



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

Διπλωματική Εργασία

Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ

Τσελέντης - Στραϊτούρης Ευάγγελος



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

Διπλωματική Εργασία

**Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ
ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ**

υπό

ΤΣΕΛΕΝΤΗ – ΣΤΡΑΪΤΟΥΡΗ ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μηχανολόγου Μηχανικού

2016

© 2016 Ευάγγελος Τσελέντης - Στραϊτούρης

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

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

Τρίτος Εξεταστής Δρ. Ερρίκος Σταπουντζής
Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Ευχαριστίες

Με την Διπλωματική Εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στη Σχολή Μηχανολόγων Μηχανικών του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Θα ήθελα λοιπόν, με την αφορμή αυτή, να ευχαριστήσω όλους εκείνους που στάθηκαν δίπλα μου, σε ολόκληρη τη φοιτητική μου πορεία.

Καταρχήν, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, που μου έδωσε τη δυνατότητα να σπουδάσω, και που πάντα με στήριζε και με στηρίζει στις επιλογές μου, και με συμβουλεύει κατά τέτοιο τρόπο, ώστε οι αποφάσεις που παίρνω να είναι προς όφελος μου, και ταυτόχρονα να με εκφράζουν.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόκληρο το ανθρώπινο δυναμικό της Σχολής, για τις γνώσεις, τις εμπειρίες και τα βιώματα, που με ζήλο, όρεξη και υπομονή, τις περισσότερες φορές, μετέδωσε σε μένα και στους συμφοιτητές μου.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω όλους τους συμφοιτητές και φίλους μου, καθώς, χωρίς τη συνεργασία, την αλληλοϋποστήριξη και την ανταλλαγή ιδεών και εμπειριών, θα ήταν αδύνατη η περάτωση αυτής της Σχολής. Ελπίζω να ανταπέδωσα και να συνεχίσω να ανταποδίδω τη βοήθεια που μου προσέφεραν. Θα ήθελα να τους ευχαριστήσω, όμως, όχι μόνο για τη βοήθεια και την αλληλοϋποστήριξη στο πλαίσιο των σπουδών, αλλά κυρίως για το γεγονός ότι έκαναν πολύ όμορφα τα φοιτητικά μου χρόνια.

Σε σχέση με τη Διπλωματική Εργασία, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου Δρ. Βασίλειο Μποντόζογλου για την εμπιστοσύνη για την οποία έδειξε στο άτομο μου με την ανάθεση αυτής της εργασίας. Του είμαι ευγνώμων για την αμέριστη επιστημονική και ανθρώπινη καθοδήγηση που μου προσέφερε όποτε τη χρειαζόμουν. Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στους καθηγητές Δρ. Νικόλαο Ανδρίτσο και Δρ. Ερρίκο Σταπουντζή που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, θέλω να αναφερθώ συγκεκριμένα στον παππού μου, τον άνθρωπο που μου στάθηκε σαν πατέρας. Την ηθική του, τον τρόπο ζωής του, αλλά και το γέλιο του δε θα τα ξεχάσω ποτέ. Τα μαθήματα που έχω πάρει από εκείνον με ακολουθούν σε κάθε μου βήμα. Δυστυχώς δεν πρόλαβε να δει αυτή την εργασία. Του την αφιερώνω.

Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ

ΤΣΕΛΕΝΤΗΣ – ΣΤΡΑΪΤΟΥΡΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, 2016

Επιβλέπων Καθηγητής: Δρ. Βασίλειος Μποντόζογλου, Καθηγητής Συσκευών
Φυσικών Διεργασιών και Φαινομένων Μεταφοράς

Περίληψη

Η διπλωματική εργασία, σχετίζεται με την διερεύνηση του Αναπνευστικού συστήματος από την σκοπιά του Μηχανικού. Το παρών σύγγραμμα χωρίζεται σε 4 κύριες θεματικές ενότητες:

Στο 1^ο μέρος δίνεται έμφαση στην ανάλυση της φυσιολογίας του Αναπνευστικού συστήματος, την δομή του και στην περιγραφή ορισμένων γεωμετρικών μοντέλων περιγραφής των πνευμόνων.

Στο 2^ο μέρος αναπτύσσονται οι μηχανικές ιδιότητες του Αναπνευστικού συστήματος, οι οποίες χωρίζονται αναλόγως ροής αέρα σε στατικές ή δυναμικές. Ακόμα παρουσιάζονται οι όγκοι και οι χωρητικότητες του πνεύμονα καθώς και ο μηχανισμός της ανταλλαγής των αερίων.

Στο 3^ο μέρος αναλύεται το φαινόμενο της Εναπόθεσης Σωματιδίων στους Πνεύμονες, καθώς και ο τρόπος με τον οποίο εναποτίθενται, μεταφέρονται σε άλλα ανθρώπινα όργανα και εν τέλει καθαρίζονται από τον οργανισμό.

Στο 4^ο μέρος γίνεται μια εκτενής αναφορά μιας νέας τεχνολογίας, ονόματι «Πνεύμονας σε Μικροσίπ», η οποία έχει ως απώτερο σκοπό την μεγαλύτερη ασφάλεια των φαρμάκων.

Περιεχόμενα

Κατάλογος Πινάκων	vii
Κατάλογος Εικόνων	viii
1. Φυσιολογία Αναπνευστικού συστήματος	12
1.1 Δομή Αναπνευστικού συστήματος	13
1.2 Γεωμετρικά Μοντέλα	18
2. Μηχανικές ιδιότητες του Αναπνευστικού συστήματος	25
2.1 Μηχανική Ρευστών	25
2.2 Στατική Μηχανική του Αναπνευστικού συστήματος	32
3.1 Χαρακτηρισμός μεγέθους Εισπνεόμενων Σωματιδίων	59
2.3 Δυναμική Συμπεριφορά του Αναπνευστικού συστήματος	38
2.4 Πνευμονικοί Όγκοι και Χωρητικότητες	43
2.5 Ανταλλαγή Αερίων στους Πνεύμονες	51
3. Εναπόθεση Σωματιδίων στους Πνεύμονες	58
3.2 Μεταφορά Σωματιδίων	59
3.3 Φυσικοί Μηχανισμοί της Εναπόθεσης Σωματιδίων στην Αναπνευστική οδό	65
3.4 Σωματιδιακή Εναπόθεση στην Εξωθωρακική, Τραχειοβρογχική, και Κυψελιδική Περιοχή	70
3.5 Πρόβλεψη της Σωματιδιακής Εναπόθεσης στο Αναπνευστικό σύστημα	73
3.6 Παράγοντες που Τροποποιούν την Σωματιδιακή Εναπόθεση	75
3.7 Μετατόπιση των Σωματιδίων	80
3.8 Πνευμονική Εκκαθάριση των Εισπνεόμενων Σωματιδίων	85
4. Τεχνολογία Πνεύμονα σε Μικροσίπ	90
4.1 Εργαστήριο σε Μικροσίπ (Lab on a Chip)	91
4.2 Όργανα σε Μικροσίπ (Organs on a Chip)	92
4.3 Πνεύμονας σε Μικροσίπ (Lung on a Chip)	96
4.4 Περιορισμοί και Μελλοντικές Κατευθύνσεις	104
5. Σύνοψη Διπλωματικής Εργασίας	105
Βιβλιογραφία	106

Κατάλογος Πινάκων

<i>Πίνακας 1. Κατά προσέγγιση ποσοτικοποίηση βρογχικού συστήματος. Η ταχύτητα του αέρα θεωρείται 1 L/s. Ο αριθμός κλάδων κάθε γενιάς είναι 2^z (για γενιές $z = 0-23$), και 300×10^6 για τις κυψελίδες.</i>	22
<i>Πίνακας 2. Οι διαστάσεις των μοντέλων Finlay και Weibel A.</i>	24
<i>Πίνακας 3. Αδιάστατες παράμετροι ροής κατά μήκος ενός ιδεατού διχοτομημένου αδενοκυψελιδικού δέντρου για κανονικές συνθήκες αναπνοής ($Q_0=0,16 \times 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}$, $f=0,25 \text{ Hz}$) και σε συνθήκες αναπνευστικής δυσχέρειας ($Q_0=0,16 \times 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}$, $f=3 \text{ Hz}$).</i>	29
<i>Πίνακας 4. Όγκοι, Χωρητικότητες και οι τυπικές τιμές τους.</i>	44
<i>Πίνακας 5. Αναπνευστικές τιμές για πληθυσμό Καυκάσιων.</i>	49
<i>Πίνακας 6. Συστατικά Συνολικού CO_2.</i>	51
<i>Πίνακας 7. Συντελεστές διάχυσης για σημαντικά αναπνευστικά αέρια.</i>	55
<i>Πίνακας 8. Μερικές πιέσεις αερίων.</i>	56
<i>Πίνακας 9. Μέση Μετατόπιση Σφαιριδίων σε 1s από Βαρυτική μεταφορά, μεταφορά Αδράνειας και μεταφορά Διάχυσης.</i>	68
<i>Πίνακας 10. Ιδιότητες σφαιρών δεδομένης πυκνότητας με διαφορετικές διαμέτρους.</i>	69

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Διαγραμματική αναπαράσταση του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος.	13
Εικόνα 2. Άνω αεροφόρα οδός	14
Εικόνα 3. Κάτω αεροφόρα οδός	15
Εικόνα 4. Σύγκριση μεταξύ των αεραγωγών ποντικού, αρουραίου και πιθήκου. Τα ποντίκια και ο αρουραίος έχουν συνολικά 5 λοβούς, 1 αριστερά και 4 δεξιά. Για τους πίθηκους, οι πνεύμονες έχουν έξι λοβούς, δύο αριστερά και τέσσερις δεξιά. Ο χάρακας με μέτρηση χιλιοστών βοηθά στην αναγνώριση των διαστάσεων.	16
Εικόνα 5. Οι 2 υπεζωκοτικές κοιλότητες. (α) Σπλαχνικό πέταλο και (β) Τοιχωματικό πέταλο.	17
Εικόνα 6. Σχηματική αναπαράσταση ενός σχετικά συμμετρικού διακλαδωμένου συστήματος αεραγωγών (αριστερά) και ενός ασύμμετρου (δεξιά).	23
Εικόνα 7. Οι αεραγωγοί ενός ανθρώπινου πνεύμονα όπως φαίνονται (α) εξωτερικά και (β) εσωτερικά.....	23
Εικόνα 8. Γενεές αεραγωγών	24
Εικόνα 9. (α) Τυρβώδης και (β) Στρατή ροή	27
Εικόνα 10. Περιοχές εξέλιξης των μοντέλων ροής.....	28
Εικόνα 11. Η αναλογία του αριθμού Reynolds με τον αριθμό Strouhal συναρτήσει της γενεάς του πνεύμονα για την εξιδανικευμένη γεωμετρία πνεύμονα.....	30
Εικόνα 12. Reynolds και Strouhal συναρτήσει του αριθμού γενεάς τη εξιδανικευμένης γεωμετρίας του πνεύμονα για δυο διαφορετικές παροχές.	30
Εικόνα 13. Η παράμετρος $\Delta U/U$ συναρτήσει της γενεάς του πνεύμονα.....	32
Εικόνα 14. Η τάση ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα αντιτίθεται αυτήν του θωρακικού τοιχώματος. Τα βέλη που τραβούν τον πνεύμονα προς τα μέσα αντιπροσωπεύουν τη δύναμη ελαστικής επαναφοράς. Οι δυνάμεις που δρουν προς την αντίθετη κατεύθυνση οφείλουν να αντισταθμίσουν αυτήν ακριβώς τη δύναμη ελαστικής επαναφοράς προκειμένου να αποφευχθεί η σύμπτωση του πνεύμονα.	33
Εικόνα 15. Γραφική παράσταση P-V, ενός απομονωμένου πνεύμονα διογκωμένου με αέρα (μωβ) και με φυσιολογικό ορό (κόκκινο). Στην περίπτωση που είναι γεμάτος με αέρα είναι εμφανής η υστέρηση.	35
Εικόνα 16. Η δράση των κύριων αναπνευστικών μυών.	36
Εικόνα 17. Καμπύλη P-V (διάγραμμα Rahn) του ολικού αναπνευστικού συστήματος (r_s) και των επιμέρους βρόγχων του θωρακικού τοιχώματος (w) και του πνεύμονα (l)	37
Εικόνα 18. Υπολογισμός Διατασιμότητας από την κλίση της καμπύλης P-V.....	37
Εικόνα 19. Στατικές καμπύλες P-V του θωρακικού τοιχώματος (P_w), των πνευμόνων (P_L), και του αναπνευστικού συστήματος (P_{rs}). Τα βέλη υποδεικνύουν την κατεύθυνση της ελαστικής επαναφοράς	38
Εικόνα 20. Μηχανικά ανάλογα της εξίσωσης της κίνησης. Α. Σύστημα μονοκατευθυντήριας κίνησης. Β. Τρισδιάστατο σύστημα.....	39
Εικόνα 21. Αντίσταση των αεραγωγών ως συνάρτηση της κάθε γενιάς. Σε ένα κανονικό πνεύμονα, το μεγαλύτερο μέρος της αντίστασης στην ροή του αέρα εμφανίζεται στις πρώτες οκτώ γενιές.....	40
Εικόνα 22. Ενδοϋπεζωκοτική πίεση έναντι πνευμονικού όγκου κατά την εισπνοή και την εκπνοή.....	41
Εικόνα 23. Καμπύλη P-V όπου παρουσιάζει το έργο που παράγεται για να υπερνικηθεί η ελαστικότητα κατά την εισπνοή.	41
Εικόνα 24. Καμπύλη P-V όπου δείχνει το συνολικό έργο που παράγεται από το διάφραγμα κατά την εισπνοή.	42

Εικόνα 25. Το συνολικό έργο ενός αναπνευστικού κύκλου.....	42
Εικόνα 26. Γράφημα σπιρομέτρησης με τους όγκους και τις χωρητικότητες του πνεύμονα.	45
Εικόνα 27. Αρχή λειτουργίας ενός απλού σπιρομέτρου.	46
Εικόνα 28. Τεχνική Αραίωσης του Ηλίου.....	47
Εικόνα 29. Μέθοδος Έκπλυσης του Αζώτου.	47
Εικόνα 30. Πληθυσμογραφία Σώματος.	48
Εικόνα 31. Σπιρομετρικές συγκρίσεις για ίνωση, άσθμα και εμφύσημα.	50
Εικόνα 32. Μηχανισμός ανταλλαγής αερίων του Αναπνευστικού συστήματος.	52
Εικόνα 33. Η ικανότητα διάχυσης του πνεύμονα (DL).	53
Εικόνα 34. Αναπνευστικό όριο διαμορφωμένο ως ημιδιαπερατή μεμβράνη.....	56
Εικόνα 35. Ολική και τοπική εναπόθεση σφαιριδίων μονάδας πυκνότητας στο ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα όπως προβλέπεται από το μοντέλο ICRP για στοματική εισπνοή σε κατάσταση ηρεμίας.....	58
Εικόνα 36. Κατανομή κατά μέγεθος αερολυμάτων με τρία χαρακτηριστικά: μάζα, περιοχή επιφανείας, και αριθμός. Επιπροσθέτως δίνονται οι διακυμάνσεις των τρόπων κατανομής. ...	59
Εικόνα 37. Εναπόθεση σωματιδίων στους πνεύμονες. Σχέση μεταξύ του αρχικού σωματιδιακού μεγέθους και των κύριων μηχανισμών εναπόθεσης. Τα στοιχεία από τους Hinds (1999) και Dolovich και Newhouse (1985).	60
Εικόνα 38. Στόχευση κάτω βρογχικής και κυψελιδικής περιοχής του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος με μόνο- και πολυδιάσπαρτα σωματίδια κατά τη διάρκεια σταθερής αναπνοής (Heyder & Svartergren, 2002).....	61
Εικόνα 39. Στόχευση συνδυασμένων περιοχών του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος (Heyder & Svartergren, 2002).	61
Εικόνα 40. προβλέψεις διαφόρων μοντέλων για συντελεστή οπισθέλκουσας για ένα σφαιρικό σωματίδιο.....	62
Εικόνα 41. Αριθμός Peclet στο λοβίδιο ($V_T=0,5 L, T=3s$).....	63
Εικόνα 42. Ο αριθμός Froude ως λειτουργία αεραγωγικής γενεάς.	64
Εικόνα 43. Τρόποι Εναπόθεσης Αερολυμάτων στον Πνεύμονα. (Α) Πρόσκρουση, (Β) Καθίζηση, και (Γ) Διάχυση. Τα παραδείγματα δεν προϋποθέτουν ότι μόνο σε αυτό τα σημεία θα γίνει εναπόθεση.	65
Εικόνα 44. Αριθμός αδιάστατων σωματιδίων κατά μήκος του αδενοκυψελιδικού δέντρου για τυπικά αερολύματα ($\rho_p=10^3 \text{ kg/m}^3$) κάτω από συνθήκες ήρεμης αναπνοής. (Α) Stokes και (Β) αριθμοί βαρύτητας. Οι σκιασμένες περιοχές δείχνουν σωματίδια με εμβέλεια διαμέτρων $d_p=10\text{nm}$ ως $5\mu\text{m}$	67
Εικόνα 45. Ικανότητα εναπόθεσης στον άνω αεραγωγό σε ανθρώπινα υποκείμενα μετρημένη κατά την διάρκεια αναπνευστικής αναπνοής δεικνυόμενη ως λειτουργία της παραμέτρου πρόσκρουσης.	67
Εικόνα 46. Περιοχή εναπόθεσης των Αερολυμάτων. Τα μεγαλύτερα σωματίδια παραμένουν στην ρινοφαρυγγική κοιλότητα μερικά από τα μικρότερα μπορούν να περάσουν στις κυψελίδες.	69
Εικόνα 47. Χαρακτηριστικά μονοδιάσπαρτων σωματιδίων και αναπνευστικών δομών για την καλύτερη στόχευση των εξωθωρακικών, άνω βρογχικών, κάτω βρογχικών, και κυψελιδικών περιοχών του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος κατά την διάρκεια σταθερής αναπνοής (Heyder & Svartergren, 2002).	70
Εικόνα 48. Προβλεπόμενη ολική και τοπική σωματιδιακή εναπόθεση σε επιλεγμένα είδη θηλαστικών.	73
Εικόνα 49. Πιθανότητα Πρόσκρουσης ως λειτουργίας του αριθμού of Stk	74

Εικόνα 50. Διαφορετικές τιμές του p στην Εξίσωση χρησιμοποιούνται για να συνδυαστούν οι ξεχωριστές πιθανότητες. (Αριστερά) Δεδομένα για την γενεά 0 (τραχεία). (Δεξιά) Δεδομένα για την γενεά 15 (αναπνευστικά βρογχιόλια).....	74
Εικόνα 51. Ίδια με την Εικόνα 50 μα για την γενεά 23.	75
Εικόνα 52. Σύγκριση αποτελεσμάτων ολικής και τοπικής εναπόθεσης από τα μοντέλα ICRP και MPPD για αναπνοή σε ηρεμία και διορθωμένα για σωματιδιακή εισπνευστικότητα.	76
Εικόνα 53. Σύγκριση αποτελεσμάτων ολικής και τοπικής εναπόθεσης από τα μοντέλα ICRP και MPPD για αναπνοή κατά την διάρκεια ήπιας άσκησης.	77
Εικόνα 54. Ολική πνευμονική εναπόθεση μετρημένη σε υγιείς ενήλικες κατά την διάρκεια ελεγχόμενης αναπνοής σε στόμιο. (Kim & Jaques, 2000)	78
Εικόνα 55. Συνολική εναπόθεση υγροσκοπικού χλωριούχου νατρίου και υδρόφοβου diethylhexylsebacate αερολύματος, εισπνεόμενου σε ηρεμία	80
Εικόνα 56. Καμπύλη χρόνου- δραστηριότητας ύπατος και κύστης εκφρασμένη με ποσοστό τοις εκατό της αρχικής πνευμονικής ραδιενέργειας.	81
Εικόνα 57. (a) Προσομοίωση της Μετατόπισης. (b) Οι κατασκευές των νανοσωματιδίων έχουν διαφορετικά μήκη και αριθμούς πολυμερών.	82
Εικόνα 58. Προτεινόμενες νευρωνικές οδοί μετατόπισης σε ανθρώπους για στερεά νανοσωματίδια και για διαλυτά στοιχεία που έχουν επιδειχθεί σε τρωκτικά και μη- ανθρώπινα πρωτεύοντα. (α) οσφρητική ουδός, (β) τρίδυμα νεύρα, και (γ) εισάγοντα πνευμονογαστρικά νεύρα.	83
Εικόνα 59. Περίληψη πιθανών μηχανισμών εισόδου νανοσωματιδίων.	84
Εικόνα 60. Βλενοκροσσωτή Κλίμακα. Η βλενώδης μεμβράνη απαρτίζεται από ένα επιφανειακό ζελατινώδες στρώμα που παγιδεύει τα εισπνεόμενα σωματίδια και από ένα βαθύτερο στρώμα (sol). Προωθείται από κροσσούς (τριχίδια).	85
Εικόνα 61. Κροσσωτός Κτύπος: οι θέσεις 1-9 αντιπροσωπεύουν τον κτύπο επαναφοράς, 10-12 τον δραστικό χτύπο. Το βέλος επισημαίνει την κατεύθυνση της προώθησης	86
Εικόνα 62. Θεωρητική ταχύτητα βλέννας ως λειτουργία της πνευμονικής κλαδικής γενεάς.	86
Εικόνα 63. Σχηματική απεικόνιση των τεσσάρων διαφορετικών μηχανισμών με τους οποίους τα τριχίδια προωθούν την ASL.	87
Εικόνα 64. Ικανότητα γρήγορης εκκαθάρισης έναντι στην διάμετρο αεροδυναμικών σωματιδίων, όπως μετράται κατά την διάρκεια κανονικής αναπνοής από το στόμα σε ανθρώπους. Η τραχειοβρογχική εναπόθεση απαρτίζεται από αυτήν την γρήγορα-εκκαθαριζόμενη εναπόθεση συν ένα μικρό ποσοστό της αργά- εκκαθαριζόμενης εναπόθεσης που απεικονίζεται στην Εικ. 65.	87
Εικόνα 65. Ικανότητα αργά- εκκαθαριζόμενης εναπόθεσης σε σχέση με την διάμετρο αεροδυναμικών σωματιδίων, όπως μετράται σε ανθρώπινα υποκείμενα κατά την διάρκεια κανονικής αναπνοής από το στόμα. Η πλειονότητα αυτής της εναπόθεσης είναι κυψελιδική εναπόθεση, μα ένα μικρό ποσοστό οφείλεται στην τραχειοβρογχική εναπόθεση.	88
Εικόνα 66. Η μέση ποσόστωση f της τραχειοβρογχικής εναπόθεσης που είναι αργά-εκκαθαριζόμενη στο μοντέλο εκκαθάρισης ICRP (1994) clearance model, με δεδομένα $f=$ για $d > 2,5 \mu\text{m}$ και $f=0,5$ για $d=2,5 \mu\text{m}$	89
Εικόνα 67. Χαρακτηριστικές κλίμακες μήκους (σε προσέγγιση) συστημάτων μικρορευστών και νανορρευστών σε σχέση με διάφορες βιολογικές οντότητες.	92
Εικόνα 68. Άνθρωπος σε Μικροσίπ.....	94
Εικόνα 69. Σχεδιασμός Ανθρώπου σε μικροσίπ. Αναπαραγωγή εικόνας από τους Materne et al. (2013).	95
Εικόνα 70. Μέθοδοι κατασκευής για τσιπ μικρορευστών.	95
Εικόνα 71. Σύστημα μικροαεραγωγών για την μελέτη της διάρρηξης λόγω ρευστού εμβόλου στον πνεύμονα. (a) Σχηματική αναπαράσταση του συστήματος μικρορευστών αεραγωγών που	

<i>μιμείται την λεπτή κυψελιδική μεμβράνη. Αφού τα επιθηλιακά κύτταρα φτάσουν την επιθυμητή συμβολή, το μέσο αφαιρείται από το άνω κανάλι και δημιουργείται μια διεπαφή αερίου-ρευστού. (β) Δημιουργούνται υγρά έμβολα που ταξιδεύουν κατά μήκος του καναλιού και , τελικά, διαρρηγνύονται. Η διάρρηξη του εμβόλου προκαλεί σημαντική μηχανική ένταση και, ως αποτέλεσμα, επηρεάζει αρνητικά την βιωσιμότητα του κυττάρου.</i>	<i>97</i>
<i>Εικόνα 72. (α) Σχηματική αναπαράσταση συσκευής LoC με ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κυτταρικά επίπεδα. (β) Η δυνατότητα αυτή η συσκευή LoC να χρησιμοποιηθεί ως πλατφόρμα φαρμακευτικών δοκιμών επικυρώνεται με την σύγκριση in vivo και in vitro δοκιμών (Εικόνα από τους Huh et al. (2012).....</i>	<i>98</i>
<i>Εικόνα 73. Σχηματική αναπαράσταση που επιδεικνύει την δειγματοληψία των μικροσωματιδίων από έναν εκνεφωτή για την πνευμονική απόδοση του φαρμάκου σε μία μικροσυσκευή μέσω τριχοειδών σιλικονούχων σωλήνων.</i>	<i>99</i>
<i>Εικόνα 74. Φωτογραφική απεικόνιση σταγονιδίων νερού που περνούν από ένα κανάλι 80μm βαθύ με χρόνο έκθεσης 0,1μs (αριστερά βαθμός κλίμακας =100μm) και ένα ιστόγραμμα των ταχυτήτων των αιωρούμενων σωματιδίων (δεξιά).</i>	<i>99</i>
<i>Εικόνα 75. Φωτογραφική απεικόνιση καναλιού με τριχοειδές κανάλι σιλικόνης πριν (επάνω) και μετά (κάτω) την εναπόθεση των μικροσταγονιδίων νερού στα τοιχώματα του καναλιού .</i>	<i>100</i>
<i>Εικόνα 76. Κατασκευή συσκευής και χάραξη.....</i>	<i>101</i>
<i>Εικόνα 77. Κύριες τάσεις και ροή σε μία μικροσυσκευή LoC σε t=5s. Το χρώμα υποδεικνύει τις μέγιστες κύριες τάσεις. Τα βέλη δηλώνουν την κανονικοποιημένη ταχύτητα του μέσου (κάτω κανάλι, ρυθμός ροής έγχυσης 20 μL/h) και τον αέρα (πάνω κανάλι).....</i>	<i>102</i>
<i>Εικόνα 78. Σωματίδια κινούνται κατά την ροή στο κάτω κανάλι σε t=5 s κατά την διάρκεια ταλάντωσης των καναλιών. Το χρώμα υποδεικνύει την ταχύτητα των σωματιδίων. Ο εντοπισμός των σωματιδίων επιτρέπει την παρακολούθηση μέσα στην μικροσυσκευή LoC. ..</i>	<i>102</i>
<i>Εικόνα 79. Ο αριθμός νέων φαρμάκων που εγκρίνονται από τον FDA (Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων) ανά δισεκατομμύρια δολάρια (με προσαρμογή πληθωρισμού) που έχουν δαπανηθεί σε έρευνα και ανάπτυξη (R&D) έχει, χονδρικά υποδιπλασιαστεί κάθε 9 χρόνια.</i>	<i>103</i>
<i>Εικόνα 80. Ο ρυθμός μείωσης στην έγκριση νέων φαρμάκων ανά δισεκατομμύρια δολάρια είναι περίπου σταθερός για διαφορετικές 10τιες</i>	<i>103</i>

1. Φυσιολογία Αναπνευστικού συστήματος

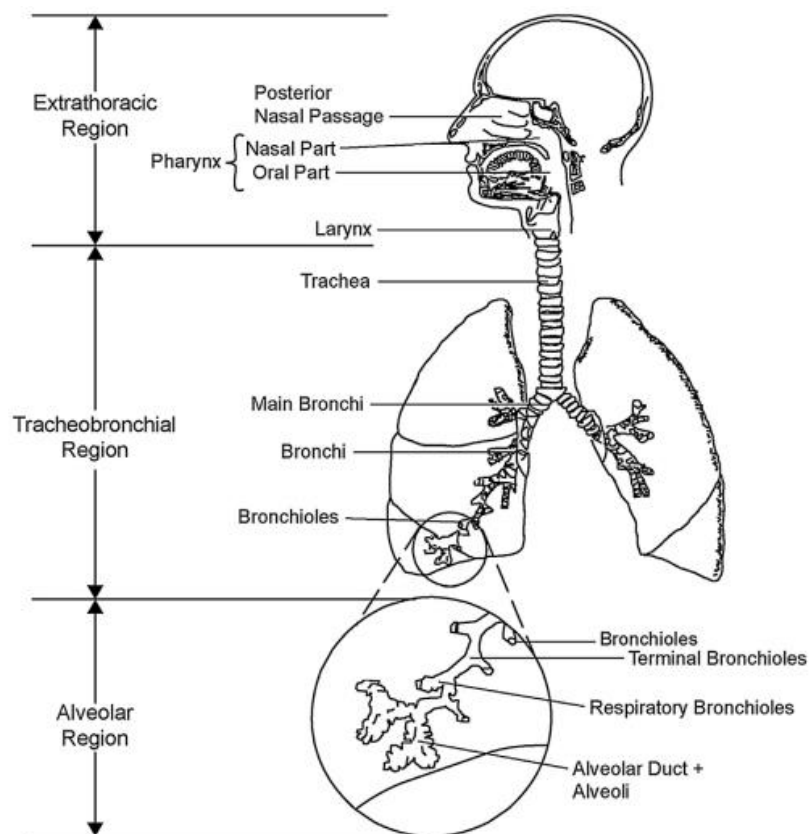
Ο πνεύμονας είναι ένα πολύπλοκο και ευπροσάρμοστο όργανο που παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον με όρους ανατομίας, μηχανικής, ανταλλαγής αερίων και κυτταρικής βιολογίας. Η οργάνωση του πνεύμονα, δηλαδή η διάταξη των σύνθετων δομών του, διαφέρει από εκείνη άλλων ανθρωπίνων οργάνων, καθώς και από άνθρωπο σε άνθρωπο. Σκοπός του είναι να φέρει εις πέρας σημαντικές λειτουργίες της κυκλοφορίας του αέρα, την παροχή οξυγόνου και την απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα. Στο τέλος μιας κανονικής αναπνοής ο πνεύμονας αποτελείται από περίπου 80% αέρα, 10% αίμα και 10% ιστούς.

Από την οπτική του μηχανικού, η γεωμετρία του πνεύμονα δεν είναι απόλυτα κατανοητή. Αυτό συμβαίνει για πολλούς και διάφορους λόγους με τον κυριότερο ότι ο πνεύμονας χαρακτηρίζεται από μια τόσο μεγάλη πολυπλοκότητα ώστε να καθίσταται σχεδόν αδύνατη η επιμέρους μελέτη όλων των σημείων που τον καταρτίζουν και τον καθορίζουν. Για παράδειγμα, η βασική κατασκευή του παρουσιάζει εκατομμύρια κυψελίδων διαφορετικών σχημάτων και η βιολογική λειτουργία του είναι μια σχέση άρρηκτα συνδεδεμένη με τον χρόνο που δεν διευκολύνει τις έρευνες. Έχουν γίνει αρκετές μελέτες και έχουν αναπτυχθεί αρκετές εξισώσεις οι οποίες απαντούν στο ερώτημα της εναπόθεσης σωματιδίων, αλλά όπως είναι φυσικό, για αυτές χρησιμοποιούνται αρκετές υποθέσεις και άρα, οι εξισώσεις αυτές δεν αντικατοπτρίζουν πλήρως την πραγματικότητα.

Όπως προαναφέρθηκε, η ποικιλία στην μορφολογία του πνεύμονα, καθιστά αρκετά δύσκολη την ανάπτυξη ενός τρισδιάστατου μοντέλου. Ένα επιπλέον πρόβλημα που καλούνται οι μηχανικοί να αντιμετωπίσουν, είναι ότι οι μηχανικές ιδιότητες του οργάνου είναι ιδιαίτερα πολύπλοκες. Γενικά η συνδρομή του μηχανικού στη επίλυση βιολογικών προβλημάτων είναι ακριβώς η δυνατότητα του να απομακρύνεται από τη πραγματική φύση του προβλήματος και να το αντιμετωπίζει εφαρμόζοντας μεθοδολογίες από τα πεδία της φυσικής και των μαθηματικών. Αυτό μπορεί να φαίνεται αρχικά ως απλούστευση, αλλά στην πραγματικότητα είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα. Είναι γεγονός ότι οι γνώσεις πάνω στα φυσικά φαινόμενα και οι δυνατότητες ανάπτυξης μαθηματικών μοντέλων για την περιγραφή τους, βρίσκονται σε υψηλό επίπεδο. Αντίθετα η ικανότητα εξήγησης και μοντελοποίησης φαινομένων που αφορούν βιολογικά συστήματα και έμβιους οργανισμούς είναι ακόμα σε σχετικά πρωτόγονο στάδιο. Έτσι η εφαρμογή του τρόπου σκέψης ενός μηχανικού στα προβλήματα αυτά, μπορεί να επιφέρει, με τα τελευταία χρόνια να έχει επιφέρει όπου εφαρμόζεται, την ταχύτερη ανάπτυξη ενός νέου πεδίου γνώσεων σε βιολογικές και ιατρικές εφαρμογές.

1.1 Δομή Αναπνευστικού συστήματος

Το αναπνευστικό σύστημα είναι μαζί με το δέρμα, το μόνο όργανο που έρχεται σε απ' ευθείας επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον και αποτελείται από 3 βασικές περιοχές. 1) Την εξωθωρακική περιοχή, 2) την τραχειοβρογχική περιοχή και 3) από την κυψελιδική περιοχή.



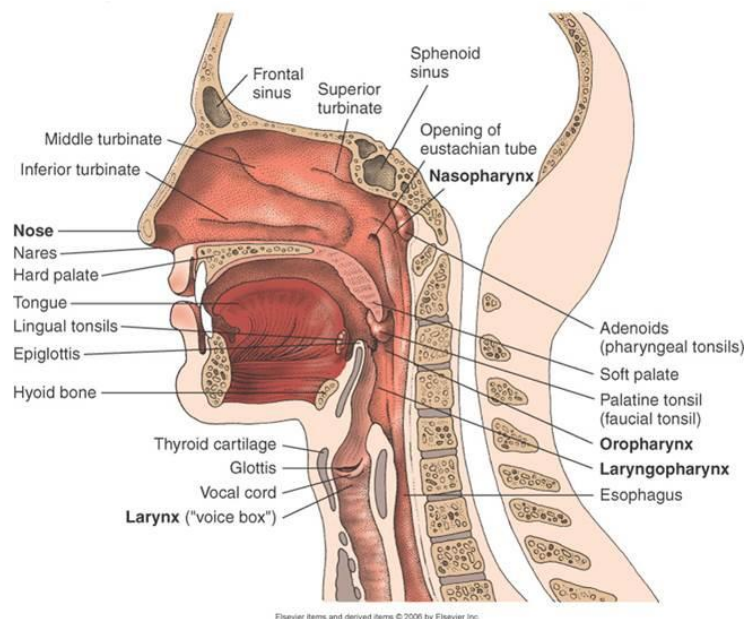
Εικόνα 1. Διαγραμματική αναπαράσταση του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος.

Η εξωθωρακική περιοχή αναφέρεται και ως «άνω αεροφόρα οδός» και τα όργανα που την αποτελούν είναι οι δυο ρινικές κοιλότητες, η ρινική και η στοματική μοίρα του φάρυγγα μέχρι το φαρυγγικό στόμιο του λάρυγγα. Μαζί η εξωθωρακική και τραχειοβρογχική περιοχή αποτελούν το σύστημα των αεραγωγών. Οι αεραγωγοί μπορεί να παρομοιαστούν με ένα σύστημα αγωγών μέσα από τους οποίους ο αέρας διακινείται μεταξύ του περιβάλλοντος και των κυψελίδων. Συχνά η τραχειοβρογχική και η κυψελιδική περιοχή αναφέρονται και ως ενδοθωρακική περιοχή.

Η άνω αεροφόρα οδός έχει 3 βασικές λειτουργίες. Η κυριότερη είναι ότι παρέχει φρέσκο αέρα στους πνεύμονες. Επίσης φροντίζει ώστε ο αέρας που θα εισέλθει στους πνεύμονες να βρίσκεται σε συνθήκες 100% υγρασίας και θερμοκρασίας 37 βαθμών Κελσίου. Ένας ακόμα πολύ σημαντικός ρόλος της είναι ότι φιλτράρει τον αέρα ,

εμποδίζοντας την εναπόθεση μεγάλων σωματιδίων στους πνεύμονες. Τα μεγάλα σωματίδια απομακρύνονται με τον βήχα, ενώ αντίθετα τα μικρά σωματίδια μεταφέρονται προς το στόμα από εκατομμύρια μικρά τριχίδια που ονομάζονται κροσσοί. Κάθε κροσσός έχει μήκος περίπου 0.1 mm και «κυματίζει» απομακρύνοντας την βλέννα που περιέχει σκόνη και άλλα μικρά σωματίδια προς τα πάνω στις κύριες αναπνευστικές οδούς. Κάθε κροσσός πάλλεται περίπου 1000 φορές το λεπτό (συχνότητα περίπου 17 Hz). Η βλέννα κινείται περίπου 1-2 cm/min (περίπου 100-200 m /εβδομάδα). Προκειμένου ένα σωματίδιο σκόνης να μετακινηθεί από τους βρόγχους και την τραχεία του λάρυγγα από όπου πτύεται ή καταπίνεται, απαιτούνται περίπου 30 λεπτά. (Cameron, Skofronick, & Grant, 1999) Ο μηχανισμός αυτός είναι σημαντικός για την διατήρηση καθαρών πνευμόνων από σωματίδια και βακτήρια που εισέρχονται στους πνεύμονες. Αυτή η διαδικασία της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης μπορεί να ανασταλεί από βλαπτικούς παράγοντες όπως π.χ. το κάπνισμα, με 1 τσιγάρο να ακινητοποιεί το μηχανισμό αυτό για αρκετές ώρες. (West, 2013)

Η γεωμετρία της εξωθωρακικής περιοχής είναι αρκετά περίπλοκη με σημαντικές διακυμάνσεις από άτομο σε άτομο, καθώς ενδέχεται να υπάρχουν διαφορές στο σχήμα της στοματικής κοιλότητας.



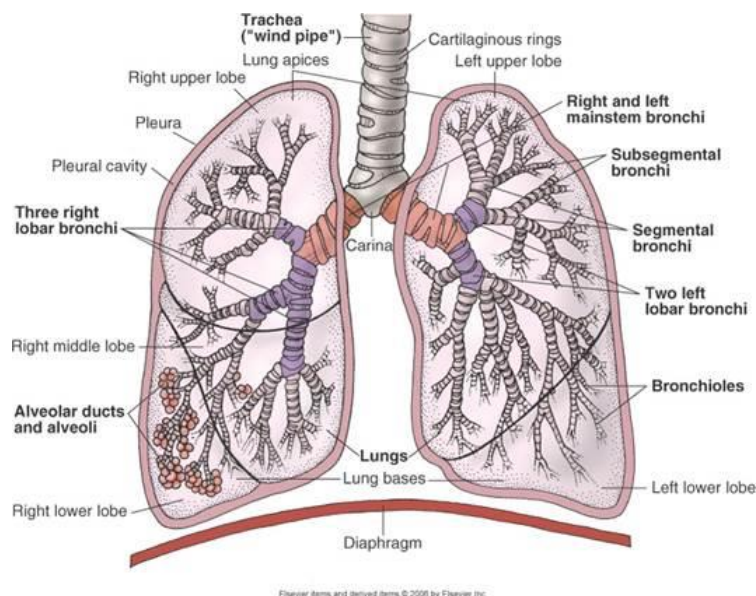
Εικόνα 2. Άνω αεροφόρα οδός

Αμέσως μετά από την εξωθωρακική κοιλότητα βρίσκεται η τραχειοβρογχική περιοχή, η οποία ορισμένες φορές αναφέρεται και ως «κάτω αεροφόρα οδός». Η οδός αυτή αποτελείται από τον λάρυγγα, την τραχεία, τους δυο βρόγχους και τέλος από τους δυο πνεύμονες.

Η γεωμετρία και η σκληρότητα της τραχείας, των λοβιαίων και τμηματικών βρόγχων παρουσιάζει ενδιαφέρον μια και αυτές οι οδοί συνεισφέρουν σημαντικά στην

κίνηση του αέρα κάτω από τον λάρυγγα (Pedley et al., 1970). Αυτό οφείλεται στο ότι σε όλα τα μελετηθέντα είδη, η διατομική περιοχή του συστήματος των αεραγωγών είναι μικρότερη και η ταχύτητα ροής είναι μεγαλύτερη στην τραχεία και στους κεντρικούς αεραγωγούς.

Το μήκος και η διάμετρος της τραχείας έχει μετρηθεί σε μια πληθώρα ειδών. Γενικά, οι διαστάσεις της τραχείας μπορούν να προβλεφθούν από το μέγεθος του σώματος. Ο Leith υποστηρίζει (Leith, 1982), ότι το γεγονός ότι το τραχειακό μέγεθος βρίσκεται σε κλίμακα με την 0.67^n δύναμη του σωματικού βάρους, υποδεικνύει ότι η αναγκαιότητα να διατηρηθεί η μέγιστη ροή κατά την διάρκεια σωματικής εξάσκησης, είναι ένας περιορισμός της τραχειακής κατασκευής. Ο λόγος της τραχειακής διαμέτρου προς το τραχειακό μήκος είναι περίπου 1:8 και είναι σχετικά σταθερός στα διάφορα είδη.

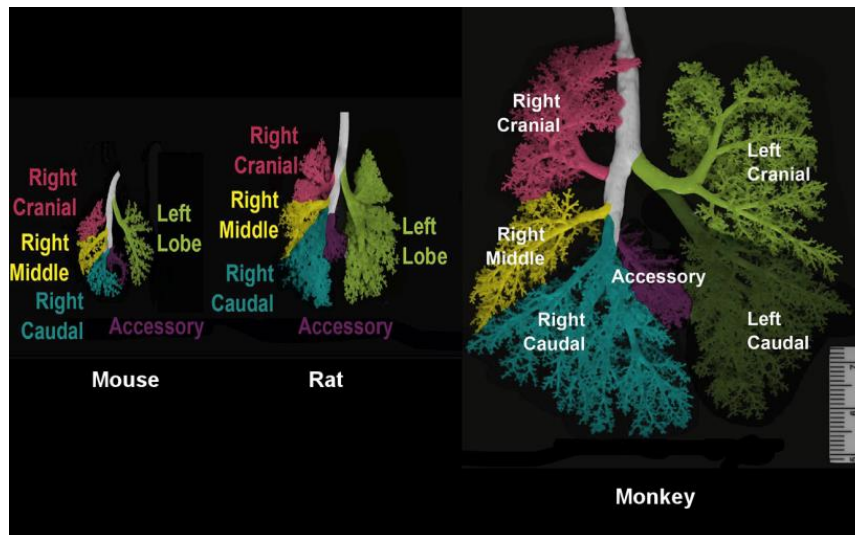


Εικόνα 3. Κάτω αεροφόρα οδός

Ο πνεύμονας επικοινωνεί με την ατμόσφαιρα με τη βοήθεια των αεροφόρων οδών και υποδιαιρείται με βαθιές σχισμές σε ανεξάρτητα τμήματα που λέγονται λοβοί των πνευμόνων. Ο δεξιός πνεύμονας έχει τρεις λοβούς, τον άνω, το μέσο και τον κάτω, ενώ ο αριστερός πνεύμονας έχει δυο λοβούς, τον άνω και τον κάτω. Σε αντίθεση με τον αριστερό, ο δεξιός πνεύμονας δεν περιορίζεται από την παρουσία της καρδιάς και είναι υπεύθυνος για το 55% της συνολικής πνευμονικής μάζας και λειτουργίας. Δεδομένου ότι ο δεξιός κύριος βρόγχος έχει μεγαλύτερη διάμετρο από τον αριστερό και ο άξονας του είναι σχεδόν παράλληλος με τον άξονα της τραχείας, ένα ξένο σώμα έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να ενσφηνωθεί στον δεξιό πνεύμονα παρά στον αριστερό.

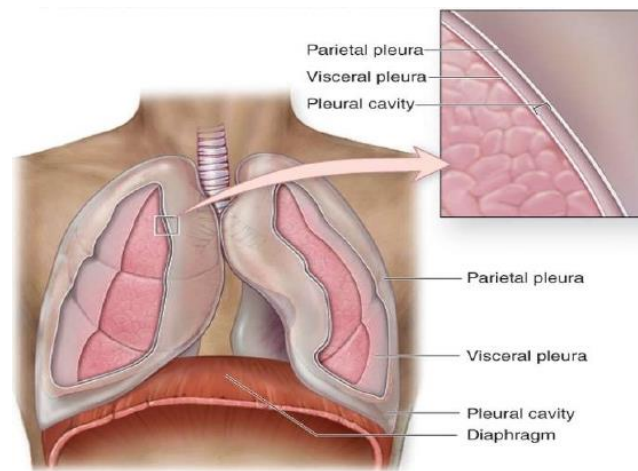
Κάθε πνεύμονας έχει κωνικό σχήμα με κορυφή που φέρεται προς τα πάνω, βάση που στηρίζεται επάνω στο διάφραγμα, έξω επιφάνεια που επαφίεται με το

πλευρικό τοίχωμα και έσω επιφάνεια που διαχωρίζει το μεσοθωράκιο και είναι σε επαφή με τα όργανα που υπάρχουν σε αυτό. Ο πνεύμονας έχει σπογγώδη σύσταση ,σε υγιή άτομα έχει ένα ροζ-γκρι χρώμα με κηλίδες ενώ όταν βυθιστεί σε νερό επιπλέει, καθώς η περιεκτικότητά του σε αέρα είναι μεγάλη. Μερικές φορές ακόμα και οι υγιείς πνεύμονες μαυρίζουν λόγω των σωματιδίων και του μολυσμένου αέρα.



Εικόνα 4. Σύγκριση μεταξύ των αεραγωγών ποντικού, αρουραίου και πιθήκων. Τα ποντίκια και ο αρουραίος έχουν συνολικά 5 λοβούς, 1 αριστερά και 4 δεξιά. Για τους πίθηκους, οι πνεύμονες έχουν έξι λοβούς, δύο αριστερά και τέσσερις δεξιά. Ο χάρακας με μέτρηση χιλιοστών βοηθά στην αναγνώριση των διαστάσεων.

Οι δυο πνεύμονες του ανθρώπου , δεξιός και αριστερός, βρίσκονται στην αντίστοιχη κοιλότητα του υπεζωκότα, περιβαλλόμενοι από το περισπλάχνιο πέταλο του υπεζωκότα. Οι δυο υπεζωκοτικοί σάκοι είναι πλήρως ανεξάρτητοι ο ένας από τον άλλο. Έτσι, μεταξύ των δυο πετάλων του υπεζωκότα, του τοιχωματικού και του περισπλάχνιου, σχηματίζεται ένας σχισμοειδής χώρος, που περιέχει λίγη μόνο ποσότητα ορώδους υγρού , που ονομάζεται ενδοπλεύριο υγρό , λιπαίνοντας τις επιφάνειες του υπεζωκότα ώστε να μπορούν να ολισθαίνουν η μια πάνω στην άλλη, για να διευκολύνονται οι κινήσεις των πνευμόνων. Η πίεση μέσα σε αυτόν τον χώρο είναι αρνητική σε σχέση με την ατμοσφαιρική πίεση, πράγμα που έχει σημασία για την έκπτυξη των πνευμόνων κατά την εισπνοή.



Εικόνα 5. Οι 2 υπεζωκοτικές κοιλότητες. (α) Σπλαχνικό πέταλο και (β) Τοιχωματικό πέταλο.

Υπάρχουν δυο ιδιαιτερότητες στην ανατομία του πνεύμονα: 1) Περιορισμένη δυνατότητα προφύλαξης από το περιβάλλον και 2) μεγάλη επιφάνεια που διαχωρίζει τον αέρα από το αίμα στη ζώνη ανταλλαγής των αερίων. Η απάντηση του πνεύμονα στα δυο αυτά «μειονεκτήματα» είναι το δίκτυο των πολλαπλών διακλαδώσεων του τραχειοβρογχικού δέντρου.

Το τραχειοβρογχικό δέντρο περιλαμβάνει την τραχεία, τους στελεχιαίους βρόγχους, λοβιαίους, τμηματικούς και υποτμηματικούς βρόγχους και ένα σύστημα ασύμμετρων διαιρέσεων κάθε κλάδου σε δυο θυγατρικούς, που διαφέρουν μεταξύ τους, ως προς το μήκος, την εγκάρσια διατομή και τη γωνία εκφύσεως τους από το μητρικό κλάδο. Για να γίνουν πιο εύκολα κατανοητές οι μορφολογικές ιδιαιτερότητες της ενδοθωρακικής περιοχής, οι διάφορες υποδιαιρέσεις των αεραγωγών ταξινομούνται σε διαφορετικές γενεές.

Η διάμετρος των θυγατρικών κλάδων είναι μικρότερη των γονικών. Η πρόοδος των διαμέτρων των αεραγωγών ακολουθεί τον νόμο των Hess (1914) και Murray (1926) που υποστηρίζει ότι η διάμετρος των θυγατρικών κλάδων d_1 και d_2 σχετίζεται με τον γονεϊκό κλάδο ως $d_0^3 = d_1^3 + d_2^3$, ή, για ένα συμμετρικό δέντρο $d_1 = d_2 = d_0 \cdot 2^{-1/3}$. Αυτός ο νόμος, προβλέπει βελτιστοποίηση των διαμέτρων των αεραγωγών για συναγωγική ροή αέρος.

Η γωνία που δημιουργείται μεταξύ ενός θυγατρικού αεραγωγού και του γονεϊκού του αεραγωγού διαφέρει ανάλογα με τον βαθμό ασυμμετρίας της διακλάδωσης στον πνεύμονα. Το ότι ο μικρότερος θυγατρικός παρουσιάζει μεγαλύτερη απόκλιση από την φορά του γονικού σε σχέση με τον μεγαλύτερο θυγατρικό είναι γεγονός αναγνωρισμένο από καιρό (Ewart, 1889) (Barnett, 1957). Όταν αυτό το γεγονός είναι ιδιαίτερα εμφανές, το σύστημα των αεραγωγών προσομοιάζει ένα πεύκο-ο μεγαλύτερος θυγατρικός αποκλίνει ελάχιστα από τον γονεϊκό, ενώ το μέγεθος και η γωνία διακλάδωσης του μικρότερου θυγατρικού αεραγωγού έχουν επιβεβαιωθεί από αναλύσεις των Thurlbeck και Horsfield (1980), και των Raabe et al. (1976) καθώς επίσης και από πρόσφατες αναλύσεις των Lee et al. (2008)

Υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός μοντέλων που περιγράφουν τους αεραγωγούς και γενικότερα το τραχειοβρογχικό δέντρο στον ανθρώπινο οργανισμό μα και σε αρκετά άλλα είδη και αυτά χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη της εναπόθεσης σωματιδίων. Πριν το 1960, ένας αριθμός ερευνητών έκανε μετρήσεις σε εκμαγεία αεραγωγών προκειμένου να αναλύσουν την αρχιτεκτονική των βρόγχων (Ewart, 1889) (Rohrer, 1915) (Findeisen, 1935) (Barnett, 1957) (Rahn & Ross, 1957) (Ross, 1957). Αυτές οι μελέτες αποτέλεσαν την βάση πάνω στην οποία στηρίζονται οι σύγχρονοι ερευνητές.

1.2 Γεωμετρικά Μοντέλα

Ο Weibel (1963) δημοσίευσε την πρώτη ολοκληρωμένη ανάλυση της μορφομετρίας των αεραγωγών και παρόλο που έχει περάσει παραπάνω από μισός αιώνας από την δημοσίευση της μελέτης του, το μοντέλο αυτό είναι ακόμα το πιο διαδεδομένο. Το 1963, δημιούργησε μια απλοποιημένη περιγραφή των ενδοθωρακικών αεραγωγικών κατασκευών σε ενήλικο άνδρα του οποίου οι πνεύμονες είχαν φουσκώσει σε 4,8 l. Μέτρησε διαμέτρους και μήκη σε μεμονωμένους κλάδους μοντέλου του πνεύμονα και υπολόγισε τις μέσες διαστάσεις των αεραγωγών στην κάθε γενεά, ορίζοντάς τους ως αεραγωγούς που διαχωρίζονται από την τραχεία με τον ίδιο αριθμό διακλαδώσεων. Υπολόγισε μια μέση τιμή 23 γενεών αεραγωγών μεταξύ της τραχείας και των τελικών βρογχιόλιων και χρησιμοποίησε αυτά τα δεδομένα ώστε να αναπτύξει ένα απλό συμμετρικό μοντέλο αρχιτεκτονικής των ανθρώπινων αεραγωγών (πίνακας 1). Η ισχύς της ανάλυσης και του μοντέλου του είναι η απλότητά του- ο πνεύμονας θεωρείται ως ένα συμμετρικό διακλαδιζόμενο σύστημα με όλους τους αεραγωγούς μιας συγκεκριμένης γενεάς να έχουν την ίδια διάμετρο και μήκος (τον μέσο όρο των μεγεθών που απαντώνται στο εκμαγείο). Το μειονέκτημα όμως, είναι το ότι αγνοεί την πραγματικότητα που είναι η ασυμμετρία των κλάδων. Για παράδειγμα, ο μέσος όρος της διατομής των αεραγωγών στην 6η γενεά είναι 20 mm^2 μα, αυτή η γενεά, περιλαμβάνει μεγάλους υποτμηματικούς αεραγωγούς στον κατώτερο λοβό με περιοχές 85 mm^2 και περιφερειακές βρογχιόλες στους άνω λοβούς 7 mm^2 . Ο Weibel αναγνώρισε το πρόβλημα και ανέπτυξε μια μαθηματική περιγραφή της ασυμμετρίας της διακλάδωσης (Weibel, 1963) η οποία όμως δεν χρησιμοποιήθηκε από τους κατοπινούς μελετητές.

