
Ematocrito - Iterativo

1 Trasporto dei globuli rossi

Il trasporto dei globuli rossi all'interno dei capillari può essere descritto attraverso l'equazione di diffusione-convezione-reazione:

$$\frac{\partial H}{\partial t} = D_{RBC} \nabla^2 H + R(H) - \nabla \cdot (\mathbf{v}H) \quad (1)$$

con H ematocrito, $\frac{\partial H}{\partial t}$ velocità di variazione temporale dell'ematocrito, $D_{RBC} \nabla^2 H$ termine di trasporto diffusivo (Legge di Fick), $R(H)$ termine di reazione dell'ematocrito e $\nabla \cdot (\mathbf{v}H)$ termine di trasporto convettivo. Data la natura stazionaria del problema fluidodinamico anche il trasporto dell'ematocrito può essere considerato stazionario ($\frac{\partial H}{\partial t}$).

I globuli rossi non vengono né prodotti né consumati durante i processi di scambio capillare per questo motivo anche il termine di reazione $R(H)$ può essere trascurato.

Analizzando il numero di Peclet:

$$Pe = \frac{L\bar{v}}{D} \quad (2)$$

con L lunghezza caratteristica del problema ($\simeq 10^{-4}m$), \bar{v} velocità media ($\simeq 10^{-3}m/s$) e D coefficiente di dispersione cellulare dei globuli rossi ($\simeq 10^{-12}m^2/s$ [1–3]), otteniamo un numero di Peclet $\simeq 10^5 \gg 1$. Di conseguenza possiamo considerare la diffusione dei globuli rossi trascurabile rispetto alla loro convezione. L'equazione di trasporto risultante è quindi:

$$\nabla \cdot (\mathbf{v}H) = 0 \quad (3)$$

Il dominio in cui viene applicata tale formulazione è un dominio 1D quindi la (3) diventa:

$$\frac{\partial(u_v H)}{\partial s} = 0 \quad su \quad \Lambda. \quad (4)$$

con u_v velocità del sangue nel vaso, s coordinata curvilinea della rete(Λ).

Dato che i globuli rossi non sono un vero e proprio soluto all'interno del sangue, ma il suo trasporto dipende dalla portata di sangue la formula (4) diventa:

$$\frac{\partial(\pi R'^2 u_v H)}{\partial s} = 0 \quad su \quad \Lambda. \quad (5)$$

con R' raggio del vaso in cui scorre il sangue.

Note Analizzando l'equazione (4) si può notare come, scomponendola con la formula del prodotto delle derivate, si ottiene:

$$\frac{\partial(u_v H)}{\partial s} = \frac{\partial u_v}{\partial s} H + \frac{\partial H}{\partial s} u_v = 0; \quad (6)$$

il termine $\frac{\partial u_v}{\partial s}$ da Notaro [4]:

$$\frac{\partial u_v}{\partial s} = -\frac{Q}{\pi R'^2} (p_v - \bar{p}_t - \sigma \Delta \pi) \quad (7)$$

con p_v pressione idrostatica all'interno del vaso, \bar{p}_t pressione media interstiziale, Q conduttività idraulica adimensionale della parete e R' raggio adimensionale del vaso, σ coefficiente di riflessione delle proteine, $\Delta \pi$ differenza di pressione oncotica tra vaso e interstizio. L'equazione (4) quindi diventa:

$$\pi R'^2 u_v \frac{\partial H}{\partial s} - Q(p_v - \bar{p}_t - \sigma \Delta \pi) H = 0 \quad su \quad \Lambda \quad (8)$$

Da questa equazione si può notare come la formulazione forte espressa nell'equazione (4) contenga al suo interno il contributo della portata transcapillare che influenza la concentrazione dei globuli rossi aumentando o/e diminuendo il volume di fluidi nel vaso.

2 Condizioni al contorno

Le condizioni al contorno del problema proposto sono:

$$\begin{aligned} H &= H_0 \quad \text{on} \quad \partial\Lambda_{IN} \\ &+ B.C. \quad \text{on} \quad \textit{junctions} \end{aligned} \quad (9)$$

Le condizioni al contorno nelle giunzioni dipendono dal tipo di giunzione, infatti esistono 3 tipi di giunzioni: trivial, in cui sono collegati solo due vasi, anastomosi in cui più vasi entrano in un singolo vaso, biforcazione, in cui un vaso si dirama in due vasi (Figura 1).

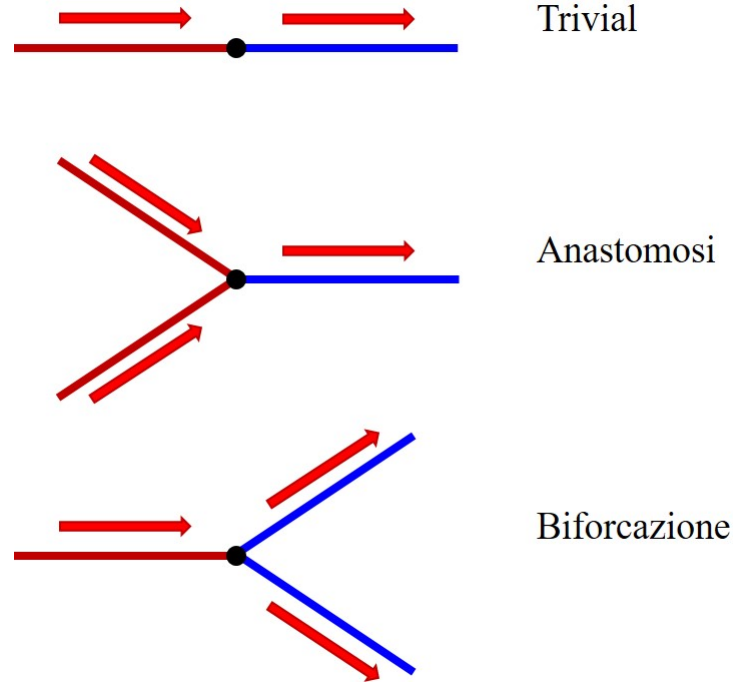


Figura 1: Tre tipi di giunzioni presenti nelle reti capillari

La condizione al contorno per le giunzioni di tipo trivial e anastomosi è l'equazione di conservazione della massa:

$$\sum_n^{N(OUT)} Q_n H_n = \sum_m^{M(IN)} Q_m H_m \quad (10)$$

con Q_m portata dei rami afferenti che entrano nella giunzione, Q_n portata dei rami efferenti, con H_m ematocrito dei rami afferenti che entrano nella giunzione e H_n ematocrito dei rami efferenti; ciò implica che la quantità di globuli rossi entrante in una giunzione deve essere uguale alla quantità di globuli rossi uscente dalla stessa giunzione.

Per quanto riguarda invece la biforcazione si utilizza la legge di separazione dell'ematocrito proposta da Pries et al. [5]. In queste formule due valori adimensionali vengono

utilizzati: F_{QE} , frazione di globuli rossi che entra in un ramo figlio e F_{QB} , portata frazionale di sangue. Per un ramo figlio α le portate frazionali $F_{QE\alpha}$ e $F_{QB\alpha}$ sono definite rispettivamente:

$$F_{QB\alpha} = \frac{Q_\alpha}{Q_f} \quad (11)$$

$$F_{QE\alpha} = \frac{Q_\alpha H_\alpha}{Q_f H_f} \quad (12)$$

Con Q_α portata nel ramo α , Q_f portata nel ramo genitore, H_α ematocrito nel ramo α , H_f ematocrito nel ramo genitore, La formulazione della separazione di fase è:

$$\begin{cases} F_{QE\alpha} = 0 & \text{if } F_{QB\alpha} \leq X_0 \\ \text{logit}(F_{QE\alpha}) = A + B \text{logit}\left(\frac{F_{QB\alpha} - X_0}{1 - 2X_0}\right) & \text{if } X_0 < F_{QB\alpha} < 1 - X_0 \\ F_{QE\alpha} = 1 & \text{if } F_{QB\alpha} \geq 1 - X_0 \end{cases} \quad (13)$$

con $\text{logit}(x) = \ln[x/(1-x)]$, X_0 è la portata frazionale di sangue critica oltre la quale solo plasma entra in un ramo, B denota la non linearità tra $F_{QE\alpha}$ e $F_{QB\alpha}$ e A dipende dalla differenza tra i due rami figli:

$$A = -13.29 \left[\frac{(D_\alpha^2/D_\beta^2 - 1)}{(D_\alpha^2/D_\beta^2 + 1)} \right] (1 - H_f)/D_f \quad (14)$$

$$B = 1 + 6.98(1 - H_f)/D_f \quad (15)$$

$$X_0 = 0.964(1 - H_f)/D_f \quad (16)$$

dove D_α e D_β sono i diametri dei rami figli, D_f e H_f sono il diametro e l'ematocrito nel ramo progenitore, rispettivamente. In seguito l'ematocrito di un ramo, per esempio il ramo α , può essere calcolato con la seguente formula:

$$H_\alpha = F_{QE\alpha} H_f Q_f / Q_\alpha \quad (17)$$

con Q_f è la portata del ramo progenitore; l'ematocrito dell'altro ramo β , invece è ricavabile o applicando di nuovo tale formula oppure facendo un semplice bilancio di massa:

$$H_f Q_f = H_\alpha Q_\alpha + H_\beta Q_\beta \quad (18)$$

3 Formulazione Debole

La formulazione forte del problema è la seguente:

$$\frac{\partial(\pi R'^2 u_v H)}{\partial s} = 0 \quad \text{su } \Lambda \quad \text{con } H = H_{IN} \quad \text{su } \partial\Lambda_{IN} \quad (19)$$

Per il problema di trasporto dei globuli rossi, come nel caso fluidodinamico, si parte fornendo una struttura funzionale generale in cui si richiede regolarità per l'ematocrito in ogni vaso (Λ_i) separatamente:

$$\mathbf{H}_T = \bigcup_{i=1}^N H^1(\Lambda_i) \quad (20)$$

in seguito moltiplichiamo l'equazione (19) per una funzione test w lineare a tratti lungo Λ e integriamo lungo il dominio Λ :

$$\int_{\Lambda} \frac{\partial(\pi R'^2 u_v H)}{\partial s} w ds = 0 \quad (21)$$

Prima di procedere bisogna notare che H può risultare discontinua a livello delle giunzioni, quindi come per la velocità si considererà una variabile continua all'interno di un singolo ramo, ma che può risultare discontinua in generale tra una giunzione e l'altra. Si può riscrivere l'integrale sull'intera rete come la sommatoria degli integrali sul singolo ramo:

$$\sum_{i=1}^{N_{rami}} \int_{\Lambda_i} \frac{\partial(\pi R_i'^2 u_{vi} H_i)}{\partial s} w_i ds = 0 \quad (22)$$

