

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Matematica

Tesi di Laurea Magistrale

Un approccio secondo la “Teoria Gradiente” alla crescita e al rimodellamento in tessuti tumoriali isotropi



Relatore:

Prof. Alfio Grillo

Co-relatori:

Dott. Salvatore Di Stefano

Dott. Ariel Ramírez Torres

Candidato:

Michele Loverre

A. A. 2017-2018

Alla mia meravigliosa famiglia

Sommario

In questo lavoro di Tesi, proponiamo un approccio multiscala per studiare la crescita e il rimodellamento di un tessuto tumorale in fase avascolare, adottando il framework della *Meccanica dei Mezzi Porosi*.

Nel modello matematico introdotto, il tessuto tumorale viene descritto come un mezzo poroso saturo, composto da una fase solida e da una fase liquida. La prima comprende la matrice extracellulare e le cellule tumorali, mentre la seconda è identificata con il fluido interstiziale, costituito da acqua e da altre sostanze chimiche, disciolte e trasportate all'interno del tessuto tumorale.

In particolare, consideriamo la presenza di nutrienti, che consentano la duplicazione e proliferazione delle cellule tumorali, supportando, in questo modo, la *crescita* del tumore. Inoltre, identifichiamo due tipi di popolazione cellulare, le cellule proliferanti e le cellule necrotiche.

Assumiamo anche che il tessuto tumorale *rimodelli*, ossia che sia soggetto ad una riorganizzazione della sua struttura interna. Al fine di includere tale fenomeno nella definizione del modello matematico, richiamiamo una generalizzazione della decomposizione moltiplicativa di Bilby-Kröner-Lee (BKL) del gradiente di deformazione, la quale conduce all'introduzione del *tensore di crescita* e del *tensore di rimodellamento*. Questi descrivono, rispettivamente, il cambiamento della struttura interna del tessuto tumorale indotto dalla crescita e dalle distorsioni anelastiche. Inoltre, facendo riferimento alla *Teoria di Aifantis*, estendiamo la letteratura esistente, ammettendo che tali distorsioni esibiscano un comportamento non locale. A tal fine, arricchiamo la cinematica del sistema con un nuovo descrittore cinematico, chiamato *distorsione plastica effettiva non locale*, il cui gradiente permette di ricavare informazioni in merito alle disomogeneità non locali prodotte dalle distorsioni plastiche. Infine, il modello matematico studiato sarà adattato per lo studio di un problema *benchmark* preso dalla letteratura, attraverso l'implementazione in ambiente COMSOL Multiphysics®. L'obiettivo è cercare di capire come l'evoluzione delle disomogeneità, che sono dovute alla crescita e alle distorsioni plastiche, influenzino la crescita stessa del tumore.

Indice

1	Introduzione	1
1.1	Struttura della Tesi	3
2	Richiami di Meccanica dei Continui	5
2.1	Cinematica dei corpi continui	5
2.2	Teoria delle miscele	7
2.3	Decomposizione di Bilby-Kröner-Lee	8
2.4	Crescita e curvatura	10
3	Modello matematico	11
3.1	Leggi di bilancio di massa	11
3.2	Sorgenti di massa	15
3.3	Vincoli sulle variabili cinematiche	16
3.3.1	Vincoli sul tensore di rimodellamento	16
3.3.2	Vincoli sul tensore di crescita	18
3.4	Distorsione plastica non locale	19
3.5	Principio delle Potenze Virtuali	19
3.6	Dissipazione	21
3.7	Leggi costitutive	26
3.8	Equazioni del modello	28
4	Soluzione di un problema benchmark	31
4.1	Descrizione del problema	31
4.2	Alcuni aspetti computazionali del modello	32
4.2.1	Metodo di Hu-Washizu	33
4.2.2	Cenni sull'implementazione	35
4.3	Risultati numerici	35
5	Conclusioni	39
	Appendice A1	41

Appendice A2	45
Appendice A3	47
Bibliografia	49

Elenco delle figure

2.1	Rappresentazione schematica della cinematica del sistema binario considerato. Immagine tratta e riadattata da [22].	7
2.2	Rappresentazione schematica della decomposizione BKL. Immagine tratta e riadattata da [7].	8
4.1	Confronto tra il <i>caso standard</i> (“ST”) e il <i>caso non-standard</i> del profilo spaziale dello spostamento in direzione assiale. Poiché il problema è simmetrico, è mostrata solo la metà $[0, L/2]$ del dominio.	36
4.2	Confronto tra il <i>caso standard</i> (“ST”) e il <i>caso non-standard</i> del profilo spaziale del parametro di crescita γ . Poiché il problema è simmetrico, è mostrata solo la metà $[0, L/2]$ del dominio.	37
4.3	Confronto tra il <i>caso standard</i> (“ST”) e il <i>caso non-standard</i> (“NST”) del profilo spaziale della pressione p . Poiché il problema è simmetrico, è mostrata solo la metà $[0, L/2]$ del dominio.	37
4.4	Confronto tra il <i>caso standard</i> (“ST”) e il <i>caso non-standard</i> (“NST”) del profilo spaziale della frazione di massa dei nutrienti ω_N . Poiché il problema è simmetrico, è mostrata solo la metà $[0, L/2]$ del dominio.	38
4.5	Confronto tra il <i>caso standard</i> (“ST”) e il <i>caso non-standard</i> (“NST”) del profilo spaziale della frazione di massa dei proliferanti ω_p . Poiché il problema è simmetrico, è mostrata solo la metà $[0, L/2]$ del dominio.	38

Elenco delle tabelle

4.1	Parametri utilizzati per simulare il problema benchmark presentato nella Sezione 4.1. Fatta eccezione per A_ν , B_ν , Z_ν , σ_{th} e λ_p , tutti gli altri valori sono tratti da [7].	33
-----	--	----

Capitolo 1

Introduzione

La *Biomeccanica* è una branca della Biologia e della Meccanica che si occupa dello studio del comportamento delle strutture fisiologiche quando sono sottoposte a sollecitazioni meccaniche. In questo lavoro di Tesi, considereremo i tessuti biologici e, in particolare, i tessuti tumorali: a causa delle interazioni chimiche, elettriche e meccaniche, un tessuto risponde agli stimoli dell'ambiente circostante deformandosi, variando la propria massa (crescita) e riorganizzando la propria struttura interna (rimodellamento). Tali trasformazioni influenzano i processi che avvengono tra le cellule, e avviano l'evoluzione delle proprietà macroscopiche del tessuto stesso. In particolare, il fenomeno della *crescita* è associato all'aumento o diminuzione di massa che costituisce un dato tessuto biologico. Possiamo distinguere due tipi di crescita:

- *crescita apposizionale*, ossia quando nuovo materiale viene rimosso o depositato su quello già esistente [2, 3];
- *crescita volumetrica*, dovuta a variazioni di volume o di densità del sistema [2, 4].

Il *rimodellamento* è, invece, l'insieme dei processi che sono necessari al riadattamento della struttura del tessuto e delle sue proprietà materiali, a seguito di stimoli interni ed esterni. Quest'ultimo fenomeno è descritto in termini di distorsioni anelastiche, la cui evoluzione è spesso descritta per mezzo di leggi fenomenologiche. Supporremo che entrambi i processi, *crescita* e *rimodellamento*, interagiscano reciprocamente: in particolare, ci occuperemo di un tessuto che cresce e rimodella la propria struttura interna *in risposta* alla crescita. I fenomeni in studio saranno opportunamente modellati, ricorrendo ad una generalizzazione della decomposizione moltiplicativa di Bilby-Kröner-Lee (BKL) del gradiente di deformazione [5], che conduce all'introduzione del *tensore di crescita* e del *tensore di rimodellamento*. Questi descrivono i cambiamenti della struttura interna del tessuto tumorale indotti, rispettivamente, dalle distorsioni, entrambe anelastiche, legate alla redistribuzione di

massa (crescita) e riarrangiamento strutturale (rimodellamento) del tessuto. Sia il tensore di crescita che quello di rimodellamento sono, in generale, non integrabili, e ciò conduce all'introduzione di una connessione di Levi-Civita [6], con curvatura non nulla, responsabile, oltre a fattori chimici e meccanici, dell'evoluzione delle disomogeneità indotte dalla crescita¹ [4, 7]. Pertanto, studiamo l'influenza della curvatura sulla crescita stessa.

Il *tensore di rimodellamento* è utilizzato per modellare i processi di riorganizzazione interna e, facendo riferimento alla *Teoria di Aifantis* [8], estendiamo la letteratura esistente [7, 9, 12], ammettendo che le distorsioni plastiche esibiscano un comportamento non locale. Infatti, come osservato in [1], se gli sforzi dovuti a tali distorsioni si concentrano in zone poco estese, ossia fino a quasi a divenire “interfacce”, si necessita di un modello “non-locale” di plasticità². A tal fine, arricchiamo la cinematica del sistema con un nuovo descrittore, chiamato *distorsione plastica effettiva non locale* [13, 14], il cui gradiente permette di ricavare informazioni in merito alle disomogeneità non locali prodotte dalle distorsioni plastiche. Più precisamente, in [13] gli Autori definiscono tale descrittore scalare come una “*misura delle disomogeneità della plasticità microstrutturale*”. Tuttavia, nel nostro lavoro, esso è più appropriatamente interpretabile come una variabile definita per risolvere, in modo esplicito e accurato, le disomogeneità indotte dalle distorsioni plastiche del tessuto nelle regioni in cui lo sforzo supera una certa soglia, ossia quelle in cui la crescita è predominante e la deformazione è inibita [1]. Si pensi, ad esempio, al caso di crescita in una regione del fluido ricca di nutrienti ma prossima ad altri tessuti di rigidità molto maggiore. L'interesse per lo studio dei processi di crescita e rimodellamento risiede nel fatto che entrambi contribuiscono al cambiamento della struttura interna e delle proprietà meccaniche del tessuto tumorale. In aggiunta agli approcci basati, ad esempio, sulla *Meccanica Statistica* [15] o sulle *Teorie Cinetiche* [16, 17, 18], anche gli strumenti della *Meccanica dei Continui* forniscono, in alcuni casi, un contributo efficace per descrivere questi fenomeni, quando questi possono essere studiati alla scala continua e, in particolare, in termini di cambiamenti di forma e di evoluzione strutturale del tessuto. D'altra parte, il ruolo della meccanica non è solo nell'effetto modulante della meccanotrasduzione [1, 9, 10]. Piuttosto, dà un contributo attraverso il rimodellamento del tessuto in cui avviene la crescita, a volte modificando la sua risposta in modo apprezzabile. Ad esempio, il recente lavoro di *Mascheroni et al.* [9], sembra

¹ Si noti che il termine “disomogeneità” è inteso nel senso di *Epstein & Maugin* [4] e si riferisce al fatto che, come spiegato in [1], la crescita di una parte di tessuto, costituita da un unico materiale, si traduce essenzialmente in una redistribuzione della massa.

² Si noti che, come in [1], anche qui il termine “non-locale” è inteso in senso lato: ossia, anche in assenza di equazioni integro-differenziali, si considera una “diffusione” delle distorsioni plastiche ad opera di una opportuna *funzione di Green*, soluzione fondamentale dell'equazione che lega le distorsioni plastiche visibili a quelle della microstruttura. Si consulti [13] per ulteriori dettagli sul tema.

mostrare che il rimodellamento può essere concepito come un fattore che promuove la crescita del tumore nello stadio avascolare.

Spinti da queste motivazioni, l'intento di questo lavoro di Tesi è analizzare l'effetto delle distorsioni plastiche sugli sforzi meccanici e, quindi, sul termine che descrive la crescita attraverso la meccanotrasduzione [1]. Per far ciò, prenderemo spunto dal già menzionato lavoro di *Anand et al.* [13], in cui gli Autori utilizzano un approccio secondo la “Teoria Gradiente” per lo studio della regolarizzazione delle *shear bands* in materiali elasto-plastici.

1.1 Struttura della Tesi

La Tesi è organizzata come segue. Nel Capitolo 2, richiameremo alcuni concetti della Meccanica dei Continui e della Teoria delle Miscele: introdurremo la generalizzazione della decomposizione BKL e mostreremo come è possibile introdurre la curvatura scalare, associata al fenomeno della crescita. Il Capitolo 3 è il *cuore* della Tesi: presenteremo il modello matematico proposto in [1] per lo studio della crescita e del rimodellamento in tessuti tumorali isotropi. Partendo dalle leggi di bilancio di massa, specificheremo ciascuno dei *vincoli cinematici* imposti [1, 13] e discuteremo nel dettaglio come questi agiscono sui descrittori cinematici della teoria. Ricorrendo al Principio delle Potenze Virtuali e, quindi, allo studio della dissipazione, stabiliremo il modello costitutivo e valideremo la *consistenza* della teoria proposta. Concluderemo elencando le equazioni che costituiscono il modello matematico, la loro natura e le incognite che coinvolgono. Nel Capitolo 4, discutiamo i risultati ottenuti, adattando il modello per lo studio di un problema *benchmark* preso dalla letteratura [7]. Infine, nel Capitolo 5, riassumeremo le novità introdotte dal modello proposto e ne rimarcheremo le “limitazioni”, proponendo, quindi, alcuni spunti per ricerche future. Seguiranno alcune Appendici per mostrare al Lettore lo svolgimento dettagliato di alcuni calcoli.

I risultati principali di questo lavoro di Tesi sono tratti dal lavoro “A study of growth and remodelling in isotropic tissues, based on Aifantis theory of Strain Gradient Plasticity” [1], di Alfio Grillo, Salvatore Di Stefano, Ariel Ramírez-Torres e Michele Loverre, scritto su invito e che sarà, sperabilmente a breve, sottoposto alla rivista scientifica Gesellschaft f. Angewandte Mathematik und Mechanik (GAMM).

Capitolo 2

Richiami di Meccanica dei Continui

Lo scopo di questo Capitolo è introdurre alcuni concetti fondamentali della Meccanica dei Continui, nonché le definizioni che saranno utilizzate nel seguito. Presenteremo, inoltre, una generalizzazione della decomposizione di Bilby-Krüner-Lee del gradiente dei deformazione.

Per la redazione del Capitolo, sono stati consultati i testi [6, 7, 14, 19].

2.1 Cinematica dei corpi continui

Indichiamo con \mathcal{S} lo spazio Euclideo tridimensionale, con $T_x\mathcal{S}$ lo spazio tangente a \mathcal{S} in un suo punto x e con $T_x^*\mathcal{S}$ il suo duale. Inoltre, denotiamo con $T\mathcal{S} = \sqcup_{x \in \mathcal{S}} T_x\mathcal{S} = \sqcup_{x \in \mathcal{S}} (\{x\} \times T_x\mathcal{S})$ il fibrato tangente ad \mathcal{S} e con $T^*\mathcal{S}$ il suo duale. Infine, introduciamo il tensore metrico $\mathbf{g}(x) : T_x\mathcal{S} \times T_x\mathcal{S} \rightarrow \mathbb{R}$ associato a \mathcal{S} , per ogni $x \in \mathcal{S}$. Identifichiamo un corpo continuo con una regione di \mathcal{S} , chiamata *configurazione di riferimento* e indicata con \mathcal{B} . In modo analogo, possiamo definire lo spazio tangente a \mathcal{B} in un suo punto X e il suo duale, $T_X\mathcal{B}$ e $T_X^*\mathcal{B}$, il fibrato tangente a \mathcal{B} e il suo duale, $T\mathcal{B}$ e $T^*\mathcal{B}$, e il tensore metrico $\mathbf{G}(X) : T_X\mathcal{B} \times T_X\mathcal{B} \rightarrow \mathbb{R}$ associato a \mathcal{B} , per ogni $X \in \mathcal{B}$.

Definizione 2.1.1. (Funzioni proiezione, [19]).

Le funzioni

$$\mathcal{X} : \mathcal{B} \times \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{B}, \quad \mathcal{X}(X, t) = X, \quad \forall (X, t) \in \mathcal{B} \times \mathcal{I}, \quad (2.1a)$$

$$\xi : \mathcal{S} \times \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{S}, \quad \xi(x, t) = x, \quad \forall (x, t) \in \mathcal{S} \times \mathcal{I}, \quad (2.1b)$$

sono dette *proiezioni sulla componente spaziale* associate alla configurazione di riferimento \mathcal{B} e allo spazio Euclideo tridimensionale \mathcal{S} , rispettivamente. Inoltre, le

funzioni

$$\mathcal{T} : \mathcal{B} \times \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{I}, \quad \mathcal{T}(X, t) = t, \quad \forall (X, t) \in \mathcal{B} \times \mathcal{I}, \quad (2.2a)$$

$$\tau : \mathcal{S} \times \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{I}, \quad \tau(x, t) = t, \quad \forall (x, t) \in \mathcal{S} \times \mathcal{I} \quad (2.2b)$$

sono dette *proiezioni sulla componente temporale* associate alla configurazione di riferimento \mathcal{B} e allo spazio Euclideo tridimensionale \mathcal{S} , rispettivamente.

Definizione 2.1.2. (Moto, [6, 20])

Definiamo *moto* la mappa $\chi : \mathcal{B} \times \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{S}$ che genera la famiglia ad un parametro di diffeomorfismi $\chi(\cdot, t) : \mathcal{B} \rightarrow \mathcal{S}$, per ogni $t \in \mathcal{I}$, essendo $\mathcal{I} \subset \mathbb{R}$ un intervallo di tempo.

Denotiamo con \mathcal{B}_t la *configurazione attuale* del corpo [6], cioè l'immagine di \mathcal{B} attraverso $\chi(\cdot, t)$, per ogni $t \in \mathcal{I}$.

A questo punto, al fine di semplificare la notazione, facciamo riferimento al seguente formalismo, per risolvere la dipendenza spaziale e temporale delle quantità di interesse che saranno in seguito introdotte. In particolare, definiamo

$$\Pi := (\mathcal{X}, \mathcal{T}) : \mathcal{B} \times \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{B} \times \mathcal{I}, \quad (2.3a)$$

$$\kappa := (\chi, \mathcal{T}) : \mathcal{B} \times \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{S} \times \mathcal{I}, \quad (2.3b)$$

$$\pi := (\xi, \tau) : \mathcal{S} \times \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{S} \times \mathcal{I}, \quad (2.3c)$$

tali che $\Pi(X, t) = (\mathcal{X}(X, t), \mathcal{T}(X, t)) = (X, t)$ e $\kappa(X, t) = (\chi(X, t), \mathcal{T}(X, t)) = (\chi(X, t), t)$, per ogni $(X, t) \in \mathcal{B} \times \mathcal{I}$, e $\pi(x, t) = (\xi(x, t), \tau(x, t)) = (x, t)$, per ogni $(x, t) \in \mathcal{S} \times \mathcal{I}$.

Definizione 2.1.3. (Gradiente di deformazione, [6])

Definiamo *gradiente di deformazione* \mathbf{F} la mappa tangente di χ , i.e. $\mathbf{F}(X, t) := [T\chi \circ \Pi](X, t) : T_X\mathcal{B} \rightarrow T_{\chi(X, t)}\mathcal{S}$.

Definizione 2.1.4. (Tensore destro di deformazione di Cauchy-Green, [6])

Definiamo *tensore destro di deformazione di Cauchy-Green* \mathbf{C} il “pull-back” attraverso \mathbf{F} della metrica Euclidea \mathbf{g} , i.e.

$$\mathbf{C} = [(\mathbf{F}^T \mathbf{g}) \circ \kappa] \mathbf{F}. \quad (2.4)$$

Definizione 2.1.5. (Tensore sinistro di deformazione di Cauchy-Green, [6])

Definiamo *tensore sinistro di deformazione di Cauchy-Green* \mathbf{b} il “push-forward” attraverso \mathbf{F} della metrica Euclidea \mathbf{G} , tale che

$$\mathbf{b} \circ \kappa = \mathbf{F} \mathbf{G} [\mathbf{F}^T \circ \kappa]. \quad (2.5)$$

Definizione 2.1.6. (Velocità lagrangiana ed euleriana, [6, 14])

Definiamo *velocità lagrangiana* \mathbf{V} la derivata parziale rispetto al tempo della mappa χ , i.e. $\mathbf{V}(X, t) := [\dot{\chi} \circ \Pi](X, t) : T_X\mathcal{B} \rightarrow T_{\chi(X, t)}\mathcal{S}$. Definiamo la *velocità euleriana* $\mathbf{v}(\cdot, t) : \mathcal{S} \rightarrow T\mathcal{S}$, per ogni $t \in \mathcal{I}$, tale che $\mathbf{V}(\cdot, t) = [\mathbf{v}(\cdot, t) \circ \chi(\cdot, t)]$, per ogni $t \in \mathcal{I}$.

2.2 Teoria delle miscele

In questa Sezione, daremo alcune definizioni che saranno utilizzate per la descrizione del sistema che sarà oggetto di studio e, in particolare, forniremo una descrizione della cinematica del sistema binario, adottando la teoria proposta in [21], e recentemente utilizzata in [22].

Denotiamo con $\mathcal{C}_s(t) \equiv \chi(\mathcal{B}, t)$ e con $\mathcal{C}_f(t)$ i sottoinsiemi di \mathcal{S} occupati dalla fase solida e dalla fase fluida al tempo $t \in \mathcal{I}$, rispettivamente. Ne segue che $\mathcal{C}_t := \mathcal{C}_s(t) \cap \mathcal{C}_f(t)$ è il sottoinsieme di \mathcal{S} in cui si trova il sistema binario all'istante di tempo $t \in \mathcal{I}$. Anche se $\chi(\cdot, t) : \mathcal{B} \rightarrow \mathcal{S}$ non è invertibile, la mappa $\hat{\chi}(\cdot, t) : \mathcal{B} \rightarrow \mathcal{C}_s(t)$, definita da $\hat{\chi}(X, t) = \chi(X, t)$ per ogni $(X, t) \in \mathcal{B} \times \mathcal{I}$ è invertibile e tale che $\mathcal{B} = \hat{\chi}^{-1}(\mathcal{C}_s(t), t)$. In generale, si ha che $\hat{\chi}^{-1}(\mathcal{C}_s(t), t) \subset \mathcal{B}$. Tuttavia, nel seguito, lavoreremo con l'ipotesi che $\hat{\chi}^{-1}(\mathcal{C}_s(t), t) = \mathcal{B}$, poiché supponiamo che, per ogni $t \in \mathcal{I}$, $\mathcal{C}_s(t) = \mathcal{C}_t$. Pertanto, utilizzando la Definizione 2.1.6, possiamo introdurre le velocità spaziali \mathbf{v}_s e \mathbf{v}_f della fase solida e della fase fluida, rispettivamente. In particolare, $\mathbf{V}_s(X, t) = \dot{\chi}(X, t)$ è la velocità materiale della fase solida, e la sua controparte Euleriana è definita tramite la composizione con il moto, i.e. $\mathbf{v}_s(x, t) = \mathbf{v}_s(\chi(X, t), t) = \mathbf{V}_s(X, t)$, pertanto $\mathbf{V}_s(\cdot, t) \circ \chi(\cdot, t) = \mathbf{v}_s(\cdot, t)$, per ogni $t \in \mathcal{I}$. Il moto della fase fluida è invece descritto dalla velocità Euleriana $\mathbf{v}_f(x, t)$, valutata in ogni punto $x \in \mathcal{S}$ occupato dal fluido, e al tempo $t \in \mathcal{I}$. La sua controparte Lagrangiana è definita per composizione, i.e. $\mathbf{V}_f(\cdot, t) \equiv \mathbf{v}_f(\cdot, t) \circ \chi(\cdot, t)$, tale che $\mathbf{V}_f(X, t) = \mathbf{v}_f(\chi(X, t), t)$.

