



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

Σχολή Χημικών Μηχανικών

ΤΟΜΕΑΣ II: Ανάλυσης, Σχεδιασμού και Ανάπτυξης Διεργασιών και Συστημάτων

Διπλωματική εργασία

Μοντελοποίηση μεταφοράς μακρομορίων LDL και μαγνητικών σωματιδίων σε αρτηριακά τοιχώματα

Χρήστος Δήμου

Επιβλέπων καθηγητής - Μιχάλης Καβουσανάκης
Συνεπιβλέπων ερευνητής - Παναγιώτης Νεοφύτου

Φεβρουάριος 2023
Αθήνα

Περίληψη

Η στοχευμένη μεταφορά φαρμάκου με την επιβολή μαγνητικών πεδίων (Magnetic Drug Targeting) κοντά στο σημείο ενδιαφέροντος μπορεί να αποτελέσει την λύση στο πρόβλημα των ανεπιθύμητων παρενεργειών που επιφέρει η χορήγηση μεγάλων δοσολογιών φαρμάκων υψηλής τοξικότητας για τη θεραπεία ασθενών. Μεγάλο κομμάτι του πεδίου έρευνας της μεθοδολογίας MDT εστιάζεται στο σχεδιασμό φαρμακευτικών νανοσωματιδίων μαγνητικού πυρήνα για τη θεραπεία καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως η αθηροσκλήρωση. Η παρούσα διπλωματική εργασία επικεντρώνεται στην ανάπτυξη *in silico* μεθόδων μέσω του εμπορικού πακέτου λογισμικού COMSOL Multiphysics που αφορούν έμμεσα την πρόληψη και θεραπεία τέτοιου είδους παθήσεων. Συγκεκριμένα, στο πρώτο σκέλος γίνεται μία προσπάθεια προσομοίωσης φαινομένων μεταφοράς μάζας της LDL- το μακρομόριο κλειδί για την ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας- μέσα σε μία εξιδανικευμένη 2D γεωμετρία του αρτηριακού τοιχώματος, αξιοποιώντας τις εξισώσεις μεταφοράς ορμής και μάζας για ροή ελεύθερη και σε πορώδες μέσο. Οι λύσεις της προσομοίωσης που προκύπτουν σχετικά με τη κατανομή της συγκέντρωσης στο αρτηριακό τοίχωμα επικυρώνουν τα ήδη υπάρχοντα αποτελέσματα αντίστοιχων προσομοιώσεων της βιβλιογραφίας. Έπειτα, στο δεύτερο υπολογιστικό κομμάτι προσομοιώνονται οι τροχιές ιδανικών σφαιρικών μαγνητικών νανοσωματιδίων, διαμέτρου 500 nm – 1 μm, μέσα σε μία 3D εξιδανικευμένη γεωμετρία αρτηρίας υπό την επίδραση ενός εξωτερικού μαγνητικού πεδίου ενός μόνιμου μαγνήτη. Γίνεται παραμετρική ανάλυση των αποτελεσμάτων στις παραμέτρους της μέγιστης ταχύτητας του αίματος στην αρτηρία U_{max} και έντασης πεδίου $B_{rem,x}$ με την αποδοτικότητα παγίδευσης των MNPs να μην ξεπερνά το 2% για τους δεδομένους φυσικούς και γεωμετρικούς παραμέτρους αλλά και παραδοχές του προβλήματος. Ωστόσο, η δυνατότητα ελέγχου του σημείου έγχυσης των MNPs φαίνεται να μπορεί να αλλάξει δραματικά την αποδοτικότητα της μεθόδου MDT.

Λέξεις κλειδιά— Μεταφορά μάζας LDL, Πολυστρωματικό μοντέλο τοιχώματος αρτηρίας, MDT, Τροχιές νανοσωματιδίων, Αριθμητική προσομοίωση

Abstract

The targeting of a drug by inducing magnetic fields near a certain region of interest may serve as a solution to the problem of the undesired toxic side effects that cause the administration of high doses of drugs with high toxicity for the curing of some patients. Big part of the research area in Magnetic Drug Targeting (MDT) focuses on the design of pharmaceutical nanoparticles with a magnetic core for the therapy of cardiovascular diseases like atherosclerosis. The current diploma thesis aims at developing *in silico* methods in the commercial software package COMSOL Multiphysics that concern the prolepsis and therapy of such type of diseases. Specifically, in the first part we simulate the mass transport phenomena of LDL- a key macromolecule for the genesis of atheromatic plaque- inside an idealized 2D geometry of artery, utilizing the momentum and mass transport equations for free flow and porous media flow. The solution of the simulation regarding the distribution of concentration inside the arterial wall validate the pre-existing results of similar simulations in the relative literature. Then, the second computing part regards the simulation of trajectories of ideally spherically shaped magnetic nanoparticles, with diameter ranging from 500 nm – 1 μm , inside a 3D idealized geometry of an artery under the effects of an external magnetic field produced by a permanent magnet. A parametric study of the results is being conducted for the parameters of maximum velocity of blood inside artery U_{max} and power of the magnetic field $B_{rem,x}$ which indicates that the values of capturing efficiency of MNPs do not surpass 2% for the considered physical and geometrical parameters and also assumptions of the problem. However, the capability of controlling the position of injection of MNPs seems that it can dramatically change the efficiency of MDT method.

Keywords— LDL mass transfer, Multilayer artery wall model, MDT, Nanoparticles' trajectories, Numerical simulation

Περιεχόμενα

Περίληψη	1
Ευχαριστίες	5
Εισαγωγή	6
1 Μεταφορά μη μαγνητικών σωματιδίων μακρομορίων σε αρτηριακά τοιχώματα	8
1.1 Δομή του αρτηριακού τοιχώματος	9
1.1.1 Ενδοθήλιο	9
1.1.2 Έσω χιτώνας	10
1.1.3 Ελαστικές μεμβράνες	10
1.1.4 Μέσος χιτώνας	11
1.1.5 Έξω χιτώνας	11
1.2 Μοντελοποίηση μεταφορά ορμής και μάζας στον αυλό της αρτηρίας	12
1.3 Μοντελοποίηση μεταφοράς ορμής και μάζας στο αρτηριακό τοίχωμα	12
1.3.1 Εξισώσεις ρευστομηχανικής σε ομοιογενές πορώδες μέσο	13
1.3.2 Εξισώσεις μεταφοράς μάζας σε ομοιογενές πορώδες μέσο	21
1.4 Γεωμετρία μοντέλου και συνοριακές συνθήκες	23
1.5 Υπολογιστική προσέγγιση	25
1.6 Αποτελέσματα προσομοίωσης σε μόνιμη κατάσταση	26
1.6.1 Επίλυση για φυσιολογική τιμή αρτηριακής πίεσης	26
1.6.2 Επίδραση της υπέρτασης	29
2 Μαγνητικά πεδία και μαγνητισμός σωματιδίων	32
2.1 Βασικές αρχές μαγνητικών πεδίων	32
2.2 Μαγνητική ροπή και μαγνήτιση	33
2.3 Είδη μαγνήτισης	34
2.3.1 Διαμαγνητισμός	34
2.3.2 Παραμαγνητισμός	34
2.3.3 Σιδηρομαγνητισμός	35
2.4 Υστέρηση και μαγνήτιση κόρου	35
2.5 Σιδηρομαγνητικά σωματίδια μονής περιοχής και υπερπαραμαγνητισμός	37
2.5.1 Θεωρία περιοχών Weiss σιδηρομαγνητισμού	37
2.5.2 Περιοχές Weiss και σωματίδια	37
2.5.3 Υπερπαραμαγνητισμός	38
2.6 Μαγνητικά νανοσωματίδια φαρμακευτικής δράσης	40
2.6.1 Ιδιότητες των MNPs	40
2.6.2 Σχεδιασμός MNPs	40

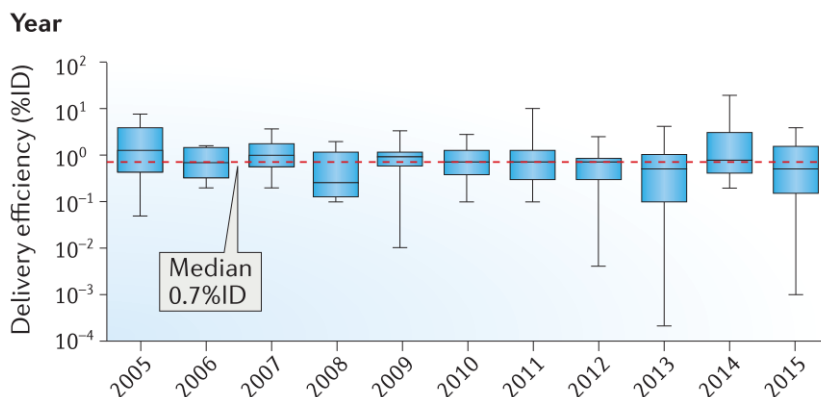
2.7	Εξισώσεις μαγνητοστατικής	42
2.8	Μαγνητοφόρεση	42
3	Μεταφορά μαγνητικών σωματιδίων σε αρτηριακά τοιχώματα	46
3.1	Δημιουργία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου	46
3.2	Πρόβλημα συνοριακών τιμών για το μαγνητικό πεδίο και δόμηση πλέγματος	47
3.3	Επίλυση μαγνητικού πεδίου	50
3.3.1	Επιλογή πλαισίου εξισώσεων	52
3.3.2	Εφαρμογή 2 ^{ου} Νόμου του Newton	53
3.3.3	Επίλυση πλαισίου εξισώσεων	55
3.4	Αποτελέσματα παγίδευσης σωματιδίων	55
3.5	Επίδραση του σημείου έγχυσης των MNPs	63
	Συμπεράσματα και προτάσεις για μελλοντική μελέτη	67
	Αναφορικά με την μεταφορά μακρομορίων LDL στο αρτηριακό τοίχωμα	67
	Αναφορικά με την παγίδευση MNPs σε σημεία του αρτηριακού τοιχώματος	68
A'	Μαγνητοφορετική δύναμη	71
A'.1	Δυναμικό για σκληρούς σιδηρομαγνήτες	71
A'.2	Απλοποίηση μαγνητοφορετικής δύναμης	72
A'.3	Φαινόμενη μαγνητική διπολική ροπή m_{eff}	72
A'.4	Έκφραση μαγνητοφορετικής δύναμης για σωματίδια γραμμικής μαγνήτισης	73
	Βιβλιογραφία	78

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω πρωτίστως τον καθηγητή μου κ. Μιχάλη Καβουσανάκη που μου έδωσε πλήρη ελευθερία στη διαμόρφωση της δομής της διπλωματικής που μου ανέθεσε και, επιπλέον, που ήταν πάντοτε διαθέσιμος να συζητήσει για τη προόδο της αλλά και για τυχόν τεχνικά προβλήματα αριθμητικής ευστάθειας που προέκυπταν στις προσομοιώσεις της. Έπειτα, ευχαριστώ και τον ερευνητή κ. Παναγιώτη Νεοφύτου που μου μετέδωσε την γενικότερη εικόνα της βιβλιογραφίας σχετικά με τη θεματολογία της διπλωματικής και πρότεινε, σε συνεργασία με τον καθηγητή μου, ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές που θα μπορούσα να ακολουθήσω στο ξεκίνημα της. Ακόμα, δεν ξεχνώ και τον τότε υποψήφιο διδάκτορα Αχιλλέα Κρίκα που μοιράστηκε μαζί μου ένα πολύ περιεκτικό κείμενό του ανασκόπησης της βιβλιογραφίας γύρω από το θέμα της διπλωματικής αλλά και μερικά χρήσιμα βοηθητικά προγράμματα που διευκόλυναν την τεχνική υλοποίηση της. Τέλος, είμαι ευγνώμων και στην οικογένεια μου για την στήριξή της όχι μόνο κατά τη διάρκεια της διπλωματικής αλλά και καθόλη την διάρκεια φοίτησης μου στη σχολή.

Εισαγωγή

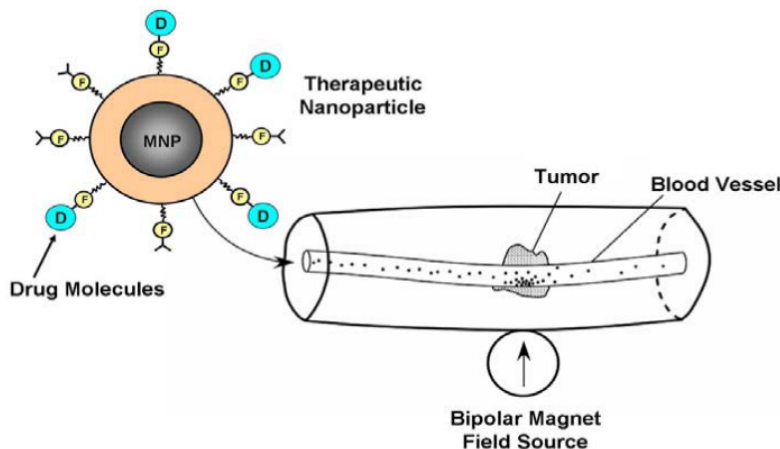
Η φαρμακευτική έρευνα για την ανάπτυξη αποδοτικών μεθοδολογιών θεραπείας με φάρμακα, διατηρώντας ταυτόχρονα στο ελάχιστο τον αριθμό των απαιτούμενων επεμβατικών-χειρουργικών ενεργειών είναι ένας τομέας με ραγδαία αύξηση ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια. Παίρνοντας για παράδειγμα το πρόβλημα θεραπείας των καρκινικών όγκων, συνήθεις τακτικές καταστολής του αφορούν χημειοθεραπεία, ραδιοθεραπεία αλλά και χειρουργική επέμβαση. Σε περιπτώσεις χορήγησης φαρμακευτικής ουσίας, βασικοί δείκτες αποδοτικότητας της θεραπείας αποτελούν το ποσοστό από την ποσότητα της χορηγούμενης αυτής ουσίας που πραγματικά προσεγγίζει το σημείο στόχο του ιστού, το πάχος διείσδυσης της στο εσωτερικό του όγκου του αλλά και ο χρόνος παραμονής της σε αυτό[37]. Μορφολογικά στις καρκινικές περιοχές απαντάται χαμηλή αγγειακή πυκνότητα αλλά και ανοργάνωτη, ταυτόχρονα, αρχιτεκτονική αγγείων, ακανόνιστη ροή αίματος και συμπίεση αυτού και των λεμφικών αγγείων από τα καρκινικά κύτταρα. Τα χαρακτηριστικά αυτά οδηγούν σε αυξημένη πίεση του μεσοκυττάριου υγρού και η ταχύτητα ροής του προς τους υγιείς ιστούς κοντά στα σύνορα των όγκων μεγαλώνει. Οι παραπάνω παράγοντες έχουν ως βασική συνέπεια τη δυσκολία στην αποδοτική διανομή των αντικαρκινικών φαρμάκων στις στοχευμένες περιοχές των ασθενών ιστών[32]. Μάλιστα σε μία επιστημονική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που διεξήχθη πριν μερικά χρόνια διαπιστώθηκε ότι μόλις το 0.7% (κατά το διάμεσο) της χορηγούμενης δόσης βιοιατρικών νανοσωματιδίων μεταφέρεται τελικά στον προς θεραπεία όγκο(βλ. Σχ. 1) [54]. Το γεγονός αυτό,



Σχήμα 1: Χρονική εξέλιξη της αποδοτικότητας διανομής της ενέσιμης δόσης στον καρκινικό όγκο[54].

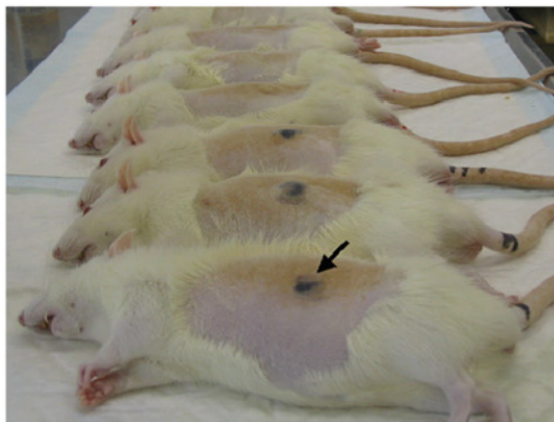
εκτός από τις προφανείς αρνητικές συνέπειες που έχει στο κόστος παραγωγής και αξιοποίησης των φαρμάκων λόγω των αυξημένων δοσολογιών, θέτει τους θεραπευόμενους ασθενείς σε άλλους παρόμοιους ή σοβαρότερους κινδύνους εξαιτίας της υψηλής τοξικότητας που χαρακτηρίζει συνήθως τέτοιες κατηγορίες φαρμάκων σε υγιείς ιστούς[37]. Η μεγάλη πρόκληση συνοψίζεται στην διατήρηση υψηλής θεραπευτικής δράσης σε όλη την έκταση του σημείου στόχου ελαχιστοποιώντας, ταυτόχρονα, τη ποσότητα του φαρμάκου που καταλήγει σε υγιείς ιστούς οστών, οργάνων, αγγείων κ.α. Μία από τις βασικές μεθόδους καθοδή-

γησης φαρμάκων αποτελεί η χρήση μαγνητικών νανοσωματιδίων ελεγχόμενων από εξωτερικά μαγνητικά πεδία για την αντιμετώπιση διαφόρων καρδιαγγειακών παθήσεων.



Σχήμα 2: Μη επεμβατική μαγνητοφορητική καθοδήγηση φαρμάκου σε μικροαγγείο[18].

Για την εξέλιξη και ωρίμανση συστημάτων καθοδήγησης φαρμάκων, όπως του Σχ. 2, απαιτείται η εκτίμηση φυσιολογικών παραμέτρων για το αγγειακό σύστημα. Ωστόσο, η πειραματική μελέτη αυτών των βιοχημικών συστημάτων καθίστανται αρκετά χρονοβόρα και δύσκολη δεδομένου της πολυπλοκότητας της δυναμικής των διεργασιών της διανομής φαρμάκου (ροή στο κυκλοφορικό σύστημα, μεταβολισμός φαρμάκου, εξαγγείωσή του, αποβολή του κ.α.) σε συνδυασμό με το επίπεδο νανοκλίμακας στο οποίο πρέπει να μελετηθούν οι φορείς του φαρμάκου. Επίσης, δεδομένου ότι οι *in vivo* ή *in vitro* μέθοδοι εφαρμόζονται σε ζωντανούς οργανισμούς, εγείρονται ηθικά ζητήματα σχετικά με την διεξαγωγή τους. Έτσι, η ανάγκη για



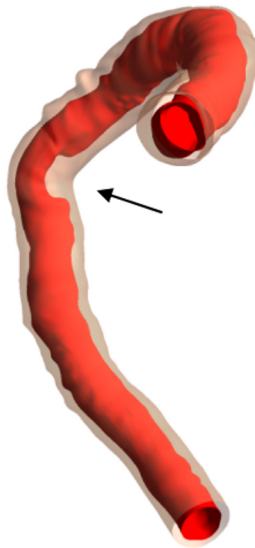
Σχήμα 3: Πειραματικές μελέτες σε αρουραίους με την χρήση σιδηρορευστού(ferrofluid)[43]

γρήγορη και αναίμακτη απόκτηση πληροφοριών οδηγεί στην ανάπτυξη *in silico* μεθόδων εκτίμησης των φυσικοχημικών φαινομένων που λαμβάνουν χώρα σε αυτά τα συστήματα. Συγκεκριμένα αξιοποιούνται μαθηματικά εργαλεία μέσω των οποίων μπορεί να προσομοιωθούν με αρκετά μεγάλη ακρίβεια η πολυπλοκότητα μερικών από των παθοφυσιολογικών φαινομένων σε πολύ λιγότερο χρόνο συγκριτικά με τα πειράματα έχοντας, ταυτόχρονα, την δυνατότητα εξατομίκευσης για αγγείο ή όργανο συγκεκριμένου ασθενή [17].

Κεφάλαιο 1

Μεταφορά μη μαγνητικών σωματιδίων μακρομορίων σε αρτηριακά τοιχώματα

Οι αρτηριακές παθήσεις αποτελούν την βασική αιτία θανάτου των ανθρώπων του δυτικού κόσμου με την αθηροσκλήρωση να συνιστά την κύρια πηγή των καρδιακών παθήσεων και εγκεφαλικών. Πρόκειται για μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από σταδιακή και ανομοιόμορφη στένωση ενός σημείου μίας αρτηρίας εξαιτίας της δημιουργίας και ανάπτυξης μίας πλάκας από λίπη στα ενδότερα του αρτηριακού τοιχώματος, φαινόμενο που οφείλεται, κυρίως, στην ύπαρξη αυξημένης συγκέντρωσης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης-LDL στο αίμα (βλ. Σχ. 1.1) [46, 31]. Η γένεση αθηρωματικής πλάκας είναι από τις κυριότερες



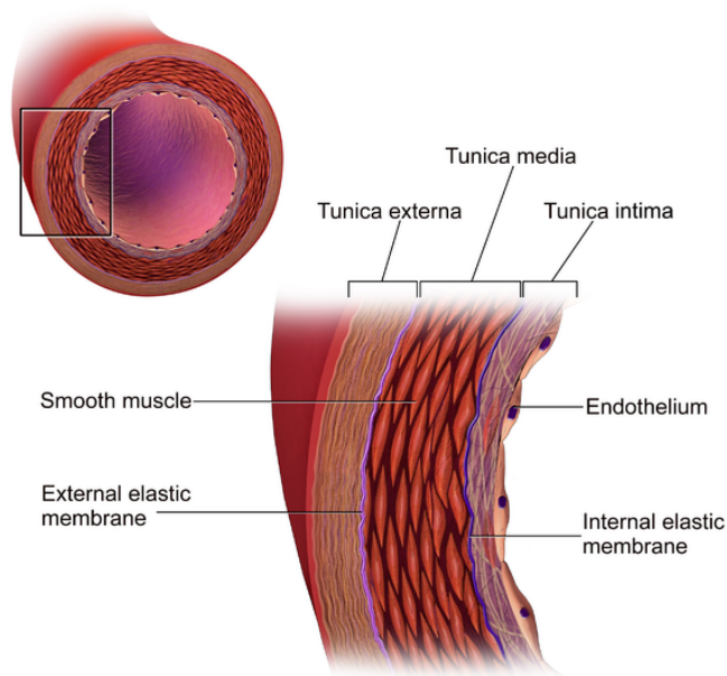
Σχήμα 1.1: Αναπαράσταση 3D γεωμετρίας της δεξιά στεφανιαίας αρτηρίας (αυλός με κόκκινο-τοιχώμα με μπλε) που έχει υποστεί στένωση από πραγματικά απεικονιστικά δεδομένα ασθενή [49].

ασθένειες για τις οποίες έχει υπάρξει εκτενής μελέτη για σχεδιασμό ενός συστήματος μαγνητικής στόχευσης θεραπευτικών φαρμάκων. Επειδή στη χημική σύνθεση της πλάκας η LDL απαντάται ως βασικό συστατικό της, η διερεύνηση της μεταφοράς μάζας της LDL στο αρτηριακό τοίχωμα αποτελεί μία από τις βασικές προϋποθέσεις στην διάγνωση και κατανόηση της ασθένειας[44]. Ως εκ τούτου, το πρώτο σκέλος της παρούσας εργασίας θα επιδοθεί σε μία βασική προσπάθεια μοντελοποίησης των φαινομένων μετα-

φοράς ορμής και μάζας για το αίμα και την LDL αντίστοιχα. Πριν από αυτό όμως θα γίνει μία αναφορά στα δομικά χαρακτηριστικά του αρτηριακού τοιχώματος τα οποία πρέπει να μελετήσει κανείς αν θέλει να προβεί σε μία ολοκληρωμένη προσομοίωση του φαινομένου.

1.1 Δομή του αρτηριακού τοιχώματος

Οι αρτηρίες κατηγοριοποιούνται με βάση το μέγεθος της διαμέτρου τους (μεγάλες, μεσαίες, μικρές και αρτηρίδια) και χωρίζονται σε ελαστικού τύπου, όπως αυτές που βρίσκονται γύρω από την καρδιά (π.χ. καροτιδική, αορτική, λαγονική) και σε μυϊκού τύπου που απαντώνται στη περιφέρεια (π.χ. εγκεφαλική, κοιλιακή, μηριαία). Μεταξύ των δύο τύπων υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά κάποια επιμέρους μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά. Παρόλα αυτά μια τυπική ανατομική δομή μίας υγιούς αρτηρίας ανεξαρτήτου τύπου περιλαμβάνει 3 βασικά ομόκεντρα στρώματα, τον έσω χιτώνα (intima), τον μέσο χιτώνα (media) και τον έξω χιτώνα (adventita)(βλ. Σχ 1.2). Αν βέβαια ληφθούν υπόψιν και μερικές μεμβράνες που παρεμβάλλονται είτε μεταξύ των βασικών στρωμάτων, όπως η εξωτερική ελαστική μεμβράνη (External Elastic Membrane) και η εσωτερική ελαστική μεμβράνη (Internal Elastic Membrane), είτε μεταξύ του αυλού μεταφοράς αίματος και του έσω μέρους, όπως το ενδοθήλιο, τότε μπορεί να γίνει λόγος μέχρι και για 6 συνολικά στρώματα[33].



Σχήμα 1.2: Δομή αρτηριακού τοιχώματος[33].

1.1.1 Ενδοθήλιο

Η πλευρά του έσω χιτώνα που είναι εκτεθειμένη στο αυλό που ρέει το αίμα αποτελείται από μία στρώση ενδοθηλιακών κυττάρων εκτεινόμενων κατά τη ροή του αίματος και διασυνδεδεμένων με μεσο-

κυτταρικές συνδέσεις (intercellular junctions) που αποτελούν το βασικό μονοπάτι για την διήθηση ρευστού και υδροφίλων ουσιών[2, 31]. Σε αυτό παράγονται διάφορες χημικές ουσίες (NO, ενδοθηλίνη, προστακυκλίνη, αγγειοτενσινογόνα κ.α.) που δυσκολεύουν την διαπέραση του από λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια και λιποπρωτεΐνες ώστε να διατηρείται η ομοιόσταση μέσα στο αγγείο και να αποφεύγεται ο σχηματισμός θρόμβων αίματος[33]. Ουσιαστικά θεωρείται το πιο σημαντικό εμπόδιο στη διαπέραση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (Low Density Lipoprotein) αφού δρα ως ένα ημι-επιλεκτικό φράγμα μεταξύ αυλού και τοιχώματος, η διαπερατότητα του οποίου εξαρτάται και από ρευστοδυναμικές μεταβλητές (π.χ. διατμητική τάση στο τοίχωμα)[35, 22]. Το στρώμα του ενδοθηλίου μπορεί να είναι συνεχές, θυριδωτό και ασυνεχές ανάλογα με το αν η βασική (basal) μεμβράνη πάχους μερικών nm στην οποία είναι προσδεμένο εσωτερικά είναι συνεχής, συνεχής αλλά με διακυτταρικούς διόδους ή ασυνεχής με τεράστια χάσματα(κάποιες φορές και ανύπαρκτη) αντίστοιχα. Η συνέχεια της εξασφαλίζει την αποκλειστική διάχυση μικρών μορίων οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στο εσωτερικό του τοιχώματος, ενώ τυχόν ασυνέχειες επιτρέπουν τη διέλευση μεγαλύτερων μακρομορίων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ασυνέχειας αποτελεί το φαινόμενο της αυξημένης διείσδυσης και παραμονής ουσιών (Enhanced Permeation and Retention effect) που απαντάται σε ενδοθηλιακά κύτταρα που πάσχουν από καρκίνο ή αθηροσκλήρωση. Στην περίπτωση της αθηροσκλήρωσης η απαιτούμενη μεταβολική δραστηριότητα για την δημιουργία της πλάκας διακρίνεται από υψηλές ανάγκες για τροφοδοσία θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου στα υποκείμενα κύτταρα, με αποτέλεσμα τον ταχύτατο πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων που οδηγεί στην υπεραγγείωση της περιοχής του τοιχώματος με ελαττωματικές συνδέσεις μεταξύ κυττάρων αυξημένης διαπερατότητας γνωστές και ως leaky junctions[5].

Το ενδοθήλιο προστατεύεται από το υπέρλεπτο στρώμα (<100nm) του γλυκοκάλυκα (glycocalyx) που είναι προσαρτημένο στην επιφάνεια του από τη μεριά του αυλού. Πρόκειται για στρώση μακρομορίων που απαρτίζεται από πρωτεογλυκάνες, γλυκοπρωτεΐνες, γλυκολιπίδια και γλυκοζαμινογλυκάνες και στο εσωτερικό του ευδοκιμούν διάφορα αιμοτογενή ένζυμα και πρωτεΐνες που επηρεάζουν την δυναμική σε διεργασίες μεταφοράς ορμής και μάζας. Διατηρεί υψηλό αρνητικό φορτίο το οποίο σε αλληλεπίδραση με το αντίστοιχο αρνητικό του πλάσματος του αίματος μπορεί να απωθήσει την εισβολή του τελευταίου μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα λειτουργώντας ως μία επιπλέον αντίσταση στην διάχυση μακρομορίων[36]. Ακόμα, το στρώμα γλυκοκάλυκα μπορεί να συμπεριφερθεί ως κόσκινο για μεγάλα μακρομόρια σε μικροαγγεία, ενώ έχει διαπιστωθεί ότι οι περιοχές που το στρώματα αυτό είναι λεπτότερο είναι πιο ευάλωτες σε αρτηριακές παθήσεις[35].

1.1.2 Έσω χιτώνας

Ο έσω χιτώνας θεωρείται ως μία εξωκυττάρια μήτρα ομογενώς κατανεμημένων πρωτεογλυκάνων και ινών κολαγόνου που επαφίεται στην βασική μεμβράνη[2]. Το πάχος του είναι σχετικά μικρό συγκριτικά με τον μέσο και τον έξω χιτώνα και έχει συνήθως μικρή συνεισφορά στις μηχανικές ιδιότητες του τοιχώματος εκτός και αν έχει λάβει μέρος αρτηριοσκλήρυνση¹ στο στρώμα[33]. Ο έσω χιτώνας αποτελεί και το βασικό στρώμα στο οποίο αναπτύσσεται η αθηρωματική πλάκα¹[23].

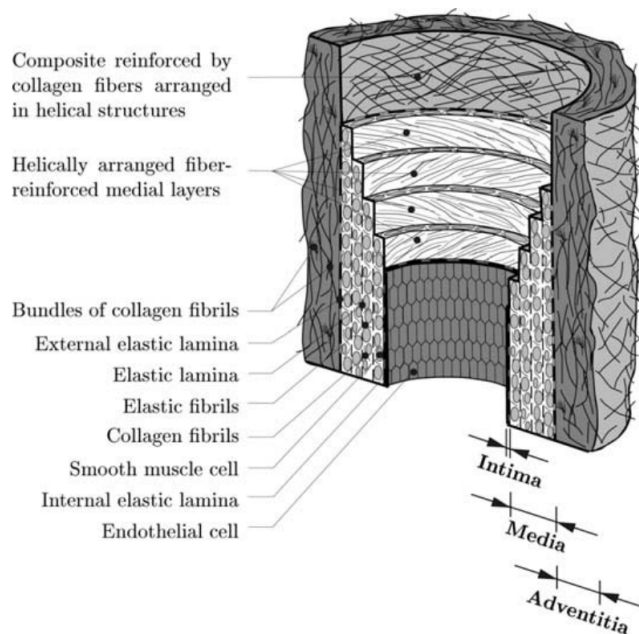
1.1.3 Ελαστικές μεμβράνες

Τα στρώματα που παρεμβάλλονται (εκτός του συνδετικού ιστού) μεταξύ του έσω-μέσου και μέσου-έξω χιτώνα καλούνται εσωτερική και εξωτερική ελαστική μεμβράνη αντίστοιχα. Πρόκειται για αδιαπέραστους ελαστικούς ιστούς με πόρους-θυρίδες μέσω των οποίων μεταφέρονται νερό και διαλυμένες ουσίες. Η εξωτερική ελαστική μεμβράνη δεν απαντάται σε όλες τις αρτηρίες.

¹Αρτηριοσκλήρυνση είναι η γενικότερη πάθηση κατά την οποία η αρτηρία με τη πάροδο του χρόνου στενεύει και σκληραίνει χάνοντας την ελαστικότητά της με συνέπεια την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η αθηροσκλήρωση αφορά τη δημιουργία αθηρώματος (πλάκας) στα ενδότερα του τοιχώματος από Ox-LDL χοληστερίνη με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του πάσχοντα.

1.1.4 Μέσος χιτώνας

Ο μέσος χιτώνας είναι το ενδιάμεσο στρώμα του αρτηριακού τοιχώματος και αποτελείται από τριδιάστατο δίκτυο λείων μυϊκών κυττάρων, ελαστίνης και ινών κολλαγόνου. Στο δίκτυο παρεμβάλλονται και κάποιες ελαστικές μεμβράνες (όχι αυτές της εξωτερικής επιφάνειας) δημιουργώντας ομόκεντρα στρώματα μέσου χιτώνα ενισχυμένα με ίνες όπως φαίνεται στο Σχ. 1.3. Ο προσανατολισμός και η σύνδεση μεταξύ ελαστικών μεμβρανών και του προαναφερθέντος δικτύου διαμορφώνει μία συνεχή ινώδης έλικα της οποίας η δομή δίνει στο χιτώνα ελαστικότητα αλλά και υψηλή αντοχή σε εφαρμοζόμενα φορτία τόσο κατά τη περιφερική όσο και την αξονική διεύθυνση. Γενικά ένας υγιής μέσος χιτώνας δίνει στην αρτηρία κατά μεγάλο βαθμό τις επιθυμητές μηχανικές ιδιότητες ανεξαρτήτως της κατάστασης των άλλων στρωμάτων[33].



Σχήμα 1.3: Μορφολογικά χαρακτηριστικά των στρωμάτων του αρτηριακού τοιχώματος [33].

1.1.5 Έξω χιτώνας

Ο εξωτερικός χιτώνας του αρτηριακού τοιχώματος συντίθεται από ινοβλάστες, ινοκύτταρα, και δέσμες ινών κολλαγόνου και ελαστίνης και είναι τυλιγμένος από χαλαρό συνεχές συνδετικό ιστό οργανωμένο σε ελικοειδείς δομές. Στον συνδετικό ιστό υπάρχουν μερικά τριχοειδή αγγεία όπως τα λεμφικά και τα λεπτοτοιχωματικά αγγεία (*vasa vasorum*) μέσω των οποίων μπορεί να γίνει και μεταφορά πρωτεΐνων στο μέσα χιτώνα. Σε σύγκριση με τον μέσο χιτώνα, ο έξω είναι πιο εύκαμπτος σε χαμηλές αρτηριακές πιέσεις όμως η γεωμετρική διάταξη του συνδετικού ιστού του δίνει τη δυνατότητα να προσαρμόζεται σε μία μορφή επιμηκυμένου άκαμπτου σωλήνα σε περίπτωση υψηλών πιέσεων αποτρέποντας με αυτό το τρόπο τη θραύση του χιτώνα [33, 55].

1.2 Μοντελοποίηση μεταφορά ορμής και μάζας στον αυλό της αρτηρίας

Γενικότερα η ρεολογική συμπεριφορά του αίματος στο κανάλι της αρτηρίας παρουσιάζει μη νευτωνική συμπεριφορά και μπορεί να μοντελοποιηθεί με βάση διάφορα μη νευτωνικά προτεινόμενα μοντέλα για το ιξώδες του, όπως Generalised Power-law, Power-law, Carreau, Casson, Walburn-Schneck κ.α.[26]. Παρόλα αυτά για λόγους απλούστευσης αρκετές φορές αντιμετωπίζεται ως νευτωνικό ρευστό με σταθερές ιδιότητες και αυτή είναι η προσέγγιση που θα ακολουθηθεί δεδομένου επίσης ότι η ακριβής μελέτη της ροής στον αυλό της αρτηρίας δεν αποτελεί το βασικό σημείο ενδιαφέροντος για αυτή την μοντελοποίηση αλλά μία βοηθητική πληροφορία. Έτσι για ασυμπίεστο, νευτωνικό ρευστό (καλή παραδοχή για μεγάλες ή μεσαίου μεγέθους αρτηρίες- $Re = \mathcal{O}(10^2)$) ισχύουν οι κλασικές εξισώσεις διατήρησης μάζας και ορμής για στρωτή ροή (Navier-Stokes),

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{u}) = Q_m \Rightarrow \nabla \cdot (\vec{u}) = 0 \quad (1.1)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial(\rho \vec{u})}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{u} \vec{u}) &= \nabla \cdot (-p \mathbf{I} + \mu(\nabla \vec{u} + (\nabla \vec{u})^T) - \frac{2}{3}\mu(\nabla \cdot (\vec{u})\mathbf{I})) + \vec{F} \Rightarrow \\ \rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \rho(\vec{u} \cdot \nabla \vec{u}) &= -\nabla p + \mu \nabla^2 \vec{u} + \vec{F} \end{aligned} \quad (1.2)$$

όπου \vec{u} η ταχύτητα του αίματος, ρ , μ η πυκνότητα και το ιξώδες του αίματος, Q_m όρος πηγής και \vec{F} εξωτερικές δυνάμεις που μπορεί να ασκούνται στο ρευστό. Όσον αφορά την μεταφορά μάζας των μακρομορίων LDL, το φυσικό φαινόμενο περιγράφεται με την κλασική εξίσωση συναγωγής-διάχυσης-αντίδρασης για αραιά διαλύματα,

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \nabla \cdot (-\mathbf{D}_i \cdot \nabla c_i + \vec{u} c_i) = R_i \Rightarrow \frac{\partial c_i}{\partial t} + \nabla \cdot (-\mathbf{D}_i \cdot \nabla c_i) + \vec{u} \cdot \nabla c_i + c_i \nabla \cdot \vec{u} = R_i \quad (1.3)$$

όπου c_i η συγκέντρωση ενός συστατικού i (σε αυτή την περίπτωση της LDL), \mathbf{D}_i ο τανυστής διάχυσης του i στο αίμα και R_i χημικές αντιδράσεις που μπορούν να λαμβάνουν χώρα με συμμετοχή του συστατικού i . Η διάχυση της LDL στο αίμα θεωρείται ιστροπική και επιπλέον λόγω μη συμπίεστου ρευστού η γενικευμένη εξίσωση 1.3 λαμβάνει τη τελική μορφή,

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \vec{u} \cdot \nabla c_i - D_i \nabla^2 c_i = R_i \quad (1.4)$$

Στην συγκεκριμένη μοντελοποίηση αγνοούνται αντιδράσεις της LDL στον αυλό, ενώ δεν λαμβάνονται υπόψη εξωτερικές δυνάμεις στο επίπεδο αναφοράς.

