



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ ΚΑΙ
ΑΝΤΙΡΡΥΠΑΝΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Διπλωματική Εργασία

**ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗΣ
ΞΗΡΑΣ ΣΚΟΝΗΣ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

ΠΑΤΕΛΚΟΥ ΕΛΙΣΑΒΕΤ

Επιβλέπων Καθηγητής: Βασίλειος Μποντόζογλου

ΒΟΛΟΣ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2018

*Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μηχανολόγου Μηχανικού

Copyright ©2018 Πατέλκου Ελισάβετ

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της διπλωματικής εργασίας από το Τμήμα Μηχανολόγων
Μηχανικών της Πολυτεχνικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν
υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα
(Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Πρώτος Εξεταστής Δρ. Βασίλειος Μποντόζογλου
(Επιβλέπων) Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Δεύτερος Εξεταστής Δρ. Νικόλαος Ανδρίτσος
Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τρίτος Εξεταστής Δρ. Νικόλαος Πελεκάσης
Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία υπεβλήθη στα πλαίσια των απαιτήσεων για την απόκτηση του Διπλώματος Μηχανολόγου Μηχανικού. Πριν από την παρουσίαση της, έχω την ανάγκη και την υποχρέωση να ευχαριστήσω κάποιους ανθρώπους που διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο κατά την εκπόνηση της.

Πρώτα απ' όλους θέλω να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Βασίλειο Μποντόζογλου που μου πρόσφερε τη δυνατότητα να συνεργαστούμε διαμορφώνοντας ένα ευχάριστο κλίμα καθοδήγησης και υποστήριξης.

Επιπλέον θέλω να απευθύνω ευχαριστίες και στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής κ. Νικόλαο Ανδρίτσο και κ. Νικόλαο Πελεκάση που δέχτηκαν να είναι μέλη της επιτροπής αξιολόγησης και συνέδραμαν στην εργασία με τα σχόλια και τις παρατηρήσεις τους.

Φυσικά, από τις ευχαριστίες, δεν θα μπορούσαν να λείπουν οι γονείς μου Κωνσταντίνος και Ευδοξία οι οποίοι με στηρίζουν καθ' όλη την πορεία της ζωής μου. Τέλος, χρωστάω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους φίλους μου για τις ανταλλαγές απόψεων, το ειλικρινές ενδιαφέρον τους, την στήριξη και την υπομονή που δείξαν σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με την εξέλιξη της τεχνολογίας δημιουργείται ολοένα και περισσότερο η ανάγκη για γνώση στο κομμάτι της εναπόθεσης αερολυμάτων στον πνεύμονα κατά τη διάρκεια ενός κύκλου αναπνοής. Για το σκοπό αυτό, οι ερευνητές προσπάθησαν να δημιουργήσουν απλουστευμένα μοντέλα που αναπαριστούν τη λειτουργία του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος.

Η παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιεί ένα απλοποιημένο μονοδιάστατο μοντέλο πνεύμονα για έναν υγιή ενήλικα, το οποίο προσομοιώνει τη μεταφορά και εναπόθεση σωματιδίων ξηράς σκόνης στις περιοχές του κατά τη διάρκεια ενός κύκλου αναπνοής. Το μοντέλο βασίζεται στην υπόθεση της στρωτής ροής αέρα και της πλήρης ανάμιξης που λαμβάνει χώρα στους κυψελιδικούς όγκους των αεραγωγών. Βασικοί παράμετροι εισαγωγής είναι ο αναπνεόμενος όγκος, η συχνότητα αναπνοής, το ύψος του ανθρώπου και η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα του πνεύμονα. Επιπλέον τα μορφολογικά δεδομένα πνεύμονα που χρησιμοποιούνται δίνονται από το μοντέλο Finlay όπου με τη χρήση ενός παράγοντα κλιμάκωσης τα δεδομένα προσαρμόστηκαν αναλογικά με το ύψος του ανθρώπου και τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα.

Από τις προσομοιώσεις που πραγματοποιήθηκαν διαπιστώνεται ότι οι εμπειρικές προβλέψεις του μοντέλου σε σύγκριση με τις πειραματικές που λάβαμε υπόψιν από τη βιβλιογραφία, εμφανίζουν ικανοποιητικά αποτελέσματα και συγκεκριμένα για το μοτίβο της μέσης αναπνοής. Στη συνέχεια της μελέτης πραγματοποιήθηκε η σύγκριση της εναπόθεσης σωματιδίων ανάλογα με τις σωματομετρικές μετρήσεις ανάμεσα στα δυο φύλα ώστε να αποκτήσουμε μια ρεαλιστική πρόβλεψη της εναπόθεσης αερολυμάτων μέσα στον πνεύμονα. Τέλος, υπήρξε παραμετρική μελέτη ανάμεσα στο ύψος και τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα σε περίπτωση που οι δυο μεταβλητές είναι ανεξάρτητες.

ABSTRACT

With the development of technology, it is becoming more and more crucial for scientists to maintain a sufficient level of knowledge concerning the deposition of aerosols in the human lungs, during a breathing cycle. For this purpose, scientists try to create simplified human respiratory system models.

This specific project uses a simplified one-dimensional lung model for a healthy adult, which simulates the transport and deposition of dry powder aerosols in its areas during a breathing cycle. The model is based on the assumptions that laminar flow and perfect mixing take place on alveolar volumes of airways. The basic input parameters are: the tidal volume, the respiration rate, the human height and last but not least the functional residual capacity of lung. Moreover, the lung model that is used, is based on the morphological characteristics of Finlay's model and through the use of a scaling factor, the characteristics were scaled accordingly with the human's height and the functional residual capacity.

Of all the performed simulations ascertain that the empirical predictions of the model in comparison with the experimental results included in literature, the simulations are found in very good agreement, especially for the intermediate breathing pattern. Furthermore, our research compared a deposition of particles accordingly with somatometric measurements between genders and came up with a realistic prediction for the deposition of aerosols in the human lung. Finally, there was a parametric study between the human height and the functional residual capacity in the case of the two variables are independent.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη	vi
Κατάλογος Εικόνων	x
Κατάλογος Πινάκων	x
Κατάλογος Σχημάτων	xi
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 2 Θεωρητικό Πλαίσιο	5
2.1 Δομή και μορφολογία αναπνευστικού συστήματος	6
2.1.1 Πνευμονικός Καθαρισμός-mucociliary clearance	8
2.2 Λειτουργία αναπνευστικού συστήματος	9
2.3 Πνευμονικοί όγκοι και χωρητικότητες	10
2.4 Πνευμονικές ροές	13
2.5 Μηχανισμοί εναπόθεσης.....	15
2.5.1 Αδρανειακή πρόσκρουση	17
2.5.2 Καθίζηση.....	18
2.5.3 Διάχυση.....	18
Κεφάλαιο 3 Μοντελοποίηση	19
3.1 Wiebel A Model	19
3.2 Βασικό Μοντέλο	20
3.2.1 Μοντελοποίηση αναπνευστικής οδού ως προς τη ροή αέρα	20
3.2.2 Εναπόθεση σωματιδίων στην εξωθωρακική περιοχή	23
3.2.3 Εναπόθεση σωματιδίων στην εσοθωρακική περιοχή.....	24
3.2.3.1 Πιθανότητες Εναπόθεσης	24

3.2.3.2 Εναποθέσεις	26
i) Εναπόθεση στα τοιχώματα των αεραγωγών	27
ii) Εναπόθεση στις κυψελίδες	28
iii) Ισοζύγιο μάζας κατά την εισπνοή	29
iv) Ισοζύγιο μάζας κατά την εκπνοή.....	30
3.3 Μοντελοποίηση με βάση το FRC και το ύψος του ανθρώπου	32
3.4 Τοπική εναπόθεση σωματιδίων κατά τη διάρκεια συνεχόμενης αναπνοής.....	34
Κεφάλαιο 4 Αποτελέσματα	36
4.1 Σύγκριση του τροποποιημένου μοντέλου Finlay με το μοντέλο Soong για FRC=3200ML.....	36
4.2 Αποτελέσματα για ακραίες τιμές ύψους ανάλογα με το φύλο του ανθρώπου	42
4.3 Ύψος και λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα FRC	48
4.3.1 Αποτελέσματα για ίδιο FRC και διαφορετικό ύψος	49
4.3.2 Αποτελέσματα για ίδιο ύψος και διαφορετικό FRC	50
4.4 Τοπική εναπόθεση σωματιδίων κατά τη διάρκεια συνεχόμενης αναπνοής.....	51
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	53
Βιβλιογραφία	54
Παράρτημα	56

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1: Δοσομετρική συσκευή εισπνοής MDI.....	2
Εικόνα 1.2: Εισπνευστήρας ξηράς σκόνης DPI.....	2
Εικόνα 1.3: Νεφελοποιητής (Nebulizer)	3
Εικόνα 2.1: Δομή Αναπνευστικού Συστήματος.....	5
Εικόνα 2.2: Ονοματολογία Βρόγχων	7
Εικόνα 2.3: Αναπνευστικά βρογχιόλια, κυψελιδικοί πόροι και σάκοι.....	8
Εικόνα 2.4: Λειτουργία Αναπνοής (εισπνοή-εκπνοή)	9
Εικόνα 2.5: Απεικόνιση Στατικών Όγκων και χωρητικότητας.....	11
Εικόνα 2.6: Σπυρομέτρηση.....	12
Εικόνα 2.7: α) Διάγραμμα ροής της σπυρομέτρησης σε σχέση με τον όγκο αέρα β) Διάγραμμα ροής της σπυρομέτρησης σε σχέση με το χρόνο.....	12
Εικόνα 2.8: Η ροή μέσα στους αεραγωγούς.....	14
Εικόνα 2.9: Στιγμιαία ροή στη μέγιστη εισπνοή σε διαστελλόμενο κυψελιδικό πόρο	14
Εικόνα 2.10: Μηχανισμοί Μεταφοράς Σωματιδίων	16
Εικόνα 2.11: Wiebel A Model	20

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 3.1 : Συντελεστής κάλυψης κυψελίδας (Tsuda et al,2008)	21
Πίνακας 3.2 Σταθερά C ανάλογα με τη διάμετρο και το μήκος των αεραγωγών της κάθε γενιάς (ICRP)	32
Πίνακας 4. 1 Τιμές FRC ανάλογα με το ύψος και το φύλο του ανθρώπου	42

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 4.1	37
Κλάσματα εναπόθεσης στην τραχειοβρογχική περιοχή για (a) ρηχή, (b) μέση και (c) βαθιά αναπνοή	
Σχήμα 4.2	39
Κλάσματα εναπόθεσης στην πνευμονική περιοχή για (a) ρηχή, (b) μέση και (c) βαθιά αναπνοή	
Σχήμα 4.3	41
Κλάσματα συνολικής εναπόθεσης για (a) ρηχή, (b) μέση και (c) βαθιά αναπνοή	
Σχήμα 4.4	43
α) Κλάσμα τραχειοβρογχικής εναπόθεσης για μοτίβο μέσης αναπνοής β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης μεταξύ των δυο αντρών	
Σχήμα 4.5	44
α) Κλάσμα εναπόθεσης στην κυψελιδική περιοχή για μοτίβο μέσης αναπνοής β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης μεταξύ των δυο αντρών	
Σχήμα 4.6	45
α) Κλάσμα Ολικής εναπόθεσης για μοτίβο μέσης αναπνοής β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης μεταξύ των δυο αντρών	
Σχήμα 4.7	46
α) Κλάσμα εναπόθεσης στην τραχειοβρογχική περιοχή για μοτίβο μέσης αναπνοής β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης μεταξύ των δυο γυναικών	
Σχήμα 4.8	47
α) Κλάσμα εναπόθεσης στην πνευμονική περιοχή για μοτίβο μέσης αναπνοής β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης μεταξύ των δυο γυναικών	
Σχήμα 4.9	48
α) Κλάσμα ολικής εναπόθεσης για μοτίβο μέσης αναπνοής β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης μεταξύ των δυο γυναικών	
Σχήμα 4.10	49
α) Κλάσμα Ολικής εναπόθεσης για μοτίβο μέσης αναπνοής για ίδιο FRC και διαφορετικό ύψος β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης	
Σχήμα 4.11	50
α) Κλάσμα Ολικής εναπόθεσης για μοτίβο μέσης αναπνοής για ίδιο FRC και διαφορετικό ύψος β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης	
Σχήμα 4.12	52
Κλάσμα RC συναρτήσει του όγκου διείσδυσης για σωματίδια 1,3,5μm σε ρυθμούς παροχής (α)150, (b) 250, (c) 500 ml/s	

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη σύγχρονη εποχή, η ιατρική και η μηχανική ενώνουν τις δυνάμεις τους στην προσπάθεια τους να βελτιώσουν το επίπεδο ζωής του ανθρώπου. Μια απ' τις συνεργασίες τους αποτελεί το κομμάτι της θεραπείας του πνεύμονα με τη χρήση φαρμακευτικών αερολυμάτων. Η θεραπεία αυτή γίνεται όλο και πιο σημαντική καθώς αυξάνονται τα κρούσματα των χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων ανά τον κόσμο. Η επιτυχία της εξαρτάται από την ικανότητα να παραδίδεται επαρκές φάρμακο σε κατάλληλες θέσεις στον πνεύμονα με τις ελάχιστες δυνατές παρενέργειες (Bisgaard et al. 2001).

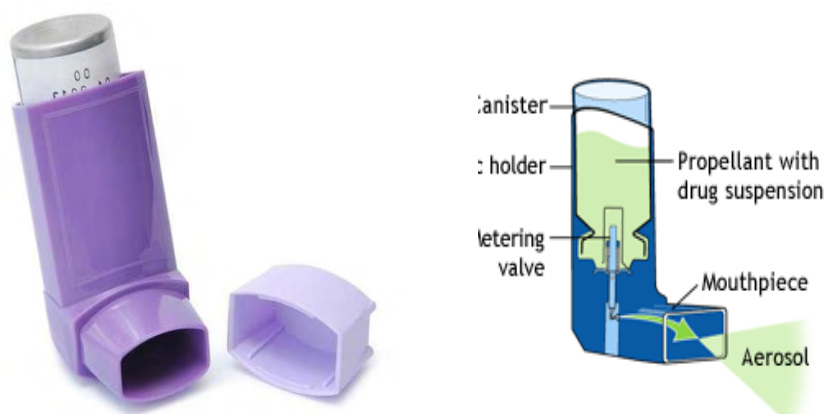
Στο μέλλον με την κατάλληλη εναπόθεση, τα φαρμακευτικά αερολύματα μέσω του αίματος θα μπορούν να θεραπεύουν και άλλες ασθένειες πέραν του αναπνευστικού. Μέχρι σήμερα έχουν γίνει πολλές προσπάθειες ερευνητών με στόχο τη βέλτιστη μοντελοποίηση του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος καθώς και την ακριβή εναπόθεση σωματιδίων εντός αυτού. Τα μοντέλα που προκύπτουν από αυτές τις προσπάθειες είναι απλοποιήσεις της μορφολογίας του πνεύμονα, αλλά οι πληροφορίες που μας δίνουν είναι αρκετά σημαντικές. Οι βασικοί τύποι μοντέλων που αναπτύσσονται με βάση την προσέγγιση της κίνησης του αέρα και των σωματιδίων που εισέρχονται στην αναπνευστική οδό είναι τα εμπειρικά μοντέλα, τα δυναμικά μοντέλα κατά Euler και κατά Lagrange. Τα εμπειρικά είναι και τα πιο απλοποιημένα καθώς χρησιμοποιούν αλγεβρικές εξισώσεις έτσι ώστε να ταιριάζουν με τα πειραματικά δεδομένα. Όσον αφορά τα μοντέλα κατά Lagrange η κίνηση του αερολύματος εξετάζεται με κινούμενο σύστημα συντεταγμένων ενώ στα μοντέλα κατά Euler το σύστημα συντεταγμένων παραμένει σταθερό.

Τα φαρμακευτικά σωματίδια που εισπνέουν οι ασθενείς για τη θεραπεία αναπνευστικών ασθενειών παράγονται από σκευάσματα ειδικά σχεδιασμένα για το σκοπό αυτό. Σε αντίθεση με τα σωματίδια του περιβάλλοντος, τα φαρμακευτικά σωματίδια κατανέμονται σε περιορισμένο εύρος μεγέθους, σχήμα και γνωστής σύνθεσης έτσι ώστε, η απόθεσή τους στην αναπνευστική οδό να μπορεί προβλεφθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια (Joachim Heyder 2004). Επιπλέον, η εισαγωγή τους στην αναπνευστική οδό εφαρμόζεται κυρίως απ' τη στοματική κοιλότητα, μέσω μιας συσκευής εισπνεόμενου φαρμάκου.

Με την πάροδο του χρόνου, συνεχώς αναπτύσσονται και εισάγονται νέες συσκευές και τεχνολογίες για την εναπόθεση φαρμακευτικών αερολυμάτων στους πνεύμονες. Οι κυριότερες συσκευές που χρησιμοποιούνται μέχρι και σήμερα είναι:

Δοσομετρικές συσκευές εισπνοής MDIs (Metered Dose Inhalers)

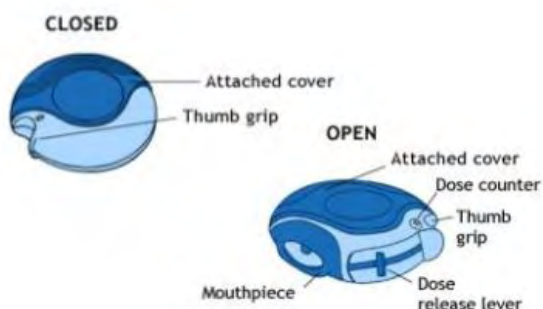
Είναι η συχνότερη χρησιμοποιούμενη μορφή φαρμακευτικών αερολυμάτων κατά του άσθματος. Οι MDIs βασίζονται στην τεχνολογία φαρμακευτικού αερολύματος σε συνδυασμό με κάποιο προωθητικό αερόλυμα τοποθετημένα μέσα σε ένα σκεύασμα υπό πίεση. Αρχικά το προωθητικό απελευθερώνεται σε μορφή υγρού που στη συνέχεια γίνεται αέριο ώστε να διασκορπίσει το μίγμα σε μικρά σταγονίδια όπου με υψηλή ταχύτητα κατευθύνεται προς τη στοματική κοιλότητα του ανθρώπου. Η ενεργοποίηση της συσκευής πρέπει να συγχρονίζεται με την εισπνοή (που πραγματοποιείται από το στόμα).



Εικόνα 1.1 Δοσομετρική συσκευή εισπνοής MDI

Εισπνευστήρες ξηράς σκόνης DPIs (Dry Powder Inhalers)

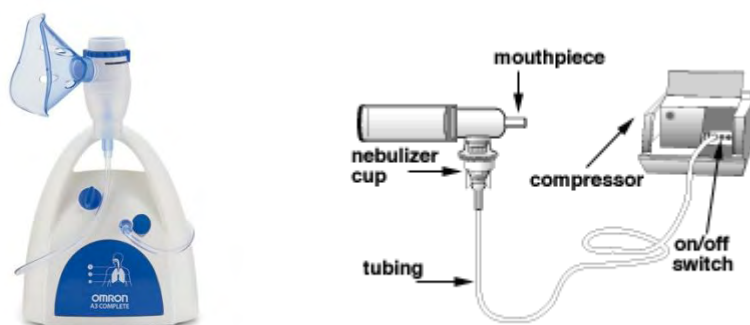
Παρόμοιος τρόπος λειτουργίας με τις MDIs χωρίς τη χρήση προωθητικού εφαρμόζεται στους εισπνευστήρες ξηράς σκόνης. Οι εισπνευστήρες αυτοί δε χρειάζονται ιδιαίτερο συγχρονισμό και μπορούν να παράγουν μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκου.



Εικόνα 1.2 Εισπνευστήρας ξηράς σκόνης DPI

Νεφελοποιητές (Nebulizers)

Οι νεφελοποιητές ή εκνεφωτές επιτρέπουν στον ασθενή να καταναλώνει το φάρμακο για μεγάλο χρονικό διάστημα και με αρκετές αναπνοές. Χωρίζονται σε κατηγορίες ανάλογα με το μηχανισμό που χρησιμοποιείται ώστε να διασπαστεί το υγρό φαρμακευτικό αερόλυμα σε μικροσωματίδια. Έπειτα από τη δημιουργία ομίχλης ο ασθενής μπορεί να εισπνεύσει το φάρμακο είτε μέσω του στόματος με τη βοήθεια του επιστομίου, είτε μέσω της μύτης με την τοποθέτηση ρινικού εξαρτήματος ή μάσκας.



Εικόνα 1.3 Νεφελοποιητής (Nebulizer)

Στην παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιείται ένα απλοποιημένο μοντέλο μεταφοράς και εναπόθεσης σωματιδίων στους πνεύμονες ενός ενήλικα υγιούς ανθρώπου. Η μοντελοποίηση του στηρίζεται σε ένα συνδυασμό προσεγγίσεων με βάση τα δυναμικά μοντέλα Euler και Lagrange. Ταυτόχρονα, η μορφολογία του αντιπροσωπεύει μια μέση κατάσταση πνεύμονα και η γεωμετρία του διαμορφώνεται ανάλογα με τα σωματομετρικά δεδομένα που μελετώνται για άντρες και για γυναίκες αντίστοιχα. Σκοπός της μελέτης είναι η σύγκριση της εναπόθεσης σωματιδίων ανάλογα με τα σωματομετρικά δεδομένα ανάμεσα στα δυο φύλα ώστε να αποκτήσουμε μια ρεαλιστική πρόβλεψη της εναπόθεσης αερολυμάτων μέσα στον πνεύμονα.

❖ Δομή της εργασίας

Η δομή της εργασίας αναπτύσσεται παρακάτω ως εξής:

Κεφάλαιο 2: Παρατίθεται το θεωρητικό πλαίσιο του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος, ώστε να γίνει κατανοητή η δομή, η μορφολογία του και κατ' επέκταση η λειτουργία της αναπνοής. Ακόμα, αναφέρονται οι έννοιες και οι τύποι που συμβάλουν στη μεταφορά και εναπόθεση αερολυμάτων.

Κεφάλαιο 3: Παρουσιάζεται η διαδικασία της μοντελοποίησης του αναπνευστικού συστήματος, όπου αναλύεται η μοντελοποίηση της αναπνευστικής οδού ως προς τη ροή του αέρα και της εναπόθεσης αερολύματος σ' αυτή. Κατ' επέκταση, παρατίθενται οι επεκτάσεις που προστέθηκαν στο μοντέλο για τη διεξαγωγή ρεαλιστικών προβλέψεων εναπόθεσης στα σημεία του πνεύμονα.

Κεφάλαιο 4: Σύγκριση των εμπειρικών αποτελεσμάτων του μοντέλου σε σχέση με τα πειραματικά δεδομένα. Ταυτόχρονα, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μοντέλου με βάση τα σωματομετρικά δεδομένα που επιλέχθηκαν ανάλογα με το ανθρώπινο φύλο καθώς και η παραμετρική μελέτη ανάμεσα στο ύψος και τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα.

Κεφάλαιο 5: Διατυπώνονται τα συμπεράσματα τα οποία προκύπτουν από την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας.

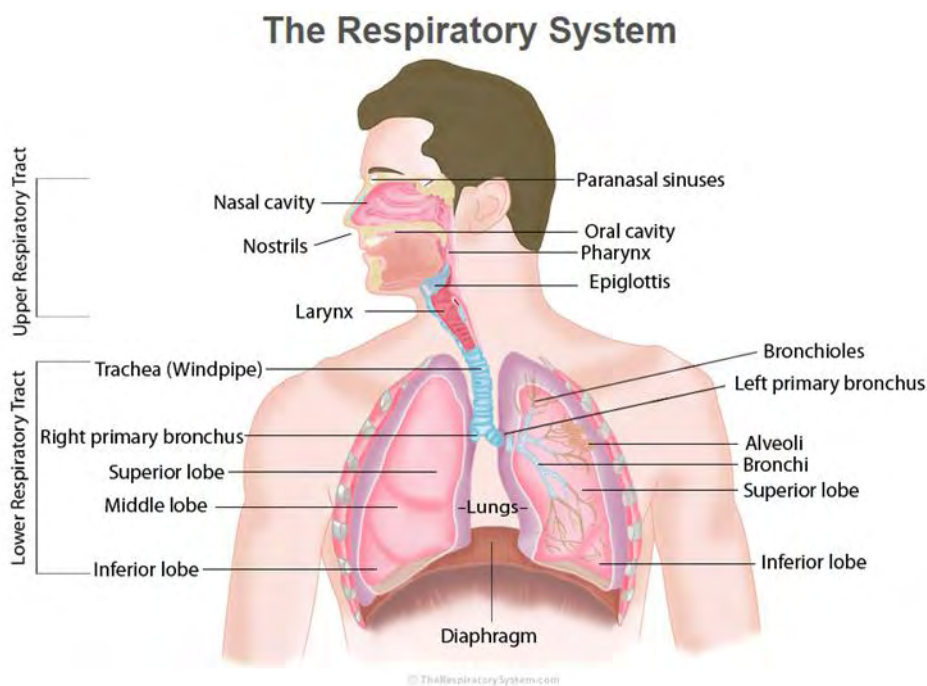
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

Όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί πάνω στη γη χρειάζονται το οξυγόνο για να ζήσουν. Με την εισπνοή εισέρχεται το απαραίτητο οξυγόνο και με την εκπνοή αποβάλλεται το διοξείδιο του άνθρακα από τον οργανισμό μας. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται διαρκώς και ονομάζεται αναπνοή. Χωρίς αυτή, δεν αντέχουμε περισσότερο από μερικά δευτερόλεπτα. Για την επίτευξη της αναπνοής συμμετέχει ένα σύνολο οργάνων που συμβάλλει στην πρόσληψη ατμοσφαιρικού αέρα από το περιβάλλον, μέχρι την εισαγωγή του στους πνεύμονες, όπου εκεί πραγματοποιείται η ανταλλαγή οξυγόνου-διοξειδίου του άνθρακα και έπειτα το οξυγόνο μεταφέρεται μέσω του αίματος σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού.

