

Zusammenfassung der Promotionsschrift

**Elektromechanik und Hydrodynamik von  
einzelnen Vesikeln und Vesikeldoubletten  
unter Verwendung der isogeometrischen  
Phasenfeldanalyse**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

an der Fakultät Bauingenieurwesen  
der Bauhaus-Universität Weimar

vorgelegt von

**Mohammed H. M. Ashour, M.Sc.**

geboren am 06. August 1986 in Riad, Saudi-Arabien  
aus Gazastreifen, Palästina

Mentor: Prof. Dr.-Ing. Timon Rabczuk

Status des Doktoranden: Intern

Weimar, Juni 2022

## **Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit**

1. Die IsoGeometrische Analyse (IGA) wurde mit dem Ziel entwickelt, den Modellierungsprozess beginnend vom Computer Aided Design (CAD) bis zum letztendlichen Simulationsprozess zu vereinheitlichen. Dies wird durch die Verwendung von CAD-Basisfunktionen, bspw. Non-Uniform Rational B-Splines (NURBS) im Simulationsprozess erreicht, indem diese nicht nur zur Beschreibung der Geometrie, sondern auch zur Approximation der Feldvariablen verwendet werden.
2. IGA hat sich für spezielle Anwendungen auch gegenüber ‚klassischen‘ auf Lagrange-Polynomen basierten Finite-Elemente-Formulierungen (FEM) als vorteilhaft erwiesen. So kann die Stetigkeit von IGA-Formulierungen leicht erhöht werden, was zur Lösung von partiellen Differentialgleichungen höherer Ordnung ausgenutzt werden kann. Darüber hinaus sind im Gegensatz zu Lagrange-Polynomen höherer Ordnung die NURBS-Basisfunktionen im gesamten Gebiet positiv, was zu einer höheren Genauigkeit und Effizienz im Vergleich zu klassischen finiten Elementen führt. Letztendlich können NURBS deutlich mehr geometrische Formen exakt beschreiben. Es gibt zahlreiche Untersuchungen, welche die suboptimalen Konvergenzraten bei p-Elementen auf diese ungenauere Geometriebeschreibung zurückführen. Dieses kann durch die IGA komplett vermieden werden.
3. In dieser Arbeit werden eben genannte Vorteile der IGA für folgende Problemstellungen ausgenutzt:
  - a. Untersuchung der Morphologie von Vesikeln, was letztendlich zu der numerischen Lösung des Willmore-Problems unter Einfluss von elektrischen Feldern führt. Das Modell besteht aus zwei Phasen: der Lipiddoppelschicht und dem Elektrolyten. Das Zwei-Phasen-Problem wird mit der Phasenfeldmethode modelliert, welche die Grenzfläche über eine geringe Breite verschmiert. Die Evolution der Grenzfläche wird durch Lösung einer zusätzlichen Differentialgleichung realisiert. Die Biege-, flexoelektrischen und dielektrischen Energien des Modells werden mit Hilfe der Phasenfeldparameter umformuliert. Die Euler-Lagrange-Gleichungen vierter Ordnung dieses Problems können aufgrund der Stetigkeit höherer Ordnung mit quadratischen NURBS-Basisfunktionen direkt gelöst werden.
  - b. Untersuchung der Hydrodynamik von Vesikeldoubletten in einer externen viskosen Flüssigkeitsströmung. Die Vesikeldoubletten werden ebenfalls mit der Phasenfeldmethode, die Flüssigkeitsströmung mit den inkompressiblen Navier-Stokes-Gleichungen und die zeitliche Entwicklung der Vesikel mit zwei Advektionsgleichungen modelliert.