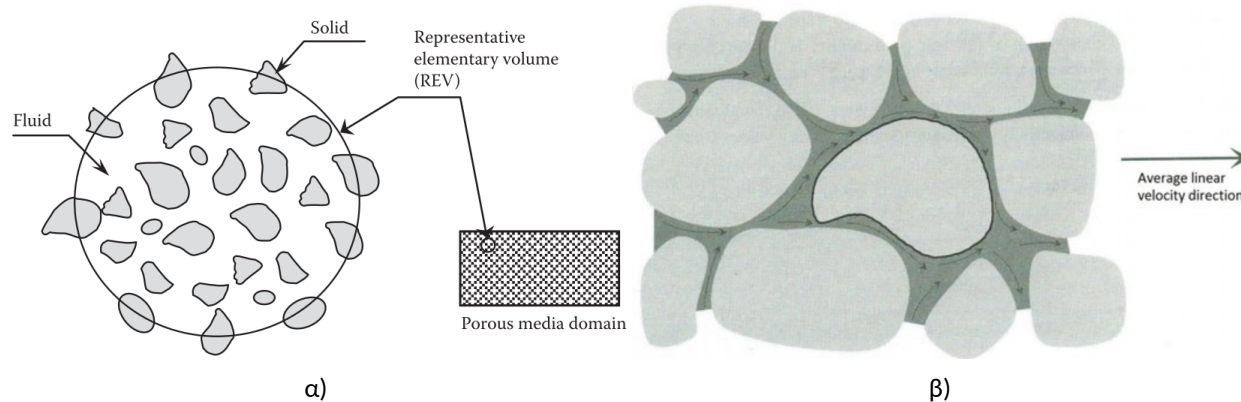
1.3 Μοντελοποίηση μεταφοράς ορμής και μάζας στο αρτηριακό τοίχωμα

Για το αρτηριακό τοίχωμα η μοντελοποίηση διαφοροποιείται λόγω της ιδιαίτερα πορώδους δομής που το χαρακτηρίζει. Ο ιστός της αρτηρίας συνήθως μοντελοποιείται μακροσκοπικά, είτε ως πορώδες μέσο το οποίο συντίθεται από διεσπαρμένα κύτταρα διαχωρισμένα από συνεδεδεμένα μονοπάτια κενού χώρου (void space) μέσα στα οποία το αίμα μπορεί να ρέει, είτε ως μεμβράνη χρησιμοποιώντας τις κλασικές εξισώσεις Kedem-Katchalsky ή τροποποιήσεις τους[21]. Στη προκειμένη περίπτωση υιοθετείται το πρότυπο

της πορώδους δομής που είναι και το πιο διαδεδομένο. Ακόμα, για τη μοντελοποίηση μεταφοράς μακρομορίων όπως LDL σε αρτηρίες, διάφορες κατηγορίες προσεγγίσεων έχουν προταθεί σχετικά με το τοίχωμά του. Μία υπολογιστικά οικονομική λύση αποτελεί το μοντέλο χωρίς τοίχωμα (wall-free) στο οποίο προσομοιώνεται μόνο η ροή στον αυλό της αρτηρίας και το τοίχωμα αντικαθίσταται από κατάλληλη συνοριακή συνθήκη. Προφανώς αυτό το μοντέλο αδυνατεί να παράσχει πληροφορίες σχετικά με την διατοχωματική ροή, την δυναμική των διαλυμένων ουσιών και οποιαδήποτε άλλη κατανομή μεταβλητής στα ενδότερα του τοιχώματος όμως είναι μία φθηνή λύση που απαιτεί ελάχιστες παραμέτρους για τη μελέτη της αιμοδυναμικής σε μία αρτηρία [30, 46]. Αντίθετα, η περίπτωση του μοντέλου ρευστού-τοιχίου (fluid-wall) στην οποία το τοίχωμα μοντελοποιείται ως ένα ομογενές στρώμα μπορεί να δώσει κάποια αξιόπιστα αποτελέσματα αναφορικά με προφίλ συγκεντρώσεων μέσα στο τοίχωμα. Εδώ λύνονται αντίστοιχες εξισώσεις για ροή σε πορώδες μέσο επιτρέποντας τη μοντελοποίηση διαφόρων διεργασιών μεταφοράς μέσα στο τοίχωμα της αρτηρίας αλλά και τη μελέτη επίδρασης παραμέτρων όπως η διατμητική τάση του τοιχώματος (WSS) σε άλλες αιμοδυναμικές παραμέτρους (π.χ. διαπερατότητα)[51, 31]. Τέλος στη λογική του μοντέλου ρευστού-τοιχίου προτάθηκε ένα πιο πολύπλοκο μοντέλο, το πολυστρωματικό (Multi-layer) που χωρίζει τη γεωμετρία του αρτηριακού τοιχώματος σε επιμέρους ομογενή στρώματα με διαφορετικό σετ παραμέτρων για το καθένα. Πρόκειται για το πιο υπολογιστικά ακριβό μοντέλο που όμως παρέχει την πιο ρεαλιστική γεωμετρία, αφού προσεγγίζει την πραγματική ανατομία του αρτηριακού τοιχώματος. Παρόλα αυτά ο μεγάλος αριθμός παραμέτρων αποτελεί μη αμελητέο εμπόδιο στην υλοποίηση του μοντέλου, καθώς, εκτός του επιπλέον υπολογιστικού κόστους σε χρόνο, υπάρχει ελάχιστη γνώση για τις τιμές των παραμέτρων των εκάστοτε στρωμάτων (ειδικά για ανθρώπινες αρτηρίες) εξαιτίας της ιδιαίτερης (υπέρλεπτους και δυσσεύρετης) φύσης τους που δυσχεραίνει την άμεση μέτρηση των ιδιοτήτων τους πειραματικά [30, 31]. Εδώ θα γίνει χρήση του τελευταίου μοντέλου ως πιο αντιπροσωπευτικό και ακριβές και συγκεκριμένα το μαθηματικό μοντέλο των 4 στρωμάτων που προτάθηκε πρώτη φορά από τους N.Yang & K.Vafai [55]. Τα 4 στρώματα στα οποία γίνεται δαχωρισμός του αρτηριακού τοιχώματος αφορούν το ενδοθήλιο, τον έσω χιτώνα, την εσωτερική ελαστική μεμβράνη και το μέσο χιτώνα. Ο έξω χιτώνας όπως και η μεμβράνη που το προστατεύει μοντελοποιούνται με την επιβολή κατάλληλης συνοριακής συνθήκης, αφού δεν ενδιαφέρει τόσο η κατανομή της LDL σε αυτά. Επίσης δεν γίνεται ειδική διάκριση για το στρώμα του γλυκοκάλυκα στο ενδοθήλιο παρόλο που, όπως προαναφέρθηκε στην ανατομία του αρτηριακού τοιχώματος, μπορεί να φέρει σημαντική αντίσταση στη μεταφορά μακρομορίων, λόγω και του αρνητικού του φορτίου που φέρει, καθώς το πάχος του κυμαίνεται στη κλίμακα των νανομέτρων και η συνεισφορά στην αντίσταση μεταφοράς μάζας είναι αμφιλεγόμενη λόγω της απουσίας του ή μερικής φθοράς του σε ορισμένες περιπτώσεις. Συνοριακές επιδράσεις μεταξύ των στρωμάτων θεωρούνται αμελητέες με τις εξισώσεις μοντελοποίησης της ροής και της μεταφοράς μάζας στα πορώδη επιμέρους στρώματα στρώματα περιγράφονται στην ανάλυση που ακολουθεί.

1.3.1 Εξισώσεις ρευστομηχανικής σε ομοιογενές πορώδες μέσο

Με τον όρο ρευστομηχανική ενός ομοιογενούς πορώδους μέσου περιγράφεται η επιστήμη στην οποία μελετάται η ροή διαφόρων ρευστών που μπορούν να ρέουν σε δαιδαλώδη μονοπάτια που συνθέτονται από τους διασυνδεδεμένους κενούς χώρους μίας στερεής μήτρας υλικού. Η ρευστομηχανική ανάλυση που ακολουθεί θα περιοριστεί σε μονοφασική ροή δηλαδή θα θεωρηθεί ότι οι πόροι του υλικού είναι κορεσμένοι από ένα μόνο ρευστό και δεν δημιουργούνται διεπιφάνειες ρευστού-ρευστού. Επίσης, η στερεή μήτρα λαμβάνεται ως άκαμπτο υλικό, δηλαδή οι κενοί χώροι του έχουν γεωμετρία χρονικά αμετάβλητη και άρα οι δυνάμεις που ανακύπτουν σχετίζονται αποκλειστικά με τη ροή του ρευστού μέσα από τους πόρους. Βέβαια όσον αφορά την περίπτωση της αρτηρίας πρόκειται για ένα βιολογικό σύστημα που υπόκεινται σε συνεχείς μικροπαραμορφώσεις στη δομή της, ιδιαίτερα στα πιό εύκαμπτα στρώματά της, όμως για λόγους μείωσης της πολυπλοκότητας της ανάλυσης θα υιοθετηθεί το πρότυπο της ακίνητης μήτρας.



Σχήμα 1.4: Σχηματική αναπαράσταση ενός REV και ποιοτική σύγκριση α) του μεγέθους του σε σχέση με αυτό των πόρων και της συνολικής περιοχής ροής[28] β) της πραγματικής ταχύτητας του ρευστού σε μικροσκοπικό επίπεδο με της μέσης ταχύτητας σε επίπεδο REV [14].

Η ροή του ρευστού μέσα στους πόρους του υλικού, οι οποίοι έχουν χαρακτηριστικό μήκος πολλές τάξεις μεγέθους μικρότερο από τις διαστάσεις του στερεού, μπορεί να αναπαρασταθεί ως ροή σε ένα 3D κύλινδρο με μεταβαλλόμενη διατομή αξονικά. Με αυτή τη λογική, θα ήταν θεωρητικά εφικτή η εφαρμογή της κλασικής εξίσωσης ορμής N-S για τη μελέτη της ροής του νευτωνικό ρευστού, αν δεν υπήρχε το απροσπέλαστο εμπόδιο της γεωμετρικής πολυπλοκότητας που χαρακτηρίζει το δίκτυο των πόρων[14]. Ειδικότερα, μάλιστα, σε πορώδη υλικά της φύσης, η κατανομή των πόρων αναφορικά με το σχήμα και το μέγεθός τους είναι ακανόνιστη που σημαίνει ότι σε επίπεδο πόρων ρεολογικά μεγέθη όπως η ταχύτητα και η πίεση παρουσιάζουν εξίσου ακανόνιστες τιμές. Αντί, λοιπόν των συμβατικών εξισώσεων συνέχειας και ορμής, υιοθετούνται μέθοδοι μακροσκοπικών εξισώσεων που έχουν μεν ως βασικό υπόβαθρο τις συμβατικές, αλλά αφορούν μεταβλητές σταθμισμένες κατά το μέσο όρο σε στοιχειώδη κομμάτια όγκου (volume-averaging). Με αυτό το τρόπο οι νέες μακροσκοπικές μεταβλητές που προκύπτουν μεταβάλλονται με κανονικό τρόπο, γεγονός που διευκολύνει τη μοντελοποίηση και το χειρισμό τους. Το volume averaging μπορεί να είναι είτε χωρικό είτε στατιστικό με την πρώτη προσέγγιση να προτιμάται, καθώς δεν ενδιαφέρουν πληροφορίες για τυχόν διακυμάνσεις των μακροσκοπικών μεταβλητών για διάφορες γεωμετρικές στοιχειωδών όγκων που παρέχει ο πολυπλοκότερος στατιστικός τρόπος, παρά μόνο η μέση τιμή τους[45]. Στην χωρική προσέγγιση, οι μεταβλητές που επιλύονται είναι οι μέσοι όροι των ποσοτήτων των πραγματικών μεταβλητών σε αντιπροσωπευτικούς στοιχειώδους όγκους (Representative Elementary Volumes) όπως αυτός του Σχ. 1.4. Ο REV οφείλει να είναι πολύ μεγαλύτερος από τυπικές διαμέτρους των πόρων και ταυτόχρονα αρκετά μικρός συγκριτικά με την έκταση του πορώδους μέσου, ώστε να μπορούν να αποδοθούν μοναδικές τιμές στις μεταβλητές της κλίμακας του²[14]. Για μία μεταβλητή ψ_f της ρευστής φάσης η μέση μεταβλητή της στο στοιχειώδη όγκο θα είναι,

$$\langle \psi_f \rangle = \frac{1}{V} \int \psi_f dV \quad \text{ή} \quad \langle \psi_f \rangle^f = \frac{1}{V_f} \int \psi_f dV \quad (1.5)$$

Το μέγεθος $\langle \psi_f \rangle$ είναι η ολική μέση (superficial average) μεταβλητή του ρευστού και υπολογίζεται σε όλο τον όγκο του REV και η $\langle \psi_f \rangle^f$ είναι η εντατική μέση μεταβλητή που υπολογίζεται μόνο στη ρευστή φάση του REV και είναι πιο εύχρηστη ερμηνευτικά. Τα δύο νέα μεγέθη συνδέονται μεταξύ τους ως εξής,

²Σε ποσοτικούς όρους ο REV πρέπει να είναι αρκετά μικρός ώστε η προσέγγιση 1ης τάξης του αναπτύγματος Taylor να περιγράφει με επαρκή ακρίβεια τη μεταβολή των μεγεθών κατά μήκος των συνόρων του REV.

$$\langle \psi_f \rangle = \varepsilon \langle \psi_f \rangle^f \quad \text{με } \varepsilon = \langle 1 \rangle = \frac{1}{V} \int_{V_f} 1 dV = \frac{V_f}{V} \quad (1.6)$$

όπου ε είναι το πορώδες του μέσου και ορίζεται ως το πηλίκο των όγκων του κενού χώρου προς το συνολικό. Εδώ βέβαια γίνεται η παραδοχή ότι οι κενοί χώροι είναι όλοι διασυνδεδεμένοι μεταξύ τους, διαφορετικά θα πρέπει να γίνει λόγος για φαινόμενο πορώδες.

Με βάση λοιπόν τις εξισώσεις ελεύθερης ροής μπορεί να κατασκευαστεί ένα συνεχές μοντέλο για ροή σε πορώδες μέσο. Παρακάτω παρατίθεται μία μερική απόδειξη για τις γενικευμένες εξισώσεις διατήρησης μάζας και ροής ασυμπίεστου νευτωνικού ρευστού σε πορώδες μέσο με τις παραδοχές που αναφέρθηκαν και θα αναφερθούν. Για την ολοκληρωμένη απόδειξη των σχέσεων ο αναγνώστης παραπέμπεται στο βιβλίο και τη δημοσίευση του S. Whitaker περί volume averaging και εξίσωσης Forchheimer [53, 52].

Ξεκινώντας από την εξίσωση διατήρησης της μάζας για ασυμπίεστο ρευστό και εφαρμόζοντας τη τεχνική volume averaging προκύπτει ότι,

$$\frac{1}{V} \int_{V_f} \rho_f \nabla \cdot \vec{u}_f dV = \frac{1}{V} \int_{V_f} Q_m dV \Rightarrow \langle \rho_f \nabla \cdot \vec{u}_f \rangle = \langle Q_m \rangle \quad (1.7)$$

Για να αλλάξει η σειρά ολοκλήρωσης και παραγωγίσης εφαρμόζεται το χωρικό θεώρημα μέσου όρου (spatial averaging theorem) σύμφωνα με το οποίο,

$$\langle \rho_f \nabla \cdot \vec{u}_f \rangle = \rho_f \left(\nabla \cdot \langle \vec{u}_f \rangle + \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \vec{n}_{fs} \cdot \vec{u}_f dA \right) \Rightarrow \nabla \cdot \langle \vec{u}_f \rangle = \nabla \cdot (\varepsilon \langle \vec{u}_f \rangle^f) = \frac{\langle Q_m \rangle}{\rho_f} \quad (1.8)$$

όπου n_{ls} το κάθετο διάνυσμα στη διεπιφάνεια ρευστού στερεού A_{ls} με την τελευταία ισότητα να ισχύει για στερεή φάση αδιαπέραστη από ρευστό. Όσον αφορά την εξίσωση ορμής εφαρμόζοντας volume averaging στην λίγο πιο συνεπτυγμένη μορφή της εξίσωσης 1.2 προκύπτει ότι,

$$\rho_f \left(\left\langle \frac{\partial \vec{u}_f}{\partial t} \right\rangle + \langle \nabla \cdot (\vec{u}_f \vec{u}_f) \rangle \right) = - \langle \nabla p_f \rangle + \mu_f \left\langle \nabla \cdot \left(\nabla \vec{u}_f + (\nabla \vec{u}_f)^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \vec{u}_f) \mathbf{I} \right) \right\rangle + \langle \vec{F}_f \rangle \quad (1.9)$$

, όπου τα ρ_f, μ_f δεν έχουν χωρική μεταβολή και άρα βγαίνουν εκτός του ολοκληρώματος. Για τον πρώτο όρο εφαρμόζοντας το γενικό θεώρημα μεταφοράς στον χρονικά αμετάβλητο V_f με ακίνητη περικλειόμενη επιφάνεια, καθώς προηγουμένως έχει γίνει η παραδοχή άκαμπτης στερεής φάσης, ισχύει ότι,

$$\left\langle \frac{\partial \vec{u}_f}{\partial t} \right\rangle = \frac{1}{V} \int_{V_f} \frac{\partial \vec{u}_f}{\partial t} dV = \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{V} \int_{V_f} \vec{u}_f dV \right) = \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{1}{V} \int_{V_f} \vec{u}_f dV \right) = \frac{\partial \langle \vec{u}_f \rangle}{\partial t} = \varepsilon \frac{\partial \langle \vec{u}_f \rangle^f}{\partial t} \quad (1.10)$$

, όπου το πορώδες ε είναι, λόγω του V_f , και αυτό χρονικά μετáβλητο. Όσον αφορά τον δεύτερο μη γραμμικό όρο αδράνειας λόγω του θεωρήματος μέσου όρου και της συνθήκης μη ολίσθησης στη διεπιφάνεια στερεής και ρευστής φάσης απλοποιείται σε,

$$\langle \nabla \cdot (\vec{u}_f \vec{u}_f) \rangle = \nabla \cdot \langle \vec{u}_f \vec{u}_f \rangle + \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \vec{n}_{fs} \cdot \vec{u}_f \vec{u}_f dA = \nabla \cdot \langle \vec{u}_f \vec{u}_f \rangle \quad (1.11)$$

Επειδή η ποσότητα ενδιαφέροντος είναι η εντατική ποσότητα της ταχύτητας, η \vec{u}_f διασπάται στην επιθυμητή ποσότητα και μία υπολειπόμενη ως εξής,

$$\vec{u}_f = \langle \vec{u}_f \rangle^f + \tilde{u}_f, \text{ με } \langle \tilde{u}_f \rangle = 0 \quad (1.12)$$

, όπου για την υπολειπόμενη ποσότητα \tilde{u}_f χωρικής απόκλισης υπάρχει η ελευθερία αυθαίρετου ορισμού του μέσου της και επιλέγεται μηδενική τιμή. Αν θεωρηθεί αμελητέα η μεταβολή της $\langle \vec{u}_f \rangle^f$ στον averaging ογκο (δηλαδή $\langle \langle \vec{u}_f \rangle^f \rangle = 0$) το όρισμα της απόκλισης της 1.11 επεκτείνεται λόγω της 1.12 ως,

$$\begin{aligned} \langle \vec{u}_f \vec{u}_f \rangle &= \langle \langle \vec{u}_f \rangle^f \langle \vec{u}_f \rangle^f \rangle + \langle \langle \vec{u}_f \rangle^f \tilde{u}_f \rangle + \langle \tilde{u}_f \langle \vec{u}_f \rangle^f \rangle + \langle \tilde{u}_f \tilde{u}_f \rangle = \langle \vec{u}_f \rangle^f \langle \vec{u}_f \rangle^f \langle 1 \rangle + \\ &\langle \vec{u}_f \rangle^f \langle \tilde{u}_f \rangle + \langle \tilde{u}_f \rangle \langle \vec{u}_f \rangle^f + \langle \tilde{u}_f \tilde{u}_f \rangle \Rightarrow \langle \vec{u}_f \vec{u}_f \rangle = \langle \vec{u}_f \rangle^f \langle \vec{u}_f \rangle^f \varepsilon + \langle \tilde{u}_f \tilde{u}_f \rangle \end{aligned} \quad (1.13)$$

Συνεπώς η εξίσωση 1.11 λόγω της 1.13 και της διατήρησης της μάζας 1.8 απλοποιείται στην,

$$\nabla \cdot \langle \vec{u}_f \vec{u}_f \rangle = \nabla \cdot \langle \vec{u}_f \rangle^f \langle \vec{u}_f \rangle^f \varepsilon + \langle \vec{u}_f \rangle^f \frac{\langle Q_m \rangle}{\rho_f} + \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \tilde{u}_f \rangle \quad (1.14)$$

Όσον αφορά το δεξιό μέλος και συγκεκριμένα τη βαθμίδα πίεσης ακολουθείται αντίστοιχη διαδικασία ανάλυσης όπως με τη ταχύτητα,

$$p_f = \langle p_f \rangle^f + \tilde{p}_f \quad (1.15)$$

Εφαρμόζοντας το θεώρημα μέσου όρου με ανάλυση της πίεσης σε δύο όρους και αντικατάσταση του ολικού μέσου από τον εντατικό προκύπτει ότι,

$$\langle \nabla p_f \rangle = \varepsilon \nabla \langle p_f \rangle^f + \langle p_f \rangle^f \nabla \varepsilon + \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \vec{n}_{fs} \langle p_f \rangle^f dA + \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \vec{n}_{fs} \tilde{p}_f dA \quad (1.16)$$

Το πρώτο ολοκλήρωμα είναι μη τοπικός όρος αφού η $\langle p_f \rangle^f$ υπολογίζεται σε σημεία εκτός του κεντροειδούς (centroid) του REV. Για να γίνει τοπικό και να βγει εκτός ολοκληρώματος η $\langle p_f \rangle^f$ προσεγγίζεται με ανάπτυγμα Taylor τρίτης τάξης γύρω από το κεντροειδές και τελικά με ανάλυση τάξης μεγέθους το ολοκλήρωμα απλοποιείται στην,

$$\frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \vec{n}_{fs} \langle p_f \rangle^f dA \approx \left(\frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \vec{n}_{fs} dA \right) \langle p_f \rangle^f = -(\nabla \varepsilon) \langle p_f \rangle^f \quad (1.17)$$

Η αναλυτική απόδειξη της παραπάνω προσέγγισης παραλείπεται αλλά μπορεί να βρεθεί εδώ [53]. Έτσι η 1.16 απλοποιείται στην,

$$\langle \nabla p_f \rangle = \varepsilon \nabla \langle p_f \rangle^f + \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \vec{n}_{fs} \tilde{p}_f dA = \varepsilon \nabla \langle p_f \rangle^f + \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \vec{n}_{fs} \cdot \mathbf{I} \tilde{p}_f dA \quad (1.18)$$

Για τον ιξώδη όρο της 1.9 εφαρμόζεται αντίστοιχη μεθοδολογία με τον όρο της πίεσης αλλά εφαρμόζοντας 2 φορές το θέωρημα μέσου όρου και αξιοποιώντας τη συνθήκη μη ολίσθησης οπότε,

$$\begin{aligned}
 & \left\langle \nabla \cdot \left(\nabla \tilde{u}_f + (\nabla \tilde{u}_f)^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \tilde{u}_f) \mathbf{I} \right) \right\rangle = \nabla \cdot \left(\langle \nabla \tilde{u}_f \rangle + \langle \nabla \tilde{u}_f \rangle^T - \frac{2}{3} \langle \nabla \cdot \tilde{u}_f \rangle \mathbf{I} \right) + \\
 & \quad \left(\frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \tilde{n}_{fs} dA \right) \cdot \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f + (\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f)^T - \frac{2}{3} \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \mathbf{I} \right) + \\
 & \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \tilde{n}_{fs} \cdot \left(\nabla \tilde{u}_f + (\nabla \tilde{u}_f)^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \tilde{u}_f) \mathbf{I} \right) dA = \nabla \cdot \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle + (\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle)^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle) \mathbf{I} \right) + \\
 & \nabla \cdot \left(\frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \left(\tilde{n}_{fs} \tilde{u}_f + (\tilde{n}_{fs} \tilde{u}_f)^T - \frac{2}{3} (\tilde{n}_{fs} \cdot \tilde{u}_f) \mathbf{I} \right) dA \right) - \nabla \varepsilon \cdot \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f + (\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f)^T - \frac{2}{3} \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \mathbf{I} \right) \\
 & + \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \tilde{n}_{fs} \cdot \left(\nabla \tilde{u}_f + (\nabla \tilde{u}_f)^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \tilde{u}_f) \mathbf{I} \right) dA = \varepsilon \nabla \cdot \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f + (\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f)^T - \frac{2}{3} \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \mathbf{I} \right) \\
 & + \nabla \varepsilon \cdot \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f - \frac{2}{3} (\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f)^T \right) + \langle \tilde{u}_f \rangle^f \nabla^2 \varepsilon + \frac{1}{3} (\langle \tilde{u}_f \rangle^f)^T \cdot \nabla (\nabla \varepsilon) + \\
 & \nabla \varepsilon \left(\nabla \cdot (\langle \tilde{u}_f \rangle^f)^T \right) + \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \tilde{n}_{fs} \cdot \left(\nabla \tilde{u}_f + (\nabla \tilde{u}_f)^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \tilde{u}_f) \mathbf{I} \right) dA \quad (1.19)
 \end{aligned}$$

Αν το πορώδες θεωρηθεί σταθερό τότε κάθε όρος που εμπεριέχει την κλίση $\nabla \varepsilon$ απαλείφεται οπότε,

$$\begin{aligned}
 & \left\langle \nabla \cdot \left(\nabla \tilde{u}_f + (\nabla \tilde{u}_f)^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \tilde{u}_f) \mathbf{I} \right) \right\rangle = \varepsilon \nabla \cdot \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f + (\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f)^T - \frac{2}{3} \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \mathbf{I} \right) + \\
 & \quad \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \tilde{n}_{fs} \cdot \left(\nabla \tilde{u}_f + (\nabla \tilde{u}_f)^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \tilde{u}_f) \mathbf{I} \right) dA \quad (1.20)
 \end{aligned}$$

Αντικαθιστώντας λοιπόν όλους τους όρους και διαιρώντας με το πορώδες η 1.9 απλοποιείται σε,

$$\begin{aligned}
 & \rho_f \left(\frac{\partial \langle \tilde{u}_f \rangle^f}{\partial t} + \langle \tilde{u}_f \rangle^f \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f + \underbrace{\frac{1}{\varepsilon} \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \tilde{u}_f \rangle^f}_{\text{φίλτρο όγκου}} \right) = -\nabla \langle p_f \rangle^f - \frac{1}{\varepsilon} \langle \tilde{u}_f \rangle^f \langle Q_m \rangle + \\
 & \quad \mu_f \nabla \cdot \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f + (\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f)^T - \frac{2}{3} \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \mathbf{I} \right) + \\
 & \quad \underbrace{\frac{1}{V_f} \int_{A_{fs}} \tilde{n}_{fs} \cdot \left(-\mathbf{I} \tilde{p}_f + \mu_f \left(\nabla \tilde{u}_f + (\nabla \tilde{u}_f)^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \tilde{u}_f) \mathbf{I} \right) \right) dA}_{\text{φίλτρο επιφάνειας}} + \frac{1}{\varepsilon} \langle \tilde{F}_f \rangle \quad (1.21)
 \end{aligned}$$

Η παραπάνω εξίσωση μοιάζει αρκετά με τη γενικευμένη εξίσωση διατήρησης ορμής για ελεύθερη ροή ενός ασυμπίεστου νευτωνικού ρευστού. Για την ακρίβεια οι δύο εξισώσεις θα ήταν πανομοιότυπες με άγνωστες μεταβλητές τις $\langle \vec{u}_f \rangle^f$ και \vec{u}_f , αν η εξίσωση για το πορώδες μέσο δεν είχε τους δύο επιπλέον όρους απόκλισης και επιφανειακού ολοκληρώματος που περιέχουν την \tilde{u}_f . Αυτοί οι δύο όροι αναφέρονται και ως χωρικό και επιφανειακό φίλτρο, αντίστοιχα, αφού δεν επιτρέπουν να περνάνε όλες οι πληροφορίες από το μικροσκοπικό επίπεδο και την πραγματική εξίσωση ροής στις προσεγγιστικές εξισώσεις των μέσων μεταβλητών. Το πρόβλημα με την εξίσωση 1.21 είναι ότι περιέχει δύο διαφορετικές ποσότητες της ταχύτητας του ρευστού και συνεπώς για να λυθεί θα πρέπει να είναι γνωστή η σχέση μεταξύ της εντατικής μεταβλητής της ταχύτητας και της μεταβλητής της χωρικής απόκλισης της ταχύτητας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χτίζοντας το αντίστοιχο σετ εξισώσεων συνέχειας και ορμής για την \tilde{u}_f συνθέτοντας, έτσι, το πρόβλημα κλεισίματος (closure) που προκύπτει μέσω της αφαίρεσης των εξισώσεων που προέκυψαν για ροής σε πορώδες μέσο από τις κλασικές εξισώσεις ελεύθερης ροής, και έπειτα της επίλυσης του προβλήματος κλεισίματος τοπικά με εισαγωγή συνθήκης περιοδικότητας.

Έστω ότι μεταβλητές απόκλισης και εντατικές έχουν την παρακάτω προτεινόμενη συσχέτιση,

$$\tilde{u}_f = \mathbf{M} \cdot \langle \vec{u}_f \rangle^f + \vec{v} \quad (1.22)$$

$$\tilde{p}_f = \mu_f \vec{m} \cdot \langle \vec{u}_f \rangle^f + \xi \quad (1.23)$$

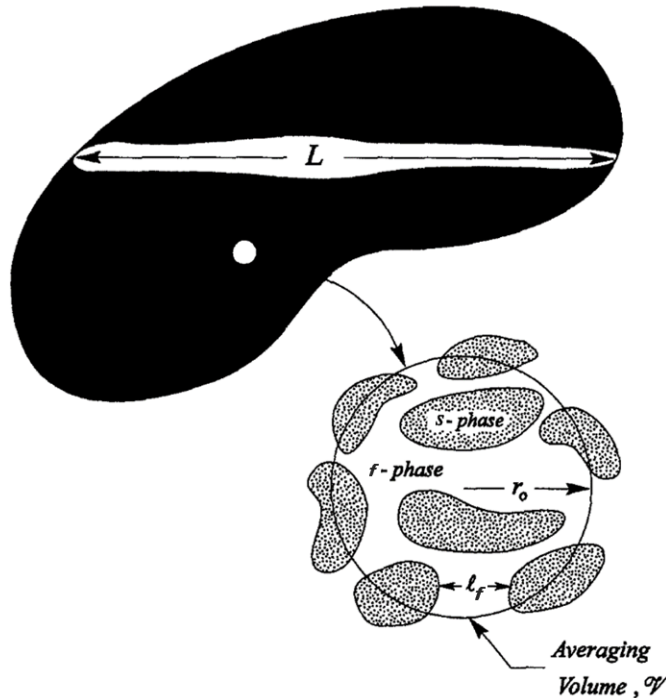
όπου \mathbf{M} και \vec{m} πίνακας και διάνυσμα που είναι ελεύθερα να οριστούν, ενώ \vec{v} και ξ το διάνυσμα και η βαθμωτή συνάρτηση που απομένουν από τον ορισμό των \mathbf{M} , \vec{m} . Μέσω της ανάλυσης του προβλήματος κλεισίματος αποδεικνύεται ότι, για κατάλληλο ορισμό τους με μορφή αντίστοιχη με το τοπικό πρόβλημα κλεισίματος, αν ικανοποιούνται κάποιοι περιορισμοί τότε $\vec{v} = 0$ και $\xi = c$ και επιπλέον επειδή η σταθερά c δεν περνά μέσα από το επιφανειακό φίλτρο (μηδενίζεται το ολοκλήρωμα της) οι παραπάνω σχέσεις απλοποιούνται σε,

$$\tilde{u}_f = \mathbf{M} \cdot \langle \vec{u}_f \rangle^f \quad (1.24)$$

$$\tilde{p}_f = \mu_f \vec{m} \cdot \langle \vec{u}_f \rangle^f \quad (1.25)$$

Η απόδειξη της ανάλυσης που οδηγεί σε αυτό το συμπέρασμα είναι αρκετά εκτενής και θα παραβλεφθεί όπως παραβλέφθηκε και η απόδειξη της σχέσης 1.17, αλλά υπάρχει αναλυτικά στο άρθρο του Whitaker [52]. Έχοντας λοιπόν τις συσχετίσεις των μεταβλητών απόκλισης με τις εντατικές μεταβλητές η εξίσωση 1.21 με αντικατάστασή τους αποκτά την παρακάτω κλειστή μορφή,

$$\begin{aligned}
 \rho_f \left(\frac{\partial \langle \tilde{u}_f \rangle^f}{\partial t} + \langle \tilde{u}_f \rangle^f \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f + \frac{1}{\varepsilon} \nabla \cdot \left(\langle \tilde{u}_f \rangle^f \cdot \mathbf{M}^T \mathbf{M} \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \right) \right) &= -\nabla \langle p_f \rangle^f - \frac{1}{\varepsilon} \langle \tilde{u}_f \rangle^f \langle Q_m \rangle + \\
 \mu_f \nabla \cdot \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f + \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f \right)^T - \frac{2}{3} \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \mathbf{I} \right) &+ \\
 \frac{1}{V_f} \int_{A_{fs}} \tilde{n}_{fs} \cdot \left(-\mathbf{I} \left(\mu_f \tilde{m} \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \right) + \mu_f \left(\nabla \left(\mathbf{M} \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \right) + \left(\nabla \left(\mathbf{M} \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \right) \right)^T - \frac{2}{3} \left(\nabla \cdot \left(\mathbf{M} \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \right) \right) \mathbf{I} \right) \right) dA & \\
 + \frac{1}{\varepsilon} \langle \vec{F}_f \rangle &\Rightarrow \\
 \rho_f \left(\frac{\partial \langle \tilde{u}_f \rangle^f}{\partial t} + \langle \tilde{u}_f \rangle^f \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f + \frac{1}{\varepsilon} \nabla \cdot \left(\langle \tilde{u}_f \rangle^f \cdot \langle \mathbf{M}^T \mathbf{M} \rangle \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \right) \right) &= -\nabla \langle p_f \rangle^f - \frac{1}{\varepsilon} \langle \tilde{u}_f \rangle^f \langle Q_m \rangle + \\
 \mu_f \nabla \cdot \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f + \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f \right)^T - \frac{2}{3} \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \mathbf{I} \right) &+ \\
 \mu_f \left(\frac{1}{V_f} \int_{A_{fs}} \tilde{n}_{fs} \cdot \left(-\mathbf{I} \tilde{m} + \nabla \mathbf{M} + \nabla \mathbf{M}^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \mathbf{M}) \mathbf{I} \right) dA \right) \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f + \frac{1}{\varepsilon} \langle \vec{F}_f \rangle & \quad (1.26)
 \end{aligned}$$



Σχήμα 1.5: Αναπαράσταση μηκών μακροσκοπικής και μικροσκοπικής κλίμακας[52].

Από το πρόβλημα κλεισίματος ισχύει ότι $\mathbf{M} = \mathcal{O}(1)$ οπότε με ανάλυση τάξης μεγέθους προκύπτει ότι,

$$\left. \begin{aligned}
\frac{\rho_f}{\varepsilon} \nabla \cdot \left(\langle \tilde{u}_f \rangle^f \cdot \langle \mathbf{M}^T \mathbf{M} \rangle \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \right) &= \mathcal{O} \left(\frac{\rho_f \varepsilon^{-1} \langle \tilde{u}_f \rangle^f \langle \tilde{u}_f \rangle^f}{L} \right) \\
\left(\frac{\mu_f}{V_f} \int_{A_{fs}} \tilde{n}_{fs} \cdot \left(-l \vec{m} + \nabla \mathbf{M} + \nabla \mathbf{M}^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \mathbf{M}) \mathbf{I} \right) dA \right) \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f &= \mathcal{O} \left(\frac{\mu_f \langle \tilde{u}_f \rangle^f}{l_f^2} \right) + \mathcal{O} \left(\frac{\rho_f \langle \tilde{u}_f \rangle^f \langle \tilde{u}_f \rangle^f}{l_f} \right)
\end{aligned} \right\} \Rightarrow$$

$$\frac{\rho_f}{\varepsilon} \nabla \cdot \left(\langle \tilde{u}_f \rangle^f \cdot \langle \mathbf{M}^T \mathbf{M} \rangle \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \right) \ll \left(\frac{\mu_f}{V_f} \int_{A_{fs}} \tilde{n}_{fs} \cdot \left(-l \vec{m} + \nabla \mathbf{M} + \nabla \mathbf{M}^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \mathbf{M}) \mathbf{I} \right) dA \right) \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \quad (1.27)$$

, όπου L χαρακτηριστικό μήκος μεγάλης κλίμακας της περιοχή ροής που σχετίζεται με την ποσότητα $\langle \tilde{u}_f \rangle^f$ και l_f το χαρακτηριστικό μήκος μικροκλίμακας για την φάση του ρευστού που σχετίζεται με την ποσότητα \tilde{u}_f τα οποία απεικονίζονται στο σχήμα 1.5. Προφανώς ισχύει $L \gg l_f$ από όπου προκύπτει και η σχέση 1.27.

Μετά την απαλλαγή του φίλτρου όγκου απομένει μόνο να οριστεί με έναν πιο εύχρηστο τρόπο το ολοκλήρωμα του επιφανειακού φίλτρου. Έστω ότι $\vec{m} = \vec{b} + \vec{c}$ και $\mathbf{M} = \mathbf{B} + \mathbf{C}$ τότε το ολοκλήρωμα χωρίζεται σε δύο μέρη τα καθένα από τα οποία παίρνει την παρακάτω μορφή,

$$\frac{1}{V_f} \int_{A_{fs}} \tilde{n}_{fs} \cdot \left(-l \vec{b} + \nabla \mathbf{B} + \nabla \mathbf{B}^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \mathbf{B}) \mathbf{I} \right) dA = \varepsilon \mathbf{K}^{-1} \quad (1.28)$$

$$\frac{1}{V_f} \int_{A_{fs}} \tilde{n}_{fs} \cdot \left(-l \vec{c} + \nabla \mathbf{C} + \nabla \mathbf{C}^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \mathbf{C}) \mathbf{I} \right) dA = \frac{\varepsilon}{\mu_f} \mathbf{F} \quad (1.29)$$

Συνεπώς η τελική μορφή της γενικευμένης εξίσωσης ορμής θα είναι,

$$\underbrace{\rho_f \left(\frac{\partial \langle \tilde{u}_f \rangle^f}{\partial t} + \langle \tilde{u}_f \rangle^f \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \right)}_{\text{Αδρανειακές επιδράσεις}} = \underbrace{-\nabla \langle p_f \rangle^f + \mu_f \varepsilon \mathbf{K}^{-1} \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f}_{\text{Εξίσωση Darcy}} + \underbrace{\varepsilon \mathbf{F} \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f}_{\text{Διόρθωση Forchheimer}} - \underbrace{\frac{1}{\varepsilon} \langle \tilde{u}_f \rangle^f \langle Q_m \rangle}_{\text{Πηγή μάζας}}$$

$$+ \underbrace{\mu_f \nabla \cdot \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f + \left(\nabla \langle \tilde{u}_f \rangle^f \right)^T - \frac{2}{3} \nabla \cdot \langle \tilde{u}_f \rangle^f \mathbf{I} \right)}_{\text{Διόρθωση Brinkman}} + \underbrace{\frac{1}{\varepsilon} \langle \vec{F}_f \rangle}_{\text{Εξωτερικές δυνάμεις}} \quad (1.30)$$

Στην παραπάνω εξίσωση ο συντελεστής \mathbf{K} είναι ο τανυστής διαπερατότητας του πορώδους μέσου. Εκφράζει ουσιαστικά ένα μέτρο της ευκολίας της ροής του ρευστού μέσα στο πορώδες μέσο [14]. Η τιμή του είναι ανεξάρτητη από τη φύση του ρευστού που ρέει όμως επηρεάζεται από τη γεωμετρία του πορώδους μέσου (πορώδες, διάμετρος πόρων, δαιδαλώδες κλπ). Αν μάλιστα η γεωμετρία του δικτύου των πόρων εμφανίζει κάποιο βαθμό κανονικότητας τότε αναλυτικές εκφράσεις $K = f(\varepsilon, d)$ μπορούν να εξαχθούν όπως εκείνη των Carman-Kozeny για ροή σε μία κλίση σφαιρών. Συνήθως, όμως, τέτοιες άμεσες σχέσεις είναι αδύνατο να εξαχθούν για πολύπλοκα μέσα όπως τα τοιχώματα της αρτηρίας και αρκείται κανείς στον προσδιορισμό της διαπερατότητας μέσω πειραμάτων.

Στην εξίσωση 1.30 εμφανίζεται επίσης και ένας δεύτερος τανυστής σε έναν όρο που δεν περιλαμβάνεται στην κλασική εξίσωση ορμής για ελεύθερη ροή. Ο όρος αυτός είναι σημαντικός κυρίως σε ροές με μεγάλη ταχύτητα που προκύπτουν από συστήματα υψηλού πορώδους ή ροή αερίων και ποσοτικά όταν $Re > 1$. Σε τέτοιες περιπτώσεις η αντίσταση της οπισθέλκουσας δύναμης λόγω εμποδίων στερεής φάσης γίνεται

συγκρίσιμη με την επιφανειακή αντίσταση λόγω τριβής. Ο τανυστής του \mathbf{F} αντικαθίσταται συνήθως με την εμπειρική σχέση

$$\mathbf{F} = \frac{\mathbf{c}_F \rho_f}{K^{-1/2}} \langle |\vec{u}_f| \rangle \quad (1.31)$$

, όπου \mathbf{c}_F μεταβάλλεται με τη φύση του πορώδους μέσου.

Τέλος ειδική αναφορά θα γίνει και για τον όρο της διόρθωσης Brinkman που είναι σε αντιστοιχία με τον ιξώδη όρο της κλασικής εξίσωσης ορμής για ελεύθερη ροή και αποκτά αισθητή επιρροή στην εξίσωση για σχετικά μεγάλο πορώδες. Σε αυτόν τον όρο, το ιξώδες ορισμένες φορές αντικαθίσταται από το φαινόμενο ιξώδες $\mu_{f,e}$, παρόλο που η 1.30 εξήχθη με αναλυτική διαδικασία, καθώς περιέχει όλο το χάσιμο πληροφοριών στην ανάλυση που προηγήθηκε, που έγκειται κυρίως στις παραδοχές και στις εμπειρικές σχέσεις που χρησιμοποιήθηκαν στο πρόβλημα κλεισίματος, αλλά και στην αβεβαιότητα των παραμέτρων K, ε . Μάλιστα το πηλίκο $\mu_{f,e}/\mu_f$ φαίνεται να είναι συνάρτηση του πορώδους ή/και του δαιδαλώδους (τ) [45]. Επιστρέφοντας στο θέμα της ροής του πλάσματος του αίματος στα πορώδη τοιχώματα της αρτηρίας, η διόρθωση Forchheimer παραβλέπεται καθώς η ταχύτητα της διατοιχωματικής ροής αναμένεται αρκετά μικρή, ενώ ούτε πηγή μάζας διαλύτη λόγω χημικής αντίδρασης θεωρείται δυνατή οπότε η 1.30 απλοποιείται σε,

$$\frac{\rho_f}{\varepsilon} \left(\frac{\partial \langle \vec{u}_f \rangle}{\partial t} + \frac{1}{\varepsilon} \langle \vec{u}_f \rangle \nabla \cdot \langle \vec{u}_f \rangle \right) = -\nabla \langle p_f \rangle^f + \mu_f \mathbf{K}^{-1} \cdot \langle \vec{u}_f \rangle + \frac{\mu_{f,e}}{\varepsilon} \nabla^2 \langle \vec{u}_f \rangle + \langle \vec{F}_f \rangle^f \quad (1.32)$$

, όπου η εντατική μεταβλητή της ταχύτητας $\langle \vec{u}_f \rangle^f$ αντικαταστάθηκε με την υπερφυσική μεταβλητή της $\langle \vec{u}_f \rangle$, ενώ για την πίεση προτιμήθηκε η εντατική της μεταβλητή $\langle p_f \rangle^f$, αφού συνήθως είναι η φυσική μέση μεταβλητή που κανείς μπορεί να μετρήσει με κάποιο όργανο ή να θέσει μια δεδομένη τιμή ως συνοριακή συνθήκη. Ακόμα στον όρο των εξωτερικών δυνάμεων ανά μονάδα όγκου αγνοείται ως αμελητέα η επίδραση της βαρύτητας αλλά προστίθεται ένας όρος που περιγράφει την οσμωτική επίδραση στην δυναμική του φαινομένου. Το τοίχωμα είναι εντελώς διαπερατό από μόρια του διαλύτη του αίματος αλλά μερικώς διαπερατό από μόρια διαλυμένων ουσιών όπως η LDL. Για τα μόρια της LDL θεωρείται ότι ένα κλάσμα τους σ_d συγκρούεται ελαστικά με το στερεό τοίχωμα ενός πόρου και ανακλάται πίσω επιφέροντας μία επιπλέον αντίσταση στην ροή μέσα στο πορώδες μέσο [7]. Έτσι η εξίσωση της ορμής γίνεται

$$\frac{\rho_f}{\varepsilon} \left(\frac{\partial \langle \vec{u}_f \rangle}{\partial t} + \frac{1}{\varepsilon} \langle \vec{u}_f \rangle \nabla \cdot \langle \vec{u}_f \rangle \right) = -\nabla \langle p_f \rangle^f + \mu_f \mathbf{K}^{-1} \cdot \langle \vec{u}_f \rangle + \frac{\mu_{f,e}}{\varepsilon} \nabla^2 \langle \vec{u}_f \rangle + R_g T \sigma_d \nabla \langle c \rangle^f \quad (1.33)$$

, όπου σ_d ο συντελεστής Staverman οσμωτικής ανάκλασης, R_g η παγκόσμια σταθερά αερίων και T η απόλυτη θερμοκρασία του μέσου στον τοπικό REV όπου επικρατεί τοπική θερμική ισορροπία (συνθήκη LTE), δηλαδή τοπικά $T^f = T^s$. Βέβαια, έτσι κι αλλιώς στο μοντέλο που θα επιλυθεί δεν λαμβάνονται υπόψη διακυμάνσεις θερμοκρασίας μεταξύ τοιχωμάτων και αυλού καθώς θεωρείται σταθερή στους 310.15 K (37 °C) και έτσι δεν απαιτείται η επίλυση του ισοζυγίου ενέργειας. Αυτό που απαιτείται σίγουρα όμως είναι η επίλυση της εξίσωσης μεταφοράς μάζας καθώς, εκτός ότι η ποσότητα $\langle c \rangle^f$ περιέχεται στην 1.33, η κατανομή της συγκέντρωσης της LDL είναι αυτή που κυρίως ενδιαφέρει στην συγκεκριμένη προσομοίωση.