Τα παραπάνω όργανα σχηματίζουν την αναπνευστική οδό, η οποία χωρίζεται σε δύο τμήματα :

- 1) την ανώτερη αναπνευστική οδό (μύτη, στόμα, λάρυγγας) και
- 2) την κατώτερη αναπνευστική οδό (τραχεία, πνεύμονες).



Εικόνα 2.1 Δομή Αναπνευστικού Συστήματος

2.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Κατά τη διάρκεια της αναπνοής ο αέρας εισέρχεται είτε από τη ρινική είτε από τη στοματική κοιλότητα όπου φιλτράρεται (συγκρατούνται οι σκόνες, τα μικρόβια, κ.τ.λ.), ζεσταίνεται και υγραίνεται ώστε να είναι κατάλληλος για τους πνεύμονες. Στη συνέχεια, με τη βοήθεια της επιγλωττίδας εισέρχεται στο λάρυγγα όπου μέσω της τραχείας καταλήγει στους πνεύμονες για την ανταλλαγή των αερίων.

Οι **πνεύμονες** είναι το κύριο όργανο λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος. Ο ανθρώπινος οργανισμός αποτελείται από δυο πνεύμονες οι οποίοι βρίσκονται στην εσωτερική μεριά του θώρακα και είναι τοποθετημένοι αριστερά και δεξιά της καρδιάς. Το μέγεθος των δυο πνευμόνων δεν είναι ίδιο καθώς ο αριστερός πνεύμονας καλύπτει το μεγαλύτερο τμήμα της καρδιάς. Γι' αυτό ο δεξιός πνεύμονας χωρίζεται σε τρεις λοβούς τον ανώτερο, μέσο και κατώτερο ενώ ο αριστερός σε δυο, τον ανώτερο και κατώτερο λοβό. Στο πλαίσιο της μοντελοποίησης όμως θεωρούμε ότι οι δυο πνεύμονες είναι όμοιοι.

Σύμφωνα με τον Finlay(2001) η αναπνευστική οδός του ανθρώπου μπορεί να προσδιοριστεί σε τρεις βασικές περιοχές:

- Εξωθωρακική περιοχή και
- Ενδοθωρακική { Τραχειοβρογχική περιοχή και
 { Κυψελιδική ή πνευμονική περιοχή

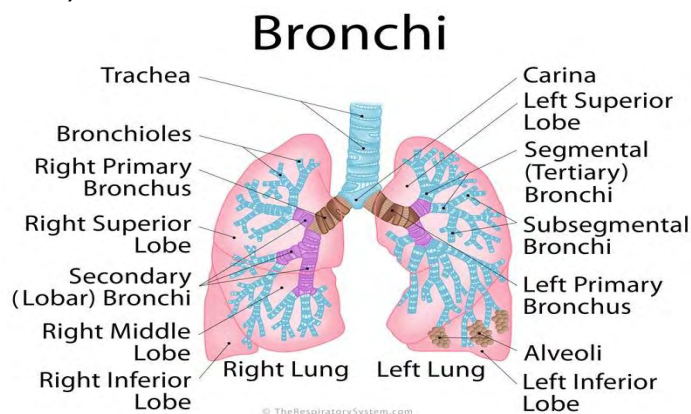
Η εξωθωρακική περιοχή (extrathoracic region) περιλαμβάνει τη **μύτη**, το **στόμα** και το **λαιμό**, ο οποίος απαρτίζεται από το **φάρυγγα** και το **λάρυγγα**. Τα όργανα αυτά αποτελούν την ανώτερη αναπνευστική οδό του ανθρώπινου σώματος.

Ο **φάρυγγας** είναι ένας σωλήνας που ενώνεται προς τα πάνω με το πίσω μέρος της μύτης και του στόματος και προς τα κάτω χωρίζεται στο λάρυγγα και στον οισοφάγο. Ο **λάρυγγας** από την άλλη, είναι ένας σωλήνας που βρίσκεται στο πρόσθιο μέρος του λαιμού και ενώνεται προς τα πάνω με το φάρυγγα και προς τα κάτω με την τραχεία. Είναι φτιαγμένος από χόνδρινους δακτυλίους που συγκρατούνται μεταξύ τους με μεμβράνες και συνδέσμους. Χρησιμεύει για την μεταφορά του αέρα στους πνεύμονες αλλά και για να παράγεται φωνή κατά την εκπνοή. Για να εισέλθει ο αέρας από το φάρυγγα στο λάρυγγα και όχι στον οισοφάγο όπου ενώνεται με το στομάχι, σημαντικό ρόλο παίζει η **επιγλωττίδα**, στη θέση της οποίας συναντάται η μικρότερη διατομή αεραγωγού.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί, ότι η εξωθωρακική περιοχή διαφέρει μορφολογικά από άτομο σε άτομο λόγω διαμόρφωσης της στοματικής κοιλότητας ανάλογα με τη θέση της γλώσσας και των γνάθων.

Στη συνέχεια έχοντας περάσει στην κατώτερη αναπνευστική οδό, έχουμε μπει στην τραχειοβρογχική περιοχή (tracheobronchial region) που αποτελείται από αεραγωγούς που μεταφέρουν αέρα από το λάρυγγα στις περιοχές ανταλλαγής αερίων του πνεύμονα ξεκινώντας από έναν επιμήκη σωλήνα μήκους 10-20 cm, την **τραχεία**, περνώντας μέσα από μια σειρά **βρόγχων**, σταματώντας στο τέλος στα λεγόμενα «**τερματικά βρογχιόλια/terminal bronchioles**». Είναι οι τελευταίοι αεραγωγοί με κυλινδρική μορφή χωρίς κυψελίδες πάνω στα τοιχώματά τους.

Μετά την τραχεία, ακολουθούν οι βρόγχοι -τα «κλαδιά» του αναπνευστικού συστήματος- όπου με τη σταδιακή διακλάδωση τους δημιουργούν το λεγόμενο τραχειοβρογχικό δέντρο. Οι τρεις πρώτες γενιές του τραχειοβρογχικού δέντρου έχουν ονόματα. Οι δυο πρώτοι διακλαδιζόμενοι βρόγχοι αμέσως μετά την τραχεία απαρτίζουν την 1^η γενιά και ονομάζονται **κύριοι βρόγχοι (primary bronchi)**. Έπειτα διακλαδίζονται στους **λοβικούς βρόγχους (lobar bronchi)**, όπου υπάρχουν τρεις στο δεξιό πνεύμονα και δύο στον αριστερό και τέλος, στους **τμηματικούς βρόγχους (segmental bronchi)**.



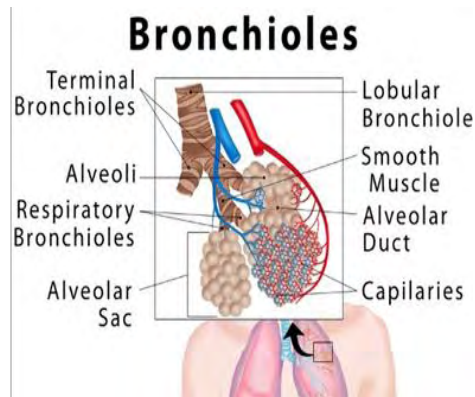
Εικόνα 2.2 Ονοματολογία Βρόγχων

Προχωρώντας πιο βαθιά στο τραχειοβρογχικό δέντρο αρχίζουν να εμφανίζονται οι πρώτες κυψελίδες οπότε μετά τα τερματικά βρογχιόλια έχουμε πέρασμα από την τραχειοβρογχική στην κυψελιδική περιοχή. Η τραχειοβρογχική και η κυψελιδική περιοχή απαρτίζουν τον πνεύμονα.

Η **κυψελιδική περιοχή (alveolar region)** περιλαμβάνει όλα τα μέρη του πνεύμονα που περιέχουν κυψελίδες, ξεκινώντας από τα αποκαλούμενα «**αναπνευστικά βρογχιόλια/respiratory bronchioles**», η πρώτη γενιά των οποίων είναι οι θυγατρικοί σωλήνες που διακλαδίζονται από τα τερματικά βρογχιόλια. Κατά τη διακλάδωση αναπνευστικών βρογχιόλιων εμφανίζονται όλο και περισσότερες κυψελίδες πάνω στους αεραγωγούς, μέχρι να φθάσουν στους «**κυψελιδικούς πόρους/alveolar ducts**», οι οποίοι καλύπτονται εξ ολοκλήρου από κυψελίδες. Υπάρχουν αρκετές γενιές από αναπνευστικά βρογχιόλια καθώς και κυψελιδικούς πόρους, οι τελευταίοι των οποίων καταλήγουν σε «**κυψελιδικούς σάκους/alveolar sacs**» ή αλλιώς στις κυψελίδες.

Εκεί μέσω των τριχοειδών αγγείων το οξυγόνο περνά στο αίμα και μεταφέρεται σε όλους τους ιστούς του σώματος και ταυτόχρονα το διοξείδιο του άνθρακα επιστρέφει από το αίμα στις κυψελίδες μέσω αυτών των αγγείων. Με αυτόν τον τρόπο, το διοξείδιο αποβάλλεται μαζί με τον υπόλοιπο αέρα που υπάρχει στους πνεύμονες πίσω στο περιβάλλον.

Σύμφωνα με τον Tsuda (2008), στον ανθρώπινο πνεύμονα υπάρχουν περίπου 17 εκατομμύρια αγωγοί (τραχεία, βρόγχοι, βρογχιόλια, κυψελιδικό αγωγοί και σάκοι) με συνολικό μήκος της τάξεως των 9 m αλλά οι αγωγοί είναι διατεταγμένοι κατά τέτοιο τρόπο ώστε η μέση διαδρομή από το στόμα μέχρι την κυψελίδα να είναι 20-40 cm.



Εικόνα 2.3 Αναπνευστικά βρογχιόλια, κυψελιδικόί πόροι και σάκοι

2.1.1 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ

Ο καθαρισμός του πνεύμονα είναι απαραίτητος για τον οργανισμό. Κατά την αναπνοή εισέρχονται εκατομμύρια μικροσωματίδια στον πνεύμονα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις στο αναπνευστικό. Το βλεννογόνο είναι ένας έμφυτος αμυντικός μηχανισμός που καλύπτει τους αεραγωγούς και τις κυψελίδες με σκοπό να καθαρίσει το εισπνεόμενο ξένο υλικό που εναποτίθεται στα τοιχώματα της αναπνευστικής οδού.

Πιο συγκεκριμένα, οι τραχειοβρογχικοί αεραγωγοί καλύπτονται από μια στρώση βλέννας που επικαλύπτει τις λεπτές τρίχες, τις ονομαζόμενες «βλεφαρίδες» που συνδέονται με τα τοιχώματα των αεραγωγών και κινούνται συγχρονισμένες ώστε με μικρές κινήσεις να καθαρίζουν τους πνεύμονες από μικροσωματίδια και μικροοργανισμούς που κατάφεραν να διαφύγουν από την ανώτερη αναπνευστική οδό και έχουν πιθανότητα να βλάψουν τα πνευμόνια. Οι βλεφαρίδες μεταφέρουν τη στιβάδα βλέννας μέχρι το επίπεδο του λαιμού, όπου στη συνέχεια η βλέννα είτε πτύεται είτε καταπίνεται. Οι αεραγωγοί της κυψελιδικής περιοχής δεν περιέχουν βλεφαρίδες γι' αυτό και ο καθαρισμός της πραγματοποιείται με πολύ πιο αργό ρυθμό.

Ο καθαρισμός συνήθως επιτυγχάνεται εντός μιας ημέρας (fast clearance) εκτός απ' την περίπτωση που μικροσκοπικά σωματίδια διεισδύσουν βαθιά στο στρώμα της βλέννας οπότε θα παραμείνουν περισσότερο χρόνο μέσα στον πνεύμονα μέχρι να απομακρυνθούν (slow clearance). Το μειωμένο βλεννογόνο είναι κοινό χαρακτηριστικό πολλών ασθενειών των αεραγωγών και οι παράγοντες που το βελτιώνουν είναι ευεργετικοί στη θεραπεία αυτών (Ostrowski and Bennett 2006).

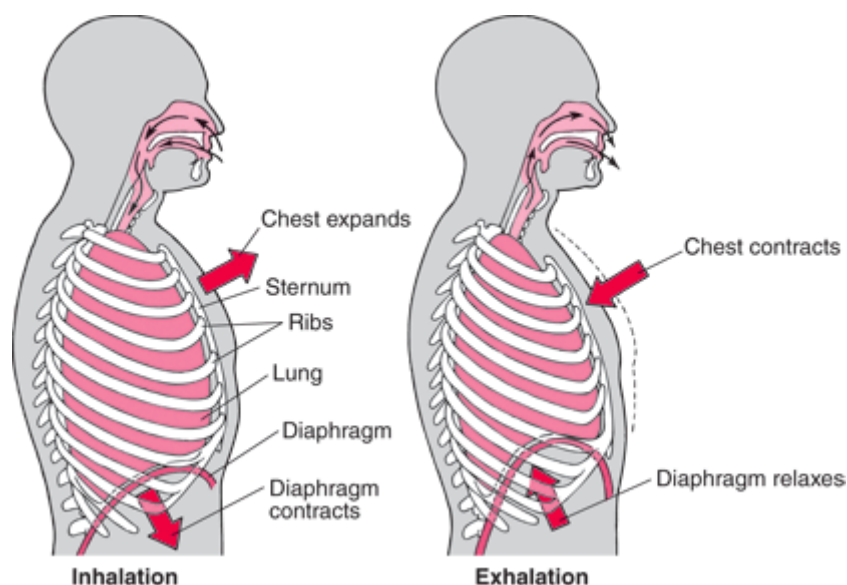
Όσον αφορά την εναπόθεση σωματιδίων στους πνεύμονες το μοντέλο μας δε λαμβάνει υπόψιν τον καθαριστικό μηχανισμό του πνεύμονα (βλεφαρίδες και βλέννα/cilia and mucus) και τα τοιχώματα των αεραγωγών θεωρούνται λεία κατά την αναπνοή και εναπόθεση των σωματιδίων. Παρ' όλα αυτά, η κατανομή της θωρακικής εναπόθεσης σε τραχειοβρογχική και κυψελιδική οφείλεται σε ένα βαθμό στη λειτουργία του πνευμονικού καθαρισμού σύμφωνα με τον Heyder (1986).

2.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Μετά τη λεπτομερή περιγραφή της δομής του αναπνευστικού συστήματος, σ' αυτήν την παράγραφο θα ασχοληθούμε με τη λειτουργία της ανθρώπινης αναπνοής.

Οι πνεύμονες όπως έχει προαναφερθεί είναι τοποθετημένοι στην ενδοθωρακική περιοχή, δηλαδή είναι προστατευμένοι μέσα στο «θωρακικό κλωβό» ή θωρακικό τοίχωμα (thoracic cage). Το μυοσκελετικό σύστημα του θωρακικού κλωβού είναι εύκαμπτο και αποτελείται από τα πλευρά, το στέρνο, τους θωρακικούς σπονδύλους, το διάφραγμα και τους μεσοπλεύριους μύες. Το πάνω θωρακικό άνοιγμα υπάρχει για να επικοινωνεί με την τραχεία, ενώ το κάτω περικλείεται από το διάφραγμα. Οι πνεύμονες ενώνονται με το θώρακα χάρις στο σπλαχνικό και βρεγματικό υπεζωκότα (υγρές λεπτές μεμβράνες) οι οποίοι βοηθάνε στη μείωση της τριβής κατά τη διάρκεια κίνησης του θώρακα και εμποδίζουν την απομάκρυνση των πνευμόνων. Με βάση τις συνθήκες αυτές οι πνεύμονες υποχρεούνται να υπακούσουν τις κινήσεις του θωρακικού τοιχώματος **παθητικά**.

Ο σπουδαιότερος εισπνευστικός μυς είναι το διάφραγμα (ο θολωτός μυς). Κατά τη διάρκεια μιας ήρεμης εισπνοής η κίνηση του διαφράγματος είναι υπεύθυνη για το 75% της εισπνεόμενης ποσότητας αέρα και το υπόλοιπο 25% αποδίδεται στο θώρακα.



Εικόνα 2.4 Λειτουργία Αναπνοής (εισπνοή-εκπνοή)

Η λειτουργία της αναπνοής διακρίνεται σε δύο φάσεις, την εισπνοή και την εκπνοή. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 2.4, κατά την εισπνοή το διάφραγμα συστέλλεται προς την κοιλιακή χώρα και ταυτόχρονα οι έξω μεσοπλεύριοι μύες κινούν τα πλευρά και το στέρνο του θωρακικού τοιχώματος έξω και άνω αναγκάζοντας τους πνεύμονες να διογκωθούν καθώς η πίεση εσωτερικά μειώνεται ($P_{πν} < P_{περιβ}$) προκαλώντας έλξη αέρα μέχρι τις κυψελίδες όπου επιτυγχάνεται η ανταλλαγή αερίων.

Φτάνοντας στην εκπνοή, η οποία γίνεται βίαια, οι μυς στο κοιλιακό και θωρακικό τοίχωμα συστέλλονται αυξάνοντας έτσι την κοιλιακή πίεση ($P_{πν} > P_{περιβ}$), εξαναγκάζοντας το διάφραγμα να μετακινηθεί ψηλότερα στο θώρακα δίνοντας ώθηση στους πνεύμονες να αποβάλλουν τον αέρα και να ανακτήσουν τη χωρητικότητά τους. Στους ενήλικες ο αριθμός των κανονικών αναπνοών ανά λεπτό είναι συνήθως περίπου 12-15 αναπνοές. Ο χρόνος εκπνοής είναι συνήθως μεγαλύτερος από τους χρόνους εισπνοής, επομένως ο ρυθμός ροής εισπνοής είναι ελαφρώς υψηλότερος από το ρυθμό ροής εκπνοής. Ωστόσο για την κατασκευή του μοντέλου μας, θεωρήθηκε ότι ο χρόνος εισπνοής είναι ίσος με το χρόνο εισπνοής χωρίς ενδιάμεση χρονική παύση.

Κατά τη λειτουργία της αναπνοής όπως αναφέρθηκε, όλα τα όργανα συμβάλλουν με κινήσεις για την επίτευξη της. Η συνεχής συστολή και διαστολή των πνευμόνων δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί αφού οι αεραγωγοί και οι κυψελίδες μεταβάλλονται σε κάθε χρονική στιγμή, γι' αυτό στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας υποθέτουμε ότι οι διάμετροι των αεραγωγών και οι κυψελίδες θα παραμείνουν σταθεροί καθ' όλη τη διάρκεια της αναπνοής.

2.3 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΚΑΙ ΧΩΡΗΤΙΚΟΤΗΤΕΣ

Με τον όρο «πνευμονικό όγκο» εννοούμε τον όγκο αέρα που υπάρχει σε κάποιο χώρο του πνεύμονα και η χωρητικότητα είναι άθροισμα όγκων. Σύμφωνα με τον Finlay (2001), στη φυσιολογία της αναπνοής χρησιμοποιούνται οι όροι των στατικών όγκων (static volumes) και των χωρητικοτήτων (capacities).

Οι **στατικοί όγκοι** είναι οι όγκοι που μετρούνται χωρίς ροή στους αεραγωγούς, δηλαδή σε στατικές συνθήκες. Έχουμε:

- Αναπνεόμενος όγκος (TV ή V_T): όγκος αέρα που εισπνέεται ή εκπνέεται κατά τη διάρκεια κάθε ήρεμης αναπνοής.
- Εφεδρικός εισπνεόμενος όγκος (IRV): μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εισπνεύσει ο εξεταζόμενος στο τέλος μίας ήρεμης εισπνοής και αντιστοιχεί μεταξύ TV και TLC .
- Εφεδρικός εκπνεόμενος όγκος (ERV): μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εκπνεύσει ο εξεταζόμενος στο τέλος μίας ήρεμης εκπνοής και αντιστοιχεί μεταξύ FRC και RV .
- Υπολειπόμενος όγκος (RV): είναι ο όγκος αέρα που παραμένει στους πνεύμονες στο τέλος της μέγιστης δυνατής εκπνοής.

Οι **χωρητικότητες** των πνευμόνων αποτελούν αθροίσματα δύο ή περισσότερων όγκων και χρησιμεύουν για την εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης των πνευμόνων. Οι χωρητικότητες αυτές είναι:

- Εισπνευστική χωρητικότητα (*IC*): μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εισπνεύσει ο εξεταζόμενος στο τέλος μίας ήρεμης εκπνοής.

$$IC = TLC - FRC \quad (2.1)$$

- Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (*FRC*): όγκος αέρα που παραμένει στους πνεύμονες στο τέλος μίας ήρεμης εκπνοής. (γύρω στα 3000 ml για τους ενήλικες)

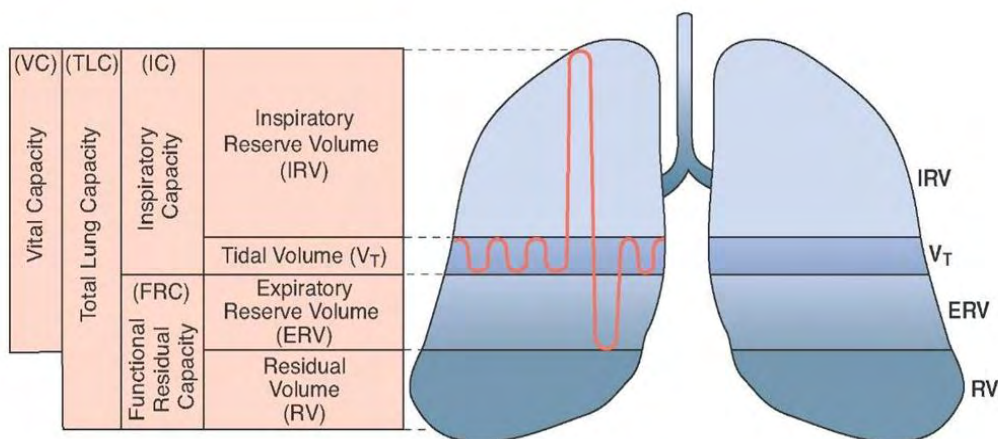
$$FRC = ERV + RV \quad (2.2)$$

- Ολική πνευμονική χωρητικότητα (*TLC*): όγκος αέρα που βρίσκεται στους πνεύμονες στο τέλος μίας βαθιάς εισπνοής. (γύρω στα 6000 ml για ενήλικες)

$$TLC = IRV + TV + ERV + RV \quad (2.3)$$

- Ζωτική χωρητικότητα (*VC*): μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εκπνευστεί από τους πνεύμονες μετά από μία βαθιά εισπνοή. Αντιστοιχεί στο άθροισμα τριών όγκων αέρα, δηλαδή του αναπνεόμενου, του εισπνευστικού εφεδρικού και του εκπνευστικού εφεδρικού όγκου αέρα: (λίγο παραπάνω από 4000 ml για ενήλικες)

$$VC = IRV + TV + ERV \quad (2.4)$$



Εικόνα 2.5 Απεικόνιση Στατικών όγκων και Χωρητικότητων

Ο έλεγχος της λειτουργίας των πνευμόνων (PFT) επιτυγχάνεται με μια απλή βασική εξέταση, τη σπιρομέτρηση, η οποία παρέχει σημαντικές πληροφορίες τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση των πνευμονικών παθήσεων. Η σπιρομέτρηση πραγματοποιείται μέσω μιας απλής μηχανής που ονομάζεται σπιρόμετρο, με την βοήθεια του οποίου παίρνουμε μετρήσεις για τους δυναμικούς όγκους του πνεύμονα.

