

Západočeská univerzita v Plzni  
Fakulta aplikovaných věd

## DIPLOMOVÁ PRÁCE



Dominik Kasl

# Modelování růstu a remodelace měkkých tkání s využitím teorie porézních prostředí

Katedra mechaniky

Vedoucí diplomové práce: prof. Dr. Ing. Eduard Rohan, DSc.

Studijní program: N3955 Počítačové modelování v inženýrství

Studijní obor: Aplikovaná mechanika

Plzeň 2019

## **Poděkování**

Rád bych poděkoval prof. Dr. Ing. Eduardu Rohanovi, DSc. za cenné připomínky, věcné rady, trpělivost při konzultacích a čas který mi věnoval při řešení diplomové práce.

## Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně. Veškeré použité podklady, ze kterých jsem čerpal informace, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a citovány v textu.

Místo: Plzeň

Datum: 12.7.2019

**Dominik Kasl**

## ABSTRAKT

Tato diplomová práce se zabývá růstem a remodelací měkkých tkání. První část práce je věnována rešerši dostupných pramenů týkajících se problému růstu a remodelace měkkých tkání biologického původu a mechanických teorií umožňující tyto úlohy řešit. Je zde odvozen třífázový matematický model na bázi teorie porézních prostředí (TPM) simulující procesy růstu a remodelace, který pro tyto procesy uvažuje jak přítomnost chemických substancí tak vliv mechanického zatížení. Pro odvozený model je nevrženo numerické řešení pomocí inkrementální metody s volbou aktualizované Lagrangeovy formulace a metody konečných prvků pro prostorovou diskretizaci. Numerický model byl implementován v komerčním softwaru MATLAB.

**Klíčová slova:** *Biomechanika, Růst, Remodelace, Teorie porézních prostředí, Měkká tkáň, Metoda konečných prvků*

## ABSTRACT

This master's thesis deals with the problem of growth and remodeling of soft biological tissues. First part of this work is focused on research from available sources related to growth and remodeling phenomena and mechanical theories enabling to solve such tasks. A triphasic mathematical model is proposed based on the well known theory of porous media (TPM) simulating processes of growth and remodeling in which is accounted for both the presence of chemical substances and mechanical stimuli. A numerical solution is suggested with use of an incremental method where the updated Lagrangian formulation has been chosen. Spatial discretization is done by the finite element methods. Resulting numerical model was implemented in commercial computational software MATLAB.

**Key words:** *Biomechanics, Growth, Remodeling, Theory of porous media (TPM), Soft tissue, Finite element methods*

# Obsah

Úvod	4
<b>1 Měkká tkáň</b>	<b>6</b>
<b>2 Teorie porézních prostředí (TPM)</b>	<b>8</b>
2.1 Koncept objemových poměrů . . . . .	8
2.2 Kinematika . . . . .	9
2.3 Podmínky rovnováhy . . . . .	11
<b>3 Model měkké tkáně</b>	<b>13</b>
3.1 Konstitutivní modelování . . . . .	14
3.1.1 Napětí . . . . .	16
3.1.2 Relativní rychlost tekuté složky . . . . .	17
3.1.3 Produkce hustoty živé tkáně . . . . .	18
3.2 Model tkáně . . . . .	18
<b>4 Numerické řešení</b>	<b>20</b>
4.1 Slabá formulace . . . . .	20
4.2 Aktualizovaná Lagrangeova formulace . . . . .	21
4.3 Časová diskretizace . . . . .	23
<b>5 Numerický příklad</b>	<b>28</b>
<b>Závěr</b>	<b>32</b>
<b>A Materiálová derivace</b>	<b>36</b>
A.1 Materiálová derivace integrační oblasti . . . . .	36
<b>B Perturbace konstitutivních vztahů</b>	<b>37</b>
B.1 Perturbace ve spojitém čase . . . . .	37
B.2 Perturbace po časové diskretizaci . . . . .	38
<b>C Metoda konečných prvků</b>	<b>39</b>

# Seznam tabulek

5.1	Tabulka uvádějící hodnoty parametrů použitých při výpočtu 1. simulace. . . . .	30
5.2	Tabulka uvádějící hodnoty parametrů použitých při výpočtu 2. simulace. . . . .	31

# Seznam obrázků

1.1	Vláknitá struktura kosterního svalu. . . . .	6
1.2	Porézní struktura jaterního lobulu. . . . .	7
2.1	Homogenizace kontinua ve smyslu TPM. . . . .	9
2.2	Kinematika v TPM. . . . .	10
5.1	Okrajová podmínka pro tlak. . . . .	28
5.2	Prostorová diskretizace s okrajovými podmínkami. . . . .	29
5.3	Objemové zastoupení tuhé složky pro čistě izotropní materiál. . .	29
5.4	Objemové zastoupení tuhé složky pro kompletně anisotropní materiál. . . . .	30
C.1	Referenční element. . . . .	40



# Úvod

## Motivace

Všechny živé organizmy se skládají z orgánů, které jsou tvořeny jednotlivými specializovanými tkáněmi. Historicky byla jejich struktura a funkce popisována v rámci biologie. S rozvojem výpočetních technik k tomuto přístupu je možné použít i matematické modelování. To spolu s biologickým popisem vytváří možnost daleko komplexnějšího porozumění a popisu fungování jednotlivých tkání a potažmo i orgánů a celých organismů. V oblasti matematického popisu se můžeme zabývat nejenom pevnými tkáněmi tvořící skelety organismů, ale i tkáněmi měkkými vnitřních orgánů.

I přes rozsáhlý pokrok v oblasti výzkumu měkkých tkání biologického původu zbývá ještě celá řada otevřených a nevyřešených problémů. Tato diplomová práce se zabývá matematickým modelováním růstu a remodelace (viz kapitola 1) živočišných měkkých tkání metodou řešení soustavy parciálních diferenciálních rovnic.

## Související práce

Růst a remodelace měkkých tkání se v posledních letech stala intenzivně řešenou vědeckou oblastí. Její kořeny ovšem sahají až do konce 19. století, např. [21]. Zejména v počátcích minulé století došlo k výraznému posuvu v této problematice, viz např. [4]. Dané téma zahrnuje modely zabývajícími se růstem od buněčné úrovně, viz [10], [6], až po práce soustředěné na remodelaci kompletních orgánů, viz [8],[18], [19] nebo [17].

## Cíl diplomové práce

Cílem této práce bylo provést rešerši dostupných pramenů věnovaných se fyziologickým procesům, které involvují růst a remodelaci, seznámit se s teorií porézních prostředí (Theory of porous media - TPM) a její aplikací pro řešení biomechanických úloh. Hlavním úkolem bylo vybrat a seznámit se s vhodným matematickým modelem simulující růst a remodelaci měkkých biologických tkání, navrhnout numerické řešení vybraného modelu a implementovat jej ve vhodném komerčním softwaru.

Dalším cílem práce bylo testovat vybraný model na úlohách akademického charakteru a následně ověřit validitu tohoto modelu spolu s vlivem materiálových parametrů tkáně na výsledné řešení.

## Struktura diplomové práce

první dvě kapitoly po tomto úvodu jsou věnovány seznámení se strukturou biologických měkkých tkání, se základními fyziologickými principy jejich růstu a

s teorií porézních prostředí. Je v nich stručně vysvětlena homogenizace na bázi objemových poměrů, dále je zadefinována použitá kinematika a jsou odvozeny podmínky rovnováhy pro multifázová média.

Ve třetí kapitole je odvozen matematický třífázový nestlačitelný model popisující chování živé tkáně při procesech růstu a remodelace vycházející právě z teorie porézních prostředí. Při odvozování konstitutivních vztahů je zde využito termodynamických a fyziologických principů odvozených v předchozích kapitolách.

Ve čtvrté kapitole je pro odvozený model navrženo numerické řešení spočívající v inkrementální aktualizované Lagrangeově formulaci řešené metodou konečných prvků (MKP). Časová diskretizace je provedena pomocí konečných diferencí. Podrobné odvození metody konečných prvků je součástí appendixu C.

V poslední kapitole je implementovaný numerický model testován na počátečně-okrajové úloze simulující hojení měkké tkáně po zranění. Cílem této sekce je odvozený model validovat na zjednodušené úloze vycházející z reálných chirurgických zákroků. Dále je model testován na vliv materiálových parametrů na výsledné řešení v rámci numerického výpočtu. V závěru práce jsou získané výsledky diskutovány.

# 1. Měkká tkáň

## Růst a remodelace měkkých tkání

Podle dnešního pohledu jsou biologické procesy probíhající v živých organizmech způsobeny primárně vlivem vzájemné interakce molekulárních substancí v daných živočišných systémech. Konkrétně růst měkkých tkání může být ovlivněn mnoha faktory. Například vlivem genetické predispozice, přísunu růstových a hormonálních faktorů, přístupem živin, ale i vlivem mechanického napětí. V dnešní době existuje již celá řada modelů zabývajících se řešením problému růstu. V mnohých dílech se ale s růstem pracuje pouze coby s procesem invokovaným pouze jedním vybraným jevem. Např. autoři v [12], [20] se zabývali pouze vlivem čistě mechanických účinků. Naproti tomu existují studie vycházející z úvahy uplatňující pouze chemické účinky, viz [5].

Měkké tkáně živočišného původu obsahují z velké části tři složky: hladkou svalovinu, elastin a kolagen. Růst těchto entit souvisí primárně s přístupem živin a růstových faktorů. Ty jsou ve většině případů v tkáních distribuovány prostřednictvím krevního oběhu. Vlivem růstových a hormonálních faktorů, které interagují s komponenty vyskytujícími se v buněčné membráně dojde k inicializaci růstového procesu. Tyto komponenty částečně fungují i jako mechano-senzorické subjekty, které mohou být narušeny působením mechanických sil a tím aktivovat intracelulární procesy, jež jsou odpovědné za předávání informace o růstu do centra buňky. V [1] byla pro zahrnutí všech procesů majících vliv na růst zavedena veličina biochemická energie spolu s kinetickým zákonem růstu:

$$\gamma = \gamma_0 \frac{c}{K + c}, \quad (1.1)$$

kde  $\gamma$  je růstová rychlost,  $\gamma_0$  je maximální rychlost růstu,  $c$  je koncentrace biochemické energie a  $K$  je růstová konstanta.



Obrázek 1.1: Vlákniatá struktura kosterního svalu.

S pojmem růstu bývá často spojován termín remodelace, který vyjadřuje spíše změnu struktury, či mechanických vlastností biologické tkáně. Tím může být myšleno např. tuhost či pevnost, ale i změna vláken daného materiálu ve formě variace délky, či tloušťky. Poslední dva zmíněné jevy mají souvislost i se samotným růstem v mikroskopickém měřítku. Růst i remodelace jsou tedy úzce propojené a často vzájemně doprovázené jevy.

Při simulacích biologických procesů je zapotřebí dbát na strukturu měkkých tkání je velmi různorodá a liší se zejména umístěním daného orgánu v těle jedince, či jeho fyziologickými vlastnostmi. Do měkkých tkání řadíme například i kosterní svalstvo. To se od ostatních měkkých tkání distancuje svou vysoce diferencovatelnou, ale pravidelnou vláknitou strukturou, viz 1.1.

Z mechanického pohledu se jedná o anisotropní materiál. Pro širší zachycení této problematiky bylo proto při modelování zapotřebí navrhnout takové konstitutivní vztahy, které mohou v závislosti na materiálových parametrech dané tkáně snadno alternovat a přizpůsobit se tak jejich příslušným materiálovým strukturám.



Obrázek 1.2: Porézní struktura jaterního lobulu.

Většinu měkkých tkání lze ale považovat za porézní materiál saturovaný tělesnou tekutinou. Jedná se tedy o jakési multifázové médium složené z hlavní "masité" (pevné) složky a jedné, či více tekutých složek. Nádherný příklad měkké tkáně s porézní strukturou je např. hexagonální jaterní lalůček složený ze symetricky uspořádaných řad hepatocytových buněk a tzv. sinusoid, viz 1.2. Z důvodu porézní struktury měkkých tkání bylo v celé řadě prací zabývajících se procesem růstu, viz [14], [18], [16], [17], přihlédnuto k teorii porézních prostředí (TPM). Představit její základní myšlenky a souvislosti s klasickou mechanikou kontinua je cílem následující kapitoly.

## 2. Teorie porézních prostředí (TPM)

Pro úlohy mechaniky pracující s porézními médii, které nebylo možné zařadit do již rozvinutých oblastí mechaniky tuhých těles, či mechaniky tekutin, bylo nutné vypracovat novou teorii. Teorie porézních prostředí, viz [2] a [3], se zabývá právě těmito úlohami. Hlavním cílem této nové studie bylo uplatnit již známé principy z klasické mechaniky kontinua pro multifázová média. Velkým problémem v tomto směru byla homogenizace média, viz dále, pro popis jevů probíhajících v mikroskopickém měřítku. Hlavní předpoklad TPM spočívá ve výskytu všech složek  $\varphi^\alpha$  v každém místě celkové směsi  $\varphi$ , kde pro  $k$  fází platí

$$\varphi = \sum_{\alpha}^k \varphi^\alpha. \quad (2.1)$$

### 2.1 Koncept objemových poměrů

V každém bodě zkoumané oblasti  $\Omega$  se tedy vyskytují částice  $P^\alpha$  od všech složek  $\varphi^\alpha$ . Pro popis dějů odehrávajících se v jednotlivých bodech kontinua se v TPM používá homogenizace prostřednictvím zavedení nové skalární funkce  $n^\alpha$ , viz 2.1. Jedná se o bezrozměrnou veličinu reprezentující objemové zastoupení jedné fáze ku celkovému objemu elementu, "bodu", v každém bodě kontinua. Pro materiál složený z fází  $\varphi^\alpha$  ( $\alpha = 1, \dots$ ) pak platí

$$V = \int_{\Omega} dv = \sum_{\alpha=1}^k V^\alpha, \quad (2.2)$$

$$V^\alpha = \int_{\Omega} dv^\alpha = \int_{\Omega} n^\alpha dv \quad (2.3)$$

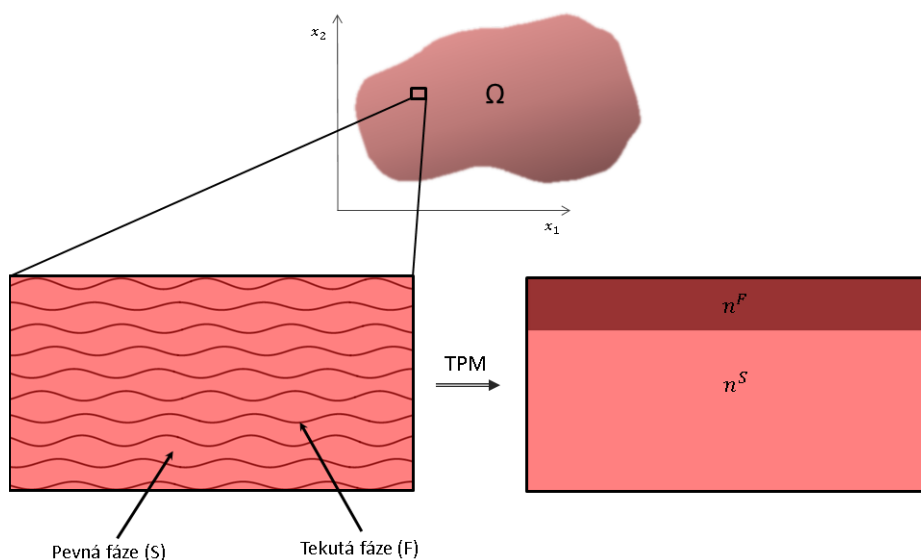
kde  $V$  je objem. V lokálním pojetí je možné objemový poměr zadefinovat jako

$$n^\alpha = \frac{dv^\alpha}{dv}. \quad (2.4)$$

V porézním médiu uvažuje, že je každý bod plně obsazen jednotlivými složkami a tedy v médiu není žádné "prázdné" místo. Musí tedy platit tzv. saturační podmínka

$$\sum_{\alpha=1}^k n^\alpha = 1. \quad (2.5)$$

Rovnice 2.5 poslouží v následujících kapitolách jako podmínka nestlačitelnosti při odvozování termodynamických restrikcí konstitutivních vztahů.



Obrázek 2.1: Homogenizace kontinua ve smyslu TPM.

Z důsledku zavedení objemového poměru bylo potřeba zadefinovat dva typy hustot pro odlišný popis vlastnosti jedné fáze vůči jejímu vlivu na celkové médium:

$$\text{parciální: } \rho^\alpha = \frac{dm^\alpha}{dv^\alpha},$$

$$\text{materiálová: } \rho^{\alpha R} \frac{dm^\alpha}{dv},$$

přičemž pro nestlačitelnou fázi  $\varphi^\alpha$  platí

$$\rho^{\alpha R} = \text{konst}, \quad \frac{d\rho^{\alpha RR}}{dt} = 0. \quad (2.6)$$

S využitím definice objemového poměru lze jednoduše odvodit spojitost mezi materiálovou a parciální hustotou ve tvaru

$$\rho^\alpha = n^\alpha \rho^{\alpha R}. \quad (2.7)$$

## 2.2 Kinematika

V teorii porézních prostředí je předpokládáno, že zkoumané kontinuum je ve všech prostorových bodech v současné konfiguraci zároveň okupováno částicemi  $P^\alpha$  od všech fází  $\varphi^\alpha$ . Každá tato částice vychází ze své vlastní polohy v referenční (materiálové) konfiguraci, viz 2.2. Proto je pro každou složku zavedena vlastní funkce popisující pohyb dané částice. Rovnice 2.8 představuje Lagrangeův popis kontinua.

$$\mathbf{x} = \chi_\alpha(\mathbf{X}_\alpha, t). \quad (2.8)$$

Existence inverzní pohybové funkce  $\chi_\alpha^{-1}$ , splněná podmínkou nesingularity jacobíanu, viz 2.9, vede k Eulerově popisu kontinua.