Infine, allo scopo di “misurare” la quantità di ciascuna fase in ogni punto del corpo, diamo le seguenti definizioni.

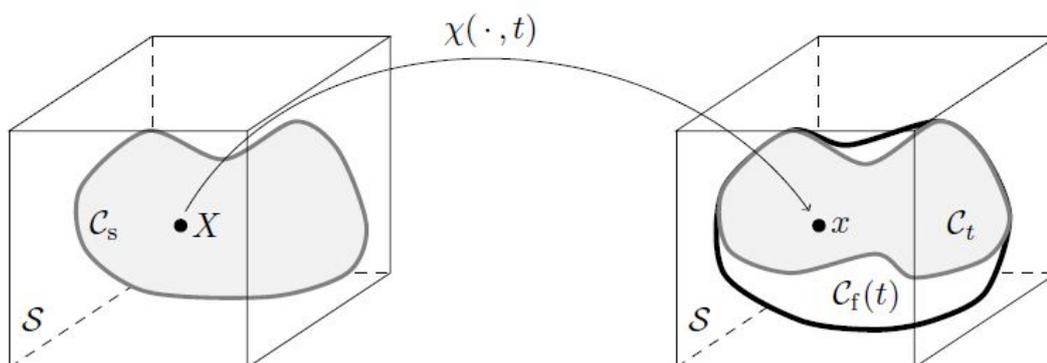


Figura 2.1. Rappresentazione schematica della cinematica del sistema binario considerato. Immagine tratta e riadattata da [22].

Definizione 2.2.1. (Frazione volumetrica, [7])

Definiamo *frazione volumetrica* $\varphi_\alpha : \mathcal{S} \times \mathcal{I} \rightarrow [0, 1]$ della fase α -esima di una miscela il rapporto tra il volume della fase α -esima e il volume totale della miscela considerata. La sua controparte lagrangiana $\phi_\alpha : \mathcal{B} \times \mathcal{I} \rightarrow [0, 1]$ è tale che $\phi_\alpha(\cdot, t) = [\varphi_\alpha(\cdot, t) \circ \chi(\cdot, t)]$, per ogni $t \in \mathcal{I}$.

Definizione 2.2.2. (Densità di massa, [7])

Definiamo *densità di massa* $\rho_\alpha : \mathcal{S} \times \mathcal{I} \rightarrow \mathbb{R}$ della fase α -esima della miscela la massa della fase α -esima contenuta nell'unità di volume della fase stessa.

Definizione 2.2.3. (Densità di massa apparente, [7])

Definiamo *densità di massa apparente* $\varphi_\alpha \rho_\alpha$ della fase α -esima della miscela la massa della fase α -esima contenuta nell'unità di volume della miscela totale.

2.3 Decomposizione di Bilby-Kröner-Lee

Come già anticipato nel Capitolo 1, supponiamo che l'evoluzione meccanica del tessuto sia dettato da tre fenomeni: rimodellamento, crescita e distorsioni elastiche. Ricorriamo, dunque, alla decomposizione moltiplicativa del gradiente di deformazione \mathbf{F} , che proponiamo nella forma

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_e \mathbf{F}_p \mathbf{F}_\gamma. \quad (2.6)$$

In (2.6), \mathbf{F}_e , \mathbf{F}_p , e \mathbf{F}_γ descrivono, rispettivamente, le distorsioni elastiche del tessuto, le distorsioni che accompagnano il riarrangiamento plastico della struttura interna del tessuto e le distorsioni associate all'assorbimento o alla perdita di massa.

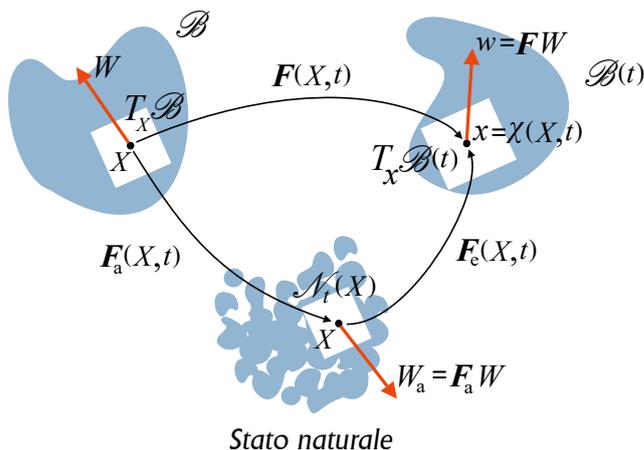


Figura 2.2. Rappresentazione schematica della decomposizione BKL. Immagine tratta e riadattata da [7].

Per comprendere meglio la fisica che si “nasconde” dietro la decomposizione proposta in (2.6), conviene fare un passo indietro e osservare che tale decomposizione è una generalizzazione della nota decomposizione di Bilby-Kröner-Lee (BKL), ossia $\mathbf{F} = \mathbf{F}_e \mathbf{F}_a$.

Da un punto di vista concettuale, la decomposizione BKL descrive l'impossibilità di riportare un corpo continuo nella sua configurazione di riferimento, quando quest'ultimo abbia subito un processo anelastico, semplicemente rimuovendo i carichi applicati [12]. Piuttosto, nel momento in cui i carichi esterni sono rimossi, il corpo occuperà una configurazione diversa da quella di riferimento e quella corrente, nella quale sono presenti sforzi e deformazioni residui. Per eliminare questi ultimi, dobbiamo immaginare di tagliare il corpo in piccoli elementi disgiunti (cioè intorno dei punti materiali) e riportare “virtualmente” ciascuno di essi ad uno stato scarico. La collezione di tutti questi elementi di corpo scarico è detto *stato naturale* [5, 12]. Con riferimento alla Figura 2.3, possiamo quindi interpretare \mathbf{F}_a come la distorsione plastica che è necessario applicare ad un intorno materiale dei punti della configurazione di riferimento, per ottenere gli elementi di corpo raccolti in uno stato naturale, mentre, sotto l'ipotesi di comportamento elastico del materiale dal suo stato naturale, \mathbf{F}_e è la distorsione elastica che deve essere applicata agli elementi di corpo per ritrovare la configurazione attuale. In particolare, per ogni coppia $(X, t) \in \mathcal{B} \times \mathcal{I}$, definiamo $\mathbf{F}_a(X, t)$ in modo che mappi vettori di $T_X \mathcal{B}$ in vettori “rilassati” di un altro spazio vettoriale, che denoteremo con $\mathcal{N}_t(X)$ e può essere identificato con l'immagine di $T_X \mathcal{B}$ attraverso $\mathbf{F}_a(X, t)$ [23]. Pertanto, possiamo scrivere che $\mathbf{F}_a(X, t) : T_X \mathcal{B} \rightarrow \mathcal{N}_t(X)$ e, combinando questo risultato con la definizione di $\mathbf{F}(X, t)$, possiamo esprimere la parte elastica di \mathbf{F} come $\mathbf{F}_e(X, t) : \mathcal{N}_t \rightarrow T_{\chi(X, t)} \mathcal{S}$. Il termine \mathbf{F}_a può diversi fenomeni imputabili a cause diverse. Nel presente lavoro, supporremo che $\mathbf{F}_a = \mathbf{F}_p \mathbf{F}_\gamma$. Adottiamo l'ordine mostrato in (2.6) perché, nel presente lavoro, abbiamo in mente un tessuto che cresce e rimodella la sua struttura interna *in risposta* alla crescita. Ciò nonostante, consideriamo i processi di crescita e riorganizzazione strutturale come indipendenti, ma reciprocamente interagenti. Di conseguenza, consideriamo \mathbf{F}_p e \mathbf{F}_γ come variabili tensoriali cinematiche indipendenti e, seguendo la stessa filosofia delineata in [7, 22, 24, 25], associamo \mathbf{F}_p e \mathbf{F}_γ a gradi di libertà aventi la stessa “dignità” di quelli relativi agli altri descrittori cinematici, cioè \mathbf{v}_s e \mathbf{v}_f [1].

Nel seguito, sarà utile ricordare alcune formule derivanti dalla (2.6), ossia,

$$\dot{\mathbf{F}} \mathbf{F}^{-1} = \dot{\mathbf{F}}_e \mathbf{F}_e^{-1} + \mathbf{F}_e \mathbf{L}_p \mathbf{F}_e^{-1} + \mathbf{F}_e \mathbf{F}_p \mathbf{L}_\gamma \mathbf{F}_p^{-1} \mathbf{F}_e^{-1}, \quad (2.7)$$

dove $\mathbf{L}_p \equiv \dot{\mathbf{F}}_p \mathbf{F}_p^{-1}$ è il tensore *tasso delle distorsioni plastiche* e $\mathbf{L}_\gamma \equiv \dot{\mathbf{F}}_\gamma \mathbf{F}_\gamma^{-1}$ è il tensore *tasso delle distorsioni indotte dalla crescita*. Inoltre, sfruttando il teorema di Binet, il *volume ratio* $J \equiv \det \mathbf{F}$ può essere riscritto come $J = J_e J_p J_\gamma$, dove $J_e \equiv \det \mathbf{F}_e$, $J_p \equiv \det \mathbf{F}_p$, e $J_\gamma \equiv \det \mathbf{F}_\gamma$ denotano, rispettivamente, le variazioni di volume associate alla parte elastica, plastica e di crescita del gradiente di deformazione \mathbf{F} .

2.4 Crescita e curvatura

Il modello matematico che presenteremo nel Capitolo 3 terrà conto del fatto che il *tensore di crescita* \mathbf{F}_γ è, in generale, non integrabile. Una conseguenza di questa proprietà è l'introduzione di una connessione di Levi-Civita¹ [26], con curvatura non nulla che, a sua volta, è la causa dell'evoluzione delle disomogeneità indotte dalla crescita, attraverso la produzione di distorsioni plastiche.

In questa Sezione, mostriamo come è possibile introdurre la curvatura scalare, associata alla crescita, tramite la definizione del *tensore metrico della crescita*, cioè il tensore metrico indotto da \mathbf{F}_γ ,

$$\mathbf{C}_\gamma = \mathbf{F}_\gamma^T \cdot \mathbf{F}_\gamma, \quad (2.8)$$

Per un dato sistema di coordinate, i simboli di Christoffel della suddetta connessione, sono dati da

$$\Gamma^A_{MN} = \frac{1}{2}(\mathbf{C}_\gamma^{-1})^{AB} \left[\frac{\partial(\mathbf{C}_\gamma)_{BN}}{\partial X^M} + \frac{\partial(\mathbf{C}_\gamma)_{BM}}{\partial X^N} - \frac{\partial(\mathbf{C}_\gamma)_{MN}}{\partial X^B} \right], \quad (2.9)$$

e, essendo questi simmetrici negli indici bassi, sappiamo che la torsione \mathbf{Tor} è identicamente nulla [6], ossia vale l'identità

$$\mathbf{Tor} = (\Gamma^A_{MN} - \Gamma^A_{NM}) \mathbf{E}_A \otimes \mathbf{E}^M \otimes \mathbf{E}^N = \mathbf{0}. \quad (2.10)$$

Possiamo dunque calcolare la curvatura scalare, κ_γ , associata alla crescita, tramite l'operazione di doppia contrazione di \mathbf{R} con \mathbf{C}_γ^{-1} [7],

$$\kappa_\gamma = \mathbf{R} : \mathbf{C}_\gamma^{-1}, \quad (2.11)$$

dove $\mathbf{R} = R_{BN} \mathbf{E}^B \otimes \mathbf{E}^N = \mathcal{R}^D_{BDN} \mathbf{E}^B \otimes \mathbf{E}^N$ è il tensore di curvatura di Ricci, essendo \mathcal{R}^A_{BMN} le componenti del tensore di curvatura del quarto ordine generato da \mathbf{C}_γ , cioè [7]

$$\mathcal{R}^A_{BMN} = \frac{\partial \Gamma^A_{BN}}{\partial X^M} - \frac{\partial \Gamma^A_{BM}}{\partial X^N} + \Gamma^A_{MD} \Gamma^D_{BN} - \Gamma^A_{ND} \Gamma^D_{BM}. \quad (2.12)$$

¹ Definiamo connessione di Levi-Civita (su una varietà riemanniana) l'unica connessione a torsione nulla che conserva la metrica. Per non addentrarci nel linguaggio della Geometria Differenziale, ci limitiamo a definire la connessione come un oggetto matematico che “connette” spazi tangenti in punti diversi di una varietà differenziale (Fonte: Wikipedia).

Capitolo 3

Modello matematico

Questo Capitolo è il *cuore* della Tesi poiché verrà presentato il modello matematico proposto in [1] per lo studio della crescita e del rimodellamento in tessuti tumorali isotropi. Sottolineiamo che in letteratura sono stati proposti modelli in cui la crescita e il rimodellamento, essendo indipendenti l'una dall'altro, sono stati trattati come fenomeni studiabili singolarmente (si veda, ad esempio, [7, 9, 12]). Tuttavia, è interessante capire cosa accade quando tali fenomeni interagiscono reciprocamente [1]. D'altra parte, le sostanziali novità del modello, e le motivazioni che ci hanno spinto a formularlo, sono state già elencate nel Capitolo 1. Ci limitiamo ora a ricordare che il tessuto oggetto del nostro studio è descrivibile come un sistema binario, composto da una fase solida e da una fase liquida, e che il modello proposto ha lo scopo di indagare la cinematica “standard” della fase solida e della fase fluida, nonché gli effetti dovuti alle distorsioni indotte dalla crescita e dal rimodellamento.

3.1 Leggi di bilancio di massa

Alla scala di osservazione scelta, lo studio dell'evoluzione di un tessuto biologico è condotto ricorrendo alla “*Teoria delle miscele bifasiche*” [12].

In ogni punto del tessuto considerato, la quantità di solido e di fluido è pari alla densità di massa apparente $\varphi_s \rho_s$ e $\varphi_f \rho_f$, rispettivamente, introdotte nella Sezione 2.2; inoltre, assumiamo che valga la *condizione di saturazione*, ossia $\varphi_f = 1 - \varphi_s$.

Seguendo l'approccio sviluppato in [7, 9], la fase fluida consta di due costituenti: *nutrienti*, con frazione di massa c_N , e “*acqua*”, con frazione di massa $c_w = 1 - c_N$. Come sottolineato in [7], per “*acqua*” intendiamo un fluido composto da alcune sostanze, tra cui i costituenti delle cellule morte che tornano al fluido per essere espulse. Per quanto riguarda la fase solida, supponiamo di avere solo due tipi di cellule: *cellule proliferanti*, con frazione di massa c_p , e *cellule necrotiche*, con frazione

di massa $c_n = 1 - c_p$ ¹. Le prime descrivono l'aumento di massa del tessuto a seguito della consumo dei nutrienti e si trasformano in cellule necrotiche quando la presenza di nutrienti scende al di sotto di una certa concentrazione critica di nutrienti. Le cellule necrotiche, a loro volta, sono assorbite dal fluido e dunque comportano una diminuzione della massa del tessuto. Un'ipotesi piuttosto standard che adottiamo per il modello è ritenere che, durante la transizione da proliferante a necrotica, le cellule conservano la densità di massa e, pertanto, la densità di massa ρ_s è indipendente dalla composizione della fase solida, e può essere trattata come una costante, mentre le frazioni di massa c_p e c_n possono cambiare sia in spazio che in tempo.

Per tener conto della variazione di massa dovuta alle cellule proliferanti e necrotiche, procediamo come in [7] introducendo la legge di bilancio di massa della fase solida: in particolare, sotto l'ipotesi che entrambi i tipi di cellule hanno la stessa velocità \mathbf{v}_s , ovvero la velocità della fase solida, possiamo scrivere una legge di bilancio per ciascun tipo di cellula, ossia [1, 7],

$$\partial_t(\varphi_s \rho_s c_p) + \operatorname{div}(\varphi_s \rho_s c_p \mathbf{v}_s) = r_{pn} + r_{fp} + r_{p\gamma}, \quad (3.1a)$$

$$\partial_t(\varphi_s \rho_s c_n) + \operatorname{div}(\varphi_s \rho_s c_n \mathbf{v}_s) = r_{np} + r_{nf} + r_{n\gamma}. \quad (3.1b)$$

dove r_{pn} , r_{fp} , $r_{p\gamma}$, r_{np} , r_{nf} e $r_{n\gamma}$ denotano i tassi di denota i tassi di assorbimento o deplezione di massa per i costituenti solidi. In particolare [7]:

- r_{pn} rappresenta la porzione di cellule proliferanti che, per unità di volume e per unità di tempo, si trasforma in cellule necrotiche, mentre r_{np} è il tasso con cui sono generate le cellule necrotiche, a spese di quelle proliferanti, e sono tali che valga la condizione $r_{pn} + r_{np} = 0$;
- r_{fp} misura la crescita delle cellule proliferanti dovuta alla presenza dei nutrienti, mentre r_{nf} rappresenta la diminuzione delle cellule necrotiche nel fluido;
- $r_{p\gamma}$ e $r_{n\gamma}$ sono i termini non-standard² legati al fenomeno della crescita ed appositamente introdotti per studiare le possibili conseguenze delle proprietà di \mathbf{F}_γ sulla crescita stessa; la loro presenza è una delle novità introdotte nel modello di *Di Stefano et al.* [7].

A seguito del vincolo $c_n = 1 - c_p$ sulle frazioni di masse, possiamo riscrivere le Equazioni (3.1a)–(3.1b) come segue:

$$\partial_t(\varphi_s \rho_s c_p) + \operatorname{div}(\varphi_s \rho_s c_p \mathbf{v}_s) = r_{pn} + r_{fp} + r_{p\gamma}, \quad (3.2a)$$

¹ Nel seguito, denoteremo con il pedice “N”, “w”, “p” e “n” le quantità associate, rispettivamente, ai nutrienti, all'acqua, alle cellule proliferanti e alle cellule necrotiche.

² Per termini “non-standard”, intendiamo che non è facile darne un'interpretazione fisica. Notiamo, infatti, che r_{pn} , r_{fp} , $r_{p\gamma}$ e r_{np} si riferiscono a processi che sono alla base dell'evoluzione del tumore e, in quanto tali, la loro interpretazione fisica è piuttosto intuitiva.

$$\partial_t(\varphi_s \rho_s) + \operatorname{div}(\varphi_s \rho_s \mathbf{v}_s) = r_s, \quad (3.2b)$$

dove $r_s = r_{fp} + r_{nf} + r_{p\gamma} + r_{n\gamma}$ è la sorgente di massa della fase solida e rappresenta la variazione di massa del tessuto dovuta al fenomeno di crescita.

Inoltre, il fenomeno della crescita è riconducibile alla presenza dei nutrienti nel tessuto biologico. Questi vengono convogliati dalla fase fluida alle cellule proliferanti e riteniamo che attivino o inibiscano la crescita a seconda che superino o meno una certa soglia. Pertanto, in aggiunta alle Equazioni (3.2a)–(3.2b), dobbiamo considerare le leggi di bilancio di massa dei nutrienti e della fase fluida nel suo complesso, ossia [1, 7, 9],

$$\partial_t(\varphi_f \rho_f c_N) + \operatorname{div}(\varphi_f \rho_f c_N \mathbf{v}_f + \mathbf{y}_N) = r_{Np}, \quad (3.3a)$$

$$\partial_t(\varphi_f \rho_f) + \operatorname{div}(\varphi_f \rho_f \mathbf{v}_f) = -r_s, \quad (3.3b)$$

dove \mathbf{v}_f è la velocità della fase fluida, \mathbf{y}_N è il vettore di flusso di massa associato alla velocità nutrienti rispetto a \mathbf{v}_f e r_{Np} è il tasso con cui i nutrienti sono consumati dalle cellule proliferanti. Infine, notiamo che il membro di sinistra di (3.3b) è preso uguale all'opposto di r_s , per garantire la conservazione di massa locale della miscela bifase considerata.

A questo punto, possiamo riformulare le equazioni (3.2a), (3.2b), (3.3a) e (3.3b), introducendo un'ulteriore ipotesi: supponendo, infatti, che le densità di massa della fase solida e della fase fluida possano essere trattate come costanti, cioè $\rho_s(x, t) = \rho_{s0}$ e $\rho_f(x, t) = \rho_{f0}$ per ogni $x \in \mathcal{C}_t$ e $t \in \mathcal{I}$, perveniamo al seguente sistema di equazioni

$$\varphi_s \rho_{s0} D_s c_p = r_{pn} + r_{fp} + r_{p\gamma} - r_s c_p, \quad (3.4a)$$

$$\rho_{s0} D_s \varphi_s + \rho_{s0} \varphi_s \operatorname{div} \mathbf{v}_s = r_s, \quad (3.4b)$$

$$\varphi_f \rho_{f0} D_s c_N + \varphi_f \rho_{f0} \mathbf{w} \cdot \nabla c_N + \operatorname{div} \mathbf{y}_N = r_{Np} + r_s c_N, \quad (3.4c)$$

$$\operatorname{div} \mathbf{v}_s + \operatorname{div}(\varphi_f \mathbf{w}) = \left(\frac{1}{\rho_{s0}} - \frac{1}{\rho_{f0}} \right) r_s, \quad (3.4d)$$

dove, per ogni quantità fisica f , il simbolo $D_s f \equiv \partial_t f + (\nabla f) \mathbf{v}_s$ rappresenta la derivata sostanziale di f rispetto alla velocità della fase solida³ \mathbf{v}_s , il vettore $\mathbf{w} \equiv \mathbf{v}_f - \mathbf{v}_s$ è la velocità relativa della fase fluida rispetto alla fase solida. Infine, osserviamo che il prodotto $\varphi_f \mathbf{w}$ viene spesso definito come *velocità di filtrazione*, sebbene rappresenti effettivamente un vettore di flusso di massa specifico.

