

Le proprietà reologiche del sangue

Arti Ahluwalia

**Arti.ahluwalia@ing.unipi.it**

Address: Centro Interdipartimentale di Ricerca “E. Piaggio”, Facoltà di Ingegneria

Sangue è un tessuto connettivo, che può essere considerato una emulsione e una sospensione.

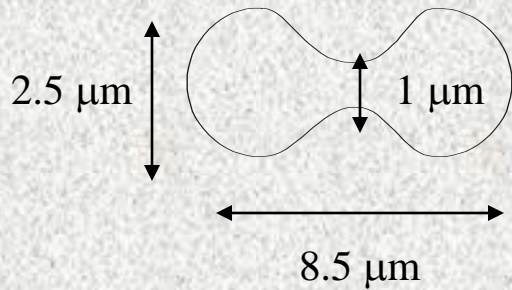
La sospensione è la parte cellulare:

- Globuli rossi (RBC, GR) o eritrociti:  $5 \cdot 10^6 / \text{mm}^3$  (95% del volume cellulare totale)- trasporto di ossigeni
- Globuli bianchi, sono maggiormente i linfociti :  $5 \cdot 10^3 - 8 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$  (0.13%) - difesa
- Piastrine :  $250000-300000 / \text{mm}^3$  (4-5%)-coagulazione

L'emulsione è plasma

- Fibrinogeno: proteina responsabile per la coagulazione 0.3 g/100 ml
- Albumina 4.8 g/100 ml
- Globuline 2.5 g/100 ml
- Acqua: 90% del plasma
- Sali organici
- Glucosio
- Urea
- Vitamine, ormoni, grassi liberi etc

Siero è plasma senza fibrinogeno. Non coagula. Il fibrinogeno si polimerizza per formare la fibrina che intrappola le piastrine, così iniziando la formazione di un trombo.



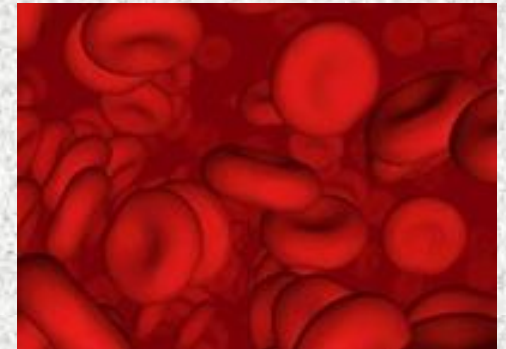
GR: funzione principale è il trasporto di  $O_2$  .

Perché servono e come sarebbe la vita senza?

La parte cellulare è circa 50% del volume totale del sangue. I GR sono la componente predominante. Hanno una vita di circa 120 giorni, sono anucleate e sono formate nel midollo osseo. 33% wt del GR è emoglobina (Hb). Non hanno mitocondri

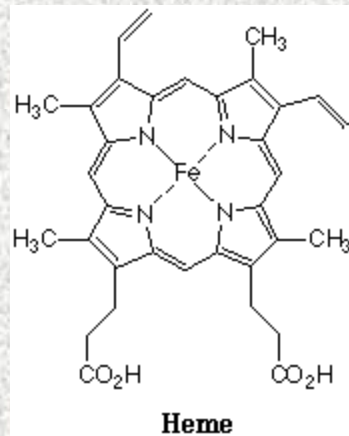
Per qr le proprietà meccaniche, hanno 3 caratteristiche importanti:

- Deformabilità (e incomprimibilità)
- Si allineano con il flusso
- aggregabilità

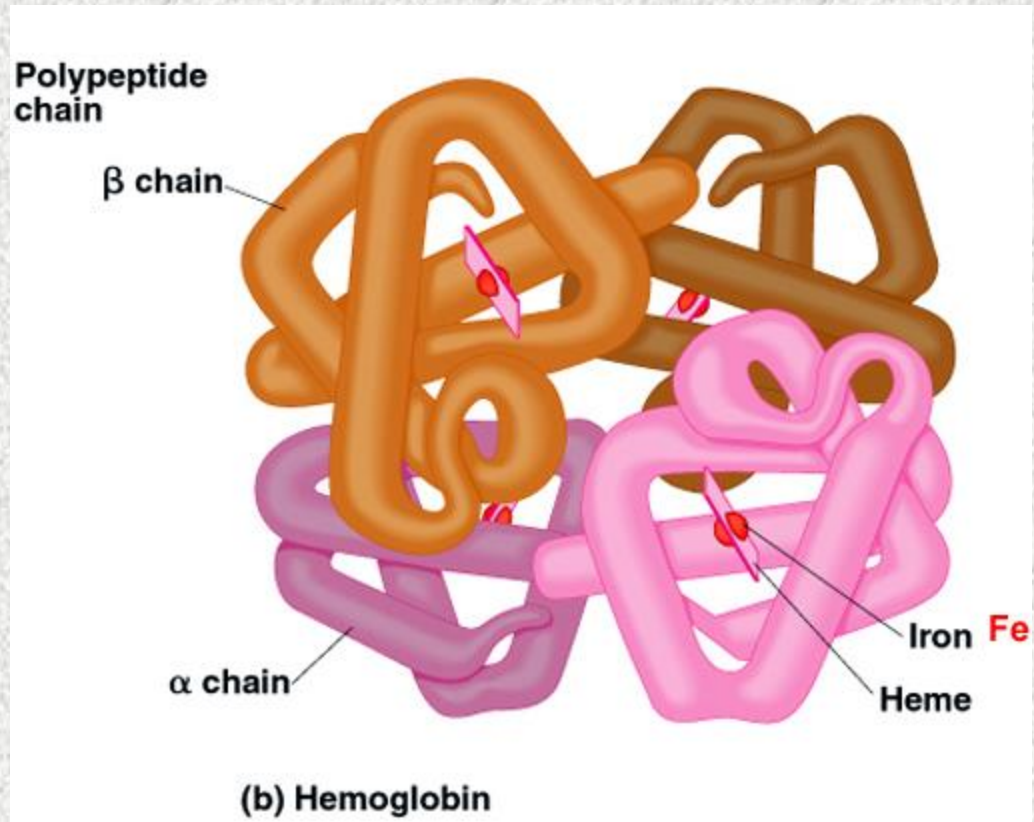


H= ematocrito, % del volume sanguigno occupato dalle cellule. Può spaziare dal 25% (anemia) a 75% (policitemia).