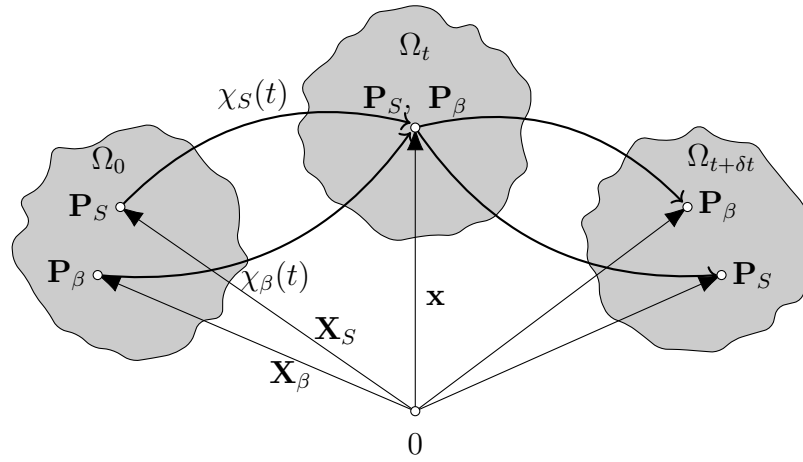
$$\mathbf{X}_\alpha = \chi_\alpha^{-1}(\mathbf{x}, t), \quad J_\alpha = \det \frac{\partial \chi_\alpha}{\partial \mathbf{X}_\alpha} \neq 0. \quad (2.9)$$

Pro každou složku je dále zavedeno pole rychlostí a zrychlení zdefinované pomocí materiálové derivace v Lagrangeovo, resp. Eulerovo popisu:

$$\dot{\mathbf{x}}_\alpha = \frac{\partial \chi_\alpha(\mathbf{X}_\alpha, t)}{\partial t}, \quad \ddot{\mathbf{x}}_\alpha = \frac{\partial^2 \chi_\alpha(\mathbf{X}_\alpha, t)}{\partial t^2}, \quad (2.10)$$

resp.

$$\dot{\mathbf{x}}_\alpha = \dot{\mathbf{x}}_\alpha(\mathbf{x}, t), \quad \ddot{\mathbf{x}}_\alpha = \ddot{\mathbf{x}}_\alpha(\mathbf{x}, t). \quad (2.11)$$



Obrázek 2.2: Kinematika v TPM.

Obecně pro materiálovou derivaci skalární,  $f$ , resp. vektorové,  $\mathbf{f}$  funkce  $(\mathbf{x}, t)$  platí

$$(f(\mathbf{x}, t))'_\alpha = \frac{Df(\mathbf{x}, t)}{Dt} = \frac{\partial f(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + f(\mathbf{x}, t) \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha, \quad (2.12)$$

resp.

$$(\mathbf{f}(\mathbf{x}, t))'_\alpha = \frac{D\mathbf{f}(\mathbf{x}, t)}{Dt} = \frac{\partial \mathbf{f}(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + \mathbf{f}(\mathbf{x}, t) \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha, \quad (2.13)$$

kde  $(\cdot)$  značí parciální derivaci  $(\cdot)$  vzhledem k prostorovým souřadnicím v aktuální konfiguraci. Pro objektivní popis libovolné tekuté složky  $\beta$  byla zavedena relativní rychlost  $\mathbf{w}_{\beta S}$  jako rozdíl materiálových derivací pevné a tekuté složky

$$\mathbf{w}_{\beta S} = \dot{\mathbf{x}}_\beta - \dot{\mathbf{x}}_S. \quad (2.14)$$

Pro posuvy pevné fáze  $\mathbf{u}$  platí

$$\mathbf{u} = \mathbf{x}_S - \mathbf{X}_S, \quad (\mathbf{u})'_S = \dot{\mathbf{x}}_S. \quad (2.15)$$

Deformační gradient v Lagrangeově, resp. Eulerově byl definován ve tvarech

$$\mathbf{F} = \text{Grad} \mathbf{x}_S, \text{ resp. } \mathbf{F}^{-1} = \mathbf{X}_S, \quad (2.16)$$

kde  $\text{Grad}(\cdot)$  značí parciální derivaci  $(\cdot)$  vzhledem k prostorovým souřadnicím v referenční konfiguraci. Dále bude zavedena rychlost deformace  $\mathbf{L}$  jako gradient rychlostního pole pevné fáze spolu se svou symetrickou, resp. antisymetrickou částí

$$\mathbf{L} = \dot{\mathbf{x}}_S, \quad (2.17)$$

$$\mathbf{D} = \frac{1}{2}(\mathbf{L} + \mathbf{L}^T), \quad (2.18)$$

resp.

$$\mathbf{W} = \frac{1}{2}(\mathbf{L} - \mathbf{L}^T). \quad (2.19)$$

## 2.3 Podmínky rovnováhy

Podle Truesdellových principů teorie směsí, [22], pro podmínky rovnováhy mechanických veličin jednotlivých fází platí stejné principy jako pro homogení jednofázové médium. Pro skalární, resp. vektorové veličiny pak můžeme v obecném pojetí psát

$$\frac{D_\alpha}{Dt} \int_{\Omega} \Psi_\alpha dv = \int_A (\phi_\alpha \cdot \mathbf{n}) da + \int_{\Omega} \sigma_\alpha dv + \int_{\Omega} \hat{\Psi}_\alpha dv, \quad (2.20)$$

resp.

$$\frac{D_\alpha}{Dt} \int_{\Omega} \mathbf{\Psi}_\alpha dv = \int_A (\mathbf{\Phi}_\alpha \mathbf{n}) da + \int_{\Omega} \boldsymbol{\sigma}_\alpha dv + \int_{\Omega} \hat{\mathbf{\Psi}}_\alpha dv, \quad (2.21)$$

kde  $\Psi$ , či  $\mathbf{\Psi}$  jsou objemové hustoty dané mechanické veličiny,  $\phi$ , resp.  $\mathbf{\Phi}$  jsou povrchové hustoty,  $\mathbf{n}$  je vnější normála k ploše  $A$ ,  $\sigma$  nebo  $\boldsymbol{\sigma}$  jsou přírůstků dané veličiny z okolního prostředí a složky  $\hat{\Psi}$ , resp.  $\hat{\mathbf{\Psi}}$ , jsou produkce veličin uvnitř kontinua.

S využitím Gaussovy věty pro převod plošných integrálů na objemové můžeme zapsat obecné podmínky rovnováhy v lokální formě

$$(\Psi)_\alpha' + \Psi_\alpha \text{div } \dot{\mathbf{x}}_\alpha = \text{div } \phi_\alpha + \sigma_\alpha + \hat{\Psi}_\alpha, \quad (2.22)$$

$$(\mathbf{\Psi})_\alpha' + \mathbf{\Psi}_\alpha \text{div } \dot{\mathbf{x}}_\alpha = \text{div } \mathbf{\Phi}_\alpha + \boldsymbol{\sigma}_\alpha + \hat{\mathbf{\Psi}}_\alpha. \quad (2.23)$$

kde  $\text{div}$  je operátor divergence. Podmínky rovnováhy byly vyjádřeny pro následujících několik mechanických veličin:

$$\text{hmotnost:} \quad (\rho^\alpha)_\alpha' + \rho^\alpha + \text{div } \dot{\mathbf{x}}_\alpha = \hat{\rho}^\alpha,$$

$$\text{hybnost:} \quad \rho^\alpha \dot{\mathbf{x}}_\alpha = \text{div } \mathbf{T}^\alpha + \rho^\alpha \mathbf{b} + \hat{\mathbf{p}}^\alpha,$$

$$\text{moment hybnosti:} \quad \mathbf{0} = \mathbf{I} \times \mathbf{T}^\alpha + \hat{\mathbf{m}}^\alpha,$$



$$\begin{aligned}
\text{energie:} \quad & \rho^\alpha (\epsilon^\alpha)'_\alpha = \mathbf{T}^\alpha : \mathbf{L}_\alpha - \operatorname{div} \mathbf{q}^\alpha + \rho^\alpha r^\alpha + \hat{\epsilon}^\alpha, \\
\text{entropie:} \quad & \rho^\alpha (\eta^\alpha)'_\alpha = \operatorname{div} \left( -\frac{\mathbf{q}^\alpha}{\theta^\alpha} \right) + \frac{\rho^\alpha r^\alpha}{\theta^\alpha} + \hat{\zeta}^\alpha,
\end{aligned}
\tag{2.24}$$

kde  $\mathbf{T}$  je Cauchyův tenzor napětí,  $\hat{\mathbf{p}}$  je produkce hybnosti,  $\mathbf{b}$  jsou objemové síly,  $\hat{\mathbf{m}}$  je produkce momentu hybnosti,  $\epsilon$  je energie,  $\mathbf{q}$  je tepelný tok,  $r$  je přírůstek energie z okolního prostředí,  $\eta$  je entropie,  $\hat{\epsilon}$  je vnitřní produkce entropie,  $\hat{\zeta}$  je vnitřní produkce entropie a  $\theta$  je teplota. Pro dodržení všech termodynamických principů musí pro přírůstky jednotlivých veličin platit následující podmínky

$$\begin{aligned}
\text{hmotnost:} \quad & \sum_{\alpha=1}^k \hat{\rho}^\alpha = 0, \\
\text{hybnost:} \quad & \sum_{\alpha=1}^k \hat{\mathbf{p}}^\alpha + \hat{\rho}^\alpha \dot{\mathbf{x}}_\alpha = 0, \\
\text{moment hybnosti:} \quad & \sum_{\alpha=1}^k \hat{\mathbf{m}}^\alpha + \mathbf{x}_\alpha \times (\hat{\mathbf{p}}^\alpha + \hat{\rho}^\alpha \dot{\mathbf{x}}_\alpha) = 0, \\
\text{energie:} \quad & \sum_{\alpha=1}^k \hat{\epsilon}^\alpha + \hat{\mathbf{p}}^\alpha \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha + \hat{\rho}^\alpha (\epsilon^\alpha + \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_\alpha \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha) = 0, \\
\text{entropie:} \quad & \sum_{\alpha=1}^k \hat{\zeta}^\alpha + \hat{\rho}^\alpha \eta^\alpha \geq 0.
\end{aligned}
\tag{2.25}$$

S přihlédnutím k 2.3 a 2.3 můžeme poslední nerovnost rozšířit do tvaru

$$\sum_{\alpha=1}^k \left[ \rho^\alpha (\eta^\alpha)'_\alpha + \hat{\rho}^\alpha \eta^\alpha + \nabla \cdot \left( \frac{1}{\theta^\alpha} \mathbf{q} \right) - \frac{1}{\theta^\alpha} \rho^\alpha r^\alpha \right] \geq 0. \tag{2.26}$$

S použitím Helmholtzovi volné energie:

$$\psi^\alpha := \epsilon^\alpha - \theta^\alpha \eta^\alpha, \tag{2.27}$$

a za předpokladu izotermického stavu ( $\theta^\alpha = \theta = \textit{konst.}$ ) získáme

$$\sum_{\alpha=1}^k \left[ \mathbf{T}^\alpha : \mathbf{L}_\alpha - \rho^\alpha (\psi^\alpha)'_\alpha - \hat{\mathbf{p}}^\alpha \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha - \hat{\rho}^\alpha (\psi^\alpha + \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_\alpha \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha) + \hat{\epsilon}^\alpha \right] \geq 0. \tag{2.28}$$

Tato nerovnice entropie bude v následujících kapitolách použita k odvození restrikcí konstitutivních vztahů potřebných pro konstrukci modelu RR.

### 3. Model měkké tkáně

Hlavním cílem této práce bylo vybrat a seznámit se s vhodným matematickým modelem popisující růst a remodelaci měkkých biologických tkání. V této práci byl vybrán model poprvé uvedený v [16]. Model se skládá ze tří složek. Z pevné nestlačitelné složky značené indexem  $S$  (z Angl. solid) představující např. svaly, šlachy, facie, kůži atd. Tento porézní skeleton je saturován tekutinou, značeno indexem  $L$  (z Angl. liquid). Tato složka obecně představuje jakoukoliv nestlačitelnou tekutinu. Nicméně ji v problémech zabývající se růstem lze považovat za krev.

Jak již bylo zmíněno v úvodní kapitole, růst biologických struktur je indukován celou řadou procesů vycházejících ze složitých fyziologických vlastností dané tkáně pracující s celou řadou růstových faktorů, nutričních prvků hormonů atd. Zde byla pro jednoduchost pro všechny tyto substance zavedena jediná složka  $N$  (z Angl. nutrients) představující veškeré živiny, které v tkáni účinkují. Předpokládá se, že živiny jsou v biologických systémech distribuovány primárně krevním oběhem, proto bylo možné zavést jedinou rychlost pro tekutou i nutriční složku  $\dot{\mathbf{x}}_F$ .

Připomeňme, že důvodu nestlačitelnosti platí

$$\rho^{\alpha R} = \text{konst.}, \quad (\rho^{\alpha R})'_\alpha = 0. \quad (3.1)$$

Pro zjednodušení bylo dále zanedbané zrychlení jednotlivých složek. Model vychází z podmínek rovnováhy vícefázových médií uvedených v předchozí kapitole. Konkrétně z podmínek zachování hmotnosti pro všechny složky

$$(\rho^S)'_S + \rho^S \text{div } \dot{\mathbf{x}}_S = \hat{\rho}^S, \quad (3.2)$$

$$(\rho^N)'_N + \rho^N \text{div } \dot{\mathbf{x}}_F = \hat{\rho}^N. \quad (3.3)$$

$$(\rho^L)'_L + \rho^L \text{div } \dot{\mathbf{x}}_L = \hat{\rho}^L. \quad (3.4)$$

S využitím vztahu 3.5:

$$(\rho^\alpha)'_\alpha = (n^\alpha \rho^{\alpha R})'_\alpha = (n^\alpha)'_\alpha \rho^{\alpha R} + n^\alpha (\rho^{\alpha R})'_\alpha = (n^\alpha)'_\alpha \rho^{\alpha R}, \quad (3.5)$$

byly rovnice 3.2 až 3.4 upraveny do následujících tvarů:

$$(n^S)'_S + n^S \text{div } \dot{\mathbf{x}}_S = \frac{\hat{\rho}^\alpha}{\rho^{SR}}, \quad (3.6)$$

$$(n^N)'_N + n^N \text{div } \dot{\mathbf{x}}_N = \frac{\hat{\rho}^\alpha}{\rho^{NR}}, \quad (3.7)$$

$$(n^L)'_L + n^L \text{div } \dot{\mathbf{x}}_L = \frac{\hat{\rho}^\alpha}{\rho^{LR}}. \quad (3.8)$$

Dále podmínek rovnováhy hybnosti pro kapalnou a nutriční složku

$$\text{div } \mathbf{T}^N + \rho^N \mathbf{b} = \hat{\rho}^N (\mathbf{w}_{NS} + \dot{\mathbf{x}}_S) - \hat{\mathbf{p}}^N, \quad (3.9)$$

$$\operatorname{div} \mathbf{T}^L + \rho^L \mathbf{b} = \hat{\rho}^L (\mathbf{w}_{LS} + \dot{\mathbf{x}}_S) - \hat{\mathbf{p}}^L \quad (3.10)$$

a podmínek rovnováhy hybnosti pro celou směs

$$\operatorname{div} (\mathbf{T}^{SNL}) + (\rho^{SNL}) \mathbf{b} + \underbrace{\hat{\mathbf{p}}^S + \hat{\mathbf{p}}^F}_{=0} = \hat{\rho}^S \dot{\mathbf{x}}_S + \hat{\rho}^F \dot{\mathbf{x}}_F, \quad (3.11)$$

kde  $\mathbf{T}^{SNL} = \mathbf{T}^S + \mathbf{T}^N + \mathbf{T}^L$  a  $\rho^{SNL} = \rho^S + \rho^N + \rho^L$ .

### 3.1 Konstitutivní modelování

Model je potřeba doplnit o konstitutivní vztahy pro napětí, rychlost a objemový nárůst. Při odvozování konstitutivních vztahů bylo nutné dodržet termodynamické principy, viz 2.28. Rovnice 2.5 je nutnou podmínkou omezující objemový nárůst jednotlivých složek. Proto byla použita v nerovnici entropie. Bylo zde využito principu Lagrangeových multiplikátorů. Pro zjednodušení zápisu bylo v dalším přistoupeno k novému značení operátorů divergence a gradientu ve smyslu  $\operatorname{div}(\dots) \rightarrow \nabla \cdot (\dots)$ ,  $\operatorname{grad}(\dots) \rightarrow \nabla(\dots)$  a  $\operatorname{Grad}(\dots) \rightarrow \nabla_X(\dots)$ .