Dato che il raggio di un vaso è costante lungo l'intero segmento si può assumere che il raggio dei vasi sia una funzione a gradino della coordinata curvilinea s e che abbia un valore costante lungo Λ_i :

$$R(s) = \sum_{i=1}^N R_i \delta_{\Lambda_i}(s) , \quad (23)$$

con δ_{Λ_i} delta di Dirac del ramo i -esimo. Usando (23) otteniamo:

$$\sum_{i=1}^{N_{rami}} \pi R_i'^2 \int_{\Lambda_i} \frac{\partial(u_{vi} H_i)}{\partial s} w_i ds = 0 \quad (24)$$

Utilizzando la formula di Green si ottiene:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^{N_{rami}} \pi R_i'^2 \int_{\Lambda_i} \frac{\partial(u_{vi} H_i)}{\partial s} w_i ds &= - \sum_{i=1}^{N_{rami}} \pi R_i'^2 \int_{\Lambda_i} u_{vi} H_i \frac{\partial w_i}{\partial s} ds + \\ &+ \sum_{i=1}^{N_{rami}} \pi R_i'^2 \left\{ \sum_{k=1}^{N-1} u_{vi}(s_k) |[H_i(s_k)]| w_i(s_k) + u_v H_i w \Big|_{\partial \Lambda_{i_{OUT}}} - u_v H_i w \Big|_{\partial \Lambda_{i_{IN}}} \right\} \end{aligned} \quad (25)$$

con k che indica la numerazione dei nodi lungo un ramo, $\partial \Lambda_{i_{IN}}$ estremo di ingresso del vaso i -esimo, $\partial \Lambda_{i_{OUT}}$ estremo di uscita del vaso i -esimo e con $|[H_i(s_k)]|$ salto della funzione H_i . Tale funzione può essere scelta o definita tramite funzioni costanti sull'elemento in modo da avere una relazione diretta tra ematocrito e viscosità del sangue μ_v oppure può essere definita come funzione continua, con la necessità però di interpolazione da una funzione di forma continua ad una costante nella determinazione della viscosità. H_i è stata scelta come funzione FEM continua lungo il ramo in modo da avere un profilo di concentrazione migliore lungo il vaso, in tal modo la funzione salto risulta pari a 0 lungo il ramo:

$$|[H_i(s_k)]| = [H_i(s_k^+) - H_i(s_k^-)] = 0 \quad (26)$$

I termini valutati in $\partial \Lambda_{i_{IN}}$ e in $\partial \Lambda_{i_{OUT}}$ tengono conto invece delle giunzioni all'interno di una rete e delle condizioni agli estremi della rete, quindi in $\partial \Lambda_{IN}$ e in $\partial \Lambda_{OUT}$. A questo punto si può definire l'insieme degli indici delle giunzioni come:

$$\mathcal{J} := \{ j \in \mathbb{N} : s_j \in \Lambda, \#(P_{s_j}) \geq 2 \} , \quad (27)$$

dove P_{s_j} è il *patch* del nodo della giunzione j -esima, cioè l'insieme di tutti i rami che interagiscono con quella determinata giunzione, e $\#$ indica la misura della conta. Abbiamo

anche bisogno della partizione disgiunta degli indici in P_{sj} : secondo l'orientamento della portata del fluido in ogni ramo, per ogni punto di diramazione s_j distinguiamo rami che entrano nel nodo, il cui contributo è positivo, e rami che lasciano il nodo, il cui contributo è negativo:

$$\mathcal{P}_{sj}^{out} := \{ i \in \{1, \dots, N\} : \Lambda_i^+ \equiv \{s_j\} \wedge u_{vi}^+ > 0 \vee \Lambda_i^- \equiv \{s_j\} \wedge u_{vi}^- < 0 \} , \quad (28)$$

$$\mathcal{P}_{sj}^{in} := \{ i \in \{1, \dots, N\} : \Lambda_i^- \equiv \{s_j\} \wedge u_{vi}^- > 0 \vee \Lambda_i^+ \equiv \{s_j\} \wedge u_{vi}^+ < 0 \} , \quad (29)$$

per tutti i $j \in \mathcal{J}$.

A questo punto quindi possiamo scomporre i termini valutati in $\partial\Lambda_{i_{IN}}$ e in $\partial\Lambda_{i_{OUT}}$ come:

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^{N_{rami}} \left(\pi R_i'^2 u_v H_i w \Big|_{\partial\Lambda_{i_{OUT}}} - \pi R_i'^2 u_v H_i w \Big|_{\partial\Lambda_{i_{IN}}} \right) = \\ & \pi R_i'^2 u_v H_i w \Big|_{\partial\Lambda_{OUT}} - \pi R_i'^2 u_v H_i w \Big|_{\partial\Lambda_{IN}} + \\ & \sum_{j \in \mathcal{J}} \left(- \sum_{n \in \mathcal{P}_{sj}^{out}} \pi R_n'^2 u_{vn} H_n w_n \Big|_{\partial\Lambda_{n_{IN}}} + \sum_{m \in \mathcal{P}_{sj}^{in}} \pi R_m'^2 u_{vm} H_m w_m \Big|_{\partial\Lambda_{m_{OUT}}} \right) \end{aligned} \quad (30)$$

Con n indice dei vasi uscenti dalla giunzione e m indice dei vasi entranti nella giunzioni j infatti, separando la sommatoria su \mathcal{J} :

$$\sum_{i=1}^{N_{rami}} \pi R_i'^2 u_v H_i w \Big|_{\partial\Lambda_{i_{OUT}}} = \pi R_i'^2 u_v H_i w \Big|_{\partial\Lambda_{OUT}} + \sum_{j \in \mathcal{J}} \sum_{m \in \mathcal{P}_{sj}^{in}} \pi R_m'^2 u_{vm} H_m w_m \Big|_{\partial\Lambda_{m_{OUT}}} \quad (31)$$

$$\sum_{i=1}^{N_{rami}} \pi R_i'^2 u_v H_i w \Big|_{\partial\Lambda_{i_{IN}}} = \pi R_i'^2 u_v H_i w \Big|_{\partial\Lambda_{IN}} + \sum_{j \in \mathcal{J}} \sum_{n \in \mathcal{P}_{sj}^{out}} \pi R_n'^2 u_{vn} H_n w_n \Big|_{\partial\Lambda_{n_{IN}}} \quad (32)$$

Per assemblare correttamente il problema è necessario esplicitare il termine dell'equazione (32) in $\partial\Lambda_{n_{IN}}$. Per fare questo si utilizza la conservazione della massa per ogni giunzione:

$$\sum_{n \in \mathcal{P}_{sj}^{out}} \pi R_n'^2 u_{vn} H_n w_n \Big|_{\partial\Lambda_{n_{IN}}} = \sum_{m \in \mathcal{P}_{sj}^{in}} \pi R_m'^2 u_{vm} H_m w_m \Big|_{\partial\Lambda_{m_{OUT}}} \quad \forall j \in \mathcal{J} \quad (33)$$

Inoltre utilizzando la relazione di Pries et al. [5] è possibile riscrivere il termine RHS dell'equazione (33) considerando ogni ramo uscente dalla giunzione:

$$\sum_{j \in \mathcal{J}} \sum_{m \in \mathcal{P}_{sj}^{in}} \pi R_m'^2 u_{vm} H_m w_m \Big|_{\partial\Lambda_{m_{OUT}}} = \sum_{j \in \mathcal{J}} \sum_{n \in \mathcal{P}_{sj}^{out}} F_{QEn} \left(\sum_{m \in \mathcal{P}_{sj}^{in}} \pi R_m'^2 u_{vm} H_m w_m \Big|_{\partial\Lambda_{m_{OUT}}} \right) \quad (34)$$

con F_{QEn} che può avere i seguenti valori:

$$\begin{cases} F_{QEn} = 1 & \text{if } \#(\mathcal{P}_{sj}^{out}) = 1; \\ F_{QEn} = 0 & \text{if } \#(\mathcal{P}_{sj}^{out}) = 2 \wedge F_{QBn} \leq X_0; \\ \text{logit}(F_{QEn}) = A + B \text{logit}\left(\frac{F_{QBn} - X_0}{1 - 2X_0}\right) & \text{if } \#(\mathcal{P}_{sj}^{out}) = 2 \wedge X_0 < F_{QBn} < 1 - X_0; \\ F_{QEn} = 1 & \text{if } \#(\mathcal{P}_{sj}^{out}) = 2 \wedge F_{QBn} \geq 1 - X_0. \end{cases} \quad (35)$$

In questo modo è possibile modellizzare sia casi di biforcazione, in cui F_{QEn} assume valori diversi in base a F_{QBn} , e casi di giunzione trivial o anastomosi ($\#(\mathcal{P}_{sj}^{out}) = 1$), in cui F_{QEn} assume valore unitario.

Sostituendo la (34) in (33) si ottiene:

$$\sum_{j \in \mathcal{J}} \sum_{n \in \mathcal{P}_{sj}^{out}} \pi R_n'^2 u_{vn} H_n w_n |_{\partial \Lambda_{nIN}} = \sum_{j \in \mathcal{J}} \sum_{n \in \mathcal{P}_{sj}^{out}} F_{QEn} \sum_{m \in \mathcal{P}_{sj}^{in}} \pi R_m'^2 u_{vm} H_m w_m |_{\partial \Lambda_{mOUT}} \quad (36)$$

In Appendice sono riportati i tre casi di Figura 1.