Nel seguito, sarà utile osservare che la legge di bilancio di massa (3.4d) può essere

³ Osserviamo che, in modo analogo, possiamo definire la derivata sostanziale di f rispetto alla velocità della fase fluida \mathbf{v}_s , ossia $D_f f \equiv \partial_t f + (\nabla f) \mathbf{v}_f$. D'altra parte, vale l'identità $D_f f = D_s f + (\nabla f) \mathbf{w}$, essendo $\mathbf{w} \equiv \mathbf{v}_f - \mathbf{v}_s$.

equivalentemente riscritta come [1]

$$\varphi_s \operatorname{div} \mathbf{v}_s + \varphi_f \operatorname{div} \mathbf{v}_f + (\nabla \varphi_f) \mathbf{w} = \left(\frac{1}{\rho_{s0}} - \frac{1}{\rho_{f0}} \right) r_s. \quad (3.5)$$

Come si è soliti fare⁴, concludiamo questa Sezione riscrivendo le equazioni (3.4a)–(3.4d) nella configurazione di riferimento \mathcal{B} . A tal fine, introduciamo i vettori di flusso materiale

$$\mathbf{Q}(X, t) = J(X, t) [\varphi_f(\chi(X, t), t) \mathbf{w}(\chi(X, t), t)] \mathbf{F}^{-T}(X, t), \quad (3.6a)$$

$$\mathbf{Y}_N(X, t) = J(X, t) [\mathbf{y}_N(\chi(X, t), t)] \mathbf{F}^{-T}(X, t), \quad (3.6b)$$

associati alla velocità di filtrazione $\varphi_f \mathbf{w}$ e al vettore di flusso di massa dei nutrienti \mathbf{y}_N , rispettivamente. Pertanto, tramite opportune trasformazioni di Piola, otteniamo

$$\Phi_s \rho_{s0} \dot{\omega}_p = R_{pn} + R_{fp} + R_{p\gamma} - R_s \omega_p, \quad (3.7a)$$

$$\rho_{s0} \dot{\Phi}_s = R_s, \quad (3.7b)$$

$$\Phi_f \rho_{f0} \dot{\omega}_N + \rho_{f0} \mathbf{Q} \operatorname{Grad} \omega_N + \operatorname{Div} \mathbf{Y}_N = R_{Np} + R_s \omega_N, \quad (3.7c)$$

$$\dot{J} + \operatorname{Div} \mathbf{Q} = \left(\frac{1}{\rho_{s0}} - \frac{1}{\rho_{f0}} \right) R_s. \quad (3.7d)$$

dove, per ogni $X \in \mathcal{B}$ e $t \in \mathcal{I}$, denotiamo con [1]

$$\Phi_\alpha(X, t) = J(X, t) \varphi_\alpha(\chi(X, t), t), \quad \alpha \in \{s, f\}, \quad (3.8a)$$

$$R_\beta(X, t) = J(X, t) r_\beta(\chi(X, t), t), \quad \beta \in \{pn, fp, p\gamma, s, Np\}, \quad (3.8b)$$

$$\omega_v(X, t) = c_v(\chi(X, t), t), \quad v \in \{p, N\}, \quad (3.8c)$$

le frazioni volumetriche materiali, le sorgenti di massa materiali, e le frazioni di massa espresse come funzioni di X e del tempo, rispettivamente. Infine, supponendo valida la legge di Darcy per il fluido e la legge di Fick per i nutrienti, abbiamo $\mathbf{Q} = -\mathbf{K} \operatorname{Grad} p$, dove \mathbf{K} è il tensore materiale di permeabilità, e $\mathbf{Y}_N = -\rho_{f0} \mathbf{D} \operatorname{Grad} \omega_N$, dove \mathbf{D} è il tensore materiale di diffusività dei nutrienti nell'acqua. Pertanto, le Equazioni (3.7c) e (3.7d) possono essere riscritte come

$$\Phi_f \rho_{f0} \dot{\omega}_N - \rho_{f0} (\mathbf{K} \operatorname{Grad} p) \operatorname{Grad} \omega_N - \operatorname{Div} (\rho_{f0} \mathbf{D} \operatorname{Grad} \omega_N) = R_{Np} + R_s \omega_N, \quad (3.9a)$$

$$\dot{J} - \operatorname{Div} (\mathbf{K} \operatorname{Grad} p) = \left(\frac{1}{\rho_{s0}} - \frac{1}{\rho_{f0}} \right) R_s. \quad (3.9b)$$

Le espressioni analitiche dei tensori \mathbf{K} e \mathbf{D} saranno date costitutivamente nel seguito.

⁴ Ai fini dell'implementazione, conviene formulare il problema nella configurazione di riferimento \mathcal{B} , in modo da evitare di lavorare con griglie tempo dipendenti e che, quindi, devono essere aggiornate ad ogni step temporale.

3.2 Sorgenti di massa

Introduciamo le sorgenti di massa utili a descrivere gli scambi di massa tra i costituenti del sistema considerato. A tal fine, riportiamo le espressioni fenomenologiche per i tassi di massa r_{pn} , r_{nf} , r_{Np} e r_{fp} suggerite da [7, 9], e riscritte utilizzando la notazione precedentemente introdotta [1]:

$$r_{\text{pn}} = -\zeta_{\text{pn}} \left\langle 1 - \frac{\omega_{\text{N}}}{\omega_{\text{Ncr}}} \right\rangle_+ \frac{J_\gamma \Phi_{\text{sv}}}{J} \omega_{\text{p}}, \quad (3.10\text{a})$$

$$r_{\text{nf}} = -\zeta_{\text{nf}} [1 - \omega_{\text{p}}] \frac{J_\gamma \Phi_{\text{sv}}}{J}, \quad (3.10\text{b})$$

$$r_{\text{Np}} = -\zeta_{\text{Np}} \frac{\omega_{\text{N}}}{\omega_{\text{N}} + \omega_{\text{N0}}} \frac{J_\gamma \Phi_{\text{sv}}}{J} \omega_{\text{p}}, \quad (3.10\text{c})$$

$$r_{\text{fp}} = \zeta_{\text{fp}} \left\langle \frac{\omega_{\text{N}} - \omega_{\text{Ncr}}}{\omega_{\text{Nenv}} - \omega_{\text{Ncr}}} \right\rangle_+ \left[1 - \frac{\delta_1 \langle \bar{\sigma} \rangle_+}{\delta_2 + \langle \bar{\sigma} \rangle_+} \right] \frac{J - J_\gamma \Phi_{\text{sv}}}{J \varphi_{\text{f0}}} \frac{J_\gamma \Phi_{\text{sv}}}{J} \omega_{\text{p}}, \quad (3.10\text{d})$$

dove l'operatore $\langle \cdot \rangle_+$ restituisce l'argomento a cui è applicato, se l'argomento è maggiore di zero, e zero altrimenti. Tale operatore ci permette di controllare la disponibilità dei nutrienti nel tessuto. Infatti, i tassi r_{pn} e r_{fp} rappresentano processi che avvengono in base alla disponibilità dei nutrienti. Pertanto, procedendo come in [7], introduciamo un valore critico della frazione di massa dei nutrienti, $\omega_{\text{Ncr}} \in [0, 1]$, tale che se $\omega_{\text{N}} \leq \omega_{\text{Ncr}}$, allora le cellule proliferanti muoiono, ossia r_{pn} si attiva, mentre r_{fp} si spegne; viceversa, se $\omega_{\text{N}} > \omega_{\text{Ncr}}$, r_{pn} si spegne e si attiva r_{fp} . Nel seguito, supporremo che ω_{Ncr} è una costante del modello. Anche i coefficienti ζ_{pn} , ζ_{nf} , ζ_{Np} e ζ_{fp} sono costanti e possono essere relazione alle scale di tempo caratteristiche con cui, rispettivamente, le cellule proliferanti muoiono, le cellule necrotiche sono convertite in fluido, i nutrienti sono consumati, e il fluido interstiziale è assorbito dalle cellule proliferanti. Ulteriori commenti sul significato fisico delle Equazioni (3.10a)–(3.10d) sono riportati in [7] e, nel seguito, ci limitiamo a definire le quantità in esse introdotte: la costante $\omega_{\text{N0}} \in]0, 1]$ è un valore di riferimento della concentrazione dei nutrienti, mentre lo scalare $\bar{\sigma}$ è introdotto per modulare la crescita tramite lo sforzo ed è definito come

$$\bar{\sigma} = -\frac{1}{3} (\mathbf{g} : \boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}}), \quad (3.11)$$

dove, $\boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}}$ è il tensore degli sforzi di Cauchy associato alla parte solida e la sua espressione sarà definita costitutivamente nel seguito.

Per quanto riguarda i termini non-standard $r_{\text{p}\gamma}$ e $r_{\text{n}\gamma}$, settiamo $r_{\text{n}\gamma} = 0$ e definiamo $r_{\text{p}\gamma}$ come [7]

$$r_{\text{p}\gamma} = c \left[\zeta_{\text{fp}} \frac{\omega_{\text{N}}}{\omega_{\text{Ncr}}} \frac{J - J_\gamma \Phi_{\text{sv}}}{J \varphi_{\text{f0}}} \frac{J_\gamma \Phi_{\text{sv}}}{J} \omega_{\text{p}} \right] \kappa_\gamma. \quad (3.12)$$

L'Equazione (3.12) è coerente con l'evidenza sperimentale dei casi limiti ed è costruita in modo che l'effetto di κ_γ è amplificato per $\omega_N > \omega_{Ncr}$, ed è ridotto per $\omega_N \leq \omega_{Ncr}$. Infine, osserviamo che l'introduzione di κ_γ nella (3.12) ci consentirà, nel seguito, di ricavare un'equazione non lineare di tipo reazione-diffusione per determinare il parametro di crescita γ [7].

3.3 Vincoli sulle variabili cinematiche

Come già annunciato nel Capitolo 1, il modello che proporremo è fondato su alcune restrizioni sulle variabili cinematiche del modello stesso. Tuttavia, contrariamente a quanto fatto in [13], tali restrizioni non sono imposte *ab initio*, bensì espresse in forma *non olomona* [1]. Nel seguito, specifichiamo tutti i vincoli imposti e discutiamo le loro conseguenze sui descrittori cinematici, seguendo quanto fatto in [1].

3.3.1 Vincoli sul tensore di rimodellamento

Per la formulazione del primo vincolo, ricordiamo l'identità $\dot{\mathbf{F}}_p = \mathbf{L}_p \mathbf{F}_p$, che ci consente di calcolare \mathbf{F}_p , quando \mathbf{L}_p è assegnato. Ricordiamo che, per il tensore \mathbf{L}_p , vale la seguente decomposizione:

$$\mathbf{L}_p = \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{D}_p + \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{W}_p, \quad (3.13)$$

essendo $\boldsymbol{\eta}$ il tensore metrico associato allo stato naturale del tensore, mentre \mathbf{D}_p e \mathbf{W}_p sono la parte simmetrica e anti-simmetrica di \mathbf{L}_p , ossia,

$$\mathbf{D}_p = \text{sym}(\boldsymbol{\eta} \mathbf{L}_p) = \frac{1}{2} (\boldsymbol{\eta} \mathbf{L}_p + \mathbf{L}_p^T \boldsymbol{\eta}), \quad (3.14a)$$

$$\mathbf{W}_p = \text{skew}(\boldsymbol{\eta} \mathbf{L}_p) = \frac{1}{2} (\boldsymbol{\eta} \mathbf{L}_p - \mathbf{L}_p^T \boldsymbol{\eta}). \quad (3.14b)$$

Pertanto, possiamo calcolare \mathbf{F}_p risolvendo l'equazione differenziale [1]

$$\dot{\mathbf{F}}_p = (\boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{D}_p + \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{W}_p) \mathbf{F}_p. \quad (3.15)$$

Seguendo la teoria di [13], il *primo vincolo* su \mathbf{F}_p è ottenuto richiedendo che il *tensore di spin "plastico"*, \mathbf{W}_p , sia identicamente nullo, ossia, $\mathbf{W}_p = \mathbf{0}$. Pertanto, l'Equazione (3.15) diventa

$$\dot{\mathbf{F}}_p = \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{D}_p \mathbf{F}_p. \quad (3.16)$$

Il *secondo vincolo* su \mathbf{F}_p deriva dall'ipotesi di distorsioni plastiche isocore, ossia $J_p = \det \mathbf{F}_p = 1$. Tale relazione può essere tradotta in forma differenziale, cioè, $\dot{J}_p = J_p \text{tr}[\dot{\mathbf{F}}_p \mathbf{F}_p^{-1}] = 0$. In particolare, moltiplicando da destra l'Equazione (3.16)

per \mathbf{F}_p^{-1} e considerando la traccia dell'espressione risultante, questo vincolo conduce all'identità

$$\text{tr}[\boldsymbol{\eta}^{-1}\mathbf{D}_p] = 0. \quad (3.17)$$

Segue che, considerando solo la parte deviatorica di \mathbf{D}_p , ossia il tensore $\tilde{\mathbf{D}}_p = \mathbf{D}_p - \frac{1}{3}\text{tr}[\boldsymbol{\eta}^{-1}\mathbf{D}_p]\boldsymbol{\eta}$, possiamo semplificare ulteriormente la (3.16):

$$\dot{\mathbf{F}}_p = \boldsymbol{\eta}^{-1}\tilde{\mathbf{D}}_p\mathbf{F}_p. \quad (3.18)$$

Infine, basiamo il nostro modello sull'ulteriore ipotesi che $\tilde{\mathbf{D}}_p$ è *coassiale* con un tensore \mathbf{N}_ν , associato allo stato naturale del tessuto e ottenuto normalizzando una misura tensoriale simmetrica di stress che sarà specificata nel seguito. Matematicamente, possiamo introdurre tale ipotesi imponendo che

$$\mathbf{N}_\nu \equiv \frac{\boldsymbol{\eta}\tilde{\mathbf{M}}_\nu\boldsymbol{\eta}}{\|\tilde{\mathbf{M}}_\nu\|_\boldsymbol{\eta}}, \quad (3.19)$$

dove $\tilde{\mathbf{M}}_\nu \equiv \mathbf{M}_\nu - \frac{1}{3}\text{tr}[\boldsymbol{\eta}\mathbf{M}_\nu]\boldsymbol{\eta}^{-1}$ è la parte deviatorica della misura di stress \mathbf{M}_ν , e $\boldsymbol{\eta}\tilde{\mathbf{M}}_\nu\boldsymbol{\eta}$ è la rappresentazione covariante di $\tilde{\mathbf{M}}_\nu$. Pertanto, la condizione di coassialità, interpretabile come il *terzo vincolo* su \mathbf{F}_p , è tradotta dalla seguente identità

$$\tilde{\mathbf{D}}_p = \|\tilde{\mathbf{D}}_p\|_{\boldsymbol{\eta}^{-1}}\mathbf{N}_\nu. \quad (3.20)$$

Notiamo che, in (3.19) e (3.20), le norme $\|\tilde{\mathbf{M}}_\nu\|_\boldsymbol{\eta}$ e $\|\tilde{\mathbf{D}}_p\|_{\boldsymbol{\eta}^{-1}}$ sono definite da

$$\|\tilde{\mathbf{M}}_\nu\|_\boldsymbol{\eta} = \sqrt{\text{tr}[(\boldsymbol{\eta}\tilde{\mathbf{M}}_\nu\boldsymbol{\eta})^\text{T}\tilde{\mathbf{M}}_\nu]}, \quad (3.21a)$$

$$\|\tilde{\mathbf{D}}_p\|_{\boldsymbol{\eta}^{-1}} = \sqrt{\text{tr}[\boldsymbol{\eta}^{-1}\tilde{\mathbf{D}}_p\boldsymbol{\eta}^{-1}\tilde{\mathbf{D}}_p]}, \quad (3.21b)$$

e il loro prodotto coincide con la doppia contrazione $\tilde{\mathbf{M}}_\nu:\tilde{\mathbf{D}}_p = \|\tilde{\mathbf{M}}_\nu\|_\boldsymbol{\eta}\|\tilde{\mathbf{D}}_p\|_{\boldsymbol{\eta}^{-1}}$. Inoltre, per semplificare la notazione, ricorriamo alla definizione di *deformazione plastica accumulata* [13], introducendo lo scalare ε_p , definito come

$$\varepsilon_p(X, t) \equiv \sqrt{\frac{3}{2}} \int_0^t \|\tilde{\mathbf{D}}_p(X, \tau)\|_{\boldsymbol{\eta}^{-1}} d\tau, \quad (3.22)$$

che ci consente di riscrivere la (3.20) come

$$\tilde{\mathbf{D}}_p = \sqrt{\frac{2}{3}} \dot{\varepsilon}_p \mathbf{N}_\nu. \quad (3.23)$$

Combinando la (3.23) con la (3.18), otteniamo la seguente equazione differenziale ordinaria per \mathbf{F}_p [1]

$$\mathbf{L}_p = \sqrt{\frac{2}{3}} \dot{\varepsilon}_p \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{N}_\nu \Rightarrow \dot{\mathbf{F}}_p = \left(\sqrt{\frac{2}{3}} \dot{\varepsilon}_p \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{N}_\nu \right) \mathbf{F}_p. \quad (3.24)$$

Dall'Equazione (3.24) possiamo dedurre un'importante conseguenza: poiché il tensore del secondo ordine \mathbf{L}_p è unicamente definito da $\dot{\varepsilon}_p$, allora i gradi di libertà strutturali del corpo, originariamente rappresentati da \mathbf{F}_p , “si condensano” nella variabile scalare ε_p .

3.3.2 Vincoli sul tensore di crescita

Consideriamo adesso il tensore \mathbf{F}_γ e i vincoli su esso imposti, al fine di riformulare la legge di bilancio di massa (3.7b). Utilizzando la decomposizione $J = J_e J_p J_\gamma$ e ricordando la condizione $J_p = 1$, riscriviamo la quantità $J\varphi_s$ come

$$J\varphi_s = J_\gamma \Phi_{s\nu}, \quad (3.25)$$

dove $\Phi_{s\nu} \equiv J_e \varphi_s$ indica la frazione volumetrica della fase solida, calcolata rispetto la misura di volume dello *stato naturale*. Pertanto, l'Equazione (3.7b) diventa

$$\rho_{s0} \dot{J}_\gamma \Phi_{s\nu} + \rho_{s0} J_\gamma \dot{\Phi}_{s\nu} = R_s. \quad (3.26)$$

A questo punto, possiamo introdurre il *primo vincolo* su \mathbf{F}_γ , che è un'ipotesi piuttosto standard nella *Meccanica della Crescita* (si veda, ad esempio, [4, 27, 28]): scegliamo il tensore di crescita \mathbf{F}_γ in modo tale che la derivata temporale del suo determinante, J_γ , compensi la sorgente di massa R_s . In formule, ricordando che $\dot{J}_\gamma = J_\gamma \text{tr}[\dot{\mathbf{F}}_\gamma \mathbf{F}_\gamma^{-1}] = J_\gamma \text{tr}[\mathbf{L}_\gamma]$, traduciamo tale vincolo come segue:

$$\rho_{s0} J_\gamma \Phi_{s\nu} \text{tr}[\mathbf{L}_\gamma] = R_s \quad \Rightarrow \quad \text{tr}[\mathbf{L}_\gamma] = \frac{R_s}{\rho_{s0} \Phi_{s\nu} J_\gamma}, \quad (3.27)$$

Osserviamo che, sostituendo nella (3.26) il vincolo appena introdotto, otteniamo $\rho_{s0} J_\gamma \dot{\Phi}_{s\nu} = 0$. Tale identità implica che la frazione volumetrica $\Phi_{s\nu}$ è necessariamente indipendente dal tempo e che Φ_s può essere espressa come $\Phi_s = J_\gamma \Phi_{s\nu}$.

Il *secondo vincolo* su \mathbf{F}_γ può essere dedotto dall'ipotesi di crescita isotropa; infatti, per la classe di problemi che intendiamo analizzare, tale ipotesi è confermata dall'evidenza fenomenologica [29, 30]. Per interpretare questo vincolo, consideriamo la decomposizione polare (destra) di \mathbf{F}_γ , ossia $\mathbf{F}_\gamma = \mathbf{R}_\gamma \mathbf{U}_\gamma$, dove \mathbf{R}_γ e \mathbf{U}_γ sono, rispettivamente, i tensori di rotazione e di stretch associati a \mathbf{F}_γ [7]. Pertanto, l'ipotesi di isotropia può essere tradotta in restrizioni cinematiche, assumendo che $\mathbf{R}_\gamma = \mathbf{I}$

e $\mathbf{U}_\gamma = \gamma \mathbf{I}$, dove \mathbf{I} è il tensore identità. Pertanto, $\mathbf{F}_\gamma = \gamma \mathbf{I}$ e la (3.27) può essere riscritta come [1]

$$\frac{\dot{\gamma}}{\gamma} = \frac{R_s}{3\rho_{s0}\Phi_{s\nu}J_\gamma} \quad \Rightarrow \quad \dot{\gamma} = \frac{R_s}{3\rho_{s0}\Phi_{s\nu}\gamma^2}. \quad (3.28)$$

Ricordiamo che lo scalare R_s è la controparte materiale di r_s ed è, quindi, definito dalla somma $R_{fp} + R_{nf} + R_{p\gamma} + R_{n\gamma}$. Per ulteriori commenti sull'Equazione (3.28), rimandiamo alla Sezione 3.8.

3.4 Distorsione plastica non locale

Una sostanziale novità introdotta dal modello matematico è il comportamento non locale delle distorsioni plastiche. Infatti, come osservato in [1], se gli sforzi dovuti a tali distorsioni si concentrano in zone molto strette, un modello locale potrebbe condurre a risultati meno precisi e, in alcuni casi, lontani da quelli desiderati. Pertanto, al fine di formulare una teoria “non locale” di plasticità, arricchiamo la cinematica del sistema con un nuovo descrittore cinematico, chiamato *distorsione plastica effettiva non locale* [13, 14], il cui gradiente permette di ricavare informazioni in merito alle disomogeneità non locali prodotte dalle distorsioni plastiche. Più precisamente, in [13] gli Autori definiscono tale descrittore scalare come una “misura delle disomogeneità della plasticità microstrutturale” e conducono uno studio sulla regolarizzazione delle *shear bands* in materiali elasto-plastici. Indicheremo con $e_p: \mathcal{C}_t \times \mathcal{I} \rightarrow \mathbb{R}$ questo nuovo descrittore cinematico e, nel nostro modello, sarà più appropriato interpretarlo come una variabile definita per risolvere esplicitamente le disomogeneità indotte dalle distorsioni plastiche del tessuto [1]. Inoltre, definiamo il “campo Lagrangiano” \mathbf{e}_p , tale che $\mathbf{e}_p(X, t) = e_p(\chi(X, t), t)$, e il suo gradiente materiale $\text{Grad } \mathbf{e}_p(X, t) = [\nabla e_p(\chi(X, t), t)]\mathbf{F}(X, t)$.

