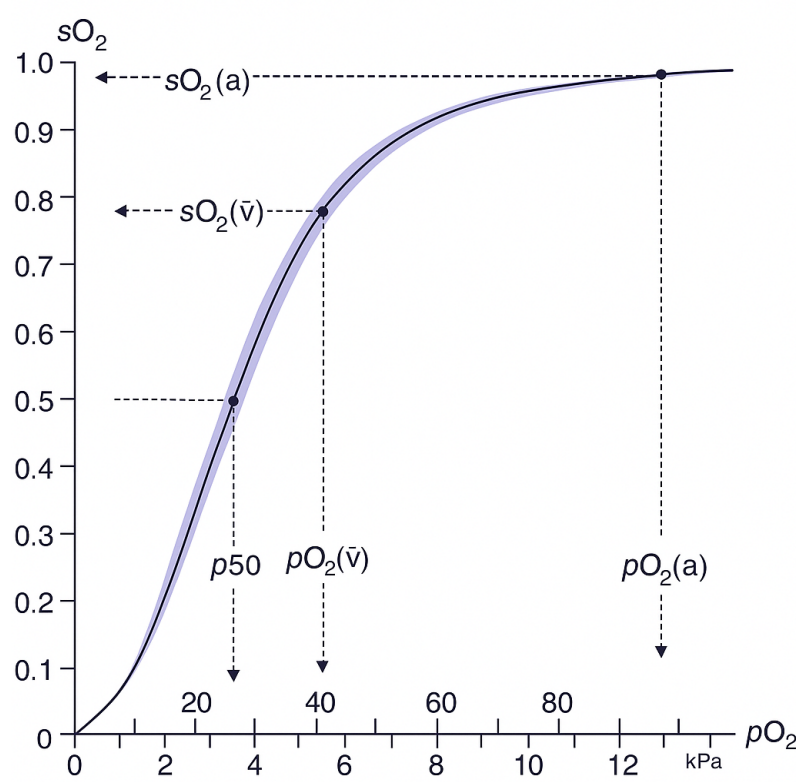


Figure 2.2: Curva di dissociazione dell'ossiemoglobina

Il legame tra O_2 ed emoglobina è descritto dalla reazione reversibile:



Questa reazione procede in entrambe le direzioni in funzione di P_{O_2} e della frazione di emoglobina già satura. A livello microscopico, questa reazione ha due direzioni:

- Associazione (legame dell' O_2 all' Hb): proporzionale a $[Hb] \cdot [O_2]$, con costante cinetica k_{on} .
- Dissociazione (rilascio dell' O_2 dall' HbO_2): proporzionale a $[HbO_2]$, con costante cinetica k_{off} .

La velocità netta della reazione può quindi essere scritta come:

$$R = k_{on}[Hb][O_2] - k_{off}[HbO_2] \quad (2.4.4)$$

In condizioni di equilibrio chimico, la relazione tra P_{O_2} e S è descritta dalla *equazione di Hill*:

$$S = \frac{(KP_{O_2})^n}{1 + (KP_{O_2})^n} \quad (2.4.5)$$

dove n è il coefficiente di Hill, che quantifica la cooperatività, e K è una costante legata all'affinità dell'emoglobina. La derivata $\frac{dS}{dP_{O_2}}$ individua la sensibilità della saturazione alle variazioni della pressione parziale e raggiunge un massimo nella regione in cui la curva cambia più rapidamente indicando la massima efficienza nello scambio di gas.

Nel contesto di un eritrocita in flusso, l'ossigenazione non avviene in condizioni di equilibrio istantaneo. Pertanto, devono essere considerate le equazioni di trasporto convettivo-diffusivo che descrivono l'evoluzione temporale di $[O_2]$, P_{O_2} e S all'interno della cellula.

Il trasporto dell'ossigeno disciolto nel plasma o nel fluido intracellulare può essere descritto con un'equazione classica di avvezione/diffusione con un termine sorgente dovuto dalla reazione chimica:

$$\frac{\partial [O_2]}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla [O_2] = D_{O_2} \nabla^2 [O_2] + \frac{R}{\alpha} \quad (2.4.6)$$

dove D_{O_2} è la diffusività dell'ossigeno, \mathbf{u} il campo di velocità del fluido.

Sostituendo $[O_2] = \alpha P_{O_2}$ (legge di Henry), si ottiene l'equazione per la pressione parziale:

$$\alpha \left(\frac{\partial P_{O_2}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla P_{O_2} \right) = \alpha D_{O_2} \nabla^2 P_{O_2} + R \quad (2.4.7)$$

La saturazione dell'emoglobina S moltiplicata per la concentrazione di emoglobina $[Hb]$, cioè $[Hb]S$, rappresenta la concentrazione di ossigeno legato all'emoglobina all'interno del citoplasma. Pertanto, la sua evoluzione nel tempo e nello spazio è descritta dall'equazione di trasporto:

$$[Hb] \left(\frac{\partial S}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla S \right) = [Hb] D_{Hb} \nabla^2 S - R \quad (2.4.8)$$

Nelle equazioni di trasporto, il termine R può essere positivo o negativo:

- $R < 0$: l'ossigeno passa dal plasma all'Hb (associazione),
- $R > 0$: l'ossigeno passa dall'Hb al plasma (dissociazione).

La formula utilizzata negli studi macroscopici:

$$R = k[Hb] SO_2 (1 - SO_2) \left(\frac{P_{O_2}}{P_{50}} \right)^n \quad (2.4.9)$$

rappresenta una versione efficace della reazione, che incorpora la cooperatività dei siti di legame dell'emoglobina e l'equilibrio della curva di Hill. Il segno opposto tra le equazioni di trasporto di P_{O_2} e S riflette il fatto che ciò che viene perso dal plasma viene guadagnato dall'emoglobina e viceversa.

2.5 Numeri adimensionali

Nel contesto dello studio del comportamento di capsule in flusso attraverso canali, sono importanti alcune grandezze adimensionali caratteristiche, basate su una lunghezza di riferimento D , una velocità caratteristica U e la viscosità del fluido, μ :

- **Capillary number** (Ca), definito come

$$Ca \equiv \frac{\mu U}{G_s},$$

dove U indica la velocità media del flusso. Esprime il rapporto tra le forze viscosi e le forze elastiche. A parità di condizioni di flusso, valori più elevati di Ca corrispondono a capsule più morbide e quindi deformabili.

- **Numero di Reynolds** (Re), definito come

$$Re = \frac{\rho U D}{\mu},$$

dove D rappresenta il diametro idraulico della sezione del canale. Questo parametro consente di identificare il regime di flusso: numeri di Reynolds bassi indicano flusso laminare dominato da forze viscosi, mentre flussi ad alto numero di Reynolds sono generalmente turbolenti.

- **Risoluzione della griglia**, che si riferisce al numero di punti della griglia per unità di lunghezza nella simulazione ed è fondamentale per garantire accuratezza numerica.
- **Rapporto di strozzamento**, definito come il rapporto tra la larghezza minima del canale nella strozzatura e il diametro della capsula. Questo parametro gioca un ruolo chiave nella deformazione delle capsule durante il passaggio.

Queste grandezze costituiscono i parametri principali per caratterizzare il comportamento delle capsule in flusso e per comprendere l'influenza della deformabilità, della geometria del canale e delle condizioni di flusso sul loro movimento. Guardando la forma adimensionale delle equazioni di Navier–Stokes (2.1.3), si può notare che, per quanto riguarda la fase fluida, il comportamento del flusso dipende unicamente dal numero di Reynolds (Re). Se consideriamo le membrane, invece, ciò che ne descrive il comportamento è il numero di capillarità (Ca). Infatti, secondo la similitudine fluidodinamica, due problemi caratterizzati dagli stessi valori di Re e Ca presentano lo stesso campo di moto adimensionale e lo stesso comportamento delle membrane, indipendentemente dalle scale fisiche reali. Quindi, una volta definito il valore di densità e viscosità del fluido, ρ e μ , e il raggio della capsula, r , si possono ottenere i valori fisici del modulo elastico e la velocità che portano agli stessi valori dei parametri adimensionali G_s and Re ,

$$G_s = \frac{Re \mu^2}{Ca R}, \quad (2.5.1)$$

$$U = \frac{Re \mu}{\rho R}. \quad (2.5.2)$$

Queste relazioni permettono di collegare direttamente le proprietà fisiche del fluido e della membrana ai parametri adimensionali che governano il comportamento delle capsule, in modo da poter generalizzare i risultati ottenuti in simulazioni numeriche ed applicarli a diverse situazioni reali.

Chapter 3

Metodo Numerico

Nel seguente capitolo si approfondiscono i metodi numerici utilizzati per le simulazioni. Viene descritto il metodo dell'interfaccia diffusa (*Conservative Diffuse Interface*, CDI), utilizzato per rappresentare l'evoluzione dell'interfaccia tra due fluidi e, di conseguenza, per modellare il comportamento della capsula. Successivamente, viene presentato il modello di *fluid-structure interaction* (FSI), che garantisce il soddisfacimento delle condizioni al contorno sulla superficie del corpo deformabile. Infine, viene illustrato il metodo *Volume of Fluid* (VOF), impiegato per rappresentare la costrizione, la quale è modellata come una regione stabile e fissa nel tempo. In conclusione, vengono riportate le validazioni dei metodi numerici adottati.

3.1 Il metodo dell'interfaccia diffusa per il tracciamento dell'interfaccia

Nelle simulazioni di sistemi a due fasi fluide, come nel caso di una capsula deformabile immersa in un fluido, è necessario adottare un metodo che descriva l'evoluzione dell'interfaccia tra i due fluidi. In generale, per tracciare l'interfaccia esistono due metodi fondamentali:

Il primo è il metodo a interfaccia netta (*sharp interface*), in cui il confine tra i due fluidi viene trattato come una superficie di spessore infinitesimale e le proprietà fisiche dei fluidi (densità, viscosità, pressione) cambiano in modo discontinuo passando da un fluido all'altro. Questo approccio permette di descrivere con grande precisione la forma dell'interfaccia, ma risulta complesso da implementare, soprattutto in geometrie molto deformabili, e richiede una mesh molto fine vicino all'interfaccia

Il secondo è il metodo a interfaccia diffusa, il *Conservative Diffuse Interface* (CDI). In questo caso, l'interfaccia è rappresentata con uno spessore finito, e la transizione tra le due fasi avviene in maniera graduale. Questo metodo riduce le difficoltà legate alle discontinuità e alla mesh, consentendo di simulare in modo più stabile interfacce deformabili, pur mantenendo una buona accuratezza nella descrizione della loro evoluzione. Per questi motivi, nel presente lavoro di tesi è stato adottato il metodo CDI, assumendo che i due fluidi dentro e fuori la capsula, abbiano la stessa viscosità e densità

Nel metodo dell'interfaccia diffusa, le equazioni di Navier-Stokes vengono accoppiate con una funzione di fase, ϕ , che descrive l'evoluzione di ciascuna delle due fasi fluide. Si

considera un'unica funzione di fase $\phi = \phi_{f_1}$, che rappresenta il fluido interno, mentre la seconda fase (fluido esterno) è semplicemente definita come $\phi_{f_2} = 1 - \phi_{f_1}$.

La funzione ϕ , è una variabile continua e differenziabile che assume valore 0 se ci si trova nel fluido esterno e valore 1 se ci si trova nel fluido interno.

L'interfaccia tra i due fluidi è quindi definita come l'isosuperficie corrispondente a $\phi = 0.5$, ovvero il punto intermedio tra le due fasi.

$$\Gamma_{ff} = \{ \mathbf{x} \in \Omega \mid \phi_{f_1} = 0.5 \} \quad (3.1.1)$$

La soluzione di equilibrio, quella a cui tende naturalmente ϕ , lungo la direzione normale all'interfaccia è:

$$\phi(\eta) = \frac{1}{2} \left[1 - \tanh \left(\frac{\eta}{\alpha} \right) \right] \quad (3.1.2)$$

dove η calcolata come $\frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|}$, è la direzione normale all'interfaccia. mentre α è un parametro dello spessore dell'interfaccia.

Valori piccoli di α permettono di ottenere un'interfaccia più sottile ma numericamente più instabile mentre valori più grandi realizzano un'interfaccia spessa e stabile ma meno accurata. Nelle simulazioni effettuate si è impostato $\alpha = 1.5 \Delta x$, con Δx la spaziatura della griglia, in maniera tale da ottenere un buon compromesso tra precisione e stabilità. L'espressione (3.2), dunque, descrive la variazione della funzione di fase da $\phi=1$ (fluido interno) a $\phi=0$ (fluido esterno) attraverso l'interfaccia dove $\phi=0.5$.

