

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA



FACOLTA' DI INGEGNERIA

Corso di Laurea in Ingegneria dell'Informazione

**METODO AGLI ELEMENTI FINITI PER
L'IMPLEMENTAZIONE DI MODELLI A
PARAMETRI DISTRIBUITI**

**FINITE ELEMENT METHOD FOR THE IMPLEMENTATION OF
DISTRIBUTED-PARAMETER MODELS**

Relatore:
Gianna Maria Toffolo

Laureanda:
Marta Zaccaria

23 Settembre 2013

Anno Accademico 2012/2013

INDICE

INTRODUZIONE	5
CAPITOLO 1 Modelli a parametri distribuiti	7
CAPITOLO 2 Il Metodo agli Elementi Finiti applicato alle equazioni di diffusione e convezione	14
2.1 Definizioni e principi di base dei fenomeni di diffusione e convezione	14
2.2 Concetti base del Metodo agli Elementi Finiti	17
2.3 Metodo agli Elementi Finiti per la soluzione numerica delle equazioni di diffusione-convezione	26
2.4 Software MATLAB (Programma agli Elementi Finiti) per la soluzione numerica delle equazioni di diffusione-convezione	30
CAPITOLO 3 Un caso di studio nel campo dell'ingegneria tissutale	31
3.1 Cos'è l'ingegneria tissutale	31
3.2 Esempio pratico: tessuto cartilagineo articolare ingegnerizzato	36
CONCLUSIONI	47
APPENDICE	49
BIBLIOGRAFIA	53

INTRODUZIONE

Per studiare il comportamento dei sistemi reali, e in particolare dei complessi sistemi fisiologici, si ricorre spesso a modelli matematici, insiemi di equazioni che semplificano le reali interazioni tra le componenti della struttura considerata, ma ne permettono al contempo una descrizione puntuale. L'applicazione di questi modelli permette di fare interpretazioni o predizioni riguardo l'andamento del sistema sotto particolari condizioni. Nel primo capitolo dell'elaborato, dopo una breve introduzione ai modelli e al processo che porta alla loro definizione, verranno presentati i modelli a parametri distribuiti, che permettono di descrivere un gran numero di sistemi non omogenei (cioè dipendenti sia dallo spazio che dal tempo).

Il comportamento di molti modelli di questo tipo può essere espresso tramite equazioni di diffusione e convezione; nel caso più generale si perviene alla formulazione di equazioni alle derivate parziali. Poiché queste sono di difficile risoluzione, si fa ricorso a tecniche di soluzione numerica, come il Metodo agli Elementi Finiti, che permette di raggiungere una soluzione approssimata tramite la discretizzazione del dominio in cui è definito il problema. Il secondo capitolo è dedicato alla presentazione di questo Metodo nel caso particolare di equazioni di diffusione-convezione, sia dal punto di vista matematico che con il supporto di un programma scritto in linguaggio Matlab.

Il lavoro si conclude con un'applicazione concreta nell'ambito dell'ingegneria tissutale dei concetti illustrati in precedenza; dopo aver definito il problema, ne saranno date una risoluzione analitica e una numerica, con particolare attenzione ai risultati grafici. Quello analizzato è solo uno dei numerosi modi in cui i modelli a parametri distribuiti e il Metodo agli Elementi Finiti possono essere utilizzati, ma è di particolare interesse per gli sviluppi che può portare in ambito medico.

CAPITOLO 1

MODELLI A PARAMETRI DISTRIBUITI

Un modello matematico consiste nella rappresentazione di un sistema reale tramite un insieme di equazioni; esso permette di formulare in modo rigoroso il comportamento del sistema, anche se non lo descrive completamente. Sebbene i modelli matematici siano quelli più utilizzati, ne esistono altri tipi, come modelli concettuali, verbali, fisici, grafici, statistici etc.

Alla luce delle loro finalità, si possono individuare quattro classiche categorie:

- modelli descrittivi: esprimono le relazioni tra i parametri del sistema tramite equazioni matematiche, che semplificano l'analisi e il trattamento del modello stesso.
- modelli interpretativi: come suggerisce il nome, sono modelli che servono per interpretare i risultati sperimentali.
- modelli predittivi: vengono utilizzati applicando stimoli specifici in ingresso per predire il comportamento del sistema che modellizzano.
- modelli esplicativi: vengono usati per spiegare le variazioni di parametri corrispondenti a particolari processi del sistema reale.

All'interno delle quattro classi appena esposte si possono individuare molte altre sottoclassi, a seconda del compito specifico che il modello si propone di raggiungere.

A questo scopo bisogna rimarcare che la formulazione di un modello dipende dal sistema che si vuole descrivere e soprattutto dalla funzione che il modello deve svolgere.

Il processo di modellizzazione consiste in una serie di passi che portano dal complesso sistema reale alla descrizione del corrispondente modello.

Si comincia con lo sviluppo di un modello matematico, che può seguire due approcci complementari.

Il primo metodo è detto "guidato dai dati" o "a scatola nera" (black-box); si descrive quantitativamente il sistema oggetto di studio sulla base delle informazioni ingresso/uscita fornite dai dati sperimentali. Un modello di questo tipo è adatto ai casi in cui la conoscenza della struttura sotto esame è scarsa e quando è sufficiente una rappresentazione ingresso/uscita del comportamento del sistema.

Il secondo approccio prevede una descrizione della struttura interna del sistema e offre il vantaggio di poter mettere in relazione il comportamento dinamico osservato con i parametri e le variabili del modello.

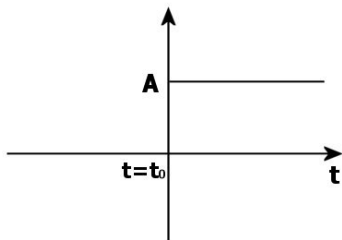
Una volta formulato il modello, il processo prosegue con il passo di identificazione, che consiste nel ricavare i valori di tutti i parametri in gioco; infatti un modello può essere risolto solo se è completamente noto. Per fare ciò è necessario disporre di dati. Raramente questi provengono dalla dinamica intrinseca del sistema; più comunemente è necessario svolgere degli esperimenti appropriati che forniscano tutte le informazioni di cui si ha bisogno.

I test consistono nell'applicazione di segnali di ingresso noti e nella successiva misurazione della risposta di una o più variabili. I segnali di test devono essere facili da generare, di ampiezza sufficientemente elevata per poter misurare il loro effetto e tali da minimizzare il tempo e lo sforzo richiesti per l'identificazione.

Gli ingressi tipici sono elencati in seguito:

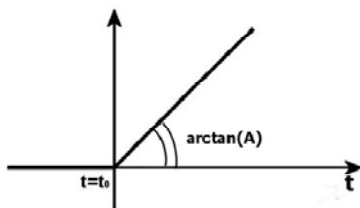
Gradino:

$$u(t - t_0) = \begin{cases} 0, & t < t_0 \\ A, & t \geq t_0 \end{cases}$$



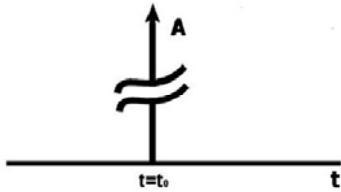
Rampa:

$$r(t - t_0) = \begin{cases} 0, & t < t_0 \\ A \cdot (t - t_0), & t \geq t_0 \end{cases}$$



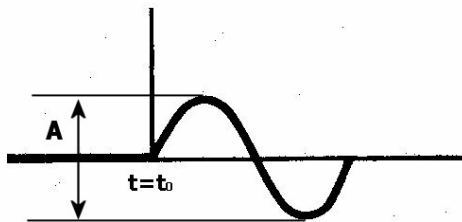
Impulso (delta di Dirac):

$$\delta(t) = \begin{cases} 0, & t \neq t_0 \\ \infty, & t = t_0 \end{cases}$$



Sinusoide:

$$s(t - t_0) = \begin{cases} 0, & t < t_0 \\ A \cdot \sin(\omega t), & t \geq t_0 \end{cases}$$

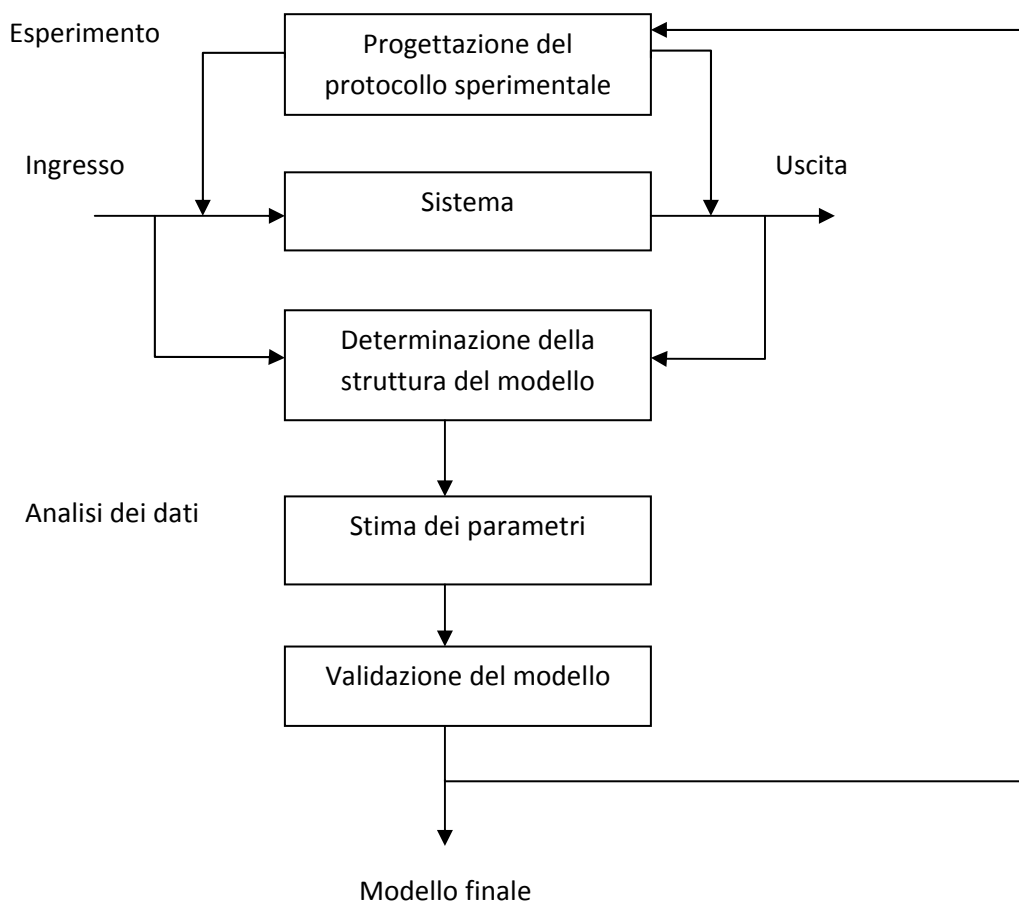


Nel processo di identificazione entrano sempre in gioco gli errori; i quattro tipi di errore sono:

- imprecisioni nei segnali di test: se questi errori sono noti possono essere considerati direttamente, altrimenti vengono trascurati.
- influenza sull'uscita di altre variabili diverse dal segnale di test: questi disturbi possono essere trascurati se hanno influenza minima sui dati sperimentali; in caso contrario possono essere assunti come una componente dell'errore di misura della variabile.
- errori nella scelta del modello: questi errori possono essere evitati svolgendo un'accorta validazione del modello; un'altra soluzione è quella di considerare un certo numero di modelli candidati e scegliere il modello i cui parametri rispondono a fissati requisiti di validità.
- errori dovuti a imprecisioni nella misura delle variabili di uscita: sono gli unici errori che possono essere affrontati in modo rigoroso; si assume che siano additivi e caratterizzati da una data distribuzione di probabilità (solitamente Gaussiana o di Poisson).

Infine è importante ricordare l'aspetto della validazione del modello, cioè la verifica che il modello implementato sia ben fondato, facile da usare e adatto allo scopo prefissato. Se si dispone di più modelli in competizione tra loro, il processo di validazione consiste nel determinare quale di essi sia più adatto allo scopo. La validazione deve essere eseguita sia durante la formulazione del modello che sul risultato finale.

Il processo completo che porta dal sistema al modello corrispondente può essere riassunto con il seguente schema a blocchi:



I modelli che si possono ricavare dal sistema reale sono di due tipi, parametrici o non parametrici.

Nei modelli parametrici la situazione è la seguente: noti i dati per l'identificazione, completi e privi di errore, si deve assegnare univocamente un valore numerico ai parametri incogniti; gli approcci classici per la risoluzione di questo problema sono i minimi quadrati lineari e non lineari, la massima verosimiglianza e la stima Bayesiana. Le difficoltà che si presentano frequentemente sono l'insufficienza di dati oppure il numero troppo elevato di parametri da stimare; le soluzioni a cui si può ricorrere in questi casi

sono la riduzione della complessità del modello (ovvero la riduzione del numero dei parametri incogniti) o l'arricchimento dei dati sperimentali.