Podmínka 2.5 byla přenásobena Lagrangeovým multiplikátorem  $\lambda$

$$\lambda \left[ - (n^S)'_S - (n^L)'_L - (n^N)'_N + \nabla n^L \cdot \mathbf{w}_{LS} + \nabla n^N \cdot \mathbf{w}_{NS} \right] = 0. \quad (3.12)$$

Dále pak, jednotlivé podmínky rovnováhy hmotnosti byly vynásobeny svým specifickým multiplikátorem  $\lambda^\alpha$

$$\lambda^\alpha \left[ (n^\alpha)'_\alpha + n^\alpha (\mathbf{D}_\alpha \cdot \mathbf{I}) - \frac{\hat{\rho}^\alpha}{\rho^{\alpha R}} \right] = 0. \quad (3.13)$$

Nerovnice entropie, viz 2.28, pro naše tři složky má tvar

$$\sum_{\alpha=1}^3 \left\{ -\rho^\alpha (\psi^\alpha)'_\alpha - \hat{\rho}^\alpha (\psi^\alpha - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_\alpha \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha) + \mathbf{T}^\alpha \cdot \mathbf{D}_\alpha - \hat{\mathbf{p}}^\alpha \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha \right\} \geq 0. \quad (3.14)$$

Dosazením 3.12 a 3.13 pro S, L, F do 3.14 bylo získáno

$$\begin{aligned} & \mathbf{D}_S \cdot \left[ \mathbf{T}^S - 2n^S \rho^{SR} \mathbf{F}_S \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}_S} \mathbf{F}_S^T + \lambda^S n^S \mathbf{I} \right] + \mathbf{D}_L \cdot \left[ \mathbf{T}^L - n^L \rho^{LR} J_L \frac{\partial \psi}{\partial J_L} \mathbf{I} + \lambda^L n^L \mathbf{I} \right] \\ & + \mathbf{D}_N \cdot \left[ \mathbf{T}^N - n^N \rho^{NR} J_N \frac{\partial \psi}{\partial J_N} \mathbf{I} + \lambda^N n^N \mathbf{I} \right] - (n^S)'_S \left[ \lambda - \lambda^S + n^S \rho^{SR} \frac{\partial \psi^S}{\partial n^S} \right] \\ & - (n^L)'_L \left[ \lambda - \lambda^L + n^L \rho^{LR} \frac{\partial \psi^L}{\partial n^L} \right] - (n^N)'_N \left[ \lambda - \lambda^N + n^N \rho^{NR} \frac{\partial \psi^N}{\partial n^N} \right] \\ & - \hat{\rho}^L \left[ (\psi^L - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_L \cdot \dot{\mathbf{x}}_L + \frac{1}{\rho^{LR}} \lambda^L) - (\psi^S - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_S \cdot \dot{\mathbf{x}}_S + \frac{1}{\rho^{SR}} \lambda^S) \right] \\ & - \hat{\rho}^N \left[ (\psi^N - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_N \cdot \dot{\mathbf{x}}_N + \frac{1}{\rho^{NR}} \lambda^N) - (\psi^S - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_S \cdot \dot{\mathbf{x}}_S + \frac{1}{\rho^{SR}} \lambda^S) \right] \\ & - \mathbf{w}_{LS} \cdot \left[ \hat{\mathbf{p}}^L - \lambda \nabla n^L \right] - \mathbf{w}_{NS} \cdot \left[ \hat{\mathbf{p}}^N - \lambda \nabla n^N \right] \geq 0. \end{aligned} \quad (3.15)$$

Nerovnice 3.15 musí platit i pro pevně zvolené hodnoty systémových proměnných. Potom musí platit

$$\begin{aligned}
& \mathbf{D}_S \cdot \underbrace{\left[ \mathbf{T}^S - 2n^S \rho^{SR} \mathbf{F}_S \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}_S} \mathbf{F}_S^T + \lambda^S n^S \mathbf{I} \right]}_{=0} + \mathbf{D}_L \cdot \underbrace{\left[ \mathbf{T}^L - n^L \rho^{LR} J_L \frac{\partial \psi}{\partial J_L} \mathbf{I} + \lambda^L n^L \mathbf{I} \right]}_{=0} + \\
& \mathbf{D}_N \cdot \underbrace{\left[ \mathbf{T}^N - n^N \rho^{NR} J_N \frac{\partial \psi}{\partial J_N} \mathbf{I} + \lambda^N n^N \mathbf{I} \right]}_{=0} - (n^S)'_S \underbrace{\left[ \lambda - \lambda^S + n^S \rho^{SR} \frac{\partial \psi^S}{\partial n^S} \right]}_{=0} - \\
& (n^L)'_L \underbrace{\left[ \lambda - \lambda^L + n^L \rho^{LR} \frac{\partial \psi^L}{\partial n^L} \right]}_{=0} - (n^N)'_N \underbrace{\left[ \lambda - \lambda^N + n^N \rho^{NR} \frac{\partial \psi^N}{\partial n^N} \right]}_{=0} + \underbrace{\text{Dis}}_{\geq 0} \geq 0, \quad (3.16)
\end{aligned}$$

kde

$$\text{Dis} = -\hat{\rho}^L \left[ (\psi^L - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_L \cdot \dot{\mathbf{x}}_L + \frac{1}{\rho^{LR}} \lambda^L) - (\psi^S - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_S \cdot \dot{\mathbf{x}}_S + \frac{1}{\rho^{SR}} \lambda^S) \right] \quad (3.17)$$

$$- \hat{\rho}^N \left[ (\psi^N - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_N \cdot \dot{\mathbf{x}}_N + \frac{1}{\rho^{NR}} \lambda^N) - (\psi^S - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_S \cdot \dot{\mathbf{x}}_S + \frac{1}{\rho^{SR}} \lambda^S) \right] \quad (3.18)$$

$$- \mathbf{w}_{LS} \cdot \left[ \hat{\mathbf{p}}^L - \lambda \nabla n^L \right] - \mathbf{w}_{NS} \cdot \left[ \hat{\mathbf{p}}^N - \lambda \nabla n^N \right] \quad (3.19)$$

Se splněním následujících podmínek

$$\alpha_{\beta \{0,1,2,3\}} \geq 0, \quad (3.20)$$

$$\delta_{\hat{\rho}}^N \geq 0, \quad (3.21)$$

$$\delta_{\hat{\rho}}^{LN} \geq 0 \quad (3.22)$$

pak pro interakční síly a výměny hustot z disipační části nerovnice entropie platí

$$\hat{\mathbf{p}}^L = \lambda \nabla n^L - \mathbf{S}_L \mathbf{w}_{LS} - \beta_{\hat{\mathbf{p}}}^{LN} \mathbf{w}_{NS}, \quad (3.23)$$

$$\hat{\mathbf{p}}^N = \lambda \nabla n^N - \mathbf{S}_N \mathbf{w}_{NS} - \beta_{\hat{\mathbf{p}}}^{LN} \mathbf{w}_{NS}, \quad (3.24)$$

$$\hat{\rho}^L = -\delta_{\hat{\rho}}^L (\Psi^L - \Psi^S) - \delta_{\hat{\rho}}^{SLN} (\Psi^N - \Psi^S) - \delta_{\hat{\rho}}^{LN} (\Psi^L - \Psi^N), \quad (3.25)$$

$$\hat{\rho}^N = -\delta_{\hat{\rho}}^N (\Psi^N - \Psi^S) - \delta_{\hat{\rho}}^{SLN} (\Psi^L - \Psi^S) - \delta_{\hat{\rho}}^{LN} (\Psi^L - \Psi^N), \quad (3.26)$$

kde  $\Psi$  je chemický potenciál vyjádřen následovně:

$$\Psi^\alpha = \psi^\alpha - \frac{1}{2} \dot{\mathbf{x}}_\alpha \cdot \dot{\mathbf{x}}_\alpha + n^\alpha \frac{\partial \psi^\alpha}{\partial n^\alpha} + \frac{1}{\rho^{\alpha R}} \lambda. \quad (3.27)$$

### 3.1.1 Napětí

S uvážením  $\partial\Psi^{L,N}/\partial J_{L,N} = 0$  pak z nerovnice entropie 3.1 pro Cauchyův tenzor napětí pevné a tekuté složky plyne

$$\mathbf{T}^S = -n^S \lambda \mathbf{I} + \mathbf{T}_E^S = -n^S \lambda \mathbf{I} + 2\rho^S \mathbf{F} \frac{\partial \psi^S}{\partial \mathbf{C}_S} \mathbf{F}^T, \quad (3.28)$$

$$\mathbf{T}^F = -n^F \lambda \mathbf{I}, \quad (3.29)$$

kde  $\lambda$  je tlak,  $\mathbf{C}_S$  je pravý Cauchy-Greenův deformační tenzor,  $\psi^S$  je volná Helmholtzova energie a  $n^F$  je objemový poměr tekuté složky a živin ( $n^F = n^L + n^N$ ). Vliv volné energie na napětí tekutin byl v této práci zanedbán. Jak již bylo zmíněno na začátku textu, biologické tkáně vykazují anisotropní chování z důvodu jejich vláknité struktury. Z tohoto důvodu byl zaveden tenzor anisotropie  $\mathbf{M}$  jako

$$\mathbf{M} = \mathbf{A} \otimes \mathbf{A}, \quad (3.30)$$

kde  $\mathbf{A}$  je normalizovaný preferovaný směr vláken v počáteční konfiguraci a platí  $\|\mathbf{A}\| = 1$ . Energetický člen efektivního napětí byl vyjádřen pomocí prvních třech invariant tenzoru  $\mathbf{C}_S$

$$I_1 = \text{tr}(\mathbf{C}_S), \quad (3.31)$$

$$I_2 = \text{tr}(\det \mathbf{C}_S \mathbf{C}_S^{-T}), \quad (3.32)$$

$$I_3 = \det \mathbf{C}_S, \quad (3.33)$$

a prvních invariant tenzorů  $\mathbf{C}_S \mathbf{M}$ ,  $\mathbf{C}_S^2 \mathbf{M}$ ,

$$I_4 = \text{tr}(\mathbf{C}_S \mathbf{M}), \quad (3.34)$$

$$I_5 = \text{tr}(\mathbf{C}_S^2 \mathbf{M}). \quad (3.35)$$

Pro podrobnější odvození je čtenář odkázán na [13]. Helmholtzova volná energie tak byla rozdělena na izotropní část  $\Psi_{iso}^S$  závisující pouze na tenzoru deformace a na příčně izotropní část  $\Psi_{ti}^S$  závisující i na strukturním tenzoru vláken

$$\begin{aligned} \Psi^S &= \Psi^S(n^S, I_1, I_2, I_3, I_4, I_5) \\ &= \Psi_{iso}^S(n^S, I_1, I_2, I_3) + \Psi_{ti}^S(I_4, I_5) \\ &= \left(\frac{n^S}{n_0^S}\right)^n \Psi_{iso,neo}^S(n^S, I_1, I_2, I_3) + \Psi_{ti}^S(I_4, I_5), \end{aligned} \quad (3.36)$$

kde  $n$  je materiálový parametr identifikovaný v [11] pro hodnotu  $n = 2$ . Izotropní část volné energie byla ve [14] navržena ve tvaru

$$\Psi_{iso,neo}^S = \frac{1}{\rho_0^S} \left( \lambda^S \frac{1}{2} (\ln J_S)^2 - \mu^S \ln J_S + \frac{1}{2} \mu^S (I_1 - 3) \right), \quad (3.37)$$

kde  $\lambda^S$  a  $\mu^S$  jsou Lamého konstanty.

V měkkých tkáních se předpokládá, že vlákna nebudou klást odpor při zkracování. Z tohoto důvodu byla příčně izotropní část energie rozdělena v závislosti na čtvrté invariantě, viz [16], ve tvaru.

$$\Psi_{ti}^S = \begin{cases} \frac{1}{2\rho_0^S}\alpha_1(I_4 - 1)^{\alpha_2} & I_4 \geq 1, \\ 0 & I_4 \leq 1, \end{cases} \quad (3.38)$$

kde  $\alpha_1$  a  $\alpha_2$  jsou materiálové parametry představující tuhost vláken. Po dosazení 3.37, 3.38, 3.36 do 3.28 bylo pro efektivní napětí tuhé složky získáno

$$\mathbf{T}_E^S = \left(\frac{n^S}{n_{0S}^S}\right)^{n+1} J_S \mathbf{T}_{E,neo}^S + \frac{n^S}{n_{0S}^S} J_s \mathbf{T}_{E,ti}^S, \quad (3.39)$$

$$\mathbf{T}_{E,neo}^S = \frac{1}{J_S} [\mu^S(\mathbf{B}_S - \mathbf{I}) + \lambda^S(\log J_S)\mathbf{I}], \quad (3.40)$$

$$\mathbf{T}_{E,ti}^S = \frac{1}{J_S} \alpha_1 \alpha_2 [\text{tr}(\mathbf{m}) - 1]^{\alpha_2 - 1} \mathbf{m}, \quad (3.41)$$

kde  $\mathbf{B}_S$  je levý Cauchy-Greenův tenzor a  $\mathbf{m} = \mathbf{F}\mathbf{A} \otimes \mathbf{F}\mathbf{A}$  je strukturální tenzor v aktuální prostorové konfiguraci.

### 3.1.2 Relativní rychlost tekuté složky

Z nerovnice entropie dále plyne

$$\hat{\mathbf{p}}^F = \lambda \nabla n^F - \mathbf{S}_F \mathbf{w}_{FS}, \quad (3.42)$$

kde

$$\mathbf{S}_F = \frac{1}{S_F - \hat{\rho}^F} [\alpha_{F1}\mathbf{I} + \alpha_{F2}\mathbf{M}]^{-1} \quad (3.43)$$

je tenzor konduktivity mezi pevnou a tekutou složkou. Parametry  $\alpha_{F1}$  a  $\alpha_{F2}$  zde rozhodují mezi kompletně izotropním stavem materiálu ( $\alpha_{F2} = 0$ ) a kompletně anisotropním stavem materiálu ( $\alpha_{F1} = 0$ ). Materiálový parametr  $S_F$  byl v [14] navržen ve tvaru

$$S_F = \frac{k_0^S}{\mu^{FR}} \left[ \frac{n_{0S}^F}{n^F} \right] + \hat{\rho}^F, \quad (3.44)$$

kde  $n_0^F$  je objemový poměr všech tekutin,  $k_0^S$  je Darcyho permeabilita a  $\mu^{FR}$  je viskozita. Dosazením podmínky pro rovnováhu momentu hybnosti tekuté složky 3.10 do 3.42 byl získán konstitutivní tvar

$$\mathbf{w}_{FS} = \mathbf{K} [-n^F \nabla \lambda + \rho^F \mathbf{b} - \hat{\rho}^F \dot{\mathbf{x}}_S], \quad (3.45)$$

kde  $\mathbf{K} = \mathbf{S}^{F-1}$  je tenzor permeability.

### 3.1.3 Produkce hustoty živé tkáně

V této práci byl objemový nárůst tkáně uvažován pouze na úkor dodaných živin, platí tedy

$$\hat{\rho}^S = -\hat{\rho}^N, \quad \hat{\rho}^L = 0. \quad (3.46)$$

Z nerovnice entropie 3.1 pro  $\hat{\rho}^S$  plyne

$$\hat{\rho}^S = \delta_{\hat{\rho}}^N(\Psi^N - \Psi^S), \quad (3.47)$$

kde  $\delta_{\hat{\rho}}^N \geq 0$  a  $\Psi$  je chemický potenciál. Ve [16] je pro produkci hmoty tuhé složky postulován konstitutivní vztah vyhovující termodynamické restrikci ve tvaru

$$\begin{aligned} \hat{\rho}^S &= \hat{\rho}_{\max}^S \hat{\rho}_{n^N}^S \hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S, \\ \hat{\rho}_{n^N}^S &= -\exp[-K_{n^N}(n^N)^2] + 1, \\ \hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S &= -2 \exp[-\log(2)\tau_{vMi}/\tau_{vMi0}] + 1, \end{aligned} \quad (3.48)$$

kde  $\tau_{vMi}$  je napětí vztažené k efektivní části Kirchhoffova tenzoru napětí v dvou-rozměrném prostoru dané vztahem.

$$\tau_{vMi} = \sqrt{\tau_{1,1}^2 + \tau_{2,2}^2 - \tau_{1,1}\tau_{2,2} + 3\tau_{1,2}^2}. \quad (3.49)$$

$\tau_{vMi0}$  je optimální efektivní napětí ve stavu kdy nedochází k růstu,  $\hat{\rho}_{\max}^S$  a  $K_{n^N}$  jsou materiálové parametry biologické tkáně.

Je zde tedy předpokládáno, že růst tkáně závisí jak na přísunu živin, tak na mechanickém napětí. V [14] byl konstitutivní vztah rozšířen o člen související explicitně z deformací.

$$\begin{aligned} \hat{\rho}^S &= \hat{\rho}_{\max}^S \hat{\rho}_{n^N}^S \hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S \hat{\rho}_{J_S}^S, \\ \hat{\rho}_{J_S}^S &= -\exp[-K_{J_S}(J_S - 1)^2] + 1, \end{aligned} \quad (3.50)$$

kde  $K_{J_S}$  je opět materiálový parametr. Zde jsme se pro jednoduchost omezili pouze na tvar 3.48.

## 3.2 Model tkáně

Pro řešení problému růstu a remodelace byly za výchozí rovnice zvoleny bilance hybnosti pro celou směs, viz 3.11, bilance hmotnosti pro pevnou, resp. nutriční složku, viz 3.6, resp. 3.7 a celé směsi:

$$(n^S)'_S + (n^F)'_F + \rho^S \operatorname{div} \dot{\mathbf{x}}_S + \rho^F \operatorname{div} \dot{\mathbf{x}}_F - \frac{\hat{\rho}^S}{\rho^{SR}} + \frac{\hat{\rho}^S}{\rho^{NR}} = 0, \quad (3.51)$$

Po úpravách a využití vztahu 3.52:

$$\begin{aligned} (n^S)'_S + (n^F)'_F &= (n^S)'_S + (n^F)'_S + \operatorname{grad} n^F \cdot \dot{\mathbf{x}}_F - \operatorname{grad} n^F \cdot \dot{\mathbf{x}}_S \\ &= (n^S)'_S + (1 - n^S)'_S + \operatorname{grad} n^F \cdot (\dot{\mathbf{x}}_F - \dot{\mathbf{x}}_S) \\ &= \operatorname{grad} n^F \cdot \mathbf{w}_{FS}, \end{aligned} \quad (3.52)$$

vznikl systém čtyř rovnic o čtyřech neznámých veličinách  $\{\mathbf{u}_S, n^S, n^N, \lambda\}$  vyjádřený v prostorové konfiguraci:

$$\operatorname{div}(\mathbf{T}^S + \mathbf{T}^F) + (\rho^S + \rho^F)\mathbf{b} + \hat{\rho}^S \mathbf{w}_{FS} = 0, \quad (3.53)$$

$$\operatorname{grad}(n^F \mathbf{w}_{FS}) + \operatorname{tr} \mathbf{D}_S + \left[ \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right] \hat{\rho}^S = 0, \quad (3.54)$$

$$(n^S)'_S - \frac{1}{\hat{\rho}^{SR}} - n^S \operatorname{tr} \mathbf{D}_S = 0, \quad (3.55)$$

$$(n^N)'_S - \frac{1}{\rho^{NR}} \hat{\rho}^N - \operatorname{grad} n^N \dot{\mathbf{x}}_S + \operatorname{grad}(n^N \mathbf{w}_{FS}) = 0. \quad (3.56)$$

Řešení tohoto systému je předmětem následujících kapitol s přihlédnutím k apendixům A a B.



