

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ



**ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΟΔΗΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΣΕ ΝΕΥΤΩΝΙΚΑ ΚΑΙ ΜΗ
ΝΕΥΤΩΝΙΚΑ ΡΕΥΣΤΑ**

ΚΑΡΒΕΛΑΣ Γ. ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

Μηχ/γος Μηχανικός Τ.Ε., MSc in Energy

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Θεόδωρος Καρακασίδης
Αντώνιος Λιακόπουλος

Ιωάννης Σαρρής

Βασίλειος Κανακούδης
Δημήτριος Κουμπογιάννης
Βασίλειος Μποντόζογλου
Ευστράτιος Τζιρτζιλιάκης

Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
Αναπλ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής
Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος
Αναπλ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, Μέλος
Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος
Αναπλ. Καθηγητής ΤΕΙ Δυτικής Ελλάδας, Μέλος

Φεβρουάριος - 2019

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει ως στόχο να προσθέσει νέα γνώση στον τομέα της μαγνητικής οδήγησης σωματιδίων, με σκοπό την αύξηση της απόδοσης των αντικαρκινικών φαρμάκων και τη μείωση των παρενεργειών της χημειοθεραπείας. Τα σωματίδια στα οποία έχει επικολληθεί αντικαρκινικό φάρμακο οδηγούνται σε περιοχές - στόχους με τη χρήση της μαγνητικής βαθμίδας και το φάρμακο αποκολλάται από την επιφάνειά τους, εξαιτίας του διαφορετικού *pH* μεταξύ του υγιούς ανθρώπινου οργανισμού και της καρκινικής περιοχής.

Τα προβλήματα για την επιτυχή υλοποίηση της μαγνητικής οδήγησης φαρμάκου σε συγκεκριμένες περιοχές είναι πάρα πολλά και αυτό οφείλεται στην πολυπλοκότητα του ανθρώπινου οργανισμού. Ένα από τα βασικά προβλήματα είναι η συμπεριφορά των μαγνητικών σωματιδίων κάτω από την επίδραση του μαγνητικού πεδίου. Η παρούσα εργασία μελετά με αριθμητικές μεθόδους τη συμπεριφορά μικροσωματιδίων και νανοσωματιδίων κάτω από την επίδραση διαφορετικών εντάσεων μόνιμων και μεταβαλλόμενων μαγνητικών πεδίων. Επιπλέον, με τη χρήση στρατηγικών βελτιστοποίησης μελετάται η αναγκαία μαγνητική βαθμίδα για την οδήγηση των σωματιδίων σε συγκεκριμένες περιοχές.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου, Δρ Καρακασίδη Θεόδωρο, για την πίστη του στις ικανότητές μου και τις καταλυτικές και συνεχείς επεμβάσεις του για την ολοκλήρωση της διατριβής.

Πολλές ευχαριστίες οφείλω στον Δρ Σαρρή Ιωάννη που με ενέπνευσε στην πορεία μου και για τις ατελείωτες ώρες συσκέψεων για την επίλυση των προβλημάτων που προέκυπταν κατά την διάρκεια της διδακτορικής διατριβής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή Α. Λιακόπουλο που αποδέχτηκε να είναι μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής και τα μέλη της Επταμελούς επιτροπής, καθηγητή Β. Κανακούδη, καθηγητή Β. Μποντόζογλου, Δ. Κουμπογιάννη, αναπληρωτή καθηγητή του πανεπιστημίου Δυτική Αττικής και τον κ. Ε. Τζιρτζιλιάκη, αναπληρωτή καθηγητή ΤΕΙ Δυτικής Ελλάδος, για τη συμμετοχή τους και τα εύστοχα σχόλιά τους που βελτίωσαν το τελικό κείμενο της διατριβής.

Επίσης, ειδικές ευχαριστίες οφείλω στον κ. Ν. Λαμπρόπουλο, Μηχανολόγο Μηχανικό, για την βοήθειά του στο ξεκίνημα της διδακτορικής διατριβής μου.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον αδελφό μου, Χαράλαμπο, που με ενθάρρυνε με υψηλούς στόχους. Στη μέλλουσα γυναίκα μου, Νάντια, για την υπομονή της και την κατανόησή της. Αφήνω επίτηδες για το τέλος τον αφανή ήρωα της ζωής μου, την μητέρα μου που της χρωστάω τη ζωή μου, τη συνείδησή μου και ό,τι καλό με χαρακτηρίζει.

Στον πατέρα μου που έφυγε νωρίς...

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος, επίσης γνωστός ως κακοήθης όγκος ή κακοήθες νεόπλασμα, είναι μία ομάδα ασθενειών που έχουν σχέση με την αφύσικη κυτταρική ανάπτυξη με πιθανότητα εισβολής ή διάδοσης σε άλλα μέρη του σώματος. Η καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων γίνεται με τη χρήση χημειοθεραπείας. Εξαιτίας της διάχυσης του φαρμάκου σε όλο τον οργανισμό, τόσο τα υγιή όσο και τα καρκινικά κύτταρα έρχονται σε επαφή με το αντικαρκινικό φάρμακο, με αποτέλεσμα την πρόκληση παρενεργειών, όπως πχ. η τοξικότητα στο νεφρό και στο συκώτι.

Για τη μείωση των παρενεργειών του φαρμάκου της χημειοθεραπείας, οι ερευνητές στα τέλη της δεκαετίας του '70 πρότειναν τη θεραπεία με τη μέθοδο της μαγνητικής οδήγησης νανοσωματιδίων που είναι επικαλυμμένα με φάρμακο. Τα σωματίδια εισάγονται στον οργανισμό μέσω ενός καθετήρα και οδηγούνται στην επιθυμητή περιοχή με τη χρήση μεγάλων βαθμίδων μαγνητικού πεδίου, που μπορεί να δημιουργηθούν από έναν μαγνητικό τομογράφο (*MRI*). Χρησιμοποιώντας την παραπάνω μέθοδο επιτυγχάνεται μείωση της ποσότητας φαρμάκου που εισέρχεται στον οργανισμό, εξαιτίας της μη διάχυσης του φαρμάκου στον ανθρώπινο οργανισμό αλλά της οδήγησης του σε στοχευόμενες περιοχές.

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η οδήγηση μικρο και νάνο σωματιδίων σε συγκεκριμένες περιοχές με την χρήση του μαγνητικού πεδίου. Δεδομένου ότι είναι αδύνατη η εφαρμογή μιας αναλυτικής μελέτης για την επίδραση του μαγνητικού πεδίου στα σωματίδια καθώς ανάλογα με τα υλικά από τα οποία είναι κατασκευασμένα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, αναπτύχθηκε ένα υπολογιστικό μοντέλο για την οδήγηση των σωματιδίων στις επιθυμητές περιοχές.

Η μοντελοποίηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μεθόδων της υπολογιστικής ρευστοδυναμικής (*Computational Fluid Dynamics*) με βασικά χαρακτηριστικά τις μη-μόνιμες και τρισδιάστατες προσομοιώσεις νευτωνικών και μη-νευτωνικών ροών σε αρτηρίες με διακλαδώσεις. Το πεδίο ροής προσδιορίστηκε από τη λύση της εξίσωσης *Navier – Stokes* όπου το μαγνητικό πεδίο μοντελοποιείται μέσω της δύναμης *Lorentz*. Για τη κίνηση των νανοσωματιδίων μέσα στη ροή χρησιμοποιήθηκαν διακριτές αριθμητικές μέθοδοι τύπου *Lagrange*. Για την επίλυση των εξισώσεων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό ανοικτού κώδικα *OpenFOAM*. Η οδήγηση των νανοσωματιδίων γίνεται με την επιλογή της κατάλληλης βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου (μέσα από ένα οριοθετημένο εύρος τιμών) που είναι σε κάθε χρονική στιγμή η καταλληλότερη για να τα οδηγήσει προς την επιθυμητή πλευρά. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιείται η μέθοδος βελτιστοποίησης *Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy (CMAES)*.

Για την επιτυχή ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής υλοποιήθηκαν σειρές προσομοιώσεων τόσο σε νευτωνικά όσο και σε μη-νευτωνικά διαλύματα με ροή σωματιδίων κάτω από την επίδραση μόνιμου και χωρικά μεταβαλλόμενο μαγνητικού πεδίου.

Για την μοντελοποίηση του μη-νευτωνικού ρευστού χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο *Carreau* του οποίου η σωστή λειτουργία εξακριβώθηκε με τη σύγκριση των υπολογιστικών με πειραματικά αποτελέσματα. Αναπτύχθηκε και εξακριβώθηκε η σωστή λειτουργία του

μοντέλου κίνησης και αλληλεπίδρασης των σωματιδίων με το μαγνητικό πεδίο μέσω σύγκρισης των υπολογιστικών αποτελεσμάτων με δημοσιευμένες πειραματικές μετρήσεις.

Εξαιτίας του μικρού όγκου των σωματιδίων, η απόκρισή τους στο μαγνητικό πεδίο είναι μικρή. Για το λόγο αυτό τα σωματίδια τα οποία προσομοιώθηκαν σε αυτή την διδακτορική διατριβή, επιλέχθηκαν να είναι κατασκευασμένα από παραμαγνητικό υλικό με αποτέλεσμα κάτω από την επίδραση του μόνιμου μαγνητικού πεδίου να σχηματίζουν συσσωματώματα και να αυξάνεται η απόκρισή τους στο μαγνητικό πεδίο.