## **Stand der Wissenschaft**

4. Die zeitliche Morphologieevolution von Vesikeln ist ein Problem mit beweglichen Rändern. Derartige Probleme sind aufgrund der stark verformten Diskretisierungen, der Nichtlinearität, die sich aus der Kopplung der Grenzflächendynamik mit der Materialdynamik ergibt, und der unterschiedlichen Zeit- und Längenskalen eine Herausforderung an numerische Rechenverfahren. Methoden zur Verfolgung der Grenzflächenposition lassen sich in sog. Lagrangesche und Eulersche Methoden klassifizieren. Die Lagrange-Methoden - oft als Front-Tracking-Methoden bezeichnet - verfolgen die

Grenzfläche explizit, während die Euler-Methoden - oft als Front-Capturing-Methoden bezeichnet - die Grenzfläche implizit verfolgen. Im ersteren Fall wird somit die Grenzfläche der Diskretisierung angepasst während letztere Verfahren Grenzflächen innerhalb der Diskretisierung ermöglichen.

5. Bei den Level-Set-Methoden (LSM) handelt es sich um Eulersche Methoden, die die Lage der Grenzfläche implizit verfolgen. Die LSM wurde unter anderem zur Lösung der Erstarrung von binären Legierungen, der Elektroporation von Zellmembranen, aber auch zur Modellierung der Vesikelmorphologie eingesetzt. Zur Verfolgung der Grenzfläche ist die Lösung einer zusätzlichen Differentialgleichung erforderlich. Der numerische Ansatz zur Lösung der partiellen Differentialgleichungen (PDEs) im Rahmen der LSM hängt vom Grad der PDEs ab. Für PDEs höherer Ordnung ist die IGA weit verbreitet, während für PDEs erster und zweiter Ordnung oft die FEM verwendet wurde. Auch Phasenfeldmodelle gehören zu den Eulerschen Methoden und ähnlich wie bei den LSM wird bei Phasenfeldmodellen auch eine zusätzliche Differentialgleichung gelöst. Im Gegensatz zur LSM, die eine scharfe, d.h. exakte Beschreibung der Grenzfläche erlaubt, verschmiert die Phasenfeldmethode die Grenzfläche über einen kleinen Bereich. Dies vermeidet eine aufwändige Re-initialisierung der Level-Set- (bzw. Phasenfeld-) Funktion und Methoden zur Beschreibung von Unstetigkeiten, was die Implementierung deutlich vereinfacht.
6. Die Hydrodynamik einzelner Vesikel wurde mit unterschiedlichen numerischen Methoden untersucht. Der Großteil der Arbeiten verwendet dabei eine implizite Beschreibung der sich bewegenden Ränder. Die meisten Studien beruhen jedoch auf vereinfachten Navier-Stokes-Gleichungen in 2D, die mit einer Transportgleichung für ein einzelnes Vesikel gekoppelt sind.
7. Darüber hinaus gibt es experimentelle Untersuchungen über die Hydrodynamik von Vesikeln. Die Ergebnisse zeigen ein breites Spektrum von Phänomenen, die ein Vesikel in Abhängigkeit von den Strömungsbedingungen beschreiben, wie z. B. die Tank-Treading-Bewegung in einer Scherströmung oder sog. Taumelbewegung bei zunehmender Viskosität. Vesikel können sich auch zu Hantelformen entwickeln. Die meisten Untersuchungen beschränken sich jedoch auf die Stokes-Grenzen.
8. Vesikel fungieren als Vermittler zwischen Medien, die Proteine, Lipide und Nukleinsäuren transportieren, was die Tür für die Synthese von Systemen zur Verabreichung von Arzneimitteln öffnet. Ein fundamentales Verständnis über die Hydrodynamik von Vesikeldoubletten und ihren Interaktionen ist für die Entwicklung neuer synthetischer Arzneimittelabgabesysteme von großer Bedeutung.