3.5 Principio delle Potenze Virtuali

Avendo adesso chiaro il quadro cinematico del problema in esame, possiamo esplicitare la potenza meccanica del sistema e, quindi, le velocità generalizzate che la definiscono. In particolare, dalla discussione riportata nelle Sezione 3.3, tali velocità possono essere raccolte nel seguente insieme di campi [1],

$$\mathcal{V} = (\mathbf{v}_s, \nabla \mathbf{v}_s, D_s \varepsilon_p, D_s e_p, \nabla(D_s e_p) \mid \mathbf{v}_f, \nabla \mathbf{v}_f), \quad (3.29)$$

che sarà utilizzato per definire la potenza meccanica interna e esterna. Osserviamo che le velocità generalizzate \mathbf{v}_f e $\nabla \mathbf{v}_f$ sono sufficienti a caratterizzare la potenza interna del sistema associata alla fase fluida, mentre la fase solida necessita, non

solo dei descrittori *standard*, ma anche di quelli *non-standard*. Utilizzando il gergo di *Di Carlo et al.* [24], i termini *standard*, ossia, $\mathbf{v}_s \cdot \nabla \mathbf{v}_s$, tengono conto solo delle variazioni di forma “*visibile*” del sistema, mentre i termini *non standard* sono le velocità generalizzate $D_s \varepsilon_p$, $D_s \gamma$, $D_s \boldsymbol{\varepsilon}_p$, e $\nabla(D_s \varepsilon_p)$, sono introdotte per definire la potenza spesa affinché avvengano i cambiamenti strutturali del sistema. Coerentemente con (3.29), utilizzando la medesima notazione proposta in [1], introduciamo anche la collezione delle velocità virtuali

$$\mathcal{V}_v = (\mathbf{u}_s, \nabla \mathbf{u}_s, u_\varepsilon, u_p, \nabla u_p | \mathbf{u}_f, \nabla \mathbf{u}_f) \in \mathcal{V}_v, \quad (3.30)$$

dove \mathcal{V}_v è lo spazio di tutte le velocità virtuali, \mathbf{u}_s , $\nabla \mathbf{u}_s$, \mathbf{u}_f , e $\nabla \mathbf{u}_f$ sono le controparti virtuali di \mathbf{v}_s , $\nabla \mathbf{v}_s$, \mathbf{v}_f , e $\nabla \mathbf{v}_f$, rispettivamente, mentre i campi *non-standard* u_ε , u_p , e ∇u_p rappresentano le velocità virtuali corrispondenti ai tassi $D_s \varepsilon_p$, $D_s \varepsilon_p$, e $\nabla(D_s \varepsilon_p)$, rispettivamente.

Indichiamo con $\mathcal{C}_t \subset \mathcal{S}$ una porzione dello spazio Euclideo in cui la fase solida e la fase fluida coesistono, e con $\Gamma_t^N \subset \partial \mathcal{C}_t$ la porzione della frontiera di \mathcal{C}_t su cui sono imposte condizioni al contorno di Neumann. Trascurando tutte le forze inerziali e le forze a lungo raggio (come, ad esempio, la forza di gravità), possiamo, pertanto, definire la *potenza virtuale interna*, $\mathcal{W}_v^{(i)}(\mathcal{V}_v)$ e la *potenza virtuale esterna* del sistema, $\mathcal{W}_v^{(e)}(\mathcal{V}_v)$, ossia i funzionali lineari e continui definiti su \mathcal{V}_v , identificati tramite le espressioni [1]

$$\mathcal{W}_v^{(i)}(\mathcal{V}_v) \equiv \int_{\mathcal{C}_t} \{ \boldsymbol{\sigma}_s : \mathbf{g} \nabla \mathbf{u}_s + \mathbf{m}_s \cdot \mathbf{u}_s + \boldsymbol{\sigma}_f : \mathbf{g} \nabla \mathbf{u}_f + \mathbf{m}_f \cdot \mathbf{u}_f + h_\varepsilon^{(i)} u_\varepsilon + h_p^{(i)} u_p + \boldsymbol{\xi}_p \nabla u_p \}, \quad (3.31a)$$

$$\mathcal{W}_v^{(e)}(\mathcal{V}_v) \equiv \int_{\Gamma_t^N} \{ \boldsymbol{\tau}_s \cdot \mathbf{u}_s + \boldsymbol{\tau}_f \cdot \mathbf{u}_f + \zeta_p u_p \} + \int_{\mathcal{C}_t} \{ h_\varepsilon^{(e)} u_\varepsilon + h_p^{(e)} u_p \}, \quad (3.31b)$$

In (3.31a), $\boldsymbol{\sigma}_s$ e $\boldsymbol{\sigma}_f$ sono i tensori di Cauchy del solido e del fluido, \mathbf{m}_s e \mathbf{m}_f sono forze interne che descrivono la perdita o guadagno della quantità di momento del solido e del fluido in risposta allo scambio di interazioni tra le due fasi⁵, $h_\varepsilon^{(i)}$ e $h_p^{(i)}$ sono forze interne generalizzate duali a u_ε e u_p , rispettivamente, e $\boldsymbol{\xi}_p$ è la tensione generalizzata duale a ∇u_p . Osserviamo che, poiché le velocità virtuali u_ε e u_p sono scalari, le forze ad esse duali devono essere rappresentate da scalari. Analogamente, essendo ∇u_p un co-vettore, il suo duale, $\boldsymbol{\xi}_p$, deve essere un campo vettoriale. Per quanto riguarda la potenza virtuale esterna, oltre alle forze di contatto standard $\boldsymbol{\tau}_s$ e $\boldsymbol{\tau}_f$, in (3.31b) introduciamo la forza di contatto ζ_p e le forze esterne $h_\varepsilon^{(e)}$ e $h_p^{(e)}$: tali quantità sono campi scalari per le ragioni precedentemente illustrate.

⁵ Richiedendo che la potenza virtuale interna $\mathcal{W}_v^{(i)}(\mathcal{V}_v)$ sia invariante per moti rigidi arbitrari, è possibile dedurre la simmetria del tensore totale degli sforzi, $\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}_s + \boldsymbol{\sigma}_f$, e che la somma delle forze interne \mathbf{m}_s e \mathbf{m}_f deve essere identicamente nulla, ossia, $\mathbf{m}_s + \mathbf{m}_f = \mathbf{0}$.

Inoltre, facciamo notare che nella definizione della potenza virtuale interna ed esterna, non abbiamo considerato la velocità e il gradiente della velocità dei nutrienti, nonché le loro controparti virtuali [1]. Tale semplificazione ci permette di semplificare la formulazione del problema poiché, anziché studiarne in dettaglio la cinematica e la dinamica, ci limitiamo a considerare i nutrienti attraverso la legge di bilancio (3.3a).

Invocando il Principio delle Potenze Virtuali, richiediamo, che per ogni possibile scelta delle velocità generalizzate $\tilde{\mathcal{V}}$, valga l'identità $\mathcal{W}_{\tilde{\mathcal{V}}}^{(i)}(\mathcal{V}_{\mathbf{v}}) = \mathcal{W}_{\tilde{\mathcal{V}}}^{(e)}(\mathcal{V}_{\mathbf{v}})$, ossia [1],

$$\begin{aligned} & \int_{\mathcal{C}_t} \{ [-\operatorname{div} \boldsymbol{\sigma}_s + \mathbf{m}_s] \cdot \mathbf{u}_s + [-\operatorname{div} \boldsymbol{\sigma}_f + \mathbf{m}_f] \cdot \mathbf{u}_f + [h_\varepsilon^{(i)} - h_\varepsilon^{(e)}] u_\varepsilon \\ & \quad + [h_p^{(i)} - \operatorname{div} \boldsymbol{\xi}_p - h_p^{(e)}] u_p \} \\ & + \int_{\Gamma_t^N} \{ [\boldsymbol{\sigma}_s \cdot \mathbf{n} - \boldsymbol{\tau}_s] \cdot \mathbf{u}_s + [\boldsymbol{\sigma}_f \cdot \mathbf{n} - \boldsymbol{\tau}_f] \cdot \mathbf{u}_f + [\boldsymbol{\xi}_p \cdot \mathbf{n} - \zeta_p] u_p \} = 0. \end{aligned} \quad (3.32)$$

Localizzando l'Equazione (3.32), perveniamo alle seguenti leggi di bilancio delle forze generalizzate

$$\mathbf{m}_s - \operatorname{div} \boldsymbol{\sigma}_s = \mathbf{0}, \quad (3.33a)$$

$$\mathbf{m}_f - \operatorname{div} \boldsymbol{\sigma}_f = \mathbf{0}, \quad (3.33b)$$

$$h_\varepsilon^{(i)} - h_\varepsilon^{(e)} = 0, \quad (3.33c)$$

$$h_p^{(i)} - \operatorname{div} \boldsymbol{\xi}_p - h_p^{(e)} = 0, \quad (3.33d)$$

valide in \mathcal{C}_t , e alle leggi di bilancio delle forze di contatto sul bordo di Neumann Γ_t^N

$$\boldsymbol{\sigma}_s \cdot \mathbf{n} - \boldsymbol{\tau}_s = \mathbf{0}, \quad (3.34a)$$

$$\boldsymbol{\sigma}_f \cdot \mathbf{n} - \boldsymbol{\tau}_f = \mathbf{0}, \quad (3.34b)$$

$$\boldsymbol{\xi}_p \cdot \mathbf{n} - \zeta_p = 0. \quad (3.34c)$$

3.6 Dissipazione

Al fine di estrarre informazioni costitutive sulle forze interne introdotte nella Sezione 3.5, studiamo la disuguaglianza della dissipazione, sfruttando i risultati ottenuti in precedenza e, in particolare, le equazioni dedotte dal Principio delle Potenze Virtuali. Pertanto, ispirandoci a quanto fatto in [13, 31, 32, 33], introduciamo la densità di dissipazione, \mathcal{D} , misurata per unità di volume della configurazione attuale del corpo e associata ad un aperto $\Omega_t \subset \mathcal{C}_t$ [1],

$$\int_{\Omega_t} \mathcal{D} = - \int_{\Omega_t} \{ r_s(\psi_s - \psi_f) + \rho_{s0} \varphi_s \mathbf{D}_s \psi_s + \rho_{f0} \varphi_f \mathbf{D}_s \psi_f + (\nabla \psi_f) \cdot \mathbf{w} \}$$

$$\begin{aligned}
 & + \int_{\partial\Omega_t} \{(\boldsymbol{\sigma}_s \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v}_s + (\boldsymbol{\sigma}_f \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v}_f + (\boldsymbol{\xi}_p \cdot \mathbf{n}) D_s e_p\} \\
 & + \int_{\Omega_t} \{h_\varepsilon^{(e)} D_s \varepsilon_p + h_p^{(e)} D_s e_p\} + \int_{\Omega_t} \mathcal{D}_\gamma \geq 0.
 \end{aligned} \tag{3.35}$$

Osserviamo che la dissipazione è la somma di quattro contributi differenti: in particolare, indicando con ψ_s e ψ_f l'energia libera di Helmholtz per unità di massa del solido e del fluido, rispettivamente, il termine $r_s(\psi_s - \psi_f)$ al primo integrale del secondo membro della (3.35) esprime il tasso con cui cambiano le densità di energia $\rho_{s0}\varphi_s\psi_s$ e $\rho_{f0}\varphi_f\psi_f$, a seguito degli scambi di massa tra le due fasi. Inoltre, $\rho_{s0}\varphi_s D_s \psi_s$ e $\rho_{f0}\varphi_f D_s \psi_f$ sono i tassi con cui cambiano le densità di energia libera di Helmholtz, misurate rispetto al moto della fase solida, e $(\nabla\psi_f)\mathbf{w}$ descrive come ψ_f viene trasportato a causa del movimento del fluido rispetto al solido. I termini nell'integrale di superficie denotano i contributi alla potenza netta spesa su Ω_t , a causa delle forze di contatto con il mezzo circostante, mentre i termini nel terzo integrale rappresentano la parte della potenza netta compiuta dalle forze non-standard h_ε^e and h_p^e . Infine, \mathcal{D}_γ è una densità di dissipazione introdotta per tener conto del fatto che il corpo considerato cresce (si rimanda a [23] per chiarire il significato di questo termine). Applicando il Teorema di Gauss all'integrale di superficie dell'Equazione (3.35), e usando le leggi di bilancio (3.33a)–(3.33d) e (3.34a)–(3.34c), otteniamo [1]

$$\begin{aligned}
 \int_{\Omega_t} \mathcal{D} & = - \int_{\Omega_t} \{r_s(\psi_s - \psi_f) + \rho_{s0}\varphi_s D_s \psi_s + \rho_{f0}\varphi_f D_s \psi_f + (\rho_{f0}\varphi_f \nabla\psi_f)\mathbf{w}\} \\
 & + \int_{\Omega_t} \{\mathbf{m}_s \cdot \mathbf{v}_s + \boldsymbol{\sigma}_s : \mathbf{g} \nabla \mathbf{v}_s + \mathbf{m}_f \cdot \mathbf{v}_f + \boldsymbol{\sigma}_f : \mathbf{g} \nabla \mathbf{v}_f + h_p^{(i)} D_s e_p \\
 & + \boldsymbol{\xi}_p \nabla(D_s e_p) + h_\varepsilon^{(i)} D_s \varepsilon_p\} + \int_{\Omega_t} \mathcal{D}_\gamma \geq 0.
 \end{aligned} \tag{3.36}$$

Localizzando l'Equazione (3.36) e sfruttando la condizione $\mathbf{m}_s + \mathbf{m}_f = \mathbf{0}$, possiamo scrivere

$$\begin{aligned}
 \mathcal{D} & = r_s(\psi_f - \psi_s) - \rho_{s0}\varphi_s D_s \psi_s + \mathbf{m}_f \cdot \mathbf{w} + \boldsymbol{\sigma}_s : \mathbf{g} \nabla \mathbf{v}_s + \boldsymbol{\sigma}_f : \mathbf{g} \nabla \mathbf{v}_f \\
 & + h_p^{(i)} D_s e_p + \boldsymbol{\xi}_p \nabla(D_s e_p) + h_\varepsilon^{(i)} D_s \varepsilon_p + \mathcal{D}_\gamma \geq 0,
 \end{aligned} \tag{3.37}$$

avendo supposto che la densità di energia libera di Helmholtz del fluido, ψ_f , sia costante⁶ e, di conseguenza, le quantità $\rho_{f0}\varphi_f D_s \psi_f$ e $\nabla\psi_f$ sono trascurabili rispetto gli altri termini presenti nella (3.36).

⁶ Tale situazione si verifica, ad esempio, quando le variabili di stato caratterizzanti ψ_f sono, al più, la temperatura e la frazione di massa dei nutrienti disciolti nel fluido, e quest'ultima quantità è così piccola che possiamo assumere che ψ_f sia uguale alla densità di energia libera di Helmholtz dell'acqua a temperatura costante.

Al fine di riscrivere la dissipazione per unità di volume di \mathcal{B} , eseguiamo una trasformazione di Piola della (3.37), ottenendo così [1]

$$\begin{aligned} \mathcal{D}_R = & R_s(\psi_f - \psi_s) - \rho_{s0} J_\gamma \Phi_{sv} \dot{\psi}_s + \Phi_f^{-1} \mathbf{Q} \mathbf{M}_f + \mathbf{P}_s : \mathbf{g} \dot{\mathbf{F}} + \mathbf{P}_f : \mathbf{g} \text{Grad} \mathbf{V}_f \\ & + H_p^{(i)} \dot{\mathbf{e}}_p + \mathbf{\Xi}_p \text{Grad} \dot{\mathbf{e}}_p + H_\varepsilon^{(i)} \dot{\varepsilon}_p + J \mathcal{D}_\gamma \geq 0. \end{aligned} \quad (3.38)$$

Come già detto, $R_s(X, t) = J(X, t) r_s(\chi(X, t), t)$ è la forma materiale della sorgente di massa della fase solida, e tutte le altre forze generalizzate che figurano nella (3.38) sono date da

$$\mathbf{P}_\alpha(X, t) = J(X, t) \boldsymbol{\sigma}_\alpha(\chi(X, t), t) \mathbf{F}^{-T}(X, t), \quad \alpha \in \{f, s\}, \quad (3.39a)$$

$$H_\beta^{(i)}(X, t) = J(X, t) h_\beta^{(i)}(\chi(X, t), t), \quad \beta \in \{p, \varepsilon\}, \quad (3.39b)$$

$$\mathbf{\Xi}_p(X, t) = J(X, t) \boldsymbol{\xi}_p(\chi(X, t), t) \mathbf{F}^{-T}(X, t), \quad (3.39c)$$

$$\mathbf{M}_f(X, t) = J(X, t) [\mathbf{g}(\chi(X, t)) \mathbf{m}_f(\chi(X, t), t)] \mathbf{F}(X, t). \quad (3.39d)$$

In particolare, si ha che \mathbf{P}_f e \mathbf{P}_s indicano, rispettivamente, il primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff della fase fluida e della fase solida, $H_p^{(i)}$ e $H_\varepsilon^{(i)}$ rappresentano la forma materiale delle forze interne generalizzate duali a $\dot{\mathbf{e}}_p$ e $\dot{\varepsilon}_p$, rispettivamente, $\mathbf{\Xi}_p$ è la rappresentazione materiale della forza generalizzata, $\boldsymbol{\xi}_p$, ed è quindi il duale di $\text{Grad} \dot{\mathbf{e}}_p$, e \mathbf{M}_f la controparte materiale di \mathbf{m}_f .

Nel seguito, supporremo che la densità di energia libera di Helmholtz sia definita da una parte costitutiva e dal contributo di tre termini [1] e, in particolare,

$$\begin{aligned} \psi_s = & \hat{\psi}_s(\mathbf{F}, \mathbf{F}_p, \mathbf{F}_\gamma, \varepsilon_p, \mathbf{e}_p, \text{Grad} \mathbf{e}_p) \\ = & \hat{\psi}_s^{(st)}(\mathbf{F}_e) + \frac{1}{2} a_0 [\varepsilon_p - \mathbf{e}_p]^2 + \frac{1}{2} b_0 \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-T} : \text{Grad} \mathbf{e}_p \otimes \text{Grad} \mathbf{e}_p. \end{aligned} \quad (3.40)$$

Per non appesantire la lettura, d'ora in avanti adottiamo la notazione $\boldsymbol{\pi} = \text{Grad} \mathbf{e}_p$, $\dot{\boldsymbol{\pi}} = \text{Grad} \dot{\mathbf{e}}_p$. Pertanto, possiamo calcolare la derivata di ψ_s (vedi Appendice A1) e sostituirla nella (3.38), che diventa [1]

$$\begin{aligned} \mathcal{D}_R = & \left\{ -J_\gamma \left(\rho_{s0} \Phi_{sv} \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} \right) + \mathbf{g} \mathbf{P}_s \right\} : \dot{\mathbf{F}} \\ & + \left\{ \psi_f - \psi_s + \frac{1}{3} \frac{\text{tr}(\boldsymbol{\eta} \mathbf{M}_\nu)}{\rho_{s0} \Phi_{sv}} \right\} R_s \\ & + \left\{ H_\varepsilon^{(i)} + J_\gamma \sqrt{\frac{2}{3}} \|\tilde{\mathbf{M}}_\nu\|_\eta - J_\gamma A_\nu [\varepsilon_p - \mathbf{e}_p] \right\} \dot{\varepsilon}_p \\ & + \left\{ H_p^{(i)} + J_\gamma A_\nu [\varepsilon_p - \mathbf{e}_p] \right\} \dot{\mathbf{e}}_p + \left\{ \mathbf{\Xi}_p - J_\gamma B_\nu (\mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-T}) \boldsymbol{\pi} \right\} \dot{\boldsymbol{\pi}} \\ & + \Phi_f^{-1} \mathbf{Q} \mathbf{M}_f + \mathbf{P}_f : \mathbf{g} \text{Grad} \mathbf{V}_f + J \mathcal{D}_\gamma \geq 0, \end{aligned} \quad (3.41)$$

dove, utilizzando la stessa notazione introdotta in [1],

$$\mathbf{M}_\nu \equiv \rho_{s0} \Phi_{s\nu} \mathbf{T}_\nu, \quad (3.42a)$$

$$\tilde{\mathbf{M}}_\nu \equiv \mathbf{M}_\nu - \frac{1}{3} \text{tr}[\boldsymbol{\eta} \mathbf{M}_\nu] \boldsymbol{\eta}^{-1}, \quad (3.42b)$$

$$\mathbf{T}_\nu \equiv \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{F}_e^T \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} + b_0 \left[\boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} (\boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi}) \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1} \right], \quad (3.42c)$$

$$\mathbf{A}_\nu \equiv \rho_{s0} \Phi_{s\nu} a_0, \quad (3.42d)$$

$$\mathbf{B}_\nu \equiv \rho_{s0} \Phi_{s\nu} b_0. \quad (3.42e)$$

In particolare, osserviamo che è possibile distinguere la parte *standard* da quella *non-standard* del tensore \mathbf{M}_ν , definito in (3.42a), ossia,

$$\mathbf{M}_\nu = \mathbf{M}_\nu^{(st)} + \mathbf{M}_\nu^{(nst)}, \quad (3.43a)$$

$$\mathbf{M}_\nu^{(st)} \equiv \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{F}_e^T \left(\rho_{s0} \Phi_{s\nu} \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \right), \quad (3.43b)$$

$$\mathbf{M}_\nu^{(nst)} \equiv \mathbf{B}_\nu \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} (\boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi}) \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1} \boldsymbol{\eta}^{-1}. \quad (3.43c)$$

Pertanto, il tensore degli sforzi di Cauchy $\boldsymbol{\sigma}_{sc}$ introdotto nella (3.11) e definito costitutivamente [7, 9] come

$$\boldsymbol{\sigma}_{sc} = \frac{1}{J_e} \mathbf{F}_e^{-T} \boldsymbol{\eta} \mathbf{M}_\nu \mathbf{F}_e^T, \quad (3.44)$$

sarà anch'esso costituito da una parte *standard*, $\boldsymbol{\sigma}_{sc}^{(st)}$, e da una parte *non-standard*, $\boldsymbol{\sigma}_{sc}^{(nst)}$. Per le espressioni di tali tensori, rimandiamo il lettore all'Appendice A2.