Η αλληλεπίδραση των σωματιδίων και ο τρόπος συσσωμάτωσής τους εξακριβώθηκε μέσα από σειρές προσομοιώσεων υπό διαφορετικά μόνιμα και χωρικά μεταβαλλόμενα μαγνητικά πεδία σε σωματίδια διαφορετικού μεγέθους αλλά και υλικού κατασκευής. Αναλύθηκε η επίδραση της διαμέτρου των σωματιδίων στον σχηματισμό συσσωματωμάτων. Επίσης έγινε προσομοίωση διαφορετικών κατανομών διαμέτρου των σωματιδίων με σκοπό την εξακρίβωση της επίδρασης του μαγνητικού πεδίου στην οδήγηση των σωματιδίων. Διαφορετικές βαθμίδες του μαγνητικού πεδίου σε συνδυασμό με διαφορετικές εντάσεις του μόνιμου μαγνητικού πεδίου προσομοιώθηκαν σε μία προσπάθεια εύρεσης της επίδρασης της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου στην κίνηση των (μικρο και νάνο) σωματιδίων. Η επίδραση του νευτωνικού και μη-νευτωνικού ρευστού στην κίνηση και στην αλληλεπίδραση των σωματιδίων εξακριβώθηκε μέσω της σύγκρισης των υπολογιστικών αποτελεσμάτων.

Σκοπός της οδήγησης των σωματιδίων είναι η μεγιστοποίηση του ποσοστού των σωματιδίων που μπορούν να οδηγηθούν σε περιοχές-στόχους με τον έλεγχο και την κατάλληλη χρονική μεταβολή της μαγνητικής βαθμίδας για την οδήγηση μικρο και νάνο σωματιδίων τα οποία κινούνται μέσα σε διάλυμα σε γεωμετρικές με διακλαδώσεις. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, το μοντέλο που αναπτύχθηκε υπολογίζει ανά τακτά χρονικά διαστήματα το βέλτιστο μαγνητικό πεδίο για τη στρέψη των σωματιδίων προς την επιθυμητή κατεύθυνση. Για την πιστοποίηση των δυνατοτήτων του μοντέλου αλλά και για την εξακρίβωση των παραμέτρων που επηρεάζουν την οδήγηση των σωματιδίων σε περιοχές έγιναν προσομοιώσεις σε γεωμετρικές με διαφορετικές διαμέτρους, οι οποίες είχαν διακλαδώσεις. Εξετάστηκε η επίδραση της έντασης του μαγνητικού πεδίου στην οδήγηση των σωματιδίων, καθώς επίσης και του αριθμού των σωματιδίων, τα οποία κάθε φορά προσομοιώνονται. Επιπλέον, αναλύθηκε η επίδραση του αριθμού των αλλαγών και του εύρους έντασης της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου κατά την διαδικασία της οδήγησης. Τέλος, προσδιορίστηκε η επίδραση της ταχύτητας του ρευστού καθώς επίσης και ο ρόλος της διαμέτρου των αγωγών στην οδήγηση των σωματιδίων.

Η παρούσα έρευνα υλοποιήθηκε εν μέρει στο πλαίσιο του προγράμματος ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ 2011 της Γενικής Γραμματείας Έρευνας και Τεχνολογίας με τίτλο *NANOTHER* και αφορά τη *Βιολογική ενεργοποίηση νανοσωλήνων άνθρακα*. Το παραπάνω πρόγραμμα είχε σαν βασικό αντικείμενο την ενίσχυση της μαγνητικής απόκρισης των νανοσωλήνων άνθρακα με νανοσωματίδια με σκοπό τη βέλτιστη οδήγησή τους υπό την επίδραση μαγνητικών πεδίων (μόνιμων και χωρικά μεταβλητών) σε συγκεκριμένες περιοχές.

ABSTRACT

Cancer, also known as malignant tumor, is a disease that is related to unnatural cell evolution. Chemotherapy fights against cancer cells, where drug is injected into the human body and attacks into both healthy and cancer cells. This results to several side effects, eg. kidney or liver toxicity.

In order to reduce the above mentioned side-effects, researchers in the late '70s proposed navigation of drug loaded magnetic particles towards the tumors. Nanoparticles enter the human body through a catheter and external magnetic fields produced by a Magnetic Resonance Imaging (MRI) device are used. As a result, increased quantity of drug, that reaches the area of interested in the human body, is achieved.

The purpose of the present study is magnetic driving of micro- and nanoparticles into the targeted areas under a gradient magnetic field. Since an analytical study for the evaluation of the effect of the magnetic field on particles is impossible, a numerical model for magnetically guided drug delivery is attended.

The computational platform uses Computational Fluid Dynamics techniques. The fluid flow was determined using the incompressible Navier-Stokes equations, where the magnetic field is estimated with Lorentz force. The motion of particles in fluid flow was evaluated by Lagrange method. The equations were solved with the OpenFOAM platform. To verify the optimal magnetic field a Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy (CMAES) was used to navigate the particles into the desired area.

Series of simulations with newtonian and non-newtonian fluid under the influence of permanent and gradient magnetic fields were performed. The non-newtonian fluid (blood) was modeled by using the Carreau method. The validation of the model was performed through the comparison between existing experimental and numerical results.

Due to the small particles' size, their magnetic response was small. Using paramagnetic nanoparticles their response was maximized and under the influence of steady magnetic field they formed into chains.

The particles' interaction and the aggregates that form were verified through a series of simulations under the influence of permanent and gradient magnetic field. Parameters, such as the size of the particles and their material were taken into consideration. Also, simulations with particles of different diameter were performed in order to verify their aggregation behavior, under the influence of constant and gradient magnetic field. The influence of newtonian and non-newtonian fluid in particles' motion and interaction was verified by comparing the computational results.

The purpose of particles' navigation is to maximize the number of particles that can be driven into the targeted areas. To achieve this, a method that estimates the time evolution of the gradient magnetic field in order to navigate them into the desired area was developed. To verify the potential of the model and the parameters that affect the driving process, simulations in geometries with different diameters which had branches were performed. Moreover, the effect of magnitude of the magnetic field gradient in particles' driving process, as well as, the number of particles, which are simulated, were examined. In

addition, the effect of the amount of the optimization parameters that were used in order to navigate the particles into the desired areas was also analyzed. The fluid velocity effect and the role of the branches diameter were estimated.

Πίνακας συμβόλων			
u	Διάνυσμα ταχύτητας	\vec{v}_{rij}	Διάνυσμα ταχύτητας του σωματιδίου
p	Πίεση	\vec{n}_{ij}	Μοναδιαίο διάνυσμα μεταξύ των κέντρων των σωματιδίων i, j
ρ	Πυκνότητα	f_{ctij}	Εφαπτομενική συνιστώσα δύναμης επαφής
μ	Δυναμικό ιξώδες	k_t	Ακαμψία σώματος
f	Βαρυτικές δυνάμεις ρευστού	δ_{tij}	Μετατόπιση σωματιδίου στην εφαπτομενική διεύθυνση
v	Κινηματικό ιξώδες	\vec{v}_{sij}	Ταχύτητα ολίσθησης σημείου επαφής
λ	Φυσικός χρόνος	r_s	Ακτίνα σωματιδίου
$\dot{\gamma}$	Ρυθμός παραμόρφωσης τάσης	μ_f	Συντελεστής τριβής
m_i	Μάζα σωματιδίου i	ω	Γωνιακή ταχύτητα σωματιδίου
$\frac{\partial u_i}{\partial t}$	Γραμμική επιτάχυνση	P_n	Κάθετη δύναμη Hertz
$\frac{\partial \omega_i}{\partial t}$	Γωνιακή επιτάχυνση	K_n	Παράμετρος Hertz
I_i	Ροπή αδράνειας μάζας	E_s	Μέτρο Young σωματιδίου
F_{mag_i}	Ολική μαγνητική δύναμη	σ_s	Συντελεστής Poisson σωματιδίου
F_{nci}	Κάθετη δύναμη επαφής	E_w	Μέτρο Young τοιχώματος
F_{tci}	Εφαπτομενική δύναμη επαφής	σ_w	Συντελεστής Poisson τοιχώματος
F_{drag_i}	Δύναμη οπισθέλκουσας	n_n	Συντελεστής απόσβεσης ελατηρίου
F_{grav_i}	Δύναμη άνωσης και βαρυτικές	e	Συντελεστής αποκατάστασης
F_{vdw_i}	Δύναμη Van der Waals	G_s	Μέτρο διάτμησης
F_{br_i}	Δύναμη Brown	α	Σταθερά σχετιζόμενη με τον συντελεστή αποκατάστασης
M_{drag_i}	Υδροδυναμική ροπή	n	Μοναδιαίο διάνυσμα στην κάθετη διεύθυνση
M_{con_i}	Ροπή επαφής	t	Μοναδιαίο διάνυσμα στην εφαπτομενική διεύθυνση
T_{mag_i}	Μαγνητική ροπή	V	Όγκος σφαίρας
F_{intmag_i}	Μαγνητική δύναμη στο σωματίδιο i εξαιτίας μαγνητικού πεδίου	E	Δυναμική ενέργεια
F_{ismag_i}	Μαγνητική δύναμη που επενεργεί στο σωματίδιο i	λ_w	Σταθερά London-Van der Waals
\bar{m}_i	Μαγνητική ροπή σωματιδίου i	q	αριθμός ατόμων ανά cm^3
B_{ext_i}	Ένταση μαγνητικού πεδίου	C	Απόσταση κέντρων σωματιδίων
$F_{ismag_{ji}}$	Μαγνητική δύναμη στο σωματίδιο i εξαιτίας γειτονικών σωματιδίων	s	Απόσταση σωματιδίων
B_i	Ένταση μαγνητικού πεδίου στο σωματίδιο	u_f	Στιγμιαία ταχύτητα ρευστού
B_{ji}	Μαγνητική δύναμη σωματιδίου	T	Θερμοκρασία