1.3.2 Εξισώσεις μεταφοράς μάζας σε ομοιογενές πορώδες μέσο

Στην ενότητα 1.3.1 έγινε μία προσπάθεια να αποδοθεί η συλλογιστική πορεία που ακολουθείται για να καταλήξει κανείς στην γενικευμένη εξίσωση ροής σε ομοιογενές πορώδες μέσο (1.30) παραθέτοντας μία

μερική απόδειξή της. Μέρος της σημασίας της έγκειται στο να κατανοήσει ποιοτικά κανείς από που προέρχονται οι επιπλέον όροι της διαπερατότητας του Darcy και της διόρθωσης Forchheimer που δεν υπάρχουν στην κλασική εξίσωση ορμής για ελεύθερη ροή παρόλο που η τελευταία αποτελεί το θεμέλιο για την εξαγωγή της ροής σε πορώδη δομή. Με μία αρκετά παρόμοια διαδικασία μπορεί να εξαχθεί και η εξίσωση μεταφοράς μάζας σε ομοιογενές πορώδες μέσο, δηλαδή εφαρμόζοντας την τεχνική averaging στην κλασική εξίσωση συναγωγής-διάχυσης-αντίδρασης για αραιά διαλύματα και αναλύοντας κάθε όρο ξεχωριστά με εφαρμογή της μεθοδολογίας ανάλυσης για την συγκέντρωση και την ταχύτητα όπου χρειάζεται και επίλυσης του προβλήματος κλεισίματος. Όσοσο θεωρείται σκόπιμη η παράλληλη της ανάπτυξης της όλης ανάλυσης που βρίσκεται εδώ [53], αφενός γιατί η γενικότερη μεθοδολογία είναι ίδια και αφετέρου γιατί η εξίσωση που προκύπτει δεν περιέχει μη γνώριμους όρους όπως συμβαίνει με την εξίσωση της ορμής. Πιο συγκεκριμένα προκύπτει το παρακάτω ισοζύγιο μεταφοράς μάζας χωρίς υδροδυναμική διασπορά,

$$\varepsilon \frac{\partial \langle c_i \rangle^f}{\partial t} + \nabla \cdot (\varepsilon \langle \vec{u}_f \rangle^f \langle c_i \rangle^f) + \nabla \cdot (-\varepsilon \mathbf{D}_e \cdot \nabla \langle c_i \rangle^f) = \langle R_i \rangle^f \quad (1.34)$$

, όπου $\langle c_i \rangle^f$ η εντατική μέση μεταβλητή της συγκέντρωσης του i συστατικού, \mathbf{D}_e ο φαινόμενος τανυστής διάχυσης για το διάλυμα και $\langle R_i \rangle^f$ τυχόν χημικές αντιδράσεις που μπορεί να λαμβάνουν χώρα στην ρευστή φάση. Η 1.34 λόγω της εξίσωσης της συνέχειας 1.8 με μηδενική πηγή μάζας αίματος απλοποιείται σε,

$$\frac{\partial \langle c_i \rangle^f}{\partial t} + \langle \vec{u}_f \rangle^f \cdot \nabla \langle c_i \rangle^f + \nabla \cdot (-\mathbf{D}_e \cdot \nabla \langle c_i \rangle^f) = \frac{1}{\varepsilon} \langle R_i \rangle^f \quad (1.35)$$

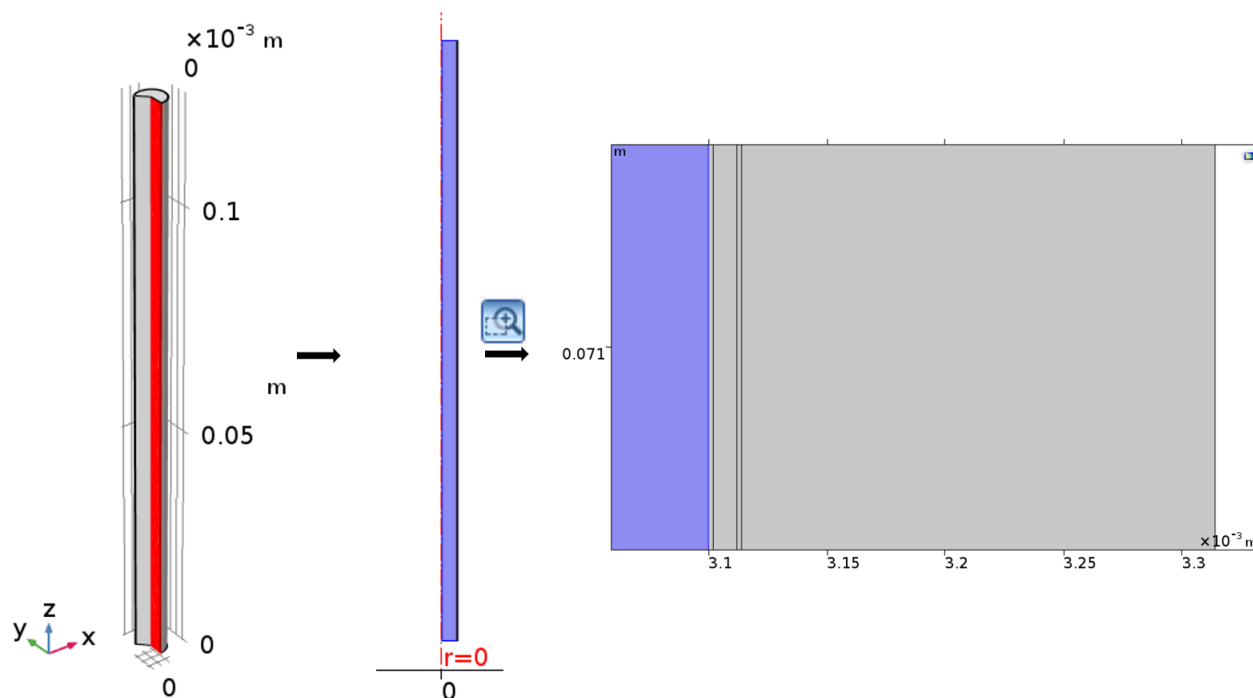
Για τη συγκεκριμένη περίπτωση της μεταφοράς μέσα σε αρτηριακό τοίχωμα πρέπει να ληφθεί υπόψιν και η σύγκρουση κάποιων μορίων με την στερεή φάση των πόρων, φαινόμενο που αναφέρθηκε και στο τέλος της ενότητας 1.3.1 όταν έγινε λόγος για οσμωτική επίδραση. Έτσι, ο συναγωγικός όρος της εξίσωσης 1.8 πολλαπλασιάζεται με τον συντελεστή φιλτραρίσματος Staverman μέσω του οποίου εκφράζεται η επιλεκτική διαπερατότητα των βιολογικών μεμβρανών σε συγκεκριμένες ουσίες. Επίσης, για τον όρο της αντίδρασης η μόνη από τις αντιδράσεις της LDL που λαμβάνεται υπόψιν είναι η πρόσληψη της από λεία μυϊκά κύτταρα που μοντελοποιείται ως 1ης τάξης αναντίστρεπτη χημική αντίδραση με φαινόμενο ογκομετρικό συντελεστή αντίδρασης k_e [55]. Συνεπώς η τελική έκφραση της εξίσωσης μεταφοράς μάζας θα είναι,

$$\frac{\partial \langle c_i \rangle^f}{\partial t} + (1 - \sigma_f) \langle \vec{u}_f \rangle^f \cdot \nabla \langle c_i \rangle^f + \nabla \cdot (-\mathbf{D}_e \cdot \nabla \langle c_i \rangle^f) = -k_e \langle c_i \rangle^f \quad (1.36)$$

Από την παραπάνω εξίσωση αλλά και από την εξίσωση 1.33 φαίνεται ότι για τη μοντελοποίηση των φαινομένων μεταφοράς στο πορώδες μέσο χρησιμοποιείται ένα σύστημα 4 διαφορικών εξισώσεων (μαζί με τις εξισώσεις συνέχειας) που οι δύο (μεταφορά ορμής και μάζας) είναι πλήρως συζευγμένες. Με άλλα λόγια, δεν είναι δυνατή η επίλυση της ροής ή της μεταβλητής της συγκέντρωσης μεμονωμένα και έπειτα αντικατάσταση της επιλυμένης μεταβλητής στην εναπομείνουσα, αφού οι $\langle \vec{u}_f \rangle^f$, $\langle c_i \rangle^f$ εμφανίζονται και στις δύο εξισώσεις. Αυτή η ιδιομορφία δυσχεραίνει την επίλυση του συστήματος και για αυτό όπου είναι επιτρεπτό αποφεύγεται η προσθήκη του όρου της όσμωσης από την εξίσωση της ορμής. Ακολουθώντας, λοιπόν και το μοντέλο 4 ομοιογενών στρωμάτων των N.Yang & K.Vafai [55] ο οσμωτικός όρος συμπεριλαμβάνεται μόνο στα στρώματα του ενδοθηλίου και της IEL, καθώς εκεί αναμένονται οι πιο απότομες μεταβολές συγκέντρωσης (μεγάλο $\nabla \langle c_i \rangle^f$). Για λόγους ευκολίας από αυτό το σημείο και μετά ο αναλυτικός συμβολισμός για τις μέσες μεταβλητές και οι εκθέτες για την δήλωση εντατικής ή μη ποσότητας παραλείπονται.

1.4 Γεωμετρία μοντέλου και συνοριακές συνθήκες

Η γεωμετρία του προβλήματος αφορά μία ιδανική αξονοσυμμετρική κυλινδρική αρτηρία στην οποία δεν παρατηρούνται μεταβολές στην αζιμουθιακή κατεύθυνση και συνεπώς οι εξισώσεις λύνονται στο κυλινδρικό σύστημα συντεταγμένων σε 2 διαστάσεις μόνο (r, z) όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα 1.6.



Σχήμα 1.6: Αναπαράσταση γεωμετρίας διδιάστατου μοντέλου.

Στην αξονική διεύθυνση η αρτηρία έχει μήκος $L = 124$ mm ενώ στην ακτινική διεύθυνση η ακτίνα του αυλού είναι $R = 3.1$ mm και το συνολικό πάχος του τοιχώματος της αρτηρίας είναι $R_{wall} = 214$ μm με τις επιμέρους τιμές για κάθε στρώμα να αναφέρονται στον πίνακα 1.1. Όσον αφορά τις συνοριακές συνθήκες

Πίνακας 1.1: Πάχος κάθε στρώματος του αρτηριακού τοιχώματος[55].

Στρώμα τοιχώματος	Πάχος (μm)
Ενδοθήλιο	2.0
Μέσο μέρος	10.0
IEL	2.0
Μέσο μέρος	200.0

για τις εξισώσεις 1.8, 1.33, 1.35 στην είσοδο του αυλού της αρτηρίας εφαρμόζεται πλήρως ανεπτυγμένο παραβολικό προφίλ ταχύτητας $u_{z,in} = U_{max} \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^2\right)$ ενώ για τη συγκέντρωση η φυσιολογική τιμή $c = c_0 = 28.6 \times 10^{-3}$ nmol/mm³. Στην έξοδο του αυλού της αρτηρίας ορίζεται για αρχή μία φυσιολογική τιμή της πίεσης του αίματος ίση με $p_{in} = 100$ mmHg (έπειτα θα εξετάστούν και άλλες τιμές) και μηδενική κάθετη μαζική ροή λόγω διάχυσης, δηλαδή $\frac{\partial c}{\partial n} = 0$. Στο κέντρο της αρτηρίας αξιοποιείται η συμμετρία

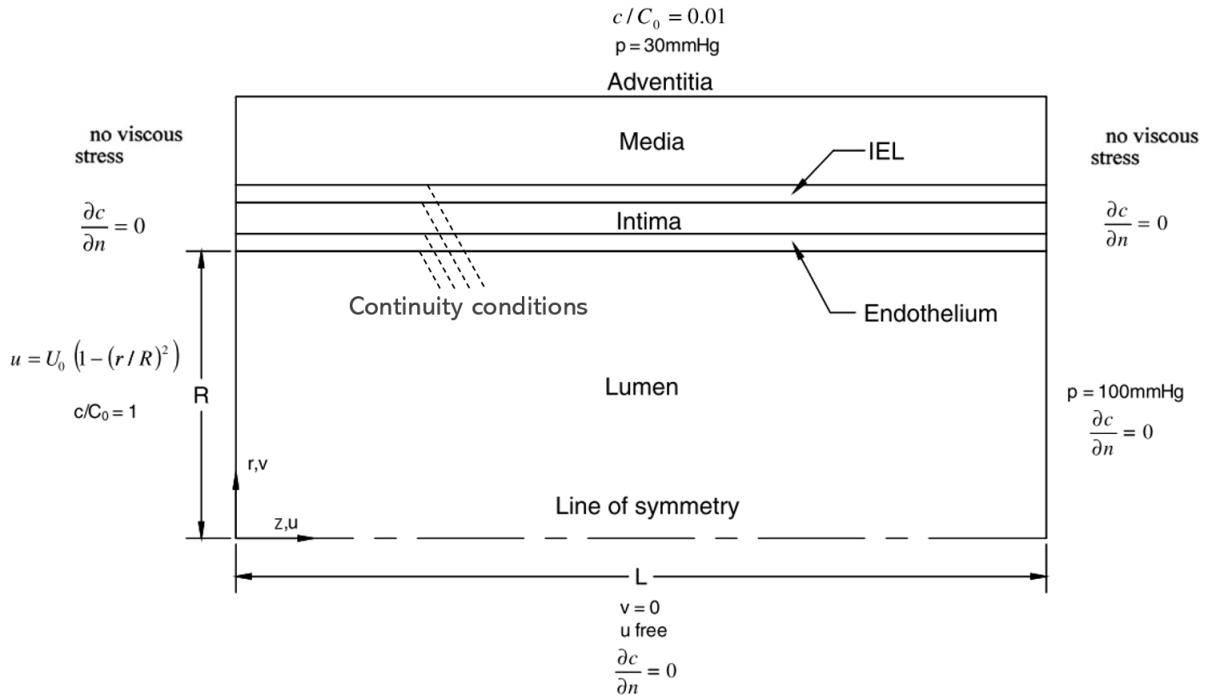
του προβλήματος καθώς λύνεται μόνο ένα διαμηκές κομμάτι της αρτηρίας απειροστού πάχους όπως φαίνεται στο σχήμα 1.6 με συνθήκες συμμετρίας $u_r = 0$ και $\frac{\partial c}{\partial n} = 0$. Όσον αφορά την είσοδο και έξοδο στα τοιχώματα της αρτηρίας εφαρμόζονται συνθήκες που να μην επηρεάζουν (open boundary) τις κατανομές κοντά στα σύνορα όπως $\frac{\partial c}{\partial n} = 0$, που εφαρμόστηκε και προηγουμένως, και η μηδενική ιξώδης τάση που δίνεται από την σχέση,

$$\left[\mu(\nabla \vec{u} + (\nabla \vec{u})^T) - \frac{2}{3}\mu(\nabla \cdot (\vec{u}))\mathbf{I} \right] n = 0 \quad (1.37)$$

Στο εξωτερικό σύνορο του τοιχώματος, δηλαδή εκεί που καταχρηστικά μοντελοποιείται η διεπιφάνεια media-adventitia ως συνοριακή συνθήκη, ορίζεται πίεση $p_{out} = 30 \text{ mmHg}$ και συγκέντρωση $c = 0.01c_0$. Τέλος στα σύνορα μεταξύ αυλού και των 4 στρωμάτων του τοίχου εφαρμόζεται η συνθήκη συνέχειας για την ταχύτητα και την διατμητική τάση ενώ για τη συγκέντρωση ισχύει η συνέχεια διαχυτικής και συναγωγικής ροής δηλαδή,

$$\left[(1 - \sigma_f) u_r c - D_e \frac{\partial c}{\partial n} \right] \Big|_- = \left[(1 - \sigma_f) u_r c - D_e \frac{\partial c}{\partial n} \right] \Big|_+ \quad (1.38)$$

, όπου προφανώς για την διεπιφάνεια αυλού-ενδοθηλίου από τη μεριά του αυλού $\sigma_f = 0$ και το D_e αντικαθίσταται από το κανονικό συντελεστή διάχυσης στο αίμα για μόρια LDL. Όλες οι συνοριακές συνθήκες που αναφέρθηκαν συνοψίζονται στο σχήμα 1.7.



Σχήμα 1.7: Απεικόνιση συνοριακών συνθηκών για τη 2D γεωμετρία του μοντέλου[55].

1.5 Υπολογιστική προσέγγιση

Για την αριθμητική επίλυση του συστήματος διαφορικών εξισώσεων χρησιμοποιείται η μέθοδος των πεπερασμένων στοιχείων (FEM) και υλοποιείται μέσω της χρήσης του εμπορικού πακέτου λογισμικού COMSOL Multiphysics. Εκεί αξιοποιείται το Physics interface *Free and Porous Media Flow*, όπου λύνει το πεδίο ροής και πίεσης τόσο στη περιοχή της ελεύθερης ροής όσο και στη ροή μέσα στο πορώδες μέσο κάνοντας σύζευξη της Navier-Stokes με την τροποποιημένη εξίσωση ορμής για πορώδες μέσο. Ακόμα χρησιμοποιείται το Physics interface *Transport of Diluted Species in Porous Media* για την κατανομή της συγκέντρωσης και σε όλο τον όγκο ελέγχου, αφού και εδώ υπάρχει η δυνατότητα σύζευξης της κλασικής εξίσωσης (Advection-Diffusion-Reaction) με την αντίστοιχη για πορώδες μέσο. Επιπλέον όροι και

Πίνακας 1.2: Τιμές παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στην προσομοίωση[55].

Περιοχή αρτηρίας	Σύμβολο	Παράμετρος	Τιμή	Μονάδες
Αυλός (Lumen)	U_{max}	Μέγιστη ταχύτητα εισόδου	338	mm/s
	ρ	Πυκνότητα	1.057×10^{-3}	g/mm ³
	D	Διάχυτικότητα	2.87×10^{-5}	mm ² /s
	μ	Δυναμικό ιξώδες	3.70×10^{-3}	g/(mm · s)
Ενδοθήλιο (Endothelium)	K	Διαπερατότητα	4.32×10^{-15}	mm ²
	D_e	Φαινόμενη διάχυτικότητα	6.00×10^{-11}	mm ² /s
	μ_e	Φαινόμενο δυναμικό ιξώδες	0.72×10^{-3}	g/(mm · s)
	σ_f	Συντελεστής φιλτραρίσματος	0.9979	
	σ_d	Συντελεστής όσμωσης	0.9979	
	ε	Πορώδες	0.0005	
Εσω χιτώνας (Intima)	K	Διαπερατότητα	2.00×10^{-10}	mm ²
	D_e	Φαινόμενη διάχυτικότητα	5.40×10^{-6}	mm ² /s
	μ_e	Φαινόμενο δυναμικό ιξώδες	0.72×10^{-3}	g/(mm · s)
	σ_f	Συντελεστής φιλτραρίσματος	0.8272	
	ε	Πορώδες	0.983	
Εσωτερική ελαστική μεμβράνη (IEL)	K	Διαπερατότητα	4.392×10^{-13}	mm ²
	D_e	Φαινόμενη διάχυτικότητα	3.18×10^{-9}	mm ² /s
	μ_e	Φαινόμενο δυναμικό ιξώδες	0.72×10^{-3}	g/(mm · s)
	σ_f	Συντελεστής φιλτραρίσματος	0.9827	
	σ_d	Συντελεστής όσμωσης	0.9827	
	ε	Πορώδες	0.002	
Μέσος χιτώνας (Media)	K	Διαπερατότητα	2.00×10^{-12}	mm ²
	D_e	Φαινόμενη διάχυτικότητα	5.00×10^{-8}	mm ² /s
	μ_e	Φαινόμενο δυναμικό ιξώδες	0.72×10^{-3}	g/(mm · s)
	σ_f	Συντελεστής φιλτραρίσματος	0.8836	
	k	Συντελεστής ρυθμού αντίδρασης ,	3.197×10^{-14}	1/s
	ε	Πορώδες	0.258	

συντελεστές όπως αυτοί της όσμωσης στα στρώματα του ενδοθηλίου, IEL της εξίσωσης 1.33, ο συντελεστής Staverman του συναγωγικού όρου της 1.35 σε όλα τα στρώματα καθώς και η αντίδραση 1ης τάξης στο μέσο στρώμα εισάγονται με κατάλληλες τροποποιήσεις στα αντίστοιχα Physics interfaces. Οι τιμές των παραμέτρων κάθε περιοχής επίλυσης που χρησιμοποιούνται στο σύστημα των εξισώσεων του μοντέλου

αντλούνται από την δημοσίευση των N.Yang & K.Vafai [55] και συνοψίζονται στον πίνακα 1.2, όπου για τους τανυστές \mathbf{D} , \mathbf{D}_e , \mathbf{K} θεωρείται ισοτροπική συμπεριφορά και, επομένως, αντικαθίστανται από μία τιμή έκαστος. Το μοντέλο επιλύεται σε μόνιμη κατάσταση ακολουθώντας την προσέγγιση πλήρης σύζευξης-*Fully Coupled* όπου σε κάθε επανάληψη λύνονται όλες οι άγνωστες μεταβλητές και από τα δύο Physics interfaces σε ένα μεγάλο σύστημα εξισώσεων. Χρησιμοποιείται ο άμεσος γραμμικός επιλύτης *PARDISO* για το γραμμικοποιημένο σύστημα των εξισώσεων και η επαναληπτική μέθοδος *Automatic Newton* για να προσδιορίσει το διάνυσμα των μεταβλητών, τροποποιημένη με ένα συντελεστή απόσβεσης (damping factor). Ο συντελεστής damping προσδίδει ευρωστία και πιο ασφαλή σύγκλιση στον κλασικό αλγόριθμο της Newton πολλαπλασιάζοντας το βήμα της. Πιο συγκεκριμένα, αν X είναι το διάνυσμα της λύσης των μεταβλητών, X_0 η αρχική εκτίμηση για τις μεταβλητές και $R(X) = 0$ η διακριτοποιημένη εξίσωση του διανύσματος του υπολοίπου, τότε ο *PARDISO* λύνει το παρακάτω γραμμικοποιημένο σύστημα,

$$R'(X_0)\delta X = -R(X_0) \quad (1.39)$$

όπου το νέο διάνυσμα μεταβλητών κάθε επανάληψης προκύπτει από τη σχέση,

$$X_1 = X_0 + \lambda\delta X \quad (1.40)$$

, με $0 \leq \lambda \leq 1$ να είναι ο συντελεστής damping που υπολογίζει ο αλγόριθμος αυτόματα σε κάθε επανάληψη ανάλογα με τον αν το σχετικό σφάλμα είναι μεγαλύτερο από αυτό της προηγούμενης επανάληψης ($\lambda \downarrow$) ή μικρότερο ($\lambda \uparrow$) [41].

1.6 Αποτελέσματα προσομοίωσης σε μόνιμη κατάσταση

1.6.1 Επίλυση για φυσιολογική τιμή αρτηριακής πίεσης

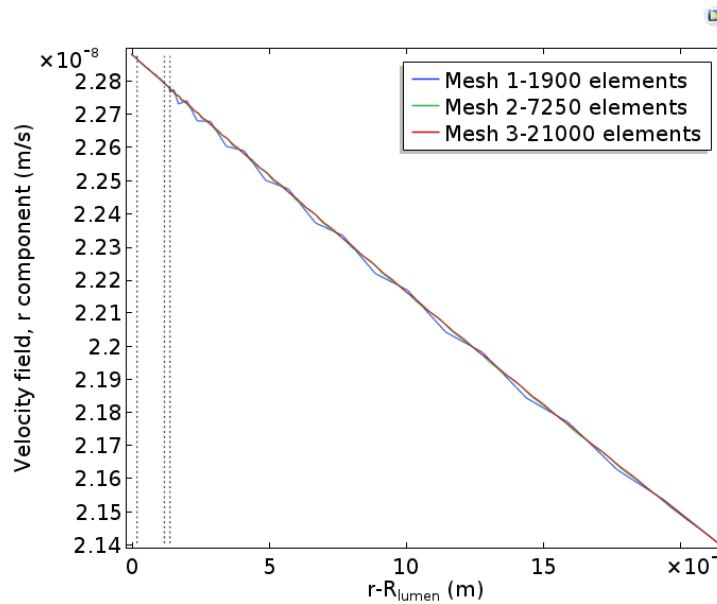
Το παραπάνω μοντέλο ροής αίματος σε αρτηρία λύνεται ύπο φυσιολογική τιμή αρτηριακής πίεσης ($p_{in} = 100$ mmHg) με σχετική ανοχή σε σφάλμα $Rel.tol = 0.001$ και τη δημιουργία 3 δομημένων πλεγμάτων ένα αραιό, ένα κανονικό και σχετικά πυκνό όπου υποδιαιρούν το χωρίο σε 1900, 7250 και 21000 στοιχεία αντίστοιχα. Για να διαπιστωθεί η επάρκεια πύκνωσης του πλέγματος συγκρίνεται η κατανομή της

Πίνακας 1.3: Δομή αριθμητικών πλεγμάτων της προσομοίωσης μοντέλου μεταφοράς μακρομορίων LDL στο αρτηριακό τοίχωμα.

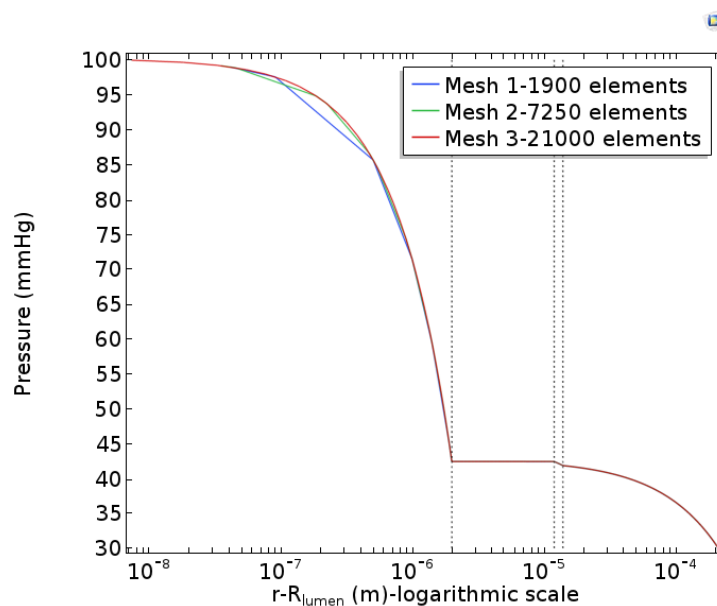
Περιοχή	$n_r \times n_z$		
	Mesh 1	Mesh 2	Mesh 3
Αυλός (Lumen)	50×25	100×50	150×100
Ενδοθήλιο (Endothelium)	4×25	8×50	10×100
Έσω χιτώνας (Intima)	8×25	9×50	10×100
Εσωτερική ελαστική μεμβράνη (IEL)	4×25	8×50	10×100
Μέσος χιτώνας (Media)	10×25	20×50	30×100
Σύνολο στοιχείων(elements)	1900	7250	21000

διατοιχωματικής ταχύτητας στην ακτινική διεύθυνση, καθώς και της πίεση συναρτήσε του r για το τοίχωμα ακριβώς στο αξονικό μέσο της αρτηρίας ($z = L/2$), για τα τρία πλέγματα των οποίων η κατανομή σε

κάθε χωρίο επίλυσης φαίνεται στον πίνακα 1.3. Όπως φαίνεται στα παρακάτω διαγράμματα και τα τρία πλέγματα έχουν μικρές αποκλίσεις μεταξύ τους και πρακτικά επιτυγχάνεται ανεξαρτησία αριθμητικής λύσης στα Mesh 2 και Mesh 3.



Σχήμα 1.8: Ταχύτητα u_r συναρτήσει του r_{wall} σε μήκος $z = L/2$.

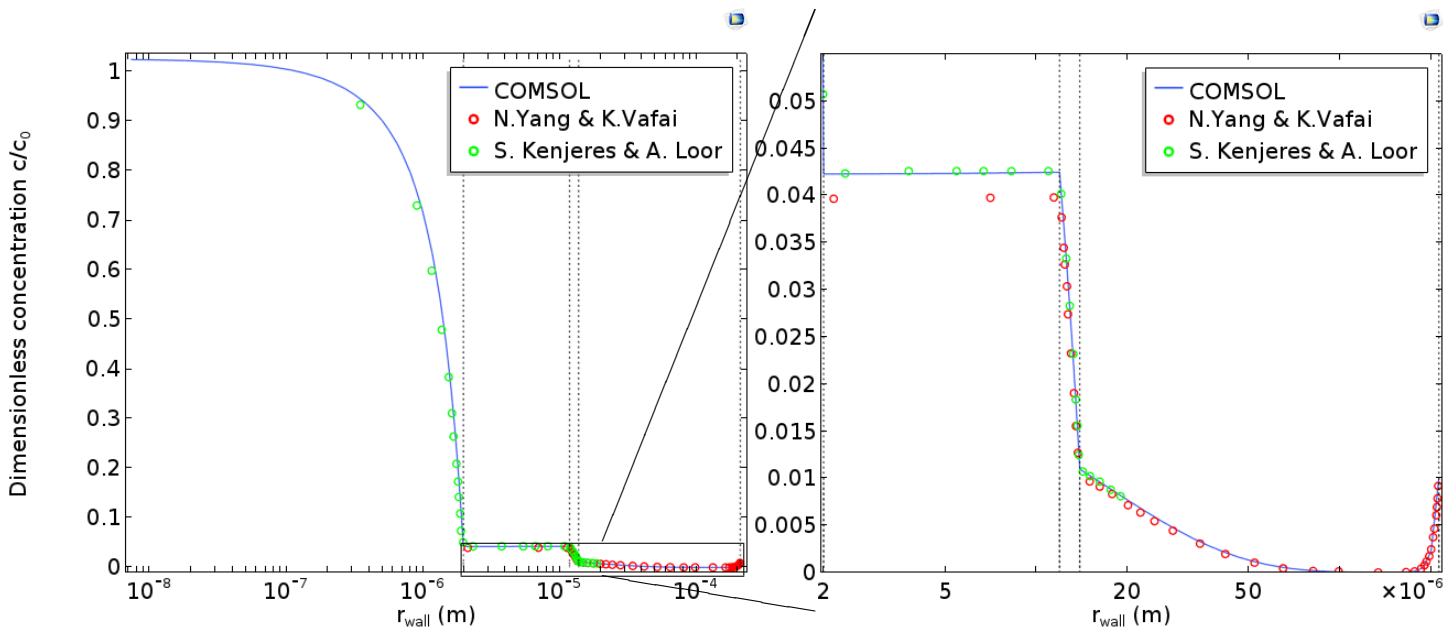


Σχήμα 1.9: Πίεση p συναρτήσει του r_{wall} (λογαριθμική κλίμακα) σε μήκος $z = L/2$.

Προκύπτει γραμμικό προφίλ για την διατοιχωματική ταχύτητα με τιμή $u_r = 2.29 \times 10^{-8}$ m/s στη διεπιφάνεια αυλού-ενδοθηλίου (<1% απόκλιση από την υπολογισμένη τιμή των N.Yang & K.Vafai). Για το προφίλ της πίεσης, παρατηρείται ραγδαία πτώση πίεσης στον λεπτό στρώμα του ενδοθηλίου, όπως αναμενόταν, αφού έχει μοντελοποιηθεί με την μικρότερη τιμή διαπερατότητας K από όλα τα στρώματα, τιμή ενδεικτική της ιδιότητάς του να δρα ως το βασικό εμπόδιο στη διήθηση ουσιών στα ενδότερα του αρτηριακού

τοιχώματος. Από εδώ και στο εξής για τους υπολογισμούς χρησιμοποιείται το Mesh 3.

Όσον αφορά το προφίλ συγκέντρωσης στο τοίχωμα, η λύση αντιπαραβάλλεται με την προσομοίωση των N.Yang & K.Vafai [55] και αυτή των S. Kenjeres & A. Looor [30] που είναι βασισμένη στο μοντέλο της πρώτης, αλλά παρουσιάζουν την κατανομή και μέσα στο ενδοθήλιο. Από το σχήμα 1.10 η λύση του επικείμενου μοντέλου αναπαράγει άψογα τα αποτελέσματα των 2 δημοσιεύσεων.

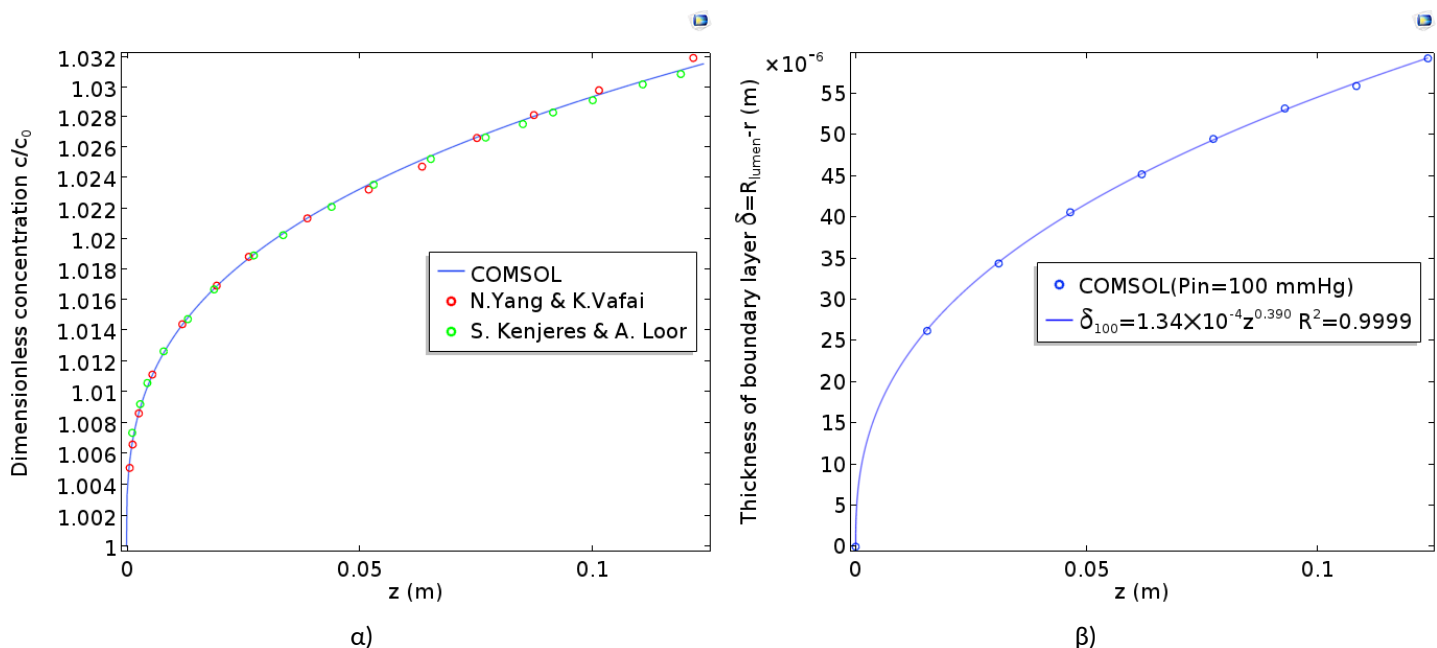


Σχήμα 1.10: Αδιάστατη συγκέντρωση $\frac{c}{c_0}$ συναρτήσει του r_{wall} σε μήκος $z = L/2$ και σύγκριση με δημοσιευμένα αποτελέσματα [55, 30] και δίπλα μεγέθυνση της κατανομής $\frac{c}{c_0}$ για $r > 2\mu\text{m}$.

Το μοντέλο προβλέπει μία απότομη πτώση της συγκέντρωσης της LDL στο στρώμα του ενδοθηλίου καθώς στην διεπιφάνεια ενδοθηλίου/έσω χιτώνα η τιμή της c είναι μικρότερη του 5% της τιμή στην είσοδο, δηλαδή, στην εσωτερική επιφάνεια αυλού/ενδοθηλίου. Πτώση παρατηρείται και στο στρώμα της εσωτερικής ελαστικής μεμβράνης-IEL το οποίο αποδίδεται, αφενός στον αρκετά μεγάλο συντελεστή $\sigma_{f,IEL}$ και αφετέρου στο χαμηλό πορώδες που αναπόφευκτα οδηγεί σε χαμηλή τιμή διαπερατότητας K_{IEL} . Στον έσω χιτώνα, όπου είναι και το στρώμα όπου ξεκινά η ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας, η συγκέντρωση της LDL είναι πρακτικά σταθερή ενώ για το μέσο χιτώνα παρατηρείται μία πολύ μικρή κλίση της c (υπόψιν λογαριθμικής κλίμακας) στο αρχικό κομμάτι του στρώματος λόγω και της χημικής αντίδρασης που λαμβάνει χώρα και στο τελικό για να ικανοποιηθεί η συνοριακή συνθήκη που επιβλήθηκε. Συνεπώς, το σκεπτικό να αγνοηθεί η επίδραση της όσμωσης στα 2 στρώματα (Intima, Media) φαίνεται να ήταν λογικό, αφού η ∇c είναι από χαμηλή ως ανύπαρκτη σε αυτά. Μάλιστα, για τις παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν, ο όρος της οσμώσης που δημιουργεί την αμοιβαία σύζευξη των 2 διαφορικών εξισώσεων δεν φαίνεται να έχει ουσιαστική σημασία, αφού η ολική παράλληλη του δεν επηρεάζει το προφίλ της c ενώ για την υπολογισμένη διατοιχωματική ταχύτητα u_r , οι διαφορές με και χωρίς είναι μικρότερες του 2%.

Παρατηρώντας κανείς την τιμή που εκτιμά το μοντέλο για την συγκέντρωση στην διεπιφάνεια αυλού-ενδοθηλίου είναι αξιοσημείωτο το ότι η αδιάστατη συγκέντρωση της ξεπερνά την μονάδα, κάτι που μοιάζει περιεργό από πρώτης όψεως, αφού στην είσοδο του αυλού της αρτηρίας, παρόλο το παραβολικό προφίλ της ταχύτητας, θεωρήθηκε σταθερή συγκέντρωση c_0 και ταυτόχρονα δεν λαμβάνει χώρα κάποια χημική αντίδραση που να παράγει μόρια LDL, ούτε κατά τη ροή της αρτηρίας κατά μήκος του αυλού, αλλά ούτε και

στο ενδοθήλιο ή καποιο άλλο στρώμα. Αυτή η αύξηση της συγκέντρωσης αποδίδεται σε ένα φαινόμενο που ονομάζεται πόλωση συγκέντρωσης (concentration polarization) ή μηχανισμός διήθησης Staverman και προκαλείται από την αυξημένη αντίσταση που φέρει το ενδοθήλιο στη μεταφορά μάζας στον αρτηριακό τοίχωμα, όντας μία εξαιρετικά επιλεκτική μεμβράνη όσον αφορά τα μόρια LDL ($\sigma_f = 0.9979$). Ουσιαστικά μέρος των σωματιδίων LDL που χτυπάνε στο τοίχωμα και ανακλώνται πίσω παραμένουν παγιδευμένα στον αυλό της αρτηρίας στην εγγύς περιοχή του τοιχώματος και έτσι παρατηρείται επιπλέον επικάθεισή τους στην διεπιφάνεια αυλού-ενδοθηλίου ενώ δημιουργείται και ένα οριακό στρώμα συγκέντρωσης κατά μήκος αυτής της διεπιφάνειας [24]. Το αποτέλεσμα της επίδρασης αυτού του μηχανισμού-φαινομένου αποτυπώνεται στο παρακάτω διάγραμμα (σχήμα 1.11 α) συγκέντρωσης κατά μήκος της διεπιφάνειας αυλού-ενδοθηλίου όπου υπάρχει πάλι πλήρης ταύτιση της λύσης με τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας. Όσον αφορά το



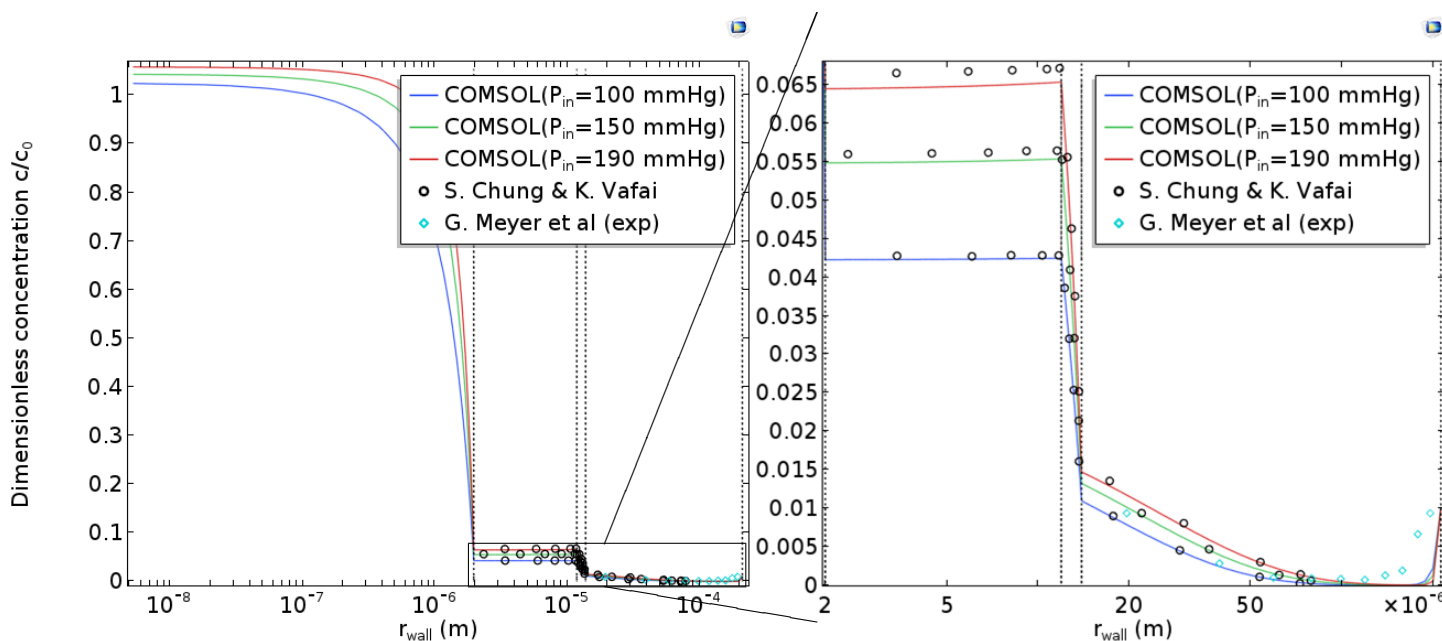
Σχήμα 1.11: α)Αδιάστατη συγκέντρωση $\frac{c}{c_0}$ κατά μήκος της διεπιφάνειας αυλού-ενδοθηλίου [55, 30] , β) Πάχος οριακού στρώματος κατα μήκος του αρτηριακού τοιχώματος.

