



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

Σχολή Χημικών Μηχανικών

ΤΟΜΕΑΣ II: Ανάλυσης, Σχεδιασμού και Ανάπτυξης Διεργασιών και Συστημάτων

# Μεταφορά σωματιδίων σε αρτηριακά τοιχώματα

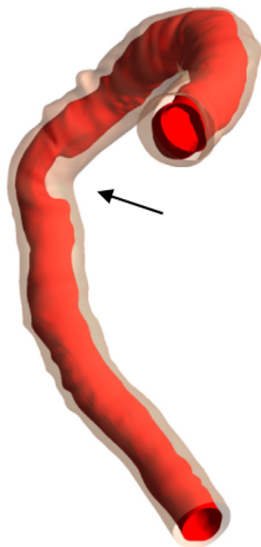
Διπλωματική εργασία του  
Δήμου Χρήστου

Επιβλέπων καθηγητής- Μιχάλης Καβουσανάκης  
Συνεπιβλέπων ερευνητής-Παναγιώτης Νεοφύτου

Φεβρουάριος 2023

- 1 Προσομοίωση μεταφοράς μακρομοριών LDL σε αρτηριακά τοιχώματα
- 2 Προσομοίωση παγίδευσης φαρμακευτικών μαγνητικών σωματιδίων σε σημεία του αρτηριακού τοιχώματος

# Γιατι ενδιαφέρει η κατανομή της LDL στο τοίχωμα?



Η ασθένεια της αθηρωματικής πλάκας → κύρια πηγή των καρδιακών παθήσεων και εγκεφαλικών

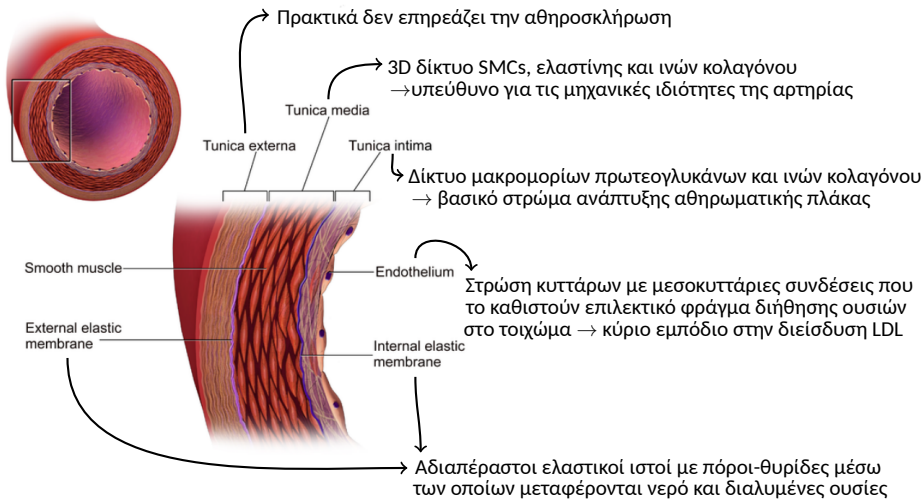
&

Η LDL → βασικό μακρομόριο για την γένεση και ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας

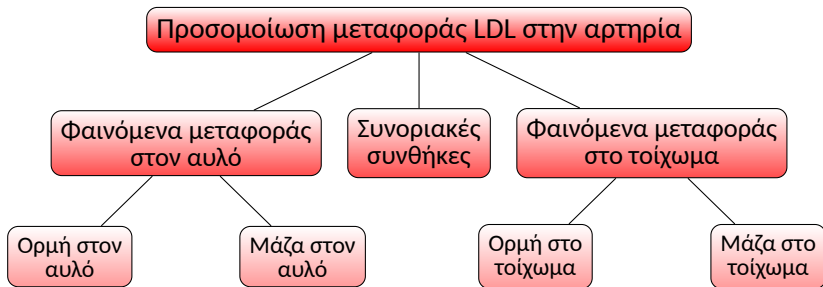


Για την κατανόηση των διεργασιών γένεσης και ανάπτυξης της πλάκας κρίνεται απαραίτητη η πρόβλεψη της κατανομής της LDL στο τοίχωμα!

