

Università degli Studi Roma Tre  
Facoltà di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali



Laurea Magistrale in Matematica

Un modello di  
reazione-diffusione-trasporto  
del monossido di azoto nel sangue

Candidata  
Francesca Nunzi

Relatore  
Professor Renato Spigler

Anno accademico: 2008/2009

## Introduzione

Il problema di biomatematica affrontato in questa tesi riguarda reazione, diffusione e trasporto del monossido di azoto ( $NO$ ) nel sangue.

Il monossido di azoto è un gas che viene rilasciato direttamente nel sangue da uno monostrato di cellule endoteliali, che riveste la superficie interna dei vasi sanguigni e del cuore. Questa sostanza viene prodotta dalle cellule endoteliali per comunicare tra di loro a distanza, anche se queste cellule sono tra loro di tipo diverso:  $NO$  agisce come un messaggero cellulare.

Lo scopo di questa Tesi è stato quello di sviluppare dei modelli matematici, essenzialmente numerici, sia in presenza di cellule endoteliali *in vitro*, che simulando la realtà *in vivo*, in modo da poter prevedere in ogni istante e in ogni punto i valori della concentrazione di  $NO$  nel sangue.

L'equazione alle derivate parziali che descrive il problema biologico è di tipo parabolico e in coordinate cartesiane può essere scritta come

$$\frac{\partial C_{NO}}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial y^2} \right) - u(y) \frac{\partial C_{NO}}{\partial x} - kC_{NO}^2 + R_{NO}, \quad (*)$$

mentre in coordinate cilindriche diviene

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_{NO}}{\partial t} = & D \left( \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_{NO}}{\partial r} + \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial z^2} \right) - u(r) \frac{\partial C_{NO}}{\partial z} \\ & - kC_{NO}^2 + R_{NO}, \end{aligned} \quad (**)$$

dove  $C_{NO}$  indica la concentrazione di monossido di azoto nel sangue,  $D$  è il coefficiente di diffusione di  $NO$ ,  $u(y)$  [ $u(r)$  in coordinate cilindriche] indica la velocità, con profilo parabolico, del fluido, e  $-kC_{NO}^2$  è il termine quadratico non lineare che comporta un parziale assorbimento di  $NO$  nel sangue. Il parametro  $k > 0$  dipende dalla reazione chimica che il gas ha con il sangue. Sfortunatamente ancora oggi non si conoscono dei valori precisi per  $k$  nel modello biologico, ma si può soltanto stimare un intervallo entro il quale ha senso farlo variare ( $2 \leq k \leq 10^{10}$ ).

Il dominio in cui il problema è stato studiato è stato inizialmente in una sola dimensione, individuata dall'asse  $x$ . Successivamente il problema è stato

formulato in un dominio bidimensionale, e infine si è passati ad un modello più realistico, in coordinate cilindriche, per simulare la geometria di un vaso sanguigno in cui scorre il sangue.

In geometria cartesiana bidimensionale, la regione di studio è stata suddivisa in due parti: la parte ove  $0 < y < h$  in cui scorre il sangue (vedi fig. 1, dalla tesi di Dottorato di Amir Aiman Fadel, v. [1]), dove  $h$  è la distanza tra la piastra superiore e la superficie cellulare, e il monostrato di cellule endoteliali immobile, ove  $-T_0 < y < 0$ , essendo  $T_0$  lo spessore del monostrato cellulare.

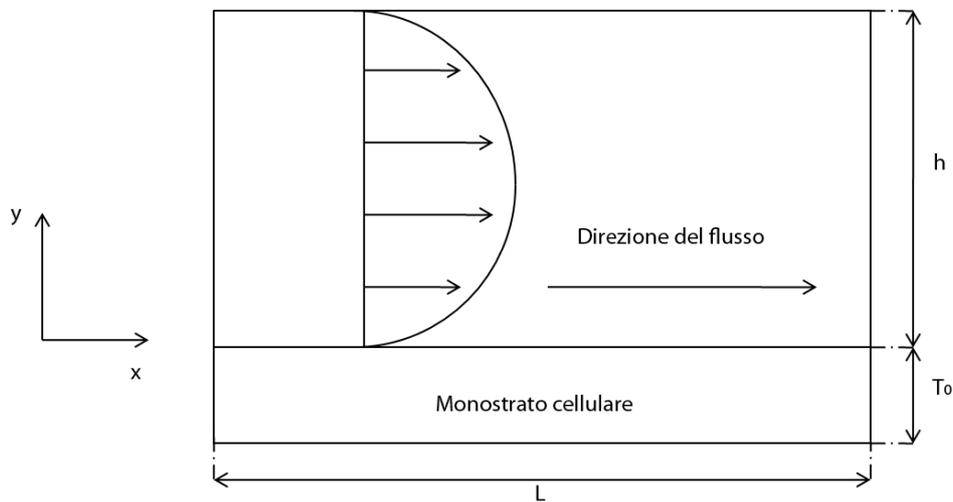


Figura 1: Dominio caso coordinate cartesiane

La direzione del flusso è stata identificata con l'asse delle  $x$  e la direzione trasversale con l'asse delle  $y$ . Il monossido di azoto è prodotto all'interno del monostrato cellulare e il trasporto di massa è stato modellato mediante equazioni alle derivate parziali di reazione-diffusione-trasporto in coordinate cartesiane (v. (\*)). Nella regione di scorrimento del fluido la velocità presenta un profilo parabolico, essendo nulla vicino alle pareti e massima a metà altezza, con il valore  $\frac{U_0}{4}$ . Nell'intervallo occupato dal monostrato cellulare, la velocità del flusso è nulla, ma c'è un termine aggiuntivo,  $R_{NO} > 0$ , che rappresenta il tasso di produzione del monossido di azoto. Il fluido è stato assunto avere la stessa viscosità dinamica dell'acqua mentre la concentrazione

di ossigeno è stata mantenuta costante in entrambe le regioni. Il dominio in coordinate cartesiane può essere rappresentato quindi come in fig. 1.

In geometria cilindrica (v. (\*\*)), la direzione del flusso è stata identificata con quella dell'asse  $z$  e quella trasversale con quella radiale ("asse  $r$ "). La regione è stata ancora suddivisa in due parti, ma ora la regione in cui scorre il fluido è delimitata da  $0 \leq r < R - \epsilon$  mentre il monostrato cellulare si trova nella regione  $R - \epsilon \leq r \leq R$ , dove  $R$  è il raggio del dominio ed  $\epsilon > 0$  è lo spessore dello strato endoteliale.

L'importanza di studiare in dettaglio il comportamento della concentrazione del monossido di azoto nel sangue ha considerevoli riscontri pratici in varie attività biologiche. Questo studio ad esempio è importante nell'utilizzo dei dializzatori: in un dializzatore è fondamentale conoscere la concentrazione precisa delle tossine residue dopo che si è effettuato il filtraggio del sangue. Risulta essere anche di grande utilità per la ricerca biologica di base, in quanto permette di conoscere quale concentrazione di monossido di azoto è necessaria per provocare vasodilatazione, qual è la concentrazione critica delle piastrine vicino alla parete che può provocare la formazione di una placca, nonché di conoscere la concentrazione di anticoagulanti necessaria su di uno *stent* perchè questo aiuti nella vasodilatazione delle coronarie. Il monossido di azoto si trova anche nel sistema nervoso centrale dove si presenta sotto forma di neurotrasmettitore che svolge diverse funzioni tra cui la formazione della memoria, e nelle zone periferiche, dove vi è una diffusa rete di nervi che operano attraverso un meccanismo dipendente da  $NO$  per regolare varie funzioni del tratto gastrointestinale, respiratorio e genito-urinarie. L'ossido di azoto contribuisce anche al controllo dell'aggregazione delle piastrine e alla regolazione della contrattilità cardiaca.

Esiste anche una vasta letteratura sugli aspetti patologici della biochimica di  $NO$ . C'è un consenso generale che l'eccessiva o non regolamentata produzione di  $NO$  contribuisca a vari stati di malattia. Lo shock settico è un chiaro esempio di sovrapproduzione di  $NO$  e si sospetta anche che  $NO$  svolga un ruolo importante nei disturbi neurogenerativi come la sclerosi laterale

amiotrofica e il morbo di Alzheimer, la corea di Huntington e il morbo di Parkinson.

## Le Equazioni fondamentali del modello

La Tesi è stata strutturata secondo due principali modelli:

1. **Caso “in vitro”**. In tal caso il dominio si riduce alla sola regione di scorrimento del fluido. Il liquido utilizzato per le simulazioni è in realtà una soluzione fisiologica composta da acqua, sale e zucchero; negli esperimenti *in vitro* non si può utilizzare il sangue perché vi sono troppe difficoltà per la sua conservazione. Dato che il monostrato cellulare non viene considerato, non compare il termine  $R_{NO}$ . Anche il termine non lineare è omissso, dato che l'unica reazione chimica, che avviene tra la concentrazione del monossido di azoto e la soluzione fisiologica, è dovuta all'ossigeno, ma tale reazione è così lenta che può essere trascurata, v. [1].
2. **Caso “in vivo”**. Il dominio comprende entrambe le regioni, quella di scorrimento del fluido e il monostrato cellulare. In questo caso il liquido considerato è il sangue e si ha sia  $R_{NO} > 0$  che  $k > 0$ . La reazione chimica corrispondente ora è molto veloce e dipende dalla concentrazione di emoglobina nel sangue, che a sua volta dipende per lo più dalla distribuzione dei globuli rossi nel sangue. Per questo motivo nel caso in vivo compare anche il termine non lineare quadratico (v. (\*), (\*\*)).