Ghost cells

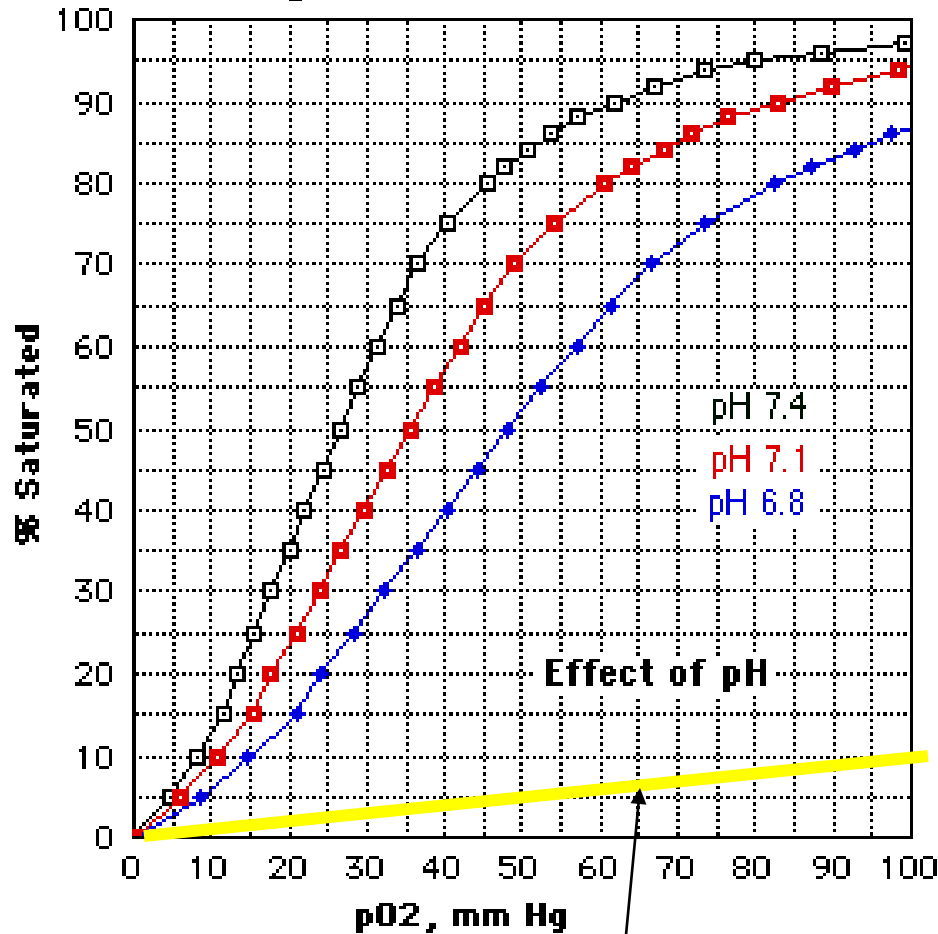


E' una porfirina – funziona da gabbia per O<sub>2</sub>.





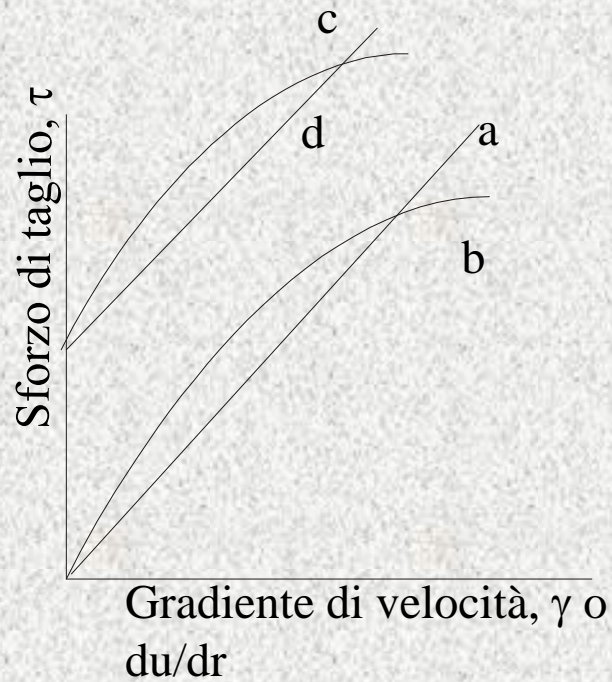
## Hemoglobin Dissociation Curve



La curva di dissociazione di ossiemoglobina descrive la relazione tra la pressione parziale di ossigeno e la saturazione di ossigeno nel sangue.

Un aumento di pH aumenta la capacità di legare l'ossigeno, invece una diminuzione di pH (aumento di acidità è solitamente causato da un aumento di CO<sub>2</sub> nel sangue- questo gas si scioglie e dissocia in bicarbonato) abbassa la forza del legame Hb-O<sub>2</sub>

O<sub>2</sub> sciolto



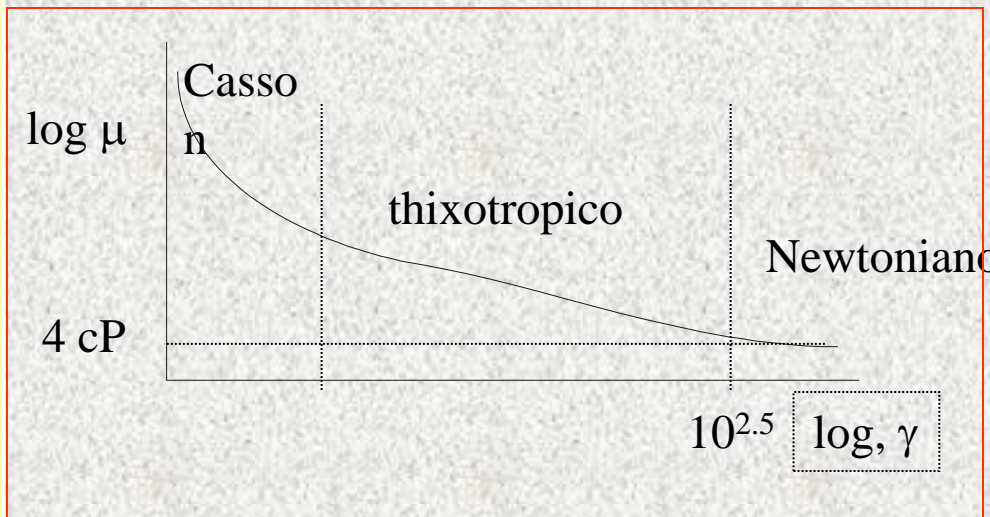
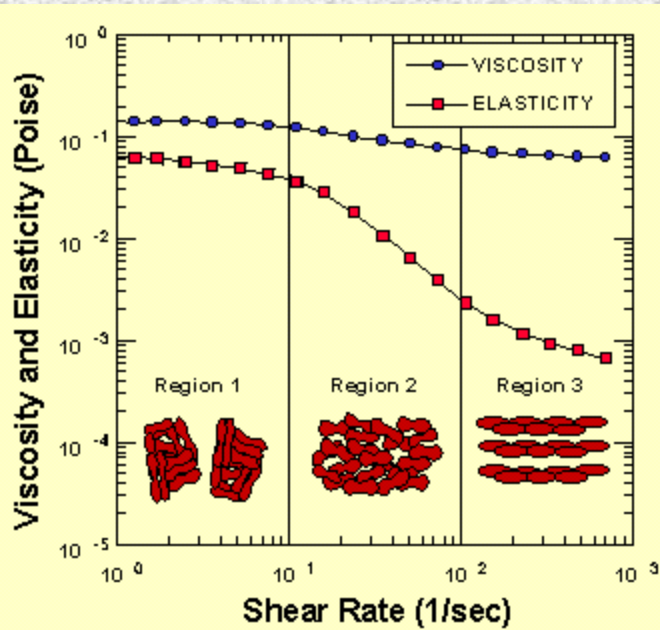
a: Fluido Newtoniano  $\sigma = \mu \dot{\gamma}$

b: Power law (thixotropico)  $\tau = \mu \dot{\gamma}^n$

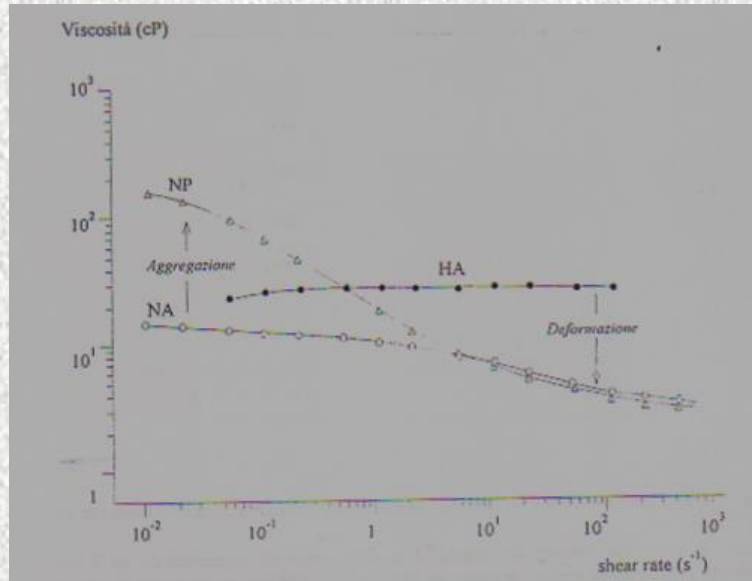
c: Plastica di Bingham  $\tau = \mu \dot{\gamma} + \tau_y$