Per lo studio della dissipazione (3.41), trattiamo la legge di bilancio di massa (3.5) come un vincolo [33]. A tal fine, eseguendo la trasformazione di Piola della (3.5), otteniamo la seguente formulazione del vincolo in forma forte [31, 33]

$$\begin{aligned} \mathcal{C}_R \equiv & \Phi_s \mathbf{F}^{-T} : \dot{\mathbf{F}} + \Phi_f \mathbf{F}^{-T} : \text{Grad} \mathbf{V}_f + \Phi_f^{-1} \mathbf{Q} \text{Grad}(J^{-1} \Phi_f) \\ & - \left(\frac{1}{\rho_{s0}} - \frac{1}{\rho_{f0}} \right) R_s = 0, \end{aligned} \quad (3.45)$$

dove \mathcal{C}_R sta per “vincolo”. Successivamente, moltiplichiamo la (3.45) per un moltiplicatore di Lagrange, p , che gioca il ruolo di pressione idrostatica. Quindi, seguendo quanto fatto in [31], sommiamo l'espressione così ottenuta alla (3.41), in modo da ottenere una “nuova” funzione dissipazione, cioè $\mathcal{D}_R^{(v)} \equiv \mathcal{D}_R + p \mathcal{C}_R$. In particolare, fattorizzando opportunamente i vari addendi dell'espressione risultante, si ha [1]

$$\mathcal{D}_R^{(v)} = \left\{ -J_\gamma \left(\rho_{s0} \Phi_{s\nu} \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} \right) + p \Phi_s \mathbf{F}^{-T} + \mathbf{g} \mathbf{P}_s \right\} : \dot{\mathbf{F}}$$

$$\begin{aligned}
 & + \left\{ \left(\psi_f + \frac{p}{\rho_{f0}} \right) - \left(\psi_s + \frac{p}{\rho_{s0}} \right) + \frac{1}{3} \frac{\text{tr}(\boldsymbol{\eta} \mathbf{M}_\nu)}{\rho_{s0} \Phi_{s\nu}} \right\} R_s \\
 & + \left\{ H_p^{(i)} + J_\gamma A_\nu [\varepsilon_p - \boldsymbol{\epsilon}_p] \right\} \dot{\boldsymbol{\epsilon}}_p + \left\{ \boldsymbol{\Xi}_p - J_\gamma B_\nu (\mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-T}) \boldsymbol{\pi} \right\} \dot{\boldsymbol{\pi}} \\
 & + \left\{ H_\varepsilon^{(i)} + J_\gamma \sqrt{\frac{2}{3}} \|\tilde{\mathbf{M}}_\nu\|_\eta - J_\gamma A_\nu [\varepsilon_p - \boldsymbol{\epsilon}_p] \right\} \dot{\boldsymbol{\epsilon}}_p \\
 & + \Phi_f^{-1} \mathbf{Q} \left\{ \mathbf{M}_f + J_p \text{Grad}(J^{-1} \Phi_f) \right\} \\
 & + \left\{ p \Phi_f \mathbf{F}^{-T} + \mathbf{g} \mathbf{P}_f \right\} : \text{Grad} \mathbf{V}_f + J \mathcal{D}_\gamma \geq 0, \tag{3.46}
 \end{aligned}$$

Osservazione. L'espressione $\mathcal{D}_R^{(v)} \equiv \mathcal{D}_R + p \mathcal{C}_R$ è una riscrittura⁷ di \mathcal{D}_R che, attraverso l'impiego della tecnica dei moltiplicatori di Lagrange, ci permette di tener conto dei vincoli senza dover individuare *a priori* le variabili cinematiche indipendenti. In altre parole, se le velocità generalizzate che figurano nell'espressione della dissipazione non sono *tutte* linearmente indipendenti tra loro, non è possibile invocare il criterio di Coleman-Noll [33]. Per rendere evidente quanto detto, si pensi ad un caso particolarmente semplice in cui la dissipazione è data da $\mathcal{D}_R = \boldsymbol{\mathcal{Y}} \cdot \boldsymbol{\mathcal{X}} \geq 0$, dove $\boldsymbol{\mathcal{X}}$ rappresenta una collezione di velocità generalizzate e $\boldsymbol{\mathcal{Y}}$ le forze ad esse duali. Supponiamo, inoltre, che sia $\boldsymbol{\mathcal{X}} = (\mathcal{X}_1, \mathcal{X}_2)$ e $\boldsymbol{\mathcal{Y}} = (\mathcal{Y}_1, \mathcal{Y}_2)$, e che le velocità \mathcal{X}_1 e \mathcal{X}_2 siano legate tra loro dalla relazione $\mathcal{X}_2 = -\alpha \mathcal{X}_1$. Sotto tali condizioni, \mathcal{D}_R diviene $\mathcal{D}_R = \mathcal{Y}_1 \mathcal{X}_1 + \mathcal{Y}_2 \mathcal{X}_2 \geq 0$ e, dato il vincolo su \mathcal{X}_1 e \mathcal{X}_2 , non è possibile concludere che la disuguaglianza $\mathcal{D}_R \geq 0$ debba valere *per ogni* scelta di \mathcal{X}_1 e \mathcal{X}_2 . Essa, piuttosto, deve essere soddisfatta per ogni coppia $(\mathcal{X}_1, \mathcal{X}_2)$ *compatibile* con il vincolo, ossia del tipo $(\mathcal{X}_1, -\alpha \mathcal{X}_1)$, il che equivale a scrivere $\mathcal{D}_R = (\mathcal{Y}_1 - \alpha \mathcal{Y}_2) \mathcal{X}_1 \geq 0$, per ogni \mathcal{X}_1 . Tale risultato consente di trarre conclusioni costitutive solo sulla forza generalizzata effettiva $(\mathcal{Y}_1 - \alpha \mathcal{Y}_2)$.

Se invociamo la tecnica dei moltiplicatori di Lagrange, possiamo formalmente “ignorare” la relazione tra \mathcal{X}_1 e \mathcal{X}_2 , e, introducendo un opportuno moltiplicatore μ , possiamo scrivere $\mathcal{D}_R^{(v)} = \mathcal{D}_R + \mu[\alpha \mathcal{X}_1 + \mathcal{X}_2] = (\mathcal{Y}_1 + \alpha \mu) \mathcal{X}_1 + (\mathcal{Y}_2 + \mu) \mathcal{X}_2 \geq 0$. Da questa disuguaglianza è possibile estrarre informazione costitutiva su $(\mathcal{Y}_1 + \alpha \mu)$ e $(\mathcal{Y}_2 + \mu)$, dovendo calcolare il moltiplicatore μ attraverso un'altra equazione (ossia, l'equazione della dinamica). A simili risultati si giunge in [31, 33].

A questo punto, richiediamo che la disuguaglianza (3.46) sia verificata per ogni valore di $\dot{\mathbf{F}}$, $\text{Grad} \mathbf{V}_f$, $\boldsymbol{\epsilon}_p$, e $\dot{\boldsymbol{\pi}}$. Pertanto, il metodo di Coleman-Noll implica le seguenti identità [1]

$$\mathbf{P}_s = -\Phi_s p \mathbf{g}^{-1} \mathbf{F}^{-T} + J_\gamma \left(\rho_{s0} \Phi_{s\nu} \mathbf{g}^{-1} \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} \right), \tag{3.47a}$$

$$\mathbf{P}_f = -\Phi_f p \mathbf{g}^{-1} \mathbf{F}^{-T}, \tag{3.47b}$$

⁷ L'“equivalenza” di \mathcal{D} e $\mathcal{D}_R^{(v)}$ è intesa sia in senso fisico che numerico, poiché vale l'identità $\mathcal{C}_R = 0$.

$$H_p^{(i)} = -J_\gamma A_\nu [\varepsilon_p - \mathbf{e}_p], \quad (3.47c)$$

$$\Xi_p = J_\gamma B_\nu [\mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-T}] \boldsymbol{\pi}. \quad (3.47d)$$

Inoltre, riconoscendo le parti dissipative di \mathbf{M}_f e $H_\varepsilon^{(i)}$ [1],

$$\mathbf{M}_f^{(d)} = \mathbf{M}_f + Jp \text{Grad}(J^{-1} \Phi_f), \quad (3.48a)$$

$$H_\varepsilon^{(i,d)} = H_\varepsilon^{(i)} + J_\gamma \sqrt{\frac{2}{3}} \|\tilde{\mathbf{M}}_\nu\|_\eta - J_\gamma A_\nu [\varepsilon_p - \mathbf{e}_p], \quad (3.48b)$$

la (3.46) può essere riscritta come [1]

$$\begin{aligned} \mathcal{D}_R^{(v)} &= \Phi_f^{-1} \mathbf{Q} \mathbf{M}_f^{(d)} + H_\varepsilon^{(i,d)} \dot{\varepsilon}_p \\ &+ \left\{ \left(\psi_f + \frac{p}{\rho_{f0}} \right) - \left(\psi_s + \frac{p}{\rho_{s0}} \right) + \frac{1}{3} \frac{\text{tr}(\boldsymbol{\eta} \mathbf{M}_\nu)}{\rho_{s0} \Phi_{s\nu}} \right\} R_s + J \mathcal{D}_\gamma \geq 0. \end{aligned} \quad (3.49)$$

3.7 Leggi costitutive

In questa Sezione ci limitiamo ad introdurre ulteriori ipotesi del modello che ci consentiranno di utilizzare alcune relazioni matematiche atte a caratterizzare il comportamento del sistema (leggi costitutive). In particolare, introduciamo le stesse ipotesi di [7] e, pertanto, assumiamo che il tessuto tumorale sia *isotropo* e che i tensori spaziali di permeabilità \mathbf{k} e di diffusività \mathbf{d} , siano “*incondizionatamente isotropi*” [3], ossia, $\mathbf{k} = k_0 \mathbf{g}^{-1}$ e $\mathbf{d} = d_0 \mathbf{g}^{-1}$, dove k_0 è la permeabilità scalare definito alla Holmes-Mow [3, 34], mentre lo scalare d_0 dipende da J e J_γ , ossia [7],

$$k_0 = k_{0R} \left[\frac{J - J_\gamma \Phi_{s\nu}}{J_\gamma \varphi_{f0}} \right]^{m_0} \exp \left[\frac{m_1}{2} \left(\frac{J^2 - J_\gamma^2}{J_\gamma^2} \right) \right], \quad (3.50a)$$

$$d_0 = d_{0R} \frac{J - J_\gamma \Phi_{s\nu}}{J}. \quad (3.50b)$$

Nella (3.50a), lo scalare $\varphi_{f0} = 1 - \Phi_{s\nu}$ è la frazione volumetrica della fase fluida definita nella configurazione di riferimento, m_0 e m_1 sono coefficienti costanti del materiale, e k_{0R} è la permeabilità materiale del tessuto. Inoltre, il fattore d_{0R} nella (3.50b) è la diffusività definita nella configurazione di riferimento e, per semplicità, supporremo che sia un valore costante. Ricordiamo che le controparti materiali dei tensori \mathbf{k} e \mathbf{d} sono state indicate con \mathbf{K} e \mathbf{D} , rispettivamente (si veda la Sezione 3.1) e, in quanto tali, possono essere determinate tramite le trasformazioni di Piola, ossia [7],

$$\mathbf{K} = J \mathbf{F}^{-1} \mathbf{k} \mathbf{F}^{-T} = J k_0 \mathbf{C}^{-1} \quad (3.51a)$$

$$\mathbf{D} = J \mathbf{F}^{-1} \mathbf{d} \mathbf{F}^{-T} = (J - J_\gamma \Phi_{s\nu}) d_{0R} \mathbf{C}^{-1}. \quad (3.51b)$$

Infine, assumiamo che la fase solida del tessuto sia *iperelastica* e, quindi, il suo comportamento meccanico può essere descritto tramite la densità di energia libera di deformazione, \mathcal{W} , che esprimiamo per unità di volume nella configurazione di riferimento. Per tener conto delle variazioni della struttura interna indotte dalla crescita, procediamo come in [7] esprimendo \mathcal{W} in termini di una funzione costitutiva, $\tilde{\mathcal{W}}$, che dipende da \mathbf{F} , \mathbf{F}_γ e dai punti materiali X . Il contributo puramente elastico dell'energia totale può essere misurato introducendo la densità di energia \mathcal{W}_ν , definita per unità di volume nello stato naturale. La sua rappresentazione costitutiva, $\tilde{\mathcal{W}}_\nu$, dipende da \mathbf{F} e da \mathbf{F}_γ , esclusivamente tramite \mathbf{F}_e . Pertanto, abbiamo [4, 36]

$$\mathcal{W} = J_\gamma \mathcal{W}_\nu, \quad \mathcal{W}(\mathbf{F}, \mathbf{F}_\gamma, X) = J_\gamma \tilde{\mathcal{W}}_\nu(\mathbf{F}_e). \quad (3.52)$$

Per $\tilde{\mathcal{W}}_\nu(\mathbf{F}_e)$, scegliamo una legge costitutiva alla Holmes-Mow [34], ossia,

$$\begin{aligned} \tilde{\mathcal{W}}_\nu(\mathbf{F}_e) &= \hat{W}_\nu(\mathbf{C}_e) = \check{W}_\nu(\hat{I}_1(\mathbf{C}_e), \hat{I}_2(\mathbf{C}_e), \hat{I}_3(\mathbf{C}_e)) \\ &= \alpha_0 \left\{ \exp(\hat{\psi}(\mathbf{C}_e)) - 1 \right\}, \end{aligned} \quad (3.53a)$$

$$\begin{aligned} \hat{\psi}(\mathbf{C}_e) &= \check{\psi}(\hat{I}_1(\mathbf{C}_e), \hat{I}_2(\mathbf{C}_e), \hat{I}_3(\mathbf{C}_e)) \\ &= \alpha_1[\hat{I}_1(\mathbf{C}_e) - 3] + \alpha_2[\hat{I}_2(\mathbf{C}_e) - 3] - \alpha_3 \log[\hat{I}_3(\mathbf{C}_e)], \end{aligned} \quad (3.53b)$$

dove $\mathbf{C}_e = \mathbf{F}_e^T \cdot \mathbf{F}_e$ il tensore di Cauchy-Green “elastico”, \hat{I}_1 , \hat{I}_2 e \hat{I}_3 sono gli invarianti di \mathbf{C}_e , mentre α_0 , α_1 , α_2 e α_3 sono i coefficienti del materiale⁸, dipendenti dalle costanti di Lamé λ e μ , ossia [7],

$$\alpha_0 = \frac{2\mu + \lambda}{4\alpha_3}, \quad \alpha_1 = \alpha_3 \frac{2\mu - \lambda}{2\mu + \lambda}, \quad \alpha_2 = \alpha_3 \frac{\lambda}{2\mu + \lambda}, \quad \alpha_3 = \alpha_1 + 2\alpha_2. \quad (3.54)$$

Le quantità precedentemente introdotte ci permettono di calcolare la parte costitutiva del secondo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff associato alla fase solida, \mathbf{S}_{sc} , tramite la seguente espressione

$$\mathbf{S}_{sc} = J_a \mathbf{F}_a^{-1} \left(2 \frac{\partial \hat{W}_\nu}{\partial \mathbf{C}_e}(\mathbf{C}_e) \right) \mathbf{F}_a^{-T}, \quad (3.55)$$

dove $J_a = \det \mathbf{F}_a$ e $\mathbf{F}_a = \mathbf{F}_p \mathbf{F}_\gamma$. Di conseguenza, il primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff può essere espresso costitutivamente come

$$\mathbf{P}_{sc} = \mathbf{F} \mathbf{S}_{sc}. \quad (3.56)$$

In Appendice A3, riportiamo i calcoli eseguiti per determinare il tensore \mathbf{S}_{sc} dalla (3.55).

⁸ Coerentemente con [7, 34], settiamo $\alpha_3 = 1$.

3.8 Equazioni del modello

In definitiva, il modello matematico che proponiamo in questo lavoro è costituito dal seguente set di equazioni [1],

$$\text{Div}(\mathbf{P}_s + \mathbf{P}_f) = \mathbf{0}, \quad (3.57a)$$

$$\dot{J} - \text{Div}(\mathbf{K} \text{Grad} p) = 0, \quad (3.57b)$$

$$\rho_{s0} J_\gamma \Phi_{sv} \dot{\omega}_p = R_{pn} + R_{fp} + R_{p\gamma} - R_s \omega_p, \quad (3.57c)$$

$$\rho_{f0} [J - J_\gamma \Phi_{sv}] \dot{\omega}_N + \rho_{f0} \mathbf{Q} \text{Grad} \omega_N + \text{Div} \mathbf{Y}_N = R_{Np} + R_s \omega_N, \quad (3.57d)$$

$$\dot{\gamma} = \frac{R_s}{3\rho_{s0} \Phi_{sv} \gamma^2}, \quad (3.57e)$$

$$\dot{\mathbf{F}}_p = \left(\sqrt{\frac{2}{3}} \dot{\epsilon}_p \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{N}_\nu \right) \mathbf{F}_p, \quad (3.57f)$$

$$\dot{\epsilon}_p = \lambda_p \left\langle \frac{H_\epsilon^{(i,d)}}{J} - \left[\frac{J_\gamma Z_\nu [\epsilon_p - \epsilon_p]}{J} + \sigma_{th} \right] \right\rangle_+, \quad (3.57g)$$

$$\text{Div} [J_\gamma B_\nu (\mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-T}) \text{Grad} \epsilon_p] - J_\gamma A_\nu \epsilon_p = -J_\gamma A_\nu \epsilon_p, \quad (3.57h)$$

nonché da opportune condizioni iniziali e al bordo. L'Equazione (3.57a) è la legge di bilancio dell'impulso della miscela nel suo complesso, scritta in forma materiale (per dettagli, si veda [9]). Le espressioni analitiche dei tensori di Piola-Kirchhoff associati alla fase solida e fluida sono riportate in (3.47a) e (3.47b), rispettivamente. Come già osservato nella Sezione 3.1, supponiamo che le densità di massa della fase solida e della fase fluida possano essere trattate come costanti. In particolare, poiché le cellule consistono principalmente di acqua [7], setteremo tali densità uguali alla densità di massa dell'acqua, ossia $\rho_{s0} = \rho_{f0} = 1000 \text{ kg/m}^3$. Pertanto, la legge di bilancio di massa della miscela (3.9b) si riduce alla (3.57b), dove il tensore materiale di permeabilità \mathbf{K} è stato definito tramite la (3.51a). L'Equazione (3.57c) è, invece, una riscrittura della (3.7a), che traduce il bilancio di massa relativa alle cellule proliferanti, ottenuta ricordando la relazione (3.8a) e l'identità $J\varphi_s = J_\gamma \Phi_{sv}$, introdotta nella Sezione 3.3. Analogamente, la forma materiale delle sorgenti di massa è stata definita tramite la (3.8b), mentre le sorgenti di massa⁹ sono state introdotte nella Sezione 3.2, Equazioni (3.10a)–(3.10d) e (3.12). Per concludere con le leggi di bilancio, osserviamo che l'Equazione (3.57d) è una riscrittura del bilancio di massa dei nutrienti, ovvero della (3.9a), ottenuta sfruttando la *condizione di saturazione* e l'identità (3.25). L'Equazione (3.57e), che ci consente di determinare il parametro di crescita γ , è non-lineare e di tipo reazione-diffusione. Per vedere ciò, è sufficiente sostituire l'espressione della curvatura scalare, κ_γ , nella definizione della sorgente di massa $r_{p\gamma}$, e quindi in R_s . D'altra parte, scegliendo $c = 0$ nella (3.12), gli effetti

⁹ Ricordiamo che $R_s = R_{fp} + R_{nf} + R_{p\gamma} + R_{n\gamma}$ e che $r_{n\gamma} = 0$.

della curvatura non giocano più alcun ruolo e la (3.57e) si riconduce ad un'equazione differenziale ordinaria [9].

Passiamo adesso alla descrizione delle equazioni riguardanti le *variabili plastiche* e, in particolare, alle quantità \mathbf{F}_p , ε_p e \mathbf{e}_p . Ricordiamo che, a seguito dei vincoli introdotti sul tensore \mathbf{F}_p , dalla relazione $\dot{\mathbf{F}}_p = \mathbf{L}_p \mathbf{F}_p$, è stata ricavata l'Equazione (3.57f), grazie alla quale possiamo determinare le componenti indipendenti del tensore \mathbf{F}_p , quando è noto ε_p . Quest'ultima variabile è determinabile tramite l'Equazione (3.57g), che è stata ricavata imponendo il rispetto della disuguaglianza della dissipazione. Più in dettaglio, richiediamo $H_\varepsilon^{(i,d)} \equiv \frac{1}{\lambda_p} \dot{\varepsilon}_p \geq 0$ e, ricordando l'identità (3.48b), otteniamo

$$H_\varepsilon^{(i)} = \frac{1}{\lambda_p} \dot{\varepsilon}_p - J_\gamma \sqrt{\frac{2}{3}} \|\tilde{\mathbf{M}}_\nu\|_\eta + J_\gamma A_\nu [\varepsilon_p - \mathbf{e}_p]. \quad (3.58)$$

Quindi, sfruttando la controparte materiale dell'Equazione (3.33c), possiamo scrivere

$$\frac{1}{\lambda_p} \dot{\varepsilon}_p = J_\gamma \sqrt{\frac{2}{3}} \|\tilde{\mathbf{M}}_\nu\|_\eta - J_\gamma A_\nu [\varepsilon_p - \mathbf{e}_p] + H_\varepsilon^{(e)} \geq 0. \quad (3.59)$$

Osserviamo che la (3.57g) rappresenta una differenza sostanziale rispetto a quanto fatto da *Anand et al.* [13]. Infatti, in [13] gli Autori pongono $H_\varepsilon^{(i)} \equiv H_\varepsilon^{(e)} = 0$ e assegnano una relazione costitutiva su $H_\varepsilon^{(i,d)}$, che assume il ruolo di uno sforzo di snervamento efficace, del tipo $H_\varepsilon^{(i,d)} = J\sigma_{th} + J_\gamma Z_\nu [\varepsilon_p - \mathbf{e}_p]$, dove $\sigma_{th} > 0$ è lo sforzo di snervamento “convenzionale”¹⁰, mentre $Z_\nu > 0$ è un parametro del modello che definisce la parte puramente dissipativa di $H_\varepsilon^{(i,d)}$. Così facendo, essi riscrivono l'equazione di bilancio $H_\varepsilon^{(i)} = H_\varepsilon^{(e)}$ sotto forma della condizione di snervamento

$$f = \frac{H_\varepsilon^{(i,d)}}{J} - \left[\frac{J_\gamma Z_\nu [\varepsilon_p - \mathbf{e}_p]}{J} + \sigma_{th} \right]. \quad (3.60)$$

In particolare, secondo la teoria seguita in [13], si ha $\dot{\varepsilon}_p = 0$ quando $f < 0$ e $\dot{\varepsilon}_p \geq 0$ quando $f = 0$. Questo approccio equivale a riformulare il problema elasto-plastico nella forma di Karush-Kuhn-Tucker, ossia,

$$f \leq 0, \quad \dot{\varepsilon}_p \geq 0, \quad f \dot{\varepsilon}_p = 0, \quad (3.61)$$

e richiede di determinare $\dot{\varepsilon}_p$ dalla condizione di consistenza $\dot{\varepsilon}_p f = 0$. Se seguiamo questa strada nella Tesi, giungiamo, però, ad una equazione per $\dot{\varepsilon}_p$ molto complicata dal punto di vista computazionale. Per ovviare a tale problema, effettuiamo una modifica del modello: supponiamo che sia $H_\varepsilon^{(i)} = H_\varepsilon^{(e)} \neq 0$ e, per riottenere la

¹⁰ Notiamo che, diversamente da quanto assunto in questo lavoro, *Anand et al.* [13] ipotizzano uno sforzo di snervamento “convenzionale” monotono decrescente in ε_p , perché sono interessati a studiare il fenomeno dello *strain-softening*.

stessa equazione per $\dot{\epsilon}_p$ di *Anand et al.* [13], sfruttiamo la “libertà” che abbiamo per esprimere $H_\epsilon^{(e)}$ ponendo

$$H_\epsilon^{(e)} = -J\sigma_{th} + J_\gamma Z_\nu(\epsilon_p - \epsilon_p). \quad (3.62)$$

Pertanto, sostituendo la (3.62) in (3.59), otteniamo un’equazione differenziale ordinaria per la variabile ϵ_p , ossia l’Equazione (3.57g), dove l’operatore $\langle \cdot \rangle$ è stato già introdotto nella Sezione 3.2 ed è qui utilizzato affinché la disuguaglianza (3.59) sia sempre soddisfatta.