	<i>i</i> απο σωματίδιο <i>j</i>		
C_d	Συντελεστής οπισθέλκουσας	S_0	Αναλογία πυκνότητας σωματιδίου και ρευστού
A	Επιφάνεια αναφοράς	C_c	Διόρθωση ολίσθησης
A_{new}	Ενεργή επιφάνεια	λ_{mol}	Μέση ελεύθερη μοριακή διαδρομή ρευστού
\vec{U}_{obj}	Ταχύτητα σφαίρας	G_i	Μέση τιμή διακύμανσης
\vec{U}_{fluid}	Ταχύτητα ρευστού	d_{ij}	Τανυστής ρυθμού παραμόρφωσης
R_i	Ακτίνα σφαίρας <i>i</i>	$m^{(g)}$	Μέση τιμή κατανομής
R_j	Ακτίνα σφαίρας <i>j</i>	$\sigma^{(g)}$	Χρονικό βήμα
$f_{cni j}$	Κάθετη συνιστώσα δύναμης επαφής	$C^{(g)}$	Μητρώο διακύμανσης
δ_{nij}	Μετατόπιση σωματιδίου	Δs	Επιφάνεια σωματιδίου
τ_i	Διατμητική τάση ρευστού στο σωματίδιο <i>i</i>	\mathbf{B}_0	Μόνιμο μαγνητικό πεδίο
k	σταθερά Boltzmann	\vec{G}	Χωρικά μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο
S_{ij}^n	Φασματική ένταση	B_1	Συχνότητα

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

		Σελ.
Σχήμα 1.1	Επίδραση διάφορων θεραπειών στη μάζα των καρκινικών κυττάρων ενός υποθετικού καρκινοπαθούς.	1
Σχήμα 1.2	Σχηματική αναπαράσταση οδήγησης νανοσωματιδίων σε περιοχή ενδιαφέροντος	2
Σχήμα 1.3	Σχηματική αναπαράσταση κλίνης μαγνητικού τομογράφου για την επεξήγηση της λειτουργίας των πηνίων	3
Σχήμα 1.4	Οδήγηση συσσωματωμάτων νανοσωματιδίων (γαλάζιο χρώμα) σε καρκινικό όγκο σε μη-νευτρικό ρευστό.	6
Σχήμα 2.1	Σχηματική αναπαράσταση εξέλιξης φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά.	11
Σχήμα 2.2	Σχηματική απεικόνιση γεωμετρικού σχήματος ερυθρών αιμοσφαιρίων	15
Σχήμα 3.1	Δυνάμεις και ροπές ενός σωματιδίου	25
Σχήμα 3.2	Σχετική ταχύτητα και οπισθέλκουσα ενός σωματιδίου	30
Σχήμα 3.3	Το επίπεδο 3 (X_3, Y_3, Z_3) αντιπροσωπεύει την προβολή της σφαίρας 2 (X_2, Y_2, Z_2) στο επίπεδο $\vec{U}_{obj} - \vec{U}_{fluid}$, το οποίο περνά από το κέντρο της σφαίρας 1 (X_1, Y_1, Z_1).	30
Σχήμα 3.4	Το επίπεδο 1' (X_1', Y_1', Z_1') αντιπροσωπεύει την προβολή του κέντρου της σφαίρας 1 (X_1, Y_1, Z_1) στο επίπεδο $\vec{U}_{obj} - \vec{U}_{fluid}$, το οποίο περνά από το κέντρο της σφαίρας 2 (X_2, Y_2, Z_2).	31
Σχήμα 3.5	Κυκλικός τομέας δύο σφαιρών	31
Σχήμα 3.6	Κάθετες δυνάμεις και εφαπτομενικές δυνάμεις	32
Σχήμα 3.7	Κάθετη συνιστώσα (n) και εφαπτομενική (t) της δύναμης επαφής μεταξύ δύο σφαιρικών σωματιδίων	34
Σχήμα 3.8	Συντελεστής α σε σχέση με τον συντελεστή αποκατάστασης e	36
Σχήμα 3.9	Σχηματική αναπαράσταση δύο σφαιρών διαφορετικής διαμέτρου στα οποία επιδρά η δύναμη Van der Waals	37
Σχήμα 3.10	Γενική μορφή αλγορίθμου CMA	42
Σχήμα 3.11	Απεικόνιση της διαδικασίας βελτιστοποίησης χρησιμοποιώντας την μέθοδο CMA. Στόχος της συγκεκριμένης προσομοίωσης είναι η συγκέντρωση των σωματιδίων στον εσωτερικό κύκλο. Πρόκειται για ένα πρόβλημα δύο διαστάσεων στο οποίο παρουσιάζεται η αλλαγή στην κατανομή των σωματιδίων στο χώρο κατά την διάρκεια της βελτιστοποίησης.	44
Σχήμα 4.1	Αποτελέσματα ελέγχου υλοποίησης του κώδικα για ένα χρονικό βήμα	46
Σχήμα 4.2	Διακριτοποίηση του πεδίου επίλυσης	47
Σχήμα 4.3	Παράμετροι στη διακριτοποίηση πεπερασμένων όγκων	48
Σχήμα 4.4	Σχηματική περιγραφή του βασικού πλέγματος του OpenFOAM	49
Σχήμα 4.5	Τύποι του <<geometricField<Type>> σε πλέγμα με 2 οριακά <<patches>>	50
Σχήμα 4.6	Βασική δομή αντικειμένων που οδηγεί στο geometricField<Type>	51
Σχήμα 4.7	Το <<geometricField<Type>> και οι λειτουργίες του	52
Σχήμα 5.1	Γεωμετρία καρωτίδας με διακλάδωση	59
Σχήμα 5.2	Πειραματική διάταξη	60
Σχήμα 5.3	Μέτρηση αξονικής ταχύτητας 6 ακτίνες από την διακλάδωση	60
Σχήμα 5.4	Υπολογιστική γεωμετρία διακλάδωσης	61
Σχήμα 5.5	Υπολογιστικό πλέγμα α) στην περιοχή της διακλάδωσης και στην β)	62

	είσοδο	
Σχήμα 5.6	Ταχύτητα ρευστού στην γεωμετρία όταν το ρευστό βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση (κόκκινο : μεγάλες τιμές, μπλε : μικρές τιμές)	62
Σχήμα 5.7	Ταχύτητα ρευστού στην καρωτίδα με την μορφή διανυσμάτων ροής (κόκκινο : μεγάλες τιμές, μπλε : μικρές τιμές)	63
Σχήμα 5.8	Κατανομή της αξονικής ταχύτητας στον αγωγό της καρωτίδας με κόκκινο χρώμα απεικονίζονται οι πειραματικές μετρήσεις και με πράσινο τα αποτελέσματα από το υπολογιστικό μοντέλο	63
Σχήμα 5.9	Προβολή των θέσεων των σωματιδίων διαμέτρου $11\mu m$ στο επίπεδο $x-y$ για χρόνο α, γ, ϵ $t=0$ και β, δ, ζ $t=5ms$. Οι κόκκινοι κύκλοι απεικονίζουν τις αρχικές θέσεις των σωματιδίων κατά την αρχή της προσομοίωσης ($t=0s$) για συγκέντρωση σωματιδίων α) $0.563mg/ml$, γ) $1.125mg/ml$ και ϵ) $4.5mg/ml$. Οι πράσινοι κύκλοι απεικονίζουν τις τελικές θέσεις των σωματιδίων για χρόνο , όπου οι αλυσίδες των συσσωματωμάτων έχουν πλήρως προσανατολισθεί παράλληλα στο σταθερό μαγνητικό B_0 πεδίο για β) $0.563mg/ml$ δ) $1.125mg/ml$ ϵ) $4.5mg/ml$	66
Σχήμα 5.10	Μεταβολή του μήκους των συσσωματωμάτων ανάλογα με τη συγκέντρωση. Τα στατιστικά απεικονίζονται με διαγράμματα θηκογραμμάτων. Οι κόκκινοι κύκλοι αντιπροσωπεύουν το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων. a) Συγκέντρωση = $0.563 mg/ml$, b) Συγκέντρωση = $1.125 mg/ml$ c) Συγκέντρωση = $2.25mg/ml$, d) Συγκέντρωση = $4.5mg/ml$	69
Σχήμα 5.11	Αρχικές θέσεις (κόκκινοι κύκλοι). Μετατόπιση σωματιδίων (πράσινοι κύκλοι) (a) από $t=0s$ σε $t=0.05s$, (b) από $t=0s$ σε $t=0.1s$, (c) από $t=0s$ σε $t=1s$, (d) από $t=0s$ σε $t=4s$	71
Σχήμα 6.1	Προβολές στο επίπεδο $x-y$ συσσωματωμάτων που δημιουργήθηκαν υπό την επίδραση α) $B_0 = 0.1T$ β) $B_0 = 0.5T$ γ) $B_0 = 0.7T$	74
Σχήμα 6.2	Σχετική ταχύτητα δύο σωματιδίων διαμέτρου $11\mu m$ κάτω από την επίδραση μόνιμου μαγνητικού πεδίου εντάσεως $B_0 = 0.4T$	74
Σχήμα 6.3	Ακτίνα αλληλεπίδρασης σωματιδίων	75
Σχήμα 6.4	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων κάτω από διαφορετικές ακτίνες αλληλεπίδρασης των σωματιδίων	76
Σχήμα 6.5	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για διαφορετικό αριθμό προσομοιωμένων σωματιδίων	77
Σχήμα 6.6	Χρονική εξέλιξη μέσου μήκους συσσωματωμάτων	77
Σχήμα 6.7	α) Μέσο μήκος συσσωματωμάτων, \bar{l}_α , για διάφορα B_0 , β) Τιμές και σχέση προσαρμογής δεδομένων : , $\bar{l}_\alpha = 7.5B_0d_i^{\frac{3}{2}}$. Οι μονάδες \bar{l}_α και είναι σε μm	79
Σχήμα 6.8	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για σωματίδια διαμέτρου $11\mu m$ κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου και της μαγνητικής βαθμίδας.	80
Σχήμα 6.9	α) Μέση ταχύτητα συσσωματωμάτων για διαφορετικά \tilde{G} για δύο είδη σωματιδίων και τιμές μαγνητικού πεδίου $B_0 = 0.5T$ και $0.1T$, β) Γραμμή προσαρμογής δεδομένων $\bar{u}_\alpha = 6.63\tilde{G}B_0$, \bar{u}_α σε $\mu m/s$	82
Σχήμα 6.10	α) Χρονική εξέλιξη συσσωματωμάτων για διάφορες τιμές του μαγνητικού πεδίου. β) Η γραμμή προσαρμογής δεδομένων $t_\alpha \propto 7B_0$ δημιουργήθηκε με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων	83
Σχήμα 6.11	Θέσεις σωματιδίων κάτω από διαφορετικές εντάσεις σταθερού μαγνητικού πεδίου για τη συγκέντρωση με ($4.5mg/ml$) με ($\mu = 0$) και ($\sigma^2 = 1$) για α) $t = 0s$, $B_0 = 0T$, β) $t = 0.01s$, $B_0 = 0.1T$, γ) $t = 0.01s$	86