Το τραχειοβρογχικό δέντρο υποδιαιρείται σε δύο βασικές λειτουργικές ζώνες. Οι πρώτες, περίπου, 14 - 16 γενεές, έχουν σχεδιαστεί ως αεραγωγοί όπου η ροή του αέρα γίνεται με συναγωγή. Η τραχεία είναι αεραγωγός μηδενικής γενιάς, ο αριστερός και ο δεξιός κύριος βρόγχος είναι αεραγωγοί πρώτης γενιάς κ.λπ.

Καθώς ο αριθμός γενιάς γίνεται μεγαλύτερος (δηλαδή οι αεραγωγοί γίνονται μικρότεροι) ο αριθμός των κροσσών, των βλενοεκκριτικών κυττάρων, των υποβλεννογόνιων αδένων και η ποσότητα του χόνδρου στο τοίχωμα των αεραγωγών ελαττώνεται. Οι χόνδροι εμποδίζουν την σύμπτωση των αεραγωγών η οποία είναι ιδιαίτερα πιθανή να συμβεί κατά την εκπνοή. Χόνδροι ανευρίσκονται στο τοίχωμα των

αεραγωγών μέχρι και την 10η γενιά. Οι αεραγωγοί που έχουν χόνδρους στα τοιχώματα τους ονομάζονται βρόγχοι. Από την 11η γενιά και μετά οι αεραγωγοί δεν διαθέτουν χόνδρους και ονομάζονται βρογχιόλια. Επειδή τα βρογχιόλια δεν διαθέτουν χόνδρους, ο αυλός τους μπορεί να διατηρηθεί ανοικτός μόνο εφόσον η πίεση στο εσωτερικό τοίχωμα του αεραγωγού είναι μεγαλύτερη από την πίεση στο εξωτερικό τοίχωμα του αεραγωγού, όπως επίσης και με την βοήθεια της ελκτικής δύναμης που ασκούν οι περιβάλλοντες ιστοί (ακτινωτή έλξη ή τάση) . Κατά συνέπεια κατά την εκπνοή τα τοιχώματα των βρογχιόλιων παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να συμπτυχθούν. Μέχρι και την 16η γενιά αεραγωγών δεν ανευρίσκονται κυψελίδες και δεν λαμβάνει χώρα ανταλλαγή αερίων. Οι αεραγωγοί αυτοί που δεν περιέχουν κυψελίδες συνιστούν την μεταφορική μοίρα των αεραγωγών, η οποία χρησιμεύει για την μετακίνηση αέρα μέσω της δημιουργίας μεταφορικών ρευμάτων (μέχρι και τη 16η γενιά) . Η μεταφορική μοίρα των αεραγωγών από τα χείλη/ρίνα μέχρι και την 16η γενιά καταλαμβάνουν συνολικό όγκο 150 ml στους υγιείς άνδρες και 100 ml στις υγιείς γυναίκες και συνιστούν τον ανατομικό νεκρό χώρο. Ο ανατομικός νεκρός χώρος συνιστά ένα μικρό , μόνο , μέρος της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας της οποίας ο όγκος είναι περίπου 5 έως 6 λίτρα κι επηρεάζεται από το μέγεθος του ατόμου και τη συνύπαρξη ασθενειών.

Από τη 17η γενιά αεραγωγών και μετά αρχίζουν να εμφανίζονται οι κυψελίδες που έχουν τη μορφή εκβλαστήσεων των βρογχιολίων. Τα βρογχιόλια αυτά ονομάζονται αναπνευστικά βρογχιόλια και συμμετέχουν, τουλάχιστον με τμήμα της συνολικής επιφάνειάς τους, στην ανταλλαγή αερίων. Τα αναπνευστικά βρογχιόλια παρατηρούνται από την 17η έως τη 19η γενιά και η πυκνότητα των κυψελίδων σε αυτά αυξάνει με τον αριθμό της γενιάς. Τελικά οι αεραγωγοί καλύπτονται πλήρως από τις κυψελίδες. Στη φάση αυτή οι αεραγωγοί ονομάζονται κυψελιδικοί πόροι (γενεές 20-22) οι οποίοι καταλήγουν τυφλά στους κυψελιδικούς σάκους (23η γενιά). Το σύνολο όλων των αεραγωγών που προέρχονται από τις υποδιαίρεσεις ενός τελικού βρογχιολίου (δηλαδή τα αναπνευστικά βρογχιόλια, οι κυψελιδικοί πόροι και οι κυψελιδικοί σάκοι) μαζί με τα αιμοφόρα αγγεία και τα λεμφικά αγγεία που τους συνοδεύουν συνιστούν την τελική αναπνευστική μονάδα ή πρωτογενές λοβίδιο. (Boron, 2012)

Στον ανθρώπινο πνεύμονα όπως αναφέρθηκε, υπάρχουν 23 γενεές περίπου, και μια και ο αριθμός των κλάδων διπλασιάζεται με κάθε γενιά, στο τέλος έχουμε 2^{23} ή περίπου 8 εκατομμύρια τελικούς κλάδους που ονομάζονται κυψελιδικοί σάκοι. Αυτή η αξία αντιπροσωπεύει έναν μέσο όρο. Στην πραγματικότητα ο αριθμός των γενεών όπου χρειάζονται ώστε οι κλάδοι να δημιουργήσουν τους κυψελιδικούς σάκους κυμαίνεται από περίπου 18 ως 30. Αυτή η διακύμανση οφείλεται στο γεγονός ότι το τραχειοβρογχικό δέντρο είναι κατασκευασμένο έτσι ώστε να γεμίζει ο χώρος και που τα άκρα του πρέπει να απλώνονται παντού ομοιογενώς και να φτάνουν σε όλο τον χώρο που ορίζεται από την θωρακική κοιλότητα μέσα στην οποία αναπτύσσεται ο πνεύμονας. Ορισμένες περιοχές του χώρου γεμίζουν γρήγορα και οι αεραγωγοί δεν μπορούν να συνεχίσουν τη διακλάδωση, ενώ σε άλλες περιοχές χρειάζονται περισσότεροι κλάδοι για να γεμίσει ο χώρος.

Η κυψελίδα είναι η θεμελιώδης μονάδα ανταλλαγής αερίων. Οι κυψελίδες είναι ημισφαιρικές δομές με διάμετρο που κυμαίνεται μεταξύ 75 και 300 μm . Οργανώνονται κατά δέσμες, σχηματίζοντας βοτρυδία. Οι δυο πνεύμονες περιέχουν συνολικά 300 εκατομμύρια κυψελίδες με συνολική επιφάνεια 50-100 m^2 και συνολικό όγκο 5 με 6 λίτρα. Τόσο η διάμετρος, όσο και η επιφάνεια των κυψελίδων εξαρτάται από το βαθμό της έκπτυξης των πνευμόνων. Ο συνολικός όγκος των πνευμόνων δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλος (περίπου 5,5 λίτρα) κι ένα μικρό μόνο μέρος αυτού αντιστοιχεί στη μεταφορική μοίρα (περίπου 0,15 λίτρα). Αντίθετα η επιφάνεια που καταλαμβάνεται από τις κυψελίδες είναι πάρα πολύ αυξημένη. Π.χ. μια σφαίρα με όγκο 5,5 λίτρα θα είχε συνολική επιφάνεια ίση με 0,16 m^2 , που αντιστοιχεί σε πολύ λιγότερο από το 1% της συνολικής επιφάνειας των κυψελίδων.

Οι Phillips et al. (1994), ανέλυσαν τις μετρήσεις από τα εκμαγεία που πάρθηκαν από τους Raabe et al. (1976), και πρότειναν πιο ρεαλιστικές αξίες για τις διαμέτρους των αεραγωγών. Μια συμμετρική γεωμετρία πνεύμονα που βασίζεται στα δεδομένα τους και στα φατνιακά δεδομένα των Haefeli-Bleuer και Weibel (1988) παρουσιάζεται στους Finlay et al. (2001)

Οι Horsfield και Cumming εφάρμοσαν μια παραλλαγή ενός μαθηματικού συστήματος που αναπτύχθηκε για την ανάλυση ποταμών και άλλων φυσικών διακλαδωμένων συστημάτων (Horsfield, 1987). Πλεονέκτημα αυτής της ανάλυσης είναι η ικανότητά της να περιγράφει την ασυμμετρία των διακλαδώσεων και να αναγνωρίζει τους αεραγωγούς ως παρόμοια συστήματα. Αντί να περιγράφει τον κάθε αεραγωγό σε σχέση με την τραχεία (γενεά) αντίθετα, τον περιγράφει σε σχέση με την περιφέρεια (τάξη). Ίδια τάξη υπονοεί ίδιο μέγεθος, μεγαλώνει το νούμερο όσο πάμε στο κέντρο. Η τάξη με άλλα λόγια, περιγράφει τον βαθμό ασυμμετρίας του πνεύμονα. Με αυτήν την τεχνική, οι αεραγωγοί της ίδιας τάξης προσομοιάζουν περισσότερο σε μέγεθος παρά με την τεχνική των γενεών του μοντέλου Weibel, και έτσι, οι διαστάσεις των αεραγωγών χαρακτηρίζονται από περισσότερη ακρίβεια.

Ο Horsfield χρησιμοποίησε δύο μεθόδους για να περιγράψει τον βαθμό της ασυμμετρίας των διακλαδώσεων. Ο πρώτος περιλαμβάνει σύγκριση των τάξεων των δύο θυγατρικών αεραγωγών σε κάθε διακλάδωση. Σε ασύμμετρες διακλαδώσεις η μεγαλύτερη θυγατρική διακλάδωση θα έχει τάξη $x - 1$ και η μικρότερη $x - n$, όπου το n είναι μεγαλύτερο από το 1 και αυξάνεται με μεγαλύτερο βαθμό ασυμμετρίας. Η διαφορά μεταξύ των τάξεων των δύο θυγατρικών κλάδων ($n - 1$) ονομάζεται δέλτα. Η μέση αξία του δέλτα για όλες τις διακλαδώσεις σε μια συγκεκριμένη τάξη περιγράφει την μέση ασυμμετρία της διακλάδωσης σε αυτό το επίπεδο. Μια δεύτερη μέθοδος για την περιγραφή της μέσης ασυμμετρίας των διακλαδώσεων βασίζεται στον αριθμό των κλάδων κάθε τάξης. Εάν οι διακλαδώσεις είναι συμμετρικές, ο αριθμός των αεραγωγών $x - 1$ τάξης θα μειώνεται σταδιακά. Ο λόγος της τάξης $x - 1$ προς τις άλλες αεραγωγούς x ονομάζεται λόγος διακλαδώσεων και είναι 2 για τις συμμετρικές διακλαδώσεις και 1 για ασύμμετρες διακλαδώσεις.

Παρότι αυτά τα μοντέλα επιτρέπουν υπολογισμούς που λαμβάνουν υπόψη την ασυμμετρία των διακλαδώσεων, και πάλι αποτελούν υπεραπλούστευση μια και προϋποθέτουν ότι όλες οι διακλαδώσεις μιας συγκεκριμένης τάξης έχουν τον ίδιο βαθμό ασυμμετρίας. Αυτά τα μοντέλα δεν περιλαμβάνουν στοιχεία για τις γωνίες διακλαδώσεων.

Σε μια προσπάθεια να αναπτυχθούν δεδομένα κατάλληλα για υπολογισμούς εναπόθεσης αερίων, οι Raabe et al. (1976) έκαναν εκτεταμένες μετρήσεις σε ομοιώματα πνευμόνων τεσσάρων ειδών (ανθρώπου, σκύλου, αρουραίου, χάμστερ). Αυτά τα δεδομένα είναι μοναδικά μια και συγκρίνουν τα τέσσερα είδη χρησιμοποιώντας την ίδια τεχνική, είναι ολοκληρωμένα μια και περιλαμβάνουν οργάνωση των πνευμόνων, διαστάσεις προσανατολισμό στη βαρύτητα και γωνία διακλάδωσης, και τέλος στο ότι δημοσιεύτηκαν με μία μορφή που δίνει εύκολη πρόσβαση στις μετρήσεις σε άλλους ερευνητές. Τα στοιχεία για τον αρουραίο και τον άνθρωπο έχουν χρησιμοποιηθεί για να αναπτυχθούν μοντέλα της αρχιτεκτονικής των αεραγωγών για θεωρητικές μελέτες εναπόθεσης (Yeh, Schum, & Duggan, 1979) (Yeh & Schum, 1980). Αυτά τα μοντέλα περιγράφουν για κάθε είδος μια μοναδική ‘τυπική’ οδό από την τραχεία στο τελικό βρογχιόλιο. Για να αναπτυχθεί το πνευμονικό μοντέλο του αρουραίου μετρήθηκε ο αριθμός των διακλαδώσεων σε 2500 κατευθύνσεις με μέσο όρο το 16. Κατόπιν, αναγνωρίστηκαν όλες οι κατευθύνσεις μέσα στον πνεύμονα με αυτόν τον αριθμό διακλαδώσεων και υπολογίστηκαν μέσοι όροι για τις διαστάσεις, τις γωνίες διακλαδώσεων, και την κλίση λόγω της βαρύτητας της κάθε γενεάς αεραγωγών κατά μήκος της τυπικής κατεύθυνσης. Η ολική ασυμμετρία των κλάδων υπολογίστηκε με έναν κλαδικό λόγο που βασίστηκε στον ολικό αριθμό των τελικών βρογχιολών και στον αριθμό των διακλαδώσεων κατά το μήκος της τυπικής κατεύθυνσης, με την προϋπόθεση ότι η ασυμμετρία θα ήταν κοινή σε όλα τα επίπεδα του συστήματος.

Παρόμοια διαδικασία χρησιμοποιήθηκε για να αναπτυχθεί το ανθρώπινο μοντέλο. Τα δεδομένα για τους ανθρώπους υποδείκνυαν ότι η διακλάδωση των αεραγωγών ήταν σχετικά συμμετρική μια και η μέση τιμή διακλαδώσεων ήταν 16 και ο ολικός αριθμός των τελικών βρογχιολών ήταν 26000. Με άλλα λόγια, το μοντέλο ήταν συμμετρικό παρόμοιο με αυτό του Weibel.

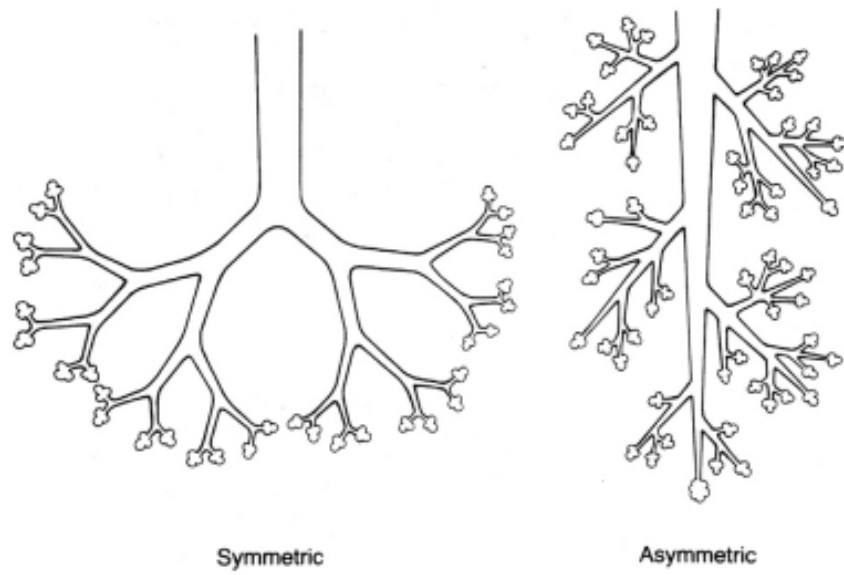
Μια μελέτη των ομοιοτήτων και των διαφορών στην κατασκευή και λειτουργία των αναπνευστικών συστημάτων μεταξύ ειδών δημοσιεύθηκε από τους Phalen et al. (2008). Η ανάλυσή τους υποδεικνύει ότι στον ανθρώπινο πνεύμονα η διακλάδωση των αεραγωγών είναι σχετικά συμμετρική μα στον αρουραίο υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην διάμετρο και το μήκος των θυγατρικών κλάδων ενώ η μορφή των διακλαδώσεων είναι ασύμμετρη. Αυτές οι διαφορές είναι αποτέλεσμα του διαθέσιμου χώρου που πρέπει να καλυφθεί. Στον ανθρώπινο πνεύμονα αυτός ο χώρος είναι σχεδόν σφαιρικός σε αντίθεση με τα περισσότερα τετράποδα ζώα όπου είναι μακρύτερος και στενότερος. Παρότι η κατασκευή διαφέρει, οι βασικές ανατομικές περιοχές είναι παρόμοιες σε όλα τα θηλαστικά με εξαίρεση μόνο τις αναπνευστικές βρογχιόλες. Οι αναπνευστικές βρογχιόλες- η περιοχή μετάβασης μεταξύ των κροσσωτών και των κυψελωδών αεραγωγών- απαντώνται στους ανθρώπους, στους σκύλους, στα κουνάβια, στις γάτες, και στους πιθήκους. Δεν παρατηρούνται στους αρουραίους και στα ποντίκια και είναι υποτυπώδεις στα χάμστερ, στα ινδικά χοιρίδια, στα βοοειδή, στα πρόβατα και στα

γουρούνια. Επίσης, οι διακλαδώσεις των κυψελωδών βρόγχων και βρογχιολών διαφέρουν μεταξύ των ειδών με μια συμμετρική μορφή με διχοτομημένη διακλάδωση αεραγωγών στον άνθρωπο ως την ασυμμετρία που απαντάται σε άλλα είδη.

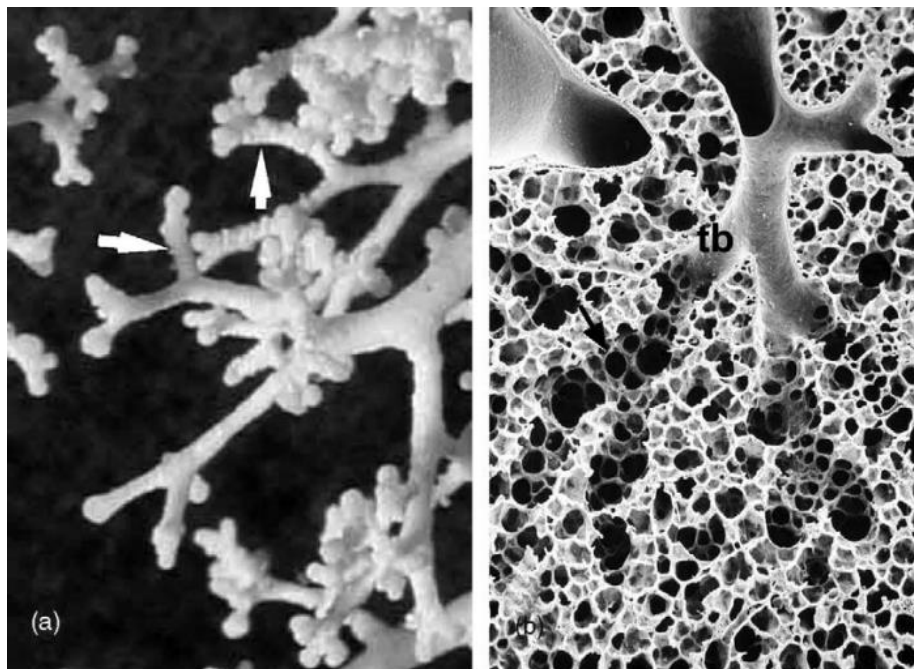
Τα μορφολογικά μοντέλα διαφέρουν σε πολυπλοκότητα από ένα ολόκληρο πνεύμονα όπως το μοντέλο του Weibel (1963), για την εναποθέση σωματιδίων σε αρουραίους, χάμστερ, σκύλους, και ανθρώπους. Εκτός αυτού υπάρχουν επίσης και αρκετά άλλα μοντέλα για τα αναπνευστικά συστήματα των ποντικών όπως η εργασία των Oldham και Robinson (2007) που παρέχει μια μορφολογία πνεύμονα τυπικής κατεύθυνσης και προβλέπει την εναπόθεση σωματιδίων στο μοντέλο ποντικού Balb/c. Παρόλα αυτά, για την μονοκατευθυντήρια κατασκευή των αεραγωγών στα ποντίκια ή στους αρουραίους, ορισμένοι έχουν προτείνει να χαρακτηρίζονται οι ιδιότητες ενός δεδομένου αεραγωγού από τη διάμετρό του παρά από ένα θεωρητικό αριθμό γενεάς όπως άλλωστε γίνεται και στα περισσότερα μορφολογικά μοντέλα. Αυτό οφείλεται στην έντονη διαφοροποίηση των διαστάσεων των αεραγωγών και των γωνιών διακλάδωσης μεταξύ των μεγαλύτερων και μικρότερων θυγατρικών αεραγωγών που ακολουθούν μια συγκεκριμένη διακλάδωση στην μονοκατευθυντήρια κατασκευή πνεύμονα στον αρουραίο και στον ποντικό.

Γενιά	Διάμετρος κλάδου (mm)	Μήκος κλάδου (mm)	Αριθμός κλάδων	Συνολικό Εμβαδό Διατομής (cm ²)	Όγκος (cm ³)	Ταχύτητα αέρα (cm/s)
0	18	120	1	2.5	31	393
1	12.2	47.6	2	2.3	11	427
2	8.3	19	4	2.1	4	462
3	5.6	7.6	8	2	1.5	507
4	4.5	12.7	16	2.5	3.5	392
5	3.5	10.7	32	3.1	3.3	325
6	2.8	9	64	4	3.5	254
7	2.3	7.6	128	5.1	3.8	188
8	1.86	6.4	256	7	4.4	144
9	1.54	5.4	512	9.6	5.2	105
10	1.3	4.6	1.024	13	6.2	73.6
11	1.09	3.9	2.048	20	7.6	52.3
12	0.95	3.3	4.096	29	9.8	34.4
13	0.82	2.	8.192	44	12	23.1
14	0.74	2.3	16.384	69	16	14.1
15	0.66	2	32.768	113	22	8.92
16	0.6	1.65	65.536	180	30	5.40
17	0.54	1.41	131.072	300	42	3.33
18	0.5	1.17	262.144	534	61	1.94
19	0.47	0.99	524.288	944	93	1.1
20	0.45	0.83	1.048.576	1600	139	0.6
21	0.43	0.7	2.097.152	3200	224	0.32
22	0.41	0.59	4.194.304	5900	350	0.18
23	0.41	0.5	8.388.608	12000	591	0.09

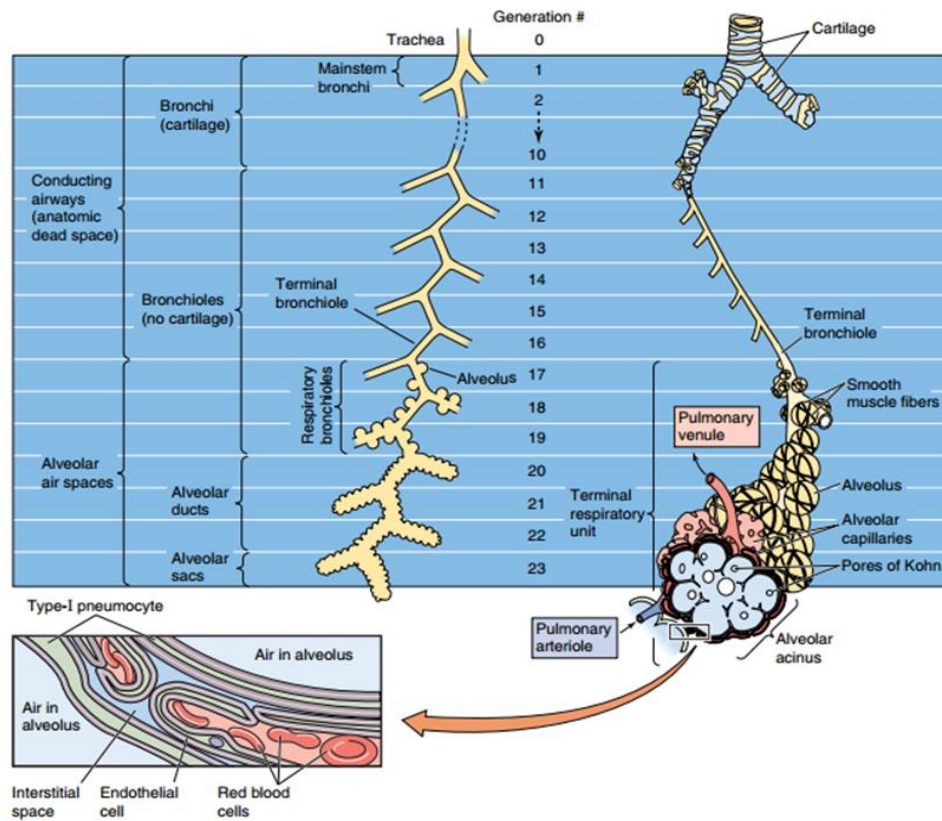
Πίνακας 1. Κατά προσέγγιση ποσοτικοποίηση βρογχικού συστήματος. Η ταχύτητα του αέρα θεωρείται 1 L/s. Ο αριθμός κλάδων κάθε γενιάς είναι 2^z (για γενιές z = 0–23), και 300 × 10⁶ για τις κυψελίδες.



Εικόνα 6. Σχηματική αναπαράσταση ενός σχετικά συμμετρικού διακλαδωμένου συστήματος αεραγωγών (αριστερά) και ενός ασύμμετρου (δεξιά).



Εικόνα 7. Οι αεραγωγοί ενός ανθρώπινου πνεύμονα όπως φαίνονται (α) εξωτερικά και (β) εσωτερικά.



Εικόνα 8. Γενεές αεραγωγών

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

Πίνακας 2. Οι διαστάσεις των μοντέλων Finlay και Weibel A.

2. Μηχανικές ιδιότητες του Αναπνευστικού συστήματος

Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος είναι η μελέτη των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος στις οποίες εφαρμόζονται οι αρχές της Νευτώνειας μηχανικής. Όταν δεν υπάρχει ροή αέρα, δηλαδή όταν δεν αλλάζει ο όγκος με τον χρόνο, οι μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονα ονομάζονται στατικές ιδιότητες. Η κατάσταση γίνεται πολύ πιο περίπλοκη όταν υπάρχει ροή αέρα και μεταβολή όγκου του πνεύμονα. Τότε οι ιδιότητες αυτές χαρακτηρίζονται ως δυναμικές ιδιότητες.

2.1 Μηχανική Ρευστών

Μία από τις πιο σημαντικές διαφορές στην συμπιεστή ροή με την ασυμπιεστή ροή, είναι ότι οι φυσικές ιδιότητες του υγρού εξαρτώνται από τις αλλαγές στη περιοχή στην οποία βρίσκεται το υγρό, στις δυνάμεις τριβής κατά το μήκος των τοιχωμάτων, και τη μεταφορά της θερμότητας. Αρχικά θα γίνει συζήτηση για τα συμπιεστά ρευστά με ισεντροπική ροή. Για αυτόν τον τύπο της ροής, η τριβή και η μεταφορά της θερμότητας αγνοούνται και η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή είναι η αλλαγή στην εγκάρσια τομή του σωλήνα.

Οι ιδιότητες που έχουν ενδιαφέρον για μια ισεντροπική ροή είναι γενικά η θερμοκρασία του υγρού, η πίεση, η πυκνότητα, η διατομή, και η ταχύτητα σε κάθε περιοχή μέσα στο πεδίο ροής.

Για μια σταθερή ισεντροπική ροή, η εξίσωση συνέχειας απλοποιείται σε

$$\rho_1 v_1 A_1 = \rho_2 v_2 A_2 = \dot{m} \quad (2.1)$$

Με τις ίδιες υποθέσεις, η εξίσωση διατήρησης της ορμής απλοποιείται σε

$$R_x + p_1 A_1 - p_2 A_2 = \dot{m} v_2 - \dot{m} v_1 \quad (2.2)$$

Παρομοίως, ο δεύτερος και ο πρώτος νόμος της θερμοδυναμικής μπορούν να γραφτούν ως

$$h_1 + \frac{v_1^2}{2} = h_2 + \frac{v_2^2}{2} = h_0 \quad (2.3)$$

$$s_1 = s_2 = s \quad (2.4)$$

όπου $h = u + pV$ και h_0 είναι η ενθαλπία στασιμότητας (το u είναι η εσωτερική ενέργεια του συστήματος, p η πίεση και V ο εν λόγω όγκος). Για πολλά συμπιεστά υγρά, η ενθαλπία και η πυκνότητα συνοψίζονται ως λειτουργίες της εντροπίας και της πίεσης. Αν το υγρό είναι ένα ιδανικό αέριο (ή αν μπορεί να θεωρηθεί ως ιδανικό αέριο) τότε:

$$p = \rho RT \quad (2.5)$$

$$h_2 - h_1 = C_p(T_2 - T_1) \quad (2.6)$$

$$(2.7)$$

$$\frac{p}{\rho^k} = \text{constant}$$

Στη συνέχεια, έστω μια συμπίεστη ροή μέσα από κανάλι με τριβή χωρίς μετάδοση θερμότητας. Αυτή η υπόθεση ισχύει αν το κανάλι είναι σχετικά κοντό.

$$R_x + F_x + p_1 A_1 - p_2 A_2 = \dot{m} v_2 - \dot{m} v_1 \quad (2.8)$$

Η ροή του υγρού δεν είναι πλέον αντιστρεπτή μια και ενέργεια χάνεται λόγω της τριβής. Έτσι, ο δεύτερος νόμος της θερμοδυναμικής γίνεται

$$s_2 - s_1 = C_p \ln \left(\frac{T_2}{T_1} \right) - R \ln \left(\frac{p_2}{p_1} \right) \quad (2.9)$$

Εάν υπάρχει μετάδοση θερμότητας στις συνθήκες ροής μα δεν υπάρχει τριβή, τότε ο πρώτος νόμος της θερμοδυναμικής απλοποιείται σε

$$Q = m \left(h_2 + \frac{v_2^2}{2} - h_1 - \frac{v_1^2}{2} \right) \quad (2.10)$$

Οι προηγούμενες εξισώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διάχυση των αερίων κατά μήκος του αναπνευστικού οριακού στρώματος. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, είναι δυνατό να υπάρχει ανταλλαγή ενέργειας κατά τη ροή των αερίων και πιθανών απώλειες λόγω της τριβής. Επειδή το οριακό στρώμα είναι τόσο λεπτό, είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί η πιο γενικευμένη φόρμουλα για σταθερές ισεντροπικές ροές.

Η ροή του καθαρού υγρού μπορεί να θεωρηθεί ασυμπίεστη αν ο αριθμός Mach < 0.3 , και οι διαφορές θερμοκρασίας ΔT στο υγρό είναι μικρές σε σχέση με μια θερμοκρασία αναφοράς T_o (Panton, 1996). Ο αριθμός Mach (M) ορίζεται ως η αναλογία της ταχύτητας του υγρού προς την ταχύτητα του ήχου:

$$M = \left[\frac{\rho v^2 / l}{\rho c^2 / l} \right]^{1/2} = \frac{v}{c} \quad (2.11)$$

Για τις περισσότερες, αν όχι όλες τις βιολογικές εφαρμογές, η ροή είναι υποηχητική και ο αριθμός Mach είναι μικρότερος από 1. Σε αυτήν την περίπτωση, μια μείωση στη διατομή προκαλεί αύξηση στην ταχύτητα ενώ αύξηση στην διατομή προκαλεί μείωση στην ταχύτητα ροής. Σε υπερηχητικές ροές ($M > 1$), τα αποτελέσματα είναι ακριβώς αντίθετα. (Rubenstein, Wei, & Frame, 2015)

Στην εισπνοή φαρμακευτικών αερολυμάτων, η ροή του ρευστού μπορεί να θεωρηθεί ως ασυμπίεστη στις περισσότερες συνθήκες. Για ασυμπίεστη ροή αέρος, η χρησιμοποίηση του δεύτερου Νευτώνειου νόμου για τα υγρά, οδηγεί στις εξισώσεις Navier-Stokes :

$$\frac{\partial v}{\partial t} + v \cdot \nabla v = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \frac{\mu}{\rho} \nabla^2 v \quad (2.12)$$

όπου το μ είναι το δυναμικό ιξώδες, ρ η πυκνότητα, p η πίεση, και v η ταχύτητα του υγρού. Αν αδιαστατοποιήσουμε αυτήν την εξίσωση χρησιμοποιώντας μια χαρακτηριστική ταχύτητα U , μήκος D , και χρόνο τ , παίρνουμε την ακόλουθη αδιάστατη εξίσωση.

$$\frac{1}{St} \frac{\partial v'}{\partial t'} + v' \cdot \nabla v' = -\nabla p' + \frac{1}{Re} \nabla^2 v' \quad (2.13)$$

όπου $v' = v/U$, $p' = p/U$, $t' = t/\tau$, $x' = x/D$ είναι οι αδιάστατες εκδοχές των αντιστοίχων διαστατοποιημένων μεγεθών, τα St και Re είναι αδιάστατες παράμετροι που καθορίζουν τη σημασία του ασταθούς όρου και του ιξώδους όρου, σε σχέση με τον συναγωγικό όρο. (Finlay, 2001)

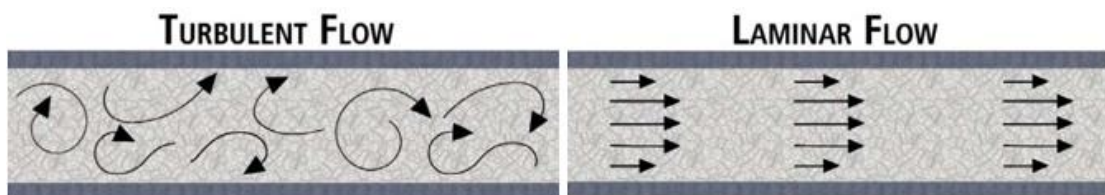
Ο αριθμός Reynolds (Re) είναι σημαντικός σε σχεδόν όλες τις ροές των βιολογικών ρευστών. Οι αδιάστατοι αριθμοί σχετίζουν δύο ή περισσότερα σημαντικά φαινόμενα που παίζουν ρόλο στην ροή που αναλύεται. Ο αριθμός Reynolds σχετίζει τις ολικές αδρανείς δυνάμεις που καθορίζουν την ροή με τις ιξώδεις δυνάμεις που την εμποδίζουν. Αυτό είναι σημαντικό μια και, προκειμένου να πραγματοποιηθεί η ροή, πρέπει να είναι παρούσα αρκετή δύναμη ώστε να υπερνικηθεί η αντίσταση του υγρού στη ροή.

Ο αριθμός Reynolds ορίζεται ως:

$$Re = \frac{\rho v d}{\mu} \quad (2.14)$$

όπου ρ είναι η πυκνότητα του υγρού, v είναι κάποια χαρακτηριστική ταχύτητα (π.χ. κεντρική ταχύτητα, μέγιστη ταχύτητα, ή άλλη), d είναι ένα χαρακτηριστικό μήκος της ροής (π.χ. το μήκος του καναλιού, η ακτίνα, η διάμετρος, ή άλλο), και μ είναι το δυναμικό ιξώδες του υγρού.

Ο αριθμός Reynolds προσφέρει επίσης ένα μέτρο των χαρακτηριστικών ροής. Χαμηλός αριθμός Reynolds τείνει να υποδεικνύει στρωτή ροή ενώ υψηλός τείνει να υποδεικνύει τυρβώδη ροή. Η μετατροπή από στρωτές σε τυρβώδεις ροές είναι δύσκολο να οριστεί μια και υπάρχουν πολλές ιδιότητες που επηρεάζουν τις ιδιότητές τους. Παρόλα ταύτα, για τέλειους σωλήνες, η ροή ξεκινά να γίνεται τυρβώδης όταν ξεπεράσει έναν αριθμό Reynolds περίπου 2300. Αληθινή τυρβώδης ροή όμως απαντάται μόνο σε ροές με έναν αριθμό Reynolds που είναι περίπου 10000. Ροές ανάμεσα σε αυτές τις δύο αξίες ονομάζονται μεταβατικές και παρουσιάζουν ιδιότητες και στρωτών και τυρβωδών ροών.



Εικόνα 9. (α) Τυρβώδης και (β) Στρωτή ροή

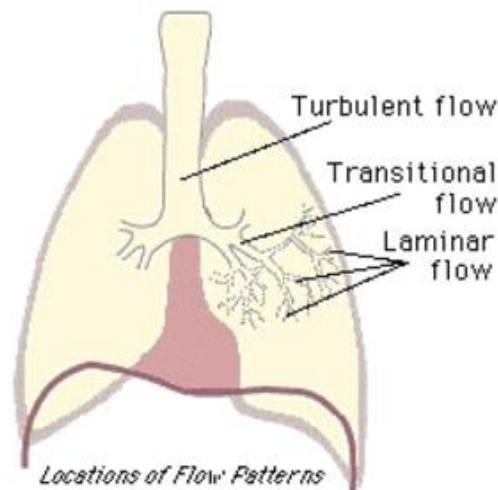
Η χαμηλή ταχύτητα αερίου στις περιφερειακές αεραγωγούς προωθεί την στρωτή ροή ενώ η επιτάχυνση που σχετίζεται με την μείωση στην επιφάνεια εγκάρσιας διατομής στους κεντρικούς αεραγωγούς προωθεί την τυρβώδη ροή.

Στην μηχανική ρευστών, η εξίσωση των Hagen–Poiseuille, είναι ένας φυσικός νόμος που δίνει την πτώση της πίεσης σε ένα υγρό που ρέει δια μέσω ενός μακρού κυλινδρικού σωλήνα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την ροή του αέρα στις πνευμονικές κυψελίδες ή για τη ροή δια μέσω μιας υποδερμικής βελόνας.

$$\Delta P = \frac{8\mu L Q}{\pi r^4} \quad (2.15)$$

Αυτή η εξίσωση υποθέτει: το υγρό είναι ασυμπίεστο και Νευτονικό, η ροή είναι στρωτή δια μέσω ενός σωλήνα σταθερής διατομής που είναι σημαντικά μακρύτερος από την διάμετρό του, και δεν υπάρχει επιτάχυνση του υγρού μέσα στον σωλήνα. Για ταχύτητες και διαμέτρους σωλήνα πάνω από μια τιμή, η πραγματική ροή του υγρού δεν είναι στρωτή αλλά τυρβώδης, οδηγώντας σε μεγαλύτερη πτώση πίεσης από αυτήν που υπολογίζεται από την εξίσωση Hagen–Poiseuille.

Ο αριθμός Reynolds είναι αρκετά υψηλός στον λάρυγγα και χαμηλός βαθιά στον πνεύμονα. Οι εσωτερικές ροές γίνονται τυρβώδεις σε υψηλούς αριθμούς Reynolds και στρωτές σε χαμηλούς. Έτσι, πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα ότι η τυρβώδης ροή είναι παρούσα στους άνω και κεντρικούς αεραγωγούς, αλλά δεν αναμένεται να υπάρχει στον βαθύ πνεύμονα. Πειραματικές παρατηρήσεις υποδεικνύουν την παρουσία τυρβώδους ροής στους άνω αεραγωγούς και την τραχεία, αλλά αυτή φθίνει γοργά όσο μεταγεται στον πνεύμονα (Simone & Ultmann, 1982) (Ultmann, 1985). Ακόμα και αν η τυρβώδης ροή δημιουργήθηκε μακράν του λάρυγγα στα οριακά άκρα των πρώτων γενεών κυψελίδων, αυτή η ροή δεν μπορεί να διατηρηθεί επί μακρόν ώστε να μεταχθεί σημαντικά στην επόμενη γενεά (Tennekes & Lumley, 1972).



Εικόνα 10. Περιοχές εξέλιξης των μοντέλων ροής.

Είναι λογικό να υποθεθεί ότι η τυρβώδης ροή παράγεται στους εξωθωρακικούς αεραγωγούς και μπορεί να μεταχθεί στις πρώτες γενεές του πνεύμονα. Όμως, προκειμένου να προβλεφθεί η εναπόθεση των φαρμακευτικών αερολυμάτων σε πνευμονικές περιοχές μακράν αυτών των περιοχών, θεωρείται η ροή στρωτή.

Ένας δεύτερος εξέχων αδιάστατος αριθμός για τις μηχανικές ροές των βιολογικών ρευστών είναι ο αριθμός Womersley, που σχετίζεται με την παλμικότητα της ροής. Ροές που έχουν κανονικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν τον χρόνο ταλάντωσής τους (π.χ. δεν είναι σταθερές), χαρακτηρίζονται ως παλμικές. Ο αριθμός Womersley είναι ο λόγος των ασταθών αδρανειακών δυνάμεων του υγρού προς τις ιξώδεις δυνάμεις και ορίζεται ως:

$$\alpha = \frac{\sqrt{\rho v \omega}}{\mu \left(\frac{v}{d^2}\right)} = d \left(\frac{\omega}{v}\right)^{1/2} \quad (2.16)$$

Ο αριθμός Strouhal είναι μια άλλη αδιάστατη παράμετρος σημαντική στις παλμικές ροές. Ορίζεται ως:

$$St = \frac{\tau U}{D} \tag{2.17}$$

Για αριθμό Strouhal μεγαλύτερο από 1, το υγρό θα κινείται ακολουθώντας την παλλόμενη συχνότητα της κινητήριας δύναμης. Όσο ο αριθμός Strouhal μειώνεται πέρα του 10^{-4} , η ταχύτητα του υγρού κυριαρχεί στην ταλάντωση και δεν αποβάλλονται σχεδόν καθόλου δίνες. Για ενδιάμεσους αριθμούς Strouhal, δημιουργούνται ταχύτατα μια πληθώρα από δίνες που αποβάλλονται στην ροή του υγρού.

Ο λόγος Re/St είναι ένα μέτρο της σημαντικότητας του ασταθούς όρου συγκρινόμενου με τον ιξώδη όρο, όπου $\nu = \mu/\rho$ είναι το κινητικό ιξώδες. Για μεγάλες αξίες του Re/St περιμένει κανείς η αστάθεια να είναι σημαντική σε σχέση με τις ιξώδεις δυνάμεις, ενώ για μικρές αξίες περιμένει η αστάθεια να μην έχει σημασία.

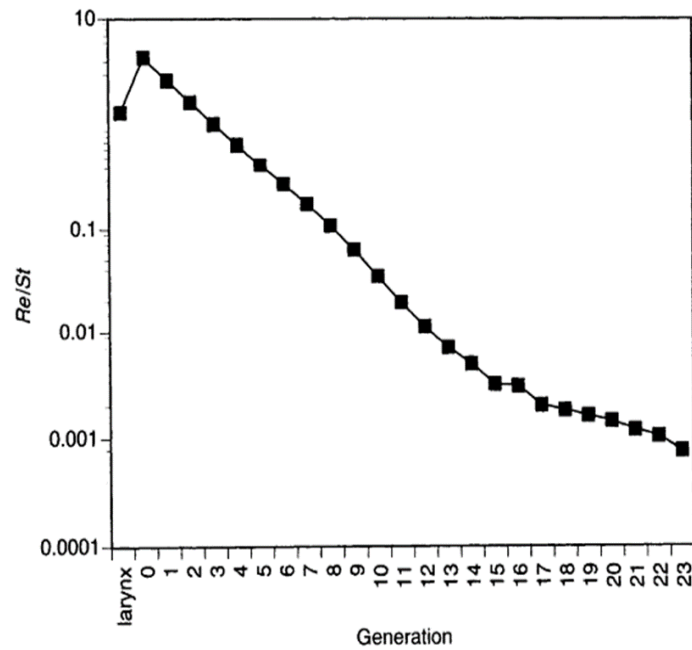
Η παράμετρος Womersley ορίζεται χρησιμοποιώντας τον αριθμό Reynolds και Strouhal ως:

$$\alpha = \left(\frac{Re}{St}\right)^{1/2} \tag{2.18}$$

Όταν $\alpha < 1$, το υγρό μπορεί να αναπτυχθεί πλήρως κατά τη διάρκεια ενός κύκλου ροής (ένας κύκλος ροής ορίζεται ως η περίοδος της συχνότητας των παλμών μέσα στο πεδίο ροής). Όσο το α αυξάνει (>10), η ροή δεν αναπτύσσεται πλήρως. Ο αριθμός Womersley είναι σημαντικός στη μηχανική των βιορευστών μια και σχεδόν το σύνολο της ροής στα μεγάλα αμοφόρα αγγεία έχει κάποια παλμικότητα. (Rubenstein, Yin, & Frame, 2015)

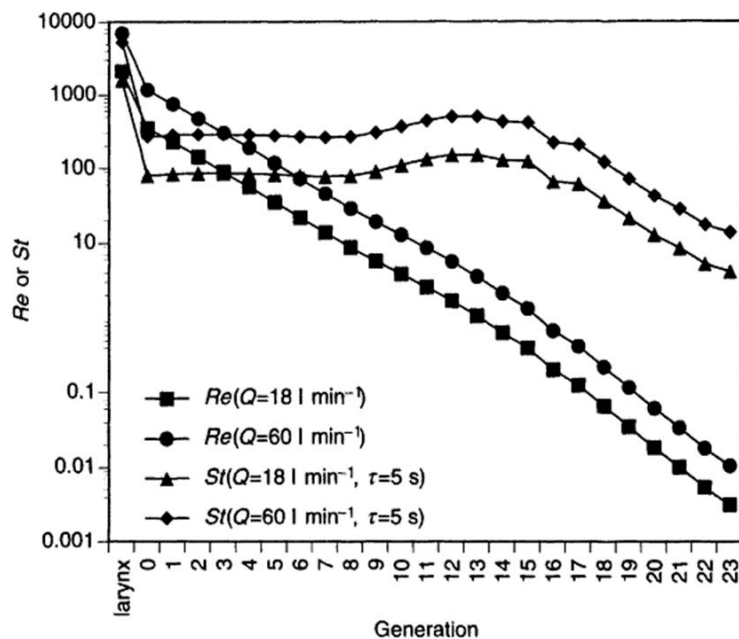
Πίνακας 3. Αδιάστατες παράμετροι ροής κατά μήκος ενός ιδεατού διχοτομημένου αδενοκυμελιδικού δέντρου για κανονικές συνθήκες αναπνοής ($Q_0=0,16 \times 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}$, $f=0,25 \text{ Hz}$) και σε συνθήκες αναπνευστικής δυσχέρειας ($Q_0=0,16 \times 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}$, $f=3 \text{ Hz}$).

Acinar generation z_a	Quiet breathing		Heavy breathing	
	Re	α	Re	α
0	1,0	0,13	10,1	0,46
1	0,5	0,13	5,0	0,46
2	0,3	0,12	2,6	0,45
3	0,16	0,11	1,6	0,37
4	0,08	0,11	0,8	0,35
5	0,04	0,09	0,4	0,32
6	0,02	0,09	0,2	0,31
7	0,01	0,08	0,1	0,29
8	7×10^{-3}	0,07	0,07	0,27



Εικόνα 11. Η αναλογία του αριθμού Reynolds με τον αριθμό Strouhal συναρτίζει της γενεάς του πνεύμονα για την εξιδανικευμένη γεωμετρία πνεύμονα.

Το παρακάτω σχήμα δείχνει τους αριθμούς Re και St για ένα ιδανικό μοντέλο πνεύμονα για ήρεμη αναπνοή.



Εικόνα 12. Reynolds και Strouhal συναρτίζει του αριθμού γενεάς τη εξιδανικευμένης γεωμετρίας του πνεύμονα για δυο διαφορετικές παροχές.

Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα της Εικ.11 και 12, βλέπουμε ότι οι ασταθείς όροι είναι μικροί σε σχέση με τους συναγωγικούς όρους (που είναι σημαντικοί στους εγγύτερους τραχειοβρογχικούς αεραγωγούς) ή σε σχέση με τους ιξώδης όρους (που είναι σημαντικοί στις απομακρυσμένες τραχειοβρογχικές περιοχές και στις κυψελίδες). Έτσι, η ρευστομηχανική που σχετίζεται με την εισπνοή φαρμακευτικών αερολυμάτων γίνεται καλύτερα αντιληπτή με την κατάργηση του ασταθούς όρου στις εξισώσεις (εκτός φυσικά στον στοματοφάρυγγα όπου

υπάρχει τύρβη που είναι κατ' ορισμό ασταθής). Αν πούμε ότι ο λόγος dU/dt ισούται με U' και αδιαστοτοποιώντας τον ασταθή όρο της Navier-Stokes, τότε:

$$\varepsilon \frac{\partial v'}{\partial t'} + v' \cdot \nabla v' = -\nabla p' + \frac{1}{Re} \nabla^2 v' \quad (2.19)$$

όπου

$$\varepsilon = \frac{DU'}{U^2} \quad (2.20)$$

(Pedley, 1976). Το ε δίνει μια ένδειξη της σημασίας του ασταθούς όρου σε σχέση με τον συναγωγικό όρο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διαφορετικούς χρόνους σε μια αναπνοή.

Εφόσον ο συναγωγικός όρος είναι σημαντικός μόνο στην εξωθωρακική περιοχή και στους άνω τραχειοβρογχικούς αεραγωγούς, η παράμετρος ε είναι πιο σημαντική σε αυτές τις περιοχές. Στις απομακρυσμένες τραχειοβρογχικές και κυψελιδικές περιοχές, μπορούμε να πολλαπλασιάσουμε το Eq. με το Re και με την παράμετρο εRe θα έχουμε μια ένδειξη της σημαντικότητας των ασταθών όρων σε σχέση με τους ιξώδεις όρους.

Οι Isabey et al. (1986) κατόρθωσαν να συλλέξουν πειραματικά δεδομένα κεντρικών αεραγωγών σε μοντέλα αεραγωγών και βρήκαν η αστάθεια είναι σημαντική τη στιγμή της μηδενικής ροής όταν η εκπνοή σταματά και ξεκινά η εισπνοή (ή και αντίθετα). Παρόλα ταύτα, ο χρόνος στον οποίο η αστάθεια είναι σημαντική είναι μόνο ένα μικρό ποσοστό του ήρεμου αναπνευστικού κύκλου, και έτσι, μπορούμε να την θεωρήσουμε αμελητέα ποσότητα στην μελέτη της εναπόθεσης των φαρμακευτικών αερολυμάτων κατά την εισπνοή.

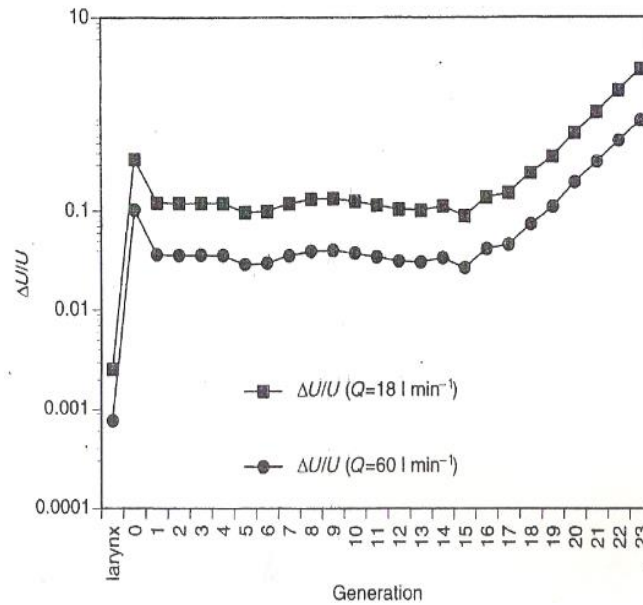
Το U' είναι η τυπική αξία του dU/dt όταν ένα σωματίδιο είναι σε μια συγκεκριμένη γενεά. Ο χρόνος που ένα σωματίδιο βρίσκεται σε μια συγκεκριμένη γενεά προσεγγίζεται ως :

$$\Delta t = \frac{L}{U} \quad (2.21)$$

όπου το L είναι το μήκος της γενεάς και το U είναι η μέση ταχύτητα του υγρού όταν το σωματίδιο βρίσκεται σε αυτήν την γενεά. Η παράμετρος

$$\frac{\Delta U}{U} = \frac{U' \Delta t}{U} = \frac{LU'}{U^2} \quad (2.22)$$

μπορεί να καθορίσει κατά πόσον η αστάθεια στην κίνηση του υγρού είναι σημαντική στο να προβλέψει την εναπόθεση σωματιδίων. Μικρές αξίες $\Delta U/U$ υποδεικνύουν ότι ένα σωματίδιο θα υποστεί λίγες εναλλαγές στο πεδίο ταχύτητας καθώς ταξιδεύει δια μέσω της γενεάς. Άρα, η εναπόθεση σε αυτή τη γενεά, θα είναι παρόμοια με αυτήν που προβλέπεται με τη χρήση μιας σταθερής ταχύτητας ίσης με την ταχύτητα την συγκεκριμένη στιγμή του αναπνευστικού κύκλου. Αν το $\Delta U/U$ δεν είναι μικρό, τότε είναι χρήσιμη η χρήση ενός ασταθούς πεδίου ταχύτητας προκειμένου να προβλεφθεί η εναπόθεση σωματιδίων σε αυτήν την γενεά. (Finlay, 2001)



Εικόνα 13. Η παράμετρος $\Delta U/U$ συναρτήσει της γενεάς του πνεύμονα.