# Δομή του αρτηριακού τοιχώματος



# Μεταφοράς ορμής και μάζας στον αυλό της αρτηρίας



# Μεταφορά ορμής στον αυλό της αρτηρίας

Για το αίμα γίνονται οι παραδοχές ότι πρόκειται για ένα ρευστό,

- ομογενές
- ασυμπίεστο
- νευτωνικό (για λόγους απλούστευσης...)

Επομένως για στρωτή ροή ισχύουν οι κλασικές εξισώσεις συνέχειας και ορμής (Navier-Stokes),

$$\nabla \cdot (\vec{u}) = 0$$

M.K.

$$\rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \rho(\vec{u} \cdot \nabla \vec{u}) = -\nabla p + \mu \nabla^2 \vec{u} + \vec{F}$$

Καμία

Για την μεταφορά μάζας χρησιμοποιείται η κλασική εξίσωση συναγωγής-διάχυσης-αντίδρασης (ADR) για ισοτροπική διάχυση μακρομορίων LDL στο ασυμπίεστο αίμα δηλαδή,

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

M.K. Καμία

# Εξίσωση συνέχειας και ορμής σε πορώδες μέσο

Μέσω μίας διαδικασίας εξαγωγής μακροσκοπικών εξισώσεων για πορώδες μέσο προκύπτει,

$$\nabla \cdot \langle \vec{u}_f \rangle = \nabla \cdot (\varepsilon \langle \vec{u}_f \rangle^f) = 0$$

$$\begin{aligned} \cancel{\frac{\rho_f}{\varepsilon} \frac{\partial \langle \vec{u}_f \rangle}{\partial t}} \xrightarrow{\text{M.K.}} &= -\nabla \langle p_f \rangle^f + \mu_f \mathbf{K}^{-1} \cdot \langle \vec{u}_f \rangle + \frac{\mu_{f,e}}{\varepsilon} \nabla^2 \langle \vec{u}_f \rangle + \langle \vec{F}_f \rangle^f \\ &\Downarrow \\ 0 &= -\nabla \langle p_f \rangle^f + \mu_f \mathbf{K}^{-1} \cdot \langle \vec{u}_f \rangle + \frac{\mu_{f,e}}{\varepsilon} \nabla^2 \langle \vec{u}_f \rangle + R_g T \sigma_d \nabla \langle c \rangle^f \end{aligned}$$

Οσμοτικός όρος που περιγράφει την επιπλέον αντίσταση από την σύγκρουση και ανάκλαση ενός κλάσματος  $\sigma_d$  μορίων LDL με το τοίχωμα



# Εξίσωση μεταφοράς μάζας σε πορώδες μέσο

Όσον αφορά την εξίσωση μεταφοράς μάζας του πλάσματος στο τοίχωμα...

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

M.K.  
↓

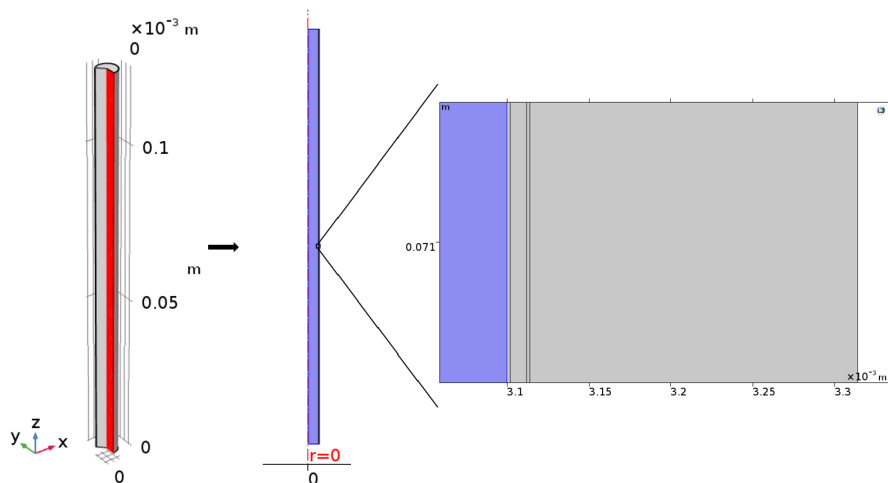
$$(1 - \sigma_f) \langle \vec{u}_f \rangle^f \cdot \nabla \langle c_i \rangle^f + \nabla \cdot \left( -\mathbf{D}_e \cdot \nabla \langle c_i \rangle^f \right) = -k_e \langle c_i \rangle^f$$