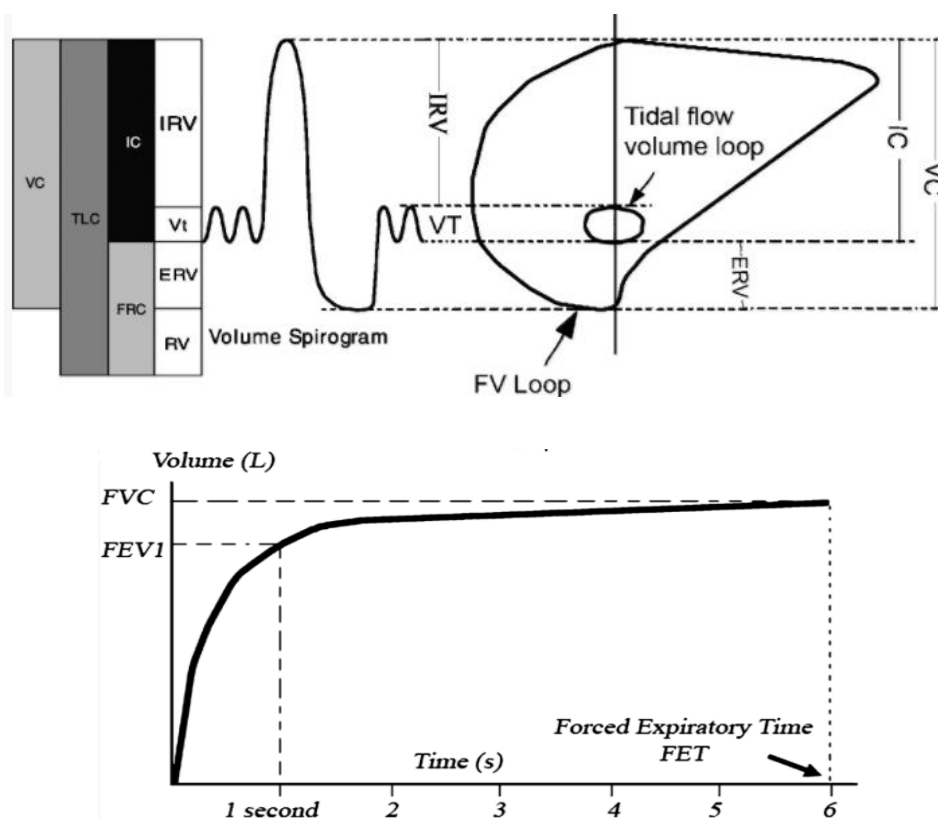
Οι δυο πιο σημαντικοί **δυναμικοί όγκοι** είναι η καταναγκαστική ζωτική χωρητικότητα (*FVC*) και ο καταναγκαστικός μέγιστος όγκος (*FEV1*) που μπορεί να εκπνευστεί μέσα σε ένα δευτερόλεπτο (ξεκινώντας από την *TLC*).



Εικόνα 2.6 Σπιρομέτρηση

Όσον αφορά τους παραπάνω στατικούς όγκους που αναφέρθηκαν, μπορούν να μετρηθούν με σπιρομέτρηση όλοι εκτός από τον *RV*, ενώ για τις χωρητικότητες μπορούν να μετρηθούν όλες, με πιο σημαντικές την *FRC* και την *TLC* (Liou and Kanner 2009).

Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης σε μορφή διαγράμματος, για τη ροή σε σχέση με τον όγκο του αέρα και το χρόνο αναπνοής.



Εικόνα 2.7 α) Διάγραμμα ροής της σπιρομέτρησης σε σχέση με τον όγκο αέρα
β) Διάγραμμα ροής της σπιρομέτρησης σε σχέση με το χρόνο

Ωστόσο στην παρούσα εργασία, θα ασχοληθούμε κυρίως με τον αναπνεόμενο όγκο (TV) και τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) και όπως θα δούμε στη συνέχεια σε συνδυασμό με τη συχνότητα αναπνοής f , διαμορφώνονται διάφορα μοτίβα ογκομετρικής παροχής Q .

2.4 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΡΟΕΣ

Για να λυθεί ένα πρόβλημα στη μηχανική των ρευστών, βασική προϋπόθεση είναι να προσδιοριστεί η γεωμετρία της ροής του ρευστού που μελετάται. Έτσι και στην αναπνευστική οδό πρέπει να προσδιοριστεί πρώτα η ροή του ρευστού (αέρας) πριν την ανάλυση μεταφοράς και εναπόθεσης σωματιδίων σε αυτήν. Ο προσδιορισμός αυτός δεν είναι εύκολος να οριστεί για ολόκληρη την αναπνευστική οδό καθώς η γεωμετρία της είναι περίπλοκη και διαφέρει από άτομο σε άτομο.

Οι γεωμετρικές μεταβολές των αεραγωγών που δημιουργούνται καθώς εισχωρούμε βαθύτερα στον πνεύμονα, παρουσιάζουν έντονη επίδραση στη ροή του αέρα κυρίως κατά την εισπνοή. Μέχρι στιγμής, οι πειραματικές και υπολογιστικές αναλύσεις επικεντρώθηκαν κυρίως σε μεμονωμένα τμήματα των ανθρώπινων αεραγωγών και μόνο για στρωτές ροές αέρα (Kleinstreuer et al. 2008).

Κατά την εισπνοή ο αναπνεόμενος όγκος αφού διασχίσει τη στοματική κοιλότητα και το φάρυγγα αναγκάζεται από την επιγλωττίδα να εισέλθει προς το λάρυγγα. Εκεί εξαιτίας της στένωσης που συναντά μεγαλώνει η ταχύτητα κίνησης των μορίων του αέρα με αποτέλεσμα να σχηματίζονται στρόβιλοι. Η ροή δηλαδή σ' αυτό το επίπεδο είναι τυρβώδης και το προφίλ της εξασθενεί μετά τις πρώτες γενιές του τραχειοβρογχικού δέντρου και συγκεκριμένα μέχρι την 5^η γενιά (Martonen 1993). Στην τυρβώδη ροή τα μόρια του αέρα συγκρούονται μεταξύ τους αλλά και με το τοίχωμα του αεραγωγού το οποίο δεν είναι λείο και έτσι αυξάνει η τριβή μεταξύ των μορίων και του τοιχώματος των αεραγωγών. Στη συνέχεια η ροή θεωρείται στρωτή και διατηρείται μέχρι και τις κυψελίδες είτε με εμβολικό (μη αναπτυγμένη ροή) είτε με παραβολικό (πλήρως αναπτυγμένη) προφίλ της ταχύτητας. Παρακάτω στο σχήμα αναπαρίσταται η ροή στα ανώτερα και κατώτερα τμήματα της αναπνευστικής οδού.

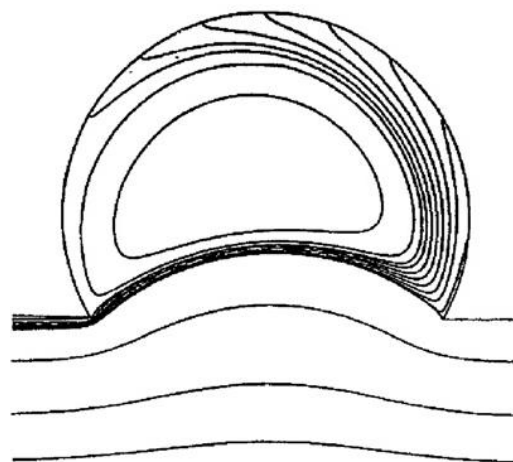


Εικόνα 2.8 Η ροή μέσα στους αεραγωγούς

Ωστόσο η στρωτή ροή δεν είναι τόσο εφικτή πρακτικά αφού σε ορισμένα σημεία κοντά στα τοιχώματα των αεραγωγών δημιουργούνται αστάθειες ροής (δευτερεύοντα μοτίβα ροών) με αποτέλεσμα να δημιουργούνται στροβιλισμοί. Οι δευτερεύουσες ροές δημιουργούνται τόσο από την καμπυλότητα των τοιχωμάτων όσο και από τις διακλαδώσεις των αεραγωγών. Ειδικά στα ανώτερα τμήματα των αεραγωγών κατά την εισπνοή οι ροϊκές αστάθειες είναι εντονότερες καθώς η ροή διαχωρίζεται από το μητρικό σωλήνα σε δύο θυγατρικούς αισθητά μικρότερης διαμέτρου. Κατά τη διάρκεια της εκπνοής, οι ροές από τους θυγατρικούς αεραγωγούς ενώνονται στο μητρικό αεραγωγό της προηγούμενης γενιάς με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ταχύτητα και οι δευτερεύουσες ροές να είναι αρκετά διαφορετικές σε σχέση με αυτές που σχηματίζονται κατά την εισπνοή. Οι δευτερεύουσες ροές παραλείπονται κατά την μοντελοποίηση λόγω της δυσκολίας που δημιουργείται κατά την ανάλυση τους.

Κατά τη διαδικασία της αναπνοής ο αέρας αντιστρέφεται και μια σημαντική ποσότητα αέρα παραμένει στον πνεύμονα στο τέλος της εκπνοής. Η αναστροφή της ροής του αέρα και η αισθητή ποσότητα υπολειπόμενου αέρα στον πνεύμονα υποδηλώνουν ότι ο βασικός μηχανισμός μεταφοράς αερίου δεν είναι ούτε απλός ούτε ασήμαντος (Tsuda et al. 2008).

Καθώς ο αέρας εισέρχεται στην κυψελιδική περιοχή όπου θα πραγματοποιηθεί η ανταλλαγή των αερίων, μέσα στις κυψελίδες «κατοικεί» ήδη παλιός αέρας με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα μείγμα εισπνεόμενου και κυψελιδικού αέρα. Παρά τις μικρές ταχύτητες που εμπλέκονται ($Re \ll 1$) η ροή μέσα στη κυψελίδα προκαλεί χαοτική ανάμειξη. Η χαοτική ανάμειξη σύμφωνα με τον Tsuda είναι το αποτέλεσμα συνδυασμού της αξονικής ροής που δημιουργείται λόγω διαστολής-συστολής των κυψελίδων και της διατμητικής ροής που υπάρχει κατά μήκος του αεραγωγού (Εικόνα 2.9).



Εικόνα 2.9 Στιγμαία ροή στη μέγιστη εισπνοή σε ένα διαστελλόμενο κυψελιδικό πόρο.

Το μοντέλο που έχει καταστρωθεί παρακάτω και αποτελεί επέκταση του άρθρου (Georgakakou et al, 2015) βασίζεται στην υπόθεση της πλήρης ανάμιξης που παίρνει μέρος στον κυψελιδικό όγκο του κάθε αεραγωγού.

Εφόσον έγινε μια αναφορά στην πορεία της ροής μέσα στην αναπνευστική οδό, θα περάσουμε παρακάτω στην ανάλυση μεταφοράς και εναπόθεσης σωματιδίων σ' αυτήν. Η ανάλυση αυτή περιλαμβάνει τους βασικούς μηχανισμούς μεταφοράς των εισπνεόμενων φαρμακευτικών σωματιδίων.

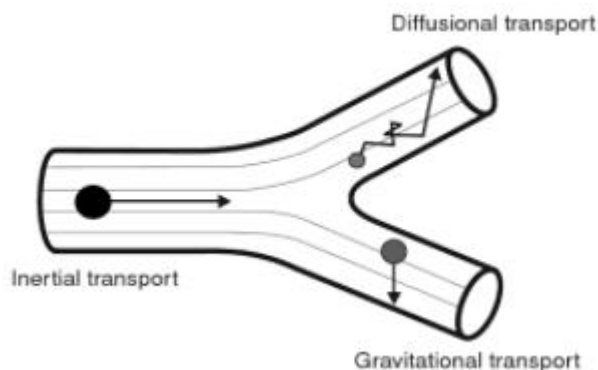
2.5 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗΣ

Δισεκατομμύρια σωματίδια εναποτίθενται στο αναπνευστικό σύστημα του ανθρώπου καθημερινά. Η μεταφορά και η εναπόθεση των σωματιδίων επιτυγχάνεται ανάλογα με:

- το μέγεθος,
- την πυκνότητα,
- τη γεωμετρία,
- τον αριθμό των εισπνεόμενων σωματιδίων,
- τις επιφανειακές ιδιότητες τους και
- το πρότυπο αναπνοής του ατόμου.

Η εισπνοή ενός φαρμακευτικού αερολύματος θεωρείται αποτελεσματική όταν επιτυγχάνεται εναπόθεση του αερολύματος μέχρι τους κυψελιδικούς σάκους. Για να φθάσουν τα σωματίδια μέχρι την κυψελιδική περιοχή βασικό ρόλο έχει η διάμετρος τους (η οποία πρέπει να είναι μικρότερη από 3 μm). Σωματίδια με μεγάλη διάμετρο (περίπου 10 μm και πάνω) δεν προλαβαίνουν να φθάσουν μέχρι την τραχεία και εναποτίθενται στην εξωθωρακική περιοχή. Επίσης σημαντικό ρόλο έχει το πρότυπο αναπνοής του ατόμου, το οποίο καθορίζει το μέσο χρόνο παραμονής του εισπνεόμενου αερολύματος μέσα στην αναπνευστική οδό καθώς και το μέσο ογκομετρικό ρυθμό ροής.

Στα φαρμακευτικά αερολύματα που μελετάμε στην παρούσα εργασία, εφαρμόζεται η υπόθεση ότι είναι σφαιρικά και με την επίδραση συγκεκριμένων **δυνάμεων**, εναποτίθενται πάνω στο κυλινδρικό τοίχωμα των αεραγωγών του πνεύμονα μόλις έρθουν σε επαφή. Οι δυνάμεις αυτές είναι ουσιαστικά οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνεται η μεταφορά και η εναπόθεση των σωματιδίων.



Εικόνα 2.10 Μηχανισμοί Μεταφοράς Σωματιδίων

Οι βασικοί μηχανισμοί μεταφοράς και εναπόθεσης των εισπνεόμενων αερολυμάτων στην αναπνευστική οδό με βάση τον Finlay είναι: αδρανειακής πρόσκρουσης (*Inertial Impaction*), καθίζησης (*Sedimentation*) και μοριακής διάχυσης ή κίνησης Brown (*Brownian Diffusion*). Οι μηχανισμοί αυτοί χρησιμοποιούν αδιάστατους αριθμούς για να απλοποιήσουν το πρόβλημα εναπόθεσης. Οι αριθμοί αυτοί προκύπτουν από το πηλίκο των δυο χαρακτηριστικών χρόνων του σωματιδίου, το χρόνο που το σωματίδιο ταξιδεύει μέσα στους αεραγωγούς και το χρόνο που χρειάζεται για να εναποτεθεί ανάλογα με τον κάθε μηχανισμό.

Σύμφωνα με άρθρο του Joachim Heyder (2004), τα σωματίδια εναποτίθενται ταυτόχρονα με βαρυτική και μοριακή διάχυση στην κλίμακα μεγέθους 0.1-1 μm ενώ ταυτόχρονα στην κλίμακα μεγέθους πάνω από 1 μm τα σωματίδια εναποτίθενται λόγω πρόσκρουσης και καθίζησης. Παρακάτω γίνεται λεπτομερής αναφορά για τον κάθε μηχανισμό.

2.5.1 ΑΔΡΑΝΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΚΡΟΥΣΗ

Καθώς ο αέρας διεισδύει στην κατώτερη αναπνευστική οδό αλλάζει συχνά ταχύτητα και κατεύθυνση λόγω των διακλαδιζόμενων αεραγωγών που συναντά. Ένα εισπνεόμενο σωματίδιο που μεταφέρεται με τον αέρα δε μπορεί συνεχώς να ακολουθεί τις ροϊκές γραμμές του αέρα εξαιτίας της αδράνειας του. Έτσι μόλις ο αέρας φτάσει σε ένα διακλαδιζόμενο αεραγωγό και το σωματίδιο δεν καταφέρει να «στρίψει» εγκαίρως, προσκρούει στα τοιχώματα του αεραγωγού και εναποτίθεται. Η πρόσκρουση αυξάνεται με τη ταχύτητα του αέρα που εισπνέεται, τη διάμετρο και την πυκνότητα του κάθε σωματιδίου. Η εναπόθεση σωματιδίων με αυτόν τον τρόπο ονομάζεται **αδρανειακή πρόσκρουση** και ρυθμίζει την εναπόθεση στους εξωθωρακικούς και ανώτερους βρογχικούς αεραγωγούς.

Ο μηχανισμός της αδρανειακής πρόσκρουσης περιγράφεται από τον αδιάστατο αριθμό Stokes. Όσο υψηλότερος είναι ο αριθμός Stokes τόσο πιο εύκολα τα σωματίδια θα εναποτεθούν με αδρανειακή πρόσκρουση σύμφωνα με την παρακάτω εξίσωση:

$$Stk = \frac{C_c \rho_p d_p^2 U}{18 \mu D} \quad (2.5)$$

όπου ρ_p η πυκνότητα του σωματιδίου,
 d_p η διάμετρος του σωματιδίου,
 C_c ο συντελεστής ολίσθησης *Cunningham*
 U η ταχύτητα του αέρα μέσα στον αεραγωγό,
 μ το κινηματικό ιξώδες του αέρα και
 D η διάμετρος του αεραγωγού

Ο συντελεστής *Cunningham* αναφέρεται από τους Wark and Warner (1981) ως:

$$C_c = 1 + 2 \frac{\lambda}{d_p} \left[1.257 + 0.4 \exp\left(\frac{-0.55 d_p}{\lambda}\right) \right] \quad (2.6)$$

Ο συντελεστής διόρθωσης ολίσθησης *Cunningham* (*Cunningham slip correction factor*) έχει προσδιοριστεί εμπειρικά και προστίθεται στα πολύ μικρά σωματίδια όπου η διάμετρος των σωματιδίων δεν είναι αρκετά μεγαλύτερη από τη μέση ελεύθερη διαδρομή του αερίου ($d_p \approx \lambda$). Θεωρούμε $\lambda = 7 * 10^{-6} \text{ cm}$.

2.5.2 ΚΑΘΙΖΗΣΗ

Η καθίζηση είναι μια διαδικασία εξαρτώμενη από το χρόνο στην οποία τα σωματίδια εγκαθίστανται λόγω της επιρροής της βαρύτητας καθώς ενεργεί πάνω στο σωματίδιο ως μόνη δύναμη, με αποτέλεσμα να καθιζάνει το σωματίδιο προς τα κάτω. Η μετατόπιση του σωματιδίου με **βαρυτική καθίζηση** αυξάνεται με τη διάμετρο, την πυκνότητα του σωματιδίου και το χρόνο. Η βαρυτική καθίζηση ρυθμίζει την εναπόθεση των σωματιδίων στους κάτω βρογχικούς αεραγωγούς και στην περιοχή ανταλλαγής αερίων όπου ο χρόνος παραμονής του εισπνεόμενου αέρα είναι μεγάλος.

Η εναπόθεση σωματιδίων με βαρυτική καθίζηση προσδιορίζεται από τον αδιάστατο αριθμό:

$$G = \frac{3 u_s L}{4 UD} \cos \theta \quad (2.7)$$

όπου $u_s = \frac{C_c \rho g d^2}{18\mu}$ είναι η ταχύτητα καθίζησης του σωματιδίου, L το μήκος του αεραγωγού και θ η γωνία κλίσης των διακλαδιζόμενων αεραγωγών.

2.5.3 ΔΙΑΧΥΣΗ

Για πολύ μικρά σωματίδια, οι συγκρούσεις με τα τυχαία μετακινούμενα μόρια αέρα θα προκαλέσουν το σωματίδιο να υποβληθεί σε μια τυχαία πορεία που ονομάζεται «Brownian motion/κίνηση Brown». Τα σωματίδια με διάμετρο αρκετά μικρότερη από 1μm εναποτίθενται **μόνο** με το μηχανισμό της διάχυσης. Ο συντελεστής διάχυσης Brown των σωματιδίων (Brownian diffusion coefficient) δίνεται από τη σχέση:

$$D_{diff} = \frac{C_c k_B T}{3\pi\mu d_p} \quad (2.8)$$

k_B : η σταθερά Boltzmann όπου $k_B = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J / K}$

T : η θερμοκρασία σε Kelvin

d_p : η διάμετρος του σωματιδίου και

μ : το ιξώδες του ρευστού που περιβάλλει το σωματίδιο

C_c ο συντελεστής ολίσθησης *Cunningham*

Έτσι ο αδιάστατος αριθμός που προκύπτει για την εναπόθεση των σωματιδίων εξαιτίας της κίνησης Brown είναι:

$$K = \frac{D_{diff} L}{UD^2} = \frac{C_c k_B T}{3\pi\mu d_p} \frac{L}{UD^2} \quad (2.9)$$

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ

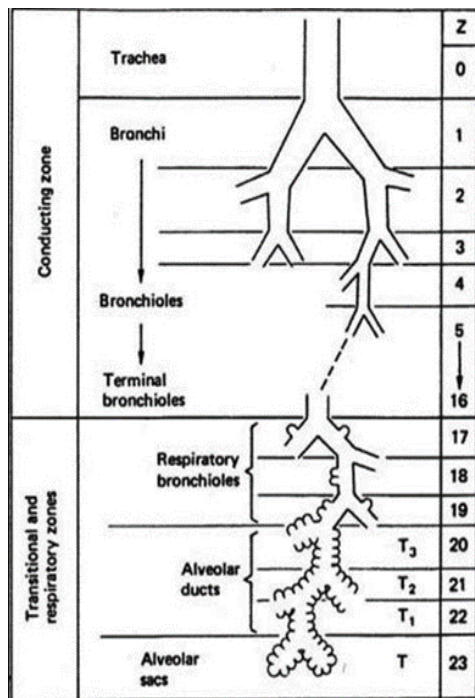
Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο της εισαγωγής έχουν αναπτυχθεί αρκετά μοντέλα με σκοπό να περιγράψουν και να μελετήσουν τους πνεύμονες ενός υγιούς ενήλικα ανθρώπου. Ένα από τα πρώτα μοντέλα που αποτέλεσε τη βάση για μελέτη είναι το μοντέλο του Weibel.

3.1 ΜΟΝΤΕΛΟ WEIBEL A MODEL

Η μορφολογία των πνευμόνων είναι εξαιρετικά περίπλοκη και διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο. Αρχικά οι φυσιολόγοι προσπάθησαν με απλά ανατομικά μοντέλα (κατά βάση υποθετικά) που βασίζονταν σε μετρήσεις πάνω σε κανονικούς πνεύμονες, να απλοποιήσουν τη λειτουργία αλλά και την πραγματική γεωμετρία του ανθρώπινου πνεύμονα. Πιθανότατα η πρώτη προσπάθεια να συσχετιστεί ποσοτικά η λειτουργία και οι εσωτερικές διαστάσεις του πνεύμονα έγινε το 1731 από τον Rev. STEPHEN H. ALES (E. Weibel 1963).

Το συμμετρικό μοντέλο Weibel A Model δημιουργήθηκε το 1963 από τον Weibel και έκτοτε αποτελεί ένα από τα πιο γνωστά μορφολογικά μοντέλα πνεύμονα. Είναι ένα ρεαλιστικό μοντέλο που βασίζεται σε ανατομικές μετρήσεις και αντιπροσωπεύει τη συνολική γεωμετρία του τραχειοβρογχικού δέντρου ενός υγιούς πνεύμονα. Η γεωμετρία αυτή, παρόλο που παρουσιάζει κάποιες ατέλειες έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στη μοντελοποίηση της ροής αέρα στον πνεύμονα.

Το μοντέλο αυτό υποθέτει ότι κάθε γενιά αεραγωγών διακλαδίζεται συμμετρικά σε δυο πανομοιότυπους θυγατρικούς αεραγωγούς κυλινδρικής μορφής. Ως αποτέλεσμα το τραχειοβρογχικό δέντρο διαμορφώνεται από 24 γενιές αεραγωγών και κάθε μια από αυτές περιέχει 2^i πανομοιότυπους αεραγωγούς, όπου i είναι ο αριθμός κάθε γενιάς, με τη $0^{\text{η}}$ να αντιπροσωπεύει την τραχεία. Στη συνέχεια, οι δυο πρώτοι διακλαδιζόμενοι «κύριοι βρόγχοι» αποτελούν την $1^{\text{η}}$ γενιά και ύστερα από αρκετές



Εικόνα 2.11 Weibel A Model (1963)

διακλαδώσεις το τραχειοβρογχικό δέντρο τερματίζει στην 23^η γενιά όπου έχουμε τους λεγόμενους κυψελιδικούς σάκους (alveolar sacs). Οι γενιές 0-16 απαρτίζουν την τραχειοβρογχική περιοχή και οι γενιές 17-23 την κυψελιδική περιοχή. Όσον αφορά την κυψελιδική περιοχή, από τη 17^η έως τη 19^η γενιά έχουμε τα αναπνευστικά βρογχιόλια (respiratory bronchioles) με τον αριθμό των κυψελίδων πάνω σε κάθε βρογχιόλιο να κυμαίνεται σε 5, 8 και 12 αντίστοιχα για την κάθε γενιά. Τέλος, στις γενιές 20 με 23 έχουμε τη δημιουργία κυψελιδικών πόρων (alveolar ducts) όπου εδώ υπάρχουν 20 κυψελίδες ανά κυψελιδικό πόρο. Μερικές δεκαετίες αργότερα το μοντέλο αυτό δέχθηκε διάφορες τροποποιήσεις και επανασχεδιάστηκε.