Utilizzando la (36) in (32) è quindi possibile riscrivere il termine in ingresso per ogni ramo come:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^{N_{rami}} \pi R_i'^2 u_{vi} H_i w_i \Big|_{\partial \Lambda_{iIN}} &= \sum_{i \in \partial \Lambda_{IN}} \pi R_i'^2 u_{vi} H_i w_i \Big|_{\partial \Lambda_{iIN}} + \\ &+ \sum_{j \in \mathcal{J}} \left[\sum_{n \in \mathcal{P}_{sj}^{out}} F_{QEn} \left(\sum_{m \in \mathcal{P}_{sj}^{in}} \pi R_m'^2 u_{vm} H_m w_m |_{\partial \Lambda_{mOUT}} \right) \right] \end{aligned} \quad (37)$$

Infine considerando le relazioni (25), (30), (31) e (37) è possibile ottenere la formulazione debole complessiva del problema:

$$\begin{aligned} &- \sum_{i=1}^{N_{rami}} \int_{\Lambda_i} \pi R_i'^2 u_{vi} H_i \frac{\partial w_i}{\partial s} ds + \\ &- \sum_{j \in \mathcal{J}} \left[\sum_{n \in \mathcal{P}_{sj}^{out}} F_{QEn} \left(\sum_{m \in \mathcal{P}_{sj}^{in}} \pi R_m'^2 u_{vm} H_m w_m |_{\partial \Lambda_{mOUT}} \right) \right] + \\ &+ \sum_{i=1}^{N_{rami}} \pi R_i'^2 u_{vi} H_i w_i \Big|_{\partial \Lambda_{iOUT}} = \pi R^2 u_v H_i w_i \Big|_{\partial \Lambda_{IN}} \quad \forall w \in \mathbf{H}_{\mathbf{T}} \end{aligned}$$

N.B. Le formule empiriche citate nel lavoro di Pries et al. [5] sono riferite solo al caso di biforcazione per questo motivo si possono trattare solo problemi in cui siano presenti solo anastomosi e biforcazioni: se \mathcal{P}_{sj}^{in} ha dimensione superiore ad 1, \mathcal{P}_{sj}^{out} deve obbligatoriamente avere dimensione pari ad 1, mentre se \mathcal{P}_{sj}^{in} ha dimensione 1, \mathcal{P}_{sj}^{out} al massimo può avere dimensione pari a 2.

Definiamo adesso l'insieme dei nodi terminali di tutti i vasi come:

$$\varepsilon_{out} = \bigcup_{i=1}^N \partial \Lambda_{iOUT}.$$

Adesso possiamo scrivere la forma variazionale come:

Trovare $H \in \mathbf{H}_{\mathbf{T}}$ tale che:

$$-(\pi R'^2 u_v H, \partial_s w)_{\Lambda} + \langle \pi R'^2 u_v H, w \rangle_{\mathcal{J}} + [\pi R'^2 u_v H w]_{\varepsilon_{OUT}} = [\pi R'^2 u_v H w]_{\partial \Lambda_{IN}} \quad \forall w \in \mathbf{H}_{\mathbf{T}} \quad (38)$$

con l'utilizzo della forma compatta $\langle \cdot, \cdot \rangle_{\mathcal{J}}$ per indicare la legge di conservazione nelle giunzioni e anche di separazione di fase nelle biforcazioni. Come nel caso della formulazione della fluidodinamica si considerano dei sottospazi funzionali discreti dello spazio funzionale in (20) per $k \geq 0$:

$$\mathbf{H}_{\mathbf{T}}^h = W_{k+1}^h(\Lambda) \quad (39)$$

dove $W_{k+1}^h(\Lambda)$ sono le famiglie di spazi di elementi finiti per i vasi (per maggiori dettagli vedere lavoro di Notaro [4]). La formulazione discreta ricavata da (38) è quindi facilmente ottenuta proiettando l'equazione nello spazio discreto e aggiungendo l'apice h :

Trovare $H^h \in \mathbf{H}_T^h$ tale che:

$$-(\pi R'^2 u_v^h H^h, \partial_s w^h)_{\Lambda^h} + \langle \pi R'^2 u_v^h H^h, w^h \rangle_{\mathcal{J}} + [\pi R'^2 u_v^h H^h w^h]_{\varepsilon_{OUT}^h} = [\pi R'^2 u_v^h H^h w^h]_{\partial \Lambda_{IN}^h} \quad \forall w^h \in \mathbf{H}_T^h \quad (40)$$

4 Formulazione Algebrica

Per derivare la forma algebrica del problema definiamo il numero di gradi di libertà dello spazio discreto:

$$P^h := \dim(\mathbf{H}_T^h),$$

e denotiamo con $\{\psi_h^i\}_{i=1}^{G^h} \times \{\varphi_v^i\}_{i=1}^{N_v^h}$ le funzioni di base per $\mathbf{H}^h \times G^h$. Usando le basi possiamo definire:

$$H^h(s) = \sum_{j=1}^{G^h} \bar{H}^j \psi_h^j(s), \quad u_v^h(s) = \sum_{j=1}^{N_v^h} U_v^j \varphi_v^j(s), \quad \forall s \in \Lambda,$$

con $\mathbf{H} = \{H^j\}_{j=1}^{G^h}$, $\mathbf{U}_v = \{U_v^j\}_{j=1}^{N_v^h}$ i gradi di libertà dell'approssimazione degli elementi finiti. Infinite sostituendo le combinazioni lineari con la formulazione debola discreta e usando la linearità del prodotto scalare possiamo ricavare il sistema lineare di equazioni:

$$[\mathbb{B}_h + \mathbb{J}_h + \mathbb{O}_h] [\mathbf{H}] = [\mathbf{F}_h] \quad (41)$$

In cui le sottomatrici e i sottovettori sono definiti nel seguente modo:

$$\begin{aligned} [\mathbb{B}_h]_{i,j} &:= - \sum_p^{N_v^h} u_v^p (\pi R'^2 \varphi_v^p \psi_h^j, \partial_s \psi_h^i)_{\Lambda} & \mathbb{B}_h &\in \mathbb{R}^{P^h \times P^h}, \\ [\mathbb{J}_h]_{i,j} &:= \langle \psi_h^j, \psi_h^i \rangle_{\mathcal{J}} & \mathbb{J}_h &\in \mathbb{R}^{P^h \times P^h}, \\ [\mathbb{O}_h]_{i,j} &:= [\pi R'^2 u_v^{OUT} \psi_h^j \psi_h^i]_{\varepsilon_{OUT}} & \mathbb{O}_h &\in \mathbb{R}^{P^h \times P^h}, \\ [\mathbf{F}_h]_i &:= [\pi R'^2 u_v^{IN} H^{IN} \psi_h^i]_{\partial \Lambda_{IN}} & \mathbf{F}_h &\in \mathbb{R}^{P^h}, \end{aligned}$$

Come si può notare la matrice \mathbb{B}_h è stata definita a meno dei nodi iniziali dei singoli vasi interni in cui vengono definite le funzioni di conservazione di massa delle condizioni al contorno (\mathbb{J}_h avrà elementi diversi da zero solo in corrispondenza di ε_{in}).

5 Soluzione Analitica

La formulazione forte del problema:

$$\begin{cases} \frac{\partial(\pi R'^2 u_v H)}{\partial s} = 0 & \text{su } \Lambda_i \\ H = H_0 \wedge u_v = U_0 & \text{on } \partial \Lambda_{IN} \end{cases} \quad (42)$$

ha come soluzione analitica:

$$u_v H = U_0 H_0 \quad (43)$$

quindi noto u_v la soluzione dell'ematocrito H risulta essere:

$$H(s) = \frac{U_0}{u_v(s)} H_0 \quad (44)$$

In un singolo ramo senza filtrazione capillare la velocità è costante, quindi ci aspettiamo che anche l'ematocrito rimanga costante lungo il vaso. In un singolo ramo con profilo di velocità come in Figura 2

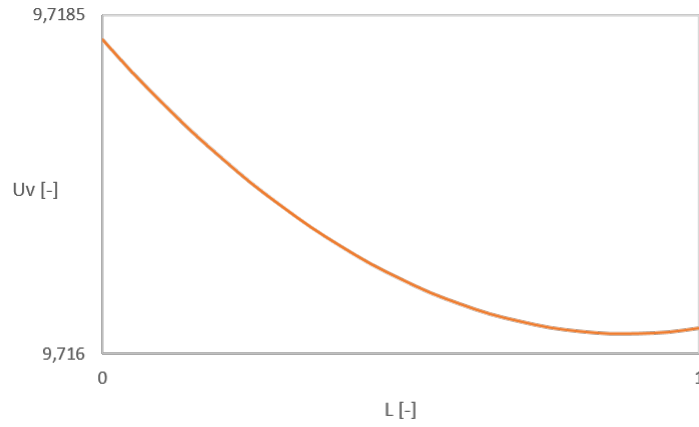


Figura 2: Profilo della velocità U_v (adimensionale)

Il risultato atteso ha andamento come in Figura 3.

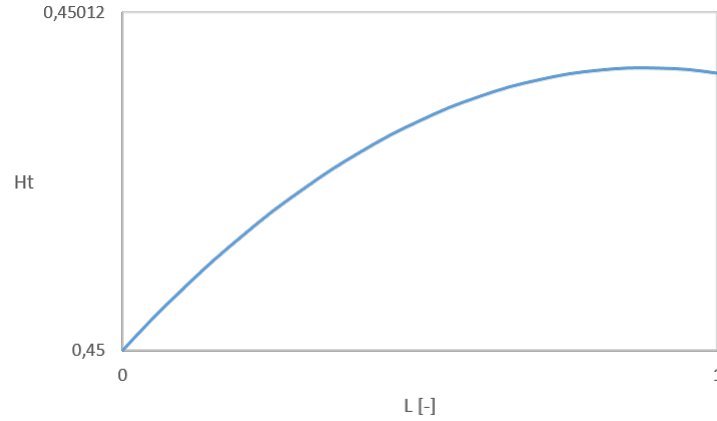


Figura 3: Soluzione Analitica dell'ematocrito

6 Risultati del Modello FEM

6.1 Ramo Singolo

Nel caso di un ramo singolo la formulazione debole è la seguente: Trovare $H^h \in \mathbf{H}_T^h$ tale che:

$$-(u_v^h H^h, \partial_s w^h)_{\Lambda^h} + [u_v^h H^h w^h]_{\partial \Lambda_{OUT}^h} = [u_v^h H^h w^h]_{\partial \Lambda_{IN}^h} \quad \forall w^h \in \mathbf{H}_T^h \quad (45)$$

Nonostante i risultati di tale formulazione siano stabili è stato introdotto un termine di diffusività artificiale con un nuova condizione al contorno pari a:

$$\begin{cases} +D^{art}(\partial_s H^h, \partial_s w^h)_{\Lambda^h} \\ \partial_s H^h = 0 \quad \text{on} \quad \partial \Lambda_{OUT}^h \end{cases} \quad (46)$$

con D^{art} pari a:

$$D^{art} = \vartheta u_{max} h_{max} \quad (47)$$

con u_{max} pari alla massima velocità raggiunta nel vaso, h_{max} la lunghezza massima di un elemento e ϑ abbastanza grande. Tale termine viene inserito nella matrice LHS attraverso la formazione della seguente matrice:

$$[\mathbb{D}_h]_{i,j} := (D^{art} \partial_s \psi_h^j, \partial_s \psi_h^i)_{\Lambda} \quad \mathbb{D}_h \in \mathbb{R}^{P^h \times P^h},$$

La soluzione presenta l'andamento in Figura 4.