# 4. Numerické řešení

## 4.1 Slabá formulace

Systém 3.53 až 3.56 byl řešen pomocí metody konečných prvků. Celková oblast  $\Omega(t)$ , resp. její hranice  $\partial\Omega(t)$  byla rozdělena na části  $\partial_u\Omega$  a  $\partial_\lambda\Omega$  související s Dirichletovými okrajovými podmínkami pro posuvy a tlak. Dále pak na  $\partial_\sigma\Omega$  a  $\partial_w\Omega$  související s Neumannovými podmínkami. Přitom platí:

$$\partial\Omega = \partial_u\Omega \cup \partial_\sigma\Omega, \quad \partial_u\Omega \cap \partial_\sigma\Omega = \emptyset \quad (4.1)$$

$$\partial\Omega = \partial_\lambda\Omega \cup \partial_w\Omega, \quad \partial_\lambda\Omega \cap \partial_w\Omega = \emptyset. \quad (4.2)$$

Ve smyslu standardní Galerkinovy metody byly zavedeny prostory pro přípustná posunutí, tlaky a objemové poměry

$$\begin{aligned} V(t) &= \{\mathbf{v} | \mathbf{v} = \mathbf{u}_\partial \text{ na } \partial_u\Omega(t)\}, \\ P(t) &= \{p | p = \lambda_\partial \text{ na } \partial_\lambda\Omega(t)\}, \\ Q^S(t) &= \{\phi^S | \phi^S = n_\partial^S \text{ na } \partial_{\phi^S}\Omega(t)\}, \\ Q^N(t) &= \{\phi^N | \phi^N = n_\partial^N \text{ na } \partial_{\phi^N}\Omega(t)\}, \end{aligned} \quad (4.3)$$

a prostory pro testovací funkce

$$\begin{aligned} V_0(t) &= \{\mathbf{v} | \mathbf{v} = 0 \text{ na } \partial_u\Omega(t)\}, \\ P_0(t) &= \{p | p = 0 \text{ na } \partial_\lambda\Omega(t)\}, \\ Q_0^S(t) &= \{\phi^S | \phi^S = 0 \text{ na } \partial_{\phi^S}\Omega(t)\}, \\ Q_0^N(t) &= \{\phi^N | \phi^N = 0 \text{ na } \partial_{\phi^N}\Omega(t)\}, \end{aligned} \quad (4.4)$$

Slabá formulace problému 3.53 až 3.56 s řešením  $(\mathbf{u}, \lambda, n^S, n^N) \in V(t) \times P(t) \times Q^S(t) \times Q^N(t)$  byla získána vynásobením jednotlivých rovnic příslušnými testovacími funkcemi a zintegrováním per-partes. Pro  $t \geq 0$  platí:

$$\Phi_t((\mathbf{u}, \lambda, n^S, n^N); (\mathbf{v}, p, \phi^S, \phi^N)) = 0 \quad \forall (\mathbf{v}, p, \phi^S, \phi^N) \in V(t)_0 \times P(t)_0 \times Q_0^S(t) \times Q_0^N(t), \quad (4.5)$$

kde

$$\Phi_t((\mathbf{u}, \lambda, n^S, n^N); (\mathbf{v}, 0, 0, 0)) = \int_{\Omega} \left( \sum_{\alpha}^{S,F} \mathbf{T}^\alpha \right) : \nabla \mathbf{v} d\Omega - \int_{\Omega} \hat{\rho}^S \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{v} d\Omega - \int_{\partial\Omega} \mathbf{t} \cdot \mathbf{v} dS, \quad (4.6)$$

$$\begin{aligned}
\Phi_t((\mathbf{u}, \lambda, n^S, n^N); (\mathbf{0}, p, 0, 0)) &= \int_{\Omega} n^F \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla p d\Omega - \int_{\Omega} \left\{ tr \mathbf{D}_S + \left[ \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right) \hat{\rho}^S \right] p \right\} p d\Omega \\
&\quad - \int_{\partial\Omega} n^F \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{n} p dS, \\
\Phi_t((\mathbf{u}, \lambda, n^S, n^N); (\mathbf{0}, 0, \phi^S, 0)) &= \int_{\Omega} \left\{ (n^S)'_S - \frac{1}{\rho^{SR}} \hat{\rho}^S - n^S tr \mathbf{D}_S \right\} \phi^S d\Omega, \\
\Phi_t((\mathbf{u}, \lambda, n^S, n^N); (\mathbf{0}, 0, 0, \phi^N)) &= \int_{\Omega} \left\{ (n^N)'_S - \frac{1}{\rho^{NR}} \hat{\rho}^N - \nabla n^N \dot{\mathbf{u}} \right\} \phi^N d\Omega \\
&\quad - \int_{\Omega} n^N \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla \phi^N d\Omega \\
&\quad - \int_{\partial\Omega} n^N \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{n} \phi^N dS,
\end{aligned} \tag{4.7}$$

kde  $\mathbf{n}$  je vnější normála a  $\mathbf{t} = t \cdot \mathbf{n}$  je vektor trakčních sil působících na hranici  $\partial_{\sigma}\Omega$ .

## 4.2 Aktualizovaná Lagrangeova formulace

Z důvodu nelinearity podmínek rovnováhy a konstitutivních vztahů bylo nutné řešit úlohu inkrementální formulací, tedy hledat řešení pomocí konečného množství malých časových kroků, ve kterých jsou jednotlivé vztahy lineární.

V této práci byla zvolena aktualizovaná Lagrangeova formulace, ve které je za referenční konfiguraci považována poslední známá. Pro vyjádření budoucí konfigurace,  $\tilde{\Omega}$ , v čase  $t + \delta t$  závisející na posuvech pevné fáze byla zavedena perturbační rychlost  $\mathcal{V}$ ,  $\mathcal{V} \in V(t)$ ,

$$\tilde{\mathbf{x}} = \mathbf{x} + \tau \mathcal{V}(\mathbf{x}), \quad \tilde{\Omega} = \Omega\{\tilde{\mathbf{x}} | \mathbf{x} \in \Omega(t)\}, \tag{4.8}$$

kde  $\tau$  je perturbační čas.

Přírůstková formulace vychází z Newtonovy metody s funkcionalém  $\Phi$ , viz 4.5, vyjádřeným v čase  $t + \delta t$ . Se zavedením systému známých veličin  $\hat{\mathbf{S}} = (\hat{\mathbf{u}}, \hat{\lambda}, \hat{n}^S, \hat{n}^N)$  v čase  $t$  a systému testovacích funkcí  $\mathbf{Z} = (\mathbf{v}, p, \phi^S, \phi^N)$  pak pro nový stav  $\mathbf{S}(t + \delta t)$  platí

$$\Phi_{t+\delta t}(\mathbf{S}(t + \delta t), \mathbf{Z}) \approx \Phi_t(\hat{\mathbf{S}}, \mathbf{Z}) + \delta \hat{\Phi}_t(\hat{\mathbf{S}}, \mathbf{Z}) \circ (\delta \mathbf{S}, \delta t \mathcal{V}) \stackrel{!}{=} 0, \tag{4.9}$$

$$\implies \delta \hat{\Phi}_t(\hat{\mathbf{S}}, \mathbf{Z}) \circ (\delta \mathbf{S}, \delta t \mathcal{V}) = -\Phi_t(\hat{\mathbf{S}}, \mathbf{Z}), \tag{4.10}$$

kde

$$\begin{aligned}
\mathbf{u} &= \hat{\mathbf{u}} + \delta\mathbf{u}, & \delta\mathbf{u} &= \dot{\mathbf{u}}\delta t, \\
\lambda &= \hat{\lambda} + \delta\lambda, & \delta\lambda &= \dot{\lambda}\delta t, \\
n^S &= \hat{n}^S + \delta n^S, & \delta n^S &= \dot{n}^S\delta t, \\
n^N &= \hat{n}^N + \delta n^N, & \delta n^N &= \dot{n}^N\delta t.
\end{aligned} \tag{4.11}$$

Linearizace jednotlivých konstitutivních vztahů byla provedena pomocí materiálové derivace  $(\dot{\dots}) = \frac{d(\dots)}{d\tau}|_{\tau=0}$ . Perturbace napětí  $\delta\mathbf{T}^F$ ,  $\delta\mathbf{T}^S$ , relativní rychlosti tekutin  $\delta\mathbf{w}_{FS}$  a nárůstu hustoty  $\delta\hat{\rho}^S$  jsou uvedena v appendixu B.1. Volbou referenčního stavu  $\mathbf{S} = (\mathbf{u}, \lambda, n^S, n^N)$  a jeho perturbace  $\delta\mathbf{S} = (\delta\mathbf{u}, \delta\lambda, \delta n^S, \delta n^N)$  a s přihlédnutím k appendixům A a B pro levou stranu rovnice 4.10 platí

$$\begin{aligned}
\delta\Phi_t(\mathbf{S}; (\mathbf{v}, 0, 0, 0)) \circ (\delta\mathbf{S}, \delta\mathcal{V}) &= \int_{\Omega} \mathbf{T}^S : \nabla\mathbf{v}\nabla \cdot \delta\mathcal{V}d\Omega + \int_{\Omega} \delta\mathbf{T}^S : \nabla\mathbf{v}d\Omega \\
&\quad - \int_{\Omega} \mathbf{T}^S : (\nabla\mathbf{v}\nabla\delta\mathcal{V})d\Omega \\
&\quad + \int_{\Omega} \mathbf{T}^F : \nabla\mathbf{v}\nabla \cdot \delta\mathcal{V}d\Omega + \int_{\Omega} \delta\mathbf{T}^F : \nabla\mathbf{v}d\Omega \\
&\quad - \int_{\Omega} \mathbf{T}^F : (\nabla\mathbf{v}\nabla\delta\mathcal{V})d\Omega \\
&\quad - \int_{\Omega} \delta\hat{\rho}^S \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{v} + \hat{\rho}^S \delta\mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{v} + \hat{\rho}^S \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{v}\nabla \cdot \delta\mathcal{V}d\Omega \\
&\quad - \int_{\partial\Omega} \delta\mathbf{t} \cdot \mathbf{v}dS,
\end{aligned} \tag{4.12}$$

$$\begin{aligned}
\delta\Phi_t(\mathbf{S}; (\mathbf{0}, p, 0, 0)) \circ (\delta\mathbf{S}, \delta\mathcal{V}) &= \int_{\Omega} n^F \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla p \nabla \cdot \delta\mathcal{V} + \delta n^F \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla p + n^F \delta\mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla p \\
&\quad - n^F \mathbf{w}_{FS} \cdot (\nabla p \nabla \delta\mathcal{V})d\Omega \\
&\quad - \int_{\Omega} \left\{ \delta(\text{tr}\mathbf{D}_S) + \left[ \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right) \delta\hat{\rho}^S \right] p \right. \\
&\quad \left. + \left\{ \text{tr}\mathbf{D}_S + \left[ \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right) \hat{\rho}^S \right] p \nabla \cdot \delta\mathcal{V} \right\} \right. \\
&\quad \left. - \int_{\partial\Omega} \delta(n^F \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{n})pdS,
\end{aligned} \tag{4.13}$$

$$\begin{aligned}
\delta\Phi_t(\mathbf{S}; (\mathbf{0}, 0, \phi^S, 0)) \circ (\delta\mathbf{S}, \delta\mathcal{V}) &= \int_{\Omega} \left\{ \delta(n^S)'_S - \frac{1}{\rho^{SR}} \delta\hat{\rho}^S - \delta n^S \text{tr} \mathbf{D}_S - n^S \delta(\text{tr} \mathbf{D}_S) \right\} \phi^S \\
&\quad + \left\{ (n^S)'_S - \frac{1}{\rho^{SR}} \hat{\rho}^S - n^S \text{tr} \mathbf{D}_S \right\} \phi^S \nabla \cdot \mathcal{V} d\Omega,
\end{aligned} \tag{4.14}$$

$$\begin{aligned}
\delta\Phi_t(\mathbf{S}; (\mathbf{0}, 0, 0, \phi^N)) \circ (\delta\mathbf{S}, \delta\mathcal{V}) &= \int_{\Omega} \left\{ \delta(n^N)'_S - \frac{1}{\rho^{NR}} \delta\hat{\rho}^N - (\nabla \delta n^N - \nabla n^N \nabla \delta\mathcal{V}) \mathbf{u} \right. \\
&\quad \left. - \nabla n^N \delta \mathbf{u} \right\} \phi^N \\
&\quad + \left\{ (n^N)'_S - \frac{1}{\rho^{NR}} \hat{\rho}^N - \nabla n^N \mathbf{u} \right\} \phi^N \nabla \cdot \delta\mathcal{V} d\Omega \\
&\quad - \int_{\Omega} n^N \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla \phi^N \nabla \cdot \delta\mathcal{V} + \delta n^N \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla \phi^N \\
&\quad + n^N \delta \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla \phi^N - n^N \mathbf{w}_{FS} \cdot (\nabla \phi^N \nabla \delta\mathcal{V}) d\Omega \\
&\quad - \int_{\partial\Omega} \delta(n^N \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{n}) \phi^N dS.
\end{aligned} \tag{4.15}$$

### 4.3 Časová diskretizace

Pro řešení problémů na bázi TPM bylo např. v [7] navržena časová integrace pomocí implicitních metod typu Runge-Kutta (DIRK). Dále pak model remodelace sinusoid v jaterního parenchymu, taktéž na bázi TPM, byl v [15] řešen pomocí Newmarkovy metody. V této práci jsme se omezili pouze na metodu konečných diferencí. Časový interval  $[0, T]$  byl rozdělen na konečný počet ekvidistantních uzlů  $t_k$ ,  $k = 0, 1, 2, \dots, n$ . Značení  ${}^k a$  zde odpovídá funkční hodnotě  $a(t_k)$ . S volbou zpětných diferencí byly 1. a 2. časové derivace aproximovány

$$\begin{aligned}
\dot{a}(t) &\approx \frac{{}^k a - a}{\delta t} = \frac{\delta^k a}{\delta t}, \\
\ddot{a}(t) &\approx \frac{{}^k a - 2a + {}^{k-2} a}{(\delta t)^2} = \frac{\delta^k a - \delta a}{(\delta t)^2}.
\end{aligned} \tag{4.16}$$

Aproximace  $\ddot{a}(t)$  je zde uvedena, neboť se v přírůstkové formulaci vyskytují perturbace prvních časových derivací, například  $\delta \mathbf{u}$ . Ze 4.11 pak plyne  $\delta \mathbf{u} = \mathbf{u} \delta t$ .

Konvektivní rychlost byla taktéž aproximována zpětnými diferencemi, tedy

$\mathcal{V} \approx \frac{\delta^k \mathbf{u}}{\delta t}$ . Připomeňme, že platí  $\delta \mathcal{V} = \mathcal{V} \delta t$ . Časovou diskretizací 4.7 bylo získáno

$$\begin{aligned}
\Phi_k(\{\mathbf{S}^l\}_{l \leq k}; (\mathbf{v}, 0, 0, 0)) &= \int_{\Omega} \left( \sum_{\alpha}^{S,F} {}^k \mathbf{T}^{\alpha} \right) \cdot \nabla \mathbf{v} d\Omega - \int_{\Omega} {}^k \hat{\rho}^{Sk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{v} d\Omega - \int_{\partial\Omega} {}^k \mathbf{t} \cdot \mathbf{v} dS, \\
\Phi_k(\{\mathbf{S}^l\}_{l \leq k}; (\mathbf{0}, p, 0, 0)) &= \int_{\Omega} {}^k n^{Fk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla p d\Omega - \int_{\Omega} \left\{ tr^k \mathbf{D}_S + \left[ \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right) {}^k \hat{\rho}^S \right] p \right\} d\Omega \\
&\quad - \int_{\partial\Omega} {}^k n^{Fk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{n} p, \\
\Phi_k(\{\mathbf{S}^l\}_{l \leq k}; (\mathbf{0}, 0, \phi^S, 0)) &= \int_{\Omega} \left\{ \frac{\delta^k n^S}{\delta t} - \frac{1}{\rho^{SR}} {}^k \hat{\rho}^S - n^S tr^k \mathbf{D}_S \right\} \phi^S d\Omega, \\
\Phi_k(\{\mathbf{S}^l\}_{l \leq k}; (\mathbf{0}, 0, 0, \phi^N)) &= \int_{\Omega} \left\{ \frac{\delta^k n^N}{\delta t} - \frac{1}{\rho^{NR}} {}^k \hat{\rho}^N - \nabla^k n^N \frac{\delta^k \mathbf{u}}{\delta t} \right\} \phi^N d\Omega \\
&\quad - \int_{\Omega} {}^k n^{Nk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla \phi^N d\Omega \\
&\quad - \int_{\partial\Omega} {}^k n^{Nk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{n} \phi^N dS.
\end{aligned} \tag{4.17}$$