Infine, l’Equazione (3.57h) è una riscrittura nel caso *rate-dependent* dell’equazione $\epsilon_p - l^2 \Delta \epsilon_p = \epsilon_p$, introdotta da *Anand et al.* [13], dove $l = \sqrt{B_\nu/A_\nu}$ è “una misura del volume materiale che contribuisce alla nonlocalità dello scalare ϵ_p ” [13].

Concludiamo osservando che il modello proposto è chiuso: infatti, considerando la natura vettoriale dell’Equazione (3.57a) e avendo supposto che il tensore \mathbf{F}_p è simmetrico, il modello consta di 15 equazioni scalari in 15 incognite rappresentate dal moto della fase solida, χ , dalla pressione, p , dalla frazione di massa dei nutrienti, ω_N , dalla frazione di massa delle cellule proliferanti, ω_p , dal parametro di crescita, γ , dal tensore (simmetrico) delle distorsioni plastiche, \mathbf{F}_p , dalla deformazione plastica accumulata, ϵ_p , e dallo scalare ϵ_p .

Capitolo 4

Soluzione di un problema benchmark

In questo Capitolo descriveremo un problema benchmark preso dalla letteratura e, in particolare, dal lavoro di *Ambrosi et al.* [11], recentemente riproposto in [7]. Per l'implementazione delle Equazioni (3.57a)–(3.57h), utilizzeremo la piattaforma COMSOL Multiphysics®, basata sul metodo degli Elementi Finiti. Saremo interessati a confrontare le soluzioni numeriche del caso in cui si adotta una teoria “non-locale” della plasticità con quelle del *caso standard*, ossia quando si “ignora” l'esistenza del nuovo descrittore cinematico introdotto nella Sezione 3.4.

4.1 Descrizione del problema

Il problema su cui testiamo il modello matematico proposto in questo lavoro è la “*crescita omogenea ed isotropa all'interno di un cilindro rigido*”. Tale benchmark è stato dapprima formulato in [11] per un mezzo mono-fasico e, recentemente, riformulato in [7]. Pertanto, avendo già supposto che $\mathbf{F}_\gamma = \gamma \mathbf{I}$ (si veda la Sezione 3.3) e adottando un sistema di coordinate cilindriche sia per la configurazione di riferimento che per quella attuale¹, risolviamo le Equazioni (3.57a)–(3.57h) imponendo le seguenti condizioni al contorno [7]:

$$\chi^r = R_{\text{in}}, \quad \text{su } (\partial\mathcal{B})_{\text{C}}, \quad (4.1a)$$

$$\chi^\vartheta = \Theta, \quad \text{su } (\partial\mathcal{B})_{\text{C}}, \quad (4.1b)$$

$$(-Jp\gamma^{-1}\mathbf{F}^{-\text{T}} + \mathbf{P}_{\text{sc}}) \cdot \mathbf{N}_{\text{A}} = \mathbf{0}, \quad \text{su } (\partial\mathcal{B})_{\text{sx}} \text{ e } (\partial\mathcal{B})_{\text{dx}}, \quad (4.1c)$$

$$(-\mathbf{K}\text{Grad } p) \cdot \mathbf{N}_{\text{C}} = 0, \quad \text{su } (\partial\mathcal{B})_{\text{C}}, \quad (4.1d)$$

¹ In particolare, adottando la notazione introdotta in [7], $\hat{X} = (R, \Theta, Z)$ è il sistema di coordinate cilindriche nella configurazione attuale e $\hat{x} = (r, \vartheta, z)$ è il rispettivo sistema di coordinate nella configurazione attuale.

$$p = 0, \quad \text{su } (\partial\mathcal{B})_{\text{sx}} \text{ e } (\partial\mathcal{B})_{\text{dx}}, \quad (4.1e)$$

$$(-\rho_f \mathbf{D}\text{Grad } \omega_N) \cdot \mathbf{N}_C = 0, \quad \text{su } (\partial\mathcal{B})_C, \quad (4.1f)$$

$$\omega_N = \omega_{\text{Nenv}}, \quad \text{su } (\partial\mathcal{B})_{\text{sx}} \text{ e } (\partial\mathcal{B})_{\text{dx}}, \quad (4.1g)$$

$$(\text{Grad } \gamma) \mathbf{N} = 0, \quad \text{su } \partial\mathcal{B}. \quad (4.1h)$$

dove $\partial\mathcal{B} = (\partial\mathcal{B})_{\text{sx}} \cup (\partial\mathcal{B})_C \cup (\partial\mathcal{B})_{\text{dx}}$. In particolare, $(\partial\mathcal{B})_C$ è la frontiera laterale del campione cilindrico, mentre $(\partial\mathcal{B})_{\text{sx}}$ e $(\partial\mathcal{B})_{\text{dx}}$ sono le superfici sinistra e destra alle estremità di \mathcal{B} , rispettivamente. Inoltre, i versori \mathbf{N}_A , \mathbf{N}_C e \mathbf{N} sono i campi vettoriali normali a $(\partial\mathcal{B})_{\text{sx}}$ e $(\partial\mathcal{B})_{\text{dx}}$, $(\partial\mathcal{B})_C$ e $\partial\mathcal{B}$, rispettivamente. Completiamo la descrizione del problema, assegnando le seguenti condizioni iniziali [7]:

$$\chi^r(R, \Theta, Z, 0) = R, \quad (4.2a)$$

$$\chi^\theta(R, \Theta, Z, 0) = \Theta, \quad (4.2b)$$

$$\chi^z(R, \Theta, Z, 0) = Z + u_{\text{in}}(Z), \quad (4.2c)$$

$$p(R, \Theta, Z, 0) = 0, \quad (4.2d)$$

$$\omega_N(R, \Theta, Z, 0) = \omega_{\text{Nenv}}, \quad (4.2e)$$

$$\gamma(R, \Theta, Z, 0) = 1, \quad (4.2f)$$

$$\omega_p(R, \Theta, Z, 0) = 1, \quad (4.2g)$$

applicate a tutti i punti interni di \mathcal{B} . I valori numerici delle quantità sopra introdotte, nonché tutte le costanti del problema in esame, sono riportati in Tabella 4.1. A tal proposito, ricordiamo che la frazione di massa della fase solida nello stato naturale è settata a $\Phi_{sv} = 0.8$, mentre le densità della fase solida e fluida sono $\rho_{s0} = \rho_{f0} = 1000 \text{ kg/m}^3$ (si veda la Sezione 3.8).

4.2 Alcuni aspetti computazionali del modello

Al fine di implementare il modello sulla piattaforma COMSOL Multiphysics®, scriviamo alcune delle Equazioni (3.57a)–(3.57h) in forma debole; a titolo di esempio, vediamo come è stata ricavata la forma debole della legge di bilancio di massa (3.57b). Denotiamo con \tilde{p} e $\tilde{\mathbf{u}}$ la pressione test e la velocità test. Siano inoltre $H_0^1(\mathcal{B})$ e $\mathbf{H}_0^1(\mathcal{B})$ rispettivamente gli spazi di Sobolev di tutte le funzioni scalari e vettoriali nulle su Γ_D^p e Γ_D^x , a quadrato integrabile in \mathcal{B} e le cui derivate deboli di ordine $m \leq 1$ sono tutte a quadrato integrabile in \mathcal{B} .

Consideriamo il seguente spazio delle funzioni test [12],

$$\tilde{\mathcal{P}} \times \tilde{\mathcal{V}} := \{(\tilde{p}, \tilde{\mathbf{u}}) \in H_0^1(\mathcal{B}) \times \mathbf{H}_0^1(\mathcal{B}) : \tilde{p}|_{\Gamma_D^p} = 0, \tilde{\mathbf{u}}|_{\Gamma_D^x} = \mathbf{0}\}, \quad (4.3)$$

e, moltiplicando la (3.57b) per \tilde{p} e applicando il Teorema di Gauss, otteniamo

$$\int_{\mathcal{B}} [j - \text{Div}(\mathbf{K} \text{Grad } p)] \tilde{p} \, d\Omega = 0$$

Parametro	Unità	Valore	Equazione	Riferimento
L	[cm]	1.000	Lunghezza iniziale	—
R_{in}	[cm]	$1.000 \cdot 10^{-2}$	Raggio iniziale	—
ω_{Ncr}	[—]	$1.000 \cdot 10^{-3}$	(3.10a), (3.10d),(3.12)	—
ω_{Nenv}	[—]	$7.000 \cdot 10^{-3}$	(3.10d)	—
ω_{N}	[—]	$1.480 \cdot 10^{-4}$	(3.10a), (3.10c), (3.10d)	—
δ_1	[—]	$7.138 \cdot 10^{-1}$	(3.10d)	[46]
δ_2	[Pa]	$1.541 \cdot 10^3$	(3.10d)	[46]
ζ_{pn}	[kg/(m ³ s)]	$1.500 \cdot 10^{-3}$	(3.10a)	[43]
ζ_{nf}	[kg/(m ³ s)]	$1.150 \cdot 10^{-5}$	(3.10b)	[43]
ζ_{Np}	[kg/(m ³ s)]	$3.000 \cdot 10^{-4}$	(3.10c)	[44]
ζ_{fp}	[kg/(m ³ s)]	$1.343 \cdot 10^{-3}$	(3.10d),(3.12)	[43]
c	[m ²]	0	(3.12)	—
A_ν	[Pa]	1.000	(3.42d)	[1]
B_ν	[Pa m ²]	$1.000 \cdot 10^{-3}$	(3.42e)	[1]
Z_ν	[Pa]	$1.000 \cdot 10^3$	(3.62)	[1]
k_0	[mm ⁴ /(N s)]	0.4875	(3.50a)	[34]
m_0	[—]	0.0848	(3.50a)	[34]
m_1	[—]	4.638	(3.50a)	[34]
$d_{0\text{R}}$	[m ² /s]	$3.200 \cdot 10^{-9}$	(3.50b)	[34]
λ_{p}	[m s/kg]	$7.000 \cdot 10^{-7}$	(3.58)	[1]
σ_{th}	[Pa]	$1.000 \cdot 10^{-7}$	(3.62)	[1]
λ	[Pa]	$1.333 \cdot 10^4$	(3.54)	[42]
μ	[Pa]	$1.999 \cdot 10^4$	(3.54)	[42]

Tabella 4.1. Parametri utilizzati per simulare il problema benchmark presentato nella Sezione 4.1. Fatta eccezione per A_ν , B_ν , Z_ν , σ_{th} e λ_{p} , tutti gli altri valori sono tratti da [7].

$$\int_{\mathcal{B}} \dot{J} \tilde{p} \, d\Omega - \int_{\mathcal{B}} [\text{Div}(\tilde{p} \mathbf{K} \text{Grad } p) - (\mathbf{K} \text{Grad } p) \text{Grad } \tilde{p}] \, d\Omega = 0$$

$$\int_{\mathcal{B}} \dot{J} \tilde{p} \, d\Omega - \int_{\partial \mathcal{B}} (\tilde{p} \mathbf{K} \text{Grad } p) \cdot \mathbf{N} \, dA + \int_{\mathcal{B}} (\mathbf{K} \text{Grad } p) \text{Grad } \tilde{p} \, d\Omega = 0$$

Pertanto, tenendo conto della condizione al bordo (4.1d), perveniamo alla forma debole della legge di bilancio della massa,

$$\int_{\mathcal{B}} [\dot{J} \tilde{p} + (\mathbf{K} \text{Grad } p) \text{Grad } \tilde{p}] \, d\Omega = 0 \quad (4.4)$$

4.2.1 Metodo di Hu-Washizu

Presentiamo una riformulazione del *Principio variazionale di Hu-Washizu* [37] proposta da *Grillo et al.* [1], per l'implementazione della forma debole della legge di bilancio dell'impulso (3.57a). Infatti, per ottenere risultati numerici soddisfacenti

è opportuno ricorrere al metodo di Hu-Washizu. Osserviamo preliminarmente che, sommando le espressioni dei tensori degli sforzi di Piola-Kirchhoff \mathbf{P}_f e \mathbf{P}_s , possiamo scrivere la forma debole della (3.57a),

$$\int_{\mathcal{B}} (-Jp \mathbf{g}^{-1} \mathbf{F}^{-T} + \mathbf{P}_{sc}) : \mathbf{g} \text{Grad } \mathbf{U}_s = 0, \quad (4.5)$$

dove \mathbf{U}_s è la velocità virtuale della fase solida, espressa come funzione dei punti X di \mathcal{B} , e \mathbf{P}_{sc} è la “parte costitutiva” del primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff della fase solida, ossia²,

$$\mathbf{P}_{sc} = J_\gamma \left(\rho_{s0} \Phi_{sv} \mathbf{g}^{-1} \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} (\mathbf{F} \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1}) \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} \right) \equiv \mathcal{P}_{sc}(\mathbf{F}, \mathbf{F}_\gamma, \mathbf{F}_p). \quad (4.6)$$

La ragione per cui ricorriamo al metodo di Hu-Washizu risiede nella (4.6). Infatti, utilizzando il metodo agli Elementi Finiti per risolvere la (4.5), le funzioni di forma adottate per χ , \mathbf{F} , e \mathbf{F}_p sono *automaticamente* trasferite a \mathbf{P}_{sc} tramite $\mathcal{P}_{sc}(\mathbf{F}, \mathbf{F}_\gamma, \mathbf{F}_p)$. Tale “limitazione” può produrre risultati numerici non accurati per \mathbf{P}_{sc} , indipendentemente dall’ordine delle funzioni di forma utilizzate per la discretizzazione di χ . Introduciamo dunque il metodo di Hu-Washizu e, in particolare, il modo in cui è stato utilizzato per i nostri scopi. Definiamo due nuove variabili ausiliari \mathbf{F}^{HW} e \mathbf{P}_{sc}^{HW} , che, in aggiunta al moto χ , saranno trattate come campi indipendenti del modello: come suggerisce la notazione utilizzata³, \mathbf{F}^{HW} è il gradiente di deformazione ausiliare e \mathbf{P}_{sc}^{HW} è il primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff ausiliare. Sebbene siano indipendenti, \mathbf{F}^{HW} e \mathbf{P}_{sc}^{HW} devono essere consistenti con il *vero* gradiente di deformazione e con il *vero* primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff, rispettivamente, e quindi sono tenuti a soddisfare i vincoli [1]

$$\mathbf{F}^{HW} = \mathbf{F}, \quad (4.7a)$$

$$\mathbf{P}_{sc}^{HW} = \mathcal{P}_{sc}(\mathbf{F}^{HW}, \mathbf{F}_\gamma, \mathbf{F}_p). \quad (4.7b)$$

A questo punto, il metodo di Hu-Washizu suggerisce di scrivere la forma debole delle Equazioni (4.7a)–(4.7b), ossia,

$$\int_{\mathcal{B}} \{ [\mathbf{F} - \mathbf{F}^{HW}] : \mathbf{\Pi} + [\mathcal{P}_{sc}(\mathbf{F}^{HW}, \mathbf{F}_\gamma, \mathbf{F}_p) - \mathbf{P}_{sc}^{HW}] : \mathbf{\Lambda} \} = 0, \quad (4.8)$$

dove $\mathbf{\Pi}$ e $\mathbf{\Lambda}$ indicano la variazione virtuale di \mathbf{P}_{sc}^{HW} e \mathbf{F}^{HW} , rispettivamente. Riformulando, quindi, l’Equazione (4.5) in termini dei campi ausiliari introdotti dal metodo

² Ricordiamo che, tramite la decomposizione (2.6) del gradiente di deformazione \mathbf{F} , possiamo esprimere la dipendenza della parte “standard” della densità di energia libera di Helmholtz da \mathbf{F} , \mathbf{F}_γ e \mathbf{F}_p . In particolare, abbiamo $\hat{\psi}_s^{(st)}(\mathbf{F}_e) = \hat{\psi}_s^{(st)}(\mathbf{F} \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1})$.

³ Si noti che l’apice “HW” sta per “Hu-Washizu”.

di Hu-Washizu, e combinando l'equazione così ottenuta con la (4.8), perveniamo dunque alla seguente *equazione variazionale di tipo Hu-Washizu* [1]

$$\int_{\mathcal{B}} \left\{ [\mathbf{P}_{\text{sc}}^{\text{HW}} - (\det \mathbf{F}^{\text{HW}}) p \mathbf{g}^{-1} (\mathbf{F}^{\text{HW}})^{-\text{T}}] : \mathbf{g} \text{Grad } \mathbf{U}_s + [\mathbf{F} - \mathbf{F}^{\text{HW}}] : \mathbf{\Pi} + [\mathcal{P}_{\text{sc}}(\mathbf{F}^{\text{HW}}, \mathbf{F}_\gamma, \mathbf{F}_p) - \mathbf{P}_{\text{sc}}^{\text{HW}}] : \mathbf{\Lambda} \right\} = 0, \quad (4.9)$$

che incorpora tre variabili indipendenti, ossia il moto (e, in particolare, $\text{Grad } \mathbf{U}_s$), il primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff $\mathbf{P}_{\text{sc}}^{\text{HW}}$ e il gradiente di deformazione ad esso associato \mathbf{F}^{HW} . Dopo aver interpolato tali campi, la forma algebrica della (4.9) consiste in un sistema a blocchi, in cui un blocco corrisponde alla legge di bilancio dell'impulso, un blocco è associato alla (4.7a), e uno alla (4.7b). Pertanto, l'implementazione della forma debole della (3.57a) con il metodo di Hu-Washizu *implica* l'implementazione di tre equazioni.

4.2.2 Cenni sull'implementazione

Anche le Equazioni (3.57c)–(3.57e) e (3.57h) sono state implementate utilizzando le tecniche standard basate sugli Elementi Finiti e, quindi, scrivendone la forma debole. Infine, le Equazioni (3.57f) e (3.57g) sono state risolte con l'ausilio dei pacchetti già implementati in COMSOL Multiphysics®. In particolare, è stato utilizzato il metodo di Eulero implicito generalizzato che coinvolge quattro passi temporali (BDF4) e, quindi, risolvendo equazioni non lineari ad ogni passo di integrazione.

Concludiamo osservando che, poiché il raggio del cilindro, R_{in} , considerato può considerarsi trascurabile rispetto alla lunghezza dello stesso, L , la geometria scelta è un segmento di lato L e, data la simmetria del problema, possiamo dividere tale segmento in due parti uguali. La mesh utilizzata consiste in 1000 elementi per ciascun lato.

4.3 Risultati numerici

Per visualizzare e apprezzare gli effetti della teoria “non-locale” di plasticità, sono state effettuate due simulazioni. A parità di tutti gli altri parametri del modello (si veda la Tabella 4.1), sono stati scelti due diversi set di valori numerici per i parametri “non-standard” della teoria. In particolare, a seguito di un laborioso *sweep parametrico*, il *caso non-standard* è stato simulato scegliendo i valori di 1 Pa, 10^{-3} Pa · m² e 10^3 Pa per A_ν , B_ν e Z_ν , rispettivamente. Nel *caso standard*, tali parametri sono identicamente nulli e, quindi, non è richiesta la risoluzione dell'Equazione (3.57h) per determinare la variabile ϵ_p .

Scegliamo due giorni di interesse e confrontiamo la soluzione numerica del *caso standard* e del *caso non-standard* di alcune delle incognite del modello matematico. In Figura 4.3, riportiamo lo spostamento del tumore nella direzione assiale del campione. Come ci aspettiamo, e come già osservato in [7], in entrambi i casi, lo spostamento aumenta all’aumentare del parametro di crescita (vedi Figura 4.3). In particolare, la differenza tra il caso standard e il caso non-standard è poco apprezzabile, poiché è dell’ordine di 10^{-2} cm. La differenza massima è stata osservata al bordo del dominio considerato, coerentemente con il fatto che in tale regione la crescita è massima. Inoltre, non è possibile stabilire gli effetti della non località su tutto il dominio, dal momento che, nel *caso non-standard* lo spostamento, così come il parametro di crescita, sembra essere maggiore della rispettiva quantità del *caso standard* fino ad un certo valore della coordinata assiale del dominio e, successivamente, il comportamento si inverte. Per quanto riguarda la pressione (si veda la Figura 4.3), si osserva che l’andamento anomalo per il giorno 8 si attenua quando viene utilizzato la teoria “non-locale”. Infine, la Figure 4.3 e la Figura 4.3 mostrano, rispettivamente, il profilo spaziale della frazione di massa dei nutrienti, ω_N , e delle proliferanti ω_p . Per tali quantità, seppure le differenze sono poco apprezzabili, risulta che la soluzione numerica del *caso non-standard* è sempre maggiore della rispettiva soluzione del *caso standard*.

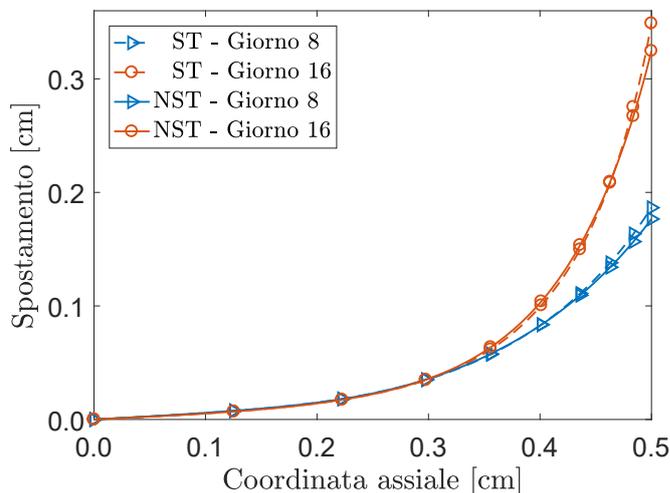


Figura 4.1. Confronto tra il *caso standard* (“ST”) e il *caso non-standard* del profilo spaziale dello spostamento in direzione assiale. Poiché il problema è simmetrico, è mostrata solo la metà $[0, L/2]$ del dominio.