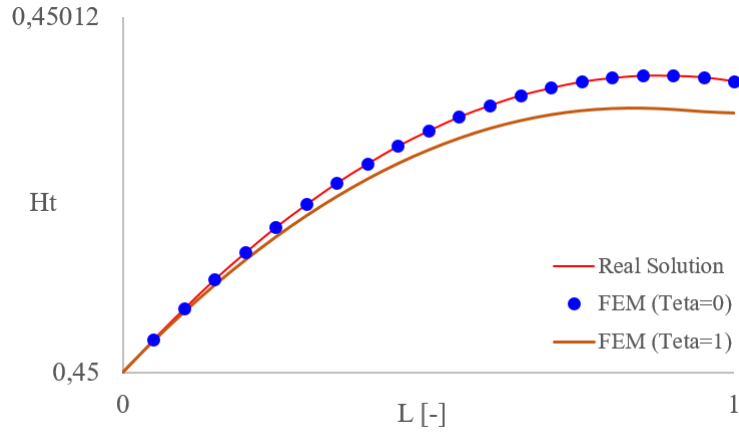


Figura 4: Confronto tra soluzione analitica (tratteggiata in rosso), soluzione con $\vartheta = 0$ (blu), soluzione con $\vartheta = 1$ (arancione)

Si può osservare come l'andamento della soluzione numerica segua quello della soluzione analitica con un risultato stabile anche senza l'aggiunta della diffusività artificiale. Il contributo della diffusione artificiale allontana la soluzione numerica da quella analitica. E' stato calcolato quindi un errore percentuale del metodo numerico con $\vartheta = 0$ con la seguente formula:

$$\frac{||U_{numerica} - U_{analitica}||}{||U_{analitica}||} \quad (48)$$

con

$$\|V\| = \sqrt{\sum_i^{P_h} v_i^2} \quad (49)$$

Il valore ottenuto è inferiore a 10^{-7} , quindi si può considerare che il metodo numerico sia una buona approssimazione della soluzione analitica.

Se la filtrazione capillare è nulla l'ematocrito deve essere costante lungo il vaso, infatti come si può notare da Figura 5 l'ematocrito rimane costante e pari alla condizione di Dirichlet data in ingresso.

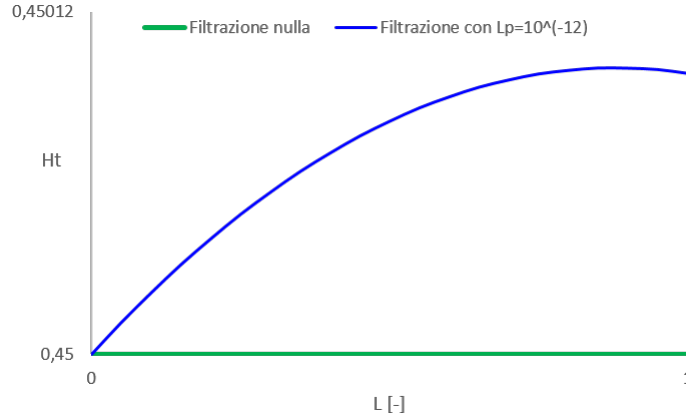


Figura 5: Ematocrito lungo un ramo nel caso di filtrazione nulla (azzurro) e filtrazione (arancione)

6.2 Giunzione Trivial

E' stata effettuata una simulazione su un ramo singolo costituito da due segmenti distinti per verificare la conservazione della portata in una giunzione trivial. I risultati sono riportati in Figura 6, in cui si può notare che i risultati coincidono.

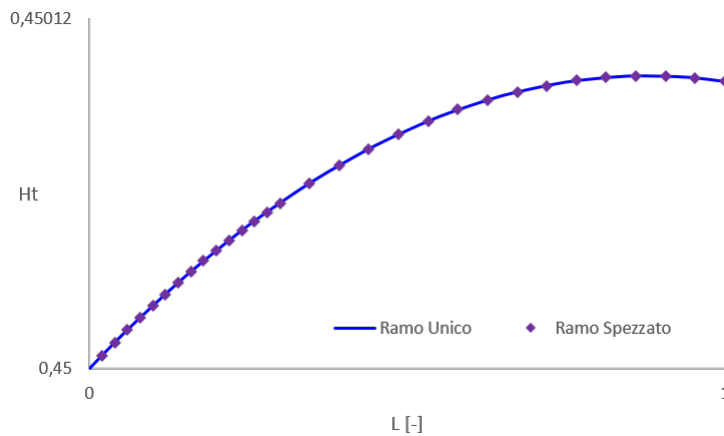


Figura 6: Confronto tra soluzione numerica sul ramo singolo unico e ramo singolo spezzato

6.3 Anastomosi

Il test sull'anastomosi è stato effettuato con filtrazione nulla per verificare che la conservazione della massa venga rispettata. Come si può osservare dai valori in Tabella 1 la portata di globuli rossi si conserva. L'andamento dell'ematocrito è mostrato in Figura 7.

Tabella 1: Valori della simulazione (tutti i valori sono adimensionali)

	<i>Ramo1</i>	<i>Ramo2</i>	<i>Ramo3(OUT)</i>
H	0.35	0.45	0.43
u	9.97	17.72	10.37
R	0.006	0.008	0.012
Q_H	$+3.95 \cdot 10^{-4}$	$+1.60 \cdot 10^{-3}$	$-2.03 \cdot 10^{-3}$

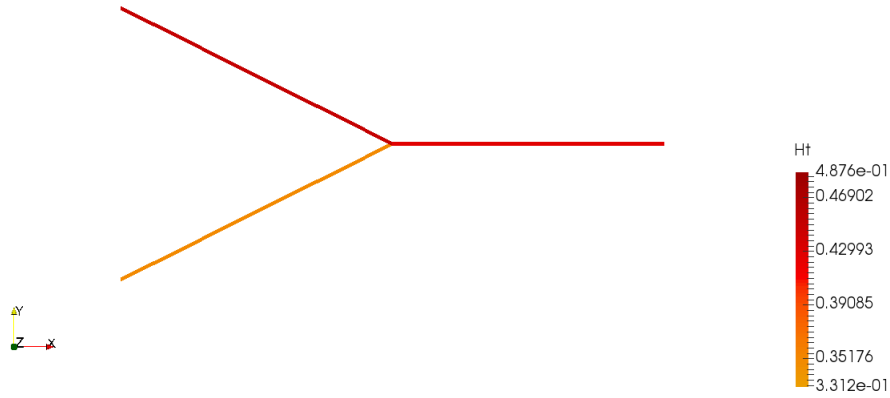


Figura 7: Ematocrito lungo l'anastomosi

6.4 Biforcazione

Anche il test sulla biforcazione ha rivelato che la conservazione della massa viene rispettata. Come si può osservare dai valori in Tabella 2 la portata di ematocrito si conserva. L'andamento dell'ematocrito è mostrato in Figura 8.

Tabella 2: Valori della simulazione (tutti i valori sono adimensionali)

	<i>Ramo1</i>	<i>Ramo2(OUT)</i>	<i>Ramo3(OUT)</i>
H	0.45	0.331	0.488
u	11.57	11.13	19.78
R	0.012	0.006	0.008
Q_H	$+2.36 \cdot 10^{-3}$	$-4.17 \cdot 10^{-4}$	$-1.94 \cdot 10^{-3}$

Quindi significa che la portata di ematocrito viene conservata. Inoltre è stata verificata che la separazione di fase venga rispettata secondo la formula (13). I parametri per la separazione di fase sono stati calcolati esternamente al codice per verificare che la

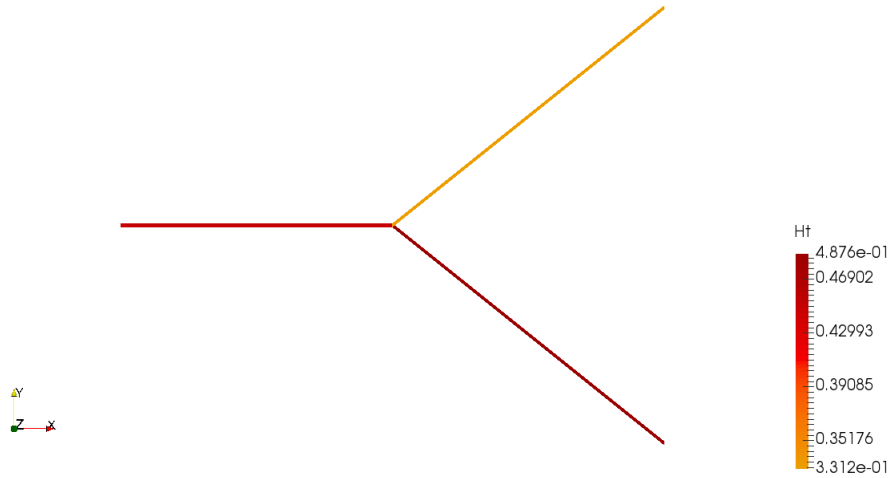


Figura 8: Ematocrito lungo la biforcazione

simulazione abbia dato risultati coerenti. I valori dei parametri riferiti al primo ramo sono mostrati in Tabella 3.

Tabella 3: Parametri della simulazione di fase per un ramo

<i>Parametro</i>	<i>Valore</i>
A	0.17
B	1.31
X0	0.044
FQE	0.177

Con tali valori l'ematocrito nel primo ramo risulta essere 0.331242 coerente con i risultati della simulazione.

Per osservare meglio il comportamento del *plasma skimming* è stata simulata anche una biforcazione in cui uno dei rami ha raggio adimensionale pari a 1/10 dell'altro. In tal modo ci si aspetterebbe che nel secondo ramo non entrino globuli rossi, infatti dalla Figura 9 e dalla Tabella 4 si può notare come l'ematocrito nel secondo ramo sia nullo, mentre quello nel primo ramo è leggermente maggiore rispetto a quello del ramo genitore.