Ο αριθμός Prandtl (Pr) είναι ο λόγος της διάχυσης της ορμής προς τη διάχυση της θερμότητας και παρέχει κριτήρια για κατά πόσον η ροή θα μεταφέρει μια σημαντική ποσότητα θερμότητας στο περιβάλλον δοχείο ή αν θα διατηρήσει τη θερμότητά της. Ο αριθμός Prandtl ορίζεται ως:

$$Pr = \frac{\mu C_p}{k} \tag{2.23}$$

όπου το C_p είναι η ειδική θερμότητα του υγρού και το k είναι ο συντελεστής της θερμικής μετάδοσης. Όσο ο αριθμός Prandtl μειώνεται κάτω από το 1, το υγρό δεν θα διατηρήσει πολύ καλά την θερμοκρασία του, για παράδειγμα, το υγρό θα μεταδώσει μεγάλες ποσότητες θερμοκρασίας στον περιβάλλοντα ιστό. Για μεγάλους αριθμούς Prandtl, ισχύει το αντίθετο.

2.2 Στατική Μηχανική του Αναπνευστικού συστήματος

Ως στατική συμπεριφορά του αναπνευστικού συστήματος χαρακτηρίζεται η κατάσταση εν απουσία ροής. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, η όποια πίεση εξασκείται στο αναπνευστικό σύστημα βρίσκει αντίθετες τις ελαστικές δυνάμεις (P_{el}) (Gregoretti & Ranieri, 2011). Κατά τη διάρκεια της ροής, αυτή η πίεση προσεγγίζει την κυψελιδική πίεση (P_{alv}) που, σε περίπτωση διακοπής του αέρα, ισούται με την πίεση ανοίγματος των αεραγωγών (P_{ao}):

$$P_{el} = P_{ao} = P_{alv} \tag{2.24}$$

Το ελαστικό στοιχείο του αναπνευστικού συστήματος (rs) αποτελείται από δύο κατασκευές, το θωρακικό τοίχωμα (w) και τους πνεύμονες (l). Οι δυνάμεις που εξασκούνται πάνω σε αυτές τις δύο κατασκευές μπορούν να υπολογιστούν μια και οι πνεύμονες και ο θώρακας συμπεριφέρονται ως ελατήρια σε σειρά

$$P_{el,rs} = P_{el,w} + P_{el,l} \quad (2.25)$$

Η ολική πίεση διάτασης που εφαρμόζεται στον πνεύμονα με συστολή των εισπνευστικών μυών ή με αερισμό θετικής πίεσης εκπροσωπείται από διατοιχωματικές δυνάμεις που ονομάζονται διαπνευμονική πίεση (P_L). Αυτή ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ κυψελιδικής πίεσης (P_{alv}) και ενδοϋπεζωκοτικής πίεσης (P_{ip})

$$P_L = P_{alv} - P_{ip} \quad (2.26)$$

Η πίεση κατά μήκος του θωρακικού τοιχώματος (διαθωρακική πίεση P_{TT}) καθορίζεται από τη διαφορά μεταξύ της ενδοϋπεζωκοτικής πίεσης και της ατμοσφαιρικής πίεσης P_{atm} :

$$P_{TT} = P_{ip} - P_{atm} \quad (2.27)$$

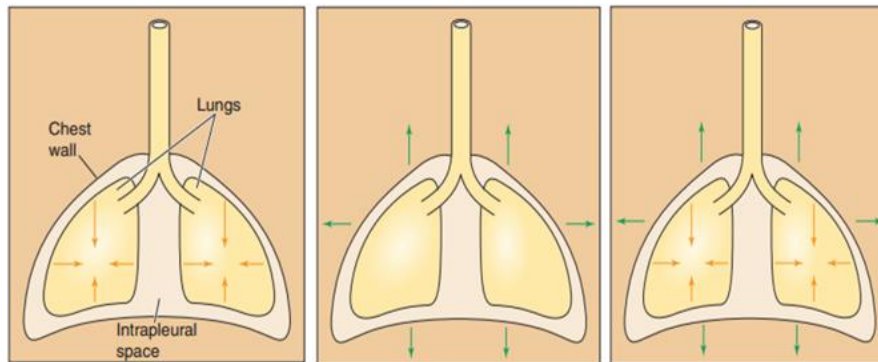
Μια και χρησιμοποιείται ως σημείο αναφοράς για όλες τις άλλες πιέσεις, η ατμοσφαιρική πίεση θεωρείται μηδενική και άρα

$$P_{TT} = P_{ip} \quad (2.28)$$

Η στατική πίεση κατά μήκος όλου του αναπνευστικού συστήματος (transrespiratory pressure, P_{TR}) με απουσία ροής και υποθέτοντας ότι η πίεση στην είσοδο του αεραγωγού (P_{ao}) ισούται με την κυψελιδική πίεση, συνοψίζεται ως εξής:

$$P_{TR} = P_L + P_{TT} = (P_{ao} - P_{pl}) + (P_{pl} - P_{atm}) = P_{ao} \quad (2.29)$$

(Wolfe & Sorbello, 2006). Ο πνευμονικός όγκος καθορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος. Όταν οι πνεύμονες βρίσκονται μέσα στην θωρακική κοιλότητα παρουσιάζουν μια φυσική τάση να συμπτυχθούν, η οποία ονομάζεται τάση ελαστικής επαναφοράς.



Εικόνα 14. Η τάση ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα αντιτίθεται αυτήν του θωρακικού τοιχώματος. Τα βέλη που τραβούν τον πνεύμονα προς τα μέσα αντιπροσωπεύουν τη δύναμη ελαστικής επαναφοράς. Οι δυνάμεις που δρουν προς την αντίθετη κατεύθυνση οφείλουν να αντισταθμίσουν αυτήν ακριβώς τη δύναμη ελαστικής επαναφοράς προκειμένου να αποφευχθεί η σύμπτωση του πνεύμονα.

Το θωρακικό τοίχωμα παρουσιάζει τάση ελαστικής επαναφοράς, η οποία έχει αντίθετη κατεύθυνση από αυτή των πνευμόνων και τείνει να εξωθήσει το θωρακικό τοίχωμα προς τα έξω. Επομένως η θωρακική κοιλότητα μπορεί να διατηρήσει το φυσιολογικό της όγκο μόνο εάν στο θωρακικό τοίχωμα εφαρμόζεται μια ίση αλλά αντίθετη δύναμη η οποία θα έλκει το θωρακικό τοίχωμα προς τα μέσα. Έτσι διαμορφώνεται μια κατάσταση αλληλεπίδρασης μεταξύ πνευμόνων και θωρακικού τοιχώματος. Στην θέση ισορροπίας η προς τα έξω δύναμη

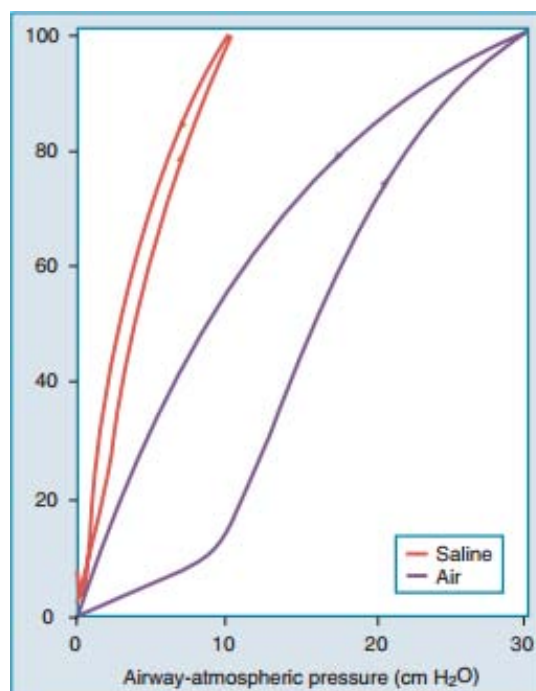
ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων αντισταθμίζεται από την προς τα έξω δύναμη ελαστικής επαναφοράς του θωρακικού τοιχώματος. Επειδή οι πνεύμονες και το θωρακικό τοίχωμα τείνουν να κινηθούν προς αντίθετες κατευθύνσεις, η πίεση μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα – δηλαδή η ενδοϋπεζωκοτική πίεση– είναι μικρότερη από την βαρομετρική πίεση.

Η πνευμονική συστολή είναι η δύναμη σύμπτυξης του πνεύμονα. Είναι μια κατάσταση ισορροπίας με την διαπνευμονική πίεση διάτασης να ξεκινά από το θωρακικό τοίχωμα και τους εισπνευστικούς μύωνες και παράγεται από :

1. Ένταση που μεταφέρεται από το πνευμονικό παρέγχυμα, συμπεριλαμβανομένου του δικτύου κολλαγόνου που επεκτείνεται από τα κυψελιδικά διαφράγματα στον σπλαχνικό υπεζωκότα.
2. Επιφανειακές δυνάμεις που πηγάζουν από τις διεπιφάνειες αερίων και υγρών στις απομακρυσμένες πνευμονικές μονάδες.

Οι επιφανειακές δυνάμεις (π.χ. η επιφανειακή τάση) δημιουργούνται επειδή τα υγρά μόρια που είναι σε επαφή με τον αέρα προσπαθούν να εξοικονομήσουν ενέργεια με το να μειώσουν την περιοχή που προσφέρεται για αλληλεπίδραση. Στον πνεύμονα, η δύναμη λειτουργεί παράλληλα με τα κυψελιδικά διαφράγματα και εξισορροπεί ένα ελικοειδές σύστημα ινών που υποστηρίζει τους κυψελιδικούς πόρους και δημιουργεί κυψελιδικούς δακτυλίους εισόδου.

Επιφάνειες υγρών που καλύπτονται από επιφανειοδραστικές ουσίες, παρουσιάζουν το φαινόμενο της υστέρησης, δηλαδή η ελάττωση της επιφανειακής τάσης που επιφέρουν οι ουσίες αυτές γίνεται μεγαλύτερη, αν προηγηθεί μια παροδική αύξηση της επιφάνειας που καλύπτουν. Οι δυνάμεις ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα καθορίζονται από τις ελαστικές δυνάμεις που ασκούν οι πνευμονικοί ιστοί και από τις επιφανειοδραστικές ουσίες του πνεύμονα. Αυτό γίνεται εμφανές στην Εικόνα 15, όπου συγκρίνονται καμπύλες πίεσεως-όγκου πνεύμονα που είναι γεμάτος με φυσιολογικό ορό ή αέρα. Στον πνεύμονα που είναι γεμάτος αέρα παρατηρείται το φαινόμενο της υστέρησης : Μεγαλύτερες δυνάμεις απαιτούνται για την εκπτώξη του πνεύμονα κατά της εισπνοής απ' ότι κατά την εκπνοή, δηλαδή η δύναμη ελαστικής επαναφοράς για τον ίδιο όγκο είναι μεγαλύτερη κατά την εισπνοή και μικρότερη κατά την εκπνοή. Αντιθέτως, όταν ο πνεύμονας είναι γεμάτος με φυσιολογικό ορό, οι επιφανειοδραστικές ουσίες εξουδετερώνονται και δεν παρατηρείται υστέρηση.



Εικόνα 15. Γραφική παράσταση P-V, ενός απομονωμένου πνεύμονα διογκωμένου με αέρα (μωβ) και με φυσιολογικό ορό (κόκκινο). Στην περίπτωση που είναι γεμάτος με αέρα είναι εμφανής η υστέρηση.

Όπως υποδεικνύεται και από την Εικόνα 15 , η δραστική μείωση της επιφανειακής τάσης έχει δύο σημαντικές επιπτώσεις στην μηχανική του πνεύμονα:

1. Παρατηρείται μία μείωση περίπου 50% στην πίεση επαναφοράς σε όλους τους πνευμονικούς όγκους
2. Η διαφορά στην πίεση επαναφοράς μεταξύ εισπνοής – εκπνοής (υστέρηση) κατά κύριο λόγο εξαλείφεται

Τα ευρήματα υποδεικνύουν πως η επιφανειακή τάση δεν είναι απλά μια σημαντική πηγή πνευμονικής ελαστικής επαναφοράς μα και πως η πίεση επαναφοράς διαφέρει ανάλογα με τον όγκο, το ιστορικό διακύμανσης όγκου, και τον χρόνο.

Η επιφανειακή τάση είναι υπεύθυνη για ένα μεγάλο μέρος της τάσης ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα. Η επιφανειακή τάση είναι μέτρο της δύναμης που αναπτύσσεται από την αλληλεπίδραση των επιφανειών ύδατος και αέρα και η οποία κρατά τα μόρια της υδάτινης επιφάνειας μαζί.

$$T = \frac{F}{l} \tag{2.30}$$

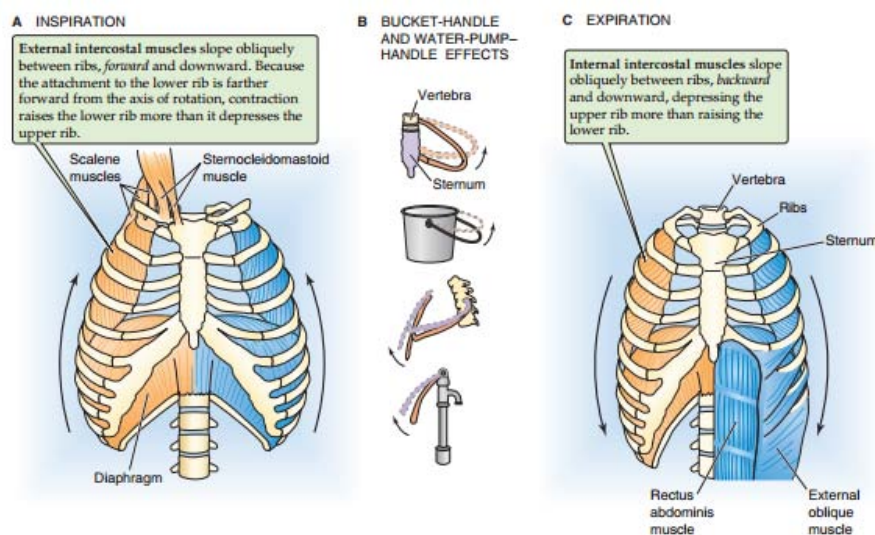
Σύμφωνα με το νόμο του Laplace, η πίεση (P) που είναι απαραίτητη για να φουσκώσει μια φούσκα σχετίζεται άμεσα με την επιφανειακή τάση (T) και είναι αντιστρόφως ανάλογη της ακτίνας καμπυλότητας (r):

$$P = \frac{2T}{r} \tag{2.31}$$

Εφαρμοζόμενο στον πνεύμονα, κάτι τέτοιο υποδεικνύει ότι αλλαγές στις κυψελιδικές διαστάσεις σε χαμηλούς πνευμονικούς όγκους θα προωθούσαν κυψελιδική κατάρρευση εάν δεν υπήρχαν οι επιφανειοδραστικές ιδιότητες μείωσης της επιφανειακής τάσης. Ενδεικτικά, η

τριχοειδής πίεση, για τυπική διάμετρο κυψελίδας ~200μm, και επιφανειακή τάση ίση με του νερού (0,070 N/m) είναι 0,7 MPa, ενώ στην περίπτωση που είναι σημαντικά μειωμένη λόγω επιφανειοδραστικών (0,020 N/m) είναι 0,2 MPa.

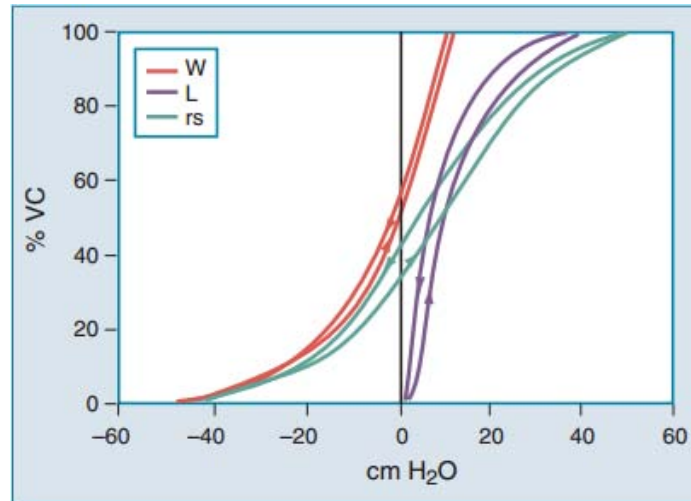
Ο χώρος της υπεζωκοτικής κοιλότητας αντιπροσωπεύει ένα σχετικό κενό. Αυτό το κενό δεν είναι ομοιόμορφο σε όλη την έκταση του ενδοϋπεζωκοτικού χώρου. Όταν το άτομο είναι όρθιο, το κενό είναι μεγαλύτερο (δηλ. η ενδοϋπεζωκοτική πίεση είναι μικρότερη) στην κορυφή των πνευμόνων και προοδευτικά ελαττώνεται σε χαμηλότερες τιμές προς τις βάσεις των πνευμόνων. Υπολογίζεται πως η τιμή της ενδοϋπεζωκοτικής πίεσης (P_{ip}) σε οποιαδήποτε υπεζωκοτική κοιλότητα είναι μικρότερη της ατμοσφαιρικής πίεσης. Η κλίση της P_{ip} από την κορυφή προς την βάση αποδίδεται στη βαρύτητα και στην στάση του σώματος. Οι εισπνευστικοί μύες εκπύσσουν το θωρακικό τοίχωμα κι αυξάνουν την τάση ελαστικής επαναφοράς του θωρακικού τοιχώματος, με την P_{ip} να μειώνεται. Οι πνεύμονες εκτίθενται στην αύξηση της αρνητικής πίεσης με αποτέλεσμα να εκπύσσονται παθητικά. Οι δυο ομάδες που ευθύνονται για την λειτουργία της ήρεμης εισπνοής αποκαλούνται κύριοι εισπνευστικοί μύες. Η σύσπαση των έξω μεσοπλευρίων μυών έχει δυο συνέπειες. Πρώτον, σταθεροποιεί τις πλευρές και τους ιστούς που βρίσκονται ανάμεσα σε αυτές, ώστε να μπορούν να υποστούν την αύξηση της αρνητικής P_{ip} . Δεύτερον, προκαλεί αύξηση της εγκάρσιας και προσθοπίσθιας διαμέτρου της θωρακικής κοιλότητας. Η αύξηση της εγκάρσιας διαμέτρου της θωρακικής κοιλότητας ονομάζεται φαινόμενο “χειρολαβής κάδου” (“bucket-handle” effect) και οφείλεται στην προς τα άνω κι έξω περιστροφή όλων των πλευρών από την 2^η μέχρι την 10^η, που προκαλείται από τη δράση των έξω μεσοπλευρίων μυών. Η αύξηση στην προσθοπίσθια διάμετρο της θωρακικής κοιλότητας ονομάζεται φαινόμενο “αντλίας ύδατος” (“water-pump” effect) και οφείλεται στην προς τα άνω κι έξω στροφή του στέρνου που προκαλείται από τις άνω πλευρές.



Εικόνα 16. Η δράση των κύριων αναπνευστικών μυών.

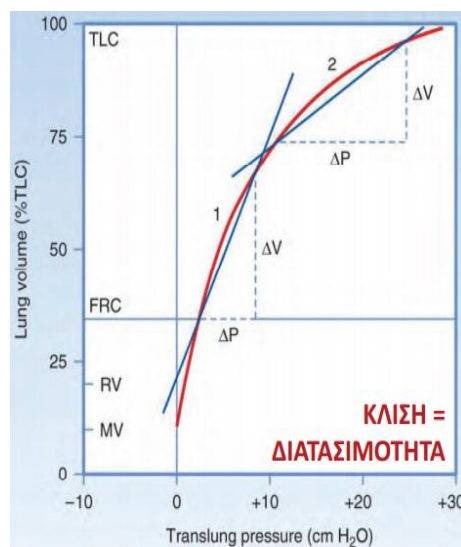
Η καμπύλη P-V ενός στατικού αναπνευστικού συστήματος μετράται συχνά σε μηχανικά υποστηριζόμενους ασθενείς προκειμένου να βγουν συμπεράσματα για τις μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων. Η καμπύλη P-V προκύπτει με την έκπτυξη και την σύμπτυξη του αναπνευστικού συστήματος μεταξύ υπολειπόμενου όγκου και ολικής πνευμονικής χωρητικότητας. Επειδή οι σχέσεις της έκπτυξης και της σύμπτυξης διαφέρουν μεταξύ τους, η καμπύλη που προκύπτει αποκαλείται βρόχος πίεσης-όγκου. Ο βρόχος P-V του αναπνευστικού

συστήματος είναι το άθροισμα των κατά μέρους πνευμονικών και θωρακικών δακτυλίων. Εφόσον κατά την διάρκεια της κανονικής αναπνοής (30% με 70% ζωτικής χωρητικότητας), η σχέση μεταξύ της ελαστικής πίεσης και του όγκου είναι γραμμική, οι ελαστικές ιδιότητες του συστήματος μπορούν να οριστούν από μια σταθερά που ονομάζεται ελαστικότητα (elastance). Το ακόλουθο σχήμα δείχνει τις καμπύλες P-V των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος.



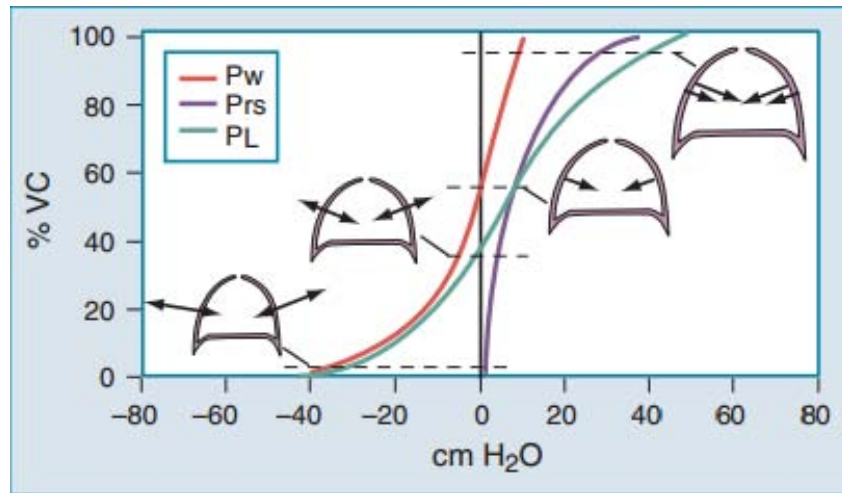
Εικόνα 17. Καμπύλη P-V (διάγραμμα Rahn) του ολικού αναπνευστικού συστήματος (rs) και των επιμέρους βρόγχων του θωρακικού τοιχώματος (w) και του πνεύμονα (l)

Ο όρος διατασιμότητα (compliance) χρησιμοποιείται πιο συχνά και είναι το αντίθετο της ελαστικότητας. Η διατασιμότητα ενός στατικού αναπνευστικού συστήματος καθορίζεται από την κλίση της καμπύλης P-V. Σε υψηλούς όγκους, η διατασιμότητα του συστήματος μειώνεται (η καμπύλη είναι κοίλη προς τον άξονα της πίεσης), επειδή ο πνεύμονας πλησιάζει την ολική χωρητικότητα. Αντίθετα, η καμπύλη P-V στο θωρακικό τοίχωμα παραμένει γραμμική στους υψηλούς όγκους.



Εικόνα 18. Υπολογισμός Διατασιμότητας από την κλίση της καμπύλης P-V

Σε χαμηλούς πνευμονικούς όγκους, η μείωση της διατασιμότητας του θωρακικού τοιχώματος είναι αυτή που κατά κύριο λόγο συμβάλει στην χαμηλή διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος. Σε όγκο 60% της ζωτικής χωρητικότητας, το θωρακικό τοίχωμα φτάνει σε μία «κατάσταση ηρεμίας» δηλαδή, δεν εξασκεί δύναμη στους πνεύμονες και η ενδοϋπεζωκοτική πίεση είναι ατμοσφαιρική. Σε μια κανονική αναπνοή, οι καμπύλες P-V των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος είναι παρόμοιες. Το σχήμα δείχνει την εξάρτηση από τον όγκο των προς τα έσω και προς τα έξω κατευθυνόμενων δυνάμεων του αναπνευστικού συστήματος κατά την διάρκεια της διάτασης.



Εικόνα 19. Στατικές καμπύλες P-V του θωρακικού τοιχώματος (P_w), των πνευμόνων (P_L), και του αναπνευστικού συστήματος (P_{rs}). Τα βέλη υποδεικνύουν την κατεύθυνση της ελαστικής επαναφοράς.

2.3 Δυναμική Συμπεριφορά του Αναπνευστικού συστήματος

Το μοντέλο του αναπνευστικού συστήματος αναπτύχθηκε από ένα βασικό μονοδιάστατο σύστημα που απεικονίζεται από ένα σώμα με ένα ελατήριο στο οποίο αναπτύσσονται δυνάμεις. Με την εφαρμογή δύναμης η ανταπόκριση του συστήματος χαρακτηρίζεται από την μετατόπιση, ταχύτητα, και επιτάχυνση ενός σώματος με μάζα M . Η εξίσωση κίνησης για ένα τρισδιάστατο πνευμονικό σύστημα γράφεται ως:

$$P(t) = E(V(t)) + R\dot{V}(t) + I\ddot{V}(t) \quad (2.32)$$

Όπου το $P(t)$ είναι η πίεση που ασκείται στο σύστημα σε δεδομένο χρόνο, E είναι η ελαστικότητα (αντίθετη της διατασιμότητας, $1/C$), και R είναι η σταθερά αντίστασης. Ο τρίτος όρος της εξίσωσης περιγράφει την πίεση που απαιτείται για να επιταχυνθούν ιστοί και αέρια στον αεραγωγό, κάτι που είναι πολύ σημαντικό κάτω από ορισμένες συνθήκες όπως ο βήχας ή ο ταλαντευτικός αερισμός. Η σταθερά αδράνειας (I) σχετίζει την πίεση με την γραμμική επιτάχυνση (\ddot{V}). Ο τρίτος όρος, συνήθως, παραλείπεται σε αυτό το μοντέλο του αναπνευστικού συστήματος μια και οι δυνάμεις αδράνειας είναι αμελητέες κατά την διάρκεια της ήρεμης αναπνοής και στις περισσότερες μορφές μηχανικής υποστήριξης. Έτσι, στις περισσότερες εφαρμογές, το αναπνευστικό μοντέλο που προκύπτει από την εξίσωση της κίνησης λαμβάνει

υπόψη μόνο τα ελαστικά στοιχεία και την αντίσταση ροής που αντιτίθενται σε εφαρμοζόμενη πίεση και σε δεδομένο χρόνο:

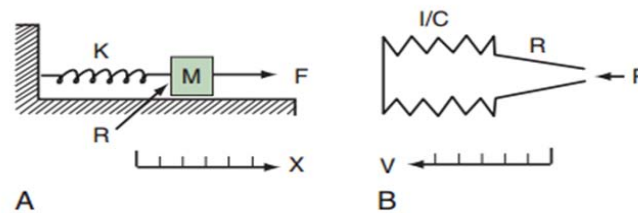
$$P_{(t)} = E(V_{(t)}) + R\dot{V}_{(t)} \quad (2.33)$$

Που μπορεί επίσης να εκφραστεί ως :

$$P_{(t)} = \frac{1}{C}(V_{(t)}) + R\dot{V}_{(t)} \quad (2.34)$$

Σε αυτό το μοντέλο, κάθε ενέργεια που εφαρμόζεται στο αναπνευστικό σύστημα, ή αποθηκεύεται ως ελαστική ενέργεια, ή σκεδάζεται ως ενέργεια αντίστασης. Το σχήμα δίνει ένα τρισδιάστατο μοντέλο του αναπνευστικού συστήματος όπως αυτό σχετίζεται με την εξίσωση της κίνησης.

Αυτό το μοντέλο της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος είναι χρήσιμο επειδή, στην φυσιολογική λειτουργία, οι σχέσεις ανάμεσα στην πίεση, όγκο, και ροή των αεραγωγών μπορούν να προσεγγιστούν με ευθείες γραμμές. Γραμμικές μονοχωρητικές αναλογίες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για την απεικόνιση της μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης μια και η πίεση που εφαρμόζεται στους πνεύμονες και στο θωρακικό τοίχωμα μπορεί να μετρηθεί και να επιδειχθεί με ευκολία.



Εικόνα 20. Μηχανικά ανάλογα της εξίσωσης της κίνησης. Α. Σύστημα μονοκατευθυντήριας κίνησης. Β. Τρισδιάστατο σύστημα

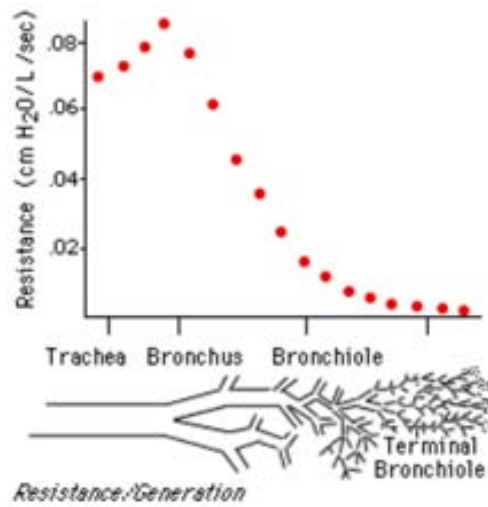
Όταν υπάρχει ροή αέρα απαιτείται δύναμη για την εξασφάλιση ενός συγκεκριμένου όγκου των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος, αλλά κι επιπλέον δύναμη για την υπερνίκηση της αδράνειας και της αντίστασης των ιστών και των μορίων του αέρα.

Κατά τη διάρκεια της εισπνοής οι δυνάμεις που ασκούνται τείνουν να ανοίξουν περαιτέρω τους αεραγωγούς, ενώ κατά την εκπνοή τείνουν να τους κλείσουν, περιορίζοντας έτσι τη ροή του αέρα. Για συγκεκριμένο όγκο πνεύμονα, ο ρυθμός ροής του αέρα που εκπνέεται, αυξάνεται μέχρι μια μέγιστη τιμή και στη συνέχεια παραμένει σταθερός –μπορεί, μάλιστα, να μειωθεί ελάχιστα με αύξηση της δύναμης που ασκείται για την εκπνοή.

Η ροή του αέρα στους πνεύμονες είναι ανάλογη της ροής του ρεύματος σε ένα ηλεκτρικό κύκλωμα. Ο νόμος του Ohm για τη ροή του αέρα, είναι παρόμοιος με τον νόμο του Ohm για ένα ηλεκτρικό κύκλωμα. Η διαφορά δυναμικού αντικαθίσταται από την διαφορά πίεσης ΔP και το ρεύμα αντικαθίσταται από το ρυθμό ροής όγκου $\Delta V/\Delta t$. Η αντίσταση των αεραγωγών ισούται :

$$R_{AW} = \frac{\Delta P}{\dot{V}} = \frac{P_{atm} - P_A}{\dot{V}} \quad (2.35)$$

Μονάδες της αντίστασης των αεραγωγών R_{AW} είναι η πίεση ανά μονάδα ρυθμού ροής ($Pa/lit/sec$ ή $cm H_2O/lit/sec$). Τυπικές τιμές της αντίστασης των αεραγωγών σε ενήλικους είναι $R_{AW}=330 Pa/lit/sec$ ή $3,3 cm H_2O/lit/sec$.



Εικόνα 21. Αντίσταση των αεραγωγών ως συνάρτηση της κάθε γενιάς. Σε ένα κανονικό πνεύμονα, το μεγαλύτερο μέρος της αντίστασης στην ροή του αέρα εμφανίζεται στις πρώτες οκτώ γενιές.

Η παραπάνω εξίσωση έχει εφαρμογή μόνο όταν η κίνηση του αέρα είναι γραμμική. Για στρωτή ροή η αντίσταση είναι μικρή δηλαδή, μικρή πίεση αρκεί για να προκαλέσει μια συγκεκριμένη ροή. Η αντίσταση κατά την στρωτή ροή υπολογίζεται με μια αναδιάταξη του νόμου του Poiseuille :

$$R_{AW} = \frac{8}{\pi} \cdot \frac{\nu l}{r^4} \tag{2.36}$$

Η R_{AW} εξαρτάται από τις διαστάσεις του αγωγού και το ιξώδες του αερίου. Στην πραγματικότητα, η κατάσταση είναι περισσότερο πολύπλοκη, λόγω της πολυπλοκότητας των αεραγωγών. Η μεγαλύτερη αντίσταση ασκείται στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς. Η αντίσταση των αεραγωγών που βρίσκονται στην περιοχή της μύτης είναι περίπου το 50% της συνολικής αντίστασης

Για την τυρβώδη ροή η αντίσταση είναι σχετικά μεγάλη. Συγκρινόμενη με την στρωτή ροή, εδώ χρειάζεται μια πολύ μεγαλύτερη πίεση για να παραχθεί ο ίδιος ρυθμός ροής. Επειδή η σχέση πίεσης- ροής σταματά να είναι γραμμική κατά την τυρβώδη ροή δεν υπάρχει απλή εξίσωση που να υπολογίζει την αντίστασή της.

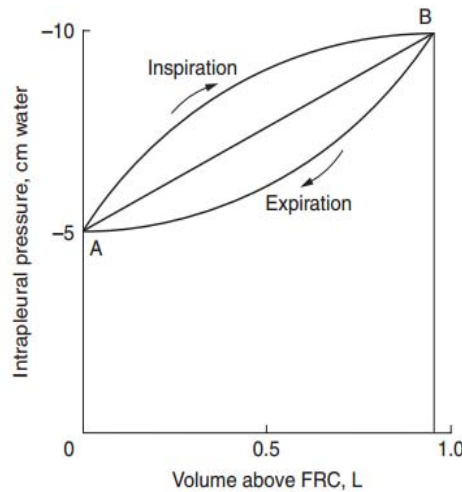
Παρότι ένας μικρός αεραγωγός παρέχει περισσότερη αντίσταση από έναν μεγάλο αεραγωγό, η αντίσταση στην ροή του αέρα εξαρτάται από τον αριθμό των παράλληλων παρόντων οδών. Για αυτόν τον λόγο, οι μεγάλοι και ιδιαίτερα οι μεσαίοι αεραγωγοί παρέχουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ροή από τους πολυάριθμους μικρούς αεραγωγούς.

Η αντίσταση των αεραγωγών φθίνει όσο μεγαλώνει ο πνευμονικός όγκος γιατί οι αεραγωγοί εκτείνονται όσο φουσκώνουν οι πνεύμονες και μεγαλύτεροι αεραγωγοί έχουν μικρότερη αντίσταση.

Ο ρυθμός και το βάθος όπου κάποιος αναπνέει κάτω από φυσιολογικές συνθήκες έχει ως σκοπό να ελαχιστοποιήσει το βαθμό του έργου που παράγεται. Το έργο για ένα σύστημα που εκτελεί μια κυκλική διαδικασία με επέκταση και σύμπτυξη μπορεί να απεικονιστεί από την Εξ. 2.37 (Wark & Richards , 1999)

$$W_{a \rightarrow b} = \int_a^b P dV \quad (2.37)$$

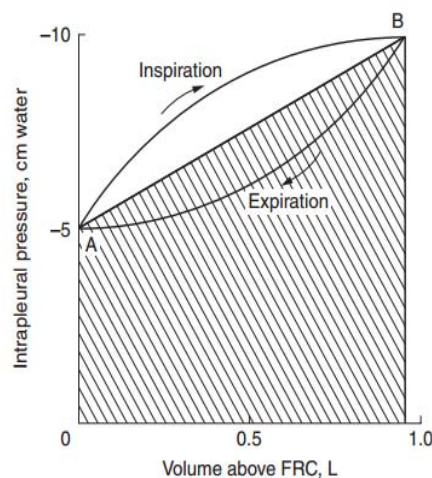
Όπου το W αντιπροσωπεύει το έργο που παράγεται μεταξύ των σημείων a και b. Το P αντιπροσωπεύει την πίεση μέσα στο σύστημα (σε αυτήν την περίπτωση στον πνεύμονα). Ο όγκος του συστήματος απεικονίζεται ως V. Το σχήμα δείχνει μια τυπική καμπύλη πίεσης-όγκου κατά την διάρκεια της αναπνοής. Το παραγόμενο έργο αντιπροσωπεύεται από την περιοχή κάτω από την καμπύλη πίεσης- όγκου. (Waite & Fine, 2007)



Εικόνα 22. Ενδοϋπεζωκοτική πίεση έναντι πνευμονικού όγκου κατά την εισπνοή και την εκπνοή.

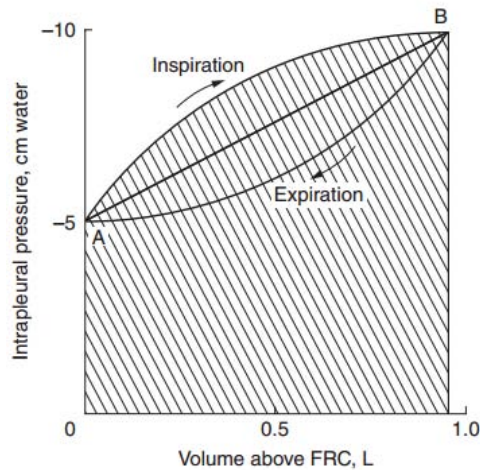
Η υστέρηση στη παραπάνω καμπύλη οφείλεται στο γεγονός πως κατά την εισπνοή η πίεση στο εσωτερικό είναι χαμηλότερη από τις ατμοσφαιρικής (ώστε να έχουμε ροή προς τα μέσα) ενώ κατά την εκπνοή είναι υψηλότερη της ατμοσφαιρικής ώστε να έχουμε ροή προς τα έξω.

Για παράδειγμα, ένα τμήμα από το έργο που παράγεται από το διάφραγμα πάνω στους πνεύμονες κατά την εισπνοή μπορεί να θεωρηθεί ως το έργο που είναι αναγκαίο για να υπερνικηθούν οι ελαστικές αντιτιθέμενες δυνάμεις του θωρακικού τοιχώματος και του διαφράγματος. Αυτό το έργο απεικονίζεται από την περιοχή κάτω από την γραμμή AB στο σχήμα:



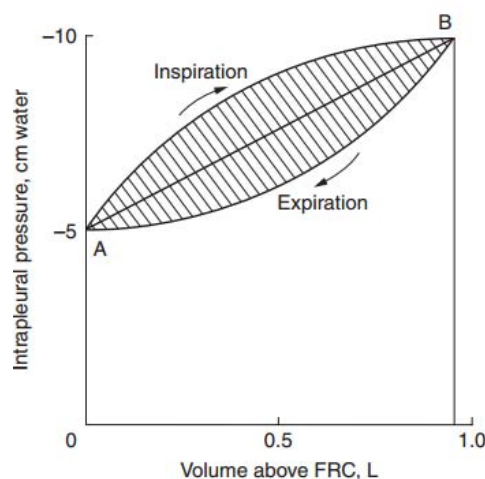
Εικόνα 23. Καμπύλη P-V όπου παρουσιάζει το έργο που παράγεται για να υπερνικηθεί η ελαστικότητα κατά την εισπνοή.

Το ολικό έργο που παράγεται από το διάφραγμα στους πνεύμονες κατά την εισπνοή μπορεί να οριστεί ως το έργο που χρειάζεται για να υπερνικηθούν οι ελαστικές αντιτιθέμενες δυνάμεις του θωρακικού τοιχώματος και του διαφράγματος, συν το έργο που παράγεται για να υπερνικηθεί η αντίσταση στην ροή. Το ολικό έργο της εισπνοής αντιπροσωπεύεται από την περιοχή κάτω από την καμπύλη εισπνοής όπως φαίνεται στο σχήμα.



Εικόνα 24. Καμπύλη P-V όπου δείχνει το συνολικό έργο που παράγεται από το διάφραγμα κατά την εισπνοή.

Κατά τη διάρκεια της εκπνοής, η ελαστικότητα των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος παρέχει την αποθηκευμένη ενέργεια, ούτως ώστε το διαφραγματικό έργο να μην είναι απαραίτητο. Η αποθηκευμένη ενέργεια σε αυτούς τους ελαστικούς ιστούς μπορεί να αφαιρεθεί μερικά κατά τη διάρκεια της εκπνοής. Το έργο που παράγεται προκειμένου να ξεπεραστεί η αντίσταση στη ροή δεν μπορεί να αποφευχθεί. Το ολικό έργο ενός αναπνευστικού κύκλου, συμπεριλαμβανόμενης της εισπνοής, μπορεί να απεικονιστεί ως η σκιαγραφημένη περιοχή στο σχήμα.



Εικόνα 25. Το συνολικό έργο ενός αναπνευστικού κύκλου.

2.4 Πνευμονικοί Όγκοι και Χωρητικότητες

Οι στατικοί όγκοι και οι χωρητικότητες που είναι επιμέρους αθροίσματα στατικών όγκων, αποτελούν στατικές ανατομικές μετρήσεις και μελετήθηκαν αρχικά από τον Rahm το 1946. Διακρίνονται τέσσερις στατικοί όγκοι και τέσσερις χωρητικότητες (αθροίσματα δυο ή περισσότερων στατικών όγκων)

Η ποσότητα του αέρα που εισέρχεται κι εξέρχεται από τους πνεύμονες με κάθε ήρεμη αναπνοή ονομάζεται αναπνεόμενος όγκος (Tidal Volume, **VT**). Αν και συμπεριλαμβάνεται στους στατικούς όγκους είναι στην ουσία δυναμικός όγκος, ο οποίος ποικίλει ανάλογα με τη φυσική δραστηριότητα. Ως αναπνεόμενος όγκος θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο μέσος όρος από τουλάχιστον 6 ήρεμες αναπνοές. Φυσιολογικά αποτελεί το 10% της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας. Ο VT κατά την ήρεμη αναπνοή για ένα υγιές ενήλικο άτομο 70 kg είναι περίπου 500 ml.

Ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εισπνεύσει ένα άτομο από το τέλος της ήρεμης εισπνοής ονομάζεται εφεδρικός εισπνεόμενος όγκος (Inspiratory Reserve Volume, **IRV**). Φυσιολογικά αποτελεί το 50% της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας. Το μέγεθος του **IRV** (εφεδρικός εισπνεόμενος όγκος) εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως :

1. **Ο Όγκος του πνεύμονα στο τέλος της ήρεμης εισπνοής.** Όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος του πνεύμονα στο τέλος της ήρεμης εισπνοής, τόσο μικρότερος θα είναι ο IRV.
2. **Η διατασιμότητα του πνεύμονα.** Η ελάττωση της διατασιμότητας, η οποία μετράει πόσο εύκολα εκπύσσονται οι πνεύμονες προκαλεί, επίσης, ελάττωση του εισπνευστικού όγκου IRV.
3. **Μυϊκή δύναμη.** Ο IRV ελαττώνεται όταν εξασθενίσουν οι αναπνευστικοί μύες ή επηρεαστεί η νευρική μετάβαση προς αυτούς.
4. **Άνεση.** Ασθένειες ή κακώσεις μπορούν να προκαλέσουν πόνο εξαιτίας του οποίου ελαττώνεται η επιθυμία ή ακόμα και η ικανότητα για μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια.
5. **Κινητικότητα των σκελετικών αρθρώσεων.** Καταστάσεις όπως η αρθρίτιδα προκαλούν δυσκαμψία των αρθρώσεων κι ελαττώνουν το μέγιστο όγκο, στον οποίο μπορούν να εκπτυχθούν οι πνεύμονες.
6. **Στάση.** Ο IRV ελαττώνεται στην κατακλιμένη στάση γιατί στη περίπτωση αυτή το διάφραγμα συναντά μεγαλύτερη δυσκολία να ωθήσει τα περιεχόμενα της κοιλιακής κοιλότητας προς τα έξω.

Ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εκπνευστεί επιπλέον μετά το τέλος μιας ήρεμης εκπνοής αποτελεί τον εφεδρικό εκπνεόμενο όγκο (Expiratory Reserve Volume, **ERV**). Το μέγεθος του ERV εξαρτάται από τους ίδιους παράγοντες που αναφέρθηκαν και για την IRV, καθώς επίσης και από τη δύναμη των κοιλιακών και των άλλων εκπνευστικών μυών που χρησιμοποιούνται για τη παραγωγή της μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας. Φυσιολογικά αποτελεί το 15% της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας. Ακόμη και μετά, όμως, από μια μέγιστη εκπνευστική προσπάθεια, θα υπάρχει μια ποσότητα αέρα που θα συνεχίσει να παραμένει μέσα στους πνεύμονες. Η ποσότητα αυτή αποτελεί τον υπολειπόμενο όγκο (Residual Volume, **RV**). Φυσιολογικά αποτελεί το 25% της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας. Η RV είναι περίπου 1,5 L για έναν υγιή ενήλικο βάρους 70 kg. Σε άτομα με εμφύσημα κυμαίνεται σε πολύ μεγαλύτερες τιμές.

Οι τέσσερις πνευμονικοί όγκοι που ορίστηκαν (IRV, TV, ERV, RV) είναι ξεχωριστοί και δεν περιλαμβάνουν ο ένας τον άλλο. Αντίθετα, οι διάφορες πνευμονικές χωρητικότητες αποτελούν συνδυασμούς των πρωτογενών όγκων.

Ο όγκος αέρα που μπορεί να παραλάβουν οι πνεύμονες στη θέση της μεγαλύτερης δυνατής εισπνοής αναφέρεται ως ολική πνευμονική χωρητικότητα (Total Lung capacity, **TLC**). Την **TLC** απαρτίζουν μικρότεροι όγκοι και χωρητικότητες. Κάθε χωρητικότητα αποτελείται από δυο τουλάχιστον πνευμονικούς όγκους. Αυτοί δίνονται σε εκατοστιαίες αναλογίες της **TLC**, επειδή τα απόλυτα μεγέθη τους εξαρτώνται από την ηλικία και το ύψος, ενώ η σχέση τους προς την **TLC** είναι αμετάβλητη. Για ένα ενήλικο άτομο είναι περίπου 6 L.

Η ισχύς της συστολής των εισπνευστικών μυών και η προς τα έσω ελαστική υποχώρηση των πνευμόνων και του στήθους θα καθορίσουν την **TLC**. Επίσης η **TLC** δίνεται και από την παρακάτω εξίσωση.

$$TLC = IRV + TV + ERV + RV \quad (2.38)$$

Η ζωτική χωρητικότητα (vital capacity, **VC**) είναι η μεγαλύτερη ποσότητα αέρα την οποία μπορεί να εκπνεύσει ένα άτομο μετά από μια βαθιά εισπνοή και ισούται περίπου με το 75% περίπου της **TLC**. Η **VC** σε ένα φυσιολογικό υγιές ενήλικο άτομο 70 kg, είναι περίπου 4.5 L. Η εξίσωση 3.4 δίνει τον υπολογισμό της **VC**.

$$VC = TV + IRV + ERV \quad (2.39)$$

Ο όγκος που καταλαμβάνει ο πνεύμονας στο τέλος μιας ήρεμης εκπνοής αποτελεί τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (functional residual capacity, **FRC**). Η **FRC** εξαρτάται από το σημείο εξισορρόπησης στο οποίο η ελαστική προς τα έσω υποχώρηση των πνευμόνων αντιστοιχεί με την ελαστική προς τα έξω υποχώρηση του θωρακικού τοιχώματος. Η **FRC** αποτελείται από τον εκπνεόμενο εφεδρικό όγκο (expiratory reserve volume, **ERV**) και τον **RV**. Η **FRC** ενός υγιούς ενήλικου 70 kg είναι περίπου 3 L. Επειδή ο **FRC** περικλείει και τον **RV** δε μπορεί να μετρηθεί άμεσα με την χρήση μόνο του σπιρόμετρου.

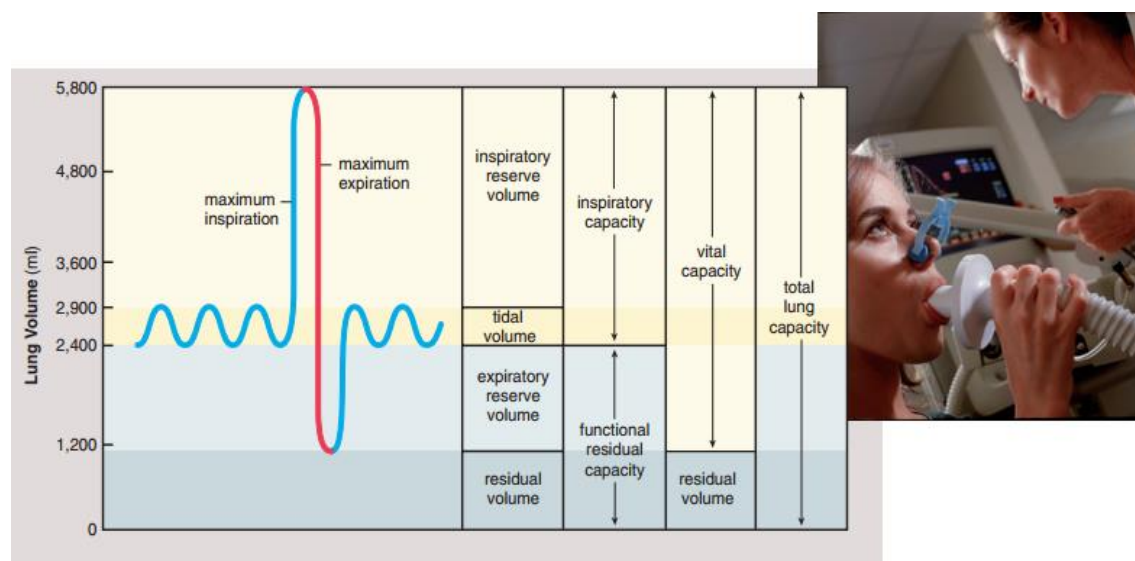
$$FRC = RV + ERV \quad (2.40)$$

Τέλος, ως εισπνευστική χωρητικότητα (inspiratory capacity, **IC**) αναφέρεται ο όγκος του αέρα ο οποίος μπορεί να εισπνευσθεί με βαθιά εκπνοή που αρχίζει από το επίπεδο της ήρεμης εκπνοής. Η **IC** αποτελείται από το άθροισμα του αναπνευστικού όγκου και του εισπνευστικού όγκου (inspiratory reserve volume, **IRV**). (Boron, 2012)

$$IC = IRV + TV \quad (2.41)$$

Πίνακας 4. Όγκοι, Χωρητικότητες και οι τυπικές τιμές τους.

Όγκοι και Χωρητικότητες	Τυπικές τιμές (L)
IRV	1.9-2.5
TV	0.4-0.5
ERV	1.1-1.5
RV	1.5-1.9
TLC	4.9-6.4
VC	3.4-4.5
FRC	2.6-3.4
IC	2.3-3.0



Εικόνα 26. Γράφημα σπιρομέτρησης με τους όγκους και τις χωρητικότητες του πνεύμα.

Οι δυναμικοί όγκοι μελετώνται κατά τη διάρκεια δυναμικής εισπνοής ή δυναμικής εκπνοής ή κατά τη διάρκεια δυναμικής αναπνοής, όταν η μέγιστη προσπάθεια εφαρμόζεται σε όλη τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Η μέτρηση των δυναμικών όγκων διαφέρει από τη μέτρηση των στατικών όγκων αφού στους στατικούς όγκους η μέγιστη προσπάθεια επιβάλλεται μόνο στην αρχή ή στο τέλος της κίνησης.

Η δυναμική ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity, **FVC**) είναι ο όγκος του αέρα που εκπνέεται κατά τη διάρκεια μιας εκπνοής που εκτελείται όσο ταχύτερα και πληρέστερα γίνεται, αρχίζοντας από το επίπεδο της μέγιστης εισπνοής. Η δυναμική ζωτική χωρητικότητα πρέπει να διακρίνεται από την ήρεμη εκπνευστική ζωτική χωρητικότητα στην οποία έμφαση δίνεται μόνο στην επίτευξη της μέγιστης εκπνοής και όχι στην ταχύτητα. Η δυναμική ζωτική χωρητικότητα μπορεί να υποεκτιμηθεί αν δεν δοθεί επαρκής χρόνος για την κένωση των πνευμόνων σε μικρούς πνευμονικούς όγκους, όπου η διαδικασία κένωσης καθορίζεται από τον περιορισμό της ροής του αέρα.

Μετά από τη μέγιστη εισπνοή, δηλαδή από το επίπεδο της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας, ο όγκος του αέρα που εκπνέεται στο πρώτο δευτερόλεπτο από την έναρξη της δυναμικής εκπνοής είναι γνωστός και σαν **FEV₁** (Forced Expirator Volume in 1 sec). Ο **FEV₁** παραμένει ο σημαντικότερος και ο πιο καθιερωμένος δείκτης της σπιρομέτρησης, που χρησιμοποιείται σαν μέτρο σύγκρισης πολλών παθολογικών καταστάσεων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, σε φυσιολογικά άτομα στο πρώτο δευτερόλεπτο πρέπει να εκπνευστεί όγκος που ισοδυναμεί με το 80% της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας, δηλαδή $FEV_1/FVC = 0,80$ γνωστός και ως δείκτης Tiffeneau.

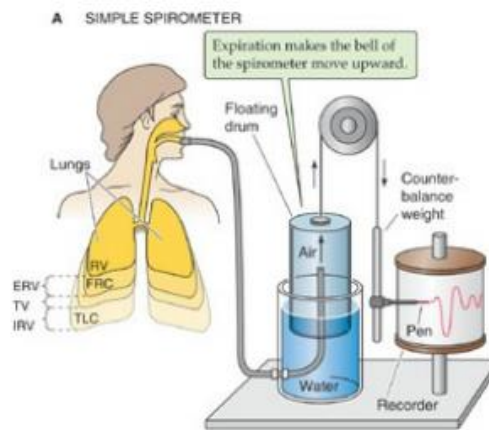
Η Μέγιστη Εκπνευστική Ροή στο 50% της εκπνοής (Forced Expiratory Flow 50%, **FEF50**), εκφράζεται σε l/min και ορίζεται από την αναπνευστική ροή που μετράται κατά τη μέγιστη δυναμική εκπνοή, στο χρονικό σημείο κατά το οποίο έχει εκπνευστεί το 50% της FVC.