3.2 ΒΑΣΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

Η παρούσα διπλωματική εργασία βασίζεται πάνω στο απλοποιημένο μοντέλο μεταφοράς και εναπόθεσης σωματιδίων που καταστρώθηκε στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας της συναδέλφου Σ. Γεωργακάκου και έπειτα δημοσιεύθηκε ως άρθρο (Georgakakou et al. 2016). Παρακάτω παρουσιάζεται η κατάστρωση του και μετέπειτα οι τροποποιήσεις που προστίθενται σ' αυτό.

3.2.1 ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗ ΡΟΗ ΑΕΡΑ

Για τη μοντελοποίηση της αναπνευστικής οδού υποθέτουμε ότι κάθε αεραγωγός διακλαδίζεται συμμετρικά σε δυο πανομοιότυπους θυγατρικούς αεραγωγούς κυλινδρικής μορφής. Ο αριθμός των αεραγωγών σε κάθε γενιά υπολογίζεται από τη σχέση:

$$n(i) = 2^i, i = 0, 1, 2, \dots, 23$$

Η μορφολογία των πνευμόνων βασίζεται στο μοντέλο του Finlay (2001). Έτσι, με βάση το μήκος (L_i), την διάμετρο του κάθε αεραγωγού (D_i) και τους αθροιστικούς όγκους που δίνονται, υπολογίζονται οι όγκοι αεραγωγού (V_p) και κυψελίδας (V_a) ανά γενιά.

Από το άθροισμα τους προκύπτει ο συνολικός όγκος της κάθε γενιάς:

$$V_i = V_{p_i} + V_{a_i} \quad (3.1)$$

όπου ο όγκος αεραγωγού υπολογίζεται:

$$V_{p_i} = \pi L_i \frac{D_i^2}{4} n(i) \quad (3.2)$$

Ο συνολικός αθροιστικός όγκος των εικοσιτεσσάρων γενεών μας δίνει τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα $FRC=3000 \text{ ml}$. Αυτός ο όγκος σύμφωνα με τον Heyder, J., et al. (1986) κατανέμεται στην εξωθωρακική περιοχή (50 ml), στην πνευμονική (110 ml) και στην κυψελιδική περιοχή (2840 ml).

Η μορφολογία του πνεύμονα που αναπτύχθηκε από τον Finlay βασίζεται στο μοντέλο του Wiebel όπου θεωρεί ότι οι κυψελίδες αρχίζουν να εμφανίζονται μετά τη 15^η γενιά μέχρι όπου να φτάσουμε στην 23^η όπου καταλήγουμε στους κυψελιδικούς σάκους. Στην κυψελιδική περιοχή, η αύξηση των κυψελίδων στα τοιχώματα των αεραγωγών περιγράφεται με ένα συντελεστή κάλυψης f_i . Ο συντελεστής κάλυψης των κυψελίδων για τις 23 γενιές με βάση τον Tsuda et al. (2008) δίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 3.1 Συντελεστής κάλυψης κυψελίδας (Tsuda et al,2008)

Generation i	fractional coverage f_i (Συντελεστής κάλυψης)
<15	0
15	0.2
16	0.4
17	0.7
>17	1

Καθώς ο αέρας διαπερνά τη στοματική κοιλότητα η μέση ογκομετρική παροχή του αέρα στην τραχεία, υπολογίζεται από τη σχέση:

$$Q_o = \frac{TV}{t_b} \quad (3.2)$$

όπου TV ο αναπνεόμενος όγκος και t_b ο χρόνος εισπνοής. Ταυτόχρονα η μέση ταχύτητα μέσα στην τραχεία υπολογίζεται:

$$U_o = \frac{4Q_o}{\pi D_0^2} \quad (3.3)$$

Στη συνέχεια ο αέρας εισέρχεται βαθύτερα στο τραχειοβρογχικό δέντρο και κατά-
λήγει στις κυψελίδες για την ανταλλαγή των αερίων. Όπως έχει αναφερθεί οι
κυψελίδες εμφανίζονται προς τις τελευταίες γενιές του πνεύμονα, μετά τη 14^η γενιά
αεραγωγών, επομένως η μέση ογκομετρική παροχή του αέρα στους αεραγωγούς
που δεν περιέχουν κυψελίδες είναι ίση με αυτήν της τραχείας. Επομένως έχουμε:

$$Q_{p,i} = Q_0 \quad \text{και} \quad Q_{a,i} = 0 \quad , i = 1, 2, \dots, 14$$

όπου, $Q_{p,i}$ η ογκομετρική παροχή που εισέρχεται στη γενιά i και $Q_{a,i}$ η ογκομετρική
παροχή που εισέρχεται στις κυψελίδες της γενιάς i . Στη συνέχεια, η συνολική ογκο-
μετρική παροχή που εισέρχεται στη γενιά $i + 1$ υπολογίζεται ως:

$$Q_{p,i+1} = Q_{p,i} - Q_{a,i} \quad , i = 14, \dots, 22 \quad (3.4)$$

Όπου η ογκομετρική παροχή που εισέρχεται στις κυψελίδες της γενιάς i
υπολογίζεται ως:

$$Q_{a,i} = Q_0 \frac{V_{a,i}}{\sum_i V_{a,i}} \quad (3.5)$$

Με βάση τα παραπάνω, η μέση ταχύτητα για κάθε γενιά του τραχειοβρογχικού
δέντρου υπολογίζεται:

$$U_i = \frac{4(Q_{p,i} - 0.5Q_{a,i})}{\pi D_i^2 n(i)} \quad (3.6)$$

όπου $(Q_{p,i} - 0.5Q_{a,i})$ η μέση ογκομετρική παροχή αέρα στους αεραγωγούς.

Τέλος, για τον υπολογισμό της χρονικής διάρκειας του αέρα μέσα στην κάθε γενιά
γίνεται η θεώρηση ότι τα σωματίδια συγκεντρώνονται στον αναπνεόμενο όγκο σ'
ένα στενό μέτωπο (sharp front) και μπορεί να προσδιοριστεί ο χρόνος t_i όταν το
μέτωπο συγκέντρωσης σωματιδίων φτάνει στη γενιά i .

Εάν θεωρηθεί γραμμική μεταβολή του ρυθμού της ροής στο μήκος του αεραγωγού
σε ένα σημείο x έχουμε:

$$Q(x) = Q_{p,i} + Q_{a,i} \left(\frac{1-x}{L_i} \right)$$

τότε ολοκληρώνοντας και χρησιμοποιώντας τον ορισμό της ταχύτητας

$$U(x) = \frac{dx}{dt} = \frac{Q(x)}{A_i} \quad , \text{όπου} \quad A_i = \pi \frac{D_i^2}{4} n(i)$$

Μπορούμε να υπολογίσουμε το χρόνο t_i που απαιτείται για να φτάσει η συγκέντρωση των σωματιδίων στη γενιά i :

$$t_i = \left(\frac{V_{p,i}}{Q_{a,i}} \right) \ln \left(1 + \frac{Q_{a,i}}{Q_{p_{i+1}}} \right) \quad (3.7)$$

Η ογκομετρική παροχή στον αεραγωγό $Q_{p_{i+1}}$ υπολογίζεται από τη σχέση (3.4). Στην περίπτωση που $Q_{a,i} \ll Q_{p,i}$, καταλήγουμε στην αναμενόμενη λύση που ισχύει για τους αεραγωγούς της τραχειοβρογχικής περιοχής όπου δεν υπάρχουν κυψελίδες. Επομένως ο χρόνος t_i υπολογίζεται από τη σχέση:

$$t_i = \frac{V_{p,i}}{Q_{p,i}} = \frac{V_{p,i}}{Q_0} \quad (3.8)$$

3.2.2 ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΞΩΘΩΡΑΚΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

Όπως έχουμε αναφέρει παραπάνω η εναπόθεση των σωματιδίων στην εξωθωρακική περιοχή βασίζεται σε εμπειρικές σχέσεις ώστε να ταιριάζει με τα πειραματικά δεδομένα Heyder (J. Heyder et al. 1986). Η εμπειρική σχέση που χρησιμοποιήθηκε για την πιθανότητα εναπόθεσης σωματιδίων στην εξωθωρακική περιοχή δίνεται:

$$P_{ET} = 1 - \frac{1}{\left(\frac{0.0024dp^2Q_0^{0.66}}{TV^{0.25}} \right)^{1.5} + 1} = \frac{\alpha}{\alpha + 1} \quad (3.9)$$

Όπου:

$$\alpha = \left(\frac{0.0024dp^2Q_0^{0.66}}{TV^{0.25}} \right)^{1.5}$$

Επομένως η συνολική μάζα του φαρμακευτικού αερολύματος που φτάνει μέχρι την τραχεία προκύπτει από την εξίσωση:

$$M_o = Mt \left[1 - \left(1 - \frac{50}{TV} \right) P_{ET} \right] \quad (3.10)$$

όπου Mt η συνολική μάζα των σωματιδίων που εισπνέεται. Το κλάσμα εναπόθεσης που προκύπτει για την εξωθωρακική περιοχή είναι :

$$Dep_{ET} = 1 - \frac{M_o}{M_t} \quad (3.11)$$

3.2.3 ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΣΟΘΩΡΑΚΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

3.2.3.1 ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΕΣ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗΣ

Παρακάτω παρουσιάζονται οι πιθανότητες εναπόθεσης που χρησιμοποιούνται στο μοντέλο για κάθε μηχανισμό μεταφοράς.

Ξεκινώντας όμως, πρώτα με την ειδική περίπτωση που είναι η τραχεία, η πιθανότητα εναπόθεσης στα τοιχώματά της υπολογίζεται με βάση την παρακάτω εμπειρική σχέση:

$$P_t(0) = 2.536 Stk^{1.231} \quad (3.12)$$

όπου Stk , ο αριθμός Stokes για την τραχεία και υπολογίζεται από τη σχέση

$$Stk(0) = \frac{\rho_p d p^2 U_0}{9 \mu D_0} \quad (3.13)$$

Περνώντας στις επόμενες γενιές του τραχειοβρογχικού δέντρου (1-23) η μεταφορά και η εναπόθεση των σωματιδίων επηρεάζεται έντονα από τους βασικούς μηχανισμούς εναπόθεσης που αναφέρθηκαν στο Κεφάλαιο 2. Η πρόβλεψη της συνολικής εναπόθεσης προκύπτει από μια σειρά πιθανοτήτων για τον κάθε μηχανισμό υποθέτοντας ότι οι πιθανότητες αυτές είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους. Η καταλληλότερη εξίσωση για τη συνολική πιθανότητα εναπόθεσης είναι θέμα μακροχρόνιας διαφωνίας στη βιβλιογραφία, αλλά φαίνεται ότι έχει μικρή μόνο επίδραση στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Έστω $P_{T,i}$ η συνολική πιθανότητα εναπόθεσης για κάθε γενιά i . Έχουμε:

$$P_{T,i} = P_{I,i} + P_{G,i} + P_{D,i} + (P_{I,i} * P_{G,i} * P_{D,i}) - (P_{I,i} * P_{G,i}) - (P_{I,i} * P_{D,i}) - (P_{G,i} * P_{D,i})$$

Όπου, $P_{I,i}$: η πιθανότητα εναπόθεσης με αδρανειακή πρόσκρουση (*Inertial Impaction*), $P_{G,i}$: η πιθανότητα εναπόθεσης με βαρυτική καθίζηση (*Gravitational Settling*) και $P_{D,i}$: η πιθανότητα εναπόθεσης με διάχυση Brown (*Brownian Diffusion*).

Οι εξισώσεις των πιθανοτήτων για τους μηχανισμούς εναπόθεσης που θα παρουσιαστούν στη συνέχεια επιλέχθηκαν με βάση τη ροή Poiseuille που υπάρχει μέσα στους κυλινδρικούς αεραγωγούς.

- Αδρανειακή Πρόσκρουση

Έπειτα από πολυάριθμες πειραματικές και αριθμητικές μελέτες, προκύπτει ότι η πιθανότητα εναπόθεσης σωματιδίων λόγω αδρανειακής πρόσκρουσης στους αεραγωγούς μπορεί να προσεγγιστεί ως συνάρτηση του αριθμού Stokes. Το αποτέλεσμα αυτό είναι μια σημαντική απλοποίηση και υπάρχει μια πληθώρα τύπων στη βιβλιογραφία που αφορούν την πιθανότητα αυτή. Όσον αφορά το μοντέλο μας χρησιμοποιείται η σχέση των Cai and Yu (1988):

$$P_{I,i} = 1.53473Stk_i \quad (3.14)$$

- Βαρυτική καθίζηση

Η πιθανότητα εναπόθεσης λόγω βαρυτικής καθίζησης χωρίζεται σε δυο μέρη σύμφωνα με το άρθρο των J. Heyder and Gebhart (1977). Για τις γενιές 1-5 όπου η ροή είναι αρχικά τυρβώδης η πιθανότητα εναπόθεσης είναι :

$$P_{G,i} = 1 - \exp\left(-\frac{16G_i}{3\pi}\right), i = 1,2,\dots,5 \quad (3.15)$$

Ενώ όταν το σωματίδιο εναποτεθεί από την 6^η γενιά και πάνω ορίζεται ως:

$$P_{G,i} = \frac{2}{\pi} \left[\left(2G_i - G_i^{1/3} \right) \sqrt{1 - G_i^{2/3}} + \arcsin\left(G_i^{1/3}\right) \right], i \geq 6 \quad (3.16)$$

Όπου G ο αδιάστατος αριθμός που προκύπτει για $\theta = 38.24^\circ$ ώστε να έχουμε τη μέση συνεισφορά αγωγών διαφορετικών κλίσεων.

- Διάχυση Brown

Τέλος, η πιθανότητα εναπόθεσης λόγω της διάχυσης σύμφωνα με άρθρο του Ingham (1975) εκφράζεται ως:

$$P_{D,i} = 1 - 0.819e^{-14.63K} - 0.0967e^{-89.22K} - 0.0325e^{-228K} - 0.0509e^{-125.9K^{2/3}} \quad (3.17)$$

3.2.3.2 ΕΝΑΠΟΘΕΣΕΙΣ

Στην παράγραφο αυτή θα παρουσιαστούν οι εξισώσεις μάζας που χρησιμοποιήθηκαν έτσι ώστε να βρεθεί η συνολική ποσότητα μάζας σωματιδίων, που εναποτίθενται ανά γενιά κατά τη διάρκεια μίας αναπνοής.

Η συνολική αυτή ποσότητα αποτελείται από το άθροισμα των επιμέρους ποσοτήτων:

$$\Delta m_{total,i} = \Delta m_{p,i}^I + \Delta m_{a,i}^I + \Delta m_{p,i}^E + \Delta m_{a,i}^E \quad (3.18)$$

όπου

$\Delta m_{p,i}^I$: Η συνολική ποσότητα μάζας που εναποτίθεται στο τοίχωμα των αεραγωγών της γενιάς i κατά τη διάρκεια ολόκληρης της φάσης εισπνοής.

$\Delta m_{a,i}^I$: Η συνολική ποσότητα μάζας που εναποτίθεται στις κυψελίδες της γενιάς i κατά τη διάρκεια ολόκληρης της φάσης εισπνοής.

$\Delta m_{p,i}^E$: Η συνολική ποσότητα μάζας που εναποτίθεται στο τοίχωμα των αεραγωγών της γενιάς i κατά τη διάρκεια ολόκληρης της φάσης εκπνοής

$\Delta m_{a,i}^E$: Η συνολική ποσότητα μάζας που εναποτίθεται στις κυψελίδες της γενιάς i κατά τη διάρκεια ολόκληρης της φάσης εκπνοής.

Η εναπόθεση σωματιδίων στη βρογχική περιοχή ορίζεται ως

$$Dep_{TB} = \sum_{i=1}^{14} \Delta m_{total,i} \quad (3.19)$$

Και η εναπόθεση σωματιδίων στην κυψελιδική περιοχή ορίζεται:

$$Dep_P = \sum_{i=15}^{23} \Delta m_{total,i} \quad (3.20)$$

Αν διαιρέσουμε τις εξισώσεις με την αρχική ποσότητα μάζας M_t που εισήλθε με την εισπνοή παίρνουμε το κλάσμα εναπόθεσης. Ας δούμε όμως παρακάτω πως εξελίσσεται η εναπόθεση μέσα στον πνεύμονα.

ι) ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΣΤΑ ΤΟΙΧΩΜΑΤΑ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ

Το συγκεκριμένο μοντέλο που χρησιμοποιείται υποθέτει ότι η προσκόλληση των σωματιδίων στα τοιχώματα των αεραγωγών πραγματοποιείται απευθείας μόλις τα σωματίδια χτυπήσουν στα τοιχώματα τους, ενώ άμα χτυπήσουν στα ανοίγματα εισέρχονται στις κυψελίδες.

Επομένως, έχοντας υπολογίσει τη συνολική πιθανότητα εναπόθεσης σωματιδίων σε κάθε γενιά ο ρυθμός ροής μάζας των σωματιδίων που εισέρχεται στους αεραγωγούς της γενιάς $(i + 1)$ προκύπτει από την εξίσωση:

$$\dot{m}_{p,i+1} = \dot{m}_{p,i} - \frac{\Delta m_{p,i}^I}{(t_b - t_i)} - \dot{m}_{a,i} \quad (3.21)$$

Δηλαδή, προκύπτει αφαιρώντας από το ρυθμό ροής μάζας των σωματιδίων που εισέρχεται στους αεραγωγούς της γενιάς i τους ρυθμούς ροής μάζας των σωματιδίων που εναποτίθενται στα τοιχώματα και εκείνων που εισέρχονται στις κυψελίδες της γενιάς i .

Η συνολική ποσότητα μάζας $\Delta m_{p,i}^I$ που εναποτίθεται στο τοίχωμα των αεραγωγών της γενιάς i κατά τη διάρκεια ολόκληρης της φάσης εισπνοής, υπολογίζεται ως προϊόν της μέσης ροής των σωματιδίων (Q) , της πιθανότητας εναπόθεσης (P_T) και του χρόνου έκθεσης του αεραγωγού στα σωματίδια $(t_b - t_i)$. Η εξίσωση που προκύπτει είναι:

$$\begin{aligned} \Delta m_{p,i}^I &= \left(Q_{p,i} - \frac{Q_{a,i}}{2} \right) c_{p,i} P_{T,i} (1 - f_i) (t_b - t_i) \\ &= \dot{m}_{p,i} \left(1 - \frac{Q_{a,i}}{2Q_{p,i}} \right) P_{T,i} (1 - f_i) (t_b - t_i) \end{aligned} \quad (3.22)$$

όπου $c_{p,i}$ η συγκέντρωση των σωματιδίων στην είσοδο της γενιάς i και f_i ο συντελεστής κάλυψης που προβλέπει την αύξηση των κυψελίδων στα τοιχώματα των αεραγωγών όπως αναφέραμε παραπάνω. Η συνολική ποσότητα μάζας $\Delta m_{a,i}^I$ που εναποτίθεται στις κυψελίδες θα αναφερθεί παρακάτω αφού κατανοήσουμε παρακάτω τους ρυθμούς εναπόθεσης που λαμβάνουν χώρα σε αυτές.

Ωστόσο, τα σωματίδια που εισέρχονται στις κυψελίδες είναι εκείνα τα σωματίδια που εισέρχονται στους αεραγωγούς μόνο που στην περίπτωση αυτή οι αεραγωγοί έχουν «ανοίγματα». Έτσι ο ρυθμός ροής της μάζας σωματιδίων που εισέρχεται στους κυψελιδικούς όγκους της γενιάς i προκύπτει:

$$\dot{m}_{a,i} = \left(Q_{p,i} - \frac{Q_{a,i}}{2} \right) c_{p,i} P_{T,i} f_i + Q_{a,i} c_{p,i} = \dot{m}_{p,i} \left[\left(1 - \frac{Q_{a,i}}{2Q_{p,i}} \right) P_{T,i} f_i + \frac{Q_{a,i}}{Q_{p,i}} \right] \quad (3.23)$$

Επομένως από αντικατάσταση των όρων από τις εξισώσεις (3.22) και (3.23) στην (3.21) προκύπτει:

$$\dot{m}_{p,i+1} = \dot{m}_{p,i} \left[1 - \left(1 - \frac{Q_{a,i}}{2Q_{p,i}} \right) P_{T,i} - \frac{Q_{a,i}}{Q_{p,i}} \right] \quad (3.24)$$

ii) ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΣΤΙΣ ΚΥΨΕΛΙΔΕΣ

Μπαίνοντας τα σωματίδια στην κυψελιδική περιοχή τα πράγματα είναι λίγο πιο περίπλοκα. Εδώ ο χρόνος παραμονής του εισπνεόμενου αέρα είναι μεγάλος με αποτέλεσμα ο ρυθμός ροής μάζας των σωματιδίων να εξαρτάται από τη βαρυτική καθίζηση και τη διάχυση.

Όπως αναφέραμε και στην παράγραφο 2.4 το μοντέλο χρησιμοποιεί την υπόθεση της πλήρους ανάμιξης μέσα στις κυψελίδες. Το σχήμα των κυψελίδων θεωρείται σφαιρικό με διάμετρο D_a , γι' αυτό και η συγκέντρωση μέσα στον κυψελιδικό όγκο θεωρείται ομοιόμορφη και εξαρτάται μόνο από το χρόνο, $c_{a,i} = c_{a,i}(t)$. Κατά τη διάρκεια της αναπνοής οι κυψελίδες ανοιγοκλείνουν συνεχώς. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το εμβαδόν της κυψελίδας να αλλάζει ανάλογα με το χρόνο:

$$A = \frac{\pi D_a^2(t)}{4} . \text{ Επομένως σωματίδια με ταχύτητα καθίζησης } u_s = \frac{C_c \rho g d_p^2}{18\mu} \text{ σε}$$

κάποιο χρόνο dt θα εναποτεθούν στον κυψελιδικό όγκο ως $(u_s dt)A$. Λαμβάνοντας τώρα υπόψιν τη συγκέντρωση σε σχέση με το χρόνο και τον αριθμό των κυψελίδων που υπάρχουν σε κάθε γενιά ($N_{a,i}$) προκύπτει ότι ο ρυθμός μεταφοράς μάζας λόγω βαρύτητας (n_G) σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή υπολογίζεται σύμφωνα με την ακόλουθη σχέση:

$$n_G dt = (u_s dt) \left(\frac{\pi D_a^2}{4} \right) c_{a,i} N_{a,i} = \frac{3u_s}{2D_a} (V_{a,i} c_{a,i}) dt \quad (3.25)$$

Ο ρυθμός μεταφοράς μάζας λόγω διάχυσης (n_D) υπάρχει λόγω του οριακού στρώματος που εμφανίζεται στο κυψελιδικό τοίχωμα και επιδρά στην συγκέντρωση $c_{a,i}$ μέχρι το μηδενισμό της στο τοίχωμα.

Το πάχος του οριακού στρώματος θεωρείται άγνωστο και ορίζεται ως $\delta = \frac{D_a}{C_A}$ όπου C_A μια ρυθμιζόμενη παράμετρος που διορθώνεται με δοκιμές για να έρχεται σε συμφωνία με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας για το μεγαλύτερο δυνατό εύρος μεγέθους σωματιδίων. Η τιμή της παραμέτρου που χρησιμοποιείται στο μοντέλο είναι $C_A = 10$ και η διάμετρος της κυψελίδας θεωρείται σταθερή με διάμετρο $D_a = 150\mu m$.