οριακό στρώμα συγκέντρωσης λαμβάνεται η απόσταση από το τοίχωμα (δηλαδή $R - r$) στην οποία η συγκέντρωση αποκτά την τιμή του κύριου όγκου στον αυλό της αρτηρίας και πρακτικά στο πάχος όπου παύει να ικανοποιείται η συνθήκη $c > 1.001c_0$ για 9 διαφορετικά αξονικά σημεία ($z = 0 : L/8 : L$). Έτσι προκύπτει το πάχος του οριακού στρώματος $\delta(z)$ κατά μήκος της διεπιφάνειας αυλού-ενδοθηλίου στο σχήμα 1.11 β). Για την εξαγωγή των τιμών οριακού στρώματος χρησιμοποιήθηκε πιο πυκνό πλέγμα στον αυλό (300 στοιχεία ακτινικά και 120 κατά μήκος της αρτηρίας). Το πάχος του οριακού στρώματος, όπως αναμένονταν, αυξάνεται κατά μήκος της κατεύθυνσης του z με την μεταβολή του να ακολουθεί τον εκθετικό νόμο αφού η προσαρμογή εκθετικής συνάρτησης στα 9 σημεία της λύσης του μοντέλου είναι πάρα πολύ καλή ($R^2 = 0.9999$).

1.6.2 Επίδραση της υπέρτασης

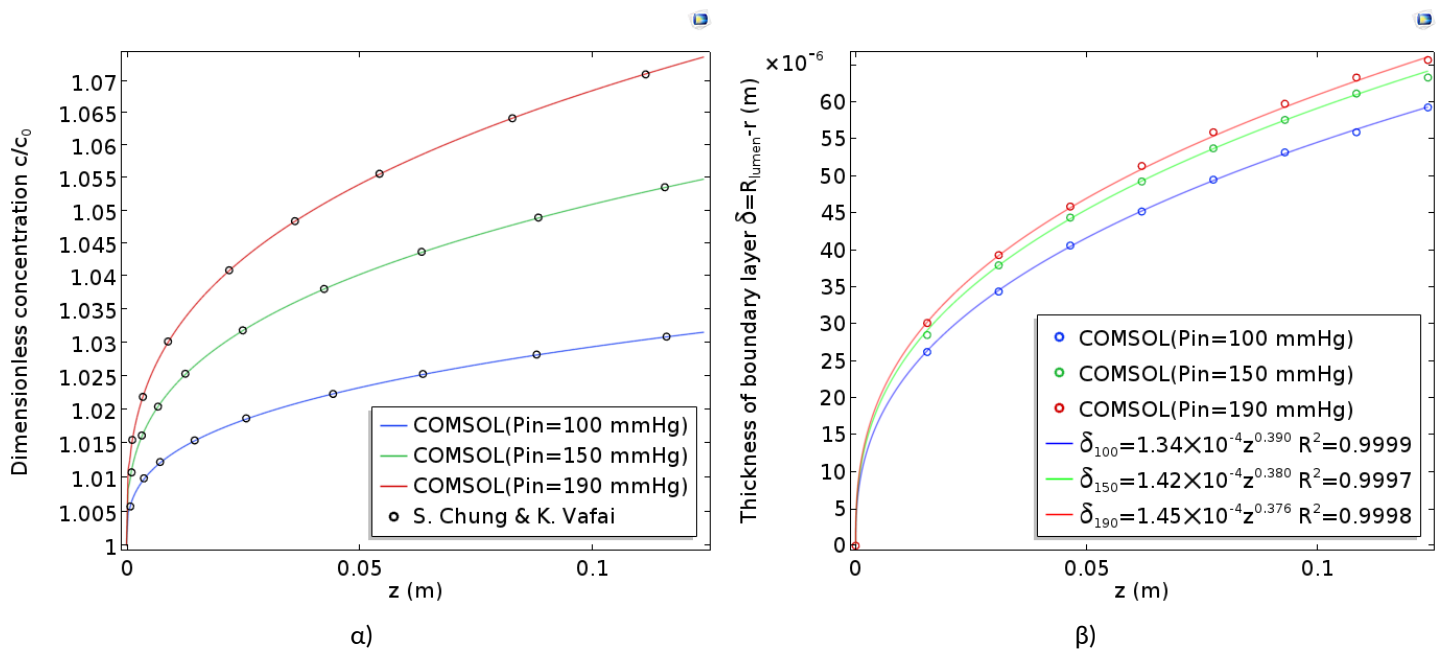
Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπέρταση αποτελεί έναν από τους κύριους λόγους αυξημένης συγκέντρωσης LDL στο αρτηριακό τοίχωμα και άρα αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας

καθώς, εκτός του αυξημένου Δp μεταξύ αυλού και έξω χιτώνα του τοιχώματος, φαίνεται να αυξάνεται η μίτωση και η απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ειδικότερα στις περιοχές των διαρρέοντων-τρύπιων συνδεσεων (leaky junctions), αυξάνοντας έτσι την διαπερατότητα του ενδοθηλίου και το συντελεστή διάχυσης LDL. Εδώ θα μελετηθεί η επίδραση της υπέρτασης, μόνο από την σκοπιά της αυξημένης Δp και συγκεκριμένα για τις επιπλέον μη φυσιολογικές τιμές $p_{in} = 150, 190$ mmHg. Επιλύοντας το ίδιο μοντέλο προκύπτουν τιμές διατοιχωματικής ταχύτητας στην είσοδο του ενδοθηλίου ίσες με 3.93×10^{-8} m/s ($\sim 70\%$ αύξηση) και 5.24×10^{-8} m/s ($\sim 130\%$ αύξηση) και είναι σε αντιστοιχία με αυτές της δημοσίευσης των S. Chung & K. Vafai [9]. Στο σχήμα 1.12 παρατίθεται η λύση του μοντέλου για φυσιολογικές και αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης και συγκρίνονται με τα αντίστοιχα αποτελέσματα των Chung & K. Vafai αλλά και τις πειραματικές μετρήσεις in vitro του G. Meyer et al. για $p_{in} = 100$ mmHg στο τοίχωμα (κυρίως μέσος χιτώνας) της θωρακικής αορτής από αρσενικά λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας[39].



Σχήμα 1.12: Αδιάστατη συγκέντρωση $\frac{c}{c_0}$ συναρτήσει του r_{wall} σε μήκος $z = L/2$ για διάφορες αρτηριακές πιέσεις και σύγκριση με δημοσιευμένα αποτελέσματα και πειραματικές μετρήσεις [9, 39].

Τα αποτελέσματα του μοντέλου αναπαράγουν ολοκληρωτικά τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας ενώ η κατανομή στο μέσο χιτώνα δείχνει να ακολουθεί τη γενικότερη τάση των πειραμάτων για την αορτή του κουνελιού. Όπως είναι λογικό, η αυξημένη πίεση οδηγεί σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στα ενδότερα του τοιχώματος με πάνω από 50% αύξηση c για 90% αύξηση της πίεσης στον αυλό της αρτηρίας. Ακόμα σημαντική είναι και η επίδραση της πίεσης στην ελικάθιση LDL στην διεπιφάνεια αυλού-ενδοθηλίου όπως φαίνεται και στα παρακάτω διαγράμματα του σχήματος 1.13. Καθώς η πίεση αυξάνει η συσσωρευση της LDL αυξάνει με μεγαλύτερους ρυθμούς ενώ και το πάχος του οριακού στρώματος συγκέντρωσης δεν μένει ανεπηρέαστο ακολουθώντας και αυτό αυξητική πορεία διατηρώντας σε όλες τις περιπτώσεις το προφίλ εκθετικής συνάρτησης.



Σχήμα 1.13: Σύγκριση φυσιολογικών συνθηκών με συνθήκες υπέρτασης: α) Αδιάστατη συγκέντρωση $\frac{c}{c_0}$ κατά μήκος της διεπιφάνειας αυλού-ενδοθηλίου, β) Πάχος οριακού στρώματος κατά μήκος του αρτηριακού τοιχώματος [9].

Κεφάλαιο 2

Μαγνητικά πεδία και μαγνητισμός σωματιδίων

2.1 Βασικές αρχές μαγνητικών πεδίων

Οποιαδήποτε περιοχή του χώρου που εκτίθεται στην επιρροή ενός μαγνήτη λέγεται ότι κατέχει ένα μαγνητικό πεδίο. Η πηγή ενός μαγνητικού πεδίου οφείλεται στην ύπαρξη κινούμενων φορτίων δηλαδή ηλεκτρικών ρευμάτων. Σε περιπτώσεις όπως αυτή του ηλεκτρομαγνήτη, τα ρεύματα αυτά κυκλοφορούν σε αντίστοιχα κυκλώματά που βρίσκονται μέσα σε αυτόν. Σε περιπτώσεις όπως αυτές των μαγνητικών υλικών, η πηγή ρεύματος αποδίδεται στην τροχιακή κίνηση και ιδιοπεριστροφή (spin) των e^- των ατόμων που τα απαρτίζουν. Κάθε ηλεκτρονιακή τροχιά αντικατοπτρίζεται ως ένας ρευματοφόρος βρόγχος ο οποίος δημιουργεί ένα μικρό μαγνητικό πεδίο ενός στοιχειώδους δίπολου.

Όσον αφορά το μαγνητικό πεδίο η ποσότητα που χαρακτηρίζει την έντασή του (magnetic field strength) συμβολίζεται ως \vec{H} υπολογίζεται συνήθως από το νόμο του Ampère με μονάδες στο SI το $1 A/m$ ενώ η απόκριση ενός μέσου στο μαγνητικό πεδίο ονομάζεται πυκνότητα μαγνητικής ροής (magnetic flux density) και συμβολίζεται ως \vec{B} με μονάδες στο SI $1 Wb/m^2$ ή $1 T$. Γενικά στον μαγνητισμό η παρατηρούμενη μεταβλητή είναι η πυκνότητα μαγνητικής ροής και στο κενό χώρο είναι ανάλογη της έντασης του μαγνητικού πεδίου σύμφωνα με τη σχέση,

$$\vec{B} = \mu_0 \vec{H} \quad (2.1)$$

όπου $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} H/m$ η μαγνητική διαπερατότητα του κενού. Σε διαφορετικά υλικά η αναλογία δεν ισχύει πάντοτε αλλά μπορεί να εκφραστεί πάλι μέσω της ίδιας έκφρασης χρησιμοποιώντας όμως τη πραγματική μαγνητική διαπερατότητα του υλικού μ που δεν είναι πάντα σταθερή με το \vec{H} [13].

Για την εύκολη σύγκριση των διαπερατοτήτων των διάφορων υλικών ορίζονται δύο νέες αδιάστατες παράμετροι, η σχετική διαπερατότητα μ_r και η μαγνητική επιδεκτικότητα χ_m που ουσιαστικά ποσοτικοποιούν την ευκολία που ένα υλικό μαγνητίζεται και επάγει το δικό του πεδίο κάτω από την επίδραση ενός εξωτερικού πεδίου. Οι παράμετροι ορίζονται ως,

$$\mu_r = \frac{\mu}{\mu_0} \quad (2.2)$$

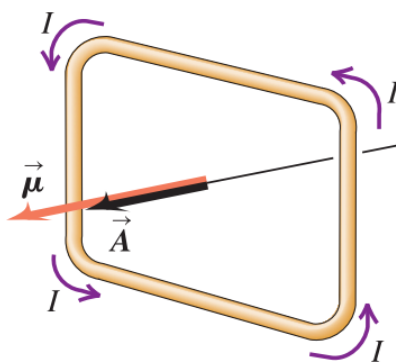
$$\chi_m = \mu_r - 1 \quad (2.3)$$

2.2 Μαγνητική ροπή και μαγνήτιση

Η μαγνητική ροπή ενός στοιχειώδους διπόλου είναι ένα διανυσματικό μέγεθος η κατεύθυνση και το μέτρο του οποίου καθορίζεται από το διανυσματικό άθροισμα της μαγνητικής ροπής λόγω περιστροφής των e^- γύρω από τον πυρήνα του ατόμου και γύρω από τον άξονά του[56]. Στα περισσότερα, βέβαια, μαγνητικά υλικά η μαγνητική ροπή είναι εξαιτίας της ιδιοπεριστροφής, αφού η τροχιακή ροπή ενός e^- αναιρείται συνήθως από τη τροχιακή ροπή άλλου αντίθετα περιστρεφόμενου. Για την απλούστερη περίπτωση εντός κυκλικού αγωγίμου βρόγχου που διαπερνάται από ρεύμα ισχύει για τη μαγνητική διπολική ροπή ότι,

$$\vec{m} = i\vec{A}_c \quad (2.4)$$

όπου \vec{A}_c είναι κάθετο διάνυσμα της επιφάνειας του βρόγχου και i είναι η ένταση του ρεύματος που τον διαπερνά[13].



Σχήμα 2.1: Μαγνητική διπολική ροπή σε βρόγχο ρεύματος [56].

Όσον αφορά την πραγματική ροπή που ασκείται στο θεωρούμενο βρόγχο αυτή υπολογίζεται ως,

$$\vec{\tau} = \vec{m} \times \vec{B} \quad (2.5)$$

Ένα χρήσιμο συμπέρασμα που προκύπτει από την εξίσωση 2.5 είναι ότι όταν η συνολική μαγνητική διπολική ροπή ενός σώματος είναι κάθετη στο διάνυσμα του \vec{B} τότε ασκείται στο σώμα η μέγιστη δυνατή ροπή, ενώ, αντίθετα, όταν τα δύο διανύσματα ευθυγραμμιστούν η ροπή παύει να ασκείται. Σε κάποια υλικά η ένταξη τους σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο έχει ως αποτέλεσμα η ροπή του πεδίου να τείνει να προσανατολίσει κατά κάποιο τρόπο τις μαγνητικές διπολικές ροπές ώστε το επιπλέον επαγόμενο πεδίο του υλικού να συνεισφέρει στο συνολικό. Το μέγεθος της μαγνήτισης (\vec{M}) ενός υλικού όγκου V ισούται με

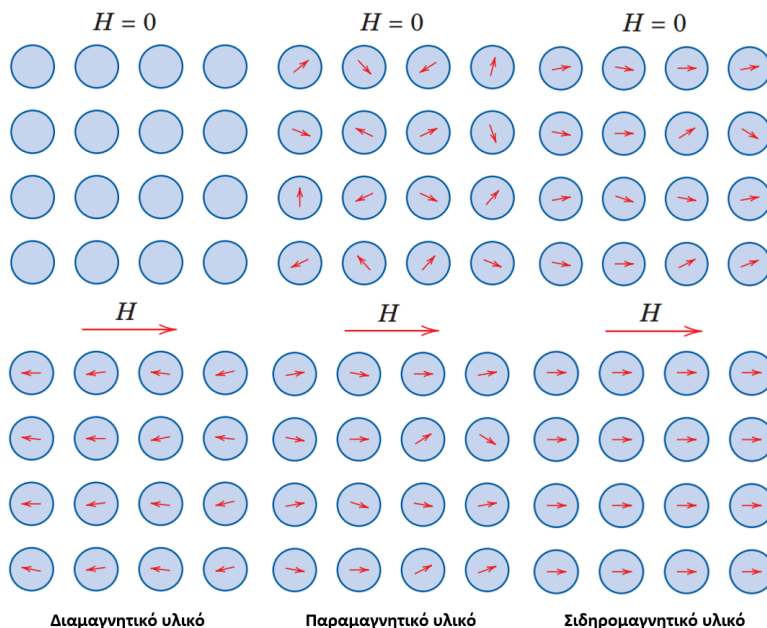
$$\vec{M} = \frac{\vec{m}}{V} \quad (2.6)$$

και για ένα μαγνητικό υλικό η γενικότερη σχέση μεταξύ των \vec{B} , \vec{H} και \vec{M} που διαμορφώνεται θα είναι[56]

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}) \quad (2.7)$$

2.3 Είδη μαγνήτισης

Τα υλικά ανάλογα με το είδος μαγνήτισης κατατάσσονται σε 3 βασικές κατηγορίες: τα παραμαγνητικά, τα διαμαγνητικά και τα σιδηρομαγνητικά. Η κατηγοριοποίηση αυτή γίνεται με γνώμονα τη μαγνητική ροπή που μπορεί να παρουσιάζουν τα άτομα του αλλὰ και το βαθμό ενίσχυσης ενός εξωτερικού πεδίου λόγω του επαγόμενου πεδίου τους που προκύπτει από την απόκριση των e^- και κατά συνέπεια των μαγνητικών διπολικών ροπών κατά την εφαρμογή του \vec{B}_{ext} .



Σχήμα 2.2: Διάταξη μαγνητικών διπολικών ροπών για τους βασικούς τύπους μαγνητισμού[56]

2.3.1 Διαμαγνητισμός

Ο διαμαγνητισμός είναι μία ασθενής μορφή μαγνητισμού όπου η ολική μαγνητική ροπή κάθε ατόμου είναι μηδενική απουσία εξωτερικού πεδίου. Παρόλα αυτά, με εφαρμογή μαγνητικού πεδίου τροποποιείται η κίνηση των e^- του ατόμου ώστε οι δημιουργούμενοι βρόγχοι να μην αλληλεξουδετερώνονται και να προκύπτουν επαγόμενα μαγνητικά δίπολα. Η επαγόμενη μαγνητική ροπή έχει προσανατολισμό αντίθετο από αυτό του μαγνητικού πεδίου και ως αποτέλεσμα το επαγόμενο πεδίο αντιτίθεται στο εξωτερικό. Το φαινόμενο αυτό εμφανίζεται σε όλα τα υλικά αλλά πολλές φορές δεν παρατηρείται λόγω της ύπαρξης και άλλων μορφών μαγνητισμού που υπερκαλύπτουν την μικρή επίδραση που φέρει ο διαμαγνητισμός. Τα διαμαγνητικά υλικά έχουν μικρές και αρνητικές τιμές επιδεκτικότητας π.χ. χρυσός και χαλκός με $\chi_{m,Au} = -3.44 \times 10^{-5}$ και $\chi_{m,Cu} = -0.96 \times 10^{-5}$ αντίστοιχα.

2.3.2 Παραμαγνητισμός

Στο παραμαγνητισμό τα άτομα παρουσιάζουν μία μόνιμη μαγνητική ροπή χωρίς να απαιτείται η συμβολή ενός εξωτερικού πεδίου. Οι μαγνητικές ροπές είναι τυχαία προσανατολισμένες λόγω της άτακτης θερμικής κίνησης που περιστρέφει τα δίπολα και έτσι τα παραμαγνητικά υλικά εμφανίζουν μία μορφή ασθενούς μαγνήτισης. Όταν τώρα αυτά τα υλικά εισέρθουν μέσα σε μαγνητικό πεδίο, ροπή σύμφωνα με τη σχέση 2.5 ασκείται στις ήδη προϋπάρχουσες μαγνητικές ροπές με μία τάση ευθυγράμμισής τους

με το μαγνητικό πεδίο όπου και η ροπή μηδενίζεται. Οι μαγνητικές ροπές μάλιστα ευθυγραμμίζονται κατά την διεύθυνση του εξωτερικού πεδίου με συνέπεια να δρουν ως ενισχυτικοί παράγοντες του συνολικού πεδίου στο χώρο. Με άλλα λόγια μεταξύ ενός μόνιμου μαγνήτη και ενός παραμαγνητικού υλικού υπάρχει μία ασθενής έλξη (όπως αντίστοιχα υπάρξει ασθενής άπωση σε αμιγώς διαμαγνητικά υλικά). Τα υλικά αυτής της κατηγορίας έχουν θετικές και μικρές τιμές επιδεκτικότητας π.χ. αλουμίνιο και χρώμιο με $\chi_{m,Al} = 2.07 \times 10^{-5}$ και $\chi_{m,Cr} = 3.13 \times 10^{-4}$ αντίστοιχα.

2.3.3 Σιδηρομαγνητισμός

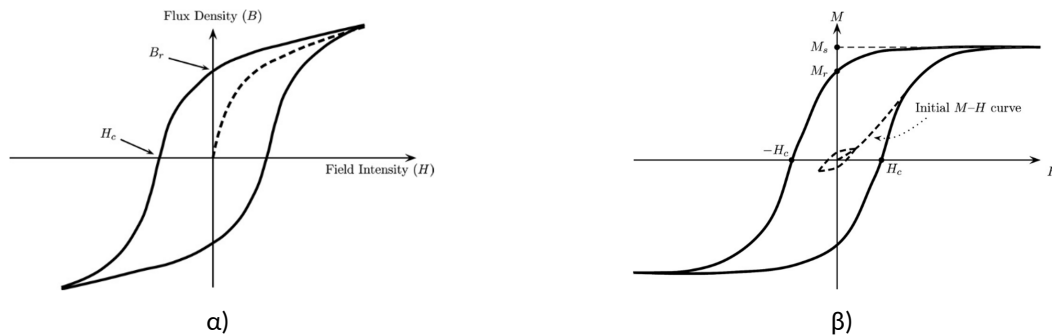
Το φαινόμενο του σιδηρομαγνητισμού χαρακτηρίζεται από ισχυρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ατομικών μαγνητικών ροπών από την τροχιακή κίνηση και ιδιοπεριστροφή των e^- με αποτέλεσμα αυτές να ευθυγραμμίζονται παράλληλα μεταξύ τους σε τοπικές ενότητες, τις μαγνητικές περιοχές. Τα σιδηρομαγνητικά υλικά, δηλαδή, όχι μόνο παρουσιάζουν φυσική μαγνήτιση αλλά οι μαγνητικές τους ροπές έχουν ήδη πάρει ένα προσανατολισμό σε κάθε περιοχή χωρίς την επίδραση εξωτερικού πεδίου. Όταν δε εισέρχονται σε αυτό, οι ροπές των περιοχών γίνονται παράλληλες με το πεδίο και το υλικό αποκτά ισχυρή μαγνήτιση της τάξεως των $\chi_m = 1000 - 10000$. Η τοποθέτηση τους μέσα το πεδίο μπορεί να οδηγήσει σε τεράστια αύξηση της έντασής του και συνήθως σε τέτοια υλικά ισχύει $\vec{H} \ll \vec{M}$ οπότε η εξίσωση 2.7 απλοποιείται στην

$$\vec{B} \approx \mu_0 \vec{M} \quad (2.8)$$

Παραδείγματα τέτοιων υλικών είναι ο σίδηρος, το κοβάλτιο, το νικέλιο[56, 10].

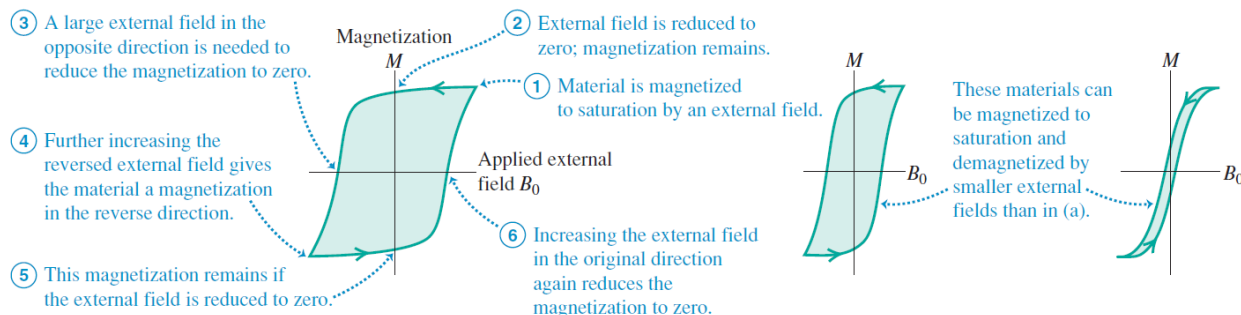
2.4 Υστέρηση και μαγνήτιση κόρου

Τα σιδηρομαγνητικά υλικά, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αυξάνουν σημαντικά την ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου με την εσωτερική μαγνήτισή τους. Καθώς η ένταση του εξωτερικού πεδίου αυξάνεται, η μαγνήτιση τους αποκτά μεγαλύτερες τιμές. Αν όλες οι μαγνητικές ροπές του υλικού ευθυγραμμιστούν με το πεδίο τότε το υλικό λέγεται ότι έχει φτάσει στη μέγιστη μαγνήτισή του πέρα από την οποία οποιαδήποτε περαιτέρω αύξηση του πεδίου δεν επιφέρει επιπλέον μαγνήτιση σε αυτό. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται μαγνήτιση κόρου. Αν η ένταση του πεδίου ελαττωθεί, παρατηρείται ότι η μαγνήτιση ελαττώνεται με βραδύτερο ρυθμό από τον αντίστοιχο ρυθμό αύξησης όταν αυξανόνταν η ένταση του πεδίου. Έτσι, ακόμα και αν μηδενιστεί το εφαρμοζόμενο πεδίο, είναι δυνατόν το υλικό να διατηρεί αρκετά υψηλή τιμή μαγνήτισης ή απομένουσας πυκνότητας μαγνητικής ροής \vec{B}_{rem} σε μία συμπεριφορά που αποδίδεται ως υστέρηση και αποτυπώνεται σε καμπύλες μαγνήτισης υλικών[56]. Οι σχέσεις μεταξύ \vec{B} και \vec{H} ή \vec{M} και \vec{H} είναι ισχυρά μη γραμμικές για σιδηρομαγνητικά υλικά. Σε τέτοια υλικά η απομαγνήτιση επιτυγχάνεται μόνο εάν ασκηθεί επιπλέον πεδίο αντίθετης φοράς και κρίσιμης τιμής H_c , το λεγόμενο συνεκτικό πεδίο. Για πεδίο μεγαλύτερο του H_c η μαγνήτιση σταδιακά αρχίζει να αυξάνεται και να προσεγγίζει τη μαγνήτιση κόρου στην αντίθετη κατεύθυνση. Συνεχίζοντας την όλη διαδικασία για ένα πλήρη κύκλο ($0 \rightarrow M_{sat} \rightarrow 0 \rightarrow -M_{sat} \rightarrow 0 \rightarrow M_{sat}$) χαράσσεται ένας πλήρης βρόγχος υστέρησης σαν αυτούς που απεικονίζονται στο Σχ. 2.3 [13].



Σχήμα 2.3: Αναπαράσταση τυπικών βρόγχων υστέρησης σιδηρομαγνητικών υλικών σε α) καμπύλη B-H, β) καμπύλη M-H[13].

Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιας συμπεριφοράς αποτελούν οι γνωστοί μόνιμοι μαγνήτες στα υλικά των οποίων έχει συγκρατηθεί η περισσότερη από τη μαγνήτιση κόρου μετά την απομάκρυνση του εξωτερικού πεδίου και διαθέτουν παραμένον μαγνητικό πεδίο \vec{H}_{rem} . Σε τέτοιες περιπτώσεις οι βρόγχοι υστέρησης είναι επιθυμητό να είναι όσο το δυνατόν φαρδύτεροι, καθώς το εμβαδόν τους είναι ανάλογο της απαιτούμενης ενέργειας κατανάλωσης για διαγραφή του βρόγχου δηλαδή απομαγνήτιση του υλικού του μαγνήτη[56]. Υλικά που έχουν τέτοιες ιδότητες αποκαλούνται και ως σκληρά μαγνητικά υλικά. Αντίθετα, υλικά που απομαγνητίζονται ή φτάνουν τη μαγνήτιση κόρου εύκολα με μικρές ενεργειακές απώλειες καλούνται μαλακά μαγνητικά υλικά και παρουσιάζουν στενότερους βρόγχους υστέρησης με εφαρμογές σε συσκευές εναλασσόμενων μαγνητικών πεδίων π.χ. πυρήνες μετασχηματιστών (βλ. Σχ. 2.4) [10].



Σχήμα 2.4: Βρόγχοι υστέρησης διαφορετικών επιπέδων δυσκολίας μαγνήτισης-απομαγνήτισης[56].

Όσον αφορά τα παραμαγνητικά υλικά, εμφανίζουν και αυτά μαγνήτιση κόρου όμως για να προσεγγιστεί αυτή η κατάσταση απαιτούνται μαγνητικά πεδία τεράστιας έντασης, ενώ στη πράξη μη γραμμική περιοχή υστέρησης παρατηρείται μόνο σε ακραία χαμηλές θερμοκρασίες της τάξεως του 1 K. Αυτό συμβαίνει γιατί τα παραμαγνητικά (οπως και τα διαμαγνητικά) υλικά δεν συγκρατούν την μαγνήτισή τους (για αυτό χαρακτηρίζονται και ως μη μαγνητικά υλικά), ωστόσο, επειδή η μαγνήτιση κάθε υλικού έχει αντίστροφη σχέση με τη θερμοκρασία, υπάρχει μία κρίσιμη T_c κάτω από την οποία το υλικό μεταβαίνει στη σιδηρομαγνητική του φάση. Σε αυτή τη φάση το υλικό παρουσιάζει μία απότομη αύξηση της μαγνήτισής του και εμφανίζει το φαινόμενο της υστέρησης. Για παραμαγνητικά υλικά πολλές φορές αυτή η εξάρτηση μπορεί να εκφραστεί σύμφωνα με το νόμο του Curie,

$$\vec{M} = C \frac{\vec{B}}{T} \tag{2.9}$$

όπου C η σταθερά του Curie, διαφορετική για κάθε υλικό. Η μετάβαση αυτή οφείλεται στην τυχαίας φύσης θερμική κίνηση των ατόμων και κατά συνέπεια τυχαίου προσανατολισμού των μαγνητικών τους ροπών που ψύχοντας γίνεται όλο και ασθενέστερη και εξουδετερώνεται τελικά κάτω από το κρίσιμο σημείο από τις αμοιβαίες δυνάμεις σύζευξης των e^- . Θεωρητικά κάθε υλικό (με εξαίρεση τα διαμαγνητικά) μπορεί να βρεθεί τόσο στην διατεταγμένη φάση των ροπών-σιδηρομαγνητισμού όσο και στην αποδιοργανωμένη φάση των ροπών-παραμαγνητισμού όμως υπάρχουν υλικά όπως ο ορυκτός σίδηρος-Fe (σιδηρομαγνητικό) που έχει θερμοκρασία Curie $T_{c,Fe} \sim 495$ K και άλλα όπως το στοιχειακό νεοδύμιο-Nd (παραμαγνητικό) με $T_{c,Nd} \sim 7.5 - 20$ K[56, 10].

Στις περιπτώσεις που η μαγνήτιση σε παραμαγνητικά υλικά έχει γραμμική εξάρτηση με την ένταση του πεδίου ισχύει ότι

$$\vec{M} = \chi_m \vec{H} \quad (2.10)$$

Για περιπτώσεις εμφάνισης μη γραμμικότητας από θεωρία της στατιστικής μηχανικής του Langevin, με την παραδοχή μηδενικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μαγνητικών ροπών του υλικού, σε θερμική ισορροπία η μαγνήτιση ενός υλικού χωρίς μαγνητικές ανισοτροπίες μπορεί να εκφραστεί ως,

$$\vec{M} = \vec{M}_{sat} L(x) = \vec{M}_{sat} \left(\coth(x) - \frac{1}{x} \right), \quad x = \frac{\mu_0 m H}{k_B T} \quad (2.11)$$

όπου x είναι το κλάσμα μαγνητικής προς θερμικής ενέργειας με $k_B = 1.38 \times 10^{-23}$ J/K η σταθερά Boltzmann[11].

2.5 Σιδηρομαγνητικά σωματίδια μονής περιοχής και υπερπαραμαγνητισμός

2.5.1 Θεωρία περιοχών Weiss σιδηρομαγνητισμού

Σε μία προσπάθεια εξήγησης της ακαριαίας μαγνήτισης ενός σιδηρομαγνήτη κάτω από την T_c και της εξάρτησης του πεδίου H από τους βρόγχους υστέρησης του υλικού του μαγνήτη, ο Weiss ανέπτυξε τη δική του θεωρία το 1907. Σύμφωνα με αυτή, κάθε σιδηρομαγνητικό υλικό αποτελείται από μικροσκοπικές περιοχές με κορεσμένη τιμή μαγνήτισης, εξαιτίας μίας εσωτερικής ενέργειας που ευθυγραμμίζει τις ροπές των ατόμων, με διαφορετικές όμως κατευθύνσεις μαγνήτισης για κάθε περιοχή. Παρακείμενες περιοχές χωρίζονται από τα όρια περιοχών-τοιχία(Blocks) κατά μήκος των οποίων η διεύθυνση μαγνήτισης αλλάζει. Η συνολική τιμή μαγνήτισης προκύπτει από το μέσο όρο μαγνήτισης όλων των περιοχών. Αν η ένταση του μαγνητικού πεδίου είναι αρκετή για να περιστρέψει όλες τις περιοχές στη κατεύθυνση του πεδίου H τότε η μέση μαγνήτιση του υλικού γίνεται ίση με την μαγνήτιση κόρου, M_{sat} . Σε περίπτωση που $T > T_c$ η θερμική διέγερση των ατόμων υπερσχύει της ενέργειας ευθυγράμμισης διτόλων των ατόμων οδηγώντας σε τυχαίο προσανατολισμό τους και ως συνέπεια παύουν να υφίστανται οι προαναφερθείσες περιοχές[13].

2.5.2 Περιοχές Weiss και σωματίδια

Όπως διατυπώθηκε στη θεωρία του Weiss, το μαγνητικό πεδίο μπορεί να μεταβάλλει τη διεύθυνση των περιοχών μαγνήτισης του υλικού αυξάνοντας, έτσι, την μαγνήτισή του. Ωστόσο, η μαγνήτισή του υλικού μπορεί να αυξηθεί και μέσω της αύξησης του μεγέθους κάθε περιοχής Weiss ευθυγραμμισμένης με το πεδίο που μπορεί να επιτευχθεί μέσω κίνησης των τοιχίων. Συνεπώς οι σιδηρομαγνήτες, λόγω του ότι

οι μαγνητικές τους ιδιότητες μπορεί να διαφέρουν με βάση το μέγεθος του κόκκου του υλικού, υποδιαιρούνται κυρίως σε πολλαπλών περιοχών (Multiple Domain), μονών περιοχών (Single Domain) και ψευδο-μονών περιοχών (Pseudo-Single Domain).

Σωματίδια σιδηρομαγνητικών υλικών πολλαπλών περιοχών περιέχουν ένα μεγάλο αριθμό περιοχών λόγω της αυθόρμητης τάσης για ελαχιστοποίηση της μαγνητοστατικής ενέργειας που συνδέεται με τα επιφανειακά φορτία κάθε περιοχής. Για κόκκους MD η μαγνήτιση μεταβάλλεται μέσω της μετατόπισης των τοιχίων μεταξύ των περιοχών, διεργασία που απαιτεί μικρής έντασης πεδίο. Εξαιτίας αυτού, κόκκοι MD χαρακτηρίζονται από χαμηλή παραμένουσα μαγνήτιση και συνεκτικότητα H_c , δηλαδή συμπεριφέρονται ως μαλακά μαγνητικά υλικά. Ο αριθμός των περιοχών βέβαια δεν μπορεί να είναι ανεξέλεγκτα μεγάλος καθώς η διατήρηση των τοιχίων απαιτεί ποσά ενέργειας (ανταλλαγής και μαγνητοκρυσταλλικής) και συνεπώς ο κρίσιμος αριθμός των περιοχών του κόκκου προκύπτει από την εξισορρόπηση των ενεργειών της επιφάνειας των περιοχών και αυτών της διατήρησης των τοιχίων.

Καθώς το μέγεθος του κόκκου μειώνεται από μία κρίσιμη διάμετρο d_c και κάτω το σύστημα του κόκκου αδυνατεί να προσφέρει την απαραίτητη ενέργεια για διατήρηση ενός τοιχίου και έτσι προκύπτει κόκκος μονής περιοχής ομοιόμορφης μαγνήτισης. Στους κόκκους SD μεταβολή της μαγνήτισής του μπορεί να συμβεί μόνο μέσω του εξαναγκασμού περιστροφής των προσανατολισμένων μαγνητικών ροπών, αφού δεν υπάρχουν τοιχία, διεργασία ενεργοβόρα με υψηλές απαιτήσεις σε ένταση επιβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου. Για αυτό το λόγο κόκκοι SD έχουν συμπεριφορά σκληρού μαγνητικού υλικού με μεγάλη παραμένουσα μαγνήτιση και συνεκτικότητα H_c . Γενικά, η ένταση του συνεκτικού πεδίου που απαιτείται για την απομαγνήτιση ενός υλικού είναι μέγιστη για κόκκους μονών περιοχών Weiss και καθώς αυξάνεται το μέγεθός τους μειώνεται αντίστοιχα και το H_c .

Τέλος υπάρχουν και κόκκοι ψευδο-μονών περιοχών οι οποίοι ουσιαστικά εμπίπτουν στη κατηγορία των MD αλλά παρόλο την ύπαρξη πολλαπλών μαγνητικών περιοχών, ενώ η συνεκτικότητά τους είναι χαμηλή όπως τα MD, η παραμένουσα μαγνήτισή τους εμφανίζεται υψηλή όπως τα SD[13].

2.5.3 Υπερπαραμαγνητισμός

Όταν η διάμετρος ενός κόκκου μαγνητικού υλικού μονής περιοχής μειωθεί περαιτέρω, σε κάποιο σημείο για $d = d_{sp}$ παρατηρείται απότομος μηδενισμός της συνεκτικότητας και της παραμένουσας μαγνήτισης του κόκκου απουσία εξωτερικού πεδίου. Σε αυτό το σημείο η τιμή ενέργειας μαγνητοκρυσταλλικής ανισοτροπίας έχει μειωθεί σε μία τιμή συγκρίσιμη με αυτή της θερμικής ενέργειας και η μαγνήτιση του κόκκου αντιστρέφεται σχεδόν ακαριαία από τον ένα εύκολο άξονα στον άλλον με μία συχνότητα μετάβασης μεταξύ των διαφόρων αξόνων που δίνεται από το τύπο

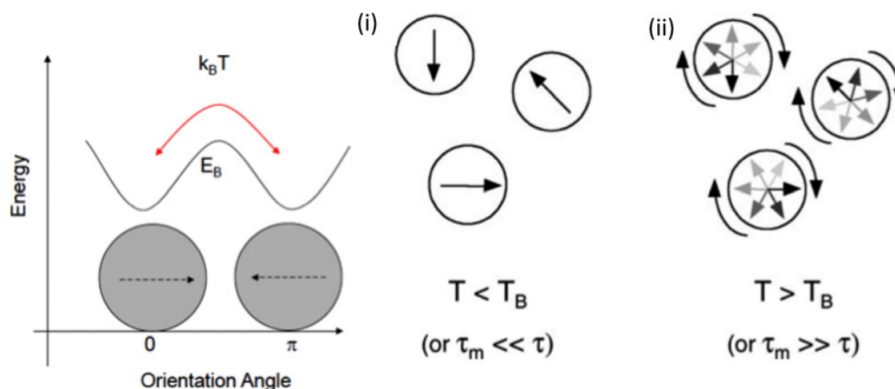
$$f = f_0 \exp\left(-\frac{E_b}{k_B T}\right) \quad (2.12)$$

οπου E_b το συνολικό ενεργειακό φράγμα για τη μετάβαση από τον ένα άξονα στον άλλον και $f_0 = 10^9 \text{ s}^{-1}$ προεκθετικός παράγοντας συχνότητας. Με την εφαρμογή ενός μαγνητικού πεδίου η μαγνήτιση του κόκκου φθάνει σε μία τιμή ισορροπίας σε χρόνο ίσο με μία περίοδο χαλάρωση Neel τ_N

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{K_{eff} V}{k_B T}\right) \quad (2.13)$$

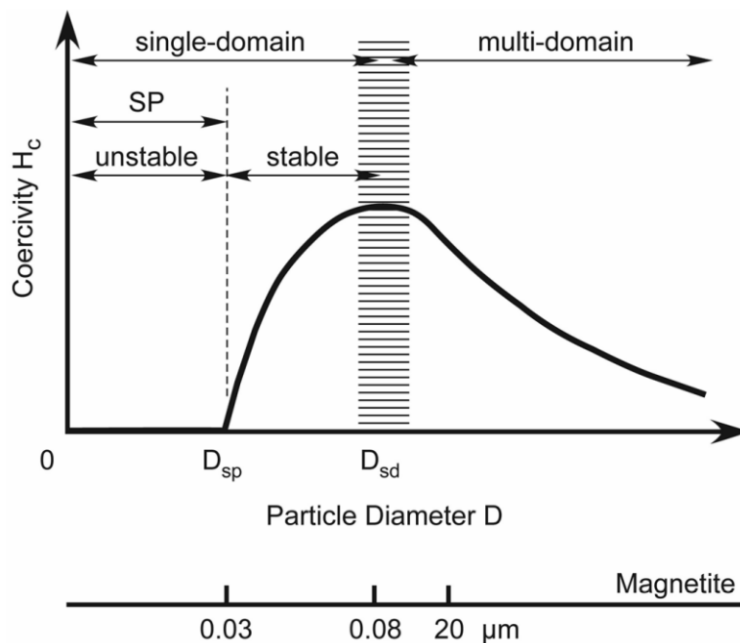
με $\tau_0 = 1/f_0$ και K_{eff} μία σταθερά ανισοτροπίας. Το υλικό βρίσκεται σε κατάσταση υπερπαραμαγνητισμού και η μέση μαγνητική ροπή του απουσία πεδίου είναι μηδενική. Μάλιστα αν κανείς μετρήσει την μαγνήτιση του κόκκου σε χρόνο $t_m \gg \tau_N$ τότε πράγματι η μέτρηση θα έχει μέσο όρο το 0. Σε αντίθετη περίπτωση αν $t_m \ll \tau_N$ τότε κατά τη διάρκεια της μέτρησης η μαγνήτιση δεν θα προλάβει να αντιστραφεί

και θα ληφθεί μέτρηση μη μηδενικής τιμής μαγνήτισης (βλ. Σχ 2.5) [18].