Η μέγιστη μεσοεκπνευστική ροή (Maximal Mid-Expiratory flow, **FEF25-75**) είναι η μέση τιμή της ροής κατά τη διάρκεια της εκπνοής του μεσαίου τμήματος της FVC. Δηλαδή, είναι η μέση τιμή της ροής του αέρα στο τμήμα που περιλαμβάνεται από τη στιγμή που έχει εκπνευστεί το 25% της FVC μέχρι το σημείο που έχει εκπνευστεί το 75% της FVC. Ο δείκτης

αυτός χρησιμοποιείται εκτενώς και θεωρείται ότι έχει καλή ευαισθησία για τη διάγνωση μικρού βαθμού περιορισμού ροής του αέρα. Όταν είναι παθολογικά χαμηλός εκφράζει τον περιορισμό της ροής στους περιφερικούς αεραγωγούς.

Η ήρεμη ζωτική χωρητικότητα (Slow Vital Capacity, **SVC**) είναι ο μέγιστος όγκος αέρα που εκπνέεται από το σημείο της μέγιστης εισπνοής με μια αντίστοιχη ήρεμη εκπνοή ή ο μέγιστος όγκος που εισπνέεται από το σημείο της μέγιστης εκπνοής με μια ήρεμη εκπνοή. Σε μερικά άτομα η ήρεμη ζωτική χωρητικότητα είναι ακριβέστερη από την βίαιη ζωτική χωρητικότητα που μετράμε στη βίαιη εκπνοή.

Η μέγιστη εκπνευστική ροή (Peak Expiratory Flow Rate, **PEFR**), είναι η μέγιστη ροή του αέρα που επιτυγχάνεται κατά τη δυναμική εκπνευστική προσπάθεια μετά από μέγιστη εισπνοή και εκφράζεται σε l/min. Αυτή η παράμετρος σε υγιή άτομα αντικατοπτρίζει το εύρος των κεντρικών αεραγωγών και τη δύναμη που ασκείται από τους εισπνευστικούς μυς και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την προσπάθεια που καταβάλλει ο εξεταζόμενος.



Εικόνα 27. Αρχή λειτουργίας ενός απλού σπιρομέτρου.

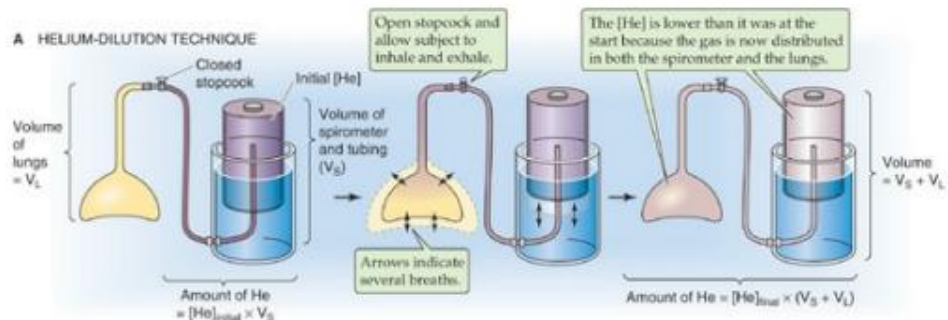
Ο υπολογισμός των πνευμονικών όγκων και χωρητικοτήτων γίνεται με τα σπιρόμετρα. Το σπιρόμετρο δε μπορεί να χρησιμεύσει για τη μέτρηση του υπολειπόμενου όγκου αέρα και κατά συνέπεια και οποιασδήποτε χωρητικότητας περιέχει την RV. (π.χ. η FRC ή η TLC). Ο υπολογισμός τους μπορεί να γίνει με τις παρακάτω μεθόδους:

- Τεχνική Αραίωσης του Ηλίου

Στην τεχνική αραίωσης Ηλίου, η V_{FRC} υπολογίζεται από τον ακόλουθο τύπο.

$$\beta_i V_S = \beta_f (V_S + V_{FRC}) \rightarrow V_{FRC} = \left(\frac{\beta_i}{\beta_f} - 1 \right) V_S \quad (2.42)$$

όπου β_i το αρχικό ποσοστό του Ηλίου και β_f το τελικό ποσοστό.



Εικόνα 28. Τεχνική Αραίωσης του Ηλίου

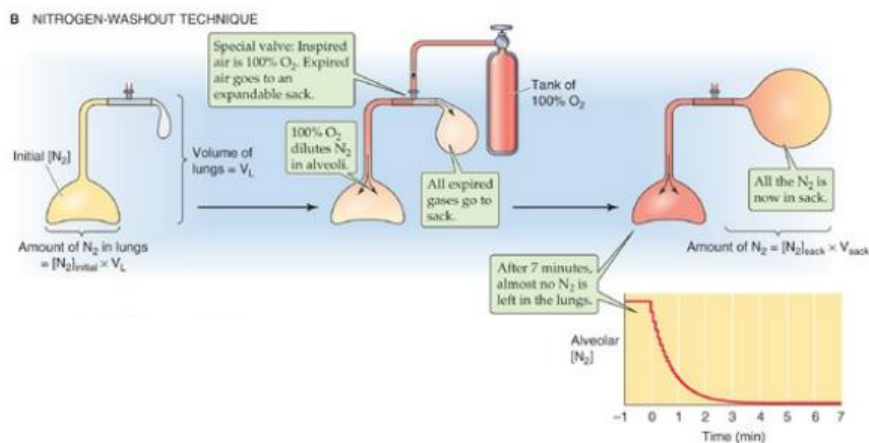
Πλεονεκτήματα

- ✓ Φτηνός εξοπλισμός και απλοί υπολογισμοί
- ✓ Ελάχιστη συνεργασία από μέρος του ασθενούς
- ✓ Ο εξοπλισμός καταλαμβάνει ελάχιστο χώρο
- ✓ Δύναται να χρησιμοποιηθεί στην ΜΕΘ
- ✓ Δεν χρησιμοποιείται υψηλή πυκνότητα οξυγόνου με συνέπεια ο ασθενής να δύναται να παραμένει επί μακρόν εντός κυκλώματος.

Μειονεκτήματα

- ✓ Απαιτείται παραμονή του ασθενούς σε συγκεκριμένη θέση επί μακρόν στους ασθενείς με σοβαρό αποφρακτικό νόσημα των πνευμόνων
- ✓ Υποεκτιμά τους όγκους ιδιαίτερα στους ασθενείς με σοβαρό αποφρακτικό νόσημα των πνευμόνων

- Μέθοδος Έκπλυσης του Αζώτου



Εικόνα 29. Μέθοδος Έκπλυσης του Αζώτου.

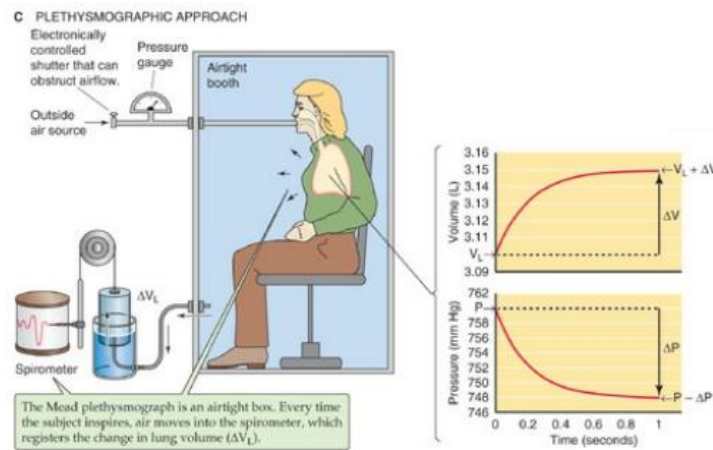
Πλεονεκτήματα

- ✓ Φτηνός εξοπλισμός και απλοί υπολογισμοί
- ✓ Ελάχιστη συνεργασία από μέρους του ασθενούς
- ✓ Επιπλέον πληροφορίες για την κατανομή του αερισμού

Μειονεκτήματα

- ✓ Τυχόν διαρροή με είσοδο από το εξωτερικό περιβάλλον N_2 προκαλεί σημαντικό λάθος.
- ✓ Απαιτείται παραμονή του ασθενούς σε συγκεκριμένη θέση επί μακρόν
- ✓ Υποεκτιμά τους όγκους ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρό αποφρακτικό νόσημα των πνευμόνων.

• Πληθυσμογραφία Σώματος



Εικόνα 30. Πληθυσμογραφία Σώματος.

Η Πληθυσμογραφία βασίζεται στον νόμο του Boyle, ο οποίος ισχυρίζεται ότι το γινόμενο PV είναι σταθερό. Προκύπτει:

$$V\Delta P + P\Delta V = 0 \tag{2.43}$$

Με την V_{FRC} να υπολογίζεται ως:

$$V_{FRC} = -P^L \frac{\Delta P^b}{\Delta P^L} \frac{\Delta V_c^b}{\Delta P_c^b} \tag{2.44}$$

όπου P^L η ατμοσφαιρική πίεση, ΔP^b η μεταβολή της πίεσης που μετράται στο στόμιο, ΔP^L η μεταβολή της πίεσης που μετράται ταυτόχρονα στο κιβώτιο, ΔV_c^b η μεταβολή του όγκου που δημιουργήθηκε κατά τη διάρκεια της βαθμονόμησης και ΔP_c^b η αντίστοιχη μεταβολή της πίεσης που μετράται στο κιβώτιο. (Mauray, 2012)

Πλεονεκτήματα

- ✓ Ταχεία εφαρμογή
- ✓ Δεν απαιτεί μίγματα αερίων
- ✓ Μετρά όλο τον αέρα στους πνεύμονες ανεξάρτητα του εάν είναι παγιδευμένος με ανοιχτό ή κλειστό αεραγωγό
- ✓ Επιτρέπει τον ταυτόχρονο προσδιορισμό της FRC, των αντιστάσεων και της ειδικής αγωγιμότητας των αεραγωγών.
- ✓ Επιτρέπει τον προσδιορισμό με ακρίβεια της καμπύλης ροής-όγκου αποφεύγοντας τα λάθη που οφείλονται σε συμπίεση του αέρα σε ασθενείς με σοβαρό αποφρακτικό σύνδρομο.

Μειονεκτήματα

- ✓ Ακριβός και πολύπλοκος εξοπλισμός
- ✓ Απαιτεί τεχνικές ικανότητες για την λειτουργία του, την βαθμονόμηση (calibration), και συντήρηση
- ✓ Μετρά όλο τον αέρα που περιλαμβάνεται στις κοιλότητες του σώματος
- ✓ Υπάρχουν ενδείξεις ότι υπερεκτίμα τους πνευμονικούς όγκους σε ασθενείς με αποφρακτικό σύνδρομο

Για τη μέτρηση της FRC χρησιμοποιείται ένα μίγμα αδρανούς αερίου (He) , το οποίο εισπνέει το άτομο. Από την ελάττωση της πυκνότητας του He υπολογίζεται η FRC. Ακριβέστερη μέτρηση της FRC επιτυγχάνεται με τον σωματικό πληθυσμογράφο. Οι τιμές των όγκων μεταβάλλονται ανάλογα με τις διαστάσεις του ατόμου, γι' αυτό και οι φυσιολογικές τιμές προσδιορίζονται με βάση το ύψος , την ηλικία και το φύλο.

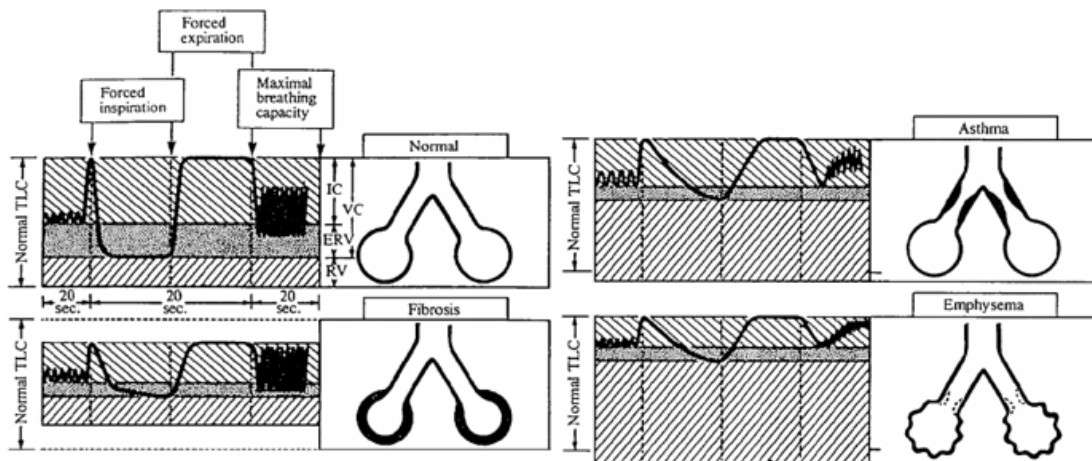
Ο πίνακας δείχνει τους μέσους πνευμονικούς όγκους για έναν πληθυσμό (άνθρωποι, καυκάσιοι) με ηλικίες που κυμαίνονται από 3 μηνών ως ενήλικους.

Πίνακας 5. Αναπνευστικές τιμές για πληθυσμό Καυκάσιων.

	3	1	5	10	15 χρονών		Ενήλικος	
	μηνών	χρονών	χρονών	χρονών	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ
Ύψος (cm)	60	75	110	138	169	161	176	163
Βάρος (kg)	6	10	20	33	57	53	73	60
TLC (L)	0.28	0.55	1.55	2.87	5.43	4.47	6.98	4.97
V_{FRC} (L)	0.148	0.244	0.767	1.484	2.667	2.325	3.30	2.68
VC (L)	0.2	0.38	1.01	2.33	3.96	3.30	5.02	3.55
VD (L)	0.014	0.02	0.046	0.078	0.136	0.114	0.146	0.124

Ασθένειες

Το σχήμα δείχνει την καμπύλη του όγκου με τον χρόνο για ένα φυσιολογικό πνεύμονα σε σύγκριση με ασθενείς που πάσχουν από ίνωση, άσθμα, και εμφύσημα. Κατά την διάρκεια της εργώδους αναπνοής η καμπύλη είναι ρηχή. Με άλλα λόγια, η αλλαγή στον όγκο με την πάροδο του χρόνου είναι πολύ μικρότερη σε ασθενείς με πνευμονικές ασθένειες σε σύγκριση με την dV/dt του φυσιολογικού πνεύμονα. Ο ρυθμός ροής του αέρα είναι πολύ μικρότερη και στις τρεις περιπτώσεις. (Selkurt, 1982)



Εικόνα 31. Σπυρομετρικές συγκρίσεις για ίνωση, άσθμα και εμφύσημα.

2.5 Ανταλλαγή Αερίων στους Πνεύμονες

Κατά πολλές έννοιες, το ανθρώπινο σώμα είναι μια αξιοθαύμαστη μηχανή. Για τη λειτουργία του απαιτούνται μια πηγή ενέργειας, μια μέθοδος μετατροπής της ενέργειας σε ηλεκτρική και μηχανική μορφή και ένας τρόπος διάθεσης των παραπροϊόντων του. Σε ένα αυτοκίνητο, η πηγή ενέργειας είναι η βενζίνη που αναμειγνύεται με τον αέρα και καίγεται στους κυλίνδρους για την παραγωγή κινητικής ενέργειας που χρησιμεύει για την κίνηση των τροχών, ενώ τα παραπροϊόντα της (επιβλαβή αέρια και θερμότητα) αποβάλλονται μέσω της εξάτμισης και του ψυγείου. Στο σώμα, η πηγή ενέργειας είναι η τροφή την οποία επεξεργάζεται το πεπτικό σύστημα και αναμειγνύεται με το O_2 στα κύτταρα του σώματος για την απελευθέρωση ενέργειας. Στην πραγματικότητα, η ανθρώπινη «μηχανή» αποτελείται από τρισεκατομμύρια πολύ μικρές μηχανές, τα ζωντανά κύτταρα του σώματος. Κάθε μια από αυτές τις μικροσκοπικές μηχανές, πρέπει να εφοδιάζεται με καύσιμο, στην προκειμένη περίπτωση το οξυγόνο, και να αποβάλλει με κάποιο τρόπο τα παραπροϊόντα της.

Οι πνεύμονες υπηρετούν τον εφοδιασμό του σώματος με O_2 αλλά και την αποβολή του κυρίως παραπροϊόντος του που είναι το CO_2 . Το αίμα μεταφέρει το O_2 στους ιστούς και απομακρύνει από αυτούς το CO_2 . Για την ανταλλαγή των αερίων, το αίμα πρέπει να βρεθεί πολύ κοντά με τον αέρα που βρίσκεται στους πνεύμονες.

Περισσότερο από 98% του O_2 , δεσμεύεται στην αιμοσφαιρίνη μέσα στα ερυθροκύτταρα. Το οξυγόνο θα κινηθεί από την ατμόσφαιρα προς το πλάσμα μέχρι να επικρατήσει μια στιγμιαία ισορροπία κατά την οποία η συγκέντρωση του διαλυμένου O_2 , $[O_2]_{Dis}$, στο αιμα υπακούει στο νομο του Henry:

$$[O_2]_{Dis} = k_{O_2} \cdot P_{O_2} \quad (2.45)$$

Ο μέσος άνθρωπος βάρους 70 kg σε ακινησία καταναλώνει O_2 με ρυθμούς περίπου 250 ml/min. Το διαλυμένο O_2 θα μπορούσε να ικανοποιήσει τις μεταβολικές απαιτήσεις του σώματος μόνο εάν αυξηθεί η καρδιακή παροχή κατά ένα παράγοντα 250/15, ή σχεδόν 17 φορές. Κατά συνέπεια, το σώμα δεν μπορεί να στηριχτεί στο διαλυμένο O_2 ως μηχανισμό για τη μεταφορά O_2 .

Το αίμα μεταφέρει διοξείδιο του άνθρακα και σχετικές ενώσεις με πέντε μορφές (Πίνακας 6). Μαζί, αποτελούν το συνολικό CO_2 .

Πίνακας 6. Συστατικά Συνολικού CO_2

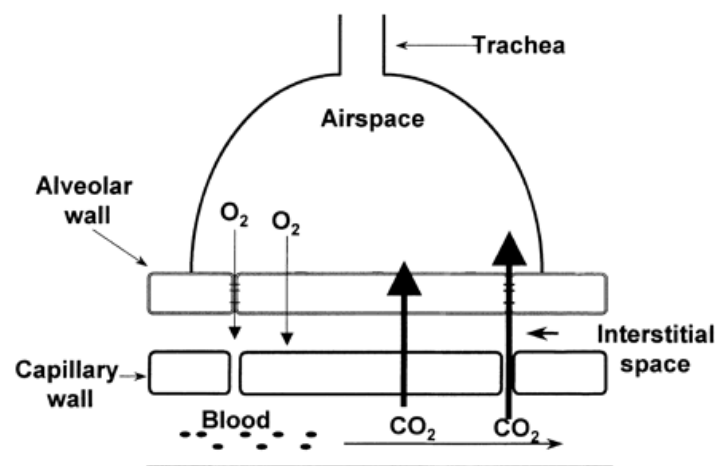
Συστατικό	Ποσοστό
CO_2	5,3
H_2CO_3	~0
HCO_3^-	88,5
CO_3	~0
$R - NH - COO^-$	6,2
Σύνολο	100

Οι Κυψελίδες και η Περιοχή της Ανταλλαγής Αερίων

Μια κυψελίδα έχει ένα λεπτό στρώμα επιθηλίου στο οποίο γίνεται η ανταλλαγή αερίων. Υπάρχουν 3 τύπων κύτταρα στις κυψελίδες:

1. Κυψελιδικά κύτταρα Τύπου 1: πολύ λεπτά, επιτρέπουν την ανταλλαγή αερίων.
2. Κυψελιδικά κύτταρα Τύπου 2: παχύτερα, εκκρίνουν επιφανειοδραστικές ουσίες για να διευκολύνουν την διάταση των πνευμόνων.
3. Κυψελιδικοί μακροφάγοι: προστατεύουν και υπερασπίζονται.

Οι κυψελίδες δεν περιέχουν μυϊκές ίνες και, έτσι, δεν μπορούν να συσταλούν. Υπάρχουν ίνες ελαστικής μεταξύ των κυψελίδων και αυτές συνεισφέρουν στην ελαστική επαναφορά μετά την διάταση του πνευμονικού ιστού. Τριχοειδή αγγεία καλύπτουν το 80- 90% της κυψελιδικής επιφάνειας δημιουργώντας μια σχεδόν συνεχή επαφή αίματος- αέρα. Η ανταλλαγή αερίων επιτυγχάνεται με απλή διάχυση. Το μοναδικό ενδοθηλιακό κύτταρο της κυψελίδας και το μοναδικό πλακώδες επιθήλιο των κυψελίδων έχουν μια συγχωνευμένη μεμβράνη στη βάση μεταξύ τους και αυτό επιτρέπει την γρήγορη ανταλλαγή αερίων.



Εικόνα 32. Μηχανισμός ανταλλαγής αερίων του Αναπνευστικού συστήματος.

Η διάχυση των αερίων δια της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης είναι παθητική και διέπεται από τον νόμο του Fick. Σύμφωνα με αυτόν, η ταχύτητα μεταφοράς ενός αερίου μέσα από ένα στρώμα ιστού είναι ανάλογη προς την έκταση της επιφάνειας του στρώματος και τη διαφορά των μερικών πιέσεων του αερίου που υπάρχει στις δυο πλευρές της επιφάνειας και αντιστρόφως ανάλογη προς το πάχος του ιστού.

$$\dot{V}_{gas} = \frac{(P_1 - P_2) A D}{T} \quad (2.46)$$

Για την ανταλλαγή αερίων στον πνεύμονα, δεν είναι δυνατό να έχουμε ακριβή μέτρηση σε ζωντανές συνθήκες. Έτσι, η εξίσωση ξαναγράφεται ως:

$$\dot{V}_{gas} = (P_1 - P_2) D_L \quad (2.47)$$

όπου D_L είναι η ικανότητα διάχυσης του πνεύμονα και περιλαμβάνει το εμβαδό, πάχος, και ιδιότητες διάχυσης του στρώματος και των αερίων που εμπλέκονται. Οι P_1 και P_2 είναι οι μερικές πιέσεις του κυψελιδικού αερίου και του αίματος στα τριχοειδή.

Το αντίθετο του D_L είναι η διαφορά της πίεσης διαιρούμενη δια της ροής και είναι ανάλογη της ηλεκτρικής αντίστασης. Η αντίσταση του φραγμού αίματος- αερίων στο σχήμα υποδεικνύεται ως $1/D_M$, όπου το M αντιστοιχεί στην μεμβράνη. Στην περίπτωση μεμβράνης με ομοιόμορφο πάχος e και συνολικού εμβαδού S , θα ισχύει:

$$D_M = K \frac{S}{e} \quad (2.48)$$

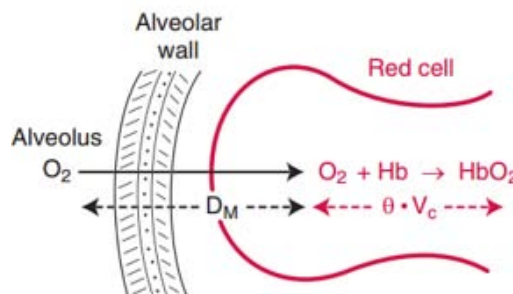
όπου $K = \sigma D_{O_2}$, είναι η διαπερατότητα της μεμβράνης. (Mauray, 2012)

Ο ρυθμός της αντίδρασης του O_2 με την αιμοσφαιρίνη αντιπροσωπεύεται από το σύμβολο θ . Οι μονάδες του θ είναι mLO_2/min ανά ml αίματος ανά mmHg μερικής πίεσης O_2 . Αν το V_c αντιπροσωπεύει τον όγκο του αίματος στα τριχοειδή του πνεύμονα, τότε το γινόμενο του θ και του V_c θα έχει τις μονάδες του $\text{mLO}_2/\text{min}/\text{mmHg}$.

$$R_{O_2-HgB} = \frac{1}{\theta V_c} \quad (2.49)$$

Προσθέτοντας τις αντιστάσεις που προσφέρονται από την μεμβράνη και το αίμα προκύπτει η ολική αντίσταση διάχυσης (Roughton & Forster, 1957). Έτσι, η τελική εξίσωση είναι:

$$\frac{1}{D_L} = \frac{1}{D_M} + \frac{1}{\theta V_c} \quad (2.50)$$



Εικόνα 33. Η ικανότητα διάχυσης του πνεύμονα (D_L).

Για την ροή του οξυγόνου, η αντίσταση στην διάχυση που προσφέρεται από την μεμβράνη είναι, περίπου, ίση με την αντίσταση που συνδέεται με την αντίδραση του οξυγόνου με την αιμοσφαιρίνη. Είναι επίσης ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η διάχυση του διοξειδίου του άνθρακα είναι περίπου είκοσι φορές ταχύτερη από αυτήν του οξυγόνου. Έτσι, θεωρείται απίθανο ότι η εξάλειψη του CO_2 θα επιβραδυνθεί από μια αυξημένη αντίσταση στη διάχυση.

Η διάχυση είναι ο μόνος τρόπος που το οξυγόνο μπορεί να εισέλθει στο αίμα από τον κυψελιδικό αέρα και το διοξείδιο του άνθρακα μπορεί να εισέλθει στον κυψελιδικό αέρα από το αίμα (με άλλα λόγια, δεν υπάρχει ενεργός μηχανισμός μεταφοράς για αυτά τα δύο μόρια). Ο ατμοσφαιρικός αέρας αποτελείται από 21% οξυγόνο και, άρα, το 21% της ατμοσφαιρικής πίεσης οφείλεται στο οξυγόνο (δηλαδή, $0,21 * 760 \text{ mmHg} = 160 \text{ mmHg}$). Αυτή η μερική πίεση του οξυγόνου σημειώνεται ως P_{O_2} . Πίεση όμως εξασκούν και τα αέρια που διαλύονται στα υγρά. Η μερική πίεση ενός αερίου διαλυμένου σε υγρό καθορίζεται από την συγκέντρωση και

τον συντελεστή διαλυτότητας αυτού του αερίου. Ο νόμος του Henry περιγράφει τη σχέση μεταξύ της μερικής πίεσης ενός αερίου και τους παράγοντες που την επηρεάζουν. Ο νόμος του Henry παίρνει την ακόλουθη μορφή:

$$P = \frac{\text{Gas concentration}}{\text{Solubility Coefficient}} \quad (2.51)$$

Σύμφωνα με αυτήν την σχέση, για μια δεδομένη συγκέντρωση, εφόσον η διαλυτότητα του αερίου είναι υψηλή, αυτό θα ασκήσει μικρότερη πίεση συγκρινόμενο με ένα αέριο με χαμηλότερη διαλυτότητα. Αέρια που έχουν υψηλή διαλυτότητα ασκούν χαμηλότερη πίεση επειδή η έλξη μεταξύ των μορίων του υγρού και του αερίου εμποδίζει το αέριο από την γρήγορη και τυχαία κίνηση δια μέσω του υγρού. Επίσης, είναι πιο εύκολο για τα μόρια του αερίου να εισέλθουν στο υγρό και, αυτά τα μόρια προτιμούν το συσχετισμό με τα μόρια του υγρού. Παρόλα αυτά, όταν η διαλυτότητα είναι μικρή, υπάρχει και μικρή έλξη μεταξύ των μορίων του υγρού και του αερίου και, άρα, το αέριο κινείται ελεύθερα. Επίσης, είναι δυσκολότερο για τα μόρια του αερίου να εισέλθουν στο υγρό και τα μόρια 'προτιμούν' να μην βρίσκονται στο υγρό. Σε θερμοκρασία σώματος, ο συντελεστής διαλυτότητας για το οξυγόνο και το διοξείδιο του άνθρακα είναι αντίστοιχα 0,024 και 0,57. Άρα, η κίνηση των μορίων του αερίου κατά μήκος του αναπνευστικού ορίου εξαρτάται από την σχέση μεταξύ της μερικής πίεσης του αερίου στην ατμόσφαιρα και της μερικής πίεσης του στο αίμα. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η μερική πίεση για το οξυγόνο είναι υψηλότερη στις κυψελίδες προκειμένου να διευκολυνθεί η μετάβασή του στο αίμα. Επίσης, η μερική πίεση για το διοξείδιο του άνθρακα είναι συνήθως μεγαλύτερη στο αίμα μια και έχουμε την κίνηση του διοξειδίου του άνθρακα προς τα τριχοειδή αγγεία.

Όπως ισχύει για τη διάχυση κάθε άλλου μορίου, ο ρυθμός της διάχυσης δεν βασίζεται αποκλειστικά στο άνυσμα της βαθμίδας πίεσης (για τα υγρά και τα σταθερά συνήθως μιλάμε για ένα άνυσμα βαθμίδας συγκέντρωσης, ανεξάρτητα της φρασεολογίας του μορίου πάντα υπάρχει κάποια κατευθυντήρια δύναμη προκειμένου να επιτευχθεί η διάχυση). Οι άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την διάχυση αερίων είναι η θερμοκρασία του μέσου ανταλλαγής, η απόσταση στην οποία πρέπει να διαχυθεί το αέριο, η διαλυτότητα του αερίου, η διατομή του φραγμού που διαχωρίζει τα διαχέοντα μόρια, και το μοριακό βάρος του αερίου. Ως εξίσωση, ο ρυθμός διάχυσης έχει τη μορφή:

$$D \propto \frac{\Delta P A s}{\Delta x \sqrt{MW}} \quad (2.52)$$

όπου D είναι ο ρυθμός διάχυσης, ΔP είναι η διαφορά πίεσης, A είναι η διατομή της περιοχής διάχυσης, s είναι ο συντελεστής διαλυτότητας, Δx είναι η απόσταση, και MW είναι το μοριακό βάρος του αερίου. Αυτό είναι ενδεικτικό μια και, όσο η διαφορά πίεσης, διατομή, και διαλυτότητα αυξάνονται, τόσο πιο πολλά μόρια αερίου θα πρέπει να είναι ικανά να διαχυθούν στο μέσο. Όσο η απόσταση και το μοριακό βάρος αυξάνουν, τόσο αυξάνεται και το ποσοστό των μορίων που μπορούν να διαχυθούν. Ο συντελεστής διάχυσης είναι ανάλογος της διαλυτότητας του αερίου διαιρεμένης δια την τετραγωνική ρίζα του μοριακού βάρους του αερίου.

Πίνακας 7. Συντελεστές διάχυσης για σημαντικά αναπνευστικά αέρια

Αέριο	Συντελεστής Διάχυσης
Οξυγόνο	1
Διοξείδιο του Άνθρακα	20.3
Άζωτο	0.53
Μονοξείδιο του Άνθρακα	0.81

Παρομοίως με την διάχυση των αέριων δια μέσω των υγρών, η διάχυση των αερίων δια μέσω του αναπνευστικού φράγματος ορίζεται από τους ίδιους παράγοντες. Συγκεκριμένα, η διαφορά πίεσης, το πάχος της μεμβράνης, η διατομή της περιοχής που προσφέρεται για την ανταλλαγή, και ο συντελεστής διάχυσης είναι οι πιο σημαντικοί παράγοντες που καθορίζουν την διάχυση του αερίου κατά μήκος του αναπνευστικού φραγμού.

Εξίσωση Κυψελιδικού Αερίου

$$P_{O_2} = Fi_{O_2}(P_{atm} - P_{H_2O}) - P_{CO_2} \left(Fi_{O_2} + \frac{1 - Fi_{O_2}}{RQ} \right) \quad (2.52)$$

Προκειμένου να υπολογίσουμε το P_{O_2} χρειαζόμαστε να ξέρουμε δύο πράγματα

- Πόσο O_2 εισπνέεται
- Πόσο O_2 καταναλώνεται

$$P_{O_2} = \text{Εισπνεόμενο } O_2 - \text{Καταναλώμενο } O_2 \quad (2.53)$$

$$\text{Εισπνεόμενο } O_2 = Fi_{O_2}(P_{atm} - P_{H_2O}) \quad (2.54)$$

όπου:

P_{atm} : Ατμοσφαιρική πίεση (760 mmHg στο επίπεδο της θαλάσσης)

Fi_{O_2} (κλάσμα Εισπνεόμενου Οξυγόνου): η τοις εκατό μερική πίεση O_2 στον αέρα που αναπνέει ο ασθενής. Εφόσον το O_2 αποτελεί το 21% του αέρα που αναπνέουμε υπό κανονικές συνθήκες το Fi_{O_2} θα είναι 0.21 εάν δεν προστεθεί επιπλέον οξυγόνο. Αν προστεθεί O_2 στο μίγμα του ασθενούς το Fi_{O_2} θα αυξηθεί.

P_{H_2O} : Μερική πίεση του H_2O στο σύστημα. Στη φυσιολογική θερμοκρασία σώματος αυτή ισούται με 47 mmHg.

$$\text{Καταναλώμενο } O_2 = P_{CO_2} \left(Fi_{O_2} + \frac{1 - Fi_{O_2}}{RQ} \right) \quad (2.55)$$

όπου P_{CO_2} : η κυψελιδική πίεση του CO_2 , που μπορεί να γίνει αντιληπτή από δείγμα αρτηριακού αίματος.

RQ : Η μοριακή αναλογία του CO_2 που παράγεται από το καταναλωμένο O_2 ανάλογα με το καύσιμο που χρησιμοποιείται (υδατάνθρακες, λίπη, ή πρωτεΐνες). Το αναπνευστικό πηλίκο ή η αναλογία αναπνευστικής ανταλλαγής, RQ , είναι:

$$RQ = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}} = \frac{\text{ρυθμός παραγωγής } CO_2}{\text{ρυθμός χρησιμοποίησης } O_2} \quad (2.56)$$

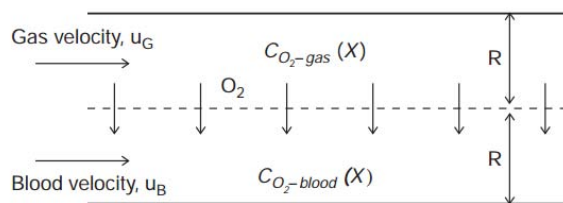
Στο σώμα είναι περίπου 0.8 και είναι το προϊόν του συνδυασμένου μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών. (Arroyo & Schweickert, 2015)

Η διαφορά πίεσης κατά μήκος του αναπνευστικού φραγμού καθορίζεται από τις μερικές πιέσεις του αερίου στον κυψελιδικό αέρα και στο αίμα.

Πίνακας 8. Μερικές πιέσεις αερίων.

Αέριο	Ατμοσφαιρικός Αέρας (mmHg)	Κυψελιδικός Αέρας (mmHg)	Υγρός Τραχειακός Αέρας (mmHg)	Εκπνεόμενος Αέρας (mmHg)
N ₂	597	569	563	566
O ₂	159	104	150	120
CO ₂	0.3	40	0	27
H ₂ O	3.7	47	47	47
Total	760	760	~760	760

Η διαφορά σε αυτές τις δύο αξίες θα δώσει ένα μέσο καθορισμού της κατεύθυνσης της κίνησης για το μόρια του αερίου κατά μήκος του αναπνευστικού φραγμού. Το πάχος του αναπνευστικού φραγμού είναι ένα μέτρο της απόστασης που θα πρέπει να διανύσουν τα μόρια προκειμένου να ανταλλαχθούν. Όσο αυτή η μεμβράνη αυξάνει σε πάχος, πράγμα σύνηθες σε μια πλειάδα ασθενειών, ο ρυθμός της διάχυσης θα μειωθεί σημαντικά. Η επιφάνεια που προσφέρεται για την διάχυση θα καθορίσει τις προσφερόμενες περιοχές για την ανταλλαγή των αερίων.



Εικόνα 34. Αναπνευστικό όριο διαμορφωμένο ως ημιδιαπερατή μεμβράνη.

Όσο η επιφάνεια για την ανταλλαγή των αερίων μειώνεται, κάτι συνηθισμένο σε περιπτώσεις ασθένειας, ο ρυθμός διάχυσης θα μειωθεί. Τέλος, ο συντελεστής διάχυσης σχετίζεται άμεσα με τις μοριακές ιδιότητες του αερίου. Με μεγαλύτερη διαλυτότητα και μικρότερη μοριακή μάζα ο συντελεστής διάχυσης θα είναι μεγαλύτερος, που με τη σειρά του θα οδηγήσει σε μεγαλύτερο ρυθμό διάχυσης. Οι αλλαγές στο ρυθμό διάχυσης για αέρια κατά μήκος του αναπνευστικού φραγμού ακολουθούν τις ίδιες αρχές με την διάχυση αερίων δια μέσω ενός υγρού.

Η ικανότητα διάχυσης είναι η δυνατότητα ενός φραγμού να ανταλλάξει αέρια και ορίζεται ως ο όγκος του αερίου που διαχέεται κατά μήκος μιας μεμβράνης σε διαφορά πίεσης 1 mmHg σε 1 λεπτό. Κάτω από φυσιολογικές εξεταστικές συνθήκες, η ικανότητα διάχυσης του οξυγόνου είναι 21 ml/min/mmHg. Όταν το αίμα εισέλθει στα τριχοειδή αγγεία των κυψελίδων, η διαφορά πίεσης για το οξυγόνο είναι, περίπου, 60 mmHg, μα αυτή η ένδειξη μειώνεται σε περίπου 2 mmHg στην φλεβική (οξυγονωμένη) πλευρά του τριχοειδούς. Αν, λοιπόν βγάλουμε έναν μέσο όρο 30 mmHg, αντιλαμβανόμαστε πως κάτω από φυσιολογικές συνθήκες 630 ml οξυγόνου διαχέονται κατά μήκος του αναπνευστικού φράγματος κάθε λεπτό. Κατά την διάρκεια έντονης άσκησης, η ικανότητα διάχυσης του οξυγόνου αυξάνεται σε 65

ml/min/mmHg. Η ικανότητα διάχυσης του διοξειδίου του άνθρακα είναι περίπου 20 φορές μεγαλύτερη από αυτήν του οξυγόνου επειδή σχετίζεται άμεσα με τους συντελεστές διάχυσης. Άρα, η ικανότητα διάχυσης του διοξειδίου του άνθρακα είναι περίπου 425 ml/min/mmHg σε φυσιολογικές συνθήκες ή περίπου 1300 ml/min/mmHg κατά την διάρκεια έντονης άσκησης.

Προκειμένου να γίνει πιο κατανοητή η διάχυση του οξυγόνου στο αίμα ή του διοξειδίου του άνθρακα έξω από το αίμα μπορούμε να σκεφτούμε τον αναπνευστικό φραγμό ως μια ημιδιαπερατή μεμβράνη. Το αίμα ρέει κατά μήκος της μιας πλευράς της μεμβράνης και το αέριο κυκλοφορεί από την άλλη πλευρά. Η κίνηση του οξυγόνου θα είναι από την πλευρά του αερίου στην πλευρά του αίματος. Παίρνοντας το ισοζύγιο μάζας του αερίου σε κάθε θάλαμο κατά μήκος της ημιδιαπερατής μεμβράνης, και υποθέτοντας ότι η συγκέντρωση του οξυγόνου είναι σταθερή, τότε:

$$Ru_G C_{O_2-\text{αέριο}}(x + \Delta x) - C_{O_2-\text{αέριο}}(x) + J\Delta x = 0 \quad (2.57)$$

και

$$Ru_B C_{O_2-\text{αίμα}}(x + \Delta x) - C_{O_2-\text{αίμα}}(x) - J\Delta x = 0 \quad (2.58)$$

όπου J είναι η ροή του οξυγόνου στην μεμβράνη και ορίζεται ως:

$$J = \frac{D}{h} (C_{O_2-\text{αέριο}} - C_{O_2-\text{αίμα}}) \quad (2.59)$$

όπου h είναι το πάχος του αναπνευστικού ορίου. Αν το Δx προσεγγίζει το μηδέν:

$$\frac{dC_{O_2-\text{gas}}}{dx} = -\frac{D}{Ru_G h} (C_{O_2-\text{gas}} - C_{O_2-\text{blood}}) \quad (2.60)$$

και

$$\frac{dC_{O_2-\text{blood}}}{dx} = -\frac{D}{Ru_B h} (C_{O_2-\text{gas}} - C_{O_2-\text{blood}}) \quad (2.61)$$

αντίστοιχα. Για να αποδειχθεί η υπόθεση ότι η συγκέντρωση του οξυγόνου είναι σταθερή

$$\frac{dC_{O_2-\text{gas}}}{dx} + \frac{dC_{O_2-\text{blood}}}{dx} = 0 \quad (2.62)$$

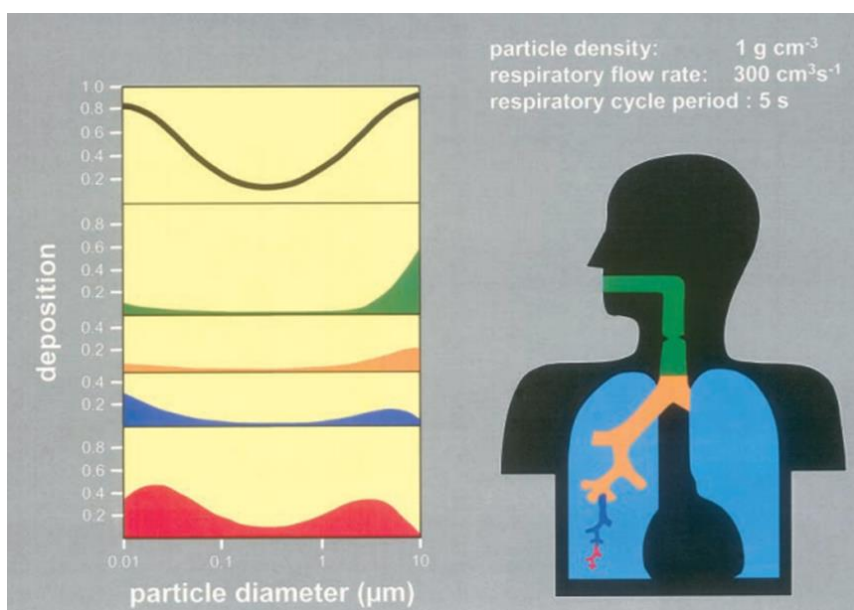
που οδηγεί

$$C_{O_2-\text{gas}} + C_{O_2-\text{blood}} = \text{constant} \quad (2.63)$$

όπου προκύπτει από την ολοκλήρωση της διαφορικής εξίσωσης σε σχέση με την απόσταση. Αυτές οι εξισώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επίδειξη της κίνησης ενός αερίου κατά μήκος κάθε ημιδιαπερατής μεμβράνης εφόσον ισχύει η προϋπόθεση μιας σταθερής συγκέντρωσης. (Rubenstein, Yin, & Frame, 2015)

3. Εναπόθεση Σωματιδίων στους Πνεύμονες

Ο όρος αερόλυμα αναφέρεται σε μία συγκέντρωση μικρών σωματιδίων που παραμένουν αεραγωγά για σημαντικό χρόνο. Σε αυτήν την μορφή βρίσκονται πολλοί ρύποι που η μορφή εναπόθεσής τους στον πνεύμονα εξαρτάται, κυρίως από το μέγεθός τους. Η εναπόθεση τους στον ανθρώπινο πνεύμονα έχει μελετηθεί επισταμένως (Brain & Blanchard, 1993) (Darquenne, 2012) (Finlay, 2001) (Gehr & Heyder, 2000) (Heyder, 2004) (Hickey, 2006) (Hinds W. , 1999). Τα εισπνεόμενα σωματίδια μπορούν να εκπνευστούν ή να εναποτεθούν στην εξωθωρακική περιοχή (ET), τραχειοβρογχική περιοχή (TB), ή κυψελιδική περιοχή. Οι μελέτες έχουν αναγνωρίσει την ολική εναπόθεση σωματιδίων για διάφορες συνθήκες αναπνοής και μεγέθη σωματιδίων με την χρήση των τεχνικών σκέδασης φωτός και καταμέτρησης σωματιδίων για την ποσοτικοποίηση του αερολύματος που υπάρχει στην εισπνοή και την εκπνοή. Διάφορα μαθηματικά μοντέλα βοηθούν στην πρόβλεψη των αποτελεσμάτων του μεγέθους των σωματιδίων, των συνθηκών αναπνοής, και του πνευμονικού όγκου στην ολική ή τοπική εναπόθεση. Οι ιδιότητες των αερολυμάτων είναι σημαντικές στην κατανόηση του προορισμού των εισπνεόμενων φαρμακευτικών αερολυμάτων. Η ικανότητα εναπόθεσης των σωματιδίων εξαρτάται από έναν αριθμό παραμέτρων συμπεριλαμβανομένων της φύσης των αερολυμάτων, της ανατομίας του πνεύμονα, των συνθηκών επιφανείας, τεχνικές εισπνοής και τα χαρακτηριστικά της ροής του αέρα. Οι μηχανισμοί εναπόθεσης βασίζονται στην καθίζηση, στην διάχυση, και εναπόθεση μέσω πρόσκρουσης ή διακοπής λόγω της αδράνειας. Όποτε τα σωματίδια καλύπτουν περισσότερο από 30 μm/second με έναν από αυτούς τους μηχανισμούς μεταφοράς, η εναπόθεση σωματιδίων επηρεάζεται από αυτούς. Τα μοντέλα που προβλέπουν την πνευμονική εναπόθεση που χρησιμοποιούνται ευρύτερα είναι της Διεθνούς Επιτροπής για την Ραδιολογική Προστασία (ICRP, 1994), όπως βλέπουμε και στην Εικόνα 35, και το Εθνικό Συμβούλιο για την Μέτρηση και την Προστασία από την Ραδιενέργεια (NCRP, 1997). Μια και οι μηχανισμοί της εναπόθεσης και οι διάφοροι παράγοντες που την επηρεάζουν δεν διαφέρουν μεταξύ των ειδών, η ακόλουθη συζήτηση θα επικεντρωθεί στην εναπόθεση στους ανθρώπους.



Εικόνα 35. Ολική και τοπική εναπόθεση σφαιριδίων μονάδας πυκνότητας στο ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα όπως προβλέπεται από το μοντέλο ICRP για στοματική εισπνοή σε κατάσταση ηρεμίας.

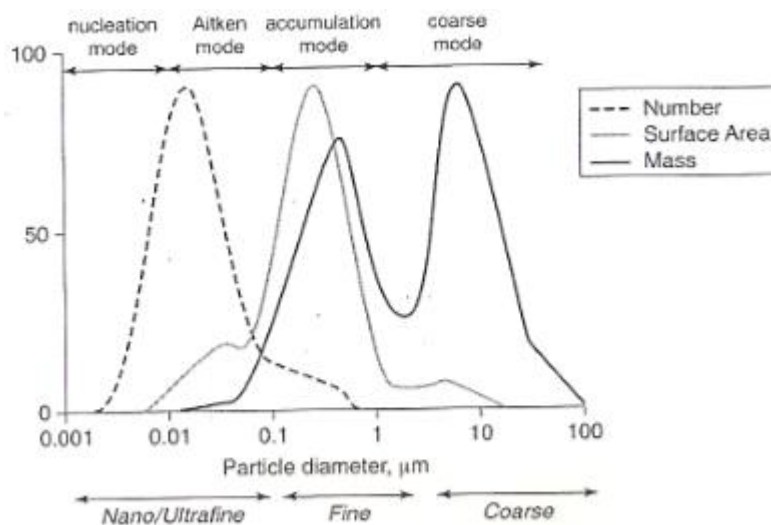
3.1 Χαρακτηρισμός μεγέθους Εισπνεόμενων Σωματιδίων

Ένα αερόλυμα χαρακτηρίζεται από την διανομή των σωματιδίων κατά μέγεθος. Υπάρχουν δύο παράμετροι που χρειάζονται για να περιγραφεί αυτή η διανομή: η μέση διάμετρος των σωματιδίων και η γεωμετρική τυπική απόκλιση (GSD or σ_g). Το MD αντιστοιχεί στον λογαριθμικό μέσο όρο και αντιπροσωπεύει το 50% της κατανομής. Το GSD είναι:

$$GSD = \sigma_g = \frac{d_{84.13\%}}{d_{50\%}} = \frac{d_{50\%}}{d_{15.87\%}} \quad (3.1)$$

όπου $d_{15.87\%}$, $d_{50\%}$, $d_{84.13\%}$ είναι οι διαμέτροι των σωματιδίων που αντιστοιχούν στο 16°, 50° (μέσο) και το 84° εκατοστημόριο από την συνολική συχνότητα κατανομής των μεγεθών των σωματιδίων. Εξ ορισμού το **GSD είναι πάντα μεγαλύτερο από το 1**.

Οι περισσότερες πειραματικές μελέτες της εναπόθεσης σωματιδίων και εκκαθάρισης στον πνεύμονα χρησιμοποιούν μονοδιάσπαρτα αερολύματα ($GSD \leq 1,15$), παρότι τα περισσότερα αερολύματα είναι πολυδιάσπαρτα ($GSD \geq 1,15$), περιέχοντας σωματίδια διαφόρων μεγεθών, σχημάτων και πυκνότητας. Η περιγραφή ενός πολυδιάσπαρτου αερολύματος μπορεί να οδηγήσει σε λάθος αποτελέσματα αν χρησιμοποιηθούν απλοί γεωμετρικοί όροι για τον χαρακτηρισμό των σωματιδίων (π.χ. η γεωμετρική μέση διάμετρος σωματιδίου, d). Τα σωματίδια μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με την βαρυτική εναπόθεσή τους και να συγκριθούν από την αεροδυναμική διάμετρο d_{ae} , που είναι το μέγεθος μιας σφαίρας μονάδας πυκνότητας που έχει την ίδια τελική ταχύτητα εναπόθεσης με το σωματίδιο για το οποίο ενδιαφερόμαστε. Στους ανθρώπους, η διείδυση των σωματιδίων μεγαλύτερων από 1 μm d_{ae} στο κατώτερο αναπνευστικό επηρεάζεται περισσότερο από την διαδρομή της αναπνοής παρά από την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο δραστηριότητας, ή το είδος της αναπνοής (Brown, Gordon, Price, & Asgharian, 2013). Τα περιβάλλοντα σωματίδια διανέμονται με τρεις τρόπους: με Aitken ή πυρηνικό, με συσσώρευση, και με τραχύ τρόπο (Whiltby, 1978) (Εικ. 36).



Εικόνα 36. Κατανομή κατά μέγεθος αερολυμάτων με τρία χαρακτηριστικά: μάζα, περιοχή επιφανείας, και αριθμός. Επιπροσθέτως δίνονται οι διακυμάνσεις των τρόπων κατανομής.

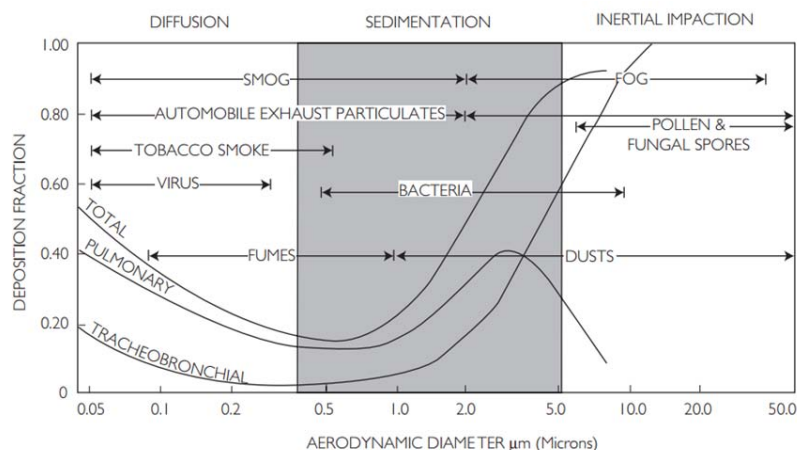
$$d_{ae} = d_p \cdot \sqrt{\frac{C_c(d_p)}{C_c(d_a)}} \cdot \sqrt{\rho_p} \quad (3.2)$$

Για σωματίδια που η πυκνότητά τους προσεγγίζει την μονάδα (1 g/cm^3) ή για σωματίδια που υπερβαίνουν το $1 \mu\text{m}$:

$$d_{ae} = d_p \cdot \sqrt{\rho_p} \quad (3.3)$$

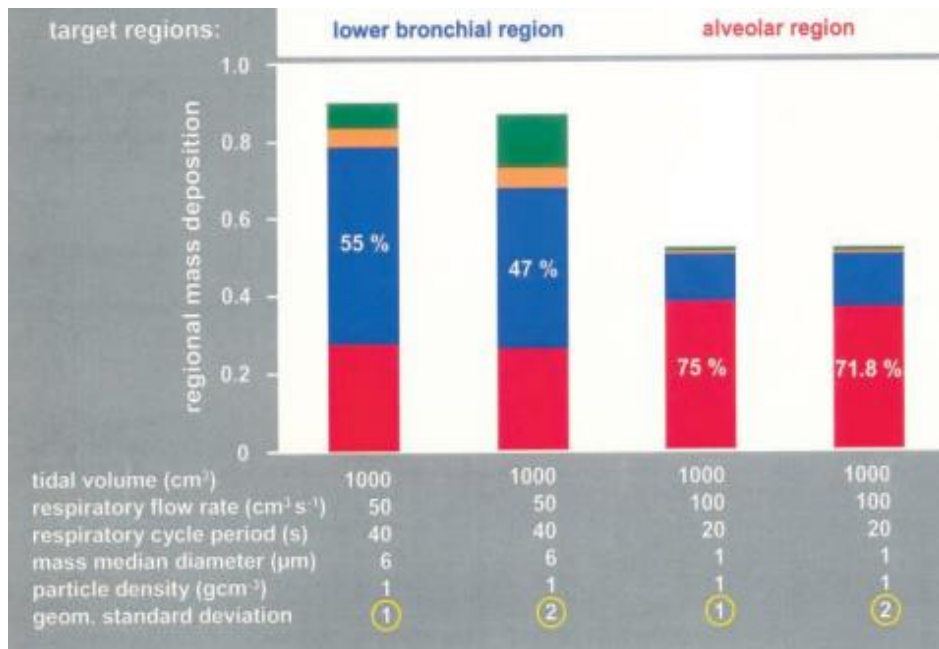
Η Μέση Αεροδυναμική Διάμετρος Μάζας (MMAD) είναι η μέση διάμετρος ενός δείγματος σωματιδίων που έχουν την ίδια αεροδυναμική συμπεριφορά με σφαιρίδια γνωστού μεγέθους. Το MMAD δεν είναι απαραίτητως μια ‘πραγματική’ διάμετρος μα υποδεικνύει ότι μεγάλα μη- πυκνά σωματίδια μπορούν να συμπεριφερθούν αεροδυναμικά ως μικρότερα μα πιο πυκνά σωματίδια. Για θεραπευτικούς σκοπούς, τα εισπνεόμενα σωματίδια με αξίες MMAD > $5 \mu\text{m}$ εναποτίθενται στους φέροντες αεραγωγούς ενώ σωματίδια < $5 \mu\text{m}$ τείνουν να εναποτίθενται στις κυψελιδικές περιοχές.