La funzione tangente iperbolica viene utilizzata per ottenere una transizione regolare ma sufficientemente ripida tra le due fasi. Si veda lo schema in figura 3.1

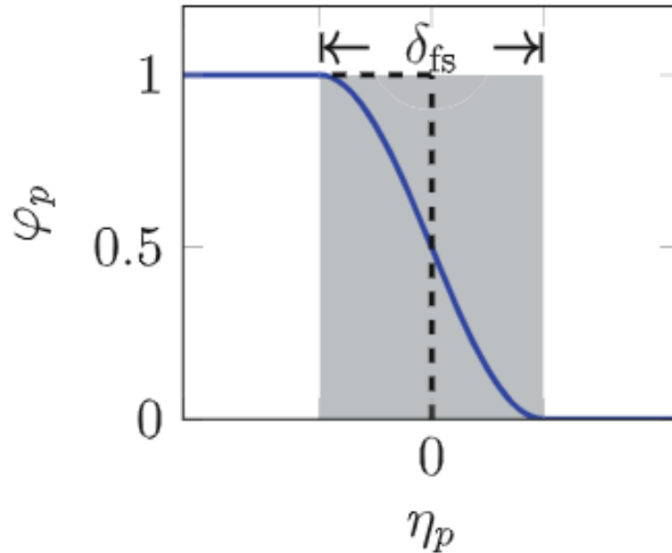


Figure 3.1: Profilo di equilibrio della funzione di fase

L'evoluzione della fase ϕ e quindi il movimento dell'interfaccia seguono la seguente legge:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \nabla \cdot (u\phi) = \nabla \cdot (\gamma \alpha \nabla \phi - \phi(1 - \phi) \eta) \quad (3.1.3)$$

Il lato sinistro dell'equazione descrive la variazione locale di ϕ nel tempo e il suo trasporto dovuto al campo di velocità u , dove u rappresenta la velocità del fluido, ottenuta come soluzione delle equazioni del moto. Il termine a destra, invece, è un termine di regolarizzazione che mantiene l'interfaccia ben definita: esso impone uno spessore costante e garantisce stabilità anche in presenza di elevati gradienti di velocità. Il termine di regolarizzazione è zero quando l'interfaccia raggiunge la soluzione di equilibrio data dalla Eq (3.1.3) [11]. Il parametro γ rappresenta una scala di velocità, che indica quanto velocemente si torna alla forma di equilibrio di ϕ mentre α una scala di lunghezza che definisce lo spessore dell'interfaccia. In tutte le simulazioni, si assume che $\gamma/|u|_{\max} = 1$, dove $|u|_{\max}$ è il modulo della velocità massima nella simulazione, e $\alpha = 1$.

Si costruisce inoltre un campo ψ a partire da ϕ :

$$\psi = \alpha \ln \frac{\phi + \varepsilon}{1 - \phi + \varepsilon}, \quad (3.1.4)$$

dove ε è un parametro molto piccolo, dell'ordine di 10^{-32} , per non dividere per zero.

Nella funzione level-set $\psi > 0$ indica le regioni all'interno dell'interfaccia e $\psi < 0$ le regioni esterne, mentre $\psi = 0$ rappresenta l'interfaccia

Il campo level-set definisce la funzione delta di Dirac numerica come:

$$\delta_\varepsilon(\psi) = \begin{cases} \frac{1}{2\varepsilon} \left(1 + \cos \left(\frac{\pi\psi}{\varepsilon} \right) \right), & \text{se } |\psi| \leq \varepsilon \\ 0, & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (3.1.5)$$

dove ε è il parametro dello spessore dell'interfaccia, impostato a $1.5\Delta x$, con Δx la spaziatura della griglia.

Per calcolare la deformazione della membrana in un dato istante di tempo è necessario conoscere la *reference map* $\zeta(\mathbf{x}, t)$, che associa la posizione di ogni punto della griglia sull'interfaccia all'istante t con la sua posizione iniziale. Quindi

$$\zeta(\mathbf{x}, t) = \mathbf{X},$$

dove \mathbf{X} rappresenta la posizione iniziale corrispondente al punto \mathbf{x} all'istante t . La condizione iniziale è data da

$$\zeta(\mathbf{x}, 0) = \mathbf{x} = \mathbf{X}.$$

Ogni componente della reference map viene descritta usando l'equazione di trasporto:

$$\frac{\partial \zeta_i}{\partial t} + (u \cdot \nabla) \zeta_i = 0, \quad (3.1.6)$$

dove u è il campo di velocità del fluido definito su una griglia euleriana.

Con questo approccio, l'interfaccia può essere definita in due modi: come lo zero del campo level-set ottenuto dalla funzione di fase:

$$\psi(x, t) = 0 \quad (3.1.7)$$

oppure come lo zero della funzione level-set iniziale valutata nelle coordinate mappate dalla reference map:

$$\Psi(x, t) = \psi(\zeta(x, t), 0) = 0 \quad (3.1.8)$$

Fisicamente, l'interfaccia catturata dalla funzione level-set $\psi(x, t) = 0$ rappresenta il vero confine fluido-membrana-fluido durante la simulazione. L'interfaccia basata sulla

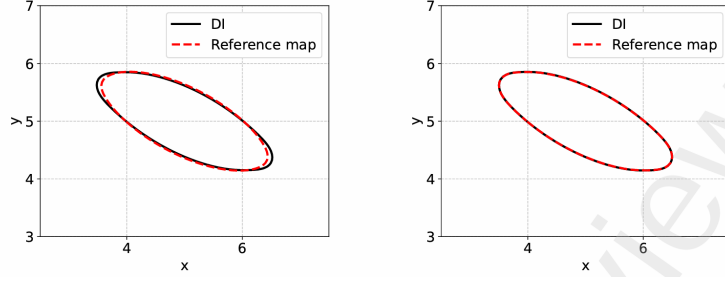


Figure 3.2: Rappresentazione dell'interfaccia con i due metodi prima e dopo la minimizzazione dell'errore [11]

reference map $\Psi(x, t) = 0$ traccia invece l'origine materiale dei punti dell'interfaccia dalla configurazione iniziale.

Idealmente, queste due interfacce dovrebbero rimanere coincidenti, ma a causa di errori numerici possono divergere. Per mantenere la coerenza, si definisce un funzionale di errore che definisce quanto le due descrizioni dell'interfaccia differiscono :

$$E = \int_{\Omega} (\Psi - \psi)^2 \delta_{\epsilon}(\psi) d\Omega \quad (3.1.9)$$

Per minimizzare questo errore e, di conseguenza, spingere l'interfaccia basata sulla *reference map* verso l'interfaccia calcolata catturata ponendo la funzione level-set = 0, viene aggiunto un termine all'equazione (3.4), ottenendo:

$$\frac{\partial \zeta_i}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \zeta_i = -\frac{\delta E}{\delta \zeta_i} \quad (3.1.10)$$

Calcolando la derivata si ottiene:

$$\frac{\partial \zeta_i}{\partial t} + (u \cdot \nabla) \zeta_i = -2(\Psi - \psi) \frac{\partial \psi(\zeta, 0)}{\partial \zeta_i} \delta_{\epsilon}(\psi). \quad (3.1.11)$$

Questa equazione modificata permette di definire la reference map in modo coerente con l'evoluzione dell'interfaccia diffusa anche per simulazioni di lunga durata.

Applicando il termine variazionale nella simulazione di una capsula sferica in flusso di taglio, le due interfacce (ψ e Ψ) si sovrappongono perfettamente, eliminando discrepanze e migliorando il calcolo delle tensioni e la forma prevista della capsula, come mostrato in figura 3.2

3.2 Discretizzazione delle equazioni del fluido e risolutore di pressione

Per risolvere le equazioni del fluido si integra nel tempo l'equazione della quantità di moto. I metodi numerici impiegati possono essere classificati come espliciti o impliciti. Un metodo è definito esplicito quando consente di calcolare direttamente le variabili dipendenti a partire da quantità già note. Ad esempio, data una generica equazione differenziale

$$\frac{dv}{dt} = f(v, t),$$

il valore della variabile al passo successivo può essere calcolato direttamente utilizzando solo i valori noti al passo precedente:

$$v^{n+1} = v^n + \Delta t f(v^n, t^n),$$

dove Δt è il passo temporale. Questo approccio è semplice da implementare, ma la stabilità della soluzione dipende dal passo temporale scelto.

Un metodo è detto **implicito** quando le variabili dipendenti sono definite da insiemi di equazioni accoppiate, e quindi è necessario utilizzare una tecnica iterativa per ottenere la soluzione. Nel caso della stessa equazione differenziale, un metodo implicito richiede di risolvere

$$v^{n+1} = v^n + \Delta t f(v^{n+1}, t^{n+1}),$$

dove v^{n+1} compare anche nel lato destro. Questo comporta la necessità di risolvere un sistema algebrico per determinare il valore futuro. I metodi impliciti sono generalmente più stabili e consentono l'uso di passi temporali più grandi, anche se richiedono maggiore sforzo computazionale e iterazioni per raggiungere la convergenza. Oltre al metodo numerico per la discretizzazione temporale, viene adottato anche un metodo per la discretizzazione spaziale, il **metodo dei volumi finiti (FVM)**, che si basa sulla formulazione integrale delle equazioni di conservazione, scritte per un volume di controllo generico. L'idea di base consiste nel suddividere il dominio computazionale in un insieme di volumi di controllo, applicare le equazioni di bilancio a ciascun volume, approssimare gli integrali mediante tecniche numeriche e assemblare un sistema algebrico discreto. [12]

In ogni volume di controllo, i valori della pressione sono calcolati al centro della cella, mentre le velocità sono calcolate sulle facce. Nella figura 3.3 per indicare le facce dei volumi di controllo nella mesh, viene usata la seguente notazione:

- N (North, y^+): faccia nord del volume di controllo, direzione positiva y
- S (South, y^-): faccia sud, direzione negativa y
- E (East, x^+): faccia est, direzione positiva x
- W (West, x^-): faccia ovest, direzione negativa x
- T (Top, z^+): faccia superiore, direzione positiva z
- B (Bottom, z^-): faccia inferiore, direzione negativa z

Per un fluido incomprimibile e Newtoniano, le equazioni di Navier-Stokes possono essere integrate su un volume di controllo V con bordo ∂V .

Direzione x :

$$\int_V \rho \frac{\partial v_x}{\partial t} dV + \int_{\partial V} \rho v_x \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} dA = - \int_{\partial V} p n_x dA + \int_{\partial V} \mu \nabla v_x \cdot \mathbf{n} dA + \int_V \rho f_x dV \quad (3.2.1)$$

Direzione y :

$$\int_V \rho \frac{\partial v_y}{\partial t} dV + \int_{\partial V} \rho v_y \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} dA = - \int_{\partial V} p n_y dA + \int_{\partial V} \mu \nabla v_y \cdot \mathbf{n} dA + \int_V \rho f_y dV \quad (3.2.2)$$

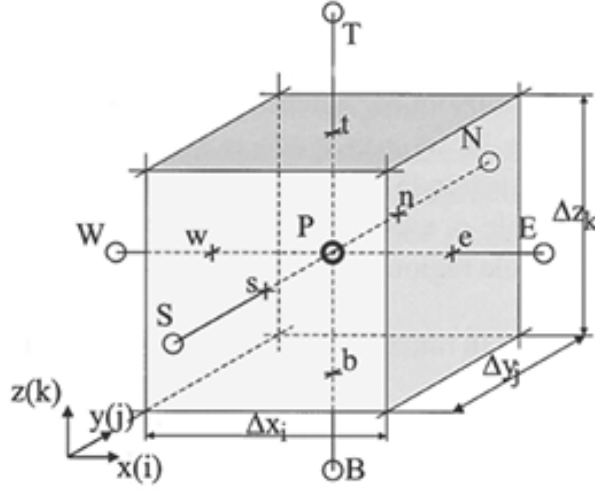


Figure 3.3: Volume di controllo per una griglia cartesiana 3D [12]

Direzione z:

$$\int_V \rho \frac{\partial v_z}{\partial t} dV + \int_{\partial V} \rho v_z \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} dA = - \int_{\partial V} p n_z dA + \int_{\partial V} \mu \nabla v_z \cdot \mathbf{n} dA + \int_V \rho f_z dV \quad (3.2.3)$$

dove ρ è la densità del fluido, v_x, v_y, v_z le componenti della velocità, p la pressione, μ la viscosità dinamica, \mathbf{v} il vettore velocità e \mathbf{n} il versore normale alla superficie del volume di controllo. I termini f_x, f_y, f_z rappresentano le forze di volume per unità di massa (ad esempio gravità).

Applicando il teorema della divergenza, i termini convettivi e diffusivi nelle equazioni di Navier-Stokes possono essere espressi come flussi attraverso le facce del volume di controllo V . Quindi, per la direzione x si ha:

$$\begin{aligned} \int_V \rho \frac{\partial v_x}{\partial t} dV + \int_S \rho v_x v_x n_x dA + \int_S \rho v_y v_x n_y dA + \int_S \rho v_z v_x n_z dA \\ = - \int_S p n_x dA + \int_S \mu \frac{\partial v_x}{\partial x} n_x dA + \int_S \mu \frac{\partial v_x}{\partial y} n_y dA + \int_S \mu \frac{\partial v_x}{\partial z} n_z dA + \int_V \rho f_x dV \end{aligned} \quad (3.2.4)$$

.Per risolvere i termini di pressione, bisogna valutare anche la pressione nelle facce. In generale non si possiede questa informazione poichè si ha solamente la pressione al centro della cella. Si procede quindi utilizzando schemi di interpolazione come:

- **Central Difference Scheme (CDS):** secondo ordine, ma suscettibile ad oscillazioni numeriche.
- **Upwind Difference Scheme (UDS):** primo ordine, stabile, ma introduce diffusione numerica.
- **Second Order Upwind Scheme (SOUDS/LUDS):** secondo ordine, robusto, con moderata diffusione numerica.