Όρος αντίδρασης (πρόσληψη LDL από SMCs) μόνο για το μέσο χιτώνα

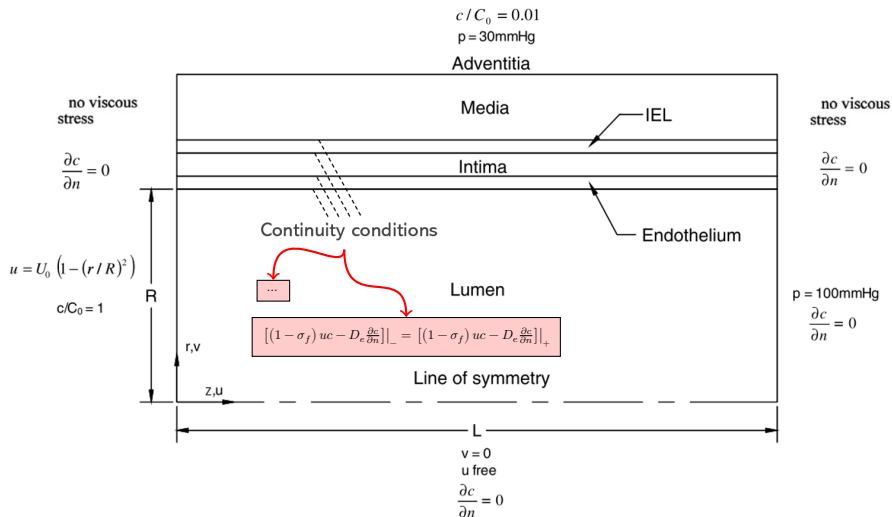
→ Συντελεστής φιλτραρίσματος Staverman για βιολογικές μεμβράνες...

# Γεωμετρία μοντέλου

Για μία εξιδανικευμένη γεωμετρία κυλινδρικού σχήματος προκύπτει αξονοσυμμετρικό πρόβλημα...