Σχήμα 2.5: Διάγραμμα ενεργειακού φράγματος που απαιτείται για την εναλλαγή της ευθυγράμμισης μαγνητικής ροπής μεταξύ των εύκολων αξόνων- (i) σταθερή κατάσταση (blocked state) ψευδοσιδηρομαγνητικής συμπεριφοράς (ii) ασταθής ελεύθερα περιστρεφόμενη κατάσταση (unblocked state) με μηδενική μέση μαγνητική ροπή [47].

Στην κατάσταση υπερπαραμαγνητισμού το υλικό πρακτικά δεν συγκρατεί μαγνήτιση συνελώς $H_c = 0$ (βλ. Σχ. 2.6) , ωστόσο με την εφαρμογή πεδίου οι μαγνητικές ροπές ευθυγραμμίζονται σε αυτό. Τέτοια συμπεριφορά είναι τυπική για παραμαγνητικά υλικά, ωστόσο, ο υπερπαραμαγνητισμός χαρακτηρίζεται από μαγνητικές επιδεικτικότητες πολύ μεγαλύτερων τιμών από αυτές του απλού παραμαγνητισμού που αποδίδεται στη συμμετοχή πολύ μεγαλύτερων ροπών του υλικού[13].



Σχήμα 2.6: Συνεκτικότητα συναρτήσει της διαμέτρου για σωματίδια μαγνητίτη[18].

2.6 Μαγνητικά νανοσωματίδια φαρμακευτικής δράσης

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια (Magnetic NanoParticles-MNPs) είναι μαγνητικά σωματίδια των οποίων οι διαστάσεις κυμαίνονται στη κλίμακα νανομέτρων. Σε αυτό το εύρος τιμών διαμέτρου συνήθως βρίσκεται και η κρίσιμη διάμετρος μονής περιοχής d_c αλλά και η διάμετρος ασταθούς κατάστασης υπερπαραμαγνητισμού d_{sp} χάριν στην οποία τα σωματίδια μπορούν να μαγνητίζονται μόνο με την επίδραση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, ενώ όταν αυτό απομακρύνεται επικρατούν τυχαίοι προσανατολισμοί των διπολικών ροπών των ατόμων. Αυτή τους η ιδιότητα είναι ύψιστης σημασίας για εφαρμογές υπερπαραμαγνητικών νανοσωματιδίων σε βιολογικούς ιστούς, αφού η μηδενική μαγνήτισή τους τους επιτρέπει την ελεύθερη κυκλοφορία στο κυκλοφοριακό σύστημα μέχρι να εισέλθουν στο μαγνητικό πεδίο όπου και παγιδεύονται στη περιοχή στόχου λόγω της μαγνήτισής τους. Σε αντίθετη περίπτωση, για νανοσωματίδια μεγαλύτερης διαμέτρου που έχουν περιέλθει στη σιδηρομαγνητική τους κατάσταση, εξαιτίας της κολοειδούς τους συμπεριφοράς, ενέχει ο κίνδυνος εμβολισμού ή συσσωμάτωσης μεταξύ των σωματιδίων σε ανεπιθύμητα σημεία με συνέπεια πιθανές εμφράξεις στη ροή του αίματος σε αγγεία[36, 48]. Τυπικές τιμές κρίσιμης διαμέτρου διαφόρων νανοσωματιδίων παραθέτονται ενδεικτικά στον πίνακα 2.1.

Πίνακας 2.1: Μέγεθος μονής περιοχής σε όρους διαμέτρου για τα MNPs κάτω από το οποίο δεν είναι ενεργειακά ευνοϊκός ο σχηματισμός σωματιδίων πολλαπλών περιοχών[36].

MNPs	Μέγεθος μονής περιοχής(nm)
Fe_3O_4	128
	83
	20-29
	20-30
Fe_2O_3	166
	91
Fe	14

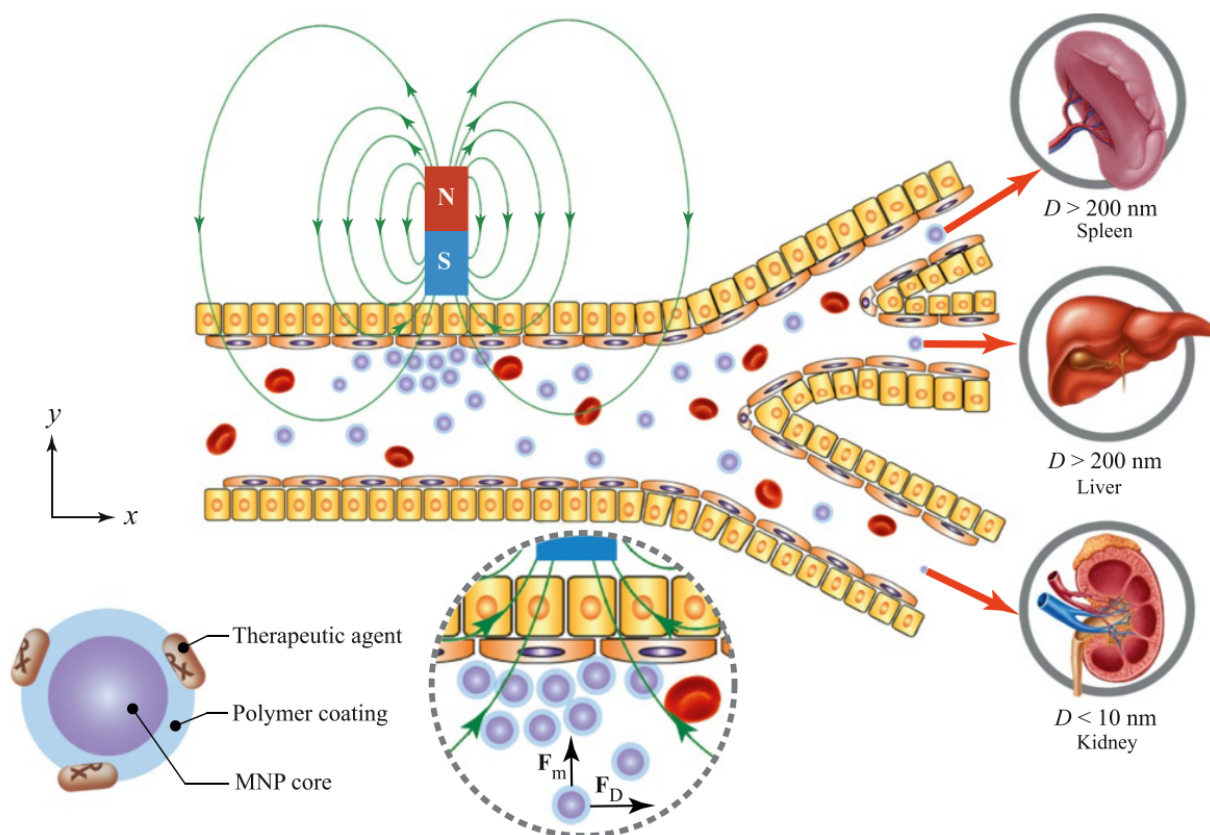
2.6.1 Ιδιότητες των MNPs

Οι ιδιότητες των μαγνητικών νανοσωματιδίων διαφέρουν αρκετά συγκριτικά με αυτές των ίδιων υλικών μεγάλης κλίμακας (bulk material). Είναι συνήθως ισχυρές συναρτήσεις φυσικών χαρακτηριστικών των NPs όπως το μέγεθός τους, το σχήμα τους, η χημική τους σύσταση, η κρυσταλλική δομή και μορφολογία τους κ.α. Η αντίδραση τους σε μαγνητικό πεδίο εξαρτάται από τα παραπάνω φυσικά χαρακτηριστικά και επιπλέον από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η θερμοκρασία, το εφαρμοζόμενο πεδίο και το τρόπο μεταβολής της θερμοκρασία και του πεδίου [18].

2.6.2 Σχεδιασμός MNPs

Οι νανοφορείς φαρμακευτικής ουσίας προορίζονται για *in vivo* βιολογική εφαρμογή και ως εκ τούτου οφείλουν να έχουν βιοσυμβατότητα και να μην είναι τοξικοί. Συνήθως χρησιμοποιούνται οξείδια σιδήρου όπως ο μαγνητίτης Fe_3O_4 και ο μαγκεμίτης $\gamma - Fe_2O_3$ αλλά και άλλα οξείδια (SiO_2 , NiO_2) για τον μαγνητικό πυρήνα των σωματιδίων τα οποία επικαλύπτονται με συμβατά οργανικά και μη πολυμερή (PEG , PEO , Au κ.α.) που αφενός θωρακίζουν το μαγνητικό σωματίδιο προσφέροντάς του οξειδωτική προστασία και αφετέρου αποτελούν ιδανικές επιφάνειες για επίστρωση των φαρμάκων σε αυτές με χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτό της φυσικής συγγένειας του χρυσού για δεσμούς θειόλων[47].

Από τα προαναφερθέντα φυσικά χαρακτηριστικά κομβικής σημασίας για τον χρόνο ζωής των MNPs στο κυκλοφορικό σύστημα αποτελεί το μέγεθος του σωματιδίου. Τα περισσότερα ενέσιμα NPs αντιμετωπίζονται από το σύστημα του σώματος ως ξένα και εξαλείφονται από μακροφάγους του μονοκυτταρικού συστήματος φαγοκύτωσης (MPS). Γενικά, μικρά NPs υπόκεινται σε ταχεία αποβολή ενώ μεγαλύτερα προσλαμβάνονται από το συκώτι, την σπλήνα και τον μυελό των οστών. Μάλιστα με βάσει την βιοκινητική των σωματιδίων εκτιμάται ότι ένας νανοφορέας φαρμάκου διαμέτρου 10 – 200 nm είναι ιδανικός για *in vivo* διανομή φαρμάκου αφού μικρότερα σωματίδια $d_p < 10$ nm δραστηρεύουν μέσω της νεφρικής κάθαρσης (renal clearance) και μεγαλύτερα $d_p > 200$ nm αποβάλλονται ταχύτατα από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα της σπλήνας και του συκωτιού όπως απεικονίζεται στο σχήμα 2.7[36].



Σχήμα 2.7: Αναπαράσταση πορείας των σωματιδίων ενός τυπικού συστήματος μαγνητικής στόχευσης σωματιδίων [36].

Τα όρια του περιορισμού χρήσης μεγέθους σωματιδίων σχετικά μικρών στην νανοκλίμακα συγκεκριμένων εύρους διαμέτρων συμβαδίζουν σε τάξη μεγέθους με τα ανώτατα όρια για τη διατήρηση των MNPs σε κατάσταση υπερπαραμαγνητισμού που συζητήθηκε στην ενότητα 2.5.3. Ακόμα απο φυσικής απόψεως το μέγεθος τους τους επιτρέπει να διεισδύουν σε αρκετούς από τους πόρους των περίπλεκων δομών των ασθενών κυττάρων. Ωστόσο, λόγω τους μεγέθους τους ανακύπτει πρόβλημα αποτελεσματικής παγίδευσης των MNPs στις περιοχές στόχους καθώς, όπως θα αναλυθεί παρακάτω, η δύναμη που οφείλεται στην έλξη τους είναι ανάλογη του όγκου του μαγνητικού πυρήνα του σωματιδίου. Μία λύση θα ήταν η αύξηση του μαγνητικού περιεχομένου του κάθε σωματιδίου όμως αυτό πρέπει να γίνεται σε λογικά πλαίσια γιατί η μέση πυκνότητά τους θα αυξηθεί αρκετά και τα νανοσωματίδια θα είναι περισσότερο επιρρεπή σε κατακάθισή τους σε ανεπιθύμητα σημεία[47].

2.7 Εξισώσεις μαγνητοστατικής

Οι βασικοί νόμοι του μαγνητισμού διέπονται από τις παρακάτω δύο εκ των τεσσάρων εξισώσεων Maxwell (σε διαφορική μορφή).

$$\text{Νόμος του Gauss} \quad \nabla \cdot \vec{B} = 0 \quad (2.14)$$

$$\text{Νόμος του Ampère} \quad \nabla \times \vec{H} = \vec{J}_f + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} = \vec{J}_f \quad (2.15)$$

όπου \vec{J}_f είναι η πυκνότητα ελεύθερου ρεύματος και \vec{D} είναι το ηλεκτρικό πεδίο μετατόπισης που αναλύεται σε ένα όρο έντασης ηλεκτρικού πεδίου και έναν που αφορά την πυκνότητα πόλωσης. Εφόσον πρόκειται για πρόβλημα μαγνητοστατικής ο όρος της μερικής παραγώγου του χρόνου μηδενίζεται. Το παραπάνω σύστημα λύνεται με την εισαγωγή ενός διανυσματικού μαγνητικού δυναμικού και στην ειδική περίπτωση μηδενικών ρευμάτων μπορεί να λυθεί επίσης με τη χρήση ενός βαθμωτού μαγνητικού δυναμικού. Αυτή είναι και η προσέγγιση που θα ακολουθηθεί, ότι, δηλαδή, στη περιοχή ενδιαφέροντος δεν υπάρχει κίνηση ηλεκτρικών φορτίων. Λόγω της παρακάτω ταυτότητας και του απλοποιημένου νόμου του Ampère ορίζεται,

$$\nabla \times \nabla f = 0 \Rightarrow \vec{H} = -\nabla V_m \quad (2.16)$$

, με V_m το βαθμωτό μαγνητικό δυναμικό που αναφέρθηκε πριν. Συνεπώς η λύση της έντασης του μαγνητικού πεδίου \vec{H} για μαγνήτιση $\vec{M}(\vec{H})$ προκύπτει από την λύση της εξίσωσης,

$$\nabla \cdot \vec{B}(-\nabla V_m) = 0 \quad (2.17)$$

Για σκληρούς σιδηρομαγνήτες, δηλαδή μαγνήτες από υλικά όπου η μαγνήτισή τους είναι πρακτικά ανεξάρτητη του πεδίου \vec{H} για μέτριας έντασης πεδίο, τότε θεωρείται μία σταθερή τιμή $\vec{M}(\vec{r})$ με \vec{r} το διάνυσμα θέσης του μαγνήτη και η διαφορική εξίσωση Gauss λαμβάνει τη μορφή,

$$\mu_0 \nabla \cdot (\vec{H} + \vec{M}(\vec{r})) = 0 \Rightarrow \nabla^2 V_m = \nabla \cdot \vec{M}(\vec{r}) \quad (2.18)$$

Η προσέγγιση της γενικής λύσης για το δυναμικό αποδεικνύεται (παράρτημα Α'.1) ότι είναι,

$$V_m(r) \approx \frac{\vec{m} \cdot \vec{r}}{4\pi r^3} \quad (2.19)$$

2.8 Μαγνητοφόρεση

Η εισαγωγή μαγνητικών σωματιδίων σε μαγνητικό πεδίο μπορεί να προκαλέσει κίνηση και αλλαγή της τροχιάς τους λόγω ενός φαινομένου που λέγεται μαγνητοφόρεση. Προϋποθέσεις για να λάβει χώρα αυτό το φαινόμενο αποτελούν η ύπαρξη χωρικής μεταβολής-κλίσης (gradient) μαγνητικού πεδίου ή κλίσης μαγνήτισης του περιβάλλοντος ρευστού ή συνδυασμός και των δύο. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να αξιοποιηθεί επιτυχάνοντας αποδοτικό χειρισμό και καθοδήγηση ενός μεγάλου αριθμού σωματιδίων σε μικρό χρονικό διάστημα με εφαρμογές σε διεργασίες ανάδευσης, τοποθέτησης, διαχωρισμού και βέβαια

παγίδευσης σωματιδίων υπό την επίδραση πάντοτε εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Το φαινόμενο της μαγνητοφόρεσης χωρίζεται σε θετική και αρνητική ανάλογα με την διαφορά των μαγνητικών επιδεκτικότητας μεταξύ των σωματιδίων και του ρευστού-διαλύτη. Στη περίπτωση της θετικής μαγνητοφόρεσης ($\Delta\chi_m > 0$) μέσα σε διαμαγνητικό ρευστό είναι διαλυμένα μαγνητικά σωματίδια (π.χ. RBCs-ερυθρά αιμοσφαίρια σε αίμα) τα οποία συσσωρεύονται σε περιοχή μέγιστης μαγνητικής έντασης πεδίου. Αντίθετα, στην αρνητική μαγνητοφόρεση ($\Delta\chi_m < 0$) διαμαγνητικά σωματίδια βρίσκονται μέσα σε παραμαγνητικό μέσο (π.χ. CTCs-κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα σε αιμολυμένο αίμα) όπου η διαφορά των χ_{mi} μεταξύ διαλύτη και σωματιδίων δημιουργεί αρνητική μαγνητοφορητική δύναμη που απωθεί τα σωματίδια από το μαγνήτη[42].

Για την εκτίμηση της μαγνητοφορητικής δύναμης που ασκείται πάνω σε ένα αφόρτιστο σωματίδιο μπορεί να εξαχθεί μία σχέση βασισμένη σε μία προσέγγιση διπολικής ροπής όπου το σωματίδιο αντικαθίσταται από ένα ισοδύναμο σημείο διπόλου στο κέντρο του. Με βάση αυτό το λογισμό η ασκούμενη δύναμη σε ένα δίπολο και κατά συνέπεια σε ένα σωματίδιο αποδεικνύεται ότι ισούται με

$$\vec{F}_m = \nabla(\vec{m}_{eff} \cdot \vec{B}_{total}) - \vec{m}_{eff} (\nabla \cdot \vec{B}_{total}) = \nabla(\vec{m}_{eff} \cdot \vec{B}_{total}) \quad (2.20)$$

όπου \vec{B}_{total} η συνολική μαγνητική πυκνότητα ροής του εφαρμοζόμενου πεδίου στο κέντρο του σωματιδίου και \vec{m}_{eff} η φαινόμενη διπολική ροπή του σωματιδίου[25]. Για διπολική ροπή \vec{m}_{eff} ανεξάρτητη από χωρικές συντεταγμένες με τη λογική ότι η ακτίνα κάθε σωματιδίου είναι χαμηλότερης τάξης μεγέθους από τη κλίμακα της ανομοιομορφίας του επαγόμενου μαγνητικού πεδίου και επίσης για στατικό μαγνητικό πεδίο αποδεικνύεται (Παράρτημα Α'.2) ότι η σχέση 2.20 απλοποιείται σε[4]

$$\vec{F}_m \simeq \vec{m}_{eff} \cdot \nabla \vec{B}_{total} \quad (2.21)$$

Αν τα σωματίδια είναι αρκετά μικρά ώστε να μη διαταράσσουν το πεδίο γύρω τους ($\vec{B}_{total} \approx \vec{B}_{ext}$ και είναι βυθισμένα σε μαγνητικά γραμμικό ρευστό ($\vec{B}_{ext} = \mu_f \vec{H}_{ext}$) τότε η 2.21 παίρνει τη μορφή,

$$\vec{F}_m = \mu_f \vec{m}_{eff} \cdot \nabla \vec{H}_{ext} \quad (2.22)$$

Όσον αφορά την μαγνητική πυκνότητα ροής των σωματιδίων για την γενικότερη σχέση της εξίσωσης 2.7 που περιλαμβάνει και τη μαγνήτισή του μπορεί να αποδειχθεί (Παράρτημα Α'.3) ότι η φαινόμενη διπολική ροπή \vec{m}_{eff} για ένα δίπολο με τις παραπάνω παραδοχές και για πλήρως σφαιρικά σωματίδια ακτίνας r_p θα είναι

$$\vec{m}_{eff} = 4\pi r_p^3 \left(\frac{\mu_0 - \mu_f}{\mu_0 + 2\mu_f} \vec{H}_{ext} + \frac{\mu_0}{\mu_0 + 2\mu_f} \vec{M}_p(\vec{H}_p) \right) \quad (2.23)$$

όπου $\vec{M}_p(\vec{H}_p)$ η μαγνήτιση του σωματιδίου συναρτήσει της έντασης του, κατά προσέγγιση, ομογενούς πεδίου \vec{H}_p στο εσωτερικό του. Αντικαθιστώντας την 2.23 στην 2.22 η δύναμη εκφράζεται ως

$$\vec{F}_m = 4\pi r_p^3 \mu_f \left(\frac{\mu_0 - \mu_f}{\mu_0 + 2\mu_f} \vec{H}_{ext} + \frac{\mu_0}{\mu_0 + 2\mu_f} \vec{M}_p(\vec{H}_p) \right) \cdot \nabla \vec{H}_{ext} \quad (2.24)$$

Για γραμμική μαγνήτιση σωματιδίων η $\vec{M}_p(\vec{H}_p)$ εκφράζεται ως προς το \vec{H}_p ως εξής:

$$\vec{M}_p(\vec{H}_p) = f(H_p) \frac{\vec{H}_p}{H_p} \quad (2.25)$$

$$f(H_p) = \begin{cases} \chi_p H_p & , H_p < \frac{M_{sat}}{\chi_p} \\ M_{p,sat} & , H_p \geq \frac{M_{sat}}{\chi_p} \end{cases} \quad (2.26)$$

Η $f(H_p)$ μπορεί να είναι και μη γραμμική συνάρτηση, ειδικά αν το μαγνητικό πεδίο προκαλεί σε κάποιες περιοχές του χώρου τιμές μαγνήτισης στο αρχικό κομμάτι σταθερής κλίσης και σε άλλες είναι αρκετά ισχυρό ώστε $M_p \rightarrow M_{p,sat}$ [27, 47]. Ωστόσο τις περισσότερες φορές χρησιμοποιείται η παραπάνω γραμμική συσχέτιση που συνήθως δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα όταν η πυκνότητα μαγνητικής ροής στη περιοχή ενδιαφέροντος δεν πέφτει χαμηλότερα των 100 – 150 mT [20]. Με βάση λοιπόν τη προσέγγιση γραμμικής μαγνήτισης για μαγνητίσεις κάτω από τη μαγνήτιση κόρου αντικαθιστώντας στην εξίσωση 2.24 η τελική έκφραση της δύναμης αποδεικνύεται στο παράρτημα Α'.4 ότι είναι

$$\vec{F}_m = 4\pi r_p^3 \mu_0 \mu_r \left(\frac{\mu_{r,p} - \mu_{r,f}}{\mu_{r,p} + 2\mu_{r,f}} \right) \vec{H}_{ext} \cdot \nabla \vec{H}_{ext} \stackrel{1}{=} 2\pi r_p^3 \mu_0 \mu_{r,f} K(\mu_{r,f}, \mu_{r,p}) \nabla H_{ext}^2 \quad (2.27)$$

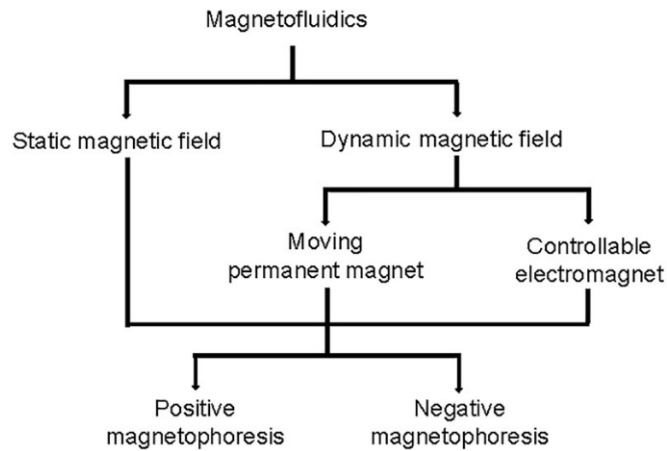
όπου K ο συντελεστής Clausius-Mossotti με εύρος τιμών $-0.5 \leq K \leq 1.0$ που αποτελεί ένα μέτρο του μεγέθους και της κατεύθυνσης της \vec{F}_m . Από την εξίσωση 2.27 προκύπτει για την μαγνητοφορετική δύναμη (\vec{F}_m) ότι:

- (i) είναι ανάλογη του όγκου του σωματιδίου (V_p).
- (ii) είναι ανάλογη της σχετικής μαγνητικής διαπερατότητας του ρευστού που περιβάλλει τα σωματίδια ($\mu_{r,p}$).
- (iii) έχει διεύθυνση κατά μήκος της κλίσης ∇H_{ext}^2 .
- (iv) Το μέτρο και η κατεύθυνση της καθορίζονται από τη τιμή και το πρόσημο του συντελεστή K [27].

Όσον αφορά το μαγνητικό πεδίο, αυτό μπορεί να επαχθεί, είτε από μόνιμο μαγνήτη, είτε από ηλεκτρομαγνήτη. Οι μόνιμοι μαγνήτες παρέχουν αρκετά μεγάλης έντασης μαγνητικά πεδία αλλά το μέγεθός τους αποτελεί μερικές φορές περιοριστικός παράγοντας. Συγκεκριμένα ένας υπερμεγέθης μαγνήτης συγκριτικά με τον όγκο του μικρορευστού των σωματιδίων μπορεί να αυξάνει το βεληνεκές του μαγνητικού πεδίου και να μαγνητίζει περισσότερα σωματίδια όμως θα δημιουργήσει ένα σχεδόν ομογενές πεδίο \vec{H} δηλαδή ελάχιστης ή μηδαμινής κλίσης μαγνητικού πεδίου. Από την εξίσωση 2.27 αυτό συνεπάγεται εξαιρετικά ασθενής ή ανύπαρκτη δύναμη \vec{F}_m [42]. Βασικό μειονέκτημά του αποτελεί, επίσης, η δυσκολία ελέγχου της κατεύθυνσης των σωματιδίων. Όταν ένα παραμαγνητικό σωματίδιο εισάγεται σε μη ομογενές πεδίο, η εσωτερική τους μαγνητική διπολική ροπή \vec{m} περιστρέφεται λόγω της ασκούμενης ροπής του πεδίου σε αυτό $\vec{\tau}$, μέχρι η ροπή αυτή να μηδενιστεί, που συμβαίνει όταν το εξωτερικό γινόμενο της σχέσης 2.5 μηδενίζεται και πρακτικά όταν $\vec{m} \parallel \vec{B}$. Αυτό έχει ως συνέπεια, το πρόσημο του εσωτερικού γινομένου της γενικής εξίσωσης της μαγνητοφορετικής δύναμης 2.20 να απαλείφεται ανεξαρτήτως κατεύθυνσης του πεδίου και έτσι το σωματίδιο να κινείται προς τη κατεύθυνση μεγαλύτερων εντάσεων μαγνητικού πεδίου για όσο χρόνο βρίσκεται μέσα σε αυτό. Για αυτό και το αν θα συμβεί θετική ή αρνητική μαγνητοφόρηση εξαρτάται αποκλειστικά από το μαγνητισμό του σωματιδίου σε σχέση με αυτό του ρευστού ή πρακτικά από το πρόσημο του συντελεστή Clausius-Mossotti [6]. Από την άλλη, ένας ηλεκτρομαγνήτης δίνει τη δυνατότητα

$$\stackrel{1}{2} \nabla (\vec{H}_{ext}^2) = \frac{1}{2} (\vec{H}_{ext} \cdot \nabla \vec{H}_{ext} + \vec{H}_{ext} \cdot \nabla \vec{H}_{ext} + \vec{H}_{ext} \times \nabla \vec{H}_{ext} + \vec{H}_{ext} \times \nabla \vec{H}_{ext}) = \vec{H}_{ext} \cdot \nabla \vec{H}_{ext}$$

καλύτερου ελέγχου της τροχιάς του σωματιδίου, καθώς η ισχύς του πεδίου μπορεί να αυξομειώνεται ανά πάσα στιγμή ρυθμίζοντας την ένταση και την συχνότητα του ρεύματός του ή ακόμα και να εξουδετερωθεί διακόπτοντας τη τροφοδοσία. Για αυτό το λόγο υπερισχύουν σε εφαρμογές που απαιτούνται δυναμικά μαγνητικά πεδία αν και θεωρητικά αυτά μπορούν να παραχθούν και από τη κίνηση ενός μόνιμου μαγνήτη μέσω ενός προσαρτημένου ηλεκτρονικού κινητήρα σε αυτόν[42].



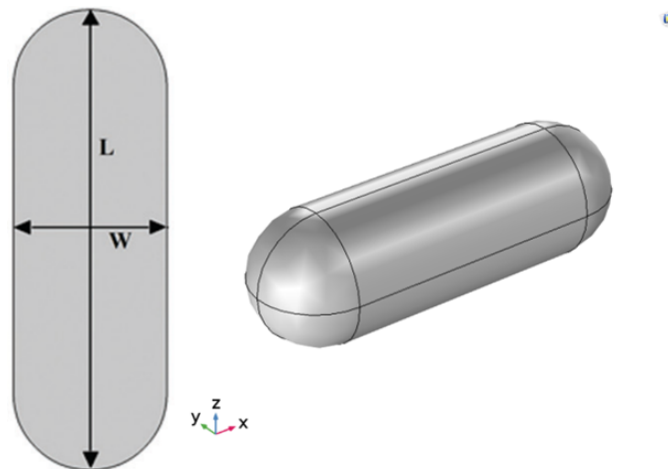
Σχήμα 2.8: Σύνοψη κατηγοριών μαγνητορολογικών διατάξεων με κριτήριο το τύπο του εφαρμοζόμενου πεδίου[42].

Κεφάλαιο 3

Μεταφορά μαγνητικών σωματιδίων σε αρτηριακά τοιχώματα

3.1 Δημιουργία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου

Για την καθοδήγηση σωματιδίων που εμφανίζουν μαγνητικές ιδιότητες θα πρέπει αρχικά να υπάρξει η πηγή του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Επιλέγεται η δημιουργία σταθερού χρονικά μαγνητικού πεδίου ώστε να μην υπάρχουν επαγόμενα ρεύματα στην περιοχή ενδιαφέροντος το οποίο επιτυγχάνεται με τη χρήση ενός μόνιμου μαγνήτη που φέρει παραμένουσα μαγνήτιση \vec{B}_{rem} . Συγκεκριμένα κατασκευάζεται και τοποθετείται ένας μαγνήτης $Nd_2Fe_{14}B$ βαθμού δύναμης $N52$ σε σχήμα κάψουλας μήκους στο ύψος του κέντρου της αρτηρίας που αναπαρίσταται στο σχήμα 3.1.



Σχήμα 3.1: Γεωμετρία μαγνήτη τύπου κάψουλας.

Για την παραμένουσα μαγνήτιση επιλέγεται μία τιμή αρκετά υψηλή ώστε η ασκούμενη μαγνητοφορητική δύναμη να έχει σημαντική επίδραση στα μαγνητικά νανοσωματίδια. Ωστόσο, επειδή πρόκειται για εφαρμογή πεδίου σε βιολογικούς ιστούς ανθρώπινου οργανισμού υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί σχετικά με την ένταση του εκτιθέμενου μαγνητικού πεδίου στο σώμα. Σε ισχυρά πεδία πρέπει να συμπεριληφθούν πιθανές επιδράσεις πεδίων και ρευμάτων επαγόμενων από την κυκλοφορία ηλεκτρολύτων στο αίμα που, εκτός του ότι αυξάνουν την πολυπλοκότητα του μοντέλου, μπορεί να επιφέρουν ανεπιθύμητες διεγέρσεις νευρών και μυϊών. Τα συστατικά των ιστών που παρουσιάζουν θετική μαγνητική επιδεκτικότητα συγκρι-

τικά με το νερό δέχονται δύναμη προς τη περιοχή του μαγνήτη επιφέροντας το φαινόμενο διάταξης των παραμαγνητικών συστατικών των ιστών. Ακόμα τα διαμαγνητικά στοιχεία των ιστών τείνουν να περιστραφούν και να ευθυγραμμιστούν υπό τη επήρεια ισχυρών πεδίων προς τα τελευταία με αποτέλεσμα να μετατοπίζουν το σημείο ισορροπίας χημικών αντιδράσεων μεταβολικής λειτουργίας προς την κατεύθυνση παραγωγής προϊόντων περισσότερο παραμαγνητικών από ότι των αντιδρώντων [3]. Τέτοια φαινόμενα συνιστούν σοβαρούς κινδύνους για την ανθρώπινη υγεία και έτσι η μέγιστη ένταση πεδίου που έχει θεσπιστεί για μαγνητική έκθεση του ανθρώπινου σώματος δεν πρέπει να υπερβαίνει κατά πολύ την τιμή των 0.4 T σύμφωνα με την διεθνή επιτροπή για την προστασία από μη ιοντίζουσα ακτινοβολία[38]. Με γνώμονα τα παραπάνω, επιλέγεται προσεγγιστικά μία κατάλληλη τιμή παραμένουσας μαγνήτισης $\vec{B}_{rem} = B_{rem,x} \hat{i}$.

3.2 Πρόβλημα συνοριακών τιμών για το μαγνητικό πεδίο και δόμηση πλέγματος

Το μαγνητικό πεδίο στο χώρο υπολογίζεται μέσω του νόμου του Gauss 2.14 και εκφράζοντας την ένταση του μαγνητικού πεδίου \vec{H} με την εισαγωγή του βαθμωτού μαγνητικού δυναμικού V_m μία σχέση που προκύπτει από το νόμο του Ampère 2.15. Το χωρίο διαμερίζεται σε 4 υποχωρία α) του μαγνήτη, β) του αίματος που ρέει στον αυλό, γ) του αρτηριακού τοιχώματος με την μικρή ποσότητα πλάσματος που έχει διεισδύση σε αυτό και δ) του χώρου όπου παρεμβάλλεται μεταξύ αρτηρίας και μαγνήτη όπου ορίζεται να είναι ο ατμοσφαιρικό αέρας. Το μέγεθος \vec{B} εκφράζεται ως συνάρτηση του \vec{H} για τα διάφορα χωρία ως εξής,

$$\vec{B} = \begin{cases} \mu_0 \mu_{r,mag} \vec{H} + \vec{B}_{rem} & , \Omega_1 : \text{Μαγνήτης} \\ \mu_0 (\vec{H} + \vec{M}_b(\vec{H})) & , \Omega_2 : \text{Αίμα} \\ \mu_0 \mu_{r,wall} \vec{H} & , \Omega_3 : \text{Τοίχωμα} \\ \mu_0 \vec{H} & , \Omega_4 : \text{Αέρας} \end{cases} \quad (3.1)$$

Εφαρμόζοντας το νόμο του Gauss οι εξισώσεις επίλυσης θα είναι,

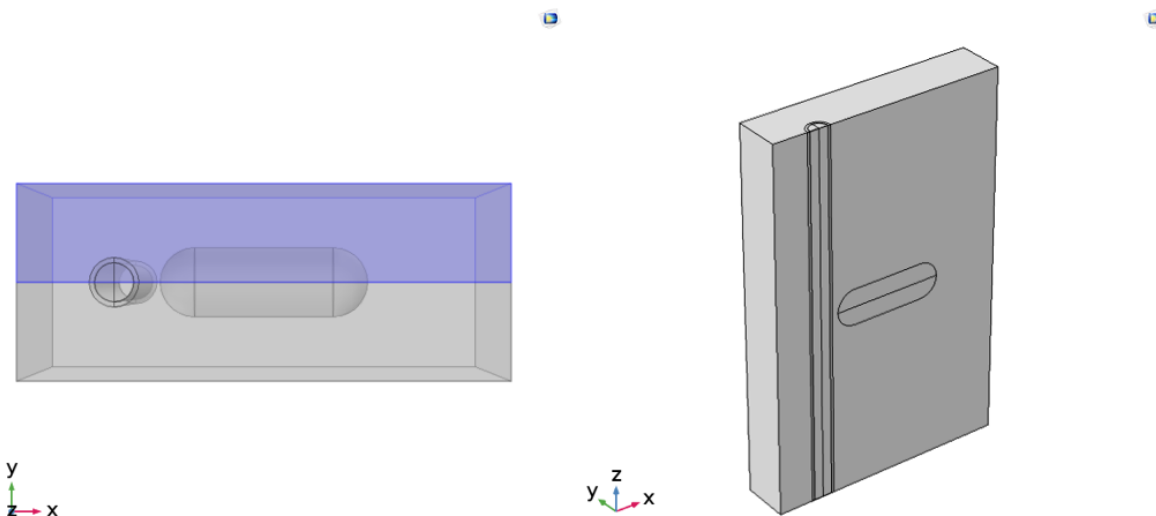
$$\nabla \cdot \vec{B} = 0 \Rightarrow \begin{cases} \mu_0 \mu_{r,mag} \nabla \cdot \vec{H} + \nabla \cdot \vec{B}_{rem} = 0 \Rightarrow -\mu_0 \mu_{r,mag} \nabla^2 V_m + \nabla \cdot \vec{B}_{rem} = 0, \Omega_1 & (3.2\alpha') \\ \mu_0 \nabla \cdot \vec{H} + \mu_0 \nabla \cdot \vec{M}_b(\vec{H}) = 0 \Rightarrow -\mu_0 \nabla^2 V_m + \mu_0 \nabla \cdot \vec{M}_b(\vec{H}) = 0 & , \Omega_2 & (3.2\beta') \\ \mu_0 \mu_{r,wall} \nabla \cdot \vec{H} = 0 \Rightarrow & -\mu_0 \mu_{r,wall} \nabla^2 V_m = 0 & , \Omega_3 & (3.2\gamma') \\ \mu_{air} \nabla \cdot \vec{H} = 0 \Rightarrow & -\mu_{air} \nabla^2 V_m = 0 & , \Omega_4 & (3.2\delta') \end{cases}$$

Το παραμένον πεδίο του μαγνήτη δεν έχει χωρική εξάρτηση και για το αίμα γίνεται προσέγγιση γραμμικής μαγνήτισης. Επίσης για τον αέρα πρακτικά ισχύει ότι $\mu_{air} \approx \mu_0$ οπότε το παραπάνω σύστημα των εξισώσεων απλοποιείται στην εξίσωση Laplace $\nabla^2 V_m = 0$ για όλο το χωρίο Ω . Το πρόβλημα λύνεται σε τριδιάστατη γεωμετρία μιας και παρατηρούνται μεταβολές και στην αξιμουθιακή συνιστώσα στο κυλινδρικό σύστημα συντεταγμένων, με τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά και τις φυσικές παραμέτρους μαγνητισμού να συνοψίζονται στο παρακάτω πίνακα 3.1.

Πίνακας 3.1: Γεωμετρικά χαρακτηριστικά και φυσικοί παραμέτροι μαγνητισμού.