Entrambi i casi sono stati studiati sia in regime stazionario che dinamico. Quest'ultimo è stato trattato numericamente mediante schemi alle differenze finite sia espliciti che semi-impliciti.

Nel caso di **coordinate cartesiane**, *in vivo*, l'equazione nella regione di scorrimento del fluido,  $[0, L] \times [0, h] \times [0, T]$ , è data da

$$\frac{\partial C_{NO}}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial y^2} \right) - kC_{NO}^2 - u(y) \frac{\partial C_{NO}}{\partial x},$$

dove  $D > 0$  è suo coefficiente di diffusione e vale

$$D = 3300 \frac{(\mu m)^2}{s} = 3300 \cdot 10^{-12} \frac{m^2}{s}$$

poichè  $1 \mu m$  (un *micron* o *micrometro*) è pari a  $10^{-6}m$ . All'interno del monostrato cellulare,  $[0, L] \times [-T_0, h] \times [0, T]$ , la concentrazione di  $NO$  è governata dall'equazione

$$\frac{\partial C_{NO}}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial y^2} \right) - kC_{NO}^2 + R_{NO},$$

che include i termini relativi a diffusione e reazione chimica, oltre al termine che descrive la produzione del monossido di azoto,  $R_{NO} > 0$ , col tasso  $k > 0$ . Non c'è trasporto in questa regione. Per le simulazioni si è usato un valore di  $R_{NO}$  pari a

$$R_{NO} = 17 \frac{nM}{s} = 17 \frac{nmoles}{litro \cdot s} = 17 \frac{nmoles}{10^{-3}m^3 \cdot s} = 17 \cdot 10^{-6} \frac{moli}{m^3 \cdot s}.$$

Si è fatta l'ipotesi che la concentrazione e il flusso del monossido di azoto siano continui sull'interfaccia tra il monostrato cellulare e la regione di scorrimento del fluido (ovvero  $y = 0$ ), per cui

$$\begin{aligned} C_{NO}(x, 0^-) &= C_{NO}(x, 0^+), \\ \lim_{y \rightarrow 0^-} \frac{\partial C_{NO}}{\partial y} &= \lim_{y \rightarrow 0^+} \frac{\partial C_{NO}}{\partial y}, \quad 0 < x < L, \end{aligned}$$

dove  $L$  è la lunghezza del dominio, misurata lungo l'asse  $x$ .

Si è ritenuto più utile unificare in un unico dominio i due problemi precedenti, considerando il problema

$$\frac{\partial C_{NO}}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial y^2} \right) - u(y) \frac{\partial C_{NO}}{\partial x} - kC_{NO}^2 + \bar{R}_{NO},$$

ove

$$u(y) := \begin{cases} 0 & \text{se } -T_0 \leq y < 0 \\ U_0 \left( \frac{y}{h} - \left( \frac{y}{h} \right)^2 \right) & \text{se } 0 \leq y \leq h, \end{cases}$$

e

$$\bar{R}_{NO} := \begin{cases} R_{NO} & \text{se } -T_0 \leq y \leq 0 \\ 0 & \text{se } 0 < y \leq h, \end{cases}$$

dove  $U_0$  rappresenta la velocità iniziale. In questo caso (coordinate cartesiane, modello *in vivo*) la condizione iniziale è data da

$$C_{NO}(x, y, 0) = 0, \quad 0 \leq x \leq L, \quad -T_0 \leq y \leq h,$$

mentre le condizioni al bordo sono delle condizioni di Dirichlet su una parte della frontiera e di Neumann su di un'altra

$$\frac{\partial C_{NO}}{\partial x}(0, y, t) = 0, \quad -T_0 \leq y < 0, \quad t > 0,$$

$$C_{NO}(0, y, t) = 0, \quad 0 \leq y \leq h, \quad t > 0,$$

$$C_{NO}(L, y, t) = N, \quad -T_0 \leq y \leq h \quad t > 0;$$

$$\frac{\partial C_{NO}}{\partial y}(x, h, t) = 0, \quad 0 \leq x \leq L, \quad t > 0,$$

$$\frac{\partial C_{NO}}{\partial y}(x, -T_0, t) = 0, \quad 0 \leq x \leq L, \quad t > 0,$$

dove  $N > 0$  è una costante che dipende dalla velocità del flusso e dal valore del coefficiente di diffusione  $D$ . Tale valore è assunto da  $C_{NO}$  quando il rapporto tra la lunghezza  $L$  e l'altezza  $h$  supera un valore empirico di circa 10000 a 1, cioè quando  $\frac{L}{h} \geq 10000$ .

In **coordinate cartesiane**, nel caso *in vitro*, l'equazione nella regione di scorrimento del fluido si riduce alla

$$\frac{\partial C_{NO}}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial y^2} \right) - u(y) \frac{\partial C_{NO}}{\partial x},$$

dove

$$u(y) = U_0 \left( \frac{y}{h} - \left( \frac{y}{h} \right)^2 \right) = U_0 \frac{y}{h} \left( 1 - \frac{y}{h} \right) \quad 0 \leq y \leq h.$$

Poiché il liquido che scorre in questo caso è la soluzione fisiologica, l'unica reazione chimica sarebbe quella tra la concentrazione di  $NO$  e l'ossigeno. Tuttavia questa è così lenta che può essere trascurata e di conseguenza il termine non lineare scompare. Anche in questo caso (coordinate cartesiane, modello *in vitro*) la condizione iniziale è data da

$$C_{NO}(x, y, 0) = 0, \quad 0 \leq x \leq L, \quad -T_0 \leq y \leq h.$$

Le condizioni al bordo sono sempre di Dirichlet e di Neumann,

$$C_{NO}(0, y, t) = 0, \quad 0 \leq y \leq h, \quad t > 0,$$

$$C_{NO}(L, y, t) = N, \quad -T_0 \leq y \leq h, \quad t > 0;$$

$$\frac{\partial C_{NO}}{\partial y}(x, h, t) = 0, \quad 0 \leq x \leq L, \quad t > 0,$$

$$\frac{\partial C_{NO}}{\partial y}(x, 0, t) = -a, \quad 0 \leq x \leq L, \quad t > 0,$$

dove  $a > 0$  è una costante che si ricava dalla *legge di Fick*, la quale mette in relazione il flusso  $J_y$  nella direzione  $y$  di un fluido con la sua concentrazione secondo l'equazione

$$J_y = -D \frac{\partial C_{NO}}{\partial y}.$$

Qui  $D > 0$  è il coefficiente di diffusione, che dipende dall'ambiente in cui è immerso il fluido e ne misura la velocità di propagazione. Il segno negativo è dovuto al fatto che il flusso porta il fluido da regioni a concentrazione più alte a regioni a concentrazioni più basse. In questo caso, dato che il flusso è entrante (sulla parte della frontiera con  $y = 0$ ),  $J_y$  dovrà avere segno positivo, cioè

$$J_y = -D \frac{\partial C_{NO}}{\partial y} = -a, \quad a > 0,$$

il che spiega il segno negativo di  $a$ . Per ricavare il valore numerico di  $a$  si può ragionare come segue: per avere un flusso, si deve assumere che della massa venga riversata nel liquido in esame, quindi si deve moltiplicare il

valore della concentrazione riversata per la profondità dello strato di cellule che la produce. Nel presente studio, si è considerato una profondità di  $5 \mu m$  ( $T_0 = 5 \mu m$ , v. [1]), per cui risulta

$$\begin{aligned} J_y &= 17 \frac{nM}{s} \cdot 5 \mu m = 85 \cdot 10^{-6} \frac{nmole \cdot m}{litro \cdot s} = \\ &= 85 \cdot 10^{-6} \cdot 10^{-3} \frac{nmole \cdot m}{m^3 \cdot s} = 85 \cdot 10^{-3} \frac{nmole}{m^2 \cdot s}. \end{aligned}$$

Ricordando che la condizione al contorno su  $y = 0$  è la condizione di Neumann,

$$\frac{\partial C_{NO}}{\partial y}(x, 0) = -a,$$

e che per la *legge di Fick*

$$J_y = -D \frac{\partial C_{NO}}{\partial y},$$

si ricava che  $J_y = -D \cdot (-a)$ , da cui

$$a = \frac{J_y}{D},$$

e quindi, utilizzando i valori di  $J_y$  e di  $D$  ricavati sopra, si ottiene per  $a$  il valore

$$a = \frac{85 \cdot 10^{-3} \frac{nmole}{m^2 \cdot s}}{3300 \cdot 10^{-12} \frac{m^2}{s}} = 0.0257 \frac{moles}{m^4}$$

In **coordinate cilindriche**, ci si è soffermati principalmente sul caso *in vivo*, poiché queste coordinate meglio descrivono la geometria di una vaso sanguigno, con il sangue che vi scorre all'interno. L'equazione nella regione di scorrimento del fluido e il monostrato cellulare è data, in tal caso, dalla

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_{NO}}{\partial t} &= D \left( \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_{NO}}{\partial r} + \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial z^2} \right) - u(r) \frac{\partial C_{NO}}{\partial z} \\ &\quad - k C_{NO}^2 + \bar{R}_{NO}. \end{aligned}$$