	, $B_0 = 0.5T$, d) $t = 0.01s$, $B_0 = 0.9T$	
Σχήμα 6.12	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για διαφορετικές εντάσεις μαγνητικού πεδίου για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις	87
Σχήμα 6.13	Τυπική απόκλιση μέσου μήκους σωματιδίων για διαφορετικές εντάσεις μαγνητικού πεδίου για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις	88
Σχήμα 6.14	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για διαφορετικές εντάσεις μαγνητικού πεδίου B_0 για α) $1.125mg/ml$, $\mu = 0$, $\sigma^2 = 0.2$ (κόκκινο) και β) $1.125mg/ml$, $\mu = 0$, $\sigma^2 = 0.2$ (μπλε)	88
Σχήμα 6.15	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για συγκέντρωση $1.125mg/ml$, στον χρόνο για τρεις εντάσεις του μαγνητικού πεδίου	89
Σχήμα 6.16	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων στον χρόνο για συγκέντρωση $4.5mg/ml$ για τρεις διαφορετικές εντάσεις του μαγνητικού πεδίου	90
Σχήμα 6.17	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για συγκέντρωση $2.25mg/ml$ για τρεις διαφορετικές διαμέτρους σωματιδίων α) $50nm$ (μπλε χρώμα), β) $75nm$ (κόκκινο χρώμα), γ) $100nm$ (πράσινο χρώμα)	91
Σχήμα 6.18	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για συγκέντρωση $4.5mg/ml$ για τρεις διαφορετικές διαμέτρους σωματιδίων α) $50nm$ (μπλε χρώμα), β) $75nm$ (κόκκινο χρώμα), γ) $100nm$ (πράσινο χρώμα)	92
Σχήμα 6.19	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για συγκέντρωση $10mg/ml$ για τρεις διαφορετικές διαμέτρους σωματιδίων α) $50nm$ (μπλε χρώμα), β) $75nm$ (κόκκινο χρώμα), γ) $100nm$ (πράσινο χρώμα)	94
Σχήμα 6.20	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για σωματίδια διαμέτρου $50nm$ για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις σωματιδίων α) $2.25mg/ml$ (μπλε χρώμα), β) $4.5mg/ml$ (κόκκινο χρώμα), γ) $10mg/ml$ (πράσινο χρώμα).	95
Σχήμα 6.21	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για σωματίδια διαμέτρου $75nm$ για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις σωματιδίων α) $2.25mg/ml$ (μπλε χρώμα), β) $4.5mg/ml$ (κόκκινο χρώμα), γ) $10mg/ml$ (πράσινο χρώμα)	95
Σχήμα 6.22	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για σωματίδια διαμέτρου $100nm$ για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις σωματιδίων α) $2.25mg/ml$ (μπλε χρώμα), β) $4.5mg/ml$ (κόκκινο χρώμα), γ) $10mg/ml$ (πράσινο χρώμα)	96
Σχήμα 6.23	Συσσωματώματα σωματιδίων διαμέτρου $50nm$ σε συγκέντρωση $2.25mg/ml$ για πέντε διαφορετικές εντάσεις του μαγνητικού πεδίου: α) $B_0 = 0.1T$, β) $B_0 = 0.3T$, γ) $B_0 = 0.5T$, δ) $B_0 = 0.7T$ και ε) $B_0 = 0.9T$	97
Σχήμα 6.24	Συσσωματώματα σωματιδίων διαμέτρου $50nm$ σε συγκέντρωση $4.5mg/ml$ για πέντε διαφορετικές εντάσεις του μαγνητικού πεδίου: α) $B_0 = 0.1T$, β) $B_0 = 0.3T$, γ) $B_0 = 0.5T$, δ) $B_0 = 0.7T$ και ε) $B_0 = 0.9T$	98
Σχήμα 6.25	Συσσωματώματα σωματιδίων διαμέτρου $50nm$ σε συγκέντρωση $10mg/ml$ για πέντε διαφορετικές εντάσεις του μαγνητικού πεδίου: α) $B_0 = 0.1T$, β) $B_0 = 0.3T$, γ) $B_0 = 0.5T$, δ) $B_0 = 0.7T$ και ε) $B_0 = 0.9T$	99
Σχήμα 6.26	Συσσωματώματα σωματιδίων υπό την επίδραση μόνιμου μαγνητικού πεδίου για διαφορετικές διαμέτρους και συγκεντρώσεις	100
Σχήμα 6.27	Συσσωματώματα νανοσωματιδίων κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μαγνητικού πεδίου για συγκέντρωση $1.125mg/ml$ με $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 1$ (σε κόκκινο κύκλο παρουσιάζονται τα συσσωματώματα)	104
Σχήμα 6.28	Συσσωματώματα νανοσωματιδίων κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μαγνητικού πεδίου για συγκέντρωση $4.5mg/ml$ με $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 1$ (σε κόκκινο κύκλο παρουσιάζονται τα συσσωματώματα)	105

Σχήμα 6.29	Συσσωματώματα νανοσωματιδίων κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μαγνητικού πεδίου για συγκέντρωση $1.125mg/ml$ με $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 5$ (σε κόκκινο κύκλο παρουσιάζονται τα συσσωματώματα)	106
Σχήμα 6.30	Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις και δύο διαφορετικές κατανομές διαμέτρων των σωματιδίων	107
Σχήμα 7.1	Επιθυμητή τροχιά (πράσινο χρώμα) και θέσεις των σωματιδίων σε κάθε χρονικό βήμα οι οποίες λήφθηκαν από την εφαρμογή των τιμών της κλίσης του μαγνητικού πεδίου που παρουσιάζονται στο Σχήμα 7.2	112
Σχήμα 7.2	Τιμές κλίσεων της έντασης του μαγνητικού πεδίου που προβλέφθηκαν από την μέθοδο CMA για την οδήγηση των σωματιδίων στο Σχήμα 7.1	113
Σχήμα 7.3	Μέση απόσταση σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά για διαφορετικούς αριθμούς σωματιδίων κάτω από την επίδραση διαφορετικού αριθμού διορθώσεων του μαγνητικού πεδίου	114
Σχήμα 7.4	Στιγμιότυπα κατανομής σωματιδίων κοντά στην έξοδο α) 8 προσαρμογές της μαγνητικής βαθμίδας και β) 12 προσαρμογές της μαγνητικής βαθμίδας και γ) 18 προσαρμογές της μαγνητικής βαθμίδας. Η εξωτερικές γραμμές (μαύρο χρώμα) απεικονίζουν τα όρια (τοιχώματα), ενώ η μεσαία γραμμή (πράσινο χρώμα) την επιθυμητή τροχιά	116
Σχήμα 7.5	Κατανομές σωματιδίων γύρω από την επιθυμητή τροχιά για α) 6 αλλαγές τις μαγνητικής βαθμίδας β) 8 αλλαγές τις μαγνητικής βαθμίδας β) 12 αλλαγές τις μαγνητικής βαθμίδας και δ) 18 αλλαγές τις μαγνητικής βαθμίδας	118
Σχήμα 7.6	Ποσοστό σωματιδίων στην επιθυμητή τροχιά σε σχέση με τον αριθμό διορθώσεων της κλίσης του μαγνητικού πεδίου	119
Σχήμα 7.7	Κατανομή του μεγέθους της μαγνητικής βαθμίδας στο χρόνο για διαφορετικές διορθώσεις του μαγνητικού πεδίου. Για τις συνεχές γραμμές έχει επιλεγεί η παρεμβολή spline	120
Σχήμα 7.8	Στιγμιότυπα από την θέση των σωματιδίων ακριβώς πριν από την επιβολή της κλίσης του μαγνητικού πεδίου για διαφορετικές περιπτώσεις: α) 6 διορθώσεις της κλίσης του μαγνητικού πεδίου, 0.3s β) 8 διορθώσεις της κλίσης του μαγνητικού πεδίου, 0.2s γ) 12 διορθώσεις της κλίσης του μαγνητικού πεδίου, 0.15s δ) 18 διορθώσεις της κλίσης του μαγνητικού πεδίου, 0.1s (Παρουσιάζεται το κομμάτι της εισόδου από την γεωμετρία)	121
Σχήμα 7.9	Απόδοση του υπολογιστικού μοντέλου για την οδήγηση σωματιδίων στην επιθυμητή έξοδο της γεωμετρίας για διαφορετικές διορθώσεις έντασης της μαγνητικής βαθμίδας και διαφορετικού αριθμού σωματιδίων	122
Σχήμα 7.10	Ταχύτητα ρευστού στην γεωμετρία. Μεγάλη ταχύτητα: κόκκινο χρώμα, μικρή ταχύτητα: μπλε χρώμα	123
Σχήμα 7.11	Επιθυμητή τροχιά των σωματιδίων	123
Σχήμα 7.12	Οδήγηση σωματιδίων (κόκκινοι κύκλοι) κάτω από διαφορετικό εύρος εντάσεως μαγνητικής κλίσης	124
Σχήμα 7.13	Ποσοστό σωματιδίων στην επιθυμητή περιοχή για διαφορετικό εύρος έντασης μαγνητικής κλίσης	125
Σχήμα 7.14	Απόκλιση σωματιδίων υπό διαφορετικές ταχύτητες ρευστού για διαφορετικό πλήθος σωματιδίων	126
Σχήμα 7.15	Απόκλιση σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά για δύο διαφορετικές διαμέτρους αγωγού	127

