



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Cell resolved blood flow modeling with the Lattice Boltzmann method

Cell deformability and transport in diseases

Czaja, B.E.

Publication date

2020

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Czaja, B. E. (2020). *Cell resolved blood flow modeling with the Lattice Boltzmann method: Cell deformability and transport in diseases*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Summary

Whole blood is a complex suspension of cells, where the emergent rheology and transport phenomena are highly dependent on the cellular components that comprise whole blood. Red blood cells, the most numerous component, due to their high deformability and unique bi-concave shape, give rise to many departures from the Newtonian fluid description of whole blood. Understanding the non-Newtonian and transport properties of whole blood requires modeling the mechanics of the individual flowing red blood cells, as each motion and collision is needed to solve for the emergent rheology. The main motivation for this work is to solve the underlying physics and physiology concerning whole blood, while providing justification for the development of computational models. Specifically this work attempts to raise cell-resolved blood flow modeling to larger, millimeter to centimeter, scale vessels.

This study begins, in chapter two, on the spatial scale of a single red blood cell with the parameterization, through sensitivity analysis, of a stiffened red blood cell model. The rigid red blood cell model is developed in order to mimic diseases that are known to impede the deformability of the red blood cell, such as sickle cell anemia and diabetes. Cell rigidity is achieved by matching elongation indices to indices obtained experimentally via ektacytometry of chemically stiffened red blood cells. Evidence on the direct impact of rigid red blood cells in flow on platelet margination is then provided through *in vitro* and *in silico* work. A decrease of platelet margination with an increase stiffened red blood cells in flow is observed via con-focal microscopy, and is confirmed in greater detail through simulation.

Chapter three investigates, on the sub millimeter scale, the flow of whole blood through a segmented retinal microaneurysm. Images were collected using adaptive-optics combined with optical-coherence-tomography of the retina of a patient with diabetic retinopathy, and a sidewall (sacciform) microaneurysm was segmented from the volumetric data. Quantification of wall shear stress induced by passing red blood cells is presented. Average wall shear stress patterns were found to increase due to the increase of red blood cell membrane stiffness. Rigid red blood cells were also found to induce higher local wall shear stress as they traverse through the feeding and draining parental vessels. Cells penetration into the aneurysm sac was found to increase with cell rigidity as compared to healthy red blood cells. This chapter provided the first application of three-dimensional cell-resolved blood flow models in a reconstructed diabetic microaneurysm.

Chapter four brings cell-resolved simulation to the millimeter scale, through the application of a two-dimensional cell-resolved blood flow model to study flow in cerebral-like aneurysms. The time and spatial scales considered, in this chapter, were only previously achievable by continuous computational fluid dynamic models. The effect of pulsatile flow on the transport of red blood cells and platelets into aneurysm geometries with varying dome-to-neck aspect ratios is investigated. Two flow regimes are observed, a momentum-driven regime in the small aspect ratio case, and shear-driven regimes in

the larger aspect ratios. In the small aspect ratio case (large neck width), the development of a re-circulation zone exhibits a layering of high and low residence cells. Pulsatility in this large neck geometry also plays a role as a smaller population of older trapped cells along the aneurysm wall is observed in the pulsatile case compared to the steady flow case. No significant effect of pulsatility is observed in the larger aspect ratio, shear driven, aneurysms. A decrease in neck width displayed an increase in high resident cell populations.

Chapter five proposes a heterogeneous multiscale model for blood flow to conduct cell-resolved simulations on the largest scale in the human vasculature. Two separate scales are considered, a macroscale and a micro scale. The macroscale, which models whole blood as a continuous fluid through a continuous blood flow solver and tracks the transport of hematocrit profiles via a coupled advection diffusion solver. The macroscale is informed by the microscale (cellular scale), which computes directly local diffusion coefficients and viscosities using cell-resolved simulations. The proper development of this model will allow cell-resolved modeling of blood flow to be brought to vessels on larger spatial scales such as the arteries found in the brain or even those close to the heart.

Samenvatting

Volledig bloed is een complexe suspensie van cellen, waarvan de reologie en de transportfenomenen sterk afhankelijk zijn van de cellulaire onderdelen waaruit volledig bloed bestaat. Rode bloedcellen, het meest voorkomende onderdeel, geven wegens hun hoge vervormbaarheid en unieke bi-concave vorm aanleiding tot afwijkingen van de Newtoniaanse vloeistofbeschrijvingen van volledig bloed. Het begrijpen van de niet-Newtoniaanse eigenschappen en de transporteigenschappen van volledig bloed vereist het modelleren van het mechanisme van de individueel vloeiende rode bloedcellen, aangezien elke beweging en botsing nodig is om de voorkomende reologie op te lossen. The hoofdreden voor dit werk is zowel om de onderliggende natuurkunde en fysiologie van volledig bloed op te lossen, als de ontwikkeling van rekenmodellen te verantwoorden. In het bijzonder probeert dit werk de op celniveau opgeloste bloedstroommodellering te verbeteren naar grotere, millimeter naar centimeter, schaal vaten.