Εφαρμόζοντας την ίδια λογική με το ρυθμό εναπόθεσης λόγω βαρύτητας χρησιμοποιώντας τον συντελεστή διάχυσης D_{diff} (εξ. 2.8), ο ρυθμός προκύπτει :

$$n_D dt = D_{diff} \frac{c_{a,i}}{\delta} (\pi D_a^2) N_{a,i} dt = \frac{C_A D_{diff}}{D_a^2} (V_{a,i} c_{a,i}) dt \quad (3.26)$$

Ο όρος $V_{a,i} c_{a,i}$ προκύπτει έπειτα από την επίλυση των ισοζυγίων μάζας που εφαρμόζονται στην κυψελίδα ανάλογα με τη φάση της αναπνοής που βρισκόμαστε. Παρακάτω θα γίνει αναφορά στα ισοζύγια μάζας που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο για έναν κύκλο αναπνοής έτσι ώστε να βρούμε τη συνολική μάζα εναπόθεσης των σωματιδίων Δm στους αεραγωγούς και στις κυψελίδες κατά τη διάρκεια της κάθε φάσης.

iii) ΙΣΟΖΥΓΙΑ ΜΑΖΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΠΝΟΗ

Στο σημείο αυτό να υπενθυμίσουμε ότι το ισοζύγιο μάζας αποτελεί την έκφραση του νόμου διατήρησης της μάζας. Η γενική μορφή του ισοζυγίου διατυπώνεται ως εξής:

$$(\text{ρυθμός συσσώρευσης}) = [(\text{ρυθμός εισροής}) - (\text{ρυθμός εκροής})] + (\text{ρυθμός παραγωγής})$$

Ο όρος της παραγωγής στη δικιά μας περίπτωση παραλείπεται. Κατά την εισπνοή ο όρος της συσσώρευσης είναι η χρονική μεταβολή της συνολικής μάζας των αιωρούμενων σωματιδίων εντός του κυψελιδικού όγκου $V_{a,i}$ και αποτελεί συνδυασμό του ρυθμού εισροής και της εναπόθεσης. Έτσι, η εξίσωση διατήρησης της μάζας προκύπτει :

$$\frac{d}{dt} (V_{a,i} c_{a,i}) = \dot{m}_{a,i} - (n_G + n_D) \quad (3.27)$$

Και αντικαθιστώντας σε αυτή τις εξισώσεις (3.25) και (3.26) έχουμε:

$$d(c_{a,i} V_{a,i}) = \dot{m}_{a,i} dt - \left(\frac{1.5 u_s}{D_a} + \frac{C_A D_{diff}}{D_a^2} \right) (V_{a,i} c_{a,i}) dt \quad (3.28)$$

Τέλος, ολοκληρώνοντας την εξίσωση από το χρόνο t_i , όπου τα σωματίδια εισέρχονται στη γενιά i , έως το χρόνο t_b , όπου ολοκληρώνεται η εισπνοή καταλήγουμε στη σχέση:

$$(V_{a,i}c_{a,i}) = \frac{\dot{m}_{a,i}(t_b - t_i)}{\beta} (1 - \exp(-\beta \frac{t - t_i}{t_b - t_i})) \quad (3.29)$$

όπου,

$$\beta = \left(\frac{1.5u_s}{D_a} + \frac{C_A D_{diff}}{D_a^2} \right) (t_b - t_i) \quad (3.30)$$

Επομένως, χρησιμοποιώντας τις σχέσεις που έχουμε βρει μέχρι τώρα μπορούμε να υπολογίσουμε τη συνολική ποσότητα μάζας $\Delta m_{a,i}^I$ των σωματιδίων που εναποτίθενται στον κυψελιδικό όγκο κάθε γενιάς κατά την εισπνοή. Ολοκληρώνοντας τους ρυθμούς εναπόθεσης με το συνολικό χρόνο που τα σωματίδια αλληλοεπιδρούν με τον κυψελιδικό όγκο έχουμε:

$$\begin{aligned} \Delta m_{a,i}^I &= \int_{t_i}^{t_b} (n_G + n_D) dt = \dot{m}_{a,i}(t_b - t_i) \left[1 - \frac{1 - \exp(-\beta)}{\beta} \right] \\ &= \dot{m}_{a,i}(t_b - t_i)a \end{aligned} \quad (3.31)$$

iv) ΙΣΟΖΥΓΙΑ ΜΑΖΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΚΠΝΟΗ

Η εκπνοή είναι μια αντίστροφη διαδικασία κατά την οποία ο αέρας που εισήλθε αποκτά πλέον πορεία προς την έξοδο. Όπως και στην εκπνοή, η χρονική μεταβολή της συνολικής μάζας των αιωρούμενων σωματιδίων εντός του κυψελιδικού όγκου $V_{a,i}$ είναι η συνδυασμός του ρυθμού εκροής και της εναπόθεσης.

Έτσι, η εξίσωση διατήρησης της μάζας προκύπτει :

$$\begin{aligned} d(V_{a,i}c_{a,i}) &= -Q_{a,i}c_{a,i}dt - (n_G + n_D)dt \rightarrow \\ d(V_{a,i}c_{a,i}) &= - \left(\frac{Q_{a,i}}{V_{a,i}} + \frac{1.5u_s}{D_a} + \frac{C_A D_{diff}}{D_a^2} \right) (V_{a,i}c_{a,i})dt = -\gamma(V_{a,i}c_{a,i})dt \end{aligned} \quad (3.32)$$

όπου $\gamma = \left(\frac{Q_{a,i}}{V_{a,i}} + \frac{1.5u_s}{D_a} + \frac{C_A D_{diff}}{D_a^2} \right)$ η πρώτη αφορά την ανανέωση των κυψελιδικών όγκων, η δεύτερη την καθίζηση με βαρύτητα και η τρίτη την εναπόθεση με διάχυση.

Ολοκληρώνοντας την εξίσωση (3.31) για όλο το χρόνο εκπνοής $t_b \ll t \ll t_{2b}$ καταλήγουμε στη σχέση:

$$\begin{aligned} (V_{a,i}C_{a,i}) &= (V_{a,i}C_{a,i})(t_b) \exp[-\gamma(t - t_b)] \\ &= \dot{m}_{a,i}(t_b - t_i)(1 - \alpha) \exp[-\gamma(t - t_b)] \end{aligned} \quad (3.33)$$

Η συνολική μάζα των σωματιδίων $\Delta m_{a,i}^E$, που εναποτίθενται στον κυψελιδικό όγκο κάθε γενιάς για ολόκληρη την εκπνοή προκύπτει:

$$\Delta m_{a,i}^E = \int_{t_b}^{2t_b} (n_G + n_D) dt = \frac{\beta}{\gamma} \dot{m}_{a,i}(1 - \alpha)[1 - \exp(-\gamma t_b)] \quad (3.34)$$

Ο όρος $\Delta m_{p,i}^E$ που αντιπροσωπεύει τη συνολική μάζα των σωματιδίων που εναποτίθενται στους αεραγωγούς κατά την εκπνοή είναι λίγο δύσκολο να εκφραστεί σε κλειστή μορφή. Παρόλα αυτά, μπορούμε να υπολογίσουμε τη συνολική ποσότητα των σωματιδίων που απελευθερώνονται από κάθε κυψελιδικό όγκο προς τους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια της εκπνοής ως εξής:

$$\int_{t_b}^{2t_b} (Q_{a,i} + C_{a,i}) dt = \dot{m}_{a,i}(t_b - t_i)(1 - \alpha) \left(\frac{Q_0}{\sum_i V_{a,i}} \right) \left[\frac{1 - \exp(-\gamma t_b)}{\gamma} \right] \quad (3.35)$$

Έπειτα, αυτά τα σωματίδια που διαφεύγουν, εναποτίθενται σε κάποιο βαθμό στους αεραγωγούς σύμφωνα με τις πιθανότητες που υπολογίζονται για τη φάση εισπνοής.

3.3 ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ FRC ΚΑΙ ΤΟ ΥΨΟΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

Για πιο ρεαλιστικά αποτελέσματα πάνω στον ανθρώπινο πνεύμονα, το παραπάνω μοντέλο τροποποιήθηκε, ώστε να μελετηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η μεταφορά και η εναπόθεση του αερολύματος μέσα στην αναπνευστική οδό του ανθρώπου.

Στο μοντέλο εφαρμόστηκαν τα μορφολογικά δεδομένα από το μοντέλο Finlay σε συνδυασμό με το ύψος ενήλικα ανθρώπου και τον όγκο αέρα που παραμένει στους πνεύμονες μετά το τέλος μίας ήρεμης εκπνοής (*FRC*). Για την διαμόρφωση του τραχειοβρογχικού δέντρου με βάση το ύψος και το *FRC* ενός ενήλικα ανθρώπου, χρησιμοποιήθηκε μια μεταβλητή η οποία ονομάζεται παράγοντας κλιμάκωσης *SF* (scaling factor) (Pichelin et al. 2012).

Ο παράγοντας αυτός υπολογίζεται με βάση το ύψος του ατόμου και μιας σταθερά που προκύπτει για τη διάμετρο και το μήκος των αεραγωγών για τις 8 πρώτες γενιές του τραχειοβρογχικού δέντρου. Ο πίνακας τιμών της σταθεράς *C* δίνεται από τη Διεθνή Επιτροπή Ακτινοπροστασίας (ICRP 1994) και επισυνάπτεται παρακάτω.

Πίνακας 3.2 Σταθερά C ανάλογα με τη διάμετρο και το μήκος των αεραγωγών της κάθε γενιάς (ICRP)

Generation <i>i</i>	Constant (Σταθερά) <i>C</i>	
	Diameter (Διάμετρος)	Length(Μήκος)
0	0.540	0.559
1	0.530	0.468
2	0.507	0.474
3	0.489	0.502
4	0.429	0.431
5	0.441	0.476
6	0.452	0.441
7	0.405	0.359
8	0.333	0.273

Ο παράγοντας κλιμάκωσης για τις πρώτες 8 γενιές διαμορφώνεται ως εξής:

$$SF_{(0-8)}(i) = C_i * (H - 1.76) + 1 \quad (3.36a)$$

$$SF_{(0-8)}(i) = \frac{D_i}{D_{Finlay,i}} = \frac{L_i}{L_{Finlay,i}} \quad (3.36b)$$

Από τη σχέση (3.36b) προκύπτουν τα νέα μήκη και διαμέτροι της κάθε γενιάς.

Στη συνέχεια για τις γενιές 9-23 ο παράγοντας κλιμάκωσης για τις διαμέτρους και τα μήκη διαμορφώνεται με βάση τον όγκο αέρα που παραμένει στους πνεύμονες μετά το τέλος μίας ήρεμης εκπνοής για τον κάθε άνθρωπο ως προς τον αντίστοιχο όγκο που χρησιμοποιεί το μοντέλο Finlay ($FRC_{Finlay} = 3000 \text{ mL}$).

$$SF_{(9-23)}(i) = \left(\frac{FRC}{FRC_{Finlay}}\right)^{1/3} \quad (3.37a)$$

$$SF_{(9-23)}(i) = \frac{D_i}{D_{Finlay,i}} = \frac{L_i}{L_{Finlay,i}} \quad (3.37b)$$

Ο συνολικός κυψελιδικός όγκος με βάση το FRC του κάθε ανθρώπου υπολογίζεται:

$$V_{a,tot} = FRC - V_{p,tot} \quad (3.38)$$

όπου V_p ο συνολικός όγκος των αεραγωγών από τη 0^η έως την 23^η γενιά.

Ο σχετικός παράγοντας κλιμάκωσης $SF_{A,i}$ για κάθε κυψελιδική γενιά ορίζεται ως ο λόγος μεταξύ του κυψελιδικού όγκου της εξεταζόμενης γενιάς και του συνολικού κυψελιδικού όγκου με βάση τη μορφολογία του μοντέλου Finlay.

$$SF_{A,i} = \frac{V_{\alpha,Finlay,i}}{V_{\alpha,Finlay}} \quad (3.39)$$

όπου $V_{\alpha,Finlay} = 2117,57 \text{ mL}$. Ο παράγοντας αυτός εφαρμόζεται σε όλους τους κυψελιδικούς όγκους για τις γενιές 15-23:

$$V_{\alpha_i} = SF_{A,i} * V_{\alpha} \quad (3.40)$$

Εισάγοντας τις παραπάνω εξισώσεις στο μοντέλο που περιγράφεται στην παράγραφο 3.2 μορφοποιείται ένα μοντέλο πνεύμονα με βάση το ύψος και το FRC για κάθε υγιή ενήλικα.

Τέλος, η θεωρητική τιμή της μεταβλητής FRC που εισάγουμε στην προσομοίωση για κάθε άνθρωπο υπολογίζεται με βάση τις παρακάτω εξισώσεις ανάλογα με το ύψος την ηλικία και το φύλο (Stocks and Quanjer 1995) :

$$\text{-Για άντρα: } FRC = 2.34H + 0.01A - 1.09 \quad (3.41a)$$

$$\text{-Για γυναίκα: } FRC = 2.24H + 0.001A - 1.00 \quad (3.41b)$$

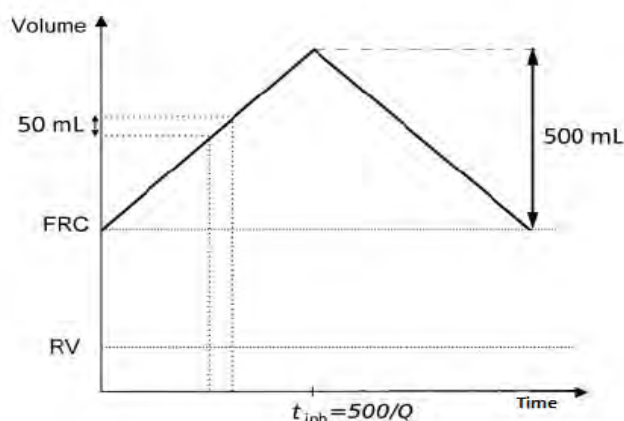
3.4 ΤΟΠΙΚΗ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΥΝΕΧΟΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Μέχρι στιγμής μελετούσαμε την περίπτωση όπου το φαρμακευτικό αερόλυμα γέμιζε ολόκληρο τον όγκο αναπνοής (TV) και η εναπόθεση λάμβανε χώρα σε όλες τις περιοχές των πνευμόνων όπου επικοινωνεί ο TV .

Στην παράγραφο αυτή θα παρουσιαστεί η διαδικασία της μεθόδου χορήγησης αερολύματος συγκεκριμένης δόσης υπό μορφή «βλωμού/μπουκιάς» (Serial bolus aerosol delivery technique) με σκοπό τη μέτρηση τοπικής εναπόθεσης σωματιδίων στον πνεύμονα κατά τη διάρκεια συνεχόμενης αναπνοής (Kim et al. 1996).

Πιο συγκεκριμένα, ο αρχικός αναπνεόμενος όγκος διαιρείται σε έναν αριθμό τμημάτων με ίσο όγκο και πραγματοποιείται μια σειρά εισπνοών με το ίδιο TV στο οποίο το αερόλυμα γεμίζει μόνο ένα ογκομετρικό τμήμα σε κάθε εισπνοή.

Για παράδειγμα, υποθέτουμε ότι κατά την εισπνοή χορηγείται μια μικρή δόση μονοδιασπαρμένων σωματιδίων των 50ml διαδοχικά σε ένα συγκεκριμένο ογκομετρικό βάθος του πνεύμονα, σε βήματα των 50 ml (συνολικό $TV = 500ml$), ενώ το άτομο εισπνέει καθαρό αέρα με σταθερό ρυθμό ροής Q και εκπνέει με το ίδιο Q , χωρίς παύση (*breath-hold*). Παρακάτω φαίνεται η αναπαράσταση της στο διάγραμμα.



Έτσι, ο υπολογιστικός κώδικας του μοντέλου επανασχεδιάστηκε για την περίπτωση όπου δίνεται ο σταθερός ρυθμός ροής (Q) και το μέγεθος σωματιδίου (Dp).

Έστω i ο αριθμός των αναπνοών που μελετάμε και k σε ml ο όγκος που περιλαμβάνει η δόση. Τότε ο αναπνεόμενος όγκος TV προκύπτει:

$$TV = i * k \quad (3.42)$$

Ταυτόχρονα, ο χρόνος εισπνοής είναι ίσος με:

$$t_b = TV/Q \quad (3.43)$$

και τέλος ο κυψελιδικός όγκος αυξάνεται ανάλογα για να προσομοιωθεί το γέμισμα των πνευμόνων λόγω της εισπνοής καθαρού αέρα πριν από το αερόλυμα. Έπειτα, καθώς εισάγεται η δόση ενός φαρμακευτικού αερολύματος με έναν αναπνεόμενο όγκο (TV), το κλάσμα εναπόθεσης (DF) του αερολύματος στον πνεύμονα κανονικά μετά από κάθε αναπνοή μπορεί να ληφθεί με τη μέτρηση του αριθμού των εισπνεόμενων σωματιδίων (N_{in}) ως προς τον αριθμό των εκπνεόμενων σωματιδίων (N_{out}) ως εξής:

$$DF_i = 1 - \frac{N_{out}}{N_{in}} \quad (3.44)$$

Το κλάσμα των σωματιδίων που συγκεντρώνονται κατά την εισπνοή και εκπνοή αποτελεί τον όρο «bolus recovery» (εναλλακτικά: αποκατάσταση βλωμού)

$$RC_i = \frac{N_{out}}{N_{in}} \quad (3.45)$$

Η εξίσωση (3.44) δεν είναι κλάσμα που προκύπτει άμεσα από την προσομοίωση. Παρόλα αυτά από την εξίσωση (3.43) μπορούμε να καταλήξουμε σε συσχέτιση των δυο μεταβλητών. Για n αριθμό αναπνοών έχουμε:

$$1 - DF_n = \frac{N_1 + N_2 + \dots + N_n}{nN} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n RC_i \quad (3.46)$$

Έστω ότι έχουμε τις αναπνοές n και $n - 1$. Με αφαίρεση των εξισώσεων των αναπνοών κατά μέλη το RC προκύπτει συναρτήσεως του DF ως εξής :

$$RC_i = n(1 - DF_n) - (n - 1)(1 - DF_{n-1}) \quad (3.47)$$

Η εξίσωση (3.46) αναμένεται να μειώνεται μονοτονικά κατά την αύξηση του όγκου αναπνοής ανάλογα με το ρυθμό ροής και το μέγεθος σωματιδίου που μελετάται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο παρόν κεφάλαιο θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα που προκύπτουν από το μοντέλο έχοντας υποθέσει ότι ο όγκος αέρα που παραμένει στους πνεύμονες σχετίζεται με βάση το ύψος του ανθρώπου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε μορφή διαγράμματος για το κλάσμα εναπόθεσης που προκύπτει ανάλογα με τη διάμετρο του κάθε σωματιδίου. Το κλάσμα εναπόθεσης υπολογίζεται διαιρώντας τη μάζα εναπόθεσης στη συγκεκριμένη περιοχή με τη συνολική ποσότητα μάζας που εισέρχεται στην αναπνευστική οδό μέσω της στοματικής κοιλότητας.

Έτσι, διαμορφώνονται οι τρεις περιοχές της αναπνευστικής οδού: η εκτός θώρακα (*ET*), η τραχειοβρογχική (*TB*) και η πνευμονική περιοχή (*P*), για μονής διασποράς σωματίδια, ίδιας πυκνότητας και για διαμέτρους: $0.05 \mu\text{m} \leq D_p \leq 15 \mu\text{m}$.

Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων του μοντέλου θα πραγματοποιηθεί μόνο για την **εντός** θώρακα περιοχή, επειδή η εναπόθεση στην εκτός θώρακα βασίζεται καθαρά σε εμπειρικές σχέσεις που έχουν αναπτυχθεί ώστε να ταιριάζουν με τα πειραματικά δεδομένα.

4.1 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ FINLAY ΜΕ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ SOONG ΓΙΑ $FRC=3200\text{ML}$.

Χρησιμοποιώντας την εξάρτηση του *FRC* (functional residual capacity) με το ύψος δίνεται η δυνατότητα να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τα μοντέλα Finlay και Soong για ίδιο *FRC*. Τα μορφολογικά δεδομένα των δυο μοντέλων αναφέρονται στο Παράρτημα στο τέλος της διπλωματικής εργασίας.

Ως γνωστόν το μοντέλο του Soong βασίζεται σε $FRC = 3200\text{mL}$, έτσι τα αποτελέσματα του τροποποιημένου μοντέλου προέκυψαν για τιμές εισαγωγής: $FRC = 3200\text{ml}$ και μέσο ύψος $H = 1.76\text{m}$.

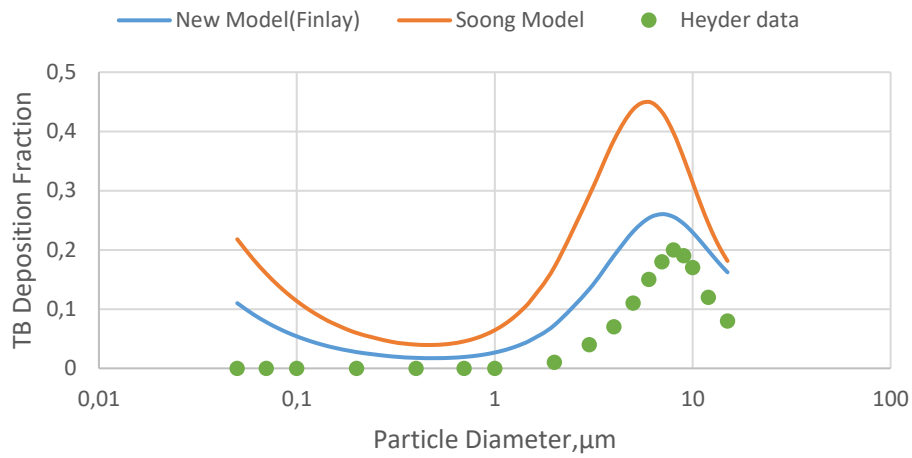
Παρακάτω παρουσιάζονται σε μορφή διαγραμμάτων τα αποτελέσματα των δυο μοντέλων για διαφορετικά μοτίβα αναπνοής. Πρόκειται για τρία διαφορετικά μοτίβα αναπνοής που κατηγοριοποιούνται ως εξής:

- (a) ρηχή (shallow, $TV = 500 \text{ cm}^3$, $tb = 2\text{s}$),
- (b) μέση (intermediate, $TV = 1000 \text{ cm}^3$, $tb = 4\text{s}$) και
- (c) βαθιά αναπνοή (deep, $TV = 1500 \text{ cm}^3$, $tb = 2\text{s}$).

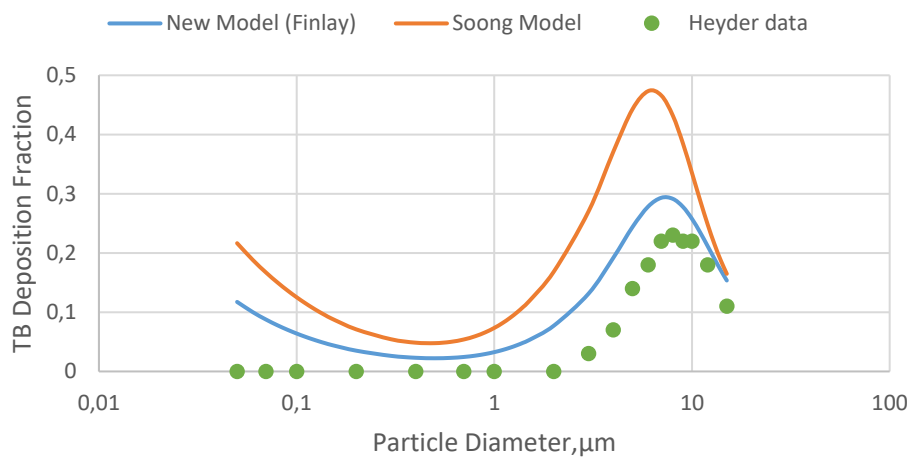
Ταυτόχρονα για τον έλεγχο της ορθότητας των αποτελεσμάτων γίνεται χρήση των πειραματικών δεδομένων του Heyder (J. Heyder et al. 1986) για αναπνοή μέσω της στοματικής κοιλότητας.

➤ Τραχειοβρογχική Περιοχή (TB):

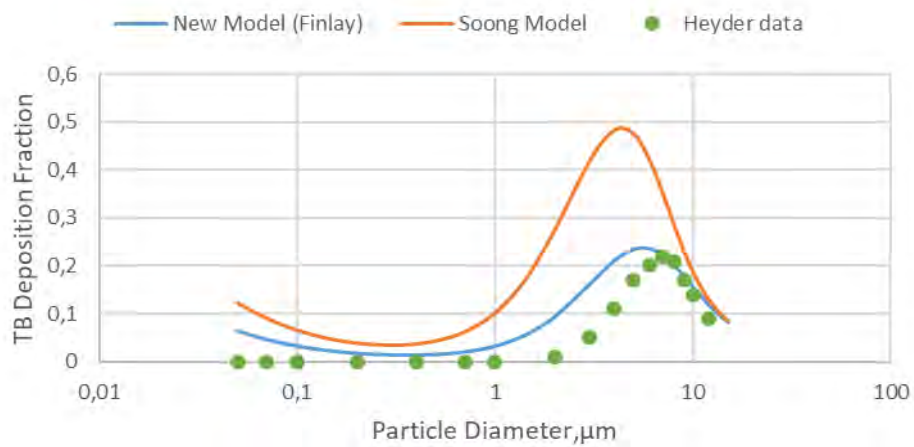
(a) Shallow Breathing Pattern



(b) Intermediate Breathing Pattern



(c) Deep Breathing Pattern



Σχήμα 4.1 Κλάσματα εναπόθεσης στην τραχειοβρογχική περιοχή για (a) ρηχή, (b) μέση και (c) βαθιά αναπνοή.