- **QUICK (Quadratic Upstream Interpolation for Convective Kinematics):** terzo ordine, più accurato e robusto, minimizza la diffusione numerica.

Dopo la discretizzazione, le equazioni della quantità di moto per ogni volume di controllo vengono trasformate in equazioni algebriche lineari, che collegano la variabile al centro della cella ai valori dei vicini e alle sorgenti. In forma compatta:

$$v_P = \sum_{nb} a_{v,nb} v_{nb} + \sum_{faces} a_{p,face} p_{face} + b_v \quad (3.2.5)$$

dove v_P è la velocità al centro del volume di controllo, v_{nb} quelle dei volumi adiacenti, p_{face} le pressioni alle facce e b_v il termine sorgente.

Nel caso di fluido incomprimibile, la pressione non è direttamente calcolabile dalle equazioni di conservazione della massa. Si utilizzano allora i metodi di *pressure-velocity coupling*. Questi metodi sono diversi a seconda del fatto che venga implementato un modello implicito o esplicito nel tempo. Nel caso di modello implicito si utilizza il metodo SIMPLE, in cui:

1. Si assume un valore di pressione di tentativo p^* nelle equazioni di quantità di moto.
2. Si calcolano le velocità corrispondenti v^* (che non soddisfano ancora la continuità).
3. Si risolve l'equazione della continuità per ottenere un fattore correttivo di pressione p' .
4. Si aggiornano le velocità e la pressione:

$$v = v^* + d_v p', \quad p = p^* + \alpha_p p' \quad (3.2.6)$$

dove α_p è il fattore di sottorilassamento per la pressione.

Il processo iterativo, mostrato in figura 3.4, continua fino al raggiungimento della convergenza, valutata tramite residui sulle equazioni algebriche.

Il sistema algebrico risultante viene risolto tramite metodi iterativi, fermando l'iterazione quando i residui dei volumi di controllo diventano inferiori a una soglia prefissata ϵ . Questo garantisce che le equazioni di conservazione siano soddisfatte con la precisione desiderata.

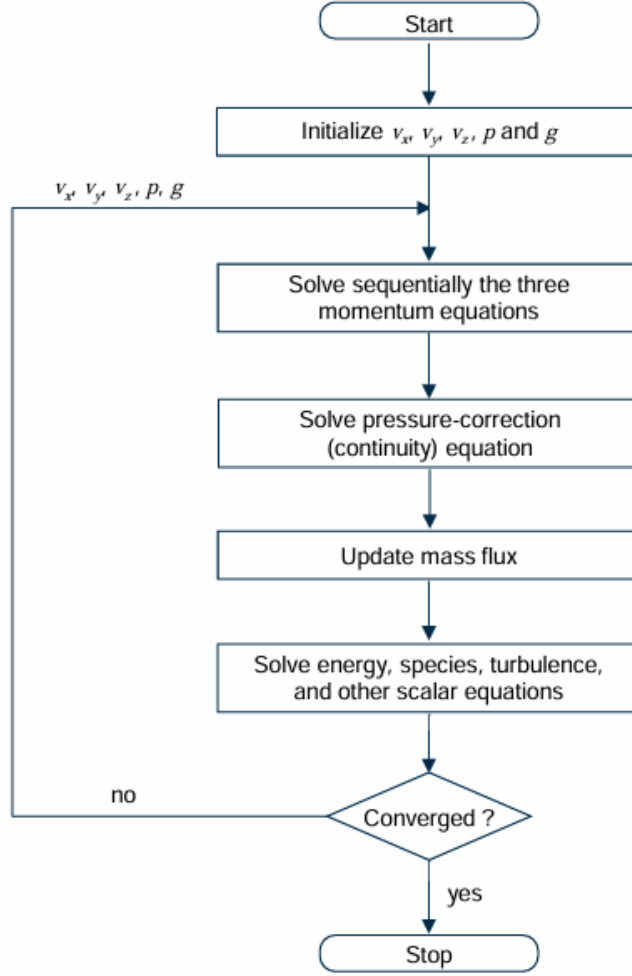


Figure 3.4: rappresentazione tramite diagramma a blocchi del processo iterativo [12]

Nel caso di un metodo esplicito applicato a un fluido incompressibile, l'aggiornamento della velocità e la determinazione della pressione avvengono secondo un *metodo di proiezione*. La procedura è composta da tre passi principali:

1. Calcolo della velocità provvisoria: si integra l'equazione di Navier-Stokes senza il termine di pressione, considerando solo convezione, diffusione e forze esterne:

$$\mathbf{v}^* = \mathbf{v}^n + \Delta t \left[-(\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v} + \nu \nabla^2 \mathbf{v} + \mathbf{f} \right]^n \quad (3.2.7)$$

Questa velocità provvisoria \mathbf{v}^* non soddisfa ancora la condizione di incompressibilità.

2. Calcolo della pressione: imponendo la conservazione della massa $\nabla \cdot \mathbf{v}^{n+1} = 0$ e utilizzando l'equazione di Navier-Stokes senza diffusione convezione e forze esterne, ma solo con il termine di pressione: $\mathbf{v}^{n+1} = \mathbf{v}^* - \frac{\Delta t}{\rho} \nabla p^{n+1}$, si ottiene l'equazione di Poisson per la pressione:

$$\nabla^2 p^{n+1} = \frac{\rho}{\Delta t} \nabla \cdot \mathbf{v}^* \quad (3.2.8)$$

La pressione così calcolata garantisce che la velocità finale abbia divergenza nulla.

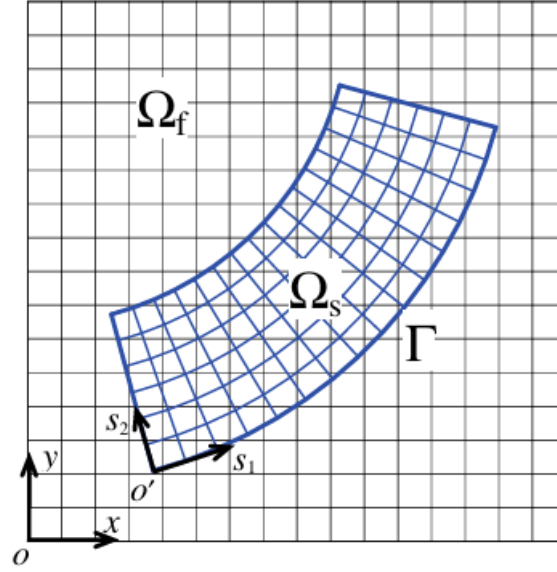


Figure 3.5: Schema di interazione tra il fluido e la struttura

3. Correzione della velocità e avanzamento temporale: si corregge la velocità provvisoria con il gradiente di pressione, ottenendo la velocità al passo successivo:

$$\mathbf{v}^{n+1} = \mathbf{v}^* - \frac{\Delta t}{\rho} \nabla p^{n+1} \quad (3.2.9)$$

In questo schema esplicito, ciascun passo viene eseguito una sola volta per ogni intervallo temporale Δt , senza iterazioni interne.

3.3 Interazione fluido-struttura per la rappresentazione della capsula

Il fluid-structure interaction (FSI) [15] viene utilizzato per garantire che le condizioni al contorno sulla superficie di un corpo siano soddisfatte. In genere, si adotta una descrizione lagrangiana del corpo (si seguono i punti della struttura, oppure l'interfaccia definita da ϕ) e una descrizione euleriana del fluido (si osservano le proprietà in punti fissi dello spazio).

La strategia tipica di questo approccio consiste nell'aggiungere un termine di forcing all'equazione di Navier-Stokes nei punti vicini al confine. È necessario tuttavia scegliere con attenzione l'intensità della forza in modo che la velocità del solido assuma il valore desiderato, cioè zero nei casi in cui si applica una condizione di no-slip.

Un corpo elastico di forma qualsiasi è modellato come una molla con costante elastica molto elevata e si calcola l'energia elastica considerando il moto della struttura in un sistema di coordinate curvilinee mobili (s_1, s_2) , come mostrato in [Figura 3.5].

Per un punto arbitrario $\mathbf{X}(s_1, s_2, t)$ nel dominio della struttura \mathbf{X}_s , l'energia elastica è definita come:

$$E(\mathbf{X}) = \int_S \sum_{i,j=1}^2 \left[c_{ij}^T \frac{(T_{ij} - T_{ij}^0)^2}{2} + c_{ij}^B \frac{(B_{ij} - B_{ij}^0)^2}{2} \right] ds_1 ds_2,$$

dove:

- T_{ij} rappresenta l'effetto di stiramento quando $i = j$ oppure lo *shear* quando $i \neq j$;
- $B_{ij} = \frac{\partial^2 \mathbf{X}}{\partial s_i \partial s_j}$ rappresenta l'effetto di curvatura quando $i = j$ oppure la torsione quando $i \neq j$;
- c_{ij}^T e c_{ij}^B sono i coefficienti di rigidità per stiramento/shear e curvatura/torsione.

Secondo il principio del lavoro virtuale, la forza elastica si ottiene calcolando la derivata dell'energia $E(\mathbf{X})$:

$$\mathbf{F}_e = \frac{\delta E(\mathbf{X})}{\delta \mathbf{X}}.$$

In pratica, si immagina di “perturbare” leggermente la posizione della struttura di una quantità infinitesima $\delta \mathbf{X}$ e si valuta come cambia l'energia $E(\mathbf{X})$.

L'equazione di Navier-Stokes corretta, comprensiva del termine di forcing della struttura, è:

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} = -\nabla p + \nu \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{F}(\boldsymbol{\xi}, t) \quad (3.3.1)$$

Il problema è che la griglia del fluido è Euleriana, quindi i nodi della membrana non coincidono con i punti della griglia. Se mettessimo tutta la forza in una singola cella, questa risulterebbe troppo concentrata, causando instabilità numerica, e non fisica, poiché il fluido percepisce la forza distribuita sulla superficie della capsula.

Per questo motivo, la forza viene smussata su tre celle vicine mediante una *funzione delta regolarizzata* δ_h ,

$$f(\mathbf{x}_{\text{grid}}) = \sum_{\text{nodi della membrana}} \mathbf{F}_{\text{elastic}} \delta_h(\mathbf{x}_{\text{grid}} - \mathbf{x}_{\text{node}}) \quad (3.3.2)$$

Dove δ_h è piccola ma non singolare, ad esempio una funzione a campana che si estende sulle 3 celle più vicine. In pratica, si calcola la forza su ciascun nodo della membrana, si individuano le celle della griglia fluida più vicine a quel nodo, e si applica la funzione di pesatura δ_h per distribuire la forza. In questo modo, la forza viene “sparsa” sulla griglia fluida circostante il nodo, mantenendo la stabilità numerica e rispettando il principio di azione e reazione tra membrana e fluido.

Ad esempio, si consideri una forza pari a 10 N, per un nodo della membrana situata in posizione 2.3 nella griglia euleriana fluida con una delta regolarizzata pari a :

$$\delta_h(x_j - x_{\text{node}}) = \begin{cases} 1 - |x_j - x_{\text{node}}|, & |x_j - x_{\text{node}}| \leq 1, \\ 0, & \text{altrimenti.} \end{cases} \quad (3.3.3)$$

Si calcolano i pesi sulle prime tre celle della griglia,



Figure 3.6: Distribuzione della forza di un nodo lagrangiano su una griglia fluida. Il nodo della membrana (indicato con una **x**) si trova in posizione $x = 2.3$. La forza $F_{\text{elastic}} = 10$ N viene distribuita sulle prime tre celle della griglia secondo la funzione delta regolarizzata δ_h , con pesi 0, 0.7 e 0.3, rispettivamente

$$\begin{aligned} x_1 = 1 & \Rightarrow |1 - 2.3| = 1.3 > 1 \Rightarrow w_1 = 0, \\ x_2 = 2 & \Rightarrow |2 - 2.3| = 0.3 \leq 1 \Rightarrow w_2 = 1 - 0.3 = 0.7, \\ x_3 = 3 & \Rightarrow |3 - 2.3| = 0.7 \leq 1 \Rightarrow w_3 = 1 - 0.7 = 0.3. \end{aligned}$$

Distribuendo la forza del nodo F_{elastic} sulle celle tramite questi pesi otteniamo:

$$f_1 = 0, \quad f_2 = 0.7 F_{\text{elastic}}, \quad f_3 = 0.3 F_{\text{elastic}}.$$

Come si vede, la cella più vicina al nodo riceve la maggior parte della forza, mentre le celle più lontane ricevono una frazione decrescente. In figura 3.6, il nodo della membrana è indicato con una **x**, mentre le celle della griglia mostrano la forza ricevuta tramite una scala di colori. Questo esempio illustra chiaramente come la forza lagrangiana venga distribuita sulla griglia fluida circostante.

Nel contesto del modello phase-field [16], la delta regolarizzata non viene definita nello spazio fisico come nel metodo *immersed boundary* classico, ma viene ottenuta direttamente tramite la quantità:

$$\phi(1 - \phi).$$

Questa funzione agisce come una *delta regolarizzata diffusa* e presenta le seguenti proprietà fondamentali:

- vale 0 se $\phi = 1$, corrispondente al primo fluido;
- vale 0 se $\phi = 0$, corrispondente al secondo fluido;
- assume il valore massimo quando $\phi = 0.5$, ossia nella regione dell'interfaccia.