Τα σωματίδια ταξινομούνται από την υπηρεσία προστασίας περιβάλλοντος των US σύμφωνα με το d_{ae} (Εικόνα 36) ως υπέρλεπτα, λεπτά, και τραχιά. Αναλόγως την πηγή, η σημαντικότητα αυτών των κλασμάτων μεγέθους διαφέρει μα, γενικά, σε περιβάλλουσες συνθήκες, συναντώνται σωματίδια μεταξύ λίγων νανόμετρων ως, περίπου, $10 \mu\text{m}$.

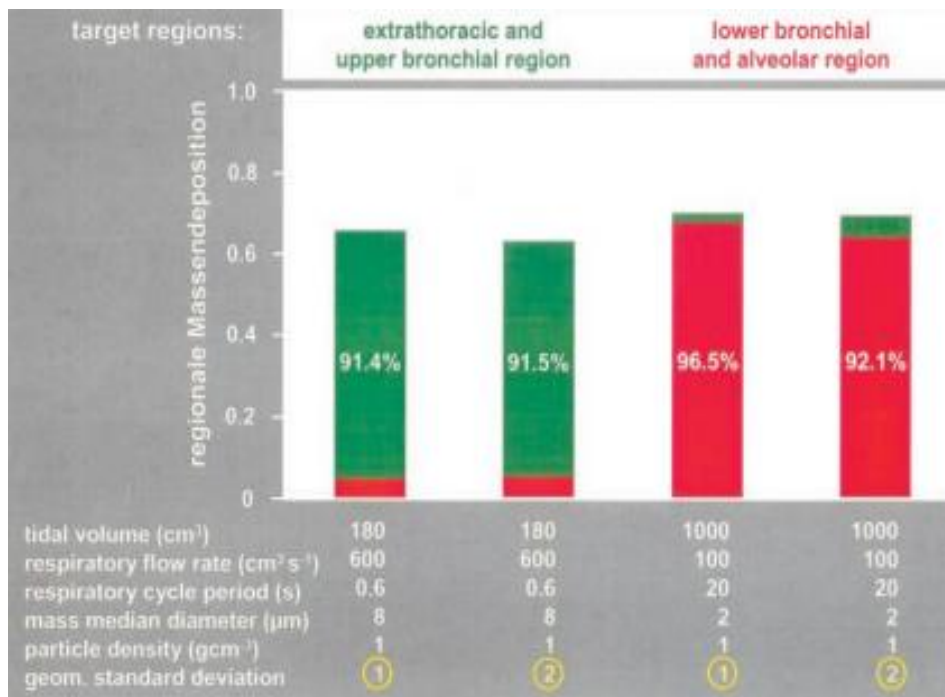


Εικόνα 37. Εναπόθεση σωματιδίων στους πνεύμονες. Σχέση μεταξύ του αρχικού σωματιδιακού μεγέθους και των κύριων μηχανισμών εναπόθεσης. Τα στοιχεία από τους Hinds (1999) και Dolovich και Newhouse (1985).

Όταν τα μεγέθη των σωματιδίων που δεν είναι μονοδιάσπάρτα αλλά υπακούουν στην λογαριθμική κανονική κατανομή με $GSD = 2$ (και μια μέση τιμή μεγέθους ίση με αυτή των μονοδιάσπάρτων σωματιδίων) εισπνευστούν με την ίδιο τρόπο εισπνοής όπως τα μονοδιάσπάρτα αερολύματα, δεν είναι πλέον δυνατό να στοχευθεί η κατώτερη βρογχική περιοχή μα η πνευμονική περιφέρεια είναι ακόμα αποτελεσματική με 71% αποδοτικότητα (Εικ. 38). Η στοχευόμενη αποδοτικότητα μπορεί να αυξηθεί και για τα μονοδιάσπάρτα αλλά και για τα πολυδιάσπάρτα αερολύματα σε περισσότερο από 90% με τον συνδυασμό της εξωθωρακικής και άνω βρογχικής περιοχής όπως και της κάτω βρογχικής και κυψελιδικής περιοχής. Η συνδυασμένη άνω περιοχή μπορεί να στοχοποιηθεί αποτελεσματικά με σωματίδια $8 \mu\text{m}$ που θα εισπνευστούν ταχύτατα μέσα σε όγκο 180 cm^3 . Άρα, η συνδυασμένη κάτω περιοχή, μπορεί να στοχευθεί με σωματίδια $1 \mu\text{m}$ που θα εισπνευστούν αργά μέσα σε όγκο 1.000 cm^3 (Εικ. 39).



Εικόνα 38. Στόχευση κάτω βρογχικής και κυψελιδικής περιοχής του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος με μόνο- και πολυδιάσπαρτα σωματίδια κατά τη διάρκεια σταθερής αναπνοής (Heyder & Svartergren, 2002).



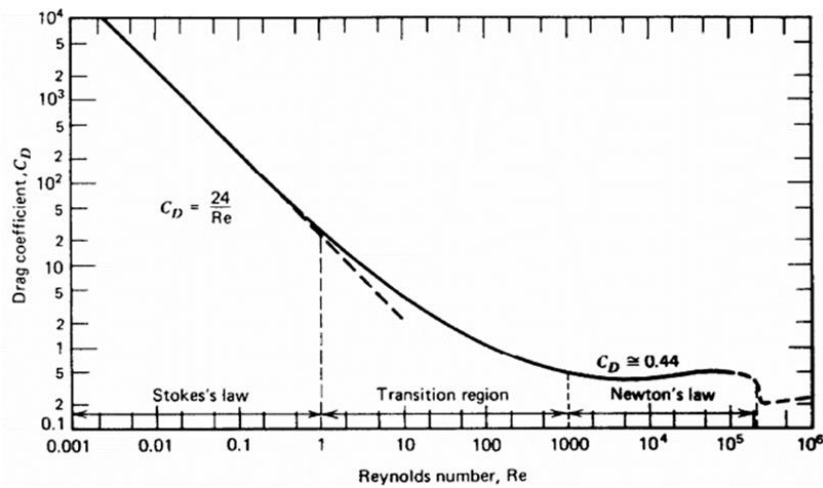
Εικόνα 39. Στόχευση συνδυασμένων περιοχών του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος (Heyder & Svartergren, 2002).

3.2 Μεταφορά Σωματιδίων

Προκειμένου να γίνει πιο κατανοητή η πολύπλοκη κινηματική που διέπει την εναπόθεση των αερολυμάτων στο λοβίδιο (acinus) και την σύζευξη που δημιουργείται μεταξύ της εσωτερικής κίνησης του σωματιδίου και του περιβάλλοντος αδενοκυψελιδικού (acinar) πεδίου ροής, πρέπει να λάβουμε υπόψη μας τις εξισώσεις που διέπουν την κίνηση των σωματιδίων. Με απουσία ηλεκτροστατικών δυνάμεων και αμελητέα επίδραση πλευστότητας στον αέρα, η δυναμική ενός στερεού σφαιρικού σωματιδίου διαμέτρου d_p περιγράφεται από

$$m \frac{du_p}{dt} = F_D + F_g + F_{diff}(t), \quad (3.4)$$

όπου η μάζα του σωματιδίου δίνεται από το $m = \pi d_p^3 \rho_p / 6$ και $\rho_p (\gg \rho)$ είναι η πυκνότητα του σωματιδίου. Η βαρυτική δύναμη είναι το $F_g = mg$ όπου $|g|$ είναι η επιτάχυνση της βαρύτητας. Για μικρή κλίμακα μεγέθους αερολύματος, ο αριθμός Reynolds ενός σωματιδίου θα είναι $Re \ll 1$ (όπου $C_D = 24/Re$). Η οπισθέλκουσα δύναμη, F_D , που δίδεται από τον νόμο Stokes ισούται με $F_D = -3\pi d_p \mu (u_p - u) / C_c$ (Hinds W. , 1999) (Finlay, 2001).



Εικόνα 40. προβλέψεις διαφόρων μοντέλων για συντελεστή οπισθέλκουσας για ένα σφαιρικό σωματίδιο.

Το F_{diff} αντιπροσωπεύει την τυχαία και εξαρτημένη από τον χρόνο δύναμη που περιγράφει την διάχυση. Πολλαπλασιάζοντας την (3.4) με x_p και ανακατανέμοντας

$$\frac{1}{2} \frac{d^2 x_p}{dt^2} - \left(\frac{dx_p}{dt} \right)^2 = - \frac{9\mu}{d_p^2 \rho_p C_c} \frac{dx_p^2}{dt} + x_p \left(\frac{18\mu}{d_p^2 \rho_p C_c} u + g \right) + \frac{6}{\pi d_p^3 \rho_p} x_p F_{diff}(t) \quad (3.6)$$

Ομογενοποιώντας την Εξ. (3.6) , παίρνουμε

$$\frac{d_p^2 \rho_p C_c}{18\mu} \left(\frac{da}{dt} \right) + a = 2D + 2\langle x_p \rangle \left(u + \frac{d_p^2 \rho_p C_c}{9\mu} \right) \quad (3.7)$$

όπου $a = \langle dx_p^2 \rangle / dt$, $\langle \mu u_p^2 / 2 \rangle = kT/2$ και $\langle x_p F_{diff} \rangle = 0$. Αδιαστατοποιώντας την παραπάνω εξίσωση, προκύπτει

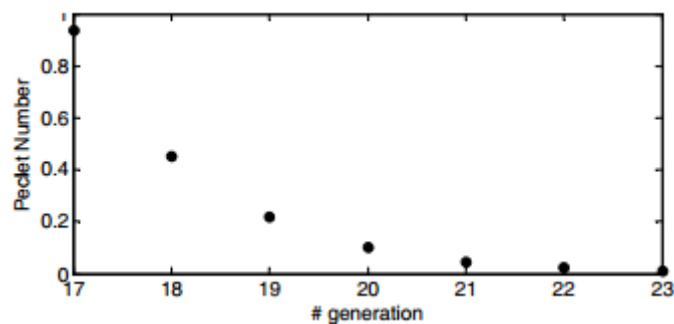
$$Stk \left(\frac{da^*}{dt^*} \right) + a^* = 2Pe^{-1} + 2\langle x_p \rangle (St^{-1} u^* + Hg^*) \quad (3.8)$$

όπου εκτός του αριθμού Peclet συναντώνται και οι αδιάστατοι αριθμοί Stk , H , St οι οποίοι έχουν αναλυθεί σε προηγούμενες ενότητες.

Ο αριθμός Peclet (Pe) περιγράφει το ποσό της συναγωγικής μεταφοράς των σωματιδίων προς ένα αντικείμενο. Όσο μεγαλύτερο το Pe , τόσο λιγότερο σημαντική η διάχυση

$$Pe = \frac{\tau_{diff}}{\tau_{conv}} = \frac{v \cdot d_c}{D} \quad (3.9)$$

Στις βαθύτερες γενεές (#20 ως 23), ο αριθμός Peclet είναι πολύ μικρότερος του 1 δείχνοντας ότι η μεταφορά λόγω διάχυσης είναι πολύ μεγαλύτερη από την συναγωγική μεταφορά. Παρόλα ταύτα, στις γενεές 17, 18 και 19, η αξία του αριθμού Peclet κυμαίνεται μεταξύ 0,2 και 1. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η διάχυση και η συναγωγή είναι δύο ανταγωνιστικοί μηχανισμοί για την μεταφορά των αερίων.



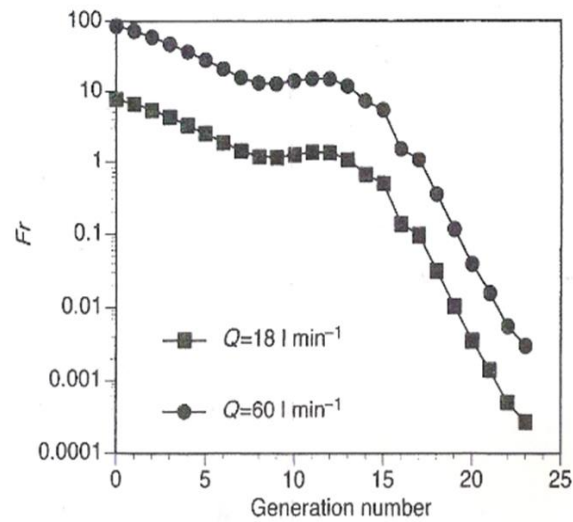
Εικόνα 41. Αριθμός Peclet στο λοβίδιο ($V_T=0,5 L$, $T=3s$)

Η εξίσωση υπογραμμίζει τον σημαντικό ρόλο των αδενοκυψελικών ροών αέρα στην επιρροή της κινηματικής των εισπνεόμενων μικρομερών (ultra fine) σωματιδίων. Όσο τα σωματίδια που εισέρχονται στο λοβίδιο επιδεικνύουν κάποια εγγενή κίνηση, η κινηματική θα είναι μη αναστρέψιμη και θα οδηγήσει σε εναπόθεση. Η εξίσωση μας δείχνει την φυσική της μεταφοράς σωματιδίων σε πραγματική λοβιοειδή κλίμακα (δηλαδή, μη λαμβάνοντας υπόψη μας τις ηλεκτροστατικές επιρροές την υγροσκοπική ανάπτυξη κ.λπ.). Ενώ τα πρότυπα μοντέλα είναι ιδιαίτερα χρήσιμα και παρέχουν χρήσιμες τεχνικές για την καταμέτρηση της εναπόθεσης κατά μήκος των πνευμονικών περιοχών (π.χ. στις κυψελίδες), αυτές οι τεχνικές παραμένουν, κατά τι, μακροσκοπικές. Χωρίς λεπτομερειακή περιγραφή των φαινομένων της λοβιοειδούς ροής, η λοβιοειδής εναπόθεση δεν μπορεί να περιγραφεί μικροσκοπικά. Αυτή η γνώση είναι σημαντική προκειμένου να δημιουργηθούν στρατηγικές για στοχευμένη φαρμακευτική μεταφορά των εισπνεόμενων θεραπευτικών σε συγκεκριμένους πνευμονικούς τόπους (Kleinstrauer, Zhang, & Donohue, 2008) (Semmler-Behnke, et al., 2012)

Ένας τρόπος να αποσαφηνιστεί σε ποιο σημείο του αναπνευστικού συστήματος υπάρχει εναπόθεση σύμφωνα με κατακρήση ή λόγω αδρανειακής πρόσπτωσης στο τοίχωμα των αεραγωγών είναι ο υπολογισμός του αδιάστατου αριθμού Froude (Fr). Ο αριθμός Fr είναι αρκετά σημαντικός σε ροές όπου υπάρχει ελεύθερη επιφάνεια, ενώ υπολογίζεται από τον τύπο

$$Fr = \frac{U_o^2}{(Dg)} \quad (3.10)$$

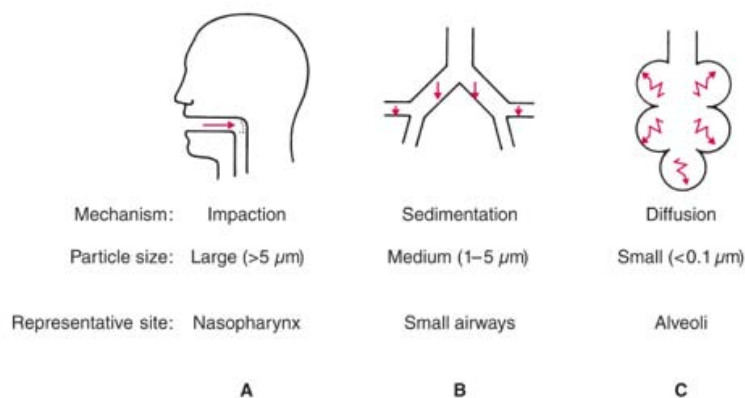
Μεγάλες τιμές του Fr αντιστοιχούν σε περιοχές όπου ο μηχανισμός της βαρυτικής κατακράτησης υπερισχύει έναντι της αδρανειακής πρόσπτωσης. Στην αντίθετη περίπτωση, σε μικρές τιμές του, κύριος μηχανισμός είναι αυτός της αδρανειακής πρόσπτωσης. Στο διάγραμμα 3 απεικονίζεται η μεταβολή αυτού του αριθμού κατά το πέρας του αριθμού γενεών. Από το ίδιο διάγραμμα είναι προφανές ότι η καθίζηση είναι αμελητέα σε σύγκριση με την αδρανειακή πρόσκρουση καθ'όλο το μήκος των αεραγωγών με αναπνευστική ροή 60 l/min και με ήρεμη αναπνοή με 18 l/min .



Εικόνα 42. Ο αριθμός Froude ως λειτουργία αεραγωγικής γενεάς.

3.3 Φυσικοί Μηχανισμοί της Εναπόθεσης Σωματιδίων στην Αναπνευστική οδό

Η εναπόθεση σωματιδίων στο αναπνευστικό σύστημα σχετίζεται με ξεχωριστούς φυσικούς μηχανισμούς που εξασκούνται στα εισπνεόμενα σωματίδια. Οι πιο σημαντικοί από αυτούς τους μηχανισμούς είναι η βαρυτική καθίζηση, πρόσκρουση από δυνάμεις αδράνειας, και η διάχυση (Εικ. 43). Οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις και η διακοπή, γενικά, είναι λιγότερο σημαντικές. Σε αυτό το τμήμα εισάγονται οι φυσικοί μηχανισμοί. Στην βιβλιογραφία μπορούν να βρεθούν διάφορες δημοσιεύσεις όπως των Willeke et al. (2011).



Εικόνα 43. Τρόποι Εναπόθεσης Αερολυμάτων στον Πνεύμονα. (Α) Πρόσκρουση, (Β) Καθίζηση, και (Γ) Διάχυση. Τα παραδείγματα δεν προϋποθέτουν ότι μόνο σε αυτό τα σημεία θα γίνει εναπόθεση.

❖ Βαρυτική Καθίζηση

Τα σωματίδια είναι μονίμως εκτεθειμένα στην βαρύτητα. Κατά την καθίζηση, ένα σωματίδιο αποκτά την τελική του ταχύτητα v όταν οι βαρυτικές δυνάμεις εξισορροπούνται από τις ιξώδεις δυνάμεις αντίστασης του αερίου. Αυτό περιγράφεται από τον νόμο του Stokes, που δίδεται εδώ για σφαιρικό σωματίδιο με γεωμετρική διάμετρο d και πυκνότητα ρ :

$$\frac{\pi}{6} \rho d^3 g = 3\pi n d v \tag{3.11}$$

Η δύναμη της βαρύτητας στο σωματίδιο χαρακτηρίζεται από την αριστερή πλευρά της εξίσωσης, όπου το g είναι η βαρυτική σταθερά. Η δεξιά πλευρά αντιπροσωπεύει τις δυνάμεις αντίστασης, όπου το n είναι το δυναμικό ιξώδες. Για μια περιοχή μεγέθους μικρότερη από 1 μm, ο συντελεστής διόρθωσης Cunningham πρέπει να εφαρμοστεί προκειμένου να λάβουμε υπόψη μας την ασυνέχεια του περιβάλλοντος μέσου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη ταχύτητα καθίζησης από αυτήν που προβλέπεται από τον νόμο του Stokes. Η τελική ταχύτητα καθίζησης για σφαιρικά σωματίδια τότε είναι:

$$v_t = \tau g = \frac{\rho d^2 g C_c}{18 n} \tag{3.12}$$

όπου τ είναι ο χρόνος ηρεμίας.

Οι ταχύτητες καθίζησης για σωματίδια διαφορετικών μεγεθών δίνονται στον Πιν. 9. Η βαρυτική μετατόπιση σωματιδίων γίνεται πιο αποτελεσματική από την μετατόπιση μέσω διάχυσης για σφαιρίδια μεγαλύτερα από 0,5 μm .

Η πιθανότητα ένα σωματίδιο να εναποθεθεί στον αεραγωγό με βαρυτική καθίζηση είναι ανάλογη της απόστασης που πρέπει να διανύσει το σωματίδιο στον αεραγωγό. Το κράτημα της αναπνοής στο τέλος της εισπνοής αυξάνει την βαρυτική καθίζηση. Αν λάβουμε υπόψη τον αναπνευστικό ρυθμό Q , η βαρυτική καθίζηση είναι ανάλογη με την παράμετρο d^2/Q .

Η αποδοτικότητα της βαρυτικής καθίζησης είναι υψηλότερη σε στρωτή ροή αέρα παρά σε τυρβώδη ροή (Gebhart, Heyder, & Stahlhofen, 1981), όπου η εναπόθεση των σωματιδίων υπερτίθεται σε στοιχεία συναγωγικής μεταφοράς. Κατά την καθίζηση σε ταραγμένο αέρα, η συγκέντρωση των σωματιδίων φτάνει την $1/e$ της αρχικής συγκέντρωσης στον ίδιο χρόνο που χρειάζεται για την ολική απομάκρυνση των σωματιδίων από ήρεμο αέρα (Hinds W. C., 1982).

❖ Αδρανής Πρόσπτωση στο τοίχωμα των αεραγωγών

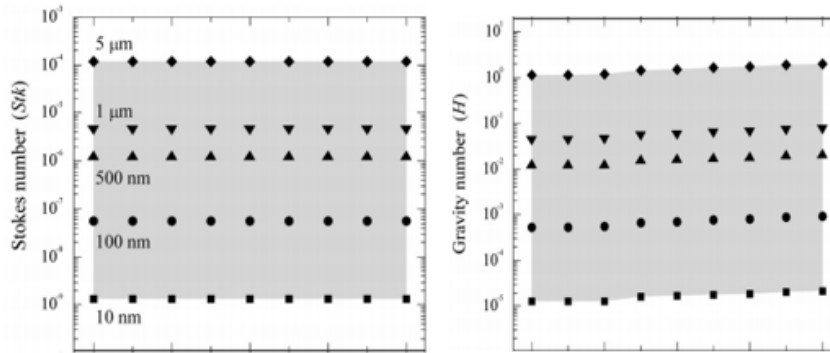
Η αδράνεια του σωματιδίου σχετίζεται με την ορμή του και μπορεί να υπολογιστεί από την απόσταση που διανύει ώσπου να σταματήσει. Ο πίνακας 9 δείχνει αποστάσεις για σωματίδια που ταξιδεύουν με ταχύτητα 1 m/s , που είναι μια τυπική γραμμική ταχύτητα αέρος στις πρώτες δέκα γενεές αεραγωγών του βρογχικού δέντρου κατά την διάρκεια ήρεμης αναπνοής. Φαίνεται ότι η αδρανής μετατόπιση γίνεται στατιστικά σημαντική κατά την διάρκεια ήρεμης αναπνοής μεγαλύτερης από 2 μm . Η Εικ. 45 δείχνει ότι η περισσότερη εναπόθεση σωματιδίων μεγαλύτερων από 3 μm σε διάμετρο γίνεται στην ρινοφαρυγγική περιοχή κατά την διάρκεια της ρινικής αναπνοής.

Ο αριθμός Stokes (Stk) επηρεάζει την σημασία της σωματιδιακής αδράνειας (δηλαδή την τάση των σωματιδίων να απομακρύνονται από την ροή του υγρού και να χτυπούν στα τοιχώματα των αεραγωγών).

$$Stk = \frac{\omega d_p^2 \rho_p C_c}{18\mu} \quad (3.13)$$

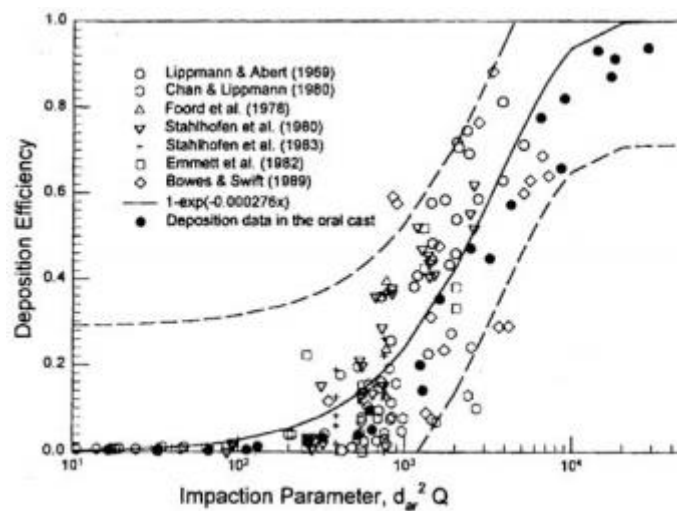
Αντίθετα, ο αριθμός βαρύτητας (H) επηρεάζει την σημαντικότητα της καθίζησης (Haber, Yitzhak, & Tsuda, 2003) και μπορεί να ερμηνευτεί ως μια παράμετρος ανάλογη προς τον λόγο μεταξύ του ταλαντευτικού ρυθμού ροής ($2\pi/\omega$) και τον χαρακτηριστικό χρόνο βαρυτικής καθίζησης ($D/2u_t$).

$$H = \frac{g d_p^2 \rho_p C_c}{9\mu D \omega} \quad (3.14)$$



Εικόνα 44. Αριθμός αδιάστατων σωματιδίων κατά μήκος του αδενοκυελιδικού δέντρου για τυπικά αερολύματα ($\rho_p=10^3 \text{ kg/m}^3$) κάτω από συνθήκες ήρεμης αναπνοής. (A) Stokes και (B) αριθμοί βαρύτητας. Οι σκιασμένες περιοχές δείχνουν σωματίδια με εμβέλεια διαμέτρων $d_p=10\text{nm}$ ως $5\mu\text{m}$

Για μια αναπνευστική ροή Q , η εναπόθεση της αδράνειας σε μια δεδομένη γεωμετρική κατασκευή είναι ανάλογη με την παράμετρο σύγκρουσης d^2Q .



Εικόνα 45. Ικανότητα εναπόθεσης στον άνω αεραγωγό σε ανθρώπινα υποκείμενα μετρημένη κατά την διάρκεια αναπνευστικής αναπνοής δεικνυόμενη ως λειτουργία της παραμέτρου πρόσκρουσης.

❖ Μετατόπιση λόγω κίνησης Brown

Τα μόρια των αερίων βρίσκονται σε διαρκή κίνηση εξαιτίας της θερμικής τους ενέργειας. Η μέση ελεύθερη οδός λ που διανύει ένα μόριο στον αέρα μεταξύ διαδοχικών συγκρούσεων με άλλα μόρια αέρος είναι περίπου $0,07 \mu\text{m}$ κάτω από συνήθεις ατμοσφαιρικές συνθήκες. Η ταχύτητα των μορίων αερίου είναι περίπου 100 m/s , οδηγώντας σε μια συχνότητα σύγκρουσης περίπου $5 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$.

Για σωματίδια με διάμετρο κοντά στο λ , οι συγκρούσεις με μόρια αέρα μπορούν να θεωρηθούν ως ξεχωριστά γεγονότα, προκαλώντας μια ακανόνιστη, ταλαντευτική κίνηση του

σωματιδίου (Εικ. 43). Με αυξανόμενη σωματιδιακή διάμετρο, ο αριθμός των συγκρούσεων ανά δεδομένη στιγμή και από όλες τις κατευθύνσεις αυξάνεται. Η μεταφορά σωματιδίων με την κίνηση Brown χαρακτηρίζεται από τον συντελεστή διάχυσης D_p . Για ένα σφαιρικό σωματίδιο:

$$D_p = \frac{k T C_c}{3 \pi n d} \quad (3.15)$$

όπου το T είναι η απόλυτη θερμοκρασία και k είναι η σταθερά Boltzmann. Αντίθετα με την βαρυτική μετατόπιση ή την πρόσκρουση, η μεταφορά μέσω διάχυσης είναι ανεξάρτητη της πυκνότητας των σωματιδίων, μα εξαρτάται από το σχήμα των σωματιδίων (Sceuch & Heyder, 1990). Η ρίζα της μέσης τιμής του τετραγώνου της απόστασης είναι (Einstein, 1905):

$$\Delta = \sqrt{2D_p t} \quad (3.16)$$

και δίνεται για $t=1$ για σωματίδια διαφορετικών μεγεθών στον Πίνακα 9. Η μετατόπιση λόγω διάχυσης γίνεται αποτελεσματική για σφαιρίδια μικρότερα από 0,5 μm . Η εξίσωση (D) και ο Πίνακας δείχνουν ότι αντίθετα με την καθίζηση και την σύγκρουση, η διάχυση είναι αντιστρόφως ανάλογη με την διάμετρο του σωματιδίου. Παρόμοια με την βαρυτική καθίζηση, η εναπόθεση λόγω της διάχυσης αυξάνεται όπου οι διάμετροι των αεραγωγών είναι μικρές και όπου ο χρόνος της αντίστασης είναι μεγάλος.

Πίνακας 9. Μέση Μετατόπιση Σφαιριδίων σε 1s από Βαρυτική μεταφορά, μεταφορά Αδράνειας και μεταφορά Διάχυσης

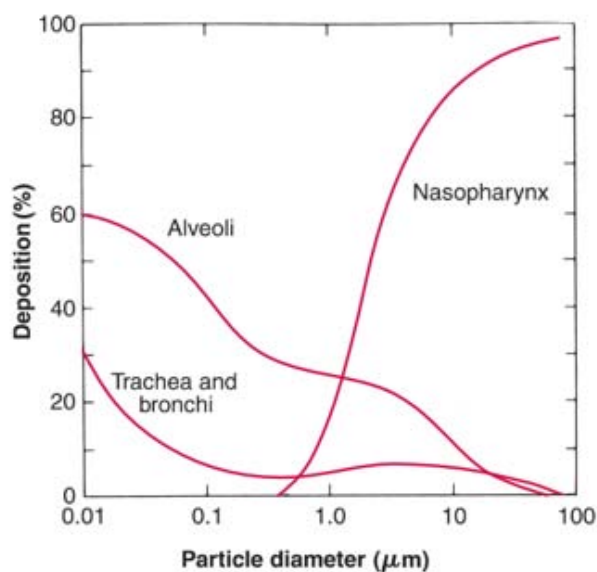
Διάμετρος (μm)	Απόσταση Καθίζησης (μm)	Απόσταση στάθμευσης (μm)	Μετατόπιση λόγω Διάχυσης (μm)
25	18.203,3	1.892,5	1,46
10	2.192,9	302,8	2,32
5	739,9	75,7	3,30
2	124	12,1	5,34
1	33,34	3,02	7,84
0,5	9,54	0,76	11,85
0,2	2,19	0,12	22,31
0,1	0,87	0,03	39,19
0,05	0,38	0,008	72,96
0,02	0,144	0,001	174,53
0,01	0,071	0,0003	343,96

Η πιθανότητα για ένα σωματίδιο να εναποτεθεί με μετατόπιση λόγω διάχυσης αυξάνεται με $(t_{ts}/d)^{1/2}$, όπου το t_{ts} είναι ο χρόνος αντίστασης στο αναπνευστικό σύστημα. Για την αναπνευστική ροή, η μετατόπιση λόγω διάχυσης είναι μια λειτουργία της παραμέτρου διάχυσης D_p/Q .

Πίνακας 10. Ιδιότητες σφαιρών δεδομένης πυκνότητας με διαφορετικές διαμέτρους.

Διάμετρος Σωματιδίου (μm)	Συντελεστής Διόρθωσης Cunningham C_c	Χρόνος Ηρεμίας T (s)	Συντελεστής Διάχυσης D (m^2/s)
0,00037	-	$2,6 \times 10^{-10}$	$1,8 \times 10^{-5}$
0,01	23,04	$7,1 \times 10^{-9}$	$5,5 \times 10^{-8}$
0,1	2,866	$8,8 \times 10^{-8}$	$6,8 \times 10^{-10}$
1	1,152	$3,5 \times 10^{-6}$	$2,7 \times 10^{-11}$
10	1,015	$2,3 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-12}$

Τα σωματίδια που είναι μεγαλύτερα από 5 μm εναποτίθενται κυρίως λόγω αδρανούς πρόσπτωσης στο ανώτερο αναπνευστικό. Τα σωματίδια μεγέθους 1-5 μm κατακάθονται λόγω της βαρύτητας στο κατώτερο αναπνευστικό, ιδιαίτερα μετά από αργή και βαθιά εισπνοή, ενώ εκείνα με μέγεθος μικρότερο από 1 μm εναποτίθενται μέσω διάχυσης στο κατώτερο αναπνευστικό. Τα σωματίδια μεγέθους 0,5 μm είναι πολύ μικρά για να εναποτεθούν με πρόσπτωση ή κατακάθιση και αρκετά μεγάλα για να εναποτεθούν με διάχυση με αποτέλεσμα την αναποτελεσματική εναπόθεση τους στους αεραγωγούς, όπου συνήθως εκπνέονται αμέσως. Με βάση τα παραπάνω ως άριστο πρακτικά μέγεθος σωματιδίων για αποτελεσματική εναπόθεση στους πνεύμονες (αναπνευστικά βρογχιόλια και κυψελίδες) είναι 2-3 μm .



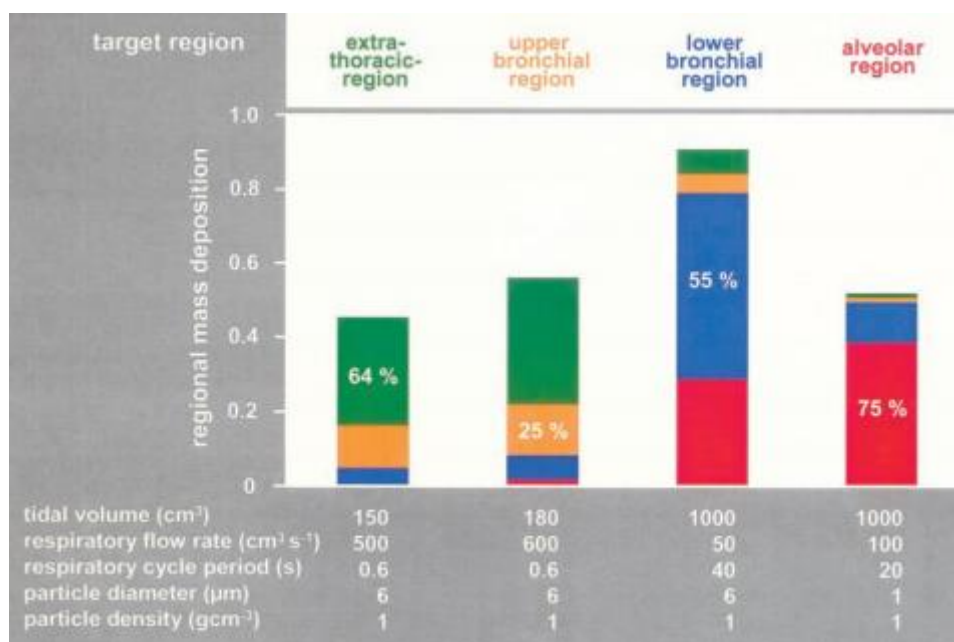
Εικόνα 46. Περιοχή εναπόθεσης των Αερολυμάτων. Τα μεγαλύτερα σωματίδια παραμένουν στην ρινοφαρυγγική κοιλότητα μα μερικά από τα μικρότερα μπορούν να περάσουν στις κυψελίδες.

3.4 Σωματιδιακή Εναπόθεση στην Εξωθωρακική, Τραχειοβρογχική, και Κυψελιδική Περιοχή

Κλάσμα της Ολικής Εναπόθεσης ή Ολική Εναπόθεση είναι το ποσοστό των εισπνεόμενων σωματιδίων που εναποτίθενται καθ' όλο το μήκος του αναπνευστικού συστήματος. Η ολική εναπόθεση απαρτίζεται από το άθροισμα των επιμέρους εναποθέσεων που λαμβάνουν χώρα σε ξεχωριστές περιοχές του αναπνευστικού συστήματος.

$$DF = DF_{ET} + DF_{UB} + DF_{LB} + DF_A \quad (3.17)$$

Δύο βασικές περιοχές λαμβάνονται υπόψη : η έξω- και έσωθωρακική περιοχή. Η εναπόθεση στην εξωθωρακική περιοχή αναφέρεται στην εναπόθεση στον ρινοφαρυγγικό ή στοματοφαρυγγικό αεραγωγό και τον λάρυγγα κατά την διάρκεια της στοματικής ή της ρινικής αναπνοής. Παλαιότερα, θεωρούταν ως λαρυγγική εναπόθεση για την στοματική αναπνοή, και ως ρινοφαρυγγική εναπόθεση για την ρινική αναπνοή. Η ενδοθωρακική εναπόθεση δίδεται από την ποσότητα που εναποτίθεται στην τραχειοβρογχική περιοχή και στην κυψελιδική περιοχή. Το μοντέλο εναπόθεσης ICRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοριστούν οι παράμετροι σωματιδίων και αναπνοής που θα επιτρέψουν την στόχευση εξωθωρακικών, άνω βρογχικών, κάτω βρογχικών, και κυψελιδικών περιοχών για την ομαλή χρήση των αερολυμάτων (Εικ. 47)



Εικόνα 47. Χαρακτηριστικά μονοδιάσπαρτων σωματιδίων και αναπνευστικών δομών για την καλύτερη στόχευση των εξωθωρακικών, άνω βρογχικών, κάτω βρογχικών, και κυψελιδικών περιοχών του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος κατά την διάρκεια σταθερής αναπνοής (Heyder & Svartergren, 2002).

A. Εξωθωρακική Εναπόθεση

Η πρώτη γραμμή άμυνας για την προστασία του κάτω αναπνευστικού συστήματος από εισπνεόμενα σωματίδια είναι η μύτη και το στόμα. Η σωματιδιακή εναπόθεση στην εξωθωρακική περιοχή και ειδικά στην ρινική κοιλότητα, μειώνει το ποσοστό των σωματιδίων που εναποτίθενται στην τραχειοβρογχική και κυψελιδική περιοχή. Στην Εικ. 48 παρέχεται η

πρόβλεψη για την εναπόθεση σωματιδίων στην εξωθωρακική περιοχή διάφορων θηλαστικών. Για σωματίδια $>1 \mu\text{m}$ d_{ae} , η ικανότητα εναπόθεσης στην στοματική και ρινική οδό, έχει περιγραφεί ως μια λειτουργία μιας παραμέτρου πρόσκρουσης (αριθμός Stokes) με την πρόσθεση μιας παραμέτρου ροής (αριθμός Reynolds) για την στοματική οδό (Finlay & Martin, 2008). Για έναν ενήλικο άνδρα οι Schroeter et al. (2006) πρόβλεψαν ότι η ρινική εναπόθεση σωματιδίων $10 \mu\text{m}$ ήταν 90% και 100% για αερισμό ενός λεπτού σε $7,5 \text{ l/min}$ (ηρεμία) και 15 l/min (ελαφρά άσκηση), αντίστοιχα. Με βάση πειραματικά στοιχεία από ανθρώπους, το μοντέλο ICRP (1994) προβλέπει 94% (ηρεμία) και 97% (ελαφρά άσκηση) ρινική εναπόθεση κατά την εισπνοή σωματιδίων $10 \mu\text{m}$ για έναν ενήλικο άνδρα. Έτσι, σχετικά λίγα μεγάλα και τραχιά σωματίδια θα περάσουν από τις ρινικές οδούς στους πνεύμονες.

Με τον συνδυασμό διαφόρων in vivo και in vitro στοιχείων εναπόθεσης στους ανθρώπινους άνω αεραγωγούς που βρίσκονται στην βιβλιογραφία, είναι δυνατό να δημιουργηθεί μια σχετικά απλή εμπειρική σχέση για την πρόβλεψη του ποσοστού του εισπνεόμενου αερολύματος που μπορεί να εναποτεθεί στους άνω αεραγωγούς. Μια από τις ευρύτερα χρησιμοποιημένες εμπειρικές σχέσεις χρησιμοποιήθηκε από τους Stahlhofen et al. (1989)

$$n = 1 - \frac{1}{3,5 \times 10^{-8}(d_{ae}^2 Q)^{1,7} + 1} \quad (3.18)$$

Η στόχευση των εξωθωρακικών αεραγωγών απαιτεί σωματίδια 6- μm μονάδας πυκνότητας, γρήγορη αναπνοή ($500 \text{ cm}^3/\text{ δευτερόλεπτο}$ ρυθμός αναπνοής), και αναπνεόμενος όγκος 150 cm^3 . Παρόλα ταύτα, η βέλτιστη στόχευση μπορεί να επιτευχθεί μόνο με αποδοτικότητα 65%.

B. Θωρακοβρογχική και Κυψελιδική περιοχή (Εσωθωρακική περιοχή)

Κατά την στοματική αναπνοή, η ανθρώπινη θωρακοβρογχική εναπόθεση σωματιδίων αυξάνει με την αυξημένη εξαιτίας της πρόσκρουσης ροή. Αυτό το φαινόμενο δεν είναι τόσο εμφανές στους ανθρώπους και τα μικρότερα θηλαστικά κατά την διάρκεια της ρινικής αναπνοής εξαιτίας της αφαίρεσης σωματιδίων $>1\mu\text{m}$ στην εξωθωρακική περιοχή. Κάτω από τα $0,1 \mu\text{m}$, η εναπόθεση στην τραχειοβρογχική περιοχή αυξάνεται όσο μειώνεται το μέγεθος των σωματιδίων κάτω από $0,1 \mu\text{m}$ μέχρι, περίπου, $0,02\text{-}0,03 \mu\text{m}$, όταν η αφαίρεση των σωματιδίων στην εξωθωρακική και τραχειοβρογχική περιοχή προκαλεί μια μείωση στην κυψελιδική εναπόθεση. Το γρήγορα εκκαθαριζόμενο ποσοστό της θωρακικής δραστηριότητας θεωρείτο ότι εναποτίθετο στην θωρακοβρογχική περιοχή, ενώ το σιγανά εκκαθαριζόμενο ποσοστό θεωρείτο ότι κατέληγε στην κυψελιδική περιοχή του πνεύμονα. Κάποιοι ερευνητές προτιμούν να χρησιμοποιούν τον όρο ‘γρήγορα- εκκαθαριζόμενη και αργά- εκκαθαριζόμενη θωρακική εναπόθεση’ αντί της θωρακικής και κυψελιδικής για την ανάλυση των σπυδών εναπόθεσης (Stahlhofen, Scheuch, & Heyder, 1996).

1) Τραχειοβρογχική Περιοχή

Τα σωματίδια που διαφεύγουν από την εναπόθεση στις εξωθωρακικές περιοχές εισέρχονται στον πνεύμονα μέσω των τραχειοβρογχικών αεραγωγών. Εφόσον η ταχύτητα ροής στους αεραγωγούς μειώνεται δραματικά από τους μεγάλους στους μικρούς αεραγωγούς, η πρόσκρουση μέσω της αδράνειας θα καθορίσει την εναπόθεση των σωματιδίων μόνο στους πιο κεντρικούς αεραγωγούς. Με φθίνουσα αεραγωγική διάμετρο, η καθίζηση λόγω της βαρύτητας γίνεται όλο και πιο σημαντική και κυριαρχεί στην εναπόθεση μέσα στους μικρούς

βρογχικούς αεραγωγούς. Όσο η πρόσκρουση λόγω της αδράνειας μεγαλώνει με την μεγαλύτερα σωματιδιακή μάζα, ο τόπος της εναπόθεσης μετατοπίζεται από τους περιφερειακούς στους πιο κοντινούς αεραγωγούς με το αυξανόμενο σωματιδιακό μέγεθος. Κατά την εκπνοή, μόνο η καθίζηση είναι σημαντική μια και τα μεγαλύτερα σωματίδια που δραπετεύουν από την εναπόθεση λόγω αδράνειας κατά την εισπνοή, στη συνέχεια συλλέγονται στους μικρούς αεραγωγούς ή στην κυψελιδική περιοχή του πνεύμονα. Τα πειραματικά δεδομένα από μια πλειάδα ερευνητών συνοψίστηκαν από τους Stahlhofen et al. (1989). Τα μεγάλα σωματίδια συλλέγονται αποτελεσματικά από τους εξωθωρακικούς αεραγωγούς, ενώ στην ενδοθωρακική περιοχή παρατηρούνται μέγιστες τιμές εναπόθεσης για σωματίδια διαμέτρου μεταξύ 4 και 8 μm . Η ελάχιστη τιμή εναπόθεσης φαίνεται να ισχύει για σωματίδια μικρότερα από 1 μm . Εμπειρικά μοντέλα (Rudolf, 1990) χαρακτηρίζουν την ικανότητα συλλογής της τραχειοβρογχικής περιοχής για σωματίδια 1 μm ή μεγαλύτερα ως:

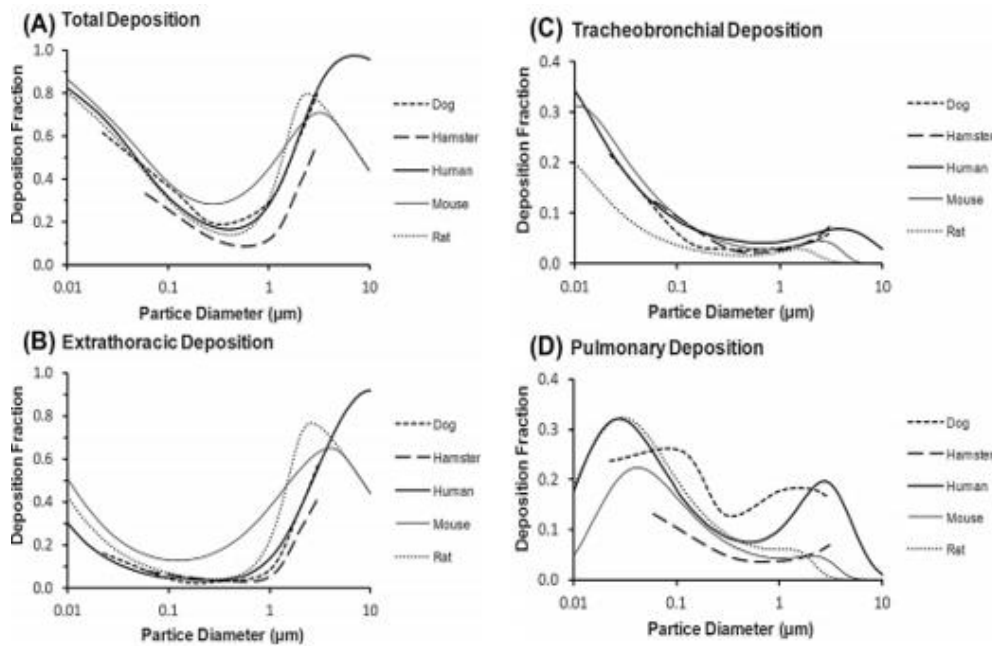
$$E_{TB} = 1 - \exp \left\{ -1,24 \left[4 \times 10^{-6} CF^{2,8} (d_{ae}^2 Q)^{1,15} - 1,24 [(0,009 + 0,165 t_b^{1,5}) d_{ae} t_b^{-0,25}] \right] \right\} \quad (3.19)$$

Η στόχευση της άνω βρογχικής περιοχής δεν είναι δυνατή. Μια στοχευμένη αποδοτικότητα της τάξεως του 25% είναι η μέγιστη για αυτήν την περιοχή. Η στόχευση της κάτω βρογχικής περιοχής είναι επίσης αναποτελεσματική και χρειάζεται σωματίδια με 6- μm μονάδας πυκνότητας και αναπνεόμενο όγκο 1.000 cm^3 που αναπνέεται σε πολύ αργό ρυθμό (50 $\text{cm}^3/\text{second}$). Εν αντιθέσει, η στόχευση της πνευμονικής περιφέρειας γίνεται εφικτή με αποτελεσματικότητα 75% με σωματίδια μονάδας πυκνότητας 1 μm εισπνεόμενα με ένα ρυθμό της τάξεως των 100 $\text{cm}^3/\text{second}$ μέσα σε έναν όγκο 1.000 cm^3 .

2) Κυψελιδική Περιοχή

Τα σωματίδια που διαφεύγουν από την εξωθωρακική και την τραχειοβρογχική περιοχή φτάνουν την κυψελιδική περιοχή του πνεύμονα. Για αυτήν την περιοχή υπάρχουν λιγότερες ασυμφωνίες μεταξύ των εργασιών σε σχέση με την τραχειοβρογχική εναπόθεση. Η πιθανότητα κυψελιδικής εναπόθεσης κορυφώνεται με την ίδια γκάμα σωματιδιακών μεγεθών με την τραχειοβρογχική εναπόθεση, μα ανιχνεύεται ένα πλεονέκτημα για την εναπόθεση των μικρότερων σωματιδίων στις κυψελίδες. Η εναπόθεση των σωματιδίων που είναι μικρότερα από 1 μm είναι δύο φορές πιο πιθανή στις κυψελίδες παρά στους αεραγωγούς. Ο κυρίαρχος μηχανισμός που έχει ως αποτέλεσμα την εναπόθεση σωματιδίων στις κυψελίδες είναι η βαρυτική καθίζηση. Επιπροσθέτως, η μετατόπιση λόγω διάχυσης γίνεται όλο και πιο σημαντική για σωματίδια μικρότερα από 0,5 μm . Έτσι, σε εμπειρικές εκφράσεις (Rudolf, Kobrich, & Stahlhofen, 1990) η ικανότητα εναπόθεσης στην κυψελιδική περιοχή υπολογίζεται ως μια λειτουργία της παραμέτρου $d_{ae}^2 t_A$ για σωματίδια 1 μm ή μεγαλύτερα.

$$E_A = 1 - \exp \{ -0,171 CF (d_{ae}^2 t_A)^{2/3} \} \quad (3.20)$$



Εικόνα 48. Προβλεπόμενη ολική και τοπική σωματιδιακή εναπόθεση σε επιλεγμένα είδη θηλαστικών.

3.5 Πρόβλεψη της Σωματιδιακής Εναπόθεσης στο Αναπνευστικό σύστημα

Οι εκφράσεις της συλλογής αερολύματων που παρήχθησαν από τον Landahl (1950) περιλάμβαναν μια πιθανότητα εναπόθεσης εξαιτίας της κατακάθισης.

$$P_s = 1 - \exp\left(-\frac{0,8u_t t \cos\varphi}{R}\right) \quad (3.21)$$

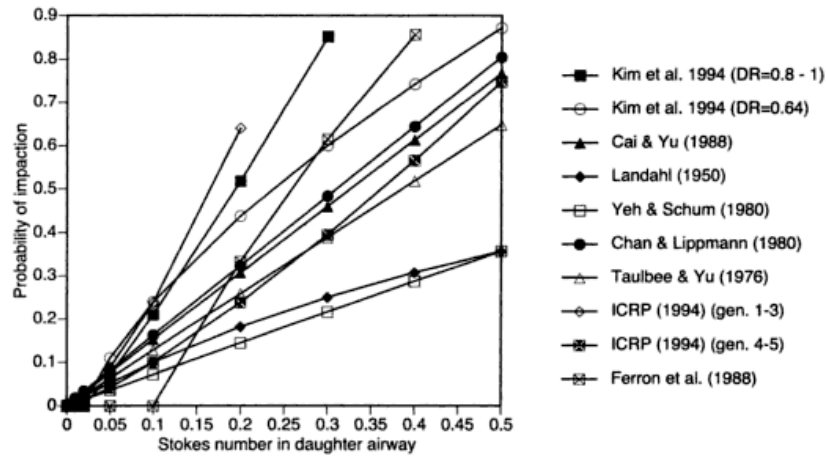
όπου οι ελεγχόμενες μεταβλητές είναι οι ταχύτητες κατακάθισης των σωματιδίων u_t , η χρονική διάρκεια t , η γωνία του αεραγωγού σε σχέση με την οριζόντια φ , και η ακτίνα του αεροχώρου R .

Η Αδρανειακή Πρόσκρουση κυβερνάται από τον αριθμό Stokes Stk που ορίζεται στην Εξίσωση και η πιθανότητα της πρόσκρουσης δίνεται απο:

$$P_l = \frac{b Stk}{b Stk + 1} \quad (3.22)$$

όπου $b = 4DR^3 \sin\beta$ και $b = 1.11$ για $\beta = 35^\circ$, $DR = 0,7853$.

Σήμερα, έχουν πια αναπτυχθεί πολλές άλλες εξισώσεις που προβλέπουν την πιθανότητα της εναπόθεσης εξαιτίας της πρόσκρουσης.