Diskretizací 4.12 až 4.15 vyjádřené v čase  $t \in [t_k, t_{k+1}]$  a dosazením  $\delta \mathcal{V} = \delta^k \mathbf{u}$  jsme získali

$$\begin{aligned}
\delta \Phi_k(\hat{\mathbf{S}}, \{\mathbf{S}^l\}_{l \leq k+1}; (\mathbf{v}, 0, 0, 0)) \circ (\delta \mathbf{S}) &= \int_{\Omega} {}^k \mathbf{T}^S : \nabla \mathbf{v} \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} d\Omega + \int_{\Omega} \delta^{k+1} \mathbf{T}^S : \nabla \mathbf{v} d\Omega \\
&\quad - \int_{\Omega} {}^k \mathbf{T}^S : (\nabla \mathbf{v} \nabla \delta^k \mathbf{u}) d\Omega \\
&\quad + \int_{\Omega} {}^k \mathbf{T}^F : \nabla \mathbf{v} \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} d\Omega + \int_{\Omega} \delta^{k+1} \mathbf{T}^F : \nabla \mathbf{v} d\Omega \\
&\quad - \int_{\Omega} {}^k \mathbf{T}^F : (\nabla \mathbf{v} \nabla \delta^k \mathbf{u}) d\Omega \\
&\quad - \int_{\Omega} \delta^{k+1} \hat{\rho}^{Sk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{v} + {}^k \hat{\rho}^S \delta^{k+1} \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{v} \\
&\quad + {}^k \hat{\rho}^{Sk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{v} \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} d\Omega \\
&\quad - \int_{\partial\Omega} \delta^{k+1} \mathbf{t} \cdot \mathbf{v} dS.
\end{aligned} \tag{4.18}$$

$$\begin{aligned}
\delta\Phi_t(\hat{\mathbf{S}}, \{\mathbf{S}^l\}_{l \leq k+1}; (\mathbf{0}, p, 0, 0)) \circ (\delta\mathbf{S}) &= \int_{\Omega} {}^k n^F {}^k \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla p \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} + \delta^{k+1} n^F {}^k \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla p \\
&\quad + {}^k n^F \delta^{k+1} \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla p - {}^k n^F {}^k \mathbf{w}_{FS} \cdot (\nabla p \nabla \delta^k \mathbf{u}) d\Omega \\
&\quad - \int_{\Omega} \left\{ \text{tr} \left( \nabla \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u} - \delta^k \mathbf{u}}{\delta t} - \nabla \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u}}{\delta t} \nabla \delta^k \mathbf{u} \right) \right. \\
&\quad \left. + \left[ \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right) \delta^{k+1} \hat{\rho}^S \right] p \right. \\
&\quad \left. + \left\{ \text{tr}^k \mathbf{D}_S + \left[ \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right)^k \hat{\rho}^S \right] p \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} \right\} \right. \\
&\quad \left. - \int_{\partial\Omega} \delta^{k+1} (n^F \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{n}) p dS, \right. \\
\end{aligned} \tag{4.19}$$

$$\begin{aligned}
\delta\Phi_t(\hat{\mathbf{S}}, \{\mathbf{S}^l\}_{l \leq k+1}; (\mathbf{0}, 0, \phi^S, 0)) \circ (\delta\mathbf{S}) &= \int_{\Omega} \left\{ \frac{\delta^{k+1} n^S}{\delta t} - \frac{1}{\rho^{SR}} \delta^{k+1} \hat{\rho}^S - \delta^{k+1} n^S \text{tr}^k \mathbf{D}_S \right. \\
&\quad \left. - {}^k n^S \text{tr} \left( \nabla \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u} - \delta^k \mathbf{u}}{\delta t} - \nabla \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u}}{\delta t} \nabla \delta^k \mathbf{u} \right) \right\} \phi^S \\
&\quad + \left\{ \frac{\delta^{k+1} n^S}{\delta t} - \frac{1}{\rho^{SR}} {}^k \hat{\rho}^S - {}^k n^S \text{tr}^k \mathbf{D}_S \right\} \phi^S \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} d\Omega, \\
\end{aligned} \tag{4.20}$$

$$\begin{aligned}
\delta\Phi_t(\hat{\mathbf{S}}, \{\mathbf{S}^l\}_{l \leq k+1}; (\mathbf{0}, 0, 0, \phi^N)) \circ (\delta\mathbf{S}) &= \int_{\Omega} \left\{ \frac{\delta^{k+1} n^N}{\delta t} - \frac{1}{\rho^{NR}} \delta^{k+1} \hat{\rho}^N \right. \\
&\quad \left. - (\nabla \delta^{k+1} n^N - \nabla^k n^N \nabla \delta^k \mathbf{u}) \frac{\delta^k \mathbf{u}}{\delta t} \right. \\
&\quad \left. - \nabla^k n^N \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u} - \delta^k \mathbf{u}}{\delta t} \right\} \phi^N \\
&\quad + \left\{ \frac{\delta^{k+1} n^N}{\delta t} - \frac{1}{\rho^{NR}} {}^{k+1} \hat{\rho}^N \right. \\
&\quad \left. - \nabla^k n^N \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u}}{\delta t} \right\} \phi^N \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} d\Omega \\
&\quad - \int_{\Omega} {}^k n^N {}^k \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla \phi^N \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} + \delta^{k+1} n^N {}^k \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla \phi^N \\
&\quad + {}^k n^N \delta^{k+1} \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla \phi^N \\
&\quad - {}^k n^N {}^k \mathbf{w}_{FS} \cdot (\nabla \phi^N \nabla \delta^k \mathbf{u}) d\Omega \\
&\quad - \int_{\partial\Omega} \delta^{k+1} (n^N \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{n}) \phi^N dS. \\
\end{aligned} \tag{4.21}$$

Pro tvary  $\delta^{k+1}\mathbf{T}^S$ ,  $\delta^{k+1}\mathbf{T}^F$ ,  $\delta^{k+1}\mathbf{w}_{FS}$  a  $\delta^{k+1}\hat{\rho}^S$  se autor opět odkazuje do appendixu B.2. Úlohu 4.5 v časové hladině  $t_{k+1}$  je nyní možné formulovat následovně: Najít čtveřici neznámých  $(\delta^{k+1}\mathbf{u}, \delta^{k+1}\lambda, \delta^{k+1}n^S, \delta^{k+1}n^N) \in \delta V(t_{k+1}) \times \delta P(t_{k+1}) \times \delta Q^S(t_{k+1}) \times \delta Q^N(t_{k+1})$ , tak že platí

$$\begin{aligned}
& \int_{\Omega} {}^k\mathbf{T}^S : \nabla \mathbf{v} \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} \, d\Omega + \int_{\Omega} \delta^{k+1} \mathbf{T}^S : \nabla \mathbf{v} \, d\Omega - \int_{\Omega} {}^k\mathbf{T}^S : (\nabla \mathbf{v} \nabla \delta^k \mathbf{u}) \, d\Omega \\
& + \int_{\Omega} {}^k\mathbf{T}^F : \nabla \mathbf{v} \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} \, d\Omega + \int_{\Omega} \delta^{k+1} \mathbf{T}^F : \nabla \mathbf{v} \, d\Omega - \int_{\Omega} {}^k\mathbf{T}^F : (\nabla \mathbf{v} \nabla \delta^k \mathbf{u}) \, d\Omega \\
& - \int_{\Omega} \delta^{k+1} \hat{\rho}^{Sk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{v} + {}^k \hat{\rho}^S \delta^{k+1} \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{v} + {}^k \hat{\rho}^{Sk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{v} \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} \, d\Omega \\
& - \int_{\partial\Omega} \delta^{k+1} \mathbf{t} \cdot \mathbf{v} \, dS = - \int_{\Omega} \left( \sum_{\alpha}^{S,F} {}^k\mathbf{T}^{\alpha} \right) \cdot \nabla \mathbf{v} \, d\Omega + \int_{\Omega} {}^k \hat{\rho}^{Sk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega + \int_{\partial\Omega} {}^k \mathbf{t} \cdot \mathbf{v} \, dS,
\end{aligned} \tag{4.22}$$

pro všechna  $\mathbf{v} \in V_0(t_k)$ ,

$$\begin{aligned}
& \int_{\Omega} {}^k n^{Fk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla p \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} + \delta^{k+1} n^{Fk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla p + {}^k n^F \delta^{k+1} \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla p \\
& - {}^k n^{Fk} \mathbf{w}_{FS} \cdot (\nabla p \nabla \delta^k \mathbf{u}) \, d\Omega \\
& - \int_{\Omega} \left\{ \text{tr} \left( \nabla \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u} - \delta^k \mathbf{u}}{\delta t} - \nabla \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u}}{\delta t} \nabla \delta^k \mathbf{u} \right) + \left[ \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right) \delta^{k+1} \hat{\rho}^S \right] p \right. \\
& \left. + \left\{ \text{tr}^k \mathbf{D}_S + \left[ \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right) {}^k \hat{\rho}^S \right] p \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} \right\} p \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} \, d\Omega \right. \\
& \left. - \int_{\partial\Omega} \delta^{k+1} (n^F \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{n}) p \, dS = - \int_{\Omega} {}^k n^{Fk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla p \, d\Omega + \int_{\Omega} \left\{ \text{tr}^k \mathbf{D}_S + \left[ \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right) {}^k \hat{\rho}^S \right] p \right\} p \, d\Omega \right. \\
& \left. + \int_{\partial\Omega} {}^k n^{Fk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{n} p, \right.
\end{aligned} \tag{4.23}$$

pro všechna  $p \in P_0(t_k)$ ,

$$\begin{aligned}
& \int_{\Omega} \left\{ \frac{\delta^{k+1} n^S - \delta^k n^S}{\delta t} - \frac{1}{\rho^{SR}} \delta^{k+1} \hat{\rho}^S - \delta^{k+1} n^S \text{tr}^k \mathbf{D}_S \right. \\
& \left. - {}^k n^S \text{tr} \left( \nabla \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u} - \delta^k \mathbf{u}}{\delta t} - \nabla \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u}}{\delta t} \nabla \delta^k \mathbf{u} \right) \right\} \phi^S + \\
& \left\{ \frac{\delta^{k+1} n^S}{\delta t} - \frac{1}{\rho^{SR}} {}^k \hat{\rho}^S - {}^k n^S \text{tr}^k \mathbf{D}_S \right\} \phi^S \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} \, d\Omega = - \int_{\Omega} \left\{ \frac{\delta^k n^S}{\delta t} - \frac{1}{\rho^{SR}} {}^k \hat{\rho}^S - n^S \text{tr}^k \mathbf{D}_S \right\} \phi^S \, d\Omega,
\end{aligned} \tag{4.24}$$

pro všechna  $\phi^S \in Q_0^S(t_k)$  a

$$\begin{aligned}
& \int_{\Omega} \left\{ \frac{\delta^{k+1}n^N - \delta^k n^N}{\delta t} - \frac{1}{\rho^{NR}} \delta^{k+1} \hat{\rho}^N - (\nabla \delta^{k+1} n^N - \nabla^k n^N \nabla \delta^k \mathbf{u}) \frac{\delta^k \mathbf{u}}{\delta t} \right. \\
& \left. - \nabla^k n^N \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u} - \delta^k \mathbf{u}}{\delta t} \right\} \phi^N \\
& + \left\{ \frac{\delta^{k+1} n^N}{\delta t} - \frac{1}{\rho^{NR}} \delta^{k+1} \hat{\rho}^N - \nabla^k n^N \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u}}{\delta t} \right\} \phi^N \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} d\Omega \\
& - \int_{\Omega} {}^k n^{Nk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla \phi^N \nabla \cdot \delta^k \mathbf{u} + \delta^{k+1} n^{Nk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla \phi^N \\
& + {}^k n^N \delta^{k+1} \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla \phi^N - {}^k n^{Nk} \mathbf{w}_{FS} \cdot (\nabla \phi^N \nabla \delta^k \mathbf{u}) d\Omega \\
& - \int_{\partial\Omega} \delta^{k+1} (n^N \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{n}) \phi^N dS = - \int_{\Omega} \left\{ \frac{\delta^k n^N}{\delta t} - \frac{1}{\rho^{NR}} \delta^k \hat{\rho}^N - \nabla^k n^N \frac{\delta^k \mathbf{u}}{\delta t} \right\} \phi^N d\Omega \\
& + \int_{\Omega} {}^k n^{Nk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \nabla \phi^N d\Omega + \int_{\partial\Omega} {}^k n^{Nk} \mathbf{w}_{FS} \cdot \mathbf{n} \phi^N dS
\end{aligned} \tag{4.25}$$

pro všechna  $\phi^N \in Q_0^N(t_k)$ .

Prostorová diskretizace byla provedena metodou konečných prvků (MKP). Oblast  $\Omega$  byla rozdělena na  $m$  čtyř uzlových elementů  $\Omega_e$ . Pro splnění Babuška–Brezziho podmínky, viz [9], byly pro aproximace posuvů voleny kvadratické funkce. Ostatní veličiny byly aproximovány lineárně. Po aplikaci MKP na 4.22 až 4.25 vznikl lineární systém

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A}_{11} & \mathbf{A}_{12} & \mathbf{A}_{13} & \mathbf{A}_{14} \\ \mathbf{A}_{21} & \mathbf{A}_{22} & \mathbf{A}_{23} & \mathbf{A}_{24} \\ \mathbf{A}_{31} & \mathbf{A}_{32} & \mathbf{A}_{33} & \mathbf{0} \\ \mathbf{A}_{41} & \mathbf{A}_{42} & \mathbf{A}_{43} & \mathbf{A}_{44} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \underline{\mathbf{u}} \\ \underline{\mathbf{n}}^S \\ \underline{\mathbf{n}}^N \\ \underline{\boldsymbol{\lambda}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{f}_1 \\ \mathbf{f}_2 \\ \mathbf{f}_3 \\ \mathbf{f}_4 \end{bmatrix}, \tag{4.26}$$

kde  $\underline{\mathbf{u}}$ ,  $\underline{\mathbf{n}}^S$ ,  $\underline{\mathbf{n}}^N$  a  $\underline{\boldsymbol{\lambda}}$  jsou uzlové hodnoty jednotlivých hledaných veličin. Pro podrobnější odvození MKP se autor odkazuje na appendix C.



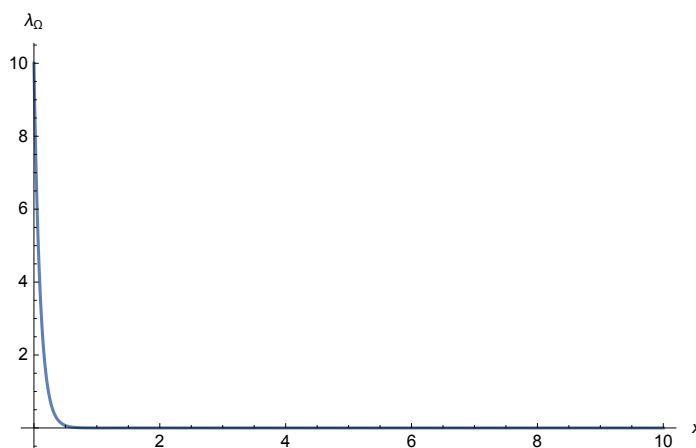
## 5. Numerický příklad

V této části bude model testován na akademické okrajové úloze. Jedná se obdélníkovou oblast s kruhovým otvorem ve svém středu. Touto jednoduchou úlohou můžeme například simulovat hojení rány vzniklé po implantaci stentu.

Pro okrajové podmínky byly předepsány nulové posuvy pevné složky na okrajových hranicích. Tyto hranice byly dále uvažovány jako propustné, viz 5.2. Okrajové podmínky pro tlak byly na krajních hranicích předepsány ve tvaru

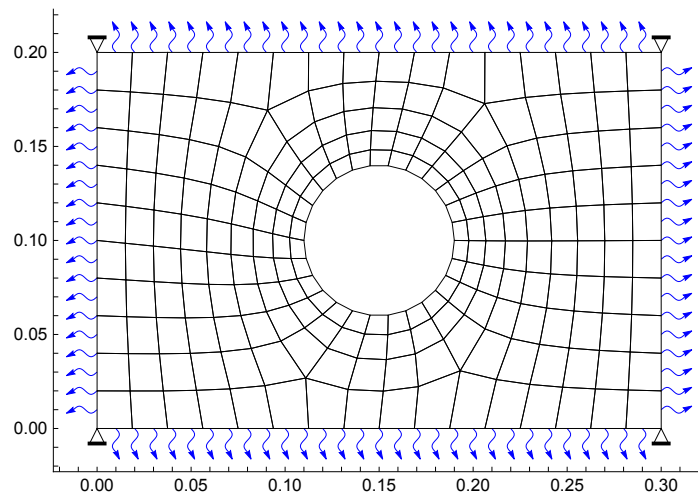
$$\lambda_{\Omega}(t) = e^{-10t} \lambda_0, \quad (5.1)$$

kde  $\lambda_0$  je počáteční podmínka pro tlak platná v celém médiu. Charakteristika této funkce je vykreslena na obr. 5.1.

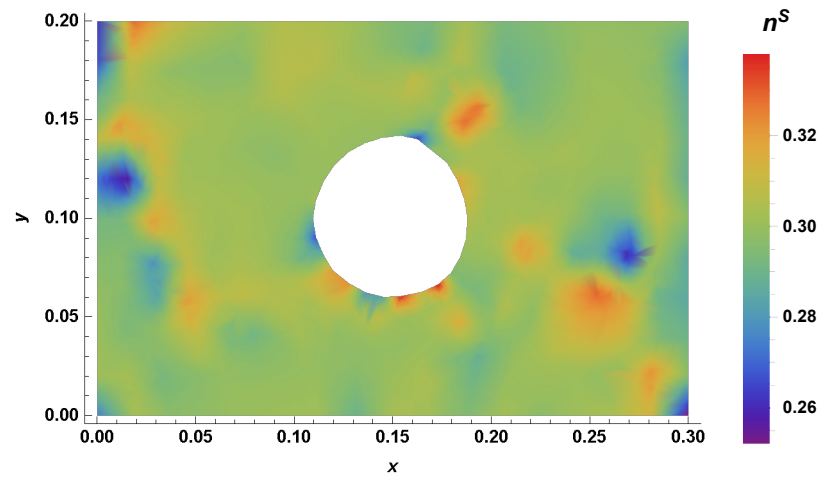


Obrázek 5.1: Okrajová podmínka pro tlak.