Μέγεθος	Σύμβολο	Παράμετρος	Τιμή	Μονάδες
Γεωμετρικά				
Αρτηρία	L	Μήκος	0.031	m
Αυλός	R_{lumen}	Ακτίνα	775	μm
Ενδοθήλιο	W_{end}	Πάχος	2	μm
Έσω χιτώνας	W_{intima}	Πάχος	10	μm
Εσωτερική ελαστική μεμβράνη	W_{iel}	Πάχος	2	μm
Μέσος χιτώνας	W_{media}	Πάχος	200	μm
Μαγνήτης	L	Μήκος	9	mm
	W	Πάχος στο κέντρο	3	mm
	$dist$	Απόσταση από αρτηρία	0.5	mm
Μαγνητικά				
Αίμα	$\mu_{r,b}$	Σχετική διαπερατότητα	0.99999095	
Τοίχωμα	$\mu_{r,wall}$	Σχετική διαπερατότητα	0.999991	
Μαγνήτης	$\mu_{r,mag}$	Σχετική διαπερατότητα	1.05	
	$B_{rem,x}$	Παραμένουσα μαγνήτιση-x	$2(\pm 0.5)$	T

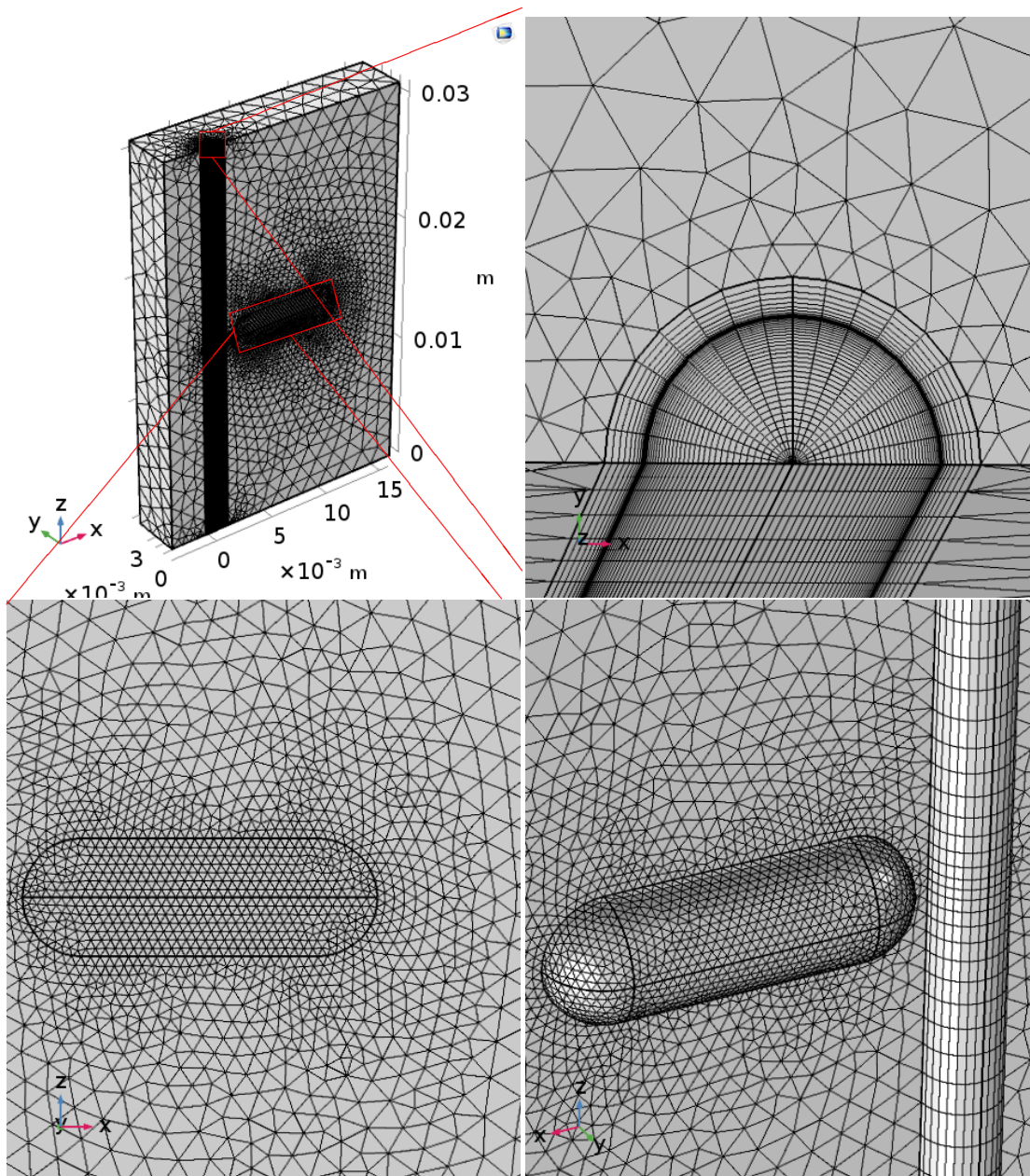
Για την μείωση του υπολογιστικού χρόνου που απαιτείται, ο οποίος δεν είναι αμελητέος λόγω της τρισδιάστατης γεωμετρίας, το μήκος αλλά και η ακτίνα της προσομοιούμενης ιδανικής αρτηρίας υποτετραπλασιάστηκε συγκριτικά με τη προσομοίωση του κεφαλαίου 1. Ακόμα, το πρόβλημα παρουσιάζει συμμετρία ως προς το επίπεδο xz προς τον οποίο είναι προσανατολισμένος ο μαγνήτης αλλά και η μαγνήτισή του οπότε οι εξισώσεις λύνονται στο ημισυ του χωρίου Ω που προκύπτει από την τομή του επιπέδου xz στο Ω .



Σχήμα 3.2: Συμμετρικός τεμαχισμός του αρχικού χωρίου Ω .

Μεταξύ των διαφόρων υποχωρίων εφαρμόζονται συνθήκες συνέχειας ενώ οι εξωτερικές επιφάνειες του αέρα είναι μαγνητικά μονωμένες, δηλαδή $\vec{n} \cdot \vec{B} = 0$. Αυτή η εξίσωση επιβάλλεται και στη συμμετρική συν-

θήκη της επιφάνειας $(x,0,z)$ και έτσι το πρόβλημα μαγνητοστατικής είναι πλήρως ορισμένο. Όσον αφορά το τρισδιάστατο πλέγμα του μοντέλου κατασκευάζεται ένα δομημένο πλέγμα εξαεδρικών στοιχείων για την αρτηρία στη λογική του πλέγματος του 2D προβλήματος του κεφαλαίου 1. Αρχικά δομείται μία φέτα του ημι-κυλίνδρου με συγκεκριμένη κατανομή στοιχείων για κάθε στρώμα σύμφωνα με το πίνακα 3.2 και έπειτα σαρώνεται το τρισδιάστατο πλέγμα (swept 3D mesh) στην αζιμουθιακή συνιστώσα για $\delta\varphi = 180^\circ$ διατηρώντας την ίδια αλληλουχία στοιχείων. Για τις εναπομείνουσες γεωμετρίες του μαγνήτη και του περιβάλλοντα χώρου χρησιμοποιείται μη δομημένο πλέγμα τετραεδρικών στοιχείων με ιδιαίτερη πύκνωση στο χωρίο του μαγνήτη.



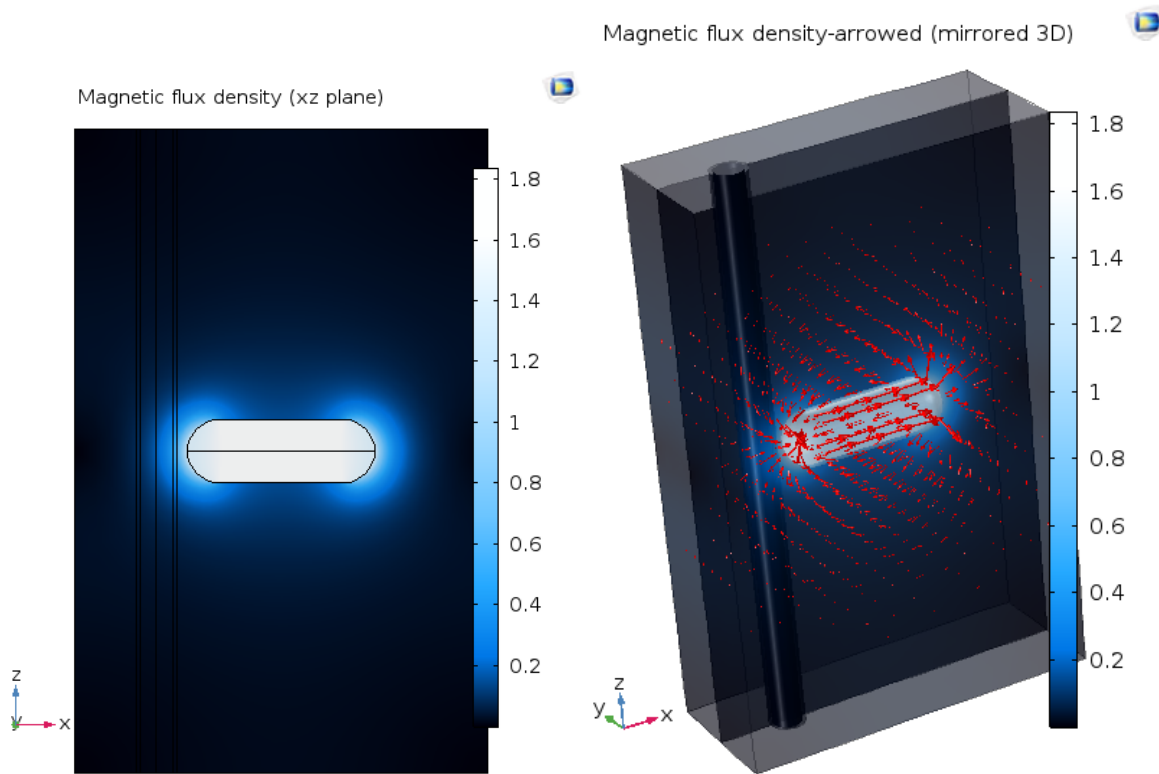
Σχήμα 3.3: Πλέγμα για το χωρίο επίλυσης της 3D προσομοίωσης.

Πίνακας 3.2: Κατανομή δομημένου πλέγματος στην αρτηρία.

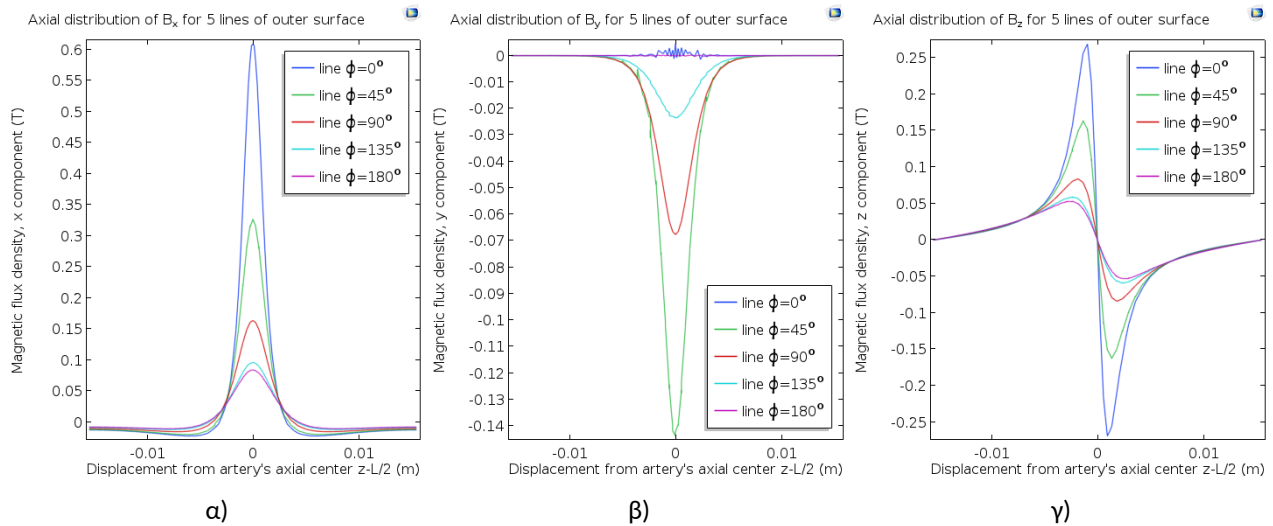
Περιοχή	n_r	n_z	n_φ
Αυλός	30	40	16
Ενδοθήλιο	6	40	16
Έσω χιτώνας	5	40	16
Εσωτερική ελαστική μεμβράνη	6	40	16
Μέσος χιτώνας	10	40	16
Σύνολο δομημένων και μη στοιχείων	615411		

3.3 Επίλυση μαγνητικού πεδίου

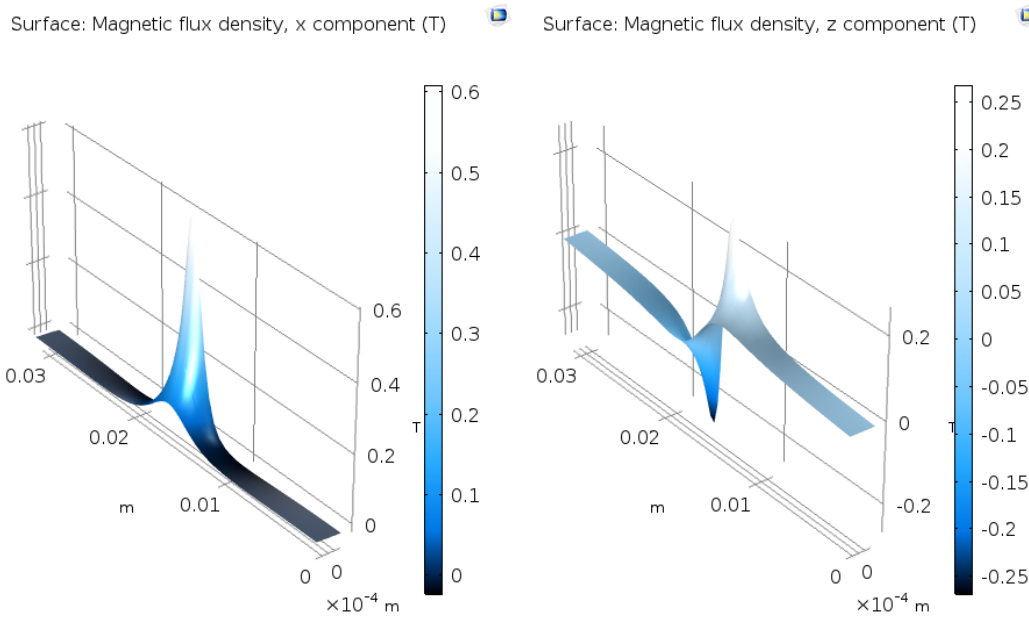
Κάνοντας χρήση του Physics interface *Magnetic Fields, No Currents (mfnc)* του COMSOL Multiphysics υπολογίζεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου μέσω του βοηθητικού βαθμωτού μαγνητικού δυναμικού και επομένως και η πυκνότητα μαγνητικής ροής. Το μοντέλο, όντας πρόβλημα μαγνητοστατικής, επιλύεται σε μόνιμη κατάσταση με τον επαναληπτικό γραμμικό επιλύτη *Conjugate gradients* και την επαναληπτική μέθοδο *Constant Newton*. Τα αποτελέσματα για την κατανομή της νόρμας του \vec{B} στο χωρίο Ω παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα 3.4 ενώ για την κάθε συνιστώσα του \vec{B} της αρτηρίας στο Σχ. 3.5.



Σχήμα 3.4: Κατανομή πυκνότητας μαγνητικής ροής σε 2D και 3D (mirrored) απεικόνιση.



Σχήμα 3.5: Κατανομή πυκνότητας μαγνητικής ροής α)x-συνιστώσας, β)γ-συνιστώσας, γ)z-συνιστώσας κατά μήκος 5 κάθετων ευθειών της εξωτερικής επιφάνειας της αρτηρίας.



Σχήμα 3.6: Διαγράμματα ύψους των B_x, B_z συναρτήσει των x, z ($y=0$ - επιφάνεια συμμετρίας της αρτηρίας).

Από τα παραπάνω διαγράμματα και ιδίως αυτά του σχήματος 3.5 μία πρώτη παρατήρηση είναι ότι στο πιο κοντινό σημείο της αρτηρίας στο μαγνήτη ασκείται πεδίο λίγο πάνω από τα 0.6 T, δηλαδή 50% πάνω από το μέγιστο επιτρεπτό όριο για το οποίο έγινε λόγος στην ενότητα 3.1. Αυτό μπορεί να διορθωθεί με τη χρήση πιο ασθενούς μαγνήτη ή απομακρύνοντας τον λίγο περισσότερο από την αρτηρία. Παρόλο αυτά απλά για τους σκοπούς της ανάλυσης θα αφεθεί ως έχει. Συγκρίνοντας τα 3 διαγράμματα μεταξύ τους φαίνεται ότι οι συνιστώσες x και y παρουσιάζουν μέγιστο και ελάχιστο αντίστοιχα στη μέση της αρτηρίας ($z = L/2$). Η κατανομή του B_x έχει μικρότερες τιμές για πιο απομακρυσμένες κατακόρυφες ευθείες εξωτερικής επιφάνειας, πρακτικά δηλαδή για μεγαλύτερα φ ($\varphi = 0^\circ$ η κοντινότερη και $\varphi = 180^\circ$ η πιο

απομακρυσμένη). Από την άλλη, η B_y είναι 0 για τις 2 κατακόρυφες εξωτερικές ευθείες της επιφάνειας συμμετρίας ($\varphi = 0, 180^\circ$) και έχει μόνο αρνητικές τιμές σε ενδιάμεσα φ (δηλαδή φορά προς την συμμετρική επιφάνεια). Όσον αφορά την κατακόρυφη συνιστώσα B_z , αυτή φαίνεται να ταλαντώνεται γύρω από το κεντρικό σημείο της αρτηρίας με μέγιστο πριν και ελάχιστο μετά από αυτό, απόλυτης τιμής 0.27 T για $\varphi = 0^\circ$ το οποίο μειώνεται καθώς το φ της αζιμουθιακής συνιστώσας αυξάνει. Παίρνοντας την επιφάνεια συμμετρίας μπορεί να αναπαρασταθεί η μεταβολή των B_x, B_z ($B_y = 0$) σε 2 διαστάσεις με τη βοήθεια των 3D διαγραμμάτων του σχήματος 3.6.

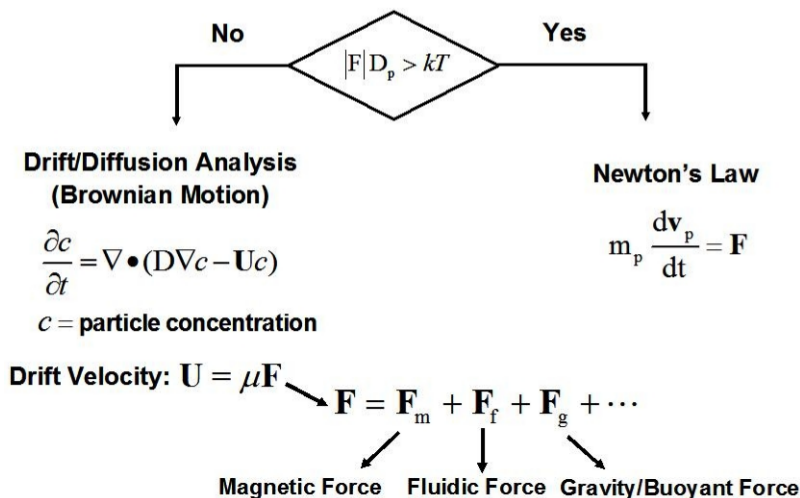
3.3.1 Επιλογή πλαισίου εξισώσεων

Έχοντας πλέον δημιουργήσει το μαγνητικό πεδίο γύρω από την αρτηρία επόμενο βήμα είναι η εισαγωγή μαγνητικών σωματιδίων τα οποία μοντελοποιούνται ως πλήρως σφαιρικά με μαγνητικό πυρήνα από Fe_3O_4 και ιδιότητες που συνοψίζονται στον πίνακα 3.3.

Πίνακας 3.3: Φυσικοί παράμετροι μαγνητικών σωματιδίων.

Περιοχή	Σύμβολο	Παράμετρος	Τιμή	Μονάδες
Σφαιρικά σωματίδια	ρ_p	Πυκνότητα	5230	kg/m ³
Fe_3O_4	$\mu_{r,p}$	Σχετική διαπερατότητα	4.2	
	$\omega_{m,p}$	Κλάσμα όγκου μαγνητικού υλικού	0.9	
	z	Αριθμός φορτίου	0	

Για την προσομοίωση της πολυφασικής ροής (αίμα+MNPs) χρησιμοποιείται ένα πλαίσιο εξισώσεων είτε Euler-Lagrange είτε Euler-Euler. Η φάση του αίματος αντιμετωπίζεται ως συνεχές μέσο και υπολογίζεται από την εξίσωση ορμής N-S για ελεύθερη ροή και την εξίσωση για πορώδες μέσο 1.33 (χωρίς τον όρο της όσμωσης). Όσον αφορά την διεσπαρμένη φάση των σωματιδίων μπορεί να μοντελοποιηθεί είτε με εξισώσεις ακίνητου παρατηρητή (εξίσωση μεταφοράς μάζας) είτε με κινούμενο παρατηρητή χρησιμοποιώντας την κινηματική εξίσωση. Ένα κριτήριο επιλογής μεταξύ των μεθόδων φαίνεται στο σχήμα 3.7.



Σχήμα 3.7: Διάγραμμα ροής για τις δύο προσεγγίσεις του προβλήματος μεταφοράς MNPs [18].

Συνήθως η συνολική δύναμη σε ένα αφόρτιστο σωματίδιο σε πεδίο είναι της τάξεως των piconewton και για σωματίδια Fe_3O_4 βυθισμένα σε νερό έχει εκτιμηθεί ότι η κρίσιμη διάμετρος κάτω από την οποία η θερμική ενέργεια $k_b T$ γίνεται συγκρίσιμη ή υπερβαίνει την ενέργεια μετακίνησης ενός σωματιδίου κατά d_p θα είναι προσεγγιστικά $D_{c,p} = 40$ nm για $|F| = 0.1$ pN [18]. Οι υπολογισμοί της τροχιάς κάθε σωματιδίου γίνονται με χρήση του 2^{ου} νόμου του Newton, καθώς αφενός θα μοντελοποιηθούν σωματίδια πολύ μεγαλύτερων διαμέτρων από 40 nm και αφετέρου είναι ευκολότερα υλοποιήσιμη υπολογιστικά σε αντίθεση με την εξίσωση μεταφοράς μάζας όπου προκύπτει από διπλή μέχρι και τετραπλή σύζευξη εξισώσεων ανάλογα με τις θεωρούμενες δυνάμεις [47, 18].

3.3.2 Εφαρμογή 2^{ου} Νόμου του Newton

Η εφαρμογή του 2^{ου} Νόμου του Newton για μία ολοκληρωμένη θεώρηση των ασκούμενων δυνάμεων πάνω σε ένα σωματίδιο διατυπώνεται με τη παρακάτω εξίσωση,

$$\frac{d}{dt}(m_p \vec{v}_p) = \sum_i \vec{F}_i \Rightarrow \frac{d}{dt}(m_p \vec{v}_p) = \vec{F}_m + \vec{F}_d + \vec{F}_l + \vec{F}_g + \vec{F}_{boy} + \vec{F}_b + \vec{F}_{int} + \vec{F}_{other} \quad (3.3)$$

$$\text{με } \vec{F}_{int} = \vec{F}_{m,int} + \vec{F}_{hyd,int} + \vec{F}_{col} + \vec{F}_{other,int}$$

, όπου περιλαμβάνει την μαγνητοφορητική δύναμη \vec{F}_m , την οπισθέλκουσα \vec{F}_d , την ανυψωτική τύπου Saffman \vec{F}_l , την βαρυτική \vec{F}_g , την δύναμη της άνωσης \vec{F}_{boy} , την δύναμη που οφείλεται στην τυχαία θερμική κίνηση Brown \vec{F}_b , την συνισταμένη δύναμη των αλληλεπιδράσεων \vec{F}_{int} και άλλες δυνάμεις \vec{F}_{other} . Η μαγνητοφορητική δύναμη \vec{F}_m αποτελεί την κύρια δύναμη παγίδευσης σωματιδίων που βασίζεται στη διαφορά μαγνητικών διαπερατοτήτων μεταξύ σωματιδίων και ρευστού και οφείλεται στην ύπαρξη μη ομογενούς πεδίου στον όγκο ελέγχου. Έχει συνεισφορά μόνο στο μαγνητικό όγκο του σωματιδίου όπου η μαγνητική διαπερατότητα διαφέρει από εκείνη του ρευστού πρακτικά, δηλαδή, στον όγκο του μαγνητικού πυρήνα. Με βάση την σχέση για μαγνητικά σωματίδια 2.27, που αποδείχθηκε με την αποδοχή ορισμένων παραδοχών στην ενότητα 2.8, η μαγνητοφορητική δύναμη σε ένα φαρμακευτικό νανοσωματίδιο μαγνητικού πυρήνα θα είναι,

$$\vec{F}_m = \omega_{m,p} 2\pi r_p^3 \mu_0 \mu_{r,f} K \nabla H_{ext}^2 \quad (3.4)$$

, όπου $\omega_{m,p} = V_m/V_p$ το κλάσμα όγκου του μαγνητικού υλικού προς ολόκληρου του σωματιδίου. Απώτερος στόχος είναι η μεγιστοποίησή της για την επίτευξη πιο αποτελεσματικής καθοδήγησης των μαγνητικών σωματιδίων.

Άμεσος αντίπαλος της \vec{F}_m θα μπορούσε να πει κανείς ότι είναι η υδροδυναμική οπισθέλκουσα \vec{F}_d που οφείλεται στην επίδραση του κινούμενου ρευστού στο σωματίδιο. Ασκείται πάντοτε αντίθετα της σχετικής ταχύτητας του σωματιδίου και σε ολό τον όγκο του σε αντίθεση με την μαγνητοφορητική και είναι η βασική αιτία που ένα νανοσωματίδιο δραπέτεύει από το μαγνητικό πεδίο μίας περιοχής και συνεχίζει ακολουθώντας την πορεία του ρευστού. Αυτή η δύναμη αντίστασης, την οποία πρέπει να υπερβεί η μαγνητοφορητική δύναμη, έχει τη παρακάτω μορφή,

$$\vec{F}_d = \frac{1}{\tau_p} m_p (\vec{u} - \vec{v}_p), \quad \tau_p = \frac{4\rho_p d_p^2}{3\mu_f C_d (Re_r) Re_r}, \quad Re_r = \frac{\rho_f |\vec{u} - \vec{v}_p| d_p}{\mu_f} \quad (3.5)$$

, όπου τ_p ο χρόνος χαλάρωσης για τα σωματίδια, Re_r ο σχετικός αριθμός Reynolds και C_d ο συντελεστής οπισθέλκουσας. Γενικά υπάρχει πληθώρα εξισώσεων μοντελοποίησης του C_d για σφαιρικά και μη

μοντέλα . Για την συγκεκριμένη προσομοίωση στην περιοχή ροής στον αυλό επιλέγεται συσχέτιση τύπου Schiller-Naumann που εφαρμόζεται για μέτριους αριθμούς Reynolds (π.χ. $1 < Re_r < 800$), ενώ για την διατοιχωματική ροή χρησιμοποιείται ο νόμος αντίστασης του Stokes έρπουσας ροής $Re_r \ll 1$ [50].

$$\text{Schiller-Naumann} \quad C_d = \frac{24}{Re_r} \left(1 + 0.15Re_r^{0.687}\right) \quad , \Omega_2 : \text{Αυλός} \quad (3.6)$$

$$\text{Stokes} \quad C_d = \frac{24}{Re_r} \quad , \Omega_3 : \text{Τοίχωμα} \quad (3.7)$$

Κάθετη στην οπισθέλκουσα δύναμη είναι η ανυψωτική δύναμη \vec{F}_l όπου οφείλεται και αυτή στην σχετική ταχύτητα σωματιδίου-ρευστού η αλλιώς στην διαφορά της κλίσης της πίεσης μεταξύ πάνω και κάτω μέρος του σωματιδίου. Κοντά στο τοίχωμα της μεριάς του μαγνήτη και πριν το σωματίδιο ξεπεράσει το σημείο στόχος, η \vec{F}_m επιταχύνει το σωματίδιο και αυτό ηγείται της ροής του ρευστού, επομένως ασκείται ανυψωτική δύναμη προς το τοίχωμα αυξάνοντας πιθανότατα την επικάθιση σωματιδίων, όμως η επίδρασή της δεν κρίνεται τόσο σημαντική και αγνοείται για λόγους απλούστευσης[34, 17].

Η δύναμη της βαρύτητας θεωρείται και αυτή αμελητέα συγκριτικά με τις δύο κύριες δυνάμεις λόγω του μικρού μεγέθους των σωματιδίων που θα μοντελοποιηθούν. Για μεγαλύτερα σωματίδια π.χ. $r_p > 5$ μm που ενδεχομένως να μην έχουν αμελητέα συνεισφορά θα μπορούσε να συμπεριληφθεί με την προϋπόθεση ότι είναι γνωστή η στάση του ασθενή (π.χ. αν είναι ξαπλωμένος ορίζεται κάθετα στην κύρια ροή του αίματος)[57]. Με το ίδιο σκεπτικό παραβλέπεται και η δύναμη της άνωσης όπου έχει αντίθετη κατεύθυνση από τη βαρύτητα και είναι ακόμα πιο ασθενής αφού $\rho_f < \rho_p$.

Η δύναμη που είναι υπεύθυνη για την τυχαία θερμική κίνηση Brown \vec{F}_b μοντελοποιείται συνήθως στοχαστικά με κάποιο γκαουσιανό θόρυβο και είναι ιδιαίτερα αισθητή για νανοσωματίδια κοντά στο τοίχωμα όμως είναι πρακτικά αμελητέα για σώματα ακτίνας ανω των 50 nm για αυτό και αγνοείται[17].

Όσον αφορά τις δυνάμεις αλληλεπιδράσεων \vec{F}_{int} σε αυτές διακρίνονται οι εξής:

1. η δύναμη μαγνητικών αλληλεπιδράσεων $\vec{F}_{m,int}$ που οφείλεται στην επαγωγή μαγνητικών πεδίων αλλά και μαγνητικών ροπών σε κάθε MNP και είναι σημαντική αν τα σωματίδια είναι αρκετά μεγάλα και σε τέτοιες αποστάσεις, ώστε να διαταράσσεται το εξωτερικό πεδίο γύρω τους από τα επιμέρους επαγόμενα μικρής έντασης [40, 13].
2. οι υδροδυναμικές αλληλεπιδράσεις $\vec{F}_{hyd,int}$ που πηγάζουν από την διατάραξη της ροής για τα N-1 σωματίδια λόγω της κίνησης του σωματιδίου αλλά και της αλληλεπίδρασής του με το τοίχωμα που συνήθως είναι αισθητή για τάξη μεγέθους σωματιδίων μικροκλίμακας και πάνω [40, 13].
3. η δύναμη \vec{F}_{col} από τις ελαστικές και μη συγκρούσεις με τα ερυθρά αιμοσφαίρια, το τοίχωμα αλλά και μεταξύ των σωματιδίων [3].
4. άλλες δυνάμεις αλληλεπιδράσεων $\vec{F}_{other,int}$ όπως οι δυνάμεις Van der Waals και οι ηλεκτροστατικές που προκύπτουν από το επιφανειακή φόρτιση του σωματιδίου όταν εισέρχεται σε ηλεκτρολυτικό ρευστό όπως το αίμα οι οποίες περιγράφονται από την θεωρία DLVO και είναι σημαντικές για νανοσωματίδια σε πολύ κοντινές αποστάσεις (μερικές r_p μακριά) [47].

Παρόλα αυτά γίνεται η βάσιμη παραδοχή ότι το διάλυμα σωματιδίων στο αίμα είναι αρκετά αραιό ώστε όλες οι δυνάμεις αλληλεπιδράσεων να είναι αμελητέες.

Τέλος άλλες δυνάμεις \vec{F}_{other} όπως η δύναμη περιστροφής Magnus η οποία δεν ενδιαφέρει καθώς δεν λαμβάνεται υπόψιν η περιστροφή των σωματιδίων, η δύναμη οριακού στρώματος Basset η οποία είναι αμελητέα για σωματίδια σημαντικά μεγαλύτερης πυκνότητας από αυτή του ρευστού, η θερμοφορητική αν έχουν ληφθεί υπόψιν τυχόν θερμοκρασιακές κλίσεις στο αίμα αλλά στη προκειμένη περίπτωση η ροή

έχει εξιδανικευθεί ως ισοθερμη και η λίστα συνεχίζει [34].

Διατηρώντας μόνο τις δύο κύριες δυνάμεις η απλοποιημένη κινηματική εξίσωση θα είναι,

$$m_p \frac{d^2 \vec{x}_p}{dt^2} = m_p \frac{d\vec{v}_p}{dt} = \omega_{m,p} 2\pi r_p^3 \mu_0 \mu_{r,f} K \nabla H_{ext}^2 + \frac{1}{\tau_p} m_p (\vec{u} - \vec{v}_p) \quad (3.8)$$

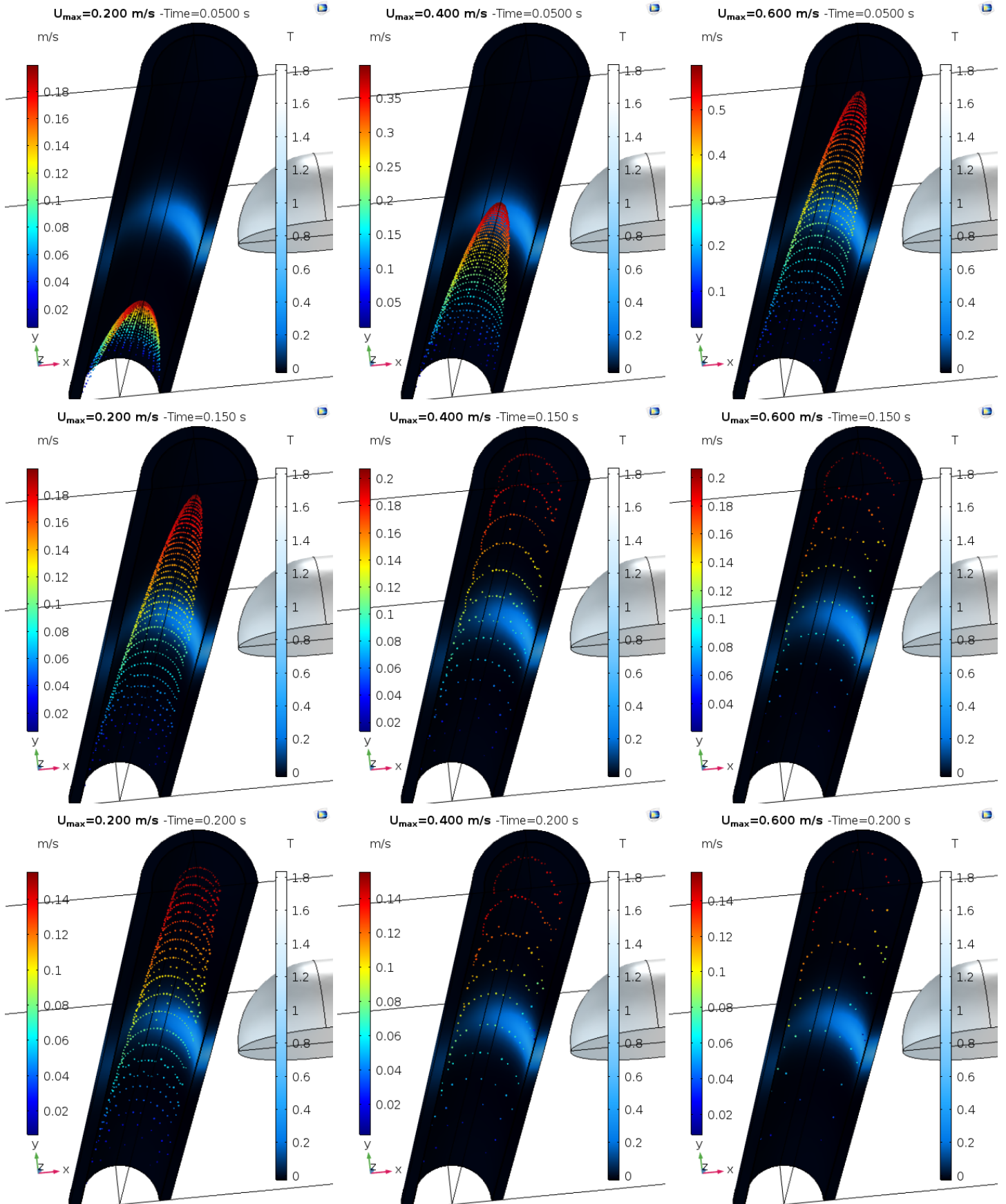
3.3.3 Επίλυση πλαισίου εξισώσεων

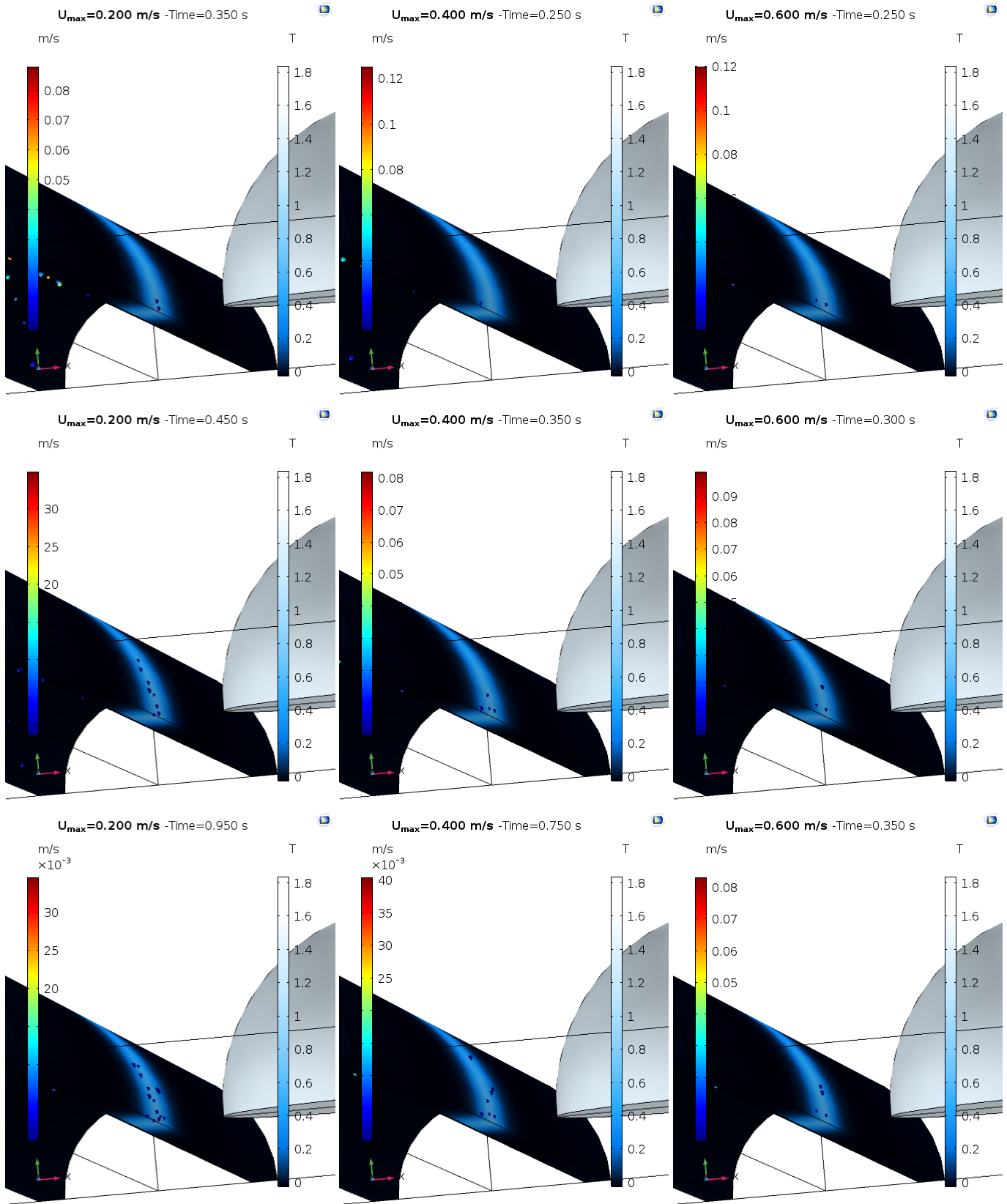
Όσον αφορά τις εξισώσεις ροής για αυλό και τοίχωμα αξιοποιούνται οι ίδιοι παράμετροι του πίνακα 1.2 με εξαίρεση την μέγιστη ταχύτητα για την οποία θα γίνει παραμετρική ανάλυση με τιμές $U_{max} = [0.2, 0.4, 0.6]$ m/s και επιβάλλονται οι ίδιες συνοριακές συνθήκες που αφορούν τις εξισώσεις ορμής και συνέχειας του 2D πρόβληματος. Επίσης, η διαμόρφωση του στατικού επιλύτη είναι πανομοιότυπη με αυτή του μαγνητικού πεδίου. Για την εξίσωση τροχιάς των σωματιδίων στην είσοδο του αυλού της αρτηρίας απελευθερώνονται για $t = 0$ sec $N = 1000$ σωματίδια με πυκνότητα αρχικής θέσης ανάλογη του $|\vec{u}|$ και αρχική ταχύτητα που αντιστοιχίζεται με την ταχύτητα του ρευστού \vec{u} στην εκάστοτε θέση κάθε σωματιδίου (δηλαδή ένα σωματίδιο στο κέντρο της αρτηρίας ξεκινά με $v_{p,z} = U_{max}$). Στην έξοδο του αυλού, εφόσον η επιλεγμένη γεωμετρία προσομοιάζει ένα εγκάρσιο κομμάτι της αρτηρίας, επιλέγεται συνθήκη εξαφάνισης των σωματιδίων δηλαδή τα σωματίδια δραπέτεύουν από τον όγκο ελέγχου του προβλήματος συνεχίζοντας τη πορεία τους στο κυκλοφορικό σύστημα. Για την αλληλεπίδραση των σωματιδίων με τα τοιχώματα, στο εξωτερικό εφαρμόζεται συνθήκη ακινητοποίησης (stick) με την έννοια ότι κάθε σωματίδιο που φτάνει στο εξωτερικό τοίχωμα προσκολλάται ακαριαία σε αυτό, ενώ στα 4 εσωτερικά τοιχώματα επιτρέπεται η διαπέραση τους από σωματίδια (συνθήκη pass through). Συνθήκη ακινητοποίησης, ακόμα, επιβάλλεται και σε τυχόν σωματίδια που θα φτάσουν στην είσοδο και έξοδο του τοιχώματος. Τέλος, για τη διατήρηση της συμμετρίας του προβλήματος ορίζεται συμμετρική συνθήκη στην επιφάνεια όπου προέκυψε από την αξονική τομή της αρτηρίας.

Το πρόβλημα επιλύεται αρχικά για την ροή στην αρτηρία και έπειτα έχοντας τα αποτελέσματα της ροής και του μαγνητικού πεδίου λύνεται το χρονικά μεταβαλλόμενο πρόβλημα χρησιμοποιώντας το physics interface Particle Tracing for Fluid Flow (fpt) του COMSOL αξιοποιώντας έναν χρονικά μεταβαλλόμενο επιλύτη με επαναληπτική μέθοδο την Constant Newton και γραμμικό επιλύτη τον επαναληπτικό GMRES.