d: Fluido Casson  $\sqrt{\tau} = \sqrt{\mu \dot{\gamma}} + \sqrt{\tau_y}$

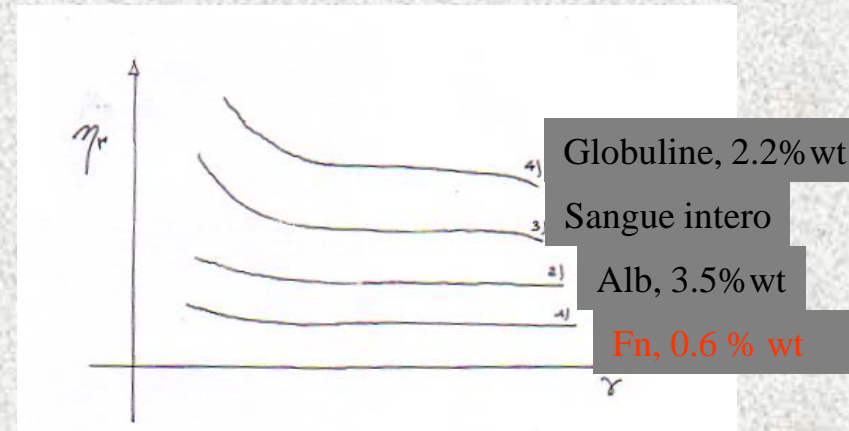
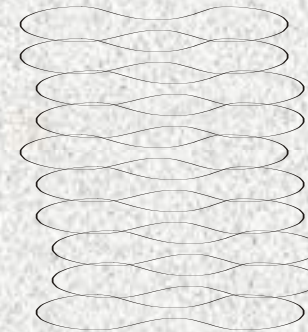
Le unità di viscosità  $\mu$  sono Pa s, o Poise, P (g/(cm s)). Quanti Poise in un Pa s? La viscosità di acqua è 1 cP, quella del sangue ad alto  $\dot{\gamma}$  è 4 cP. Plasma è Newtoniano, 1.2 cP.



**Aggregabilità:** i Gr formano aggregati, o rouleaux. La loro formazione è mediata da fibrinogeno e globuline. I rouleaux sono responsabili per la alta visosità del sangue a basse gradiente di velocità. L'aggregazione aumenta a basso  $\gamma$ , mentre a zero  $\gamma$ , il sangue si comporta come un solido- veramente è impossibile fare misure a zero  $\gamma$ . I rouleaux sono impilamenti di GR, circa 16. La loro lunghezza totale è minore della somma di lunghezze di GR liberi, mentre il diametro è maggiore.



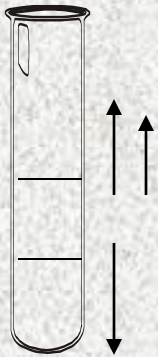
NP: cellule normali nel plasma, HA cellule indurite nel plasma, NA cellule in 11% albumina (senza Fn o Globuline)



L'aggregabilità aumenta quando ci sono più globuline. Il test VES (velocity of erythrocyte sedimentation) è una misura dell'aggregabilità, in cui si misura la velocità che ci vuole per far sedimentare la parte cellulare di un campione di sangue. Tipicamente le cellule cadono giù con una velocità di 40-50 mm/ora.

Possiamo scrivere una semplice equazione di bilancio per calcolare la velocità terminale – che viene raggiunto in pochi frazioni di secondi.

forza peso del rouleux = forza di spinta archimedes + froze viscosse



$$\rho_{rouleux} V_{rouleux} = \rho_{plasma} g V_{rouleux} + 6\mu\pi a_{rouleux} v$$

$$\rho_r \frac{4}{3} g \pi a^3 = \rho_p g \frac{4}{3} \pi a^3 + 6\mu\pi a v$$

*Abbiamo risolto l'equazione per esprimere  $v$ , e stimato una velocità per un rouleux di 16 globuli rossi*

*Perché il VES aumenta in persone con malattie infettive o infiammatorie?*

*I uomini hanno un ematocrito più elevato, è più elevato anche il loro VES?*

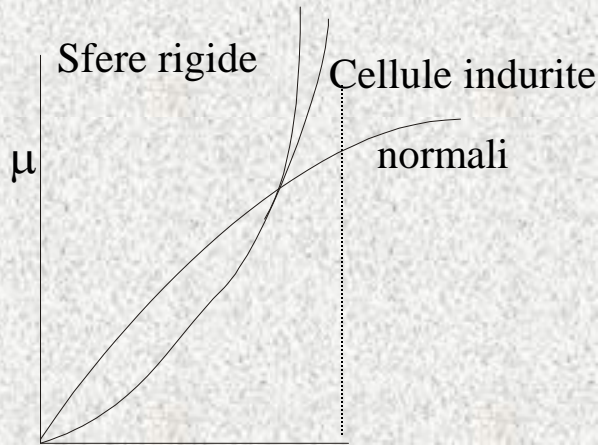
*Perché le donne in gravidanza hanno un VES alterato?*

*Le persone anemiche cosa hanno?*

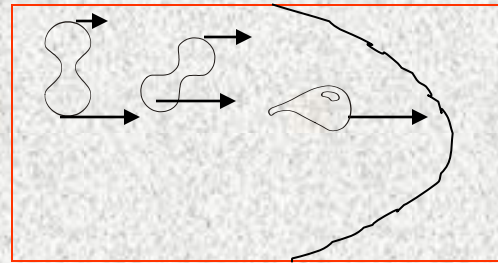


Deformabilità: i GR sono incompressibili, ma molto deformabili. Questo ha conseguenze importanti.

- Riduce la viscosità ad alto gradiente di velocità.
- Permette le cellule di allinearsi con il flusso così diminuendo la viscosità ad alti gradienti
- Permette iGR di passare nei capillari piccoli così  $O_2$  non deve attraversare il plasma per arrivare alle cellule del corpo.



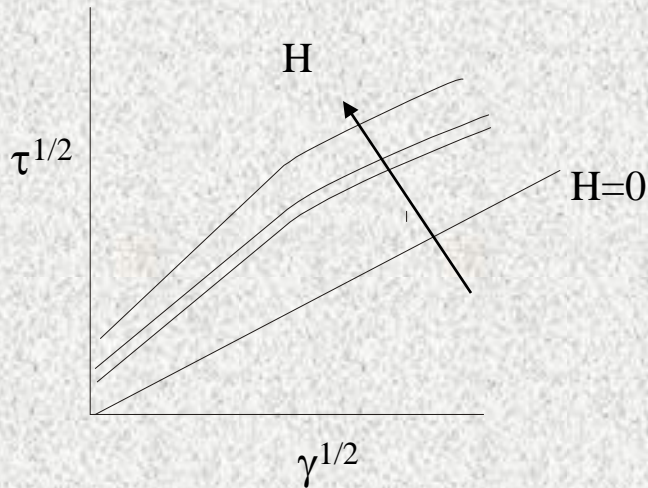
H



Allineamento- si allineano con il flusso così i GR viaggiano nella parte centrale: plasma skimming.

