

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

**ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗΣ
ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΡΟΕΣ**

Σταυρούλα Γεωργακάκου

Επιβλέπων Καθηγητής: Βασίλειος Μποντόζογλου

ΒΟΛΟΣ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2015



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ & ΚΕΝΤΡΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»**

Αριθ. Εισ.: 14101/1
Ημερ. Εισ.: 29-03-2017
Δωρεά: Συγγραφέας
Ταξιδετικός Κωδικός: ΠΤ – ΜΜ
2015
ΓΕΩ

© 2015 Γεωργακάκου Σταυρούλα

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 Τριμερούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Πρώτος Εξεταστής (Επβλέπων)	Βασίλειος Μποντόζογλου Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπι- στήμιο Θεσσαλίας
Δεύτερος Εξεταστής	Νικόλαος Ανδρίτσος Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπι- στήμιο Θεσσαλίας
Τρίτος Εξεταστής	Νικόλαος Πελεκάσης Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπι- στήμιο Θεσσαλίας

Ευχαριστίες

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Βασίλειο Μποντόζογλου, τον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας, για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Νικόλαο Ανδρίτσο και τον κ. Νικόλαο Πελεκάση που αφιέρωσαν χρόνο για να διαβάσουν τη διπλωματική μου εργασία.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την αγάπη, την υπομονή και την υποστήριξή τους όλα αυτά τα χρόνια. Ευχαριστώ τους φίλους μου για την υπομονή και την ηθική τους υποστήριξη και δεν θα ξεχάσω ποτέ τις υπέροχες στιγμές που ζήσαμε αυτά τα τελευταία χρόνια.

Σταυρούλα Γεωργακάκου

ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗΣ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΡΟΕΣ

Σταυρούλα Γεωργακάκου

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, 2015

Επιβλέπων Καθηγητής: Βασίλειος Μποντόζογλου, Καθηγητής

Περίληψη

Η πρόβλεψη της μεταφοράς και εναπόθεσης ενός σωματιδίου στην αναπνευστική οδό έχει μεγάλη σημασία στην αξιολόγηση είτε ενός πιθανού κινδύνου για την υγεία είτε για το θεραπευτικό του όφελος. Τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν αναπτυχθεί μοντέλα εναπόθεσης σωματιδίων βασισμένα σε φυσικές και μηχανικές ιδιότητες της ροής του αέρα, εξελισσόμενα σταδιακά από μοντελοποιήσεις ανά περιοχή με απλές εμπειρικές σχέσεις περιγράφοντας τους μηχανισμούς εναπόθεσης, σε ολοκληρωμένα απλοποιημένα μονοδιάστατα μοντέλα των αεραγωγών κάθε γενιάς. Ωστόσο, τα μοντέλα αυτά αντιμετώπιζαν αρκετά περίπλοκα προβλήματα σχετικά με τη ροή και την εναπόθεση σωματιδίων στην πνευμονική περιοχή.

Ο σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η ανάπτυξη ενός απλοποιημένου μοντέλου ολόκληρης της αναπνευστικής οδού βασισμένο σε μορφολογικά δεδομένα για κάθε γενιά αεραγωγών. Οι κύριες παράμετροι που χρειάζεται να εισαχθούν είναι ο αναπνεόμενος όγκος και η συχνότητα αναπνοής. Επιπρόσθετα, έχει υποθεθεί στρωτή ροή και πλήρης ανάμιξη στις κυψελίδες. Στο μοντέλο θεωρείται συναγωγή με ένα στενό μέτωπο (χωρίς αζονική ανάμιξη) στους αεραγωγούς, σε συνδυασμό με γρήγορη ανάμιξη που οδηγεί σε ομοιόμορφη συγκέντρωση στον κυψελιδικό όγκο κάθε γενιάς. Τα κλάσματα εναπόθεσης λόγω αδρανειακής πρόσκρουσης, βαρυτικής καθίζησης και κίνησης Brown υπολογίζονται με βάση τους χαρακτηριστικούς αδιάστατους αριθμούς για κάθε μηχανισμό.

Το μοντέλο συμφωνεί ικανοποιητικά με τα πειραματικά δεδομένα που είναι διαθέσιμα στη βιβλιογραφία (Heyder et al, 1986), που καλύπτουν διάφορα μεγέθη σωματιδίων και μοτίβων ροής, για την εκτός θώρακα, τη τραχειοβρογχική και τη πνευμονική περιοχή. Στα αποτελέσματα επίσης περιλαμβάνονται παραμετρικές μελέτες της επίδρασης της διαμέτρου του σωματιδίου, του μηχανισμού, του μοτίβου ροής και μορφολογικών παραμέτρων όπως η διάμετρος των κυψελίδων. Η βέλτιστη εναπόθεση στη πνευμονική περιοχή επιτυγχάνεται είτε αυξάνοντας τον αναπνεόμενο όγκο και διατηρώντας σταθερή ροή, είτε μειώνοντας τη ροή και θεωρώντας σταθερό αναπνεόμενο όγκο.

MODELING PARTICLE TRANSPORT AND DEPOSITION IN PULMONARY FLOW

Stavroula Georgakakou

University of Thessaly, Department of Mechanical Engineering, 2015

Supervisor: Vasileios Bontozoglou, Professor, Department of Mechanical Engineering, University of Thessaly

Abstract

Prediction of particle transport and deposition in the respiratory tract is of great importance in assessing its potential inhalation health risk or its therapeutic benefit. The last decades, models of particle deposition based on physical and mechanical aspects of gas flow and particle transport have been developed, evolving gradually from compartmental models with empirical relations, describing the depositions mechanisms, to complete simplified one- dimensional models of each airway generation. However, these models faced complex issues concerning the specific flow patterns and particle deposition in the pulmonary compartment of the lung.

The purpose of this thesis is to develop a simplified model of the entire respiratory tract based on morphometric data for each airway generation. Key input parameters are the tidal volume and the breathing frequency. Furthermore, laminar flow and alveolar mixing is assumed. The model consists of convection with a sharp front (no axial mixing) in the conducting airways, combined with fast mixing leading to uniform concentration in the alveolar volume of each generation. Deposited fractions by inertial impaction, gravitational settling and Brownian diffusion are predicted based on the characteristic dimensionless numbers of each mechanism.

The model appear to agree satisfactorily with experimental data available in the literature (Heyder et al, 1986) that cover various particle sizes and breathing patterns for extra- thoracic, trachea- bronchial and pulmonary compartment. The results also include parametric studies of the effect of particle diameter, mechanism, breathing pattern and morphometric parameters, such as the alveolar diameter. The optimal deposition in the acinar region is succeeded by increasing tidal volumes under constant air flow rate or decreasing flow rates under constant tidal volumes.

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1.1 Διάφορες συσκευές εισπνοής.....	14
Σχήμα 2.1 Το αναπνευστικό σύστημα ως ένα υδραυλικό σύστημα.....	19
Σχήμα 2.2 Δομή Αναπνευστικού Συστήματος (ICRP).....	21
Σχήμα 2.3 Αναπνευστική ζώνη του πνεύμονα. Διακρίνονται τα αναπνευστικά βρογχιόλια, οι κυψελιδικοί πόροι και σάκοι, αλλά και οι δύο τύποι κυψελίδων.....	22
Σχήμα 2.4 Στατικοί Όγκοι και Χωρητικότητες.....	25
Σχήμα 2.5 Φυσιολογικό Διάγραμμα Ροής Σπιρομέτρησης. (Α) Καμπύλη Παροχής -Όγκου. (Β) Καμπύλη Όγκου-Χρόνου.....	26
Σχήμα 2.6 Περιγραφή του συμμετρικού διχοτομικού μοντέλου του Weibel (A Weibel Model).....	28
Σχήμα 2.7 Αστάθεια στο προφίλ της ταχύτητας λόγω της στένωσης στην είσοδο της τραχείας (Laryngeal Jet- Martonen, 1993).....	30
Σχήμα 2.8 Οι τρεις κύριοι μηχανισμοί εναπόθεσης. Αδράνεια (Impaction), Καθίζηση (Sedimentation) και Διάχυση (Diffusion).....	33
Σχήμα 2.9 Εναπόθεση σωματιδίου λόγω αδρανειακής πρόσκρουσης (Inertial Impaction). 34	
Σχήμα 2.10 Εναπόθεση σωματιδίου λόγω βαρυτικής καθίζησης (Gravitational Sedimentation).....	36
Σχήμα 2.11 Εναπόθεση λόγω διάχυσης (Diffusion) ή κίνησης Brown (Brownian Motion) 38	
Σχήμα 3.1 Μοντελοποίηση αεραγωγών στην πνευμονική περιοχή.....	50
Σχήμα 4.1 Εναπόθεση σωματιδίων με τη ρηχή αναπνοή (shallow breathing pattern) στις τρεις περιοχές της αναπνευστικής οδού: (a) εκτός θώρακα (ET), (b) τραχειοβρογχική (TB) και (c) πνευμονική περιοχή.....	59
Σχήμα 4.2 Εναπόθεση σωματιδίων με την μέση αναπνοή (intermediate breathing pattern) στις τρεις περιοχές της αναπνευστικής οδού: (a) εκτός θώρακα (ET), (b) τραχειοβρογχική (TB) και (c) πνευμονική περιοχή (P).....	60
Σχήμα 4.2 Εναπόθεση σωματιδίων με την βαθιά αναπνοή (deep breathing pattern) στις τρεις περιοχές της αναπνευστικής οδού: (a) εκτός θώρακα (ET), (b) τραχειοβρογχική (TB) και (c) πνευμονική περιοχή (P).....	61
Σχήμα 4.4 Ολική εναπόθεση στην αναπνευστική οδό με το μοτίβο της ρηχής αναπνοής (shallow breathing pattern).....	64
Σχήμα 4.5 Ολική εναπόθεση στην αναπνευστική οδό με το μοτίβο της μέσης αναπνοής (intermediate breathing pattern).....	65
Σχήμα 4.6 Ολική εναπόθεση στην αναπνευστική οδό με το μοτίβο της βαθιάς αναπνοής (deep breathing pattern).....	65
Σχήμα 4.7 Ολική εναπόθεση στην αναπνευστική οδό με τα d και e μοτίβα αναπνοής....	66
Σχήμα 4.8 Ολική εναπόθεση στην αναπνευστική οδό με τα f και g μοτίβα αναπνοής....	66
Σχήμα 4.9 Η εναπόθεση σωματιδίων διαμέτρου 0.1, 1 και 7 μm σε κάθε γενιά.....	68
Σχήμα 4.10 Οι αδιάστατοι αριθμοί Stokes, E και K σε κάθε γενιά για διαμέτρους σωματιδίων (a) 0.1, (b) 1 και (c) 7 μm	69
Σχήμα 4.11 Επίδραση Καθαρισμού (α) στη τραχειοβρογχική και (β) στη πνευμονική περιοχή.....	71
Σχήμα 4.12 Η εναπόθεση για σταθερό αναπνεόμενο όγκο $TV= 1000\text{cm}^3$ και για ογκομετρική παροχή 250, 500 και 750 cm^3/s στην (α) εκτός θώρακα, (b) τραχειοβρογχική και (c) πνευμονική περιοχή.....	73

Σχήμα 4.13 Η εναπόθεση για σταθερή ογκομετρική παροχή $250\text{cm}^3/\text{s}$ και για αναπνεύσιμο όγκο $TV= 500, 1000$ και 2000 cm^3 στην (a) εκτός θώρακα, (b) τραχειοβρογχική και (c) πνευμονική περιοχή.....	75
Σχήμα 4.14 Εναπόθεση στην πνευμονική περιοχή για τιμές της διαμέτρου κυψελίδων $100, 150, 200$ και $300\mu\text{m}$	77
Σχήμα 4.15 Υπολογισμός της εναπόθεσης στη πνευμονική περιοχή για τιμές της παραμέτρου $CA= 10, 20$ και 30	78
Σχήμα 4.16 Σύγκριση των τριών μορφολογικών μοντέλων στην (α) τραχειοβρογχική και (b) πνευμονική περιοχή.....	79
Σχήμα 4.17 Υπολογισμός ολικής εναπόθεσης με τα τρία μορφολογικά μοντέλα.....	80

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 3.1: Συντελεστές κάλυψης κυψελίδων για κάθε γενιά (Tsuda et al, 2008).....	5050
Πίνακας 4.1 Τα διάφορα μοτίβα ροής των πειραματικών αποτελεσμάτων (Heyder et al, 1986)633

Περιεχόμενα

Κατάλογος Σχημάτων.....	7
Κατάλογος Πινάκων.....	8
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	11
Κεφάλαιο 2 Θεωρητικό Πλαίσιο.....	17
2.1 Μηχανική Αναπνευστικού Συστήματος.....	18
2.2 Δομή και Μορφολογία Αναπνευστικού Συστήματος.....	20
2.3 Φυσιολογία Αναπνοής.....	23
2.4 Ένα συμμετρικό μοντέλο πνεύμονα: Weibel A Model.....	26
2.5 Προσδιορισμός της ροής στην αναπνευστική οδό.....	29
2.6 Μηχανισμοί Εναπόθεσης.....	32
2.6.1 Αδρανειακή Πρόσκρουση.....	33
2.6.2 Καθίζηση.....	36
2.6.3 Μοριακή Διάχυση ή Κίνηση Brown.....	38
Κεφάλαιο 3 Κατάσρωση Μοντέλου.....	40
3.1 Απλό μοντέλο.....	41
3.1.1 Μοντελοποίηση.....	42
3.1.2 Κατάσρωση ισοζυγίων μάζας.....	46
3.2 Μοντέλο με FRC.....	48
3.3 Μοντέλο εναπόθεσης στην πνευμονική περιοχή.....	49
3.3.1 Μοντελοποίηση.....	51
3.3.2 Κατάσρωση ισοζυγίων μάζας.....	53
Κεφάλαιο 4 Αποτελέσματα.....	57
4.1 Επαλήθευση αποτελεσμάτων.....	57
4.1.1 Επαλήθευση αποτελεσμάτων εναπόθεσης στις επιμέρους περιοχές της αναπνευστικής οδού.....	57
4.1.2 Επαλήθευση αποτελεσμάτων της ολικής εναπόθεσης στην αναπνευστική οδό.....	63
4.2 Επίδραση Μηχανισμών Εναπόθεσης.....	67
4.3 Επίδραση του καθαρισμού των αεραγωγών.....	70
4.4 Παραμετρική μελέτη αποτελεσμάτων.....	72
4.4.1 Επίδραση της ογκομετρικής παροχής Q_0	72
4.4.2 Επίδραση του αναπνεόμενου όγκου TV.....	74

4.4.3 Επίδραση της διαμέτρου των κυψελίδων D_a	76
4.4.4 Επίδραση της παραμέτρου CA	78
4.5 Σύγκριση προτεινόμενων μορφολογικών μοντέλων	79
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	81
Παράρτημα Α	86
Παράρτημα Β	89

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Οι θεραπείες με τη χρήση εισπνεόμενων φαρμάκων αποτελούν έναν άμεσο τρόπο με πολλές δυνατότητες για τη χορήγηση της απαιτούμενης δόσης φαρμάκου απευθείας στους πνεύμονες ή σε κάποιο άλλο τμήμα του σώματος μέσω του κυκλοφορικού συστήματος (Finlay,2001). Οι πνεύμονες, όπου πραγματοποιείται η ανταλλαγή του οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα σε ένα κύκλο αναπνοής, παίζουν καθοριστικό ρόλο τόσο στη μεταφορά αλλά και στην εναπόθεση των σωματιδίων. Επομένως, για τον προσδιορισμό της τελικής δόσης των σωματιδίων που εναποτίθεται κατά τη χορήγηση ενός εισπνεόμενου φαρμάκου, πραγματοποιήθηκαν αρκετές προσπάθειες και αναπτύχθηκαν μοντέλα εναπόθεσης σωματιδίων βασισμένα σε φυσικές και μηχανικές ιδιότητες της ροής του ρευστού και της μεταφοράς των σωματιδίων.

Η πορεία της σωματιδιακής ύλης στο αναπνευστικό σύστημα του ανθρώπου απασχόλησε αρχικά μελέτες ακτινοπροστασίας. Οι μελέτες αυτές στόχευαν στον προσδιορισμό της δόσης από ακτινοβολία στο αναπνευστικό σύστημα εργαζομένων που εισπνέουν αιωρούμενα ραδιονουκλεΐδια, αλλά και του υπόλοιπου πληθυσμού που εκτίθεται στο περιβάλλον ραδόνιο και σε πιθανές εκλύσεις ραδιονουκλεϊδίων από βιομηχανικές και ιατρικές εφαρμογές. Για το λόγο αυτό η Διεθνής Επιτροπή Ακτινοπροστασίας (International Commission on Radiological Protection- ICRP) ανέπτυξε τυποποιημένη μεθοδολογία για τον υπολογισμό της δόσης στον πνεύμονα από ραδιενεργά σωματίδια, με σκοπό την πρόβλεψη των δόσεων και τον καθορισμό επιτρεπόμενων ορίων στην εισπνεόμενη συγκέντρωση. Εφόσον όμως διαπιστώθηκε ότι η εισπνοή μη ραδιε-

νεργών σωματιδίων μπορεί επίσης να συνδέεται με σημαντικές επιπτώσεις, η διερεύνηση της δοσιμετρίας αναπνοής επεκτάθηκε και σε πλήθος μη πυρηνικών εφαρμογών που σχετίζονται με περιβαλλοντική και βιομηχανική υγιεινή.

Στο πεδίο της ανάπτυξης μοντέλων για τον υπολογισμό της εναπόθεσης μέσω αναπνοής μπορούμε να διακρίνουμε δύο γενικές κατηγορίες, τα εμπειρικά και τα μηχανιστικά μοντέλα. Τα εμπειρικά μοντέλα θεωρούν το ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα ως μια αλληλουχία ανατομικών τμημάτων τα οποία διαπερνά το αερόλυμα κατά την αναπνοή (Chan and Lippmann, 1980; Rudolf et al., 1986; Chang et al., 1991; ICRP, 1994). Το κάθε τμήμα θεωρείται ως φίλτρο, συνεπώς η εναπόθεση λόγω αναπνοής εξετάζεται ως μια διαδικασία συγκράτησης από διαδοχικά φίλτρα. Οι σχέσεις που περιγράφουν την απόδοση του κάθε φίλτρου προέρχονται από πειραματικά δεδομένα, οπότε είναι σε απόλυτη συμφωνία με αυτά. Τα μοντέλα αυτά πλεονεκτούν ως προς την ευκολία χρήσης. Ειδικότερα το μοντέλο που προτείνεται από την Διεθνή Επιτροπή Ακτινοπροστασίας (ICRP, 1994) χρησιμοποιείται ευρέως και θεωρείται ως πρότυπο μοντέλο στην εκτίμηση της δόσης μέσω αναπνοής. Ωστόσο, το πεδίο εφαρμογής των μοντέλων αυτών περιορίζεται σε μια συγκεκριμένη μορφολογία και συνθήκες πνεύμονα στις οποίες προσαρμόστηκαν οι παράμετροι του μοντέλου και επομένως δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαφορετικές συνθήκες, δηλαδή για διαφορετικά σενάρια έκθεσης.

Αντίθετα τα μηχανιστικά μοντέλα υπολογίζουν την εναπόθεση κατά την αναπνοή βάσει μιας πιο ρεαλιστικής περιγραφής της μορφολογίας του πνεύμονα και της φυσιολογίας, και ως αποτέλεσμα των φυσικών διαδικασιών. Το βασικότερο πλεονέκτημα των μηχανιστικών μοντέλων είναι η ικανότητα εφαρμογής τους σε ποικιλία συνθηκών. Για παράδειγμα, είναι δυνατή η διερεύνηση της επίδρασης των μεταβολών στα χαρακτηριστικά της αναπνοής. Αυτό επιτρέπει τη μελέτη περιπτώσεων μη τυπικής φυσιολογίας, όπως ατόμων με χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις (chronic obstructive pulmonary diseases – COPDs). Επίσης, μπορούν να μελετηθούν οργανισμοί με διαφορετική μορφολογία αναπνευστικού συστήματος, γεγονός που καθιστά δυνατή τη χρήση του μοντέλου τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα.

Τα μηχανιστικά μοντέλα μπορούν να ταξινομηθούν με διάφορους τρόπους. Μία κατηγοριοποίηση αφορά τη διάκριση μεταξύ των μοντέλων που βασίζονται στην κατά

Euler και κατά Lagrange προσέγγιση. Η πρώτη κατηγορία αφορά τα μοντέλα που περιγράφουν τις ιδιότητες του αερολύματος σε σταθερό σύστημα συντεταγμένων, ενώ η δεύτερη περιλαμβάνει μοντέλα στα οποία το σύστημα συντεταγμένων κινείται παράλληλα με το αερόλυμα. Αλγόριθμοι βασιζόμενοι στην προσέγγιση κατά Euler αναπτύχθηκαν από τους Taulbee and Yu (1975) και Egan and Nixon (1985). Στα μοντέλα κατά Lagrange, οι διαστάσεις των σωματιδίων παρακολουθούνται θεωρώντας ένα «νέφος αερολύματος (aerosol bolus)» που κινείται μέσω των γενεών του αναπνευστικού συστήματος.

Μια άλλη σημαντική κατηγορία μηχανιστικών μοντέλων είναι αυτά που βασίζονται σε υπολογιστική ρευστομηχανική Computational Fluid Dynamics – CFD). Βασικό πλεονέκτημα της κατηγορίας αυτής είναι η δυνατότητα λεπτομερούς πολυδιάστατης περιγραφής της ροής του αερολύματος. Μειονέκτημα, όμως των μοντέλων αυτών είναι ότι δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε ολόκληρο το αναπνευστικό σύστημα λόγω του απαγορευτικά μεγάλου υπολογιστικού χρόνου, συνεπώς περιορίζονται στον λεπτομερή προσδιορισμό εναπόθεσης σε μεμονωμένα τμήματα του αναπνευστικού συστήματος απομονώνοντας αυτά από τον υπόλοιπο πνεύμονα (π.χ. ένας διακλαδιζόμενος αεραγωγός ή ένας κυψελιδικός αγωγός).

Τα μοντέλα μπορούν, επίσης να διαχωριστούν με βάση τις ειδικές περιγραφές της μορφολογίας και φυσιολογίας της αναπνευστικής οδού που χρησιμοποιούν. Για την περιγραφή της θωρακικής περιοχής υπάρχουν πολλά μορφολογικά σχήματα στην βιβλιογραφία, τα οποία βασίζονται σε μετρήσεις, κυρίως σε ενήλικες άντρες (Phalen et al., 1985; Nikiforov and Schlesinger, 1985). Από τις μετρήσεις προκύπτουν είτε συμμετρικά μοντέλα, όπως αυτά που αναπτύχθηκαν από τους Weibel (1963), Hansen and Ampaya (1975), Yeh and Schum (1980) ή μη συμμετρικά σχήματα, όπως στις εργασίες των Olson et al. (1970), Horsfield et al. (1971), Parker et al. (1971). Ειδικότερα τα μορφολογικά μοντέλα διακρίνονται σε ντετερμινιστικά (deterministic) ή στοχαστικά (stochastic) με βάση την περιγραφή της διαδρομής που ακολουθεί η ροή μέσα στον πνεύμονα. Τα ντετερμινιστικά μοντέλα χρησιμοποιούν μία μοναδική προκαθορισμένη διαδρομή αντιπροσωπεύοντας τη μέση κατάσταση στον πνεύμονα, ενώ τα στοχαστικά μοντέλα εφαρμόζουν τεχνικές Monte Carlo για να λάβουν υπόψη την ασυμμετρία του πνεύμονα και τις διαφοροποιήσεις των διαδρομών (Sturm and Hofmann, 2004).

Στη παρούσα εργασία έχει αναπτυχθεί ένα ντετερμινιστικό μοντέλο που προσομοιώνει την εναπόθεση φαρμακευτικών σωματιδίων στην αναπνευστική οδό. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, συνδυάζεται η θεώρηση Lagrange και Euler, καθώς η μοντελοποίηση του αέρα έχει πραγματοποιηθεί κατά Euler, ενώ η μοντελοποίηση της μάζας των σωματιδίων, στο μεγαλύτερο μέρος του αναπνευστικού συστήματος, γίνεται σύμφωνα με τη θεώρηση Lagrange. Ωστόσο, στη πνευμονική περιοχή του αναπνευστικού συστήματος τα ισοζύγια μάζας γίνονται με τη προσέγγιση Euler. Τα σωματίδια εισάγονται στην αναπνευστική οδό, απ' τη στοματική κοιλότητα, μέσω μιας συσκευής εισπνεόμενου φαρμάκου με τη μορφή αερολύματος.

Σήμερα κυκλοφορούν στην αγορά τρεις κύριες κατηγορίες συσκευών εισπνεόμενων φαρμάκων (Finlay, 2001) : οι νεφελοποιητές (Nebulizers), εισπνευστήρες ξηράς σκόνης DPI (Dry Powder Inhalers) και δοσομετρικές συσκευές εισπνοής MDI (Metered Dose Inhalers).



Σχήμα 1.1 Διάφορες συσκευές εισπνοής

Οι συσκευές MDI είναι οι πιο δημοφιλείς συσκευές εισπνοών σήμερα. Περιέχουν πολλαπλές δόσεις του εισπνεόμενου φαρμάκου και κάθε φορά που οπλίζονται απελευθερώνουν συγκεκριμένη δόση στον ασθενή. Περιέχουν το φάρμακο σε μορφή διαλύματος και το απελευθερώνουν σε καθορισμένη δόση ως αερόλυμα. Για τη χορήγηση του φαρμάκου χρησιμοποιείται ένα προωθητικό αέριο που συνήθως είναι ένα υδροφθοριοαλκάνιο (HFA), ενώ παλιότερα χρησιμοποιούνταν χλωριοφθοράνθρακες (CFC) που ωστόσο έχουν απαγορευθεί.

Οι συσκευές DPI περιέχουν το φάρμακο σε μορφή ξηρής σκόνης χωρίς προσθήκη προωθητικού αερίου. Εξαρτώνται πλήρως από την εισπνευστική ικανότητα του ασθενούς αλλά δεν απαιτούν συγχρονισμό όπως οι συσκευές MDI. Υπάρχουν συσκευές μίας δόσης, στις οποίες πρέπει να τοποθετηθεί κάθε φορά η δόση με ειδικό περιέκτη, και πολλαπλών δόσεων, που θα πρέπει να «οπλιστούν» πριν την εισπνοή για να απελευθερώσουν τη δόση του φαρμάκου.

Οι νεφελοποιητές χρησιμοποιούν ηλεκτρική ενέργεια για να μετατρέψουν ένα υγρό διάλυμα φαρμάκου σε αερόλυμα για εισπνοή. Τα κύρια εξαρτήματα της συσκευής είναι μία μάσκα ή ένα επιστόμιο για τη λήψη του φαρμάκου από τον ασθενή, ένα μικρό πλαστικό δοχείο όπου τοποθετείται το φάρμακο σε υγρή μορφή για νεφελοποίηση, ένα λεπτό σωληνάκι σύνδεσης και μια πηγή συμπιεσμένου αέρα που τροφοδοτείται από ηλεκτρικό ρεύμα ή μπαταρίες.

Χρησιμοποιούνται συχνά στις κρίσεις άσθματος, ιδιαίτερα στα τμήματα επειγόντων περιστατικών ή κατά τη νοσηλεία ασθενών με άσθμα στα νοσοκομεία. Εκτός νοσοκομείου, χορηγούνται σε επιλεγμένους ασθενείς ιδιαίτερα σε όσους εμφανίζουν αδυναμία συνεργασίας με τις συσκευές εισπνοής, όπως κατακεκλιμένοι ασθενείς, άτομα με διαταραχές επιπέδου συνείδησης και μικρά παιδιά. Σπάνια χρησιμοποιούνται για τη μακροχρόνια θεραπεία του άσθματος στους ενήλικες.