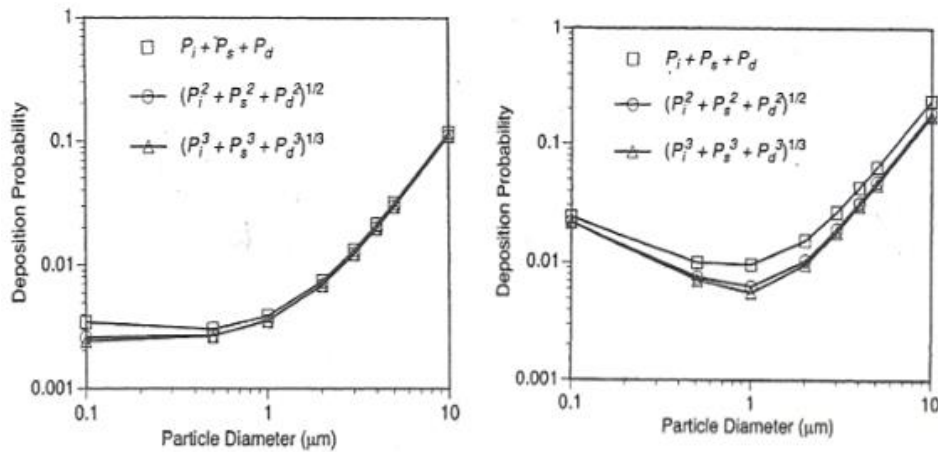
Εικόνα 49. Πιθανότητα Πρόσκρουσης ως λειτουργίας του αριθμού of Stk .

Η πιθανότητα μετάθεσης εξαιτίας της διάχυσης είναι

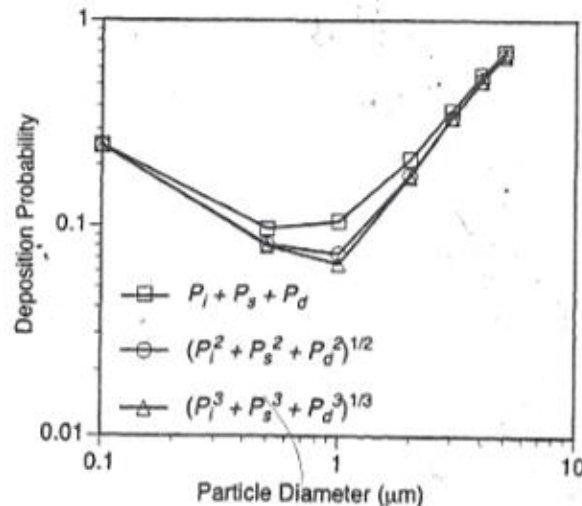
$$P_D = 1 - \exp\left(-0,58 \frac{\Delta}{R}\right) \tag{3.23}$$

Η συνδυασμένη πιθανότητα εναπόθεσης γενικά δίδεται ως

$$P = (P_I^p + P_S^p + P_D^p)^{1/p} \tag{3.24}$$



Εικόνα 50. Διαφορετικές τιμές του p στην Εξίσωση χρησιμοποιούνται για να συνδυαστούν οι ξεχωριστές πιθανότητες. (Αριστερά) Δεδομένα για την γενεά 0 (τραχεία). (Δεξιά) Δεδομένα για την γενεά 15 (αναπνευστικά βρογχιόλια)



Εικόνα 51. Ίδια με την Εικόνα 50 μα για την γενεά 23.

Οι Asgharian και Anjilvel (1994) προτείνουν $p=3$ για ευθείς σωλήνες, $p=1,4$ για διακλαδούμενους αεραγωγούς, ενώ το μοντέλο ICRP (1994) προτείνει $p=2$, και άλλοι μελετητές χρησιμοποιούν $p=1$ (Figure 1,2,3). Όταν είναι παρούσες μόνο η διάχυση και η βαρύτητα, οι Heyder et al. (1985) προτείνουν να χρησιμοποιηθεί το

$$P = P_D + P_S - \frac{P_S P_D}{P_D + P_S} \tag{3.25}$$

Ενώ όταν αγνοείται η διάχυση, οι Balashazy et al. (1990)

$$P = P_I + P_S - P_I P_S \tag{3.26}$$

3.6 Παράγοντες που Τροποποιούν την Σωματιδιακή Εναπόθεση

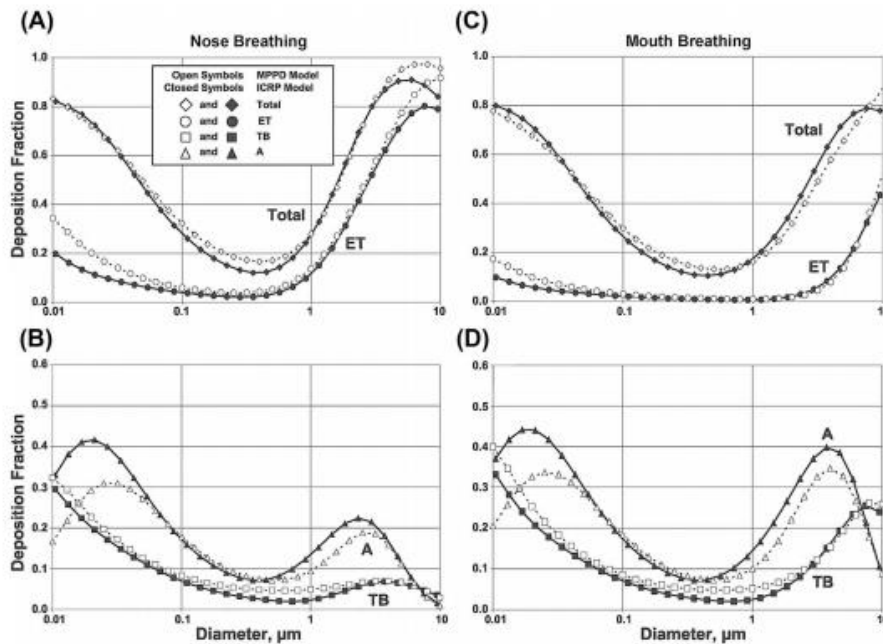
Η εκτίμηση των παραγόντων που επηρεάζουν την σωματιδιακή εναπόθεση είναι σημαντική προκειμένου να καταλάβουμε πιθανά ευάλωτους υπό- πληθυσμούς. Οι διαφορές σε βιολογικές ανταποκρίσεις που ακολουθούν την έκθεση σε ρύπους μπορεί να οφείλονται σε δοσομετρικές διαφορές όπως επίσης και σε διαφορές ευαισθησίας στους ρύπους μεταξύ των υποκειμένων. Εδώ, θα περιγραφούν εν συντομία, τα αποτελέσματα που έχουν οι διάφοροι παράγοντες στην εναπόθεση.

1. Φυσική Δραστηριότητα

Είναι κοινά αναγνωρισμένο πως ο βαθμός δραστηριότητας ενός ατόμου επηρεάζει τον αερισμό του και την οδό της αναπνοής. Συνήθως, κατά την ηρεμία, ένα άτομο αναπνέει από την μύτη μα, όσο ο αερισμός αυξάνεται, η αναπνοή μετατίθεται στην στοματορινική οδό (Niinimaa, Cole, Mintz, & Shephard, 1981). Στους ενήλικες, οι Bennet et al. (2003) βρήκαν

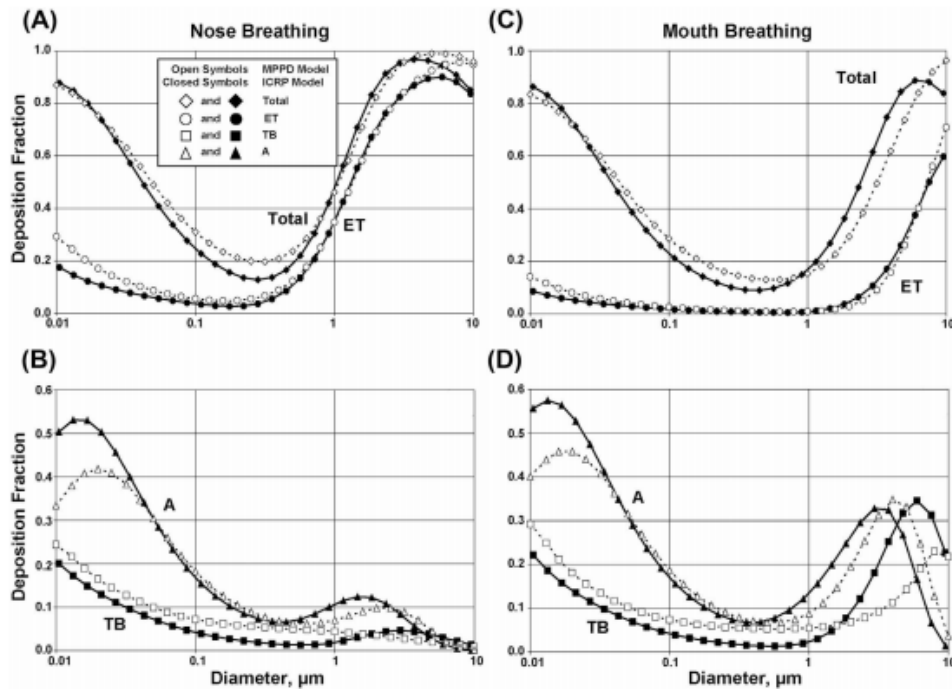
ότι, κατά την διάρκεια της άσκησης, ο ρινικός αερισμός διαφέρει ανάλογα με την φυλή και το φύλο. Οι Αφροαμερικανοί επέδειξαν μεγαλύτερη ρινική συνεισφορά στην αναπνοή κατά την διάρκεια της άσκησης σε σχέση με τους Καυκάσιους. Επίσης, σε παρόμοιο βαθμό κόπου, οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερη ρινική συνεισφορά στην αναπνοή σε σχέση με τους άντρες.

Η προβλεπόμενη ολική και τοπική εναπόθεση για έναν ενήλικο άντρα σε ηρεμία και σε ελαφρά άσκηση απεικονίζονται στις εικόνες 52 και 53 αντίστοιχα. Αυτές οι εικόνες απεικονίζουν τις αλλαγές στην εναπόθεση ως λειτουργία του μεγέθους των σωματιδίων και των συνθηκών αναπνοής.



Εικόνα 52. Σύγκριση αποτελεσμάτων ολικής και τοπικής εναπόθεσης από τα μοντέλα ICRP και MPPD για αναπνοή σε ηρεμία και διορθωμένα για σωματιδιακή εισπνευστικότητα.

Επιπροσθέτως, όταν αυξάνεται ο αερισμός με την δραστηριότητα, δεν έχουμε μόνο μια αύξηση στον αριθμό των σωματιδίων που εισπνέονται σε κάθε μονάδα χρόνου, μα το ποσό της εναπόθεσης των σωματιδίων σε κάθε ανάσα αλλάζει με τον ρυθμό της αναπνοής. Κατά την διάρκεια της άσκησης, και το V_T και το f αυξάνονται. Η κλασματική εναπόθεση για όλα τα σωματίδια αυξάνεται με αυξημένο V_T μα αυξάνοντας το f , μειώνει την κλασματική εναπόθεση (Kim C. S., 2000). Είναι αναμενόμενο ότι η αλλαγή στην κλασματική εναπόθεση με την άσκηση θα διαφέρει ανάλογα με τις σχετικές επιρροές αυτών των δύο παραγόντων σε κάθε συγκεκριμένο υποκείμενο. Πειραματικά, οι πνευμονικές κλασματικές εναποθέσεις μικρών σωματιδίων κατά την διάρκεια ήπιας άσκησης και στοματικής αναπνοής, δεν αλλάζουν μεταξύ ηρεμίας και άσκησης (Bennett, Messina, & Smaldone, 1985). Οι Löndahl et al. (2007) επίσης δεν βρήκαν διαφορές στην σωματιδιακή κλασματική εναπόθεση μεταξύ ηρεμίας και άσκησης.



Εικόνα 53. Σύγκριση αποτελεσμάτων ολικής και τοπικής εναπόθεσης από τα μοντέλα ICRP και MPPD για αναπνοή κατά την διάρκεια ήπιας άσκησης.

Η εναπόθεση των τραχέων σωματιδίων αυξάνεται στην τραχειοβρογχική και εξωθωρακική περιοχή κατά την διάρκεια της άσκησης εξαιτίας του αυξημένου ρυθμού ροής και της αυξημένης πρόσκρουσης. Μια αναπνοή με γρήγορο και ρηχό ρυθμό κατά την διάρκεια της άσκησης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη εναπόθεση στους βρογχικούς αεραγωγούς παρά στις κυψελίδες. Αντίθετα, ένας ρυθμός αναπνοής αργός και βαθύς, θα αλλάξει την εναπόθεση η οποία θα γίνει σε βαθύτερες πνευμονικές περιοχές (Valberg, Brain, & Sneddon, 1982). Οι Morgan et al. (1984) έδειξαν πως, ακόμα και για μικρά σωματίδια (0,7 μm), η τραχειοβρογχική εναπόθεση αυξήθηκε με την άσκηση.

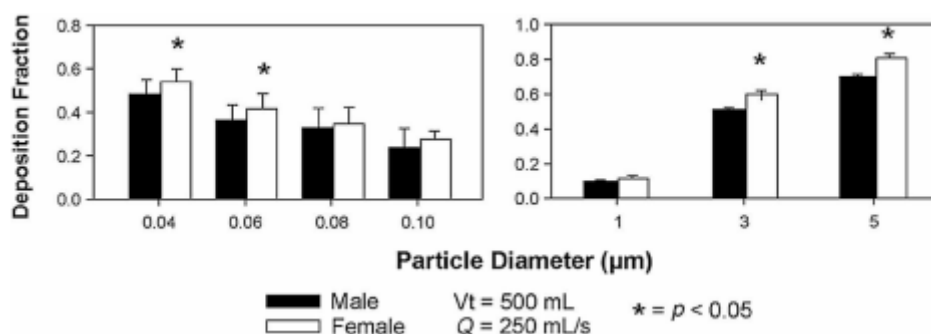
2. Ηλικία

Η κατασκευή των αεραγωγών και οι αναπνευστικές συνθήκες διαφέρουν με την ηλικία, και αυτές οι διαφοροποιήσεις μετατρέπουν το ποσό και τον τόπο σωματιδιακής εναπόθεσης στην αναπνευστική οδό. Ορισμένες μελέτες, όπως αυτή των Bennett et al. (2008), επιχείρησαν να μετρήσουν την στοματορινική αναπνοή στα παιδιά και τους ενήλικες. Μελέτες εναπόθεσης μικρών σωματιδίων, προέβλεψαν ότι η ικανότητα εναπόθεσης είναι μια λειτουργία της πτώσης της πίεσης κατά μήκος της μύτης (Phalen, Oldham, & Mautz, 1989). Πειραματικές μελέτες που ανέφεραν μετρήσεις ρινικής εναπόθεσης σε παιδιά, βρήκαν χαμηλότερη ρινική εναπόθεση στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικους παρά την μεγαλύτερη ρινική αντίσταση. Για σωματίδια 1-, 2-, και 3- μm που εισπνέονται κατά την διάρκεια άσκησης, τα παιδιά (<12 years) είχαν 18% ρινική εναπόθεση κατά μέσο όρο, ενώ οι ενήλικοι είχαν 34% ρινική εναπόθεση κατά τους Becquemin et al. (1991). Αυτά υποδεικνύουν ότι το κατώτερο αναπνευστικό των παιδιών μπορεί να δεχτεί έναν υψηλότερο αριθμό σωματιδίων σε σύγκριση με το κατώτερο αναπνευστικό των ενηλίκων. Σε 62 υγιείς ενήλικους με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία και μεταξύ 18 και 80 ετών, οι Bennett et al. (1996) επέδειξαν πως δεν υπήρχε ηλικιακό επακόλουθο στην εναπόθεση σωματιδίων 2-μm σε όλη την πνευμονική

περιοχή και κάτω από φυσιολογικές αναπνευστικές συνθήκες. Επίσης, βρήκαν πως μια μικρή μείωση στην εναπόθεση λόγω αυξημένης ηλικίας, πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη περιφερειακή αεροχωρητικότητα των ηλικιωμένων.

3. Φύλο

Οι άντρες και οι γυναίκες διαφέρουν σε σωματική μάζα, στο μέγεθος των αεραγωγών, και στις παραμέτρους αερισμού. Άρα, διαφορές λόγω φύλου στην εναπόθεση είναι αναμενόμενες. Μια και οι γυναίκες είναι γενικά μικρότερες από τους άντρες, ο αυξημένος ανά λεπτό αερισμός επηρεάζει την εναπόθεση συγκρινόμενος με τον κανονικό γυναικείο αερισμό. Αυτό, εξηγεί γιατί έχουν παρατηρηθεί διαφορές ανάμεσα στα φύλα στις διάφορες μορφές εναπόθεσης. Οι Kim and Jaques (2000) μέτρησαν την εναπόθεση σε υγιείς ενήλικες χρησιμοποιώντας πολύ μικρά σωματίδια (0,04-0,1 μm). Η ολική κλασματική πνευμονική εναπόθεση ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες παρά στους άντρες για σωματίδια 0,04-και 0,06- μm . Η ολική πνευμονική εναπόθεση απεικονίζεται στην Εικ. 54.



Εικόνα 54. Ολική πνευμονική εναπόθεση μετρημένη σε υγιείς ενήλικες κατά την διάρκεια ελεγχόμενης αναπνοής σε στόμιο. (Kim & Jaques, 2000)

Οι φυλετικές διαφορές στην εναπόθεση παρατηρούνται γενικά σε μελέτες που χρησιμοποιούν πειραματικά ταιριασμένες μορφές αναπνοής, δηλαδή, εξαναγκασμένη αναπνοή στα ίδια V_T και f . Αυτό το εύρημα δεν είναι απροσδόκητο μια και οι γυναίκες έχουν μικρότερους άνω και κάτω αεραγωγούς, ειδικά μικρότερη λαρυγγική κατασκευή σε σχέση με τους άντρες. Κατά την διάρκεια της φυσικής αναπνοής, παρατηρούνται ελάχιστες διαφορές μεταξύ των φύλων στις κλασματικές εναποθέσεις.

4. Ανατομική Μεταβλητότητα

Η ανατομική μεταβλητότητα, ακόμα και εν απουσία αναπνευστικής νόσου, μπορεί να επηρεάσει την εναπόθεση καθ'όλο το μήκος της αναπνευστικής οδού. Η εξωθωρακική περιοχή είναι η πρώτη που εκτίθεται στα εισπνεόμενα σωματίδια, και άρα, εναπόθεση σε αυτήν την περιοχή μειώνει το ποσοστό των σωματιδίων που μπορούν να εναποτεθούν στον πνεύμονα. Οι Cheng et al. (1996) εξέτασαν την ρινική εναπόθεση σε υγιείς ενήλικες και βρήκαν μεταβλητότητα που εξαρτάται από τις ρινικές διαστάσεις, όπως η μεγαλύτερη επιφάνεια, η μικρότερη διατομή, και η αυξανόμενη πολυπλοκότητα του σχήματος του αεραγωγού που σχετίζονται με αυξημένη εναπόθεση. Οι Bennett and Zeman (2004) έδειξαν επίσης ότι η ρινική ανατομία επηρεάζει την ικανότητα της εναπόθεσης στις μύτες των ενηλίκων. Μέσα στους πνεύμονες, η κατασκευή των αεραγωγών μπορεί, επίσης, να διαφέρει μεταξύ ατόμων. Οι Zhao et al. (2009), μελέτησαν ασθενείς και εξέτασαν την βρογχική ανατομία του αριστερού

πνεύμονα. Μια τριχοτόμηση παρατηρήθηκε στο 23% του άνω και στο 18% του κάτω λοβού. Αυτές οι διαφορές στις διακλαδώσεις παρέχουν ένα καλό παράδειγμα της ανατομικής μεταβλητότητας μεταξύ ατόμων που μπορεί να επηρεάσει την σωματιδιακή εναπόθεση.

5. Κατανομή Αερισμού

Η κατανομή του αερισμού μπορεί να είναι πολύ σημαντική στον καθορισμό της εναπόθεσης των σωματιδίων στον πνεύμονα. Η κατανομή του αερισμού έχει μελετηθεί σε έναν αριθμό μελετών σε ζώα. Σε μεγάλα θηλαστικά, όπως είναι οι άνθρωποι, ο αερισμός επηρεάζεται από την στάση του σώματος και από το πόσο φουσκωμένοι είναι οι πνεύμονες. Για παράδειγμα, όταν κάποιος είναι ξαπλωμένος στο αριστερό πλευρό, τα εισπνεόμενα αερολύματα θα εναποτεθούν, κυρίως, στον δεξί πνεύμονα. Σε άτομα που βρίσκονται σε όρθια στάση, τα εισπνεόμενα σωματίδια, θα μεταφερθούν και θα εναποτεθούν στον αριστερό πνεύμονα. Σύμφωνα με τους Brown et al. (2001), η εναπόθεση σχετίζεται με την κατανομή του αερισμού στους ασθενείς. Οι καλά αεριζόμενες περιοχές λαμβάνουν αυξημένη κυψελιδική εναπόθεση σωματιδίων ενώ οι περιοχές που δεν αερίζονται καλά λαμβάνουν μικρότερο ποσοστό εναπόθεσης.

6. Κατανομή Μεγέθους Αερολύματος

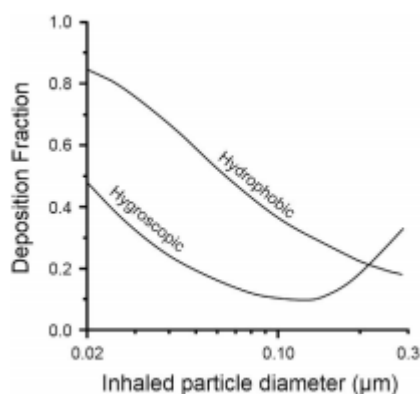
Τα περισσότερα αερολύματα που απαντώνται στον περιβάλλοντα χώρο είναι πολυδιάσπαρτα και αποτελούνται από πολλαπλές λειτουργίες. Τα περιβάλλοντα σωματίδια αναγνωρίζονται πως κατανέμονται σε τουλάχιστον τρεις λειτουργίες: λειτουργία Aitken ή πυρηνοποίηση, συσσώρευση, και αδρή λειτουργία. Γενικά, η εναπόθεση ενός πολυδιάσπαρτου αερολύματος στον πνεύμονα αναμένεται να είναι μεγαλύτερη από την εναπόθεση ενός μονοδιάσπαρτου αερολύματος με μέση σωματιδιακή διάμετρο 0,04 και 2 μm (Diu & Yu, 1983). Για μέση σωματιδιακή διάμετρο άνω των 2 μm και κάτω των 0,04 μm , τα πολυδιάσπαρτα αερολύματα αναμένεται να έχουν λιγότερη εναπόθεση από τα μονοδιάσπαρτα αερολύματα.

7. Υγροσκοπικότητα των Αερολυμάτων

Για την μελέτη της σωματιδιακής εναπόθεσης συνήθως χρησιμοποιούνται υδροφοβικά σωματίδια. Τα περιβάλλοντα αερολύματα είναι επίσης υγροσκοπικά. Η σχετικά υψηλή υγρασία στους πνεύμονες συνεισφέρει στην ταχεία ανάπτυξη των υγροσκοπικών σωματιδίων και αλλάζει δραματικά την εναπόθεσή τους σε σχέση με τα υδροφοβικά αερολύματα που εισπνέονται με το ίδιο αρχικό μέγεθος. Οι Tu και Knutson (1984) βρήκαν ελάχιστη εναπόθεση της τάξεως του 0,06-0,09 σε υγροσκοπικά σωματίδια ενώ η εναπόθεση ήταν της τάξεως του 0,3-0,6 για τα υδροφοβικά σωματίδια. Τα υγροσκοπικά 0,3 μm σωματίδια μεγαλώνουν σχεδόν σε 2 μm στο αναπνευστικό και εναποτίθενται σε μεγαλύτερο βαθμό από τα υδροφοβικά 0,3 μm σωματίδια.

Οι Löndahl et al. (2007) μέτρησαν την σωματιδιακή εναπόθεση σε ασθενείς που εισέπνευσαν υγροσκοπικά και υδροφοβικά σωματίδια μεταξύ 0,013 και 0,290 μm από το στόμα κατά την διάρκεια αναπνοής σε ηρεμία ή σε άσκηση. Η Εικ. 55 δείχνει τις καμπύλες εναπόθεσης για υγροσκοπικά και υδροφοβικά σωματίδια σε ηρεμία. Από αυτήν την εικόνα βλέπουμε ότι η ανάπτυξη των 0,02 μm σωματιδίων μειώνει την διαχυτική τους εναπόθεση στα ίδια επίπεδα με τα 0,07 μm υδροφοβικά σωματίδια. Η εναπόθεση των υγροσκοπικών σωματιδίων ήταν η ελάχιστη στην εμβέλεια μεταξύ 0,09- 0,14 μm . Η υγροσκοπική ανάπτυξη

μείωσε την διαχυτική εναπόθεση κάτω από τα 0,21 μm και αύξησε την αεροδυναμική εναπόθεση πάνω από αυτό το σωματιδιακό μέγεθος.

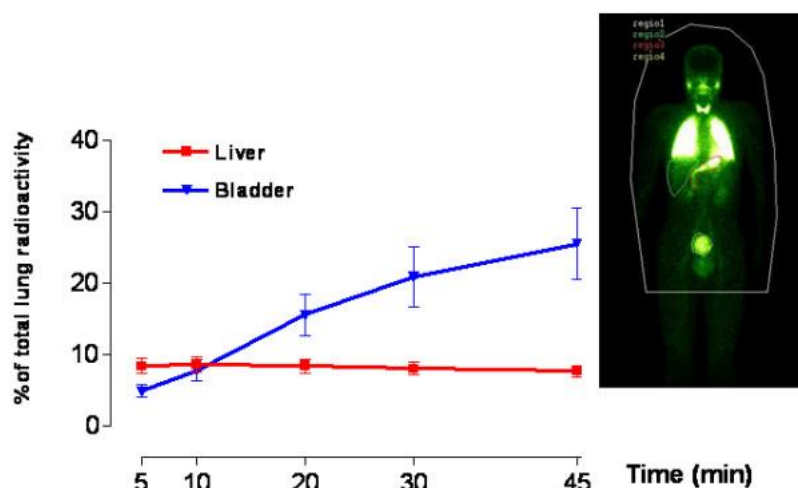


Εικόνα 55. Συνολική εναπόθεση υγροσκοπικού χλωριούχου νατρίου και υδρόφοβου diethylhexylsebacate αερολύματος, εισπνεόμενου σε ηρεμία

3.7 Μετατόπιση των Σωματιδίων

Στον ατμοσφαιρικό αέρα των πόλεων καταμετρώνται σωματίδια με διαμέτρους που κυμαίνονται από 0,02 έως 100 μm (και μεγαλύτερα) (Oberdorster, 2001) (Brandl, 1996). Μελέτες έχουν αποδείξει ότι αιωρούμενα σωματίδια διαμέτρου $< 10 \mu\text{m}$ (PM_{10}) σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από αναπνευστικά προβλήματα και καρδιαγγειακές ασθένειες. Οι Peters et al. (2001) υποστήριξαν πως η έκθεση σε συγκεκριμένου τύπου ατμοσφαιρική μόλυνση για μόνο 2 ώρες, αυξάνει την πιθανότητα μυοκαρδιακού επεισοδίου. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για κάτι τέτοιο δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως (Ware, 2000). Μια υπόθεση υποστηρίζει πως τα εξαιρετικά μικρά (ultrafine) σωματίδια μπορεί να εισέρχονται στην κυκλοφορία και να επηρεάζουν άμεσα την καρδιά και τα αγγεία. (Seaton, MacNee, & Donaldson, 1995)

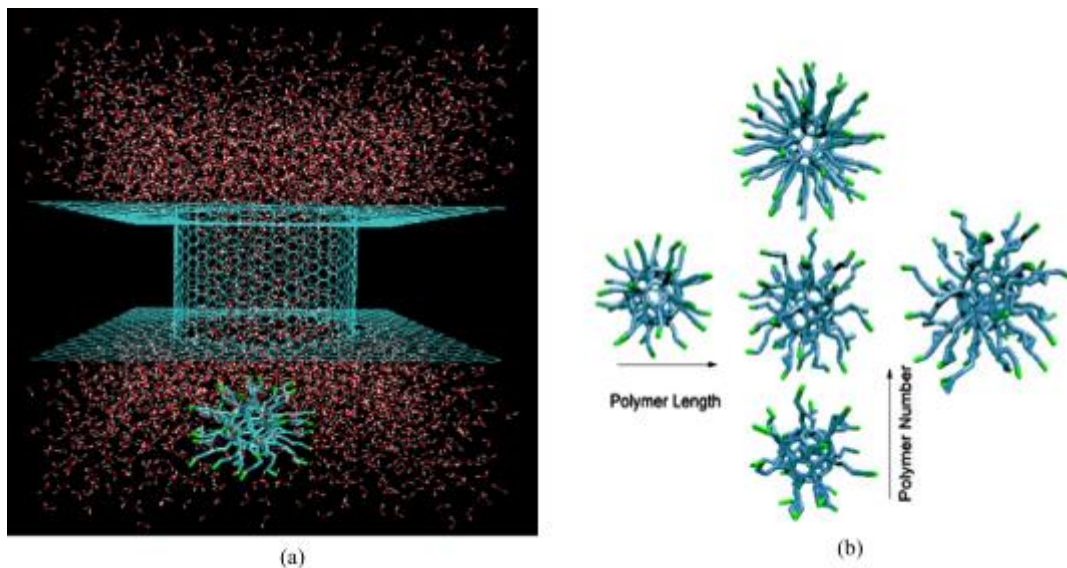
Οι Nemmar et al. (2002) χρησιμοποίησαν σωματίδια 5 έως 10 nm, που είναι ανάλογα με τα εξαιρετικά μικρά (ultrafine) ατμοσφαιρικά σωματίδια (UFP). Μέτρησαν σε 5 υγιείς εθελοντές την κατανομή της ραδιενέργειας μετά την εισπνοή “Technegas”, ενός αερολύματος που απαρτίζεται κυρίως από $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled σωματίδια. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα εισπνεόμενα UFP σωματίδια άνθρακα πέρασαν γρήγορα στην συστηματική κυκλοφορία (Εικ. 56).



Εικόνα 56. Καμπύλη χρόνου- δραστηριότητας ήπατος και κύστης εκφρασμένη με ποσοστό τοις εκατό της αρχικής πνευμονικής ραδιενέργειας.

Η μετατόπιση αναφέρεται στην μετακίνηση των σωματιδίων από το πρωταρχικό όργανο εισαγωγής (όργανο εναπόθεσης, εδώ οι πνεύμονες) σε ένα άλλα (δευτερεύοντα) όργανα. Η διαδικασία της μετατόπισης υποδεικνύει ότι τα νανοσωματίδια διαπερνούν τουλάχιστον μία σωματική μεμβράνη. Ανάμεσα σε διάφορες άλλες παραμέτρους, ο ρυθμός της μετατόπισης εξαρτάται από το μέγεθος των σωματιδίων, την σύσταση της επιφάνειας, και το φορτίο της επιφάνειας. Μια και ο ρυθμός της μετατόπισης γίνεται αμελητέος για σωματίδια μεγαλύτερα των 200nm, πειραματικά στοιχεία υπάρχουν μόνο για νανοσωματίδια. Μετά την εναπόθεση στο πνευμονικό επιθήλιο, τα νανοσωματίδια πρέπει να διασχίσουν το φράγμα αέρος- αίματος για να εισέλθουν στην κυκλοφορία. Τα νανοσωματίδια στην κυκλοφορία φιλτράρονται γρήγορα στο ήπαρ, και σε μικρότερο βαθμό, στον σπλήνα. Υπάρχουν στοιχεία βασισμένα σε συγκεκριμένες επιφανειακές ιδιότητες, ότι τα νανοσωματίδια μπορούν να κυκλοφορούν για περισσότερο χρόνο (Simon, Ando, & Gupta, 1995) και πως σημαντικά ποσοστά τους λαμβάνονται από δευτερεύοντα όργανα, όπως είναι ο εγκέφαλος, τα νεφρά ή η καρδιά (Borm, Robbins, & Haubold, 2006).

Σε μια άλλη μελέτη, οι Su et al. (2014) χρησιμοποίησαν νανοσωματίδια καλυμμένα με πολυμερή προκειμένου να μελετήσουν τη μετατόπιση μέσω ενός καναλιού που ρέει ρευστό με σαφείς προσομοιώσεις μορίων διαλύτη (Εικ. 57). Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα κατασκευασμένα πολυμερή επηρεάζουν την μετατόπιση των νανοσωματιδίων και παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην μεταφορά των ιόντων.



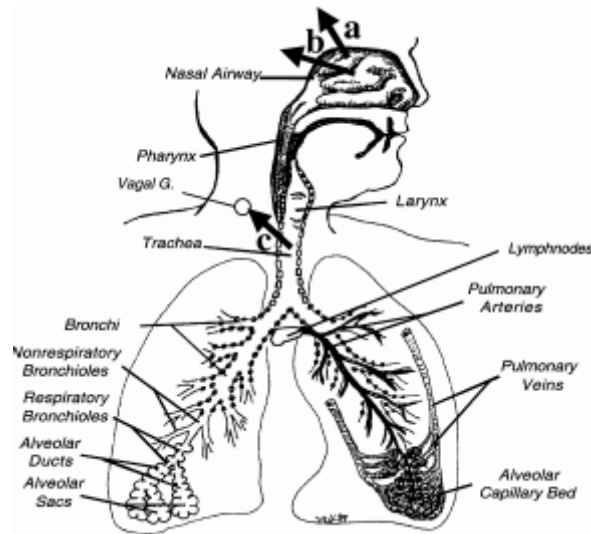
Εικόνα 57. (α) Προσομοίωση της Μετατόπισης. (β) Οι κατασκευές των νανοσωματιδίων έχουν διαφορετικά μήκη και αριθμούς πολυμερών.

Το ενδοθήλιο είναι το βασικό σημείο που πρέπει να διασχίσουν τα σωματίδια προκειμένου να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος. Κάποιες μελέτες που χρησιμοποίησαν διαφορετικά νανοσωματίδια σε ποντίκια (Kreyling, et al., 2002), έδειξαν πως τα εισπνεόμενα νανοσωματίδια εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος με ρυθμό περίπου 1% της εναποτιθέμενης δόσης. Παρόμοιες τιμές αναφέρθηκαν και από τους Chen et al. (2006).

Μελετήθηκε μια πληθώρα νανοσωματιδίων ικανών να ξεκινήσουν ισχυρότερες αντιδράσεις στα βιολογικά συστήματα από τα αντίστοιχα τους μεγαλύτερα σωματίδια (Oberdorster, 2005). Αυτό σχετιζόταν με (1) τον μεγάλο αριθμό των συσσωρευμένων νανοσωματιδίων, (2) την δραστικά αυξημένη τους επιφάνεια/ νανοσωματιδιακή μάζα και (3) την φύση της επιφάνειάς τους που περιείχε απορροφημένες τοξικές ουσίες ή ραδιενεργές νανοδομές (Oberdorster, 2001) (Donaldson, Stone, & Seaton, 2001). Σε σύγκριση με την περιοχή εισόδου, όπως είναι ο πνεύμονας, που έχει αποτελεσματικούς αμυντικούς μηχανισμούς, οι δευτερεύουσες περιοχές μπορούν να είναι πιο ευάλωτες μια και παρόμοιοι αμυντικοί μηχανισμοί δεν είναι παρόντες. Μια και τα νανοσωματίδια δεν μπορούν να αποβληθούν αποτελεσματικά από το σώμα, μπορεί να συσσωρευτούν και να προκαλέσουν κάποια χρόνια νόσο ή , ακόμα και καρκινογένεση (Beeson, Abbey, & Knutsen, 1998).

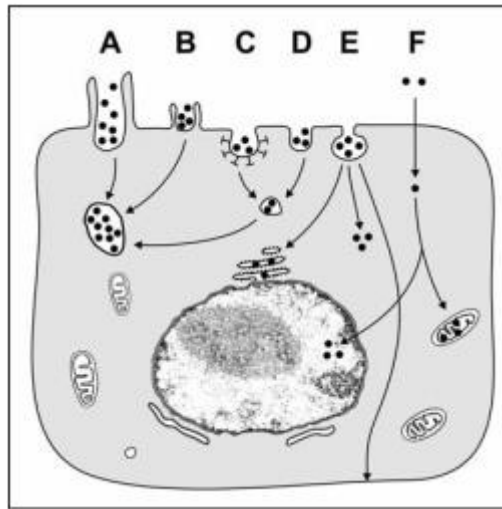
Η εφεύρεση νέων τύπων σωματιδίων με συγκεκριμένες ιδιότητες μπορεί να προσφέρει καινούργιες προοπτικές για διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές (Moghimi, Hunter, & Murray, 2005). Η φαρμακευτική διανομή στο κεντρικό νευρικό σύστημα με την χρήση των νανοσωματιδίων στο αίμα απαιτεί επιφανειακές τροποποιήσεις προκειμένου να διευκολυνθεί η μετατόπιση δια μέσω του αιματοεγκεφαλαίου φράγματος μέσα από συγκεκριμένους υποδοχείς (Kreuter, 2004). Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, αν εξαιρέσουμε την έκθεση σε υψηλές δόσεις ή την έκθεση σε τοξικά σωματίδια, τα μικροσωματίδια (micron- sized) δεν μετατοπίζονται προς την συστηματική κυκλοφορία δια μέσω του ιστικού φραγμού αίματος-αέρος.

Δύο οδοί μετατόπισης νανοσωματιδίων από την επιφάνεια των κυψελίδων και τους αεραγωγούς προς τον εγκέφαλο είναι, βασικά, δυνατές: (1) κατά μήκος των νευρωνικών αξόνων (Oberdorster, Sharp, & Atudorei, 2004) ή μέσω της πνευμονικής και συστημικής κυκλοφορίας (Geiser, Rothen-Rutishauser, & Kapp, 2005). Ενώ η μετατόπιση στον εγκέφαλο δια μέσω της κυκλοφορίας του αίματος μοιάζει λογική όταν σκεπτόμαστε την απορρόφηση από δευτερεύοντα όργανα, το εξαιρετικά δύσβατο αιματοεγκεφαλικό φράγμα αποδεικνύεται ένα πολύ ισχυρό εμπόδιο στην εύκολη μετατόπιση προς τον εγκέφαλο (Kreuter, 2001). Η μετατόπιση νανοσωματιδίων δια μέσω της οσφρητικής νευρωνικής οδού είναι πολύ πιο αποτελεσματική.



Εικόνα 58. Προτεινόμενες νευρωνικές οδοί μετατόπισης σε ανθρώπους για στερεά νανοσωματίδια και για διαλυτά στοιχεία που έχουν επιδειχθεί σε τροφικά και μη- ανθρώπινα πρωτεύοντα. (α) οσφρητική οδός, (β) τρίδυμα νεύρα, και (γ) εισάγοντα πνευμονογαστρικά νεύρα..

Κυτταρικές καλλιέργειες (Muhlfeld, Rothen-Rutishauser, & Blank, 2008) επέδειξαν ότι τα εξαιρετικά μικρά σωματίδια (UFPs) διαφέρουν από μεγαλύτερα σωματίδια στο πώς εισάγονται στα κύτταρα: φαίνεται ότι μπορούν να διαχέονται μέσα από την λιπώδη κυτταρική μεμβράνη και να εισέρχονται ελεύθερα στο κυτταρόπλασμα, χωρίς να χρειαστεί να εγκλειστούν σε μεμβρανοειδή κυψελίδα. Από εκεί, μπορούν να εισέλθουν στον πυρήνα ή στα μιτοχόνδρια και να επέμβουν στις κυτταρικές ενεργειακές διαδικασίες. Μπορούν να διαπεράσουν τον επιθηλιακό ιστό, να εισέλθουν στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και, έτσι, να μεταφερθούν σε άλλα όργανα. Οι διαφορετικοί μηχανισμοί της κυτταρικής εισόδου συνοψίζονται στην Εικ. 59. Τα σωματίδια μπορούν να παρθούν από τα κύτταρα μέσω της (Α) φαγοκύτωσης, (Β) μακροπινοκύτωσης, (Γ) ενδοκύτωσης με υποστήριξη της κλαθρίνης (Δ) ανεξάρτητης της κλαθρίνης και των μικροσπληαίων ενδοκύτωσης, ή (Ε) με ενδοκύτωση με μικροσπληαϊκή μεσολάβηση. Στις περισσότερες περιπτώσεις ενεργούς πρόσληψης, τα σωματίδια μεταφέρονται με φλυκταινώδεις κατασκευές και δημιουργούν φαγολυσοσώματα ή ενδοσώματα (Α-Δ) μα μπορεί επίσης να μεταφερθούν στο τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο, κυτταρόπλασμα ή δια μέσω του κυττάρου με διακυτταρικές διαδικασίες (Ε). Εκτός από αυτούς τους μηχανισμούς έχει προταθεί και μια παθητική μετακίνηση δια μέσω της μεμβράνης του πλάσματος με επακόλουθη πρόσβαση σε όλα τα κυτταρικά τμήματα, συμπεριλαμβανομένων του πυρήνα και των μιτοχονδρίων (F). (Tankersley, Campen, & Bierman, 2004)



Εικόνα 59. Περίληψη πιθανών μηχανισμών εισόδου νανοσωματιδίων.

Είναι πιθανό ότι, ακόμα και εάν ολόκληρα σωματίδια δεν καταφέρνουν να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος σε ποσότητες ικανές να προκαλέσουν άμεσα αποτελέσματα, χημικά συστατικά των σωματιδίων, είδη οξυγόνου που έχει υποστεί χημική αντίδραση, ή δευτερεύοντα προϊόντα αυτών των χημικών αντιδράσεων, μπορούν να εισέλθουν στην κυκλοφορία και να επιδράσουν και σε άλλα όργανα πέρα από τον πνεύμονα.

3.8 Πνευμονική Εκκαθάριση των Εισπνεόμενων Σωματιδίων

Μετά την εναπόθεση στους πνεύμονες, τα πολύ μικρά σωματίδια αποβάλλονται σταδιακά με διάφορους μηχανισμούς. Στην τραχειοβρογχική περιοχή ή στους αεραγωγούς ο πιο σημαντικός μηχανισμός είναι ο βλενοκροσσωτός καθαρισμός. Ο Foster (2002), συνυπολόγισε τον βήχα ως βοηθητικό του βλενοκροσσωτού συστήματος καθαρισμού, ειδικά στους κεντρικούς αεραγωγούς. Τα σωματίδια που εναποτίθενται στην επιφάνεια τη βλέννας μεταφέρονται στην φαρυγγική περιοχή όσο η βλέννα προωθείται με την ρυθμική κίνηση των κροσσών. Το άνω (ζελατινώδες) στρώμα απαρτίζεται από ιξώδη, μη- Νευτώνική βλέννα που συνιστάται από νερό (98%), αλάτι (1%), και glycosylated πρωτεΐνες βλεννίνης (1%). Το κατώτερο στρώμα (sol) είναι ένα υδατώδες λιπαντικό υγρό ή ‘περικροσσωτό υγρό’ (PLC) που η προέλευσή του δεν είναι γνωστή μα υποθέτουμε ότι προέρχεται από όσμωση που λαμβάνει χώρα κατά μήκος του επιθήλιου (Sleigh, Blake, & Liron, 1988).

Μια και ο αέρας και το PLC είναι Νευτώνεια υγρά:

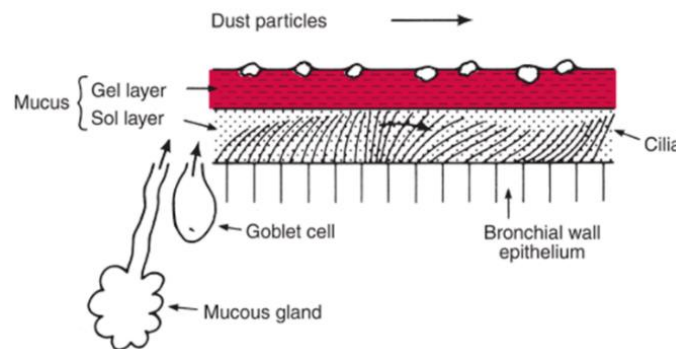
$$\nabla \cdot \vec{u} = 0 \tag{3.27}$$

$$\vec{u}_t + (\vec{u} \cdot \nabla)\vec{u} = -\nabla p + \nu_s \nabla^2 \vec{u} + \nabla \cdot \tau \tag{3.28}$$

Και εφόσον η βλέννα είναι ιξωδοελαστική (Oldroyd-B)

$$\tau_t + (\vec{u} \cdot \nabla)\tau - \nabla \bar{u} \tau - \tau \nabla u^{-T} = -\frac{1}{\lambda} \tau + \mu_p (\nabla \bar{u} + \nabla u^{-T}) \tag{3.29}$$

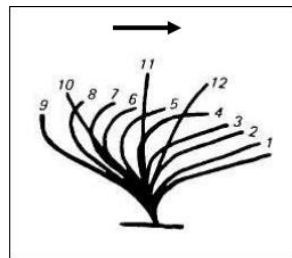
Η τυπική ταχύτητα της βλέννας που έχει παρατηρηθεί σε πειράματα ανήκει στην τάξη των δεκάδων micron ανά δευτερόλεπτο (Knowles & Boucher, 2002). Ο Asgharian (2001) στην έρευνά του υπολόγισε την ταχύτητα της βλέννας ως μιας λειτουργίας των γενεών (Εικ. 62). Κάθε ώριμο κροσσωτό κύτταρο μπορεί να έχει μέχρι 200 κροσσούς σε πυκνότητα 6-8 μm^{-2} (Sleigh, Blake, & Liron, 1988).



Εικόνα 60. Βλενοκροσσωτή Κλίμακα. Η βλεννώδης μεμβράνη απαρτίζεται από ένα επιφανειακό ζελατινώδες στρώμα που παγιδεύει τα εισπνεόμενα σωματίδια και από ένα βαθύτερο στρώμα (sol). Προωθείται από κροσσούς (τριχίδια).

Ο ρυθμικός χτύπος της βλέννας είναι χρονικά ασύμμετρος μια και ο κτύπος επαναφοράς και η κατοπινή παύση παίρνουν πολύ περισσότερο χρόνο από τον δραστικό χτύπο (Sanderson & Sleigh, 1981). Οι μελετητές παρατήρησαν ότι όσο η βλεννώδης επιφάνεια

βαθαίνει, η ασυμμετρία του ρυθμικού χτύπου των τριχιδίων μειώνεται αντιστοιχώντας σε ελαφρύτερους χτύπους μα περιλαμβάνοντας περισσότερα τριχίδια. Έτσι, πρότειναν ότι η παρατηρούμενη ‘φάση ηρεμίας’ στο τέλος κάθε δραστικού χτύπου μπορεί να χρησιμεύει ώστε να μειώνει την ροή της βλέννας.

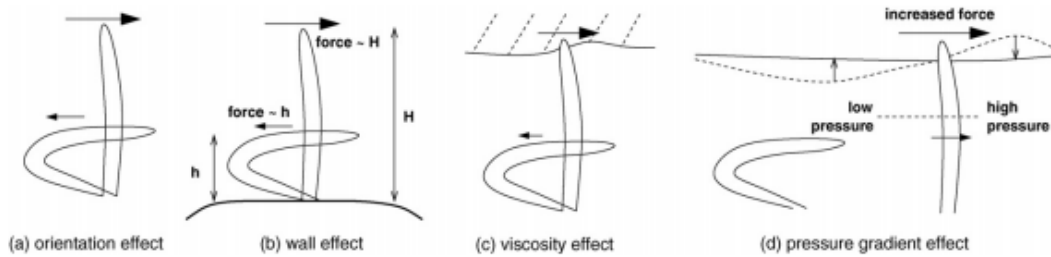


Εικόνα 61. Κροσσώτος Κτύπος: οι θέσεις 1-9 αντιπροσωπεύουν τον κτύπο επαναφοράς, 10-12 τον δραστικό χτύπο. Το βέλος επισημαίνει την κατεύθυνση της προώθησης.



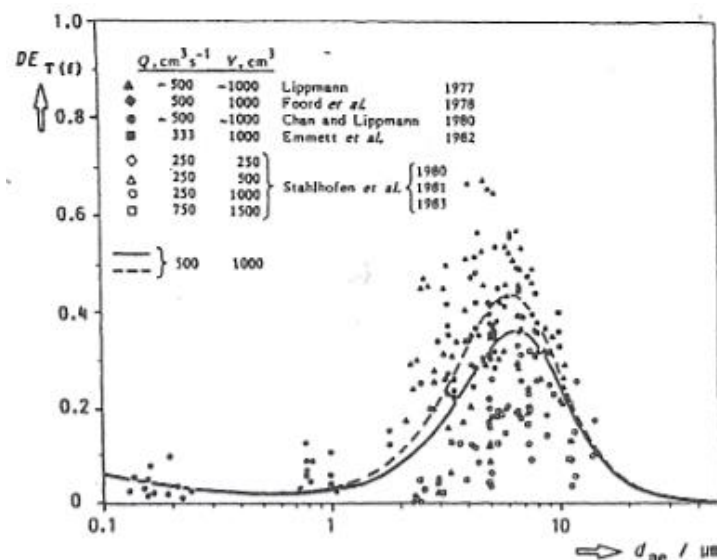
Εικόνα 62. Θεωρητική ταχύτητα βλέννας ως λειτουργία της πνευμονικής κλαδικής γενεάς.

Ο Blake (2001) έκανε μια περίληψη των μηχανισμών με τους οποίους τα τριχίδια μπορούν να μεταφέρουν υγρό όπως φαίνεται στην Εικ. 63 a-c. Για τριχίδια που προωθούν νερό, υπάρχουν: (α) Το φαινόμενο προσανατολισμού, όπου ένα λεπτοκαμωμένο σώμα που έχει μία κύρια κίνηση στο κέντρο του θα εξασκήσει σχεδόν την διπλάσια δύναμη από όσο αν είχε κίνηση στον άξονα της επαπτομένης για την ίδια ταχύτητα. Στα τριχίδια αυτό μπορεί να αξιοποιηθεί με το σώμα να εκτελεί μια κίνηση φυσική προς το υγρό κατά την διάρκεια του δραστικού χτύπου, και να είναι, κατά τι, πιο επαπτόμενη κατά την διάρκεια του χτύπου επαναφοράς. (β) Το φαινόμενο τοιχίου, όπου η αλληλεπίδραση των τριχιδίων με το επιφανειακό υγρό των αεραγωγών (ASL) ‘προστατεύεται’ μειώνοντας την εξασκούμενη δύναμη κατά μεγαλύτερο βαθμό κατά τον χτύπο επαναφοράς παρά κατά τον δραστικό χτύπο. (γ) Το φαινόμενο του ιξώδους, κατά το οποίο τα τριχίδια αλληλεπιδρούν με βλέννα υψηλού ιξώδους μόνο κατά την διάρκεια του δραστικού χτύπου, αυξάνοντας έτσι την δύναμη που σχετίζεται με την προωθητική δράση. Οι Smith et al. (2007) υπέθεσαν ότι το φαινόμενο του ιξώδους ήταν ο πρωταρχικός μηχανισμός με τον οποίο παράγεται η μεταφορά των σωματιδίων. Όμως, έχει προταθεί και ένας τέταρτος μηχανισμός με τον οποίο τα τριχίδια μπορούν να παράγουν ικανοποιητική μεταφορά: (δ) Το φαινόμενο της βαθμίδας πίεσης, όπου ο βαθμός ομαλότητας της διεπαφής και της επιφάνειας προκαλεί μια βαθμίδα πίεσης που αυξάνει τις δυνάμεις στα τριχίδια, αυξάνοντας έτσι την προώθηση.



Εικόνα 63. Σχηματική απεικόνιση των τεσσάρων διαφορετικών μηχανισμών με τους οποίους τα τριχίδια προωθούν την ASL.