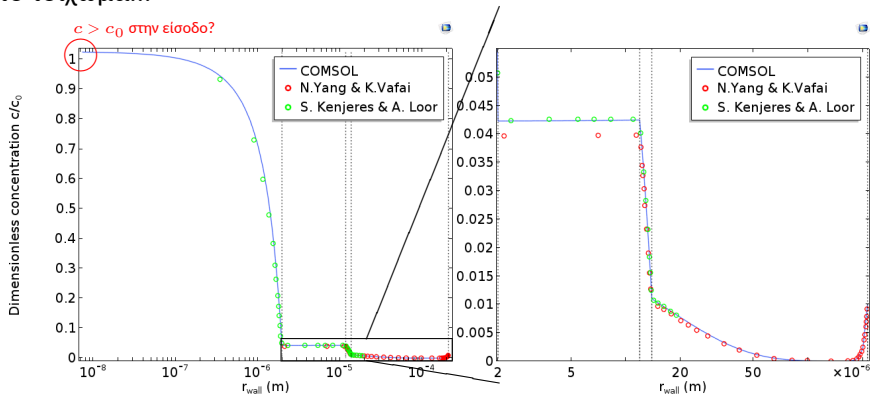


# Συνοριακές συνθήκες



# Αποτελέσματα 2D προβλήματος

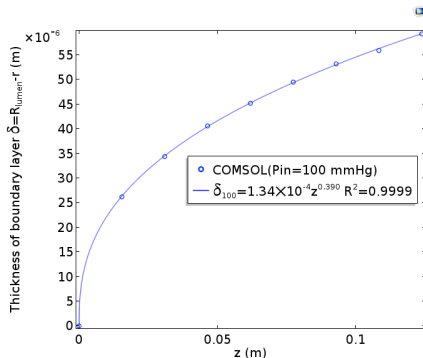
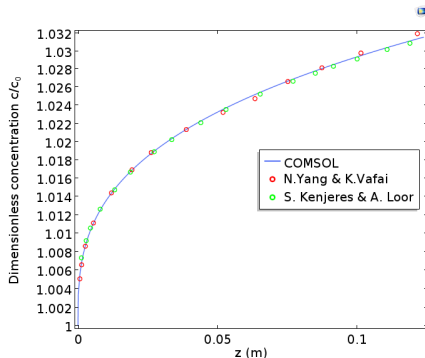
Οι εξισώσεις επιλύονται αριθμητικά εφαρμόζοντας τη μέθοδο FEM μέσω του λογισμικού COMSOL Multiphysics. Η κατανομή της συγκέντρωσης LDL στο τοίχωμα...



- ✓ Ταύτιση των αποτελεσμάτων με αντίστοιχες προσομοιώσεις της βιβλιογραφίας!

# Αποτελέσματα 2D προβλήματος

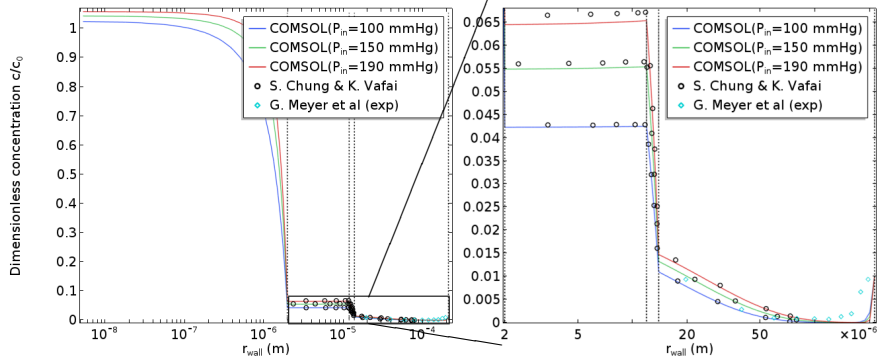
Φαινόμενο πόλωσης συγκέντρωσης κοντά στην εσωτερική επιφάνεια του αρτηριακού τοιχώματος γνωστό και ως μηχανισμός διήθησης Staverman...



!  $\uparrow c_{LDL}$  κοντά στο ενδοθήλιο λόγω της επιλεκτικής φύσης του  $\Rightarrow$  οριακό στρώμα εκθετικού χαρακτήρα στη διεπιφάνεια Lumen-End...

# Αποτελέσματα 2D προβλήματος

Μελέτη της επίδρασης της υπέρτασης ( $\uparrow P_{in}$ ) στη συσσώρευση LDL...