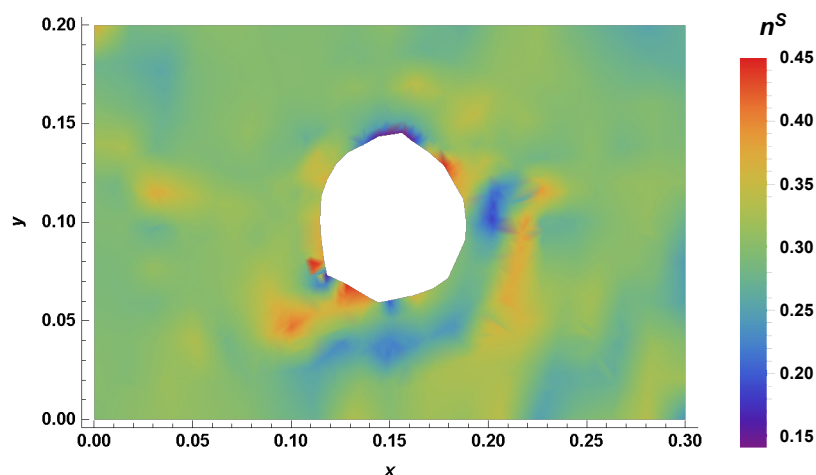
Ostatní podmínky jsou včetně všech použitých materiálových parametrů uvedeny v tabulkách 5.1 a 5.2. Úloha byla řešena pro 218 prostorových elementů a 1000 časových kroků o velikosti  $\delta t = 0.01s$ . Simulace byla provedena pro dva případy. V prvním případě byla tkáň uvažována jako čistě izotropní, viz 5.3. Dále pak byla úloha řešena pro kompletně anisotropní případ. V druhém případě byla úloha testována pro sklon vláken o úhlu  $60^\circ$  od osy  $x$ .



Obrázek 5.2: Prostorová diskretizace s okrajovými podmínkami.



Obrázek 5.3: Objemové zastoupení tuhé složky pro čistě izotropní materiál.



Obrázek 5.4: Objemové zastoupení tuhé složky pro kompletně anisotropní materiál.

Z důvodu nedostupných informací byly materiálové parametry v této práci voleny s ohledem na řešení jednotlivých úloh. Kritickým parametrem je zde velikost časového kroku. Vysoká citlivost programu na  $\delta t$  může spočívat v chybné volbě časové integrace, zde provedené metodou konečných diferencí. Výsledky získané zde nebylo možné posoudit z výsledky získanými např. v [14], či [16] neboť ve zmíněných pracích nebyly autory uvedeny všechny parametry potřebné pro výpočet.

Tab. 5.1: Tabulka uvádějící hodnoty parametrů použitých při výpočtu 1. simulace.

Parametr	Hodnota	Jednotky	Parametr	Hodnota	Jednotky
$\tau_{vMi0}$	47	$N/m^2$	$\mu^S$	$1 \cdot 10^4$	$Pa$
$\hat{\rho}_{max}^S$	0.1	$kg/sm^3$	$\lambda^S$	$10^5$	$Pa$
$\rho^{SR}$	200	$kg/m^3$	$\alpha_1$	2	-
$\rho^{LR}$	1000	$kg/m^3$	$\alpha_2$	2	-
$\rho^{NR}$	$10^4$	$kg/m^3$	$\alpha_{F1}$	1	-
$m$	2	-	$\alpha_{F2}$	0	-
$n$	2	-	$\mu_{FR}$	$10^{-7}$	$Ns/m^2$
$\lambda_0$	10	$Pa$	$k_0^S$	$2 \cdot 10^{-7}$	$m/s$

Tab. 5.2: Tabulka uvádějící hodnoty parametrů použitých při výpočtu 2. simulace.

Parametr	Hodnota	Jednotky	Parametr	Hodnota	Jednotky
$\tau_{vMi0}$	46	$N/m^2$	$\mu^S$	$1 \cdot 10^5$	$Pa$
$\hat{\rho}_{max}^S$	0.1	$kg/sm^3$	$\lambda^S$	$5 \cdot 10^4$	$Pa$
$\rho^{SR}$	200	$kg/m^3$	$\alpha_1$	2	-
$\rho^{LR}$	1000	$kg/m^3$	$\alpha_2$	2	-
$\rho^{NR}$	$10^4$	$kg/m^3$	$\alpha_{F1}$	0	-
$m$	2	-	$\alpha_{F2}$	1	-
$n$	2	-	$\mu_{FR}$	$10^{-7}$	$Ns/m^2$
$\lambda_0$	10	$Pa$	$k_0^S$	$2 \cdot 10^{-7}$	$m/s$

# Závěr

V rámci diplomové práce byla provedena rešerše dostupných pramenů týkající se problému růstu a remodelace měkkých tkání a mechanických teorií umožňující tyto úlohy řešit. Konkrétně byla prezentována Teorie porézních prostředí spočívající v homogenizaci multifázových prostředí.

Dále byl sestaven třífázový matematický model, který umožňuje simulovat růst a remodelaci měkké tkáně biologického původu. Model se skládal z jedné pevné fáze a dvou tekutých fází reprezentující tělní tekutiny a živiny v nich distribuované. Model byl odvozen na bázi teorie porézních prostředí za předpokladu izotermických podmínek a se zanedbáním akceleračních účinků jednotlivých složek.

Numerické řešení modelu bylo navrženo v kapitole 4. Z důvodu nelinearity modelu bylo navrženo řešení prostřednictvím inkrementální formulace s využitím aktualizované Lagrangeovy metody. Prostorová diskretizace byla provedena pomocí metody konečných prvků. Podrobné odvození této bylo předmětem appendixu C. Po prostorové a časové diskretizaci provedené metodou konečných diferencí byl numerický model implementován v komerčním softwaru MATLAB.

Prezentovaný model byl následně testován na počátečně okrajové úloze akademického charakteru. Z důvodu nedostupnosti reálných fyziologických dat byly v této práci voleny jednotlivé parametry s ohledem na řešení.

Získané výsledky nebylo možné posoudit s výsledky uvedenými v [16], neboť zde autory nebyly prezentovány kompletní informace týkající se volených materiálových parametrů a okrajových podmínek.

Model lze obecně využít pro všechny měkké tkáně, jejichž strukturu lze charakterizovat pomocí tří fází - jedné pevné a dvou tekutých. Pro konkrétní tkáň je vyvinutý model možné jednoduše upravit volbou vhodných parametrů. Model byl použit pro simulaci remodelace jaterního parenchymu s uvážením zjednodušeného přístupu spočívajícím se započtením pouze izotropní části volné energie.

# Literatura

- [1] D. Ambrosi and A. Guillou. “Growth and dissipation in biological tissues”. In: *Continuum Mechanics and Thermodynamics* 19.5 (July 2007), pp. 245–251. DOI: 10.1007/s00161-007-0052-y. URL: <https://doi.org/10.1007/s00161-007-0052-y>.
- [2] R de Boer and N Katsube. “Theory of Porous Media: Highlights in Historical Development and Current State”. In: *Applied Mechanics Reviews* 55.2 (2002), B32. DOI: 10.1115/1.1451169. URL: <https://doi.org/10.1115/1.1451169>.
- [3] Reint De Boer. *Trends in Continuum Mechanics of Porous Media*. Springer Netherlands, 2005. DOI: 10.1007/1-4020-3144-0. URL: <https://doi.org/10.1007/1-4020-3144-0>.
- [4] James Briscoe and Anna Kicheva. “The physics of development 100 years after D’Arcy Thompson’s “On Growth and Form””. In: *Mechanisms of Development* 145 (June 2017), pp. 26–31. DOI: 10.1016/j.mod.2017.03.005. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mod.2017.03.005>.
- [5] E Crampin. “Pattern Formation in Reaction–Diffusion Models with Nonuniform Domain Growth”. In: *Bulletin of Mathematical Biology* 64.4 (July 2002), pp. 747–769. DOI: 10.1006/bulm.2002.0295. URL: <https://doi.org/10.1006/bulm.2002.0295>.
- [6] L.A. D’Alessandro et al. “Unraveling liver complexity from molecular to organ level: Challenges and perspectives”. In: *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 117.1 (Jan. 2015), pp. 78–86. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2014.11.005. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2014.11.005>.
- [7] Wolfgang Ehlers and Joachim Bluhm, eds. *Porous Media*. Springer Berlin Heidelberg, 2002. DOI: 10.1007/978-3-662-04999-0. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-04999-0>.
- [8] L. Fusi, A. Farina, and D. Ambrosi. “Mathematical Modeling of a Solid-Liquid Mixture with Mass Exchange Between Constituents”. In: *Mathematics and Mechanics of Solids* 11.6 (Dec. 2006), pp. 575–595. DOI: 10.1177/1081286506052339. URL: <https://doi.org/10.1177/1081286506052339>.
- [9] Johnny Guzmán, Abner J. Salgado, and Francisco-Javier Sayas. “A Note on the Ladyženskaja-Babuška-Brezzi Condition”. In: *Journal of Scientific Computing* 56.2 (Dec. 2012), pp. 219–229. DOI: 10.1007/s10915-012-9670-z. URL: <https://doi.org/10.1007/s10915-012-9670-z>.
- [10] S. Hoehme et al. “Prediction and validation of cell alignment along microvessels as order principle to restore tissue architecture in liver regeneration”. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.23 (May 2010), pp. 10371–10376. DOI: 10.1073/pnas.0909374107. URL: <https://doi.org/10.1073/pnas.0909374107>.

- [11] Horst Lippmann. “Ansätze und Lösungsbeispiele zur Theorie des Anisotropen Plastischen Fliessens”. In: *Mechanische Anisotropie*. Springer Vienna, 1974, pp. 257–278. DOI: 10.1007/978-3-7091-8359-5\_12. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8359-5\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8359-5_12).
- [12] A. Rachev, N. Stergiopoulos, and J.-J. Meister. “Theoretical study of dynamics of arterial wall remodeling in response to changes in blood pressure”. In: *Journal of Biomechanics* 29.5 (May 1996), pp. 635–642. DOI: 10.1016/0021-9290(95)00108-5. URL: [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(95\)00108-5](https://doi.org/10.1016/0021-9290(95)00108-5).
- [13] S. Reese, T. Raible, and P. Wriggers. “Finite element modelling of orthotropic material behaviour in pneumatic membranes”. In: *International Journal of Solids and Structures* 38.52 (Dec. 2001), pp. 9525–9544. DOI: 10.1016/S0020-7683(01)00137-8. URL: [https://doi.org/10.1016/S0020-7683\(01\)00137-8](https://doi.org/10.1016/S0020-7683(01)00137-8).
- [14] Tim Ricken and Joachim Bluhm. “Remodeling and growth of living tissue: a multiphase theory”. In: *Archive of Applied Mechanics* 80.5 (Nov. 2009), pp. 453–465. DOI: 10.1007/s00419-009-0383-1. URL: <https://doi.org/10.1007/s00419-009-0383-1>.
- [15] Tim Ricken, Uta Dahmen, and Olaf Dirsch. “A biphasic model for sinusoidal liver perfusion remodeling after outflow obstruction”. In: *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 9.4 (Jan. 2010), pp. 435–450. DOI: 10.1007/s10237-009-0186-x. URL: <https://doi.org/10.1007/s10237-009-0186-x>.
- [16] Tim Ricken, Alexander Schwarz, and Joachim Bluhm. “A triphasic model of transversely isotropic biological tissue with applications to stress and biologically induced growth”. In: *Computational Materials Science* 39.1 (Mar. 2007), pp. 124–136. DOI: 10.1016/j.commatsci.2006.03.025. URL: <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2006.03.025>.
- [17] Tim Ricken, Navina Waschinsky, and Daniel Werner. “Simulation of Steatosis Zonation in Liver Lobule—A Continuummechanical Bi-Scale, Tri-Phasic, Multi-Component Approach”. In: *Biomedical Technology*. Springer International Publishing, Aug. 2017, pp. 15–33. DOI: 10.1007/978-3-319-59548-1\_2. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-59548-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-59548-1_2).
- [18] Tim Ricken et al. “A Biphasic 3D-FEM Model for the Remodeling of Microcirculation in Liver Lobes”. In: *Computer Models in Biomechanics*. Springer Netherlands, 2013, pp. 277–292. DOI: 10.1007/978-94-007-5464-5\_20. URL: [https://doi.org/10.1007/978-94-007-5464-5\\_20](https://doi.org/10.1007/978-94-007-5464-5_20).
- [19] T. Ricken et al. “Modeling function–perfusion behavior in liver lobules including tissue, blood, glucose, lactate and glycogen by use of a coupled two-scale PDE–ODE approach”. In: *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 14.3 (Sept. 2014), pp. 515–536. DOI: 10.1007/s10237-014-0619-z. URL: <https://doi.org/10.1007/s10237-014-0619-z>.

- [20] L. A. Taber. “A Model for Aortic Growth Based on Fluid Shear and Fiber Stresses”. In: *Journal of Biomechanical Engineering* 120.3 (1998), p. 348. DOI: 10.1115/1.2798001. URL: <https://doi.org/10.1115/1.2798001>.
- [21] DArcy Wentworth Thompson. *On Growth and Form*. Ed. by John Tyler Bonner. Cambridge University Press, 2009. DOI: 10.1017/cbo9781107589070. URL: <https://doi.org/10.1017/cbo9781107589070>.
- [22] C. Truesdell. “Thermodynamics of Diffusion”. In: *Rational Thermodynamics*. Springer New York, 1984, pp. 219–236. DOI: 10.1007/978-1-4612-5206-1\_12. URL: [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-5206-1\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-5206-1_12).



# A. Materiálová derivace

## A.1 Materiálová derivace integrační oblasti

Pro  $\dot{F}_{ij}$ , resp.  $\dot{J}$  platí:

$$\begin{aligned} F_{ij} &= \frac{\partial \tilde{x}_i}{\partial X_j} = \frac{\partial (x_i + \tau \mathcal{V}_i)}{\partial X_j}, \\ \dot{F}_{ij} &= \frac{d}{d\tau} F_{ij} \Big|_{\tau=0} = \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial X_j}, \end{aligned} \tag{A.1}$$

resp.

$$\begin{aligned} \dot{J} = (\det \mathbf{F}) &= \frac{d}{d\tau} \det(\mathbf{F} + t \nabla_{\mathbf{x}} \mathcal{V}) \Big|_{\tau=0} \\ &= \det \mathbf{F} \operatorname{tr}(\nabla_{\mathbf{x}} \mathcal{V} \cdot \mathbf{F}^{-1}) \\ &= \det \mathbf{F} \operatorname{tr}(\nabla \mathcal{V}) \\ &= \det \mathbf{F} (\nabla \cdot \mathcal{V}). \end{aligned} \tag{A.2}$$

S přihlédnutím k A.2 pak pro změnu oblasti lze psát

$$\frac{d}{d\tau} \left( \int_{\Omega(t+\tau)} \right) \Big|_{\tau=0} = \frac{d}{d\tau} \left( \int_{\Omega(t)} J \right) \Big|_{\tau=0} = \int_{\Omega(t)} \nabla \cdot \mathcal{V} \tag{A.3}$$

# B. Perturbace konstitutivních vztahů

## B.1 Perturbace ve spojitém čase

Přírůstek hustoty měkké tkáně:

$$\begin{aligned}\hat{\rho}^S &= \hat{\rho}_{\max}^S \hat{\rho}_{n^N}^S \hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S, \\ \hat{\rho}_{n^N}^S &= -\exp[-K_{n^N}(n^N)^2] + 1, \\ \hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S &= -2\exp\left[-\ln(2)\frac{\tau_{vMi}}{\tau_{vMi0}}\right] + 1,\end{aligned}\tag{B.1}$$

$$\begin{aligned}\delta\hat{\rho}^S &= \hat{\rho}_{\max}^S \delta\hat{\rho}_{n^N}^S \hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S + \hat{\rho}_{\max}^S \hat{\rho}_{n^N}^S \delta\hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S, \\ \delta\hat{\rho}_{n^N}^S &= 2K_{n^N} \exp[-K_{n^N}(n^N)^2] n^N \delta n^N, \\ \delta\hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S &= 2\frac{\ln(2)}{\tau_{vMi0}} \exp\left[-\ln(2)\frac{\tau_{vMi}}{\tau_{vMi0}}\right] \delta\tau_{vMi}, \\ \delta\tau_{vMi} &= \sum_{i,j} \frac{\partial\tau_{vMi}}{\partial\tau_{ij}} \delta\tau_{ij}, \\ \sum_{i,j} \frac{\partial\tau_{vMi}}{\partial\tau_{ij}} &= \frac{2\tau_{1,1} - \tau_{2,2}}{2\sqrt{\tau_{1,1}^2 + 3\tau_{1,1}^2 - \tau_{1,1}\tau_{2,2} + \tau_{2,2}^2}} + \frac{3\tau_{1,2}}{2\sqrt{\tau_{1,1}^2 + 3\tau_{1,1}^2 - \tau_{1,1}\tau_{2,2} + \tau_{2,2}^2}} \\ &\quad + \frac{-\tau_{1,1} + 2\tau_{2,2}}{2\sqrt{\tau_{1,1}^2 + 3\tau_{1,1}^2 - \tau_{1,1}\tau_{2,2} + \tau_{2,2}^2}}.\end{aligned}\tag{B.2}$$

Relativní rychlost tekutin:

$$\mathbf{w}_{FS} = \mathbf{K}[(n^S - 1)\nabla\lambda - \hat{\rho}^F \dot{\mathbf{u}}],\tag{B.3}$$

$$\begin{aligned}\delta\mathbf{w}_{FS} &= \delta\mathbf{K}[(n^S - 1)\nabla\lambda + \rho^F \mathbf{b} - \hat{\rho}^F \dot{\mathbf{u}}] + \mathbf{K}[\delta n^S \nabla\lambda + n^S \nabla\delta\lambda - n^S \nabla\lambda \nabla\mathcal{V} - \nabla\delta\lambda + \nabla\lambda \nabla\mathcal{V} \\ &\quad - \delta\hat{\rho}^F \dot{\mathbf{u}} - \hat{\rho}^F \delta\dot{\mathbf{u}}].\end{aligned}\tag{B.4}$$