Nei modelli non parametrici non sono i parametri a dover essere stimati, ma i segnali: l'ingresso, l'uscita e la risposta impulsiva. Questi segnali sono in relazione tra loro; conoscendo due elementi è quindi possibile ricavare il terzo tramite il modello ingresso/uscita. Le tecniche che permettono di stimare i segnali sono la deconvoluzione grezza e la regolarizzazione deterministica.

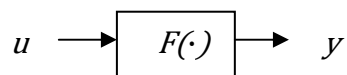
I fattori che concorrono alla complessità di un modello sono molteplici; secondo la definizione proposta da Yates (1978) la complessità è dovuta alla presenza di uno o più tra i seguenti attributi: il numero elevato delle variabili e delle loro interconnessioni, la nonlinearietà, l'asimmetria e i vincoli non olònomi.

I primi due sono senza dubbio i fattori più influenti: più elevato è il numero delle variabili e delle loro interconnessioni, maggiore è la complessità del modello. La nonlinearietà si manifesta quando uno o più elementi del sistema si legano tra loro in maniera non lineare, come avviene nella maggior parte dei sistemi fisiologici. L'asimmetria si presenta quando in un sistema non ci sono relazioni di simmetria. I vincoli non olònomi sono i vincoli relativi a leggi che regolano parti del sistema e non la struttura nel suo complesso; ad esempio il sistema nervoso centrale non è in grado di controllare tutte le funzioni del corpo umano, così si sono sviluppati diversi sistemi di regolazione fisiologica locale.

Un modo efficace per descrivere il modello implementato è l'utilizzo degli schemi a blocchi; il legame tra ingressi e uscite è rappresentato da blocchi interconnessi che contengono operatori.

Un esempio elementare è il seguente:

$$y = F(u)$$



Oltre alle quattro categorie viste all'inizio del capitolo per la classificazione dei modelli, sono possibili altre suddivisioni, basate sulle caratteristiche peculiari del modello considerato:

- modello statico / dinamico: dal punto di vista matematico un modello è statico se il valore dell'uscita all'istante t dipende solo dagli ingressi allo stesso istante t ; un modello statico descrive il sistema trascurando il periodo transitorio. Un modello è dinamico se il valore dell'uscita all'istante t dipende dal valore degli ingressi fino all'istante t compreso; esso descrive anche l'evoluzione transitoria del sistema.
- modello lineare / non lineare: un modello si dice lineare se soddisfa il principio di sovrapposizione degli effetti, cioè se, inizialmente in quiete, all'ingresso $u(t) = k_1 u_1(t) + k_2 u_2(t)$ corrisponde l'uscita $y(t) = k_1 y_1(t) + k_2 y_2(t)$, dove $y_1(t)$ e $y_2(t)$ sono le uscite corrispondenti rispettivamente agli ingressi $u_1(t)$ e $u_2(t)$, e k_1, k_2 sono una qualsiasi coppia di costanti. Se un modello non soddisfa questa proprietà si dice non lineare.
- modello stazionario / non stazionario: un modello si dice stazionario o tempo invariante se le uscite non dipendono dall'istante di tempo in cui l'ingresso è applicato; un modello si dice non stazionario o tempo variante se non soddisfa questa proprietà.
- modello causale / non causale: un modello si dice causale se l'uscita all'istante τ dipende solo dagli ingressi agli istanti $t \leq \tau$, ma non da quelli agli istanti $t > \tau$. Se questa proprietà non è soddisfatta il sistema si dice non causale.
- modello scalare / multi variabile: un modello si dice scalare se ha un solo ingresso e una sola uscita; si dice multi variabile se ha più ingressi e/o più uscite.
- modello a tempo continuo / a tempo discreto / a dati campionati: un modello si dice a tempo continuo se le sue variabili sono definite su tutto l'asse reale dei tempi, mentre si dice a tempo discreto se le variabili sono definite per un insieme discreto di valori del tempo. I modelli a dati campionati sono misti, cioè presentano una parte continua e una discreta.
- modello a parametri concentrati / distribuiti: un modello si dice a parametri concentrati se considera il comportamento delle variabili caratteristiche solo come funzione del tempo, trascurando la dipendenza dallo spazio. Al contrario, un modello si dice a parametri distribuiti se descrive il comportamento del sistema valutando le variazioni delle condizioni sia rispetto al tempo che rispetto alle coordinate spaziali, cioè senza fare ipotesi sull'omogeneità del sistema stesso. I modelli a parametri concentrati sono descritti da equazioni differenziali ordinarie, mentre i modelli a parametri distribuiti portano a sistemi di equazioni alle derivate parziali. Queste ultime possono essere risolte solo con tecniche di calcolo numerico; per questo spesso i modelli a parametri distribuiti vengono approssimati con modelli a parametri concentrati tramite un processo di discretizzazione dello spazio.

Il primo modello a parametri distribuiti è stato il modello di Krogh, che rappresenta il capillare e il tessuto che lo circonda come un'unità strutturale cilindrica con flusso uniforme, dotata di simmetria radiale e immersa in un mezzo anch'esso uniforme; è basato sulla soluzione in stato stazionario dell'equazione di diffusione (elaborata da Krogh in collaborazione con il matematico Erlang) ed è detto *cilindro di Krogh*.

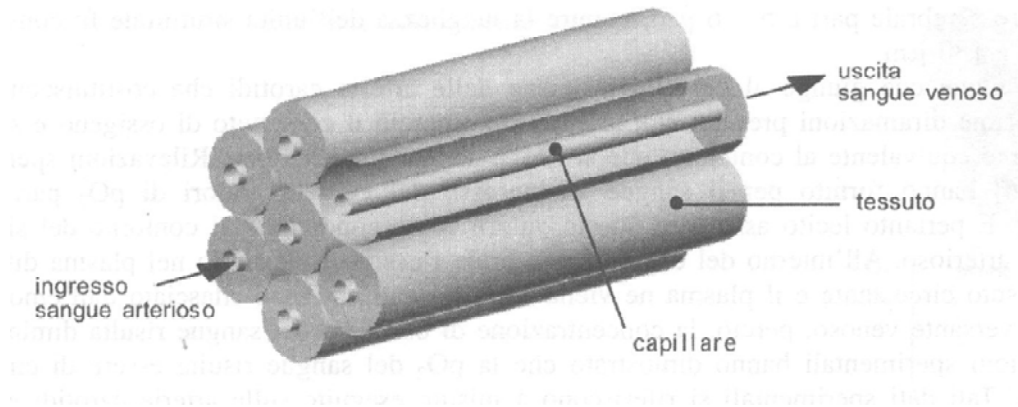


Figura 1.1 Disposizione spaziale ripetitiva dei cilindri di Krogh

Da questo modello iniziale di capillare si sono sviluppati in seguito numerosi altri modelli, riguardanti le relazioni capillare-fluido interstiziale, capillare-fluido interstiziale-cellula o ancora le reti di capillari che caratterizzano gli organi.

I modelli a parametri distribuiti trovano grande applicazione nel campo del trasporto e del metabolismo delle sostanze a livello d'organo. La loro struttura è però molto generale e permette quindi di descrivere il comportamento dinamico di un grande numero di sistemi. Per consentirne lo studio, oltre alle tecniche di soluzione numerica (come il Metodo agli Elementi Finiti, che verrà presentato nel seguito), sono stati sviluppati dei software che permettono di simulare il comportamento di classi di modelli. Un esempio è dato dal programma SIMCON (SIMulation CONtrol), del National Simulation Resource del Dipartimento di Bioingegneria dell'Università di Washington.

CAPITOLO 2

IL METODO AGLI ELEMENTI FINITI APPLICATO ALLE EQUAZIONI DI DIFFUSIONE E CONVEZIONE

2.1 Definizioni e principi di base dei fenomeni di diffusione e convezione

I meccanismi di diffusione e di convezione (o una loro combinazione) sono i responsabili del trasporto di massa all'interno di un dato sistema. Questi fenomeni possono essere descritti sia a livello microscopico che a livello macroscopico. Nel primo caso si pensa al sistema come ad un insieme di particelle, delle quali si studia il moto; invece nel secondo caso le particelle sono considerate come un continuo indistinguibile e le grandezze che caratterizzano il sistema sono i flussi di massa e le pressioni. Nella trattazione matematica successiva si farà uso del secondo approccio.

Il fenomeno di diffusione è un trasporto di massa generato da una concentrazione non omogenea di soluto nel sistema; con concentrazione si intende il rapporto tra la quantità del soluto che si sta considerando e un volume di solvente di riferimento. In condizioni di omogeneità del soluto, l'agitazione termica genera un moto casuale di molecole, che complessivamente dà luogo ad un trasporto medio nullo di sostanza; al contrario, se le particelle di soluto sono presenti con concentrazioni diverse nel sistema, in un fissato istante di tempo il numero di particelle spinte dall'agitazione termica fuori da una zona ad alta concentrazione è maggiore del numero di particelle che escono da una zona di bassa concentrazione. Il risultato netto è lo spostamento del soluto dalla regione in cui è presente in concentrazione maggiore verso la regione in cui è meno concentrato.

L'equazione generale che regola la diffusione è la legge di Fick:

$$J = -D\nabla C \quad (2.1)$$

dove:

- la grandezza fisica flusso, indicata con J , è definita come la quantità di sostanza che attraversa una superficie unitaria per unità di tempo; la sua unità di misura è $[quantità\ di\ sostanza][m]^{-2}[s]^{-1}$; la quantità di sostanza è espressa con l'unità di misura adeguata al caso di studio.

- D è il coefficiente di diffusione libera, dipendente dalle caratteristiche del sistema (quali materiale e temperatura) e dalla concentrazione della sostanza che sta diffondendo (anche se in genere questa dipendenza viene trascurata); la sua unità di misura è $[m]^2[s]^{-1}$.
- $C = C(x, y, z, t)$ è la concentrazione di soluto nelle tre direzioni; la sua unità di misura è $[quantità\ di\ sostanza][m]^{-3}$. Il gradiente (indicato dalla lettera greca nabra ∇) riassume le informazioni sulle variazioni della funzione concentrazione nello spazio.
- il segno negativo indica che il materiale fluisce dalla zona ad alta concentrazione verso la zona a minore concentrazione. Inoltre il flusso presenta una velocità di trasporto maggiore nella direzione in cui è più alta la variazione di concentrazione.

Nel caso monodimensionale, in cui si considera la diffusione in una sola direzione, la formula di Fick si semplifica in questo modo:

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad (2.2)$$

Supponendo per semplicità che la diffusione avvenga solo nella direzione x e applicando il principio di conservazione della massa alla (2.2), si ottiene la formulazione della seconda legge di Fick:

considerato un elemento di volume delimitato da due piani paralleli di area unitaria, posti nelle posizioni x e $x + h$, l'aumento di sostanza in questo volume nel tempo dt è dato da:

$$[J(x) - J(x + h)]dt = -\frac{\partial J}{\partial x} h dt = [C(x_0, t + dt) - C(x_0, t)]h \quad (2.3)$$

dove $C(x_0, t)$ è la concentrazione nel punto $x \leq x_0 \leq x + h$.

Dividendo per $h dt$ e facendo tendere h e dt a zero si ottiene un rapporto incrementale e si giunge a questa espressione:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\frac{\partial J}{\partial x} \quad (2.4)$$

Sostituendo l'equazione di Fick monodimensionale nella precedente si ottiene:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \left(\frac{\partial D}{\partial C}\right) \left(\frac{\partial C}{\partial x}\right)^2 \quad (2.5)$$

Infine, supponendo che il coefficiente di diffusione D sia indipendente dalla concentrazione, si arriva alla formulazione della seconda legge di Fick:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2.6)$$

La convezione è un tipo di trasporto di materia causato da un gradiente di pressione e caratterizzato da moti di circolazione interni al sistema.

Si supponga che dx sia la distanza percorsa da una particella nel tempo dt ; la sua velocità è $v = dx/dt$. Si consideri un volume di lati dx, dy, dz ; le particelle che si trovano all'interno del volume sono $C \cdot dx \cdot dy \cdot dz$. Se il moto avviene solo lungo la direzione x , nel tempo dt tutte le particelle all'interno del volume avranno attraversato il piano posto in dx di area $dy \cdot dz$. Quindi il flusso di massa attraverso questo piano dovuto al moto della soluzione è:

$$J_c \cdot dy \cdot dz \cdot dt = C \cdot dx \cdot dy \cdot dz \quad (2.7)$$

dove J_c indica il flusso convettivo.

Dividendo entrambi i membri per $dy \cdot dz \cdot dt$ si ottiene:

$$J_c = C \frac{dx}{dt} = Cv \quad (2.8)$$

La legge di Fick vista per la diffusione può essere modificata come segue per tenere conto anche del fenomeno di convezione:

$$J = -D \frac{dC}{dx} + vC \quad (2.9)$$

Bisogna ricordare che questa formula non ha validità generale, ma la sua forma dipende dalle condizioni al contorno specifiche del problema che si sta considerando.