Tabella 4: Valori della simulazione nel caso di biforcazione patologica (tutti i valori sono adimensionali)

	<i>Ramo1</i>	<i>Ramo2(OUT)</i>	<i>Ramo3(OUT)</i>
H	0.45	0.450045	0
u	3.19	12.76	0.1276
R	0.012	0.006	0.0006
Q_H	$+6.49 \cdot 10^{-4}$	$-6.49 \cdot 10^{-4}$	0

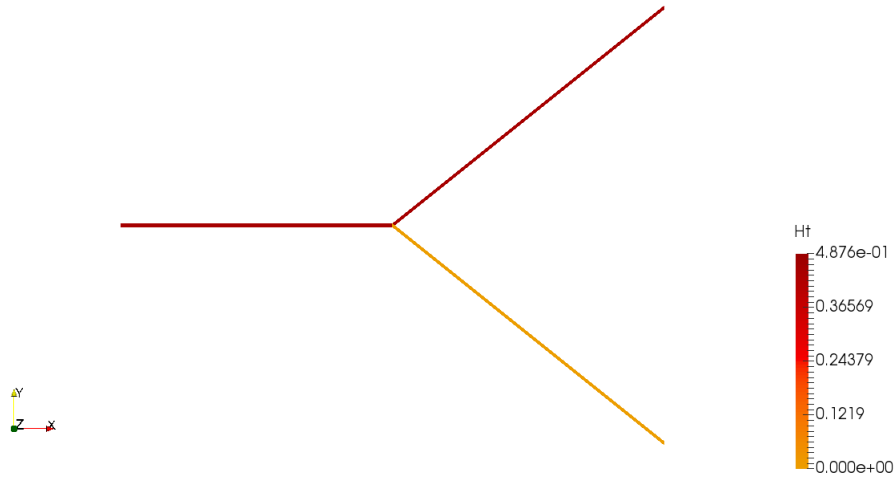


Figura 9: Ematocrito lungo una biforcazione in caso di *plasma skimming*

6.5 Rete da tassellatura di Voronoi

Infine è stato eseguito un test su una rete generata mediante tassellatura di Voronoi in modo casuale. I risultati sono in Figura 10.

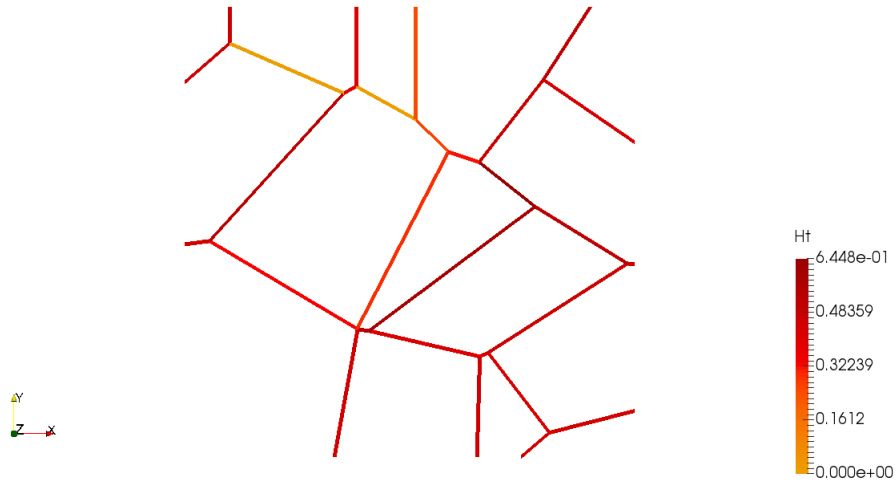


Figura 10: Ematocrito lungo una rete di Voronoi

Inoltre anche in questo caso la soluzione risulta stabile in ogni vaso senza l'ausilio della diffusione artificiale, come si può osservare dalla Figura 11, in cui non sono presenti oscillazioni lungo il singolo ramo.

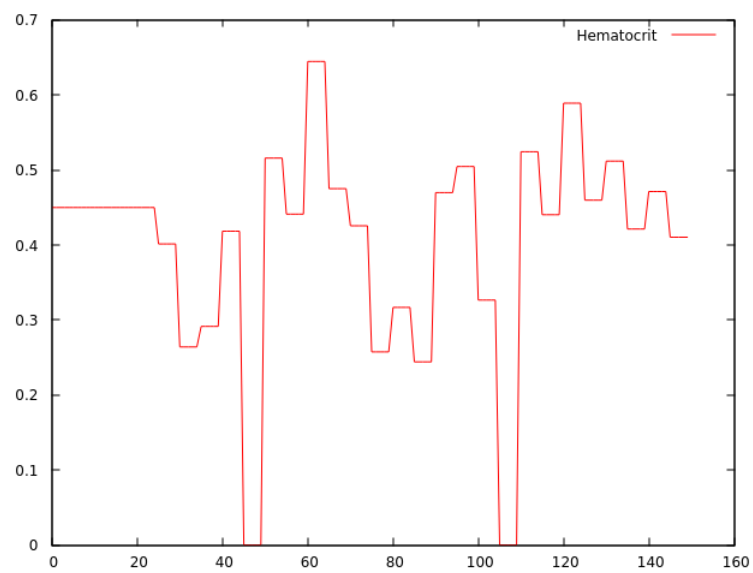


Figura 11: Ematocrito lungo una rete di Voronoi. Ogni tratto costante corrisponde all'ematocrito di un ramo.

7 METODO ITERATIVO

L'analisi del trasporto dei globuli rossi è legata alla fluidodinamica all'interno dei vasi, infatti la concentrazione di globuli rossi influenza la viscosità del sangue e quindi la resistenza dei capillari secondo la legge di Poiseuille. Per questo motivo è necessaria l'implementazione di un metodo iterativo che, determinata la distribuzione dei globuli rossi all'interno di un rete, aggiorni la viscosità del sangue, la relativa resistenza idraulica e la conseguente soluzione fluidodinamica per poi ottenere una nuova soluzione in termini di ematocrito. Il metodo iterativo verrà integrato con quello già esistente per la risoluzione del problema fluidodinamico con portata del sistema linfatico non lineare (per ulteriori dettagli vedere la documentazione della release 2.0 del codice).

La viscosità apparente relativa del sangue viene calcolata mediante la formula di Pries et al. [6]:

$$\mu_{vivo} = \left[1 + (\mu_{0.45} - 1) \cdot \frac{(1 - H_D)^C - 1}{(1 - 0.45)^C - 1} \cdot \left(\frac{D}{D - 1.1} \right)^2 \right] \cdot \left(\frac{D}{D - 1.1} \right)^2 \quad (50)$$

con C che dipende dal diametro del vaso D e dall'ematocrito H_D :

$$C = (0.8 + e^{-0.075D}) \cdot \left(-1 + \frac{1}{1 + 10^{-11}D^{12}} \right) + \frac{1}{1 + 10^{-11}D^{12}} \quad (51)$$

e $\mu_{0.45}$ pari a:

$$\mu_{0.45} = 6 \cdot e^{-0.085D} + 3.2 - 2.44 \cdot e^{-0.06D^{0.645}}. \quad (52)$$

Per ottenere la viscosità apparente assoluta del sangue, la viscosità apparente relativa viene moltiplicata per la viscosità del plasma pari a:

$$\mu_{plasma} = 1.8\mu_{H_2O}. \quad (53)$$

con μ_{H_2O} viscosità dell'acqua pari a:

$$\mu_{H_2O} = \frac{\mu_0}{1 + 0.0337T + 0.00022T^2} \quad (54)$$

con T temperatura in gradi °C e $\mu_0 = 1.808 \text{ cP}$ corrispondente alla viscosità dell'acqua a 0°C. All'interno della matrice del sistema monolitico la viscosità del sangue è presente solo all'interno della matrice di massa \mathbb{M}_{vv} nel termine k_v [4]:

$$[\mathbb{M}_{vv}]_{i,j} := \left(\frac{\pi^2 R'^4}{\kappa_v} \varphi_v^j, \varphi_v^i \right)_\Lambda + \frac{1}{\beta} [\pi^2 R'^4 \varphi_v^j \varphi_v^i]_{\mathcal{E}_u} \quad \mathbb{M}_{vv} \in \mathbb{R}^{N_v^h \times N_v^h},$$

con

$$\kappa_v = \frac{\pi R'^4 P d}{8\mu_v U}$$

con P pressione caratteristica, d dimensione caratteristica e U velocità caratteristica. Ad ogni iterazione il termine \mathbb{M}_{vv} deve essere quindi aggiornato in base al risultato della viscosità nell'iterazione precedente. La risoluzione di tale problema necessita della determinazione di una soluzione fluidodinamica iniziale \mathbf{U}^0 , ottenuta dalla risoluzione del sistema lineare monolitico fluidodinamico senza il contributo del sistema linfatico(41). Da \mathbf{U}^0 è possibile ottenere una soluzione iniziale del trasporto di globuli rossi \mathbf{H}^0 che fornisce una distribuzione della viscosità lungo la rete per l'iterazione successiva.

Il nuovo metodo iterativo è mostrato in Figura 12.

Il metodo può essere sintetizzato come:

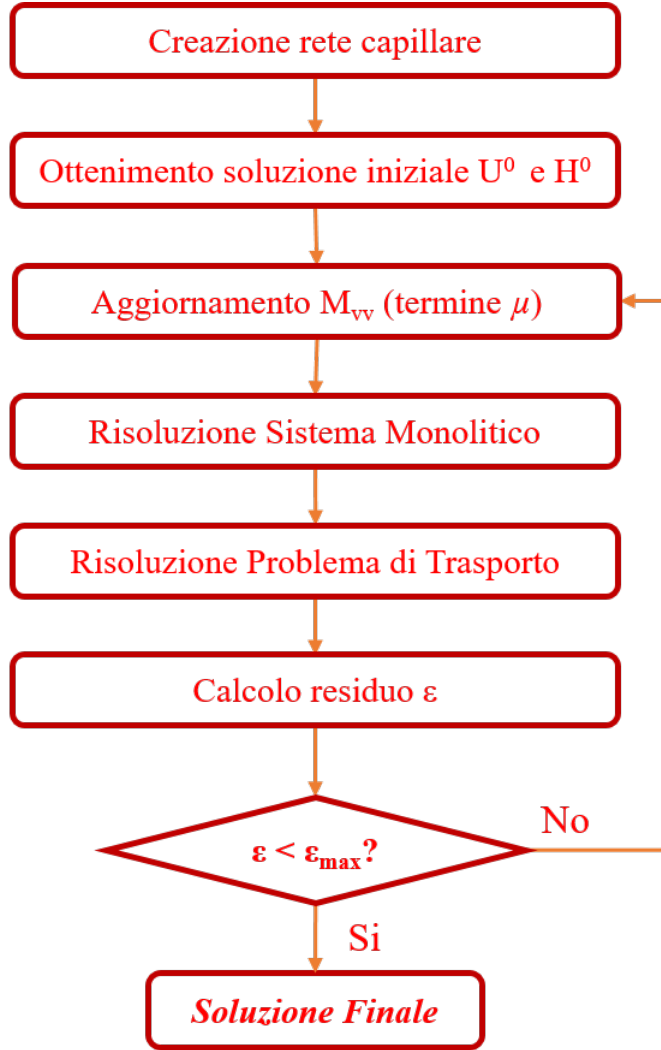


Figura 12: Schema del metodo iterativo per la risoluzione del problema fluidodinamico accoppiato con la risoluzione del trasporto di globuli rossi

1. Creazione della rete capillare;
2. Ottenimento della soluzione iniziale del problema fluidodinamico \mathbf{U}^0 e del trasporto di globuli rossi \mathbf{H}^0 ;
3. Calcolo della viscosità del sangue μ con la formula (50);
4. Aggiornamento della matrice di massa $[\mathbb{M}_{vv}]_{i,j}$;
5. Risoluzione del problema fluidodinamico per ottenere la soluzione \mathbf{U}^{k+1}
6. Risoluzione del problema di trasporto di globuli rossi \mathbf{H}^{k+1} ;
7. Calcolo dei residui tra la soluzione $k + 1$ e la soluzione k ;
8. Ripetere i passaggi 3-7 fino a che non viene soddisfatto un *criterio di stop*.