La velocità  $u(r)$  raggiunge il valore massimo per  $r = 0$ , mentre  $u(r) = 0$  per  $r = R - \epsilon$ . La costante  $\bar{R}_{NO}$  è invece nulla per  $0 \leq r < R - \epsilon$  e assume il valore  $R_{NO}$  per  $R - \epsilon \leq r \leq R$ . Questo per via della simmetria cilindrica. Anche in coordinate cilindriche la condizione iniziale sarà

$$C_{NO}(r, z, 0) = 0, \quad 0 \leq r \leq R, \quad 0 \leq z \leq L,$$

e le condizioni al contorno saranno ancora di Dirichlet e di Neumann:

$$\begin{aligned}
C_{NO}(r, 0, t) &= 0, & 0 \leq r \leq R - \epsilon, & \quad t > 0, \\
\frac{\partial C_{NO}}{\partial z}(r, 0, t) &= 0, & R - \epsilon < r \leq R, & \quad t > 0; \\
C_{NO}(r, L, t) &= N, & 0 \leq r \leq R, & \quad t > 0, \\
\frac{\partial C_{NO}}{\partial r}(R, z, t) &= 0, & 0 \leq z \leq L, & \quad t > 0, \\
\frac{\partial C_{NO}}{\partial r}(0, z, t) &= 0, & 0 \leq z \leq L, & \quad t > 0.
\end{aligned}$$

In coordinate cilindriche c'è il problema della singolarità in  $r = 0$ , che nel trattamento numerico si domina utilizzando l'approssimazione

$$\frac{1}{r} \frac{\partial C_{NO}}{\partial r} \approx \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial r^2} \quad \text{per } r = 0$$

(che si giustifica con il teorema di L'Hôpital). Quindi per  $r = 0$  l'equazione diventa

$$\frac{\partial C_{NO}}{\partial t} = D \left( 2 \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial r^2} + \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial z^2} \right) - u(r) \frac{\partial C_{NO}}{\partial z} - k C_{NO}^2 + \bar{R}_{NO}.$$

Il termine non lineare quadratico nelle simulazioni numeriche è stato trattato in modo *semi-implicito*, in quanto più stabile dello schema esplicito ma più veloce di quello interamente implicito.

## I modelli matematici

Nel presente studio, per esaminare al meglio i vari aspetti del problema, si sono utilizzati i metodi di risoluzione numerica alle differenze finite (espliciti, semi-impliciti), in particolare utilizzando differenze in avanti nel tempo e all'indietro nello spazio, *forward in t*, *backward in x, y*. D'ora in poi, la

concentrazione di monossido di azoto  $C_{NO}$  sarà indicata semplicemente con  $C$  ( $C = C_{NO}$ ).

Il termine non lineare quadratico, nei casi *in vivo*, è stato trattato in forma “semi-implicita”, poiché così si possono ottenere dei vantaggi nella stabilità numerica rispetto a schemi interamente espliciti e avere al contempo una maggiore velocità rispetto all’approccio completamente implicito.

### Modello in vitro bidimensionale, schema esplicito

In coordinate cartesiane il dominio spaziale è il rettangolo  $[0, L] \times [0, h]$ . Il monossido di azoto si diffonde lungo l’asse  $x$  e lungo l’asse  $y$  con il coefficiente di diffusione  $D$ , e viene trasportato solo lungo  $x$  con velocità  $u(y)$ . La condizione iniziale e le condizioni al contorno sono quelle indicate per il caso *in vitro* in coordinate cartesiane. L’equazione è

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_{NO}}{\partial y^2} \right) - u(y) \frac{\partial C_{NO}}{\partial x}.$$

Discretizzandola con uno schema esplicito essa diventa

$$\begin{aligned} \frac{C_{i,j}^{n+1} - C_{i,j}^n}{\Delta t} = & D \left( \frac{C_{i-1,j}^n - 2C_{i,j}^n + C_{i+1,j}^n}{\Delta x^2} + \frac{C_{i,j-1}^n - 2C_{i,j}^n + C_{i,j+1}^n}{\Delta y^2} \right) \\ & - u_j \left( \frac{C_{i,j}^n - C_{i-1,j}^n}{\Delta x} \right), \end{aligned}$$

Per avere una notazione più compatta, poniamo

$$\mu = D \frac{\Delta t}{\Delta x^2 \Delta y^2}, \quad \sigma_j = u_j \frac{\Delta t}{\Delta x},$$

col che si ha

$$\begin{aligned} C_{i,j}^{n+1} = & C_{i-1,j}^n (\mu \Delta y^2 + \sigma_j) + C_{i,j}^n (1 - 2\mu \Delta y^2 - 2\mu \Delta x^2 - \sigma_j) \\ & + \mu \Delta y^2 C_{i+1,j}^n + \mu \Delta x^2 C_{i,j+1}^n + \mu \Delta x^2 C_{i,j-1}^n, \end{aligned}$$

che può essere scritta in forma matriciale

$$C^{n+1} = \mathbf{A} C^n + \mathbf{b}, \quad n = 0, 1, \dots, n_{max},$$

dove  $\mathbf{A}$  è una matrice tridiagonale a blocchi di dimensione  $n^2 \times n^2$ ,  $\mathbf{b}$  è un vettore  $n$ -dimensionale di termini noti e  $C^n$  è il vettore di dimensione  $n^2$  contenente i termini  $C_{i,j}^m$  ordinati opportunamente. Questo algoritmo è stato implementato con Matlab. Si può così notare come varia la concentrazione con  $x, y$  e  $t$ , v. fig. 2.

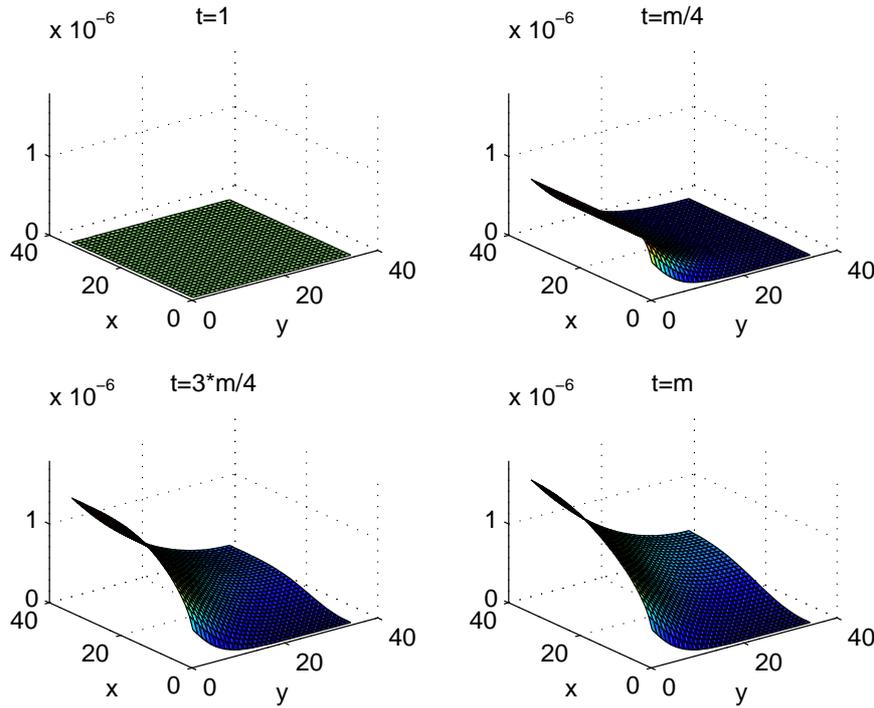


Figura 2: Modello in vitro bidimensionale, schema esplicito

I dati e i parametri numerici utilizzati sono i seguenti:

$$N = 0.01, D = 3.3 \cdot 10^{-9}, U_0 = 5, a = 0.0257, n = n_{max} = 35, x_0 = 0, \\ x_1 = L = 1, y_0 = 0, y_1 = h = 0.0001, t = t_{max} = 1, \Delta x = \frac{x_1 - x_0}{n+1}, \Delta y = \frac{y_1 - y_0}{n+1}, \\ \Delta t = \frac{\Delta x^2 \Delta y^2}{10D(\Delta x^2 + \Delta y^2) + U \Delta x \Delta y^2},$$

dove  $x_0, x_1, y_0, y_1$  sono rispettivamente gli estremi dell'intervallo  $x$  e dell'intervallo  $y$ . Considerando  $m$  il tempo, la prima figura rappresenta la concentrazione al tempo iniziale, la seconda figura rappresenta la concentrazione a  $\frac{m}{4}$ , la terza figura al tempo  $\frac{3m}{4}$  e l'ultima rappresenta la concentrazione al

tempo finale, con  $m = 4322$ . Il *criterio di stabilità di von Neumann* richiede che

$$\Delta t \leq \frac{\Delta x^2 \Delta y^2}{2D(\Delta x^2 + \Delta y^2) + U\Delta x \Delta y^2},$$

dove  $U := \max_y u(y)$ .

## Modello in vivo, bidimensionale, schema esplicito

Nel caso di coordinate cartesiane per il modello *in vivo*, nell'equazione compare anche il termine derivante dalla reazione chimica di tasso  $k$  e il fattore  $\bar{R}_{NO}$  che rappresenta il tasso di produzione del monossido di azoto. Inoltre, il dominio è costituito da due parti, quella in cui scorre il sangue ( $0 < y \leq h$ ) ove la velocità ha un profilo parabolico e il tasso di produzione è nullo, l'altra, ove  $-T_0 \leq y \leq 0$ , dove non vi scorre fluido, la velocità è nulla e il tasso di produzione è costante. Dato che la concentrazione e il flusso tra le due regioni sono stati ipotizzati continui, i due domini sono stati unificati in un dominio unico. Nel modello bidimensionale l'equazione diventa

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) - u(y) \frac{\partial C}{\partial x} - kC^2 + \bar{R}_{NO},$$

e il termine non lineare verrà trattato in modo semi-implicito. La condizione iniziale e le condizioni al contorno saranno le stesse del caso *in vivo* in coordinate cartesiane.