Ο κλάδος των εισπνεόμενων φαρμάκων (inhaled aerosols) αναπτύσσεται με ταχείς ρυθμούς. Καθώς γίνεται συνειδητό ότι τα φαρμακευτικά aerosol είναι ένας γρήγορος και σχετικά εύκολος τρόπος για τη παράδοση του φαρμάκου στο αίμα μέσω των πνευμόνων, η χρήση τους γίνεται όλο και πιο διαδεδομένη. Εκτός από την αντιμετώπιση πνευμονικών παθήσεων, γίνεται λόγος για επέκταση του κλάδου στη παραγωγή aerosols εμβολίων, παυσίπων αλλά και φαρμάκων για διάφορες ασθένειες που προς το παρόν αντιμετωπίζονται με διαφορετικές μεθόδους.

Καθώς η ζήτηση των νέων εισπνεόμενων φαρμάκων αυξάνεται, μεγαλώνει και η ανάγκη για την πραγματοποίηση έρευνας τόσο για την ανάπτυξη και το σχεδιασμό αλλά και για την παραγωγή αυτών των προϊόντων. Ωστόσο, για την επίτευξη αυτού του στόχου απαιτείται η συνεργασία τόσο μηχανικών, γιατρών αλλά άλλων επιστημόνων καθώς απαιτείται η γνώση από διαφορετικά μεταξύ τους επιστημονικά πεδία όπως ρευστομηχανική, φαινόμενα μεταφοράς, φυσιολογία τους αναπνευστικού συστήματος, ανατομία, πνευμονολογία, φυσικοχημεία και φαρμακευτική.

Η διπλωματική εργασία δομείται σύμφωνα με τα ακόλουθα:

Στο Κεφάλαιο 2 περιγράφεται το αναπνευστικό σύστημα του ανθρώπου. Πιο συγκεκριμένα, αναλύεται η μηχανική και η μορφολογία του πνεύμονα, καθώς και η φυσιολογία της αναπνοής. Έχοντας προσδιορίσει αυτό το θεωρητικό πλαίσιο προσδιορίζονται οι ροές του ρευστού και οι μηχανισμοί εναπόθεσης των σωματιδίων κατά μήκος της αναπνευστικής οδού.

Στο Κεφάλαιο 3 παρουσιάζεται αναλυτικά η ανάπτυξη του τελικού μοντέλου. Αρχικά περιγράφεται το πρώτο απλοϊκό μοντέλο όπου θεωρείται ότι οι πνεύμονες «αδειάζουν» στο τέλος κάθε αναπνοής από αέρα, στη δεύτερη μοντελοποίηση λαμβάνεται υπόψιν ο ήδη υπάρχον αέρας, δηλαδή η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) σαν ένα εμπόδιο που δεν επιτρέπει στον αναπνεόμενο όγκο να εισχωρήσει αρκετά βαθιά στους πνεύμονες. Τελικά, γίνεται πλήρης ανάλυση του τελικού μοντέλου, όπου στα ισοζύγια μάζας λαμβάνεται υπόψιν η πραγματική μορφολογία του πνεύμονα, με τις κυψελίδες να εμφανίζονται στα τοιχώματα των αεραγωγών σ' όλη την έκταση της πνευμονικής περιοχής. Υπολογίζονται τα ισοζύγια μάζας για το κύριο μέρος των αεραγωγών αλλά και για την εναπόθεση στις κυψελίδες κάθε αεραγωγού.

Στο κεφάλαιο 4 πραγματοποιείται η παρουσίαση των αποτελεσμάτων του μοντέλου. Αρχικά πραγματοποιείται η επαλήθευση των αποτελεσμάτων, ανά περιοχή αλλά και ολικά, με πειραματικά δεδομένα της βιβλιογραφίας και στη συνέχεια μελετάται η επίδραση διαφόρων παραγόντων στην εναπόθεση σωματιδίων.

Τέλος, με το κεφάλαιο 5 ολοκληρώνεται η διπλωματική εργασία συνοψίζοντας τα γενικά συμπεράσματα της.

Κεφάλαιο 2

Θεωρητικό Πλαίσιο

Η βασική λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος είναι να εξασφαλίσει την ανταλλαγή αερίων μεταξύ του εξωτερικού περιβάλλοντος και του σώματος με τις διαδικασίες που είναι υπεύθυνες για τη λήψη του οξυγόνου και την αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα στους πνεύμονες. Διαιρείται σε δύο λειτουργικές ζώνες: τη ζώνη μεταφοράς και την αναπνευστική ζώνη. Η πρώτη ζώνη είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά του αέρα από και προς το εξωτερικό περιβάλλον. Ο εισπνεόμενος αέρας περνώντας μέσω αυτής της ζώνης φιλτράρεται, υγραίνεται και θερμαίνεται. Την αναπνευστική ζώνη αποτελεί η περιοχή του πνεύμονα όπου συντελείται η ανταλλαγή των αερίων και περιλαμβάνει τα αναπνευστικά βρογχιόλια, τους κυψελιδικούς πόρους και τις κυψελίδες.

Σε αυτό το κεφάλαιο, θα γίνει περιγραφή της λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, θα παρουσιαστεί η μηχανική, η δομή και η μορφολογία του

αναπνευστικού συστήματος καθώς και η φυσιολογία της αναπνοής. Στη συνέχεια, θα γίνει αναφορά στο μοντέλο του Weibel που είναι το πιο γνωστό συμμετρικό μοντέλο πνευμόνων που χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα στις προσομοιώσεις.

Επιπρόσθετα, θα προσδιορισθεί η ροή στους αεραγωγούς καθώς και τα προβλήματα που σχετίζονται μ' αυτήν. Τέλος, έχοντας καλύψει όλο το θεωρητικό πλαίσιο για τη δομή και τη λειτουργία της αναπνευστικής οδού αλλά και της συμπεριφοράς του ρευστού θα γίνει ανάλυση των μηχανισμών με τους οποίους εναποτίθενται τα σωματίδια κατά μήκος της.

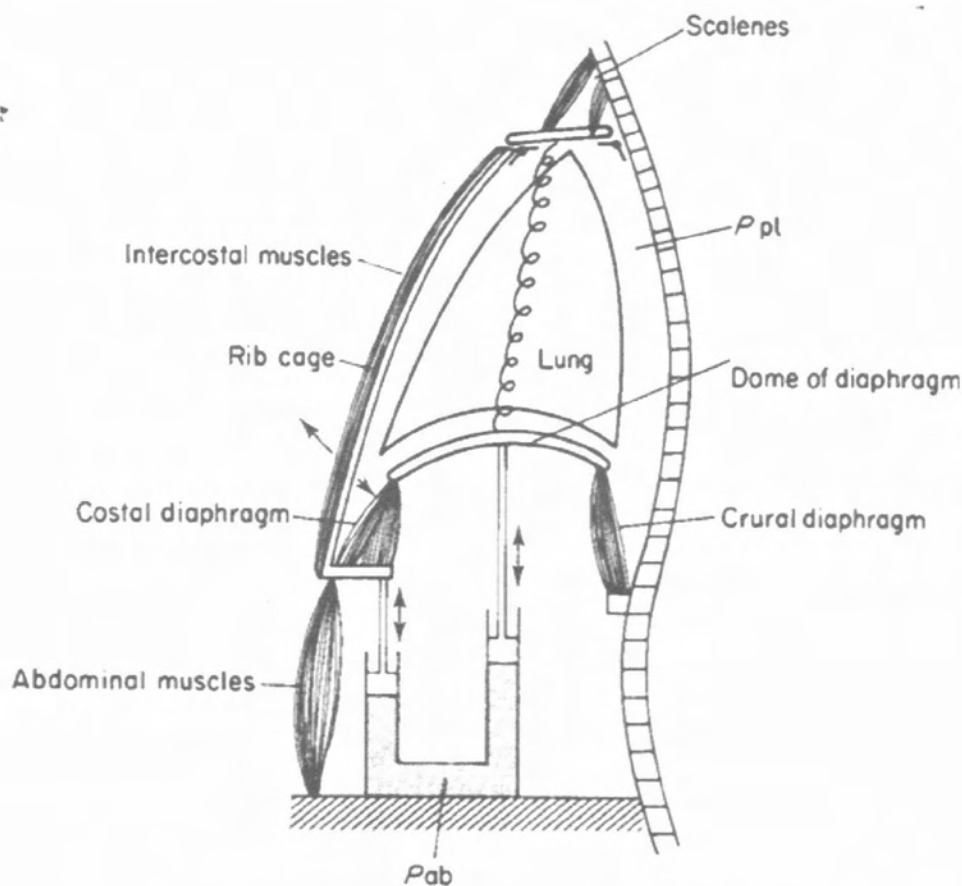
2.1 Μηχανική Αναπνευστικού Συστήματος

Κατά την εισπνοή οι πνεύμονες διαστέλλονται και αέρας εισέρχεται μέσα σ' αυτούς ενώ αντιθέτως κατά την εκπνοή μειώνεται ο όγκος των πνευμόνων και ο αέρας εξέρχεται. Ωστόσο οι πνεύμονες δεν είναι άμεσα συνδεδεμένοι σε κάποιο μυ και επομένως δεν μπορούν να συστέλλονται και να διαστέλλονται από μόνοι τους. Η εισπνοή και η εκπνοή πραγματοποιούνται χάρη στη κίνηση από δύο είδη μυών: το διάφραγμα και τους μεσοπλεύριους μύες. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν δύο ζεύγη μεσοπλεύριων μυών, οι εσωτερικοί που χρησιμοποιούνται κατά την εισπνοή και οι εξωτερικοί που χρησιμοποιούνται κατά την εκπνοή, ενώ το διάφραγμα που βρίσκεται στο κάτω μέρος της θωρακικής κοιλότητας διαχωρίζει το θώρακα από τη κοιλιακή χώρα. Πριν από την εισπνοή, το διάφραγμα είναι κυρτό προς τα πάνω. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής, το διάφραγμα συστέλλεται και κινείται προς τα κάτω, ο όγκος του θώρακα αυξάνεται ενώ η πίεση του μειώνεται και αέρας εισέρχεται μέσα στους πνεύμονες. Όταν το διάφραγμα χαλαρώσει επανέρχεται στην αρχική του θέση με την βοήθεια μυών του κοιλιακού τοιχώματος. Το φαινόμενο αυτό προκαλεί τη μείωση του όγκου της θωρακικής περιοχής και επομένως αύξηση της πίεσης, δίνοντας ώθηση στον αέρα να εξέλθει από τους πνεύμονες (West,2012).

Κατά τη διάρκεια ενός κύκλου αναπνοής οι μεσοπλεύριοι μύες εργάζονται με τον ίδιο τρόπο. Οι εξωτερικοί συμπιέζονται και κινούν τα οστά του θώρακα προς τα πάνω και προς τα έξω, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τον όγκο της θωρακικής κοιλότητας

και επομένως και των πνευμόνων και προκαλώντας την εισπνοή. Η εκπνοή είναι πιο εύκολη καθώς η βαρύτητα ωθεί τα πλευρά προς τα κάτω και η ελαστικότητα των πνευμόνων βοηθά στη συστολή τους και επομένως στην απομάκρυνση του αέρα.

Σε κατάσταση ηρεμίας, συνήθως αναπνέουμε χρησιμοποιώντας μόνο το διάφραγμα και τους εξωτερικούς μεσοπλεύριους μύες, ωστόσο σε περίπτωση σωματικής άσκησης απαιτούνται και οι εξωτερικοί μεσοπλεύριοι αλλά και οι μύες του κοιλιακού τοιχώματος για να επιτευχθεί σωστά η αναπνοή. Επιπρόσθετα, καθώς το αναπνευστικό σύστημα είναι σχεδιασμένο για να λειτουργεί σε ατμοσφαιρική πίεση, οι πνεύμονες μπορούν να λειτουργήσουν μόνο εάν ο χώρος γύρω τους θεωρείται σφραγισμένος. Εάν σχηματιστεί κάποιο άνοιγμα λόγω κάποιου ατυχήματος τότε το αναπνευστικό σύστημα καταρρέει και ο κύκλος της αναπνοής παύει. Κάθε πνεύμονας είναι σφραγισμένος ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος θανάτου από ένα σχετικά ασήμαντο τραυματισμό.



Σχήμα 2.1 Το αναπνευστικό σύστημα ως ένα υδραυλικό σύστημα

2.2 Δομή και Μορφολογία Αναπνευστικού Συστήματος

Σύμφωνα με τον Finlay, το αναπνευστικό σύστημα συνιστάται από την εκτός και την εντός θώρακα περιοχή. Στην εκτός θώρακα περιοχή ο αέρας εισπνέεται μέσω της στοματικής ή της ρινικής κοιλότητας και έπειτα οδηγείται στο φάρυγγα. Ως εδώ τόσο η εισερχόμενη τροφή όσο και ο αέρας ακολουθούν κοινή διαδρομή, ενώ έπειτα διαχωρίζονται: η τροφή οδηγείται στον οισοφάγο ενώ ο αέρας εισέρχεται στο λάρυγγα και στη τραχεία που αποτελεί την είσοδο στους πνεύμονες ή βρογχικό δένδρο. Ο διαχωρισμός αυτός επιτυγχάνεται με τη βοήθεια της γλωττίδας που έχει τη δυνατότητα να ανοιγοκλείνει και με αυτό τον τρόπο αποτρέπει την εισαγωγή τροφών στους πνεύμονες.

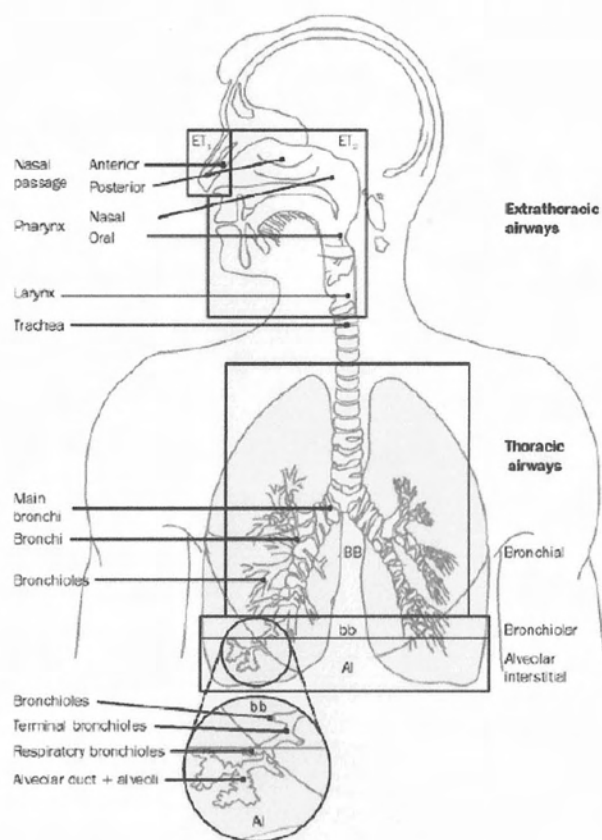
Οι πνεύμονες βρίσκονται μέσα στη θωρακική κοιλότητα όπου περιβάλλονται από το θώρακα και από το διάφραγμα και είναι εγκλεισμένες μέσα σε μια δίπτυχη μεμβράνη που αποκαλείται υπεζωκότας (pleural membranes).

Η θωρακική περιοχή, δηλαδή οι πνεύμονες ή το βρογχικό δένδρο, διακρίνεται στη τραχειοβρογχική και στη πνευμονική ή κυψελιδική περιοχή. Το βρογχικό δένδρο αποτελεί ένα δίκτυο κυρίως κυλινδρικών αεραγωγών που έχει ως αρχή την τραχεία και διχοτομείται σε μικρότερους θυγατρικούς αεραγωγούς μέχρι να φτάσει στο τέλος όπου βρίσκονται οι κυψελιδικοί σάκοι και οι κυψελίδες.

Πιο αναλυτικά, η τραχειοβρογχική περιοχή όπως ορίζεται απ' την ονομασία της αποτελείται από την τραχεία που διαιρείται σε δύο βρόγχους που ονομάζονται κύριοι βρόγχοι, έναν για κάθε πνεύμονα. Στη συνέχεια, οι κύριοι βρόγχοι διακλαδίζονται σε 5 βρόγχους- λοβούς, τρεις στον δεξιό και δύο στον αριστερό πνεύμονα καθώς κοντά στον τελευταίο καταλαμβάνεται ένα μέρος του χώρου από την καρδιά. Κάθε πνευμονικός λοβός συνήθως διχοτομείται σε μικρότερους βρόγχους και καταλήγει στα τερματικά βρογχόλια.

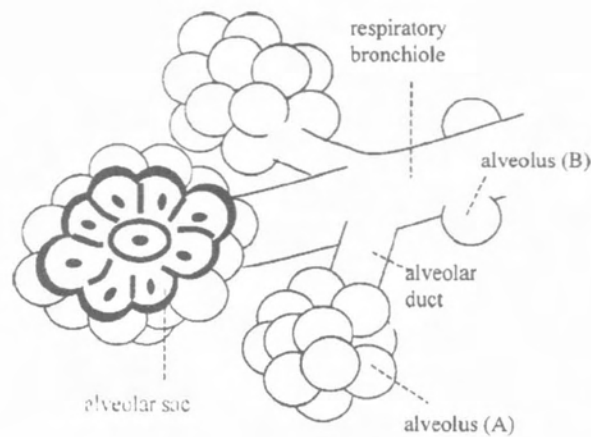
Πιο βαθιά από τους τραχειοβρογχικούς αεραγωγούς εκτείνεται η κυψελιδική ή πνευμονική περιοχή, η οποία περιλαμβάνει το τμήμα του πνεύμονα όπου εμφανίζονται οι κυψελίδες. Τα τερματικά βρογχόλια διακλαδίζονται στα αναπνευστικά βρογχόλια.

Στα τοιχώματα αυτών των λεπτών αεραγωγών αρχίζουν να εμφανίζονται οι πρώτες κυψελίδες που πληθαίνουν καθώς προχωράμε πιο βαθιά στο πνεύμονα, καταλήγοντας στους κυψελιδικούς πόρους που είναι πλήρως καλυμμένοι με κυψελίδες. Τα αναπνευστικά βρογχιόλια και οι κυψελιδικοί πόροι οδηγούν τελικά στους κυψελιδικούς σάκους. Η αναπνευστική ζώνη των πνευμόνων όπου πραγματοποιείται η ανταλλαγή των αερίων αποτελείται από τις κυψελίδες και τα τριχοειδή αγγεία που τις περιβάλλουν ενώ όλες οι προηγούμενες δομές του αναπνευστικού συστήματος (τραχεία, βρόγχοι, κ.τ.λ.) αποτελούν τη σύνδεση των κυψελίδων με το περιβάλλον.



Σχήμα 2.2 Δομή Αναπνευστικού Συστήματος (ICRP)

Οι κυψελίδες είναι κοιλότητες με λεπτά τοιχώματα, των οποίων η μια πλευρά είναι ανοιχτή για την είσοδο του αέρα που εισέρχεται μέσα από τους κυψελιδικούς πόρους και τα αεροθυλάκια. Υπάρχουν δύο είδη κυψελίδων. Οι τύπου A βρίσκονται στους κυψελιδικούς σάκους ενώ οι τύπου B βρίσκονται στα τοιχώματα των αεραγωγών της αναπνευστικής περιοχής. Οι κυψελίδες έχουν διάμετρο 100-300μm και το τοίχωμα τους περιβάλλεται από ένα πυκνό δίκτυο τριχοειδών αγγείων (Grotberg, 2005).



Σχήμα 2.3 Αναπνευστική ζώνη του πνεύμονα. Διακρίνονται τα αναπνευστικά βρογχιόλια, οι κυψελιδικοί πόροι και σάκοι, αλλά και οι δύο τύποι κυψελίδων.

Τα τοιχώματα της τραχείας και των κυρίων βρόγχων αποτελούνται από χόνδρους με τη μορφή δακτυλίων οι οποίοι επιτρέπουν στους αεραγωγούς να παραμένουν ανοιχτοί και να καθιστούν εφικτό το κύκλο της αναπνοής. Παράλληλα, η εσωτερική επιφάνεια των τραχειοβρογχικών αεραγωγών καλύπτεται από τριχίδια, τις βλεφαρίδες, επιθηλιακά κύτταρα και από ένα στρώμα εκκρινόμενης βλέννας και μαζί υγραίνουν και θερμαίνουν τον αέρα που εισέρχεται στην αναπνευστική οδό. Στα επιθηλιακά κύτταρα των τοιχωμάτων των αεραγωγών στην αναπνευστική περιοχή δεν υπάρχουν βλεφαρίδες σε αντίθεση με τα τοιχώματα των τραχειοβρογχικών αεραγωγών αλλά ένα στρώμα επιφανειοδραστικών ουσιών.

Οι βλεφαρίδες στα τοιχώματα κινούνται συνεχώς και τείνουν να μεταφέρουν τη βλέννα προς τη τραχεία όπου καταλήγουν στο λαιμό και εξάγονται από τους πνεύμονες. Με αυτό τον τρόπο καθαρίζουν την αναπνευστική οδό από διάφορα σωματίδια και μικροοργανισμούς που πιθανόν να είναι επιβλαβείς για την υγεία και εισέρχονται με τον εισπνεόμενο αέρα. Ο καθαρισμός αυτός μπορεί να επιτευχθεί στο διάστημα 24ωρών. Ωστόσο, αν έχουν εισχωρήσει πιο βαθιά στη πνευμονική περιοχή μπορεί να απαιτηθούν μέχρι και μερικές εβδομάδες ή μήνες μέχρι την τελική τους απομάκρυνση (ICRP, 1994).

2.3 Φυσιολογία Αναπνοής

Η πρόσληψη του οξυγόνου στον οργανισμό και η απελευθέρωση του διοξειδίου του άνθρακα δηλαδή η ανταλλαγή αερίων ανάμεσα στο περιβάλλον και το σώμα ονομάζεται αναπνοή. Η ρύθμιση της αναπνοής θεωρείται πολύπλοκη και πραγματοποιείται από δύο συστήματα ελέγχου που το ένα εμπεριέχεται στο άλλο. Το εξωτερικό σύστημα διατηρεί μακροπρόθεσμα σταθερή τη συγκέντρωση των αερίων στο αίμα και η λειτουργία του εξαρτάται από πληροφορίες για το ποιες είναι οι συγκεντρώσεις των αερίων αυτών. Το εσωτερικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την εκτέλεση κάθε αναπνοής χωριστά και βασίζεται σε νευρική πληροφόρηση. Η ρύθμιση της αναπνοής πραγματοποιείται σε δύο στάδια: στο πρώτο επιτυγχάνεται ο έλεγχος του ρυθμού της αναπνοής, ενώ στο δεύτερο ελέγχεται ο ολικός αερισμός των πνευμόνων, ο οποίος εξαρτάται όχι μόνο από το ρυθμό αλλά και από το βάθος της κάθε αναπνοής.

Τα χαρακτηριστικά της αναπνοής και οι παράμετροι φυσιολογίας επηρεάζουν σημαντικά την εναπόθεση, συνεπώς και τη δόση των εισπνεόμενων σωματιδίων. Οι παράμετροι αυτοί διαφέρουν ανάμεσα στους ανθρώπους λόγω της ποικιλομορφίας μεταξύ τους. Εξαρτώνται επίσης από το επίπεδο της σωματικής άσκησης, την κατάσταση υγείας του αναπνευστικού συστήματος και από το εάν το άτομο είναι καπνιστής.

Σύμφωνα με το Finlay (2001), στη φυσιολογία της αναπνοής χρησιμοποιούνται οι όροι των στατικών όγκων (static volumes) και των χωρητικότητων (capacities). Οι στατικοί όγκοι είναι οι όγκοι που μετρούνται χωρίς ροή στους αεραγωγούς. Ένας από τους πιο χαρακτηριστικούς στατικούς όγκους είναι ο αναπνεόμενος όγκος V_T ή TV (Tidal Volume), δηλαδή ο όγκος του αέρα που απαιτείται για να καλύψει τις απαιτήσεις του μεταβολισμού, ισούται με τον όγκο του αέρα που εισέρχεται στους πνεύμονες κατά τη διάρκεια μιας εισπνοής και είναι περίπου ίσος με τον όγκο του αέρα που εξέρχεται κατά την επόμενη εκπνοή. Παράλληλα, ο εισπνεόμενος όγκος αέρα IRV (Inspiratory Reserve Volume) αποτελεί το μέγιστο αέρα που μπορεί να εισπνευσθεί μετά από μια φυσιολογική αναπνοή ενώ ο εκπνεόμενος όγκος αέρα ERV (Expiratory Reserve Volume) είναι ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εξέλθει κατά την εκπνοή

έπειτα από μια ανάπνοση. Επιπρόσθετα, ο υπολειπόμενος όγκος RV (Residual Volume) είναι ο όγκος του αέρα που παραμένει στους πνεύμονες μετά από μια μέγιστη εκπνοή. Ένας ακόμη σημαντικός όγκος είναι ο FEV₁ (Forced Expiratory Volume 1), δηλαδή ο μέγιστος όγκος που εκπνέεται σε ένα δευτερόλεπτο έπειτα από μια μέγιστη εισπνοή.