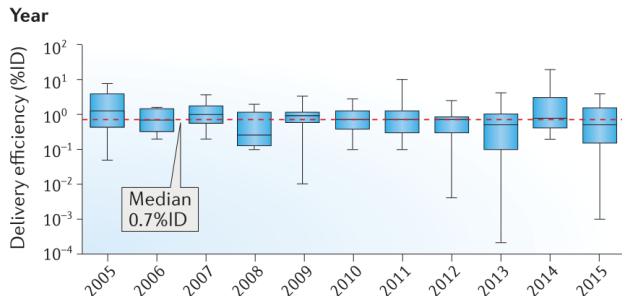


- ✓ Επαλήθευση αποτελεσμάτων με βιβλιογραφία!
- ✓ Συμφωνία με τη γενικότερη τάση πειραμάτων σε αρτηρίες κουνελιών
- !  $\uparrow c_{LDL}$  έως και 50% στα εσωτερικά στρώματα του τοιχώματος

- 1 Προσομοίωση μεταφοράς μακρομοριών LDL σε αρτηριακά τοιχώματα
- 2 Προσομοίωση παγίδευσης φαρμακευτικών μαγνητικών σωματιδίων σε σημεία του αρτηριακού τοιχώματος

# Η αναγκαιότητα της καθοδήγησης φαρμάκων

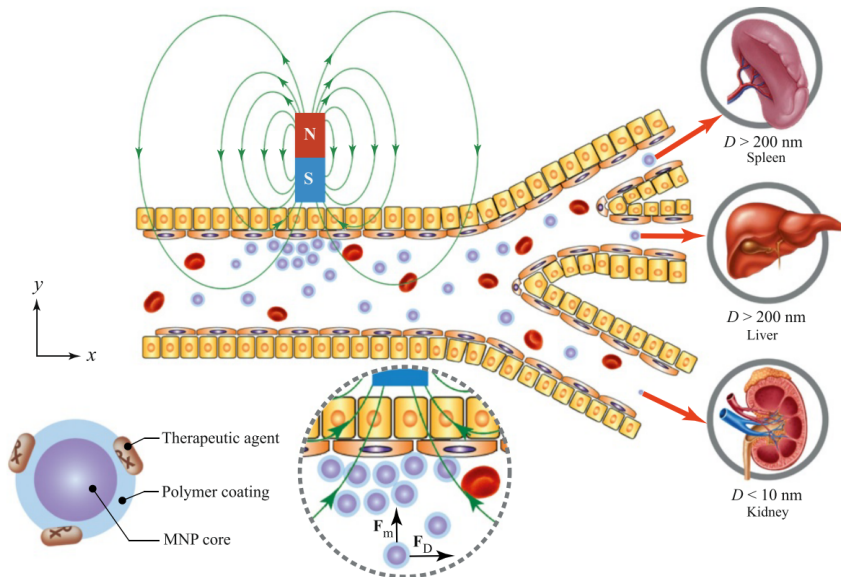
Το παρακάτω διάγραμμα προδίδει τα απογοητευτικά % διανομής φαρμάκων θεραπείας όγκων σε περιοχές καρκινικών κυττάρων



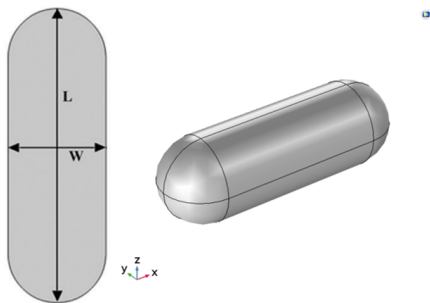
! Δεν επαρκεί η συγκέντρωση της ουσίας για αποτελεσματική θεραπεία ενώ ούτε είναι εφικτή η υπέρμετρη αύξηση της δόσολογίας λόγω της τοξικότητάς του...



# Τυπικό σύστημα μαγνητικής παγίδευσης σωματιδίων



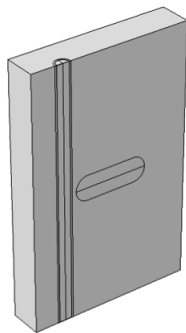
Χρήση μόνιμου μαγνήτη  $Nd_2Fe_{14}B$  βαθμού δύναμης N52 σε σχήμα κάψουλα..