L'equazione verrà così approssimata

$$\begin{aligned} (1 + k\Delta t C_{i,j}^m) C_{i,j}^{m+1} &= C_{i-1,j}^m \left( D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} + u_j \frac{\Delta t}{\Delta x} \right) \\ &+ \left( 1 - 2D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} - 2D \frac{\Delta t}{\Delta y^2} - u_j \frac{\Delta t}{\Delta x} \right) C_{i,j}^m \\ &+ D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} C_{i+1,j}^m + D \frac{\Delta t}{\Delta y^2} C_{i,j-1}^m \\ &+ D \frac{\Delta t}{\Delta y^2} C_{i,j+1}^m + \bar{R}_{NO} \Delta t. \end{aligned}$$

Si può scrivere in forma matriciale come

$$(\mathbf{I} + k\Delta t \mathbf{B}^n) \mathbf{C}^{n+1} = \mathbf{A} \mathbf{C}^n + \mathbf{b}, \quad n = 0, 1, \dots, n_{max},$$

dove  $\mathbf{I}$  è la matrice identità  $n^2 \times n^2$ ,  $\mathbf{A}$  è una matrice tridiagonale a blocchi, di dimensione  $n^2 \times n^2$ ,  $\mathbf{b}$  è il vettore dei termini noti di dimensione  $n^2$  e  $\mathbf{B}^n$  è una matrice diagonale  $n^2 \times n^2$  scritta come

$$\mathbf{B}^n = \text{diag}(C_{1,1}^n, C_{2,1}^n, \dots, C_{n,1}^n; C_{1,2}^n, C_{2,2}^n, \dots, C_{n,2}^n; \dots; C_{1,n}^n, C_{2,n}^n, C_{n,n}^n).$$

Implementando questo algoritmo con Matlab si nota pochissima differenza rispetto al caso *in vitro*, come si vede dai grafici di Figura 3.

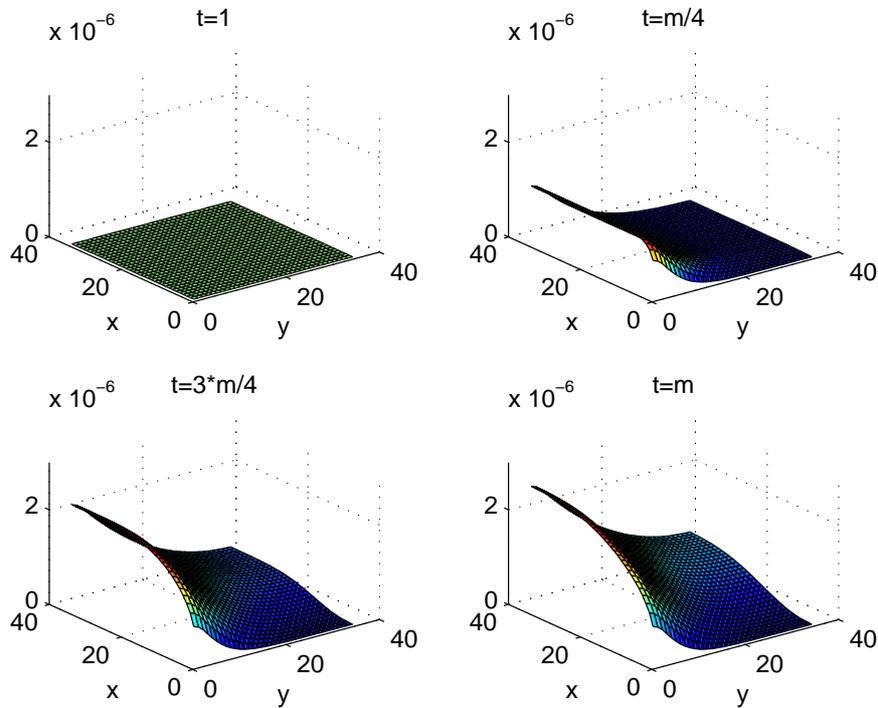


Figura 3: Modello in vivo bidimensionale, schema esplicito

I dati e i parametri numerici utilizzati sono i seguenti:

$N = 0.01$ ,  $D = 3.3 \cdot 10^{-9}$ ,  $U_0 = 5$ ,  $k = 2$ ,  $R_{NO} = 17 \cdot 10^{-6}$ ,  $n = n_{max} = 35$ ,  
 $x_0 = 0$ ,  $x_1 = L = 1$ ,  $y_0 = 0$ ,  $y_1 = h = 0.0001$ ,  $t = t_{max} = 1$ ,  $\Delta x = \frac{x_1 - x_0}{n+1}$ ,  
 $\Delta y = \frac{y_1 - y_0}{n+1}$ ,  $\Delta t = \frac{\Delta x^2 \Delta y^2}{10D(\Delta x^2 \Delta y^2) + \frac{U_0}{4} \Delta x \Delta y^2}$ , dove  $x_0, x_1, y_0, y_1$  sono gli estremi degli intervalli rispettivamente  $x$  ed  $y$ . La Figura 3 mostra la concentrazione in funzione di  $x, y$  agli istanti  $t = 1, \frac{m}{4}, \frac{3m}{4}, m$ , dove  $m = 4277$ .

Il motivo per cui non si nota molta differenza rispetto al caso precedente è che si è considerato un valore di  $k$  relativamente piccolo. I valori della concentrazione sono molto piccoli e il quadrato lo è ancora di più. Fino ad un certo ordine di grandezza, il parametro  $k$  influisce molto poco sulla distribuzione di  $NO$ . Ponendo  $k$  uguale ad una quantità  $10^{10}$  volte più grande si nota una differenza sostanziale, v. Figura 4.

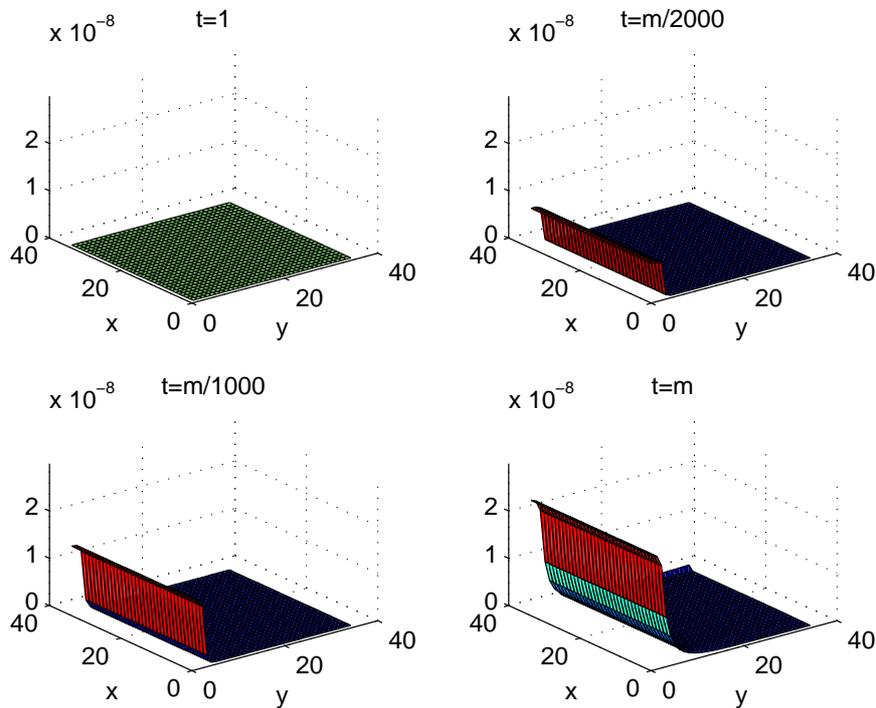


Figura 4: Modello in vivo bidimensionale, schema esplicito, valori di  $k$  grande

La Figura 4 mostra la concentrazione in funzione di  $x, y$  agli istanti  $t = 1, \frac{m}{2000}, \frac{m}{1000}, m$ ; per i tempi utilizzati nel precedente grafico la concentrazione mostrava lo stesso andamento a partire dalla seconda figura. Si noti che anche la scala degli assi cartesiani è stata cambiata. Quando  $k$  è grande la concentrazione cresce maggiormente per tempi che si avvicinano a quello finale.

Uno dei problemi principali nel caso *in vivo* consiste nel considerare delle condizioni al contorno da una parte di Neumann, dall'altra di Dirichlet. Infatti sull'asse  $y$ , si ha una condizione di Neumann,  $\frac{\partial C}{\partial x}(0, y, t) = 0$ , per  $-T_0 \leq y < 0$ , mentre si ha una condizione di Dirichlet,  $C(0, y, t) = 0$ , per  $0 \leq y \leq h$ . In fase di programmazione, questo comporta che la matrice  $\mathbf{A}$  diventi "variabile".