Μια από τις χωρητικότητες που μετρούνται συνήθως είναι η ζωτική χωρητικότητα VC (Vital Capacity), δηλαδή ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εκπνεύσει ένα άτομο έπειτα από μια μέγιστη εισπνοή. Δύο υποκατηγορίες της είναι η FVC (Forceful Vital Capacity) όταν η ζωτική χωρητικότητα εκπνέεται βεβιασμένα και η SVC (Slow Vital Capacity) όταν η ζωτική χωρητικότητα εκπνέεται αργά. Γενικά, η ζωτική χωρητικότητα μπορεί να γραφτεί ως άθροισμα των στατικών όγκων σύμφωνα με την παρακάτω σχέση:

$$VC = IRV + TV + ERV \quad (2.1)$$

Η εισπνευστική χωρητικότητα IC (Inspiratory Capacity) αποτελεί τη μέγιστη ποσότητα αέρα που μπορεί να εισέλθει μετά το τέλος του αναπνεόμενου όγκου TV και υπολογίζεται ως

$$IC = IRV + TV \quad (2.2)$$

Επιπλέον, η αναπνοή ενός ανθρώπου επηρεάζεται από την λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα FRC (Functional Residual Capacity), που αντιστοιχεί στον όγκο αέρα που παραμένει στους πνεύμονες μετά την εκπνοή του αναπνεόμενου όγκου TV και μπορεί να γραφτεί ως

$$FRC = ERV + RV \quad (2.3)$$

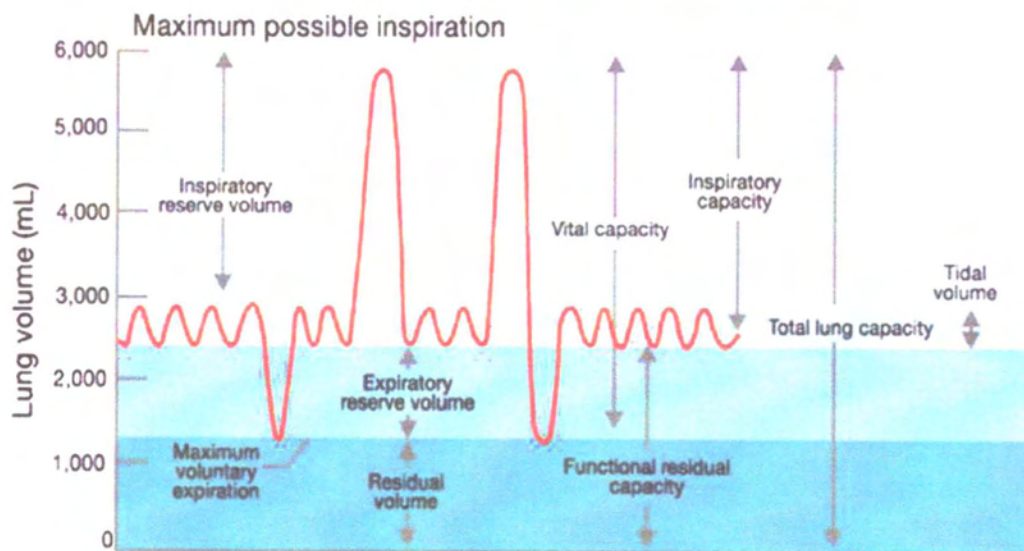
Τέλος, η ολική πνευμονική χωρητικότητα TLC (Total Lung Capacity), που αποτελεί τον όγκο του αέρα που βρίσκεται στους πνεύμονες τη στιγμή της μέγιστης εισπνοής και για ενήλικες είναι περίπου 6 l. Η χωρητικότητα αυτή μπορεί να υπολογιστεί ως άθροισμα στατικών όγκων ή χωρητικοτήτων σύμφωνα με τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$TLC = IRV + TV + ERV + RV \quad (2.4)$$

$$TLC = VC + RV \quad (2.5)$$

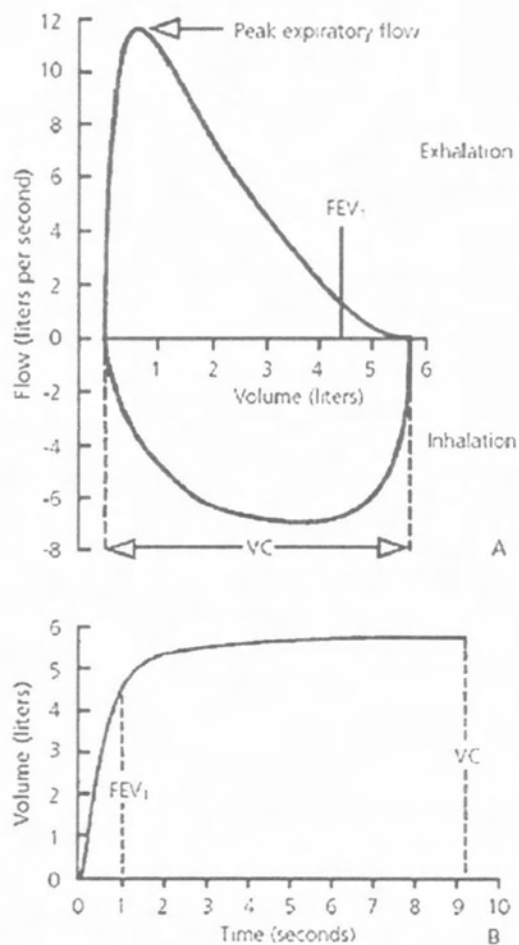
$$\text{TLC} = \text{IC} + \text{FRC} \quad (2.6)$$

Lung Volumes and Capacities



Σχήμα 2.4 Στατικοί Όγκοι και Χωρητικότητες

Οι συνήθεις τυπικές τιμές αυτών των όγκων και χωρητικότητων εξαρτώνται από την ποικιλομορφία των ανθρώπων αλλά και από την υγεία των πνευμόνων. Κάποιες χωρητικότητες και όγκοι όπως η FVC και ο FEV_1 μετρούνται σε κλινικά τεστ που ονομάζονται σπιρομετρήσεις οι οποίες αποτελούν τα πιο κοινά λειτουργικά τεστ των πνευμόνων με στόχο να διαγνωσθεί ή να εκτιμηθεί μια πνευμονική ασθένεια (Quanjer et al, 1993).



Σχήμα 2.5 Φυσιολογικό Διάγραμμα Ροής Σπυρομέτρησης. (Α) Καμπύλη Παροχής-Όγκου. (Β) Καμπύλη Όγκου-Χρόνου

Στη παρούσα εργασία ωστόσο, από τις παραμέτρους που χαρακτηρίζουν τη φυσιολογία της αναπνοής θα χρησιμοποιηθούν ο αναπνεόμενος όγκος V_T ή TV , η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα FRC και η συχνότητα αναπνοής f (breathing frequency), η οποία προσδιορίζει το κύκλο της αναπνοής T (breath cycle) και αντιστοιχεί στο πλήθος των εισπνοών ανά λεπτό και είναι περίπου 12-15 για ενήλικες.

2.4 Ένα συμμετρικό μοντέλο πνεύμονα: Weibel A Model

Οι πνεύμονες παρουσιάζουν μεγάλη περιπλοκότητα τόσο λόγω της δομής αλλά και της γεωμετρίας τους. Πρόκειται για ένα τρισδιάστατο σύστημα όπου οι αεραγωγοί δεν

είναι ακριβώς κυλινδρικοί και οι γωνίες σε κάθε διακλάδωση είναι διαφορετικές καθώς οι αεραγωγοί έχουν διαφορετικό προσανατολισμό. Επιπρόσθετα, υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι θυγατρικοί αεραγωγοί δεν διχοτομούνται πάντα και κανένας αεραγωγός δεν είναι πανομοιότυπος με τον άλλο. Για παράδειγμα, υπάρχουν εκατομμύρια κυψελίδες με διάμετρο της τάξεως των 300μm αλλά η καθεμία θα έχει ελαφρώς διαφοροποιημένο σχήμα από τις υπόλοιπες. Παράλληλα, η γεωμετρία της αναπνευστικής οδού είναι χρονικά μεταβαλλόμενη λόγω της φυσιολογίας της αναπνοής καθώς οι κυψελίδες διαστέλλονται και συστέλλονται κατά τη διάρκεια ενός κύκλου. Επιπρόσθετα, το μέγεθος και οι γεωμετρίες των πνευμόνων είναι διαφορετικές από άτομο σε άτομο και εξαρτώνται από την ηλικία και το φύλο.

Λόγω των παραπάνω προβλημάτων η μελέτη της ροής του εισπνεόμενου αέρα αλλά και η εναπόθεση των σωματιδίων στους πνεύμονες απαιτεί περίπλοκους υπολογισμούς. Ωστόσο, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές προσπάθειες για προσεγγιστικά μοντέλα της γεωμετρίας των πνευμόνων όσον αφορά το μήκος, τη διάμετρο και τον αριθμό των αεραγωγών. Παρά τις μεγάλες απλοποιήσεις σε σχέση με την πραγματική γεωμετρία των πνευμόνων τα μοντέλα αυτά είναι ικανοποιητικά σε μεγάλο βαθμό.

Ένα από τα πιο γνωστά μοντέλα είναι το συμμετρικό μοντέλο του Weibel (1963) γνωστό ως Weibel A model. Σύμφωνα με αυτό, οι πνεύμονες αποτελούν ένα δίκτυο κυλινδρικών αεραγωγών όπου κάθε αεραγωγός διχοτομείται σε δύο θυγατρικούς αεραγωγούς πανομοιότυπους μεταξύ τους. Πιο συγκεκριμένα, η τραχεία αποτελεί τον πρώτο αεραγωγό του τραχειοβρογχικού δένδρου που διχοτομείται. Οι κύριοι βρόγχοι που σχηματίζονται κατά την 1^η διαίρεση αποτελούν την 1^η γενιά διακλαδώσεων ενώ η τραχεία ανήκει στη μηδενική γενιά. Η 23^η γενιά προέρχεται από την τελευταία διαίρεση και είναι δομημένη από τις κυψελίδες. Οι γενιές 0-16 αποτελούν την τραχειοβρογχική περιοχή (tracheobronchial compartment) ενώ οι γενιές 17-23 την κυψελιδική περιοχή (pulmonary compartment).

Ο αριθμός των αεραγωγών κάθε γενιάς υπολογίζεται από τη σχέση

$$N(i) = 2^i \quad , i = 0,1,2, \dots, 23 \quad (2.7)$$

Η ταχύτητα του ρευστού σε κάθε αεραγωγό της i γενιάς δίνεται από τη σχέση

$$U(i) = \frac{4(Q_0/2^i)}{\pi D(i)^2} \quad (2.8)$$

όπου

Q_0 η ογκομετρική παροχή του ρευστού στην τραχεία

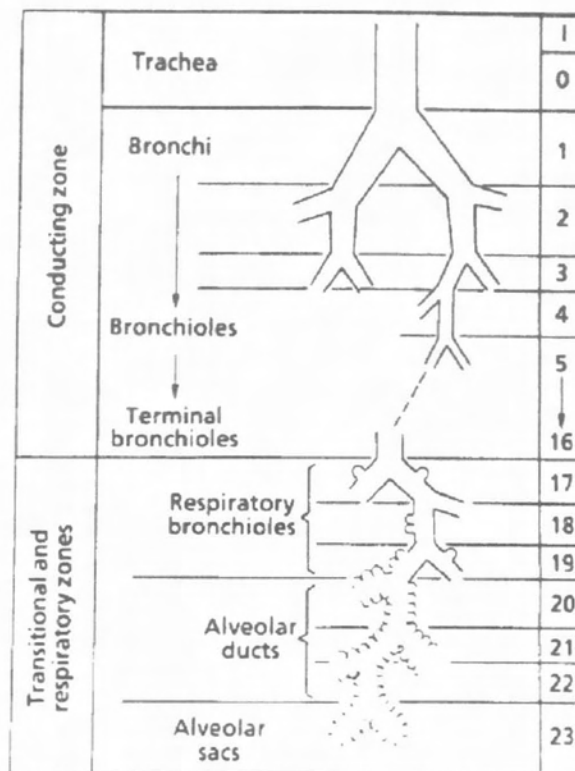
Η ογκομετρική παροχή του ρευστού στην τραχεία υπολογίζεται ως

$$Q_0 = \frac{TV}{t_b} \quad (2.9)$$

όπου

t_b ο χρόνος εισπνοής

Το μοντέλο αυτό παρά τα ελαττώματά του, για παράδειγμα θεωρεί ότι και οι δύο πνεύμονες έχουν το ίδιο μέγεθος και επομένως και τον ίδιο αριθμό αεραγωγών, χρησιμοποιείται εκτενώς στη μοντελοποίηση της ροής στους πνεύμονες.

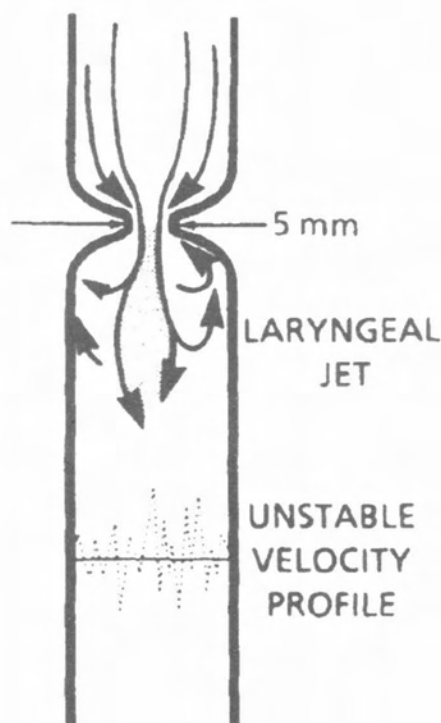


Σχήμα 2.6 Περιγραφή του συμμετρικού διχοτομικού μοντέλου του Weibel (A Weibel Model)

2.5 Προσδιορισμός της ροής στην αναπνευστική οδό

Για μια ευκρινέστερη εικόνα σχετικά με τη συμπεριφορά και επομένως και με την εναπόθεση των σωματιδίων θα πρέπει πρώτα να γίνει κατανοητή η κίνηση του ρευστού στην αναπνευστική οδό. Οι πνεύμονες, όπως έχει ήδη αναφερθεί, παρουσιάζουν πολύπλοκη γεωμετρία που διαφέρει από άτομο σε άτομο και επομένως αναμένεται ότι η κίνηση του ρευστού δεν θα μπορεί να προσδιορισθεί με απόλυτη ακρίβεια σε όλο το μήκος της αναπνευστικής οδού. Ωστόσο, με μια σειρά από παραδοχές μπορούμε να καταλήξουμε σε μια αρκετά ρεαλιστική προσέγγιση των φαινομένων που πραγματοποιούνται στη ροή του αερολύματος στο κύκλο μιας αναπνοής.

Ο αέρας εισέρχεται από τη στοματική ή ρινική κοιλότητα και έπειτα διέρχεται από το φάρυγγα όπου μέσω της επιγλωττίδας καταλήγει στο λάρυγγα και την τραχεία. Η επιγλωττίδα ανοιγοκλείνει για την αποφυγή της εισχώρησης τροφών στην αναπνευστική οδό. Με αυτό τον τρόπο σχηματίζεται μια στένωση στο λάρυγγα που έχει ως αποτέλεσμα τη τυρβώδη ροή του αέρα στη τραχεία αλλά και στις πρώτες γενεές του τραχειοβρογχικού δένδρου. Η αστάθεια στο προφίλ της ταχύτητας που προκαλείται από την ιδιαίτερη μορφολογία του λάρυγγα (laryngeal jet) έχει σημαντική επίδραση στην εναπόθεση των σωματιδίων και δεν μπορεί να αγνοηθεί. Γι' αυτό το σκοπό, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές προσπάθειες προσομοίωσης της κίνησης του ρευστού στις πρώτες γενεές του τραχειοβρογχικού δένδρου από τους Martonen και Longest (2008).



Σχήμα 2.7 Αστάθεια στο προφίλ της ταχύτητας λόγω της στένωσης στην είσοδο της τραχείας (Laryngeal Jet-Martonen, 1993)

Εκτός από τη στένωση λόγω της επιγλωττίδας, τα τοιχώματα της τραχείας αλλά και των βρόγχων δεν είναι λεία και συνεχή καθώς παρεμβάλλονται οι δακτύλιοι των χόνδρων που προσφέρουν σταθερότητα στους συγκριμένους αεραγωγούς. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η ροή θεωρείται τυρβώδης. Σύμφωνα με το μοντέλο του Martonen (1993) η τυρβώδης ροή συνεχίζεται εξασθενημένη ως και την πέμπτη γενιά. Έπειτα η ροή θεωρείται στρωτή έως και τις κυψελίδες είτε με εμβολικό (μη αναπτυγμένη ροή) είτε με παραβολικό (πλήρως αναπτυγμένη ροή) προφίλ της ταχύτητας.

Σημαντική είναι και η παρουσία δευτερευόντων ροών και οριακών στρωμάτων που σχηματίζονται στις διακλάδωσεις τόσο κατά την εισπνοή αλλά και κατά την εκπνοή. Κατά την εισπνοή, ο αέρας διαχωρίζεται σε κάθε διακλάδωση ενώ αντίθετα κατά την εκπνοή, ενώνεται.

Έχουν πραγματοποιηθεί προσπάθειες για μοντελοποίηση των δευτερευόντων ροών όχι μόνο σε μια διακλάδωση αλλά σε διαδοχικές γενεές. Οι Lee et al. (1996) μοντελοποίησαν τη ροή σε μια διπλή διακλάδωση και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ροή στη δεύτερη διακλάδωση ήταν πιο περίπλοκη απ' ό τι αρχικά αναμενόταν. Θα ήταν λογικό

να θεωρηθεί ότι στη δεύτερη διακλάδωση η αστάθεια της ροής δεν θα ήταν τόσο έντονη λόγω της αρκετά χαμηλότερης ταχύτητας σε σχέση με την προηγούμενη γενιά. Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι οι δευτερεύουσες ροές είχαν κυρίαρχο ρόλο.

Κατά την εκπνοή, ο αέρας πίσω μέσω των ίδιων αεραγωγών επομένως αναμένεται να σχηματιστούν δευτερεύουσες ροές όπως και στην εισπνοή. Ωστόσο, στη περίπτωση της εκπνοής, οι ροές από τους θυγατρικούς αεραγωγούς ενώνονται στο μητρικό αεραγωγό της προηγούμενης γενιάς και οι δευτερεύουσες ροές είναι αρκετά διαφορετικές σε σχέση με αυτές που σχηματίζονται κατά την εισπνοή. Καθώς η ροή επιταχύνεται από τη μία γενιά στη προηγούμενη σχηματίζεται μεγαλύτερη αστάθεια κατά την εκπνοή απ' ό,τι απ' την εισπνοή, η οποία μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στη διασπορά των εισπνεόμενων σωματιδίων στην αναπνευστική οδό (Sarangapani and Wexler, 1999).

Γίνονται αρκετές προσπάθειες για να γίνουν κατανοητές οι δευτερεύουσες ροές σε πολλαπλές διακλαδώσεις και έτσι να γίνει γνωστή και η επίδρασή τους στην εναπόθεση των σωματιδίων και προς το παρόν είναι πολύ δύσκολο να ληφθούν υπόψιν.

Εκτός από την ιδιαίτερη δομή και γεωμετρία πολύ σημαντικό ρόλο παίζει και ο ήδη υπάρχον αέρας μέσα στους πνεύμονες. Κατά την εισπνοή, ο «φρέσκο» αέρας που εισέρχεται στους πνεύμονες έρχεται σε επαφή με τον ήδη υπάρχοντα αέρα και αναμιγνύεται. Καθώς ο αεραγωγός δεν είναι άδειος δυσκολεύεται να φτάσει ως την τελευταία γενιά. Έχουν γίνει διάφορα πειράματα υπολογισμού του αερισμού των πνευμόνων.

Ένας ακόμη παράγοντας που επηρεάζει τη ροή του αέρα είναι και η ταλάντωση των κυψελίδων. Πέρα από τις πρώτες γενεές όπου οι αεραγωγοί λόγω της δομής των τοιχωμάτων τους παρουσιάζουν μεγάλη σταθερότητα όσο προχωρούμε στις χαμηλότερες γενεές τα τοιχώματα των αεραγωγών παρουσιάζουν μεγαλύτερη ελαστικότητα. στις τελευταίες γενεές που καλύπτονται στο μεγαλύτερο ποσοστό τους από κυψελίδες το φαινόμενο αυτό γίνεται πιο εμφανής. Σ' ένα κύκλο αναπνοής οι κυψελίδες ταλαντώνονται. Κατά την εισπνοή, καθώς ο αέρας εισέρχεται εκείνες λαμβάνουν το μέγιστο όγκο ενώ κατά την εκπνοή συστέλλονται τόσο ώστε είναι δυνατόν ακόμη και να κλείσουν προσωρινά.

Εκτός από τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του αναπνευστικού συστήματος, ένας παράγοντας που παίζει καθοριστικό ρόλο στο προσδιορισμό της ροής αλλά και στην

εναπόθεση των σωματιδίων είναι η υγεία του πνεύμονα. Στις περισσότερες περιπτώσεις όπου γίνεται πρόσληψη φαρμακευτικών σωματιδίων ο πνεύμονας είναι ασθενής. Αυτό πρακτικά σημαίνει, ότι η γεωμετρία και η μορφολογία του πνεύμονα είναι διαφορετική. Οι αεραγωγοί μπορεί να παρουσιάζουν στενώσεις σε διάφορα σημεία λόγω της ύπαρξης βλέννας ή και να είναι πλήρως βουλωμένοι αποκλείοντας την έλευση του αέρα στους αεραγωγούς των κατώτερων γενεών. Παράλληλα μπορεί να μην ταλαντώνονται οι κυψελίδες του ασθενούς με αποτέλεσμα να μην μπορεί να αναπνεύσει σωστά και να απαιτείται αναπνευστική υποστήριξη. Είναι δυνατό ο ίδιος ασθενής να εμφανίζει μια διαφορετική εικόνα των πνευμόνων του αναλόγως με το στάδιο της ασθένειας στην οποία βρίσκεται. Εξαιτίας αυτού του φαινομένου, οι γιατροί εκτελούν κάθε φορά συγκεκριμένα τεστ ώστε να γνωρίζουν κάθε φορά την κατάσταση των πνευμόνων του ασθενούς. Γενικά, ο προσδιορισμός της ροής σ' έναν ασθενή πνεύμονα που είναι και ο κύριος στόχος της εναπόθεσης φαρμακευτικών σωματιδίων είναι ακόμα πιο δύσκολο να προσδιοριστεί.

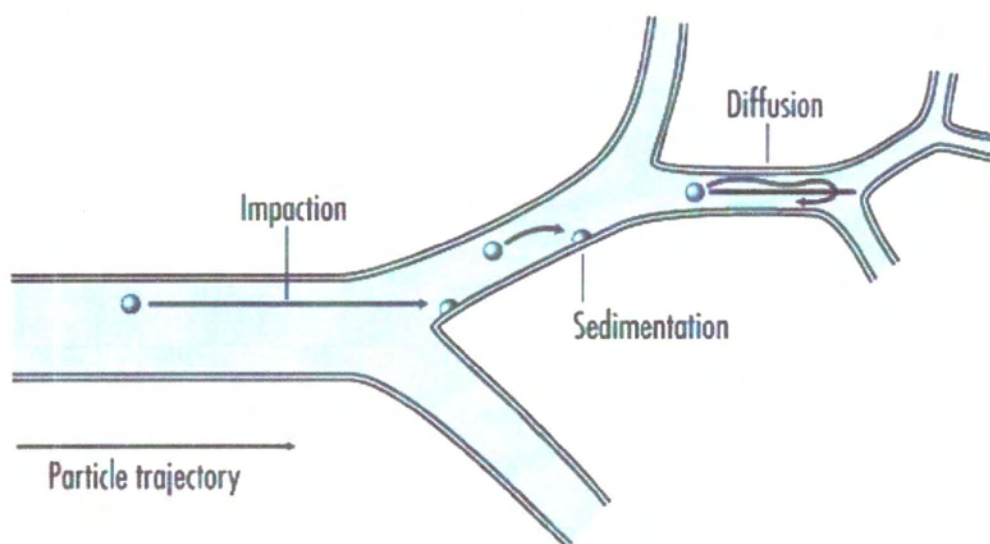
Συνοψίζοντας, είναι φανερό ότι ο προσδιορισμός της ροής στους αεραγωγούς της αναπνευστικής οδού είναι πολύ πιο περίπλοκος απ' ότι αρχικά αναμένεται και υπάρχει πληθώρα περιπτώσεων που πρέπει να μελετηθούν. Ωστόσο, αρκετά μοντέλα που αναπτύσσονται χωρίς να λάβουν υπόψιν τους κάποια απ' τα φαινόμενα, όπως για παράδειγμα το σχηματισμό δευτερευόντων ροών σε κάθε διακλάδωση, παρουσιάζουν αρκετά ρεαλιστικά αποτελέσματα που πλησιάζουν τα πειραματικά δεδομένα της βιβλιογραφίας.

2.6 Μηχανισμοί Εναπόθεσης

Η πορεία των σωματιδίων και επομένως και η εναπόθεσή τους κατά μήκος της αναπνευστικής οδού καθορίζεται από τις ιδιαίτερες φυσικές ιδιότητες αυτών (π.χ. μέγεθος, πυκνότητα, υδατοδιαλυτότητα, υγροσκοπική ανάπτυξη), που ορίζουν τις δυνατότητες αλληλεπίδρασης των σωματιδίων μεταξύ τους και με το φέρον φυσικό αέριο (Martonen, 1993).

Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τον Finlay (2001), καθώς τα σωματίδια αιωρούνται μέσα στο ρευστό, το οποίο μπορεί να είναι είτε στάσιμο είτε σε κίνηση, οι δυνάμεις

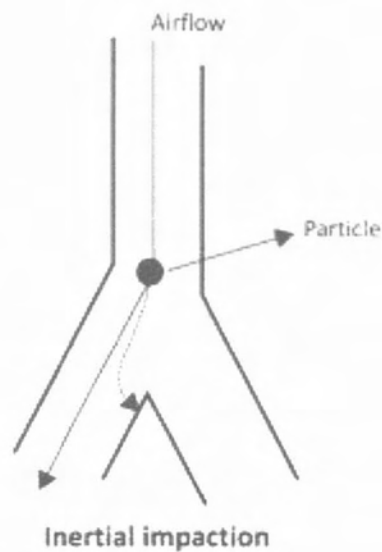
που ασκούνται πάνω σ' αυτά προκαλούν την εναπόθεσή τους, καθώς τα αναγκάζουν να μεταφερθούν από το ρευστό στα εσωτερικά τοιχώματα του αεραγωγού στα οποία εναποτίθενται. Οι τρεις βασικοί μηχανισμοί εναπόθεσης σωματιδίων είναι λόγω αδρανειακής πρόσκρουσης (Inertial Impaction), καθίζησης (Sedimentation) και μοριακής διάχυσης ή κίνησης Brown (Brownian Diffusion). Αν και πρόκειται για πολύπλοκους μηχανισμούς εναπόθεσης, με τη χρήση αδιάστατων αριθμών μπορεί να γίνει μια απλοποίηση του υπολογισμού της εναπόθεσης παρά την πολυπλοκότητα της ροής και ακόμη να ληφθούν αποτελέσματα σχετικά με την επιρροή παραμέτρων, όπως το μέγεθος των σωματιδίων, της φυσιολογίας της αναπνοής και της γεωμετρίας των πνευμόνων, στην εναπόθεση των σωματιδίων στην αναπνευστική οδό.



Σχήμα 2.8 Οι τρεις κύριοι μηχανισμοί εναπόθεσης. Αδράνεια (Impaction), Καθίζηση (Sedimentation) και Διάχυση (Diffusion)

2.6.1 Αδρανειακή Πρόσκρουση

Καθώς το αιωρούμενο σωματίδιο κινείται μέσα στο ρευστό και πλησιάζει κάποια διακλάδωση είναι πιθανό να μην μπορεί να ακολουθήσει τη τροχιά του αναπνεόμενου αέρα, να αποκλίνει από τις ρευματογραμμές του ρευστού και να προσκρούσει τελικά λόγω της αδράνειάς του στο τοίχωμα του αεραγωγού κοντά στη διακλάδωση. Οι βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν την εναπόθεση λόγω αδράνειας είναι η ταχύτητα αλλά και το μέγεθος των σωματιδίων.



Σχήμα 2.9 Εναπόθεση σωματιδίου λόγω αδρανειακής πρόσκρουσης (Inertial Impaction)

Σύμφωνα με το νόμο του Stokes η δύναμη αντίστασης συνδέεται με τη ταχύτητα του σωματιδίου και δίνεται από τη σχέση:

$$F = m_p \frac{du_p}{dt} = 3\pi\mu d_p (u_p - U) \quad (2.10)$$

όπου

F η δύναμη αντίστασης

m_p η μάζα του σωματιδίου

u_p η ταχύτητα του σωματιδίου

d_p η διάμετρος του σωματιδίου

μ το δυναμικό ιξώδες του αέρα και

U η ταχύτητα του αέρα

Με βάση τη ταχύτητα του σωματιδίου ορίζεται ο χρόνος χαλάρωσης (relaxation time) ως ο χρόνος που απαιτείται ώστε το σωματίδιο να μην εκτραπεί από τη τροχιά του και να ακολουθήσει τη ροή του ρευστού στην διακλάδωση.

$$\text{relaxation time} = \tau = \frac{m_p}{3\pi\mu d_p} \quad (2.11)$$

Ενώ ως αδρανειακός χρόνος (inertial time) ορίζεται ο χρόνος που απαιτείται ώστε το σωματίδιο να προσκρούσει λόγω αδράνειας στο τοίχωμα του αεραγωγού και ορίζεται ως

$$\text{inertial time} = \frac{D_i}{U_i} \quad (2.12)$$

όπου

D_i η διάμετρος του αεραγωγού της i γενιάς και

U_i η ταχύτητα του ρευστού στην i γενιά

Διαιρώντας τους δύο χαρακτηριστικούς χρόνους καταλήγουμε στον αδιάστατο αριθμό Stokes

$$\frac{\text{relaxation time}}{\text{inertial time}} = St_i = \frac{\rho_p d_p^2 U_i}{18\mu D_i} \quad (2.13)$$

όπου

St_i ο αριθμός Stokes στην i γενιά

ρ_p η πυκνότητα του σωματιδίου

Επομένως ο αριθμός Stokes λόγω της εξίσωσης (2) μπορεί να γραφτεί ως

$$St_i = \frac{\tau U_i}{D_i} = \frac{\rho_p d_p^2 (Q_0/2^i)}{72\pi\mu D_i^3} \quad (2.14)$$

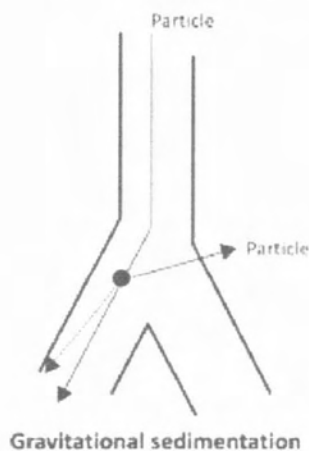
Από τη παραπάνω σχέση παρατηρείται ότι ο αριθμός Stokes είναι ανάλογος της ταχύτητας του ρευστού, του τετραγώνου της διαμέτρου του σωματιδίου και αντιστρόφως ανάλογος του κύβου της διαμέτρου του αεραγωγού. Επομένως, ο μηχανισμός είναι πιο σημαντικός στις ανώτερες γενιές όπου η ροή θεωρείται τυρβώδης και η ταχύτητα είναι υψηλότερη και για μεγάλης διαμέτρου σχετικά σωματίδια (μεγαλύτερα από

1 μm), ενώ στις κατώτερες γενεές όπου η διάμετρος των αεραγωγών είναι πολύ μικρή αλλά οι ταχύτητες είναι πολύ χαμηλές η εναπόθεση λόγω αδράνειας αναμένεται να είναι αρκετά χαμηλή.