*Riducendo il flusso il cuore lavora meno. Qualè il rapporto tra viscosità e lavoro?*

Lo yield stress del sangue- o sforzo di taglio critico. Se esiste è molto basso. Il comportamento Cassoniano non si osserva senza presenza di Fn. Neanche quando  $H=0$ . Possiamo plottare l'equazione di Casson in forma lineare.



$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\mu \dot{\gamma}} + \sqrt{\tau_y}$$

*Quali sono i problemi associati alla misura delle proprietà reologiche del sangue? E quelle a misurare il yield stress?*

Ci sono tante equazioni che descrivono la dipendenza della viscosità sull'ematocrito

$$\mu = \frac{\mu_o}{(1-H)^{2.5}}$$

## Equazioni per flusso alla Casson

Rivedere la derivazione dell'equazione di Poiseulle

Newtonino, no slip alle pareti, stazionario, laminare, uniassiale, tubo rigido e infinitamente lungo.

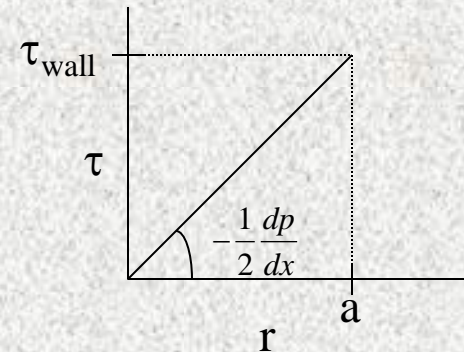
Le equazioni sono:  $\tau = -\frac{r}{2} \frac{dp}{dx}$  ,  $\tau = \mu \dot{\gamma}$  ,  $\tau = -\mu \frac{du}{dr}$  ,  $-\frac{du}{dr} = \dot{\gamma}$

$$u(r) = -\frac{1}{4\mu} (a^2 - r^2) \frac{dp}{dx} , \quad Q = 2\pi \int_0^a u r dr , \quad Q = -\frac{\pi a^4}{8\mu} \frac{dp}{dx}$$

$$u_m = \frac{a^2}{8\mu} \frac{dp}{dx}$$

$$\tau_{wall} = -\frac{a}{2} \frac{dp}{dx} = \frac{4\mu}{\pi a^3} Q = 4\mu \frac{u_m}{a}$$

$$\dot{\gamma}_{wall} = \frac{-4u_m}{a}$$



*Possiamo calcolare lo sforzo di taglio per i vari vasi*

$$\gamma_{wall} = \frac{-4u_m}{a} \quad \text{Calcolare } \gamma_{wall} \quad \text{per vari vasi}$$

**Table 3.1.** Some properties of the circulation and blood

Number of red blood cells (mm <sup>-3</sup> )	5 × 10 <sup>6</sup>	Specific gravity	1.06
Number of white blood cells (mm <sup>-3</sup> )	10 <sup>4</sup>	Heart rate (min <sup>-1</sup> )	60–70
Blood volume (L)	5–6	Cardiac output (L min <sup>-1</sup> )	5–6
Viscosity of whole blood (mPa s; cP)	3–4*	Stroke volume (mL)	70

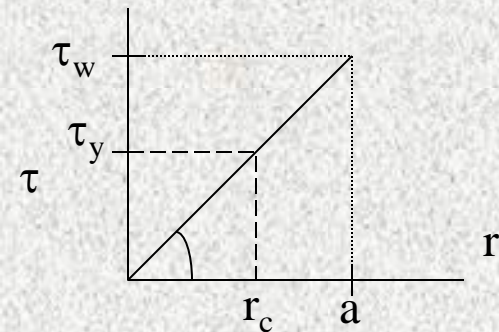
Vessels	Diameter (mm)	Length (cm)	Wall thickness (mm)	Contained volume (cm <sup>3</sup> or mL)	Mean pressure (mmHg)	Average velocity (cm s <sup>-1</sup> )	Reynolds number	
							Average	Maximum
Aorta	25.0	40.0	2.0	100	100(av.)	40(av.)	3000	8500
Arteries	15–0.15	15.0	0.8	350	90(av.)	40–10	500	1000
Arterioles	0.14–0.01	0.2	0.02	50	60	10–0.1	0.7	—
Capillaries	0.008	0.05	0.001	300	30–20	< 0.1	0.002	—
Venules	0.01–0.14	0.2	0.002	300	20	< 0.3	0.01	—
Veins	0.15–15	18.0	0.6	2500	15–10	0.3–5	150	—
Vena cava	30.0	40.0	1.5	300	10–5	5–30	3000	—



# Flusso Casson

Vicino al centro di un tubo o vaso con flusso stazionario, il centro ha sempre  $\gamma = 0$ , quindi c'è sempre un flusso di Casson al centro dei vasi (se hanno un diametro grande).

Supponiamo che il flusso di sangue è governato dall'equazione di Casson in un sistema uniassiale, laminare, tubo rigido ecc.  $\tau_w$  è lo sforzo di taglio alla parete, e  $\tau_y$  è lo sforzo critico o yield stress.  $a$  è il raggio del tubo e  $r_c$  il raggio dove sforzo di taglio =  $\tau_y$ .



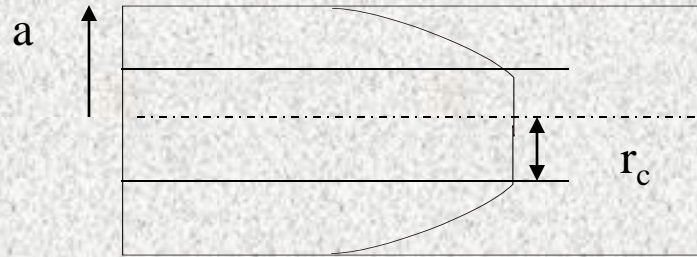
$$\tau_w = -\frac{a}{2} \frac{dp}{dx}$$

$$\tau_y = -\frac{r_c}{2} \frac{dp}{dx}$$

Se  $\tau_y > \tau_w$  o  $r_c > a$ , non c'è flusso- il sangue si comporta come un pistone solido (the blood moves like a solid piston if at all). Il flusso  $u=0$  quando

$$-\frac{dp}{dx} < \frac{2\tau_y}{a}$$

Se  $\tau_y < \tau_w$  cioè  $r_c < a$  o  $-\frac{dp}{dx} > \frac{2\tau_y}{a}$ , il profilo di velocità sarà come un pistone nel centro e poi obbedisce l'equazione di Casson.



Si può usare l'equazione di Casson invece del Newton  $\tau = -\mu \frac{du}{dr}$  per trovare il flusso Q.