## Modello in vivo, in coordinate cilindriche, schema esplicito

Il problema in coordinate cilindriche, descrive meglio la geometria di un vaso sanguigno, costituito da una regione in cui scorre il sangue e uno strato cellulare immobile. Il dominio può essere considerato un rettangolo di lunghezza  $L$ ,  $z \in [0, L]$  e di altezza  $R$ ,  $r \in [0, R]$ , che ruota attorno all'asse  $z = 0$ . L'equazione è allora

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) - u(r) \frac{\partial C}{\partial z} - kC^2 + \bar{R}_{NO}.$$

In generale, il laplaciano in coordinate cilindriche ha anche il termine  $\frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 C}{\partial \theta^2}$ , dipendente dall'angolo  $\theta$ , ma questo si trascura in condizioni di simmetria cilindrica. La velocità  $u(r)$  raggiunge il valore massimo per  $r = 0$  mentre  $u(r) = 0$  per  $R - \epsilon \leq r \leq R$ . La costante  $\bar{R}_{NO}$  è invece nulla per  $0 \leq r < R - \epsilon$  e assume il valore  $R_{NO}$  per  $R - \epsilon \leq r \leq R$ . La condizione iniziale e le condizioni al contorno sono quelle indicate precedentemente per il caso in coordinate cilindriche.

L'equazione è stata discretizzata come

$$\begin{aligned} (1 + k\Delta t C_{i,j}^n) C_{i,j}^{m+1} &= \left( 1 - 2D \frac{\Delta t}{\Delta r^2} + D \frac{\Delta t}{r\Delta r} - 2D \frac{\Delta t}{\Delta z^2} - u_i \frac{\Delta t}{\Delta z} \right) C_{i,j}^n \\ &+ \left( D \frac{\Delta t}{\Delta r^2} - D \frac{\Delta t}{r\Delta r} \right) C_{i-1,j}^n + D \frac{\Delta t}{\Delta r^2} C_{i+1,j}^n \\ &+ \left( D \frac{\Delta t}{\Delta z^2} + u_i \frac{\Delta t}{\Delta z} \right) C_{i,j-1}^n + D \frac{\Delta t}{\Delta z^2} C_{i,j+1}^n \\ &+ \bar{R}_{NO} \Delta t. \end{aligned}$$

In questo modello si presenta il problema della singolarità in  $r = 0$ , in corrispondenza della quale ho utilizzato l'approssimazione  $\frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial r} \approx \frac{\partial^2 C}{\partial r^2}$ . Quindi l'equazione, per  $r = 0$ , diventa

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( 2 \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) - u(r) \frac{\partial C}{\partial z} - kC^2 + \bar{R}_{NO},$$

e sarà, pertanto, approssimata in modo diverso che negli altri punti; per  $r = 0$  si ha

$$\begin{aligned} (1 + k\Delta t C_{i,j}^n) C_{i,j}^{n+1} &= \left( 1 - 4D \frac{\Delta t}{\Delta r^2} - 2D \frac{\Delta t}{\Delta z^2} - u_i \frac{\Delta t}{\Delta z} \right) C_{i,j}^n \\ &\quad + 2D \frac{\Delta t}{\Delta r^2} C_{i-1,j}^n + 2D \frac{\Delta t}{\Delta r^2} C_{i+1,j}^n \\ &\quad + \left( D \frac{\Delta t}{\Delta z^2} + u_i \frac{\Delta t}{\Delta z} \right) C_{i,j-1}^n + D \frac{\Delta t}{\Delta z^2} C_{i,j+1}^n \\ &\quad + \bar{R}_{NO} \Delta t. \end{aligned}$$

Lo schema numerico si può scrivere in modo più compatto, usando una notazione matriciale

$$(\mathbf{I} + k\Delta t \mathbf{B}^n) \mathbf{C}^{n+1} = \mathbf{A} \mathbf{C}^n + \mathbf{b}, \quad n = 0, 1, \dots, n_{max},$$

dove  $\mathbf{I}$  è la matrice identità  $n^2 \times n^2$ ,  $\mathbf{A}$  è una matrice tridiagonale a blocchi, di dimensione  $n^2 \times n^2$ ,  $\mathbf{b}$  è il vettore dei termini noti di dimensione  $n^2$  e  $\mathbf{B}^n$  è una matrice diagonale  $n^2 \times n^2$  scritta come

$$\mathbf{B}^n = \text{diag}(C_{1,1}^n, C_{2,1}^n, \dots, C_{n,1}^n; C_{1,2}^n, C_{2,2}^n, \dots, C_{n,2}^n; \dots; C_{1,n}^n, C_{2,n}^n, C_{n,n}^n).$$

Risolvendo in Matlab, si ottiene il grafico di Figura 5, avendo utilizzato i seguenti dati e parametri numerici:

$N = 0.01$ ,  $D = 3.3 \cdot 10^{-9}$ ,  $U_0 = 5$ ,  $k = 2$ ,  $R_{NO} = 17 \cdot 10^{-6}$ ,  $n = n_{max} = 35$ ,  $z_0 = 0$ ,  $z_1 = L = 1$ ,  $r_0 = 0$ ,  $r_1 = R = 0.0001$ ,  $t = t_{max} = 1$ ,  $\Delta z = \frac{z_1 - z_0}{n+1}$ ,  $\Delta r = \frac{r_1 - r_0}{n+1}$ ,  $\Delta t = \frac{\Delta z^2 \Delta r^2}{10D(\Delta z^2 + \Delta r^2) + \frac{U_0}{4} \Delta z \Delta r^2}$ , dove  $z_0, z_1, r_0, r_1$  sono gli estremi degli intervalli rispettivamente di  $z$  e di  $r$ . La prima figura corrisponde al tempo iniziale, la seconda a  $t = \frac{m}{4}$ , la terza a  $t = \frac{3m}{4}$  e la quarta al tempo finale, con  $m = 4322$ .

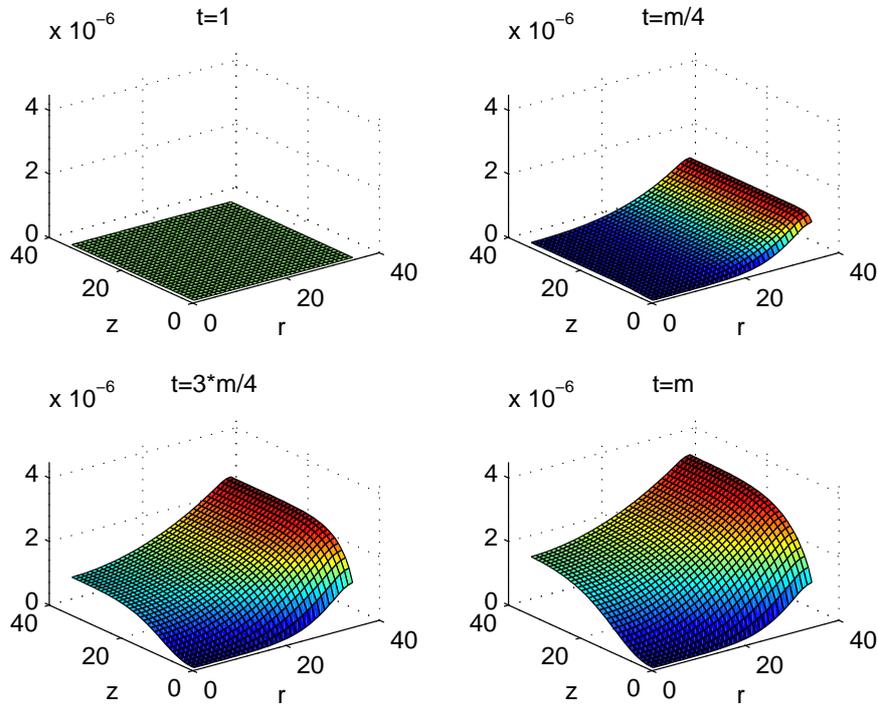


Figura 5: Modello in vivo, in coordinate cilindriche, schema esplicito

Prendendo un valore di  $k$  più grande, almeno pari a  $10^{10}$ , si ottiene il grafico di figura 6. Questi grafici mostrano la concentrazione agli istanti  $t = 1, \frac{m}{2000}, \frac{m}{1000}, m$ , mentre agli istanti del caso precedente, a parte l'istante iniziale, i 3 grafici sarebbero risultati uguali. Questo ci dice che già al tempo  $\frac{m}{4}$  la concentrazione è la stessa che si trova al tempo  $m$ . Si noti che è cambiata anche la scala sugli assi cartesiani. Con  $k$  grande la concentrazione cresce maggiormente per tempi che si avvicinano a quello finale.