$$\left. \begin{array}{l} \text{Νόμος του Ampère} \quad \nabla \times \vec{H} = \vec{J}_f = \vec{0} \\ \text{Ταυτότητα} \quad \nabla \times \nabla f = \vec{0} \end{array} \right\} \Rightarrow \vec{H} = -\nabla V_m$$

$$\text{Νόμος του Gauss} \quad \nabla \cdot \vec{B} = 0, \text{ με}$$

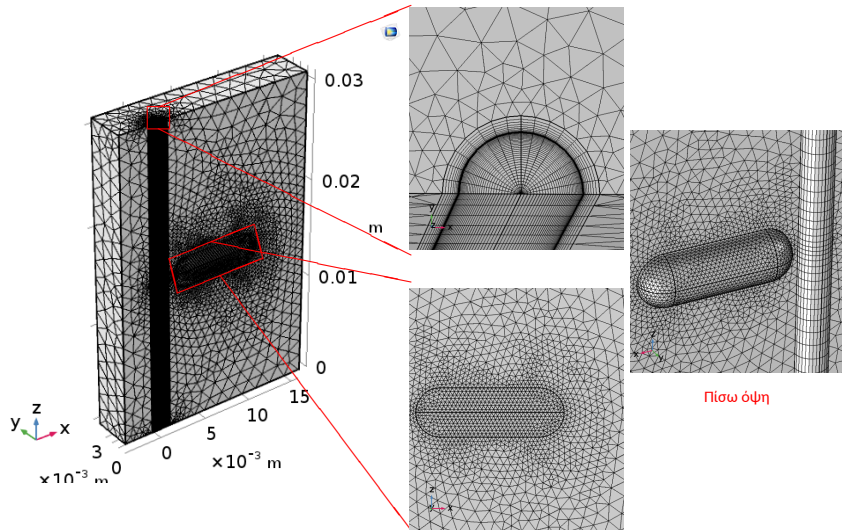
$$\vec{B} = \begin{cases} \mu_0 \mu_{r, mag} \vec{H} + \vec{B}_{rem} & , \Omega_1 : \text{Μαγνήτης} \\ \mu_0 (\vec{H} + \vec{M}_b(\vec{H})) & , \Omega_2 : \text{Αίμα} \\ \mu_0 \mu_{r, wall} \vec{H} & , \Omega_3 : \text{Τοίχωμα} \\ \mu_0 \vec{H} & , \Omega_4 : \text{Αέρας} \end{cases}$$



- ▶ Το πρόβλημα δεν απλοποιείται σε 2D...
- ▶ Ωστόσο είναι συμμετρικό ως προς το επίπεδο  $xz$  λόγω εξιδανικευμένης γεωμετρίας αρτηρίας  $\Rightarrow$  επίλυση στο ήμισυ του 3D χωρίου...

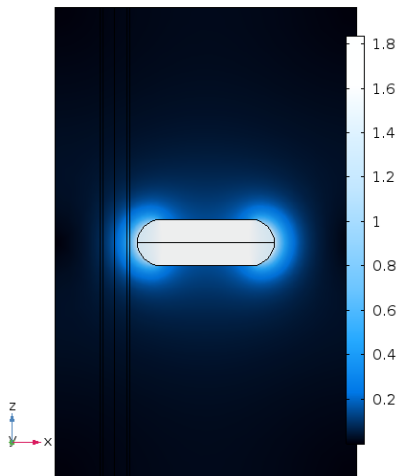
# Δόμηση πλέγματος διακριτοποίησης

- ▶ Για την αρτηρία  $\Rightarrow$  δομημένο πλέγμα εξαεδρικών στοιχείων
- ▶ Για το υπόλοιπο χωρίο  $\Rightarrow$  μη δομημένο πλέγμα τετραεδρικών στοιχείων