Παρατηρείται ότι στην τραχειοβρογχική περιοχή τα μορφολογικά μοντέλα εμφανίζουν την ίδια κυματομορφή εναπόθεσης και για τα τρία μοτίβα αναπνοής, αποκλίνοντας από τα πειραματικά δεδομένα Heyder ενώ ταυτόχρονα δεν ταυτίζονται μεταξύ τους.

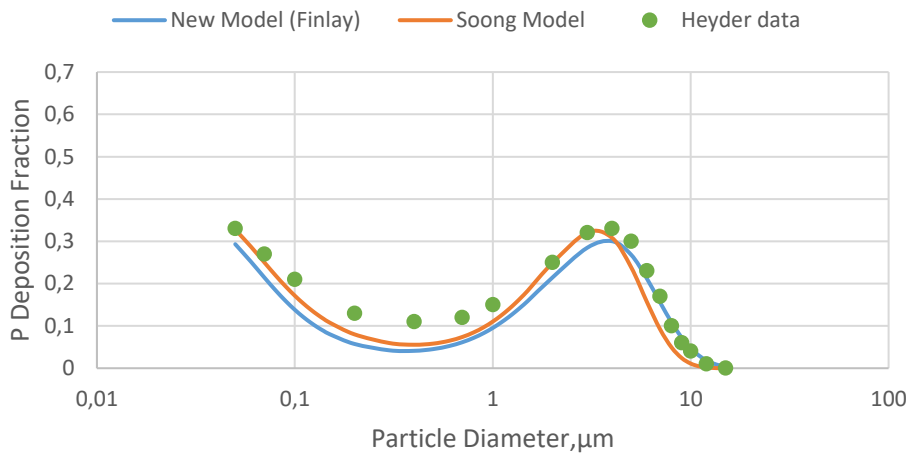
Για διαμέτρους σωματιδίων εύρους 0.05-1 μ m τα πειραματικά δεδομένα εμφανίζουν σχεδόν μηδενική εναπόθεση και για τα τρία μοτίβα ενώ ταυτόχρονα τα δυο μορφολογικά μοντέλα εμφανίζουν ένα κλάσμα εναπόθεσης σε μορφή κυρτής συνάρτησης. Το τροποποιημένο μοντέλο Finlay έχει ελαφρώς μικρότερο κλάσμα εναπόθεσης από το μοντέλο του Soong. Το κλάσμα εναπόθεσης του εντοπίζεται μικρότερο του 0,1 και για τα τρία μοτίβα αναπνοής και τείνει να ταυτιστεί με τα πειραματικά δεδομένα ειδικά στο μοτίβο της βαθιάς αναπνοής. Για διαμέτρους σωματιδίων εύρους 1-15 μ m η κυματομορφή της καμπύλης προσαρμόζεται σε κοίλη απεικόνιση των διακριτών σημείων για τα δυο μορφολογικά μοντέλα. Στο μορφολογικό μοντέλο Soong παρατηρείται αύξηση του κλάσματος εναπόθεσης των σωματιδίων όσο προχωράμε από την αργή στη βαθιά αναπνοή ενώ ταυτόχρονα αποκλίνει αρκετά από τα πειραματικά δεδομένα. Για αργή και μέση αναπνοή μεγαλύτερη εναπόθεση σωματιδίων παρατηρείται για διάμετρο $Dp = 6 \mu\text{m}$ ενώ για τη βαθιά για $Dp = 4 \mu\text{m}$ με τη μέγιστη εναπόθεση να κυμαίνεται από 0,45-0,48. Αντίθετα στο τροποποιημένο μοντέλο Finlay ενώ παρατηρείται ένας ρυθμός αύξησης από την αργή στη μέση αναπνοή υπάρχει ελαφριά μείωση στην βαθιά όπου για $Dp > 7 \mu\text{m}$ έχουμε ταύτιση με τα πειραματικά δεδομένα. Για αργή και μέση αναπνοή μεγαλύτερη εναπόθεση σωματιδίων παρατηρείται για διάμετρο $Dp = 7 \mu\text{m}$ ενώ για τη βαθιά για $Dp = 4 \mu\text{m}$ με τη μέγιστη εναπόθεση να κυμαίνεται από 0,23-0,3.

Σαν γενική εικόνα των παραπάνω, δίνεται ότι το τροποποιημένο μοντέλο Finlay σε σχέση με το μοντέλο του Soong φαίνεται να παρουσιάζει μικρότερη εναπόθεση σωματιδίων στην τραχειοβρογχική περιοχή ενώ πλησιάζει ικανοποιητικά τα πειραματικά δεδομένα που δίνονται από τον Heyder ειδικά στο μοτίβο της βαθιάς αναπνοής.

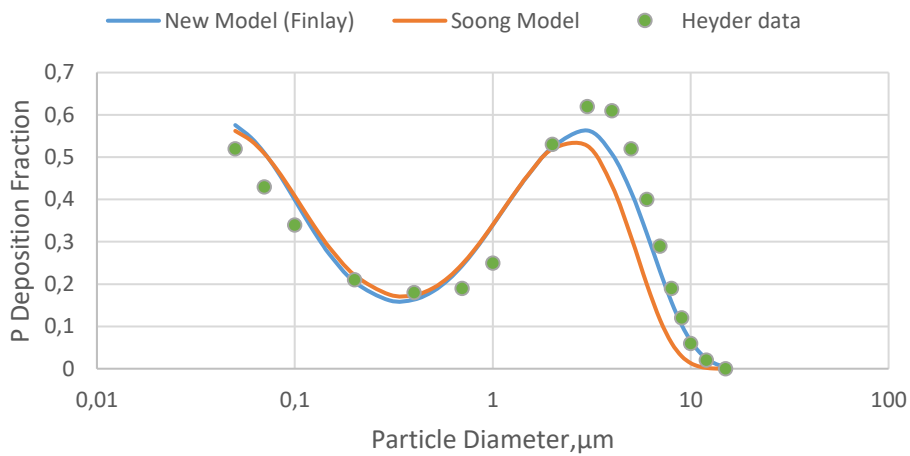
Έχοντας εναποτεθεί ένα ποσοστό σωματιδίων στην τραχειοβρογχική περιοχή, περνάμε στην πνευμονική περιοχή όπου εδώ παρατηρείται ότι η κυματομορφή των μοντέλων διαμορφώνεται διαφορετικά ανάλογα με το μοτίβο αναπνοής.

➤ Πνευμονική ή Κυψελιδική Περιοχή (P):

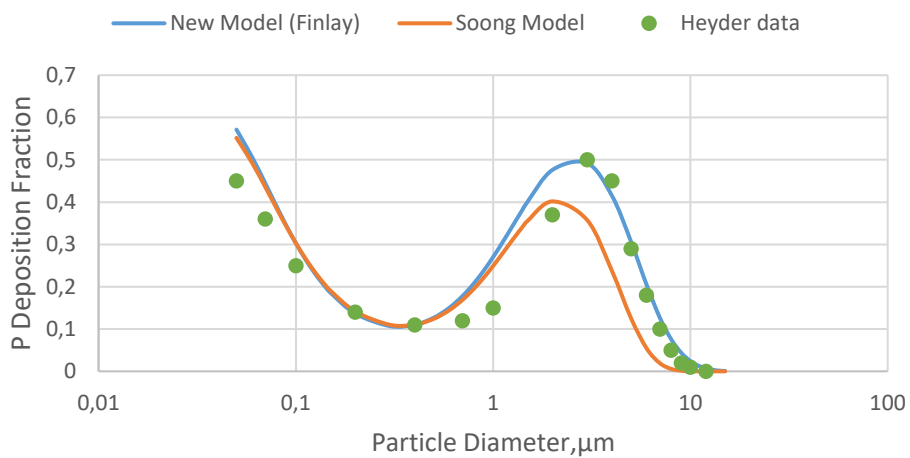
(a) Shallow Breathing Pattern



(b) Intermediate Breathing Pattern



(c) Deep Breathing Pattern



Σχήμα 4.2 Κλάσματα εναπόθεσης στην πνευμονική περιοχή για (a) ρηχή, (b) μέση και (c) βαθιά αναπνοή.

Από τα τρία μοτίβα αναπνοής στην κυψελιδική περιοχή παρατηρείται ότι τα δυο μορφολογικά μοντέλα τείνουν να ταυτιστούν μεταξύ τους -εκτός από την περίπτωση της βαθιάς αναπνοής για σωματίδια 1-10 μm - ενώ παράλληλα πλησιάζουν αρκετά με τα πειραματικά δεδομένα.

Αρχικά, για διάμετρο σωματιδίων 0.05-1 μm οι κυματομορφές των δυο μοντέλων τείνουν να ταυτιστούν όλο και περισσότερο τόσο μεταξύ τους όσο και με τα πειραματικά δεδομένα, καθώς προχωράμε από τη ρηχή στη βαθιά αναπνοή. Ταυτόχρονα για τη μέση αναπνοή σε αυτό το εύρος σωματιδίων παρατηρείται το μεγαλύτερο απ' τα τρία ελάχιστα κλάσματα εναπόθεσης ($>0,18$) με τα δυο μοντέλα σχεδόν να ταυτίζονται τόσο μεταξύ τους όσο και με τα δεδομένα. Για τα άλλα δυο μοτίβα αναπνοής φαίνεται πως τα μοντέλα έχουν μικρή εναπόθεση (ειδικά στη ρηχή αναπνοή) και στην βαθιά αναπνοή βλέπουμε την ταύτιση τους.

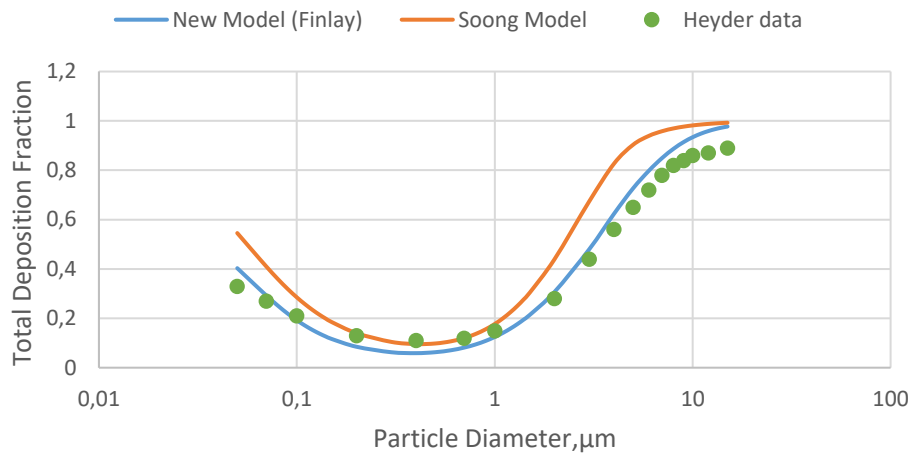
Για διάμετρο σωματιδίων 1-15 μm αντικρίζεται η αντίστροφη εικόνα, αφού τα δυο μοντέλα απομακρύνονται μεταξύ τους όσο αυξάνεται ο όγκος αναπνοής. Πιο συγκεκριμένα το τροποποιημένο μοντέλο Finlay παρουσιάζει μεγαλύτερο κλάσμα εναπόθεσης σε σύγκριση με το μοντέλο Soong ενώ παρουσιάζει και καλύτερη ταύτιση με τα πειραματικά δεδομένα. Στη μέση αναπνοή για $Dp = 3\mu\text{m}$ έχουμε μέγιστο κλάσμα εναπόθεσης 0,56 για το μοντέλο Finlay.

Έτσι από τα παραπάνω διαγράμματα, καταλήγουμε ότι το τροποποιημένο μοντέλο *Finlay* είναι αυτό που προσεγγίζει καλύτερα τα πειραματικά δεδομένα Heyder στην κυψελιδική περιοχή και παρουσιάζει καλύτερες εναποθέσεις ειδικά στο μοτίβο της μέσης αναπνοής. Να υπενθυμίσουμε σε αυτό το σημείο ότι μας ενδιαφέρει ιδιαίτερα το κομμάτι της πνευμονικής περιοχής, καθώς επιθυμούμε να εισχωρήσει όσο το δυνατόν πιο βαθιά στον πνεύμονα επαρκή μάζα φαρμακευτικού αερολύματος.

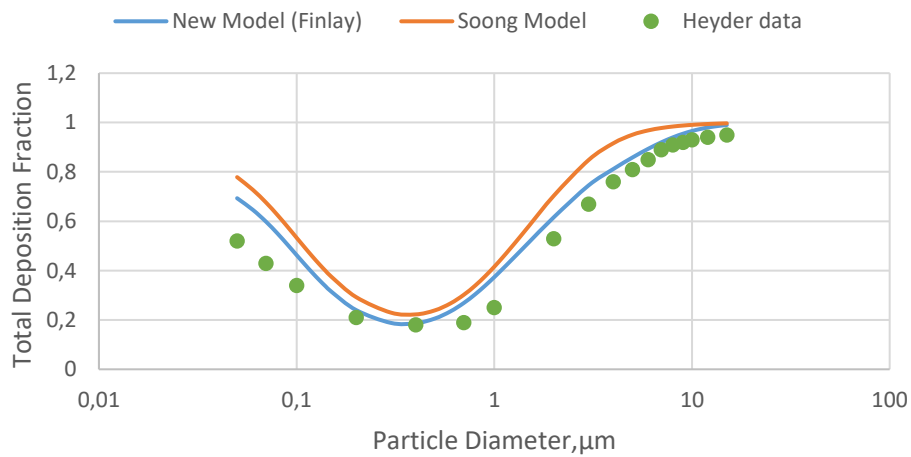
Τέλος, αθροίζοντας τα κλάσματα εναπόθεσης για τις τρεις περιοχές τις αναπνευστικής οδού (εξωθωρακικής, τραχειοβρογχικής και πνευμονικής) έχουμε τη συνολική ποσότητα εναπόθεσης με βάση την οποία αποκτούμε μια καλύτερη εικόνα των δυο μοντέλων ανάλογα με το μοτίβο αναπνοής.

➤ Συνολική Εναπόθεση:

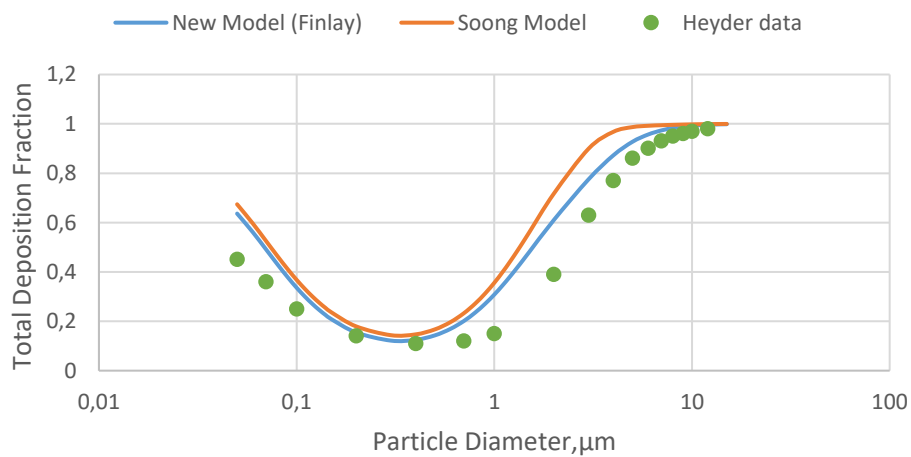
(a) Shallow Breathing Pattern



(b) Intermediate Breathing Pattern



(c) Deep Breathing Pattern



Σχήμα 4.3 Κλάσματα συνολικής εναπόθεσης για (a) ρηχή, (b) μέση και (c) βαθιά αναπνοή.

Από τα διαγράμματα της ολικής εναπόθεσης επιβεβαιώνεται ότι το τροποποιημένο μοντέλο Finlay εμφανίζει ελαφρώς μικρότερα κλάσματα εναπόθεσης σε σύγκριση με το μοντέλο Soong ενώ παράλληλα πλησιάζει ικανοποιητικά τα πειραματικά δεδομένα. Τέλος, το μοτίβο αναπνοής που ανταποκρίνεται καλύτερα το μοντέλο Finlay είναι αυτό της μέσης αναπνοής (*intermediate breathing pattern*, $TV = 1000 \text{ cm}^3$, $tb = 4s$) με ελάχιστη εναπόθεση περίπου 0,2.

4.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΑΚΡΑΙΕΣ ΤΙΜΕΣ ΥΨΟΥΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΦΥΛΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ.

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει στο Κεφάλαιο_2 η δομή και η μορφολογία του πνεύμονα διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο. Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) που χρησιμοποιούμε για να διαμορφωθεί το μορφολογικό μοντέλο εξαρτάται από την ηλικία, το ύψος και το φύλο του ανθρώπου. Το ύψος μεταξύ των ανθρώπων ποικίλλει ελάχιστα έναντι σε άλλα ανθρωπομετρικά μέτρα και συνήθως το εξαιρετικό ύψος (διαφορά από το μέσο όρο περίπου 20%) οφείλεται σε παθήσεις όπως γιγαντισμός ή νανισμός. Παρ'όλα αυτά, το σύντομο ανάστημα ή το ψηλό δεν είναι συνήθως ανησυχητικό πρόβλημα για την υγεία.

Σύμφωνα με μία νέα παγκόσμια εμβέλεια έρευνα (Collaboration 2016) η διακύμανση του ύψους σε 187 χώρες από το 1914 έως σήμερα κυμαίνεται ως εξής: Το μέσο ύψος των ψηλότερων ανδρών στον κόσμο αυτή τη στιγμή ανέρχεται σε 1,83 μέτρα και το μέσο ύψος των κοντών στο 1,60 μ. Αντίστοιχα, οι πιο ψηλές γυναίκες έχουν μέσο ύψος 1,70 μέτρα και οι πιο κοντές οριακά στο 1,50 μ.

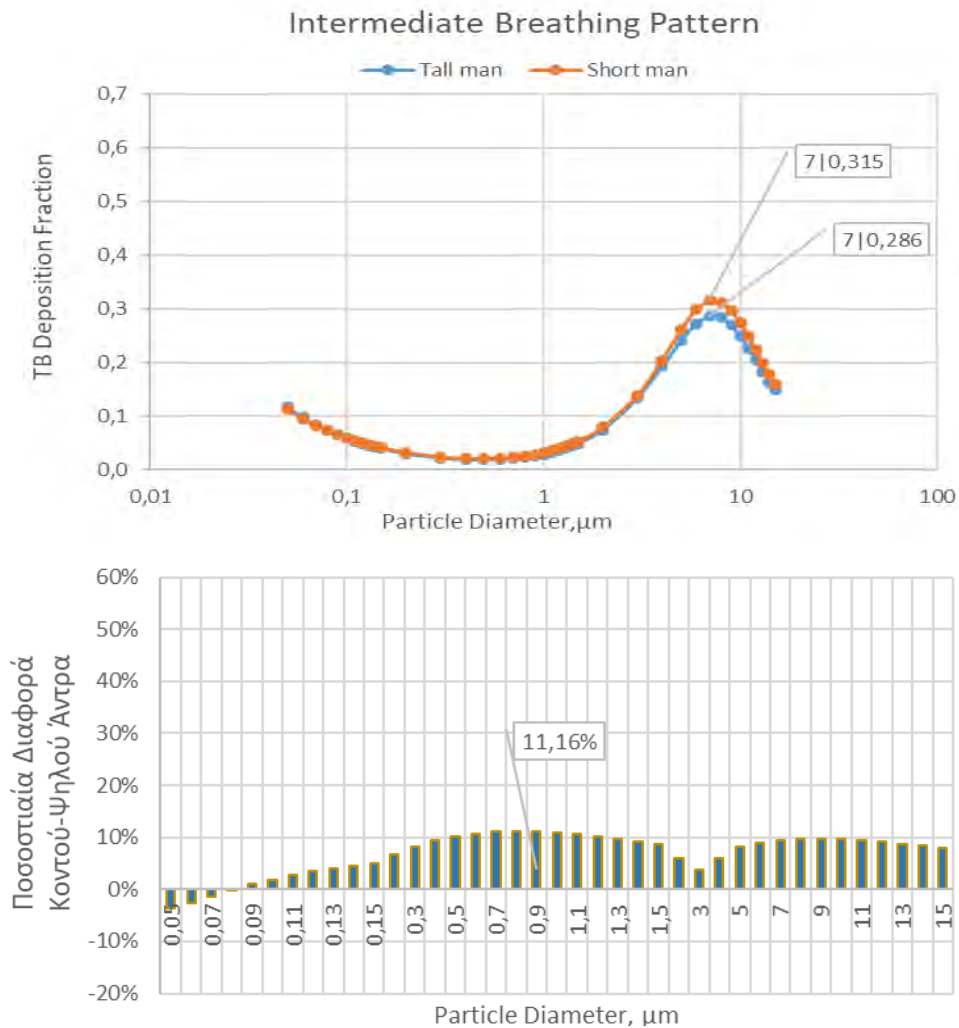
Στην παρούσα διπλωματική εργασία εφαρμόστηκε μια αυξομείωση 18% στη μέση τιμή του ύψους για να μελετηθούν οι «ακραίες» αλλά φυσιολογικές τιμές ύψους και FRC για άντρες και γυναίκες ηλικίας 30 ετών αντίστοιχα. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι τιμές για τη μέγιστη και ελάχιστη τιμή FRC τόσο για τους άντρες όσο και για τις γυναίκες. Οι τιμές για την FRC προέκυψαν με βάση τις εξισώσεις (3.41a) και (3.41b) αντίστοιχα με το φύλο.

Πίνακας 4.1 Τιμές FRC ανάλογα με το ύψος και το φύλο του ανθρώπου.

	Άντρας	FRC(mL)	Γυναίκα	FRC(mL)
Μέση τιμή (m)	1.72		1.60	
Μέγιστη τιμή ύψους(m)	2.03	3960.2	1.89	3263.6
Ελάχιστη τιμή ύψους(m)	1.41	2509.4	1.32	1986.8

Τα αποτελέσματα του μοντέλου για τις παραπάνω τιμές ανάλογα με το φύλο του ανθρώπου προκύπτουν:

- Μοντέλο Άντρα με **μέση αναπνοή** $TV = 1000 \text{ cm}^3$, $tb = 4 \text{ s}$:



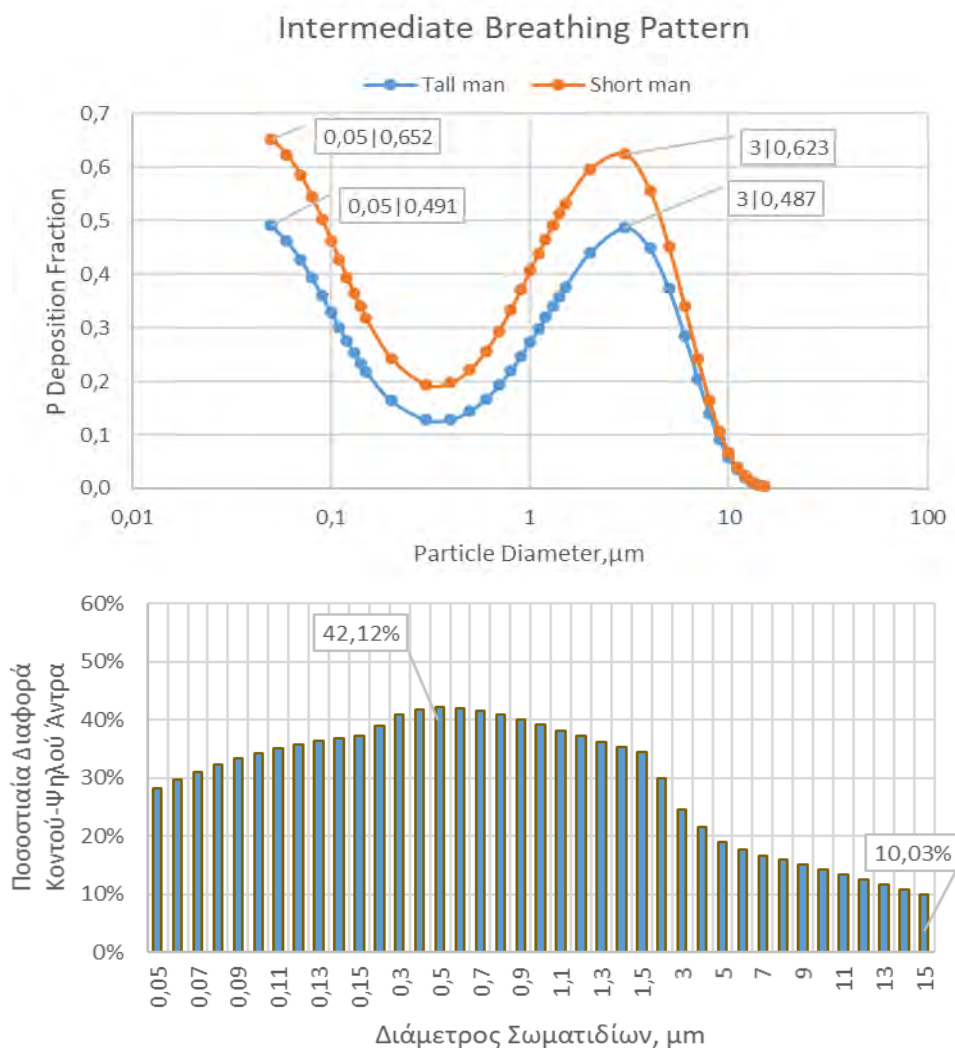
Σχήμα 4.4 α) Κλάσμα τραχειοβρογχικής εναπόθεσης για μοτίβο μέσης αναπνοής
β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης μεταξύ των δυο αντρών

Αρχικά, όσον αφορά την τραχειοβρογχική περιοχή παρατηρούμε ότι ένας αρκετά ψηλός και ένας αρκετά κοντός άντρας έχουν σχεδόν την ίδια κλασματική εναπόθεση άρα και την ίδια κυματομορφή για όλες τις διαμέτρους σωματιδίων εκτός από το εύρος διαμέτρου 5-10 μm όπου το μοντέλο για τον κοντό άντρα φαίνεται να παρουσιάζει ελαφρώς μεγαλύτερη εναπόθεση με μέγιστο το 0,315 για $D_g=7\mu\text{m}$.