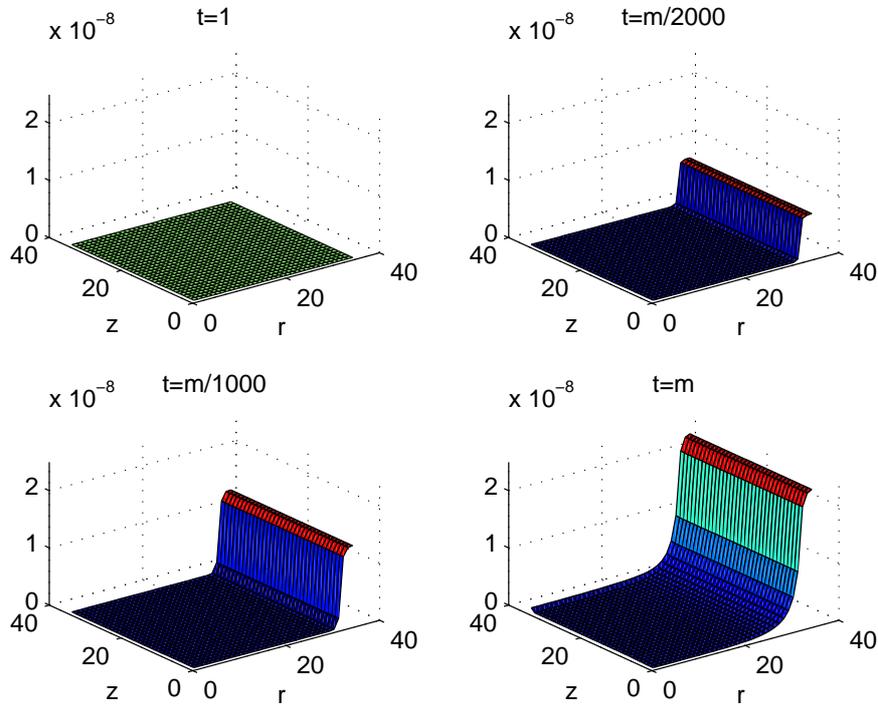


Figura 6: Modello in vivo, in coordinate cilindriche, schema esplicito, per  $k$  grande

## Criterio di stabilità numerica secondo von Neumann

### *In vitro*, in due dimensioni, con uno schema esplicito

La condizione di stabilità numerica secondo von Neumann in coordinate cartesiane, per il modello *in vitro* richiede che, se

$$C_{i,j}^m = \xi^n e^{i\beta i} e^{i\gamma j}, \quad (*)$$

si abbia

$$|\xi| \leq 1, \quad \forall \beta \in \mathbb{R}, \quad \forall \gamma \in \mathbb{R},$$

essendo  $\xi = (\xi(\beta, \gamma)) \in \mathbb{C}$ . Sostituendo la  $(\star)$  nello schema seguente

$$\begin{aligned} C_{i,j}^{m+1} &= C_{i,j}^m + \mu[\Delta y^2(C_{i-1,j}^n - 2C_{i,j}^m + C_{i+1,j}^n) \\ &\quad + \Delta x^2(C_{i,j-1}^m - 2C_{i,j}^m + C_{i,j+1}^m)] \\ &\quad - \sigma_j(C_{i,j}^m - C_{i-1,j}^m), \end{aligned}$$

ove si è posto

$$\mu := D \frac{\Delta t}{\Delta x^2 \Delta y^2}, \quad \sigma_j := u_j \frac{\Delta t}{\Delta x},$$

da cui

$$\sigma_j = u_j \mu \Delta x \Delta y^2,$$

si ottiene

$$\begin{aligned} \xi^{n+1} e^{i\beta i} e^{i\gamma j} &= \xi^n e^{i\beta i} e^{i\gamma j} + \mu[\Delta y^2(\xi^n e^{i\beta(i-1)} e^{i\gamma j} - 2\xi^n e^{i\beta i} e^{i\gamma j} \\ &\quad + \xi^n e^{i\beta(i+1)} e^{i\gamma j}) + \Delta x^2(\xi^n e^{i\beta i} e^{i\gamma(j-1)} \\ &\quad - 2\xi^n e^{i\beta i} e^{i\gamma j} + \xi^n e^{i\beta i} e^{i\gamma(j+1)})] \\ &\quad - \sigma_j(\xi^n e^{i\beta i} e^{i\gamma j} - \xi^n e^{i\beta(i-1)} e^{i\gamma j}), \end{aligned}$$

da cui

$$\begin{aligned} \xi &= 1 - \mu[2\Delta y^2(1 - \cos \beta) + 2\Delta x^2(1 - \cos \gamma) \\ &\quad + u_j \Delta x \Delta y^2(1 - \cos \beta)] - i u_j \mu \Delta x \Delta y^2 \sin \beta, \end{aligned}$$

e da questa, tenendo conto che  $|a + ib|^2 = a^2 + b^2$ , si ha

$$\begin{aligned} |\xi|^2 - 1 &= 2\mu(1 - \cos \beta)[- \Delta y^2(2 + u_j \Delta x) \\ &\quad + 2\mu(1 - \cos \beta)\Delta y^4(1 + u_j \Delta x) + \mu u_j^2 \Delta x^2 \Delta y^4] \\ &\quad + 2\mu(1 - \cos \gamma)[-2\Delta x^2 + 2\mu\Delta x^2(1 - \cos \beta)\Delta y^2(2 + u_j \Delta x) \\ &\quad + 2\mu\Delta x^4(1 - \cos \gamma)]. \end{aligned}$$

Essendo,  $\forall \beta \in \mathbb{R}$  e  $\forall \gamma \in \mathbb{R}$ ,

$$1 - \cos \beta \leq 2, \quad 1 - \cos \gamma \leq 2,$$

si ha

$$\begin{aligned} |\xi|^2 - 1 = & 4\mu(-2\Delta y^2 - u_j\Delta x\Delta y^2 + 4\mu\Delta y^4 + 4\mu u_j\Delta x\Delta y^4 \\ & + \mu u_j^2\Delta x^2\Delta y^4 - 2\Delta x^2 + 8\mu\Delta x^2\Delta y^2 + 4\mu u_j\Delta x^3\Delta y^2 \\ & + 4\mu\Delta x^4) \leq 0. \end{aligned}$$

Ricordando che  $\mu > 0$ , l'espressione tra parentesi diventa

$$\mu(2\Delta x^2 + 2\Delta y^2 + u_j\Delta x\Delta y^2)^2 \leq 2\Delta x^2 + 2\Delta y^2 + u_j\Delta x\Delta y^2,$$

ovvero

$$D \frac{\Delta t}{\Delta x^2 \Delta y^2} (2\Delta x^2 + 2\Delta y^2 + u_j\Delta x\Delta y^2) \leq 1,$$

da cui  $|\xi| - 1 \leq 0$  se è soddisfatta la condizione

$$\Delta t \leq \frac{\Delta x^2 \Delta y^2}{2D(\Delta x^2 + \Delta y^2) + u_j\Delta x\Delta y^2}.$$

La velocità  $u_j$  varia con  $j$  ( $u_j = u(j\Delta y)$ ), e nel modello considerato è  $0 \leq u(y) \leq U$  per una certa costante  $U > 0$ , per cui si ha

$$0 \leq u_j \leq U \leq \max_y u(y).$$

Una condizione uniforme (rispetto a  $j$ ) è allora la

$$\Delta t \leq \frac{\Delta x^2 \Delta y^2}{2D(\Delta x^2 + \Delta y^2) + U\Delta x\Delta y^2}.$$

## Dipendenza dal parametro $k$

Il parametro  $k$ , che appare nella reazione chimica tra  $NO$  e il sangue, è molto importante nell'equazione del modello *in vivo*. Questa costante moltiplica il termine quadratico che influenza i valori risultanti della concentrazione di monossido di azoto.

Dalle simulazioni numeriche effettuate si è potuto constatare che per valori di  $k$  abbastanza piccoli la concentrazione non subisce modifiche rilevanti

rispetto al caso lineare. Infatti, i valori della concentrazione sono molto piccoli: con i dati utilizzati in genere si raggiungono valori dell'ordine di  $10^{-5}$ , il cui quadrato ovviamente è ancora più piccolo. Per tale motivo, per poter osservare variazioni significative della concentrazione si devono prendere dei valori di  $k$  almeno dell'ordine di  $10^{10}$ .

È importante sottolineare che non sono noti a tutt'oggi dei valori precisi per  $k$  in campo biologico. Possiamo quindi solo ipotizzare e analizzare vari casi considerando  $k$  in un ampio campo di valori, diciamo

$$2 \frac{m^3}{\text{moli} \cdot \text{s}} \leq k \leq 10^{10} \frac{m^3}{\text{moli} \cdot \text{s}}.$$

Se facciamo variare  $k$  in tale intervallo e risolviamo l'equazione non lineare (v. (\*)), si ottiene un andamento della concentrazione che dovrebbe rispecchiare ciò che accade in un vaso sanguigno reale.

### Sviluppo della concentrazione in serie di potenze di $k$

Consideriamo ora la concentrazione del monossido di azoto come funzione del parametro  $k$ . Scriviamo perciò  $C = C(x, y, t; k)$  e studiamo l'equazione del caso *in vivo*

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) - u(y) \frac{\partial C}{\partial x} - kC^2 + \bar{R}_{NO}.$$

L'idea è quella di scrivere la soluzione come serie di potenze di  $k$ ,

$$C(x, y, t; k) \equiv C_k(x, y, t) := k^0 C_0 + k^1 C_1 + k^2 C_2 + O(k^3),$$

e risolvere le equazioni che si ottengono per i primi termini dello sviluppo.