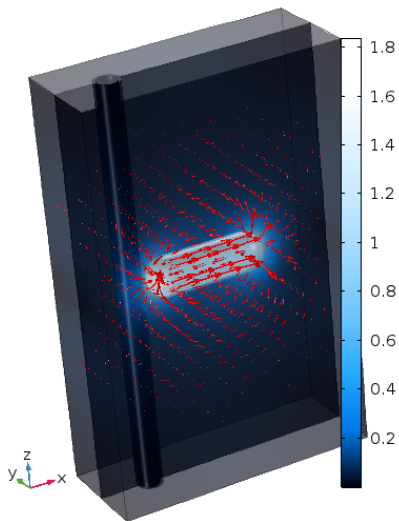


# Αποτελέσματα μαγνητικού πεδίου

Magnetic flux density (xz plane)



Magnetic flux density-arrowed (mirrored 3D)



Για την προσομοίωση της πολυφασικής ροής (αίμα+MNPs)  $\Rightarrow$  χρήση πλαισίου εξισώσεων τύπου Euler-Lagrange.

- Το αίμα  $\Rightarrow$  συνεχές μέσο  $\Rightarrow$  N-S ή εξίσωση πορώδους μέσου
- Τα MNPs  $\Rightarrow$  διεσπαρμένη φάση  $\Rightarrow$  κινηματική εξίσωση (2<sup>ος</sup> N.N.)

Συνεπώς στον όγκο ελέγχου εισάγονται 1000 σφαιρικά σωματίδια διαμέτρων  $d_p = 500 - 1000$  nm με μαγνητικό πυρήνα από  $Fe_3O_4$

# Εφαρμογή 2<sup>ου</sup> Νόμου του Newton

Οι υπερσχύουσες δυνάμεις που ασκούνται σε ένα σωματίδιο είναι,

- 1 Η μαγνητοφορετική δύναμη  $\vec{F}_m$  από το μη ομογενές μαγνητικό πεδίο υπεύθυνη για τη προσέλκυση σωματιδίων. Για γραμμική μαγνήτιση...

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

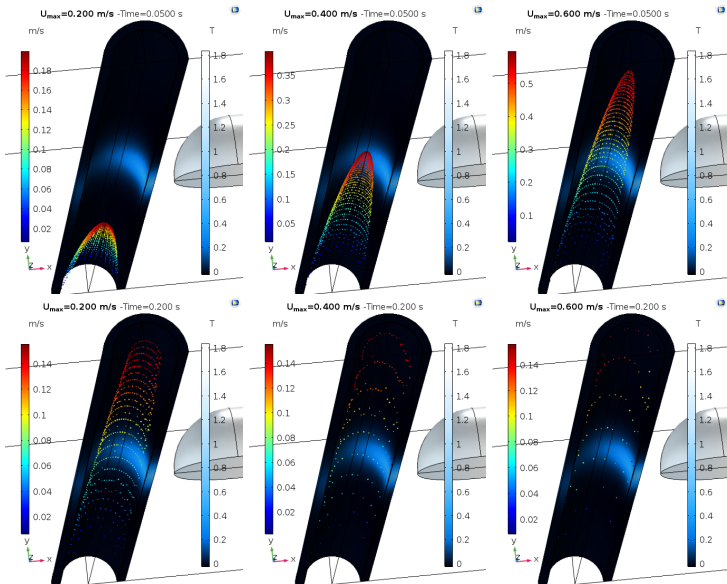
- 2 Η υδροδυναμική οπισθέλκουσα  $\vec{F}_d$  της ορμής του αίματος, που φέρει τη κύρια αντίσταση στην παγίδευση MNPs σε σημεία στόχους.