N.B. Bisogna sottolineare inoltre che all'interno del codice la viscosità è definita costante su ogni elemento, mentre l'ematocrito può avere varie funzioni di forma (generalmente continue lungo il ramo), per questo motivo per il calcolo della viscosità è necessaria un'interpolazione delle funzioni di forma dell'ematocrito a quelle della viscosità.

L'algoritmo in termini matematici è descritto di seguito. Esso necessita della determinazione di una soluzione fluidodinamica iniziale \mathbf{U}^0 , calcolata con viscosità costante e senza sistema linfatico. Da \mathbf{U}^0 è possibile ottenere una soluzione iniziale del trasporto di globuli rossi \mathbf{H}^0 che fornisce una distribuzione della viscosità lungo la rete per l'iterazione successiva.

Algoritmo Date le soluzioni iniziali \mathbf{U}^0 e \mathbf{H}^0 , trovare $\mathbf{U}_t^{k+1}, \mathbf{P}_t^{k+1}, \mathbf{U}_v^{k+1}, \mathbf{P}_v^{k+1}$ e \mathbf{H}^{k+1} tali che:

$$\begin{bmatrix} \mathbb{M}_{tt} & -\mathbb{D}_{tt}^T & \mathbb{O} & \mathbb{O} \\ \mathbb{D}_{tt} & \mathbb{B}_{tt} & \mathbb{O} & -\mathbb{B}_{tv} \\ \mathbb{O} & \mathbb{O} & \mathbb{M}_{vv}^k & -\mathbb{D}_{vv}^T - \mathbb{J}_{vv}^T \\ \mathbb{O} & -\mathbb{B}_{vt} & \mathbb{D}_{vv} + \mathbb{J}_{vv} & \mathbb{B}_{vv} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{U}_t^{k+1} \\ \mathbf{P}_t^{k+1} \\ \mathbf{U}_v^{k+1} \\ \mathbf{P}_v^{k+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{F}_t \\ -\mathbb{B}_{tv}\Delta\pi - \mathbb{M}_{LF}\Phi_{LF}(p_t^k) \\ \mathbf{F}_v \\ \mathbb{B}_{vv}\Delta\pi \end{bmatrix} \quad (55)$$

e

$$\left[\mathbb{B}_h^{k+1} + \mathbb{J}_h^{k+1} + \mathbb{O}_h^{k+1} \right] \left[\mathbf{H}^{k+1} \right] = \left[\mathbf{F}_h \right] \quad (56)$$

con

$$\left[\mathbb{M}_{vv}^k \right]_{i,j} := \left(\frac{\pi^2 R'^4}{\kappa_v^k} \varphi_v^j, \varphi_v^i \right)_\Lambda + \frac{1}{\beta} \left[\pi^2 R'^4 \varphi_v^j \varphi_v^i \right]_{\mathcal{E}_u} \quad \mathbb{M}_{vv} \in \mathbb{R}^{N_v^h \times N_v^h},$$

e

$$\kappa_v^k = \frac{\pi R'^4}{8\mu_v^k} \frac{Pd}{U} = \frac{\pi R'^4}{8\mu_v^k} \frac{Pd}{U} \frac{\mu_v^0}{\mu_v^0} = k_v^0 \frac{\mu_v^0}{\mu_v^k}$$

fino a che un criterio di stop appropriato non è soddisfatto. La soluzione iniziale \mathbf{U}^0 , come nel caso del solo sistema linfatico non lineare, è ottenuta dalla risoluzione del sistema lineare monolitico fluidodinamico senza il contributo del sistema linfatico (vedi Notaro [4] - versione del codice 1.0). Mentre la soluzione iniziale \mathbf{H}^0 è la soluzione del problema di trasporto dei globuli rossi relativa alla soluzione iniziale \mathbf{U}^0 . Il termine non lineare $\mathbb{M}_{LF}\Phi_{LF}(p_t^k)$ è introdotto nel termine di destra mentre il termine \mathbb{M}_{vv}^k viene modificato nella matrice monolitica. Entrambi vengono aggiornati ogni iterazione usando la soluzione dell'iterazione precedente k . Come per il caso del sistema linfatico è stato implementato anche un sotto-rilassamento nel caso in cui il metodo non converga:

$$\mathbf{U}^{k+1} = \alpha_f \mathbf{U}^{k+1} + (1 - \alpha_f) \mathbf{U}^k \quad (57)$$

$$\mathbf{H}^{k+1} = \alpha_h \mathbf{H}^{k+1} + (1 - \alpha_h) \mathbf{H}^k \quad (58)$$

con $\alpha \leq 1$ e le soluzioni \mathbf{U}^{k+1} e \mathbf{H}^{k+1} sono aggiornate.

Il processo iterativo continua fino a che i seguenti criteri di stop non sono soddisfatti:

$$\frac{\|\mathbf{U}_v^{k+1} - \mathbf{U}_v^k\|}{\|\mathbf{U}_v^k\|} + \frac{\|\mathbf{P}_v^{k+1} - \mathbf{P}_v^k\|}{\|\mathbf{P}_v^k\|} + \frac{\|\mathbf{U}_t^{k+1} - \mathbf{U}_t^k\|}{\|\mathbf{U}_t^k\|} + \frac{\|\mathbf{P}_t^{k+1} - \mathbf{P}_t^k\|}{\|\mathbf{P}_t^k\|} < \epsilon_f. \quad (59)$$

$$\frac{\|\mathbf{H}^{k+1} - \mathbf{H}^k\|}{\|\mathbf{H}^k\|} < \epsilon_h \quad (60)$$

Con $\|\mathbf{V}\|$ norma Euclidea per vettori reali:

$$\|\mathbf{V}\| = \sqrt{\sum_i V_i^2}. \quad (61)$$

8 Risultati del Modello FEM Iterativo

8.1 Ramo Singolo

E' stata effettuata una simulazione con filtrazione non nulla nel ramo singolo. La soluzione in termini di ematocrito e di viscosità è presentata in in Figura 13.

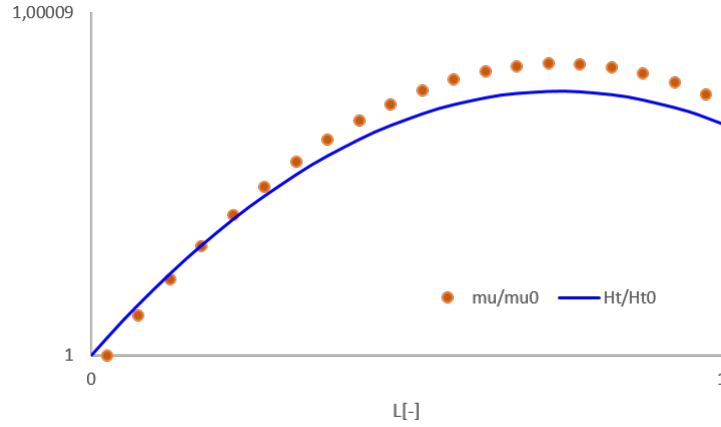


Figura 13: Ematocrito (blu) e viscosità (marrone) lungo il ramo singolo

Si può osservare come la viscosità, come l'ematocrito, non sia costante lungo il vaso, e il suo andamento sia molto simile a quello dell'ematocrito. Tuttavia si può osservare come, non essendo perfettamente sovrapposti, a parità di raggio, la relazione non lineare tra ematocrito e viscosità sia presente.

La risoluzione iterativa inoltre è convergente e l'andamento dei residui è esposto in Figura 14.

8.2 Anastomosi

Il test sull'anastomosi è stato effettuato con filtrazione nulla per verificare che la conservazione della massa venga rispettata. Come si può osservare dai valori in Tabella 5 la portata di globuli rossi si conserva. L'andamento dell'ematocrito è mostrato in Figura 15, mentre la viscosità lungo i vasi è mostrata in Figura 16.

Se si confrontano la Tabella (1) e la Tabella (5) si può notare come la velocità sia molto diversa nei rami e come l'ematocrito del ramo anastomizzante sia inferiore nel caso iterativo. Tale differenza è dovuta alla viscosità che non solo dipende dall'ematocrito e dal raggio, ma non è costante tra vaso a vaso a differenza delle versioni precedenti del codice.

8.3 Biforcazione

Il test sulla biforcazione è stato effettuato sempre con filtrazione nulla e si può osservare da Tabella 6 che la conservazione della massa viene rispettata. Inoltre anche in questo

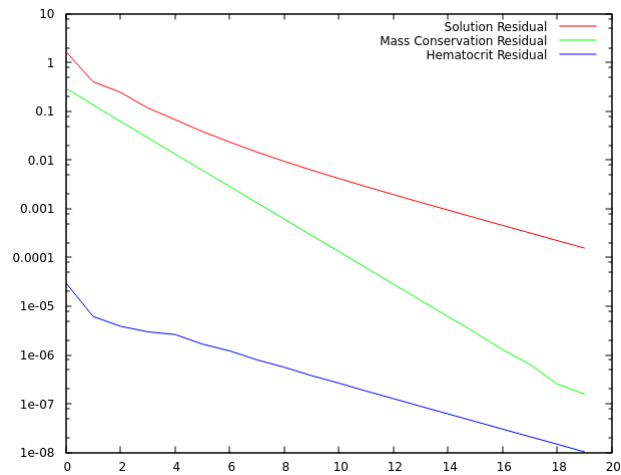


Figura 14: Andamento dei residui della simulazione con SB

Tabella 5: Valori della simulazione (tutti i valori sono adimensionali)

	<i>Ramo1</i>	<i>Ramo2</i>	<i>Ramo3(OUT)</i>
H	0.35	0.45	0.42
u	23.44	32.24	20.19
R	0.006	0.008	0.012
Q_H	$+9.27 \cdot 10^{-4}$	$+2.92 \cdot 10^{-3}$	$-3.8 \cdot 10^{-3}$

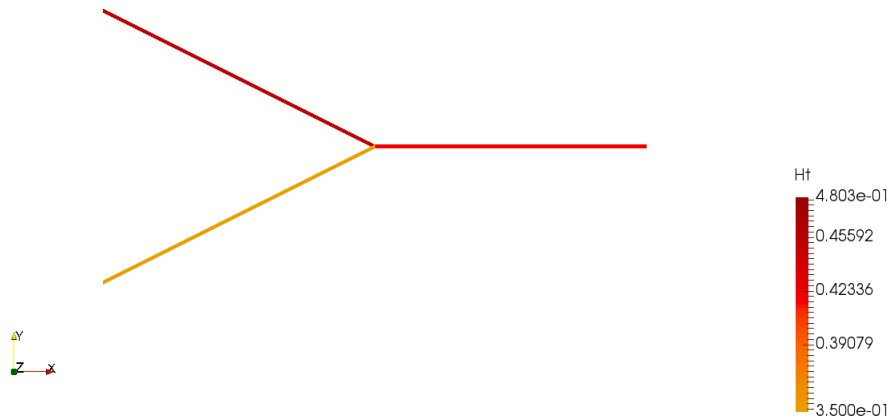


Figura 15: Ematocrito lungo l'anastomosi (metodo iterativo)

caso la soluzione del metodo iterativo è diversa da quella del metodo non iterativo come si può osservare da un confronto tra la Tabella 6 e la Tabella 2.