Στο σχήμα 4.4β εμφανίζεται καλύτερα σε ποσοστιαία μορφή η διαφορά εναπόθεσης ανάμεσα στον ψηλό και κοντό άντρα, ανάλογα με τη διάμετρο των σωματιδίων που εναποτίθενται. Στις θετικές τιμές υπερσχύει η εναπόθεση του κοντού άντρα ενώ κατά τις αρνητικές υπερσχύει η εναπόθεση του ψηλού. Με βάση αυτά, γίνεται εμφανές ότι για σωματίδια μεγαλύτερα από 0,09 μm ο πιο κοντός άντρας έχει μεγαλύτερη εναπόθεση (ενώ στις αρνητικές τιμές υπερσχύει ο ψηλός).

Αξίζει να σημειωθεί ότι στο σχήμα 4.4β ενώ η διαφορά εναπόθεσης είναι μεγαλύτερη για διάμετρο σωματιδίων 0,3-1,5 μm στο σχήμα 4.4α εμφανή απόκλιση στο κλάσμα εναπόθεσης παρατηρείται για το εύρος διαμέτρου 5-11 μm. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι όσο μεγαλύτερο είναι το κλάσμα εναπόθεσης τόσο πιο εμφανής είναι η διαφορά των δυο μοντέλων.

Περνώντας τώρα στην κυψελιδική περιοχή το κλάσμα εναπόθεσης είναι αρκετά μεγαλύτερο σε σχέση με την τραχειοβρογχική περιοχή και οι κυματομορφές που σχηματίζονται από τα δυο μοντέλα έχουν αλλάξει.

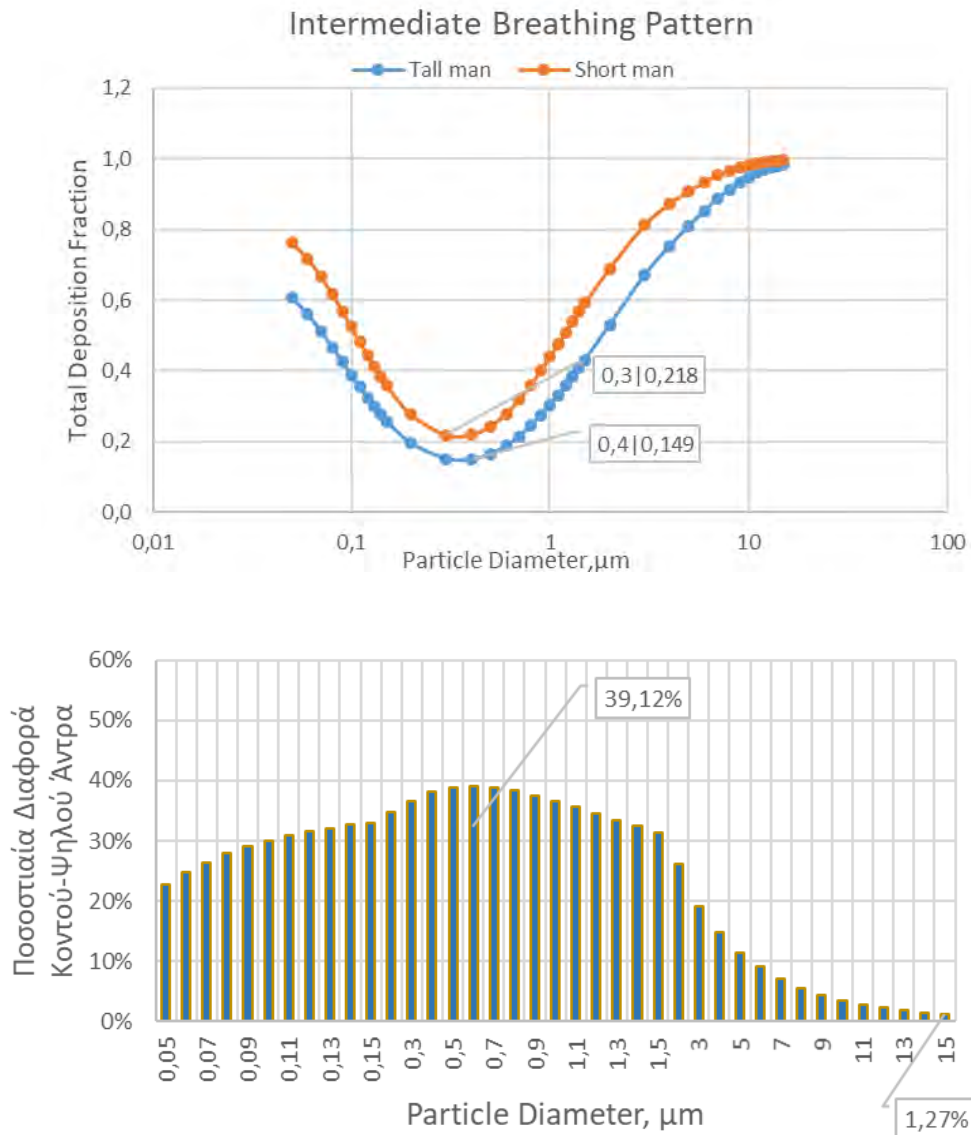


Σχήμα 4.5 α) Κλάσμα εναπόθεσης στην κυψελιδική περιοχή για μοτίβο μέσης αναπνοής
β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης μεταξύ των δυο αντρών

Παρατηρούμε ότι το μοντέλο του κοντού άντρα υπερिशύει σε σχέση με αυτό του ψηλού για όλο το φάσμα διαμέτρων των σωματιδίων και παρουσιάζει δυο «τοπικά» μέγιστα για διαμέτρους $D_g=0,05$ και $3\mu m$. Τα αποτελέσματα για τον ψηλό άντρα κυμαίνονται στο ίδιο μοτίβο και εμφανίζονται μέγιστες αλλά και ελάχιστες εναποθέσεις στις ίδιες διαμέτρους σωματιδίων. Για σωματίδια μεγαλύτερα από $10\mu m$ τα δυο μοντέλα σχεδόν ταυτίζονται.

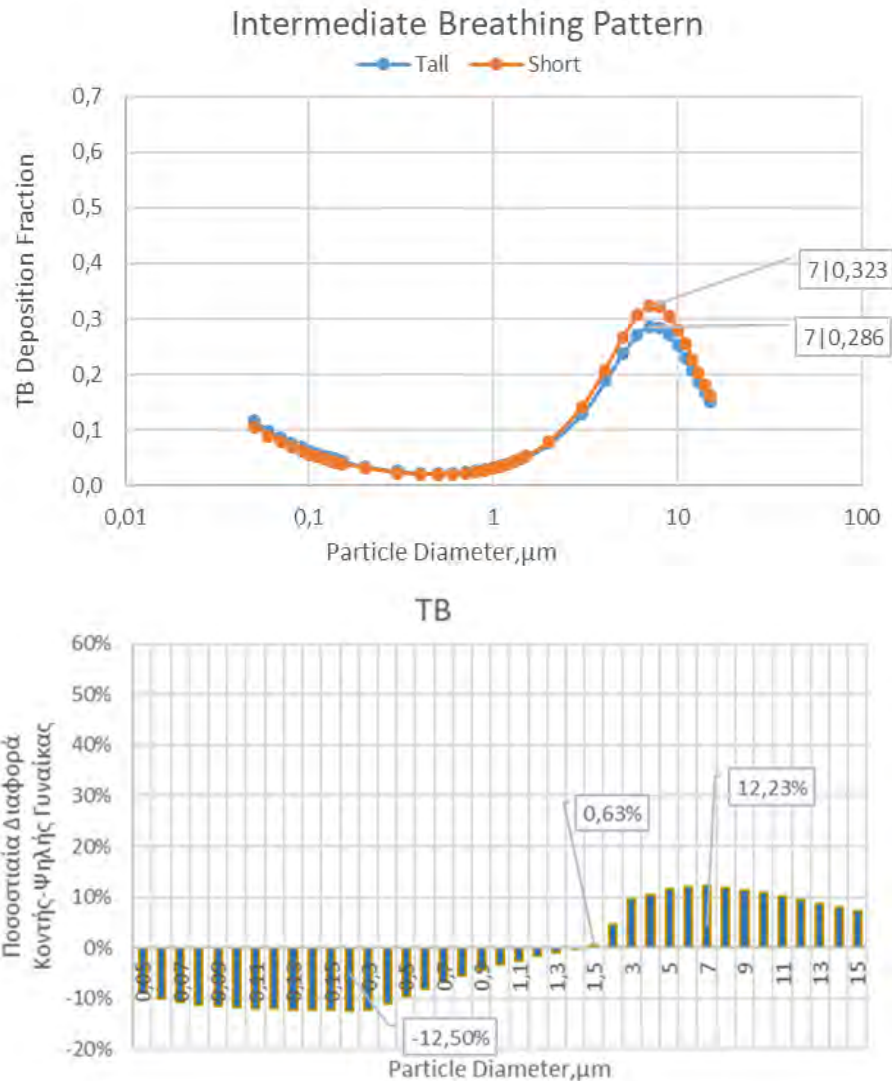
Η διαφορά του κλάσματος εναπόθεσης στην κυψελιδική ή πνευμονική περιοχή για τα δυο μοντέλα είναι αρκετά μεγαλύτερη με το μοντέλο του κοντού να προσεγγίζει διαφορά 10-40%.

Τέλος, οι εναποθέσεις από τις τρεις περιοχές τις αναπνευστικής οδού διαμορφώνουν ως άθροισμα την ολική εναπόθεση όπου και εδώ φαίνεται ότι τελικώς το μοντέλο για τον κοντό άντρα έχει μεγαλύτερο κλάσμα εναπόθεσης.



Σχήμα 4.6 α) Κλάσμα Ολικής εναπόθεσης για μοτίβο μέσης αναπνοής
β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης μεταξύ των δυο αντρών

- Μοντέλο Γυναίκας με **μέση αναπνοή** $TV = 1000 \text{ cm}^3$, $tb = 4s$:

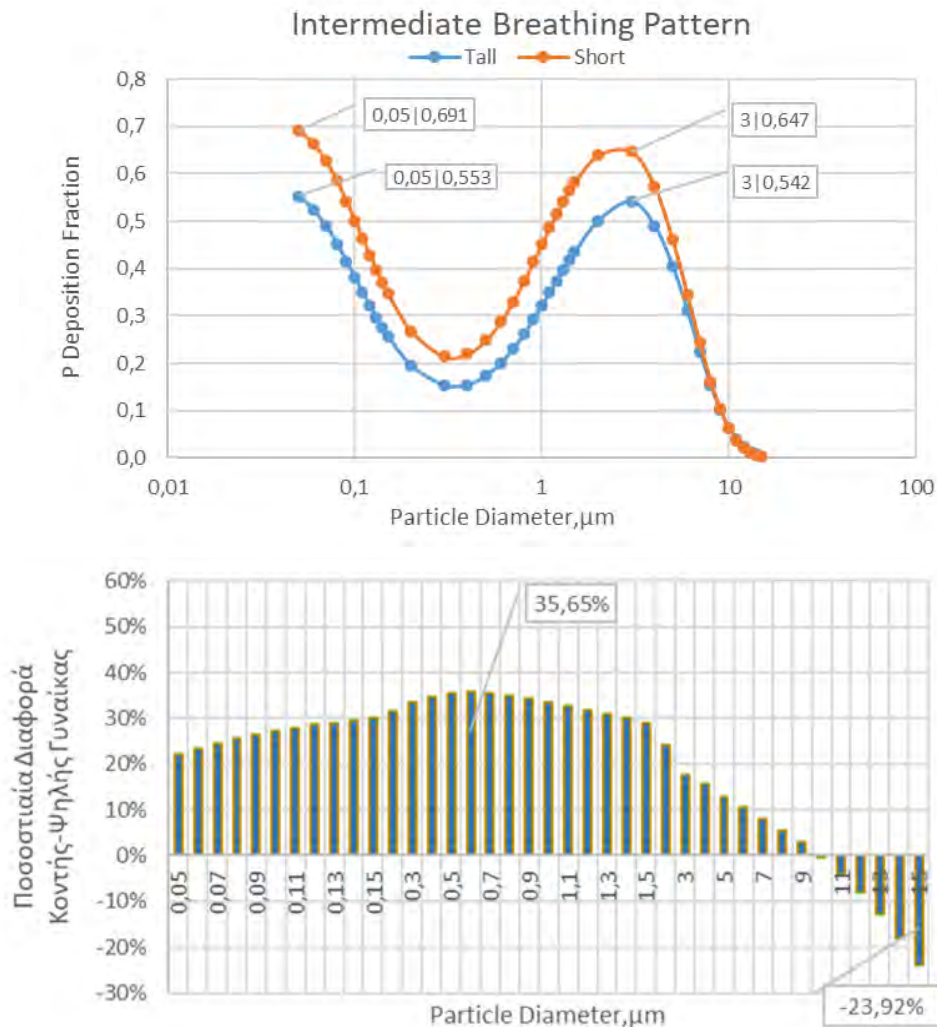


Σχήμα 4.7 α) Κλάσμα εναπόθεσης στην τραχειοβρογχική περιοχή για μοτίβο μέσης αναπνοής
 β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης μεταξύ των δυο γυναικών

Όπως και στο αντρικό μοντέλο έτσι και το γυναικείο παρατηρούμε ότι μια αρκετά ψηλή σε σύγκριση με μια αρκετά κοντή γυναίκα έχουν σχεδόν την ίδια κλασματική εναπόθεση άρα και την ίδια κυματομορφή για τις διαμέτρους σωματιδίων. Στο εύρος διαμέτρου 5-10 μm το μοντέλο για την κοντή γυναίκα φαίνεται να παρουσιάζει ελαφρώς μεγαλύτερη εναπόθεση με μέγιστο κλάσμα το 0,323 για $Dg = 7\mu\text{m}$.

Η διαφορά των δυο μοντέλων σε ποσοστιαία μορφή μας δείχνει ότι από 0,05-1,4 μm υπερτερεί το μοντέλο ψηλής γυναίκας ενώ αντίθετα από 1,5-15 μm υπερτερεί το μοντέλο κοντής γυναίκας.

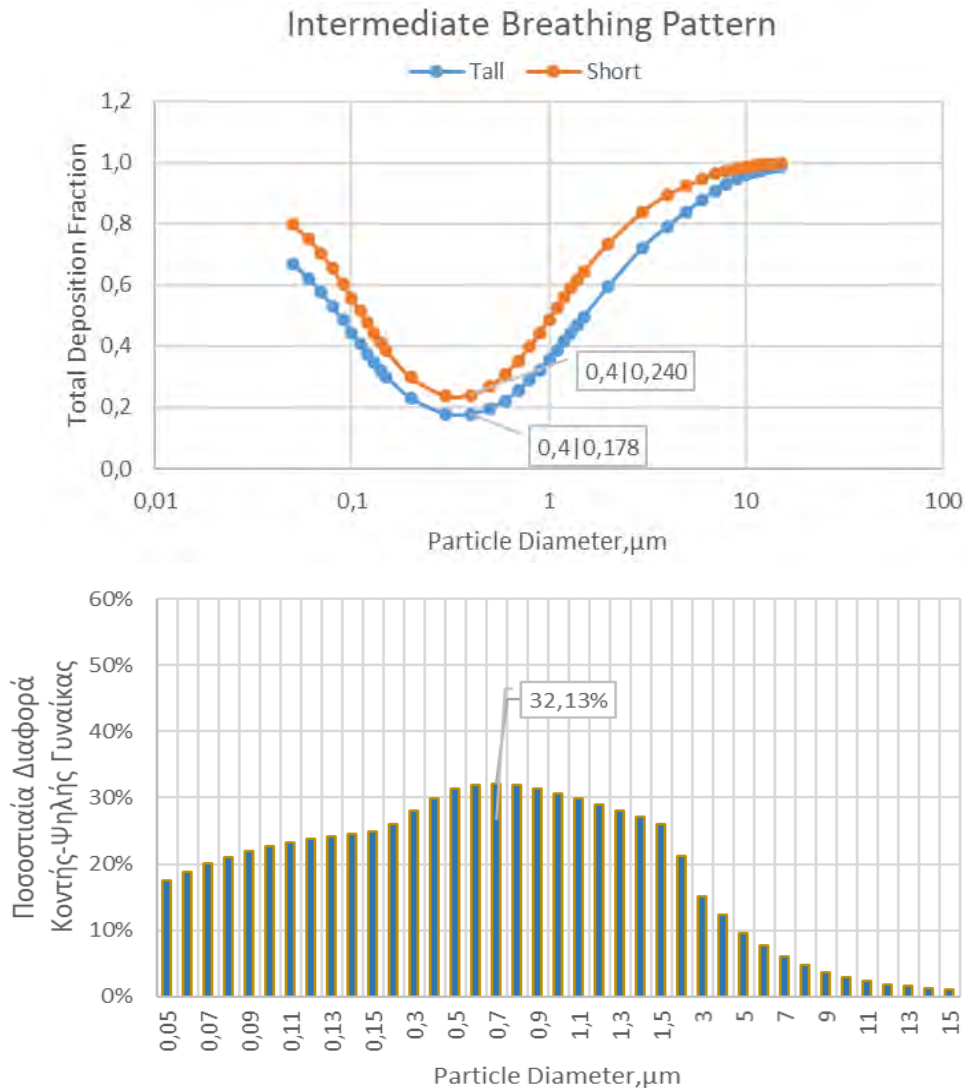
Ταυτόχρονα, στην κυψελιδική περιοχή το κλάσμα εναπόθεσης είναι αρκετά μεγαλύτερο σε σχέση με την τραχειοβρογχική περιοχή και όπως στους άντρες οι κυματομορφές έχουν αλλάξει.



Σχήμα 4.8 α) Κλάσμα εναπόθεσης στην πνευμονική περιοχή για μοτίβο μέσης αναπνοής
β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης μεταξύ των δυο γυναικών

Παρατηρούμε και εδώ, ότι το μοντέλο κοντής γυναίκας υπερισχύει σε σχέση με αυτό της ψηλής και παρουσιάζει δυο «τοπικά» μέγιστα για διαμέτρους $D_g=0,05$ και $3\mu\text{m}$. Τα αποτελέσματα για την ψηλή γυναίκα κυμαίνονται στο ίδιο μοτίβο και εμφανίζονται μέγιστες αλλά και ελάχιστες εναποθέσεις στις ίδιες διαμέτρους σωματιδίων. Για σωματίδια μεγαλύτερα από $8\mu\text{m}$ τα δυο μοντέλα τείνουν να ταυτιστούν.

Τέλος η συνολική εναπόθεση για τις τρεις περιοχές της αναπνευστικής οδού διαμορφώνεται ως εξής:



Σχήμα 4.9 α) Κλάσμα ολικής εναπόθεσης για μοτίβο μέσης αναπνοής
β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης μεταξύ των δυο γυναικών

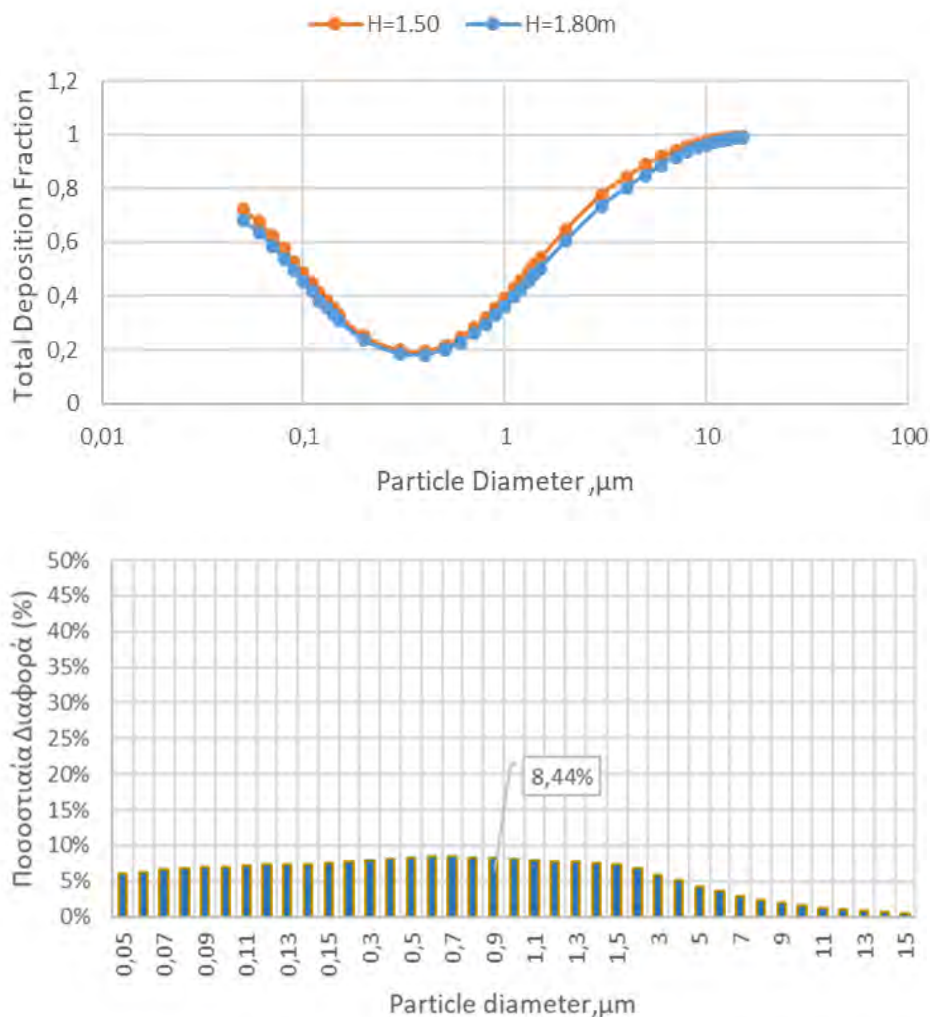
4.3 ΥΨΟΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΧΩΡΗΤΙΚΟΤΗΤΑ

Πέρα από τον προσεγγιστικό υπολογισμό του FRC ανάλογα με το ύψος και την ηλικία του ανθρώπου που μελετήθηκε στην παράγραφο 4.2, υπάρχουν και περιπτώσεις όπου το FRC δεν «υπακούει» αναλογικά με το ανθρώπινο ύψος, καθώς υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που το επηρεάζουν όπως η ηλικία, το βάρος ή κάποια ασθένεια. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να διαδραματίσουν πιο σημαντικό ρόλο στον υπολογισμό του FRC απ' ότι το ύψος. Επομένως κρίνεται ενδιαφέρον να διερευνηθεί περαιτέρω και η περίπτωση όπου οι δύο αυτές συνιστώσες είναι ανεξάρτητες, δίνοντας έτσι μια διαφορετική επέκταση στο πρόβλημα.

4.3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΙΔΙΟ FRC ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟ ΥΨΟΣ

Στη συγκεκριμένη παράγραφο μελετάται η περίπτωση όπου δυο άνθρωποι με διαφορετικό ύψος έχουν ίδιο όγκο αέρα που παραμένει στους πνεύμονες μετά το τέλος μιας ήρεμης αναπνοής (*FRC*). Υποθέτουμε ότι έχουμε δύο ανθρώπους ανεξαρτήτως φύλου με ύψος $H = 1.50m$ και $H = 1.80m$ οι οποίοι έχουν κατά προσέγγιση $FRC = 3400ml$. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν για τα δυο μοντέλα πραγματοποιήθηκαν για το μοτίβο της μέσης αναπνοής και παρουσιάζονται στα παρακάτω σχήματα.