Anche all'equazione completa appena esposta può essere applicato un procedimento simile a quello visto per ottenere la seconda legge di Fick. Si suppone ancora che la diffusione e la convezione avvengano solo lungo la direzione x e si utilizza il principio di conservazione della massa:

$$\begin{aligned} [J(x) - J(x+h) - J_c(x) + J_c(x+h)]dt &= -\frac{\partial(J - J_c)}{\partial x} h dt \\ &= [C(x_0, t+dt) - C(x_0, t)]h \end{aligned} \quad (2.10)$$

Dividendo per hdt e facendo tendere h e dt a zero si ottiene:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = - \frac{\partial(J - J_c)}{\partial x} \quad (2.11)$$

Sostituendo la (2.9) nell'equazione precedente si ha:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial D}{\partial C} \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right)^2 - \frac{\partial v}{\partial x} C - v \frac{\partial C}{\partial x} \quad (2.12)$$

Infine, supponendo che il coefficiente di diffusione D sia indipendente dalla concentrazione e che la velocità di convezione v sia indipendente dalla coordinata x , si ottiene la seguente formulazione:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - v \frac{\partial C}{\partial x} \quad (2.13)$$

2.2 Concetti base del Metodo agli Elementi Finiti

Molti problemi riguardanti i modelli a parametri distribuiti sono descritti da sistemi di equazioni alle derivate parziali simili a quelle viste nel paragrafo precedente; per queste equazioni è molto difficile, se non impossibile, arrivare ad una soluzione analitica (o in forma chiusa), ma si possono calcolare soluzioni approssimate. I due metodi più importanti che permettono di ottenere soluzioni numeriche sono il Metodo alle Differenze Finite e il Metodo agli Elementi Finiti. Quest'ultimo si rivela particolarmente utile nel caso di problemi in cui le equazioni alle derivate parziali presentano domini con geometrie, proprietà dei materiali o condizioni al contorno complicate.

Nel seguito verrà illustrato il Metodo agli Elementi Finiti servendosi della semplice equazione di diffusione unidimensionale.

L'equazione che descrive il fenomeno di diffusione, ricavata nel paragrafo precedente (seconda legge di Fick), è riportata di seguito:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2.6)$$

Questa equazione può essere utilizzata in un gran numero di problemi diversi. Per questo motivo, nella trattazione successiva si utilizza una forma adattata della (2.6), con variabili generiche che possono essere specializzate a seconda della situazione specifica di interesse:

$$\frac{d}{dx} \left(c \frac{du}{dx} \right) + f = 0 \quad (2.14)$$

dove:

- c corrisponde al coefficiente di diffusione D e può essere funzione di x o meno
- $u(x)$ rappresenta la funzione concentrazione $C(x)$, assunta indipendente dal tempo (dunque il termine $\partial C / \partial t$ non compare)
- f è un termine sorgente aggiuntivo.

L'equazione differenziale (2.14) è definita su un dominio unidimensionale Ω , che si estende sull'asse x tra $x = a$ e $x = b$, mentre la frontiera di Ω , denotata con Γ , si trova in $x = a$ e in $x = b$.

Perché il problema sia formulato correttamente, devono essere specificate anche le condizioni al contorno:

$u = U$ su Γ_u , dove Γ_u indica la frontiera in $x = a$, è la condizione al contorno essenziale

$c \frac{du}{dx} = P$ su Γ_p , dove Γ_p indica la frontiera in $x = b$, è la condizione al contorno naturale

In alcuni casi il secondo tipo di condizione può essere omissivo.

Il Metodo agli Elementi Finiti consiste di tre passi:

1. trasformare l'equazione differenziale di partenza in un'equazione integrale utilizzando il metodo dei residui pesati.
2. discretizzare tramite interpolazione: conoscendo un'approssimazione della soluzione u in un numero finito di punti (o nodi), si può costruire un campo di approssimazione interpolando i valori di questi nodi.
3. trasformare l'equazione integrale in un sistema lineare di equazioni attraverso la discretizzazione e da questo ricavare la soluzione numerica.

1. Metodo dei residui pesati

Per una data funzione $g(x)$ vale la seguente uguaglianza:

$$g(x) = 0 \text{ in } a \leq x \leq b \Leftrightarrow \int_a^b w(x)g(x)dx = 0 \quad \forall w(x) \quad (2.15)$$

La funzione $w(x)$ è detta funzione peso ed è assunta continua in tutto il dominio di integrazione. La scelta della funzione peso è arbitraria; come si vedrà nei calcoli successivi, nell'approssimazione finale dell'equazione differenziale $w(x)$ può essere

semplificata, quindi la sua espressione specifica non influisce sul calcolo della soluzione dell'equazione di diffusione.

Con il metodo dei residui pesati è possibile valutare quando una funzione $g(x)$ è uguale a zero su un numero infinito di punti imponendo semplicemente l'uguaglianza a zero di un singolo integrale. Applicando questo metodo all'equazione di diffusione (2.14) si ottiene l'equazione integrale:

$$\int_a^b w \left[\frac{d}{dx} \left(c \frac{du}{dx} \right) + f \right] dx = 0 \quad \forall w(x) \quad (2.16)$$

Il punto di partenza del Metodo agli Elementi Finiti è la cosiddetta equazione in forma debole, che si ottiene dalla (2.16) con i seguenti passaggi.

La derivata del secondo ordine che si trova tra parentesi quadre può essere rimossa tramite un'integrazione per parti:

$$w \left(c \frac{du}{dx} \right) \Big|_a^b - \int_a^b \frac{dw}{dx} c \frac{du}{dx} dx + \int_a^b w f dx = 0 \quad (2.17)$$

La (2.17) introduce il termine di frontiera:

$$w \left(c \frac{du}{dx} \right) \Big|_a^b = -w(a) \left(c \frac{du}{dx} \right) \Big|_{x=a} + w(b) \left(c \frac{du}{dx} \right) \Big|_{x=b} \quad (2.18)$$

In $x = a$ (dove u è definita) il corrispondente flusso p_u :

$$p_u = c \frac{du}{dx} \Big|_{x=a} \quad (2.19)$$

è incognito, mentre lungo l'altra frontiera il flusso è noto e vale $P = c \frac{du}{dx} \Big|_{x=b}$.

Sostituendo in (2.18) si ottiene:

$$B = w \left(c \frac{du}{dx} \right) \Big|_a^b = -w(a)p_u + w(b)P \quad (2.20)$$

Dalla (2.17) si ricava quindi:

$$\int_a^b \frac{dw}{dx} c \frac{du}{dx} dx = \int_a^b w f dx + B \quad (2.21)$$

Questa equazione integrale è detta forma debole perché la richiesta di differenziabilità su u è stata ridotta: nell'equazione differenziale originaria era presente il termine del secondo ordine d^2u/dx^2 , mentre in (2.21) compare solo la derivata del primo ordine du/dx .

2. Interpolazione polinomiale

Supponendo che in un numero finito n di punti x_i del dominio Ω si conoscano i valori della soluzione, $u(x_i) = u_i$, è possibile costruire un'approssimazione polinomiale u_h di $u(x)$:

$$u_h(x) = a_0 + a_1x + a_2x^2 + \dots + a_{n-1}x^{n-1} \quad (2.22)$$

I coefficienti a_i possono essere univocamente identificati ed espressi in termini di u_i risolvendo questo sistema di equazioni:

$$\begin{bmatrix} 1 & x_1 & x_1^2 & \dots & x_1^{n-1} \\ 1 & x_2 & x_2^2 & \dots & x_2^{n-1} \\ 1 & x_3 & x_3^2 & \dots & x_3^{n-1} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_n & x_n^2 & \dots & x_n^{n-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_0 \\ a_1 \\ a_2 \\ \vdots \\ a_{n-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \\ \vdots \\ u_n \end{bmatrix}. \quad (2.23)$$

I coefficienti a_i sono linearmente dipendenti dai valori u_i , quindi si può riscrivere così la (2.22):

$$u_h(x) = \sum_{i=1}^n N_i(x)u_i \quad (2.24)$$

dove le funzioni $N_i(x)$, dette funzioni di forma, sono espressioni polinomiali di ordine $n - 1$ nella coordinata x e definiscono la forma dell'interpolazione di u_h (lineare, quadratica...).

Invece di approssimare $u(x)$ con un singolo polinomio su tutto il dominio Ω , come appena visto, si può suddividere Ω in un certo numero di sottodomini Ω_e non sovrapposti e costruire un'approssimazione polinomiale di $u(x)$ all'interno di ognuno di essi. In generale, se all'interno di un sottodominio Ω_e viene calcolata un'approssimazione polinomiale di ordine n , il sottodominio avrà $n + 1$ punti in cui la funzione $u(x)$ è nota. I sottodomini vengono detti elementi mentre i punti nei quali la funzione $u(x)$ è definita si dicono nodi.

Le funzioni di forma $N_i(x)$ non vengono scelte arbitrariamente, ma in modo da garantire che $u_h(x)$ sia interpolata in modo continuo su tutto il dominio Ω , cioè in modo che esista la derivata del primo ordine di $u_h(x)$.

3. Approssimazione di Galerkin

Per passare dalla forma debole ad un sistema lineare di equazioni e successivamente ad una soluzione approssimata, si devono seguire questi passaggi:

(a). divisione in elementi: come visto nel punto precedente, il dominio Ω deve essere suddiviso in un certo numero di elementi Ω_e ; la distribuzione degli elementi è detta maglia.

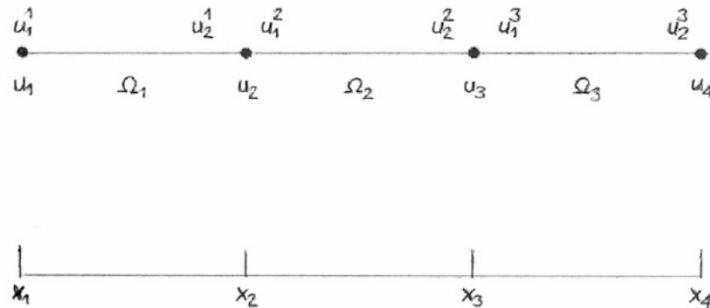


Figura 2.1 distribuzione degli elementi nel dominio Ω ; in u_a^b il numero all'apice si riferisce all'elemento di appartenenza, quello al pedice serve per numerare i nodi all'interno di ogni elemento.

L'integrazione sul dominio completo si ottiene sommando gli integrali dei singoli elementi; la forma debole si presenta così:

$$\sum_{e=1}^{N_{el}} \int_{\Omega_e} \frac{dw}{dx} c \frac{du}{dx} dx = \sum_{e=1}^{N_{el}} \int_{\Omega_e} w f dx + B \quad (2.25)$$

dove N_{el} indica il numero degli elementi della maglia.

(b). interpolazione: supponendo per semplicità che il dominio Ω sia stato suddiviso in tre elementi, i valori dei nodi possono essere scritti in un vettore:

$$\tilde{u} = \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \\ u_4 \end{bmatrix}$$

Le incognite associate ad ogni elemento Ω_e possono essere scritte in vettori distinti:

$$\tilde{u}_1 = \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} \qquad \tilde{u}_2 = \begin{bmatrix} u_2 \\ u_3 \end{bmatrix} \qquad \tilde{u}_3 = \begin{bmatrix} u_3 \\ u_4 \end{bmatrix}$$

All'interno di ogni elemento viene fatta un'approssimazione polinomiale della funzione incognita $u(x)$ e della funzione peso $w(x)$, utilizzando le funzioni di forma introdotte in precedenza:

$$u_h|_{\Omega_e} = \sum_{i=1}^n N_i(x) u_i^e = \tilde{N}^T \tilde{u}_e \quad (2.26)$$

$$w_h|_{\Omega_e} = \sum_{i=1}^n N_i(x) w_i^e = \tilde{N}^T \tilde{w}_e \quad (2.27)$$

dove $\tilde{N}^T = [N_1 \quad N_2 \quad \dots \quad N_n]$.

Il fatto che le stesse funzioni di forma vengano utilizzate sia per la funzione $u_h(x)$ che per la funzione peso $w_h(x)$ indica che si sta applicando il metodo di Galerkin.