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

	Σελ.	
Πίνακας 4.1	Στοιχεία που αποθηκεύονται στο αρχείο <<fvMesh>>	49
Πίνακας 4.2	Διακριτοποίηση των μερικών παραγώγων στο λογισμικό OpenFOAM	53
Πίνακας 5.1	Γεωμετρία και υπολογιστικές λεπτομέρειες για κάθε περίπτωση	64
Πίνακας 5.2	Σύνοψη των συσσωματωμάτων της περίπτωσης 1	67
Πίνακας 5.3	Σύγκριση πειραματικών και υπολογιστικών αποτελεσμάτων για την πρώτη σειρά προσομοιώσεων	70
Πίνακας 5.4	Σύγκριση πειραματικών και υπολογιστικών αποτελεσμάτων για τη δεύτερη σειρά προσομοιώσεων	71
Πίνακας 6.1	Παράμετροι προσομοίωσης	75
Πίνακας 6.2	Παράμετροι γεωμετριών	84
Πίνακας 6.3	Παράμετροι γεωμετρίας	91
Πίνακας 6.4	Σύνοψη των συσσωματωμάτων για διάμετρο σωματιδίων $50nm$ κάτω από μόνιμο μαγνητικό πεδίο $B_0 = 0.9T$	101
Πίνακας 6.5	Σύνοψη των συσσωματωμάτων για διάμετρο σωματιδίων $75nm$ κάτω από μόνιμο μαγνητικό πεδίο $B_0 = 0.9T$	101
Πίνακας 6.6	Σύνοψη των συσσωματωμάτων για διάμετρο σωματιδίων $100nm$ κάτω από μόνιμο μαγνητικό πεδίο $B_0 = 0.9T$	102

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

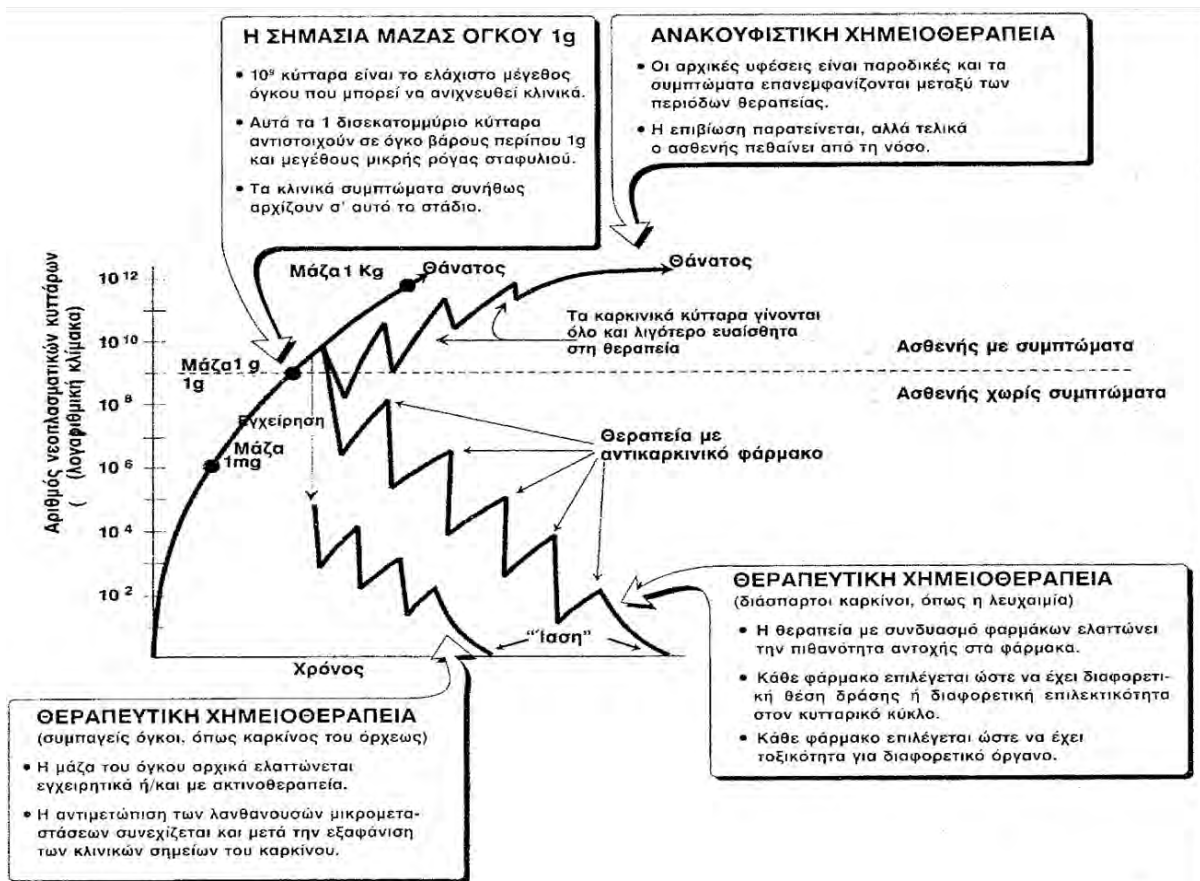
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	iii
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	v
ABSTRACT	vii
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ.....	ix
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	xi
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	xv
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 Αντικείμενο και Στόχοι της Διατριβής.....	1
1.2 Πρωτοτυπία και Συμβολή της Διατριβής.....	6
1.3 Δομή της Διατριβής.....	7
2. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	9
2.1 Καρκίνος και τρόποι αντιμετώπισης.....	9
2.2 Αίμα και ιδιότητες.....	14
2.3 Μαγνητικά νανοσωματίδια στη βιοϊατρική	17
2.4 Μαγνητική οδήγηση	18
3. ΓΕΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΕΞΙΣΩΣΕΩΝ.....	22
3.1 Πεδίο ροής ρευστού	22
3.1.1 Εξίσωση διατήρησης της μάζας.....	22
3.1.2 Εξίσωση διατήρησης της ορμής.....	22
3.1.3 Μοντέλο μη-νευτωνικού ρευστού.....	23
3.1.4 Μοντέλο μαγνητικού πεδίου.....	24
3.2 Κίνηση σωματιδίων.....	24
3.2.1 Μαγνητικές δυνάμεις	25
3.2.2 Δυνάμεις ρευστού.....	28
3.2.3 Δυνάμεις επαφής μεταξύ σωματιδίων και τοιχωμάτων	32
3.2.4 Δυνάμεις σώματος.....	36
3.2.5 Δυνάμεις Van der Waals.....	37
3.2.6 Δύναμη Brown	39
3.3 Οδήγηση σωματιδίων	40
3.3.1 Στρατηγική βελτιστοποίησης	41

4. ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ OpenFOAM	45
4.1 Εισαγωγικά στοιχεία για τη βιβλιοθήκη OpenFOAM	45
4.2 Σύντομη περιγραφή της βιβλιοθήκης OpenFOAM	46
4.2.1 Καθορισμός πλέγματος στο λογισμικό OpenFOAM	48
4.2.2 Διακριτοποίηση των εξισώσεων	51
5. ΕΞΑΚΡΙΒΩΣΗ ΣΩΣΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ	59
5.1 Σύγκριση με πειραματικά αποτελέσματα των Gijssen et al. (1999) για την εξακρίβωση της σωστής λειτουργίας του μη-νευτωνικού μοντέλου του ρευστού	59
5.2 Σύγκριση με πειραματικά αποτελέσματα των Mathieu & Mantel (2009) και Vartholomeos & Mavroidis (2012) για την εξακρίβωση της σωστής λειτουργίας του μοντέλου κίνησης σωματιδίων υπό την επίδραση μαγνητικού πεδίου	64
6. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ ΣΕ ΠΑΡΑΜΑΓΝΗΤΙΚΑ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ	72
6.1 Ακτίνα αλληλεπίδρασης	72
6.2 Επίδραση μαγνητικού πεδίου στη συσσωμάτωση και στην κίνηση των μικροσωματιδίων	78
6.3 Επίδραση μαγνητικού πεδίου στη συσσωμάτωση των νανοσωματιδίων διαφορετικής διαμέτρου	84
6.4 Επίδραση μαγνητικού πεδίου στη συσσωμάτωση των νανοσωματιδίων ίδιας διαμέτρου	90
6.5 Επίδραση μαγνητικού πεδίου στη συσσωμάτωση των νανοσωματιδίων σε μη-νευτωνικό ρευστό	103
7. ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΟΔΗΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ	109
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	128
8.1 Γενικά συμπεράσματα	128
8.1.1 Επίδραση μαγνητικού πεδίου σε μικροσωματίδια	129
8.1.2 Επίδραση μαγνητικού πεδίου σε νανοσωματίδια	130
8.1.3 Επίδραση νευτωνικού και μη-νευτωνικού ρευστού στη διαδικασία συσσωμάτωσης	131
8.1.4 Οδήγηση σωματιδίων	132
8.2 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	133
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	135

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Αντικείμενο και Στόχοι της Διατριβής

Η καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων στη σημερινή εποχή γίνεται με τη χρήση χημειοθεραπείας. Στόχος της αντικαρκινικής θεραπείας είναι η πρόκληση θανατηφόρας κυτταροτοξικής βλάβης στα κύτταρα του όγκου, που μπορεί να αναχαιτίσει την αύξησή του. Αυτή η "επίθεση" κατευθύνεται σε γενικές γραμμές εναντίον κάποιων στρατηγικών σημείων του μεταβολισμού, που είναι ζωτικής σημασίας για την κυτταρική αναπαραγωγή, όπως λ.χ. η παροχή προδρόμων ουσιών των πουρινών και πυριμιδινών, που χρειάζονται για τη σύνθεση του DNA ή του RNA. Στο Σχήμα 1.1 παρουσιάζεται η επίδραση διάφορων χημειοθεραπειών στη μάζα των καρκινικών κυττάρων.