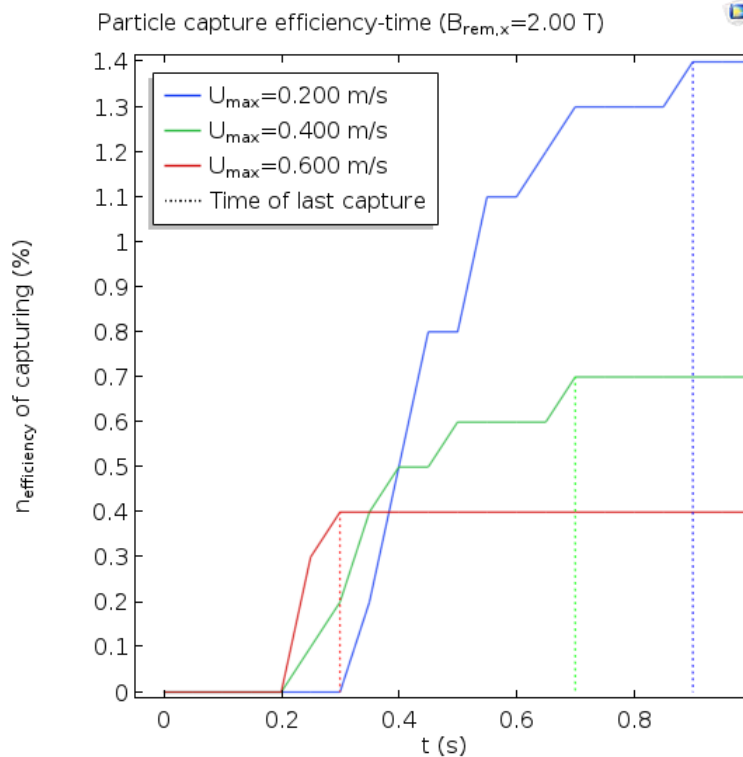
3.4 Αποτελέσματα παγίδευσης σωματιδίων

Η προσομοίωση αφορά ένα ομοιόμορφο εύρος σωματιδίων $d_p = 500$ nm–1 μm το οποίο έχει εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος και την χρονική στιγμή $t = 0$ sec 1000 σωματίδια βρίσκονται κατανεμημένα στην είσοδο του αρτηριακού τμήματος υπό μελέτης όπως περιγράφηκε παραπάνω. Παρακάτω παραθέτονται 6 στιγμιότυπα για τις 3 διαφορετικές ταχύτητες τα οποία απεικονίζουν την πορεία των σωματιδίων μέσα στο αγγείο υπό την επίδραση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Όπως αναμένονταν η πλειοψηφία των σωματιδίων τέτοιου εύρους μεγέθους δραπέτεύει του σημείου στόχου καθώς οι δυνάμεις του ρευστού υπερνικάνε τις δυνάμεις του πεδίου. Ωστόσο σε κάθε ταχύτητα υπάρχει ένα αριθμός σωματιδίων που προσελκύνονται και τελικά εγκλωβίζονται στη περιοχή στόχος το οποία φαίνεται χαρακτηριστικά στα 3 τελευταία στιγμιότυπα κάθε περίπτωσης. Είναι προφανές ότι ο αριθμός σωματιδίων που παγιδεύονται στην περιοχή ενδιαφέροντος μειώνεται καθώς το $U_{max} \uparrow$, αφού αυτό αυτόματα σημαίνει αύξηση σε όλο το προφίλ της ταχύτητας \vec{u} και άρα αύξηση της \vec{F}_d . Στο σχήμα 3.9 αποτυπώνεται και ποσοτικά σε όρους απόδοσης η αποτελεσματικότητα της κάθε περίπτωσης.





Σχήμα 3.8: Κατανομή σωματιδίων σε διάφορα στιγμιότυπα για τιμές μέγιστης ταχύτητας $U_{max} = 0.2, 0.4, 0.6 \text{ m/s}$ (scaling ακτίνας σωματιδίων x40).



Σχήμα 3.9: Βαθμός απόδοσης συναρτήσει του χρόνου για τις 3 U_{max} και $B_{rem,x} = 2$ T.

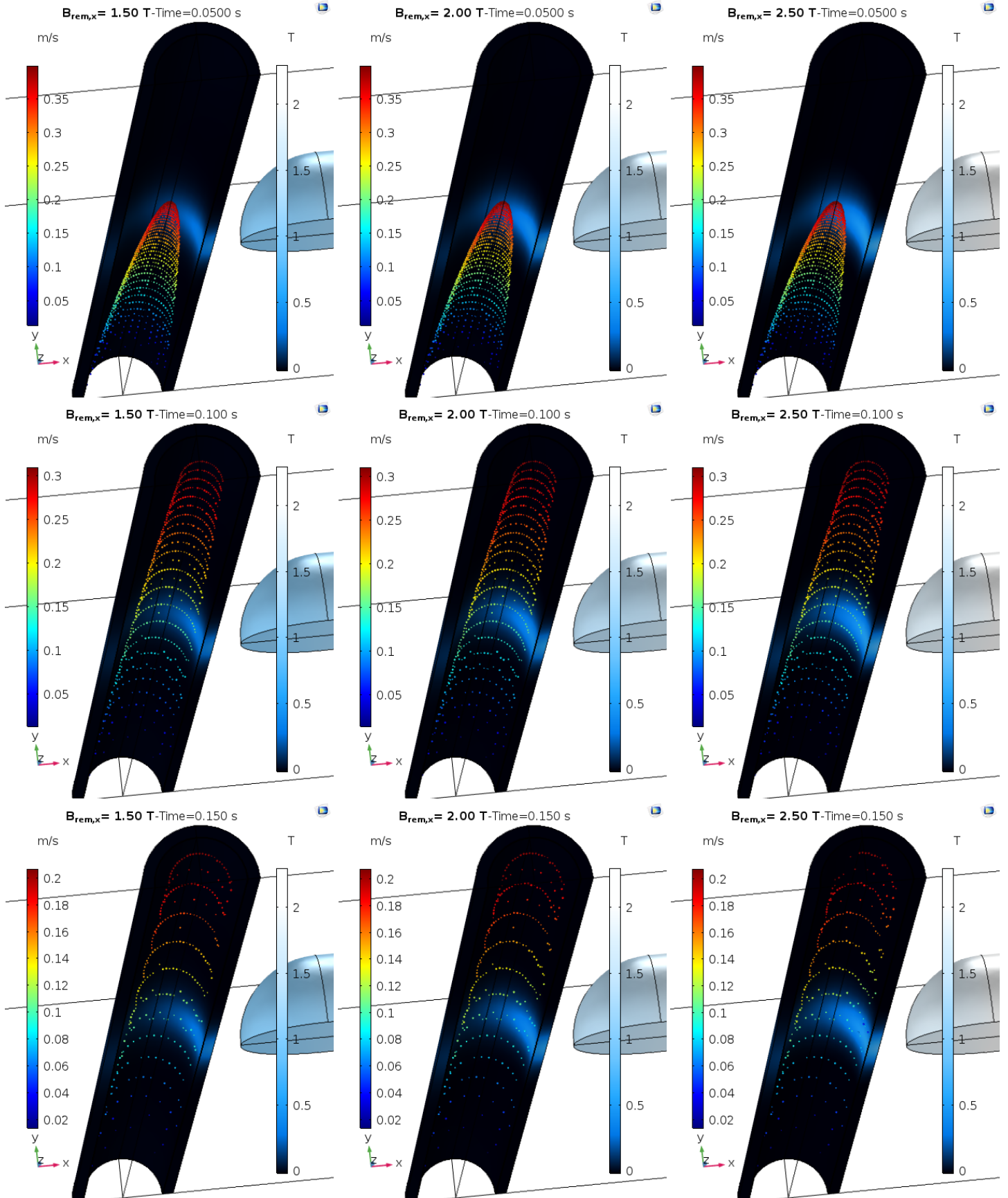
Η απόδοση μίας μαγνητικής καθοδήγησης φαρμάκου σε ένα δεδομένο τμήμα αρτηρίας ορίζεται ως,

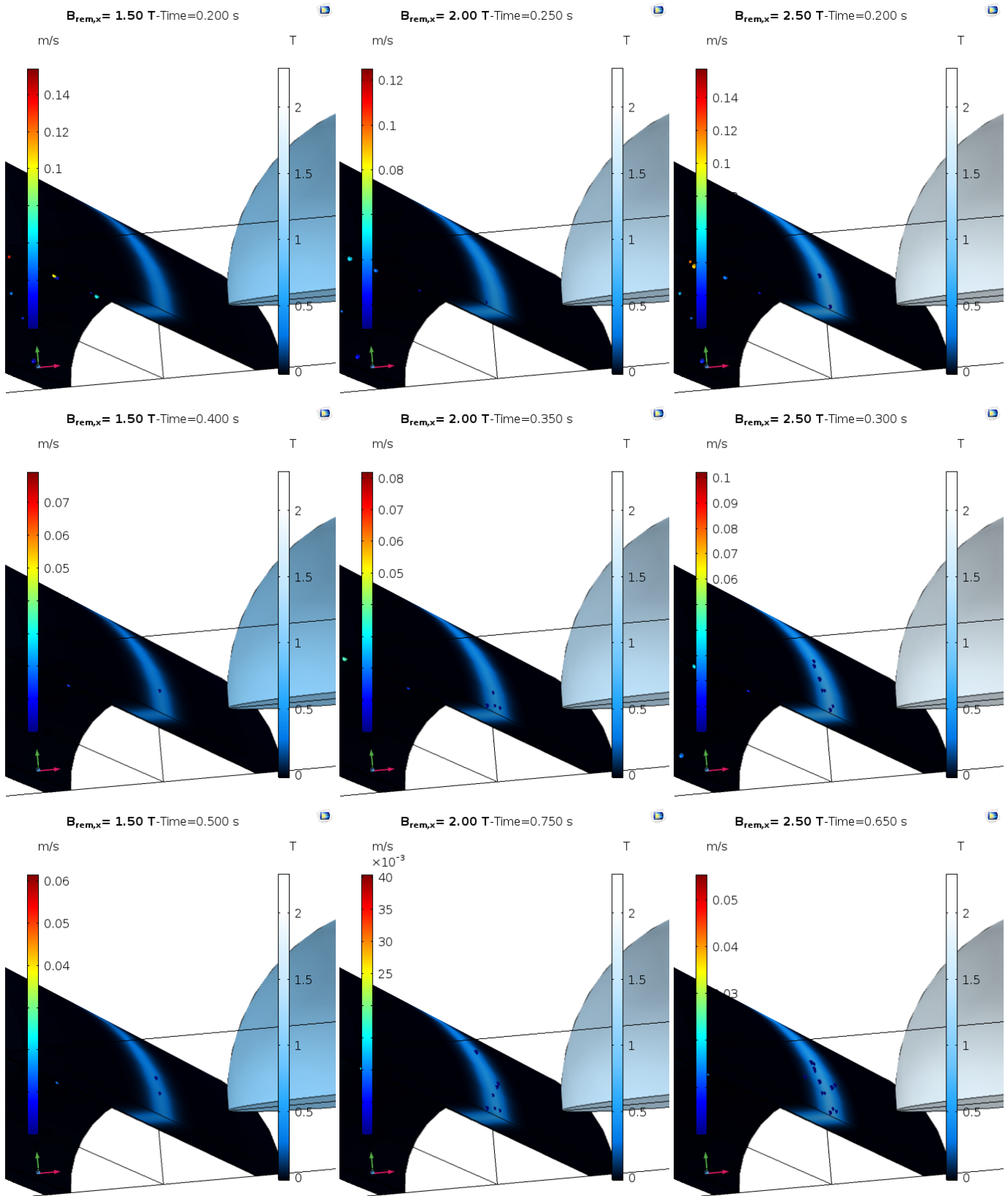
$$n\% = \frac{N_{in} - N_{out}}{N_{in}} 100\% \quad (3.9)$$

, όπου $N_{in} = N$ τα σωματίδια που εισέρχονται στον όγκο ελέγχου και N_{out} τα σωματίδια που εξέρχονται από αυτόν. Από το διάγραμμα φαίνεται ότι ακόμα και για αρτηρίες μικρομεσαίων ταχυτήτων ($U_{max} = 0.2$ m/s) οι αποδόσεις που επιτυγχάνονται δεν ξεπερνούν το 2% (δηλαδή λιγότερα από 20 MNPs παγιδεύονται από τα 1000), ενώ φτάνουν και αρκετά κάτω από το 1% καθώς η U_{max} παίρνει τιμές τυπικές για μεγάλο μεγέθους αρτηρίες. Αυτά, βέβαια, πάντοτε για την δεδομένη γεωμετρία του προβλήματος, διάταξη και ισχύ μαγνήτη και συνθήκες απελευθέρωσης των σωματιδίων της συγκεκριμένης περιοχής μεγέθους.

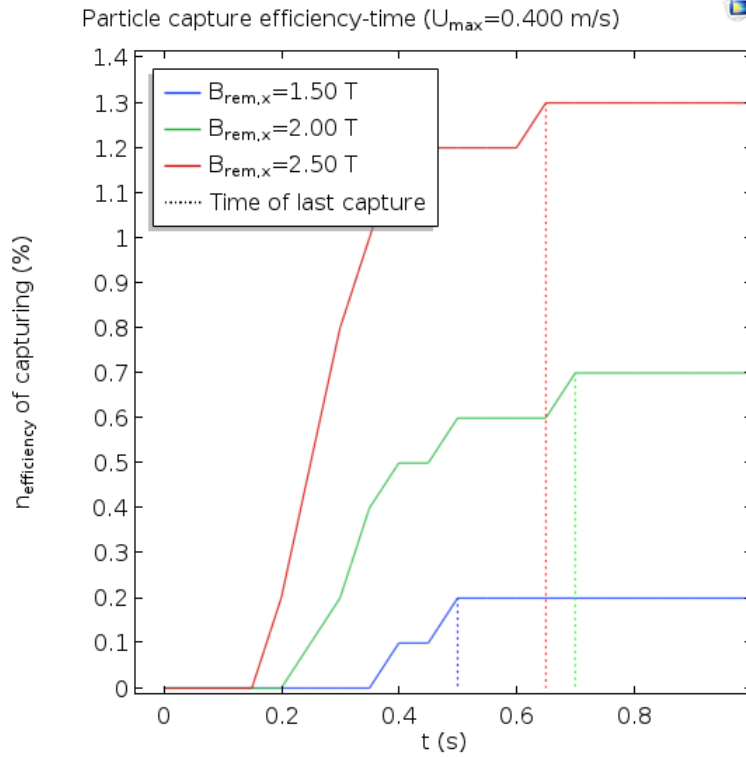
Αφού μελετήθηκε η επίδραση της ταχύτητας του ρευστού στην αποτελεσματικότητα ενός συστήματος καθοδήγησης MNPs, ενδιαφέρον φέρει και η επίδραση της παραμέτρου της ισχύος του μαγνήτη. Συγκεκριμένα, όπως ήδη ειπώθηκε για το δεδομένο μαγνήτη και για την απόσταση από την αρτηρία του πίνακα 3.1, η πυκνότητα μαγνητικής ροής φτάνει σε τιμή έως και 1.5 φορές το επιτρεπτό όριο στα κοντινότερα σημεία της αρτηρίας στο μαγνήτη (κυρίως στο τοίχωμα), συνεπώς είναι σημαντικό να μελετηθεί πόσο επηρεάζει τον βαθμό απόδοσης η χρήση ενός γεωμετρικά πανομοιότυπου μαγνήτη μειωμένης παραμένουσας μαγνήτισης $B_{rem,x}$. Επίσης, θα εξεταστεί και η περίπτωση χρήσης μαγνήτη μεγαλύτερης παραμένουσας μαγνήτισης, αν και κατα πάσα πιθανότητα θα κρίνεται απαγορευτικός για χρήση σε ανθρώπινο οργανισμό, αλλά και μόνο για τις ανάγκες της μελέτης περίπτωσης. Παρακάτω παρουσιάζονται τα αντίστοιχα στιγμιότυπα για $B_{rem,x} = 1.5, 2, 2.5$ T για την ενδιάμεση τιμή μέγιστης ταχύτητας $U_{max} = 0.4$ m/s και διατηρώντας τις ίδιες τιμές για τις υπόλοιπες παραμέτρους.

Από τα παρακάτω στιγμιότυπα αλλά και το διάγραμμα της απόδοσης φαίνεται η μείωση της ισχύος του





Σχήμα 3.10: Κατανομή σωματιδίων σε διάφορα στιγμιότυπα για παραμένουσα μαγνήτιση μαγνήτη $B_{rem,x} = 1.5, 2, 2.5$ T (scaling ακτίνας σωματιδίων x40).

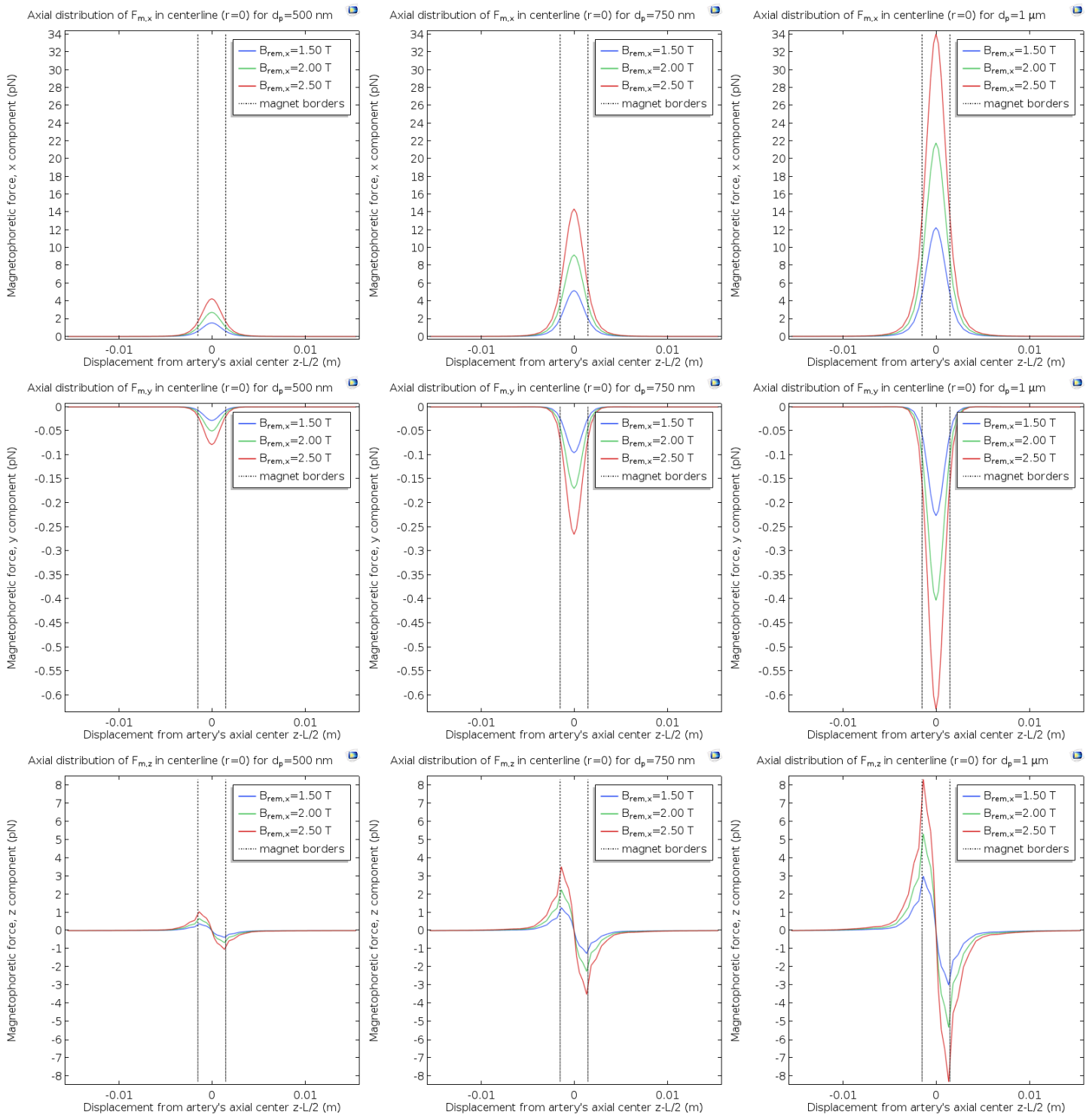


Σχήμα 3.11: Βαθμός απόδοσης συναρτήσει του χρόνου για τις 3 $B_{rem,x}$ και $U_{max} = 0.4$ m/s.

μαγνήτη κατά 25% να επιφέρει σχεδόν υποτετραπλασιασμό του βαθμού απόδοσης με παγίδευση μόλις 2 σωματιδίων από τα 1000. Από την άλλη, 25% αύξηση στην ισχύ του μαγνήτη σχεδόν διπλασιάζει τον αριθμό των παγιδευμένων σωματιδίων φτάνοντας τα 13. Προφανώς δεν πρέπει να γίνεται απόλυτη αποδοχή των μεταβολών που επιφέρουν στην απόδοση οι διακυμάνσεις των $B_{rem,x}$ και U_{max} , καθώς η προσομοίωση εξετάζει ένα πολύ μικρό αριθμό σωματιδίων (1000) σχετικά με τον πραγματικό αριθμό που βρίσκεται σε μία τυπική χορήγηση MNPs που είναι εύρους $10^6 - 10^9$ και έτσι στην είσοδο η κατανομή των σωματιδίων δεν είναι όσο πλήρης θα ήταν για τέτοιου μεγέθους τιμών που σημαίνει ότι εξετάζονται περιορισμένες αρχικές θέσεις σωματιδίων που όπως θα φανεί και στη συνέχεια παίζουν κείμερο ρόλο στην παγίδευση ενός σωματιδίου. Το ίδιο ισχύει και για την κατανομή μεγέθους των σωματιδίων τα οποία, μπορεί μεν να έχουν ομοιόμορφη κατανομή μέσα στην αρτηρία, αλλά κάθε στοιχείου του χωρίου Ω_2 δεν έχει κατανάγκη αντιπροσωπευτικό δείγμα σωματιδίων από όλο το εύρος μεγέθους (500 nm – 1 μm).

Για την παραμετρική ανάλυση του $B_{rem,x}$ με σταθερή $U_{max} = 0.4$ m/s παράγεται το διάγραμμα κάθε συνιστώσας της μαγνητοφορητικής δύναμης που ασκείται σε σωματίδια που βρίσκονται κατά μήκος της γραμμής που ορίζει το αξονικό κέντρο της αρτηρίας, ώστε αφενός να υπάρχει μια εικόνα του μεγέθους της \vec{F}_m και αφετέρου να γίνει κατανοητή η συνεισφορά κάθε συνιστώσας στην προσέλκυση ενός σωματιδίου στο σημείο στόχος. Παρακάτω παρουσιάζονται 9 διαγράμματα 3 για κάθε συνιστώσα της \vec{F}_m με ενδεικτικά μεγέθη σωματιδίων $d_p = 500$ nm, 750 nm, 1 μm. Η \vec{F}_m της σχέσης 3.4 αναλύεται σε,

$$\vec{F}_m \begin{cases} F_{m,x} = \omega_{m,p} 2\pi r_p^3 \mu_0 \mu_r f K \left(\frac{\partial H_{ext,x}^2}{\partial x} + \frac{\partial H_{ext,y}^2}{\partial x} + \frac{\partial H_{ext,z}^2}{\partial x} \right) \\ F_{m,y} = \omega_{m,p} 2\pi r_p^3 \mu_0 \mu_r f K \left(\frac{\partial H_{ext,x}^2}{\partial y} + \frac{\partial H_{ext,y}^2}{\partial y} + \frac{\partial H_{ext,z}^2}{\partial y} \right) \\ F_{m,z} = \omega_{m,p} 2\pi r_p^3 \mu_0 \mu_r f K \left(\frac{\partial H_{ext,x}^2}{\partial z} + \frac{\partial H_{ext,y}^2}{\partial z} + \frac{\partial H_{ext,z}^2}{\partial z} \right) \end{cases} \quad (3.10)$$



Σχήμα 3.12: Μεταβολή των $F_{m,x}$, $F_{m,y}$, $F_{m,z}$ αξονικά κατά μήκος της γραμμής $x=y=0$ για 3 μεγέθη σωματιδίων με βάση τα αποτελέσματα της παραμετρικής ανάλυσης του $B_{rem,x}$.

Όπως και στη περίπτωση της πυκνότητας μαγνητικής ροής του σχήματος 3.5, η κυριάρχη συνιστώσα είναι αυτή στη διεύθυνση x με κορυφή από τα 1.5 pN για το μικρότερο μέγεθος των σωματιδίου και τη περίπτωση της μικροτερης ισχύς μαγνήτη έως τα 34 pN για σωματίδια 1 μm και $B_{rem,x} = 2.5 \text{ T}$. Η $F_{m,x}$ ωθεί ουσιαστικά τα σωματίδια προς την θετική φορά της x διεύθυνσης που είναι η μεριά του μαγνήτη, με μέγιστη ώθηση για $z = L/2$. Αντίστοιχα, και η $F_{m,y}$ παρουσιάζει ένα ακρότατο αυτή τη φορά ελάχιστο μίας και έχει αρνητική τιμή, ωθώντας τα σωματίδια προς την συμμετρική επιφάνεια. Συνεπώς από τις δύο οριζόντιες συνιστώσες κυρίως η $F_{m,x}$ και λιγότερο η $F_{m,y}$ είναι υπεύθυνες για την προσέλκυση και παγίδευση των MNPs προς τη μεριά του μαγνήτη. Όσον αφορά την κατακόρυφη συνιστώσα $F_{m,z}$ αυτή παρουσιάζει δύο ακρότατα κοντά στα γεωμετρικά όρια του μαγνήτη, ένα μέγιστο πριν το κέντρο του και ένα ελάχιστο μετά από αυτό. Χάριν σε αυτήν την συνιστώσα ένα σωματίδιο που κινείται μέσα στην αρτηρία, αν το πεδίο είναι αρκετά ισχυρό τότε επιταχύνει καθώς προσεγγίζει το ύψος του μαγνήτη μέχρι το $z = L/2$ όπου η $F_{m,z}$ απο θετική γίνεται μηδέν και έπειτα όταν ξεπεράσει το αξονικό κέντρο αρχίζει η επιβράδυνση του αφού η $F_{m,z}$ είναι πλέον αρνητική.

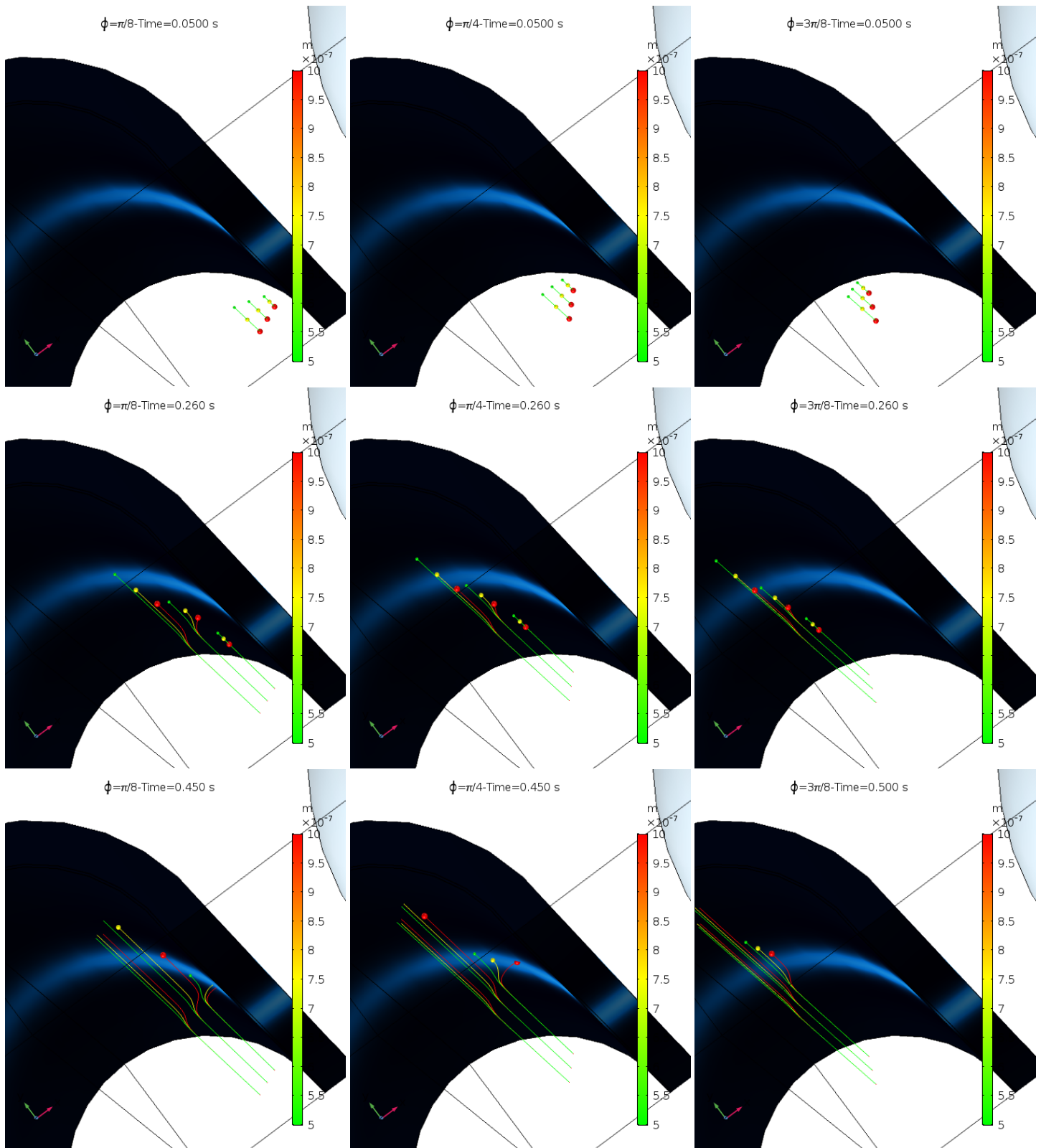
3.5 Επίδραση του σημείου έγχυσης των MNPs

Προηγουμένως, μελετήθηκε η παγίδευση μαγνητικών σωματιδίων τα οποία απελευθερώνονται σε όλη την επιφάνεια της εισόδου με κατανομή ανάλογη της νόρμας της ταχύτητας. Όπως ήδη ίσως έχει γίνει αντιληπτό το σημείο εισόδου του σωματιδίου στον όγκο ελέγχου παίζει καθοριστικό ρόλο στην πορεία που θα ακολουθήσει το σωματίδιο μέσα στο συμμετρικό κύλινδρο της αρτηρίας για δύο λόγους. Πρώτον ένα σωματίδιο που είναι κοντά στο τοίχωμα της μεριάς του μαγνήτη ασκείται σε αυτό μεγαλύτερης έντασης πεδίο H_{ext} από ότι ένα άλλο ίδιου μεγέθους και χαρακτηριστικών σε πιο μακρινή απόσταση. Επίσης το δεύτερο σωματίδιο κατά πάσα πιθανότητα θα βρίσκεται σε περιοχή μεγαλύτερης ταχύτητας του ρευστού, δηλαδή, θα δέχεται ισχυρότερη δύναμη \vec{F}_d την οποία η ασθενέστερη δύναμη \vec{F}_m θα αδυνατεί να υπερβεί. Έτσι, η τροχιά είτε θα παρουσιάζει μικρές παρεκκλίσεις είτε θα μένει τελείως ανεπηρέαστη από το μαγνητικό πεδίο. Για να διαπιστωθεί και γραφικά αυτό το συμπέρασμα, στη παραπάνω προσομοίωση για $U_{max} = 0.2 \text{ m/s}$ και $B_{rem,x} = 2 \text{ T}$ μεταβάλλονται οι συνθήκες απελευθέρωσης των σωματιδίων σε τύπου έγχυσης από συγκεκριμένο σημείο σαν να γίνεται μέσω μίας υψηλής ακρίβειας βελόνα σύριγγας. Συγκεκριμένα, γίνεται έγχυση σε 3 κομμάτια (slices) της αρτηρίας για $\varphi = \pi/8, \pi/4, 3\pi/8$ όπου σε κάθε κομμάτι επιλέγονται 3 σημεία μικρής, μεσαίας και μεγάλης αποστασης στην συνιστώσα r ενός υποθετικού κυλινδρικού συστήματος συντεταγμένων τα οποία αναγράφονται στο πίνακα 3.4. Από τις 3 θέσεις έγχυσης σε κάθε κομμάτι απελευθερώνονται 3 σωματίδια διαφορετικών μεγεθών με $d_p = 500 \text{ nm}, 750 \text{ nm}, 1 \mu\text{m}$ σε χρόνους $t = 0.000, 0.025, 0.050 \text{ sec}$ αντίστοιχα.

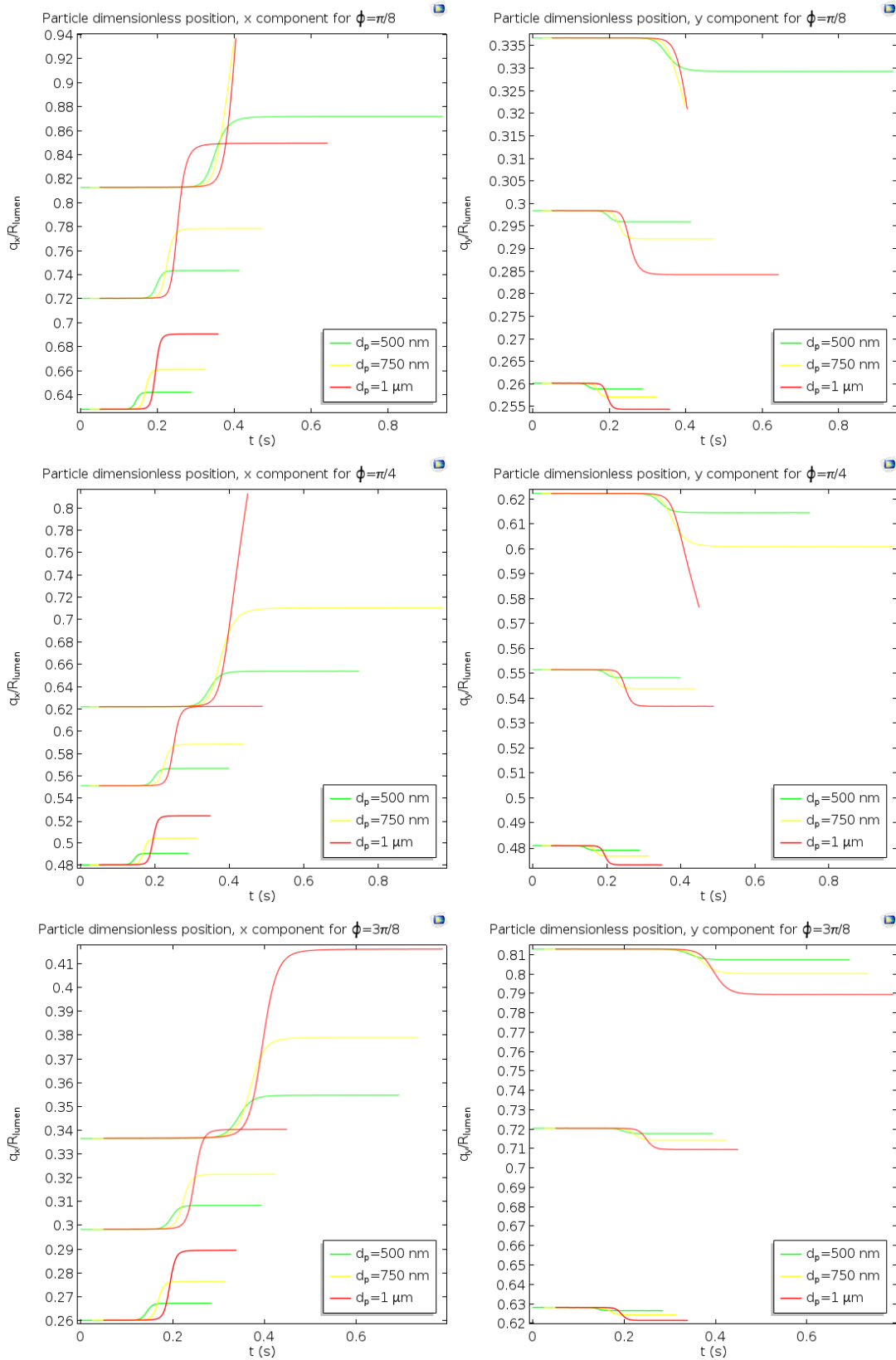
Πίνακας 3.4: Συντεταγμένες σημείων απελευθέρωσης σωματιδίων για τα 3 σημεία κάθε αξιμουθιακής γωνίας φ .

Θέσεις	$\varphi = \pi/8$			$\varphi = \pi/4$			$\varphi = 3\pi/8$		
	q_x (μm)	q_y (μm)	q_z (μm)	q_x (μm)	q_y (μm)	q_z (μm)	q_x (μm)	q_y (μm)	q_z (μm)
Σημείο 1	487	202	0	373	373	0	202	487	0
Σημείο 2	558	231	0	427	427	0	231	558	0
Σημείο 3	630	261	0	482	482	0	261	630	0

Παρακάτω παρατίθενται 3 στιγμιότυπα της τροχιάς των σωματιδίων για κάθε κομμάτι καθώς και 1D διαγράμματα της θέσης στον άξονα x (q_x) και y (q_y) συναρτήσεως του χρόνου.



Σχήμα 3.13: Τροχιές των MNPs από διαφορετικές θέσεις και γωνίες φ για σωματίδια μεγέθους $d_p = 500$ nm (πράσινα), 750 nm (κίτρινα), $1 \mu\text{m}$ (κόκκινα) σε διάφορα στιγμιότυπα για $U_{max} = 0.2$ m/s και $B_{rem,x} = 2$ T (scaling ακτίνας σωματιδίων x30).



Σχήμα 3.14: Χρονική μεταβολή της θέσης των MNPs της συνιστώσας x και y για όλες τις περιπτώσεις με $U_{max} = 0.2$ m/s και $B_{rem,x} = 2$ T.

Στα διαγράμματα του σχήματος 3.14 αποτυπώνεται και ποσοτικά η παρέκκλιση της πορείας κάθε σωματιδίου για τις θέσεις 1, 2, 3 των 3 γωνιών φ (βλ. πίνακα 3.4) σε όρους αδιάστατων συντεταγμένων θέσης των αξόνων x, y . Επειδή αυτά τα διαγράμματα δημιουργήθηκαν για να αναπαριστούν την πορεία των σωματιδίων σε κάθε άξονα για όγκο ελέγχου τον αυλό της αρτηρίας, τα σωματίδια τα οποία τελικά προσκολλώνται στο τοίχωμα διακρίνονται από την εξαφάνιση της καμπύλης σε κάποιο σημείο κοντά στον αξονικό μέσο της. Όπως φαίνεται από τα παραπάνω διαγράμματα, κάθε τροχιά σωματιδίου επηρεάζεται, είτε ολικά επιφέροντας την παγίδευσή του, είτε μερικώς με μία μικρή ή μεγάλη εκτροπή από την αρχική πορεία του. Για μία δεδομένη θέση η εκτροπή της πορείας είναι μεγαλύτερη όσο αυξάνεται το μέγεθος των σωματιδίων. Στη πρώτη περίπτωση για $\varphi = \pi/8$ παρατηρούνται οι μεγαλύτερες παρεκκλίσεις στη τροχιά των σωματιδίων διότι η θέση των σωματιδίων είναι η κοντινότερη στο μαγνήτη με τα σωματίδια της θέσης 1 (η πιο κοντινή στο μαγνήτη) να παγιδεύονται όλα εκτός του μικρότερου μεγέθους που δραπετεύει. Στη δεύτερη περίπτωση για $\varphi = \pi/4$ μοναδικό σωματίδιο που εγκλωβίζεται είναι αυτό του 1 μm της θέσης 1 ενώ όλα τα υπόλοιπα απλα παρεκκλίνουν λίγο από την πορεία τους. Τέλος, στη θέση 3 δεν παρατηρείται καμία ολοκληρωτική έλξη σωματιδίου στο σημείο στόχο αφού η ελκτική δύναμη \vec{F}_m δεν είναι αρκετή ώστε να υπερνικήσει την \vec{F}_d σε όλο το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να καταλήξει το σωματίδιο στο τοίχωμα. Πάντως, ακόμα και αυτές οι μερικές εκτροπές μπορεί να είναι σημαντικές σε ρεαλιστικές γεωμετρίες αρτηρίας όπου η διάταξη στα ασθενή κύτταρα της αρτηρίας ενδέχεται να έχει παραμορφωθεί δημιουργώντας εξόγκωμα στον αυλό της αρτηρίας σε αυτό το σημείο και επιτρέποντας έτσι περισσότερα σωματίδια να συγκρούονται με το τοίχωμα και διεισδύουν σε αυτό.