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\mu\gamma} + \sqrt{\tau_y}$$



$$\sqrt{-\frac{r}{2} \frac{dp}{dx}} = \sqrt{\mu\gamma} + \sqrt{\tau_y}$$

$$\sqrt{-\frac{r}{2} \frac{dp}{dx}} = \sqrt{-\mu \frac{du}{dr}} + \sqrt{\tau_y}$$

$$\frac{-du}{dr} = \gamma = \frac{1}{\mu} \left( \sqrt{-\frac{r}{2} \frac{dp}{dx}} - \sqrt{\tau_y} \right)^2$$

Possiamo integrare questo usando  
come condizione al contorno  $u=0$  a  
 $r=a$  (no slip)

$$-\int_r^a \frac{du}{dr} = u|_r - u|_a = \frac{1}{\mu} \int_r^a \left( \sqrt{-\frac{r}{2} \frac{dp}{dx}} - \sqrt{\tau_y} \right)^2 dr \quad \longrightarrow$$

$$u = -\frac{1}{4\mu} \frac{dp}{dx} \left[ a^2 - r^2 - \frac{8}{3} r_c^{1/2} (a^{3/2} - r^{3/2}) + 2r_c(a - r) \right] \quad \text{per} \quad r_c \leq r \leq a$$

Se sostituiamo  $r$  per  $r_c$ , otteniamo la velocità del core centrale  $u_c$ , che è costante per tutti  $r \leq r_c$

$$u_c = -\frac{1}{4\mu} \frac{dp}{dx} \left[ a^2 - \frac{8}{3} r_c^{1/2} a^{3/2} + 2r_c a - \frac{1}{3} r_c^2 \right]$$

Possiamo integrare questa espressione sul area totale del tubo per ottenere Q.

$$Q = 2\pi \int_0^a ur dr \quad (\text{Va bene solo per } r_c < a, \text{ altrimenti } Q = u_c \pi r_c^2)$$

Integrando sulle due zone (0 to  $r_c$  è semplicemente  $u_c \pi r_c^2$ )

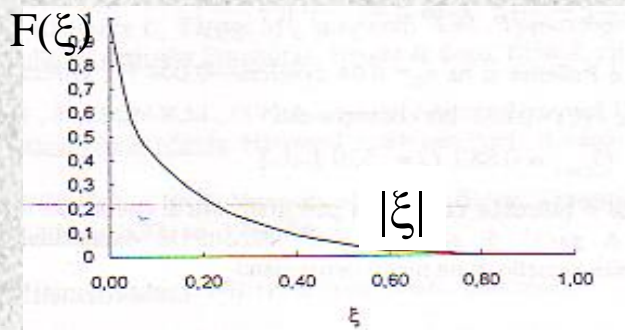
Mente tra  $r_c$  e  $a$ , è una semplice integrazione. La somma è

$$Q = \frac{\pi a^4}{8\mu} \left[ -\frac{dp}{dx} - \frac{16}{7} \left( \frac{2\tau_y}{a} \right)^{1/2} \left( -\frac{dp}{dx} \right)^{1/2} + \frac{4}{3} \left( \frac{2\tau_y}{a} \right) - \frac{1}{21} \left( \frac{2\tau_y}{a} \right)^4 \left( -\frac{dp}{dx} \right)^{-3} \right]$$

Sostituendo  $\xi$ ,  $\xi = \left( \frac{2\tau_y}{a} \right) \left( -\frac{dp}{dx} \right)^{-1}$ , si ottiene

$$Q = -\frac{\pi a^4}{8\mu} \frac{dp}{dx} F(\xi)$$

$$F(\xi) = 1 - \frac{16}{7} \xi^{1/2} + \frac{4}{3} \xi - \frac{1}{21} \xi^4$$



$$\frac{Q \text{ cassin flow}}{Q \text{ Poiseulle flow}} = F(\xi)$$

←



Possiamo integrare questa espressione sul area totale del tubo per ottenere Q.

$$Q = 2\pi \int_0^a ur dr \quad (\text{Va bene solo per } r_c < a, \text{ altrimenti } Q = u_c \pi r_c^2)$$

Integrando sulle due zone (0 to  $r_c$  è semplicemente  $u_c \pi r_c^2$ )

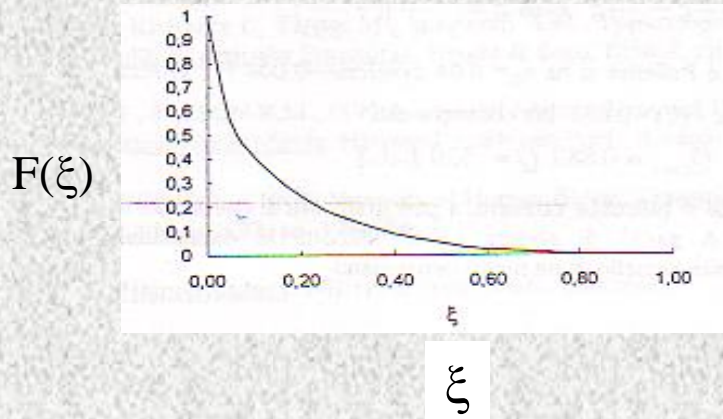
Mente tra  $r_c$  e  $a$ , è una semplice integrazione. La somma è

$$Q = \frac{\pi a^4}{8\mu} \left[ -\frac{dp}{dx} - \frac{16}{7} \left( \frac{2\tau_y}{a} \right)^{1/2} \left( -\frac{dp}{dx} \right)^{1/2} + \frac{4}{3} \left( \frac{2\tau_y}{a} \right) - \frac{1}{21} \left( \frac{2\tau_y}{a} \right)^4 \left( -\frac{dp}{dx} \right)^{-3} \right]$$

Sostituendo  $\xi$ ,  $\xi = \left( \frac{2\tau_y}{a} \right) \left( -\frac{dp}{dx} \right)^{-1}$ , si ottiene

$$Q = -\frac{\pi a^4}{8\mu} \frac{dp}{dx} F(\xi)$$

$$F(\xi) = 1 - \frac{16}{7} \xi^{1/2} + \frac{4}{3} \xi - \frac{1}{21} \xi^4$$



$$\frac{Q \text{ cassin flow}}{Q \text{ Poiseulle flow}} = F(\xi)$$

Il flusso diminuisce con aumento di  $\xi$ . Se  $\xi \rightarrow 1$  o più, non c'è flusso (fluidico). Per valore bassi di  $\xi$ , il flusso è simile a quello di un fluido Newtoninano

$\xi$  è inversamente proporzionale al gradiente di pressione applicato ( $dp/dx$ ) che ci vuole per superare lo sforzo critico. E' il rapporto tra il gradiente che ci vuole per superare lo sforzo critico alla parete ( $2\tau_y/a$ ) e il gradiente applicato o il rapporto tra lo sforzo di taglio critico e lo sforzo di taglio alla parete o il rapporto tra il raggio critico e il raggio del tubo

$$\xi = \left( \frac{2\tau_y}{a} \right) \left( -\frac{dp}{dx} \right)^{-1} \quad \xi = \frac{\tau_y}{\frac{dp}{dx} \frac{a}{2}}$$

Viscosità apparente e relativa: Se in un fluido non Newtoniano, si misura il flusso  $Q$  e la caduta di pressione  $dp/dx$  at un istante, si puo ottenere una viscosita apparente utilizzando l'equazione di Poiseuille. In questo caso si scrive  $\mu_{app}$ , (unità Pa s or Poise),

$$\mu_{app} = \frac{dp}{dx} \frac{\pi a^4}{8Q}$$

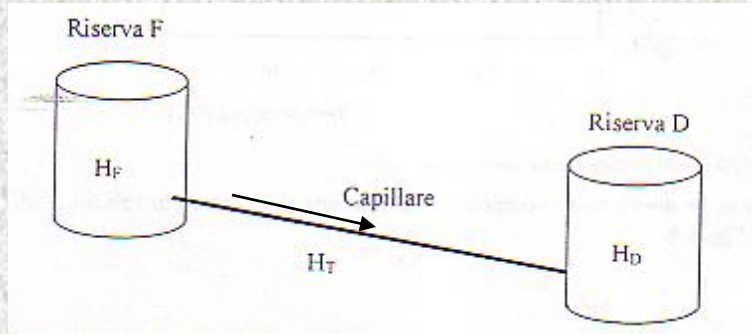
Se  $\mu_o$  è la viscosità del plasma, (1.2 cP), il rapporto  $\mu_{app}/\mu_o$  è la viscosità relativa (adimensionale)

Effetto del diametro del tubo: Fahraehus . Fino a ora abbiamo solo considerato tubi di diametro grande rispetto al globulo rosso. Come visto, i GR si allineano con il flusso, e lasciano uno strato di fluido più ricco di plasma vicino alle pareti. Questo è stato dimostrato sperimentalmente \* e in fatti H è più elevato al centro di un vaso, come anche la viscosità.