In questo modo, la forza elastica calcolata sulla membrana viene automaticamente *smussata, localizzata e distribuita* all'interno della zona dell'interfaccia diffusa, evitando concentrazioni non fisiche e garantendo stabilità numerica. In pratica, la forza che agisce sul fluido viene ottenuta come

$$\mathbf{F}_{\text{fluid}} = \mathbf{F}_{\text{elastic}} \phi(1 - \phi),$$

così che la distribuzione della forza risulti coerente con lo spessore diffuso dell'interfaccia previsto dal modello phase-field.

3.3.1 Metodo del VOF per la rappresentazione della costruzione

Il metodo del VOF viene utilizzato per rappresentare fluidi immiscibili. In questo specifico lavoro di tesi è stato utilizzato per rappresentare l'interfaccia tra il fluido (sangue) e il solido. Nel metodo *Volume of Fluid* (VOF), l'interfaccia tra due fasi è descritta dalla **funzione implicita** $f(x) = 0$, che separa la regione occupata dalla fase di riferimento ($f(x) \leq 0$) da quella dell'altra fase ($f(x) > 0$). [13] A partire da questa definizione continua, si costruisce la **frazione volumetrica discreta** C_i , che rappresenta la porzione di volume della cella i -esima occupata dalla fase di riferimento:

$$C_i = \frac{1}{V_0} \int_{V_i} H(-f(x)) dV,$$

dove V_0 è il volume totale della cella e H è la **funzione di Heaviside**, definita come

$$H(f(x)) = \begin{cases} 1, & \text{se } f(x) \leq 0, \\ 0, & \text{se } f(x) > 0. \end{cases}$$

In questo modo, la fase di riferimento (dove $f(x) \leq 0$) contribuisce al volume totale.

Per determinare se una cella è completamente piena ($C_i = 1$), completamente vuota ($C_i = 0$) o tagliata dall'interfaccia ($0 < C_i < 1$), si analizzano i valori di $f(x)$ ai vertici della cella. Se tutti sono negativi, la cella è piena; se tutti sono positivi, è vuota; se i segni cambiano, l'interfaccia attraversa la cella.

Per ridurre l'ambiguità dovuta a errori numerici, si introduce una **soglia di cutoff** f_h , che distingue con sicurezza le celle piene e vuote da quelle tagliate. Essa è calcolata come

$$f_h = \max(|f(x_I + \rho h_0 n)|, |f(x_I - \rho h_0 n)|),$$

dove x_I è un punto sull'interfaccia, h_0 la dimensione della cella, n la normale unitaria all'interfaccia e ρ una distanza normalizzata (tipicamente 0.5 in 3D).

In questo modo, il metodo identifica rapidamente le celle piene o vuote senza calcoli complessi, riservando l'integrazione accurata del volume solo alle celle effettivamente tagliate dall'interfaccia.

3.4 Modello numerico per l'assorbimento di ossigeno

Per la simulazione numerica del trasporto di ossigeno si considerano le equazioni scalari (2.4.7) e (2.4.8), rispettivamente per la pressione parziale di ossigeno e la saturazione dell'emoglobina [5]. Queste equazioni scalari sono accoppiate con il campo di velocità del fluido e con la variabile di fase ϕ che descrive l'interfaccia tra le due fasi. In particolare:

- il trasporto dei soluti (P_{O_2} e S) dipende direttamente dalla velocità locale \mathbf{u} , governata dalle equazioni di Navier-Stokes incomprimibili (2.1.1);
- la diffusione dei soluti è modulata dalle proprietà del fluido locale, come viscosità e densità, che sono funzioni della variabile di fase ϕ , e quindi della posizione dell'interfaccia;
- la reazione chimica O_2 -Hb, rappresentata dal termine R , lega la dinamica dei due scalari e la sua intensità locale è influenzata dalla distribuzione della velocità e dalla concentrazione degli scalari;

- la variabile di fase ϕ , (3.1.3), evolve secondo la convezione e i gradienti di ϕ , influenzando localmente densità, viscosità e diffusività.
- le forze di tensione superficiale \mathbf{f}_{st} sono legate alla curvatura dell'interfaccia e agiscono sulle equazioni di Navier–Stokes

Per trattare correttamente questo sistema accoppiato, fluido più trasporto e assorbimento di ossigeno, si utilizza uno schema Runge–Kutta al quarto ordine (RK4), che consente di integrare simultaneamente tutte le equazioni ad ogni passo temporale Δt . In ciascun passo RK4:

1. Si calcolano quattro stadi intermedi (k_1, k_2, k_3, k_4) per ciascuna variabile accoppiata ($P_{O_2}, S, \phi, \mathbf{u}$), considerando i valori correnti di tutte le altre variabili.
2. Ad ogni stadio, i termini convettivi, diffusivi, di reazione e di tensione superficiale vengono aggiornati in maniera coerente, in modo che le variabili siano sempre valutate nello stato accoppiato corretto.
3. Alla fine del passo temporale, i quattro stadi vengono combinati secondo la formula RK4:

$$y^{n+1} = y^n + \frac{\Delta t}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4),$$

dove $y = [P_{O_2}, S, \phi, \mathbf{u}]$ rappresenta l'insieme completo delle variabili.

3.5 Validazioni

Per validare il modello numerico si è confrontata la soluzione numerica con la soluzione analitica del profilo di velocità, in un canale con sezione quadrata per un moto stazionario completamente sviluppato. La soluzione analitica è mostrata di seguito:

$$v_z(x, y) = \frac{16 \Delta P a^2}{\eta L \pi^3} \sum_{n=1,3,5,\dots}^{+\infty} \frac{(-1)^{(n-1)/2}}{n^3} \left(1 - \frac{\cosh\left(\frac{n\pi y}{2a}\right)}{\cosh\left(\frac{n\pi b}{2a}\right)} \right) \cos\left(\frac{n\pi x}{2a}\right) \quad (3.5.1)$$

A seguire, il confronto grafico tra la soluzione numerica e quella analitica mostrato in figura 3.7:

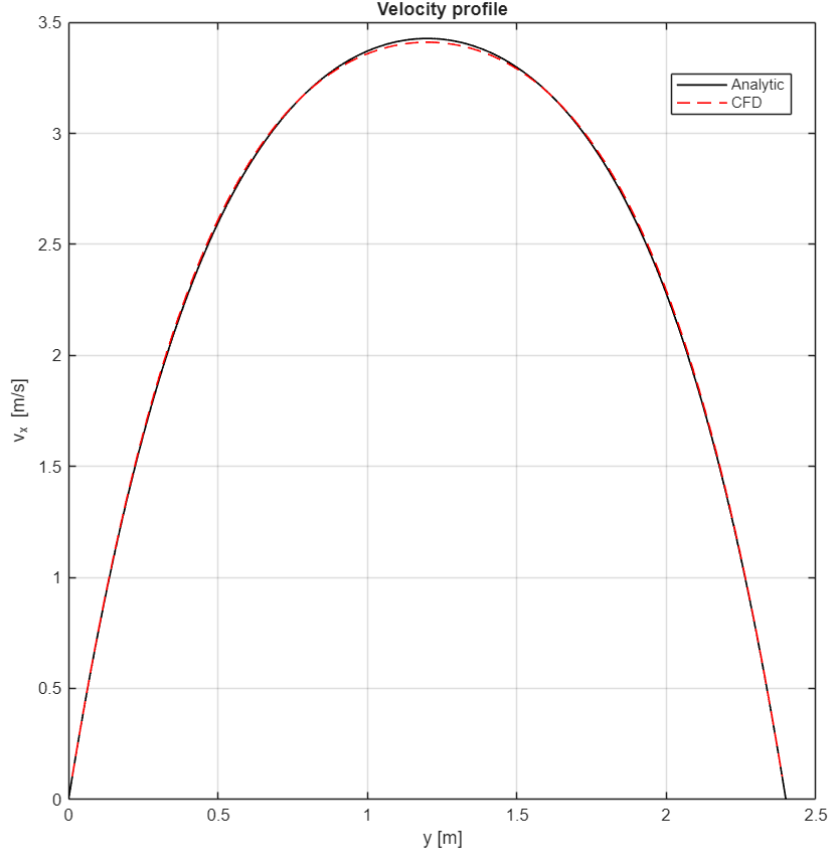


Figure 3.7: Confronto tra la soluzione numerica e quella analitica del profilo di velocità al centro del condotto.

Si è poi confrontata la deformazione subita da una capsula sferica, mostrata in figura 3.8 la quale, in un flusso di taglio si allunga transitoriamente fino ad assumere una forma ellissoidale approssimata e si orienta con il proprio asse maggiore formando un angolo θ rispetto alla direzione del flusso (x). La deformazione della capsula in flusso di taglio è caratterizzata da un parametro D_{xy} , introdotto da Taylor e definito come:

$$D_{xy} = \frac{L - B}{L + B}, \quad (3.5.2)$$

dove L e B sono rispettivamente le lunghezze dei semiassi maggiore e minore (nel piano x - y) dell'ellissoide avente lo stesso tensore d'inerzia della capsula deformata.

Il tensore d'inerzia è definito come:

$$\mathbf{I}_d = \int_V (r^2 \mathbf{I} - \mathbf{r} \mathbf{r}^T) d^3 r = \frac{1}{5} \int_{\partial V} (r^2 \mathbf{I} - \mathbf{r} \mathbf{r}^T) \mathbf{n} d^2 r, \quad (3.5.3)$$

dove \mathbf{I} è il tensore identità.

Le relazioni tra gli autovalori I_d^L , I_d^B , I_d^W del tensore \mathbf{I}_d e i corrispondenti semiassi L ,

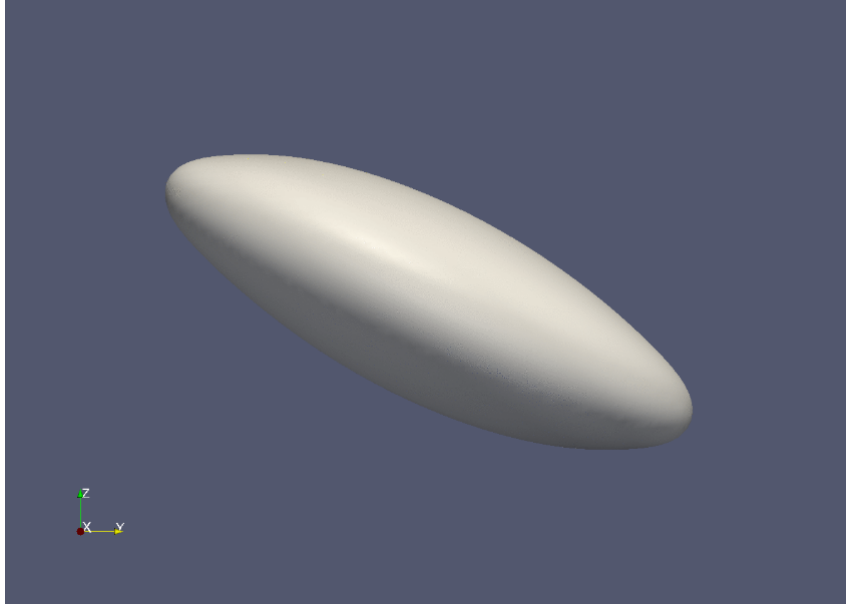


Figure 3.8: Visualizzazione tridimensionale di una capsula deformata in flusso di taglio.

B , W dell'ellissoide equivalente sono date da:

$$L = \sqrt{\frac{5}{2\rho V} (I_d^B + I_d^W - I_d^L)}, \quad (3.5.4)$$

$$B = \sqrt{\frac{5}{2\rho V} (I_d^L + I_d^W - I_d^B)}, \quad (3.5.5)$$

$$W = \sqrt{\frac{5}{2\rho V} (I_d^L + I_d^B - I_d^W)}, \quad (3.5.6)$$

dove V è il volume della capsula e ρ la sua densità.

È stato quindi effettuato un confronto tra i valori di D_{xy} ottenuti dalla simulazione e quelli riportati nello studio di Li et al. [17], che descrivono un problema caratterizzato dagli stessi parametri adimensionali.

$$Re = \frac{\rho R^2 \dot{\gamma}}{\mu_c} = 0.1, \quad Ca = \frac{\mu_c R \dot{\gamma}}{G_s} = 0.1,$$

dove lo shear $\dot{\gamma} = U/R$.

Il confronto è mostrato in Figura 3.9 e conferma la correttezza della implementazione usata in questo lavoro di tesi.

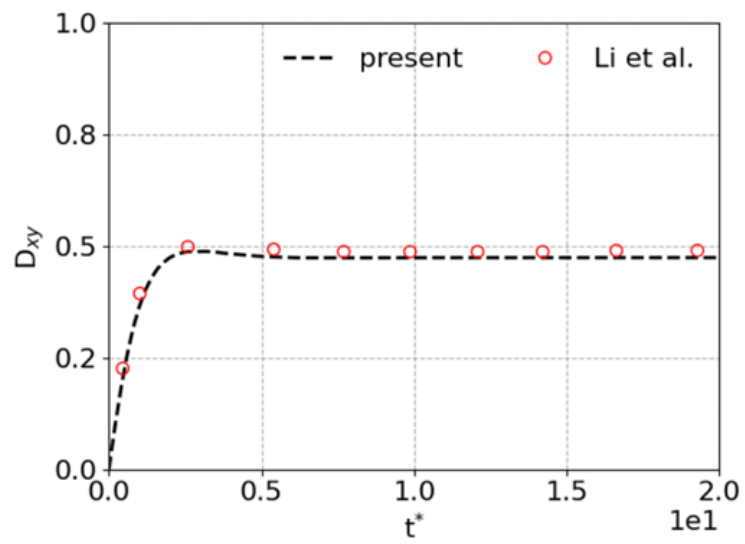


Figure 3.9: Confronto tra i risultati della simulazione e quelli riportati da Xi et al. [17], per $\varepsilon = 0.6$.