Cauchyův tenzor napětí (S,F):

$$\begin{aligned}\delta\mathbf{T}_E^S &= (n+1) \left(\frac{n^S}{n_0^S}\right)^n \delta n^S [\mu^S (\mathbf{B}_S - \mathbf{I}) + \lambda^S \log J_S \mathbf{I}] \\ &\quad + \left(\frac{n^S}{n_0^S}\right)^{n+1} [\mu^S (\nabla\delta\mathbf{u} \mathbf{B}_S + \mathbf{B}_S (\nabla\delta\mathbf{u})^T) + \lambda^S \nabla \cdot \delta\mathbf{u} \mathbf{I}], \\ \delta\mathbf{T}^S &= -\delta n^S \lambda \mathbf{I} - n^S \delta\lambda \mathbf{I} + \delta\mathbf{T}_E^S, \\ \delta\mathbf{T}^F &= \delta n^S \lambda \mathbf{I} - (1 - n^S) \delta\lambda \mathbf{I}.\end{aligned}\tag{B.5}$$

## B.2 Perturbace po časové diskretizaci

Po časové diskretizaci navržené v sekci 4.3, bylo pro konstitutivní vztahy získáno:

$$\begin{aligned}
\delta^{k+1} \hat{\rho}^S &= \hat{\rho}_{\max}^S \delta^{k+1} \hat{\rho}_{n^N}^S \hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S + \hat{\rho}_{\max}^S \hat{\rho}_{n^N}^S \delta^{k+1} \hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S, \\
\delta^{k+1} \hat{\rho}_{n^N}^S &= 2K_{n^N} \exp \left[ -K_{n^N} ({}^k n^N)^2 \right] {}^k n^N \delta^{k+1} n^N, \\
\delta^{k+1} \hat{\rho}_{\tau_{vMi}}^S &= 2 \frac{\ln(2)}{\tau_{vMi0}} \exp \left[ -\ln(2) \frac{{}^k \tau_{vMi}}{\tau_{vMi0}} \right] \delta^{k+1} \tau_{vMi}, \\
\delta^{k+1} \tau_{vMi} &= \sum_{i,j} \frac{\partial \tau_{vMi}}{\partial \tau_{ij}} \delta^{k+1} \tau_{ij},
\end{aligned} \tag{B.6}$$

$$\begin{aligned}
\delta^{k+1} \mathbf{w}_{FS} &= \delta^{k+1} \mathbf{K} \left[ ({}^k n^S - 1) \nabla^k \lambda + \rho^{Fk} \mathbf{b} - {}^k \hat{\rho}^F \frac{\delta^k \mathbf{u}}{\delta t} \right] \\
&+ {}^k \mathbf{K} \left[ \delta^{k+1} n^S \nabla^k \lambda + {}^k n^S \nabla \delta^{k+1} \lambda - \nabla \delta^{k+1} \lambda + \delta^{k+1} \hat{\rho}^S \frac{\delta^k \mathbf{u}}{\delta t} + {}^k \hat{\rho}^S \frac{\delta^{k+1} \mathbf{u}}{\delta t} \right] \\
&- {}^k \mathbf{K} \left[ {}^k n^S \nabla^k \lambda \nabla \delta^k \mathbf{u} - \nabla^k \lambda \nabla \delta^k \mathbf{u} + {}^k \hat{\rho}^S \frac{\delta^k \mathbf{u}}{\delta t} \right],
\end{aligned} \tag{B.7}$$

$$\begin{aligned}
\delta^{k+1} \mathbf{T}_E^S &= (n+1) \left( \frac{{}^k n^S}{n_0^S} \right)^n \delta^{k+1} n^S [\mu^S (\mathbf{B}_S - \mathbf{I}) + \lambda^S \log J_S \mathbf{I}] \\
&+ \left( \frac{{}^k n^S}{n_0^S} \right)^{n+1} [\mu^S (\nabla \delta^{k+1} \mathbf{u} \mathbf{B}_S + \mathbf{B}_S (\nabla \delta^{k+1} \mathbf{u})^T - \mathbf{I}) + \lambda^S \nabla \cdot \delta^{k+1} \mathbf{u} \mathbf{I}], \\
\delta^{k+1} \mathbf{T}^S &= -\delta^{k+1} n^S \lambda \mathbf{I} - {}^k n^S \delta^{k+1} \lambda \mathbf{I} + \delta^{k+1} \mathbf{T}_E^S, \\
\delta^{k+1} \mathbf{T}^F &= \delta^{k+1} n^S \lambda \mathbf{I} - (1 - {}^k n^S) \delta^{k+1} \lambda \mathbf{I}.
\end{aligned} \tag{B.8}$$

## C. Metoda konečných prvků

Ve smyslu standardní Galerkinovy metody byly hledané proměnné  $\delta^{k+1}\mathbf{u}$ ,  $\delta^{k+1}\lambda$ ,  $\delta^{k+1}n^S$ ,  $\delta^{k+1}n^N$  aproximovány pomocí bázových funkcí. Pro splnění Babuška–Brezziho podmínky, viz [9], byly posuvy aproximovány kvadratickými funkcemi. Ostatní veličiny byly aproximovány lineárně, viz C.1.

$$\delta^{k+1}u_i(\mathbf{x})|_{\Omega_e} = \sum_k^8 \delta^{k+1}u_i^k \varphi^k(\xi, \eta), \quad (\text{C.1})$$

$$\underline{\mathbf{u}}_e = [\delta^{k+1}u_1^1, \delta^{k+1}u_2^1, \delta^{k+1}u_1^2, \delta^{k+1}u_2^2, \dots, \delta^{k+1}u_1^8, \delta^{k+1}u_2^8]^T, \quad (\text{C.2})$$

$$\delta^{k+1}\lambda(\mathbf{x})|_{\Omega_e} = \sum_k^4 \delta^{k+1}\lambda^k \psi^k(\xi, \eta), \quad (\text{C.3})$$

$$\underline{\lambda}_e = [\delta^{k+1}\lambda^1, \delta^{k+1}\lambda^2, \delta^{k+1}\lambda^3, \delta^{k+1}\lambda^4]^T, \quad (\text{C.4})$$

$$\delta^{k+1}n^S(\mathbf{x})|_{\Omega_e} = \sum_k^4 \delta^{k+1}n_k^S \psi^k(\xi, \eta), \quad (\text{C.5})$$

$$\underline{\mathbf{n}}_e^S = [\delta^{k+1}n_1^S, \delta^{k+1}n_2^S, \delta^{k+1}n_3^S, \delta^{k+1}n_4^S]^T, \quad (\text{C.6})$$

$$\delta^{k+1}n^N(\mathbf{x})|_{\Omega_e} = \sum_k^4 \delta^{k+1}n_k^N \psi^k(\xi, \eta), \quad (\text{C.7})$$

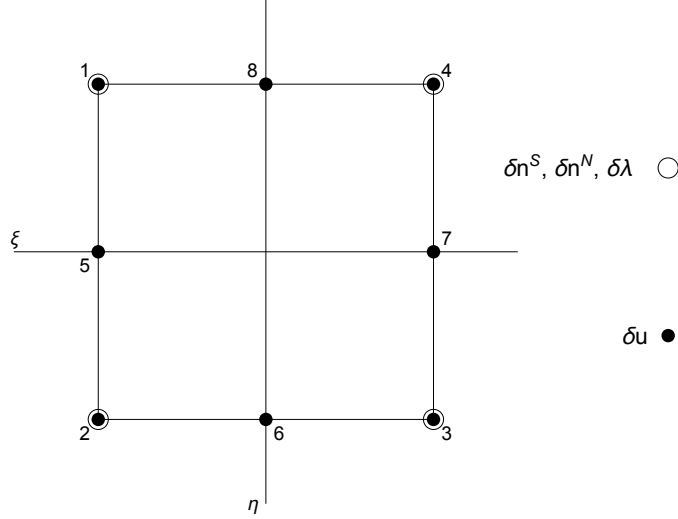
$$\underline{\mathbf{n}}_e^N = [\delta^{k+1}n_1^N, \delta^{k+1}n_2^N, \delta^{k+1}n_3^N, \delta^{k+1}n_4^N]^T, \quad (\text{C.8})$$

Bázové funkce  $\psi^k$  a  $\varphi^k$  zde byly zvoleny ve tvaru

$$\begin{aligned} \psi^1(\xi, \eta) &= \frac{1}{4}(\xi - 1)(-1 - \eta), & \varphi^1(\xi, \eta) &= \frac{1}{4}(1 - \xi)(1 + \eta)(\eta - \xi - 1), \\ \psi^2(\xi, \eta) &= \frac{1}{4}(1 - \xi)(1 - \eta), & \varphi^2(\xi, \eta) &= \frac{1}{4}(1 - \xi)(1 - \eta)(-\xi - \eta - 1), \\ \psi^3(\xi, \eta) &= \frac{1}{4}(1 + \xi)(1 - \eta), & \varphi^3(\xi, \eta) &= \frac{1}{4}(1 + \xi)(1 - \eta)(\xi - \eta - 1), \\ \psi^4(\xi, \eta) &= \frac{1}{4}(1 + \xi)(1 + \eta), & \varphi^4(\xi, \eta) &= \frac{1}{4}(1 + \xi)(1 + \eta)(\eta + \xi - 1), \\ & & \varphi^5(\xi, \eta) &= \frac{1}{2}(1 - \xi)(1 + \eta)(1 - \eta), \\ & & \varphi^6(\xi, \eta) &= \frac{1}{2}(1 + \xi)(1 - \eta)(1 - \xi), \\ & & \varphi^7(\xi, \eta) &= \frac{1}{2}(1 + \xi)(1 + \eta)(1 - \eta), \\ & & \varphi^8(\xi, \eta) &= \frac{1}{2}(1 + \xi)(1 + \eta)(1 - \xi), \end{aligned}$$

$$\boldsymbol{\psi}_e = [\psi^1, \psi^2, \psi^3, \psi^4], \quad (\text{C.9})$$

$$\boldsymbol{\varphi}_e = \left[ \begin{array}{cc|ccc} \varphi_1 & 0 & \dots & \varphi_8 & 0 \\ 0 & \varphi_1 & \dots & 0 & \varphi_8 \end{array} \right]. \quad (\text{C.10})$$



Obrázek C.1: Referenční element.

Stejným způsobem byly aproximovány i známé veličiny:

$$\delta^k \mathbf{u}_e = [\delta^k u_1^1, \delta^k u_2^1, \delta^k u_1^2, \delta^k u_2^2, \dots, \delta^k u_1^8 \delta^k u_2^8]^T, \quad (\text{C.11})$$

$${}^k \mathbf{u}_e = [{}^k u_1^1, {}^k u_2^1, {}^k u_1^2, {}^k u_2^2, \dots, {}^k u_1^8 \delta^k u_2^8]^T, \quad (\text{C.12})$$

$$\delta^k \boldsymbol{\lambda}_e = [\delta^k \lambda^1, \delta^k \lambda^2, \delta^k \lambda^3, \delta^k \lambda^4]^T, \quad (\text{C.13})$$

$${}^k \boldsymbol{\lambda}_e = [{}^k \lambda^1, {}^k \lambda^2, {}^k \lambda^3, {}^k \lambda^4]^T, \quad (\text{C.14})$$

$$\delta^k \mathbf{n}_e^S = [\delta^k n_1^S, \delta^k n_2^S, \delta^k n_3^S, \delta^k n_4^S]^T, \quad (\text{C.15})$$

$${}^k \mathbf{n}_e^S = [{}^k n_1^S, {}^k n_2^S, {}^k n_3^S, {}^k n_4^S]^T, \quad (\text{C.16})$$

$$\delta^k \mathbf{n}_e^N = [\delta^k n_1^N, \delta^k n_2^N, \delta^k n_3^N, \delta^k n_4^N]^T, \quad (\text{C.17})$$

$${}^k \mathbf{n}_e^N = [{}^k n_1^N, {}^k n_2^N, {}^k n_3^N, {}^k n_4^N]^T. \quad (\text{C.18})$$

Operátor gradientu posuvů byl nahrazen maticovým operátorem  $\mathbf{B}$ :

$$\mathbf{B} = \left[ \begin{array}{cc|ccc} \partial_1 \varphi^1 & 0 & \dots & \partial_1 \varphi^k & 0 & \dots \\ \partial_2 \varphi^1 & 0 & \dots & \partial_2 \varphi^k & 0 & \dots \\ 0 & \partial_1 \varphi^1 & \dots & 0 & \partial_1 \varphi^k & \dots \\ 0 & \partial_2 \varphi^1 & \dots & 0 & \partial_2 \varphi^k & \dots \end{array} \right], \quad \text{vec}(\nabla \mathbf{u}) = \mathbf{B} \mathbf{u}_e. \quad (\text{C.19})$$

Operátor gradientu tlaku a objemového poměru živin byl nahrazen maticovým operátorem  $\mathbf{B}_4$ :

$$\mathbf{B}_4 = \left[ \begin{array}{c|c|c|c} \partial_1 \psi^1 & \dots & \partial_1 \psi^k & \dots \\ \partial_2 \psi^1 & \dots & \partial_2 \psi^k & \dots \end{array} \right], \quad \begin{cases} \nabla \lambda = \mathbf{B}_4 \boldsymbol{\lambda}_e, \\ \nabla n^N = \mathbf{B}_4 \mathbf{n}_e^N. \end{cases} \quad (\text{C.20})$$

Z důvodu vektorizace byly zavedeny pomocné operátory

$$\begin{aligned} \Theta_1 &= \mathbf{O}_2 \sum_i^4 \mathbf{p}_i \mathbf{B}_S \mathbf{q}_i^T \mathbf{B}, \\ \Theta_2 &= \mathbf{O}_1 \sum_i^4 \mathbf{p}_i \mathbf{B}_S \mathbf{q}_i^T \mathbf{T} \mathbf{B}, \\ \Theta_3 &= \mathbf{O}_2 \sum_i^4 \mathbf{p}_i \mathbf{B} \delta^k \mathbf{u}_e \mathbf{q}_i^T \mathbf{B}, \\ \Theta_4 &= \mathbf{O}_2 \sum_i^4 \mathbf{p}_i \mathbf{m}_e \mathbf{q}_i^T \mathbf{B}, \\ \Theta_5 &= \mathbf{O}_1 \sum_i^4 \mathbf{p}_i \mathbf{m}_e \mathbf{q}_i^T \mathbf{T} \mathbf{B}, \end{aligned} \quad (\text{C.21})$$

$$\mathbf{m}_e = \text{vec}(\mathbf{a} \otimes \mathbf{a}),$$

$$\mathbf{T} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix},$$

$$\mathbf{O}_1 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix},$$

$$\mathbf{O}_2 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix},$$



Pro přehlednější zápis prostorové diskretizace systému rovnic 4.22 - 4.25 byly zavedeny následující substituce:

$$\begin{aligned}
\left(\delta^{k+1}\hat{\rho}_e^S\right)^u &= \hat{\rho}_{max}^S \left[ -e^{-K_{nN}(k\mathbf{n}_e^N)^2} + 1 \right] \left[ 2\frac{\ln(2)}{\tau_{vMi0}} e^{\ln(2)\frac{k\tau_{vMi}}{\tau_{vMi0}}} \right] \sum_{i,j} \frac{\partial\tau_{vMi}}{\partial\tau_{ij}} J_e \\
&\quad \left[ \left(\frac{1}{n_0^S}\right)^{n+1} (k\mathbf{n}_e^N)^{n+1} \left(\mu^S\Theta_1 + \mu^S\Theta_2 + \lambda^S\mathbf{IdB}\right) \right. \\
&\quad \left. + \frac{1}{(n_0^S)} (k\mathbf{n}_e^N) \left( (\alpha_2 - 1)\alpha_1\alpha_2(\mathbf{d}\mathbf{m}_e - 1)^{\alpha_2-2} \mathbf{m}_e \mathbf{d} \right. \right. \\
&\quad \left. \left. + \alpha_1\alpha_2(\mathbf{d}\mathbf{m}_e - 1)^{\alpha_2-1} \right) \cdot \left(\Theta_4 + \Theta_5\right) \right]_i, \\
\left(\delta^{k+1}\hat{\rho}_e^S\right)^{n^S} &= \hat{\rho}_{max}^S \left[ -e^{-K_{nN}(k\mathbf{n}_e^N)^2} + 1 \right] \left[ 2\frac{\ln(2)}{\tau_{vMi0}} e^{\ln(2)\frac{k\tau_{vMi}}{\tau_{vMi0}}} \right] \sum_{i,j} \frac{\partial\tau_{vMi}}{\partial\tau_{ij}} J_e \\
&\quad \left[ (n+1) \frac{1}{(n_0^S)^n} (k\mathbf{n}_e^N)^n \left(\mu^S(\mathbf{B}_S - \mathbf{I}) + \lambda^S \ln(J_e)\mathbf{I}\right) \right. \\
&\quad \left. + \frac{1}{(n_0^S)^n} (k\mathbf{n}_e^N)^n \frac{k\mathbf{n}_e^S}{n_0^S} \alpha_1\alpha_2(\mathbf{d}\mathbf{m}_e)^{\alpha_2-1} \mathbf{m}_e \right], \\
\left(\delta^{k+1}\hat{\rho}_e^S\right)^{n^N} &= \hat{\rho}_{max}^S \left[ 2K_{nN} - e^{-K_{nN}(k\mathbf{n}_e^N)^2} k\mathbf{n}_e^N \right] \left[ -2e^{-\ln(2)\frac{k\tau_{vMi}}{\tau_{vMi0}}} - 1 \right], \\
\left(\delta^{k+1}\mathbf{w}_e^{FS}\right)^u &= \frac{1}{\delta t} k\hat{\rho}_e^S \boldsymbol{\varphi}_e + \frac{1}{\delta t} \boldsymbol{\Lambda}(\mathbf{K}_e) \boldsymbol{\varphi}_e \delta^k \mathbf{u}_e \left(\delta^{k+1}\hat{\rho}_e^S\right)^u, \\
\left(\delta^{k+1}\mathbf{w}_e^{FS}\right)^{n^N} &= \frac{1}{\delta t} \boldsymbol{\Lambda}(\mathbf{K}_e) \boldsymbol{\varphi}_e \delta^k \mathbf{u}_e \left(\delta^{k+1}\hat{\rho}_e^S\right)^{n^N}, \\
\left(\delta^{k+1}\mathbf{w}_e^{FS}\right)^\lambda &= \boldsymbol{\Lambda}(\mathbf{K}_e \boldsymbol{\varphi}_e^k \mathbf{n}_e^S) \mathbf{B}_4 - \boldsymbol{\Lambda}(\mathbf{K}_e) \mathbf{B}_4, \\
\left(\delta^{k+1}\mathbf{w}_e^{FS}\right)^R &= \boldsymbol{\Lambda}(\mathbf{K}_e) \left[ \boldsymbol{\Lambda}(\mathbf{B} \delta^k \mathbf{u}_e) \mathbf{B}_4^k \lambda_e (1 - \boldsymbol{\varphi}_e^k \mathbf{n}_e^S) - \frac{1}{\delta t} \boldsymbol{\varphi}_e \delta^k \mathbf{u}_e^k \hat{\rho}_e^S \right], \\
\left(\delta^{k+1}\mathbf{w}_e^{FS}\right)^{n^S} &= \begin{bmatrix} [(k\mathbf{n}_e^S - 1)\mathbf{B}_4^k \lambda_e + \frac{1}{\delta t} k\hat{\rho}_e^S \boldsymbol{\varphi}_e \delta^k \mathbf{u}_e]^T, & 0, 0 \\ 0, 0, & [(k\mathbf{n}_e^S - 1)\mathbf{B}_4^k \lambda_e + \frac{1}{\delta t} k\hat{\rho}_e^S \boldsymbol{\varphi}_e \delta^k \mathbf{u}_e]^T \end{bmatrix} \\
&\quad \cdot \frac{h_0^S}{\mu^{FR}} n_0^S m \left[ \frac{n_0^S}{1 - k\mathbf{n}_e^S} \right]^{m-1} \frac{1}{(1 - k\mathbf{n}_e^S)^2} (\alpha_1 \mathbf{I} + \alpha_2 \mathbf{M}_e) \\
&\quad + \boldsymbol{\Lambda}(\mathbf{K}_e) \mathbf{B}_4^k \lambda_e + \frac{1}{\delta t} \boldsymbol{\Lambda}(\mathbf{K}_e) \boldsymbol{\varphi}_e \delta^k \mathbf{u}_e \left(\delta^{k+1}\hat{\rho}_e^S\right)^{n^S},
\end{aligned}$$