Il fenomeno del *plasma skimming* è stato studiato con la stessa biforcazione del test non iterativo in cui uno dei rami ha raggio adimensionale pari a 1/10 dell'altro. Dalla Figura 18 si può notare come la viscosità lungo il secondo ramo sia pari alla viscosità del plasma data l'assenza dell'ematocrito, mentre la viscosità del primo ramo è leggermente diversa

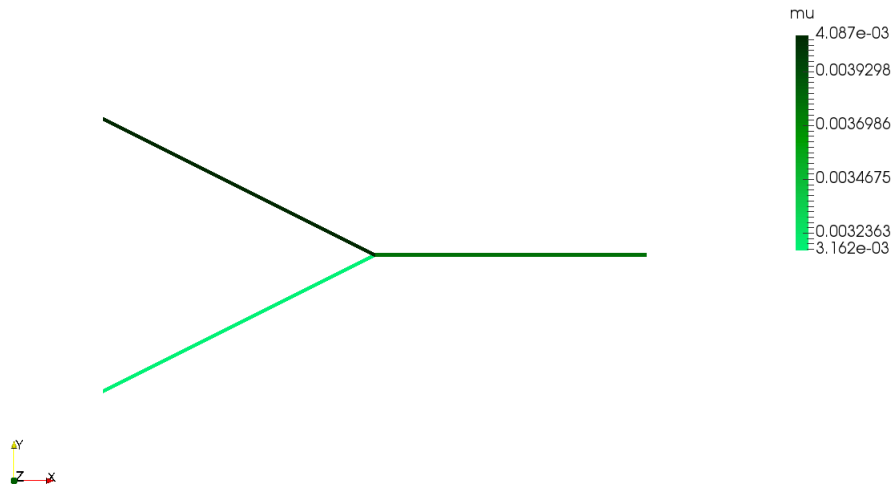


Figura 16: Viscosità lungo l'anastomosi in kg/(ms) (metodo iterativo)

Tabella 6: Valori della simulazione (tutti i valori sono adimensionali)

	<i>Ramo1</i>	<i>Ramo2(OUT)</i>	<i>Ramo3(OUT)</i>
H	0.45	0.38	0.48
u	19.67	23.04	31.31
R	0.012	0.006	0.008
Q_H	$+4.00 \cdot 10^{-3}$	$-9.82 \cdot 10^{-4}$	$-3.02 \cdot 10^{-3}$

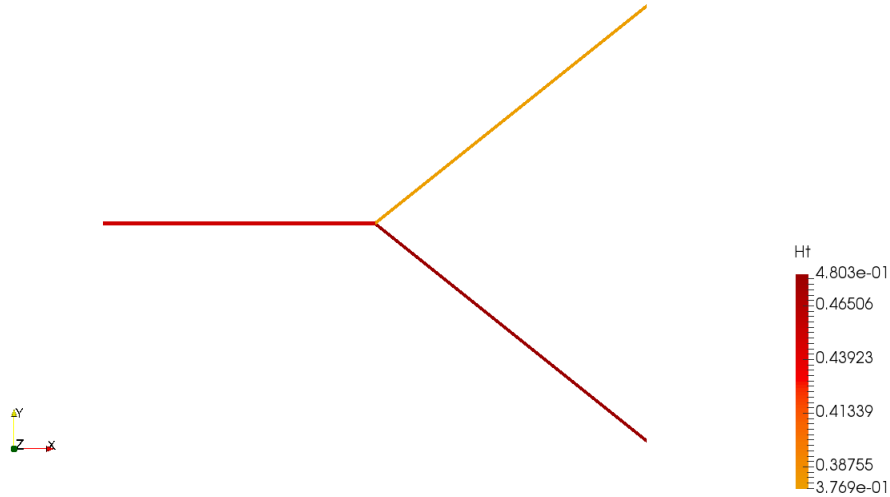


Figura 17: Ematocrito lungo la biforcazione(metodo iterativo)

da quella del ramo genitore data la differenza di raggio e di ematocrito(Figura 19). Infine bisogna notare che la separazione di fase con raggi dei rami figli paragonabili ha un costo computazionale più elevato rispetto al caso di *plasma skimming*, infatti ha una convergenza molto più lenta come si può osservare da un confronto tra le immagini 20 e

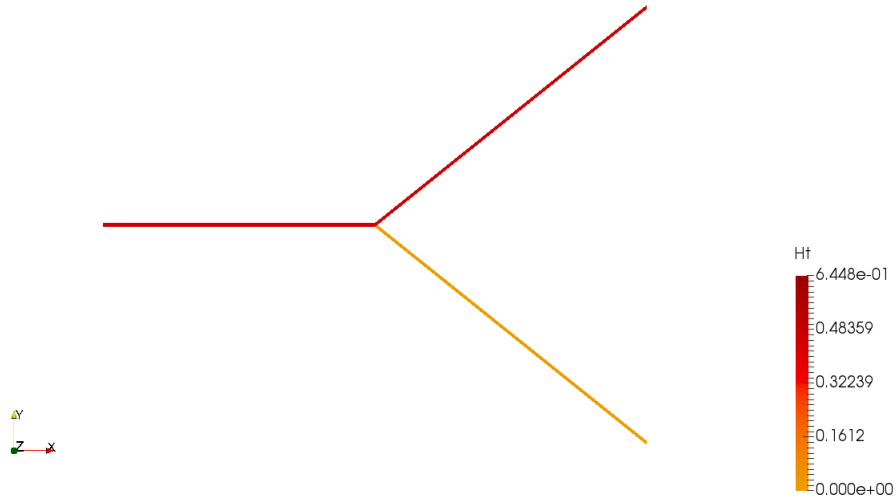


Figura 18: Ematocrito lungo una biforcazione in caso di *plasma skimming*

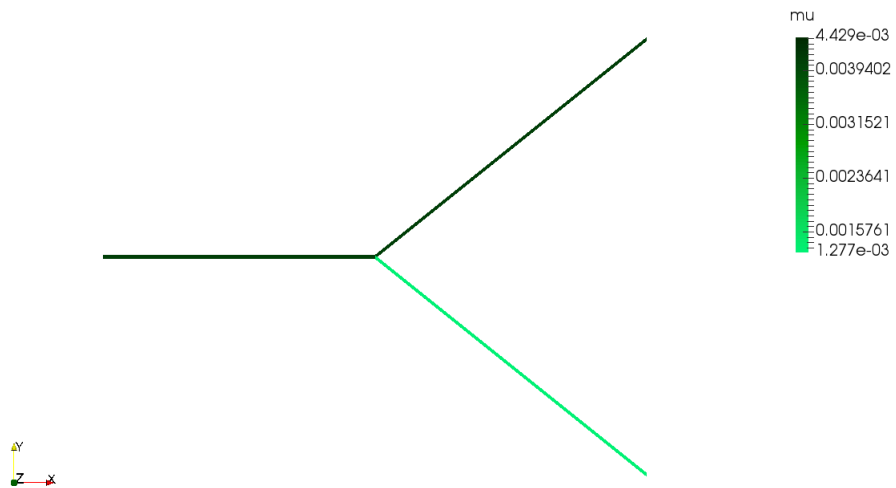


Figura 19: Viscosità lungo la biforcazione in $\text{kg}/(\text{ms})$ in caso di *plasma skimming* (metodo iterativo)

21.

8.4 Rete da tassellatura di Voronoi

Infine è stata eseguita una simulazione sulla rete generata mediante tassellatura di Voronoi. I risultati sono in Figura 22.

Se si osserva la Figura 23, si può notare che rispetto alla Figura 11 un tratto che prima aveva ematocrito nullo, a seguito delle iterazioni acquisisce un ematocrito basso, ma comunque diverso da zero (tratto all'interno del cerchio), molto probabilmente dovuta a una diversa distribuzione delle resistenze capillari.