Συμπεράσματα και προτάσεις για μελλοντική μελέτη

Αναφορικά με την μεταφορά μακρομορίων LDL στο αρτηριακό τοίχωμα

Από τα αποτελέσματα προκύπτει τιμή διατοιχωματικής ταχύτητας στην είσοδο του ενδοθηλίου $u_r = 2.29 \times 10^{-8}$ m/s παίρνοντας δείγμα από το αξονικό μέσο της αρτηρίας, που παραπέμπει σε πολύ χαμηλούς αριθμούς Re στα εσωτερικά του τοιχώματος. Η κατανομή της στο τοίχωμα παρουσιάζει γραμμικό προφίλ γεγονός που υποδεικνύει ότι ενδεχομένως να ήταν επαρκής η μοντελοποίηση της ροής στα πορώδη τοιχώματα μέσω του απλοποιημένου νόμου του Darcy τροποποιώντας κατάλληλα κάποιες συνοριακές συνθήκες. Αυτό περιλαμβάνει την παράλειψη του μη γραμμικού όρου των αδρανειακών επιδράσεων, του όρου της διόρθωσης Brinkman καθώς και του επιπλέον οσμωτικού όρου που επιδρά ελάχιστα στην ακρίβεια της ταχύτητας ($< 2\%$). Όσον αφορά την κατανομή της συγκέντρωσης στο τοίχωμα, επαληθεύεται για τις τιμές παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν ο πρωταγωνιστικός ρόλος που παίζει το ενδοθήλιο στην αντίσταση που φέρει στην διαπέραση του τοιχώματος από μόρια LDL. Παρόλο το εξαιρετικά μικρό πάχος του, σε αυτό επιτυγχάνεται μείωση της LDL σε τιμή μικρότερη του 5% συγκριτικά με την είσοδο στο ενδοθήλιο. Αυτή του η ιδιότητα να δρα ως επιλεκτική μεμβράνη δημιουργεί στην διεπιφάνεια αυλού-ενδοθηλίου θετικό οριακό στρώμα συγκέντρωσης, ένα φαινόμενο γνωστό ως πόλωση της συγκέντρωσης. Το πάχος οριακού στρώματος για τη δεδομένη γεωμετρία εκτιμάται ότι φτάνει κοντά στην έξοδο της αρτηρίας σε τιμές πάνω από 60 μm για την μεγαλύτερη συνθήκη υπέρτασης που επιβλήθηκε. Γενικά όλα τα αποτελέσματα της 2D προσομοίωσης ταυτίζονται με αντίστοιχες προσομοιώσεις της βιβλιογραφίας [55, 30], ενώ ακολουθούν και την γενικότερη τάση των πειράματικών δεδομένων από μετρήσεις σε αρτηρίες κουνελιών [39]. Το μοντέλο ωστόσο περιέχει πολλές παραδοχές και απέχει αρκετά από τη πλήρη περιγραφή της πραγματικής διεργασίας. Αυξάνοντας την πολυπλοκότητα του μοντέλου θα μπορούσε κανείς να συμπεριλάβει:

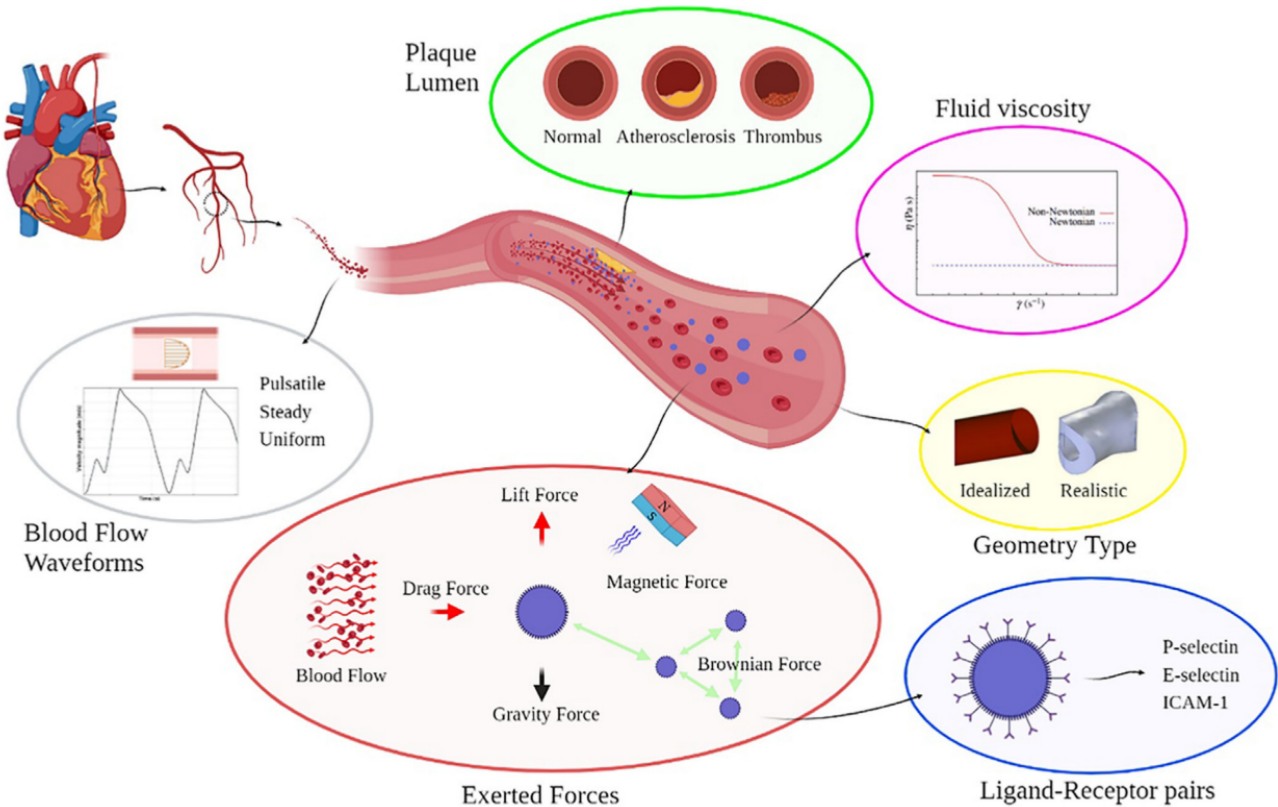
- Ακόμα αναλυτικότερο μοντέλο στρωμάτων για το τοίχωμα συμπεριλαμβάνοντας επιπλέον μεμβράνες, όπως αυτή του γλυκοκάλυκα που είναι προσδεμένη στο στρώμα του ενδοθηλίου και η ύπαρξη ή όχι αυτού φαίνεται να επηρεάζει την όλη διεργασία μεταφοράς μάζας[35].
- Την πραγματική γεωμετρία της αρτηρίας ενός ασθενή που πάσχει από φλεγμονικές παθήσεις όπως αυτή της αθηροσκλήρωσης που αυτόματα σημαίνει μετάβαση σε 3D γεωμετρία.
- Μη νευτωνική συμπεριφορά για τη ροή του αίματος στον αυλό της αρτηρίας και αντίστοιχο μη νευτωνικό μοντέλο για τη ροή στο πορώδες μέσο [23].
- Χρήση παλμικού προφίλ ταχύτητας στην είσοδο της αρτηρίας.
- Εφόσον έχει γίνει χρήση ρεαλιστικότερης γεωμετρίας με ανομοιομορφίες και καμπυλώσεις, συστήνεται η χρήση φυσιολογικών παραμέτρων που έχουν εξάρτηση από την τιμή της διατημητικής τάσης του τοιχώματος (WSS) [29].

- Αντιμετώπιση αρτηριακού τοιχώματος ως ελαστικό μέσο και μελέτη της αλληλεπίδρασης αίματος και δομής του τοιχώματος (fluid structure interaction) μέσω της ελαστοδυναμικής εξίσωσης [15].

Αναφορικά με την παγίδευση MNPs σε σημεία του αρτηριακού τοιχώματος

Από τη προσομοίωση της τροχιάς μαγνητικών σωματιδίων (MNPs) σε 3D ιδανική γεωμετρία αρτηρίας υπό την επίρεια εξωτερικού μαγνητικού πεδίου προκύπτουν πολύ χαμηλές τιμές για την αποδοτικότητα παγίδευσης σωματιδίων μεγέθους 500 nm – 1 μm. Αυτό κάθε άλλο παρά ενθαρρυντικό μπορεί να είναι για τα συστήματα διανομής φαρμακών. Δεδομένου μάλιστα ότι προτιμάται σε πολλές εφαρμογές σωματίδια ακόμα χαμηλότερης διαμέτρου ώστε α) να μπορούν να περνούν μέσα από τις οπές των κυτταρικών συνδέσεων, β) να βρίσκονται στη υπερπαραμαγνητική τους κατάσταση και, γ) να βρίσκονται μέσα στο επιθυμητό εύρος που χαρακτηρίζεται από αυξημένο χρόνο ημιζωής τους στο κυκλοφορικό σύστημα, η παγίδευση των MNPs γίνεται ακόμα πιο δύσκολη, αφού η δύναμη προσέλκυσής τους \vec{F}_m στο σημείο στόχο είναι ανάλογη του όγκου του μαγνητικού περιεχομένου τους. Βεβαίως οι αποδόσεις παρουσιάζουν διακυμάνσεις για αρτηρίες διαφορετικών ταχυτήτων ροής αίματος με αρτηρίες χαμηλότερων ταχυτήτων να διευκολύνουν την παγίδευση των σωματιδίων λόγω μειωμένης οπισθέλκουσας δύναμης \vec{F}_d . Συγκεκριμένα, για τις 3 τιμές της U_{max} που μελετήθηκαν ο ποσοστιαίος βαθμός απόδοσης ξεπέρασε την μονάδα για $U_{max} = 0.2$ m/s (1.4%), ενώ μειώθηκε σε λιγότερο του 1/3 για $U_{max} = 0.6$ m/s (0.4%). Σίγουρα η αύξηση της έντασης του μαγνητικού πεδίου μπορεί να ενισχύσει τις αποδόσεις όμως τα όρια έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού σε μαγνητικά πεδία θέτουν όρια σε αυτή την αύξηση. Για την χαμηλότερη τιμή παραμένουσας μαγνήτισης $B_{rem,x} = 1.5$ T που μελετήθηκε, εκτιμήθηκε μία απόδοση καθοδήγησης σωματιδίων μόλις 0.2% ή οποία με την αύξηση της μαγνήτισης του μόνιμου μαγνήτη έφτασε μέχρι 1.3% για $B_{rem,x} = 2.5$ T. Όπως φάνηκε όμως στη ανάλυση που ακολούθησε, η σχετική απόσταση μεταξύ του σωματιδίου και μαγνήτη στην είσοδο της του όγκου ελέγχου της αρτηρίας είναι κομβικής σημασίας κι συνεπώς αν είναι εφικτή η στοχευμένη έγχυση του φαρμάκου κοντά στη μεριά του τοιχώματος των ασθενών κυττάρων, και άρα του μαγνήτη, η απόδοση της παγίδευσης των σωματιδίων μπορεί να αλλάξει δραματικά προς το καλύτερο. Προφανώς οι αποδόσεις που εκτιμήθηκαν είναι βασισμένες στην ιδανική περίπτωση γεωμετρίας αρτηρίας χωρίς να λαμβάνονται υπόψιν ανακυκλοφορία μέρους των σωματιδίων από το ίδιο σημείο ή δίνες στη ροή του αίματος που προκύπτουν από τις διακλαδώσεις και ανωμαλίες ενός πραγματικού αγγείου που μπορεί να παρασύρουν τα σωματίδια προς οποιοδήποτε σημείο του τοιχώματος. Στην προσπάθεια να προσομοιωθούν με την μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια οι τροχιές των σωματιδίων σε ένα πραγματικό αγγείο οι βασικές πτυχές του προβλήματος μοντελοποίησης στις οποίες πρέπει κανείς να επικεντρωθεί, οι οποίες αναπαρίστανται και στο παρακάτω σχήμα, θα είναι οι εξής:

- Χρήση ρεαλιστικής γεωμετρίας από απεικόνιση X-ray αγγειογραφήματος (XRA) ή υπολογισμένης τομογραφίας αγγειογραφήματος (CTA) ανθρώπινης αρτηρίας λαμβάνοντας υπόψιν και την κατάσταση υγείας της (ύπαρξη πλάκας, θρόμβου, όγκου κλπ).
- Χρήση ρεαλιστικής κυματομορφής αίματος αντί για σταθερό προφίλ[1].
- Μοντελοποίηση του αίματος ως μη νευτωνικό, ειδικά για την περίπτωση των μικρότερων αρτηριών. Η μεταβλητότητα του ιξώδους του αίματος εξαρτάται και από τα επίπεδα αιματοκρίτη του αίματος (ποσοστό όγκου που καταλαμβάνουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια σε ένα δεδομένο όγκο αίματος) ο οποίος επηρεάζεται, κυρίως σε μικρά αγγεία, από το φαινόμενο Fahraeus-Lindqvist όπου παρατηρείται συσσώρευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο κέντρο της ροής του αίματος, αφήνοντας τις περιοχές κοντά στο τοίχωμα με μεγαλύτερο ποσοστό πλάσματος και άρα μικρότερο ιξώδες [47].



Σχήμα Σ: Υποδιαίρεση του προβλήματος μοντελοποίησης μεταφοράς φαρμακευτικών μαγνητικών φορέων σε σημεία ασθένειας του αρτηριακού τοιχώματος σε διάφορες πτυχές [17].

- Επαναξιολόγηση των θεωρούμενων δυνάμεων στην εφαρμογή του 2^{ου} νόμου του Newton, ειδικά για την περίπτωση φορτίων (cargo) σωματιδίων που περιέχουν αρκετά MNPs και οι διαστάσεις τους μπορεί να φτάνουν μέχρι και κάποιες δεκάδες μη κάνοντας για παράδειγμα δυνάμεις όπως αυτή της βαρύτητας ή των αλληλεπιδράσεων, πιο σημαντικές.
- Μοντελοποίηση MNPs διαφορετικού σχήματος π.χ. ραβδοειδή (rods), δισκοειδή (disks) για τα οποία έχει διαπιστωθεί μεγαλύτερη συσσώρευση σε συγκεκριμένα είδη καρκινικών κυττάρων [5].
- Εισαγωγή επιφανειακών χαρακτηριστικών για τη θεραπευτική στρώση των φαρμακευτικών σωματιδίων όπως συγκεκριμένοι δεσμοί υποδοχέων, συνδέτων (ligand receptor bond) με χημική συγγένεια σε επιφανειακά προσκολλημένα μόρια που απαντώνται σε ασθενή ενδοθηλιακά κύτταρα όπως ICAM-1, E-selectin, P-selectin κλπ. Σε μια τέτοια προσέγγιση, είναι εφικτή η επιλογή μοντέλων βιοπροσκόλλησης μέσω των οποίων υπολογίζεται η πιθανότητα ανάπτυξης επιτυχημένων δεσμών μεταξύ σωματιδίων και των στοχευμένων υποδοχέων [17].
- Υιοθέτηση μεγαλύτερης ακρίβειας σχέσεων για την μαγνήτιση των σωματιδίων, μιας και η ένταση του πεδίου που χρησιμοποιείται φτάνει την μαγνήτιση των σωματιδίων κοντά στην μαγνήτιση κόρου, όπως αυτή του Langevin για αμελητέα μαγνητική ανισοτροπία ή άλλες συναρτήσεις που λαμβάνουν υπόψιν ανισότροπη συμπεριφορά [12, 8].
- Μελέτη διαφορετικού σχήματος αλλά και διατάξεων του μαγνήτη (π.χ. διάταξη Halbach) για καλύτερη παγίδευση σωματιδίων [3].

- Δυναμική μοντελοποίηση με την εισαγωγή ηλεκτρομαγνήτη και δυνατότητα αριστοποίησης του επαγόμενου δυναμικού μαγνητικού πεδίου μέσω αλγορίθμου βέλτιστου ελέγχου της τροφοδοσίας του ρεύματός του[16].
- Μελέτη της αλληλεπίδρασης των MNPs με το αρτηριακό τοίχωμα. Συγκεκριμένα, εκτίμηση του αριθμού των σωματιδίων που διαπερνούν τα διάφορα στρώματα του τοιχώματος υλοποιώντας ένα στοχαστικό μοντέλο συγκρούσεων με τη τεχνική Kinetic Monte carlo[19] .

Παράρτημα Α'

Μαγνητοφορετική δύναμη

Α'.1 Δυναμικό για σκληρούς σιδηρομαγνήτες

Η γενική λύση της εξίσωσης 2.18 δίνεται από τον παρακάτω τύπο,

$$V_m = -\frac{1}{4\pi} \int_V \frac{\nabla' \cdot \vec{M}(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' + \frac{1}{4\pi} \oint_S \frac{\vec{n}' \cdot \vec{M}(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} da' \quad (\text{A'.1})$$

,όπου οι μεταβλητές με το σύμβολο "' " αφορούν το σημείο του χώρου όπου επάγεται το μαγνητικό πεδίο. Εφαρμόζοντας το θεώρημα απόκλισης του Gauss και αναπτύσσοντας τον όρο $\nabla' \cdot (f\vec{u})$ προκύπτει ότι,

$$\int_{\Omega} \nabla' \cdot (f\vec{u}) d\Omega = \oint_{\Gamma} f\vec{u} \cdot \vec{n} d\Gamma \Rightarrow \int_{\Omega} f\nabla' \cdot \vec{u} d\Omega = \oint_{\Gamma} f\vec{u} \cdot \vec{n} d\Gamma - \int_{\Omega} \nabla' f \cdot \vec{u} d\Omega \quad (\text{A'.2})$$

Για $f = \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|}$, $\vec{u} = \vec{M}(\vec{r}')$ και λόγω της ισότητας $\nabla' \left(\frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \right) = -\nabla \left(\frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \right)$ η Α'.1 γίνεται,

$$V_m = \frac{1}{4\pi} \int_V \vec{M}(\vec{r}') \cdot \nabla' \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' = -\frac{1}{4\pi} \nabla \cdot \int_V \frac{\vec{M}(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' \quad (\text{A'.3})$$

Μακριά από τη περιοχή που επιδρά η μαγνήτιση το δυναμικό προσεγγίζεται ως[25],

$$V_m(\vec{r}) \approx -\frac{1}{4\pi} \nabla \left(\frac{1}{r} \right) \cdot \int_V \vec{M}(\vec{r}') d^3r' = \frac{\vec{m} \cdot \vec{r}}{4\pi r^3} \quad (\text{A'.4})$$

1

$$\nabla \left(\frac{1}{r^n} \right) = \left(\frac{\partial}{\partial x} \mathbf{i} + \frac{\partial}{\partial y} \mathbf{j} + \frac{\partial}{\partial z} \mathbf{k} \right) \left(\frac{1}{(x^2 + y^2 + z^2)^{n/2}} \right) = \frac{-n}{(x^2 + y^2 + z^2)^{\frac{n+2}{2}}} (x \mathbf{i} + y \mathbf{j} + z \mathbf{k}) = -\frac{n\vec{r}}{r^{n+2}}$$

Α'.2 Απλοποίηση μαγνητοφορετικής δύναμης

Η δύναμη που ασκείται από ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο πάνω σε ένα σωματίδιο με τη προσέγγιση διπόλου ισούται με,

$$\vec{F}_m = \nabla (\vec{m}_{eff} \cdot \vec{B}_{total}) = (\vec{B}_{total} \cdot \nabla) \vec{m}_{eff} + (\vec{m}_{eff} \cdot \nabla) \vec{B}_{total} + \vec{B}_{total} \times (\nabla \times \vec{m}_{eff}) + \vec{m}_{eff} \times (\nabla \times \vec{B}_{total}) \quad (A'.5)$$

Γίνεται η προσέγγιση ότι η \vec{m}_{eff} δεν έχει χωρική εξάρτηση που συνήθως ισχύει όταν πρόκειται για νανοσωματίδια οπότε απαλείφεται ο πρώτος και ο τρίτος όρος. Ακόμα, μηδενίζεται και ο τελευταίος όρος καθώς η πυκνότητα μαγνητική ροής από το νόμο του Ampère και λόγω ομοιόμορφης μαγνήτισης είναι αστρόβιλη. Συνεπώς, η έκφραση της δύναμης απλοποιείται σε,

$$\vec{F}_m = (\vec{m}_{eff} \cdot \nabla) \vec{B}_{total} \quad (A'.6)$$

Η παραπάνω έκφραση είναι μία καλή προσέγγιση για ισότροπα νανοσωματίδια όπου αγνοούνται ισχυρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Παρόλα αυτά για την ανάλυση σιδηρομαγνητικών σωμάτων όπου παρουσιάζουν μη γραμμική ή ανισότροπη συμπεριφορά μαγνήτισης τότε η ισχύς της παραπάνω εξίσωσης δεν είναι δεδομένη [6].

Α'.3 Φαινόμενη μαγνητική διπολική ροπή m_{eff}

Η εξίσωση 2.17 για μέσο (ρευστό) γραμμικής μαγνήτισης και ομοιόμορφης μ_f παίρνει τη μορφή διαφορικής εξίσωσης τύπου Laplace,

$$\nabla \cdot (\mu_f \nabla V_m) = \nabla^2 V_m = 0 \quad (A'.7)$$

Για τη περίπτωση ιδανικών σφαιρικών μαγνητικών σωματιδίων με ομοιόμορφη μαγνήτιση παράλληλη στον άξονα z η γενικότερη λύση της εξίσωσης A'.7 εντός και εκτός της σφαίρας είναι,

$$V_m = \sum_{l=0}^{\infty} \left(A_l r^l + \frac{B_l}{r^{l+1}} \right) P_l(\cos \theta) \quad (A'.8)$$

,οπου P_l τα πολώνυμα Legendre. Αποδεικνύεται ότι λόγω συνοριακών συνθηκών μόνο ο όρος για $l = 1$ επιβιώνει. Συνεπώς θεωρείται η παρακάτω ειδική λύση της εξίσωσης που μάλιστα χωρίζεται σε εντός και εκτός του σωματιδίου καθώς εντός του πρέπει $B_l = 0$ για να είναι πεπερασμένο το δυναμικό για $r = 0$.

$$V_m(r, \theta) = \begin{cases} V_{m,out} = -H_{ext} r \cos \theta + \frac{X \cos \theta}{r^2} & , r > r_p \\ V_{m,p} = -Y r \cos \theta & , r < r_p \end{cases} \quad (A'.9)$$

Στην διεπιφάνεια ρευστού-μαγνητών δηλαδή στην επιφάνεια των σφαιρών εφαρμόζονται συνοριακές

συνθήκες συνέχειας δυναμικού και πυκνότητας μαγνητικής ροής οπότε,

$$\text{B.C. 1} \quad V_{m,out}(r = r_p, \theta) = V_{m,p}(r = r_p, \theta) \Rightarrow Y = H_{ext} - \frac{X}{r_p^3} \quad (\text{A'.10})$$

$$\begin{aligned} \text{B.C. 2} \quad B_{r,out}(r = r_p, \theta) = B_{r,p}(r = r_p, \theta) \Rightarrow \mu_f H_{r,out} = \mu_0 (H_{r,p} + M_{r,p}) \Rightarrow \\ -\mu_f \frac{V_{m,out}}{\partial r} = \mu_0 \left(-\frac{V_{m,p}}{\partial r} + M_{r,p} \right) \Rightarrow \mu_f \left(H_{ext} \cos \theta + \frac{2X \cos \theta}{r_p^3} \right) = \mu_0 (Y \cos \theta + M_{r,p}) \end{aligned} \quad (\text{A'.11})$$

Από το σύστημα των παραπάνω συνοριακών συνθηκών προκύπτει ότι,

$$X = r_p^3 \left(\frac{\mu_0 - \mu_f}{\mu_0 + 2\mu_f} H_{ext} + \frac{\mu_0}{\mu_0 + 2\mu_f} \frac{M_{r,p}}{\cos \theta} \right)^2 = r_p^3 \left(\frac{\mu_0 - \mu_f}{\mu_0 + 2\mu_f} H_{ext} + \frac{\mu_0}{\mu_0 + 2\mu_f} M_p \right) \quad (\text{A'.12})$$

$$Y = \frac{3\mu_f}{\mu_0 + 2\mu_f} H_{ext} - \frac{\mu_0}{\mu_0 + 2\mu_f} \frac{M_{r,p}}{\cos \theta} = \frac{3\mu_f}{\mu_0 + 2\mu_f} H_{ext} - \frac{\mu_0}{\mu_0 + 2\mu_f} M_p \quad (\text{A'.13})$$

Το πεδίο μαγνητίζει τα σωματίδια επάγοντας σε αυτά μαγνητικές ροπές. Η μαγνητική ροπή κάθε σωματιδίου αναπαρίστανται ως η ισοδύναμη μαγνητική ροπή \vec{m}_{eff} σημειακού διπόλου που όταν βυθιστεί στο ίδιο ρευστό, τοποθετημένο στην ίδια θέση με το κέντρο του αρχικού σωματιδίου, θα παράξει το ίδιο διπολικό μαγνητοστατικό δυναμικό. Με βάση τη σχέση Α'.4 για το βαθμωτό δυναμικό προκύπτει ότι,

$$V_m \approx \frac{\vec{m}_{eff} \cdot \vec{r}}{4\pi r^3} = \frac{m_{eff} \cos \theta}{4\pi r^2} \quad (\text{A'.14})$$

Στην σχέση του $V_{m,out}$ της εξίσωσης Α'.9 ο πρώτος όρος σχετίζεται με το δυναμικό λόγω του επιβαλλόμενου εξωτερικού πεδίου \vec{H}_{ext} ενώ ο δεύτερος προκύπτει από το επαγόμενο πεδίο του σωματιδίου. Συγκρίνοντας τον δεύτερο όρο με την παραπάνω σχέση Α'.14 απορρέει για το μέτρο της ισοδύναμης μαγνητικής ροπής m_{eff} ότι[27],

$$m_{eff} = 4\pi X = 4\pi r_p^3 \left(\frac{\mu_0 - \mu_f}{\mu_0 + 2\mu_f} H_{ext} + \frac{\mu_0}{\mu_0 + 2\mu_f} M_p(H_p) \right) \quad (\text{A'.15})$$

Α'.4 Έκφραση μαγνητοφορετικής δύναμης για σωματίδια γραμμικής μαγνήτισης

Επειδή θεωρήθηκε μαγνήτιση παράλληλη στον άξονα z τότε θα είναι $M_p(H_{p,z})$. Συνεπώς πρέπει να υπολογιστεί το πεδίο μέσα στο σωματίδιο στη διεύθυνση z το οποίο λόγω αζιμουθιακής συμμετρίας θα ισούται με,

$$H_{p,z} = \vec{H}_p \cdot \mathbf{e}_z = \left(-\frac{\partial V_{m,p}}{\partial r} \mathbf{e}_r - \frac{1}{r} \frac{\partial V_{m,p}}{\partial \theta} \mathbf{e}_\theta \right) \cdot (\cos \theta \mathbf{e}_r - \sin \theta \mathbf{e}_\theta) = Y (\cos^2 \theta + \sin^2 \theta) = Y \quad (\text{A'.16})$$

$${}^2\vec{M}_p = M_p \mathbf{k} \Rightarrow \vec{M}_p \cdot \mathbf{e}_r = M_p \mathbf{k} \cdot \mathbf{e}_r = M_p (\cos \theta \mathbf{e}_r + \sin \theta \mathbf{e}_\theta) \cdot \mathbf{e}_r \Rightarrow M_{r,p} = M_p \cos \theta$$

Η παραπάνω σχέση ισχύει μόνο με τη παραδοχή ότι το πεδίο H_{ext} δεν είναι υπερβολικά μη ομογενές στο όγκο του σωματιδίου και άρα ως H_{ext} θεωρείται η αντίστοιχη τιμή του εξωτερικού πεδίου στο κέντρο του σωματιδίου. Σε διαφορετική περίπτωση στην παραγωγή στην εξίσωση Α'.16 θα είχε συνεισφορά και το $Y(r, \theta)$ για μεταβαλλόμενη τιμή $H_{ext}(r, \theta)$ και άρα και $M_p(r, \theta)$. Αντικαθιστώντας την Α'.16 στην Α'.13 και θεωρώντας γραμμική μαγνήτιση,

$$\begin{aligned} H_{p,z} &= \frac{3\mu_f}{\mu_0 + 2\mu_f} H_{ext} - \frac{\mu_0}{\mu_0 + 2\mu_f} M_p = \frac{3\mu_f}{\mu_0 + 2\mu_f} H_{ext} - \frac{\mu_0}{\mu_0 + 2\mu_f} \chi_p H_{p,z} \Rightarrow \\ H_{p,z} &= \frac{3\mu_f}{\mu_0 + 2\mu_f} \frac{1}{1 + \frac{\mu_0 \chi_p}{\mu_0 + 2\mu_f}} H_{ext} = \frac{3\mu_f}{\mu_p + 2\mu_f} H_{ext} \end{aligned} \quad (A'.17)$$

Συνεπώς, αντικαθιστώντας στην έκφραση της m_{eff} Α'.15 για γραμμική μαγνήτιση προκύπτει ότι [27],

$$\begin{aligned} m_{eff} &= 4\pi r_p^3 \left(\frac{\mu_0 - \mu_f}{\mu_0 + 2\mu_f} H_{ext} + \frac{\mu_0}{\mu_0 + 2\mu_f} \left(\frac{\mu_p}{\mu_0} - 1 \right) H_{p,z} \right) \Rightarrow \\ m_{eff} &= 4\pi r_p^3 \left(\frac{\mu_0 - \mu_f}{\mu_0 + 2\mu_f} H_{ext} + \frac{\mu_p - \mu_0}{\mu_0 + 2\mu_f} \frac{3\mu_f}{\mu_p + 2\mu_f} H_{ext} \right) \Rightarrow \\ m_{eff} &= 4\pi r_p^3 \left(\frac{(\mu_0 - \mu_f)(\mu_p + 2\mu_f) + 3\mu_f(\mu_p - \mu_0)}{(\mu_0 + 2\mu_f)(\mu_p + 2\mu_f)} \right) H_{ext} \Rightarrow \\ m_{eff} &= 4\pi r_p^3 \left(\frac{\mu_0(\mu_p - \mu_f) + 2\mu_f(\mu_p - \mu_f)}{(\mu_0 + 2\mu_f)(\mu_p + 2\mu_f)} \right) H_{ext} \Rightarrow \\ m_{eff} &= 4\pi r_p^3 \left(\frac{\mu_p - \mu_f}{\mu_p + 2\mu_f} \right) H_{ext} \end{aligned} \quad (A'.18)$$

Βιβλιογραφία

- [1] North Carolina Agricultural. Development of a Two-Way Coupled Eulerian – Lagrangian Computational Magnetic Nanoparticle Targeting Model for Pulsatile Flow in a Patient- Specific Diseased Left Carotid Bifurcation Artery. *Biomed. Eng. Soc.*, 2019.
- [2] L. Ai and K. Vafai. A coupling model for macromolecule transport in a stenosed arterial wall. *Int. J. Heat Mass Transf.*, 49(9-10):1568–1591, 2006.
- [3] Mojgan Alishiri, Sina Ebrahimi, Amir Shamloo, Ahmad Boroumand, and Mohammad R K Mofrad. Mechanics Drug delivery and adhesion of magnetic nanoparticles coated nanoliposomes and microbubbles to atherosclerotic plaques under magnetic and ultrasound fields. *Eng. Appl. Comput. Fluid Mech.*, 2021.
- [4] Myung Ki Baek, Hong Soon Choi, Ki Sik Lee, and Il Han Park. Numerical Analysis for Magnetophoretic Separation of Blood Cells in Fluid and Magnetic Field. *IEEE Trans. Appl. Supercond.*, 22(3):3–6, 2012.
- [5] Sutapa Barua and Samir Mitragotri. Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers : A review of current status and future prospects. *Nano Today*, 2014.
- [6] Peter Blümler. Realization and Applications to Nanoparticles and Cells. *MDPI*, 2021.
- [7] Silvana S S Cardoso and Julyan H E Cartwright. Dynamics of osmosis in a porous medium Subject Areas :. *R. Soc.*, 2014.
- [8] J Carrey, B Mehdaoui, and M Respaud. Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single- domain nanoparticles : Application to magnetic hyperthermia optimization Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles : Applicatio. *J. Appl. Phys.*, 083921(2011), 2012.
- [9] Stephen Chung and Kambiz Vafai. Effect of the fluid – structure interactions on low-density lipoprotein transport within a multi-layered arterial wall. *J. Biomech.*, 45(2):371–381, 2012.
- [10] Yip Wah Chung and Sossina M. Haile. Introduction to materials science and engineering. *Phys. Today*, 61(9):66–68, 2008.
- [11] J.M.D. Coey. *Magnetism and magnetic materials*. Cambridge University Press, New York, 2009.
- [12] P. J. Cregg and L. Bessais. Series expansions for the magnetisation of a solid superparamagnetic system of non-interacting particles with anisotropy. *J. Magn. Magn. Mater.*, 202(2):554–564, 1999.
- [13] P J Cregg, Kieran Murphy, and Adil Mardinoglu. Inclusion of interactions in mathematical modelling of implant assisted magnetic drug targeting. *Appl. Math. Model.*, 36(1):1–34, 2012.

- [14] Malay K Das, Partha P Mukherjee, and Muralidhar K. *Mechanical Engineering Series Modeling Transport Phenomena in Porous Media with Applications*. Springer International Publishing AG, 2018.
- [15] Amin Deyranlou, Hamid Niazmand, and Mahmood-reza Sadeghi. Low-density lipoprotein accumulation within a carotid artery with multilayer elastic porous wall : fluid – structure interaction and non-Newtonian considerations. *J. Biomech.*, pages 1–12, 2015.
- [16] Rikkert Van Durme, Guillaume Crevecoeur, Luc Dupré, and Annelies Coene. Model-based optimized steering and focusing of local magnetic particle concentrations for targeted drug delivery. *Drug Deliv.*, 28(1):63–76, 2021.
- [17] Mohamadamin Forouzandehmehr, Ibrahim Ghoytasi, Amir Shamloo, and Soudabeh Ghosi. Materials & Design Particles in coronary circulation : A review on modelling for drug carrier design. *Mater. Des.*, 216:110511, 2022.
- [18] Edward P Furlani. Magnetic Biotransport : Analysis and Applications. *Materials (Basel)*., pages 2412–2446, 2010.
- [19] Daniela Garzón, Luz Helena Camargo, and Diego Julián Rodríguez. Collisions model between magnetic nanoparticles and the arterial wall. *J. Phys. Conf. Ser.*, 2090(1), 2021.
- [20] Alexandra Heidsieck and Bernhard Gleich. Analysis of Particle Trajectories for Magnetic Drug Targeting. *COMSOL Conf.*, 2010.
- [21] Thermal Hydraulics. Mathematical Modelling and Simulation of Atherosclerosis Formation and Progress : A Review. *Biomed. Eng. Soc.*, 2019.
- [22] Marcello Iasiello, Kambiz Vafai, Assunta Andreozzi, and Nicola Bianco. Effects of External and Internal Hyperthermia on LDL Transport and Accumulation Within an Arterial Wall in the Presence of a Stenosis Effects of External and Internal Hyperthermia on LDL Transport and Accumulation Within an Arterial Wall in the Presence o. *Biomed. Eng. Soc.*, (March 2015), 2014.
- [23] Marcello Iasiello, Kambiz Vafai, Assunta Andreozzi, and Nicola Bianco. Analysis of non-Newtonian effects on Low-Density Lipoprotein accumulation in an artery. *J. Biomech.*, 49(9):1437–1446, 2016.
- [24] Marcello Iasiello, Kambiz Vafai, Assunta Andreozzi, and Nicola Bianco. Engineering Boundary layer considerations in a multi-layer model for LDL accumulation. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, 0(0):1–9, 2018.
- [25] Jackson. *Classical Electrodynamics*. John Wiley & Sons, Inc, third edition, 1999.
- [26] Barbara M. Johnston, Peter R. Johnston, Stuart Corney, and David Kilpatrick. Non-Newtonian blood flow in human right coronary arteries: Steady state simulations. *J. Biomech.*, 37(5):709–720, 2004.
- [27] Thomas.B. Jones. (1995) T B Jones - Electromechanics of particles (Cambridge University Press).pdf, 1995.
- [28] Kambiz Vafai. *The Effective Permeability of Cracks and Interfaces in Porous Media*, volume 93. CRC Press, Taylor & Francis Group, third edit edition, 2012.
- [29] S Kenjereš, J P Van Der Krieke, and C Li. Endothelium resolving simulations of wall shear-stress dependent mass transfer of LDL in diseased coronary arteries. *Comput. Biol. Med.*, 114(May), 2019.

- [30] Sasa Kenjeres and Alexander De Loor. Modelling and simulation of low-density lipoprotein transport through multi-layered wall of an anatomically realistic carotid Modelling and simulation of low-density lipoprotein transport through multi-layered wall of an anatomically realistic carotid ar. *R. Soc.*, 2014.
- [31] Mehrzad Khakpour and Kambiz Vafai. Critical assessment of arterial transport models. 51:807–822, 2008.
- [32] Lydia I Kolitsi and Stergios G Yiantsios. Transport of nanoparticles in magnetic targeting : Comparison of magnetic , diffusive and convective forces and fluxes in the microvasculature , through vascular pores and across the interstitium. *Microvasc. Res.*, 130(March):104007, 2020.
- [33] Achilleas Krikas. A Review of CVD Atherosclerosis and Modelling. 2021.
- [34] M M Larimi, A Ramiar, and A A Ranjbar. Journal of Magnetism and Magnetic Materials Numerical simulation of magnetic nanoparticles targeting in a bifurcation vessel. *J. Magn. Magn. Mater.*, 362:58–71, 2014.
- [35] Xiao Liu, Yubo Fan, and Xiaoyan Deng. Effect of the endothelial glycocalyx layer on arterial LDL transport under normal and high pressure. *J. Theor. Biol.*, 283(1):71–81, 2011.
- [36] Thodsaphon Lunnoo and Theerapong Puangmali. Capture Efficiency of Biocompatible Magnetic Nanoparticles in Arterial Flow : A Computer Simulation for Magnetic Drug Targeting. *Nanoscale Res. Lett.*, 2015.
- [37] Milad Mahmoodpour, Mohammad Goharkhah, and Mehdi Ashjaee. Journal of Magnetism and Magnetic Materials Investigation on trajectories and capture of magnetic drug carrier nanoparticles after injection into a direct vessel. *J. Magn. Magn. Mater.*, (June):166065, 2019.
- [38] Mohammad K D Manshadi, Mahsa Saadat, Mehdi Mohammadi, Morteza Dejam, Reza Kamali, and Amir Sanati-nezhad. Delivery of magnetic micro / nanoparticles and magnetic-based drug / cargo into arterial flow for targeted therapy. *Drug Deliv.*, 25(1):1963–1973, 2018.
- [39] Guy Meyer, Regine Merval, and Alain Tedgui. Effects of Pressure-Induced Stretch and Convection on Low-Density Lipoprotein and Albumin Uptake in the Rabbit Aortic Wall. *Circ. Res.*, 79(3):532–540, 1996.
- [40] Christian Ingemann Mikkelsen. *Magnetic Separation and Hydrodynamic Interactions in Microfluidic Systems*. PhD thesis, Technical, 2005.
- [41] COMSOL Multiphysics. The COMSOL Multiphysics Reference Manual. *Manual*, pages 1–1336, 2015.
- [42] Ahmed Munaz, Muhammad J A Shiddiky, and Nam-trung Nguyen. Recent advances and current challenges in magnetophoresis based micro magnetofluidics. *Biomicrofluidics*, 12:031501, 2018.
- [43] A Nacev, C Beni, O Bruno, and B Shapiro. Journal of Magnetism and Magnetic Materials The behaviors of ferromagnetic nano-particles in and around blood vessels under applied magnetic fields \$. *J. Magn. Magn. Mater.*, 323(6):651–668, 2011.
- [44] Ali Nematollahi, Ebrahim Shirani, Mahmood Reza Sadeghi, and Iraj Mirzaee. Effects of shear-dependent transport properties on lumen surface concentration of LDL particles in stenosed carotid artery. *Meccanica*, 50(7):1733–1746, 2015.
- [45] Donald A. Nield and Adrian Bejan. *Convection in Porous Media*. Springer, fourth edition, 2013.

- [46] Ufuk Olgac, Dimos Poulidakos, Stefan C Saur, Hatem Alkadhi, and Vartan Kurtcuoglu. Patient-specific three-dimensional simulation of LDL accumulation in a human left coronary artery in its healthy and atherosclerotic states. 2009.
- [47] Brian D. Plouffe, Shashi K. Murthy, and Laura H. Lewis. Fundamentals and application of magnetic particles in cell isolation and enrichment: A review. *Reports Prog. Phys.*, 78(1), 2015.
- [48] Iris Rukshin, Josef Mohrenweiser, Pengtao Yue, and Shahriar Afkhami. Modeling superparamagnetic particles in blood flow for applications in magnetic drug targeting. *Fluids*, 2(2):1–12, 2017.
- [49] Antonis I Sakellarios, Michail I Papafaklis, Panagiotis Siogkas, Lambros S Athanasiou, Themistoklis P Exarchos, Konstantinos Stefanou, Christos V Bourantas, Katerina K Naka, Lampros K Michalis, Oberdan Parodi, and Dimitrios I Fotiadis. Patient-specific computational modeling of subendothelial LDL accumulation in a stenosed right coronary artery : effect of hemodynamic and biological factors. *AJP-Heart Circ Physiol*, (28), 2013.
- [50] Saqib Sharif, Kim Tien Nguyen, Doyeon Bang, Jong Oh Park, and Eunpyo Choi. Optimization of field-free point position, gradient field and ferromagnetic polymer ratio for enhanced navigation of magnetically controlled polymer-based microrobots in blood vessel. *Micromachines*, 12(4), 2021.
- [51] Nanfeng S Un, Nigel B Wood, Alun D Hughes, Simon A M Thom, and X Xu Yun. Fluid-Wall Modelling of Mass Transfer in an Axisymmetric Stenosis : Effects of Shear-Dependent Transport Properties. *Biomed. Eng. Soc.*, 34(7):1119–1128, 2006.
- [52] Stephen Whitaker. The Forchheimer Equation: A Theoretical Development. *Sci. Mater.*, pages 27–61, 1996.
- [53] Stephen Whitaker. *The Method of Volume Averaging*. Springer, 1 edition, 1999.
- [54] Stefan Wilhelm, Anthony J. Tavares, Qin Dai, Seiichi Ohta, Julie Audet, Harold F. Dvorak, and Warren C.W. Chan. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. *Nat. Rev. Mater.*, 1(April), 2016.
- [55] Ning Yang and Kambiz Vafai. Modeling of low-density lipoprotein (LDL) transport in the artery — effects of hypertension. *Int. J. Heat Mass Transf.*, 49:850–867, 2006.
- [56] Hugh D Young, Roger A Freedman, and A Lewis Ford. *University Physics with Modern Physics Technology Update: Pearson International Edition*. Jim Smith, 13th editi edition, 2013.
- [57] A Munir J Wang H S Zhou. Dynamics of capturing process of multiple magnetic nanoparticles in a flow through microfluidic bioseparation system. *Inst. Eng. Technol.*, (December 2008), 2009.