Chapter 4

Configurazioni di Flusso

Sono stati analizzati diversi flussi, partendo dai casi più semplici fino a situazioni via via più complesse, osservando come variavano le linee di flusso nei diversi casi in modo da poter successivamente interpretare la deformazione delle capsule e il trasporto di ossigeno.

4.1 Geometria

Il canale considerato è un condotto, di sezione quadrata, con un flusso orientato lungo la direzione x e con una lunghezza pari a $16r$, dove r è il raggio della capsula. Nelle direzioni y e z il canale è delimitato da pareti solide e presenta un'altezza $H = 4r$, corrispondente al lato della sezione quadrata. Inizialmente si è considerato il caso di una costrizione rettangolare, essa è localizzata nella parte centrale del dominio e si estende da $x = 6r$ a $x = 10r$.

Le linee di flusso ottenute per questo caso sono riportate nella Figura 4.1.

4.1.

Successivamente, si è scelto di complicare il dominio introducendo una costrizione più graduale modellata tramite una *step function*, definita come:

$$\text{stepf}(x) = \begin{cases} 0, & x \leq 0, \\ \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{1}{x-1} + \frac{1}{x}\right)}, & 0 < x < 1, \\ 1, & x \geq 1. \end{cases} \quad (4.1.1)$$

La *step function* è stata utilizzata per definire una costrizione tridimensionale, più graduale lungo la direzione x secondo la relazione:

$$f_{\text{constriction}}(x) = \text{stepf}\left(\frac{x - x_{\text{start}}}{\Delta x_{\text{rise}}}\right) - \text{stepf}\left(\frac{x - x_{\text{end}}}{\Delta x_{\text{fall}}} + 1\right), \quad (4.1.2)$$

dove i parametri della costrizione sono:

$$x_{\text{start}} = 5.5r, \quad x_{\text{end}} = 10.5r, \quad \Delta x_{\text{rise}} = 1.5r, \quad \Delta x_{\text{fall}} = 1.5r,$$

Il dominio fluido ottenuto con una costrizione definita tramite la *step function* è mostrato in Figura 4.2

Come ultimo passo, è stata inserita una capsula all'interno della costrizione per modellare in maniera più realistica il passaggio in dispositivi esterni del sangue, che non è un

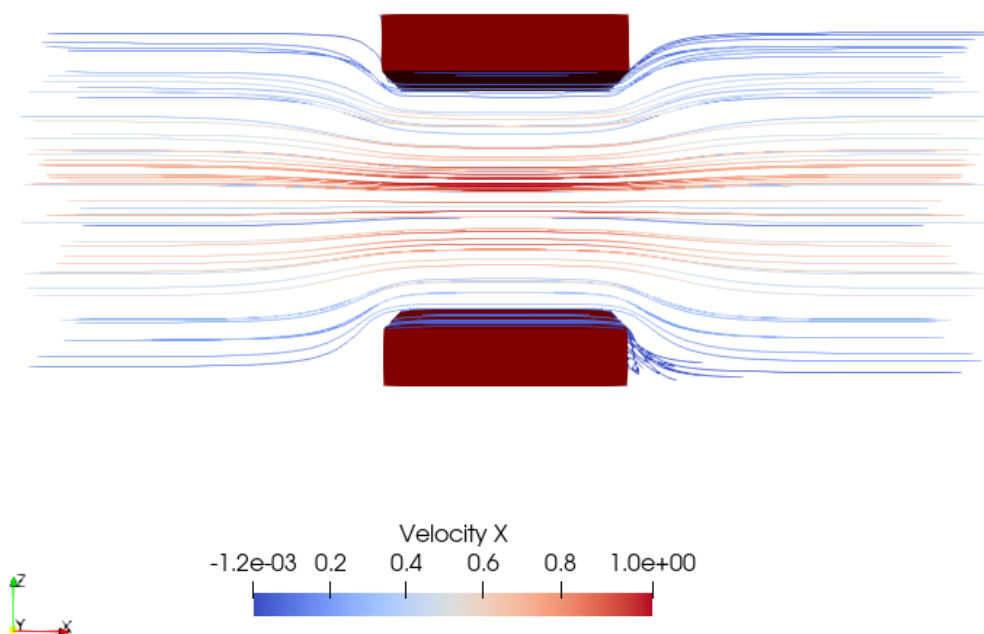


Figure 4.1: Dominio numerico con costrizione rettangolare. Le pareti laterali del condotto a sezione quadrata non sono riportate per una maggiore visibilità.

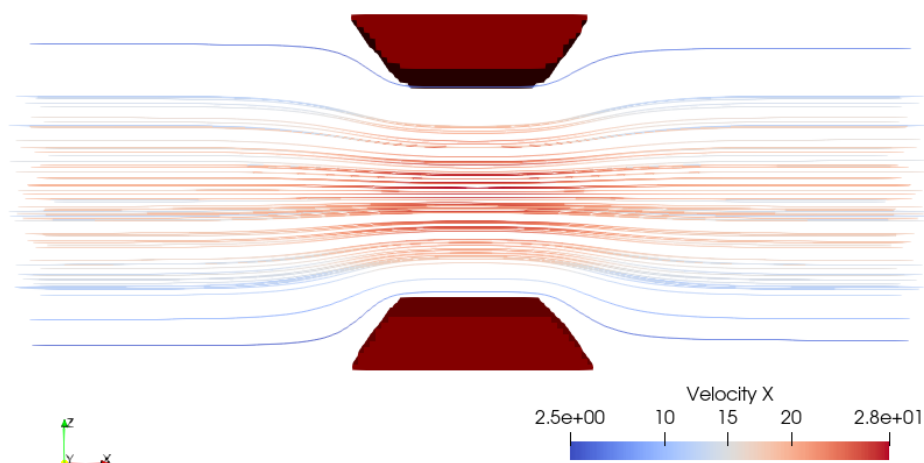


Figure 4.2: Dominio con costrizione definita tramite *step function*.

fluido omogeneo ma presenta una componente corpuscolare. Inoltre, lo scambio di ossigeno avviene proprio a livello di globuli rossi, per cui diventa fondamentale poter modellizzare

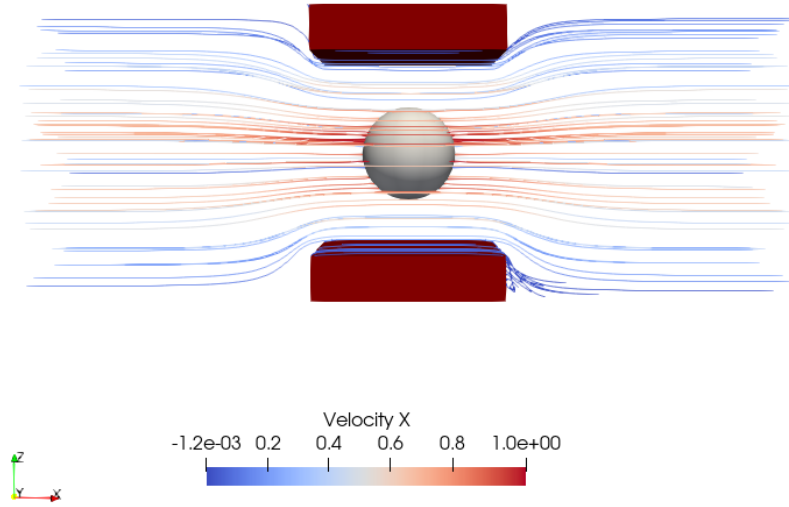


Figure 4.3: Capsula inserita all'interno della costrizione rettangolare.

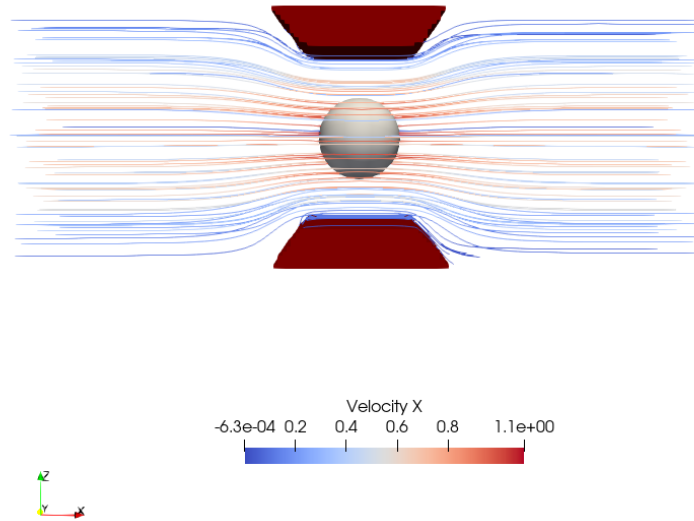


Figure 4.4: Capsula inserita all'interno della costrizione modellata dalla funzione stepf.

la deformazione e il trasporto a livello del singolo globulo rosso, qui una capsula sferica per semplicità. Il trasporto di una capsula è stato implementato per entrambi i domini, sia quello con costrizione rettangolare, mostrato in figura 4.3, sia quello con costrizione modellata con la funzione stepf, mostrato in figura 4.4.

4.2 Effetto del numero capillare (Capillary number)

In questo paragrafo mostriamo i risultati di simulazione condotte con capsule di diversa deformabilità. Le simulazioni sono condotte all'interno di un canale rettangolare di di-

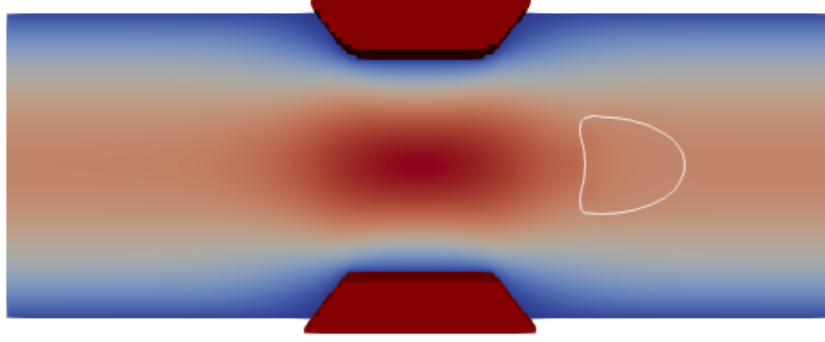


Figure 4.5: Deformazione di una capsula in una costrizione con capillary number $Ca = 0.39$

mensioni $16 \times 6 \times 6$ in unità di raggio della capsula in condizione indeformate, di raggio 1 con una risoluzione della griglia pari a 0.1. Il canale presenta una costrizione graduale a forma di gola estesa lungo l'asse longitudinale. La costrizione è stata definita tramite quattro parametri principali. Il punto di inizio è fissato a $x_{\text{start}} = 5.5$, mentre il punto di fine si trova a $x_{\text{end}} = 10.5$. La transizione iniziale della costrizione avviene lungo una distanza pari a $\Delta x_{\text{rise}} = 1.5$, così come la transizione finale è caratterizzata da $\Delta x_{\text{fall}} = 1.5$.

Sono stati considerati sei diversi valori del *Capillary Number* Ca per analizzare l'effetto relativo delle forze viscose e della tensione superficiale sul comportamento del fluido. Poiché non è stato possibile controllare direttamente la velocità della particella, ma solo la forza applicata, si è utilizzata l'espressione valida in regime di Stokes per la forza di trascinamento:

$$F_{\text{drag}} = 6\pi\mu RU,$$

dove $R = 1$ è il raggio della capsula e $\mu = 100$ la viscosità dinamica del fluido in unità non dimensionali. In assenza di altre forze, la forza esterna applicata bilancia la resistenza viscosa.

$$F_{\text{ext}} + F_{\text{drag}} = 0 \quad \Rightarrow \quad F_{\text{ext}} = -F_{\text{drag}}.$$

La velocità caratteristica del problema, vedi paragrafo 2.5, risulta quindi essere

$$U = \frac{F_{\text{drag}}}{6\pi\mu R}. \quad (4.2.1)$$

La forza esterna applicata è implementata tramite il termine **bforce**, è stata presa pari a 250 unità non dimensionali, scalate con densità pari ad 1. Essa rappresenta una densità di forza costante nella direzione considerata ed è aggiunta al lato destro dell'equazione della quantità di moto. Il numero di Reynolds, in tutti i casi è

$$Re = 0.002546,$$

il che conferma che il flusso si trova nel regime di Stokes ($Re \ll 1$), dove le forze viscose dominano su quelle inerziali.

I Capillary numbers analizzati sono:

- **Ca = 0.4** In questo caso la forma assunta dalla capsula nel momento in cui lei è fuoriuscita dalla costrizione è quella mostrata in figura 4.5.