Ο μηχανισμός εναπόθεσης με αδρανειακή πρόσκρουση εμφανίζεται γενικότερα και σε άλλες εφαρμογές, είναι ο μηχανισμός που καθορίζει την απομάκρυνση μεγαλύτερων σωματιδίων σε συσκευές καθαρισμού αερίων όπως στους κυκλώνες. Επιπρόσθετα, ο μηχανισμός αυτός παίζει σημαντικό ρόλο επίσης και στην ατμόσφαιρα, όπως π.χ. στην έκπλυση του βρόχινου νερού ή στην εναπόθεση σε βλάστηση.

2.6.2 Καθίζηση

Η κίνηση ενός σωματιδίου, σε στάσιμο κυρίως ρευστό, οφείλεται στην επίδραση εξωτερικών δυνάμεων του πεδίου μέσα στο οποίο βρίσκεται το σωματίδιο, όπως είναι η βαρύτητα. Εάν υποθέσουμε ότι η μοναδική δύναμη που ασκείται στο σωματίδιο είναι η δύναμη της βαρύτητας, έπειτα από κάποιο χρονικό διάστημα που καλείται χρόνος καθίζησης (sedimentation time) το σωματίδιο εάν δεν έχει προλάβει να φτάσει ως τη διακλάδωση για να “δραπετεύσει” τότε καθιζάνει στο τοίχωμα του αεραγωγού.



Σχήμα 2.10 Εναπόθεση σωματιδίου λόγω βαρυτικής καθίζησης (Gravitational Sedimentation)

Θεωρώντας ότι η μοναδική εξωτερική δύναμη είναι η βαρύτητα μπορούμε να καταλήξουμε σε μία σχέση για την τελική ταχύτητα (terminal velocity) του σωματιδίου.

$$F = m_p g \Rightarrow u_{p,t} = \frac{\rho_p d_p^2 g}{18\mu} \quad (2.15)$$

όπου $u_{p,t}$ η τελική ταχύτητα καθίζησης.

Ως χρόνος καθίζησης ορίζεται το χρονικό διάστημα που απαιτείται ώστε το σωματίδιο λόγω της βαρύτητας να εναποτεθεί στο τοίχωμα του αεραγωγού και δίνεται από τη σχέση

$$\text{sedimentation time} = \frac{D_i}{u_{p,t}} \quad (2.16)$$

Ενώ ο χρόνος που απαιτείται ώστε το σωματίδιο να ταξιδέψει μέσα στον αεραγωγό και να «δραπετεύσει» στην επόμενη γενιά (traveling time) ορίζεται ως

$$\text{traveling time} = \frac{L_i}{U_i} \quad (2.17)$$

όπου L_i το μήκος των αεραγωγών στην i γενιά.

Διαιρώντας τους δύο χαρακτηριστικούς χρόνους προκύπτει ένας αδιάστατος αριθμός, η βαρυτική σταθερά G .

$$\frac{\text{traveling time}}{\text{sedimentation time}} = G_i = \frac{\rho_p g d_p^2 L_i}{18\mu D_i U_i} \quad (2.18)$$

Απ' την σχέση (2) για την ταχύτητα σε κάθε αεραγωγό η σταθερά της βαρύτητας μπορεί τελικά να γραφτεί ως

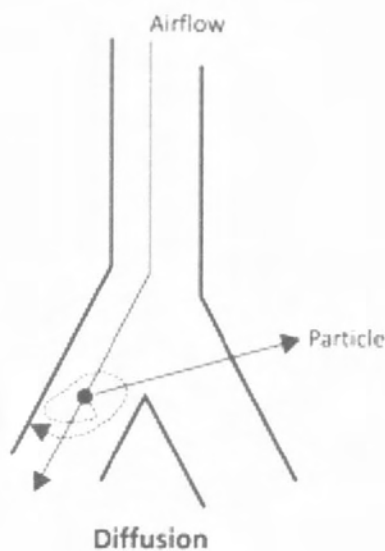
$$G_i = \frac{u_{p,t} L_i}{U_i D_i} = \frac{\pi g \rho_p d_p^2 L_i D_i}{72\mu (Q_0/2^i)} \quad (2.19)$$

Παρατηρείται ότι η σταθερά της βαρύτητας είναι ανάλογη του μήκους και της διαμέτρου του αεραγωγού, του τετραγώνου της διαμέτρου του σωματιδίου και αντιστρόφως ανάλογη της παροχής του ρευστού στον αεραγωγό. Επομένως αναμένεται, η επίδραση αυτού του μηχανισμού να είναι μεγαλύτερη στις χαμηλότερες γενεές του τραχειοβρογχικού δένδρου.

2.6.3 Μοριακή Διάχυση ή Κίνηση Brown

Ο νόμος του Stokes προκύπτει από την παραγωγή των εξισώσεων Navier- Stokes θεωρώντας το ρευστό ως ένα συνεχές μέσο. Ωστόσο για πολύ μικρά σωματίδια διαμέτρου μικρότερης του 1μm, η διάμετρός τους είναι συγκρίσιμη με τη μέση ελεύθερη διαδρομή και επομένως δεν μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα η αλληλεπίδραση του σωματιδίου με τα σωματίδια του ρευστού.

Καθώς το σωματίδιο κινείται μέσα στο ρευστό συγκρούεται τυχαία με τα μόρια του ρευστού αλλά και με τα υπόλοιπα αιωρούμενα σωματίδια. Ως αποτέλεσμα αυτών των τυχαίων συγκρούσεων, το σωματίδιο πραγματοποιεί μία ακανόνιστη κίνηση που ονομάζεται κίνηση Brown. Το μακροσκοπικό αποτέλεσμα της κίνησης Brown είναι η καθαρή μεταφορά των σωματιδίων από περιοχές υψηλής συγκέντρωσης σε περιοχές χαμηλότερης συγκέντρωσης.



Σχήμα 2.11 Εναπόθεση λόγω διάχυσης (Diffusion) ή κίνησης Brown (Brownian Motion)

Μια σημαντική παράμετρος της κίνησης Brown είναι η διαχυτότητα (diffusivity) που δίνεται από τη σχέση

$$D_{\text{diff}} = \frac{3k_B T}{\pi \mu d_p} \quad (2.20)$$

όπου

k_B η σταθερά του Boltzmann και

T η θερμοκρασία

Όπως και στους προηγούμενους μηχανισμούς, στη μοριακή διάχυση ορίζονται δύο χαρακτηριστικοί χρόνοι.

Ως χρόνος διάχυσης (diffusion time) ορίζεται το χρονικό διάστημα που απαιτείται ώστε το σωματίδιο λόγω των επαναλαμβανόμενων συγκρούσεων να προσκρούσει και να εναποτεθεί στο τοίχωμα του αεραγωγού.

$$\text{diffusion time} = \frac{D_i^2}{D_{\text{diff}}} \quad (2.21)$$

Ενώ ο δεύτερος χαρακτηριστικός χρόνος είναι ο χρόνος που απαιτείται ώστε το σωματίδιο να φτάσει την έξοδο του αεραγωγού (traveling time).

$$\text{traveling time} = \frac{L_i}{U_i} \quad (2.22)$$

Διαιρώντας τους δύο χαρακτηριστικούς χρόνους προκύπτει η σταθερά διάχυσης K .

$$\frac{\text{traveling time}}{\text{diffusion time}} = K_i = \frac{D_{\text{diff}} L_i}{D_i^2 U_i} \quad (2.23)$$

Απ' την σχέση (2) για την ταχύτητα σε κάθε αεραγωγό η σταθερά της διάχυσης μπορεί να γραφτεί ως

$$K_i = \frac{k_B T L_i}{12 \mu d_p (Q_0 / 2^i)} \quad (2.24)$$

Παρατηρείται ότι η σταθερά K είναι αντιστρόφως ανάλογη της διαμέτρου των σωματιδίων και της παροχής του ρευστού. Επομένως τα σωματίδια μικρότερης διαμέτρου στις κατώτερες γενεές της αναπνευστικής οδού θα προκαλούν μεγαλύτερη αύξηση της σταθεράς της διάχυσης και επομένως και της εναπόθεσης σωματιδίων.

Ο συγκεκριμένος μηχανισμός εναπόθεσης αναμένεται να παίζει κυρίαρχο ρόλο σε περιβάλλον έλλειψης βαρύτητας όπου η καθίζηση είναι αμελητέα.

Κεφάλαιο 3

Κατάστρωση Μοντέλου

Στα πλαίσια αυτής της εργασίας πραγματοποιήθηκε η ανάπτυξη ενός μοντέλου για τον υπολογισμό της εναπόθεσης σωματιδίων στην αναπνευστική οδό. Το τελικό μοντέλο είναι αποτέλεσμα αρκετών δοκιμών και απαιτήθηκαν αρκετά στάδια μέχρι να φτάσει την τελική του μορφή. Δεν επικεντρώνεται στη λεπτομερή προσομοίωση συγκεκριμένων περιοχών, όπως για παράδειγμα στην αστάθεια της ροής λόγω της στένωσης στο λάρυγγα ή στην επίδραση του επιφανειοδραστικού στρώματος, αλλά σε μια πιο σφαιρική εικόνα της εναπόθεσης των σωματιδίων στους πνεύμονες και κυρίως επικεντρώνεται στην εναπόθεση στην πνευμονική περιοχή.

Αρχικά, αναπτύχθηκε ένα σχετικά απλό μοντέλο που υπολόγιζε την εναπόθεση θεωρώντας ότι οι πνεύμονες αποτελούν ένα άκαμπτο δίκτυο διακλαδιζομένων σωληνώσεων, όπου στο τέλος κάθε κύκλου αναπνοής όλος ο όγκος αέρα έχει εξέλθει στο περιβάλλον. Ωστόσο, έχει ήδη αναφερθεί ότι μετά την εκπνοή του αναπνεόμενου όγκου TV παραμένει στους πνεύμονες όγκος «παλιού» αέρα (FRC). Για να συμπεριληφθεί αυτό το φαινόμενο η αρχική μοντελοποίηση τροποποιήθηκε. Σύμφωνα με αυτό το δεύτερο μοντέλο, ο αναπνεόμενος όγκος αέρα οδηγείται στις χαμηλότερες γενιές του τραχειοβρογχικού δένδρου πιέζοντας τον παλιό αέρα ακόμα πιο βαθιά. Οι δύο όγκοι αέρα

δεν αναμιγνύονται μεταξύ τους και επομένως ο «φρέσκος» αέρας και τα σωματίδια τα οποία φέρει δεν φτάνουν ως τις τελευταίες γενιές του τραχειοβρογχικού δένδρου καθιστώντας αδύνατη την εναπόθεση στις συγκεκριμένες γενιές.

Στη τρίτη μοντελοποίηση, η οποία αποτελεί και τη τελική μορφή του μοντέλου, λαμβάνεται υπόψιν, η πιο ρεαλιστική μορφή της πνευμονικής περιοχής καθώς στις χαμηλότερες γενιές τα τοιχώματα των αεραγωγών, σε αντίθεση με την τραχειοβρογχική περιοχή, καλύπτονται από κυψελίδες οι οποίες συνεισφέρουν στην εναπόθεση.

Σύμφωνα με το μοντέλο δεν λαμβάνεται υπόψιν ο καθαρισμός των αεραγωγών (clearance) και θεωρείται ότι τα σωματίδια εναποτίθενται όταν έρθουν σε επαφή με το τοίχωμα του αεραγωγού ή αντίστοιχα με το τοίχωμα των κυψελίδων.

3.1 Απλό μοντέλο

Αρχικά, για να γίνει δυνατός ο υπολογισμός των πιθανοτήτων εναπόθεσης σωματιδίων είναι απαραίτητο να γίνουν οι υπολογισμοί και ο προσδιορισμός των σχετικών παραμέτρων. Τα σωματίδια που χρησιμοποιούνται στα φαρμακευτικά aerosol έχουν μέγεθος διαμέτρου μικρότερο των 10μm. Για λόγους απλούστευσης, θα θεωρηθεί ότι όλα τα σωματίδια είναι σφαιρικά. Στη πραγματικότητα, τα περισσότερα σωματίδια δεν είναι σφαιρικά και μπορεί να έχουν αρκετά ακανόνιστη μορφή. Ως αποτέλεσμα, σ' αυτές τις εφαρμογές συνήθως χρησιμοποιείται ο όρος της αεροδυναμικής διαμέτρου αντί της γεωμετρικής η οποία υπολογίζεται από τη σχέση:

$$D_{ae} = \rho^{1/2} D_g \quad (3.1)$$

Μια σημαντική παράμετρος που πρέπει να υπολογιστεί είναι και ο παράγοντας διόρθωσης της οπισθέλκουσας.

$$C(D_g) = 1 + A \left(\frac{2\lambda}{D_g} \right) \quad (3.2)$$

όπου

λ η μέση ελεύθερη διαδρομή του αέρα και

$$A = 1.257 + 0.4 \exp \left[\frac{-1.1 D_g}{2\lambda} \right] \quad (3.3)$$

Ο χρόνος χαλάρωσης (τ) και η τελική ταχύτητα του σωματιδίου (V) ορίζονται ως

$$\tau = \frac{m_p C(D_g)}{3\pi\mu D_g} \quad (3.4)$$

$$V = G\tau \quad (3.5)$$

και ο συντελεστής διάχυσης του σωματιδίου υπολογίζεται από τη σχέση:

$$D^* = \frac{k_B T \tau}{m_p} \quad (3.6)$$

3.1.1 Μοντελοποίηση

3.1.1.1 Εναπόθεση στην εκτός θώρακα περιοχή.

Στη χρήση φαρμακευτικών σωματιδίων επιβάλλεται η εναπόθεση στους πνεύμονες. Ωστόσο, ένα μέρος της εναπόθεσης πραγματοποιείται και στην εκτός θώρακα περιοχή. Λόγω της περίπλοκης γεωμετρίας η ροή του αέρα μέχρι να φτάσει στην είσοδο του τραχειοβρογχικού δένδρου θεωρείται τυρβώδης και δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί. Επομένως η εναπόθεση στην εκτός θώρακα περιοχή υπολογίζεται από μια σειρά εμπειρικών σχέσεων, που έχουν αναπτυχθεί από διάφορους ερευνητές χρησιμοποιώντας πειραματικά δεδομένα, για κάθε τμήμα της αναπνευστικής οδού.

Η λήψη των φαρμακευτικών εισπνεόμενων σωματιδίων πραγματοποιείται από τη στοματική κοιλότητα, καθώς η ρινική κοιλότητα δρα ως φυσικό φίλτρο και οι απώλειες των σωματιδίων είναι πολύ μεγαλύτερες.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (Finlay,2000) η συνολική μάζα που «δραπετεύει» από την εκτός θώρακα περιοχή και φτάνει στη τραχεία υπολογίζεται από τη σχέση

$$M_0 = M_T \left[1 - \left(\frac{(1 - 50)}{TV} \right) \right] \frac{\varepsilon}{\varepsilon + 1} \quad (3.7)$$

όπου ε είναι μια παράμετρος που ορίζεται ως

$$\varepsilon = \left(\frac{0.0024 D_g^2 Q_0^{0.66}}{TV^{0.25}} \right)^{1.5} \quad (3.8)$$

3.1.1.2 Εναπόθεση στο τραχειοβρογχικό δένδρο

Έχοντας υπολογίσει τη ποσότητα της μάζας που φτάνει τελικά στη τραχεία μπορούμε πλέον να θεωρήσουμε τους πνεύμονες ως ένα σύστημα διακλαδιζομένων διχοτομικά αεραγωγών. Η τραχεία θεωρείται ότι είναι η είσοδος στους πνεύμονες και αποτελεί τη γενιά 0 σύμφωνα με το συμμετρικό μοντέλο A του Weibel, ενώ η τελευταία γενιά που αποτελείται από τις κυψελίδες είναι η 23^η γενιά.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί για το συγκεκριμένο μοντέλο, ο αριθμός των αεραγωγών και η ταχύτητα του ρευστού σε κάθε γενιά υπολογίζονται από τις σχέσεις

$$N(i) = 2^i \quad (2.7)$$

$$U_i = \frac{4(Q_0/2^i)}{\pi D_i^2} \quad (2.8)$$

για $i = 0,1,2, \dots, 23$.

Για τον υπολογισμό της πιθανότητας εναπόθεσης χρησιμοποιούνται αδιάστατοι αριθμοί όπως ο αριθμός Stokes, η σταθερά της βαρύτητας και η σταθερά διάχυσης που συζητήθηκαν εκτενέστερα στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Ο αριθμός Reynolds και ο αριθμός Stokes υπολογίζονται από τις γνωστές σχέσεις:

$$Re = \frac{D(i)U(i)}{\eta} \quad (3.9)$$

$$St = \frac{\tau U(i)}{D(i)} \quad (3.10)$$

όπου

η το κινηματικό ιξώδες του αέρα.

Σε κάθε γενιά υπολογίζονται οι πιθανότητες εναπόθεσης σωματιδίων με τους τρεις μηχανισμούς: Αδρανειακή Πρόσκρουση, Καθίζηση και Κίνηση Brown, καθώς και η ολική πιθανότητα εναπόθεσης από των συνδυασμό των τριών πιθανοτήτων κάθε φορά.

Καθώς η μορφολογία και η γεωμετρία των πνευμόνων αλλάζει από γενιά σε γενιά, η ροή του αέρα δεν μπορεί να υπολογιστεί με το ίδιο τρόπο για όλα τα επιμέρους τμήματα του πνεύμονα. Εξαιτίας της στένωσης που δημιουργείται στο λάρυγγα λόγω του κλεισίματος της γλωττίδας, η ροή στη τραχεία θεωρείται τυρβώδης. Η τυρβώδης ροή συνεχίζεται εξασθενώντας έως και την 5^η γενιά. Έπειτα το προφίλ της ταχύτητας θεωρείται παραβολικό, πλήρως αναπτυγμένη ροή.

Η τραχεία θεωρείται ειδική περίπτωση και η πιθανότητα εναπόθεσης στα τοιχώματά της υπολογίζεται με βάση τη παρακάτω εμπειρική σχέση:

$$P_t(0) = 2.536 * St_0^{1.231} \quad (3.11)$$

όπου St_0 είναι ο αριθμός Stokes στη τραχεία και υπολογίζεται από τη σχέση

$$St_0 = \frac{\rho D_g U(0) \times 10^{-4}}{9\mu D(0)} \quad (3.12)$$



Για τις γενιές 1-5 η ροή θεωρείται τυρβώδης ή πλήρως αναμιγμένη και η πιθανότητα εναπόθεσης για κάθε μηχανισμό υπολογίζεται από τις παρακάτω σχέσεις.

Για την εναπόθεση λόγω αδράνειας χρησιμοποιείται η ακόλουθη σχέση (Chan and Lippmann,1980)

$$P_{ii}(i) = 1.606St(i) + 0.0023 \quad (3.13)$$

Η εναπόθεση λόγω βαρύτητας υπολογίζεται από τη σχέση (Morton 1935,Fuchs1964)

$$P_S(i) = 1 - \exp\left[\frac{-16}{3\pi} E(i)\right] \quad (3.14)$$

όπου

$$E(i) = \frac{3}{4} \frac{V}{U(i)} \frac{L(i)}{D(i)} \cos\varphi \quad (3.15)$$

και

φ η κλίση του αεραγωγού με το οριζόντιο επίπεδο

Η εναπόθεση λόγω της κίνησης Brown υπολογίζεται από τη σχέση του Ingham(1975)

$$P_a(i) = 1 - 0.819e^{-14.65K(i)} - 0.0967e^{-89.22K(i)} - 0.0325e^{-228K(i)} - 0.0509e^{-125.9K(i)^{2/3}} \quad (3.16)$$

όπου

$$K(i) = D^* \frac{L(i)}{4U(i)R^2(i)} \quad (3.17)$$

Για τις γενιές 6 έως 23 η ροή θεωρείται στρωτή και πλήρως αναπτυγμένη. Για την εναπόθεση λόγω αδράνειας και κίνησης Brown χρησιμοποιούνται οι ίδιες σχέσεις (3.13)(3.16) ενώ η πιθανότητα εναπόθεσης λόγω καθίζησης υπολογίζεται από τη σχέση των Heyder και Gebhart (1977).

$$P_s(i) = \frac{2}{\pi} \left[2E(i)\sqrt{1 - E^{2/3}(i)} - E^{2/3}(i)\sqrt{1 - E^{2/3}(i)} + \arcsin\left(E^{1/3}(i)\right) \right] \quad (3.18)$$

Έχοντας υπολογίσει την πιθανότητα εναπόθεσης με τον κάθε μηχανισμό υπολογίζεται από το συνδυασμό τους η συνολική πιθανότητα εναπόθεσης σε κάθε γενιά

$$P_t(i) = (P_{ii}^n(i) + P_s^n(i) + P_d^n(i))^{(1/n)} \quad (3.19)$$

Συνήθως για $n=1,2,3$

Στη παρούσα εργασία θεωρείται $n=1$ επομένως η (3.19) γράφεται ως

$$P_t(i) = P_{ii}(i) + P_s(i) + P_d(i) \quad (3.20)$$

3.1.2 Κατάστροφη ισοζυγίων μάζας.

Έπειτα από το προσδιορισμό της ολικής πιθανότητας εναπόθεσης των σωματιδίων για κάθε γενιά, το επόμενο βήμα είναι η κατάστροφη του κατάλληλου ισοζυγίου μάζας με σκοπό τον υπολογισμό της εναπόθεσης.

Θεωρείται ότι τα σωματίδια εναποτίθενται όταν έρθουν σε επαφή με το τοίχωμα του αεραγωγού και ισούται με το γινόμενο της μάζας των σωματιδίων που εισέρχονται στον αεραγωγό επί την ολική πιθανότητα εναπόθεσης, ενώ τα σωματίδια που δεν εναποτέθηκαν διαφεύγουν στην επόμενη γενιά.

Πιο συγκεκριμένα, για την εισπνοή το ισοζύγιο μάζας μπορεί να γραφτεί ως

$$m_{in}(i) = m_{in}(i)p_t(i) + m_{out}(i) \Rightarrow m_{out}(i) = (1 - p_t(i))m_{in}(i) \quad (3.21)$$

Κατά την έξοδο από τον αεραγωγό της γενιάς i η ογκομετρική παροχή του αέρα αρά και η μάζα των σωματιδίων χωρίζεται σε δύο αεραγωγούς επομένως η ποσότητα του

σωματιδίων που εισέρχεται σε κάθε αεραγωγό της γενιάς $i + 1$ υπολογίζεται από τη σχέση

$$m_{in}(i + 1) = \frac{1}{2} m_{out}(i) \quad (3.22)$$

Η συνολική μάζα των σωματιδίων που εναποτίθενται σε κάθε γενιά κατά την εισπνοή υπολογίζεται ως

$$m_{g_in}(i) = [m_{in}(i)p_t(i)]2^i = [m_{in}(i) - m_{out}(i)]2^i \quad (3.23)$$

Αντίστοιχα για την εκπνοή, το ισοζύγιο μάζας γράφεται ως

$$m'_{in}(i) = m'_{in}(i)p_t(i) + m'_{out}(i) \Rightarrow m'_{out}(i) = (1 - p_t(i))m'_{in}(i) \quad (3.24)$$

Κατά την έξοδο από τον αεραγωγό της γενιάς $i + 1$ η παροχή του αέρα ακολουθεί την αντίθετη κατεύθυνση, δηλαδή οδηγείται στη γενιά i . Η ογκομετρική παροχή του αέρα που εισέρχεται σε κάθε αεραγωγό της i γενιάς προέρχεται από δύο αεραγωγούς της $i + 1$ γενιάς. Επομένως, η συνολική ποσότητα μάζας που εισέρχεται σε κάθε αεραγωγό της γενιάς i υπολογίζεται ως

$$m'_{in}(i) = 2m'_{out}(i + 1) \quad (3.25)$$

Η συνολική μάζα των σωματιδίων που εναποτίθενται σε κάθε γενιά κατά την εκπνοή υπολογίζεται ως

$$m_{g_ex}(i) = [m'_{in}(i)p_t(i)]2^i = [m'_{in}(i) - m'_{out}(i)]2^i \quad (3.26)$$

Η συνολική μάζα των σωματιδίων που εναποτίθενται σε κάθε γενιά σ' ένα κύκλο αναπνοής είναι

$$m_{g_total}(i) = m_{g_in}(i) + m_{g_ex}(i) \quad (3.27)$$

3.2 Μοντέλο με FRC

Σε κάθε εκπνοή, δεν εξέρχεται όλη η ποσότητα του αέρα που βρίσκεται στους πνεύμονες. Ο όγκος του αέρα που παραμένει στους πνεύμονες μετά την εκπνοή του αναπνεόμενου όγκου TV είναι η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα FRC . Ωστόσο, η παραπάνω μοντελοποίηση δεν λαμβάνει υπόψιν τη FRC και θεωρεί ότι στους πνεύμονες δεν υπάρχει «παλιός» αέρας.

Με σκοπό να μελετηθεί η επίδραση του υπάρχοντος αέρα στην εναπόθεση των σωματιδίων αναπτύχθηκε μία νέα εκδοχή του κώδικα. Σύμφωνα με τη νέα μοντελοποίηση θεωρείται ότι καθώς ο «φρέσκος» αέρας εισέρχεται στους πνεύμονες, βρίσκει αντίσταση στον «παλιό» αέρα, τον πιέζει και τον οδηγεί προς τις χαμηλότερες γενιές, χωρίς να προκληθεί ανάμιξη των δύο όγκων. Με αυτό τον τρόπο ως το τέλος της εισπνοής ο «παλιός» αέρας έχει φτάσει και έχει καταλάβει ολοκληρωτικά τις τελευταίες γενιές χωρίς να αφήσει τον «φρέσκο» αέρα να φτάσει ως εκεί. Τα σωματίδια που φέρει ο αναπνεόμενος όγκος δεν διαχέονται στον ήδη υπάρχον όγκο αέρα καθώς δεν υπάρχει ανάμιξη των δύο ρευμάτων, με αποτέλεσμα να καθίσταται αδύνατη η εναπόθεση των σωματιδίων στις τελευταίες γενιές της αναπνευστικής οδού.

Ο υπολογισμός της εναπόθεσης σωματιδίων με βάση τους τρεις μηχανισμούς αλλά και η ολική πιθανότητα εναπόθεσης πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν στο προηγούμενο μοντέλο.