Si calcolano ora le derivate delle espressioni (2.26) e (2.27):

$$\frac{du_h}{dx}|_{\Omega_e} = \sum_{i=1}^n \frac{d}{dx} (N_i(x) u_i^e) = \sum_{i=1}^n \frac{dN_i(x)}{dx} u_i^e = \frac{d\tilde{N}^T}{dx} \tilde{u}_e \quad (2.28)$$

(i valori dei nodi u_i sono indipendenti dalla coordinata x , mentre le funzioni N_i sono funzioni note di x).

e:

$$\frac{dw_h}{dx}|_{\Omega_e} = \frac{d\tilde{N}^T}{dx} \tilde{w}_e \quad (2.29)$$

Sostituendo questi risultati a sinistra nell'equazione (2.25) e considerando un singolo elemento, si ottiene:

$$\begin{aligned}
\int_{\Omega_e} \frac{dw_h}{dx} c \frac{du_h}{dx} dx &= \int_{\Omega_e} \frac{d\tilde{N}^T}{dx} \tilde{w}_e c \frac{d\tilde{N}^T}{dx} \tilde{u}_e dx \\
&= \int_{\Omega_e} \tilde{w}_e^T \frac{d\tilde{N}}{dx} c \frac{d\tilde{N}^T}{dx} \tilde{u}_e dx \\
&= \tilde{w}_e^T \int_{\Omega_e} \frac{d\tilde{N}}{dx} c \frac{d\tilde{N}^T}{dx} dx \tilde{u}_e
\end{aligned} \tag{2.30}$$

Nell'ultimo passaggio è stato sfruttato il fatto che \tilde{w}_e e \tilde{u}_e sono entrambi indipendenti dalla coordinata x .

Allo stesso modo, l'espressione integrale a destra nell'equazione (2.25) diventa, per un singolo elemento:

$$\int_{\Omega_e} w_h f dx = \int_{\Omega_e} \tilde{N}^T \tilde{w}_e f dx = \tilde{w}_e^T \int_{\Omega_e} \tilde{N} f dx \tag{2.31}$$

È da notare che l'integrale che compare a destra nell'equazione (2.30) in realtà è una matrice, detta matrice dei coefficienti o matrice di rigidezza:

$$\underline{K}_e = \int_{\Omega_e} \frac{d\tilde{N}}{dx} c \frac{d\tilde{N}^T}{dx} dx \tag{2.32}$$

Analogamente, l'integrale a destra nell'equazione (2.31) è il vettore:

$$\tilde{f}_e = \int_{\Omega_e} \tilde{N} f dx \tag{2.33}$$

Infine, sostituendo queste due espressioni nell'equazione (2.25) si ottiene l'espressione approssimata:

$$\sum_{e=1}^{N_{el}} \tilde{w}_e^T \underline{K}_e \tilde{u}_e = \sum_{e=1}^{N_{el}} \tilde{w}_e^T \tilde{f}_e + B \tag{2.34}$$

(c). raggruppamento del sistema di equazioni: a questo punto del processo i singoli contributi devono essere assemblati per ottenere l'espressione globale del risultato approssimato.

Per fare questo si introduce una matrice ausiliaria $\underline{\hat{K}}_e$ a livello di elemento tale che:

$$\tilde{w}_e^T \underline{K}_e \tilde{u}_e = \tilde{w}^T \underline{\hat{K}}_e \tilde{u} \quad (2.35)$$

Di conseguenza si ha che:

$$\sum_{e=1}^{N_{el}} \tilde{w}_e^T \underline{K}_e \tilde{u}_e = \sum_{e=1}^{N_{el}} \tilde{w}^T \underline{\hat{K}}_e \tilde{u} \quad (2.36)$$

e, ponendo:

$$\underline{K} = \sum_{e=1}^{N_{el}} \underline{\hat{K}}_e \quad (2.37)$$

il risultato globale è il seguente:

$$\sum_{e=1}^{N_{el}} \tilde{w}_e^T \underline{K}_e \tilde{u}_e = \tilde{w}^T \underline{K} \tilde{u} \quad (2.38)$$

Questo processo di costruzione della matrice globale \underline{K} attraverso i contributi delle matrici elementari \underline{K}_e è detto processo di assemblaggio.

Per la parte destra dell'equazione (2.34) si segue una procedura analoga, definendo:

$$\tilde{f}_{int} = \sum_{e=1}^{N_{el}} \hat{f}_e \quad (2.39)$$

dove \hat{f}_e è un vettore ausiliario e \tilde{f}_{int} è il vettore globale.

Quindi si può scrivere:

$$\sum_{e=1}^{N_{el}} \tilde{w}_e^T \hat{f}_e = \tilde{w}^T \tilde{f}_{int} \quad (2.40)$$

Il termine B rimanente nella (2.34) può essere interpretato in questo modo:

$$B = -w(a)p_a + w(b)p_b = \tilde{w}^T \tilde{f}_{ext} \quad (2.41)$$

dove \tilde{f}_{ext} è un vettore che contiene p_a e p_b nelle posizioni appropriate.

Per concludere, l'equazione approssimata globale si presenta così:

$$\tilde{w}^T \underline{K} \tilde{u} = \tilde{w}^T (\tilde{f}_{int} + \tilde{f}_{ext}) \quad (2.42)$$

Sfruttando il fatto che l'equazione (2.42) è valida per qualsiasi \tilde{w} , si può scrivere il risultato sottoforma di insieme discreto di equazioni:

$$\begin{bmatrix} K_{11}^1 & K_{12}^1 & 0 & 0 \\ K_{21}^1 & K_{22}^1 + K_{11}^2 & K_{12}^2 & 0 \\ 0 & K_{21}^2 & K_{22}^2 + K_{11}^3 & K_{12}^3 \\ 0 & 0 & K_{21}^3 & K_{22}^3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \\ u_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_1^1 - p_a \\ f_2^1 + f_1^2 \\ f_2^2 + f_1^3 \\ f_2^3 + p_b \end{bmatrix} \quad (2.43)$$

Per facilitare il calcolo della soluzione, il sistema di equazioni (2.43) può essere diviso in due componenti, una che comprende i termini noti e l'altra che riassume le incognite del problema; questa suddivisione dipende dalle condizioni al contorno assunte per ipotesi.

In forma breve la (2.43) può essere espressa così:

$$\underline{K} \tilde{u} = \tilde{f} \quad (2.44)$$

dove $\tilde{f} = \tilde{f}_{int} + \tilde{f}_{ext}$.

Applicando la suddivisione ad ogni termine di (2.44) si ottiene questa espressione:

$$\begin{bmatrix} \underline{K}_{uu} & \underline{K}_{up} \\ \underline{K}_{pu} & \underline{K}_{pp} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \tilde{u}_u \\ \tilde{u}_p \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \tilde{f}_u \\ \tilde{f}_p \end{bmatrix} \quad (2.45)$$

dove \tilde{u}_u e \tilde{f}_p sono incogniti, mentre \tilde{u}_p e \tilde{f}_u sono noti.

Quindi, risolvendo:

$$\underline{K}_{uu} \tilde{u}_u + \underline{K}_{up} \tilde{u}_p = \tilde{f}_u \quad (2.46)$$

si ricava il valore di \tilde{u}_u , che, inserito nell'equazione seguente, permette di calcolare anche la componente incognita \tilde{f}_p :

$$\tilde{f}_p = \underline{K}_{pu}\tilde{u}_u + \underline{K}_{pp}\tilde{u}_p \quad (2.47)$$

2.3 Metodo agli Elementi Finiti per la soluzione numerica delle equazioni di diffusione-convezione

Il Metodo agli Elementi Finiti presentato nel paragrafo precedente può essere applicato all'equazione di diffusione-convezione nel caso più generale:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \vec{v} \cdot \vec{\nabla} u = \vec{\nabla} \cdot (c\vec{\nabla} u) + f \quad (2.48)$$

dove \vec{v} è la velocità di convezione, u è la funzione incognita, c è la funzione caratteristica del materiale e f è il termine sorgente.

Questa equazione è definita sul dominio spaziale Ω nel periodo di tempo $S = [0, T]$. Le condizioni al contorno sono le seguenti:

$$u(\vec{x}, t = 0) = u_{in}(\vec{x}) \quad in \Omega \quad (2.49)$$

$$u = U \quad su \Gamma_u \quad (2.50)$$

$$\vec{n} \cdot c\vec{\nabla} u = P \quad su \Gamma_p \quad (2.51)$$

dove \vec{n} è il vettore normale unitario rivolto verso l'esterno della frontiera Γ .

Seguendo i passi illustrati nel paragrafo precedente si ottiene l'equazione in forma debole, che, come già detto, costituisce il punto di partenza del Metodo agli Elementi Finiti:

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} \left(w \frac{\partial u}{\partial t} + w\vec{v} \cdot \vec{\nabla} u + \vec{\nabla} w \cdot (c\vec{\nabla} u) \right) d\Omega \\ & = \int_{\Omega} wf \, d\Omega + \int_{\Gamma} w\vec{n} \cdot c\vec{\nabla} u \, d\Gamma \end{aligned} \quad (2.52)$$

Ora si può procedere con la discretizzazione (spaziale e temporale) secondo il metodo di Galerkin.

Si introduce una maglia per dividere il dominio Ω in un certo numero di sottodomini Ω_e non sovrapposti; tipicamente gli elementi hanno una forma triangolare o quadrilatera, come in figura:

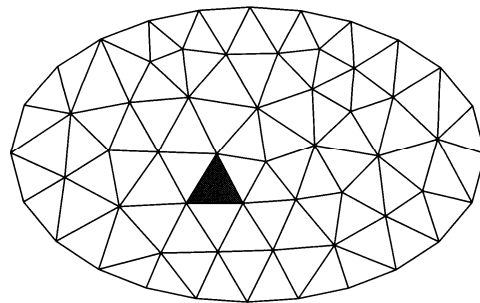


Figura 2.2

La discretizzazione spaziale si raggiunge calcolando un'approssimazione polinomiale sia per la funzione peso w che per la funzione incognita u ; all'interno di ogni elemento si ha:

$$w_h|_{\Omega_e} = \tilde{N}^T(x, y)\tilde{w}_e \quad (2.53)$$

$$u_h|_{\Omega_e} = \tilde{N}^T(x, y)\tilde{u}_e \quad (2.54)$$

Per un singolo elemento Ω_e i termini del membro sinistro dell'integrale (2.52) possono essere riscritti così:

$$\int_{\Omega_e} w \frac{\partial u}{\partial t} d\Omega = \tilde{w}_e^T \underline{M}_e \frac{d\tilde{u}_e}{dt} \quad (2.55)$$

con:

$$\underline{M}_e = \int_{\Omega_e} \tilde{N}\tilde{N}^T d\Omega \quad (2.56)$$

Poi, utilizzando questa espressione:

$$\vec{v} = v_x \vec{e}_x + v_y \vec{e}_y \quad (2.57)$$

(\vec{e}_x ed \vec{e}_y sono i versori dei due assi cartesiani, nell'ipotesi di considerare il problema di diffusione-convezione bidimensionale, senza perdita di generalità).

il secondo termine diventa:

$$\int_{\Omega_e} w \vec{v} \cdot \vec{\nabla} u \, d\Omega = \tilde{w}_e^T \underline{C}_e \tilde{u}_e \quad (2.58)$$

con:

$$\underline{C}_e = \int_{\Omega_e} \tilde{N} \left(v_x \frac{\partial \tilde{N}^T}{\partial x} + v_y \frac{\partial \tilde{N}^T}{\partial y} \right) d\Omega \quad (2.59)$$

Il rimanente integrale diviene:

$$\int_{\Omega_e} \vec{\nabla} w \cdot (c \vec{\nabla} u) \, d\Omega = \tilde{w}_e^T \underline{K}_e \tilde{u}_e \quad (2.60)$$

dove \underline{K}_e è la matrice di rigidità così definita:

$$\underline{K}_e = \int_{\Omega_e} c \left(\frac{\partial \tilde{N}}{\partial x} \frac{\partial \tilde{N}^T}{\partial x} + \frac{\partial \tilde{N}}{\partial y} \frac{\partial \tilde{N}^T}{\partial y} \right) d\Omega \quad (2.61)$$

L'espressione a destra nell'integrale (2.52) può invece essere sostituita da:

$$\sum_{e=1}^{N_{el}} \tilde{w}_e^T \tilde{f}_e \quad (2.62)$$

come già visto nel paragrafo precedente per l'equazione (2.25).

L'equazione in forma debole discretizzata su tutto il dominio Ω assume quindi questa forma:

$$\sum_{e=1}^{N_{el}} \tilde{w}_e^T \left(\underline{M}_e \frac{d\tilde{u}_e}{dt} + (\underline{C}_e + \underline{K}_e) \tilde{u}_e \right) = \sum_{e=1}^{N_{el}} \tilde{w}_e^T \tilde{f}_e \quad (2.63)$$

che è soddisfatta per qualsiasi valore della funzione peso.

Seguendo una procedura simile a quella già vista per il processo di assemblaggio, si ottiene questo sistema di equazioni (scritto in forma compatta):

$$\underline{M} \frac{d\tilde{u}}{dt} + (\underline{C} + \underline{K}) \tilde{u} = \tilde{f} \quad (2.64)$$

Alla (2.64) si applica ora lo schema- θ per la discretizzazione temporale nell'intervallo di tempo $[t_n, t_{n+1}]$. In generale, considerata un'equazione differenziale lineare del primo ordine di questo tipo:

$$\frac{d\tilde{u}}{dt} + \underline{A}\tilde{u} = \tilde{f}(t) \quad (2.65)$$

dove \underline{A} è una matrice costante e $\tilde{f}(t)$ è un vettore colonna, lo schema- θ permette di approssimare l'equazione differenziale con questa espressione:

$$\frac{\tilde{u}_{n+1} - \tilde{u}_n}{\Delta t} + \theta \underline{A}\tilde{u}_{n+1} + (1 - \theta)\underline{A}\tilde{u}_n = \theta \tilde{f}_{n+1} + (1 - \theta)\tilde{f}_n \quad (2.66)$$

Per $\theta = 0$ si ottiene il cosiddetto metodo di Eulero esplicito o Eulero in avanti; per $\theta = 0,5$ si ha lo schema di Crank-Nicholson e per $\theta = 1$ si ottiene il metodo di Eulero implicito o Eulero all'indietro. L'accuratezza della soluzione aumenta al diminuire dell'ampiezza dell'intervallo temporale Δt .