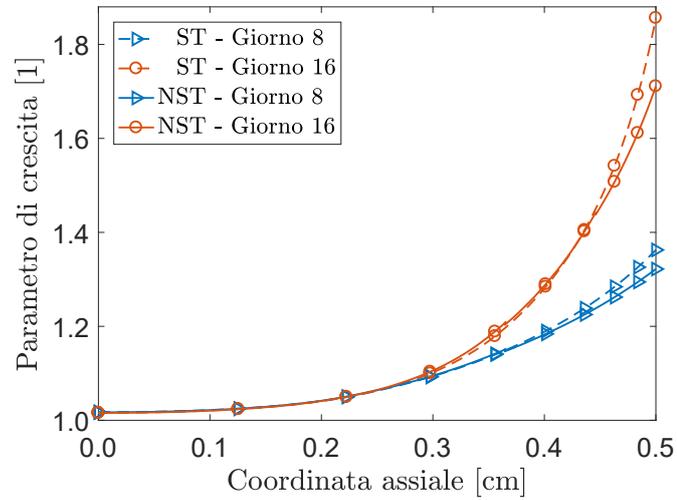


Figura 4.2. Confronto tra il *caso standard* (“ST”) e il *caso non-standard* del profilo spaziale del parametro di crescita γ . Poiché il problema è simmetrico, è mostrata solo la metà $[0, L/2]$ del dominio.

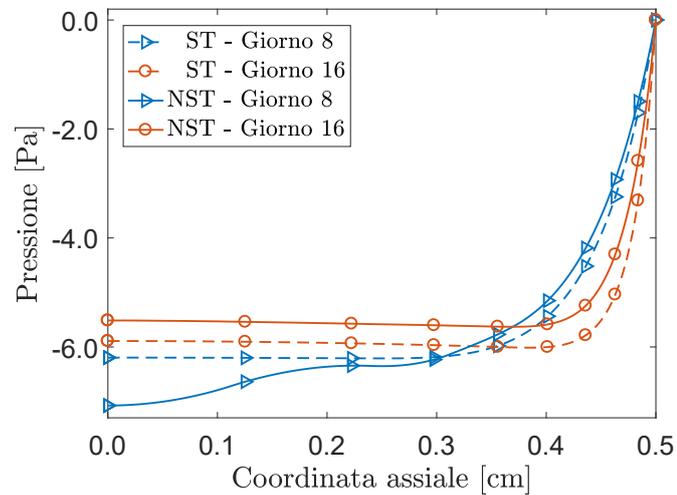


Figura 4.3. Confronto tra il *caso standard* (“ST”) e il *caso non-standard* (“NST”) del profilo spaziale della pressione p . Poiché il problema è simmetrico, è mostrata solo la metà $[0, L/2]$ del dominio.

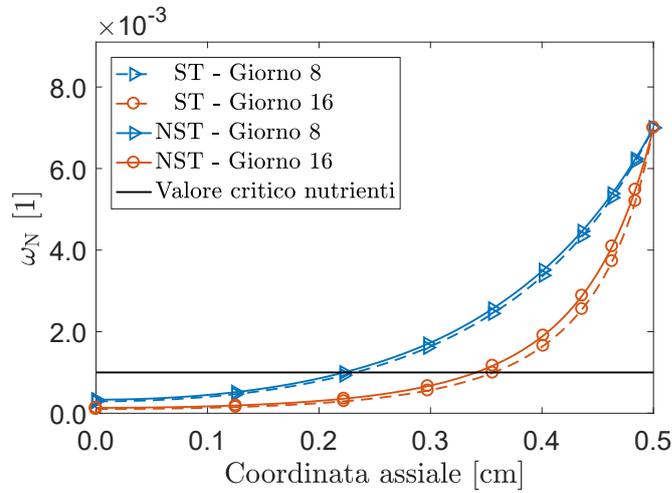


Figura 4.4. Confronto tra il *caso standard* (“ST”) e il *caso non-standard* (“NST”) del profilo spaziale della frazione di massa dei nutrienti ω_N . Poiché il problema è simmetrico, è mostrata solo la metà $[0, L/2]$ del dominio.

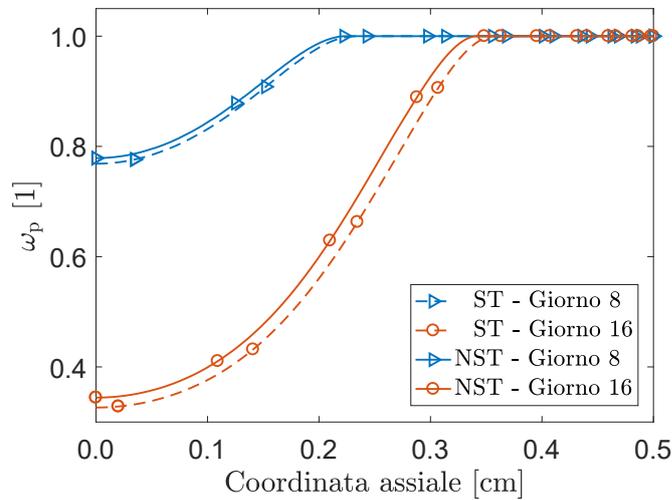


Figura 4.5. Confronto tra il *caso standard* (“ST”) e il *caso non-standard* (“NST”) del profilo spaziale della frazione di massa dei proliferanti ω_p . Poiché il problema è simmetrico, è mostrata solo la metà $[0, L/2]$ del dominio.

Capitolo 5

Conclusioni

In questo lavoro di Tesi, è stato presentato un modello matematico per lo studio della crescita e del rimodellamento in tessuti tumorali isotropi [1], trattando il tumore come un mezzo poroso saturo, composto da una fase solida e da una fase liquida. Il modello matematico proposto, costituito dalle Equazioni (3.57a)–(3.57h), può essere adattato ed esteso per descrivere altre situazioni biologiche e includere altri fenomeni, oltre alla crescita e al rimodellamento. In particolare, ricordiamo che il nostro studio è stato condotto su un tessuto tumorale *isotropo* e *omogeneo*. Tali ipotesi ci hanno permesso di assumere un *tensore di crescita* del tipo $\mathbf{F}_\gamma = \gamma \mathbf{I}$, e di utilizzare tensori di permeabilità e diffusività isotropi (si veda (3.50a)–(3.50b) e (3.51a)–(3.51b)). Inoltre, tutti i parametri presenti nelle espressioni costitutive, nonché la frazione volumetrica della fase solida, calcolata rispetto alla misura di volume dello *stato naturale*, Φ_{sv} , sono trattati come valori costanti. Si rammenta che quest’ultima ipotesi non è stata fatta tanto per semplicità, giacché le risorse di calcolo di cui abbiamo disposto sono sufficienti per un modello con disomogeneità dei parametri abbastanza realistiche. Piuttosto, l’ipotesi in oggetto è stata avanzata per poter meglio osservare le disomogeneità avanzate dalla crescita.

Come già osservato in [12], tali restrizioni conducono ad un modello che potrebbe essere accettabile per lo studio strutturale dell’evoluzione dei tessuti tumorali, ma che non riesce a fornire risultati accurati per i tessuti, come la cartilagine articolare, in cui la presenza di fibre di collagene rinforzanti inducono anisotropia [38, 39, 40, 41] e le leggi costitutive dipendono fortemente dai punti materiali.

Ulteriori commenti, che potrebbero essere uno spunto per ricerche future, riguardano i risultati numerici mostrati e commentati nella Sezione 4.3. Per il problema considerato, non sono state osservate sostanziali differenze tra il *caso standard* e il *caso non-standard* o, comunque, tali differenze non sono apprezzabili come desideravamo. D’altra parte, come ci si può immaginare, le soluzioni numeriche dipendono *fortemente* dai valori numerici dei parametri utilizzati e, in particolare, dai parametri caratterizzanti la teoria non-locale di plasticità, ossia A_ν , B_ν e Z_ν . Per

quest'ultimi parametri sono stati utilizzati i valori riportati in Tabella 4.1 che, secondo la nostra conoscenza attuale, non sono associabili ad alcuna fonte presente in letteratura. Essi sono il “frutto” di un laborioso *sweep parametrico*. Pertanto, i risultati ottenuti dovrebbero essere considerati esclusivamente qualitativi, dal momento che non possiamo ancora stabilire se essi siano fisicamente accettabili. A tal proposito, facciamo presente che non abbiamo potuto utilizzare gli stessi parametri “non-standard” di *Anand et al.* [13], per ovvi motivi di diverso problema benchmark. Questa considerazione ci induce a pensare che, probabilmente, il problema scelto in questo lavoro potrebbe non essere il più appropriato per osservare i fenomeni sperati, poiché non si presta alla localizzazione della deformazione plastica accumulata, ε_p . Quindi, l'approccio secondo la “Teoria Gradiente” non è in grado di mostrare i risultati desiderati [1]. Inoltre, non avendo ipotizzato un comportamento di tipo *strain-softening* del materiale considerato, non possiamo aspettarci la formazione delle *shear bands* [13] e, di conseguenza, non possiamo beneficiare della “regolarizzazione” che un simile approccio comporterebbe.

Sebbene tali osservazioni sembrerebbero rimarcare solo le criticità del modello proposto e il fatto ovvio che gli argomenti in esame richiedono ulteriori indagini da parte nostra [1], ne confermano la novità, nonché l'esigenza di sviluppare una teoria più generale e valida per qualsiasi problema benchmark pensabile.

Appendice A1

Riportiamo i calcoli effettuati per ricavare la derivata temporale della densità di energia libera di Helmholtz ψ_s , introdotta nella Sezione 3.6. Tale quantità è stata definita costitutivamente come [1]

$$\begin{aligned}\psi_s &= \hat{\psi}_s(\mathbf{F}, \mathbf{F}_p, \mathbf{F}_\gamma, \varepsilon_p, \mathbf{e}_p, \boldsymbol{\pi}) \\ &= \hat{\psi}_s^{(\text{st})}(\mathbf{F}_e) + \frac{1}{2}a_0[\varepsilon_p - \mathbf{e}_p]^2 + \frac{1}{2}b_0\mathbf{F}_\gamma^{-1}\mathbf{B}_p\mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} : \boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi}.\end{aligned}$$

Ricordando la decomposizione (2.6) del gradiente di deformazione \mathbf{F} , possiamo esprimere la dipendenza della parte “standard” della densità di energia libera di Helmholtz da \mathbf{F} , \mathbf{F}_γ e \mathbf{F}_p . In particolare, abbiamo

$$\hat{\psi}_s^{(\text{st})}(\mathbf{F}_e) = \hat{\psi}_s^{(\text{st})}(\mathbf{F}\mathbf{F}_\gamma^{-1}\mathbf{F}_p^{-1}).$$

Inoltre, prima di procedere con il calcolo della derivata temporale di ψ_s , osserviamo che

$$\dot{\mathbf{F}}_e = \overline{\mathbf{F}\mathbf{F}_\gamma^{-1}\mathbf{F}_p^{-1}} = \dot{\mathbf{F}}\mathbf{F}_\gamma^{-1}\mathbf{F}_p^{-1} - \mathbf{F}\mathbf{F}_\gamma^{-1}\dot{\mathbf{F}}_\gamma\mathbf{F}_\gamma^{-1}\mathbf{F}_p^{-1} - \mathbf{F}\mathbf{F}_\gamma^{-1}\mathbf{F}_p^{-1}\dot{\mathbf{F}}_p\mathbf{F}_p^{-1}.$$

Pertanto, utilizzando la regola di derivazione di funzioni composte, possiamo calcolare $\dot{\psi}_s$ come segue:

$$\begin{aligned}\dot{\psi}_s &= \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(\text{st})}}{\partial \mathbf{F}_e} : \left[\dot{\mathbf{F}}\mathbf{F}_\gamma^{-1}\mathbf{F}_p^{-1} - \mathbf{F}\mathbf{F}_\gamma^{-1}\dot{\mathbf{F}}_\gamma\mathbf{F}_\gamma^{-1}\mathbf{F}_p^{-1} - \mathbf{F}\mathbf{F}_\gamma^{-1}\mathbf{F}_p^{-1}\dot{\mathbf{F}}_p \right] \\ &\quad + a_0[\varepsilon_p - \mathbf{e}_p](\dot{\varepsilon}_p - \dot{\mathbf{e}}_p) + \frac{1}{2}b_0 \left(-\mathbf{F}_\gamma^{-1}\dot{\mathbf{F}}_\gamma\mathbf{F}_\gamma^{-1}\mathbf{B}_p\mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} \right) : \boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi} \\ &\quad + \frac{1}{2}b_0\mathbf{F}_\gamma^{-1} \left[-2\sqrt{\frac{2}{3}}\dot{\varepsilon}_p\mathbf{F}_p^{-1}(\boldsymbol{\eta}^{-1}\mathbf{N}_\nu\boldsymbol{\eta}^{-1})\mathbf{F}_p^{-\text{T}} \right] \mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} : \boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi} \\ &\quad + \frac{1}{2}b_0 \left(-\mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}}\mathbf{B}_p\mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}}\overline{\dot{\mathbf{F}}_\gamma^{\text{T}}}\mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} \right) : \boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi} \\ &\quad + \frac{1}{2}b_0\mathbf{F}_\gamma^{-1}\mathbf{B}_p\mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} : (\dot{\boldsymbol{\pi}} \otimes \boldsymbol{\pi} + \boldsymbol{\pi} \otimes \dot{\boldsymbol{\pi}}).\end{aligned}$$

Riordinando in modo opportuno i fattori dei vari addendi, eseguendo le operazioni di doppia contrazione e sfruttando la (3.27), otteniamo

$$\begin{aligned}
 \dot{\psi}_s &= \left(\frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} \right) : \dot{\mathbf{F}} - \left(\mathbf{F}_\gamma^{-T} \mathbf{F}_p^{-T} \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} \right) : \dot{\mathbf{F}}_\gamma \\
 &\quad - \left(\mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} \mathbf{F}_p^T \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-T} \right) : \dot{\mathbf{F}}_p + a_0[\varepsilon_p - \mathbf{e}_p] \dot{\varepsilon}_p - a_0[\varepsilon_p - \mathbf{e}_p] \dot{\mathbf{e}}_p \\
 &\quad - \frac{1}{3} b_0 \operatorname{tr} \left[(\mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} (\boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi}) \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1}) \boldsymbol{\eta}^{-1} \right] \frac{R_s}{\rho_{s0} \Phi_{s\nu} J_\gamma} \\
 &\quad - \sqrt{\frac{2}{3}} b_0 \left\{ [\mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1} (\boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{N}_\nu \boldsymbol{\eta}^{-1}) \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T}] : \boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi} \right\} \dot{\varepsilon}_p \\
 &\quad + b_0 [(\mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-T}) \boldsymbol{\pi}] \dot{\boldsymbol{\pi}} \\
 &= \left(\frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} \right) : \dot{\mathbf{F}} - \left\{ \frac{1}{3} \operatorname{tr} \left[\mathbf{F}_\gamma^{-T} \mathbf{F}_p^T \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-T} \right] \right. \\
 &\quad \left. + \frac{1}{3} b_0 \operatorname{tr} [\mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} (\boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi}) \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1} \boldsymbol{\eta}^{-1}] \right\} \frac{R_s}{\rho_{s0} \Phi_{s\nu} J_\gamma} \\
 &\quad - \left\{ \sqrt{\frac{2}{3}} \left[\left(\mathbf{F}_e^T \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \right) : \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{N}_\nu \right] \right. \\
 &\quad \left. + \sqrt{\frac{2}{3}} b_0 [(\mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1} (\boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{N}_\nu \boldsymbol{\eta}^{-1}) \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T}) : \boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi}] - a_0[\varepsilon_p - \mathbf{e}_p] \right\} \dot{\varepsilon}_p \\
 &\quad - a_0[\varepsilon_p - \mathbf{e}_p] \dot{\varepsilon}_p + b_0 [(\mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-T}) \boldsymbol{\pi}] \dot{\boldsymbol{\pi}} \\
 &= \left(\frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} \right) : \dot{\mathbf{F}} \\
 &\quad - \left\{ \frac{1}{3} \operatorname{tr} \left(\mathbf{F}_e^T \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \right) + \frac{1}{3} \operatorname{tr} [b_0 \boldsymbol{\eta}^{-1} (\mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} (\boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi}) \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1})] \right\} \frac{R_s}{\rho_{s0} \Phi_{s\nu} J_\gamma} \\
 &\quad - \left\{ \left[\sqrt{\frac{2}{3}} \left(\boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{F}_e^T \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \right) + \sqrt{\frac{2}{3}} b_0 (\boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} (\boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi}) \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1} \boldsymbol{\eta}^{-1}) \right] : \mathbf{N}_\nu \right. \\
 &\quad \left. - a_0[\varepsilon_p - \mathbf{e}_p] \right\} \dot{\varepsilon}_p - a_0[\varepsilon_p - \mathbf{e}_p] \dot{\varepsilon}_p + b_0 [(\mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-T}) \boldsymbol{\pi}] \dot{\boldsymbol{\pi}}.
 \end{aligned}$$

A questo punto, introduciamo il tensore degli sforzi di Mandel generalizzato [1], ossia

$$\mathbf{T}_\nu \equiv \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{F}_e^T \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} + b_0 [\boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} (\boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi}) \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1}],$$

e, indicando con $\tilde{\mathbf{T}}_\nu$ la sua parte deviatorica, cioè $\tilde{\mathbf{T}}_\nu = \mathbf{T}_\nu - \frac{1}{3} \text{tr}(\boldsymbol{\eta} \mathbf{T}_\nu) \boldsymbol{\eta}^{-1}$, osserviamo che

$$\begin{aligned} \mathbf{T}_\nu : \mathbf{N}_\nu &= \frac{\mathbf{T}_\nu : \boldsymbol{\eta} \tilde{\mathbf{T}}_\nu \boldsymbol{\eta}}{\|\tilde{\mathbf{T}}_\nu\|_\boldsymbol{\eta}} = \frac{\left[\frac{1}{3} \text{tr}(\mathbf{T}_\nu \boldsymbol{\eta}) \boldsymbol{\eta}^{-1} + \tilde{\mathbf{T}}_\nu \right] : \boldsymbol{\eta} \tilde{\mathbf{T}}_\nu \boldsymbol{\eta}}{\|\tilde{\mathbf{T}}_\nu\|_\boldsymbol{\eta}} \\ &= \left\{ \frac{1}{3} \text{tr}(\mathbf{T}_\nu \boldsymbol{\eta}) \text{tr}(\tilde{\mathbf{T}}_\nu \boldsymbol{\eta}) + \text{tr}(\tilde{\mathbf{T}}_\nu^T \boldsymbol{\eta} \tilde{\mathbf{T}}_\nu \boldsymbol{\eta}) \right\} \left(\|\tilde{\mathbf{T}}_\nu\|_\boldsymbol{\eta} \right)^{-1} \\ &= \|\tilde{\mathbf{T}}_\nu\|_\boldsymbol{\eta}. \end{aligned}$$

Pertanto, possiamo concludere che [1]

$$\begin{aligned} \dot{\psi}_s &= \left(\frac{\partial \hat{\psi}_s^{(st)}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} \right) : \dot{\mathbf{F}} - \frac{1}{3} \text{tr}(\boldsymbol{\eta} \mathbf{T}_\nu) \frac{R_s}{\rho_{s0} \Phi_{s\nu} J_\gamma} - \left\{ \sqrt{\frac{2}{3}} \|\tilde{\mathbf{T}}_\nu\|_\boldsymbol{\eta} - a_0 [\varepsilon_p - \boldsymbol{\epsilon}_p] \right\} \dot{\varepsilon}_p \\ &\quad - a_0 [\varepsilon_p - \boldsymbol{\epsilon}_p] \dot{\boldsymbol{\epsilon}}_p + b_0 [(\mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-T}) \boldsymbol{\pi}] \dot{\boldsymbol{\pi}}. \end{aligned}$$

Appendice A2

Ai fini dell'implementazione del termine di *meccanotrasduzione* introdotto nella definizione del termine sorgente r_{fp} (3.10d) è richiesto il calcolo dello scalare $\bar{\sigma}$, definito come in (3.11), e quindi di $\boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}}$. Ricordando la decomposizione (2.6) del tensore di deformazione¹ e le identità (3.43b)–(3.43c), riportiamo i calcoli svolti per determinare il tensore degli sforzi di Cauchy $\boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}}$ [1]:

$$\begin{aligned}
\boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}} &= \frac{1}{J_e} \mathbf{F}_e^{-\text{T}} \boldsymbol{\eta} \mathbf{M}_\nu \mathbf{F}_e^{\text{T}} \\
&= \frac{1}{J_e} \mathbf{F}_e^{-\text{T}} \boldsymbol{\eta} \left(\mathbf{M}_\nu^{(\text{st})} + \mathbf{M}_\nu^{(\text{nst})} \right) \mathbf{F}_e^{\text{T}} \\
&= \frac{1}{J_e} \left(\mathbf{F}_e^{-\text{T}} \boldsymbol{\eta} \mathbf{M}_\nu^{(\text{st})} \mathbf{F}_e^{\text{T}} + \mathbf{F}_e^{-\text{T}} \boldsymbol{\eta} \mathbf{M}_\nu^{(\text{nst})} \mathbf{F}_e^{\text{T}} \right) \\
&= \frac{J_\gamma}{J} \mathbf{F}^{-\text{T}} \mathbf{F}_\gamma^{\text{T}} \mathbf{F}_p^{\text{T}} \boldsymbol{\eta} \left[\boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{F}_p^{-\text{T}} \mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} \mathbf{F}^{\text{T}} \left(\rho_{s0} \Phi_{s\nu} \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(\text{st})}}{\partial \mathbf{F}_e} \right) \right] \mathbf{F}_p^{-\text{T}} \mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} \mathbf{F}^{\text{T}} \\
&\quad + \mathbf{F}^{-\text{T}} \mathbf{F}_\gamma^{\text{T}} \mathbf{F}_p^{\text{T}} \boldsymbol{\eta} \left[B_\nu \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{F}_p^{-\text{T}} \mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} (\pi \otimes \pi) \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1} \boldsymbol{\eta}^{-1} \right] \mathbf{F}_p^{-\text{T}} \mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} \mathbf{F}^{\text{T}} \\
&= \frac{1}{J} \left(J_\gamma \rho_{s0} \Phi_{s\nu} \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(\text{st})}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-\text{T}} \mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} \right) \mathbf{F}^{\text{T}} + \frac{J_\gamma}{J} B_\nu \mathbf{F}^{-\text{T}} (\pi \otimes \pi) \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} \mathbf{F}^{\text{T}} \\
&= \frac{1}{J} \mathbf{P}_{\text{sc}}^{(\text{st})} \mathbf{F}^{\text{T}} + \frac{\gamma}{J} B_\nu \mathbf{F}^{-\text{T}} (\pi \otimes \pi) \mathbf{B}_p \mathbf{F}^{\text{T}}.
\end{aligned}$$

dove $\mathbf{P}_{\text{sc}}^{(\text{st})} = \left(J_\gamma \rho_{s0} \Phi_{s\nu} \frac{\partial \hat{\psi}_s^{(\text{st})}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-\text{T}} \mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} \right)$ è il primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff associato alla fase solida e definito costitutivamente.