Η μόνη διαφορά στις δύο μοντελοποιήσεις είναι ότι στη δεύτερη, η εναπόθεση στις τελευταίες γενιές είναι μηδενική. Από τα διάφορα μορφολογικά μοντέλα που προτείνονται από τη βιβλιογραφία, για παράδειγμα Finlay (2001), δίνονται οι διαστάσεις του μήκους, της διαμέτρου και του αθροιστικού όγκου κάθε γενιάς σε αντίστοιχη FRC . Από αυτά τα δεδομένα προσδιορίζεται ο όγκος των αεραγωγών κάθε γενιάς και στη συνέχεια υπολογίζεται ο όγκος της διαστολής των αεραγωγών της γενιάς i ώστε να εισέλθει ο νέος αέρας

$$vol_{ex}(i) = vol(i) \left(1 + \frac{TV}{FRC} \right) \quad (3.28)$$

Στο μοντέλο υπολογίζεται το άθροισμα των όγκων διαστολής από την τελευταία γενιά (23η) προς την αρχή. Όταν το άθροισμα των όγκων διαστολής είναι ίσο με τη FRC

τότε το γεγονός αυτό σημαίνει ότι ο ήδη υπάρχον αέρας έχει καταλάβει τις τελευταίες γενιές και ο αναπνεόμενος όγκος δεν μπορεί να διεισδύσει περαιτέρω.

Στη γενιά όπου πραγματοποιείται η αντιστοιχία της FRC με τον όγκο διαστολής των αεραγωγών υπολογίζεται το κλάσμα του όγκου του φρέσκου αέρα που φτάνει στη συγκεκριμένη γενιά «- όριο» ως

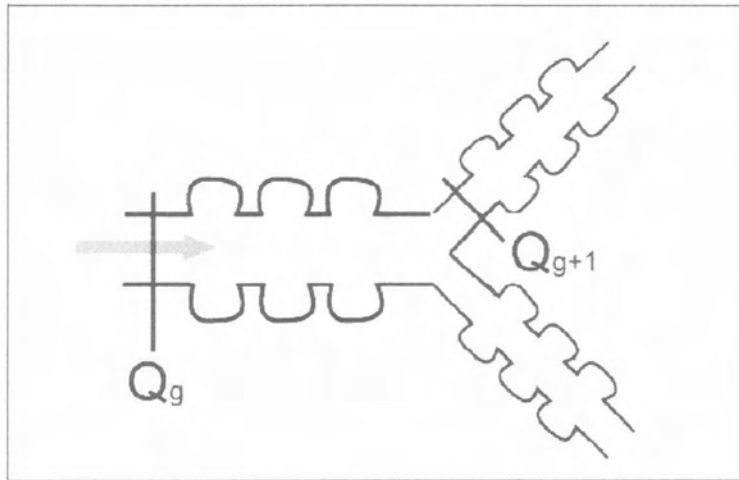
$$vol_{rat} = \frac{(\sum_{i=23}^0 vol_{ex}(i)) - FRC}{vol_{ex}(i)} \quad (3.29)$$

Οι πιθανότητες εναπόθεσης στη συγκεκριμένη γενιά υπολογίζονται πολλαπλασιάζοντας τις αντίστοιχες πιθανότητες εναπόθεσης που υπολογίζονται για τη συγκεκριμένη γενιά σύμφωνα με το απλοϊκό μοντέλο με το κλάσμα vol_{rat} .

Στη συνέχεια, υπολογίζονται τα ισοζύγια μάζας όπως στο προηγούμενο μοντέλο και τελικά προσδιορίζεται η τελική ποσότητα μάζας αιωρούμενων σωματιδίων που εναποτίθεται σε κάθε γενιά του τραχειοβρογχικού δένδρου.

3.3 Μοντέλο εναπόθεσης στην πνευμονική περιοχή

Στα προηγούμενα μοντέλα γίνεται η παραδοχή ότι οι πνεύμονες είναι ένα δίκτυο σωληνώσεων όπου μόνο η 23^η γενιά αποτελείται από τις κυψελίδες. Στην πραγματικότητα, ωστόσο, οι κυψελίδες αρχίζουν και αναπτύσσονται στα τοιχώματα των αεραγωγών από τη 15^η γενιά. Ο αριθμός και επομένως ο όγκος των κυψελίδων σε κάθε γενιά αυξάνεται καθώς προσεγγίζεται η 23^η γενιά και επομένως η συνεισφορά τους στην εναπόθεση δεν μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα.



Σχήμα 3.1 Μοντελοποίηση αεραγωγών στην πνευμονική περιοχή

Στο παρακάτω πίνακα αναγράφονται οι συντελεστές κάλυψης με κυψελίδες για τις 23 γενιές (Tsuda et al, 2008):

Πίνακας 3.1: Συντελεστές κάλυψης κυψελίδων για κάθε γενιά (Tsuda et al, 2008)

Generation i	Fractional Coverage- f
<15	0.0
15	0.2
16	0.4
17	0.7
>17	1.0

Στο μοντέλο αυτό θεωρείται ότι η ροή του αέρα οδηγείται από την ομοιόμορφη διαστολή των κυψελιδικών όγκων αγνοώντας την ελαστικότητα των μικρότερων αεραγωγών. Θεωρείται ότι τα σωματίδια συγκεντρώνονται στον αναπνεόμενο όγκο σ' ένα στενό μέτωπο (sharp front) και μπορεί να προσδιοριστεί ο χρόνος t_i όταν το μέτωπο συγκέντρωσης σωματιδίων φτάνει στη γενιά i . Ο συνολικός όγκος που εισέρχεται στη γενιά i υπολογίζεται ως:

$$Q_{p,i} = Q_{\alpha,i} + Q_{p,i+1} \quad (3.30)$$

όπου

$Q_{p,i}$ ο συνολικός όγκος που εισέρχεται στη γενιά i και

$Q_{a,i}$ ο συνολικός όγκος που εισέρχεται στις κυψελίδες της γενιάς i

Εάν θεωρηθεί γραμμική μεταβολή του ρυθμού της ροής στο μήκος του αεραγωγού

$$Q(x) = Q_{p,i} + Q_{a,i} \left(\frac{1-x}{L_i} \right) \quad (3.31)$$

τότε ολοκληρώνοντας χρησιμοποιώντας τον ορισμό της ταχύτητας

$$U(x) = \frac{dx}{dt} = Q(x)A_i \quad (3.32)$$

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

$$t_i = \left(\frac{V_{p,i}}{Q_{a,i}} \right) \ln \left(1 + \frac{Q_{a,i}}{Q_{p,i}} \right) \quad (3.33)$$

Στη περίπτωση που $Q_{a,i} \ll Q_{p,i}$ τότε καταλήγουμε στην αναμενόμενη λύση που ισχύει για τους αεραγωγούς της τραχειοβρογχικής περιοχής όπου δεν υπάρχουν κυψελίδες:

$$t_i = (V_{p,i}/Q_{p,i}) = (V_{p,i}/Q_0) \quad (3.34)$$

Η ογκομετρική παροχή $Q_{a,i}$ στις κυψελίδες της i γενιάς υπολογίζεται θεωρώντας ότι οι κυψελίδες όλων των γενιών διαστέλλονται με τον ίδιο ρυθμό και υπολογίζεται ως:

$$Q_{a,i} = Q_0 \frac{V_{a,i}}{\sum_i V_{a,i}} \quad (3.35)$$

3.3.1 Μοντελοποίηση

3.3.1.1 Εναπόθεση στους αεραγωγούς

Ο υπολογισμός της εναπόθεσης στη τραχειοβρογχική περιοχή πραγματοποιείται σύμφωνα με τις εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν και στα προηγούμενα μοντέλα για

τους μηχανισμούς της αδρανειακής πρόσκρουσης, καθίζησης και μοριακής διάχυσης αλλά και για τη συνολική πιθανότητα εναπόθεσης.

Η ολική μάζα των σωματιδίων που εναποτίθεται κατά τη διάρκεια της εισπνοής, λαμβάνοντας υπόψιν μια σταθερή μέση ογκομετρική παροχή του αέρα ίση με $(Q_{p,i} - Q_{a,i}/2)$ και υπολογίζοντας τη μειωμένη επιφάνεια των τοιχωμάτων λόγω των ανοιγμάτων των κυψελίδων που υπολογίζονται από το συντελεστή κάλυψης f , υπολογίζεται από την ακόλουθη σχέση:

$$\Delta m_{p,i}^I = \left(Q_{p,i} - \frac{Q_{a,i}}{2} \right) c_{p,i} P_{T,i} (1 - f_i) (t_b - t_i) = m_{p,i} \left(1 - \frac{Q_{a,i}}{2Q_{p,i}} \right) P_{T,i} (1 - f_i) (t_b - t_i) \quad (3.36)$$

όπου

$c_{p,i}$ η συγκέντρωση των σωματιδίων στην είσοδο της γενιάς i

Η σχέση (3.36) είναι σχετικά απλή καθώς έχει θεωρηθεί ότι η ογκομετρική παροχή του αέρα είναι σταθερή. Επιπρόσθετα, θεωρείται ότι τα σωματίδια που εισέρχονται στις κυψελίδες είναι εκείνα που θα εναποτίθενται στα τοιχώματα του αεραγωγού εάν αυτά δεν είχαν ανοίγματα. Επομένως, τα σωματίδια που εισέρχονται στις κυψελίδες της γενιάς i υπολογίζονται ως:

$$m_{a,i} = \left(Q_{p,i} - \frac{Q_{a,i}}{2} \right) c_{p,i} P_{T,i} f_i + Q_{a,i} c_{p,i} = m_{p,i} \left[\left(1 - \frac{Q_{a,i}}{2Q_{p,i}} \right) P_{T,i} f_i + \frac{Q_{a,i}}{Q_{p,i}} \right] \quad (3.37)$$

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η μάζα των σωματιδίων που θα εισέλθει στην $(i+1)$ γενιά αφαιρώντας από τη μάζα που εισέρχεται στην i γενιά τα σωματίδια που εναποτίθενται στα τοιχώματα και εκείνα που εισέρχονται στις κυψελίδες της γενιάς i .

$$m_{p,i+1} = m_{p,i} - \frac{\Delta m_{p,i}^I}{(t_b - t_i)} - m_{a,i} = m_{p,i} \left[1 - \left(1 - \frac{Q_{a,i}}{2Q_{p,i}} \right) P_{T,i} - \frac{Q_{a,i}}{Q_{p,i}} \right] \quad (3.38)$$

3.3.1.2 Εναπόθεση στις κυψελίδες

Ο υπολογισμός της εναπόθεσης σε μια κυψελίδα πραγματοποιείται θεωρώντας το μοντέλο της πλήρους ανάμιξης σε μια σφαιρική κοιλότητα διαμέτρου D_a , που οδηγεί

σε χωρικά ομοιόμορφη συγκέντρωση των σωματιδίων στους κυψελιδικούς όγκους κάθε γενιάς $c_{a,i}=c_{a,i}(t)$. Ο ρυθμός της εναπόθεσης λόγω βαρύτητας υπολογίζεται συναρτήσει της συγκέντρωσης $c_{a,i}$ σύμφωνα με την ακόλουθη σχέση:

$$n_G dt = (u_s dt)(\pi D_a^2/4)c_{a,i}N_{a,i} = \frac{1.5u_s}{D_a}(V_{a,i}c_{a,i})dt \quad (3.39)$$

όπου

u_s η ταχύτητα καθίζησης

n_G ο ρυθμός μεταφοράς μάζας και

$N_{a,i}$ ο αριθμός των κυψελίδων στη γενιά i

Αντίστοιχα, η εναπόθεση λόγω διάχυσης μπορεί να υπολογιστεί θεωρώντας ένα οριακό πάχος δ κοντά στο τοίχωμα της κυψελίδας όπου πέφτει από τη τιμή $c_i(t)$, στο μεγαλύτερο μέρος του κυψελιδικού όγκου, στο μηδέν. Επομένως η εναπόθεση λόγω διάχυσης δίνεται από τη σχέση:

$$n_D dt = D_{diff} \frac{c_{a,i}}{\delta} (\pi D_a^2) N_{a,i} dt = \frac{C_A D_{diff}}{D_a^2} (V_{a,i} c_{a,i}) dt \quad (3.40)$$

όπου

$$\delta = \frac{D_a}{C_A} \text{ και}$$

C_A ρυθμιζόμενη παράμετρος που διορθώνεται με δοκιμές για να έρχεται σε συμφωνία με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας για το μεγαλύτερο δυνατό εύρος μεγέθους σωματιδίων.

3.3.2 Κατάστροψη ισοζυγίων μάζας

Εφόσον έχει πραγματοποιηθεί ο προσδιορισμός των αλλαγών στη νέα μοντελοποίηση, όσον αφορά την εναπόθεση στο κύριο μέρος των αεραγωγών αλλά και στη ροή και την εναπόθεση των σωματιδίων στις κυψελίδες, το επόμενο βήμα είναι η κατάστροψη του κατάλληλου ισοζυγίου μάζας για ένα κύκλο αναπνοής. Για το σκοπό αυτό

θα πρέπει να πραγματοποιηθούν ξεχωριστά τα ισοζύγια μάζας στον όγκο των κυψελίδων κάθε γενιάς για την εισπνοή και την εκπνοή ώστε να βρεθεί η ποσότητα της μάζας που εναποτίθεται στις κυψελίδες και στη συνέχεια να αθροιστεί με την αντίστοιχη ποσότητα μάζας που έχει εναποτεθεί στο κύριο μέρος των αεραγωγών για τον υπολογισμό της ολικής εναπόθεσης σωματιδίων σε κάθε γενιά.

3.3.2.1 Ισοζύγια μάζας κατά την εισπνοή

Η συνολική μάζα των αιωρούμενων σωματιδίων στον κυψελιδικό όγκο κάθε γενιάς μεταβάλλεται χρονικά κατά τη διάρκεια της εισπνοής ως αποτέλεσμα της εισροής αέρα και της εναπόθεσης. Το ισοζύγιο μάζας στον κυψελιδικό όγκο $V_{a,i}$ κάθε γενιάς για απειροστή μεταβολή και χρονικό διάστημα dt μπορεί να γραφτεί ως:

$$d(V_{a,i}c_{a,i}) = m_{a,i}dt - (n_G + n_D)dt = m_{a,i}dt - \left(\frac{1.5u_s}{D_a} + \frac{C_A D_{diff}}{D_a^2} \right) (V_{a,i}c_{a,i})dt \quad (3.41)$$

Στο παραπάνω ισοζύγιο μάζας λαμβάνονται υπόψιν οι μηχανισμοί εναπόθεσης λόγω βαρύτητας και διάχυσης. Ολοκληρώνοντας τη σχέση (3.41) από το χρόνο t_i , όπου το μέτωπο των σωματιδίων εισέρχεται στη γενιά i , έως το χρόνο t_b όπου ολοκληρώνεται η εισπνοή καταλήγουμε στη σχέση

$$(V_{a,i}c_{a,i})(t) = \frac{m_{a,i}(t_b - t_i)}{\beta} \left[1 - \exp\left(-\beta \frac{t - t_i}{t_b - t_i}\right) \right] \quad (3.42)$$

για ευκολία ορίζεται η παράμετρος β συναρτήσει των χαρακτηριστικών χρόνων καθίζησης και διάχυσης ως

$$\beta = \left(\frac{1.5u_s}{D_a} + \frac{C_A D_{diff}}{D_a^2} \right) (t_b - t_i) \quad (3.43)$$

Η συνολική ποσότητα μάζας αιωρούμενων σωματιδίων που εναποτίθεται στο κυψελιδικό όγκο κάθε γενιάς κατά την εισπνοή ($\Delta m_{a,i}^I$) μπορεί να υπολογιστεί με ολοκληρώνοντας με το συνολικό χρόνο που τα σωματίδια αλληλοεπιδρούν με το κυψελιδικό όγκο δηλαδή από $t_i \leq t \leq t_b$ χρησιμοποιώντας τις σχέσεις (3.42),(3.43)

$$\Delta m_{a,i}^l = \int_{t_i}^{t_b} (n_G + n_D) dt = m_{a,i}(t_b - t_i) \left[1 - \frac{1}{\beta} (1 - e^{-\beta}) \right] = m_{a,i}(t_b - t_i)A \quad (3.44)$$

Πιο συγκεκριμένα,

$m_{a,i}(t_b - t_i)A$ είναι η μάζα των σωματιδίων που εισέρχεται στον κυψελιδικό όγκο της i γενιάς σ' όλη τη διάρκεια της εισπνοής,

$m_{a,i}(t_b - t_i)A$ είναι η μάζα των σωματιδίων που εναποτίθεται στον κυψελιδικό όγκο της i γενιάς σ' όλη τη διάρκεια της εισπνοής,

$m_{a,i}(t_b - t_i)(1 - A)$ είναι η μάζα των σωματιδίων που παραμένουν χωρίς να εναποτεθούν στον κυψελιδικό όγκο της i γενιάς μέχρι το τέλος της εισπνοής και

A η συνολική επιφάνεια των κυψελίδων της i γενιάς.

3.3.2.2 Ισοζύγιο μάζας κατά την εκπνοή

Η συνολική μάζα των αιωρούμενων σωματιδίων στον κυψελιδικό όγκο κάθε γενιάς μεταβάλλεται χρονικά κατά τη διάρκεια της εκπνοής ως αποτέλεσμα της εκροής αέρα και της εναπόθεσης. Το ισοζύγιο μάζας στον κυψελιδικό όγκο $V_{a,i}$ κάθε γενιάς για απειροστή μεταβολή και για το χρονικό διάστημα dt μπορεί να γραφτεί ως:

$$d(V_{a,i}c_{a,i}) = -Q_{a,i}c_{a,i}dt - (n_G + n_D)dt = -\left(\frac{Q_{a,i}}{V_{a,i}} + \frac{1.5u_s}{D_a} + \frac{C_A D_{diff}}{D_a^2}\right)(V_{a,i}c_{a,i})dt = -\gamma(V_{a,i}c_{a,i})dt \quad (3.45)$$

όπου ορίζεται η παράμετρος γ συναρτήσει των τριών χαρακτηριστικών χρόνων, λόγω της ανανέωσης του κυψελιδικού όγκου, της καθίζησης και της διάχυσης, ως

$$\gamma = \left(Q_{a,i}/V_{a,i} + 1.5 u_s/D_a + C_A D_{diff}/D_a^2 \right) \quad (3.46)$$

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο χαρακτηριστικός χρόνος ανανέωσης του κυψελιδικού όγκου είναι ίδιος για όλες τις γενιές καθώς υπολογίζεται ως

$$(Q_{a,i}/V_{a,i}) = Q_0 / \sum_i V_{a,i} \quad (3.47)$$

Στη συνέχεια ολοκληρώνοντας για όλο το χρόνο της εκπνοής $t_b \leq t \leq 2t_b$

$$\begin{aligned} (V_{a,i}c_{a,i})(t) &= (V_{a,i}c_{a,i})(t_b) \exp[-\gamma(t - t_b)] \\ &= m_{a,i}(t_b - t_i)(1 - A) \exp[-\gamma(t - t_b)] \quad (3.48) \end{aligned}$$

Η συνολική ποσότητα μάζας αιωρούμενων σωματιδίων που εναποτίθεται στο κυψελιδικό όγκο κάθε γενιάς κατά την εκπνοή ($\Delta m_{a,i}^E$) μπορεί να υπολογιστεί με ολοκληρώνοντας με το συνολικό χρόνο που τα σωματίδια αλληλοεπιδρούν με το κυψελιδικό όγκο δηλαδή από $t_b \leq t \leq 2t_b$ χρησιμοποιώντας τις σχέσεις (3.46),(3.48).

$$\Delta m_{a,i}^E = \int_{t_b}^{2t_b} (n_G + n_D) dt = \frac{\beta}{\gamma} m_{a,i}(1 - A)[1 - \exp(-\gamma t_b)] \quad (3.49)$$

Ενώ η συνολική ποσότητα των σωματιδίων που απελευθερώνεται από κάθε κυψελιδικό όγκο στους κύριους αεραγωγούς της γενιάς i κατά τη διάρκεια της εκπνοής υπολογίζεται ως

$$\int_{t_b}^{2t_b} Q_{a,i} c_{a,i} dt = m_{a,i}(t_b - t_i)(1 - A) \left(\frac{Q_0}{\sum_i V_{a,i}} \right) \left(\frac{1 - \exp(-\gamma t_b)}{\gamma} \right) \quad (3.50)$$

Τα σωματίδια αυτά αθροίζονται με τη ποσότητα των σωματιδίων που εξέρχονται από την $(i+1)$ γενιά και εισέρχονται στο κύριο μέρος των αεραγωγών της i γενιάς (και δεν εισέρχονται στους κυψελιδικούς όγκους της i γενιάς) και ένα μέρος τους εναποτίθενται ($\Delta m_{p,i}^E$) σύμφωνα με τις πιθανότητες εναπόθεσης που υπολογίστηκαν για τη φάση της εισπνοής, θεωρώντας ότι δεν υπάρχουν διαφορές στη ροή κατά την εισπνοή και εκπνοή.

Τελικά, η συνολική μάζα σωματιδίων που εναποτίθεται σε κάθε γενιά κατά τη διάρκεια ενός κύκλου αναπνοής είναι το άθροισμα

$$\Delta m_{total} = \Delta m_{p,i}^I + \Delta m_{a,i}^I + \Delta m_{p,i}^E + \Delta m_{a,i}^E \quad (3.51)$$

Κεφάλαιο 4

Αποτελέσματα

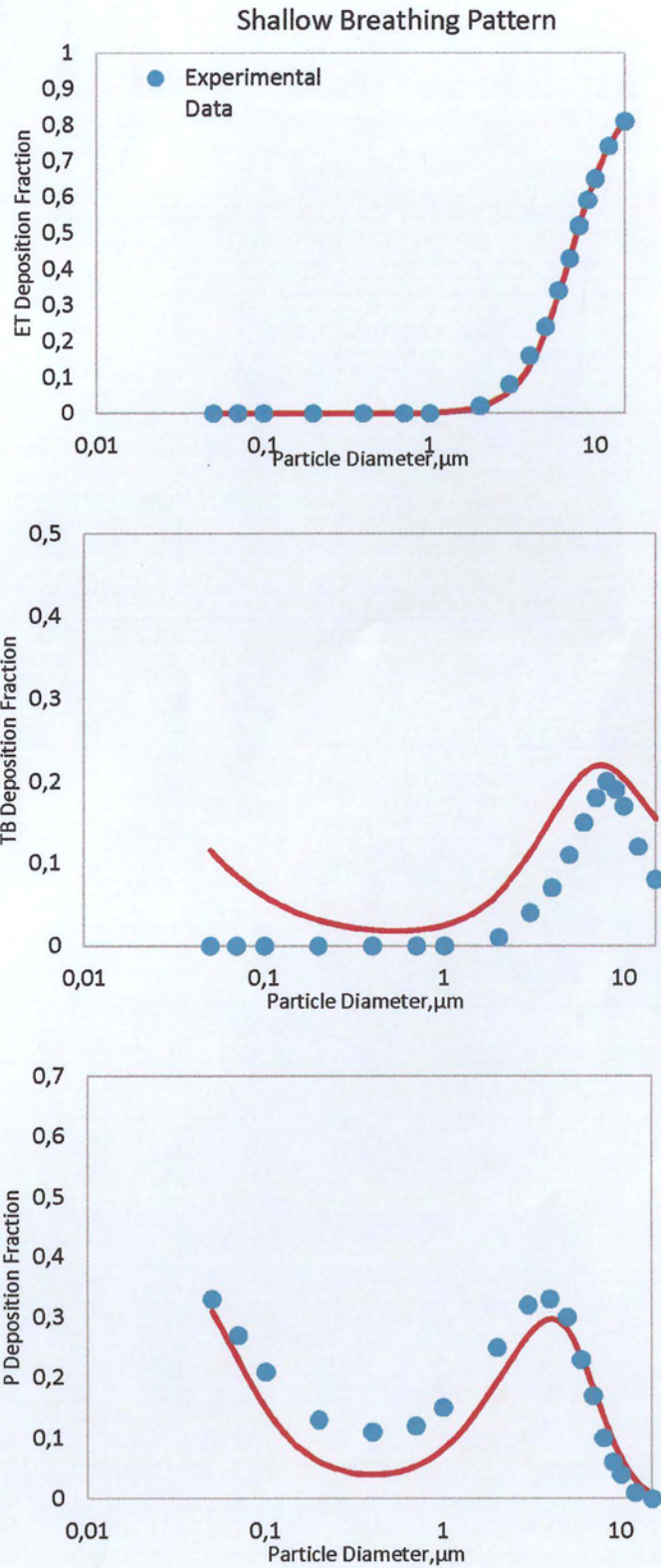
4.1 Επαλήθευση αποτελεσμάτων

4.1.1 Επαλήθευση αποτελεσμάτων εναπόθεσης στις επιμέρους περιοχές της αναπνευστικής οδού

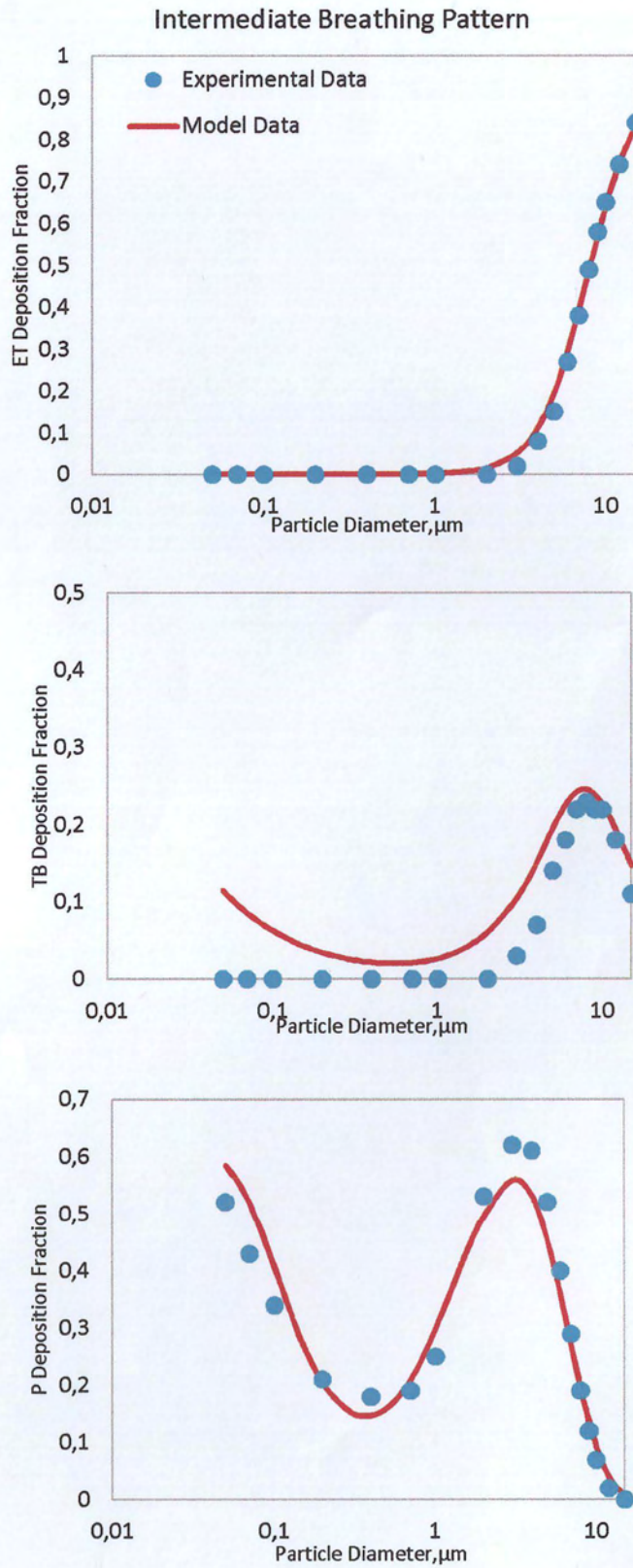
Τα αποτελέσματα που ακολουθούν προέρχονται από την τελική μορφή του μοντέλου. Για την επικύρωση των αποτελεσμάτων στις επιμέρους περιοχές του αναπνευστικού συστήματος χρησιμοποιήθηκαν πειραματικά δεδομένα από τους Heyder et al. (1986) για αναπνοή μέσω της στοματικής κοιλότητας. Στα δεδομένα αυτά αναφέρεται το κλάσμα εναπόθεσης για τις τρεις περιοχές της αναπνευστικής οδού: την εκτός θώρακα (ET), τη τραχειοβρογχική (TB) και την πνευμονική περιοχή (P), για μονής διασποράς σωματίδια, ίδιας πυκνότητας και για διαμέτρους $0.05\mu m \leq d_p \leq 15\mu m$. Πρόκειται για τρία διαφορετικά μοτίβα αναπνοής που μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως: (a) ρηχή (shallow, $TV = 500cm^3, t_b = 2s$), (b) μέση (intermediate, $TV = 1000cm^3, t_b = 4s$) και (c) βαθιά (deep, $TV = 1500cm^3, t_b = 2s$) αναπνοή. Για όλα τα ακόλουθα αποτελέσματα θεωρήθηκε ότι η διάμετρος των κυψελίδων είναι $D_a = 150\mu m$ και η παράμετρος $C_A = 10$, ενώ χρησιμοποιήθηκε το μορφολογικό μοντέλο που προτείνεται από τον Finlay (2001) σε FRC 3l.