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

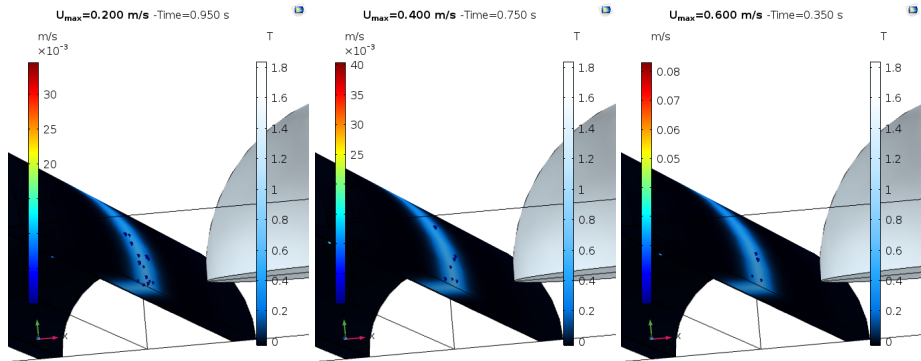
$$2^{ος} \text{ N.N.} \rightarrow m_p \frac{d\vec{v}_p}{dt} = \omega_{m,p} 2\pi r_p^3 \mu_0 \mu_{r,f} K \nabla H_{ext}^2 + \frac{1}{\tau_p} m_p (\vec{u} - \vec{v}_p)$$



# Αποτελέσματα 3D προσομείωσης - παράμετρος $U_{max}$



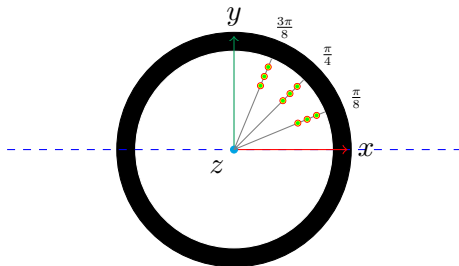
# Αποτελέσματα 3D προσομοίωσης - παράμετρος $U_{max}$



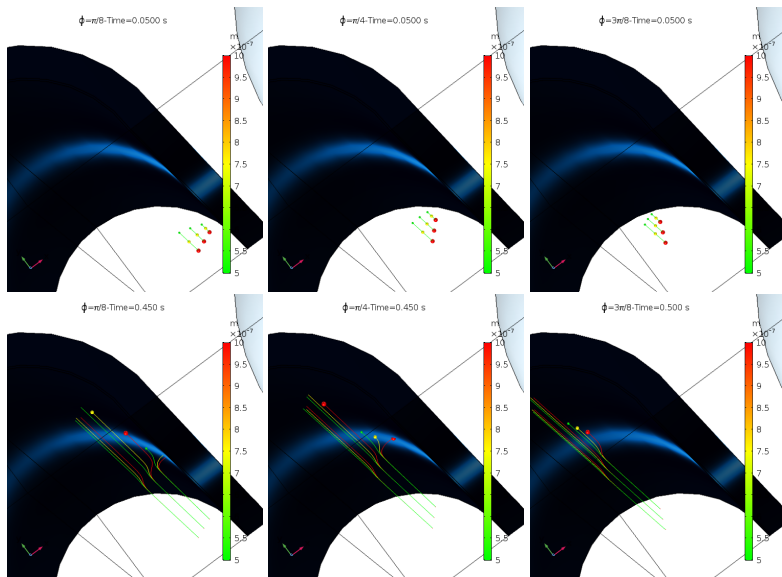
# Επίδραση του σημείου έγχυσης των MNPs

Εδώ μελετάται η επίδραση του σημείου έγχυσης των MNPs στην απόδοτικότητα της παγίδευσής τους. Για τιμές παραμέτρων  $U_{max} = 0.2$  m/s και  $B_{rem,x} = 2$  T μεταβάλλονται οι συνθήκες απελευθέρωσης των σωματιδίων...

- ▶ Εισάγονται MNPs από 3 γωνίες ( $\varphi = \pi/8, \pi/4, 3\pi/8$ ) με 3 θέσεις για κάθε μία
- ▶ Σε κάθε θέση απελευθερώνονται με  $\Delta t = 0.025$  sec 3 μεγέθη σωματιδίων ( $d_p = 500$  nm, 750 nm, 1  $\mu$ m)



# Αποτελέσματα 3D προσομοίωσης - σημείο έγχυσης



# Μερικές αναβαθμίσεις της ακρίβειας της προσομοίωσης