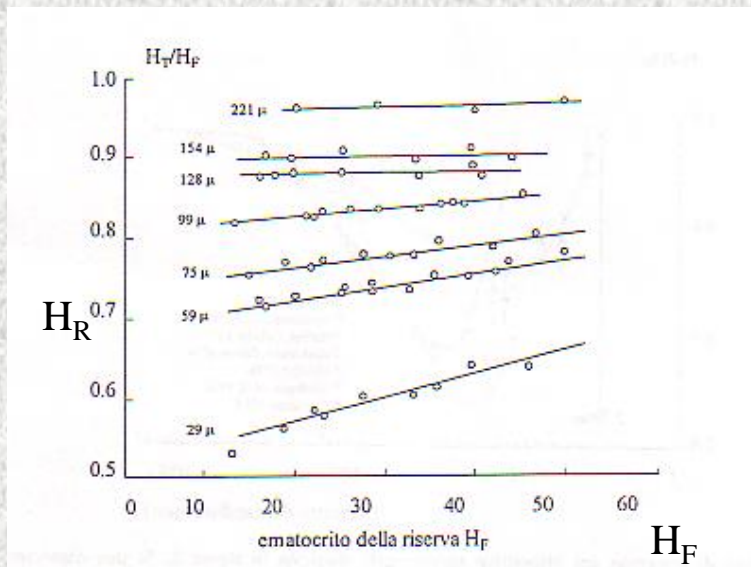
Questo accumulo assiale non aumenta o diminuisce con il flusso, ma rimane costante. Lo spessore dello strato “cell-free” rimane sempre circa 4 micron.



L'effetto Fahraehus-Lindqvist In 1931, Fahraehus fece un esperimento famoso in cui ha fatto fluire sangue tra due contenitori connessi da un tubo di diametro piccolo.



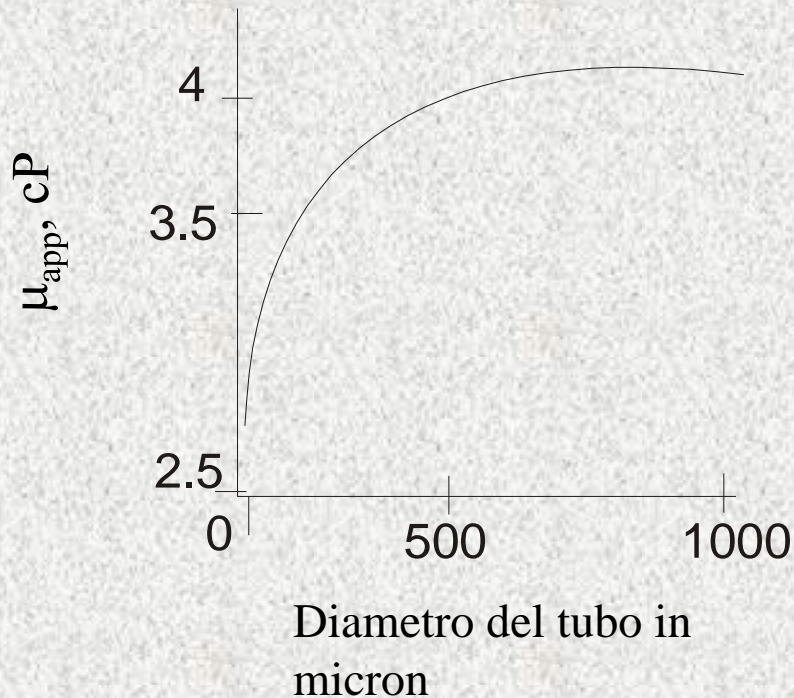
$H_R$  misurato l'ematocrito relativo  
 $H_R = H_T / H_F$



Fino a un diametro di 29  $\mu\text{m}$ ,  $H_R$  diminuisce e la pendenza rispetto al ematocrito aumenta.

Nota: Tutti questi esperimenti erano fatti a elevate gradienti di velocità per evitare la formazione di rouleux. E sono stati fatti dopo la scoperta di eparina '1916

Altri risultati:



Per un ematocrito di 40%: a circa 0.5 mm, la viscosità raggiunge valori limiti (4 cP)..

Perche?

- Plasma skimming
- Aumenta il contributo del cell-free layer
- Condizioni sterici all'entrata

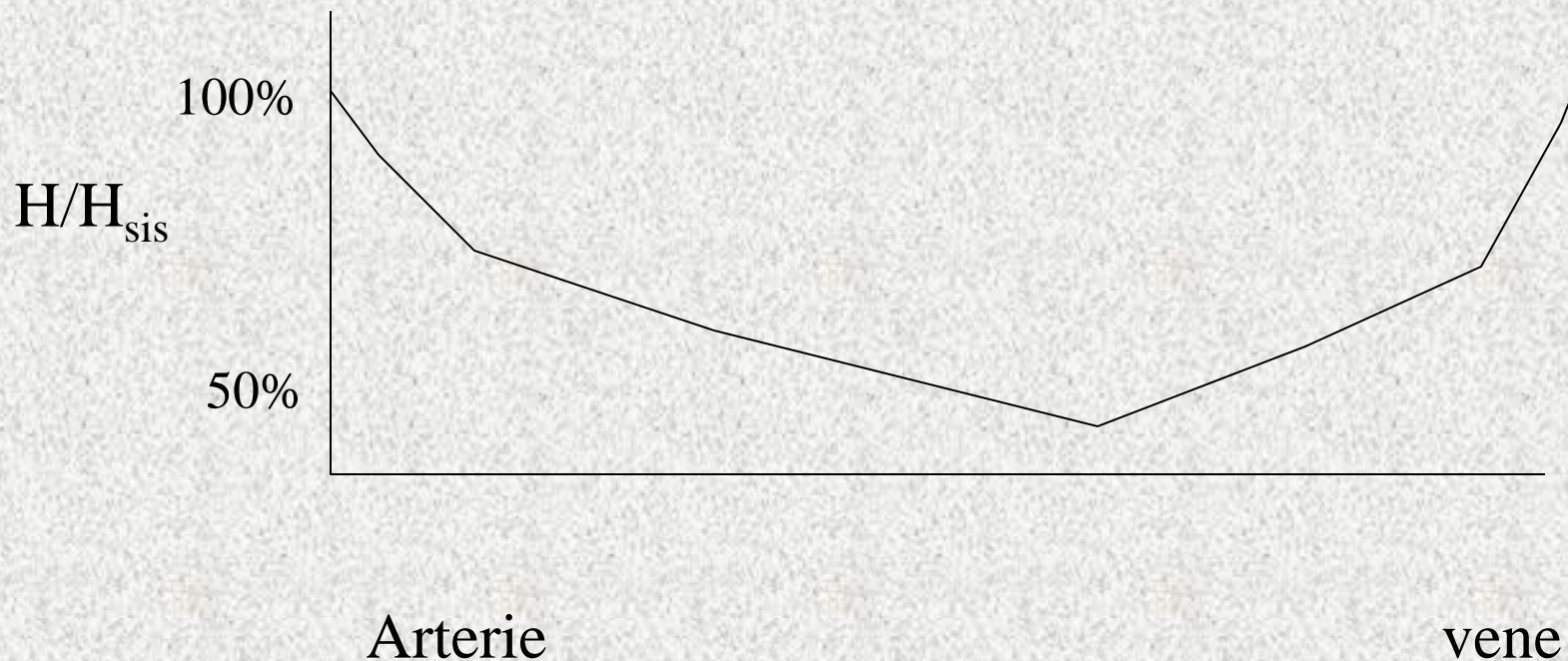
Cosa succede?