Η εναπόθεση στην εκτός θώρακα περιοχή προσδιορίζεται υπολογίζοντας τη ποσότητα της μάζας που δεν φτάνει ως τη τραχεία. Στη συνέχεια, αθροίζοντας τις εναποθέσεις από τη τραχεία έως και τη 14^η γενιά υπολογίζεται η εναπόθεση στη τραχειοβρογχική περιοχή. Προχωρώντας πιο βαθιά στο τραχειοβρογχικό δένδρο, η εναπόθεση στη πνευμονική περιοχή υπολογίζεται αθροίζοντας την εναπόθεση από τη 15^η γενιά όπου εμφανίζονται οι πρώτες κυψελίδες στα τοιχώματα των αεραγωγών, σύμφωνα με το μοντέλο του Finlay, έως και την 23^η γενιά.

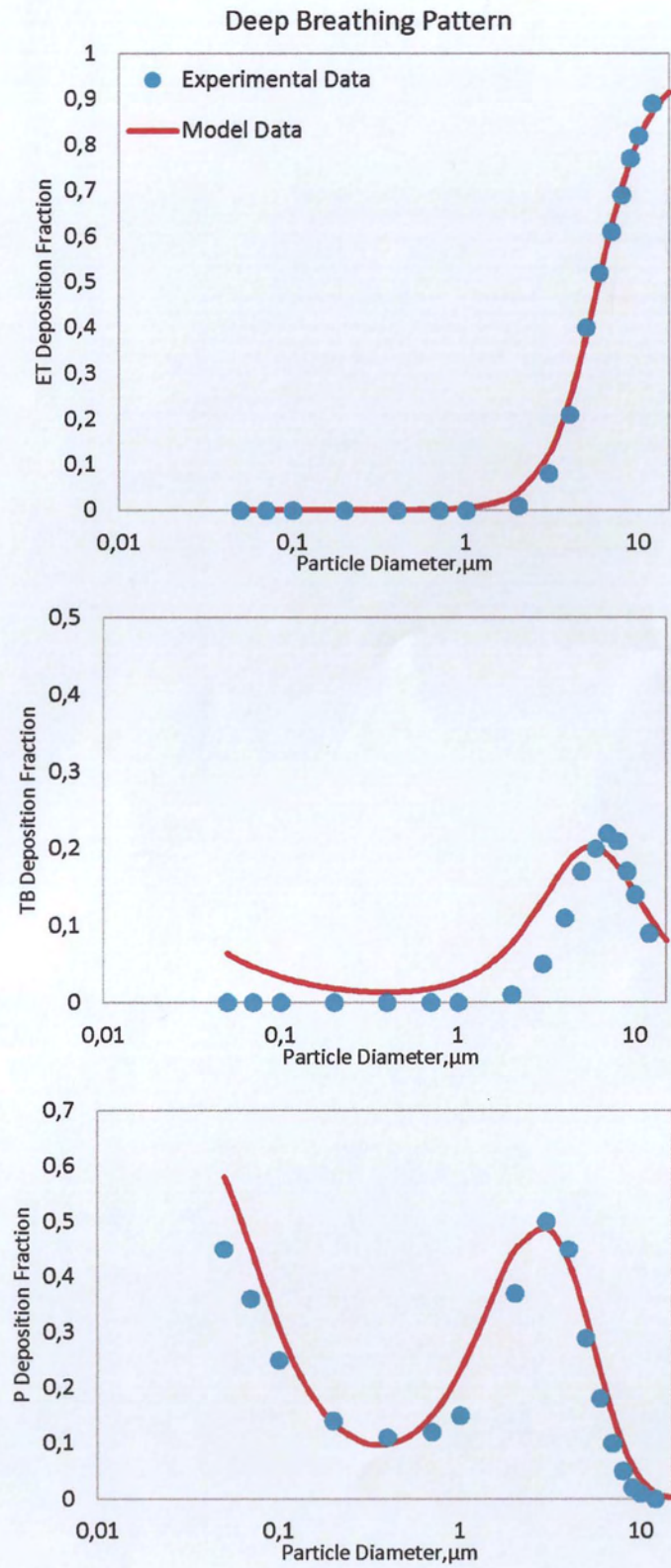
Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στα ακόλουθα διαγράμματα για τα τρία μοτίβα αναπνοής, όπου το κλάσμα εναπόθεσης υπολογίζεται διαιρώντας τη μάζα εναπόθεσης στη συγκεκριμένη περιοχή με τη συνολική ποσότητα μάζας που εισέρχεται στην αναπνευστική οδό μέσω της στοματικής κοιλότητας.



Σχήμα 4.1 Εναπόθεση σωματιδίων με τη ρηχή αναπνοή (*shallow breathing pattern*) στις τρεις περιοχές της αναπνευστικής οδού: (a) εκτός θώρακα (ET), (b) τραχειοβρογχική (TB) και (c) πνευμονική περιοχή



Σχήμα 4.2 Εναπόθεση σωματιδίων με τη μέση αναπνοή (*intermediate breathing pattern*) στις τρεις περιοχές της αναπνευστικής οδού: (a) εκτός θώρακα (ET), (b) τραχειοβρογχική (TB) και (c) πνευμονική περιοχή (P)



Σχήμα 4.2 Εναπόθεση σωματιδίων με την βαθιά αναπνοή (deep breathing pattern) στις τρεις περιοχές της αναπνευστικής οδού: (a) εκτός θώρακα (ET), (b) τραχειοβρογχική (TB) και (c) πνευμονική περιοχή (P)

Στην εκτός θώρακα περιοχή, όπως παρατηρείται και από τα παραπάνω διαγράμματα, τα αποτελέσματα του μοντέλου έρχονται σχεδόν σε πλήρη αντιστοιχία με τα πειραματικά δεδομένα με μικρές διαφορές να εμφανίζονται για διαμέτρους σωματιδίων κοντά στα 5 μm . Αυτό ήταν αναμενόμενο καθώς η μοντελοποίηση στην εκτός θώρακα περιοχή προέρχεται από μια εμπειρική σχέση για να ταιριάζει με τα πειραματικά δεδομένα.

Οι καμπύλες των αποτελεσμάτων για τη τραχειοβρογχική περιοχή φαίνεται να προσεγγίζουν τα πειραματικά δεδομένα ωστόσο παρουσιάζουν παρεκκλίσεις. Πιο συγκεκριμένα, το μοντέλο φαίνεται να υπερεκτιμά τα αποτελέσματα για διαμέτρους μικρότερες των 7 μm . Οι διαφορές μειώνονται αρκετά για διαμέτρους 0.5-1 μm όπου εμφανίζεται και η ελάχιστη εναπόθεση και τα αποτελέσματα σχεδόν συμφωνούν με τα δεδομένα για διάμετρο σωματιδίων 7 μm όπου εμφανίζεται και η μέγιστη εναπόθεση. Από τις τρεις περιπτώσεις, στο μοτίβο της μέσης αναπνοής φαίνεται ότι τα αποτελέσματα προσεγγίζουν καλύτερα τα πειραματικά δεδομένα.

Στην πνευμονική περιοχή, τα αποτελέσματα προσεγγίζουν αρκετά ικανοποιητικά τα πειραματικά δεδομένα με λίγες παρεκκλίσεις. Πιο συγκεκριμένα, στο πρώτο μοτίβο το μοντέλο φαίνεται να υποεκτιμά τα αποτελέσματα για σωματίδια μικρότερης διαμέτρου των 7 μm ενώ για σωματίδια μεγαλύτερης διαμέτρου φαίνεται να ακολουθεί τα πειραματικά αποτελέσματα με μικρές διαφορές. Στη περίπτωση της μέσης αναπνοής, τα αποτελέσματα του μοντέλου είναι ακόμα πιο ικανοποιητικά από τα αντίστοιχα του πρώτου μοτίβου και οι μόνες παρεκκλίσεις που εμφανίζονται είναι σε σωματίδια διαμέτρου μικρότερης των 0.1 μm όπου γίνεται υπερεκτίμηση των αποτελεσμάτων, καθώς και σωματίδια διαμέτρου 0.5 μm και 7 μm όπου στα ακρότατα αυτά το μοντέλο φαίνεται να υποεκτιμά τα αποτελέσματα. Ωστόσο, η υποεκτίμηση των αποτελεσμάτων για τα σωματίδια αυτής της διαμέτρου δεν εμφανίζεται στα αποτελέσματα για το μοτίβο της βαθιάς αναπνοής όπου πλέον τα αποτελέσματα εμφανίζουν πολύ μικρή τυπική απόκλιση με τα πειραματικά δεδομένα. Η υπερεκτίμηση των αποτελεσμάτων για σωματίδια διαμέτρου μικρότερης των 0.1 μm εξακολουθεί να υφίσταται και τείνει να εμφανιστεί για σωματίδια μεγαλύτερης διαμέτρου 8-10 μm .

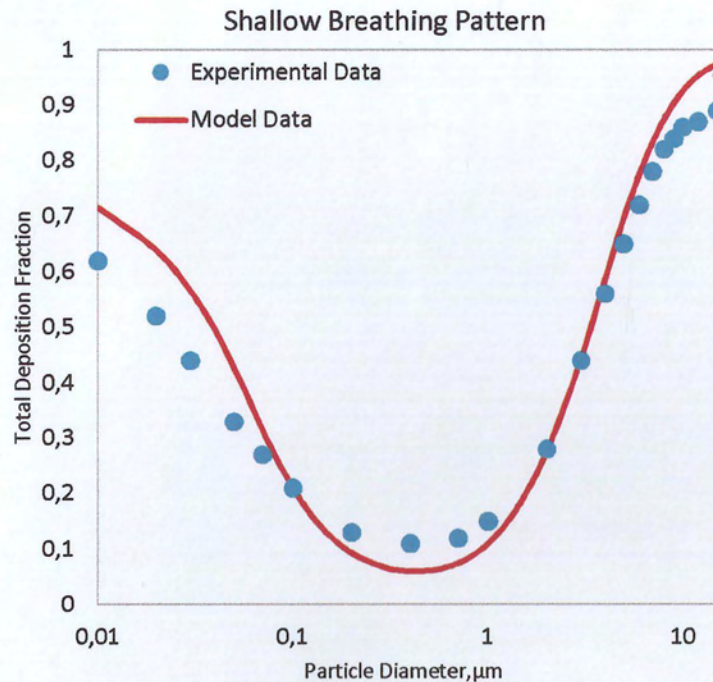
4.1.2 Επαλήθευση αποτελεσμάτων της ολικής εναπόθεσης στην αναπνευστική οδό

Για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων για την ολική εναπόθεση στην αναπνευστική οδό χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τους Heyder et al. (Πίνακας 4.1). Τα μοτίβα με (a), (b) και (c) συμβολίζονται τα αντίστοιχα μοτίβα της ρηχής, μέσης και βαθιάς αναπνοής που χρησιμοποιήθηκαν στην επαλήθευση αποτελεσμάτων στην προηγούμενη παράγραφο.

Πίνακας 4.1 Τα διάφορα μοτίβα ροής των πειραματικών αποτελεσμάτων (Heyder et al, 1986)

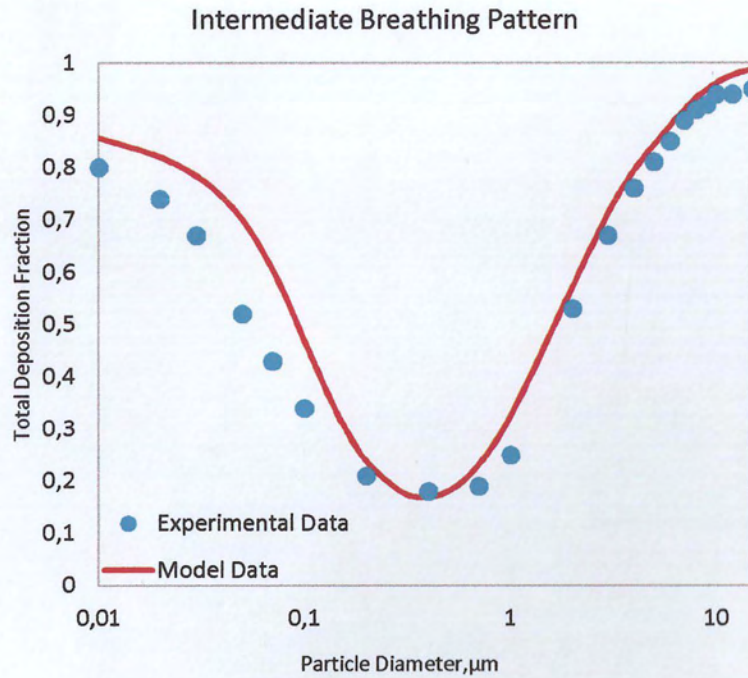
Flow Pattern	Q_0 (cm^3/s)	t_b (s)	TV (cm^3)
a	250	2	500
b	250	4	1000
c	750	2	1500
d	125	8	1000
e	250	8	2000
f	250	6	1500
g	500	2	1000

Όπως παρατηρείται από το ακόλουθο διάγραμμα (Σχ. 4.4) για το πρώτο μοτίβο αναπνοής, υπάρχουν κάποιες διακυμάνσεις μεταξύ των αποτελεσμάτων και των πειραματικών δεδομένων. Αρχικά για σωματίδια διαμέτρου μικρότερης των 0.1 μm , το μοντέλο φαίνεται να υπερεκτιμά τα πειραματικά δεδομένα όπως και ήταν αναμενόμενο από τα διαγράμματα για την εναπόθεση στη τραχειοβρογχική και πνευμονική περιοχή του αντίστοιχου μοτίβου στη προηγούμενη ενότητα. Αναλόγως παρατηρείται υποεκτίμηση για σωματίδια διαμέτρου μεταξύ 0.1-1 μm και υπερκτίμηση για διαμέτρους κοντά στα 10 μm .



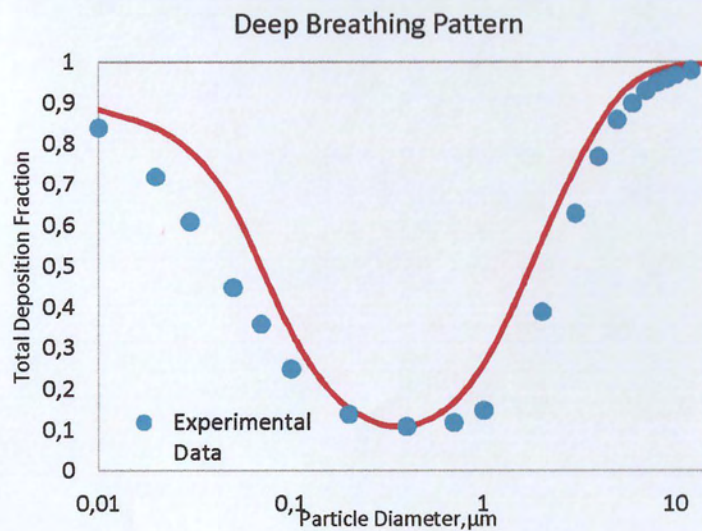
Σχήμα 4.4 Ολική εναπόθεση στην αναπνευστική οδό με το μοτίβο της ρηχής αναπνοής (*shallow breathing pattern*)

Σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα, για το μοτίβο της μέσης αναπνοής, η υπερεκτίμηση των αποτελεσμάτων στα σωματίδια διαμέτρου μικρότερης διαμέτρου από 0.1 μm συνεχίζει να εμφανίζεται. Το γεγονός αυτό οφείλεται ότι για σωματίδια μικρότερα των 0.1 μm έχει πιο σημαντική επίδραση η ανάμιξη από τη συναγωγή, καθώς τα πολύ μικρά αυτά σωματίδια αναμιγνύονται στον αναπνεόμενο όγκο. Ωστόσο, για μεγαλύτερες διαμέτρους τα αποτελέσματα προσεγγίζουν πολύ ικανοποιητικά και με πολύ μικρές αποκλίσεις τα πειραματικά δεδομένα.



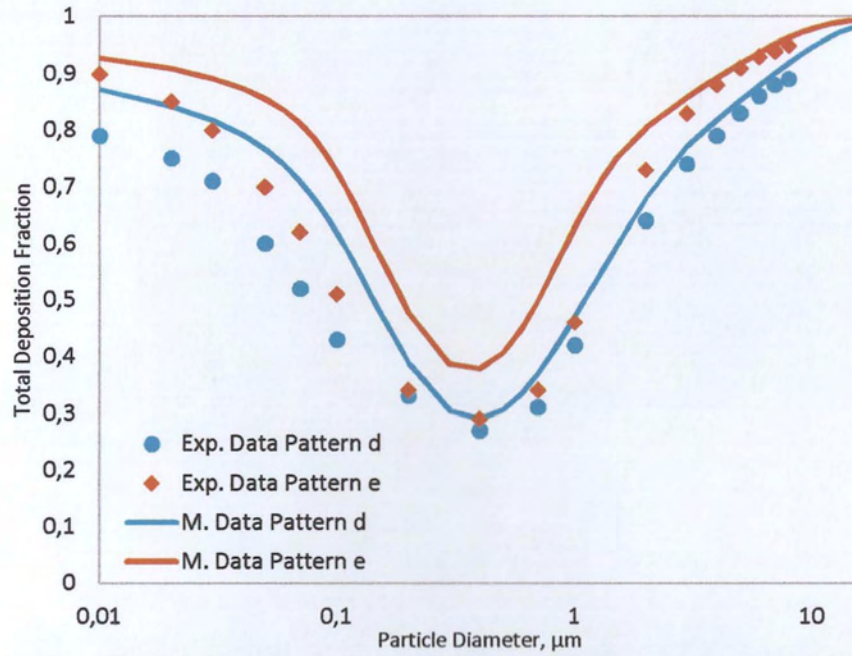
Σχήμα 4.5 Ολική εναπόθεση στην αναπνευστική οδό με το μοτίβο της μέσης αναπνοής (*intermediate breathing pattern*)

Για τη βαθιά αναπνοή, το μοντέλο υπερεκτιμά τα αποτελέσματα τόσο για διαμέτρους μικρότερες των 0.1 μm αλλά και για διαμέτρους μεγαλύτερες του 1 μm αλλά σε μικρότερο βαθμό όσο αυξάνεται το μέγεθος της διαμέτρου φτάνοντας στα 10 μm όπου τα αποτελέσματα και τα πειραματικά δεδομένα φαίνονται σχεδόν να ταυτίζονται.

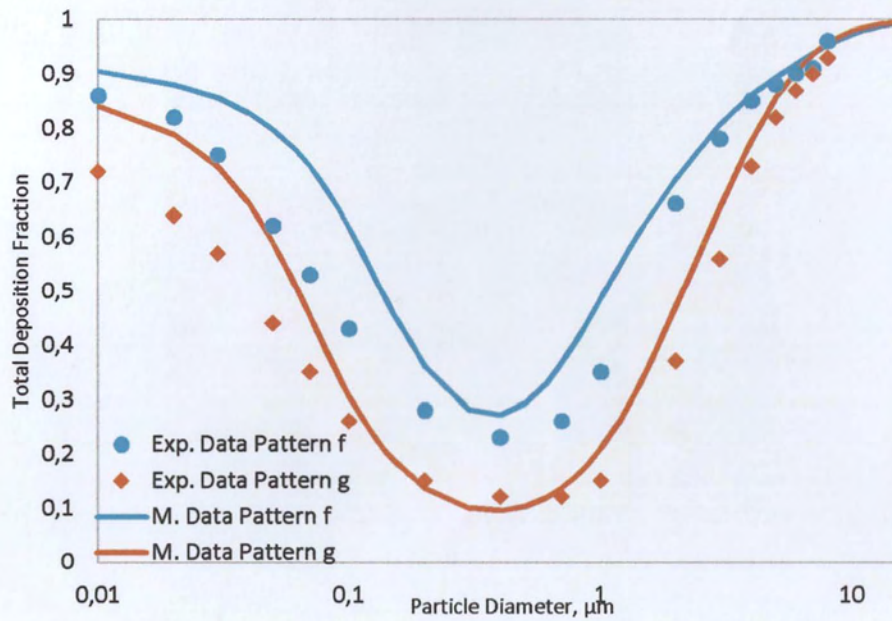


Σχήμα 4.6 Ολική εναπόθεση στην αναπνευστική οδό με το μοτίβο της βαθιάς αναπνοής (*deep breathing pattern*)

Στα ακόλουθα διαγράμματα παρουσιάζεται το κλάσμα της ολικής εναπόθεσης και για τα υπόλοιπα μοτίβα αναπνοής (Πίνακας 4.1)



Σχήμα 4.7 Ολική εναπόθεση στην αναπνευστική οδό με τα d και e μοτίβα αναπνοής



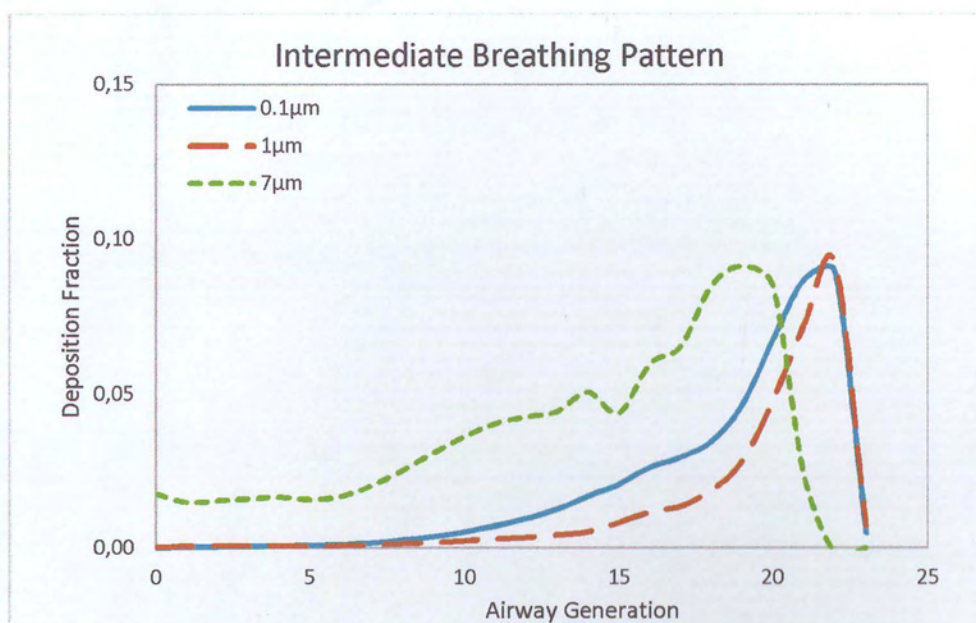
Σχήμα 4.8 Ολική εναπόθεση στην αναπνευστική οδό με τα f και g μοτίβα αναπνοής

Σύμφωνα με τα δύο τελευταία διαγράμματα, είναι φανερό ότι το μοντέλο υπερεκτιμά τα αποτελέσματα και ιδιαίτερα για διαμέτρους μικρότερες των 0.1 μm και λιγότερο σε μεγαλύτερες διαμέτρους. Παρατηρείται ότι από τα τέσσερα αυτά μοτίβα αναπνοής, το μοτίβο d ($TV = 1000\text{cm}^3, t_b = 8\text{s}$) και g ($TV = 1000\text{cm}^3, t_b = 2\text{s}$) προσεγγίζουν καλύτερα τα πειραματικά δεδομένα.

4.2 Επίδραση Μηχανισμών Εναπόθεσης

Σύμφωνα με τη παράγραφο 4.1, από τα μοτίβα αναπνοής για τα οποία υπάρχουν διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα, τα αποτελέσματα για το μοτίβο της μέσης και της βαθιάς αναπνοής παρουσίασαν τη προσέγγιση με τις λιγότερες αποκλίσεις σε σχέση με τα πειραματικά δεδομένα. Για το λόγο αυτό, σ' αυτή τη παράγραφο θα χρησιμοποιηθούν τα αποτελέσματα για το μοτίβο της μέσης αναπνοής (intermediate, $TV = 1000\text{cm}^3, t_b = 4\text{s}, Q_0 = 250\text{cm}^3/\text{s}$) στην ανάλυση των αποτελεσμάτων.

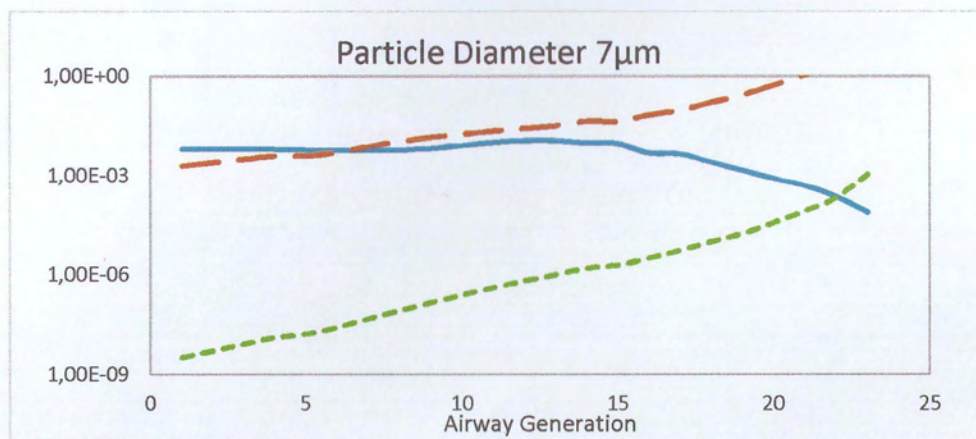
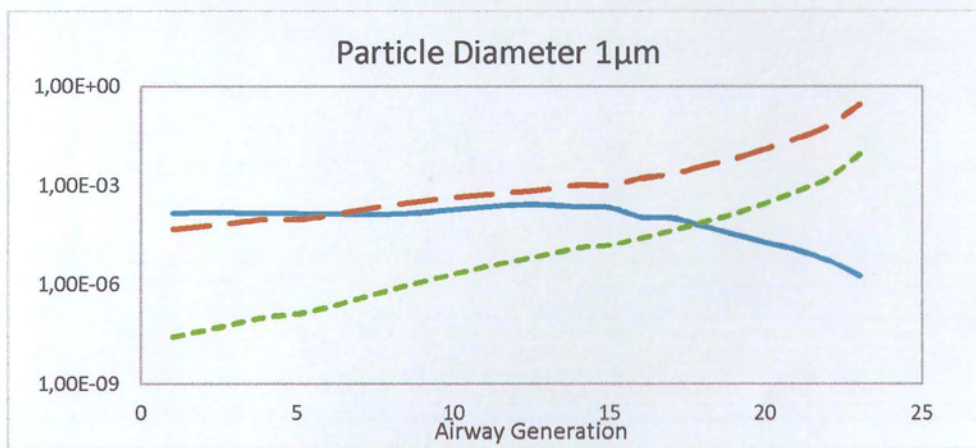
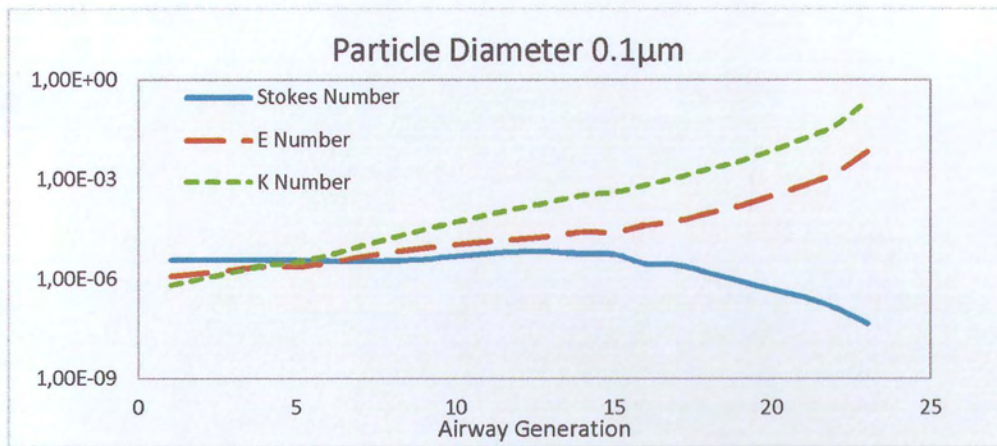
Στα ακόλουθα διαγράμματα φαίνεται η εναπόθεση των σωματιδίων κατά μήκος της αναπνευστικής οδού από τη τραχεία έως και την 23^η γενιά για διάμετρο σωματιδίων $d_p = 0.1, 1$ και $7\mu\text{m}$ όπου το μοντέλο εμφανίζει ελάχιστες αποκλίσεις με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας.