Si ha (formalmente)

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_0}{\partial t} + k \frac{\partial C_1}{\partial t} + k^2 \frac{\partial C_2}{\partial t} + O(k^3) &= D \left( \frac{\partial^2 C_0}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_0}{\partial y^2} + k \frac{\partial^2 C_1}{\partial x^2} + k \frac{\partial^2 C_1}{\partial y^2} \right. \\ &\quad \left. + k^2 \frac{\partial^2 C_2}{\partial x^2} + k^2 \frac{\partial^2 C_2}{\partial y^2} + O(k^3) \right) \\ &\quad - u(y) \left( \frac{\partial C_0}{\partial x} + k \frac{\partial C_1}{\partial x} + k^2 \frac{\partial C_2}{\partial x} \right. \\ &\quad \left. + O(k^3) \right) - k[C_0^2 + 2kC_0C_1 \\ &\quad \left. + k^2(C_1^2 + 2C_0C_2) + O(k^3) \right] + \bar{R}_{NO}. \end{aligned}$$

A questo punto si possono risolvere delle equazioni distinte. Dalla prima si troverà  $C_0$ , che si userà nella seconda per trovare  $C_1$ ; dalla seconda si troverà  $C_1$  e dalla terza  $C_2$ , utilizzando sia  $C_0$  che  $C_1$ :

$$\begin{aligned} k^0) \quad \frac{\partial C_0}{\partial t} &= D \left( \frac{\partial^2 C_0}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_0}{\partial y^2} \right) - u(y) \frac{\partial C_0}{\partial x} + \bar{R}_{NO}, \\ k^1) \quad \frac{\partial C_1}{\partial t} &= D \left( \frac{\partial^2 C_1}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_1}{\partial y^2} \right) - u(y) \frac{\partial C_1}{\partial x} - (C_0)^2, \\ k^2) \quad \frac{\partial C_2}{\partial t} &= D \left( \frac{\partial^2 C_2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_2}{\partial y^2} \right) - u(y) \frac{\partial C_2}{\partial x} - 2C_0C_1, \end{aligned}$$

Per risolvere l'equazione ( $k^0$ ), si utilizzeranno la condizione iniziale e le condizioni al contorno del modello in coordinate cartesiane *in vivo*. Questa equazione corrisponde al caso  $k = 0$  e fornisce  $C_0 \equiv C_0(x, y, t) \equiv C(x, y, t; 0)$ . Per risolvere l'equazione ( $k^1$ ), si dovrà sviluppare in serie di potenze anche la condizione iniziale e le condizioni al contorno. Ad esempio la condizione  $C(L, y, t) = N_{per} - T_0 \leq y \leq h$  verrà sviluppata in serie di potenze di  $k$  per fare  $C(L, y, t) = C_0(L, y, t) + kC_1(L, y, t) + k^2C_2(L, y, t) + O(k^3) = N$ , da cui  $C_1(L, y, t) = 0$ . Allo stesso modo si avrà che anche  $C^r(L, y, t) = 0$ , per  $r = 1, 2, 3, \dots$ . Il termine  $C_0^2$  proviene dal coefficiente del termine lineare in  $k$ . Risolvendo la seconda equazione si trova  $C_1$ . Per risolvere la terza, procedendo come prima, si ottengono una condizione iniziale e le condizioni al contorno nulle. Il termine  $2C_0C_1$  è il coefficiente di  $k^2$  e avendo determinato  $C_0$  e  $C_1$  si potrà trovare la soluzione  $C_2$ , risolvendo l'equazione ( $k^2$ ).

Per risolvere numericamente le tre equazioni ( $k^0$ ), ( $k^1$ ) e ( $k^2$ ), si è utilizzato l'algoritmo già usato nel caso *in vivo* in coordinate cartesiane e cioè un metodo esplicito. Per l'equazione ( $k^0$ ) i calcoli coincidono con quelli del caso  $k = 0$ , e si ottiene  $C_0$ . Per la ( $k^1$ ) si pone nel codice  $k = 0$ ,  $\bar{R}_{NO} = 0$  ed  $N = 0$ , si tiene conto che il termine  $C_0^2$ , qui è noto e si ottiene  $C_1$ . Per la ( $k^2$ ) si pone ancora nel codice  $k = 0$ ,  $\bar{R}_{NO} = 0$ ,  $N = 0$  e si sottrae il termine  $2C_0C_1$ , ora noto. Infine si rimettono insieme le soluzioni ottenute e si calcola  $C(x, y, t; k) \approx k^0C_0 + k^1C_1 + k^2C_2$ .

Utilizzando Matlab si è ottenuto il grafico di Figura 7.

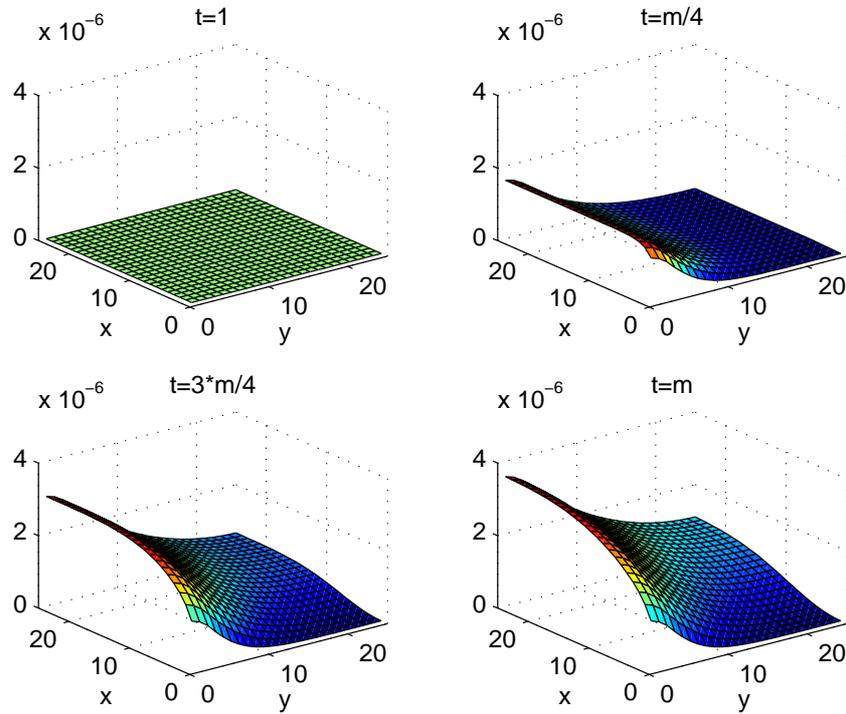


Figura 7: Sviluppo di  $C$  in serie di potenze di  $k$

I dati e i parametri numerici usati sono:  $D = 3.3 \cdot 10^{-9}$ ,  $U_0 = 5$ ,  $k = 2$ ,  $n = n_{max} = 25$ ,  $x_0 = 0$ ,  $x_1 = L = 1$ ,  $y_0 = 0$ ,  $y_1 = h = 0.0001$ ,  $t = t_{max} = 1$ ,  $\Delta x = \frac{x_1 - x_0}{n+1}$ ,  $\Delta y = \frac{y_1 - y_0}{n+1}$ ,  $\Delta t = \frac{\Delta x^2 \Delta y^2}{10D(\Delta x^2 \Delta y^2)}$ .

Le figure corrispondono rispettivamente al tempo iniziale, a  $\frac{m}{4}$ , a  $\frac{3m}{4}$  e al tempo finale  $m$ , ove  $m = 2231$ . Si noti che la scala sugli assi  $x, y$  è diversa dalle figure precedenti. Prendendo, ad esempio, gli stessi dati di prima, ma  $k = 10^{10}$  si ottengono i grafici di figura 8

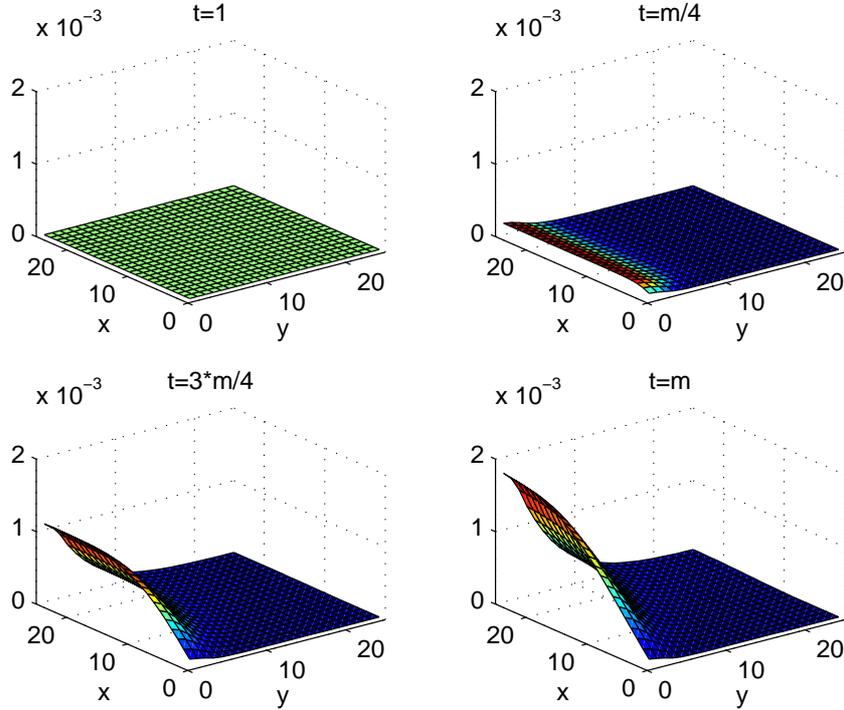


Figura 8: Sviluppo di  $C$  in serie di potenze di  $k$ , per  $k$  grande ( $k = 10^{10}$ )

### Calcolo numerico diretto di $\frac{\partial C}{\partial k}$

Consideriamo ancora una volta la concentrazione di  $NO$  come funzione (anche) del parametro  $k$ ,  $C \equiv C(x, y, t; k)$ . Derivando ambo i membri dell'equazione

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) - u(y) \frac{\partial C}{\partial x} - kC^2 + \bar{R}_{NO},$$

e ponendo  $d := \frac{\partial C}{\partial k}(x, y, t; k)$ , si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{\partial d}{\partial t} &= D \left( \frac{\partial^2 d}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 d}{\partial y^2} \right) - u(y) \frac{\partial d}{\partial x} - C^2 - 2\tilde{k}C \frac{\partial C}{\partial k} \\ &= D \left( \frac{\partial^2 d}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 d}{\partial y^2} \right) - u(y) \frac{\partial d}{\partial x} - C^2 - 2\tilde{k}Cd, \end{aligned} \quad (\odot)$$

dove si è posto  $k = \tilde{k}$  (e quindi  $d = d(x, y, t; \tilde{k})$  si riferisce a tale valore fissato  $\tilde{k}$ ). La condizione iniziale e le condizioni al contorno da associare a  $(\odot)$  si

possono ottenere da quelle per  $C$  (nel caso *in vivo* in coordinate cartesiane).