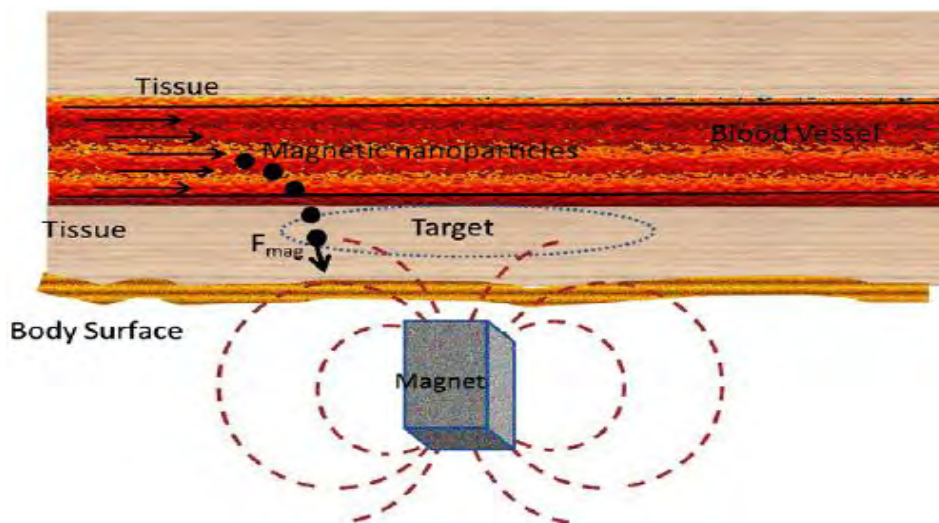


Σχήμα 1.1: Επίδραση διάφορων θεραπειών στη μάζα των καρκινικών κυττάρων ενός υποθετικού καρκινοπαθούς (Ηλία, 2017)

Το βασικό μειονέκτημα των αντικαρκινικών φαρμάκων που είναι διαθέσιμα σήμερα είναι η μη στοχευόμενη χρήση τους καθώς δεν προσβάλλουν μόνο τα νεοπλασματικά κύτταρα αλλά όλα γενικά τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, τόσο τα φυσιολογικά όσο και τα παθολογικά. Συνεπώς, η καμπύλη δόσης - δράσης όλων σχεδόν των

αντικαρκινικών φαρμάκων, τόσο για τη θεραπευτική όσο και για την τοξική τους δράση, έχει απότομη κλίση, γι' αυτό, η δοσολογία τους πρέπει να προσαρμόζεται στη φυσική κατάσταση του εκάστοτε ασθενούς. Αποτέλεσμα αυτού είναι η πρόκληση παρενεργειών, όπως πχ. η τοξικότητα στο νεφρό και στο συκώτι (Torrìsi et al., 2011).

Για τη μείωση των παρενεργειών της χημειοθεραπείας, στα τέλη της δεκαετίας του '70 χρησιμοποιήθηκαν μαγνητικά σωματίδια, τα οποία είχαν επικαλυφθεί στην επιφάνειά τους με αντικαρκινικά φάρμακα, με σκοπό να οδηγήσουν τις ουσίες του φαρμάκου κοντά στους καρκινικούς όγκους με τη χρήση του μαγνητικού πεδίου, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1.2.

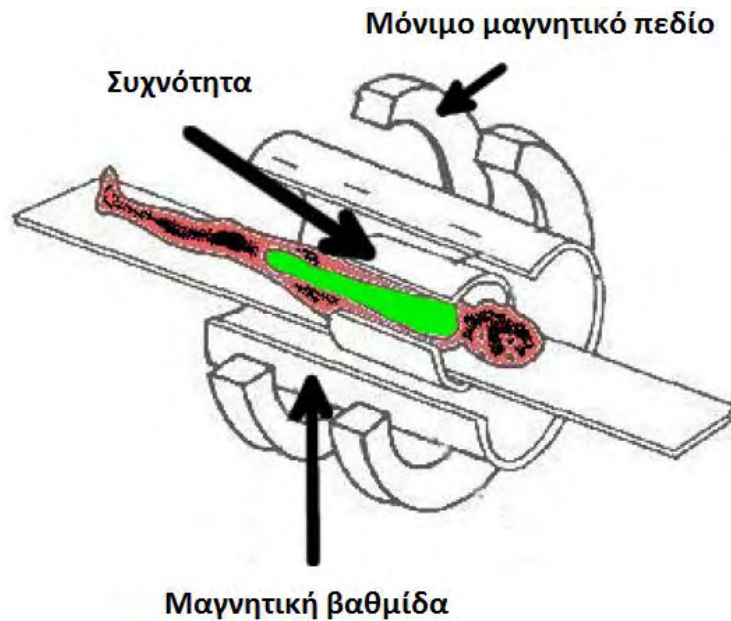


Σχήμα 1.2: Σχηματική αναπαράσταση οδήγησης νανοσωματιδίων σε περιοχή ενδιαφέροντος (Grillone & Ciofani, 2017)

Στη μέθοδο μαγνητικής οδήγησης, οι ουσίες των φαρμάκων επικαλύπτουν την επιφάνεια των μαγνητικών σωματιδίων. Στη συνέχεια, τα σωματίδια εισάγονται στον οργανισμό με τη χρήση ενός καθετήρα. Για την οδήγησή τους στην επιθυμητή περιοχή είναι αναγκαία η χρήση μεγάλων βαθμωτών μαγνητικών πεδίων, τα οποία μπορούν να δημιουργηθούν από έναν μαγνητικό τομογράφο (*Magnetic Resonance Imaging*), όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1.3. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της ποσότητας φαρμάκου που εισέρχεται στον οργανισμό, καθώς επίσης και τη μείωση των παρενεργειών, εξαιτίας του γεγονότος ότι πλέον το φάρμακο δεν διαχέεται σε όλον τον οργανισμό, αλλά οδηγείται σε στοχευόμενες περιοχές.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή στοχεύει στη δημιουργία ενός υπολογιστικού μοντέλου για τον υπολογισμό του κατάλληλου μαγνητικού πεδίου με σκοπό τη βέλτιστη οδήγηση των σωματιδίων ως φορέων φαρμάκου στις επιθυμητές περιοχές μέσα στον οργανισμό για την καταπολέμηση καρκινικών όγκων, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1.4. Αποτέλεσμα αυτού θα είναι η χρήση των τιμών που παρέχονται από το υπολογιστικό μοντέλο στον μαγνητικό τομογράφο με σκοπό την καθοδήγηση των σωματιδίων. Με τον προτεινόμενο τρόπο θα πραγματοποιηθεί η αύξηση της αποτελεσματικότητας και η

μείωση των παρενεργειών των φαρμάκων.



Σχήμα 1.3: Σχηματική αναπαράσταση κλίνης μαγνητικού τομογράφου για την επεξήγηση της λειτουργίας των πηνίων (Rana & Singh, 2015)

Για τον βέλτιστο υπολογισμό των βαθμίδων του μαγνητικού πεδίου, η υπολογιστική μέθοδος περιέχει τις σημαντικότερες παραμέτρους, οι οποίες κυριαρχούν μέσα στους κλειστούς αγωγούς των αρτηριών του ανθρωπίνου σώματος, οι οποίοι διαρρέονται από μη-νευτωνικό ρευστό όπως το αίμα. Για την επίτευξη του παραπάνω στόχου γίνεται ανάλυση των φαινομένων της ροής μέσα σε μία ανθρώπινη αρτηρία. Επίσης, γίνεται μελέτη της επίδρασης του μαγνητικού πεδίου στην κίνηση και αλληλεπίδραση των σωματιδίων, ως φορέων φαρμάκου. Για τον λόγο αυτό, στο υπολογιστικό μοντέλο συμπεριλαμβάνονται οι μαγνητικές δυνάμεις στις οποίες περιέχονται οι μόνιμες μαγνητικές δυνάμεις, οι οποίες κάνουν τα σωματίδια να συμπεριφέρονται σαν δίπολα, να έλκονται μεταξύ τους και να δημιουργούν συσσωματώματα. Επίσης, συμπεριλαμβάνονται οι μεταβλητές μαγνητικές δυνάμεις ως αποτέλεσμα μαγνητικών βαθμίδων, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την κίνηση των συσσωματωμάτων, η οπισθέλκουσα δύναμη για κάθε σφαιρικό σωματίδιο, οι δυνάμεις επαφής μεταξύ σωματιδίων και σωματιδίων - τοιχωμάτων, οι βαρυτικές δυνάμεις, οι δυνάμεις άνωσης, οι δυνάμεις Van der Waals και η δύναμη Brown.

Το υπολογιστικό μοντέλο που αναπτύχθηκε έχει τη δυνατότητα υπολογισμού της επίδρασης του σταθερού μαγνητικού πεδίου στη δημιουργία συσσωματωμάτων από νανοσωματίδια, καθώς επίσης και του μεταβλητού μαγνητικού πεδίου στην κίνηση των συσσωματωμάτων. Επίσης, υπολογίζει την οπισθέλκουσα των συσσωματωμάτων λαμβάνοντας υπόψη μόνο την περιοχή που έρχεται σε επαφή με το ρευστό.

Η ανάλυση των φαινομένων ροής οδηγεί στην κατανόηση των σημαντικότερων παραμέτρων που επηρεάζουν την κίνηση των σωματιδίων μέσα σε μια αρτηρία.

Γνωρίζοντας την επίδραση κάθε παράγοντα γίνεται εφικτή η ανάπτυξη της υπολογιστικής μεθόδου της μαγνητικής οδήγησης σωματιδίων σε συγκεκριμένες περιοχές.

Η παρούσα έρευνα επικεντρώθηκε στην ανάπτυξη του υπολογιστικού μοντέλου της ροής νευτωνικού (νερό) και μη-νευτωνικού ρευστού (αίμα) και της κίνησης των σωματιδίων μέσα σε αρτηρίες. Εξετάστηκε διεξοδικά η επίδραση του μαγνητικού πεδίου στην κίνηση και στην αλληλεπίδραση των σωματιδίων. Ο έλεγχος της επάρκειας και ακρίβειας του τελικού μοντέλου πραγματοποιήθηκε με σύγκριση των αριθμητικών αποτελεσμάτων με δημοσιευμένες πειραματικές μετρήσεις.