Σχήμα 4.9 Η εναπόθεση σωματιδίων διαμέτρου 0.1, 1 και 7 μm σε κάθε γενιά

Στο παραπάνω διάγραμμα (Σχήμα ..) παρουσιάζεται η εναπόθεση σωματιδίων για τις τρεις διαμέτρους από τη τραχεία (γενιά 0) ως και την 23^η γενιά. Στο συγκεκριμένο διάγραμμα η συνολική ποσότητα που εναποτίθεται σε κάθε γενιά είναι διαιρεμένη με την ποσότητα της μάζας που εισέρχεται στη τραχεία. Παρατηρείται ότι καθώς αυξάνεται η διάμετρος των αιωρούμενων σωματιδίων η καμπύλη της εναπόθεσης τείνει να «κινηθεί» προς τα αριστερά. Αυτό πρακτικά σημαίνει, ότι καθώς το μέγεθος των σωματιδίων αυξάνεται, τα σωματίδια είναι πιο εύκολο να εναποτεθούν λόγω αδρανειακής πρόσκρουσης ή βαρύτητας νωρίτερα χωρίς να προλάβουν να φτάσουν στις τελευταίες γενιές. Επιπρόσθετα, για σωματίδια διαμέτρου 7 μm παρατηρείται ότι στη 15^η γενιά, εμφανίζεται ένα τοπικό ελάχιστο. Το φαινόμενο αυτό ίσως να οφείλεται στην αλλαγή της μορφολογίας των αεραγωγών, καθώς η 15^η γενιά αποτελεί την είσοδο της πνευμονικής περιοχής και πλέον στα τοιχώματα των αεραγωγών αρχίζουν να εμφανίζονται οι πρώτες κυψελίδες.

Πιο αναλυτικά, στα παρακάτω διαγράμματα φαίνεται η επίδραση των τριών μηχανισμών εναπόθεσης με βάση τους αδιάστατους αριθμούς Stokes (Stk), η σταθερά της βαρύτητας (E) και η σταθερά της διάχυσης (K).



Σχήμα 4.10 Οι αδιάστατοι αριθμοί Stokes, E και K σε κάθε γενιά για διαμέτρους σωματιδίων (a) 0.1, (b) 1 και (c) 7µm.

Για σωματίδια διαμέτρου 0.1 μm παρατηρείται ότι ο αριθμός Stokes έχει μεγαλύτερη τιμή απ' τις άλλες σταθερές στις πρώτες γενιές, ενώ η τιμή της σταθεράς διάχυσης αυξάνεται με μεγάλο ρυθμό, σε σχέση με τη σταθερά της βαρύτητας, καθώς αυξάνονται οι γενιές. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι, για αυτή τη διάμετρο σωματιδίων, η εναπόθεση πραγματοποιείται κυρίως στην πνευμονική περιοχή και οφείλεται πρωτίστως στη κίνηση Brown. Ο μηχανισμός της αδράνειας έχει μια μικρή επίδραση στις πρώτες γενιές και η καθίζηση αντίστοιχα στις τελευταίες γενιές.

Στη συνέχεια, για μεγαλύτερα σωματίδια, διαμέτρου 1 μm, σε αντίθεση με το πρώτο διάγραμμα, η σταθερά της βαρύτητας είναι εκείνη που αυξάνεται με ραγδαίο ρυθμό σε σχέση με τη σταθερά της διάχυσης. Το μεγαλύτερο μέρος της εναπόθεσης πραγματοποιείται κοντά και στη πνευμονική περιοχή με βασικό μηχανισμό εναπόθεσης τη βαρύτητα και με μικρή επίδραση της διάχυσης στις τελευταίες γενιές. Ενώ η αδράνεια φαίνεται να επιδρά περισσότερο στις πρώτες γενιές και μέχρι την είσοδο στη πνευμονική περιοχή φαίνεται να επιδρά περισσότερο από το μηχανισμό της διάχυσης.

Τέλος, για διάμετρο σωματιδίων 7 μm παρατηρείται ότι η τιμή του αριθμού Stokes στις πρώτες γενιές είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τους άλλους αριθμούς και επομένως στην αρχή του τραχειοβρογχικού δένδρου ο κύριος μηχανισμός εναπόθεσης είναι με αδρανειακή πρόσκρουση. Τα σωματίδια είναι αρκετά μεγάλα, καθώς ο αέρας κινείται με μεγάλη ταχύτητα, δεν προλαβαίνουν στις διακλαδώσεις να προσαρμοστούν στη νέα κατεύθυνση της ροής και προσκρούουν στα τοιχώματα των αεραγωγών. Επιπρόσθετα, η τιμή της σταθεράς της βαρύτητας αυξάνεται ραγδαία, πιο γρήγορα από τη περίπτωση σωματιδίων 1 μm, και επομένως στο υπόλοιπο τραχειοβρογχικό δένδρο η εναπόθεση πραγματοποιείται κυρίως με καθίζηση. Ο μηχανισμός της διάχυσης έχει σχεδόν μηδενική επίδραση για τόσο μεγάλου μεγέθους σωματίδια.

4.3 Επίδραση του καθαρισμού των αεραγωγών

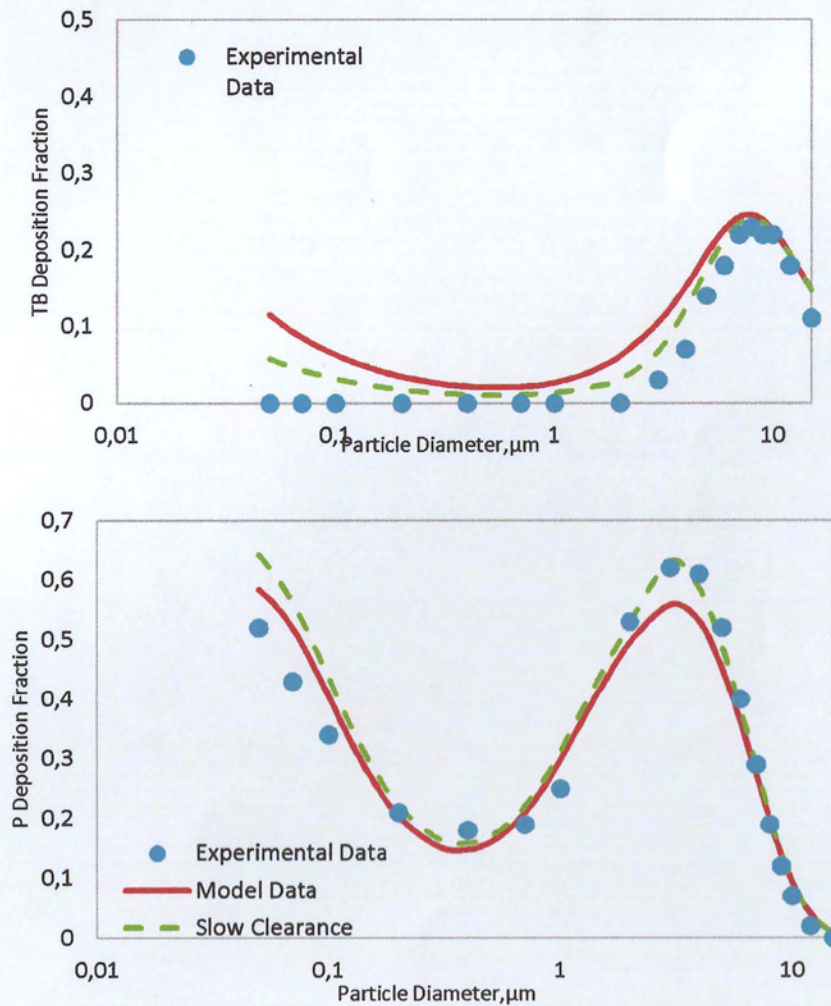
Στο συγκεκριμένο μοντέλο έχει θεωρηθεί ότι τα σωματίδια εναποτίθενται όταν έρθουν σε επαφή με τα τοιχώματα του αεραγωγού. Ωστόσο, στη πραγματικότητα ένα μέρος των σωματιδίων μπορεί να παγιδευτεί είτε στη βλέννα, είτε στο στρώμα του

επιφανειοδραστικού και στη συνέχεια αργά ή γρήγορα μέσω του καθαρισμού να απομακρυνθεί από τον αεραγωγό (slow or fast clearance). Σύμφωνα με τον ICRP (1994) μπορεί να υπολογιστεί ο συντελεστής αργού καθαρισμού στη τραχειοβρογχική περιοχή ως

$$f_{sl} = 0.5 \exp[-0.63(d_p - 2.5)] \quad , d_p \geq 2.5 \mu m \quad (4.1)$$

$$f_{sl} = 0.5 \quad , d_p < 2.5 \mu m \quad (4.2)$$

Στα παρακάτω διαγράμματα φαίνεται η επίδραση του φαινομένου για το μοτίβο της μέσης αναπνοής.



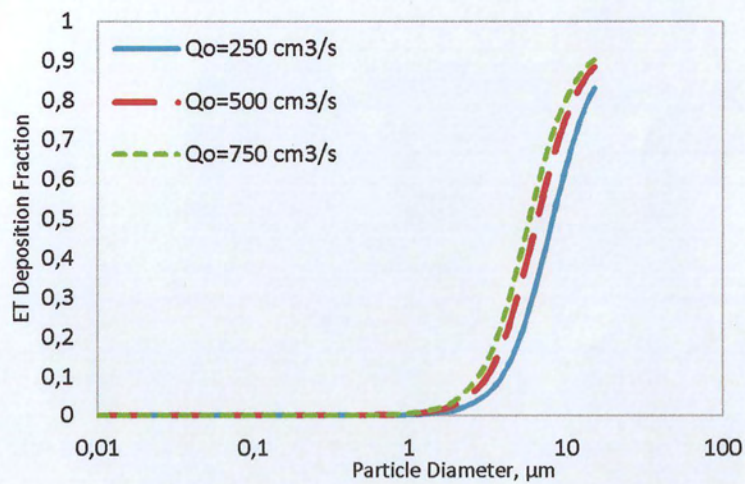
Σχήμα 4.11 Επίδραση Καθαρισμού (α) στη τραχειοβρογχική και (β) στη πνευμονική περιοχή.

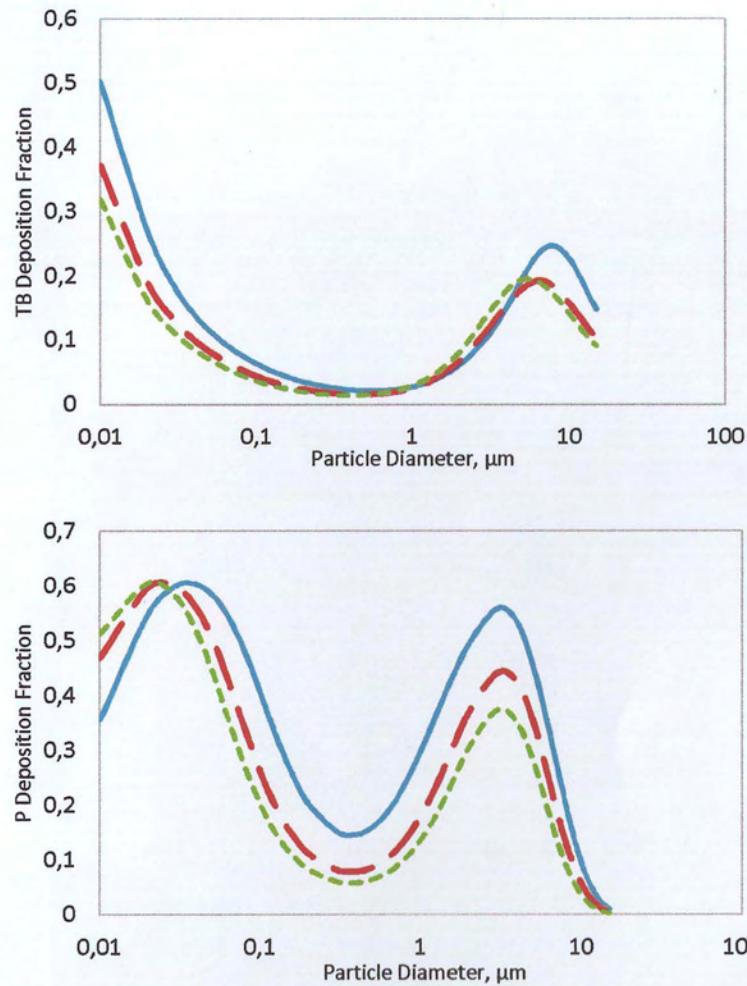
4.4 Παραμετρική μελέτη αποτελεσμάτων

Τα αποτελέσματα του συγκεκριμένου μοντέλου εξαρτώνται από διάφορες παραμέτρους. Στη παρούσα παράγραφο πραγματοποιήθηκε παραμετρική μελέτη για τον προσδιορισμό της επίδρασης της ογκομετρικής παροχής Q_0 , του αναπνεόμενου όγκου TV, της διαμέτρου της κυψελίδας D_a και της παραμέτρου C_A .

4.4.1 Επίδραση της ογκομετρικής παροχής Q_0

Αρχικά μελετήθηκε η επίδραση της ογκομετρικής παροχής. Θεωρήθηκε ότι αναπνεόμενος όγκος TV είναι σταθερός και ίσος με 1000 cm^3 . Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για την εναπόθεση στις τρεις περιοχές της αναπνευστικής οδού για ογκομετρική παροχή $Q_0 = 250, 500$ και $750 \text{ cm}^3/\text{s}$.





Σχήμα 4.12 Η εναπόθεση για σταθερό αναπνεόμενο όγκο $TV= 1000\text{cm}^3$ και για ογκομετρική παροχή 250, 500 και $750 \text{ cm}^3/\text{s}$ στην (α) εκτός θώρακα, (b) τραχειοβρογχική και (c) πνευμονική περιοχή.

Σύμφωνα με τα παραπάνω διαγράμματα, η εναπόθεση στην εκτός θώρακα περιοχή, για τα σωματίδια διαμέτρου μικρότερης του $1\mu\text{m}$ δεν φαίνεται να επηρεάζεται. Ωστόσο για μεγαλύτερα σωματίδια αυξάνεται περισσότερο όταν αυξάνεται η ογκομετρική παροχή. Αύξηση της ογκομετρικής παροχής σημαίνει αύξηση της ταχύτητας και επομένως τα σωματίδια είναι πιο εύκολο στις διακλαδώσεις να εκτραπούν από τη τροχιά που έπρεπε να ακολουθήσουν και να προσκρούσουν στα τοιχώματα των αεραγωγών. Επομένως με αύξηση της ογκομετρικής παροχής ευνοείται ο μηχανισμός της αδρανειακής πρόσκρουσης.

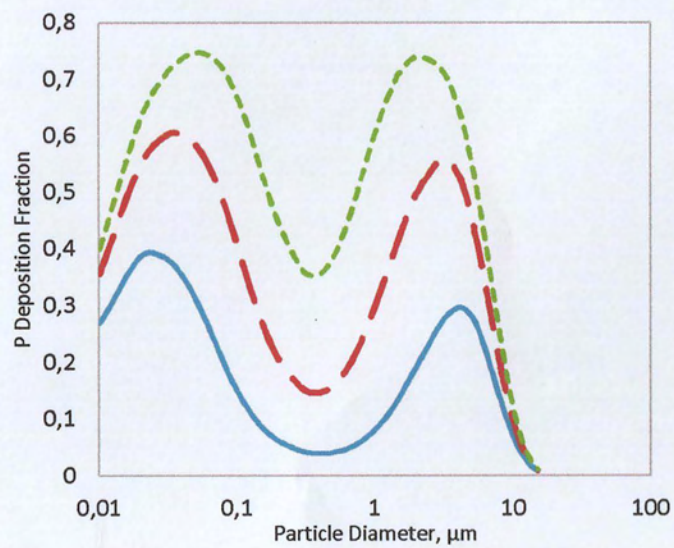
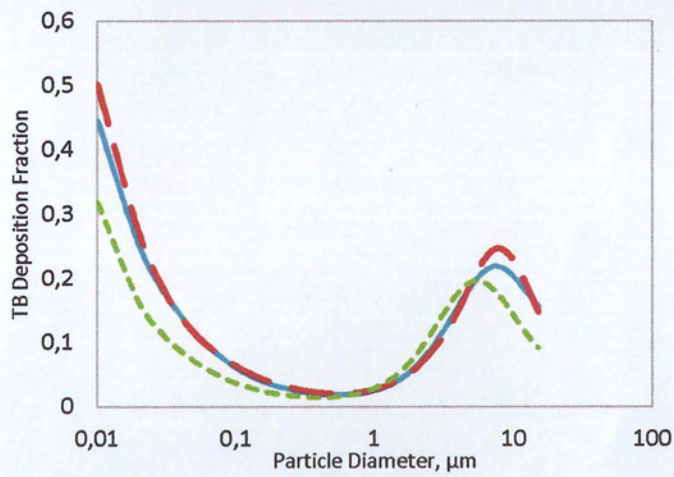
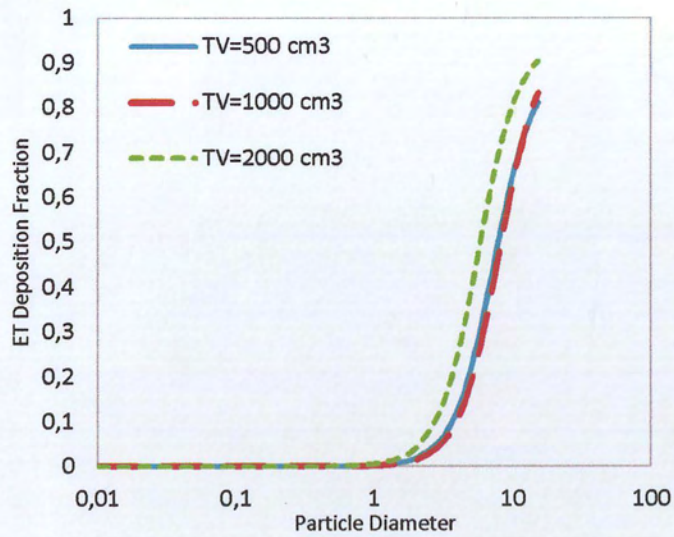
Προχωρώντας στην τραχειοβρογχική περιοχή, παρατηρείται ότι η χαμηλότερη ογκομετρική παροχή ευνοεί καλύτερα τα μικρότερα σωματίδια μεγέθους έως και $0.1\mu\text{m}$. Ο αέρας κινείται πιο αργά στους αεραγωγούς και τα σωματίδια έχουν περισσότερο χρόνο

για να διαχυθούν και να εναποτεθούν στα τοιχώματα των αεραγωγών, ευνοείται δηλαδή ο μηχανισμός της διάχυσης και της βαρύτητας. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και για τα αρκετά μεγάλα σωματίδια που πλησιάζουν τη διάμετρο των 10μm, καθώς ο αέρας κινείται αργά τα σωματίδια δεν προλαβαίνουν να διαφύγουν από τον αεραγωγό και να εισέλθουν στην επόμενη γενιά και εναποτίθενται στα τοιχώματα του αεραγωγού λόγω βαρύτητας. Επομένως, για εναπόθεση στη τραχειοβρογχική περιοχή είναι πιο επιθυμητή η χαμηλή ογκομετρική παροχή δηλαδή η μεγαλύτερης διάρκειας αναπνοή.

Τέλος, στην πνευμονική περιοχή, παρατηρείται επίσης ότι επιτυγχάνεται μεγαλύτερη εναπόθεση με μικρότερη ογκομετρική περιοχή. Εκτός από τα σωματίδια με σωματίδια κοντά στα 0.01μm, για μεγαλύτερα σωματίδια φαίνεται ότι προτιμάται μια πιο αργή αναπνοή. Η εναπόθεση για διαμέτρους κοντά στα 10μm φαίνεται να έχει τις ίδιες τιμές, το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι τα σωματίδια έχουν προλάβει και έχουν εναποτεθεί είτε στην εκτός θώρακα είτε στη τραχειοβρογχική περιοχή.

4.4.2 Επίδραση του αναπνεόμενου όγκου TV

Στη προηγούμενη παράγραφο παρατηρήθηκε ότι με πιο αργή αναπνοή, δηλαδή με μικρότερη ογκομετρική παροχή επιτεύχθηκε μεγαλύτερη εναπόθεση στη τραχειοβρογχική και πνευμονική περιοχή. Επομένως, για τη μελέτη της επίδρασης του αναπνεόμενου όγκου TV θεωρήθηκε ότι η ογκομετρική παροχή είναι σταθερή και ίση με $Q_0 = 250 \text{ cm}^3/\text{s}$. Στα διαγράμματα που ακολουθούν παρουσιάζεται η εναπόθεση στις τρεις περιοχές της αναπνευστικής οδού για τρεις τιμές του αναπνεόμενου όγκου TV=500,1000 και 2000 cm^3 .



Σχήμα 4.13 Η εναπόθεση για σταθερή ογκομετρική παροχή $250\text{cm}^3/\text{s}$ και για αναπνεόμενο όγκο $TV= 500, 1000$ και 2000 cm^3 στην (a) εκτός θώρακα, (b) τραχειοβρογχική και (c) πνευμονική περιοχή.

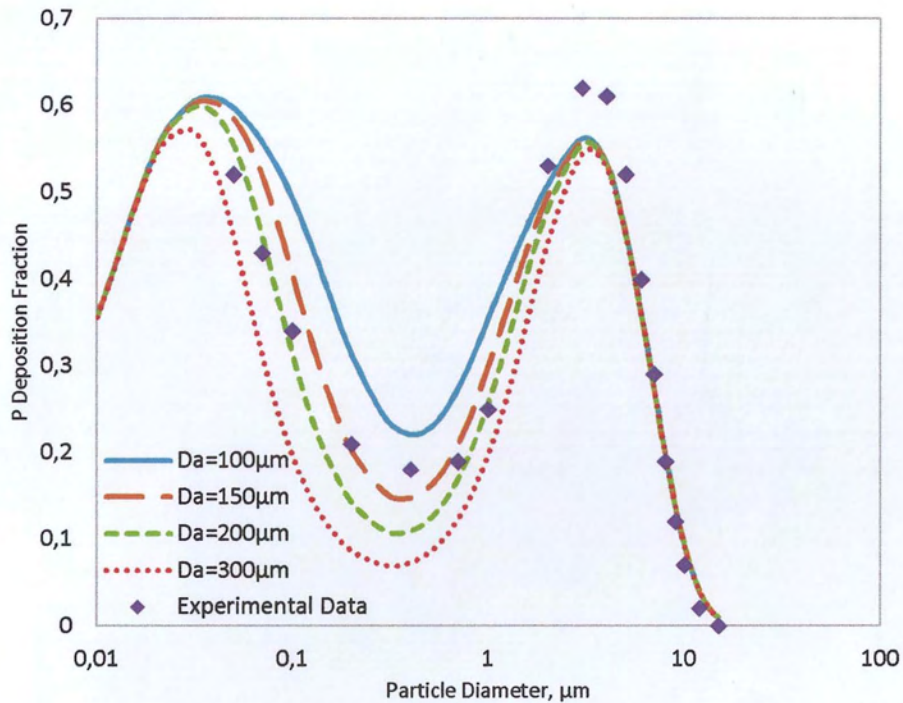
Στην εκτός θώρακα περιοχή παρατηρείται ότι για μεγαλύτερο αναπνεόμενο όγκο η εναπόθεση αρχίζει να αυξάνεται από σχετικά μικρά σωματίδια κοντά στα 1-2 μm . Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο χρόνος της αναπνοής είναι αρκετά μεγάλος και τα σωματίδια προλαβαίνουν να εναποτεθούν λόγω βαρύτητας στα επιμέρους πολύπλοκης γεωμετρίας τμήματα του αεραγωγού. Για τα σωματίδια μικρότερα του 1 μm ο αναπνεόμενος όγκος δεν επηρεάζει την εναπόθεση στην εκτός θώρακα περιοχή.

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα για την εναπόθεση στην τραχειοβρογχική περιοχή, είναι εμφανές ότι δεν προτιμάται ο μεγάλος αναπνεόμενος όγκος για τα πιο μικρά σωματίδια απ' το 0.1 μm αλλά και για τα σωματίδια με διάμετρο κοντά στα 10 μm . Για μικρότερες τιμές του αναπνεόμενου όγκου, η εναπόθεση στη τραχειοβρογχική περιοχή εμφανίζει μικρές αποκλίσεις.

Ωστόσο, η επίδραση του αναπνεόμενου όγκου φαίνεται να είναι αρκετά μεγάλη στην πνευμονική περιοχή, καθώς τα αποτελέσματα εμφανίζουν μεγάλες αποκλίσεις μεταξύ τους. Μεγαλύτερος αναπνεόμενος όγκος έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της εναπόθεσης σε όλο σχεδόν το εύρος των σωματιδίων. Η ελάχιστη εναπόθεση επιτυγχάνεται με μικρότερο αναπνεόμενο όγκο, ενώ ο αναπνεόμενος όγκος δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στα σωματίδια διαμέτρου κοντά στα 10 μm καθώς το μεγαλύτερο μέρος τους έχει ήδη εναποτεθεί και δεν προλαβαίνει να εισέλθει στην πνευμονική περιοχή.

4.4.3 Επίδραση της διαμέτρου των κυψελίδων D_a

Στα αποτελέσματα είχε θεωρηθεί ότι η διάμετρος των κυψελίδων είναι ίση με 150 μm . Θεωρώντας για μια ακόμη φορά, το μοτίβο της μέσης αναπνοής στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζεται η εναπόθεση στην πνευμονική περιοχή για διαμέτρους κυψελίδων $D_a = 100, 150, 200$ και 300 μm .