kde

$$\mathbf{K}_e = \frac{k_0^S}{\mu^{FR}} \frac{n_0^L}{(1 - \boldsymbol{\varphi}_e^k \mathbf{n}_e^S)} (\alpha_1 \mathbf{I} + \alpha_2 \mathbf{M}_e)$$

a

$$\mathbf{M}_e = \text{vec}(\mathbf{A} \otimes \mathbf{A}).$$



Aplikací MKP na rovnici 4.22 pro jeden prvek bylo získáno:

$$\begin{aligned}
& \mathbf{v}_e^T \int_{\Omega_R} \left[ \mathbf{B}^T \left[ \left( \frac{1}{n_0^S} \right)^{n+1} (\boldsymbol{\varphi}_e^k \mathbf{n}_e^S)^{n+1} (\mu^S \Theta_1 + \mu^S \Theta_2 + \lambda^S \mathbf{IdB}) \right] \right. \\
& + \frac{1}{(n_0^S)} \binom{k}{n_0^S} \mathbf{n}_e^N \left( (\alpha_2 - 1) \alpha_1 \alpha_2 (\mathbf{d}\mathbf{m}_e - 1)^{\alpha_2 - 2} \mathbf{m}_e \mathbf{d} \right. \\
& \left. \left. + \alpha_1 \alpha_2 (\mathbf{d}\mathbf{m}_e - 1)^{\alpha_2 - 1} \right) \cdot (\Theta_4 + \Theta_5) \right] \\
& - \boldsymbol{\varphi}_e^{Tk} \mathbf{w}_e^{FS} \left( \delta^{k+1} \hat{\rho}_e^S \right)^u - \boldsymbol{\varphi}_e^{Tk} \hat{\rho}_e^S \left( \delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS} \right)^u \left] \det \mathbf{F} d\xi \underline{\mathbf{u}}_e \right. \\
& + \mathbf{v}_e^T \int_{\Omega_R} \left[ \mathbf{B}^T \left( (n+1) \frac{1}{(n_0^S)^n} \binom{k}{n_0^S} \mathbf{n}_e^N \left( \mu^S (\mathbf{B}_S - \mathbf{I}) + \lambda^S \ln(J_e) \mathbf{I} \right. \right. \right. \\
& \left. \left. + \frac{k \mathbf{n}_e^S}{n_0^S} \alpha_1 \alpha_2 (\mathbf{d}\mathbf{m}_e)^{\alpha_2 - 1} \mathbf{m}_e \right) - \boldsymbol{\varphi}_e^{Tk} \mathbf{w}_e^{FS} \left( \delta^{k+1} \hat{\rho}_e^S \right)^{n^S} - \boldsymbol{\varphi}_e^{Tk} \hat{\rho}_e^S \left( \delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS} \right)^{n^S} \right] \det \mathbf{F} d\xi \underline{\mathbf{n}}_e^S \\
& \left. + \mathbf{v}_e^T \int_{\Omega_R} \left[ - \boldsymbol{\varphi}_e^{Tk} \mathbf{w}_e^{FS} \left( \delta^{k+1} \hat{\rho}_e^S \right)^{n^N} - \boldsymbol{\varphi}_e^{Tk} \hat{\rho}_e^S \left( \delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS} \right)^{n^N} \right] \det \mathbf{F} d\xi \underline{\mathbf{n}}_e^N \right. \\
& \left. + \mathbf{v}_e^T \int_{\Omega_R} \left[ - \mathbf{B}^T \mathbf{I} - \boldsymbol{\varphi}_e^{Tk} \hat{\rho}_e^S \left( \delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS} \right)^\lambda \right] \det \mathbf{F} d\xi \underline{\boldsymbol{\lambda}}_e \right. \\
& = - \mathbf{v}_e^T \int_{\Omega_R} \left[ \mathbf{B}^T \left[ {}^k \mathbf{T}_e^S \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e + {}^k \mathbf{T}_e^F \mathbf{d} \delta^k \mathbf{u}_e + {}^k \mathbf{T}_e^S + {}^k \mathbf{T}_e^F \right] - \left[ {}^k \mathbf{T}_e^S + {}^k \mathbf{T}_e^F \right] \right. \\
& \left. + \boldsymbol{\varphi}_e^T \left[ - {}^k \mathbf{w}_e^{FSk} \hat{\rho}_e^S \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e - {}^k \mathbf{w}_e^{FSk} \hat{\rho}_e^S \right] \right] \det \mathbf{F} d\xi, \\
& \implies \mathbf{v}_e^T \mathbf{A}_{1,1}^e \underline{\mathbf{u}}_e + \mathbf{v}_e^T \mathbf{A}_{1,2}^e \underline{\mathbf{n}}_e^S + \mathbf{v}_e^T \mathbf{A}_{1,3}^e \underline{\mathbf{n}}_e^N + \mathbf{v}_e^T \mathbf{A}_{1,4}^e \underline{\boldsymbol{\lambda}}_e = \mathbf{v}_e^T \mathbf{f}_1^e. \tag{C.23}
\end{aligned}$$

Dále pak pro rovnici 4.25 platí:

$$\begin{aligned}
& \mathbf{p}_e^T \int_{\Omega_R} \left[ \mathbf{B}_4^T (1 - {}^k \mathbf{n}_e^S (\delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS})^u - \frac{1}{\delta t} \mathbf{dB} + \frac{1}{\delta t} \mathbf{d}\Theta_3 - {}^T \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e \mathbf{dB} \right. \\
& \left. - {}^T \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right) (\delta^{k+1} \hat{\rho}_e^S)^u \right] \det \mathbf{F} \mathbf{d}\underline{\xi}_{\mathbf{u}_e} \\
& + \mathbf{p}_e^T \int_{\Omega_R} \left[ -\mathbf{B}_4^{Tk} \mathbf{w}_e^{FS} + \mathbf{B}_4^T (1 - {}^k \mathbf{n}_e^S) (\delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS})^{n^S} - {}^T k \mathbf{w}_e^{FS} (\delta^{k+1} \hat{\rho}_e^S)^{n^S} \right] \det \mathbf{F} \mathbf{d}\underline{\xi}_{\mathbf{n}_e^S} \\
& + \mathbf{p}_e^T \int_{\Omega_R} \left[ \mathbf{B}_4^T (1 - {}^k \mathbf{n}_e^S) (\delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS})^{n^N} - {}^T \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right) (\delta^{k+1} \hat{\rho}_e^S)^{n^N} \right] \det \mathbf{F} \mathbf{d}\underline{\xi}_{\mathbf{n}_e^N} \\
& + \mathbf{p}_e^T \int_{\Omega_R} \left[ \mathbf{B}_4^T (1 - {}^k \mathbf{n}_e^S) (\delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS})^\lambda \right] \det \mathbf{F} \mathbf{d}\underline{\xi}_{\underline{\lambda}_e} \\
& = -\mathbf{p}_e^T \int_{\Omega_R} \left[ -\mathbf{B}_4^{Tk} \mathbf{w}_e^{FS} (1 - {}^k \mathbf{n}_e^S) \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e + \mathbf{B}_4^T \mathbf{\Lambda} (\mathbf{B} \delta^k \mathbf{u}_e)^T (1 - {}^k \mathbf{n}_e^S)^k \mathbf{w}_e^{FS} \right. \\
& \left. - \frac{1}{\delta t} \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e + {}^T \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right)^k \hat{\rho}_e^S - \mathbf{B}_4^{Tk} \mathbf{w}_e^{FS} (1 - {}^k \mathbf{n}_e^S) \right. \\
& \left. + {}^T \left[ \frac{1}{\delta t} \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e + \left( \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\rho^{SR}} \right)^k \hat{\rho}_e^S \right] - \mathbf{B}_4^{Tk} \mathbf{w}_e^{FS} - \mathbf{B}_4^T (1 - {}^k \mathbf{n}_e^S) (\delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS})^R \right] \det \mathbf{F} \mathbf{d}\underline{\xi}, \\
& \implies \mathbf{p}_e^T \mathbf{A}_{2,1}^e \underline{\mathbf{u}}_e + \mathbf{p}_e^T \mathbf{A}_{2,2}^e \underline{\mathbf{n}}_e^S + \mathbf{p}_e^T \mathbf{A}_{2,3}^e \underline{\mathbf{n}}_e^N + \mathbf{p}_e^T \mathbf{A}_{2,4}^e \underline{\lambda}_e = \mathbf{p}_e^T \mathbf{f}_2^e. \quad (\text{C.24})
\end{aligned}$$

Pro rovnici 4.24 bylo získáno:

$$\begin{aligned}
& (\phi_e^S)^T \int_{\Omega_R} \left[ -\frac{1}{\rho^{SR}} \left( \delta^{k+1} \hat{\rho}_e^S \right)^u - \frac{1}{\delta t} \mathbf{n}_e^S \mathbf{dB} (1 + \delta^k \mathbf{u}_e \mathbf{dB}) + \frac{1}{\delta t} \mathbf{d}\Theta_3 \right] \det \mathbf{F} d\xi_{\mathbf{u}_e} \\
& + (\phi_e^S)^T \int_{\Omega_R} \left[ \frac{1}{\delta t} - \frac{1}{\delta t} \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e - \frac{1}{\rho^{SR}} \left( \delta^{k+1} \hat{\rho}_e^S \right)^{n^S} + \frac{1}{\delta t} \right] \det \mathbf{F} d\xi_{\mathbf{n}_e^S} \\
& + (\phi_e^S)^T \int_{\Omega_R} \left[ \frac{1}{\rho^{SR}} \left( \delta^{k+1} \hat{\rho}_e^S \right)^{n^N} \right] \det \mathbf{F} d\xi_{\mathbf{n}_e^N} \\
& = -(\phi_e^S)^T \int_{\Omega_R} \left[ \frac{1}{\rho^{SR}} \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e + \frac{1}{\rho^{SR}} \right] \det \mathbf{F} d\xi, \\
& \implies (\phi_e^S)^T \mathbf{A}_{3,1}^e \mathbf{u}_e + (\phi_e^S)^T \mathbf{A}_{3,2}^e \mathbf{n}_e^S + (\phi_e^S)^T \mathbf{A}_{3,3}^e \mathbf{n}_e^N = (\phi_e^S)^T \mathbf{f}_3^e. \quad (\text{C.25})
\end{aligned}$$

Pro poslední rovnici 4.23 platí:

$$\begin{aligned}
& (\boldsymbol{\phi}_e^N)^T \int_{\Omega_R} \left[ \left[ \frac{1}{\rho^{NR}} - ({}^k \mathbf{n}_e^N)^T \mathbf{B}_4^T \frac{1}{\delta t} \boldsymbol{\varphi}_e - \frac{1}{\delta t} \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e ({}^k \mathbf{n}_e^N)^T \mathbf{B}_4^T \boldsymbol{\varphi}_e \right] \right. \\
& \quad \left. - \mathbf{B}_4^{Tk} \mathbf{n}_e^N \left( \delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS} \right)^u \right] \det \mathbf{F} d\xi \underline{\mathbf{u}}_e \\
& + (\boldsymbol{\phi}_e^N)^T \int_{\Omega_R} \left[ \frac{1}{\rho^{NR}} \left( \delta^{k+1} \hat{\rho}_e^S \right)^{n^S} - \mathbf{B}_4^{Tk} \mathbf{n}_e^N \left( \delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS} \right)^{n^S} \right] \det \mathbf{F} d\xi \underline{\mathbf{n}}_e^S \\
& + (\boldsymbol{\phi}_e^N)^T \int_{\Omega_R} \left[ \left[ - \frac{1}{\delta t} (\delta^k \mathbf{u}_e)^T \boldsymbol{\varphi}_e^T + \frac{1}{\delta t} \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e + \frac{1}{\rho^{NR}} \left( \delta^{k+1} \hat{\rho}_e^S \right)^{n^N} \right] \right. \\
& \quad \left. + \mathbf{B}_4^T \left( - {}^k \mathbf{w}_e^{FS} - {}^k \mathbf{n}_e^N \left( \delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS} \right)^\lambda \right) \right] \det \mathbf{F} d\xi \underline{\mathbf{n}}_e^N \\
& + (\boldsymbol{\phi}_e^N)^T \int_{\Omega_R} \left[ - \mathbf{B}_4^{Tk} \mathbf{n}_e^N \left( \delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS} \right)^\lambda \right] \det \mathbf{F} d\xi \underline{\boldsymbol{\lambda}}_e \\
& = - (\boldsymbol{\phi}_e^N)^T \int_{\Omega_R} \left[ \left[ \frac{1}{\delta t} (\delta^k \mathbf{u}_e)^T \boldsymbol{\varphi}_e^T \boldsymbol{\Lambda} (\mathbf{B} \delta^k \mathbf{u}_e) \mathbf{B}_4 {}^k \mathbf{n}_e^N + ({}^k \mathbf{n}_e^N)^T \mathbf{B}_4^T \boldsymbol{\varphi}_e \delta^k \mathbf{u}_e \right. \right. \\
& \quad \left. \left. + \frac{1}{\rho^{NR}} \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e + \frac{1}{\rho^{NR}} - \frac{1}{\delta t} (\delta^k \mathbf{u}_e)^T \boldsymbol{\varphi}_e^T \mathbf{B}_4 {}^k \mathbf{n}_e^N \right] \right. \\
& \quad \left. + \mathbf{B}_4^T \left[ - {}^k \mathbf{w}_e^{FS} {}^k \mathbf{n}_e^N \mathbf{dB} \delta^k \mathbf{u}_e - {}^k \mathbf{n}_e^N \left( \delta^{k+1} \mathbf{w}_e^{FS} \right)^R \right. \right. \\
& \quad \left. \left. + \left( \boldsymbol{\Lambda} (\mathbf{B} \delta^k \mathbf{u}_e) \right)^{Tk} \mathbf{w}_e^{FS} {}^k \mathbf{n}_e^N - {}^k \mathbf{w}_e^{FS} {}^k \mathbf{n}_e^N \right] \right] \det \mathbf{F} d\xi, \\
& \implies (\boldsymbol{\phi}_e^N)^T \mathbf{A}_{4,1}^e \underline{\mathbf{u}}_e + (\boldsymbol{\phi}_e^N)^T \mathbf{A}_{4,2}^e \underline{\mathbf{n}}_e^S + (\boldsymbol{\phi}_e^N)^T \mathbf{A}_{4,3}^e \underline{\mathbf{n}}_e^N + (\boldsymbol{\phi}_e^N)^T \mathbf{A}_{4,4}^e \underline{\boldsymbol{\lambda}}_e = (\boldsymbol{\phi}_e^N)^T \mathbf{f}_4^e. \tag{C.26}
\end{aligned}$$

Sečtením lokálních rovnic C.23, C.24, C.25 a C.26 ve smyslu metody konečných prvků byl získán výsledný lineární systém, viz 4.26.

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A}_{11} & \mathbf{A}_{12} & \mathbf{A}_{13} & \mathbf{A}_{14} \\ \mathbf{A}_{21} & \mathbf{A}_{22} & \mathbf{A}_{23} & \mathbf{A}_{24} \\ \mathbf{A}_{31} & \mathbf{A}_{32} & \mathbf{A}_{33} & \mathbf{0} \\ \mathbf{A}_{41} & \mathbf{A}_{42} & \mathbf{A}_{43} & \mathbf{A}_{44} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \underline{\mathbf{u}} \\ \underline{\mathbf{n}}^S \\ \underline{\mathbf{n}}^N \\ \underline{\boldsymbol{\lambda}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{f}_1 \\ \mathbf{f}_2 \\ \mathbf{f}_3 \\ \mathbf{f}_4 \end{bmatrix}. \tag{C.27}$$