➤ Ολική εναπόθεση:



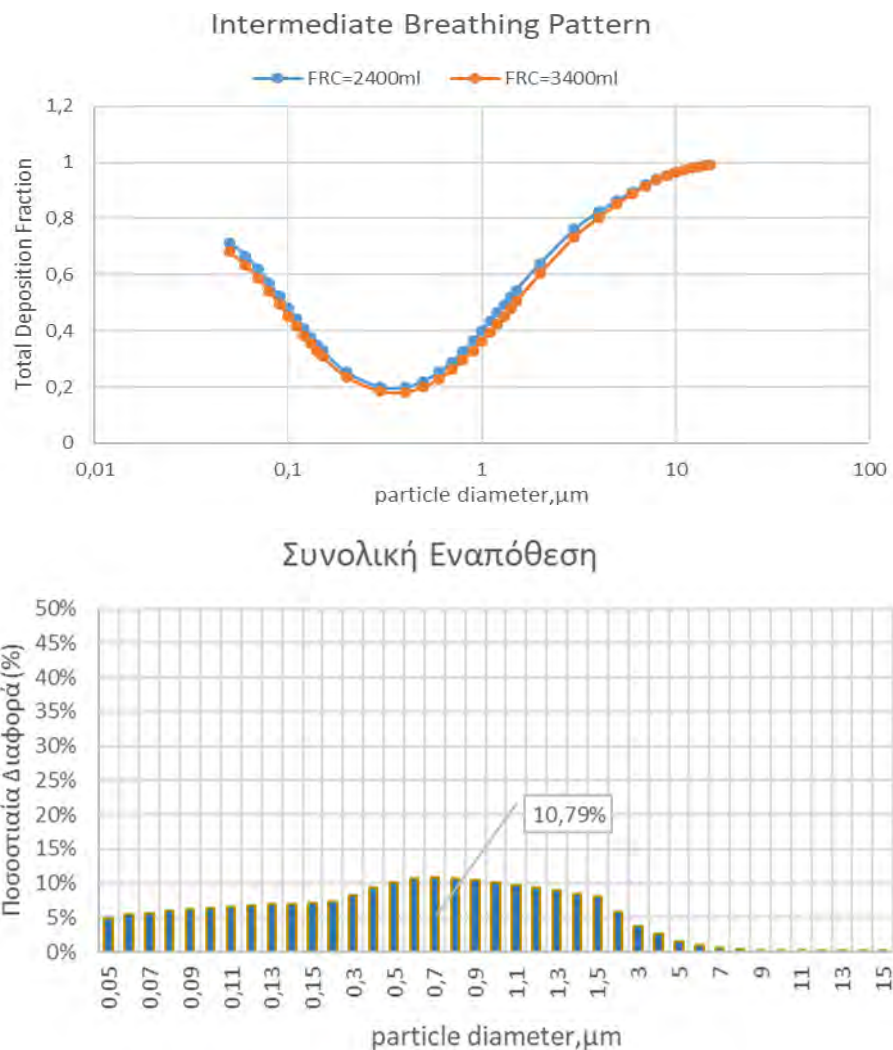
Σχήμα 4.10 α) Κλάσμα Ολικής εναπόθεσης για μοτίβο μέσης αναπνοής για ίδιο *FRC* και διαφορετικό ύψος β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης

Από το διάγραμμα της ολικής εναπόθεσης παρατηρούμε ότι η επίδραση του ύψους σε ανθρώπους με ίδιο FRC προκαλεί μια μεταβολή της τάξεως 6-8,5% για διαμέτρους μικρότερες του 1,5 μm . Για μεγαλύτερα σωματίδια η διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης είναι σχεδόν μηδενική.

4.3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΙΔΙΟ ΥΨΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟ FRC

Με αντίστοιχο τρόπο μελετάμε την περίπτωση όπου δυο άνθρωποι έχουν ίδιο ύψος και διαφορετικό FRC. Υποθέτουμε ότι έχουμε δύο ανθρώπους ανεξαρτήτου φύλου με ύψος $H = 1.80\text{m}$ οι οποίοι έχουν κατά προσέγγιση $FRC = 3400\text{ml}$ και $FRC = 2400\text{ml}$. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν για τα δυο μοντέλα πραγματοποιήθηκαν για το μοτίβο της μέσης αναπνοής και παρουσιάζονται παρακάτω.

➤ Ολική Εναπόθεση:



Σχήμα 4.11 α) Κλάσμα Ολικής εναπόθεσης για μοτίβο μέσης αναπνοής για ίδιο FRC και διαφορετικό ύψος β) Ποσοστιαία διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης

Από το διάγραμμα της ολικής εναπόθεσης παρατηρούμε ότι η επίδραση του *FRC* σε ανθρώπους με ίδιο ύψος προκαλεί μια μεταβολή της τάξεως 5-11% για διαμέτρους μικρότερες του 1,6 μm . Για μεγαλύτερα σωματίδια η διαφορά στο κλάσμα εναπόθεσης είναι σχεδόν μηδενική.

4.4 ΤΟΠΙΚΗ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΥΝΕΧΟΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

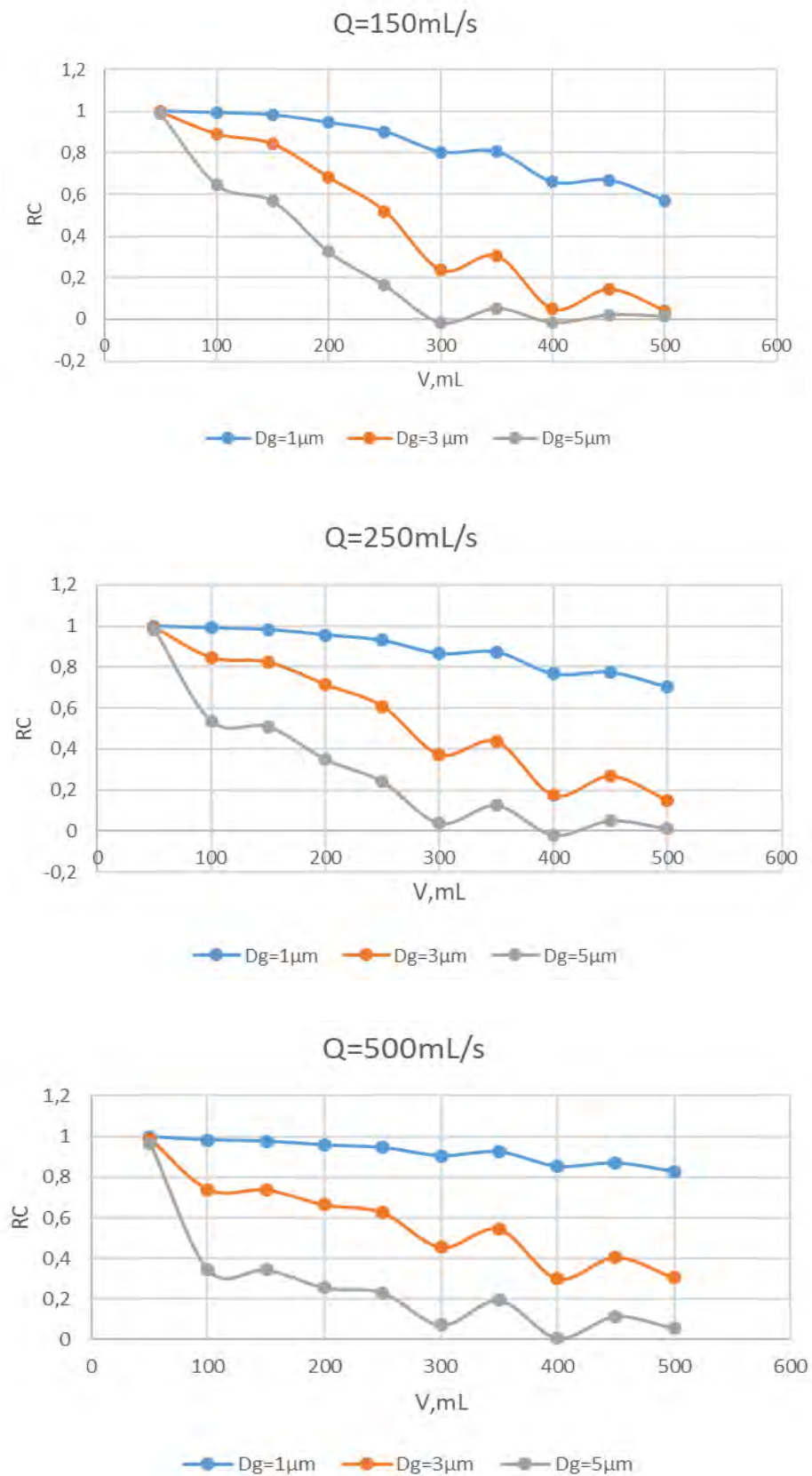
Τα προηγούμενα αποτελέσματα προέκυψαν από τη χορήγηση φαρμάκου στον αναπνεόμενο όγκο από την έναρξη της αναπνοής. Στη συγκεκριμένη παράγραφο εφαρμόστηκε η μέθοδος «*bolus recovery-RC*», σύμφωνα με την οποία η χορήγηση λαμβάνει χώρα ξαφνικά σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή από την έναρξη της εισπνοής και το αερόλυμα εναποτίθεται μέχρι και τη λήξη της εκπνοής. Με αυτόν τον τρόπο θέλουμε να ελέγξουμε αν η εναπόθεση αυξάνεται ή μειώνεται ανάλογα με τον αναπνεόμενο όγκο.

Πιο συγκεκριμένα, με βάση την θεωρία που αναπτύξαμε στην παράγραφο 3.4 υποθέσαμε ότι για συνολικό όγκο $TV = 500\text{ml}$ έχουμε 5 ίσα ογκομετρικά τμήματα των 50 ml . Ο όγκος της δόσης που χορηγείται είναι εξίσου 50 ml . Έτσι, για συγκεκριμένη ογκομετρική παροχή και διάμετρο σωματιδίων, το μοντέλο για $FRC = 3000\text{ ml}$ και ύψος $H = 1.76\text{m}$ εκτέλεσε 10 αναπνοές με τον αναπνεόμενο όγκο να αυξάνεται κατά 50 ml σε κάθε αναπνοή.

Τα αποτελέσματα που εμφανίζονται παρακάτω μας δείχνουν το κλάσμα *bolus recovery* όπου η μεταβλητή *RC* είναι συναρτήσεως του όγκου διείσδυσης *V* για κάθε μια από τις 10 αναπνοές.

Οι παρακάτω τιμές εμφανίζονται για τρεις διαμέτρους σωματιδίων (1, 3 και 5 μm) σε τρεις διαφορετικές ογκομετρικές παροχές ($Q = 150, 250, 500\text{ ml/s}$).

➤ Αποτελέσματα «Bolus Recovery»



Σχήμα 4.12 Κλάσμα RC συναρτήσει του όγκου διείσδυσης για σωματίδια 1,3,5μm σε ρυθμούς παροχής (α)150, (b) 250, (c) 500 ml/s

Επειδή αναμενόταν με βάση τη θεωρία η καμπύλη να μειώνεται μονοτονικά με την αύξηση του όγκου διείσδυσης για όλα τα μεγέθη σωματιδίων που μελετώνται στην παρούσα εργασία τα αποτελέσματα που προέκυψαν δε θεωρούνται αποδεκτά και επομένως δε μπορούν να αποτελέσουν πηγή σωστών αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων. Επομένως σε μελλοντικό χρόνο απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της συμπεριφοράς αυτής λαμβάνοντας υπόψη και τις αριθμητικές μεθόδους που μπορεί να ευθύνονται για την απόκλιση των αποτελεσμάτων από τα επιθυμητά αποτελέσματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το τροποποιημένο μοντέλο που δημιουργήθηκε από τη μορφολογική κλιμάκωση με βάση το ύψος του ανθρώπου παρατηρείται ότι είναι αρκετά κοντά στα πειραματικά δεδομένα και το μοτίβο αναπνοής που ανταποκρίνεται καλύτερα είναι αυτό της μέσης αναπνοής. Ταυτόχρονα διαπιστώνεται ότι τα σωματίδια με μικρή διάμετρο εναποτίθενται ταυτόχρονα με βαρυτική και μοριακή διάχυση ενώ τα πιο μεγάλα σωματίδια εναποτίθενται κυρίως λόγω αδρανειακής πρόσκρουσης και βαρυτικής καθίζησης. Σημαντικό ρόλο εδώ παίζει η ταχύτητα του αέρα που εισέρχεται κατά την εισπνοή όπως και η διάμετρος και το μήκος των αεραγωγών που μειώνονται σταδιακά όσο εισχωρούν τα σωματίδια βαθύτερα στον πνεύμονα.

Με βάση τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν προηγουμένως, τα συμπεράσματα που προκύπτουν για ανθρώπους που εισπνέουν την ίδια ποσότητα αερολύματος με μια μέση αναπνοή είναι τα εξής:

- Εάν έχουμε δυο άτομα ίδιου φύλου αλλά διαφορετικού ύψους, η εναπόθεση για τον κοντό άνθρωπο θα υπερτερεί καθ' όλη τη διάρκεια της αναπνοής σε σχέση με του ψηλού. Η συνολική διαφορά εναπόθεσης υπολογισμένη για τις ακραίες τιμές ύψους των δύο φύλων μπορεί να κυμανθεί από 20-40% για αερολύματα με διάμετρο εύρους 0,1-2μm.
- Για την περίπτωση όπου δυο άνθρωποι τυγχάνει να έχουν ίδιο FRC αλλά αυτή τη φορά διαφέρει το ύψος τους, προκύπτει ότι η συνολική εναπόθεση του ανθρώπου με το μικρότερο ύψος θα έχει εναπόθεση με μια διαφορά περίπου στο 5% σχεδόν για τα περισσότερα μεγέθη σωματιδίων.
- Αντίστοιχα, για δυο ανθρώπους ανεξαρτήτως φύλου, που τυχαίνει να έχουν ίδιο ύψος αλλά το FRC τους είναι διαφορετικό, η συνολική εναπόθεση του ανθρώπου με το μικρότερο FRC θα έχει μια διαφορά περίπου στο 10% για σωματίδια με διαμέτρους 0,3-1.5μm.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bisgaard, Hans, O'Callaghan, Chris, and Smaldone, Gerald C (2001), *Drug delivery to the lung* (CRC Press).
- Cai, F. S. and Yu, C. P. (1988), 'Inertial and interceptional deposition of spherical particles and fibers in a bifurcating airway', *Journal of Aerosol Science*, 19 (6), 679-88.
- Collaboration, N. C. D. Risk Factor (2016), 'A century of trends in adult human height', *eLife*, 5, e13410.
- Finlay, Warren H. (2001), *The mechanics of inhaled pharmaceutical aerosols : an introduction* (San Diego: Academic Press) xi, 306 p.
- Georgakakou, S., et al. (2016), 'Prediction of particle deposition in the lungs based on simple modeling of alveolar mixing', *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 225, 8-18.
- Heyder, J. and Gebhart, J. (1977), 'Gravitational deposition of particles from laminar aerosol flow through inclined circular tubes', *Journal of Aerosol Science*, 8 (4), 289-95.
- Heyder, J., et al. (1986), 'Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005–15 μm ', *Journal of Aerosol Science*, 17 (5), 811-25.
- Heyder, Joachim (2004), 'Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery', *Proceedings of the American Thoracic Society*, 1 (4), 315-20.
- ICRP (1994), *Human respiratory tract model for radiological protection : a report of a Task Group of the International Commission on Radiological Protection*, 1-3 vols. (ICRP publication 66, 24; Oxford ; New York: Pergamon) xii, 482 p.
- Ingham, D. B. (1975), 'Diffusion of aerosols from a stream flowing through a cylindrical tube', *Journal of Aerosol Science*, 6 (2), 125-32.
- Kim, Chong S., et al. (1996), 'Assessment of regional deposition of inhaled particles in human lungs by serial bolus delivery method', *Journal of Applied Physiology*, 81 (5), 2203-13.
- Kleinstreuer, Clement, Zhang, Zhe, and Li, Zheng (2008), 'Modeling airflow and particle transport/deposition in pulmonary airways', *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 163 (1), 128-38.
- Liou, Theodore G. and Kanner, Richard E. (2009), 'Spirometry', *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 37 (3), 137-52.
- Martonen, T. B. (1993), 'Mathematical Model for the Selective Deposition of Inhaled Pharmaceuticals', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82 (12), 1191-99.
- Ostrowski, L. E. and Bennett, W. D. (2006), 'CILIA AND MUCOCILIARY CLEARANCE A2 - Laurent, Geoffrey J', in Steven D. Shapiro (ed.), *Encyclopedia of Respiratory Medicine* (Oxford: Academic Press), 466-70.
- Pichelin, M, et al. (2012), 'Categorization of lung morphology based on FRC and height: computer simulations of aerosol deposition', *Aerosol Science and Technology*, 46 (1), 70-81.
- Stocks, JaPHQ and Quanjer, Ph H (1995), 'Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity', *European Respiratory Journal*, 8 (3), 492-506.
- Tsuda, Akira, Henry, Frank S., and Butler, James P. (2008), 'Gas and aerosol mixing in the acinus', *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 163 (1), 139-49.

- Wark, K. and Warner, C. F. (1981), *Air pollution: its origin and control* (United States: Harper and Row Publishers, New York, NY).
- Weibel, ER (1963), 'Morphology of the human lung', *Academic, New York*, 139.
- Weibel, Ewald R., Sapoval, Bernard, and Filoche, Marcel (2005), 'Design of peripheral airways for efficient gas exchange', *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 148 (1), 3-21.
- Γεωργακάκου, Σταυρούλα Γ (2015), 'Μοντελοποίηση μεταφοράς και εναπόθεσης σωματιδίων σε πνευμονικές ροές'.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

❖ Π1.Πειραματικά Δεδομένα Heyder (1986)

Table 1. Deposition of unit density spheres in the human respiratory tract during oral breathing as a function of particle size and breathing pattern

Particle diameter (μm)	250 $\text{cm}^3 \text{s}^{-1}$ mean flow rate; 8 s breathing cycle period; 1000 cm^3 tidal volume			250 $\text{cm}^3 \text{s}^{-1}$ mean flow rate; 4 s breathing cycle period; 500 cm^3 tidal volume			750 $\text{cm}^3 \text{s}^{-1}$ mean flow rate; 4 s breathing cycle period; 1500 cm^3 tidal volume					
	DE	DE _L	DE _B	DE	DE _L	DE _B	DE	DE _L	DE _B	DE _A	DE _B	DE _A
0.005	0.82			0.67			0.87					
0.007	0.81			0.65			0.86					
0.010	0.80			0.62			0.84					
0.020	0.74			0.52			0.72					
0.030	0.67			0.44			0.61					
0.050	0.52	0.00	0.00	0.33	0.00	0.00	0.45	0.00	0.00	0.00	0.45	0.45
0.070	0.43	0.00	0.00	0.27	0.00	0.00	0.36	0.00	0.00	0.00	0.36	0.36
0.100	0.34	0.00	0.00	0.21	0.00	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.25	0.25
0.200	0.21	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.14
0.400	0.18	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.00	0.11	0.11
0.700	0.19	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.12	0.12
1	0.25	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.00	0.15	0.15
2	0.53	0.00	0.00	0.28	0.02	0.01	0.39	0.01	0.01	0.01	0.37	0.37
3	0.67	0.02	0.03	0.44	0.08	0.04	0.63	0.08	0.05	0.05	0.50	0.50
4	0.76	0.08	0.07	0.56	0.16	0.07	0.77	0.21	0.11	0.11	0.45	0.45
5	0.81	0.15	0.14	0.65	0.24	0.11	0.86	0.40	0.17	0.17	0.29	0.29
6	0.85	0.27	0.18	0.72	0.34	0.15	0.90	0.52	0.20	0.20	0.18	0.18
7	0.89	0.38	0.22	0.78	0.43	0.18	0.93	0.61	0.22	0.22	0.10	0.10
8	0.91	0.49	0.23	0.82	0.52	0.20	0.95	0.69	0.21	0.21	0.05	0.05
9	0.92	0.58	0.22	0.84	0.59	0.19	0.96	0.77	0.17	0.17	0.02	0.02
10	0.93	0.65	0.22	0.86	0.65	0.17	0.97	0.82	0.14	0.14	0.01	0.01
12	0.94	0.74	0.18	0.87	0.74	0.12	0.98	0.89	0.09	0.09	0.00	0.00
15	0.95	0.84	0.11	0.89	0.81	0.08						

❖ Π2. Μορφολογικά Δεδομένα Finlay (2001)

Table 5.1 Dimensions of the Weibel A lung geometry (Weibel 1963) scaled to a 3 l lung volume, and using a volume of 10^{-5} ml per alveoli, is compared to the symmetric lung geometry used by Finlay *et al.* (2000). The thick lines in the table indicate the border between the alveolar and tracheo-bronchial regions in the models. The mouth-throat volume has not been included in the cumulative volume

Generation	Finlay <i>et al.</i> model length (cm)	Scaled Weibel A length (cm)	Finlay <i>et al.</i> model diameter (cm)	Scaled Weibel A diameter (cm)	Finlay <i>et al.</i> model cumulative volume (cc)	Scaled Weibel A cumulative volume (cc)
0 (trachea)	12.456	10.26	1.81	1.539	32.05	19.07
1	3.614	4.07	1.414	1.043	43.401	25.64
2	2.862	1.624	1.115	0.71	54.572	28.64
3	2.281	0.65	0.885	0.479	65.786	29.5
4	1.78	1.086	0.706	0.385	76.918	31.7
5	1.126	0.915	0.565	0.299	85.948	33.76
6	0.897	0.769	0.454	0.239	95.237	35.95
7	0.828	0.65	0.364	0.197	106.236	38.39
8	0.745	0.547	0.286	0.159	118.458	41.14
9	0.653	0.462	0.218	0.132	130.922	44.39
10	0.555	0.393	0.162	0.111	142.711	48.26
11	0.454	0.333	0.121	0.093	153.381	53.01
12	0.357	0.282	0.092	0.081	163.119	59.14
13	0.277	0.231	0.073	0.07	172.644	66.26
14	<u>0.219</u>	0.197	<u>0.061</u>	0.063	<u>183.13</u>	77.14
15	<u>0.134</u>	0.171	<u>0.049</u>	0.056	204.967	90.7
16	0.109	<u>0.141</u>	0.048	<u>0.051</u>	239.898	<u>190.26</u>
17	0.091	0.121	0.039	0.046	284.101	139.32
18	0.081	0.1	0.037	0.043	357.893	190.61
19	0.068	0.085	0.035	0.04	474.046	288.17
20	0.068	0.071	0.033	0.038	689.872	512.95
21	0.068	0.06	0.03	0.037	1067.707	925.25
22	0.065	0.05	0.028	0.035	1742.742	1694.17
23	0.073	0.043	0.024	0.035	3000	3000

❖ Π3.Μορφολογικά Δεδομένα Soong (1979)

TABLE 2
Linear airway dimensions, volume calculations and coefficients of variation (σ/μ) corresponding to a FRC of 3200 cm³

Generation	Diameter (cm)		Length (cm)		Volume (cm ³)
	μ	σ/μ	μ	σ/μ	
0	1.574	0.10	10.494	0.10	20.423
1	1.067	0.125	4.163	0.15	7.443
2	0.726	0.15	1.662	0.25	2.750
3	0.490	0.175	0.665	0.30	1.002
4	0.394	0.20	1.111	0.35	2.161
5	0.306	0.23	0.936	0.425	2.203
6	0.245	0.275	0.787	0.50	2.372
7	0.201	0.325	0.665	0.575	2.703
8	0.163	0.35	0.560	0.65	2.977
9	0.135	0.42	0.472	0.70	3.444
10	0.114	0.50	0.402	0.75	4.182
11	0.095	0.575	0.341	0.80	4.985
12	0.083	0.66	0.289	0.81	6.408
13	0.072	0.675	0.236	0.775	7.812
14	0.065	0.60	0.201	0.725	10.839
15	0.058	0.50	0.175	0.65	14.995
16	0.052	0.40	0.144	0.50	20.448
17	0.047	0.30	0.123	0.40	28.308
18	0.044	0.22	0.102	0.30	40.277
19	0.041	0.15	0.087	0.225	60.227
20	0.039	0.13	0.073	0.175	92.575
21	0.038	0.10	0.061	0.15	142.579
22	0.036	0.10	0.052	0.11	218.510
23	0.036	0.098	0.044	0.10	370.355
Source			μ	σ/μ	
Alveolus volume (cm ³)			7.022×10^{-6}	2.0×10^{-1}	
Number of alveoli			2.981×10^8	7.0×10^{-2}	
FRC (cm ³)			3.200×10^3	2.1×10^{-2}	