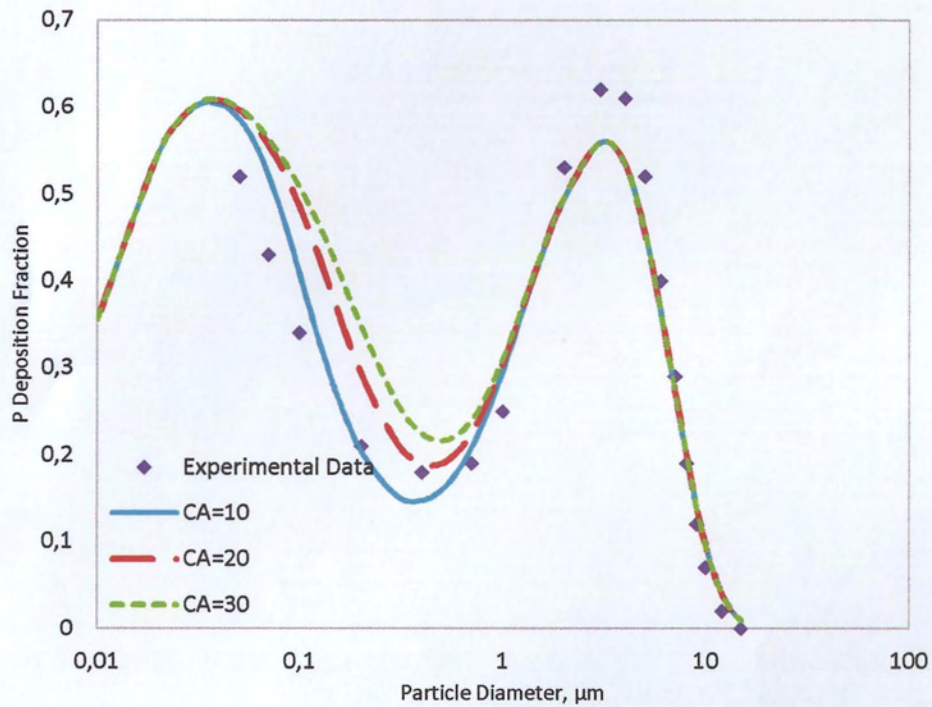


Σχήμα 4.14 Εναπόθεση στην πνευμονική περιοχή για τιμές της διαμέτρου κυψελίδων 100, 150, 200 και 300μm.

Όπως παρατηρείται από το παραπάνω διάγραμμα το μέγεθος της κυψελίδας δεν επιδρά στην εναπόθεση των μεγαλύτερων σωματιδίων με διάμετρο κοντά στα 10μm καθώς τα περισσότερα αιωρούμενα σωματίδια έχουν ήδη εναποτεθεί στην εκτός θώρακα και στη τραχειοβρογχική περιοχή και αυτή η παράμετρος δεν παρουσιάζει σπουδαίο ρόλο. Ωστόσο, για μικρότερες διαμέτρους σωματιδίων η εναπόθεση παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις για τις ίδιες συνθήκες ροής. Παρατηρείται ότι τα πειραματικά δεδομένα είναι πιο κοντά στα αποτελέσματα για διάμετρο κυψελίδας 100, 150 και 200μm, ενώ τα αποτελέσματα για διάμετρο 300μm παρεκκλίνουν αρκετά από τα πραγματικά δεδομένα. Επιπρόσθετα, η παράμετρος αυτή δεν φαίνεται να διορθώνει το πρόβλημα υποεκτίμησης του μοντέλου στο τοπικό μέγιστο για σωματίδια διαμέτρου 7μm καθώς όλες οι τιμές διαμέτρου κυψελίδας συγκλίνουν στη συγκεκριμένη περιοχή. Τα πειραματικά δεδομένα προσεγγίζουν καλύτερα τη καμπύλη όπου η τιμή της διαμέτρου κυψελίδων είναι 150μm.

4.4.4 Επίδραση της παραμέτρου C_A

Στα αποτελέσματα ως τώρα είχε θεωρηθεί ότι η αδιάστατη παράμετρος C_A είχε τιμή 10. Για το μοτίβο της μέσης αναπνοής και για διάμετρο κυψελίδων ίση με 150 μm στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζεται η εναπόθεση στην πνευμονική περιοχή για τιμές της παραμέτρου $C_A = 10, 20$ και 30.



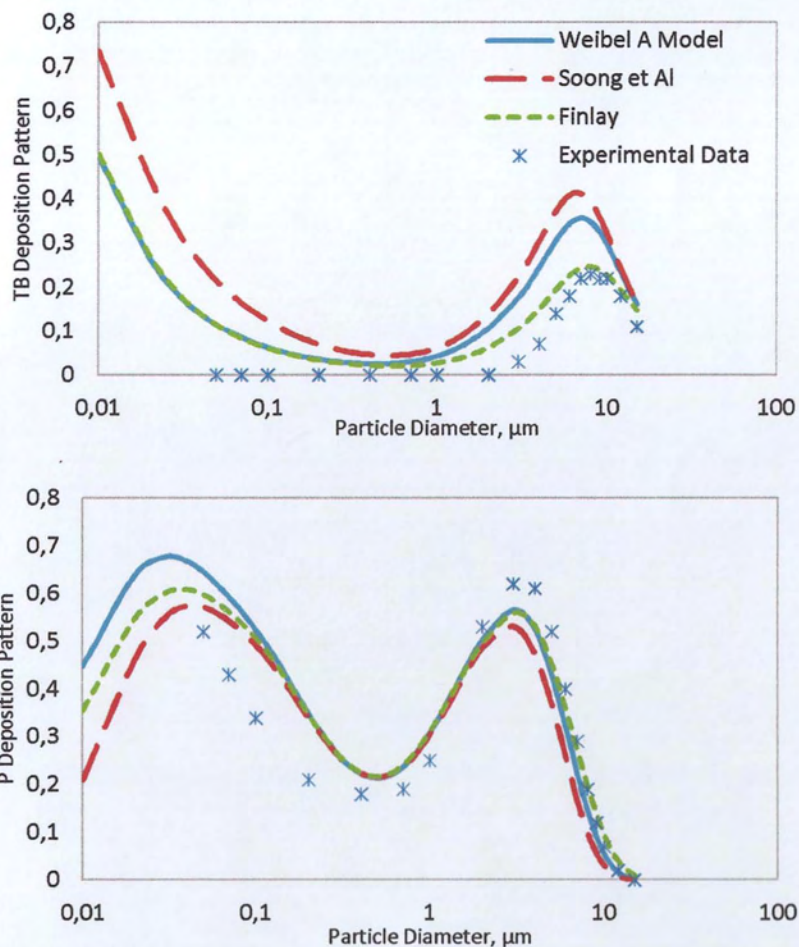
Σχήμα 4.15 Υπολογισμός της εναπόθεσης στη πνευμονική περιοχή για τιμές της παραμέτρου $CA = 10, 20$ και 30.

Η παράμετρος C_A όπως και η διάμετρος κυψελίδας δεν φαίνεται να επηρεάζει την εναπόθεση για σωματίδια με διάμετρο που προσεγγίζει τα 10 μm . Ωστόσο, για σωματίδια μικρότερης διαμέτρου τα αποτελέσματα παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις και ιδιαίτερα για διαμέτρους σωματιδίων μεταξύ 0.1 και 1 μm . Τα πειραματικά δεδομένα προσεγγίζουν αρκετά τις καμπύλες για $C_A = 10$ και 20. Η καμπύλη που εφαρμόζει καλύτερα είναι για $C_A = 10$ όπου εμφανίζονται οι μικρότερες αποκλίσεις.

4.5 Σύγκριση προτεινόμενων μορφολογικών μοντέλων

Μέχρι τώρα για τον προσδιορισμό της εναπόθεσης χρησιμοποιήθηκε το μορφολογικό μοντέλο που προτείνεται από τον Finlay, ωστόσο υπάρχουν και άλλα μορφολογικά μοντέλα κάποια από τα οποία αναφέρονται στο Παράρτημα Α.

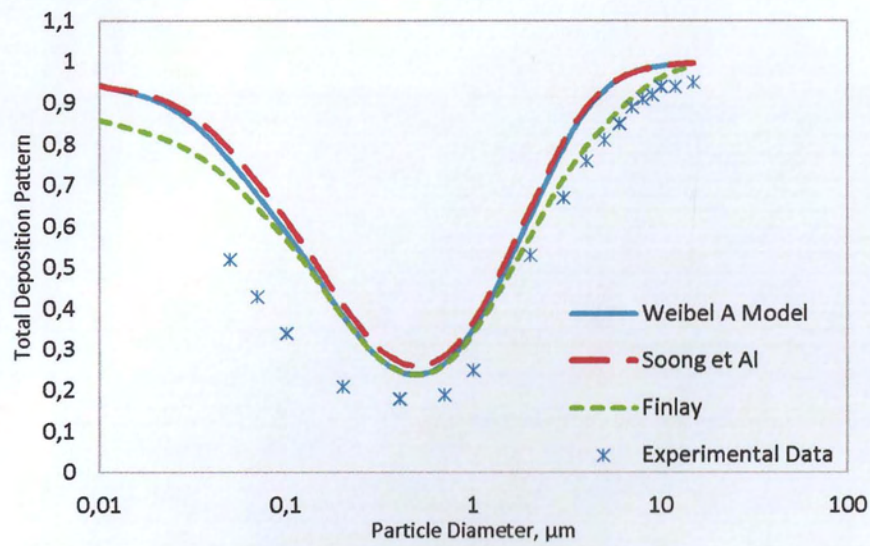
Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για το μοντέλο Α του Weibel (1963) σε FRC 31 και των Soong et al σε FRC 3.21 Στη συγκεκριμένη παράγραφο θα γίνει μια σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των 3 μορφολογικών μοντέλων σε σχέση με τα πειραματικά δεδομένα.



Σχήμα 4.16 Σύγκριση των τριών μορφολογικών μοντέλων στην (α) τραχειοβρογχική και (β) πνευμονική περιοχή.

Παρατηρείται ότι στη τραχειοβρογχική περιοχή το μοντέλο του Finlay είναι εκείνο που προσεγγίζει περισσότερο τα πειραματικά αποτελέσματα, καθώς τα άλλα μοντέλα παρουσιάζουν μεγαλύτερες αποκλίσεις. Στη πνευμονική περιοχή, τα μοντέλα έχουν

πολύ μικρές αποκλίσεις μεταξύ τους. Ωστόσο, για σωματίδια διαμέτρου μικρότερης του 0.1 μm παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές.



Σχήμα 4.17 Υπολογισμός ολικής εναπόθεσης με τα τρία μορφολογικά μοντέλα.

Από το διάγραμμα της ολικής εναπόθεσης παρατηρείται ότι και τα τρία μορφολογικά μοντέλα υπερεκτιμούν τα αποτελέσματα και ιδιαίτερα για σωματίδια διαμέτρου μικρότερης του 1 μm , ωστόσο για μεγαλύτερες διαμέτρους το μοντέλο του Finlay και του Weibel φαίνεται να προσεγγίζουν καλύτερα τα αποτελέσματα.

Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα

Η λεπτομερής μοντελοποίηση της ροής του αέρα και της εναπόθεσης των σωματιδίων στους πνεύμονες είναι αρκετά περίπλοκη, ωστόσο με αρκετές παραδοχές αναπτύχθηκε ένα μοντέλο για την εναπόθεση σωματιδίων αρκετά απλουστευμένο. Στους αεραγωγούς η εναπόθεση με βάση τους τρεις μηχανισμούς εναπόθεσης είναι δυνατό να προσδιοριστεί χρησιμοποιώντας τους αντίστοιχους αδιάστατους αριθμούς. Η εναπόθεση στις κυψελίδες κάθε γενιάς βασίζεται στην υπόθεση της πλήρους ανάμιξης. Η μεταφορά μάζας καθοδηγείται από τη μόνιμη διαστολή και συστολή των κυψελίδων και αγνοείται η αξονική ανάμιξη. Η εναπόθεση στον όγκο των κυψελίδων κάθε γενιάς περιγράφεται από ισοζύγια μάζας για το μηχανισμό της βαρυτικής καθίζησης και της κίνησης Brown.

Τα αποτελέσματα του μοντέλου επαληθεύτηκαν με παλαιότερα πειραματικά δεδομένα (Heyder et al, 1986) για διάφορα μοτίβα ροής και παρατηρήθηκε ότι η εναπόθεση σωματιδίων περιγράφεται ικανοποιητικά για διαμέτρους σωματιδίων μεγαλύτερες του 0.1μm στις τρεις περιοχές της αναπνευστικής οδού: εκτός θώρακα, τραχειοβρογχική και πνευμονική περιοχή.

Στη συνέχεια μελετήθηκε η επίδραση των τριών μηχανισμών εναπόθεσης, με βάση τους χαρακτηριστικούς αδιάστατους αριθμούς, για διάφορες διαμέτρους σωματιδίων. Ο μηχανισμός της αδρανειακής πρόσκρουσης επιδρά περισσότερο στις πρώτες γενιές του τραχειοβρογχικού δένδρου, όπου η ταχύτητα του αέρα στους αεραγωγούς είναι αρκετά υψηλή σε σχέση με το υπόλοιπο τραχειοβρογχικό δένδρο και ιδιαίτερα στα μεγαλύτερης διαμέτρου σωματίδια. Η εναπόθεση λόγω βαρύτητας επιδρά κυρίως στους αεραγωγούς όπου η ταχύτητα τους είναι σχετικά μικρή, επομένως τα σωματίδια έχουν αρκετό χρόνο ώστε να προλάβουν να εναποτεθούν στα τοιχώματα των αεραγωγών, και η συμβολή της είναι ακόμη μεγαλύτερη με την αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων. Τέλος, ο μηχανισμός της εναπόθεσης σωματιδίων λόγω της κίνησης Brown έχει σημαντική επίδραση για τα πολύ μικρά σωματίδια και κυρίως στους αεραγωγούς της πνευμονικής γενιάς.

Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε παραμετρική μελέτη των αποτελεσμάτων για διάφορες παραμέτρους για εύρος διαμέτρου σωματιδίων από 0.01 μm έως 15 μm . Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η χαμηλότερη ογκομετρική παροχή, δηλαδή η πιο αργή ροή, ευνοούσε καλύτερα την εναπόθεση στο τραχειοβρογχικό δένδρο με καθίζηση και διάχυση, ενώ για υψηλότερη πραγματοποιείται αύξηση της εναπόθεσης τόσο στην εκτός θώρακα περιοχή αλλά και στις πρώτες γενιές του τραχειοβρογχικού δένδρου λόγω αδρανειακής πρόσκρουσης. Όσον αφορά τον αναπνεόμενο όγκο, για το τραχειοβρογχικό δένδρο προτιμάται ο μεγαλύτερος αναπνεόμενος όγκος. Επιπρόσθετα, συγκρίθηκαν οι διάφορες τιμές της διαμέτρου κυψελίδας και της αδιάστατης παραμέτρου C_A , που συνδέεται με το πάχος του οριακού στρώματος για τη διάχυση, με τα πειραματικά δεδομένα και βρέθηκε ότι και οι τιμές αυτών των παραμέτρων παίζουν σημαντικό ρόλο στην εναπόθεση για σωματίδια από 0.05 έως 7 μm .

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτού του μοντέλου είναι αρκετά ικανοποιητικά με τα αντίστοιχα πειραματικά δεδομένα. Με τις κατάλληλες αλλαγές η μοντελοποίηση μπορεί να τροποποιηθεί για απλές αλλά μη σταθερές συνθήκες ροής. Επιπρόσθετα, θα μπορούσε μελλοντικά να ληφθεί υπόψιν και η ανάμιξη των σωματιδίων, διαμέτρου μικρότερης των 0.1 μm , στον αέρα που δεν περιλαμβάνεται στην παρούσα εργασία. Γενικότερα, η μελέτη των πνευμονικών ροών καθώς και η εναπόθεση των aerosol αποτελούν ένα σχετικά νέο κλάδο, ο οποίος έχει ακόμα πολλά να προσφέρει στην επιστημονική κοινότητα.

Βιβλιογραφία

- [1] [1]Bailey, M.R., E. Ansoborlo, G. ETHERINGTON, D. Gregoratto, R. Guilmette, J. Marsh, F. Paquet, and J. Smith. 2008. "Proposal Updating of the ICRP Human Respiratory Tract Model". In *12th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA), Buenos Aires*, 19-24.
- [2] Choi and Kim. 2007. "Mathematical Analysis of Particle Deposition in Human Lungs: An Improved Single Path Transport Model." *Inhalation Toxicology*, 19: 925-939.
- [3] Egan, M. J., W. Nixon, N. I. Robinson, A. C. James and R. F. Phalen. 1989. "Inhaled aerosol transport and deposition calculations for the ICRP task group." *Journal of Aerosol Science*, 20(8): 1301-1304.
- [4] Finlay, W. H. 2001. *The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols as Introduction*. San Diego: Academic Press.
- [5] Gourgoulanis, K., Z. Daniil, S. Georgakakou, and V. Bontozoglou. 2015. to be submitted.
- [6] Grotberg, J. B. 2011. "Respiratory Fluid Mechanics." *Physics of Fluids* 23. doi: 10.1063/1.3517737.
- [7] Grotberg, J. B., Hirschl, R. B., H. Wei, K. Fujioka. 2011. "A Model of Flow and Surfactant Transport in an Oscillatory Alveolus Partially Filled with Liquid." *Physics of Fluids* 17. doi: 10.1063/1.1830487.
- [8] 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 Thoracic Society* 1 (4): 315-20. doi: 10.1513/pats.200409-046TA.
- [9] Heyder, J., J. Gebhart, G. Rudolf, Ch. F. Schiller, and W. Stahlhofen. 1986. "Deposition of Particles in the Human Respiratory Tract in the Size Range 0.005-15Mm." *Journal of Aerosol Science* 17 (5): 811-25.
- [10] ICRP. 1994. "Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection." ICRP Publication 66, *Annals of the ICRP* 24(1-3), Elsevier Science Ltd., Oxford.
- [11] Kleinstreuer, C., and Z. Zhang. 2010. "Airflow and Particle Transport in the Human Respiratory System." *Annual Review of Fluid Mechanics* 42 (1): 301-34. doi:10.1146/annurev-fluid-121108-145453.
- [12] Longest, P. W, and L. T. Holbrook. 2012. "In Silico Models of Aerosol Delivery to the Respiratory Tract- Development and Applications." *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (4): 296-311. doi: 10.1016/j.addr.2011.05.09.
- [13] Martonen, T. B., 1993. "Mathematical Model for the Selective Deposition of Inhaled Pharmaceuticals." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 82 (12): 1191-99.

- [14] Muller, P.-A. 2011. "Mathematical Modelling of Particle Transport and Deposition in the Acinar Region of the Lung." Paris Est. <http://www.theses.fr/2011PEST1106>.
- [15] Nikiforov, A. L., and R. B. Schesinger, 1985. "Morphometric Variability of the Human Upper Bronchial Tree." *Respiratory Physiology* 59: 289-99.
- [16] Nixon W., and M. J. Egan, 1987. "Modelling Study of Regional Deposition of Inhaled Aerosols with Special Reference to Effects of Ventilation Asymmetry." *Journal of Aerosol Science* 18: 563-79.
- [17] Olson, D. E., G. A. Dart, and G. F. Filley, 1970. "Pressure Drop and Fluid Flow Regime of Air Inspired into the Human Lung." *Journal of Applied Physiology* 28:482-94.
- [18] Parker, H., K. Horsfield, and G. Cumming, 1971. "Morphology of Distal Airways in the Human Lung." *Journal of Applied Physiology* 31: 386-91.
- [19] Qunjer, P. H., 1983. "Standardized Lung Function Testing." *B. Eur. Physiopath. Res.* 19: 94.
- [20] Rudolf, G., J. Gebhart, J. Heyder, Ch. F. Schiller, and W. Stahlhofen, 1986. "An Empirical Formula Describing Aerosol Deposition in Man for any Particle Size." *Journal of Aerosol Science* 17: 350-55.
- [21] Sturm, R., and W. Hofmann, 2004. "Stochastic Simulation of Alveolar Particle Deposition in Lungs Affected by Different Types of Emphysema." *Journal of Aerosol Medicine* 17: 357-72.
- [22] Taulbee, D. B. AND C. P. Yu, 1975. "A Theory of Aerosol Deposition in the Human Respiratory Tract." *Journal of Applied Physiology* 38: 77-85.
- [23] Tsuda, A., F. S. Henry, and J. P. Butler. 2008. "Gas and Aerosol Mixing in the Acinus." *Respiratory Physiology & Neurobiology* 163 (1-3): 139-49. doi: 10.1016/j.resp.2008.02.01.
- [24] West, J. B., 2012. *Respiratory Physiology The Essentials*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- [25] Yeh, H., and G. M. Schum, 1980. "Model of human lung airways and their application to inhaled particle deposition." *B. Math. Biol.* 42: 461-80.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παράρτημα Α

Weibel A Model (1963) scaled to FRC=3liters

Generation i	L_i (cm)	D_i (cm)	Cumulative Volume (cc)
0	10.260	1.539	19.070
1	4.070	1.043	25.640
2	1.624	0.710	28.640
3	0.650	0.479	29.500
4	1.086	0.385	31.700
5	0.915	0.299	33.760
6	0.769	0.239	35.950
7	0.650	0.197	38.390
8	0.547	0.159	41.140
9	0.462	0.132	44.390
10	0.393	0.111	48.260
11	0.333	0.093	53.010
12	0.282	0.081	59.140
13	0.231	0.070	66.260
14	0.197	0.063	77.140
15	0.171	0.056	90.700
16	0.141	0.051	190.260
17	0.121	0.046	139.320
18	0.100	0.043	190.610
19	0.085	0.040	288.170
20	0.071	0.038	512.950
21	0.060	0.037	925.250
21	0.050	0.035	1694.170
23	0.043	0.035	3000.

Soong et al model scaled to FRC=3.2 liters

Generation i	L_i (cm)	D_i (cm)	Cumulative Volume (cc)
--------------	------------	------------	------------------------

0	10.494	1.574	20.423
1	4.163	1.067	27.866
2	1.662	0.726	30.616
3	0.665	0.490	31.617
4	1.111	0.394	33.778
5	0.936	0.306	35.981
6	0.787	0.245	38.353
7	0.665	0.201	41.056
8	0.560	0.163	44.033
9	0.472	0.135	47.477
10	0.402	0.114	51.659
11	0.341	0.095	56.644
12	0.289	0.083	63.052
13	0.236	0.072	70.864
14	0.201	0.065	81.703
15	0.175	0.058	96.854
16	0.144	0.052	116.896
17	0.123	0.047	149.054
18	0.102	0.044	203.731
19	0.087	0.041	306.058
20	0.073	0.039	578.433
21	0.061	0.038	1015.012
21	0.052	0.036	1826.822
23	0.044	0.036	3206.620

Finlay model scaled to FRC=3Liters

Generation i	L_i (cm)	D_i (cm)	Cumulative Volume (cc)
0	12.456	1.810	32.050
1	3.614	1.414	43.401
2	2.862	1.115	54.572
3	2.281	0.885	65.786
4	1.780	0.706	76.918
5	1.126	0.565	85.948
6	0.897	0.454	95.237
7	0.828	0.364	106.236
8	0.745	0.286	118.458
9	0.653	0.218	130.922
10	0.555	0.162	142.711
11	0.454	0.121	153.381
12	0.357	0.092	163.119

13	0.277	0.073	172.644
14	0.219	0.061	183.130
15	0.134	0.049	204.967
16	0.109	0.048	239.898
17	0.091	0.039	284.101
18	0.081	0.037	357.893
19	0.068	0.035	474.046
20	0.068	0.033	689.872
21	0.068	0.030	1067.707
21	0.065	0.028	1742.742
23	0.073	0.024	3000.

Παράρτημα Β

Πειραματικά Δεδομένα του Heyder(1986)

Particle Diameter (μm)	Shallow Breathing Pattern 250 (cc)/s mean flow rate 8 s breathing cycle period 1000 (cc) tidal volume				Intermediate Breathing Pattern 250 (cc)/s mean flow rate 4 s breathing cycle period 500 (cc) tidal volume			
	T	ET	TB	P	T	ET	TB	P
0.005	0.82				0.67			
0.007	0.81				0.65			
0.010	0.80				0.62			
0.020	0.74				0.52			
0.030	0.67				0.44			
0.050	0.52	0.00	0.00	0.52	0.33	0.00	0.00	0.33
0.070	0.43	0.00	0.00	0.43	0.27	0.00	0.00	0.27
0.100	0.34	0.00	0.00	0.34	0.21	0.00	0.00	0.21
0.200	0.21	0.00	0.00	0.21	0.13	0.00	0.00	0.13
0.400	0.18	0.00	0.00	0.18	0.11	0.00	0.00	0.11
0.700	0.19	0.00	0.00	0.19	0.12	0.00	0.00	0.12
1	0.25	0.00	0.00	0.25	0.15	0.00	0.00	0.15
2	0.53	0.00	0.00	0.53	0.28	0.02	0.01	0.25
3	0.67	0.02	0.03	0.62	0.44	0.08	0.04	0.32
4	0.76	0.08	0.07	0.61	0.56	0.16	0.07	0.33
5	0.81	0.15	0.14	0.52	0.65	0.24	0.11	0.30
6	0.85	0.27	0.18	0.40	0.72	0.34	0.15	0.23
7	0.89	0.38	0.22	0.29	0.78	0.43	0.18	0.17
8	0.91	0.49	0.23	0.19	0.82	0.52	0.20	0.10
9	0.92	0.58	0.22	0.12	0.84	0.59	0.19	0.06
10	0.93	0.65	0.22	0.06	0.86	0.65	0.17	0.04
12	0.94	0.74	0.18	0.02	0.87	0.74	0.12	0.01
15	0.95	0.84	0.11	0.00	0.89	0.81	0.08	0.00

Particle Diameter (μm)	Deep Breathing Pattern 750 (cc)/s mean flow rate 4 s breathing cycle period 1500 (cc)/s tidal volume
------------------------	---

	T	ET	TB	P
0.005	0.87			
0.007	0.86			
0.010	0.84			
0.020	0.72			
0.030	0.61			
0.050	0.45	0.00	0.00	0.45
0.070	0.36	0.00	0.00	0.36
0.100	0.25	0.00	0.00	0.25
0.200	0.14	0.00	0.00	0.14
0.400	0.11	0.00	0.00	0.11
0.700	0.12	0.00	0.00	0.12
1	0.15	0.00	0.00	0.15
2	0.39	0.01	0.01	0.37
3	0.63	0.08	0.05	0.50
4	0.77	0.21	0.11	0.45
5	0.86	0.40	0.17	0.29
6	0.90	0.52	0.20	0.18
7	0.93	0.61	0.22	0.10
8	0.95	0.69	0.21	0.05
9	0.96	0.77	0.17	0.02
10	0.97	0.82	0.14	0.01
12	0.98	0.89	0.09	0.00

Mean Flow Rate (cc)/s	125	250	250	500
Breathing Cycle Period (s)	16	16	12	4
Tidal Volume (cc)	1000	2000	1500	1000
Particle Diameter (μm)				
0.005	0.82	0.92	0.89	0.76
0.007	0.81	0.91	0.88	0.75
0.010	0.79	0.90	0.86	0.72
0.020	0.75	0.85	0.82	0.64
0.030	0.71	0.80	0.75	0.57
0.050	0.60	0.70	0.62	0.44
0.070	0.52	0.62	0.53	0.35
0.100	0.43	0.51	0.43	0.26
0.200	0.33	0.34	0.28	0.15
0.400	0.27	0.29	0.23	0.12
0.700	0.31	0.34	0.26	0.12
1	0.42	0.46	0.35	0.15

2	0.64	0.73	0.66	0.37
3	0.74	0.83	0.78	0.56
4	0.79	0.88	0.85	0.73
5	0.83	0.91	0.88	0.82
6	0.86	0.93	0.90	0.87
7	0.88	0.94	0.91	0.90
8	0.89	0.95	0.96	0.93



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ



004000125622