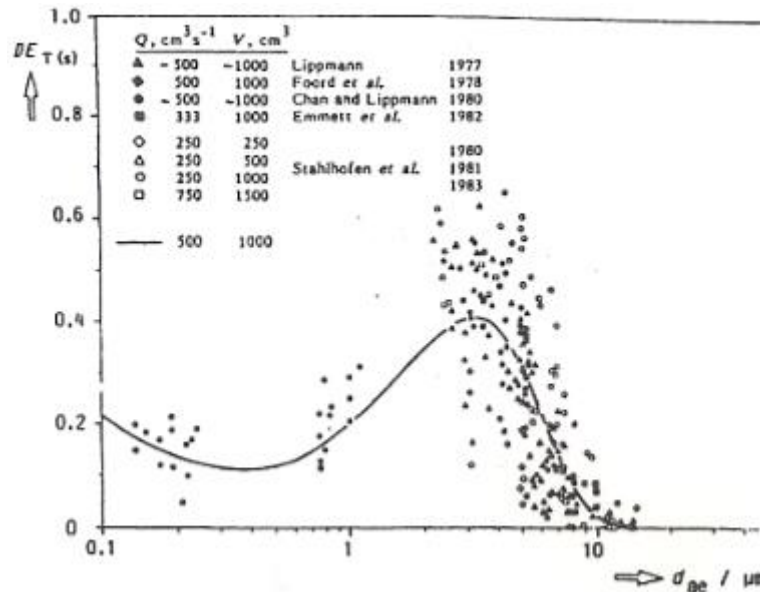
Όταν τα σωματίδια εναποτίθενται στο ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα, παρατηρούνται κυρίως δύο διαφορετικές φάσεις καθαρισμού από τον θώρακα: ένα ποσοστό γρήγορου καθαρισμού κατά την διάρκεια των πρώτων ωρών μετά την εισπνοή, ακολουθούμενο από έναν αργότερο καθαρισμό. Θεωρείται ότι η γρήγορη φάση, που ολοκληρώνεται μέσα σε 24 ώρες, αντιπροσωπεύει τον Βλενοκροσσωτό καθαρισμό των σωματιδίων που έχουν εναποτεθεί στο τραχειοβρογχικό δέντρο (Brown, Wilson, & Grant, 2005)(Εικ. 64), ενώ η αργή φάση αντιπροσωπεύει κυρίως την εκκαθάριση από την κυψελιδική περιοχή (Stahlhofen, Gebhart, & Heyder, 1980) (Εικ. 65). Παρόλα ταύτα, έχει προταθεί ότι τμήμα της τραχειοβρογχικής περιοχής καθαρίζεται με αργό ρυθμό (Stahlhofen, Scheuch, & Bailey, 1994). Το κομμάτι της τραχειοβρογχικής περιοχής που καθαρίζεται αργά θεωρείτο ότι αυξανόταν με την μείωση του μεγέθους των σωματιδίων. Οι Roth et al. (1993) έδειξαν ότι υπάρχει περίπου 93% κατακράτηση των εξαιρετικά μικρών σωματιδίων (μέσης διαμέτρου 30-nm) που θεωρούνταν ότι εναποθέτονταν στην τραχειοβρογχική περιοχή 24 ώρες μετά την εισπνοή. Η φάση αργής εκκαθάρισης αυτών των σωματιδίων συνεχιζόταν για έναν υπολογισμένο χρόνο περίπου 40 ημερών. Το μοντέλο Ανθρώπινου Αναπνευστικού Συστήματος ICRP (1994) υποθέτει πως σωματίδια $\leq 2,5 \mu\text{m}$ έχουν έναν αργό ρυθμό εκκαθάρισης από την τραχειοβρογχική περιοχή με ποσοστό 50%. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο αργός ρυθμός εκκαθάρισης για την τραχειοβρογχική περιοχή υπερβαίνει και πάλι τον ρυθμό εκκαθάρισης των κυψελίδων για έναν ανθρώπινο οργανισμό. Οι μελέτες υποδεικνύουν ότι παρότι ο Βλενοκροσσωτός καθαρισμός είναι γοργός και αποτελεσματικός για υγιείς, μεγάλους αεραγωγούς, είναι λιγότερο αποτελεσματικός για μικρούς τραχειοβρογχικούς αεραγωγούς και για περιοχές με μεγαλύτερη κατακράτηση.



Εικόνα 64. Ικανότητα γρήγορης εκκαθάρισης έναντι στην διάμετρο αεροδυναμικών σωματιδίων, όπως μετράται κατά την διάρκεια κανονικής αναπνοής από το στόμα σε ανθρώπους. Η τραχειοβρογχική εναπόθεση απαρτίζεται από αυτήν

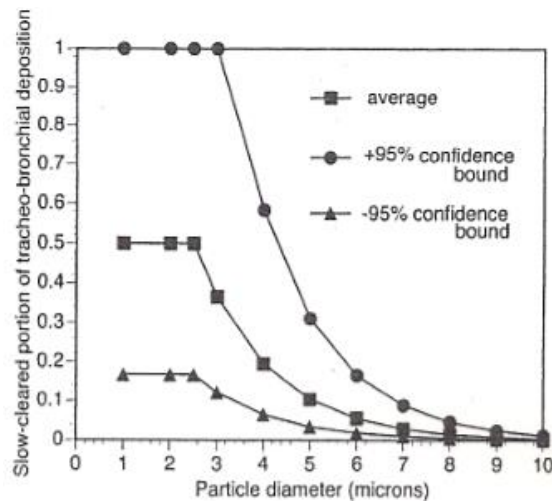
την γρήγορα- εκκαθαριζόμενη εναπόθεση συν ένα μικρό ποσοστό της αργά- εκκαθαριζόμενης εναπόθεσης που απεικονίζεται στην Εικ. 65.

Η Εικ. 65 υποδεικνύει ότι ένα λογικό κομμάτι της ‘αργά- εκκαθαριζόμενης’ εναπόθεσης στην Εικ. 64 με σωματίδια 1-5μm που είναι το μέγεθος ενδιαφέροντος για τα φαρμακευτικά αερολύματα, οφείλεται στην πραγματικότητα στην τραχειοβρογχική εναπόθεση, ειδικότερα για τα μικρότερα σωματίδια. Παρόλα αυτά, εξαιτίας της μικρής τους μάζας (έτσι ώστε η πρόσκρουση και η ιζηματοποίηση να είναι μικρές), μα όχι και της μικρής τους διαμέτρου (ώστε η διάχυση να είναι μικρή), αυτά τα μικρότερα σωματίδια έχουν σχετικά λίγες πιθανότητες εναπόθεσης στην τραχειοβρογχική περιοχή σε σχέση με την κυψελιδική εναπόθεση.



Εικόνα 65. Ικανότητα αργά- εκκαθαριζόμενης εναπόθεσης σε σχέση με την διάμετρο αεροδυναμικών σωματιδίων, όπως μετράται σε ανθρώπινα υποκείμενα κατά την διάρκεια κανονικής αναπνοής από το στόμα. Η πλειονότητα αυτής της εναπόθεσης είναι κυψελιδική εναπόθεση, μα ένα μικρό ποσοστό οφείλεται στην τραχειοβρογχική εναπόθεση.

Ως αποτέλεσμα, το ακριβές ποσό των αργά- εκκαθαριζόμενων αερολυμάτων από την τραχειοβρογχική περιοχή είναι σχετικά μικρό σε σύγκριση με την κυψελιδική εναπόθεση, και η διόρθωση που χρειάζεται για να εξισωθούν τα αργά- εκκαθαριζόμενα ποσοστά με την κυψελιδική εναπόθεση είναι, σχετικά, ελάχιστη (ICRP, 1994). Αντίθετα, η βασική δυσκολία εξίσωσης του γοργά- εκκαθαριζόμενου ποσοστού με την τραχειοβρογχική εναπόθεση απαντάται για σωματίδια <5 μm μια και αυτά τα σωματίδια η τραχειοβρογχική εναπόθεση μπορεί να υποτιμηθεί δραματικά από την γοργά- εκκαθαριζόμενη ποσόστωση.



Εικόνα 66. Η μέση ποσοστιαία f της τραχειοβρογχικής εναπόθεσης που είναι αργά-εκκαθαριζόμενη στο μοντέλο εκκαθάρισης ICRP (1994) clearance model, με δεδομένα $f=$ για $d > 2,5 \mu\text{m}$ και $f=0,5$ για $d=2,5 \mu\text{m}$.

Ο μηχανισμός αργής εκκαθάρισης από τους αεραγωγούς της τραχειοβρογχικής περιοχής δεν έχει κατανοηθεί πλήρως, μα μια πλειάδα παραγόντων έχουν προταθεί, συμπεριλαμβανομένων της διάνοιξης των σωματιδίων στο επιθήλιο που σχετίζεται με την ελαχιστοποίηση της διεπιφανειακής τους ελεύθερης ενέργειας (Gehr, Schurch, Berthiaume, Im Hof, & Geiser, 1990), και την κατανάλωση των σωματιδίων από μακροφάγους (Stirling & Patrick, 1980). Ένας πιθανός τρόπος να αποφευχθούν αρκετοί από αυτούς τους μηχανισμούς σε πειράματα που περιλαμβάνουν ανθρώπους, μπορεί να είναι η χρήση σταγονιδίων νερού (σε αντίθεση με την χρήση στερεών σωματιδίων) που να περιέχουν ραδιενεργά-σημειωμένα υπέρ-μικρά σωματίδια, όπως προτάθηκε από τους Finlay et al. (1998). Παρόλα αυτά, επιπλέον έρευνες θα ήταν χρήσιμες στο να διευκρινίσει σε πιο βαθμό η αργή εκκαθάριση από την τραχειοβρογχική περιοχή μπορεί να αποφευχθεί με αυτήν την μέθοδο.

4. Τεχνολογία Πνεύμονα σε Μικροτσιπ

Το 1537 ο Παράκελσος στο βιβλίο του “De Natura Rerum” περιγράφει μια διαδικασία, όπου ακολουθώντας την κάποιος θα έφτανε ως αποτέλεσμα στην δημιουργία ενός μικρού, αδιάφανου ανθρώπου, γνωστό και ως «homunculus». Η αληθινά παράδοξη αυτή δήλωση από έναν τόσο φημισμένο ιατρό δεν άφησε, όπως ήταν φυσικό, κανέναν ασυγκίνητο. Σύμφωνα, μάλιστα, με την παράδοση, όταν ο Παράκελσος πέθανε, ο υπηρέτης του, αφού τεμάχισε τον κύριο του, τον έβαλε μέσα σε κοπριά με την ελπίδα της αναγέννησης στην όψη ενός νέου ατόμου. Κάνοντας όμως λάθος στους υπολογισμούς, έβγαλε τη φιάλη δυο μέρες νωρίτερα καταστρέφοντας έτσι την όλη προσπάθεια! Αν και όλη αυτή η διαδικασία με τον καιρό εγκαταλείφθηκε διότι δεν απέφερε κανένα αποτέλεσμα, φαίνεται πως τα τελευταία χρόνια γίνεται μια ακόμη απόπειρα. Με την άνοδο των Βιολογικών επιστήμων και πιο συγκεκριμένα της Εμβιομηχανικής, οι επιστήμονες είναι πλέον σε θέση να φέρουν εις πέρας αυτό το άλλοτε ακατόρθωτο έργο. Με την διαφορά ότι πλέον δεν μιλάμε για δημιουργία ενός μικρού ανθρώπου, αλλά για την δημιουργία και την μελέτη οργάνων σε μικροτσιπ (Organs on Chip), τα οποία μπορούν κατάλληλα να συνδεθούν και να μας δώσουν έναν Άνθρωπο σε μικροτσιπ (Human on a chip). Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει τόσο την καλύτερη παρακολούθηση και περαιτέρω κατανόηση της φυσιολογίας του ανθρώπινου σώματος, όσο και την μελέτη της εναπόθεσης και της λειτουργίας ορισμένων φαρμάκων. Ο Donald E. Ingber, από το Ινστιτούτο Wyss του Χάρβαρντ, υποστηρίζει μάλιστα ότι αυτού του είδους η τεχνολογία μπορεί να αποτελέσει αντικαταστάτη της κλασσικής μελέτης φαρμάκων που γίνεται πάνω σε πειραματόζωα. Για παράδειγμα αξίζει να σημειωθεί, ότι η τρογλιταζόνη η οποία εγκρίθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1990 και η χρήση της αφορούσε την καταπολέμηση του διαβήτη, οδήγησε ασθενείς σε ηπατικές ανεπάρκειες, ακόμα και στον θάνατο πριν αποσυρθεί το 2000, με τα αρχικά πειράματα σε ποντίκια να μην οδηγούν σε κάποιο πρόβλημα. Στο κεφάλαιο αυτό, θα αναλυθεί το κομμάτι της τεχνολογίας του πνεύμονα σε μικροτσιπ (Lung on Chip), τα υλικά που χρησιμοποιούνται και οι στοχεύσεις για το άμεσο και έμμεσο μέλλον.

4.1 Εργαστήριο σε Μικροσίπ (Lab on a Chip)

Τις τελευταίες δυο δεκαετίες έχει παρατηρηθεί μια αξιοσημείωτη αύξηση ενδιαφέροντος για την τεχνική lab-on-a-chip (LoC) (Berthier, Young, & Beebe, 2012) ή micro total analysis Systems (Mtas), που είναι ένας τομέας στο μεταίχμιο μεταξύ της μηχανικής και των βιολογικών επιστημών. Οδηγούμενη από την αυξανόμενη απαίτηση των φαρμακευτικών εταιρειών και της ιατρικής κοινότητας για φορητές ή μικρού μεγέθους συσκευές ικανές να μελετήσουν τις δράσεις και τις επιδράσεις των φαρμάκων (Anderson & Van den Berg, 2003), η τεχνική LoCs επέτρεψε την μελέτη της ανθρώπινης φυσιολογίας σε ένα ρεαλιστικό περιβάλλον χωρίς να εξαρτάται από ζωικά μοντέλα (Whitesides, 2006) και συμβατικές κυτταρικές καλλιέργειες οι οποίες δεν είναι ικανές να απεικονίσουν τις δομικές και μηχανικές πολυπλοκότητες της δοκιμής in vivo. (Moraes, Meehta, Leshner-Perez, & Takayama, 2012)

Παρότι η τεχνική LoCs έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα για να περιγράψει εργαστηριακές πρακτικές ελαχιστοποιημένες σε επίπεδα μικροσίπ, η σημερινή μορφή περιγράφει ολοκληρωμένα σετ τεχνολογικά κατασκευασμένων μικρό- διεργασιών που χρησιμοποιούνται για χημικές αναλύσεις και διαγνωστικούς σκοπούς. Σήμερα η LoCs δεν είναι απλά επίπεδα μικρο-καναλιών που είναι στοιβαγμένα το ένα πάνω στο άλλο. Αντίθετα είναι πολύπλοκα ηλεκτρονικά κυκλώματα με παραμέτρους διευκόλυνσης ροής (Sia & Whitesides, 2003).

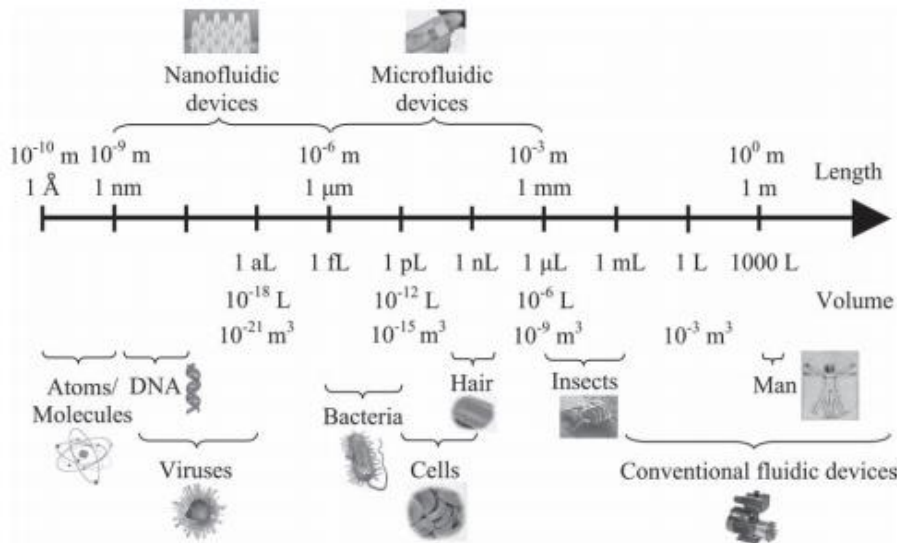
Τα προτερήματα της τεχνολογίας σε αυτόν τον τομέα είναι πασιφανή. Η χαμηλή κατανάλωση υγρού σημαίνει ότι είναι απαραίτητοι μικρότεροι όγκοι δειγμάτων και ότι οι χρόνοι ανταπόκρισης είναι αξιοσημείωτα μικρότεροι. Για παράδειγμα, η εφαρμογή θερμότητας και η απαγωγή είναι σχεδόν αυτόματες ενώ οι αντιδράσεις είναι εντοπισμένες και μπορούν έτσι να κατηγοριοποιηθούν οδηγώντας σε ένα εξαιρετο επίπεδο ελέγχου και ασφάλειας. Το πρόβλημα με αυτήν την τεχνολογία βέβαια είναι ότι το κόστος είναι απαγορευτικό και από πλευράς εξειδικευμένου προσωπικού και από πλευράς εξοπλισμού. Επιπροσθέτως, μια και ορισμένα φυσικά και χημικά φαινόμενα δεν επιδέχονται γραμμική σμίκρυνση, ορισμένα αποτελέσματα, όπως η διάχυση γίνονται πιο εμφανή οδηγώντας σε χαμηλές αναλογίες «σήματος προς θόρυβο» (SNR).

Όπως βλέπουμε, η αρχή του lab on a chip είναι η αναπαραγωγή των φυσικών λειτουργιών από το ανθρώπινο επίπεδο πάνω σε μια συσκευή μεγέθους λίγων τετραγωνικών εκατοστών προκειμένου να απλοποιηθούν ή να αυτοματοποιηθούν οι διαδικασίες που περιλαμβάνουν χρονικές λύσεις (Abgrall & Gue, 2007). Οι περιορισμοί που υπόκεινται τέτοια συστήματα εξαρτώνται από την χειραγώγηση και την ανίχνευση των μικρών όγκων των αναλυτών και στην διαδικασία της απαραίτητης κατασκευής προκειμένου να επιτευχθεί αυτό το αποτέλεσμα. Με την εισαγωγή της μαλακής λιθογραφίας στο PDMS στα μέσα της δεκαετίας του '90 από τον όμιλο Whitesides (Xia & Whitesides, 1998), και οδηγούμενη από την ανάγκη για τέτοια συστήματα στην διαγνωστική ιατρική και στην ερευνητική φαρμακολογία (Dittrich & Manz, 2006), η έρευνα πάνω στα συστήματα ολικής ανάλυσης έχει αρχίσει και επιταχύνεται. Σήμερα υπάρχει μια πληθώρα μεθόδων μικροκατασκευής συστατικών για τα total analysis systems με τη μορφή αντλίων μικρορευστών (Nguyen & Kassegne, 2008), βαλβίδων (McDonald & Whitesides, 2002), αισθητήρων, ηλεκτρονικών, αναδευτήρων, και άλλων εννοτήτων (Whitesides, Ostuni, Takayama, Jiang, & Ingber, 2001).

Ενώ τα πρώτα LoCs αναπτύχθηκαν για την μελέτη γονιδιωμάτων ειδικά στον τομέα των μικρο- συστοιχιών DNA και ηλεκτροφόρησης σε πηκτή (gel electrophoresis) (Abgrall & Gue, 2007), η χρήση τους τώρα έχει επεκταθεί και σε άλλους τομείς. Οι ερευνητικές

πρωτοβουλίες κατευθύνονται σε νέα υλικά, ανάπτυξη νέων τεχνικών μικροκατασκευής και στη δημιουργία εξαρτημάτων για την αντιμετώπιση όλων των προβλημάτων της διαδικασίας.

Η κυτταρονομία ή η μελέτη του τύπου και της λειτουργίας του κυττάρου, έχει απογειωθεί με την αναπαραγωγή των οργανικών συστημάτων μέσα από μικροδιαύλους. Σήμερα, η καρδιά-σε-chip (Grosberg, Alford, McCain, & Parker, 2011) μαζί με το νεφρό-σε-chip (Weisberg, Kaazempur-Mofrad, & Borenstein, 2008), το έντερο-σε-chip (Kim, Huh, Hamilton, & Ingber, 2012), και τον πνεύμονα-σε-chip (Huh, et al., 2010) είναι τα αγαπημένα θέματα σε αυτήν την αλλαγή ερευνητικού ενδιαφέροντος.



Εικόνα 67. Χαρακτηριστικές κλίμακες μήκους (σε προσέγγιση) συστημάτων μικρορευστών και νανορευστών σε σχέση με διάφορες βιολογικές οντότητες.

4.2 Όργανα σε Μικροσίπ (Organs on a Chip)

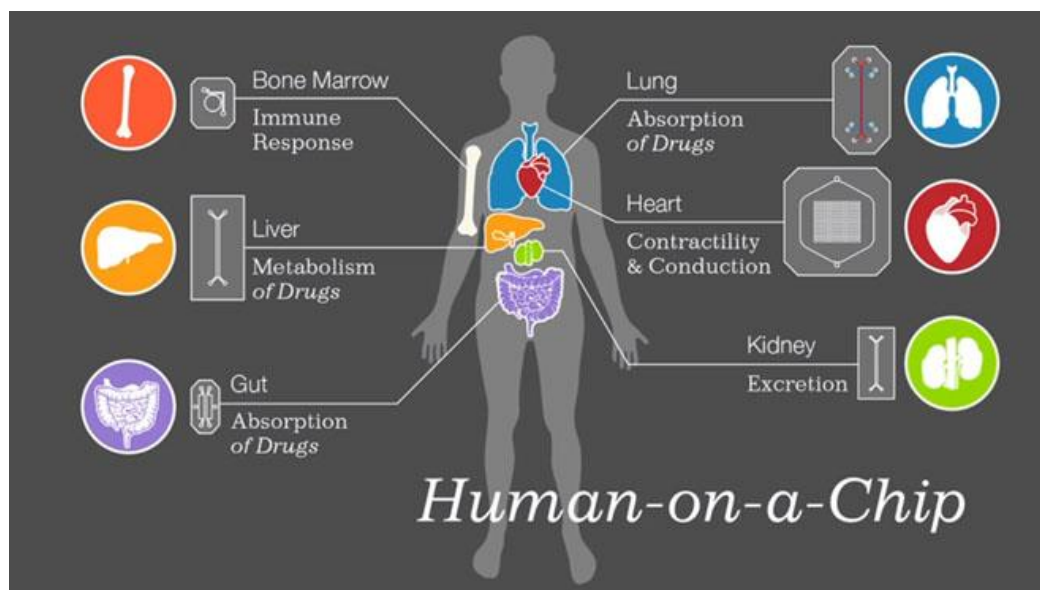
Η μεταφορά της έννοιας των εργαστηρίων-σε-chip σε εφαρμογές με ανθρώπινα όργανα, οδήγησε στην δημιουργία ενός καινούργιου πεδίου μελετών, του πεδίου των οργάνων-σε-chip (OoC). Ένα όργανο-σε-chip είναι μια συσκευή μικρορευστής κυτταρικής καλλιέργειας που δημιουργήθηκε με κατασκευαστικές μεθόδους μικροσίπ και περιλαμβάνει διαρκώς διαποτισμένους θαλάμους στους οποίους ζωντανά κύτταρα είναι έτσι διατεταγμένα ώστε να προσομοιώνουν ιστούς και την φυσιολογία των οργάνων. Με το να μιμούνται τις πολυκυτταρικές αρχιτεκτονικές, τις διεπαφές μεταξύ ιστών, τα φυσικοχημικά μικροπεριβάλλοντα και την φλεβική αιμάτωση του σώματος, αυτές οι συσκευές απεικονίζουν ένα επίπεδο λειτουργικότητας ιστών και οργάνων σαφώς ανώτερο των συμβατικών 2D και 3D συστημάτων. Πέρα από αυτό, επιτρέπουν υψηλή ανάλυση, απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο, και ανάλυση in vitro των βιοχημικών, γενετικών και μεταβολικών δραστηριοτήτων των ζωντανών κυττάρων σε περιβάλλον λειτουργικών οργάνων και ιστών. Αυτού του τύπου η τεχνολογία έχει την δυνατότητα να προωθήσει την μελέτη της ανάπτυξης των ιστών, της φυσιολογίας των οργάνων, και της αιτιολόγησης των ασθενειών. Για τον τομέα της φαρμακολογίας, η OoC, διευκολύνει την μελέτη των μοριακών μηχανισμών δράσης, την

ιεράρχηση των κορυφαίων υποψηφίων, την μελέτη της τοξικότητας, και την αναγνώριση των βιοδεικτών. Παρόλα ταύτα, δημιουργούνται προβλήματα στην μίμηση των οργάνων μια και τα βιολογικά συστήματα είναι ιδιαίτερα πολύπλοκα. Σε μια προσπάθεια να οροθετηθεί η λειτουργικότητα των ΟοC μοντέλων βιολογικών συστημάτων, οι Shuler et al. (2012) διατύπωσαν τις ακόλουθες βασικές παραμέτρους

1. Την αναπαραγωγή μιας φυσικά ρεαλιστικής αναλογίας κυτταρικής μάζας από τον έναν ιστό στον άλλον
2. Την μίμηση του διαχωρισμού ροής του αίματος κατά την ανακυκλοφορία ενός υποκατάστατου αίματος.
3. Εγκαθίσταται ο σωστός χρόνος παραμονής του υγρού σε ένα τμήμα του οργάνου/ ιστού.
4. Οι αναλογίες ροής διατηρητικής τάσης διατηρούνται μέσα στα πλαίσια της φυσιολογικότητας
5. Υπάρχει μια φυσιολογική αναλογία ελεύθερου υγρού προς μάζα κυττάρων, και τέλος,
6. Ότι το τσιπ θα προκαλεί μια αυθεντική βιολογική ανταπόκριση από τα κύτταρα

Αυτά τα συστήματα καλλιέργειας δεν έχουν κατακτήσει ακόμα την πολυεπίπεδη πολυπλοκότητα των αληθινών οργάνων που επηρεάζει την συμπεριφορά των κυττάρων μέσα σε έναν ιστό. Εξαιτίας αυτού, οι ερευνητές προσπαθούν να κάνουν τα συστήματα πιο ρεαλιστικά δίνοντάς τους περισσότερο όγκο με εξειδικευμένα υλικά και ακόμα χρησιμοποιώντας κυτταρική εκτύπωση ώστε να κατασκευάσουν στερεούς όγκους οργανωμένων, καλλιεργημένων κυττάρων. Διάφορα πολυμερή υδρογέλης μπορούν να μεταμορφωθούν από υγρά σε στερεά με το να μεταλλαχτεί το pH ή με τη χρήση laser. Με αυτόν τον τρόπο, οι επιστήμονες μπορούν να παγιδεύσουν προκαθορισμένους κυτταρικούς πληθυσμούς μέσα σε στερεά πλέγματα. Αυτά τα τρισδιάστατα συστήματα μπορεί να είναι πιο φυσιολογικά ακριβή από τις συμβατικές καλλιέργειες Petri, μα ακόμα αποτυγχάνουν να ανακεφαλαιώσουν πολλές από τις βασικές λειτουργίες των οργάνων εφόσον είναι στατικά.

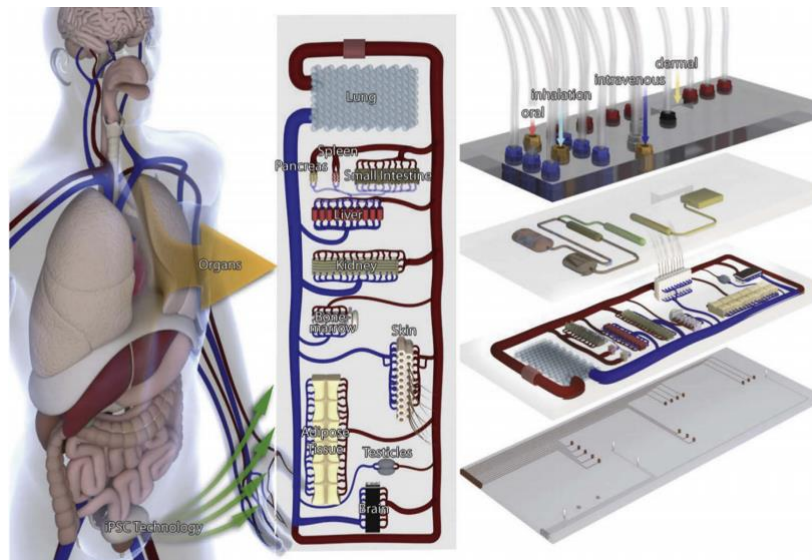
Η σημαντικότητα αυτής της τεχνολογίας υπογραμμίζεται περαιτέρω από το γεγονός ότι το Πρακτορείο Προηγμένου Αμυντικού Ερευνητικού Σχεδιασμού (DARPA Defense Research Advanced Research Projects Agency) και το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH), δίνουν εκατομμύρια δολαρίων ώστε να δημιουργηθεί μία πλατφόρμα που θα μιμείται τα ανθρώπινα φυσικά συστήματα. Υποστηρίζεται ότι η τελική υπόσχεση του LoC θα είναι η διασύνδεση των ξεχωριστών οργανικών συστημάτων που θα οδηγήσει στη δημιουργία του Σώματος- σε – τσιπ ή του Ανθρώπου- σε- τσιπ, συστημάτων που θα είναι απολύτως ικανά μοντέλα ζωής.



Εικόνα 68. Άνθρωπος σε Μικροτσιπ

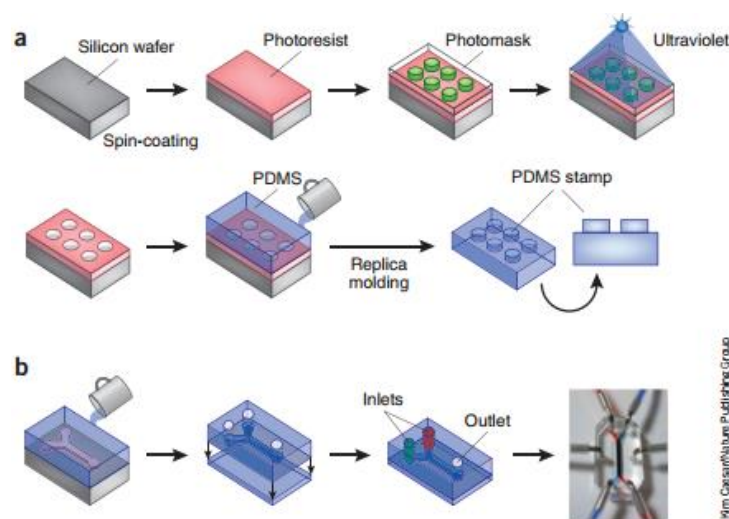
Ήδη, ένα τέτοιο παράδειγμα Οργάνου-σε-τσιπ είναι η Καρδιά-σε-τσιπ που αποτελείται από μια πολυθαλαμική διάταξη που αναπαράγει την αρχιτεκτονική των ιστών της καρδιάς. Με την μοντελοποίηση των ηλεκτρικών ωθήσεων που ελέγχουν τον καρδιακό ρυθμό, οι Grosberg et al. (2011) κατάφεραν να ερευνήσουν την βιολογική σχέση κατασκευής – προσ-λειτουργικότητα. Ένα άλλο ΟοC του ίδιου τομέα είναι η Αρτηρία-σε-τσιπ που αναπτύχθηκε από τους Guenther et al. (2010) Η αρτηρία-σε-τσιπ επιτρέπει την στερέωση στο τσιπ, τις μακροπρόθεσμες καλλιέργειες και την αυτόματη απόκτηση ακολουθιών δόσης και ανταπόκρισης σε ατόφιο τμήμα αρτηρίας ποντικού. Μια άλλη προσπάθεια στην ανάπτυξη του Οργάνου-σε-τσιπ είναι ο Πνεύμονας-σε-τσιπ του οποίου πρωτοπόρος είναι ο Dongeun Huh από το Ινστιτούτο Wyss του Harvard (Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering).

Από τον πρώτο καιρό του Πνεύμονα-σε-τσιπ, το πεδίο της βιομημητικής οργάνων-σε-τσιπ έχει επεκταθεί ταχύτατα και πλέον συμπεριλαμβάνει διάφορα όργανα συμπεριλαμβανομένων του συκωτιού, των νεφρών, των εντέρων, του στήθους, και των αιμοφόρων αγγείων (Huh, et al., 2010). Επιπροσθέτως, πολυοργανικά μοντέλα μπορούν να συζευχθούν σε μια κλίμακα που είναι φυσικά ακριβής και να οργανωθούν ούτως ώστε να επιτευχθεί η πλατφόρμα Άνθρωπος-σε-τσιπ (Moraes, et al., 2013). Αυτά τα συστήματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη μελέτη της κατάληξης των νανοσωματιδίων. Οι πληροφορίες που θα αποκομίσουμε από αυτές τις μελέτες θα μας επιτρέψουν τις ταχείες δοκιμές νέων θεραπευτικών σχεδιασμών. Έτσι, η χρήση μοντέλων Οργάνων-σε-τσιπ ως εργαλεία μελέτης για την χορήγηση φαρμάκων μπορεί να επιταχύνει την κλινική μετάφραση των νανοσωματιδίων.



Εικόνα 69. Σχεδιασμός Ανθρώπου σε μικροτσιπ. Αναπαραγωγή εικόνας από τους Materne et al. (2013).

Τέτοια συστήματα φτιάχνονται συχνά δια μέσω της «μαλακής λιθογραφίας», μιας μεθόδου αντιγραφής προτύπων χαραγμένων σε μικροτσιπ σιλικόνης σε πιο συμβατά και ευέλικτα υλικά (Duffy, McDonald, Schueller, & Whitesides, 1998). Αυτό γίνεται με έκχυση ενός υγρού πολυμερούς, όπως είναι η πολύ-διμεθυλοσιλοξάνη (PDMS), σε ένα υπόστρωμα σιλικόνης και αφήνοντάς το να πολυμεριστεί σε ένα οπτικά διαφανές, λαστιχοειδές υλικό, δημιουργώντας έτσι, ουσιαστικά μια σφραγίδα (Εικ. 70α). Η μαλακή λιθογραφία χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να ιχνηλατήσει μικροκλιματικές κολλώδεις νήσους φτιαγμένες από μόρια ECM προκειμένου να διευκρινιστεί το σχήμα, η θέση και η λειτουργία των κυττάρων που καλλιεργούνται σε τσιπ σιλικόνης (Singhvi, 1994), και αργότερα σε συμβατικά υποστρώματα (Chen, Mrksich, Huang, Whitesides, & Ingber, 1997). Αργότερα, αυτή η τεχνική τροποποιήθηκε με την αντιστροφή του PDMS εκμαγείου και την σφράγιση του σε ένα επίπεδο και λείο υπόστρωμα (π.χ. γυαλί) για την δημιουργία ανοιχτών κοιλοτήτων με την μορφή μικρών (διατομής < 1mm×1mm), γραμμικών και κοίλων θαλάμων ή μικρορευστών καναλιών, με ανοίγματα και στις δύο άκρες του πολυμερούς για την μετέγχυση υγρών (Εικ. 70β).



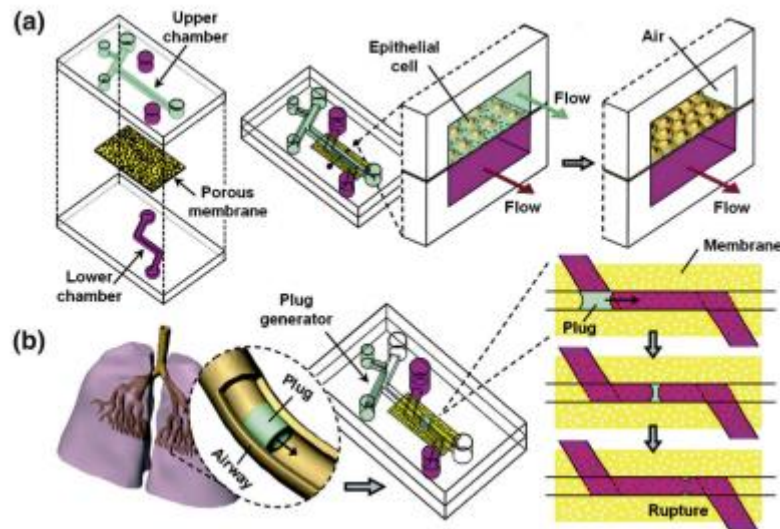
Εικόνα 70. Μέθοδοι κατασκευής για τσιπ μικρορευστών.

Επειδή αυτές οι συσκευές μικρορυστών είναι κατασκευασμένες με μεθόδους μικρομηχανικής, μπορούν να προσαρμοστούν πάνω τους μικροαισθητήρες που θα αναφέρουν την εξέλιξη της κυτταρικής καλλιέργειας ή τις συνθήκες που επικρατούν στο μικροπεριβάλλον. Μικροαισθητήρες προσαρμοσμένοι σε τσιπ έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση φραγμών στους ιστούς (Douville, 2010), την μετανάστευση κυττάρων (Nguyen, Yin, Reyes, & Urban, 2013) και την πίεση των υγρών (Liu, 2013). Στο μέλλον μπορεί να είναι δυνατό να ανιχνευτεί μια κλίμακα άλλων χημικών και καλλιεργητικών συνθηκών (π.χ. γλυκόζη, λακτόζη, οξυγόνο, Ph) (Eklund, 2009).

Ο έλεγχος της ροής των ρυστών στα τσιπ αποδείχτηκε πολύτιμος. Για παράδειγμα, επειδή οι ιξώδεις δυνάμεις κυριαρχούν πάνω στις δυνάμεις αδράνειας σε κλίμακες μικρού μήκους, η ροή είναι τυρβώδης, αν η διάμετρος του καναλιού μικρορυστών είναι μικρότερη από ένα χιλιοστό. Οι διατμητικές τάσεις των ρυστών μπορούν να ελεγχθούν ανεξάρτητα από τις φυσικές και χημικές διαβαθμίσεις με την μετατροπή της ροής ή των διαστάσεων του καναλιού (Grier, 2013), και με τον διαχωρισμό των κυττάρων από την πορεία της ροής με την χρησιμοποίηση μιας νανοπορώδους μεμβράνης (Carrago, 2008) ή μικρομηχανικά κατασκευασμένων σταθμών που σκοπό έχουν να περιορίσουν την διέλευση των κυττάρων (Lee, Hung, & Lee, 2007). Ρευστομηχανικά υπολογιστικά μοντέλα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να βελτιωθεί η γεωμετρία του μικροκαναλιού, και να μεγιστοποιηθεί η μεταφορά του οξυγόνου και των θρεπτικών στοιχείων ούτως ώστε να αυξηθεί η κυτταρική επιβίωση και λειτουργία (Carrago, 2008).

4.3 Πνεύμονας σε Μικροσίπ (*Lung on a Chip*)

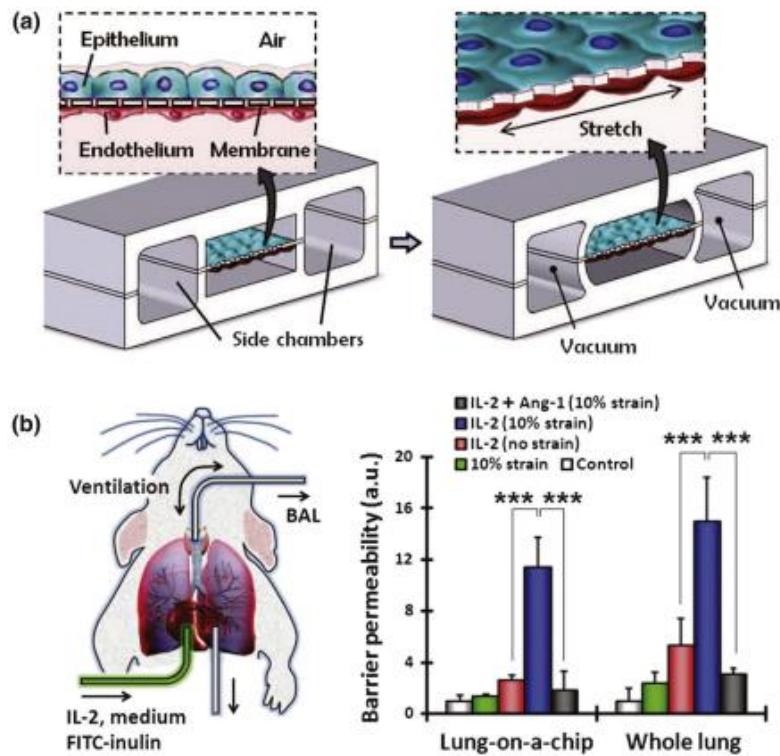
Μια πρόιμη μελέτη πνεύμονα σε τσιπ (LoC) που χρησιμοποίησε διαμερισματοποιημένα κανάλια μικρορυστών, είναι το σύστημα ‘μικροαεραγωγών’ που αναπτύχθηκε από τους Takayama et al. (2007). Αυτό το τσιπ συνδυάζει άνω και κάτω θαλάμους PDMS, που χωρίζονται από μια πορώδη μεμβράνη από πολυεστέρα. Επιθηλιακά κύτταρα τοποθετούνται στην πάνω πλευρά της μεμβράνης και στα δυο κανάλια. Μετά την επίτευξη της επιθυμητής συγκέντρωσης, επιτρεπόταν στον αέρα να κυκλοφορήσει δια μέσω των άνω και κάτω καναλιών προκειμένου να αναπαραχθεί ένα διεπιφανειακό περιβάλλον αερίου- ρυστού (Εικ. 71α). Με αυτό το τρισδιάστατο in vitro σύστημα αεραγωγών, οι ερευνητές επανακατασκεύασαν ένα πνευμονικό τραυματισμό που προκλήθηκε από έναν εμβολισμό που οδήγησε σε διάρρηξη (Εικ. 71β). Αυτά τα ρυστά έμβολα είναι γνωστό ότι προκαλούνται από δυσλειτουργία της επιφανειακής βλεννώδους στοιβάδας, κάτι που είναι κοινό σύμπτωμα σε πολλές πνευμονικές ασθένειες όπως είναι το άσθμα, η πνευμονία κλπ. Ως αποτέλεσμα, τα κύτταρα τα οποία είχαν εκτεθεί σε μεγάλο αριθμό υγρών διαρρηκτικών εμβολισμών επέδειξαν μια σημαντικά μικρότερη βιωσιμότητα. Συγκεκριμένα, τα κύτταρα που βρίσκονταν κοντά στην περιοχή της διάρρηξης επέδειξαν μεγαλύτερη απόπτωση. Βάση αυτής της παρατήρησης, έγιναν αριθμητικές προσομοιώσεις που καταμέτρησαν την πίεση κοντά στο έμβολο και τα αποτελέσματα έδειξαν μια δραματική αλλαγή στην πίεση των τοιχωμάτων και στην πίεση διάτμησης των τοιχωμάτων, γεγονός που εξηγεί τον τραυματισμό των κυττάρων.



Εικόνα 71. Σύστημα μικροαεραγωγών για την μελέτη της διάρρηξης λόγω ρευστού εμβόλου στον πνεύμονα. (α) Σχηματική αναπαράσταση του συστήματος μικρορευστών αεραγωγών που μιμείται την λεπτή κυψελιδική μεμβράνη. Αφού τα επιθηλιακά κύτταρα φτάσουν την επιθυμητή συμβολή, το μέσο αφαιρείται από το άνω κανάλι και δημιουργείται μια διεπαφή αερίου- ρευστού. (β) Δημιουργούνται υγρά έμβολα που ταξιδεύουν κατά μήκος του καναλιού και , τελικά, διαρρηγνύονται. Η διάρρηξη του εμβόλου προκαλεί σημαντική μηχανική ένταση και, ως αποτέλεσμα, επηρεάζει αρνητικά την βιωσιμότητα του κυττάρου.

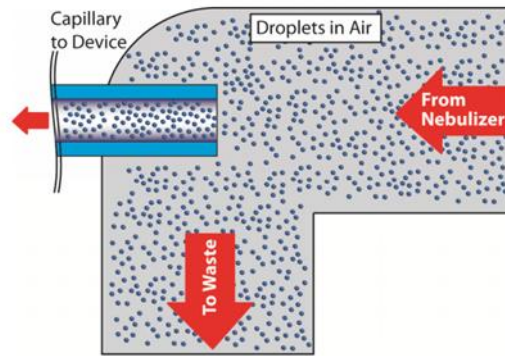
Ενώ προηγούμενες μελέτες αναπαρήγαγαν μερικά βασικά χαρακτηριστικά του πνεύμονα όπως η μονοκυτταρική στοιβάδα και οι διεπαφές αερίων – ρευστών, η συσκευή του πνεύμονα σε τσιπ που αναπτύχθηκε από τους Huh et al.(2010) αναπαρήγαγε σχεδόν όλα τα σημαντικά χαρακτηριστικά του πνεύμονα. Η διαμόρφωση του τσιπ είναι παρόμοια με αυτήν που περιγράφηκε από τους Takayama et al. με τη διαφορά ότι αυτή η συσκευή περιλαμβάνει δύο πλαϊνούς θαλάμους που είναι συνδεδεμένοι με μια ελεγχόμενη από υπολογιστή συσκευή κενού που μπορεί να εξασκήσει κυκλική πίεση στους θαλάμους. Ως αποτέλεσμα, ο κύριος θάλαμος και η διαχωριστική μεμβράνη διαστέλλονταν και συστέλλονταν κατά τη διεύθυνση του μήκους. Επιπροσθέτως, τα ενδοθηλιακά κύτταρα ‘φυτεύτηκαν’ στην κάτω πλευρά της πολυμερούς μεμβράνης για να αναπαράγουν το επιθήλιο, την βασική μεμβράνη, και τις ενδοθηλιακές κατασκευές των πνευμονικών κυψελίδων ούτως ώστε να μελετηθεί σε αυτό το τσιπ η αλληλεπίδραση του πνεύμονα και των αιμοφόρων αγγείων (Εικ. 72α). Με αυτήν την διάταξη τσιπ, οι Huh et al. ανακεφαλαίωσαν την πνευμονική φλεγμονή και την μετανάστευση των κυττάρων του ανοσοποιητικού με την ενσωμάτωση κυτοκινών ή βακτηρίων στην επιθηλιακή πλευρά και ουδετεροφιλών (πολυμορφοπύρηνων) στην ενδοθηλιακή πλευρά. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της πνευμονικής κύρτωσης επιδείχθηκαν με την χρήση νανοσωματιδίων σιλικόνης που απέδειξαν ότι οι ανοσολογικές ανταποκρίσεις του πνεύμονα ήταν στενά συνδεδεμένες με τις μηχανικές κινήσεις της κύρτωσης. Σε μια επακόλουθη μελέτη με την ίδια συσκευή, οι ερευνητές αναπαρήγαγαν πνευμονικό οίδημα προκαλούμενο από φαρμακολογική τοξικότητα, που είχε αναφερθεί από τους Huh et al. (2012). Μια κλινικά σημαντική δόση ιντερλευκίνης-2 (IL-2) εισήχθη δια μέσω της ενδοθηλιακής πλευράς της συσκευής προκειμένου να προκαλέσει πνευμονικό οίδημα και, κάποιες μέρες μετά την θεραπευτική αγωγή και με την βοήθεια μικροσκοπίου με διάταξη αντίθετης φάσης, παρατηρήθηκε διαρροή ρευστού κατά μήκος της μεμβράνης. Αυτή η ελαττωματική λειτουργία του φραγμού που οφειλόταν στην αγωγή IL-2 μεγιστοποιήθηκε με περιοδική κύρτωση, πράγμα που συνάδει της με τα αποτελέσματα πνευμονικής φλεγμονής που αποκτήθηκαν με την προηγούμενη μελέτη. Αφού οι ερευνητές κατόρθωσαν να προκαλέσουν οίδημα στην συσκευή

LoC ούτως ώστε να χρησιμοποιηθεί σαν βάση για φαρμακευτικές δοκιμές, τα αποτελέσματα από μια δοκιμή διαπερατότητας πνευμονικού φραγμού in vivo με την χρησιμοποίηση ποντικών συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα από την συσκευή LoC και, παρ' ελπίδα, τα δύο αποτελέσματα δεν παρουσίασαν σχεδόν καμία διαφορά (Εικ. 72β).

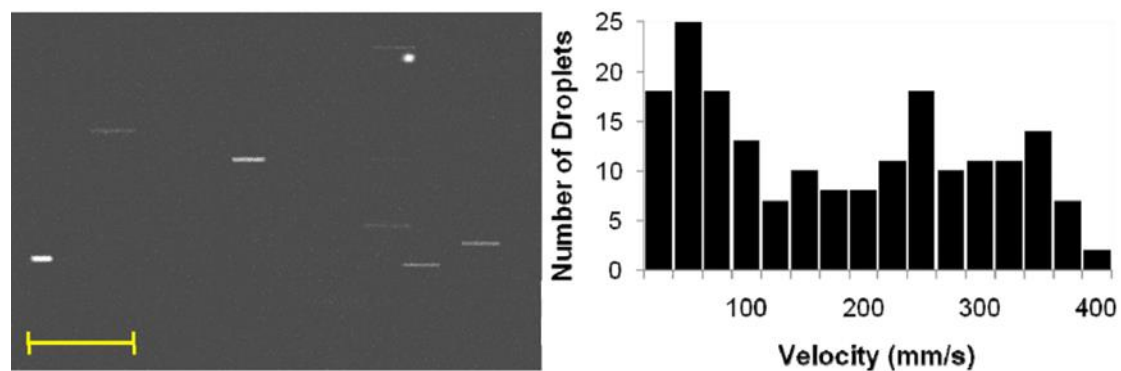


Εικόνα 72. (α) Σχηματική αναπαράσταση συσκευής LoC με ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κυτταρικά επίπεδα. (β) Η δυνατότητα αυτή η συσκευή LoC να χρησιμοποιηθεί ως πλατφόρμα φαρμακευτικών δοκιμών επικυρώνεται με την σύγκριση in vivo και in vitro δοκιμών (Εικόνα από τους Huh et al. (2012))

Οι Ingber et al. (2011), χρησιμοποίησαν έναν εκνεφωτή ώστε να δημιουργήσουν αερομεταφερόμενα υγρά σωματίδια με ονομαστική μέση διάμετρο μάζας 3,8 μm με το να εξαναγκάσουν την διόδο του αέρα δια μέσω ενός στομίου. Ρευστά μικροσταγονίδια αποδόθηκαν σε μια συσκευή μικρορευστών PDMS με διαστάσεις μικροκαναλιών παρόμοιες με το κανάλι καλλιέργειας αέρος του LoC. Στα ρευστά σταγονίδια έγινε δειγματοληπτικός έλεγχος μέσω σιλικονούχων σωλήνων που είχαν προσαρμοστεί στην ροή του αέρα από τον εκνεφωτή (Εικ. 73). Τα σταγονίδια ρέουν από το τριχοειδές σιλικονούχο σωλήνα στο κανάλι της συσκευής. Τα αιωρούμενα σταγονίδια που περνούσαν από αυτό το κανάλι παρατηρήθηκαν σε μικροσκόπιο και οι εικόνες τους αιχμαλωτίστηκαν με φωτογραφική μηχανή ρυθμισμένη σε 0,1 ms χρόνο έκθεσης. Το μέγεθος και η κατανομή ταχύτητας των σωματιδίων (Εικ. 74) επεξεργάστηκαν με την χρησιμοποίηση λογισμικού ImageJ.

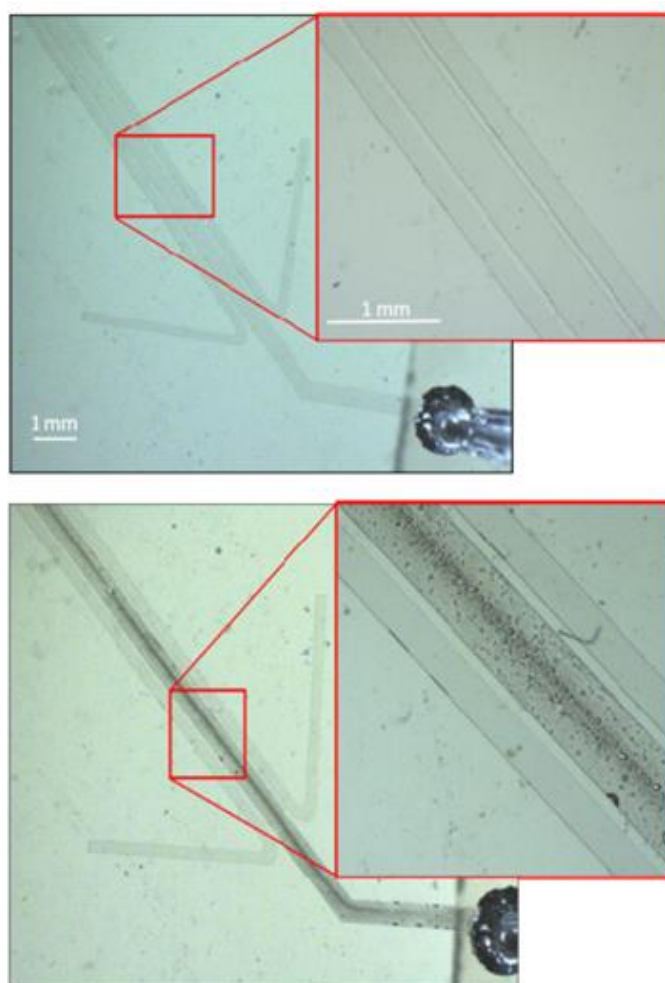


Εικόνα 73. Σχηματική αναπαράσταση που επιδεικνύει την δειγματοληψία των μικροσωματιδίων από έναν εκνεφωτή για την πνευμονική απόδοση του φαρμάκου σε μία μικροσυσκευή μέσω τριχοειδών σιλικονούχων σωληνών.



Εικόνα 74. Φωτογραφική απεικόνιση σταγονιδίων νερού που περνούν από ένα κανάλι 80μm βαθύ με χρόνο έκθεσης 0,1μs (αριστερά βαθμός κλίμακας =100μm) και ένα ιστόγραμμα των ταχυτήτων των αιωρούμενων σωματιδίων (δεξιά).

Το ιστόγραμμα στην Εικόνα 74 που δείχνει την κατανομή των ταχυτήτων των ξεχωριστών σταγονιδίων, υποδεικνύει μια ευρεία διανομή με κύριες αιχμές, περίπου τα 25 και τα 250mm/s. η ταχύτητα του αέρος πρέπει να επιλεγεί ούτως ώστε να μην επηρεάζει αρνητικά τα κύτταρα που καλλιεργούνται στην διεπαφή του αέρος. Τα σταγονίδια που μεταφέρονται μέσα από το κανάλι έχουν μια ευρεία κατανομή μεγέθους με μια μέση διάμετρο, περίπου, 7μm. Όσο τα σταγονίδια μεταφέρονται μέσα από το κανάλι, υπάρχει πιθανότητα, ορισμένα από αυτά να εναποτεθούν στα τοιχώματα του καναλιού. Αυτή είναι η βασική και απαραίτητη διαδικασία για την εναπόθεση του φαρμακευτικού αερολύματος στην επιφάνεια της μεμβράνης όπου καλλιεργούνται τα κύτταρα (Εικ. 75). Οι εικόνες του πεδίου του καναλιού πριν (επάνω) και μετά (κάτω) την εναπόθεση των σωματιδίων του νερού δείχνουν μια ομοιόμορφη κατανομή κατά μήκος του καναλιού. Αυτό είναι το πρώτο παράδειγμα επιτυχούς εναπόθεσης αερολύματος σε μια συσκευή μικρορευστού. Με την χρησιμοποίηση αυτής της μεθόδου, φάρμακα και τοξίνες μπορούν να αποδοθούν σε ανθρώπινα πνευμονικά κύτταρα που καλλιεργούνται σε μια διεπαφή αέρος σε ένα κανάλι μικρορευστού όπου το περιβάλλον μιμείται το in vivo μηχανικό και δομικό περιβάλλον της ανθρώπινης πνευμονικής διεπαφής κυψελίδων και τριχοειδών αγγείων (Huh, et al., 2010). Εν κατακλείδι, η χρήση της φαρμακευτικής παράδοσης αερολυμάτων σε συσκευές κυτταρικής καλλιέργειας μικρορευστών θεωρείται ότι στο μέλλον θα μπορεί να παρέχει ένα πιο ικανό μοντέλο για τον έλεγχο της φαρμακευτικής δραστηριότητας και τοξικότητας.