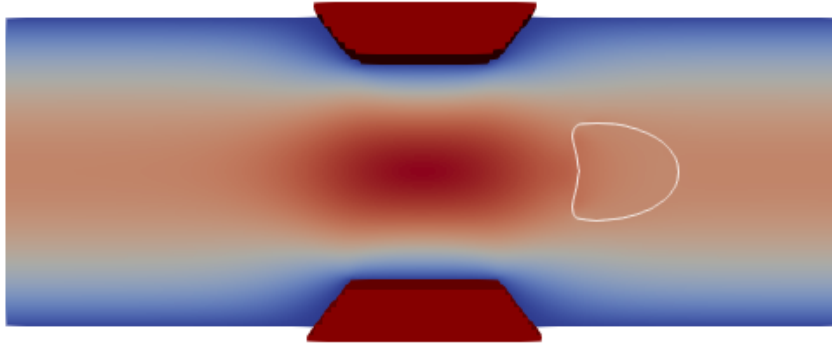


Figure 4.6: Capsula con un $Ca = 0.28$

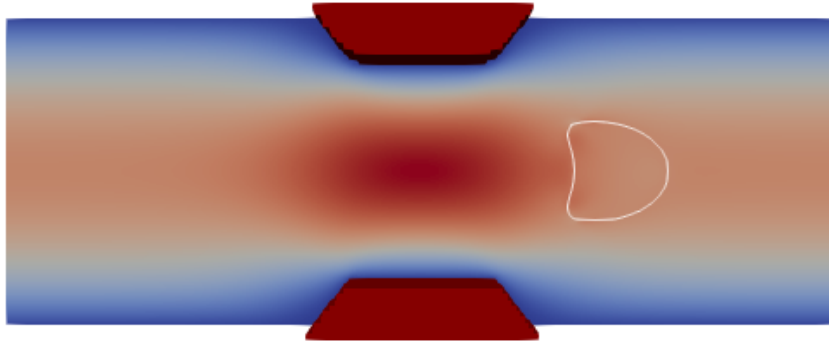


Figure 4.7: Capsula con un $Ca = 0.127$

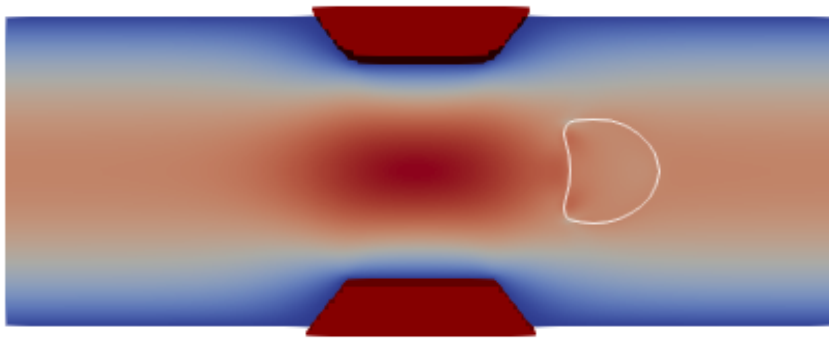


Figure 4.8: Capsula con un $Ca = 0.05$

- **$Ca = 0.28$** . In questo caso la forma assunta dalla capsula nel momento in cui lei è fuoriuscita dalla costrizione è quella mostrata in figura 4.6.
- **$Ca = 0.127$** . In questo caso la forma assunta dalla capsula nel momento in cui lei è fuoriuscita dalla costrizione è quella mostrata in figura 4.7.
- **$Ca = 0.05$** . In questo caso la forma assunta dalla capsula nel momento in cui lei è fuoriuscita dalla costrizione è quella mostrata in figura 4.8.
- **$Ca = 0.025$** . In questo caso la forma assunta dalla capsula nel momento in cui lei è fuoriuscita dalla costrizione è quella mostrata in figura 4.9.
- **$Ca = 0.0127$** In questo caso la forma assunta dalla capsula nel momento in cui lei è fuoriuscita dalla costrizione è quella mostrata in figura 4.10.

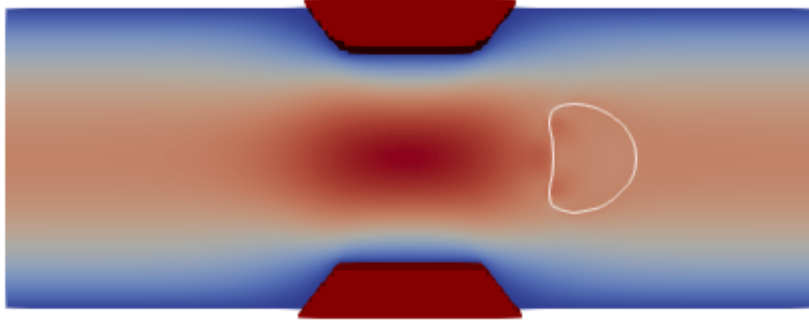


Figure 4.9: Capsula con un $Ca = 0.025$

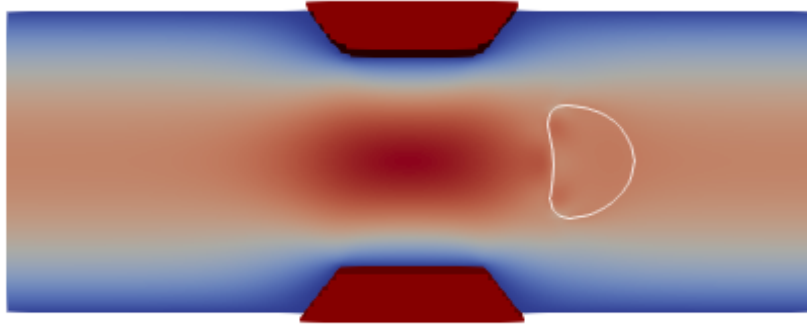


Figure 4.10: Capsula con un $Ca = 0.0127$

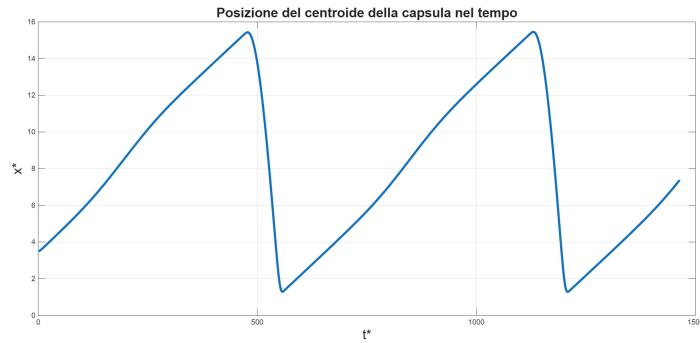


Figure 4.11: Rappresentazione della posizione in direzione x del centroide della capsula nel tempo.

Dalle immagini, che fanno riferimento allo stesso time-step, si osserva che, all'aumentare di G_s e quindi al diminuire di Ca , la capsula appare più rigida e mantiene una forma più vicina a quella sferica.

Dal diagramma tempo-posizione del centroide della capsula, mostrato in figura 4.11, si nota che il box è periodico: quando la capsula raggiunge la fine del box, rientra dal lato opposto. Questo comportamento spiega la presenza dei “salti” osservati nel diagramma tempo-posizione.

4.3 Modello di forza repulsiva

Il modello precedentemente descritto, risultava poco informativo poiché non permetteva di ottenere elevati rapporti di costrizione e, di conseguenza, non produceva risultati significativi. Quindi, per poter considerare costrizioni più severe è stato implementato un modello di forza repulsiva tra la capsula e la parete. Infatti, se la interfaccia si avvicina troppo alla parete solida modellizzata dal VOF, insorgono delle instabilità numeriche per cui la soluzione diverge. Tale modello è stato definito in modo che, quando la distanza tra la capsula e la parete diventava inferiore a una soglia F_0 , si genera una forza repulsiva che evita il contatto membrana/parete solida.

Per ciascun punto di griglia tridimensionale (i, j, k) , si definisce la forza di repulsione come il gradiente del campo di potenziale ψ , modulato da un termine esponenziale che dipende dall'ampiezza del campo ausiliario W_Ψ :

$$\mathbf{F}_{\text{rep}} = \begin{pmatrix} f_x \\ f_y \\ f_z \end{pmatrix} = P_0 e^{-\frac{2W_\Psi}{h_{\text{ref}}}} \nabla \psi,$$

dove:

$$\nabla \psi = \left(\frac{\partial \psi}{\partial x}, \frac{\partial \psi}{\partial y}, \frac{\partial \psi}{\partial z} \right), \quad P_0 = 1.0, \quad h_{\text{ref}} = 6.0.$$

La derivata viene calcolata in forma discreta lungo ciascuna direzione, ed indica la normale all'interfaccia:

$$\begin{aligned} f_x &= P_0 e^{-\frac{2W_{\Psi,x} \Delta x}{h_{\text{ref}}}} (\psi_{i+1,j,k} - \psi_{i,j,k}) \Delta x, \\ f_y &= P_0 e^{-\frac{2W_{\Psi,y} \Delta x}{h_{\text{ref}}}} (\psi_{i,j+1,k} - \psi_{i,j,k}) \Delta x, \\ f_z &= P_0 e^{-\frac{2W_{\Psi,z} \Delta x}{h_{\text{ref}}}} (\psi_{i,j,k+1} - \psi_{i,j,k}) \Delta x, \end{aligned}$$

dove i valori medi $W_{\Psi,x}$, $W_{\Psi,y}$, $W_{\Psi,z}$ sono ottenuti come media aritmetica di W_Ψ tra il punto (i, j, k) e il punto adiacente nella direzione considerata. W_Ψ serve a modulare numericamente il gradiente di ψ senza alterare la fisica dell'interfaccia, garantendo stabilità anche in presenza di alti gradienti di velocità:

Il termine di forza viene poi aggiunto alle componenti di velocità locali (u, v, w) come contributo di accelerazione pesato da un coefficiente f_{t12} :

$$\begin{aligned} u(i, j, k) &\leftarrow u(i, j, k) + f_{t12} f_x, \\ v(i, j, k) &\leftarrow v(i, j, k) + f_{t12} f_y, \\ w(i, j, k) &\leftarrow w(i, j, k) + f_{t12} f_z. \end{aligned}$$

Se uno qualsiasi dei termini f_x, f_y, f_z risulta non numerico (NaN), l'aggiornamento delle velocità viene ignorato, mantenendo i valori precedenti:

$$\text{se NaN}(f_x, f_y, f_z) \Rightarrow u, v, w \text{ invariati.}$$

Tale procedura garantisce che la forza di repulsione resti confinata entro regioni dove il potenziale superficiale è dominante, evitando penetrazioni numeriche non fisiche.

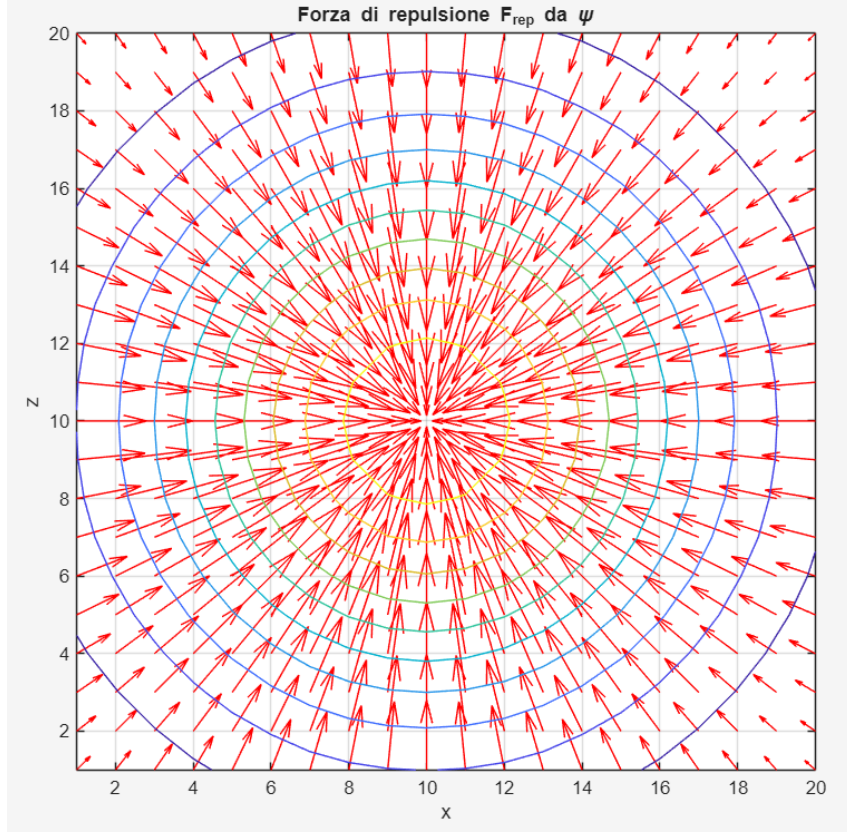


Figure 4.12: Rappresentazione della forza repulsiva.