La viscosità lungo la rete è presentata in Figura 24

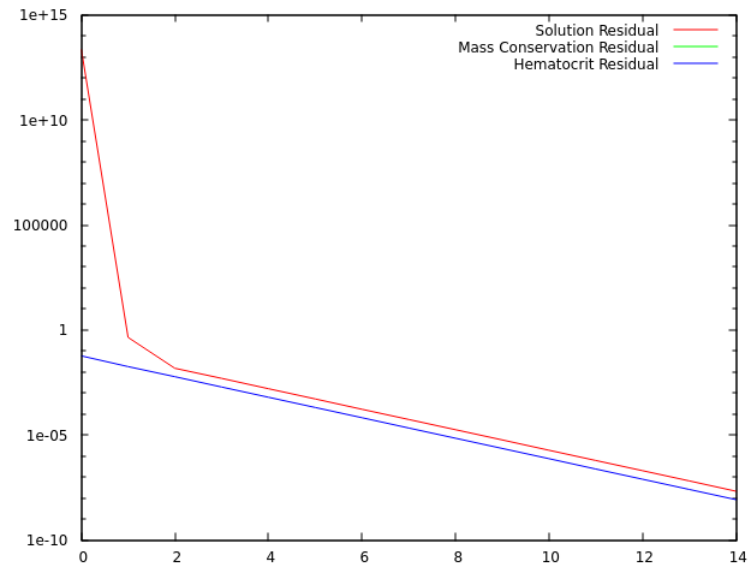


Figura 20: Residui del metodo iterativo nel caso di biforcazione con raggi paragonabili

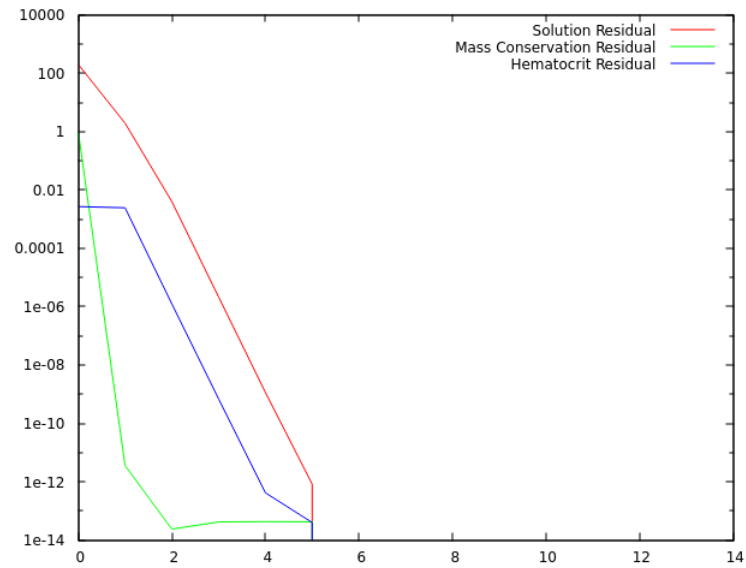


Figura 21: Residui del metodo iterativo in caso di *plasma skimming*

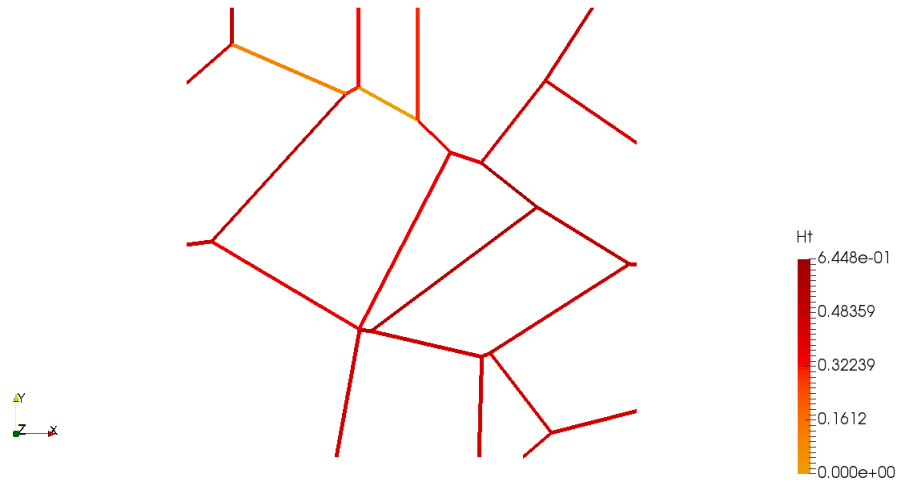


Figura 22: Ematocrito lungo una rete di Voronoi

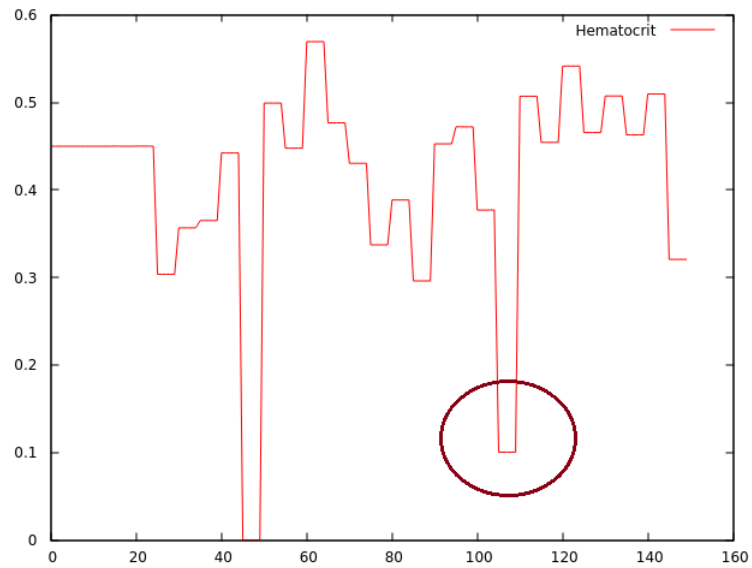


Figura 23: Ematocrito lungo una rete di Voronoi. Ogni tratto costante corrisponde all'ematocrito di un ramo. (metodo iterativo)

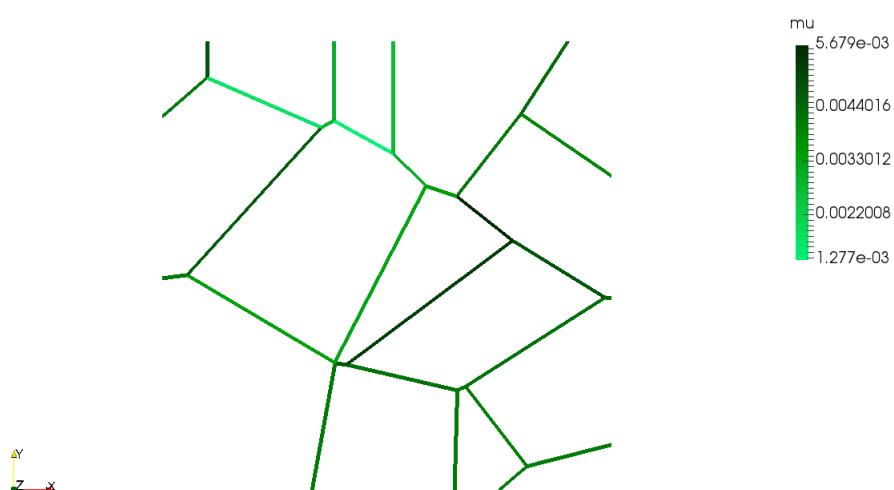


Figura 24: Viscosità all'interno della rete di Voronoi

Codice

```
1 void
2 asm_advection_hematocrit
3 (MAT & D,
4  const mesh_im & mim,
5  const mesh_fem & mf_h,
6  const mesh_fem & mf_u,
7  const mesh_fem & mf_data,
8  const VEC & U, const VEC & R,
9  const VEC & lambdax, const VEC & lambday, const VEC & lambdaz,
10 const mesh_region & rg = mesh_region::all_convexes()
11 )
12
13 {
14
15     generic_assembly
16     assem("l1=data$1(#2); l2=data$2(#2); l3=data$3(#2); u=data$4(#3);"
17     "t=comp(Grad(#1).Base(#1).Base(#2).Base(#3));"
18     "M$1(#1,#1)+=t(:,1,: ,i,p).l1(i).u(p) +t(:,2,: ,i,p).l2(i).u(p)+t(:,3,: ,i,p).l3(i←
19         ).u(p);"); // .u(p)
20
21     assem.push_mi(mim);
22     assem.push_mf(mf_h);
23     assem.push_mf(mf_data);
24     assem.push_mf(mf_u);
25     assem.push_data(lambdax);
26     assem.push_data(lambday);
27     assem.push_data(lambdaz);
28     assem.push_data(U);
29     assem.push_mat(D);
30     assem.assembly(rg);
31
32 }
33
34 template<typename MAT, typename VEC>
35 void
36 asm_network_artificial_diffusion
37 (MAT & D,
38  const mesh_im & mim,
39  const mesh_fem & mf_h,
40  const mesh_fem & mf_data,
41  const VEC & diff,
42  const mesh_region & rg = mesh_region::all_convexes()
43 )
44
45 {
46
47     getfem::asm_stiffness_matrix_for_laplacian(D,mim,mf_h,mf_data, diff, rg);
48
49 }
```

Appendice

In caso di giunzione trivial con $\#(\mathcal{P}_{sj}^{out}) = 1$ e $\#(\mathcal{P}_{sj}^{in}) = 1$ la (34) diventa:

$$\pi R_n'^2 u_{vn} H_n w_n|_{\partial\Lambda_{n_{IN}}} = \pi R_m'^2 u_{vm} H_m w_m|_{\partial\Lambda_{m_{OUT}}} \quad \forall n \in \mathcal{P}_{sj}^{out} \quad (62)$$

In caso di anastomosi con $\#(\mathcal{P}_{sj}^{out}) = 1$, la (34) diventa:

$$\pi R_n'^2 u_{vn} H_n w_n|_{\partial\Lambda_{n_{IN}}} = \sum_{m \in \mathcal{P}_{sj}^{in}} \pi R_m'^2 u_{vm} H_m w_m|_{\partial\Lambda_{m_{OUT}}} \quad \forall n \in \mathcal{P}_{sj}^{out} \quad (63)$$

In caso di biforcazione con $\#(\mathcal{P}_{sj}^{out}) = 2$ e $\#(\mathcal{P}_{sj}^{in}) = 1$, la (34) diventa:

$$\pi R_n'^2 u_{vn} H_n w_n|_{\partial\Lambda_{n_{IN}}} = F_{QEn} \pi R_m'^2 u_{vm} H_m w_m|_{\partial\Lambda_{m_{OUT}}} \quad \forall n \in \mathcal{P}_{sj}^{out} \quad (64)$$

Riferimenti bibliografici

- [1] Russell T Carr e Jewen Xiao. “Plasma Skimming in Vascular Trees: Numerical Estimates of Symmetry Recovery Lengths”. In: *Microcirculation* 2.4 (1995), pp. 345–353. ISSN: 1073-9688. DOI: 10.3109/10739689509148278.
- [2] John M. Higgins et al. “Statistical dynamics of flowing red blood cells by morphological image processing”. In: *PLoS Computational Biology* 5.2 (2009). ISSN: 1553734X. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000288.
- [3] D. Pinho et al. “Tracking Red Blood Cells in Microchannels: A Comparative Study Between an Automatic and a Manual Method”. In: 2013, pp. 165–180. DOI: 10.1007/978-94-007-0726-9_9.
- [4] Domenico Notaro. “Mixed Finite Element Methods for Coupled 3D / 1D Fluid Problems”. Tesi di dott. Politecnico Di Milano, 2015, p. 132.
- [5] A R Pries e T W Secomb. “Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer.” In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 289.6 (2005), H2657–H2664. ISSN: 0363-6135. DOI: 10.1152/ajpheart.00297.2005.
- [6] A R Pries et al. “Resistance to blood flow in microvessels in vivo”. In: *Circulation Research* 75.5 (1994), pp. 904–915. ISSN: 0009-7330. DOI: 10.1161/01.RES.75.5.904.