Dit onderzoek begint, in hoofdstuk twee, op de ruimtelijke schaal van een enkele rode bloedcel met de parametrisering een model van een verstijfde rode bloedcel door middel van gevoeligheidsanalyses. Het model van de stijve rode bloedcel is ontwikkeld om de ziektes, waarvan bekend is dat ze de vervormbaarheid van de rode bloedcellen, zoals sikkelcelanemie en diabetes, te imiteren. Celstijfheid wordt behaald door de uitrekkingindices overeen te laten komen met indices die experimenteel zijn verkregen door ektacytometrie van chemisch verstijfde rode bloedcellen. Bewijs van het directe effect op de rode bloedcellen in de stroom op bloedplaatjesmarkering wordt dan gegeven door in vitro en in silico werk. Een afname van de bloedplaatjesmarkeringen met een versterkte verstijving van de rode bloedcellen in de stroom is geobserveerd via confocale microscopie en is in meer detail bevestigd met simulatie.

Hoofdstuk drie onderzoekt, op submillimeterschaal, de stroom van volledig bloed door een gesegmenteerde netvliesmicroaneurysma. Beelden zijn verzameld met een adaptive-optics gecombineerd met optical-coherence-tomography van het netvlies van een patiënt met diabetische retinopathie en een zakvormige microaneurysma was gesegmenteerd van volumetrische data. Kwantificering van muurschuifspanning veroorzaakt door passerende rode bloedcellen wordt gepresenteerd. Gemiddelde muurschuifspanningspatronen bleken toe te nemen door de toename van de stijfheid van rode bloedcelmembranen. Stijve rode bloedcellen bleken ook grotere lokale muurschuifspanning te veroorzaken op momenten dat ze door de aanvoerende en afvoerende ouderbloedvaten passeren. De penetratie van cellen in de aneurysmazak bleek toe te nemen met de cellstijfheid vergekelen met gezonde rode bloedcellen. Dit hoofdstuk heeft de eerste toepassing van driedimensionale op celniveau opgeloste bloedstroommodellen in een gereconstrueerde diabetische microaneurysma.

Hoofdstuk vier brengt op celniveau opgeloste simulatie op millimeterschaal, met de toepassing van een tweedimensionale op celniveau opgelost bloedstroommodel om de stroom in cerebraalachtige aneurysma's te onderzoeken. In dit hoofdstuk, de tijds- en

afstandsschalen in overweging genomen, zijn alleen in een eerder stadium haalbaar met continue vloeistofdynamische rekenmodellen. Het effect van pulserende stroom op het transport van rode bloedcellen en bloedplaatjes in aneurysmageometriën met variërende koepel-hals-verhoudingen is onderzocht. Twee stroomregimes zijn geobserveerd, een momentumgedreven regime in het geval met een kleine verhouding, en een afschuivinggedreven regime in de grotere verhoudingen. In het geval met de kleine verhouding (grote nekbreedte), de ontwikkeling van een recirculatiezone vertoont een verlaging met hoge- en lage-residentiële cellen. Pulsatiliteit in deze grote nekgeometrie speelt ook een rol als een kleinere populatie van gevangen cellen langs het aneurysma werd waargenomen in het pulserende geval vergeleken met de gelijkmatige-stroom geval. Geen significant effect van pulsatiliteit is geobserveerd in de grotere verhouding, schuifbaarheidgedreven, aneurysma's. Een afname in de nekbreedte liet een toename in de hoge-residentiële celpopulaties.

Hoofdstuk vijf stelt een heteroog multischaalmodel voor bloedstroom voor, om de op celniveau opgeloste simulatie op de grootste schaal in het menselijk hart- en vaatstelsel uit te voeren. Twee aparte schalen worden overwogen, een macroschaal en een microschaal. De macroschaal, welke het volledige bloed als een continue vloeistof door modelleert met een continue bloedstroom solver en het transport van hematocrietprofielen volgt via een coupled advection diffusion solver. De macroschaal wordt geïnformeerd door de microschaal (cellulaire schaal), welke direct de lokale verspreidingscoëfficiënten en viscositeiten berekend met op celniveau opgeloste simulaties. De juiste ontwikkeling van dit model zal op celniveau opgeloste modellering van bloedstroom mogelijk maken voor vaten op een grotere ruimtelijke schaal zoals slagaders uit bijvoorbeeld de hersenen of zelfs die dicht bij het hart.