Lo schema- θ applicato alla (2.64) fornisce questa equazione:

$$\begin{aligned} \left(\underline{M} \frac{1}{\Delta t} + \theta \underline{C} + \theta \underline{K} \right) \tilde{u}_{n+1} \\ = \left(\underline{M} \frac{1}{\Delta t} - (1 - \theta)\underline{C} - (1 - \theta)\underline{K} \right) \tilde{u}_n + \tilde{f}^\theta \end{aligned} \quad (2.67)$$

con:

$$\Delta t = t_{n+1} - t_n \quad (2.68)$$

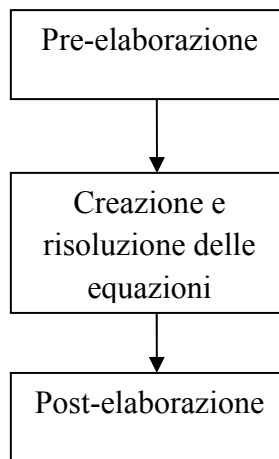
e:

$$\tilde{f}^\theta = \theta \tilde{f}_{n+1} + (1 - \theta)\tilde{f}_n \quad (2.69)$$

Infine, dall'espressione (2.67), conoscendo le matrici \underline{M} , \underline{C} e \underline{K} e il vettore \tilde{f} , si può calcolare la soluzione numerica approssimata \tilde{u}_{n+1} .

2.4 Software MATLAB (Programma agli Elementi Finiti) per la soluzione numerica delle equazioni di diffusione-convezione

Per facilitare lo studio dei sistemi descritti dalle equazioni di diffusione-convezione sono stati sviluppati vari software che, prendendo in input i dati del problema specifico, forniscono in uscita la soluzione approssimata. Un esempio è dato dal Programma agli Elementi Finiti, che implementa il Metodo agli Elementi Finiti ed è scritto in linguaggio Matlab. La struttura generale di questo codice è riassunta nel seguente schema:



Per prima cosa bisogna fornire al programma i dati del problema: il dominio (spaziale e temporale), le condizioni al contorno (essenziali e naturali), le proprietà dei materiali, le specifiche per la discretizzazione, eventuali termini aggiuntivi. Nella fase di pre-elaborazione queste informazioni vengono utilizzate per creare la maglia degli elementi. Successivamente vengono calcolati i vettori e le matrici che caratterizzano il sistema e da questi si perviene alla soluzione delle equazioni. Infine, nella fase di post-elaborazione le soluzioni richieste vengono visualizzate sotto forma di grafici.

Per migliorare le prestazioni del Programma agli Elementi Finiti si possono applicare vari accorgimenti, come aumentare il numero di elementi della maglia, cambiare l'ordine di interpolazione delle funzioni di forma (da lineare a quadratica) o variare le funzioni caratteristiche dei materiali.

Nel prossimo capitolo verrà illustrato in dettaglio un esempio concreto di Programma agli Elementi Finiti.

CAPITOLO 3

UN CASO DI STUDIO NEL CAMPO DELL'INGEGNERIA TISSUTALE

3.1 Cos'è l'ingegneria tissutale

L'ingegneria tissutale è un settore fortemente interdisciplinare della bioingegneria che si propone di riparare o sostituire i tessuti umani danneggiati tramite l'impiego di tessuti ingegnerizzati.

L'idea alla base consiste nel coltivare ed espandere *in vitro* cellule prelevate dal paziente, al fine di ottenere tessuti sani da innestare nel paziente stesso; contemporaneamente all'accrescimento controllato *in vitro* si ricorre alla terapia genica, per inserire, riparare, modificare o rimuovere dei geni e migliorare così il tessuto ingegnerizzato finale.

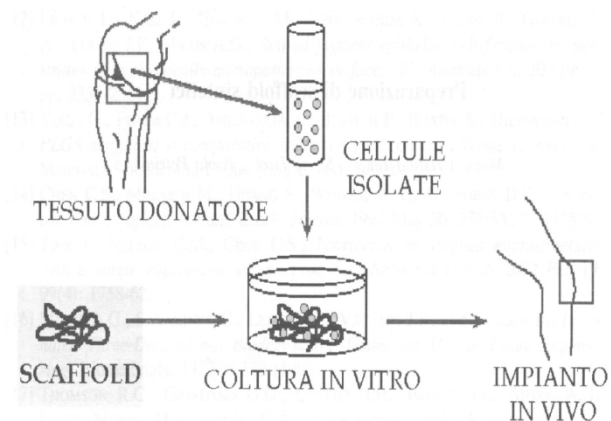


Figura 3.1

L'ingegneria tissutale si offre come risposta alle difficoltà legate al trapianto di organi e tessuti e all'utilizzo di organi artificiali, che sono le procedure attualmente applicate nel trattamento di traumi o malattie. Per quanto riguarda il primo tipo di intervento, le difficoltà principali sono rappresentate dalla carenza di donatori, dai costi elevati e dall'insorgere di problemi di compatibilità, che richiedono nel migliore dei casi l'utilizzo prolungato di farmaci antirigetto. Nel caso di trapianto di tessuti possono essere utilizzati tessuti provenienti dal paziente stesso (autotrapianto), da organismi della stessa specie (allograpianto) o da organismi di una specie diversa (xenotrapianto); i problemi che insorgono sono anche in questo caso l'insufficienza della quantità di tessuto disponibile e il manifestarsi di fenomeni di rigetto. In entrambi i casi appena citati è inoltre di primaria importanza assicurarsi che il materiale biologico utilizzato non sia portatore di gravi infezioni. L'utilizzo di organi artificiali è invece limitato a causa di problemi tecnici tuttora irrisolti.

La differenza sostanziale tra gli approcci tradizionali e l'ingegneria tissutale è data dal fatto che i tessuti ingegnerizzati si integrano con quelli del paziente, portando un contributo duraturo alla cura dello stato patologico, senza la necessità di ricorrere a trattamenti farmacologici.

Il processo che porta alla formazione di nuovo tessuto sia *in vitro* che *in vivo* è indicato con il termine *neomorfogenesi*. Attualmente i tessuti che possono essere coltivati *in vitro* sono i tessuti muscolari, epiteliali (fegato, polmone, vescica, rene, pelle), scheletrici, connettivali, le cellule nervose ed endocrine e molti tipi tumorali. I processi di accrescimento e differenziazione dei tessuti sono fortemente dipendenti da stimoli meccanici, trasporto di ossigeno, nutrienti e fattori di crescita; il sistema deve trovarsi in condizioni favorevoli che permettano alle cellule di riprodursi, ma soprattutto di organizzarsi tra loro per dare luogo al nuovo tessuto. Infine i tessuti in via di formazione sono soggetti ad un continuo rimodellamento, dovuto alla morte e al rinnovamento delle cellule che li costituiscono. Appare chiaro quindi che le equazioni di diffusione-convezione sono indispensabili per modellare il comportamento complesso di un sistema di questo tipo e permetterne l'ottimizzazione.

Le strategie per la produzione di nuovo tessuto sono principalmente tre: impiego di sostanze capaci di indurre la formazione di tessuto; utilizzo di cellule isolate e in particolare di cellule staminali; uso di cellule seminate su matrici o inglobate in esse.

1. Sostanze capaci di indurre la formazione di tessuto

Questa prima strategia si basa sull'utilizzo di un particolare tipo di molecole, dette molecole segnale, che hanno la capacità di indurre e di accelerare la formazione di nuovo tessuto; esse giocano un ruolo fondamentale sia durante lo sviluppo embrionale che nelle fasi di rigenerazione e rimodellamento dei tessuti in organismi adulti. Gli ostacoli all'impiego di molecole segnale nell'ingegneria dei tessuti sono la minima quantità disponibile e l'elevata instabilità e degradabilità di queste sostanze. Il problema della quantità può essere risolto applicando le tecnologie del DNA ricombinante; le difficoltà dovute all'instabilità delle molecole possono essere in parte superate con l'impiego di una nuova tecnica detta peptido-mimetica. La peptido-mimetica si basa sull'utilizzo di proteine di sintesi (opportunamente modificate per aumentarne la stabilità) che riproducono gli effetti della molecola segnale nativa. Due importanti classi di molecole segnale sono i fattori di adesione e i fattori di crescita.

- Fattori di adesione

L'adesione cellulare è un processo fondamentale per la formazione e il mantenimento della struttura tridimensionale dei tessuti, che ne determina la loro corretta funzionalità. I due tipi principali di adesione cellulare sono l'adesione cellula-cellula e l'adesione cellula-matrice extracellulare (ECM). La matrice extracellulare costituisce una parte rilevante del volume dei tessuti ed è formata da una elaborata rete di biomolecole, organizzate tridimensionalmente; l'ECM non svolge solo una funzione di supporto strutturale, ma partecipa anche all'adesione cellulare, alla migrazione, alla crescita, alla differenziazione e alla morte delle cellule dei tessuti di cui fa parte. L'adesione cellula-cellula o cellula-ECM si verifica attraverso interazioni tra le proteine presenti sulle

membrane delle cellule e dell'ECM, dette nel complesso fattori di adesione. Alcuni esempi di queste proteine sono: integrine, immunoglobuline, laminina, fibronectina.

- Fattori di crescita

I fattori di crescita sono proteine che, legandosi a particolari recettori, attivano i processi di proliferazione o differenziazione delle cellule; alcuni fattori di crescita sono specifici solo per determinate cellule, mentre altri sono più versatili. Esempi di fattori di crescita particolarmente importanti sono: fattori di crescita insulino-simili (IGFs), fattori di crescita dei fibroblasti (FGFs), fattori di trasformazione- β (TGF- β). Le principali attività cellulari indotte da queste proteine sono la crescita, il rimodellamento e la riparazione del tessuto osseo e del tessuto cartilagineo, la neovascolarizzazione e altre tuttora argomento di studio, come il loro ruolo nello sviluppo tumorale.

2. Cellule isolate e cellule staminali

In questo caso l'obiettivo è quello di sostituire in modo selettivo nei tessuti cellule malate con cellule nuove e nel pieno delle loro potenzialità; i vantaggi di questa tecnica sono l'opportunità di operare *in vitro* sulle cellule prima del loro impianto *in vivo* e la possibilità di evitare interventi chirurgici. Gli svantaggi sono dati invece dalla probabile insorgenza di fenomeni di rigetto e dal fatto che le cellule sostitutive non mantengono appieno le loro funzionalità quando passano all'ambiente *in vivo*.

Le cellule che più si prestano a questa applicazione sono le cellule staminali: sono cellule non differenziate, che possono autoreplicarsi in coltura senza limitazioni; ciascuna cellula figlia può a sua volta replicarsi o seguire un processo che porta alla specializzazione. Le cellule staminali vengono classificate in base alla loro capacità di differenziazione e alla loro origine.

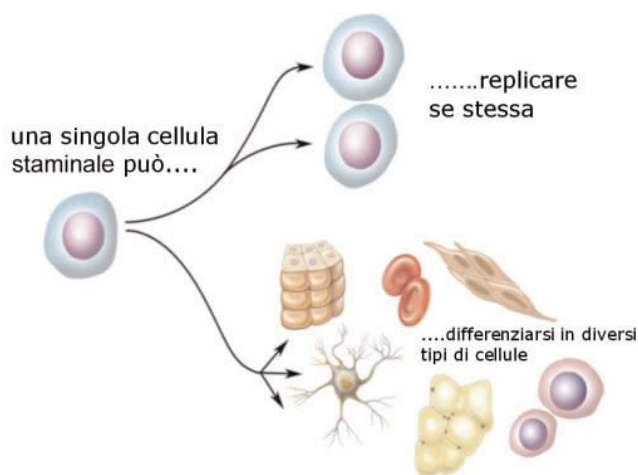


Figura 3.2

Le cellule staminali totipotenti possono differenziarsi in qualsiasi tipo di tessuto, sia embrionale che extra-embryonale; quelle pluripotenti sono in grado di specializzarsi nella maggior parte dei tessuti di un organismo, ma non possono dare origine ad un embrione; le multipotenti hanno la capacità di differenziarsi in vari tipi di cellule; infine le unipotenti si possono specializzare in un unico tipo cellulare.