### **Forschungsmethodik**

9. Für das elektromechanische Verhalten der Vesikel wird die freie Helmholtz-Energie des Lipid-Doppelschichtsystems verwendet, die aus der elastischen Biegeenergie, der flexoelektrischen Energie und der dielektrischen Energie der Membran und des Elektrolyten besteht. Ebenfalls werden Energien berücksichtigt, die mit der Durchsetzung globaler Flächen- und Volumenbeschränkungen verbunden sind. Für die Hydrodynamik der Vesikeldoubletten wird eine Phasenfeldformulierung hergeleitet, die aus zwei Transportgleichungen besteht, welche die Bewegungen der Vesikel durch das

Fluid beschreiben. Durch Verwendung entsprechender Zwangsbedingungen wird auch die lokale Undehnbarkeit und die Wechselwirkung zwischen den beiden Vesikeln berücksichtigt. Die schwachen Formen beider Probleme werden mit Hilfe der Galerkin-basierten IGA räumlich diskretisiert. Für die Lösung der Navier-Stokes-Gleichung wird die Residual-Based Variational MultiScale (RBVMS)-Methode verwendet.

10. Die zeitliche Diskretisierung erfolgt anhand einer adaptiven ‚Generalized- $\alpha$ -Methode‘. Das nichtlineare Gleichungssystem wird dann mit der Newton-Methode unter Verwendung eines zweistufigen Prädiktor-Multikorrekter-Ansatzes gelöst.
11. Sämtliche Methoden sind in der Open-Source-NURBS-basierten PetIGA-Bibliothek implementiert. PetIGA ist eine leistungsstarke isogeometrische Analysesoftware, die Algorithmen und Datenstrukturen der bekannten Open-Source-Bibliothek PETSc verwendet. Sämtliche Ansätze sind im Zwei- und Dreidimensionalen implementiert.

## Ergebnisse

12. Ein wesentliches Ergebnis dieser Arbeit sind neue Phasenfeldmodelle zur Modellierung und Simulation von Vesikeln und Vesikeldoubletten, welche in der Open-Source Bibliothek PETIGA offen zugänglich sind.
13. Des Weiteren wurde das Verformungsverhalten einzelner Vesikel unter Vorhandensein elektrischer Felder untersucht. Dies ist beispielsweise bei medizinischen Anwendungen wie der Elektroporation von Interesse, die zur Behandlung von Krebspatienten verwendet wird. Numerische Studien haben gezeigt, dass eine Zunahme der Intensität des elektrischen Feldes zu kugelförmigen Vesikeln führt. Wenn die flexoelektrische Reaktion des Vesikels berücksichtigt wird, ist die Entwicklungsform auf allen drei Achsen asymmetrisch. Die Vesikelmembran wirkt dann wie ein Kondensator, der verhindert, dass sich Ladungen frei zwischen intrazellulären und extrazellulären Medien bewegen können, was zu einer Ladungsakkumulation an den oberen und unteren Polen der Vesikel in Richtung des elektrischen Feldes führt. Darüber hinaus führen Leitfähigkeitsverhältnisse größer als 1 zu einer prolatenähnlichen Entwicklungsform, während Verhältnisse kleiner als 1 zu einer oblatenähnlichen stationären Form führen. Insbesondere die letztgenannte Erkenntnis wurde experimentell beobachtet, während die erstgenannte Erkenntnis in der Literatur noch nicht berichtet wurde.
14. Ein Wert von 0,5 für die dimensionslose Interaktionszahl im Falle einer in einer Flüssigkeitsströmung schwebenden Vesikel-Doublette ermöglicht den Vesikeln, sich so nah wie möglich aneinander anzunähern, ohne sich zu überlappen oder zu blockieren. In einer Scherströmung kann die Vesikeldoublette in Abhängigkeit der vertikalen Verschiebung zwischen den beiden Vesikeln und dem Geschwindigkeitsprofil an den Grenzen entweder aneinander vorbeigleiten oder übereinander gleiten. Das Gleiche lässt sich für eine Dehnungsströmung beobachten, bei der eine Gleitbewegung mit einer variierenden Trennungszeit in Abhängigkeit von der vertikalen Verschiebung beobachtet wurde. Wenn sich das System in einem röhrenförmigen Kanal befindet, kann eine fallschirmartige Vesikelform beobachtet werden. Die Symmetrie der Form hängt von der Position der Vesikel um die Mittellinie ab.