Διακριτές αριθμητικές μέθοδοι τύπου *Lagrange* χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη της επίδρασης του μαγνητικού πεδίου στην κίνηση και στην αλληλεπίδραση των νανοσωματιδίων, όταν αυτά βρίσκονται μέσα στη ροή του νευτωνικού και μη νευτωνικού ρευστού υπό την επίδραση τόσο σταθερού όσο και χωρικά μεταβλητού μαγνητικού πεδίου.

Τα αποτελέσματα του μοντέλου κίνησης και αλληλεπίδρασης των σωματιδίων συγκρίθηκαν με πειραματικά αποτελέσματα που είναι διαθέσιμα στη βιβλιογραφία και εξακριβώθηκε η σωστή του λειτουργία. Μελετήθηκε η ακτίνα αλληλεπίδρασης για σωματίδια διαμέτρου $11\mu m$ κάτω από την επίδραση μόνιμου μαγνητικού πεδίου εντάσεως $B_0 = 0.4T$. Στη συνέχεια, διάφορες τιμές του μόνιμου μαγνητικού πεδίου από $0.1T < B_0 < 1T$ προσομοιώθηκαν για τον προσδιορισμό του ρόλου του μόνιμου μαγνητικού πεδίου, αλλά και της διαμέτρου των σωματιδίων στη δημιουργία αλυσίδων για σωματίδια $11\mu m$ και $22\mu m$. Στην παραπάνω περίπτωση εξετάστηκε το μέσο μήκος αλυσίδων, η κατανομή του και ο αριθμός σωματιδίων που συμμετέχουν σε αλυσίδες. Η επίδραση της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου στην κίνηση των σωματιδίων, των συσσωματωμάτων και στην ταχύτητα που αυτά αποκτούν, εξετάστηκε για τιμές από $0.1 \frac{T}{m} < G < 1 \frac{T}{m}$ για δύο διαφορετικές εντάσεις του μόνιμου μαγνητικού πεδίου ($B_0 = 0.5T$ και $B_0 = 1T$) και σωματίδια διαμέτρου $11\mu m$ και $22\mu m$. Στη συνέχεια, αναλύθηκε η χρονική εξέλιξη των συσσωματωμάτων κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου για σωματίδια διαμέτρου $11\mu m$. Για τις παραπάνω περιπτώσεις, έγινε εξαγωγή αναλυτικών σχέσεων για την περιγραφή του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων, της μέσης ταχύτητας, όπως επίσης και του χρόνου ολοκλήρωσης της διαδικασίας συσσωμάτωσης.

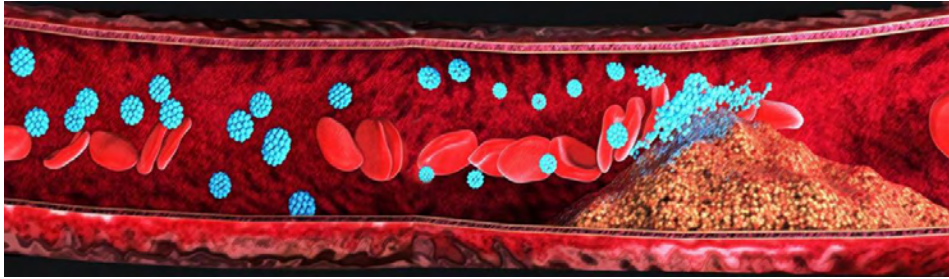
Κατόπιν, μελετήθηκε η διαδικασία συσσωμάτωσης σε νανοσωματίδια των οποίων το μέγεθος της διαμέτρου παρουσίαζε κατανομή με μέση τιμή $\mu = 0$ και διακύμανση $\sigma^2 = 1$ για συγκεντρώσεις σωματιδίων $1.125, 2.25$ και 4.5 mg/ml κάτω από διαφορετικές τιμές του μόνιμου μαγνητικού πεδίου από $0.1T < B_0 < 0.9T$. Εξακριβώθηκε το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων σε καθεμία από τις παραπάνω προσομοιώσεις και μελετήθηκε η χρονική εξέλιξή του. Τα παραπάνω αποτελέσματα συγκρίθηκαν και με την κατανομή $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 0.2$ του μεγέθους της διαμέτρου για την εξακρίβωση του ρόλου της κατανομής της διαμέτρου των σωματιδίων στη διαδικασία συσσωμάτωσης.

Το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων σε μη-νευτωνικό ρευστό μελετήθηκε κάτω από

μόνιμο μαγνητικό πεδίο εντάσεως από $B_0 > 0.1T$ έως $B_0 < 0.9T$ για διαφορετικές κατανομές του μεγέθους της διαμέτρου των σωματιδίων με $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 0.2$, $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 1$ και $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 5$.

Ο στόχος της έρευνας είναι η εξεύρεση της βέλτιστης στρατηγικής για την οδήγηση των σωματιδίων μέσα από μία επιθυμητή διαδρομή (που περιλαμβάνει μόνο κάποιους από τους διάφορους κλάδους των αρτηριών) ώστε να προσεγγίσουν τον στόχο τους. Για το λόγο αυτό, εξετάστηκε η μεγιστοποίηση του ποσοστού των σωματιδίων που μπορούν να οδηγηθούν σε περιοχές-στόχους με τον έλεγχο και την κατάλληλη χρονική μεταβολή της μαγνητικής βαθμίδας. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, το μοντέλο που δημιουργήθηκε υπολογίζει ανά τακτά χρονικά διαστήματα το βέλτιστο μαγνητικό πεδίο για τη στρέψη των σωματιδίων προς την κατάλληλη κατεύθυνση. Η ανάπτυξη της καταλληλότερης στρατηγικής έγινε με συνδυασμό υπολογιστικών μεθόδων. Η μοντελοποίηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μεθόδων της υπολογιστικής ρευστοδυναμικής (*Computational Fluid Dynamics*) με βασικά χαρακτηριστικά τις μη-μόνιμες και τρισδιάστατες προσομοιώσεις ροών νευτωνικών και μη-νευτωνικών ρευστών σε αρτηρίες με διακλαδώσεις. Το πεδίο ροής προσδιορίζεται από τη λύση της εξίσωσης *Navier – Stokes*, όπου το μαγνητικό πεδίο μοντελοποιείται μέσω της δύναμης *Lorentz*. Η οδήγηση των σωματιδίων γίνεται με την επιλογή της κατάλληλης βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου (μέσα από ένα οριοθετημένο εύρος τιμών) που είναι σε κάθε χρονική στιγμή η καταλληλότερη για να τα στρέψει προς την επιθυμητή πλευρά. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός της μεθόδου *Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy (CMAES)* με το λογισμικό ανοικτού κώδικα *OpenFOAM*. Παράγοντες, όπως διαφορετικές παροχές ρευστού κατά μήκος των αρτηριών εξαιτίας των διακλαδώσεων, λαμβάνονται υπόψη για τη βελτιστοποίηση της οδήγησης των σωματιδίων.

Οι δυνατότητες του μοντέλου οδήγησης των σωματιδίων εξακριβώθηκαν μέσα από διαφορετικές σειρές προσομοιώσεων. Μελετήθηκε ο αριθμός των αλλαγών της μαγνητικής βαθμίδας κατά τη διάρκεια της οδήγησης και αναλύθηκε η αποδοτικότητα της μεθόδου. Διαφορετικά πλήθη σωματιδίων προσομοιώθηκαν για την εύρεση της επίδρασης του πλήθους των σωματιδίων στην οδήγηση των σωματιδίων σε περιοχές-στόχους. Αναλύθηκε η επίδραση του εύρους της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου στη στρέψη των σωματιδίων. Τέλος, μελετήθηκε η επίδραση της ταχύτητας του ρευστού, όπως επίσης και η διάμετρος των αγωγών στην αποδοτικότητα της μεθόδου.



Σχήμα 1.4: Οδήγηση συσσωματωμάτων νανοσωματιδίων (γαλάζιο χρώμα) σε καρκινικό όγκο σε μη-νευτωνικό ρευστό.

1.2. Πρωτοτυπία και Συμβολή της Διατριβής

Η μείωση των παρενεργειών από τα φάρμακα της χημειοθεραπείας είναι το κίνητρο για την πραγματοποίηση αυτής της Διδακτορικής έρευνας. Η εφαρμογή μαγνητικού πεδίου για την οδήγηση φαρμάκου σε συγκεκριμένες περιοχές είναι μια μέθοδος που μπορεί να μειώσει τις παραπάνω παρενέργειες. Η χρήση υψηλών μαγνητικών πεδίων κατά τη διάρκεια της οδήγησης μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα στον ανθρώπινο οργανισμό. Σε αυτή την διδακτορική έρευνα, γίνεται μία προσπάθεια εύρεσης τρόπων, έτσι ώστε μαγνητικά πεδία έως $1T$ να είναι ικανά να οδηγήσουν το μεγαλύτερο ποσοστό των σωματιδίων (μικρο ή νάνο) στις επιθυμητές περιοχές. Για να επιτευχθεί αυτό, χρησιμοποιείται το σταθερό μαγνητικό πεδίο για τη δημιουργία συσσωματωμάτων από σωματίδια και στη συνέχεια η κλίση του μαγνητικού πεδίου τα οδηγεί σε συγκεκριμένες περιοχές. Με αυτόν τον τρόπο, αυξάνεται η μαγνητική απόκριση των σωματιδίων, με αποτέλεσμα μικρότερα μαγνητικά πεδία να είναι αναγκαία για την οδήγησή τους. Η παρούσα εργασία είναι μια αρχική προσπάθεια ανάλυσης της συμπεριφοράς των σωματιδίων υπό σταθερό και μεταβλητό μαγνητικό πεδίο, με σκοπό την οδήγηση τους σε συγκεκριμένες περιοχές.