Nell'immagine in figura 4.12 è rappresentata la proiezione della componente della forza nel piano xz . La direzione e l'intensità della forza sono indicate dalle frecce: più lunga è la freccia, maggiore è la forza. La forza è proporzionale al gradiente del potenziale. Le linee colorate rappresentano le iso-potenze di ψ , curve lungo cui ψ è costante. La regione centrale ha ψ maggiore; verso l'esterno ψ diminuisce. Le frecce rosse sono quasi perpendicolari alle linee di iso-potenziale.

Dove le linee di ψ sono più ravvicinate:

$$|\nabla\psi| \text{ maggiore} \Rightarrow \text{freccia più lunga} \Rightarrow \text{forza più intensa.}$$

Per calcolare questa distanza, il dominio computazionale è stato suddiviso in quadranti (Figura 4.13). A seconda del quadrante in cui si trovava la capsula, la distanza minima dalla parete della costrizione veniva calcolata in modo diverso. Nei quadranti Q1, Q2, Q6 e Q7 la distanza dalla costrizione è stata calcolata come distanza dalla parete verticale:

$$d_{\min} = |x_{\text{capsule}} - x_{\text{wall}}|, \quad (4.3.1)$$

dove x_{capsule} è la posizione orizzontale della capsula e x_{wall} la posizione della parete verticale.

Nei quadranti Q3 e Q5, invece, la distanza è stata calcolata rispetto agli spigoli della costrizione, considerando l'angolo più vicino:

$$d_{\min} = \sqrt{(x_{\text{capsule}} - x_{\text{corner}})^2 + (z_{\text{capsule}} - z_{\text{corner}})^2}, \quad (4.3.2)$$

dove $(x_{\text{capsule}}, z_{\text{capsule}})$ sono le coordinate della capsula e $(x_{\text{corner}}, z_{\text{corner}})$ quelle dell'angolo più vicino.

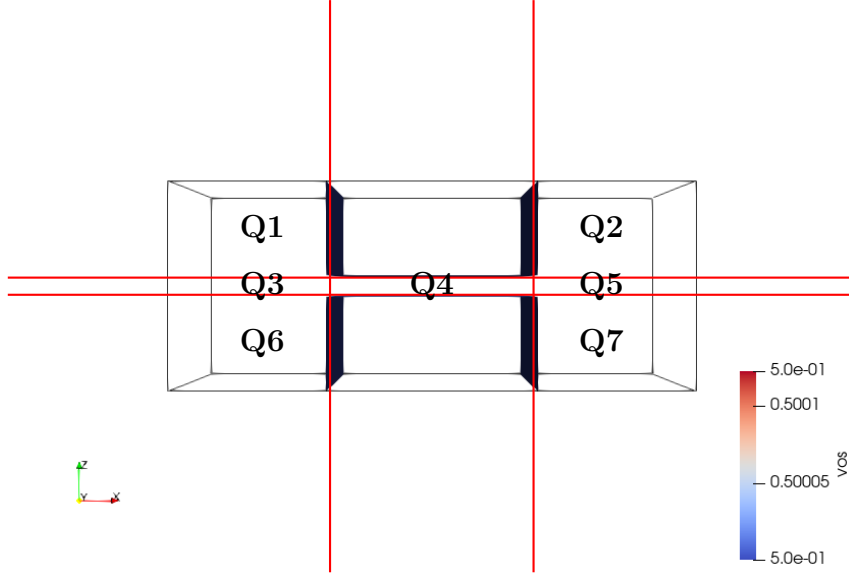


Figure 4.13: Suddivisione del dominio in quadranti per il calcolo della distanza minima.

Nel quadrante Q4 la distanza è stata calcolata rispetto alla parete orizzontale della costrizione:

$$d_{\min} = |z_{\text{capsule}} - z_{\text{wall}}|, \quad (4.3.3)$$

dove z_{capsule} è la coordinata verticale della capsula e z_{wall} quella della parete più vicina.

La figura 4.14, mostra la capsula all'interno e all'esterno di una severa costrizione. L'implementazione di una forza repulsiva rende quindi possibile la simulazione di condizioni più estreme di deformazione, come mostrato dalla forma incava della capsula quando si rilassa appena fuori il restringimento.

Capsula attraverso una costrizione più graduale

Nel caso in cui la costrizione sia modellata come una *step-function*, la definizione della distanza nei quadranti Q_1, Q_2, Q_6, Q_7 cambia. In tali casi si utilizza la distanza punto-retta, che per un punto di coordinate (x_p, z_p) e una retta passante per due punti $A(x_A, z_A)$ e $B(x_B, z_B)$ è definita come:

$$d_{\text{line}} = \frac{|(x_p - x_A)(z_B - z_A) - (z_p - z_A)(x_B - x_A)|}{\sqrt{(x_B - x_A)^2 + (z_B - z_A)^2}}$$

Caso Q_1

$$A = (x_A, z_A) = (x_{\text{start}}, L_z), \quad B = (x_B, z_B) = (x_{\text{start}} - \Delta\lambda_{\text{rise}}, L_z - z_{\text{wall}})$$

$$\Delta x = x_B - x_A = -\Delta\lambda_{\text{rise}}, \quad \Delta z = z_B - z_A = -z_{\text{wall}}$$

$$d_{\text{line}}^{(Q1)} = \frac{|(x_p - x_{\text{start}})(-z_{\text{wall}}) - (z_p - L_z)(-\Delta\lambda_{\text{rise}})|}{\sqrt{(\Delta\lambda_{\text{rise}})^2 + (z_{\text{wall}})^2}}$$

Caso Q_2

$$A = (x_A, z_A) = (x_{\text{end}} - \Delta\lambda_{\text{fall}}, L_z - z_{\text{wall}}), \quad B = (x_B, z_B) = (x_{\text{end}}, L_z)$$

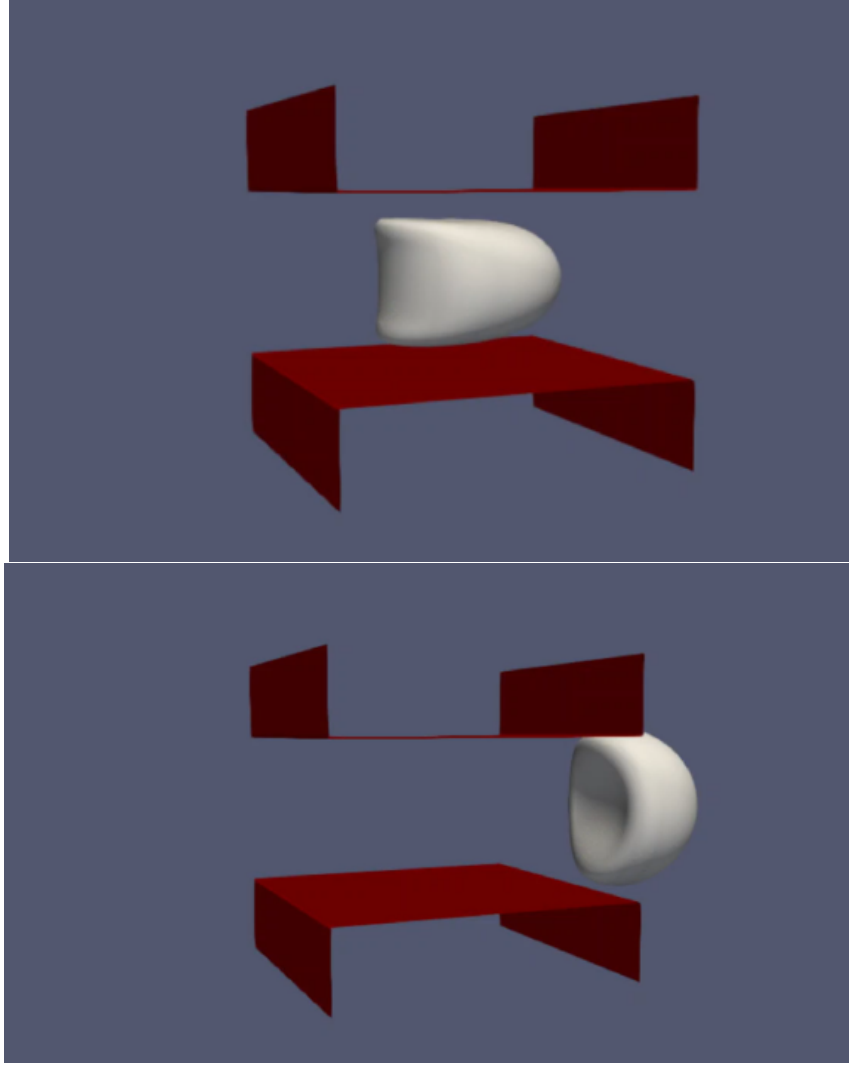


Figure 4.14: Capsula all'interno (sopra) ed all'esterno di una costrizione con un elevato rapporto di costrizione

$$\Delta x = x_B - x_A = \Delta \lambda_{\text{fall}}, \quad \Delta z = z_B - z_A = z_{\text{wall}}$$

$$d_{\text{line}}^{(Q2)} = \frac{|(x_p - (x_{\text{end}} - \Delta \lambda_{\text{fall}})) z_{\text{wall}} - (z_p - (L_z - z_{\text{wall}})) \Delta \lambda_{\text{fall}}|}{\sqrt{(\Delta \lambda_{\text{fall}})^2 + (z_{\text{wall}})^2}}$$

Caso Q_6

$$A = (x_A, z_A) = (x_{\text{start}}, 0), \quad B = (x_B, z_B) = (x_{\text{start}} + \Delta \lambda_{\text{rise}}, z_{\text{wall}})$$

$$\Delta x = x_B - x_A = \Delta \lambda_{\text{rise}}, \quad \Delta z = z_B - z_A = z_{\text{wall}}$$

$$d_{\text{line}}^{(Q6)} = \frac{|(x_p - x_{\text{start}}) z_{\text{wall}} - z_p \Delta \lambda_{\text{rise}}|}{\sqrt{(\Delta \lambda_{\text{rise}})^2 + (z_{\text{wall}})^2}}$$

Caso Q_7

$$A = (x_A, z_A) = (x_{\text{end}} - \Delta \lambda_{\text{fall}}, z_{\text{wall}}), \quad B = (x_B, z_B) = (x_{\text{end}}, 0)$$

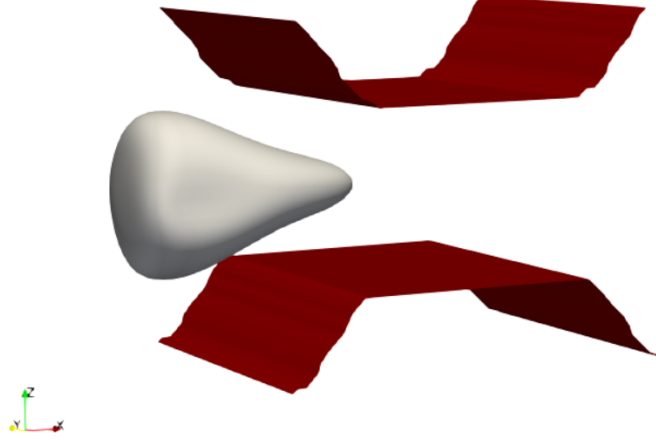


Figure 4.15: Capsula nella costringimento, modellata come stepf con elevato rapporto di costringimento

$$\Delta x = x_B - x_A = \Delta \lambda_{\text{fall}}, \quad \Delta z = z_B - z_A = -z_{\text{wall}}$$

$$d_{\text{line}}^{(Q7)} = \frac{|(x_p - (x_{\text{end}} - \Delta \lambda_{\text{fall}}))(-z_{\text{wall}}) - (z_p - z_{\text{wall}})\Delta \lambda_{\text{fall}}|}{\sqrt{(\Delta \lambda_{\text{fall}})^2 + (z_{\text{wall}})^2}}$$

La capsula all'interno della costringimento, modellata con la funzione stepf e un elevato constriction ratio è mostrata in figura 4.15

4.4 Modello dell'ossigeno

Per la simulazione del trasporto di ossigeno all'interno della capsula e nel fluido circostante sono stati utilizzati i seguenti parametri numerici. I valori riportati includono i coefficienti di diffusione, e le costanti di equilibrio :

- Diffusività:

$$D_{O_2}^{\text{in}} = 1.0 \times 10^{-1}, \quad D_{O_2}^{\text{out}} = 1.0 \times 10^{-1}, \quad D_{\text{Hb}}^{\text{in}} = 1.0 \times 10^{-1}$$

- Costanti di equilibrio:

$$K_{\text{eq}, O_2} = 1.0, \quad K_{\text{eq}, \text{Hb}} = 1.0$$

- Fattori di equilibrio:

$$A_{\text{eq}, O_2} = 1000.0, \quad A_{\text{eq}, \text{Hb}} = 1000.0$$

- Costante di reazione e concentrazione di emoglobina:

$$k_{\text{Hb}O_2} = 10.0, \quad \text{Hb}_{\text{con}} = 1.0, \quad H_{\text{exp}} = 2.65$$

- Pressione parziale all'interfaccia:

$$\text{PPO}_{2,F} = 1.0$$

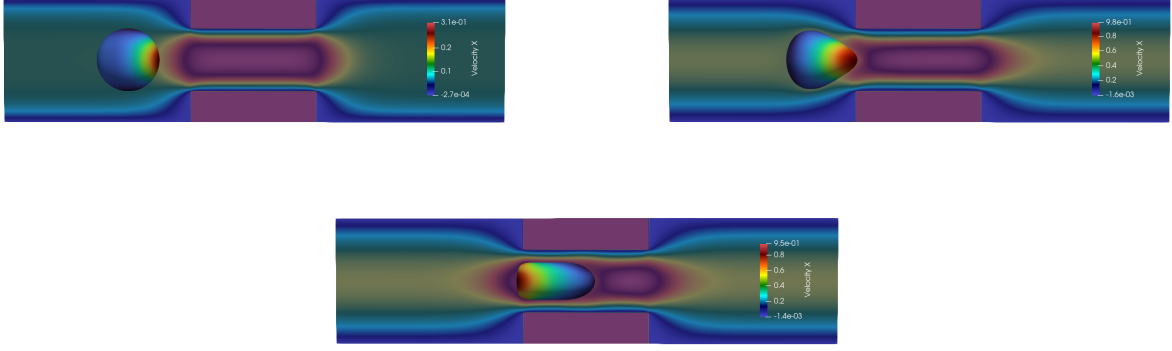


Figure 4.16: Visualizzazione del campo di velocità e della capsula all'ingresso della costrizione in tre istanti consecutivi.