Le cellule staminali si ottengono da embrioni, tessuti fetali e tessuti adulti. I primi due rappresentano una fonte di cellule staminali pluripotenti; le tre metodologie principali per ottenerle sono le seguenti:

- prelievo di cellule staminali dalla massa cellulare interna di embrioni umani trattati *in vitro*.
- isolamento di cellule staminali dalle cellule germinali di tessuti fetali ottenuti da gravidanze interrotte.
- trasferimento nucleare di cellule somatiche: si crea una nuova cellula fondendo un ovocita privato del nucleo, che contiene i nutrienti e altre sostanze energetiche, con una cellula somatica; la cellula risultante è totipotente e può essere usata come base per lo sviluppo di linee cellulari staminali pluripotenti.

È evidente come la possibilità di indurre le cellule staminali pluripotenti a differenziarsi in più linee cellulari diverse offra una sorgente di cellule e tessuti utilizzabili per la cura di varie patologie. Le cellule staminali pluripotenti possono anche essere studiate per comprendere meglio le caratteristiche dei processi biologici fondamentali (come la differenziazione), oppure possono fungere da base per lo sviluppo e i test di sicurezza di nuovi farmaci.

Le cellule staminali dei tessuti adulti sono presenti in piccole quantità nel midollo osseo, nel tessuto adiposo e nel sangue periferico; la loro funzione primaria è di sostituire le cellule dell'organismo che con il tempo si danneggiano. Queste cellule sono multipotenti e, in presenza di specifici fattori, si possono differenziare in cellule dell'osso, della cartilagine, del tessuto adiposo, del tessuto muscolare e in cellule endoteliali. Il midollo osseo è attualmente la fonte principale di cellule staminali adulte, che si possono isolare e successivamente espandere su un substrato con facilità. Una volta avvenuta l'amplificazione *in vitro*, si inducono specifiche specializzazioni con l'impiego di fattori di crescita. Il tessuto adiposo rappresenta una fonte alternativa al midollo osseo, meno invasiva, per l'isolamento di cellule staminali. Infine il sangue periferico contiene una piccola percentuale di cellule staminali provenienti dal midollo osseo, dette EPCs (endothelial progenitor cells); le principali applicazioni per questo tipo di cellule sono la riparazione di danni vascolari, la formazione di nuovo tessuto vascolare e la rigenerazione di tessuto colpito da ischemia. Le problematiche che si riscontrano nell'impiego di cellule staminali di organismi adulti sono la loro scarsa disponibilità, la difficoltà di isolamento e purificazione, i tempi di proliferazione in coltura troppo lunghi, la presenza nel genoma delle cellule staminali di anomalie in caso di malattie genetiche.

3. Cellule seminate su matrici o inglobate in esse

Con questa tecnica le cellule da replicare vengono seminate su matrici di supporto, dette scaffold, e fatte crescere con nutrienti e condizioni ambientali ben controllati; i sistemi che si possono costruire sono di due tipi, aperti o chiusi. Nei sistemi aperti le cellule legate alla matrice vengono impiantate direttamente nell'organismo ricevente. Nei sistemi chiusi il tessuto ingegnerizzato è isolato dal resto dell'organismo ospite tramite una membrana, che permette il passaggio di molecole piccole e impedisce l'attraversamento

agli anticorpi e alle molecole del sistema immunitario, che distruggerebbero il nuovo impianto.

Le caratteristiche chimico-fisiche e strutturali delle matrici impiegate in questo tipo di strategia sono di estrema importanza: da esse dipende il successo del processo di formazione del nuovo tessuto. Infatti la struttura delle matrici deve permettere l'adesione delle cellule alla superficie e nello stesso tempo deve favorire l'organizzazione necessaria per la costruzione del nuovo tessuto; inoltre lo scaffold deve possedere le proprietà meccaniche adeguate al tessuto in formazione e la porosità e permeabilità opportune per permettere il rilascio delle sostanze nutritive e di altri composti di interesse.

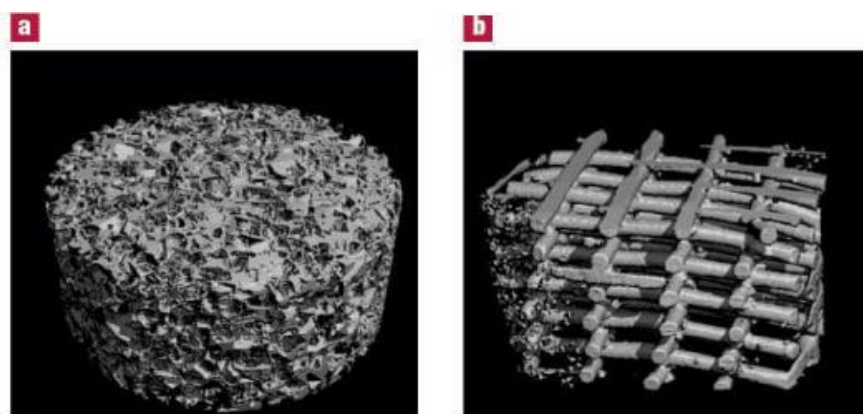


Figura 3.3 Due tipi di scaffold a confronto

Altrettanta importanza riveste il materiale utilizzato per costruire lo scaffold. Le caratteristiche principali che deve presentare sono la biocompatibilità e la biodegradabilità: deve minimizzare le interazioni svantaggiose con i tessuti biologici e deve poter essere riassorbito in modo innocuo dall'organismo per lasciare spazio alle nuove cellule che si formeranno. I materiali impiegati possono essere di origine naturale, di sintesi o una combinazione dei due. I tipi comunemente usati sono:

- polimerici: sono particolarmente degradabili; un esempio interessante è dato dal polipirrolo: per la sua capacità di condurre la corrente elettrica viene impiegato come substrato per la ricrescita di tessuto nervoso. Gli idrogel sono una classe di materiali polimerici altamente idratati, biodegradabili e con proprietà meccaniche e strutturali simili a quelle dell'ECM.
- metallici: tra i materiali metallici, il più utilizzato è il titanio; è biocompatibile, non è magnetico né tossico, è più resistente alla corrosione rispetto ad altri metalli, presenta buone proprietà di trasmissione del calore e le sue caratteristiche possono essere migliorate con la formazione di leghe. Gli svantaggi principali dei materiali metallici sono la non biodegradabilità, la lavorabilità limitata e l'insorgenza di processi corrosivi.
- ceramici: sono materiali dalla porosità e struttura variabili, sviluppati in alternativa ai metalli per migliorare le prestazioni in termini di biocompatibilità. I materiali ceramici presentano elevate caratteristiche di inerzia e legami chimici

molto forti, ma al contempo sono rigidi e fragili; per migliorarne le proprietà meccaniche possono essere combinati con materiali polimerici.

- compositi: sono materiali che contengono due o più componenti o fasi costituenti; le loro proprietà sono fortemente dipendenti dalla struttura e offrono diversi vantaggi rispetto ai materiali omogenei. Si dividono in compositi artificiali, quali vetroresina e plastiche rinforzate, e compositi naturali, come ossa, legno e cartilagine.

Con la trattazione svolta finora è stata esplorata solo una piccola parte del vasto campo dell'ingegneria tissutale. Ogni aspetto del prelievo, della coltivazione e del successivo impianto di nuovi tessuti apre la strada a numerose problematiche, che richiedono lo studio continuo di soluzioni innovative. Un ruolo di primaria importanza è rivestito dai materiali utilizzati come supporto. I materiali naturali presentano il vantaggio di contenere specifiche sequenze segnale, che promuovono l'adesione delle cellule e ne mantengono le funzionalità; i materiali di sintesi possono interagire in modo indesiderato con le cellule, ma permettono il controllo di altri parametri, come tempi di degradazione e peso molecolare. L'obiettivo che si propone l'ingegnere tissutale è quello di sviluppare materiali sempre migliori, che presentino le caratteristiche per una buona interazione con l'organismo ospite. La biologia cellulare, l'immunologia e la genetica molecolare sono materie di studio molto importanti, che permettono di comprendere meglio i meccanismi di crescita e differenziazione delle cellule e le complesse interazioni tra i componenti biologici. Altri argomenti di interesse sono la provenienza delle cellule da trapiantare, il modo di conservarle e il miglioramento dei sistemi di coltivazione *in vitro* su larga scala. In quest'ultimo ambito si inserisce lo studio di nuovi bioreattori, dispositivi che forniscono le sostanze nutritive alle cellule e contemporaneamente permettono la rimozione di prodotti tossici dal tessuto in formazione. Un ulteriore campo di ricerca riguarda lo sviluppo di metodi per lo studio dei fenomeni complessi che avvengono all'interfaccia tra le cellule e nel passaggio dall'ambiente *in vitro* a quello *in vivo*.

3.2 Esempio pratico: tessuto cartilagineo articolare ingegnerizzato

Gli ambiti di applicazione dell'ingegneria tissutale si possono dividere in base al tipo di tessuto interessato:

- tessuti ectodermici: sistema nervoso, cornea, cute
- tessuti endodermici: fegato, pancreas, strutture tubolari
- tessuti mesodermici: cartilagine, osso, muscolo
- vasi sanguigni

- sangue: globuli rossi, piastrine

Facendo riferimento a ricerche svolte da Giannoni e Dozzin del Centro di Biotecnologie avanzate di Genova, nel seguito viene presentato un esempio riguardante il tessuto cartilagineo.

La cartilagine articolare è un tessuto connettivo specializzato, costituito da abbondante matrice extracellulare; in essa si trovano i condrociti, cellule addette alla produzione della matrice stessa. Il tessuto cartilagineo ha capacità pressoché nulla di rigenerazione.

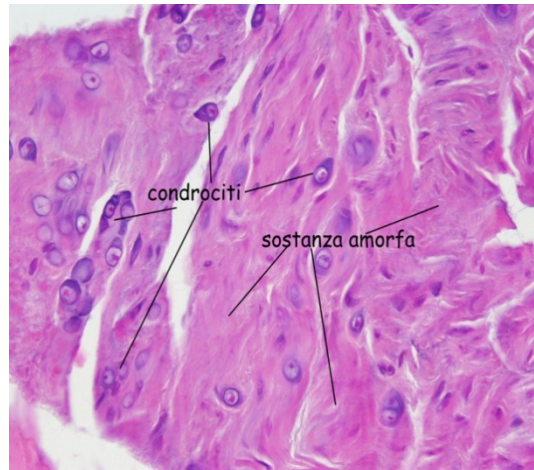


Figura 3.4 Particolare di cartilagine articolare

I trattamenti classici nel caso di danni alla cartilagine sono l'assunzione di farmaci, l'impianto di protesi o di cartilagine autologa sana. Le problematiche che insorgono in merito a queste terapie sono: manifestazione di recidive, disponibilità limitata di cartilagine sana del paziente, difficoltà di modellamento degli impianti e durata limitata delle protesi.

L'approccio dell'ingegneria tissutale prevede la coltivazione *in vitro* di condrociti prelevati dal paziente per produrre cartilagine sana. I condrociti possono essere coltivati secondo due modalità principali: *in vitro* in modo isolato oppure associati a matrici di supporto. Nel primo caso il tessuto che si ottiene viene impiantato direttamente sul sito della lesione. Nel secondo caso i condrociti si replicano e producono ECM direttamente negli interstizi dello scaffold; la struttura che risulta può essere modellata secondo le esigenze specifiche prima di procedere con l'impianto nel paziente. Questo secondo metodo presenta alcuni vantaggi importanti: (1) è necessaria poca cartilagine sana come base per la coltura (2) si può fare ricorso a tecniche computerizzate per realizzare scaffold ottimali (3) il sistema risultante gode di elevata plasticità.

In entrambi i casi, una delle sfide maggiori consiste nell'ottenere un tessuto che presenti lo spessore adeguato.

La figura sottostante rappresenta il disegno schematico di un bioreattore per la coltura di cartilagine articolare; il tessuto si trova tra due membrane altamente permeabili, che permettono il contatto con il mezzo di coltura circostante:

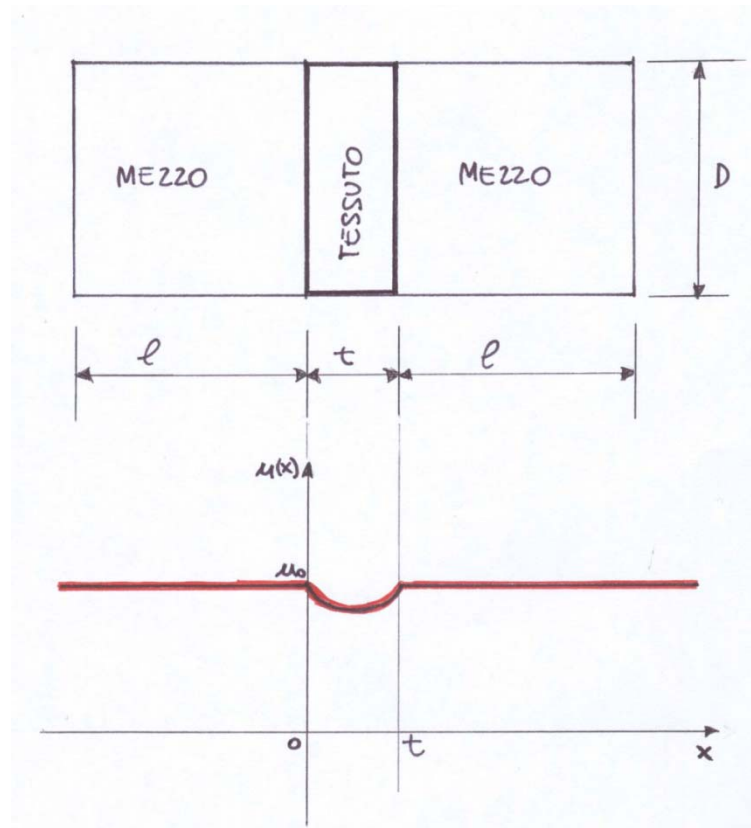


Figura 3.5

I bioreattori giocano un ruolo molto importante nello sviluppo di tessuto cartilagineo *in vitro*; in primo luogo hanno il compito di aumentare il trasferimento di massa nel costruito, cioè il trasporto di gas, nutrienti, fattori di crescita, segnali biochimici e prodotti di scarto. Inoltre i bioreattori possono essere utilizzati per generare specifici stimoli fisici, che contribuiscono alla corretta formazione del nuovo tessuto. Infine, possono fungere da supporto per testare la capacità di integrazione del tessuto ingegnerizzato con il tessuto sano, che nel caso della cartilagine articolare è molto limitata.