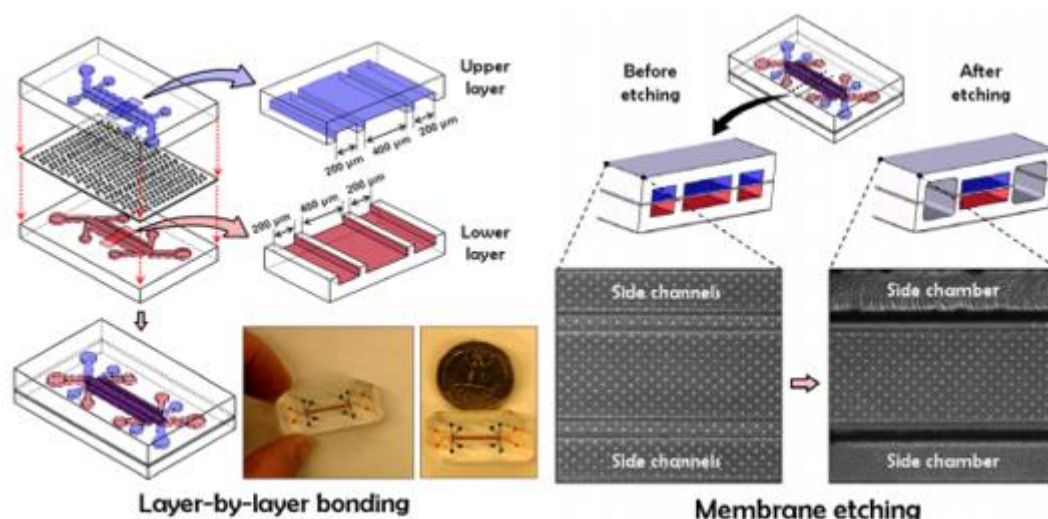
Εικόνα 75. Φωτογραφική απεικόνιση καναλιού με τριχοειδές κανάλι σιλικόνης πριν (επάνω) και μετά (κάτω) την εναπόθεση των μικροσταγονιδίων νερού στα τοιχώματα του καναλιού

Όταν συνδυαστεί με την ανθρώπινη κυτταρική καλλιέργεια μικρορευστού, αυτή η μέθοδος θα διευκολύνει την *in vitro* αποτελεσματικότητα και τον έλεγχο τοξικότητας των φαρμακευτικών αερολυμάτων και των σωματιδίων σε μια συσκευή μικρορευστών.

Κατασκευή της Συσκευής

Οι άνω και κάτω στοιβάδες της συσκευής μικρορευστών που επιδεικνύεται στην Εικ. 76 παρήχθησαν με την έκχυση PDMS προπολυμερούς σε ένα φωτολιθογραφικά προετοιμασμένο πρότυπο που περιέχει ένα θετικό ανάγλυφο παράλληλων καναλιών κατασκευασμένων από φωτοευαίσθητο υλικό (SU8-50, Microchem). Ο λόγος του βάρους της PDMS βάσης προς τον παράγοντα σκλήρυνσης ήταν 15:1. Το μέγεθος της διατομής των καναλιών είναι 400 μm (πλάτος) \times 70 μm (ύψος) για τα κεντρικά κανάλια και 200 μm (πλάτος) \times 70 μm (ύψος) για τα πλαϊνά κανάλια. Λεπτές μικροπορώδεις PDMS μεμβράνες δημιουργήθηκαν με επίστρωση δια της περιστροφής ενός PDMS προπολυμερούς (15:1) σε ένα σιλιανιωμένο πλακίδιο που έχει μια διάταξη πενταγωνικών στυλιδίων ύψους 50 μm που είναι κατασκευασμένα με τη χρησιμοποίηση φωτολιθογραφικών τεχνικών. Επίστρωση δια της περιστροφής στους 2500 rpm για 10 λεπτά παρήγαγε μεμβράνες PDMS πάχους 10 μm και με πενταγωνικές οπές. Μετά από σκλήρυνση στους 65°C κατά την διάρκεια της νύχτας, η

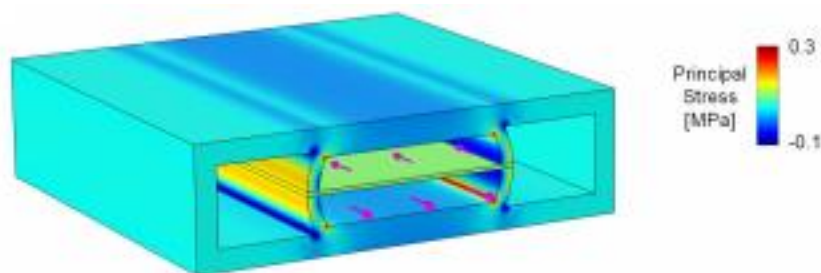
επιφάνεια της μεμβράνης υπέστη επεξεργασία με ηλεκτρικές εκκενώσεις τύπου κορώνα που δημιουργήθηκαν από έναν χειροκίνητο εκκενωτή (Electro-Technic Products) και ήρθαν σε σύμμορφη επαφή με το άνω PDMS υπόστρωμα προκειμένου να επιτευχθεί μη αναστρέψιμη συγκόλληση μεταξύ των στοιβάδων. Μετά από ολονύκτια επώαση στους 65°C, η κάτω επιφάνεια της μεμβράνης υπέστη επεξεργασία με ηλεκτρικές εκκενώσεις τύπου κορώνα και συνδέθηκε μονίμως με την κάτω PDMS στοιβάδα μετά από προσεκτική χειροκίνητη στοίχιση.



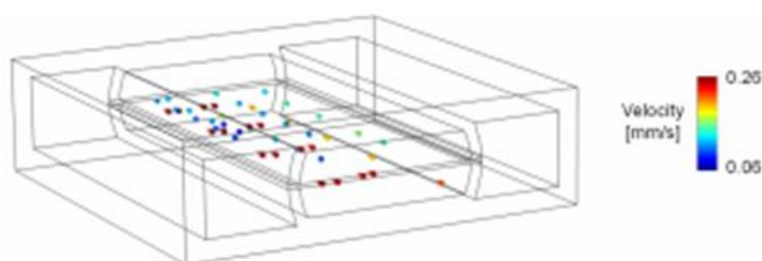
Εικόνα 76. Κατασκευή συσκευής και χάραξη

Για την χημική χάραξη του PDMS, φθοριούχο τετραβουτυλαμμώνιο (TBAF) αναμίχθηκε με Ν-μεθυλοπυρρολιδινόνη (NMP) σε ογκομετρική αναλογία 1:3 (TBAF:NMP) και χρησιμοποιήθηκε ως διαβρωτικό. Ένα διαβρωτικό διάλυμα εισήχθη από την πλευρά των μικρο-καναλιών δια μέσω δεξαμενών εισόδου με την χρησιμοποίηση υδροστατικής πίεσης ή της αναρρόφησης μέσω κενού στις θύρες εξόδου. Η ροή του διαβρωτικού υλικού διατηρήθηκε σταθερή στα ~ 200 μl/min. Οι στοιβάδες της μεμβράνης που περιείχαν τις πενταγωνικές τρύπες στα πλαϊνά κανάλια διαβρώθηκαν εντελώς μέσα σε δύο λεπτά. Η χάραξη συνεχίστηκε ως ότου το πάχος των τοιχωμάτων της μεμβράνης PDMS μεταξύ των πλαϊνών θαλάμων από τα κανάλια της κεντρικής καλλιέργειας έγινε μικρότερο από 30μm. Μετά την χάραξη, οι πλαϊνοί θάλαμοι πλύθηκαν σχολαστικά με NMP για τουλάχιστον 3 λεπτά προκειμένου να αφαιρεθεί τυχόν εναπομείναν διαβρωτικό (Huh, et al., 2010).

Η μοντελοποίηση της φυσικής συμπεριφοράς τέτοιων συσκευών είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη και την βελτίωσή τους. Οι M. J. Hancock και N. Elabbasi από την Veryst Engineering LLC (2015), ανέπτυξαν ένα λογισμικό μοντέλο που μιμείται τις βασικές ιδιότητες του φραγμού αίματος- αέρος προκειμένου να επιτύχουν προσομοίωση της αλληλεπίδρασης ρευστού- συσκευής, την ροή και την μεταφορά σωματιδίων.

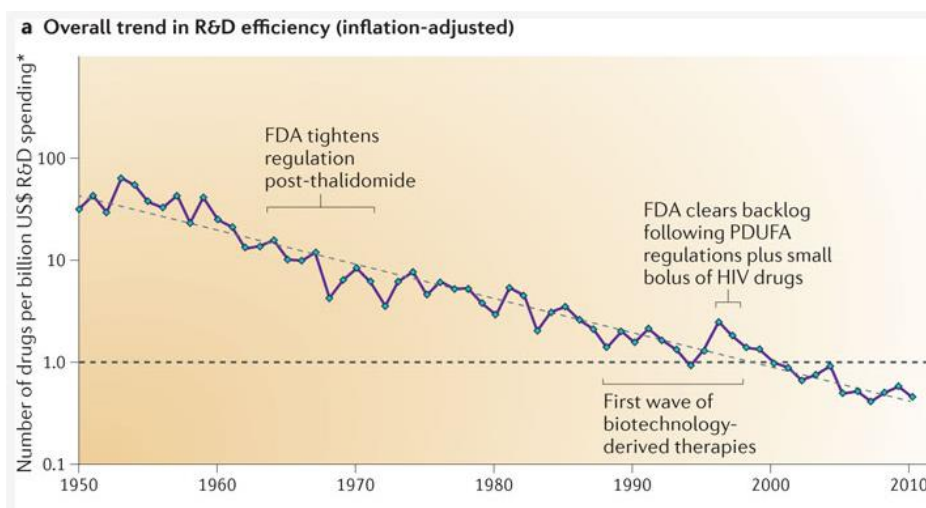


Εικόνα 77. Κύριες τάσεις και ροή σε μία μικροσυσκευή LoC σε $t=5s$. Το χρώμα υποδεικνύει τις μέγιστες κύριες τάσεις. Τα βέλη δηλώνουν την κανονικοποιημένη ταχύτητα του μέσου (κάτω κανάλι, ρυθμός ροής έγχυσης 20 $\mu\text{L/h}$) και τον αέρα (πάνω κανάλι)..



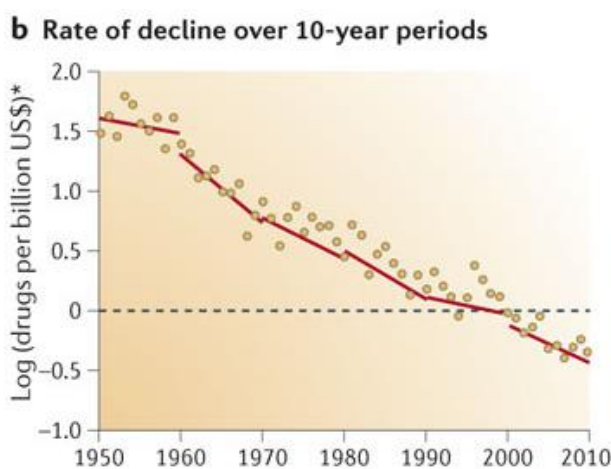
Εικόνα 78. Σωματίδια κινούνται κατά την ροή στο κάτω κανάλι σε $t=5 s$ κατά την διάρκεια ταλάντωσης των καναλιών. Το χρώμα υποδεικνύει την ταχύτητα των σωματιδίων. Ο εντοπισμός των σωματιδίων επιτρέπει την παρακολούθηση μέσα στην μικροσυσκευή LoC.

Όταν ο Δρ. Ingber ίδρυσε το Ινστιτούτο Wyss το 2009 είπε ότι, “ η μεγαλύτερη πρόκληση που μπορούσα να δω ήταν ότι το υπάρχον μοντέλο φαρμακολογικής ανάπτυξης δεν έχει μέλλον” . Ενώ η ισχύς των υπολογιστών αυξάνεται διαρκώς, η φαρμακολογική ανάπτυξη, δίνει όλο και λιγότερα. Ο νόμος του Moore αναφέρει πως η ισχύς των υπολογιστών διπλασιάζεται κάθε 18 μήνες ενώ ο νόμος του “Eroom” μας λέει ότι «ο αριθμός των νέων φαρμάκων υποδιπλασιάζεται κάθε 9 χρόνια» παρά τις αστρονομικές επιχορηγήσεις από τις κυβερνήσεις και τη βιομηχανία. Αυτή η πραγματικότητα είναι, σε μεγάλο βαθμό, το αποτέλεσμα της παραδοσιακής διαδρομής του φαρμάκου από την ανακάλυψη έως την ανάπτυξη δια μέσω των κυτταρικών καλλιεργειών σε δισκούς petri και των πειρατισμών σε ζώα και έτσι, τα νέα σκευάσματα δοκιμάζονται σε κύτταρα που δεν ανταποκρίνονται όπως τα ανθρώπινα. Περίπου το 85% των θεραπειών αποτυγχάνουν στις πρώιμες κλινικές δοκιμές και, από αυτές που προχωρούν στην φάση III, την τελική δηλαδή φάση πριν την έγκριση, μόνον οι μισές καταφέρνουν τελικά να εγκριθούν.



Εικόνα 79. Ο αριθμός νέων φαρμάκων που εγκρίνονται από τον FDA (Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων) ανά δισεκατομμύρια δολάρια (με προσαρμογή πληθωρισμού) που έχουν δαπανηθεί σε έρευνα και ανάπτυξη (R&D) έχει, χονδρικά υποδιπλασιαστεί κάθε 9 χρόνια.

Οι φαρμακευτικές εταιρείες που αναμιγνύονται με την έρευνα προσπαθούν διαρκώς να μειώσουν το κόστος αυτής και να επιταχύνουν την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Σε αυτήν την διαδικασία, οι προ- κλινικές μελέτες σε ζώα είναι χρονοβόρες και υψηλού κόστους χωρίς ταυτόχρονα να εγγυώνται την σημαντικότητα των αποτελεσμάτων τους σε in vivo ανθρώπινα υποκείμενα. Έρευνες που αξιοποιούν τις in vitro όργανα- σε- τσιπ πλατφόρμες , μπορούν να προκαλέσουν επανάσταση σε αυτήν την διαδικασία με το να την κάνουν οικονομικότερη ενώ ταυτόχρονα θα προσφέρουν μια ασφαλή μέθοδο για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων. Το παρόν σύστημα επίσης, απαιτεί πολλαπλούς γύρους κλινικών δοκιμών σε ζώα, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα μια και οι άνθρωποι μπορεί να μεταβολίζουν διαφορετικά από τα τρωκτικά και τα άλλα εργαστηριακά ζώα κάποια χημικά σκευάσματα. Η ενσωμάτωση οργάνων σε μικροτσιπ μπορεί να παρέχει πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Οι ερευνητές θα έχουν την δυνατότητα να ελέγξουν τις επιπτώσεις του φαρμάκου σε κάποιο σημείο του οργανισμού και να παρατηρήσουν την φαρμακοκινητική και τις επιπτώσεις της σε κάθε ανθρώπινο σύστημα. Αυτό θα οδηγούσε σε πιο αξιόπιστες προβλέψεις των διαφόρων παρενεργειών και στο κατά πόσο κάποιο φάρμακο κρίνεται ως ασφαλές.



Εικόνα 80. Ο ρυθμός μείωσης στην έγκριση νέων φαρμάκων ανά δισεκατομμύρια δολάρια είναι περίπου σταθερός για διαφορετικές 10τιες

4.4 Περιορισμοί και Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Παρά τα εξαιρετικά επιτεύγματα, οι παρούσες συσκευές LoC παρουσιάζουν προβλήματα στο να αναπαράγουν την βασική λειτουργία ανταλλαγής αερίων στον πνεύμονα. Παρότι η μελέτη του Huh μέτρησε το ποσοστό κορεσμού οξυγόνου από ένα αποξυγονωμένο μέσο (Huh, et al., 2012), αυτό έγινε μόνο ως απλός συσχετισμός μεταξύ φυσιολογικών και ασθενών περιβαλλόντων στα αντίστοιχα τσιπ και όχι ως βασική μελέτη ανταλλαγής αερίων. Ο Potkay και οι συνάδελφοί του διεξήγαγαν μια πιο προσεκτική μελέτη για μια –σε τσιπ ανταλλαγή αερίων για έναν τεχνητό πνεύμονα. Η συσκευή τους προσέφερε συγκρίσιμη επίδοση σε μια εμπορική συσκευή εξωσωματικής οξυγόνωσης μεμβράνης με την χρησιμοποίηση αέρος- αντί για καθαρό οξυγόνο- ως το χρησιμοποιούμενο αέριο (2011). Οι Burgess et al. (2009) ανέπτυξαν μια άλλη συσκευή ανταλλαγής αερίων που απεδείχθη ότι υποστήριζε την κυτταρική ανάπτυξη για περίοδο 10 ημερών. Και οι δυο προσπάθειες, όμως, επεδίωκαν να δημιουργήσουν συστήματα ανάπτυξης οργάνων και όχι μοντέλα για την ανακάλυψη φαρμάκων και για μηχανικές μελέτες. Εξαιτίας αυτού, παραμένει μια σημαντική έλλειψη συσκευών LoC ικανών να εξετάσουν την διαδικασία της ανταλλαγής αερίων. Μια και ο πνεύμονας είναι το μόνο όργανο που είναι ικανό για αυτήν την διαδικασία στον ανθρώπινο οργανισμό, η αναπαραγωγή μιας σωστής ανταλλαγής αερίων στις συσκευές LoC είναι ένα σημαντικό βήμα για την περαιτέρω ανάπτυξη των οργάνων- σε- τσιπ (OoC). Πάντως, σε πρόσφατες συσκευές LoC, τα φυσικά επακόλουθα αυτής της ανταλλαγής αερίων δεν έχουν αντιμετωπιστεί. Υπολογιστικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι συμμετρικές ή οι ασύμμετρες διακλαδώσεις μπορεί να προκαλέσουν διακυμάνσεις τάσης κατά μήκος ενός αεραγωγού, και πως αυτή η διακύμανση τάσης μπορεί να προκαλέσει διαφορετικές φυσικές ανταποκρίσεις (Luo & Liu, 2008). Δυστυχώς, οι υπάρχουσες συσκευές LoC αγνοούν αυτά τα μηχανικά στοιχεία ή, στην καλύτερη περίπτωση, τα μετριάζουν (Long, et al., 2012).

Παρόλα αυτά, μια και η αναπνευστική φαρμακευτική εισαγωγή γίνεται μια από τις πιο αποτελεσματικές διόδους χορήγησης φαρμάκων, η ανάγκη για σωστές πλατφόρμες φαρμακευτικών δοκιμών που να περιλαμβάνει και αυτήν την δίοδο γίνεται κάτι παραπάνω από αναγκαία και αυξάνεται ταχύτατα. Παρότι η πιθανότητα χρησιμοποίησης συσκευών LoC ως πλατφόρμες για την δοκιμή αναπνευστικών σκευασμάτων φάνηκε να επιδεικνύεται στην μελέτη της μετατόπισης NP από τους Huh et al. (2010), παραμένουν κάποιοι περιορισμοί όπως οι μη ρεαλιστικές μέθοδοι επεξεργασίας των σκευασμάτων (ή των σωματιδίων) και η μη συμβατή με την φυσιολογία διεπιφανειακή περιοχή μεταξύ του επιθηλίου και του ενδοθηλίου.

5. Σύνοψη Διπλωματικής Εργασίας

Σε αυτή την διπλωματική εργασία μελετήσαμε τον πνεύμονα και τις λειτουργίες του όπως αυτές μπορούν να παρατηρηθούν από την οπτική ενός Μηχανικού. Η ικανοποιητική κατανόηση αυτού του πολύπλοκου οργάνου, και η ανάπτυξη μοντέλων για την αρχιτεκτονική του, αποτέλεσαν το έναυσμα για την ενασχόληση των μηχανικών με αυτό, έτσι ώστε να εξηγηθούν ορισμένες λειτουργίες του, όπως η ανταλλαγή αερίων και ο πολύπλοκος μηχανισμός εκκαθάρισης και αφαίρεσης των σωματιδίων.

Ο τομέας της εμβιομηχανικής έχει μεγάλη συνάφεια με τη μηχανολογία αφού πολλές φορές, απλά με χρήση της Νευτώνειας μηχανικής, και της επιστήμης των υλικών, μπορούμε να λάβουμε προσεγγιστικά συμπεράσματα για διάφορα βιολογικά συστήματα. Συχνά, σε προβλήματα της εμβιομηχανικής χρησιμοποιείται ανάλυση μηχανισμών, στατική, κινηματική ή δυναμική μηχανική. Βέβαια τα βιολογικά συστήματα είναι συνήθως πολύ πιο πολύπλοκα από αυτά που κατασκευάζει ο άνθρωπος και για το λόγο αυτό σχεδόν πάντα χρησιμοποιούνται υπολογιστικές μέθοδοι. Αυτό σημαίνει πως ακόμα και για σχετικά απλά προβλήματα πρέπει να γίνουν επαναληπτικά πολλά μοντέλα, τα οποία θα επιλυθούν και στη συνέχεια θα συσχετιστούν με πειραματικά δεδομένα ως ότου η προσέγγιση να είναι ικανοποιητική.

Αρκετά σημαντική είναι και η κατανόηση της λειτουργίας και των ιδιοτήτων της εναπόθεσης των αερολυμάτων, ούτως ώστε να διευκολυνθεί η ανάπτυξη πιο εξελιγμένων φαρμακευτικών αερολυμάτων.

Η αποτελεσματικότητα ενός φαρμακευτικού αερολύματος εξαρτάται από την ικανότητα των σωματιδίων να φτάσουν στην αναπνευστική περιοχή του αναπνευστικού συστήματος. Για να φτάσουν στην περιοχή των κυψελίδων τα σωματίδια πρέπει να έχουν μέγεθος μικρότερο από περίπου 3μm. Μεγαλύτερα σωματίδια κατακάθονται στο ανώτερο αναπνευστικό και απομακρύνονται μέσω της βλεννοκροσώτης κάθαρσης, με αποτέλεσμα κάποιο ποσοστό της χορηγούμενης δόσης του φαρμάκου να γίνεται συστηματικά διαθέσιμο και να προκαλεί παρενέργειες.

Με την κατασκευή πλατφόρμων Lab-on-a-Chip, έχει κάνει την εμφάνιση της μια νέα μέθοδος η οποία συνδυάζει τα φυσικά και βιολογικά χαρακτηριστικά των αεραγωγών. Δεδομένου ότι δεν είναι ακόμη αρκετά διαδεδομένη η χρήση αυτών των μικροκατασκευών, οι μικροροϊκές μελέτες έχουν ασχοληθεί ελάχιστα με τα χαρακτηριστικά και τις ιδιότητες της εναπόθεσης αερολυμάτων.

Αυτή η τεχνολογία του Πνεύμονα σε Μικροτσιπ, όπως αναλύεται και στο κεφάλαιο 4, θα μπορούσε μάλιστα να αποτελέσει αντικείμενο περαιτέρω εργασίας. Η μεγαλύτερη σπουδαιότητα των οργάνων σε μικροτσιπ για τις φαρμακοβιομηχανίες μπορεί να βρίσκεται στην επικύρωση και την ιεράρχηση των υποψηφίων φαρμάκων καθώς και τη μελέτη μοριακών μηχανισμών δράσης και τοξικότητας. Εξελεγκμένα ανθρώπινα όργανα σε μικροτσιπ, ίσως συμβάλλουν στον προσδιορισμό νέων βιοδεικτών των φαρμάκων, κάτι που θα είχε μεγάλη αξία σε κλινικές δοκιμές.

Βιβλιογραφία

- Abgrall, P., & Gue, A. M. (2007). Lab-on-Chip Technologies: Making a Microfluidic Network and Coupling it into a Complete Microsystem-A Review. *Journal of Micromechanics and Microengineering* 17, R15-R49.
- Anderson, H., & Van den Berg, A. (2003). Microfluidic Devices for Cellomics: A Review. *Sensors and Actuators B: Chemical* 92, 315-325.
- Arroyo, J. P., & Schweickert, A. J. (2015). The Respiratory Cycle. In J. P. Arroyo, & A. J. Schweickert, *Back to Basics in Physiology* (pp. 74-77). Oxford: Elsevier.
- Asgharian, B., & Anjilvel, S. (1994). A Monte Carlo calculation of the deposition efficiency of inhaled particles in lower airways. *J. Aerosol Sci.* 4, 711-721.
- Asgharian, B., Hoffman, W., & Miller, F. J. (2001). Mucociliary clearance of insoluble particles from the tracheobronchial airways of the human lung. *J. Aerosol Sci.* 32, 817-832.
- Balashazy, I., Martonen, T. B., & Hofmann, W. (1990). Simultaneous sedimentation and impaction of aerosols in two-dimensional channel bends. *Aerosol Sci. Technol.* 13, 20-34.
- Barnett, C. (1957). A note on the dimensions of the bronchial tree. *Thorax* 12, 175-176.
- Becquemin, M. H., Swift, D. L., Bouchikhi, A., Roy, M., & Teillac, A. (1991). Particle deposition and resistance in the noses of adults and children. *Eur. Respir. J.* 4, 694-702.
- Beeson, W. L., Abbey, D. E., & Knutsen, S. F. (1998). Long-term concentrations of ambient air pollutants and incident lung cancer in California adults: results from the AHSMOG study. Adventist. Health Study on Smog. *Environ. Health. Perspect.* 106, 813-822.
- Bennett, W. D., & Zeman, K. L. (2004). Effect of body size on breathing pattern and fine-particle deposition in children. *J. Appl. Physiol.* 97, 821-826.
- Bennett, W. D., Zeman, K. L., & Jarabek, A. M. (2008). Nasal contribution to breathing and fine particle deposition in children versus adults. *J. Toxicol. Environ. Health A* 71, 227-237.
- Bennett, W. D., Zeman, K. L., & Kim, C. (1996). Variability of fine particle deposition in healthy adults: effect of age and gender. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153, 1641-1647.
- Bennett, W., Messina, M., & Smaldone, G. (1985). Effect of exercise on deposition and subsequent retention of inhaled particles. *J. Appl. Physiol.* 59, 1046-1054.
- Bennett, W., Zeman, K., & Jarabek, A. (2003). Nasal contribution to breathing with exercise: effect of race and gender. *J. Appl. Physiol.* 95, 497-503.
- Berthier, E., Young, E. W., & Beebe, D. (2012). Engineers are from PDMS-land, Biologists are from Polystyrenia. *Lab on a Chip* 12, 1224-1237.

- Blake, J. R. (2001). Fluid mechanics of ciliary propulsion. In L. J. Fauci, & S. Gueron, *Computational Modeling in Biological Fluid Dynamics* (pp. 1-52). New York: Springer.
- Borm, P. J., Robbins, D., & Haubold, S. (2006). The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. *Part. Fibre. Toxicol.*, 3-11.
- Boron, W. F. (2012). Organization of the Respiratory System. In W. F. Boron, & E. L. Boulpaep, *Medical Physiology* (pp. 1171-1173). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Boron, W. F. (2012). Organization of the Respiratory System. In W. F. Boron, & E. L. Boulpaep, *Medical Physiology* (pp. 1179-1187). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Brain, J., & Blanchard, J. (1993). Mechanisms of particle deposition and clearance. In F. Moren, M. B. Dolovich, M. T. Newhouse, & S. P. Newman, *Aerosols in Medicine: Principles, Diagnosis and Therapy* (pp. 117-156). Amsterdam: Elsevier .
- Brandl, O. (1996). [Are inhaled dust particles harmful for our lungs?]. *Schweiz. Med. Wochenschr*, 2165-2174.
- Brown, J. S., Gordon, T., Price, O., & Asgharian, B. (2013). *Thoracic and respirable particle definitions for human health risk assessment*. London: BioMed Central Ltd.
- Brown, J. S., Wilson, W. E., & Grant, L. D. (2005). Dosimetric comparisons of particle deposition and retention in rats and humans. *Inhal. Toxicol.* 17, 355-385.
- Brown, J. S., Zeman, K. L., & Bennett, W. D. (2001). Regional deposition of coarse particles and ventilation distribution in healthy subjects and patients with cystic fibrosis. *J. Aerosol Med.* 14, 443-454.
- Burgess, K. A., Hu, H. H., Wagner, W. R., & Federspiel, W. J. (2009). Towards microfabricated biohybrid artificial lung modules for chronic respiratory support. *Biomed. Microdevices* 11, 117-127.
- Cameron, J. R., Skofronick, J. G., & Grant, R. M. (1999). *Physics of the Body*. Madison, Wisconsin: Medical Physics Publishing.
- Carraro, A. (2008). In vitro analysis of a hepatic device with intrinsic microvascular-based channels. *Biomed Microdevices* 10, 795-805.
- Chen, C. S., Mrksich, M., Huang, S., Whitesides, G. M., & Ingber, D. E. (1997). Geometric control of cell life and death. *Science* 276, 1425-1428.
- Chen, J., Tan, M., & Nemmar, A. (2006). Quantification of extrapulmonary translocation of intratracheal-instilled particles in vivo in rats: effect of lipopolysaccharide. *Toxicology* 222, 195-201.
- Cheng, K. H., Cheng, Y. S., Yeh, H. C., Guilmette, R. A., Simpson, S. Q., Yang, Y. H., & Swift, D. L. (1996). In vivo measurements of nasal airway dimensions and ultrafine aerosol deposition in the human nasal and oral airways. *J. Aerosol Sci.*, 785-801.
- Darquenne, C. (2012). Aerosol deposition in health and diseases. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 25, 140-147.

- de Lorenzo, A. J., & Darin, J. (1970). The olfactory neuron and the blood-brain barrier. In G. E. Wolstenholme, & J. Knight, *Taste and Smell in Vertebrates* (pp. 151-176). London: Churchill.
- Dittrich, P. S., & Manz, A. (2006). Lab-on-a-Chip: Microfluidics in Drug Discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* 5, 210-218.
- Diu, C. K., & Yu, C. P. (1983). Respiratory tract deposition of polydisperse aerosols in humans. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 44, 62-65.
- Donaldson, K., Stone, V., & Seaton, A. (2001). Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: potential mechanisms. *Environ. Health. Perspect.* 109, 523-527.
- Douville, N. J. (2010). Fabrication of two-layered channel system with embedded electrodes to measure resistance across epithelial and endothelial barriers. *Anal. Chem.* 82, 2505-2511.
- Duffy, D. C., McDonald, J. C., Schueller, O. J., & Whitesides, G. M. (1998). Rapid prototyping of microfluidic systems in poly(dimethylsiloxane). *Anal. Chem* 70, 4974-4984.
- Einstein, A. (1905). On the kinetic molecular theory of thermal movements of particles suspended in a quiescent fluid. *Ann. Phys.* 17, 549-560.
- Eklund, S. E. (2009). Metabolic discrimination of select list agents by monitoring cellular responses in a multianalyte microphysiometer. *Sensors (Basel)* 9, 2117-2133.
- Ewart, W. (1889). *The bronchi and pulmonary blood-vessels*. London : Churchill.
- Findeisen, W. (1935). Uber das absetzen Kleiner, in der Luft Suspendierter Teilchen in der Menschlichen Lunge bei der Atmung. *Arch. Ges. Physiol.* 236, 367-379.
- Finlay, W. H. (2001). Nondimensional analysis of the fluid equations. In W. H. Finlay, *The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols An Introduction* (pp. 106-111). Beccles, Suffolk, UK: Academic Press.
- Finlay, W. H. (2001). *The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols. An Introduction*. Beccles, Suffolk, UK: Academic Press.
- Finlay, W. H., & Martin, A. R. (2008). Recent advances in predictive understanding of respiratory tract deposition. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 21, 189-206.
- Finlay, W. H., Hoskinson, M., & Stapleton, K. W. (1998). Can models be trusted to subdivide lung deposition into alveolar and tracheobronchial fractions? In N. R. Dalby, P. R. Byron, & S. J. Farr, *Respiratory Drug Delivery VI* (pp. 235-242). South Carolina: Interpharm Press.
- Foster, W. M. (2002). Mucociliary transport and cough in humans. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 15, 277-282.
- Gebhart, J., Heyder, J., & Stahlhofen, W. (1981). Use of aerosols to estimate pulmonary airspace dimensions. *J. Appl. Physiol.* 51, 465-476.
- Gehr, P., & Heyder, J. (2000). *Particle-Lung Interactions*. New York: CRC Press.

- Gehr, P., Schurch, S., Berthiaume, Y., Im Hof, V., & Geiser, M. (1990). Particle retention in airways by surfactant. *J. Aerosol Med.* *3*, 27-43.
- Geiser, M., Rothen-Rutishauser, B., & Kapp, N. (2005). Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ. Health. Perspect.* *113*, 1555-1560.
- Gregoretti, C., & Ranieri, V. M. (2011). Respiratory System Mechanics and Respiratory Muscle Function. In J.-L. Vincent, E. Abraham, F. A. Moore, P. M. Kochanek, & M. P. Fink, *Textbook of Critical Care* (pp. 303-310). China: Elsevier.
- Griep, L. M. (2013). BBB on chip: microfluidic platform to mechanically and biochemically modulate blood-brain barrier function. *Biomed. Microdevices* *15*, 145-150.
- Grosberg, A., Alford, P. W., McCain, M. L., & Parker, K. K. (2011). Ensembles of Engineered Cardiac Tissues for Physiological and Pharmacological Study: Heart on a Chip. *Lab on a Chip* *11*, 4165-4173.
- Gunther, A., Yasotharan, S., Vagaon, A., Lochovsky, C., Pinto, S., Yang, J., . . . Bolz, S. S. (2010). A Microfluidic Platform for Probing Small Artery Structure and Function. *Lab on a Chip* *10*, 2341-2349.
- Haber, S., Yitzhak, S., & Tsuda, A. (2003). Gravitational deposition in a rhythmically expanding and contracting alveolus. *J. Appl. Physiol.* *95*, 657-671.
- Haefeli Bleuer, B., & Weibel, E. R. (1988). Morphometry of the human pulmonary acinus. *Anatom. Rec.* *220*, 401-424.
- Hancock, M. J., & Elabbasi, N. (2015). *Modeling a Lung-on-a-Chip Microdevice*. Needham, MA, USA: Veryst Engineering, LLC.
- Hess, W. R. (1914). Das Prinzip des kleinsten Kraftverbrauches im Dienste hamodynamischer Forschung Archiv fur Anatomie und Physiologie. *Physiologische Abteilung*, 1-62.
- Heyder, J., & Svartergren, M. U. (2002). Basic Principles of particle behavior in the human respiratory tract. In H. Bisgaard, C. O'Callaghan, & G. C. Smaldone, *Drug delivery to the lungs. Lung biology in health and disease* (pp. 21-45). New York: Marcel Dekker.
- Heyder, J. (2004). Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract: and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery. *Proceedings of the American Thoraacic Society* *1*, 315-320.
- Heyder, J., Gebhart, J., & Scheuch, G. (1985). Interaction of diffusional and gravitational transport in aerosols. *Aerosol Sci. Tech.* *4*, 315-326.
- Hickey, A. (2006). *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy*. New York: Informa Healthcare.
- Hinds, W. (1999). *Aerosol Technology: Properties Behavior and Measurement of Airborne Particles*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Hinds, W. C. (1982). *Aerosol Technology: Properties Behavior and Measurements of Airborne particles*. New York: Wiley.

- Horsfield, K. (1987). Morphometry of Airways. In A. P. Fishman, *Handbook of Physiology. Respiration. Sect. 3, vol. III* (pp. 75-81). Bethesda: American Physiology Society.
- Huh, D., Fujioka, H., Tung, Y. C., Futai, N., Paine, R., Grotberg, J. B., & Takayama, S. (2007). Acoustically detectable cellular-level lung injury induced by fluid mechanical stresses in microfluidic airway systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *104*, 18886-18891.
- Huh, D., Leslie, D. C., Mathews, B. D., Fraser, J. P., Jurek, S., Hamilton, G. A., . . . Ingber, D. E. (2012). A human disease model of drug toxicity-induced pulmonary edema in a lung-on-a-chip microdevice. *Sci. Transl. Med* *4*, 147-159.
- Huh, D., Mathews, B. D., Mammoto, A., Montoya-Zavala, M., Hsin, H. Y., & Ingber, D. E. (2010). Reconstituting Organ-Level Lung Functions on a Chip. *Science (New York, N.Y.)* *328*, 1662-1668.
- Ingber, D. E., Leslie, D. C., Domansky, K., Hamilton, G. A., & Bahinski, A. (2011). Aerosol Drug delivery for Lung on a Chip. *15th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences*, 97-99.
- Isabey, D., Chang, H. K., Delpuech, C., Harf, A., & Hatzfeld, C. (1986). Dependence of central airway resistance on frequency and tidal volume: a model study. *J. Appl. Physiol.* *61*, 113-126.
- Kim, C. S. (2000). Methods of calculating lung delivery and deposition of aerosol particles. *Respir. Care* *45*, 695-711.
- Kim, C. S., & Jaques, P. A. (2000). Respiratory dose of inhaled ultrafine particles in healthy adults. *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* *358*, 2963-2705.
- Kim, H. J., Huh, D., Hamilton, G., & Ingber, D. E. (2012). Human Gut-on-a-Chip Inhabited by Microbial Flora that Experiences Intestinal Peristalsis-Like Motions and Flow. *Lab on a Chip* *12*, 2165-2174.
- Kleinstrauer, C., Zhang, Z., & Donohue, J. (2008). Targeted drug-aerosol delivery in the human respiratory system. *Annual Review of Biomedical Engineering* *10*, 195-220.
- Knowles, M. R., & Boucher, R. C. (2002). Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J. Clin. Invest.* *109*, 571-577.
- Kreuter, J. (2001). Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* *47*, 65-81.
- Kreuter, J. (2004). Influence of the surface properties on nanoparticle-mediated transport of drugs to the brain. *J. Nanosci. Nanotech.* *4*, 484-488.
- Kreyling, W. G., Semmler, M., Erbe, F., Mayer, P., Takenaka, S., Schulz, H., . . . Ziesenis, A. (2002). Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J. Toxicol. Environ. Health A.* *65*, 1513-1530.
- Landahl, H. D. (1950). On Mathematical Models of Distribution. In E. M. Papper, & R. Kitz, *Uptake and Distribution of Anesthetic Agents* (pp. 191-210). New York: McGraw-Hill.

- Lee, D. Y., Park, S. S., Ban-Weiss, G. A., Fanucchi, M. V., Plopper, C. G., & Wexler, A. S. (2008). Bifurcation model for characterization of pulmonary architecture. *Anat. Rec.* 291, 379-389.
- Lee, P., Hung, P. J., & Lee, L. P. (2007). An artificial liver sinusoid with a microfluidic endothelial-like barrier for primary hepatocyte culture. *Biotechnol. Bioeng.* 97, 1340-1346.
- Leith, D. E. (1982). Mammalian tracheal dimensions: scaling and physiology. *Journal of Applied Physiology*, 196-200.
- Liu, M. C. (2013). Electrofluidic pressure sensor embedded microfluidic device: a study of endothelial cells under hydrostatic pressure and shear stress combinations. *Lab on a Chip* 13, 1743-1753.
- Londahl, J., Massling, A., Pagels, J., Swietlicki, E., Vaclavik, E., & Loft, S. (2007). Size-resolved respiratory-tract deposition of fine and ultrafine hydrophobic and hygroscopic aerosol particles during rest and exercise. *Inhal. Toxicol.* 19, 109-116.
- Long, C., Fisch, C., Esch, M., Anderson, W., Schuler, M., & Hickman, J. (2012). Design optimization of liquid-phase flow patterns for microfabricated lung. *Ann. Biomed. Eng.* 40, 1255-1267.
- Luo, H. Y., & Liu, Y. (2008). Modeling the bifurcating flow in a CT-scanned human lung airway. *J. Biomech.* 41, 2681-2688.
- Maury, B. (2012). Data acquisition. In B. Maury, *The Respiratory System in Equations* (pp. 221-223). Milan: Springer.
- Maury, B. (2012). Gas exchanges. In B. Maury, *The Respiratory System in Equations* (pp. 175-177). Milan: Springer.
- McDonald, J. C., & Whitesides, G. M. (2002). Poly(Dimethylsiloxane) as a Material for Fabricating Microfluidic Devices. *Accounts of Chemical Research* 35, 491-499.
- Moghimi, S. M., Hunter, A. C., & Murray, J. C. (2005). Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J* 19, 311-330.
- Moraes, C., Labuz, J. M., Leung, B. M., Inoue, M., Chun, T. H., & Takayama, S. (2013). On being the right size: scaling effects in designing a human-on-a-chip. *Integr. Biol. (Camb.)* 5, 1149-1161.
- Moraes, C., Meehta, G., Leshner-Perez, S. C., & Takayama, S. (2012). Organs-on-a-Chip: A Focus on Compartmentalized Microdevices. *Annals of Biomedical Engineering* 40, 1211-1227.
- Moren, F., Newhouse, M. T., & Dolovich, M. B. (1985). *Aerosols in Medicine: Principles, Diagnosis and Therapy*. New York: Elsevier.
- Morgan, W., Ahmad, D., Chamberlain, M., Clague, H., Pearson, M., & Vinitzki, S. (1984). The effect of exercise on the deposition of an inhaled aerosol. *Respir. Physiol.* 56, 327-338.

- Muhlfeld, C., Rothen-Rutishauser, B., & Blank, F. (2008). Interactions of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 294, 817-829.
- Murray, C. D. (1926). 1. The vascular system and the cost of Blood. *The physiological principle of minimum work*, 207-214.
- Nemmar, A., Hoet, P. M., Vanquickenborne, B., Dinsdale, D., Thomeer, M., Hoylaerts, M. F., . . . Nemery, B. (2002). Passage of Inhaled Particles Into the Blood Circulation in Humans. *Brief Rapid Communications*, 411-414.
- Nguyen, B., & Kassegne, S. K. (2008). High-Current Density DC Magnetohydrodynamics Micropump with Bubble Isolation and Release System. *Microfluidics and Nanofluidics* 5, 383-393.
- Nguyen, T. A., Yin, T. I., Reyes, D., & Urban, G. A. (2013). Microfluidic chip with integrated electrical cell-impedance sensing for monitoring single cancer cell migration in three-dimensional matrixes. *Anal. Chem.* 85, 11068-11076.
- Niinimaa, V., Cole, P., Mintz, S., & Shephard, R. J. (1981). Oronasal distribution of respiratory airflow. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 43, 69-75.
- Oberdorster, G. (2001). Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* , 1-8.
- Oberdorster, G. (2005). Nanotoxicology: an emerging discipline evolving fro studies of ultrafine particles. *Environ. Health. Perspect.* 113, 823-829.
- Oberdorster, G., Sharp, Z., & Atudorei, V. (2004). Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal. Toxicol.* 16, 437-445.
- Oldham, M. J., & Robinson, R. J. (2007). Predicted tracheobronchial and pulmonary deposition in a murine asthma model. *Anat. Rec. (Hoboken)* 290, 1309-1314.
- Panton, R. L. (1996). *Incompressible flow*. USA: Wiley.
- Pedley et al. (1970). The prediction of pressure drop and variation of resistance within the human bronchial airways. *Respiration Physiology*, 387-405.
- Pedley, T. J. (1976). Viscous boundary layers in reversing flow. *J. Fluid. Mech.* 74, 59-79.
- Peters, A., Dockery, D. W., Muller, J. E., & Mittleman, M. A. (2001). Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation*, 2810-2815.
- Phalen, R. F., Oldham, M. J., & Mautz, W. J. (1989). Aerosol deposition in the nose as a function of body size. *Health Phys.* 57, 299-305.
- Phalen, R. F., Oldham, M. J., & Wolff, R. K. (2008). The relevance of animal models for aerosol studies. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 21, 113-124.
- Phillips, C. G., Kaye, S. R., & C., S. R. (1994). A diameter-based reconstruction of the branching patern of the human bronchial tree. *Respiration Physiology* 98, 193-217.
- Potkay, J. A., Magnetta, M., Vinson, A., & Cmolik, B. (2011). Bio-inspired, efficient, artificial lung employing air as the ventilating gas. *Lab Chip* 11, 2901-2909.

- Raabe, O. G., Yeh, H. C., Schum, G. M., & Phalen, R. M. (1976). *Tracheobronchial Geometry: Human, Dog, Rat, Hamster*. Albuquerque, NM.: Lovelace Foundation.
- Rahn, H., & Ross, B. B. (1957). Bronchial tree casts, lobe weights and anatomical dead space measurements in the dog's lung. *J. Appl. Physiol.* *10*, 154-157.
- Rohrer, F. (1915). Der Stromungswiderstand in der Menschlichen Atemwegen and der Einfluss der Unregelmässigen Verzweigung des Bronchialsystems auf der Atmungsverlauf in Verschiedenen Lungenbezirken. *Arch. Ges. Physiol.* *162*, 225-259.
- Ross, B. B. (1957). Influence of bronchial tree structure on ventilation in the dog's lung as inferred from measurements of plastic cast. *J. Appl. Physiol.* *10*, 1-14.
- Roth, C., Scheuch, G., & Stahlhofen, W. (1993). Clearance of the human lungs for ultrfine particles. *J. Aerosol Sci.* *24*, 95-96.
- Roughton, F. J., & Forster, R. E. (1957). Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. Appl. Physiol.* *11*, 290-302.
- Rubenstein, D. A., Wei, Y., & Frame, M. D. (2015). Flow in the Lungs. In D. A. Rubenstein, Y. Wei, & M. D. Frame, *Biofluid Mechanics* (pp. 345-346). Oxford: Elsevier.
- Rubenstein, D. A., Yin, W., & Frame, M. D. (2015). Oxygen/Carbon Dioxide Diffusion. In D. A. Rubenstein, W. Yin, & M. D. Frame, *Biofluid Mechanics* (pp. 338-342). Oxford: Elsevier.
- Rubenstein, D. A., Yin, W., & Frame, M. D. (2015). Salient Biofluid Mechanics Dimensionless Numbers. In D. A. Rubenstein, W. Yin, & M. D. Frame, *Biofluid Mechanics* (pp. 10-13). Oxford: Elsevier.
- Rudolf, G. (1990). A mathematical model for the deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *J. Aerosol Sci.* *21*, 789-797.
- Rudolf, G., Kobrich, R., & Stahlhofen, W. (1990). Modelling and algebraic formulation of regional aerosol deposition in man. *J. Aerosol Sci.* *21*, 403-406.
- Sanderson, M. J., & Sleight, M. A. (1981). Ciliary activity of cultured rabbit tracheal epithelium: beat pattern and metachrony. *J. Cell Sci.* *47*, 331-341.
- Sceuch, G., & Heyder, J. (1990). Dynamic shape factor of nonspherical aerosol particles in the diffusion regime. *Aerosol Sci. Technol.* *12*, 270-277.
- Schroeter, J. D., Kimbell, J. S., & Asgharian, B. (2006). Analysis of particle deposition in the turbinate and olfactory regions using a human nasal computational fluid dynamics model. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* *19*, 301-313.
- Schuler, M. L. (2012). Moderning Life. *Annals of Biomedical Engineering* *40*, 1399-1407.
- Seaton, A., MacNee, W., & Donaldson, K. (1995). Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* *345*, 176-178.
- Selkurt, E. E. (1982). *Basic Physiology for the Health Sciences*. Boston: Little, Brown and Company.

- Semmler-Behnke, M., Kreyling, W., Schulz, H., Takenaka, S., Butler, J., Henry, F., & Tsuda, A. (2012). Nanoparticle delivery in infant lungs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, 5092-5097.
- Sia, S. K., & Whitesides, G. M. (2003). Microfluidic Devices Fabricated in Poly(Dimethylsiloxane) for Biological Studies. *Electrophoresis* 24, 3563-3576.
- Simon, B. H., Ando, H. Y., & Gupta, P. K. (1995). Circulation time and body distribution of protein A-coated amino modified polystyrene nanoparticles in mice. *Int. J. Pharm.* 121, 233-237.
- Simone, A. F., & Ultmann, J. S. (1982). Longitudinal mixing by the human larynx. *Respiration Physiology* 49, 187-203.
- Singhvi, R. (1994). Engineering cell shape and function. *Science* 264, 696-698.
- Sleigh, M. A., Blake, J. R., & Liron, N. (1988). The propulsion of mucus by cilia. *Ann. Rev. Respir. Dis.* 137, 726-741.
- Smith, D. J., Gaffney, E. A., & Blake, J. R. (2007). A viscoelastic traction layer model of mucociliary transport. *Bull. Math. Biol.* 69, 289-327.
- Stahlhofen, W., Gebhart, J., & Heyder, J. (1980). Experimental determination of the regional deposition on aerosol particles in the human respiratory tract. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41, 385-399.
- Stahlhofen, W., Rudolf, G., & James, A. C. (1989). Intercomparison of experimental regional aerosol deposition data. *J. Aerosol Med.* 2, 285-308.
- Stahlhofen, W., Scheuch, G., & Bailey, M. R. (1994). Measurement of the tracheobronchial clearance of particles after aerosol bolus inhalation. *Ann. Occup. Hyg.* 38, 189-196.
- Stahlhofen, W., Scheuch, G., & Heyder, J. (1996). An approach to deposition and clearance measurements in human airways. *J. Aerosol Med.* 9, 35-41.
- Stirling, C., & Patrick, G. (1980). The localisation of particles retained in the trachea of the rat. *Pathology* 131, 309-320.
- Su, J., Yang, K., & Gao, H. (2014). Translocation of a nanoparticle through a fluidic channel: the role of grafted polymers. *Nanotechnology* 25, 185703.
- Tankersley, C. G., Campen, M., & Bierman, A. (2004). Particle effects on heart-rate regulation in senescent mice. *Inhal. Toxicol.* 16, 381-390.
- Tennekes, H., & Lumley, J. L. (1972). *A First Course in Turbulence*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Thurlbeck, A., & Horsfield, K. (1980). Branching angles in the bronchial tree related to order of branching. *Respiration Physiology* 41, 173-181.
- Tu, K. W., & Knutson, E. O. (1984). Total deposition of ultrafine hydrophobic and hygroscopic aerosols in the human respiratory system. *Aerosol Sci. Technol.* 3, 453-465.
- Ultmann, J. S. (1985). Gas transport in the conducting airways. In L. A. Engel, & M. Paiva, *Gas Mixing and Distribution in the Lung* (pp. 64-136). New York: Marcel Dekker.

- Valberg, P., Brain, J., & Sneddon, S. (1982). Breathing patterns influence aerosol deposition sites in excised dog lungs. *J. Appl. Physiol.* 53, 824-837.
- Waite, L., & Fine, J. (2007). Work of Breathing. In L. Waite, & J. Fine, *Applied Biofluid Mechanics* (pp. 103-106). USA: McGraw-Hill.
- Ware, J. H. (2000). Particulate air pollution and mortality: clearing the air. *N. Engl. Med.* 343 , 1798-1799.
- Wark, K., & Richards , D. E. (1999). *Thermodynamics*. London: McGraw-Hill.
- Weibel, E. R. (1963). *Morphometry of the Human Lung*. New York: Academic Press.
- Weisberg, E., Kaazempur-Mofrad, M., & Borenstein, J. (2008). Concept and Computational Design for a Bioartificial Nephron-on-a-Chip. *The International Journal of Artificial Organs* 31, 508-514.
- West, J. B. (2013). Pulmonary Pathophysiology. In J. B. West, *Pulmonary Pathophysiology* (pp. 111-113). Baltimore: Wolters Kluwer.
- Whiltby, K. T. (1978). Physical Characteristics of Sulfur Aerosols. *Atmos. Environ.* 12, 135-159.
- Whitesides, G. M. (2006). The Origins and the Future of Microfluidics. *Nature* 442, 368-373.
- Whitesides, G. M., Ostuni, E., Takayama, S., Jiang, X., & Ingber, D. E. (2001). Soft Lithography in Biology and Biochemistry. *Annual Review of Biomedical Engineering* 3, 335-373.
- Willeke, K., Baron, P. A., & Kulkarni, P. (2011). *Aerosol Measurement: Principles, Techniques, and Applications, 3rd Edition*. New Jersey: John Wiley & Sons.
- Wolfe, D. F., & Sorbello, J. G. (2006). Comparison of Published Pressure Gradient Symbols. *Respir. Care* 51, 1450-1457.
- Xia, Y., & Whitesides, G. M. (1998). Soft Lithography. *Angewandte Chemie International Edition* 37, 550-575.
- Yeh, H., & Schum, G. (1980). Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition. *Bull. Math. Biol.* 42, 461-480.
- Yeh, H., Schum, F., & Duggan, M. (1979). Anatomic models of the tracheobronchial and pulmonary regions of the rat. *Anat. Rec.* 195, 482-492.
- Zhao, X., Ju, Y., Liu, C., Li, J., Huang, M., Sun, J., & Wang, T. (2009). Bronchial anatomy of left lung: a study of multi-detector row CT. *Surg. Rad. Anat.* 31, 85-91.