- L'ematocrito diminuisce nel tubo
- La viscosità diminuisce
- Più spazio per plasma
- Gli GR muovono più veloce? (è per questo che  $\mu_{app}$  è più basso)

La cosa importante da ricordare è che non c'è un accumulo o perdita nel serbatoio. Il numero di GR che entrano e escono per unità di tempo è costante.

L'ematocrito nei vasi piu' piccoli puo essere fino a meta' di quello sistemico .

v. Il sito <http://www.bioe.psu.edu/labs/microcirc.html> per filmati



Due modelli possono essere utilizzati per caratterizzare l'effetto FL. Ad esempio il Cell- Free Marginal layer suppone che esiste uno strato senza cellule con spessore  $\delta$  vicino alla parete e con viscosita'  $\mu_p$ , e uno strato assiale con spessore  $R - \delta$  con viscosita'  $\mu_c$ . Entrambi hanno un flusso laminare e Poiseulliano.

L'equazione di Navier Stokes per questi strati e'

$$-\frac{\Delta P}{L} = \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left( \mu_c r \frac{dv_c}{dr} \right) \quad \text{per} \quad 0 \leq r \leq R - \delta$$

$$-\frac{\Delta P}{L} = \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left( \mu_p r \frac{dv_p}{dr} \right) \quad \text{per} \quad R - \delta \leq r \leq R$$



Le condizioni al contorno sono:

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{dv_c}{dr} = 0, \text{ per } r = 0 & \text{Gradiente di vel } 0 \text{ al centro} \\ v_c = v_p, \text{ per } r = R - \delta & \text{Continuita' della veloocita'} \\ v_p = 0, \text{ per } r=R & \text{No slip} \\ \mu_c \frac{dv_c}{dr} = \mu_p \frac{dv_p}{dr}, \text{ a } r = R - \delta & \text{Continuita' dello shear stress} \end{array} \right.$$



Integrating entrambi otteniamo

$$v_p = -\frac{\Delta P}{4L\mu_p}(r^2 - R^2) \quad \text{per} \quad R - \delta \leq r \leq R$$

$$v_c = -\frac{\Delta P}{4L} \left( \frac{r^2 - (R - \delta)^2}{\mu_c} + \frac{(R - \delta)^2 - R^2}{\mu_p} \right) \quad \text{per} \quad 0 \leq r \leq R - \delta$$

Adesso troviamo il flusso integrando sull'area del tubo

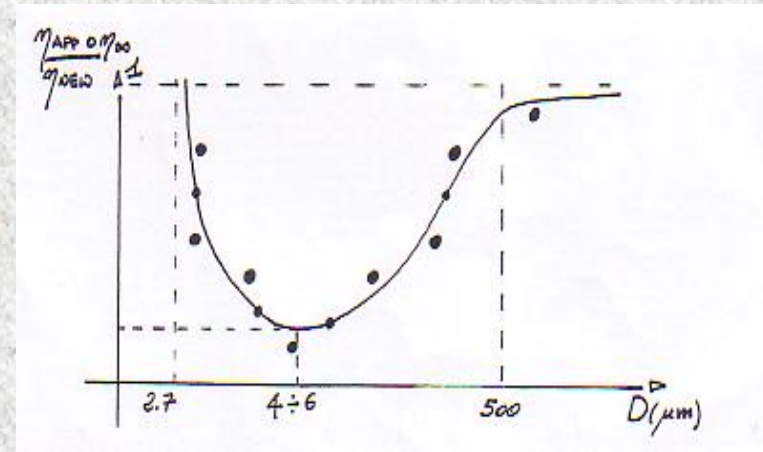
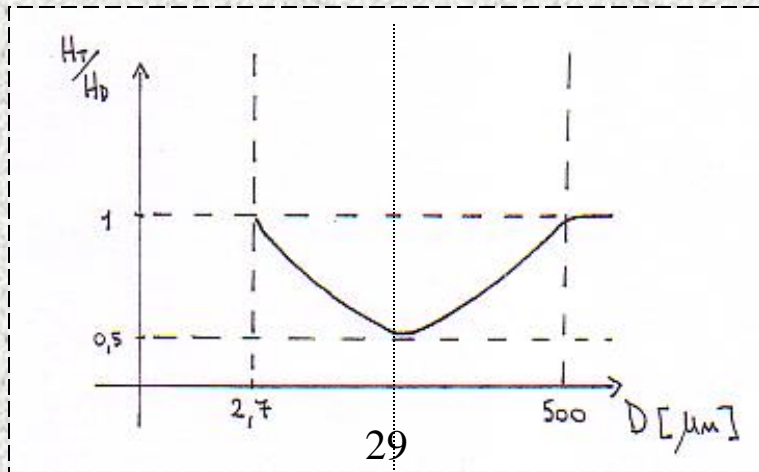
$$Q = \int_0^{R-\delta} v_c 2\pi r dr + \int_{R-\delta}^R v_p 2\pi r dr = \frac{\pi R^4 \Delta P}{8L\mu_p} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{\delta}{R} \right)^4 \left( 1 - \frac{\mu_p}{\mu_c} \right) \right]$$

E per confronto con la legge di Poiseuille otteniamo un'espressione per la viscosità apparente.