Il mezzo di coltura presenta una concentrazione costante di glucosio, che è il nutriente principale delle cellule del tessuto in costruzione. Il glucosio deve raggiungere per diffusione tutte le cellule del costruito, ma viene consumato prima da quelle che si trovano lungo i bordi; di conseguenza, se lo spessore del tessuto è troppo elevato, le cellule al centro rimangono senza nutrimento e muoiono. Lo spessore del tessuto è quindi un compromesso tra il coefficiente di diffusione, il tasso di consumo di glucosio delle cellule e la quantità di nutriente che il mezzo può fornire (che solitamente ha un limite massimo).

L'analisi che segue si propone di stimare la concentrazione di glucosio nel tessuto in funzione della posizione, conoscendo già lo spessore e gli altri parametri che caratterizzano il sistema. Questa situazione può essere modellata da un'equazione di diffusione; poiché lo spessore della cartilagine è molto minore rispetto alla sua lunghezza, il problema può essere considerato unidimensionale. L'equazione di partenza è quindi la seguente:

$$\frac{d}{dx} \left(c \frac{du(x)}{dx} \right) + f = 0 \quad (3.1)$$

dove:

$c = 9,2 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ coefficiente di diffusione (assunto costante)

$f = -1,56 \cdot 10^{-9} \text{ Mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-3}$ tasso di consumo del glucosio (assunto costante)

$u(x)$ concentrazione di glucosio nel tessuto in funzione della posizione

La concentrazione costante di glucosio nel mezzo è pari a $u_0 = 5 \cdot 10^{-6} \text{ Mol} \cdot \text{cm}^{-3}$.

Per studiare come varia la concentrazione in funzione dello spessore, vengono svolte cinque simulazioni, con i seguenti valori dello spessore del tessuto:

$t = 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 \text{ [cm]}$.

Perché il problema sia completamente definito, devono essere specificati il dominio e le condizioni al contorno essenziali:

$$\Omega = [0, t] \quad \begin{cases} u(0) = u_0 \\ u(t) = u_0 \end{cases}$$

Le condizioni al contorno naturali non sono indicate.

Dal momento che l'equazione differenziale che descrive il problema è semplice, prima di procedere con l'analisi numerica è possibile calcolare anche la soluzione esatta per via analitica. Poiché i termini c ed f sono stati assunti costanti, l'equazione (3.1) può essere semplificata in questo modo:

$$c \frac{d^2 u(x)}{dx^2} + f = 0 \quad (3.2)$$

e riscritta così:

$$u''(x) = -\frac{f}{c} \quad (3.3)$$

La soluzione della (3.3) si ottiene sommando alla soluzione dell'equazione omogenea associata una soluzione particolare dell'equazione differenziale completa.

L'equazione omogenea associata di (3.3) è:

$$u''(x) = 0 \quad (3.4)$$

e la sua soluzione ha questa forma:

$$u_{om}(x) = c_1 + c_2x \quad (3.5)$$

dove c_1 e c_2 sono costanti che dipendono dalle condizioni al contorno.

Una soluzione particolare di (3.3) è:

$$\tilde{u}(x) = -\frac{f}{2c}x^2 \quad (3.6)$$

Quindi la soluzione completa dell'equazione differenziale è di questo tipo:

$$u(x) = u_{om}(x) + \tilde{u}(x) = c_1 + c_2x - \frac{f}{2c}x^2 \quad (3.7)$$

Imponendo che la (3.7) soddisfi le condizioni al contorno essenziali, si ottiene il seguente risultato:

$$u(x) = -\frac{f}{2c}x^2 + \frac{ft}{2c}x + u_0 \quad (3.8)$$

La concentrazione di glucosio nel tessuto cartilagineo è una funzione quadratica della posizione e dipende da tutte le costanti che caratterizzano il sistema.

Per implementare la soluzione numerica si ricorre al Programma agli Elementi Finiti introdotto nel capitolo 2; per prima cosa è opportuno definire alcune istanze utilizzate nel codice Matlab. I dati che caratterizzano il problema e quelli per la definizione della maglia sono raccolti nelle seguenti matrici:

coord: ogni riga contiene le coordinate del corrispondente nodo della maglia.

top: la riga i -esima si riferisce all' i -esimo elemento Ω_i della maglia: gli ultimi due numeri della riga danno informazioni sulle proprietà del materiale e sul tipo dell'elemento; all'inizio della riga sono elencati i numeri associati ai nodi dell'elemento considerato.

mat.mat e *mat.types*: sono due vettori che contengono specifiche relative alle proprietà dei materiali e al tipo degli elementi.

bndcon e *nodfrc*: contengono le condizioni al contorno essenziali e naturali del problema. Le condizioni al contorno naturali sono uguali a zero per default; se necessario, devono quindi essere definite solo quelle diverse da zero.

Le informazioni necessarie per il calcolo della matrice di rigidezza, del vettore destro \tilde{f} e della soluzione finale si trovano nei vettori:

pos: contiene la posizione in cui si trovano le incognite (o gradi di libertà) di ogni elemento all'interno della matrice della soluzione.

dest: contiene le posizioni dei gradi di libertà nella matrice della soluzione per ogni specifico nodo globale.

Le funzioni ausiliarie richiamate nel corpo del codice sono:

elm1d: fornisce in output la matrice di rigidezza e il vettore destro \tilde{f} .

fem1d: implementa il Metodo agli Elementi Finiti illustrato nel paragrafo 2.2 per il calcolo della soluzione approssimata delle equazioni di diffusione unidimensionali, utilizzando tutte le informazioni contenute nelle matrici e nei vettori appena descritti.

Infine, la soluzione numerica del problema è contenuta nella matrice *sol*.

Il codice Matlab utilizzato per questa analisi della coltivazione del tessuto cartilagineo si trova nell'Appendice.

I risultati delle simulazioni effettuate con i cinque valori dello spessore sono invece riportati di seguito. I grafici a sinistra mostrano l'andamento approssimato della concentrazione $u(x)$ di glucosio, in funzione della posizione all'interno del tessuto ingegnerizzato; quelli a destra rappresentano il flusso approssimato di glucosio che attraversa il tessuto.

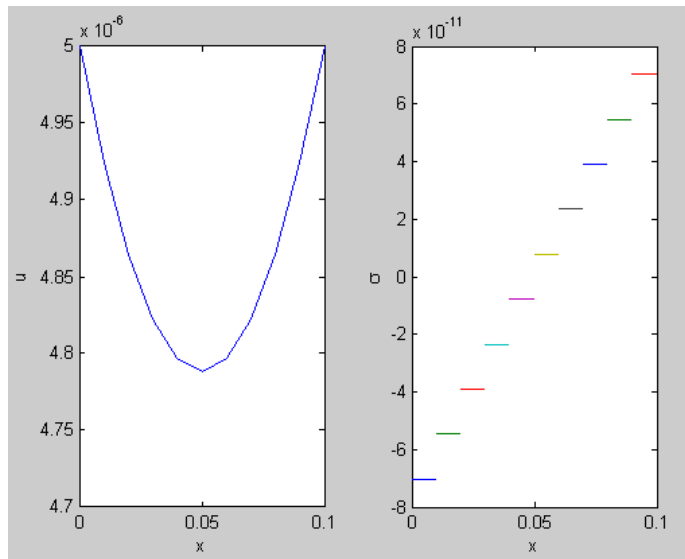


Figura 3.6
 $t = 0,1 \text{ cm}$ $\Omega = [0; 0,1]$

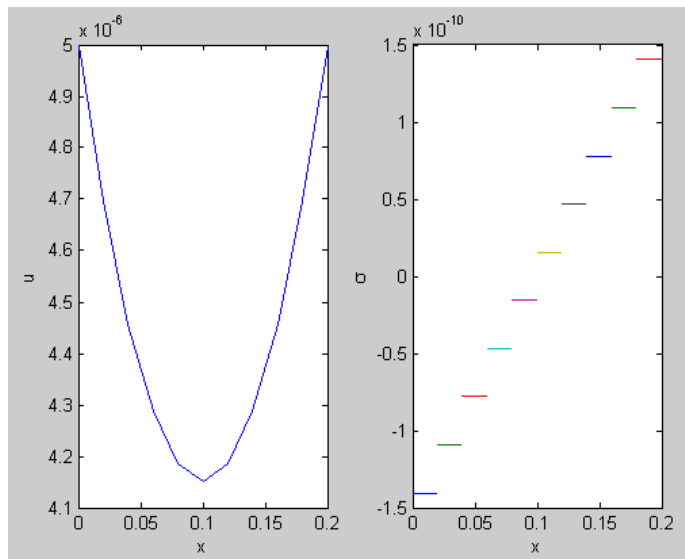


Figura 3.7
 $t = 0,2 \text{ cm}$ $\Omega = [0; 0,2]$

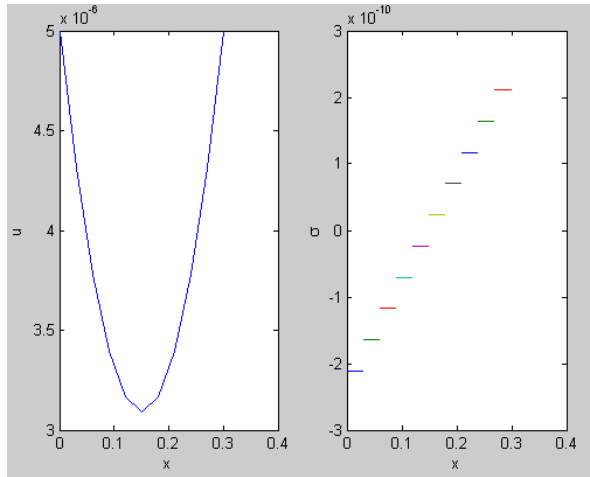


Figura 3.8
 $t = 0,3 \text{ cm}$ $\Omega = [0; 0,3]$

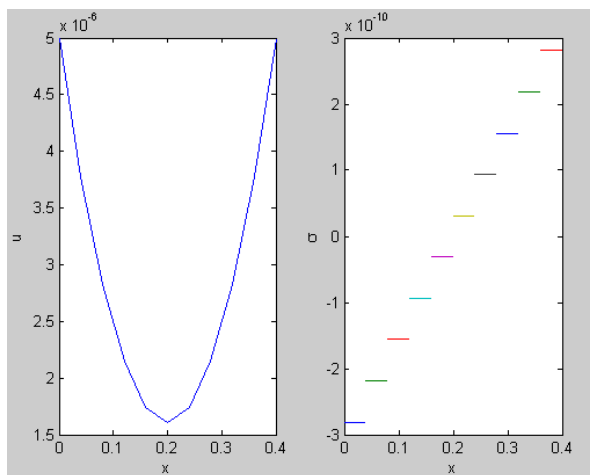


Figura 3.9
 $t = 0,4 \text{ cm}$ $\Omega = [0; 0,4]$

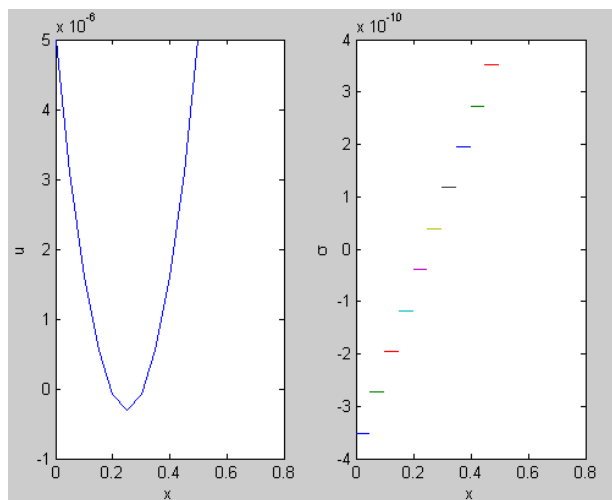


Figura 3.10
 $t = 0,5 \text{ cm}$ $\Omega = [0; 0,5]$

I grafici approssimati di $u(x)$ sono in accordo con il risultato analitico ottenuto in precedenza. Effettuando un semplice calcolo, si ottengono le coordinate del vertice della generica parabola descritta dall'equazione (3.8):

$$V = (A; B) = \left(\frac{t}{2}; \frac{ft^2 + 8cu_0}{8c} \right) \quad (3.9)$$

La minima concentrazione di glucosio si misura quindi a metà dello spessore del tessuto, cioè al centro del costruito. Esprimendo le coordinate del vertice una in funzione dell'altra, si ottiene la seguente espressione:

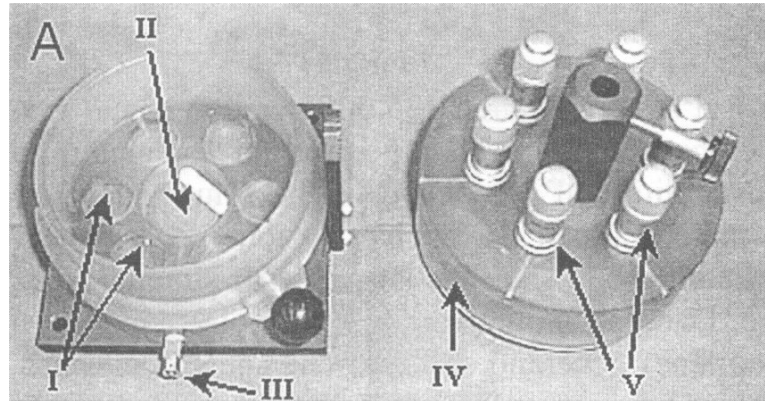
$$B = \frac{f}{2c}A^2 + u_0 \quad (3.10)$$

Questo significa che, all'aumentare dello spessore del tessuto nell'intervallo $[0; 0,5]$, la minima concentrazione di glucosio diminuisce quadraticamente; in particolare, si annulla in corrispondenza del valore $t = 0,486 \text{ cm}$ (ottenuto con i dati fissati in precedenza). Considerando ora il grafico di $u(x)$ relativo allo spessore $t = 0,5 \text{ cm}$, si nota che il valore della concentrazione di glucosio al centro del costruito è negativo; questo indica che le cellule centrali non vengono raggiunte dal nutriente e perciò muoiono.

I grafici che riportano l'andamento del flusso di glucosio all'interno del tessuto sono una rappresentazione discreta di grafici reali rettilinei: per ogni elemento Ω_e della maglia che discretizza il dominio Ω , è stato calcolato un valore medio del flusso. Fissato il valore di t , si nota che il flusso aumenta linearmente con lo spessore, assumendo valori prima negativi, poi positivi e annullandosi in corrispondenza di $t/2$. Si può assumere che i valori negativi siano quelli relativi al flusso di glucosio proveniente dal mezzo di coltura a sinistra del tessuto, mentre quelli positivi siano legati al flusso del mezzo a destra del costruito. Al centro del tessuto ingegnerizzato il flusso è nullo perché tutto il glucosio è stato assorbito dalle cellule. Infine, un confronto tra i grafici delle varie simulazioni evidenzia che il valore assoluto del flusso di glucosio aumenta all'aumentare dello spessore del tessuto.

Questa semplice analisi ha dimostrato che la difficoltà nella coltivazione di tessuto cartilagineo *in vitro* non è solo quella di ottenere lo spessore desiderato, ma anche quella di evitare che le cellule al centro del costrutto muoiano per insufficienza di nutrienti. Una soluzione a questo problema può essere l'aumento del coefficiente di diffusione del glucosio, che si ottiene inducendo del flusso nel terreno di coltura (utilizzando ad esempio un bioreattore adeguato); questo accorgimento contribuisce a mantenere costanti le concentrazioni di componenti chimici nel mezzo di coltura, facilitando il trasferimento di massa.

Figura 3.11 Bioreattore per la deformazione di costrutti ingegnerizzati. (A) (I) Le camere di coltura includono dei pozzetti in cui vengono collocati i campioni di tessuto; (II) pozzetto centrale per agitare il terreno di coltura; (III) apertura per il cambio del terreno; (IV) coperchio per mantenere la sterilità; (V) viti micrometriche per regolare il punto di contatto tra i pistoni e i tessuti.



CONCLUSIONI

Il lavoro svolto ha messo in luce vari aspetti nell'ambito della modellistica dei sistemi dinamici che possono essere migliorati al fine di ottenere risultati ottimali nei diversi campi di applicazione.

È importante innanzitutto che il processo di modellizzazione sia svolto in modo accurato; vari fattori, come una buona scelta dei parametri che caratterizzano il sistema e la disponibilità di dati sperimentali precisi, concorrono allo sviluppo di un modello efficiente e quindi utile per lo studio del sistema reale.

Anche se nell'elaborato l'attenzione è stata rivolta principalmente all'ambito fisiologico, i modelli a parametri distribuiti sono uno strumento versatile, che permette di descrivere il comportamento di svariati tipi di sistemi dinamici. Dalla complessità di questi modelli nasce poi l'esigenza di disporre di software avanzati, che ne facilitino lo studio e permettano di ottenere risultati approssimati sempre più accurati.

Gli strumenti informatici possono anche rivestire un importante ruolo di supporto alla ricerca nell'ambito dell'ingegneria tissutale; questo campo della bioingegneria presenta infatti numerosi aspetti che richiedono di essere approfonditi, come l'utilizzo di nuovi materiali, il miglioramento delle caratteristiche degli scaffold, la regolazione della coltivazione di cellule su larga scala e molti altri.

Infine, il semplice esempio relativo alla coltivazione della cartilagine articolare ha permesso di vedere concretamente alcune problematiche che un ingegnere deve affrontare nello sviluppo di un progetto.

APPENDICE

Il codice che segue è il codice sorgente principale; al suo interno sono prima definite tutte le grandezze caratteristiche del problema, poi viene richiamato il programma che risolve effettivamente l'equazione di diffusione e infine vengono costruiti i grafici per visualizzare i risultati.

```
1
2 %Risoluzione di un problema di diffusione unidimensionale
3 %
4 %  $d/dx(c du/dx) + f = 0$ 
5 %
6 %
7
8 disp(' inizio risoluzione del problema ')
9 clear, close all
10
11 %***** DEFINIZIONE DELLA MAGLIA *****
12
13 xmin= 0; % dominio omega=[0, t]
14 xmax= 0.1; % t assume questi valori: 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 [cm]
15 nelem= 10; % il dominio viene diviso in 10 elementi lineari
16
17 norder=1; % ordine degli elementi della maglia: elementi lineari
18
19 % generazione della maglia
20 if norder==1,
21     dx=(xmax-xmin)/nelem; %distanza tra i nodi
22     coord=(xmin:dx:xmax)'; %e corrispondenti coordinate nodali.
23
24     top=[(1:nelem)' (2:nelem+1)' ones(nelem,2)]; % topologia degli elementi
25
26 elseif norder==2,
27     dx=(xmax-xmin)/(2*nelem); %distanza tra i nodi
28     coord=(xmin:dx:xmax)'; %e corrispondenti coordinate nodali.
29
30     top=[(1:2:nelem*2)' (2:2:(nelem*2+1))' (3:2:(nelem*2+2))' ones(nelem,2)];
31 end
32
33 disp(' maglia creata ')
34
35 %***** DEFINIZIONE DELLE PROPRIETA' DEI MATERIALI *****
36
37 mat.mat(1)=9.2*1e-6; % c: coefficiente di diffusione (costante)
38 mat.mat(3)=-1.56*1e-9; % f: tasso di consumo delle cellule (costante)
39 mat.mat(4)=norder; % norder: elementi lineari
40
41 mat.types=['elmid']; % tipo degli elementi (deve essere risolta un'equazione
42 % differenziale unidimensionale di diffusione)
```

```

43
44 ***** DEFINIZIONE DELLE CONDIZIONI AL CONTORNO *****
45
46 bndcon=[1      1 5*1e-6  % condizioni al contorno essenziali
47         nelem+1 1 5*1e-6]; % u(0)=5*10^-6
48         % u(t)=5*10^-6
49
50 nodfric=[]; % non sono definite condizioni al contorno naturali
51
52 ***risoluzione del problema con l'utilizzo del programma FEM1D ***
53
54 fem1d
55 disp(' problema risolto ')
56
57 ***** POSTPROCESSING DEI DATI OTTENUTI *****
58 L
59 subplot(1,2,1),
60 plot(coord,sol,'-');
61 xlabel('x'), ylabel('u');
62
63 subplot(1,2,2)
64 if norder==1,
65     plot([coord(1:nelem) coord(2:nelem+1)],sigma')
66 elseif norder==2,
67     plot([coord(1:2:2*nelem) coord(2:2:2*nelem+1) coord(3:2:2*nelem+2)],sigma')
68 end
69 xlabel('x'), ylabel('\sigma');
70
71 ***** FINE *****
72

```

Il secondo codice è *fem1d*, che risolve l'equazione differenziale di diffusione unidimensionale.

```
1  % Codice per la risoluzione di problemi unidimensionali di diffusione:
2  % calcolo delle matrici e dei vettori che caratterizzano il problema
3  %
4  % Definizione delle variabili:
5  %         nnodes: numero dei nodi
6  %         nsd   : dimensione spaziale (1 o 2)
7  %         nelem : numero degli elementi della maglia
8  %         maxlnnodes: massimo numero di nodi in un elemento
9  %         q:    matrice di rigidezza globale
10 %         rhs:  vettore (membro destro) globale
11 %
12 %
13
14 % Definizione di alcune variabili globali con la funzione sysinfo.
15 [nnodes,nsd,nelem,maxlnnodes] = sysinfo(size(coord),size(top));
16
17 % Calcolo dei vettori pos e dest
18 [pos,dest]=equatnr(coord,top,mat);
19
20 % ndof: numero totale dei gradi di libertà (cioè delle incognite)
21 ndof = max(max(pos));
22
23 % definizione del numero di incognite per ogni nodo
24 ldof = length(pos(1,:));
25
26 % inizializzazione di q e di rhs;
27 % spalloc è una routine di Matlab per allocare spazio per una matrice
28 % sparsa
29 q    = spalloc(ndof,ndof,sum(ldof)^2);
30 rhs  = zeros(ndof,1);
31
32
33 for ielem=1:nelem
34     % calcolo degli elementi della matrice di rigidezza e del vettore con
35     % elm1d
36     [qe,rhse]=elm1d(ielem,coord,top,mat.mat);
37
38     % assemblaggio della matrice di rigidezza e del vettore globali
39     ii=pos(ielem,:);
40     q(ii,ii) = q(ii,ii) + qe;
41     rhs(ii)  = rhs(ii)  + rhse;
42 end
43
44 % risoluzione del sistema di equazioni
45 % solvestat tiene conto delle condizioni al contorno e del partizionamento
46 % del sistema di equazioni
47 sol=solvestat(q,rhs,bndcon,nodfrc,dest);
48
49 % calcolo del vettore rhs includendo le forze di reazione
50 rhs=q*sol;
51
52 %* calcolo della pressione ai nodi di ogni elemento
53 sigma=zeros(nelem,maxlnnodes);
54 for ielem=1:nelem
55     sigma(ielem,:)=elm1d_d(ielem,coord,top,mat.mat,pos,sol);
56 end
```


BIBLIOGRAFIA

Cancedda R., Pietrabissa R., *Ingegneria dei tessuti biologici*, Bologna, Patron Editore, 2002

Cigada A., Contro R., Di Bello C., Tanzi M. C., *Biomateriali: dagli impianti protesici alla medicina rigenerativa*, Bologna, Patron Editore, 2005

Cobelli C., Carson E., *Introduzione alla modellistica in fisiologia e medicina*, Bologna Patron Editore, 2012

Dettin M., *Dispense di Chimica delle molecole biologiche*

Di Bello C., *Biomateriali: introduzione allo studio dei materiali per uso biomedico*, Bologna, Patron Editore, 2004

Montevecchi F., *Meccanica nei tessuti biologici*, Bologna, Patron Editore, 1997

Oomens C., Brekelmans M., Baaijens F., *Biomechanics Concepts and Computation*, Cambridge University Press

Sistemi e modelli, Dipartimento di ingegneria dell'informazione e scienze matematiche-Università di Siena, http://www.dii.unisi.it/~control/psc/dispense/d_sistemi.pdf

Scali C., *Dinamica dei Sistemi e Modelli*, Università degli studi di Pisa, http://www1.diccism.unipi.it/Scali_Claudio/SCPC/SCPC2-Dina.pdf

Scott J. Hollister, *Porous scaffold design for tissue engineering*, Nature materials, <http://www.nature.com/>