- Coefficienti di solubilità:

$$\alpha_{O_2}^{\text{in}} = 1.0 \times 10^{-2}, \quad \alpha_{O_2}^{\text{out}} = 1.0 \times 10^{-2}$$

Questi parametri sono stati utilizzati per descrivere il trasporto di ossigeno e la reazione di legame con l'emoglobina nella membrana e nel fluido esterno alla capsula.

Sono state effettuate due simulazioni.

La prima simulazione è stata condotta in un condotto con sezione quadrata e con una risoluzione della griglia di 40 punti per unità di lunghezza in tutte le direzioni, garantendo un'accurata rappresentazione del campo di velocità e della deformazione della capsula. La costrizione è presente lungo la direzione x e si estende da $x = 6$ a $x = 10$. La velocità media del flusso, posta uguale a quella della capsula, è stata calcolata a partire dalla forzante tramite legge di Stokes (4.2.1), ottenendo un valore di $v = 0.531$. Il moto è caratterizzato da un numero di Reynolds

$$\text{Re} \approx 0.53, \quad (4.4.1)$$

confermando che il flusso è in regime laminare, mentre il numero di capillarità

$$\text{Ca} \approx 0.021 \quad (4.4.2)$$

indica che la membrana della capsula ha una deformabilità limitata sotto l'azione del flusso. Le figure 4.16e 4.17 illustrano la capsula in tre istante di tempo diversi all'ingresso e all'uscita della costrizione. I contorni di colore riproducono il campo di velocità.

Il grafico successivo, figura 4.18, mostra il diagramma posizione velocità del centroide della capsule; le due linee rosse verticali in figura mostrano l'inizio e la fine della costrizione. Si osserva che la velocità del centroide della capsula è inizialmente circa $v \approx 0.5$, come previsto dai calcoli preliminari. Quando la capsula entra nella costrizione del canale, la sua velocità aumenta. Questo comportamento può essere

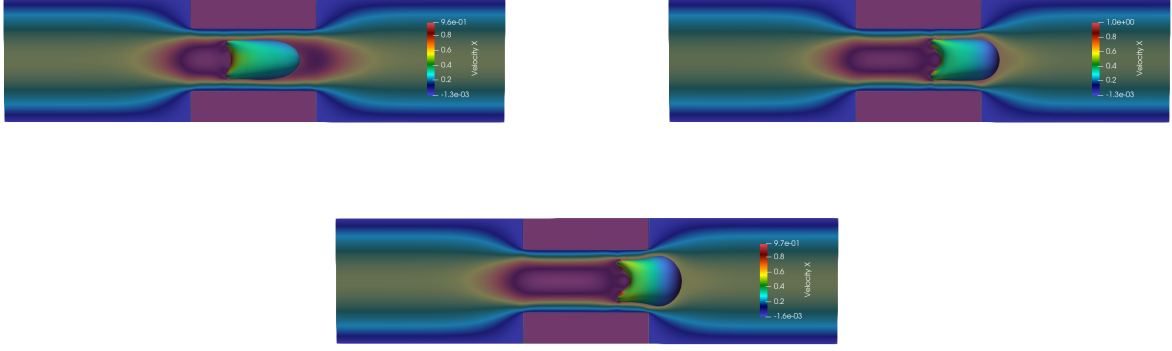


Figure 4.17: Visualizzazione del campo di velocità e della capsula in uscita dalla costrizione in tre istanti consecutivi.

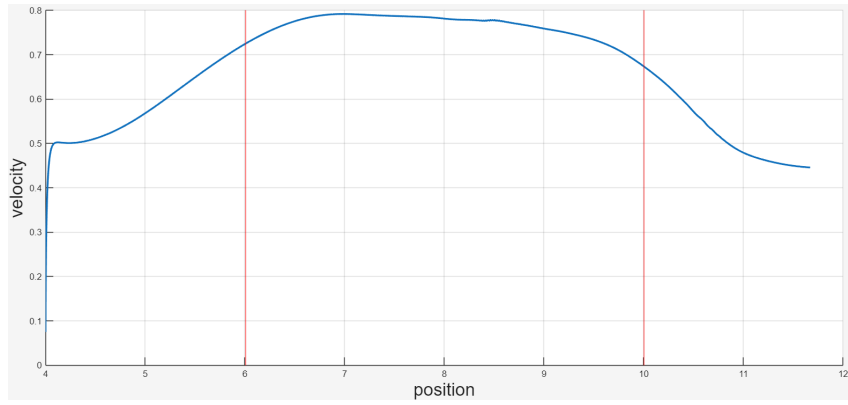


Figure 4.18: Diagramma posizione velocità

spiegato considerando che il fluido è incomprimibile: per la conservazione della massa, la portata volumetrica Q deve rimanere costante:

$$Q = U \cdot A = \text{costante} \quad (4.4.3)$$

dove:

- U è la velocità media del fluido o del centroide della capsula,
- A è l'area della sezione trasversale del canale.

Quando il canale si restringe (A diminuisce), la velocità media deve aumentare per garantire la costanza della portata:

$$U = \frac{Q}{A} \Rightarrow A \downarrow \Rightarrow U \uparrow \quad (4.4.4)$$

Analogamente, non appena la capsula esce dalla costrizione e l'area del canale aumenta nuovamente, la velocità del centroide diminuisce tornando ai valori iniziali.

La seconda simulazione è stata effettuata in un dominio di dimensioni $10 \times 5 \times 10$ con 16 punti per unità di lunghezza in tutte e tre le direzioni . In questo caso è stato

imposto uno 'shear flow' dove la parete superiore si muove con velocità +1 mentre la parete inferiore con velocità -1. Per calcolare la velocità media si considera shear rate. Esso pari a :

$$\dot{\gamma} = \frac{U}{z} = \frac{2}{10} = 0,2.$$

Successivamente, si moltiplica per la lunghezza caratteristica per ottenere la velocità. In questo caso, utilizzando il raggio della capsula, si ottiene

$$V = \dot{\gamma} \cdot L = 0,2 \cdot 1 = 0,2.$$

Il moto risulta quindi essere caratterizzato dal numero di Reynolds

$$\text{Re} = 0.2 \tag{4.4.5}$$

confermando che il flusso è in regime laminare, mentre il numero di capillarità è

$$\text{Ca} = 0.04 \tag{4.4.6}$$

Chapter 5

Conclusioni

Il trasporto di ossigeno nel corpo umano rappresenta un processo vitale, e la comprensione della sua dinamica è fondamentale per valutare l'efficienza di sistemi fisiologici e dispositivi medici, come gli ossigenatori extracorporei. In questo lavoro è stato sviluppato e validato un modello numerico per lo studio della deformazione e del trasporto di ossigeno di capsule sferiche, con particolare attenzione al passaggio attraverso geometrie complesse come costrizioni.

La validazione del codice, precedentemente sviluppato in collaborazione tra il KTH (in Svezia) e il Politecnico di Torino, ha permesso di confermare l'affidabilità delle simulazioni. La modellizzazione della geometria complessa e l'inserimento di una forza di contatto repulsiva membrana/parete hanno consentito di analizzare in modo realistico l'interazione tra cellule e pareti durante il flusso. Le simulazioni hanno mostrato come la deformabilità delle cellule influisca sulla dinamica del passaggio attraverso la costrizione e, di conseguenza, sul trasporto di ossigeno.

Questi risultati offrono una base solida per estensioni future, tra cui studi parametrici, studi con più capsule simultaneamente e la modellizzazione di pareti elastiche, con l'obiettivo di rendere le simulazioni più vicine a ciò che accade realmente nei dispositivi ECMO e migliorarne la progettazione.

In sintesi, il lavoro svolto contribuisce a una migliore comprensione della dinamica di globuli rossi, modellati come capsule, nei dispositivi ECMO e del loro impatto sul trasporto di ossigeno, fornendo strumenti utili per stimare lo scambio di ossigeno durante il trattamento e valutare l'efficienza di sistemi di ossigenazione extracorporea.

Bibliography

- [1] Pretini, V., Koenen, M. H., Kaestner, L., Fens, M. H. A. M., Schiffelers, R. M., Bartels, M., & Van Wijk, R. (2019). *Red Blood Cells: Chasing Interactions*. *Frontiers in Physiology*, 10, 945.
- [2] *Trasportare le cure nel sangue*. Disponibile su: <https://garkonda.altervista.org>
- [3] Mostafa H. Ahmed, Mohini S. Ghatge, Martin K. Safo, *Hemoglobin: Structure, Function and Allostery*, **Blood Reviews**, 44 (2020), 100707. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100707.
- [4] S. Bhatt, H. S. Pannu, K. Goyal, P. Gautam, M. Goyal, and S. Yaddanapudi, *Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): A narrative review*, *Annals of Cardiac Anaesthesia*, vol. 25, no. 1, pp. 24–34, 2022. doi:10.4103/aca.ACA.102.21.
- [5] F. A. Amiri and J. Zhang, *Oxygen transport across tank-treading red blood cell: Individual and joint roles of flow convection and oxygen-hemoglobin reaction*, *Microvascular Research*, 145 (2023), 104447.
- [6] M. Tavana, M. Chavoshinejad, M. Nouri, M. Ghorbani, M. H. Ahmadi, M. Arjomandi, and A. Deldar, *What are the best biocompatible materials for ECMO: A review*, *Artificial Organs*, vol. 47, no. 6, pp. 1099–1111, 2023. doi:10.1111/aor.14467.
- [7] Lailai Zhu, *Simulation of individual cells in flow*,
- [8] C. Rorai, A. Touchard, L. Zhu, and L. Brandt, *Motion of an elastic capsule in a constricted microchannel*, *Journal of Fluid Mechanics*, vol. 730, pp. R1–R1-9, 2013.
- [9] S. Zambon, *Fluid–Solid Interface and Coupling Methods for Fluid–Structure Interaction Problems*, Slides, Politecnico di Torino, 2025. Disponibile su richiesta o consultabile online presso il portale didattico del Politecnico.
- [10] S. Popinet, *Numerical Models of Surface Tension*, Annual Review of Fluid Mechanics, Institut Jean le Rond d’Alembert, UMR 7190, Université Pierre et Marie Curie Paris 06, Centre National de la Recherche Scientifique, Sorbonne Universités, F-75005 Paris, France, 2025.
- [11] K. Satheeshchandran, S. Zamani Salimi, L. Prahl Wittberg, and L. Brandt, “An Eulerian diffuse-interface method for simulation of elastic capsules in flow,” FLOW, Department of Engineering Mechanics, KTH, Stockholm, Sweden; Department of Energy and Process Engineering, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim, Norway; Department of Environment, Land and Infrastructure Engineering (DIATI), Politecnico di Torino, 2025.

- [12] C. Chiastra, *Fluidodinamica computazionale (2/2) – Biomeccanica dei fluidi*. Slide della lezione, Corso di Fluidodinamica Computazionale, Politecnico di Torino, 2024.
- [13] S. Bnà, S. Manservigi, R. Scardovelli, P. Yecko, S. Zaleski, *Vofi — A library to initialize the volume fraction scalar field*, Computer Physics Communications, 200 (2016) 291–299.
- [14] S. Mirjalili, S. S. Jain, and A. Mani, *A computational model for interfacial heat and mass transfer in two-phase flows using a phase field method*, Center for Turbulence Research, Stanford University, Stanford, CA, USA, 2020.
- [15] A. Krishnan. *Immersed Boundary Methods: Analysis, and Application to Flying Snake Aerodynamics*. PhD Thesis Defense, December 11, 2014.
- [16] C. S. Peskin, *The immersed boundary method*, Acta Numerica, vol. 11, pp. 479–517, 2002. Courant Institute of Mathematical Sciences, New York University, New York, USA. DOI: 10.1017/S0962492902000077
- [17] Xiaoyi Li and Kausik Sarkar, *Front tracking simulation of deformation and buckling instability of a liquid capsule enclosed by an elastic membrane*, Journal of Computational Physics, 2008.
- [18] E. M. Kolahdouz, D. R. Wells, S. Rossi, K. I. Aycock, B. A. Craven, and B. E. Griffith. *A sharp interface Lagrangian–Eulerian method for flexible-body fluid–structure interaction*. Journal of Computational Physics, 448:110751, 2021.