Dall'ultima identità, possiamo distinguere un contributo *standard* e un contributo *non-standard* del tensore degli sforzi di Cauchy $\boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}}$, ossia

$$\begin{aligned}
\boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}} &= \boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}}^{(\text{st})} + \boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}}^{(\text{nst})}, \\
\boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}}^{(\text{st})} &\equiv \frac{1}{J} \mathbf{P}_{\text{sc}}^{(\text{st})} \mathbf{F}^{\text{T}},
\end{aligned}$$

¹ Dall'identità $\mathbf{F} = \mathbf{F}_e \mathbf{F}_p \mathbf{F}_\gamma$, segue banalmente che $\mathbf{F}_e^{\text{T}} = \mathbf{F}_p^{-\text{T}} \mathbf{F}_\gamma^{-\text{T}} \mathbf{F}^{\text{T}}$ e $\mathbf{F}_e^{-\text{T}} = \mathbf{F}^{-\text{T}} \mathbf{F}_\gamma^{\text{T}} \mathbf{F}_p^{\text{T}}$. Inoltre, l'ipotesi di distorsioni isocore implica che $J_e = J/J_\gamma$.

$$\boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}}^{(\text{nst})} \equiv \frac{\gamma}{J} \mathbf{B}_\nu \mathbf{F}^{-\text{T}} (\boldsymbol{\pi} \otimes \boldsymbol{\pi}) \mathbf{B}_\rho \mathbf{F}^{\text{T}}.$$

Pertanto, sfruttando la linearità dell'operatore traccia, possiamo concludere che [1]

$$\bar{\sigma} = -\frac{1}{3} (\mathbf{g} : \boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}}) = -\frac{1}{3} \text{tr} (\boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}}^{(\text{st})}) - \frac{1}{3} \text{tr} (\boldsymbol{\sigma}_{\text{sc}}^{(\text{nst})})$$

Appendice A3

Mostriamo i calcoli svolti per determinare il secondo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff associato alla fase solida, \mathbf{S}_{sc} . Ricordiamo che

$$\begin{aligned}\mathbf{S}_{\text{sc}} &= J_{\mathbf{a}} \mathbf{F}_{\mathbf{a}}^{-1} \left(2 \frac{\partial \hat{W}_{\nu}}{\partial \mathbf{C}_e}(\mathbf{C}_e) \right) \mathbf{F}_{\mathbf{a}}^{-\text{T}}, \\ \hat{W}_{\nu}(\mathbf{C}_e) &= \alpha_0 \left\{ \exp(\hat{\psi}(\mathbf{C}_e)) - 1 \right\}, \\ \hat{\psi}(\mathbf{C}_e) &= \alpha_1 [\hat{I}_1(\mathbf{C}_e) - 3] + \alpha_2 [\hat{I}_2(\mathbf{C}_e) - 3] - \alpha_3 \log[\hat{I}_3(\mathbf{C}_e)].\end{aligned}$$

Al fine di calcolare la derivata dell'energia libera di deformazione, \hat{W}_{ν} , ricordiamo le espressioni degli invarianti del tensore di Cauchy-Green "elastico", \mathbf{C}_e ,

$$\begin{aligned}I_1 &= \hat{I}_1(\mathbf{C}_e) = \text{tr}(\boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{C}_e), \\ I_2 &= \hat{I}_2(\mathbf{C}_e) = \frac{1}{2} \{ [I_1(\mathbf{C}_e)]^2 - \text{tr}[(\boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{C}_e)]^2 \}, \\ I_3 &= \hat{I}_3(\mathbf{C}_e) = \det(\mathbf{C}_e),\end{aligned}$$

e delle rispettive derivate,

$$\begin{aligned}\frac{\partial I_1}{\partial \mathbf{C}_e} &= \frac{\partial \hat{I}_1}{\partial \mathbf{C}_e}(\mathbf{C}_e) = \boldsymbol{\eta}^{-1}, \\ \frac{\partial I_2}{\partial \mathbf{C}_e} &= \frac{\partial \hat{I}_2}{\partial \mathbf{C}_e}(\mathbf{C}_e) = \boldsymbol{\eta}^{-1} \hat{I}_1(\mathbf{C}_e) - \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{C}_e \boldsymbol{\eta}^{-1}, \\ \frac{\partial I_3}{\partial \mathbf{C}_e} &= \frac{\partial \hat{I}_3}{\partial \mathbf{C}_e}(\mathbf{C}_e) = \hat{I}_3(\mathbf{C}_e) \mathbf{C}_e^{-1}.\end{aligned}$$

Utilizzando la regola di composizione della derivata ("*chain-rule*"), abbiamo dunque

$$\frac{\partial \hat{W}_{\nu}}{\partial \mathbf{C}_e} = b_1 \boldsymbol{\eta}^{-1} + b_2 [\boldsymbol{\eta}^{-1} I_1 - \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{C}_e \boldsymbol{\eta}^{-1}] - b_3 I_3 \mathbf{C}_e^{-1},$$

dove $b_i \equiv \partial \hat{W}_{\nu} / \partial I_i$ e, in particolare, eseguendo le derivate,

$$b_1 = \alpha_1 (\hat{W}_{\nu} + \alpha_0), \quad b_2 = \alpha_2 (\hat{W}_{\nu} + \alpha_0), \quad b_3 = \frac{\alpha_3}{I_3} (\hat{W}_{\nu} + \alpha_0).$$

A questo punto, osserviamo che dalla definizione di \mathbf{C}_e , cioè $\mathbf{C}_e = \mathbf{F}_p^T \cdot \mathbf{F}_p$, e dalla decomposizione (2.6) segue che

$$\mathbf{C}_e = \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} \mathbf{C} \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1}.$$

Inoltre, ricordando che $\mathbf{B}_p \equiv \mathbf{C}_p^{-1} = \mathbf{F}_p^{-1} \cdot \mathbf{F}_p^{-T}$ e $\mathbf{F}_\gamma = \gamma \mathbf{I}$ (per l'ipotesi di isotropia), ricaviamo $\boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{C}_e = \gamma^{-2} \mathbf{B}_p \mathbf{C}$. Segue che gli invarianti di \mathbf{C}_e possono essere riscritti esplicitando la loro dipendenza da \mathbf{C} , \mathbf{F}_p e \mathbf{F}_γ , ossia

$$\begin{aligned} I_1 &= \check{I}_1(\mathbf{C}, \mathbf{F}_p, \mathbf{F}_\gamma) = \frac{1}{\gamma^2} \text{tr}(\mathbf{B}_p \mathbf{C}), \\ I_2 &= \check{I}_2(\mathbf{C}, \mathbf{F}_p, \mathbf{F}_\gamma) = \frac{1}{2\gamma^4} \{[\text{tr}(\mathbf{B}_p \mathbf{C})]^2 - \text{tr}(\mathbf{B}_p \mathbf{C} \mathbf{B}_p \mathbf{C})\}, \\ I_3 &= \check{I}_3(\mathbf{C}, \mathbf{F}_p, \mathbf{F}_\gamma) = \frac{J^2}{\gamma^6}. \end{aligned}$$

Pertanto,

$$\begin{aligned} \mathbf{S}_{\text{sc}} &= 2 J_a \mathbf{F}_a^{-1} \frac{\partial \hat{W}_\nu}{\partial \mathbf{C}_e} \mathbf{F}_a^{-T}, \\ &= 2 J_\gamma \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{F}_p^{-1} [b_1 \boldsymbol{\eta}^{-1} + b_2 (\boldsymbol{\eta}^{-1} I_1 - \boldsymbol{\eta}^{-1} \mathbf{C}_e \boldsymbol{\eta}^{-1}) - b_3 I_3 \mathbf{C}_e^{-1}] \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{F}_\gamma^{-T} \\ &= 2 J_\gamma [b_1 \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-1} + b_2 (\mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-T} I_1 - \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-T} \mathbf{C} \mathbf{F}_\gamma^{-1} \mathbf{B}_p \mathbf{F}_\gamma^{-T}) + b_3 I_3 \mathbf{C}^{-1}] \\ &= 2 \gamma^3 [b_1 \gamma^{-2} \mathbf{B}_p + b_2 (\gamma^{-2} \mathbf{B}_p I_1 - \gamma^{-4} \mathbf{B}_p \mathbf{C} \mathbf{B}_p) + b_3 I_3 \mathbf{C}^{-1}]. \end{aligned}$$

Sostituendo le espressioni degli invarianti e tramite semplici passaggi algebrici, otteniamo infine [1]

$$\mathbf{S}_{\text{sc}} = 2b_1 \gamma \mathbf{B}_p + 2b_2 \gamma^{-1} [\text{tr}(\mathbf{B}_p \mathbf{C}) \mathbf{B}_p - \mathbf{B}_p \mathbf{C} \mathbf{B}_p] + 2b_3 J^2 \gamma^{-3} \mathbf{C}^{-1}.$$

Bibliografia

- [1] A. Grillo, S. Di Stefano, A. Ramírez-Torres, M. Loverre, *A study of growth and remodelling in isotropic tissues, based on Aifantis theory of Strain Gradient Plasticity*, Gesellschaft f. Angewandte Mathematik und Mechanik, GAMM, to be submitted.
- [2] L. A. Taber, *Biomechanics of growth, remodelling and morphogenesis*, Applied Mechanics Reviews 48(8), 487-545, 1995 doi:10.1115/1.3005109.
- [3] G. Ateshian, J. Weiss, *Anisotropic hydraulic permeability under finite deformation*, Journal of Biomechanical Engineering 132(11), 2010, doi:10.1115/1.4002588.
- [4] M. Epstein, G. A. Maugin, *Thermomechanics of volumetric growth in uniform bodies*, International Journal of Plasticity 16(7-8), 951-978, 2000, doi:10.1016/s0749-6419(99)00081-9.
- [5] E. Rodriguez, A. Hoger, A. McCulloch, *Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues*, Journal of Biomechanics 27, 455-467, 1994.
- [6] J. E. Marsden, T. J. R. Hughes, *Mathematical Foundations of Elasticity*, Dover Publications Inc., New York, 1983.
- [7] S. Di Stefano, A. Ramírez-Torres, R. Penta, A. Grillo, *Self-influenced growth through evolving material inhomogeneities*, International Journal of Non-Linear Mechanics, 2018, doi:10.1016/j.ijnonlinmec.2018.08.003.
- [8] E. C. Aifantis, *The physics of plastic deformation*, International Journal of Plasticity 3(3), 211-247, 1987, doi:10.1016/0749-6419(87)90021-0.
- [9] P. Mascheroni, M. Carfagna, A. Grillo, D. Boso, B. Schreer, *An avascular tumor growth model based on porous media mechanics and evolving natural states*, Mathematics and Mechanics of Solids 23(4), 686-712, 2018, doi:10.1177/1081286517711217.
- [10] M. V. Mićunović, *Thermomechanics of viscoplasticity: Fundamentals and applications*, Springer Science & Business Media, 2009, doi:i10.1007/978-0-387-89490-4.

-
- [11] D. Ambrosi, L. Preziosi *On the closure of mass balance models for tumor growth*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences 12(5), 737-754, 2002 doi:10.1142/S0218202502001878.
- [12] A. Grillo, P. Prohl, G. Wittum, *A poroplastic model of structural reorganisation in porous media of biomechanical interest*, Continuum Mechanics and Thermodynamics 28, 579-601, 2016, doi:10.1007/s00161-015-0465-y.
- [13] L. Anand, O. Aslan, S. A. Chester, *A large-deformation gradient theory for elastic-plastic materials: Strain softening and regularization of shear bands*, International Journal of Plasticity 30, 116-143, 2011, doi.org/10.1016/j.ijplas.2011.10.002.
- [14] L. Anand, E. Fried, M. E. Gurtin, *The Mechanics and Thermodynamics of Continua*, Cambridge, 2010.
- [15] A. Guerra, D. Rodriguez, S. Montero, J. Betancourt-Mar, R. Martin, E. Silva, M. Bizzarri, G. Cocho, R. Mansilla, J. Nieto-Villar, *Phase transitions in tumor growth VI: Epithelial-Mesenchymal transition*, Physica A: Statistical Mechanics and its Application 499, 208-215, 2018, doi.org/10.1016/j.ijplas.2011.10.002.
- [16] N. Bellomo, L. Preziosi, *Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and its interaction with the immune system*, Mathematical and Computer Modelling 32(3-4), 413-445, 2000, doi.org/10.1016/S0895-7177(00)00143-6.
- [17] H. M. Byrne, M. A. J. Chaplain, *Growth of nonnecrotic tumors in the presence and absence of inhibitors*, Mathematical Biosciences 130(2), 151-181, 1995, doi:10.1016/0025-5564(94)00117-3.
- [18] T. Roose, S. J. Chapman, P. K. Maini, *Mathematical models of avascular tumor growth*, SIAM Review 49(2), 179-208, 2007, doi.org/10.1137/S0036144504446291.
- [19] M. F. Alhasadi, S. Federico, *Relation Between Eshelby's Tensor and Stress within an Ellipsoidal Inclusion*, Acta Mechanica 228(3), 1045-1069, 2017, doi:10.1007/s00707-016-1734-y.
- [20] M. Epstein, M. Elżanowski, *Material inhomogeneities and their evolution: a geometric approach*, Springer, 2007.
- [21] S. Quiliggotti, G. Maugin, F. Dell'Isola, *An eshelbian approach to the nonlinear mechanics of constrained solid-fluid mixtures*, Acta Mechanica 160, 45-60, 2003, doi.org/10.1007/s00707-002-0968-z.
- [22] E. Crevacore, S. Di Stefano, A. Grillo, *Coupling among deformation, fluid flow, structural reorganisation and fibre reorientation in fibre-reinforced, transversely isotropic biological tissues*, Preprint submitted to International Journal of Non-Linear Mechanics, 2018.

-
- [23] A. Goriely, *The Mathematics and Mechanics of Biological Growth*, Springer New York, 2016, doi:10.1007/978-0-387-87710-5.
- [24] A. DiCarlo, S. Quiligotti, *Growth and balance*, Mechanics Research Communications 29(6), 449-456, 2002, doi:10.1016/s0093-6413(02)00297-5.
- [25] C. Giverso, M. Scianna, A. Grillo. *Growing avascular tumours as elasto-plastic bodies by the theory of evolving natural configurations*, Mechanics Research Communications 68(6), 31-39, 2015, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.mechrescom.2015.04.004.
- [26] S. Preston, M. Elzanowski, *Material uniformity and the concept of the stress space*, Continuous Media with Microstructure, 1st Edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 91-101, 2010, doi:10.1007/978-3-642-11445-8.
- [27] D. Ambrosi, F. Mollica, *On the mechanics of a growing tumor*, International journal of engineering science 40(12), 1297-1316, 2002, doi:10.1007/1042_s00285-003-0238-2.
- [28] B. Loret, F. M. F. Simões, *A framework for deformation, generalized diffusion, mass transfer and growth in multi-species multi-phase biological tissues*, European Journal of Mechanics 24(5), 757-781, 2005, doi:10.1016/j.euromechsol.2005.05.005.
- [29] H. Byrne, L. Preziosi, *Modelling solid tumour growth using the theory of mixtures*, Mathematical Medicine and Biology 20(4), 2003, doi:10.1093/imammb/20.4.341.
- [30] R. K. Jain, J. D. Martin, T. Stylianopoulos, *The role of mechanical forces in tumor growth and therapy*, Annual Review of Biomedical Engineering 16, 321-346, 2014, doi:10.1146/annurev-bioeng-071813-105259.
- [31] A. Grillo, S. Federico, G. Wittum, *Growth, mass transfer, and remodeling in fiber-reinforced, multi-constituent materials*, International Journal of Non-Linear Mechanics 47(2), 388-401, 2012, doi:10.1016/j.ijnonlinmec.2011.09.026.
- [32] P. Cermelli, E. Fried, S. Sellers, *Configurational stress, yield and flow in rate-independent plasticity*, Proceedings of the Royal Society A, 1447-1467, 2001, doi:10.1098/rspa.2001.0786.
- [33] L. S. Bennethum, M. A. Murad, J. H. Cushman, *Macroscale thermodynamics and the chemical potential for swelling porous media*, Transport in Porous Media 39, 187-225, 2000, doi:10.1023/A:1006661330427.
- [34] M. H. Holmes, V. C. Mow, *The nonlinear characteristics of soft gels and hydrated connective tissues in ultra filtration*, Journal of biomechanics 23, 1145-1156, 1990, doi:10.1016/0021-9290(90)90007-P.

-
- [35] G. Sciarra, G. A. Maugin, K. Hutter, *A variational approach to a microstructured theory of solid-fluid mixtures*, Archive of Applied Mechanics 73, 194-224, 2003, doi:10.1007/s00419-003-0279-4.
- [36] S. Cleja-Tigoiu, G. A. Maugin, *Eshelby's stress tensors in finite elastoplasticity*, Acta Mechanica 139(1-4), 231-249, 2000, doi:10.1007/bf01170191.
- [37] J. Bonet, R. D. Wood, *Nonlinear Continuum Mechanics for Finite Element Analysis*, Cambridge, 1997.
- [38] S. Federico, A. Grillo, *Elasticity and permeability of porous fibre-reinforced materials under large deformations*, Mechanics of Materials 44, 58-71, 2012, doi.org/10.1016/j.mechmat.2011.07.010.
- [39] D. M. Pierce, T. Ricken, G. A. Holzapfel, *A hyperelastic biphasic fibre-reinforced model of articular cartilage considering distributed collagen fibre orientations: continuum basis, computational aspects and applications*, Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering 16(12), 1344-1361, 2013. doi:10.1080/10255842.2012.670854.
- [40] D. M. Pierce, T. Ricken, G. A. Holzapfel, *Modeling sample/patient-specific structural and diffusional responses of cartilage using DT-MRI*, International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering 29(8), 807-821, 2013, doi:10.1002/cnm.2524.
- [41] A. Tomic, A. Grillo, S. Federico, *Poroelastic materials reinforced by statistically oriented fibres-numerical implementation and application to articular cartilage*, IMA Journal of Applied Mathematics 79(5), 1027-1059, 2014, doi:10.1093/imamat/hxu039.
- [42] T. Stylianopoulos, J. D. Martin, M. Snuderl, F. Mpekris, S. R. Jain, R. K. Jain, *Coevolution of solid stress and interstitial fluid pressure in tumors during progression: Implications for vascular collapse*, Cancer Research 73(13), 3833-3841, 2013, doi:10.1158/0008-5472.can-12-4521.
- [43] M. A. J. Chaplain, L. Graziano, L. Preziosi, *Mathematical modelling of the loss of tissue compression responsiveness and its role in solid tumour development*, Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA 23(3), 197-229, 2006, doi:10.1093/imammb/dql009.
- [44] J. J. Casciari, S. V. Sotirchos, R. M. Sutherland, *Mathematical modelling of microenvironment and growth in EMT6/Ro multicellular tumour spheroids*, Cell Proliferation 25(1), 1-22 1992, doi:10.1111/j.1365-2184.1992.tb01433.x.
- [45] J. J. Casciari, S. V. Sotirchos, R. M. Sutherland, *Variations in tumor cell growth rates and metabolism with oxygen concentration, glucose concentration, and extracellular pH*, Journal of Cellular Physiology 151(2), 386-394, 1992, doi:10.1002/jcp.1041510220.

- [46] P. Mascheroni, C. Stigliano, M. Carfagna, D. P.Boso, L. Preziosi, P. Decuzzi, B. A. Schrefler, *Predicting the growth of glioblastoma multiforme spheroids using a multiphase porous media model*, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 15(5), 1215-1228, 2016, doi:10.1007/s10237-015-0755-0.

Ringraziamenti

Vorrei concludere ringraziando coloro i quali che mi hanno supportato (e sopportato) durante i mesi di lavoro per la stesura di questa Tesi, nonché in tutti i periodi ardui che, inevitabilmente, ho dovuto affrontare per giungere a questo traguardo.

In primis, la mia più profonda stima e gratitudine va al Prof. Grillo, non solo per avermi seguito con grande impegno e professionalità, ma anche per il ruolo di “Mentore Scientifico” che ha avuto sin dal mio primo anno al Politecnico di Torino. Grazie a Lui ho avuto la possibilità di conoscere il Corso di Laurea Triennale in *Matematica per l’Ingegneria* e di addentrarmi in un settore scientifico per me completamente nuovo.

Un sincero grazie anche al Dott. Salvatore Di Stefano e al Dott. Ariel Ramírez Torres per il supporto tecnico e morale, e per aver reso meno “formali” le giornate trascorse a discutere sugli argomenti trattati in questa Tesi. In particolare, mi rivolgo al Dott. Di Stefano, con il quale ho instaurato un rapporto di sincera amicizia che sono certo proseguirà oltre le mura del DISMA.

Senza dubbio, non avrei potuto completare questo percorso di studi senza il sostegno della mia famiglia, alla quale dedico tutto: grazie ai miei Genitori per avermi permesso di intraprendere la “mia” strada, sebbene questa mi abbia portato lontano da loro; grazie alla piccola Rosy, che più tanto piccola non è, a Emilia, che tutt’oggi si commuove ad ogni mio arrivo e partenza, e a Gianfranco, il miglior cognato che si possa desiderare.

Ringrazio Daniele, l’amico di sempre, che in questi anni si è confermato essere un punto di riferimento, nonostante la distanza e le diverse scelte di vita. Grazie anche a Gianna, per la compagnia durante i momenti di svago in quel di Gravina.

A tutte le persone meravigliose che mi sono state vicine durante la mia permanenza a Torino e, in particolare, ad Alessia, Giulia, Ivano, Luca, Pietro, nonché ai Dottori Čebyšëv e alla mia “famiglia” del quarto piano del Collegio Einaudi: Grazie!

E, infine, un ringraziamento speciale lo devo alla mia super ragazza, Eloisa, che da più di due anni mi riempie di amore e felicità, e mai ha provato ad ostacolarmi. Questo traguardo desidero dividerlo con te, perché tu, più che nessun altro, conosci i sacrifici e le rinunce che abbiamo fatto.