Si ha

$$\frac{\partial d}{\partial x}(0, y, t) = 0, \quad -T_0 \leq y < 0, \quad t > 0,$$

$$d(0, y, t) = 0, \quad 0 \leq y \leq h, \quad t > 0,$$

$$d(L, y, t) = 0, \quad -T_0 \leq y \leq h, \quad t > 0;$$

$$\frac{\partial d}{\partial y}(x, h, t) = 0, \quad 0 \leq x \leq L, \quad t > 0,$$

$$\frac{\partial d}{\partial y}(x, -T_0, t) = 0, \quad 0 \leq x \leq L, \quad t > 0.$$

L'equazione (⊙) può essere discretizzata come

$$\begin{aligned} \frac{d_{i,j}^{n+1} - d_{i,j}^n}{\Delta t} = & D \left( \frac{d_{i-1,j}^n - 2d_{i,j}^n + d_{i+1,j}^n}{\Delta x^2} + \frac{d_{i,j-1}^n - 2d_{i,j}^n + d_{i,j+1}^n}{\Delta y^2} \right) \\ & - u_j \left( \frac{d_{i,j}^n - d_{i-1,j}^n}{\Delta x} \right) - 2\tilde{k}C_{i,j}^n d_{i,j}^n - (C_{i,j}^n)^2, \end{aligned}$$

da cui

$$\begin{aligned} d_{i,j}^{n+1} = & \left( D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} + u_j \frac{\Delta t}{\Delta x} \right) d_{i-1,j}^n + \left( 1 - 2D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} - 2D \frac{\Delta t}{\Delta y^2} \right. \\ & \left. - u_j \frac{\Delta t}{\Delta x} - 2\tilde{k}\Delta t C_{i,j}^n \right) d_{i,j}^n + D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} d_{i+1,j}^n + D \frac{\Delta t}{\Delta y^2} d_{i,j-1}^n \\ & + D \frac{\Delta t}{\Delta y^2} d_{i,j+1}^n - (C_{i,j}^n)^2 \Delta t, \end{aligned}$$

che può essere scritta in forma matriciale come

$$d^{n+1} = \mathbf{A}d^n - (C^n)^2 \Delta t,$$

dove  $d^n$  è il vettore che contiene tutti gli elementi  $d_{i,j}^n$ , opportunamente ordinati, e  $\mathbf{A}$  è una matrice tridiagonale a blocchi, di dimensione  $n^2 \times n^2$ , variabile con  $n$ .

Con questo metodo si può studiare la variazione con  $k$  della concentrazione del monossido di azoto nei vari punti nel dominio spazio-temporale.

## Conclusioni e prospettive future

Nel 1992 il monossido di azoto è stato scelto dalla rivista *Science* come “molecola dell’anno”. L’importanza di *NO* nei sistemi biologici e nelle attività fisiologiche e fisiopatologiche è stata riconosciuta solo di recente. Nel 1998, ricerche su questo gas così importante hanno portato all’assegnazione del Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina a Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro e Ferid Murad.

Nel 1980, alcuni studi hanno segnalato che le cellule endoteliali producono un potente vasodilatatore, allora sconosciuto, etichettato *fattore di rilassamento derivato dall’endotelio* (EDRF, endothelium-derived relaxing factor). Solo dopo anni di ricerche e di approfondimenti si è potuto dimostrare che quel fattore di rilassamento poteva essere identificato con il monossido di azoto. Nonostante le intense attività di ricerca negli ultimi due decenni, la conoscenza del ruolo di *NO* è ancora incompleta. Questo è un settore in rapida evoluzione anche perché il monossido di azoto è presente in numerosi contesti biologici, compresi i suoi potenziali effetti nocivi, e alcune particolarità della sua biochimica non sono ancora state pienamente comprese. Modelli matematici per il biotrasporto di *NO* nel sangue stanno iniziando ad emergere nella letteratura scientifica soltanto ora, proprio perché la sua importanza biologica è stata riconosciuta solo di recente.

Lo scopo di questa Tesi era quello di sviluppare dei modelli matematici, essenzialmente numerici, sia in presenza di cellule endoteliali *in vitro* che simulando la realtà *in vivo*, in modo da poter prevedere la distribuzione della concentrazione di *NO*, sia in regime stazionario che in regime dinamico, in varie geometrie.

La concentrazione di monossido di azoto, sulla superficie endoteliale e nella regione di scorrimento del fluido (il sangue), è influenzata da diversi fattori. Da un lato, essa è determinata dal tasso di produzione delle cellule endoteliali,  $R_{NO}$ , dall’altro è funzione delle condizioni di trasporto e diffusione nella camera e della relazione tra questi. Le relative influenze di diffusione e trasporto, così come la concentrazione di *NO* calcolata sulla

superficie endoteliale e nella regione di scorrimento si evolvono su scale temporali diverse, che dipendono dalla distanza dalla superficie endoteliale. Su tale superficie, la velocità del fluido è nulla e quindi ogni cambiamento nella concentrazione è causato da un cambiamento nella produzione di  $NO$  nelle cellule, ovvero dal valore di  $R_{NO}$ . In vicinanza della superficie endoteliale la velocità del sangue è positiva e qui viene raggiunto un equilibrio tra gli effetti della diffusione e del trasporto. Più ci si allontana dall'origine lungo la camera, più la concentrazione di  $NO$  cresce e anche la sua diffusione nella camera aumenta. Quando si va verso il centro della camera invece la concentrazione di  $NO$  diminuisce nonostante la produzione di  $NO$  nel monostrato cellulare aumenti: il valore della concentrazione risultante sarà dato dalla somma degli effetti della diffusione vicino allo strato cellulare e del trasporto nei punti precedenti.

Per quanto riguarda il termine non lineare quadratico, si nota che questo fattore non comporta differenze sostanziali alla concentrazione quando i valori di  $k$  sono piccoli. Infatti, se la concentrazione è piccola, il suo quadrato è ancora più piccolo e  $kC^2$ , con un valore di  $k$  quasi trascurabile, mostrerà variazioni nella concentrazione impercettibili (piccole variazioni sulla 7<sup>a</sup> cifra decimale). Anche dai grafici di Figura 2 e 3, nel caso bidimensionale, il primo riferito al caso *in vitro*, il secondo a quello *in vivo*, non si notano differenze percettibili. Se invece consideriamo gli stessi casi ma con  $k$  molto più grande ( $10^{10}$  volte più grande), si osservano delle differenze significative tra le Figure 2 e 4.

In questa Tesi sono stati calcolati i valori della concentrazione di  $NO$  nel sangue. Riuscire ad avere una stima corretta di questi valori potrebbe rivestire un notevole significato biologico. Infatti,  $NO$  oltre ad essere un potente vasodilatatore (il che è essenziale per la regolazione della pressione arteriosa), esso è presente in numerose altre attività biologiche. Per citarne alcune, esso svolge diverse funzioni nel sistema nervoso centrale, contribuisce alla formazione della memoria, aiuta la contrattilità cardiaca. Ricerche emergenti hanno dimostrato che esso ha un ruolo importante anche in alcune malattie,

a causa di una sua carente o eccessiva produzione. Infatti esso è coinvolto nella patogenesi di condizioni quali shock settico, nello stato iperdinamico di cirrosi e nelle infiammazioni.

Per tutti questi motivi, è importante poter fare una previsione della sua distribuzione in un dato vaso sanguigno o in un'arteria, così da poter evitare patologie causate da una sua estrema presenza, in positivo o in negativo.

Un aspetto da studiare maggiormente in futuro è la dipendenza della concentrazione di  $NO$  dal parametro  $k$ . Nel Capitolo 6 si è soltanto accennato a due possibili strade che si potrebbero seguire a tale scopo. Dei valori reali di questo parametro però si conosce ancora molto poco. Uno studio improntato sulla dipendenza della concentrazione di  $NO$  da  $k$  potrebbe aiutare a comprendere meglio per quali valori tale concentrazione subisce notevoli modifiche, riscontrabili poi con attività biologiche importanti.

## Riferimenti bibliografici

- [1] Aiman Amir Fadel, “*A Novel Method for the Solution of Convection-Diffusion Problems with Applications to Nitric Oxide Production and Transport in vitro*”, Ph.D Thesis, Drexel University, 2009.
- [2] Avner Friedman, Walter Littman, “*Industrial mathematics, a course in solving real-world problems*”, SIAM, Philadelphia, 1994.
- [3] Randall J. LeVeque, “*Finite difference methods for differential equations*”, SIAM, Philadelphia, 2005
- [4] Randall J. LeVeque, “*Finite difference methods ordinary and partial differential equations*”, SIAM, Philadelphia, 2005.
- [5] C. V. Pao, “*Nonlinear parabolic and elliptic equations*”, Plenum Press, New York, 1992.
- [6] Tichonov, Samerskij, “*Equazioni della fisica matematica*”, Mir, Mosca, 1981.
- [7] Protter, Weinberger, “*Maximum principles in differential equations*”, Prentice-Hall, New Jersey, 1967.
- [8] Xuewen Chen, “*Coupling of nitric oxide transport and blood flow: a computational modeling approach*”, Ph.D Thesis, Drexel University, 2007.