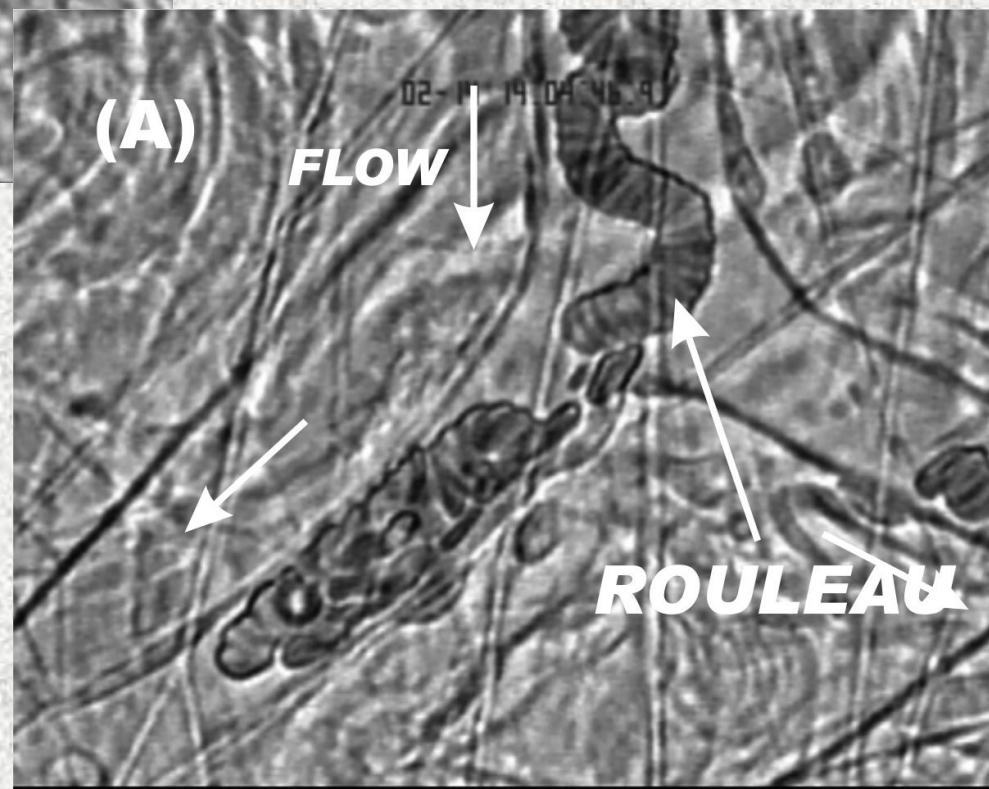
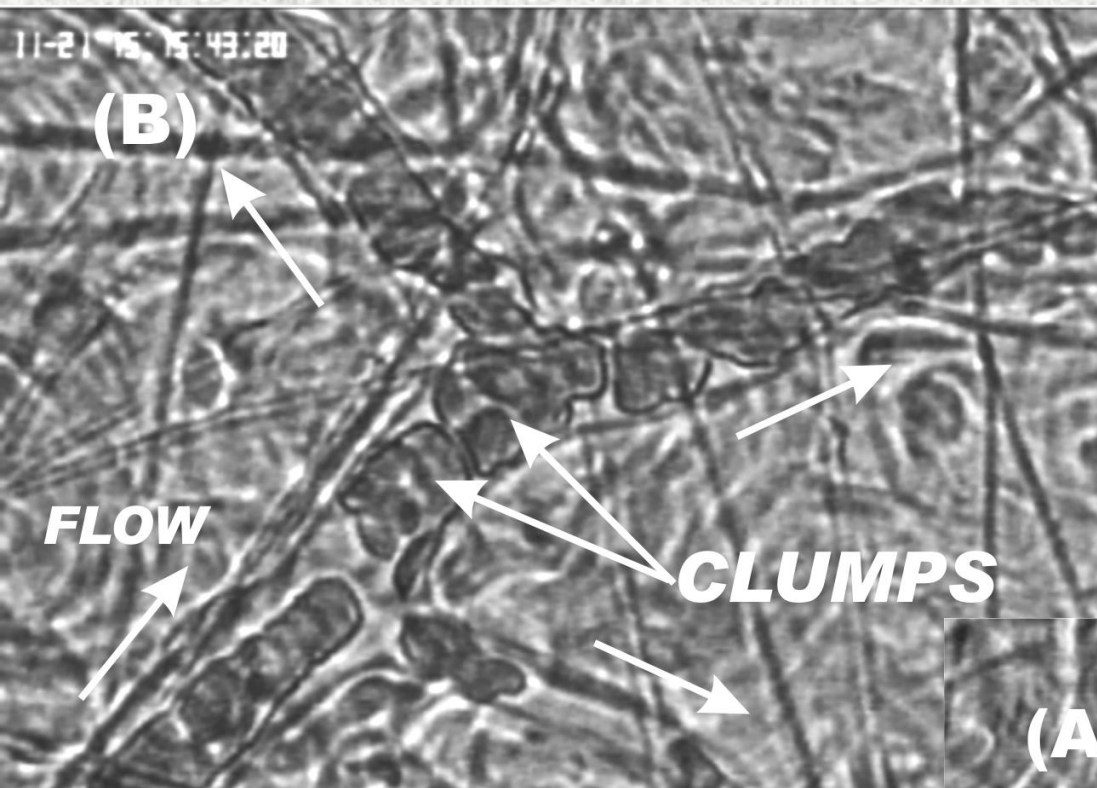
$$\mu_{app} = \mu_p \left[ 1 - \left( 1 - \frac{\delta}{R} \right)^4 \left( 1 - \frac{\mu_p}{\mu_c} \right) \right]^{-1} \quad \text{Nel limite } \delta/R=0, \mu_{app} = \mu_c$$

## L'effetto FL inverso

In tubi con diametro  $< 29$  microns, la viscosità apparente aumenta con riduzione del diametro.



Questo è dovuto al fatto che adesso i Gr devono deformarsi per passare nel tubo. Ci vuole una pressione addizionale oltre a quella per il plasma.



In Vasi con diametro minore di 29 micron:

$$\frac{-dp}{dx} = \frac{8\mu Q}{\pi a^4} + n\Delta p^*$$

La pressione aggiuntiva per ogni cellula  $\Delta p^*$  dipende da:

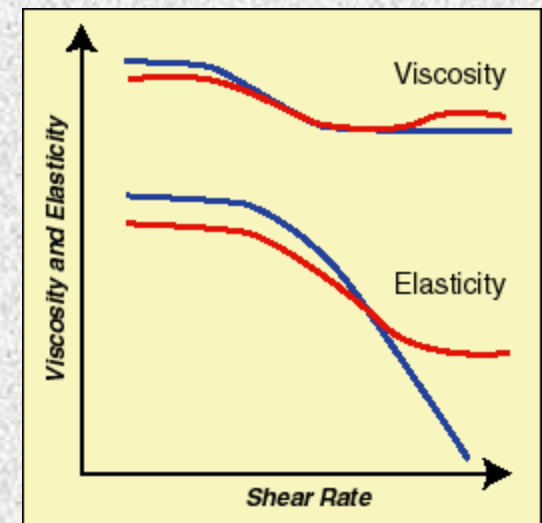
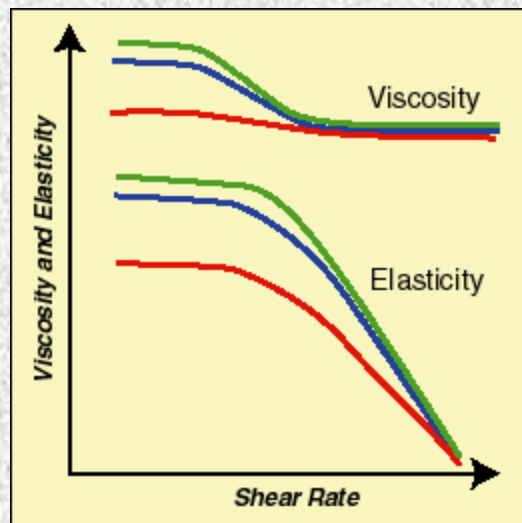
Modulo elastico della cellula, E

N= numero di Gr per unita di lunghezza, e' correlato con ematocrito H



## Problemi

1. Discutere la rilevanza biomedica della reologia del sangue
2. Mostrare che mediamente il GR viaggia due volte più veloce del plasma
3. Stimare la quantità di ferro nel sangue e confrontare con i dati sul uomo standard
4. Per un cell free marginal layer di 3 micron a  $H=40\%$ , calcolare la viscosità apparente del sangue in un tubo di diametro 100 micron.  
 $\mu_p = 1.093 \text{ cP}$  e  $\mu_c = 3.7 \text{ cP}$ .
5. Spiegare i due casi verde e rosso "patologici"



6. Usare l'equazione di Hill per fittare questi dati e trovare un valore per  $n$ , il numero di molecole di ossigeno legate ad una molecola di emoglobina

Oxygen partial pressure, $PO_2$ mmHg	Fractional Hb saturation
10	0.12
20	0.28
30	0.56
40	0.72
50	0.82
60	0.88
70	0.91
80	0.93
90	0.95
100	0.96

7. Trovare un'equazione per la viscosità apparente nel modello cell free layer quando  $\delta/R$  è piccolo.

8. Quali sono le unità di misura del prodotto  $\gamma\tau$ , e cosa significa. Come è correlato con il prodotto  $\sigma\varepsilon$ ?

9. Mostrare che  $\gamma_{\text{wall}} = \frac{2}{3}\gamma_{\text{mean}}$ .

10. Mostrare che 
$$\xi = \left(\frac{2\tau_y}{a}\right) \left(-\frac{dp}{dx}\right)^{-1}$$

È equivalente a 
$$\xi = r_c / a$$

Cosa significa?