Η νέα γνώση που προσφέρει η παρούσα έρευνα έχει πολλά στοιχεία καινοτομίας που μπορούν να απαντήσουν τόσο σε θεμελιώδη όσο και σε πρακτικά ερωτήματα σχετικά με τη μαγνητική οδήγηση νανοσωματιδίων σε αρτηρίες και τα αποτελέσματα του μοντέλου θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε πειραματικό επίπεδο για περαιτέρω ανάπτυξη της μεθόδου. Πρωταρχικά, η έρευνα μας δίνει τη δυνατότητα να προσδιορίσουμε το μέγεθος του μαγνητικού πεδίου (μόνιμου και βαθμίδας) που απαιτείται για να γίνει εφικτή η οδήγηση των σωματιδίων σε πειραματικό επίπεδο. Έτσι, προβλήματα από τη χρήση μεγάλων τιμών του μαγνητικού πεδίου στη ροή του αίματος (π.χ. σχηματισμός συσσωματωμάτων ερυθρών κυττάρων που θα μπορούσαν να δράσουν αποφρακτικά σε μικρές αρτηρίες) θα είναι εφικτό να προβλεφθούν από το μοντέλο. Δευτερευόντως, γίνεται θεωρητική ανάλυση της συμπεριφοράς των σωματιδίων και της αλληλεπίδρασής τους με το ρευστό (νευτωνικό και μη-νευτωνικό). Έτσι, υπάρχει η δυνατότητα να προβλεφθούν παράγοντες κίνδυνου, πχ. η ταχύτητα και το μέγεθος των συσσωματωμάτων των σωματιδίων που θα μπορούσαν να προκαλέσουν σοβαρά

προβλήματα στις ανθρώπινες αρτηρίες.

Τα κύρια αποτελέσματα αυτής της διατριβής συνοψίζονται στα διαγράμματα αύξησης του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων των σωματιδίων κάτω από σταθερές τιμές του σταθερού μαγνητικού πεδίου. Επίσης, έγινε σύγκριση της διαδικασίας συσσωμάτωσης όταν τα σωματίδια είχαν σταθερές διαμέτρους και όταν υπήρχαν διαφορετικές κατανομές στη διάμετρό τους. Επίσης, διαγράμματα ταχύτητας συσσωματωμάτων υπό διαφορετικά σταθερά και μαγνητικά πεδία αναπτύχθηκαν σε μία προσπάθεια κατανόησης της επίδρασης της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου στην κίνηση των συσσωματωμάτων. Η ανάπτυξη του συνδυαστικού μοντέλου οδήγησης των σωματιδίων ανέδειξε τις παραμέτρους κάτω από τις οποίες είναι εφικτή η οδήγηση των σωματιδίων σε συγκεκριμένες περιοχές.

1.3. Δομή της Διατριβής

Η δομή της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι ως εξής: στο Κεφάλαιο 2 γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση και γενικότερη αναφορά σε άλλες εργασίες που ενέπνευσαν ή αποτέλεσαν πηγή για την παρούσα έρευνα. Η αναφορά στις εργασίες γίνεται με την εξής σειρά: αρχικά, γίνεται αναφορά στην ασθένεια του καρκίνου και στους τρόπους που μέχρι στιγμής αντιμετωπίζεται. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται εργασίες σχετικές με το αίμα και τις ιδιότητές του, τα νανοσωματίδια και τη μαγνητική οδήγηση των σωματιδίων.

Στο Κεφάλαιο 3 παρουσιάζεται η γενική μορφή των θεμελιωδών εξισώσεων που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση του υπολογιστικού μοντέλου. Αναλυτικότερα, παρατίθενται οι βασικές εξισώσεις Ρευστοδυναμικής, δηλαδή οι εξισώσεις διατήρησης μάζας, ορμής (*Navier – Stokes*), καθώς επίσης και το μοντέλο του μη-νευτωνικού ρευστού. Αναλύεται διεξοδικά το μοντέλο κίνησης των σωματιδίων και οι δυνάμεις που συμπεριλαμβάνονται σε αυτό. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή αναπτύχθηκε ένα μοντέλο για την εύρεση της οπισθέλκουσας των συσσωματωμάτων. Επίσης, παρατίθενται το μοντέλο, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση της κατάλληλης βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου για τη βέλτιστη οδήγηση των σωματιδίων σε περιοχές-στόχους.

Στο Κεφάλαιο 4 περιγράφονται τα γενικά στοιχεία για τη βιβλιοθήκη *OpenFOAM*, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση της συγκεκριμένης διδακτορικής διατριβής. Αναλύονται τα χαρακτηριστικά της υπό μελέτη ροής και ο τρόπος με τον οποίο η γεωμετρία καταχωρείται στα αρχεία που χρησιμοποιεί η βιβλιοθήκη *OpenFOAM*. Περιγράφεται λεπτομερώς η κατάστρωση του προβλήματος και δίνονται οι βασικές παράμετροι των αριθμητικών προσομοιώσεων που υλοποιήθηκαν.

Στο Κεφάλαιο 5 μελετάται η σωστή λειτουργία του αριθμητικού μοντέλου μέσω συγκρίσεων με αριθμητικά και πειραματικά αποτελέσματα, τα οποία υπάρχουν στη βιβλιογραφία.

Στο Κεφάλαιο 6 αναλύονται οι προσομοιώσεις που έγιναν σε νευτωνικά και μη-νευτωνικά ρευστά με σωματίδια διαστάσεων μικρο και νάνο υπό την επίδραση μόνιμου

και χωρικά μεταβλητού μαγνητικού πεδίου και παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που έχουν παραχθεί για όλες τις παραπάνω περιπτώσεις. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε σχήματα που παρήχθησαν από τις αριθμητικές προσομοιώσεις και σχολιάζονται τα κύρια ευρήματα.

Στο Κεφάλαιο 7 περιγράφονται οι προσομοιώσεις που έγιναν για την οδήγηση των σωματιδίων σε περιοχές-στόχους. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της οδήγησης των σωματιδίων με το μοντέλο που αναπτύχθηκε για τη συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή και αναλύονται οι παράμετροι που επηρεάζουν την οδήγηση των σωματιδίων στις περιοχές- στόχους.

Στο κεφάλαιο 8 συνοψίζονται τα κύρια συμπεράσματα που προκύπτουν από την παρούσα έρευνα, τίθενται αναπάντητα ερωτήματα και γίνονται προτάσεις για μελλοντική έρευνα όπως προκύπτει από τα συμπεράσματα της παρούσας εργασίας.

Η διατριβή ολοκληρώνεται με την παράθεση της βιβλιογραφίας που χρησιμοποιήθηκε.

2. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

2.1. Καρκίνος και τρόποι αντιμετώπισης

Το σώμα μας φτιάχνει συνεχώς νέα κύτταρα για να μας βοηθήσει να αναπτυχθούμε, να αντικαταστήσουμε τα φθαρμένα κύτταρα, ή να θεραπεύσουμε τα κατεστραμμένα κύτταρα μετά από έναν τραυματισμό. Ορισμένα γονίδια ελέγχουν αυτή τη διαδικασία και ο καρκίνος προκαλείται από κάποια βλάβη σε αυτά τα γονίδια. Κανονικά, τα κύτταρα αναπτύσσονται και πολλαπλασιάζονται με μεθοδευμένο τρόπο. Ωστόσο, κατεστραμμένα γονίδια είναι δυνατόν να αναγκάσουν τα κύτταρα να συμπεριφέρονται αφύσικα. Μπορεί να πάρουν τη μορφή εξογκώματος που ονομάζεται “όγκος” (Oliver, Beahrs, & Donald Earl Henson, 1992).

Οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις (όχι καρκίνος) ή κακοήθεις (καρκίνος). Οι καλοήθεις όγκοι δεν εξαπλώνονται πέρα από τα συνήθη όριά τους σε άλλα μέρη του σώματος. Όταν ένας κακοήθης όγκος αναπτύσσεται για πρώτη φορά, ίσως να περιοριστεί στην αρχική του περιοχή. Αν δεν αντιμετωπιστούν αυτά τα κύτταρα, είναι δυνατόν να εξαπλωθούν πέρα από τα κανονικά όριά τους και σε περιβάλλοντες ιστούς κι έτσι να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο (Oliver et al., 1992).

Ο καρκίνος είναι μια μεγάλη ομάδα ασθενειών που περιλαμβάνουν μη φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη με τη δυνατότητα εισβολής ή εξάπλωσης σε άλλα μέρη του σώματος. Τα προσβεβλημένα γονίδια χωρίζονται σε δύο ευρείες κατηγορίες. Τα ογκογονίδια είναι γονίδια που προάγουν την ανάπτυξη και την αναπαραγωγή των κυττάρων. Τα γονίδια καταστολής όγκων είναι γονίδια που αναστέλλουν την κυτταρική διαίρεση και την επιβίωση. Ο κακοήθης μετασχηματισμός μπορεί να συμβεί μέσω του σχηματισμού νέων ογκογονιδίων, της ακατάλληλης υπερεκφράσεως κανονικών ογκογονιδίων ή μέσω της υπο-έκφρασης ή απενεργοποίησης γονιδίων καταστολής όγκων. Τυπικά, απαιτούνται αλλαγές σε πολλαπλά γονίδια για να μετατραπεί ένα φυσιολογικό κύτταρο σε ένα καρκινικό κύτταρο (Krudson, 2001). Οι γενετικές αλλαγές μπορούν να εμφανιστούν σε διαφορετικά επίπεδα και με διαφορετικούς μηχανισμούς. Το κέρδος ή η απώλεια ενός ολόκληρου χρωμοσώματος μπορεί να συμβεί μέσω σφαλμάτων στη μίτωση. Συχνότερες είναι οι μεταλλάξεις, οι οποίες προέρχονται από μεταβολές στην αλληλουχία νουκλεοτιδίων του γονιδιωματικού *DNA*.

Η μεγάλης κλίμακας μεταλλάξεις περιλαμβάνουν τη διαγραφή ή την αύξηση ενός τμήματος ενός χρωμοσώματος. Η γονιδιωματική ενίσχυση εμφανίζεται όταν ένα κύτταρο αποκτά αντίγραφα (συχνά 20 ή περισσότερα) ενός μικρού χρωμοσωμικού τόπου, που συνήθως περιέχει ένα ή περισσότερα ογκογονίδια και γειτονικό γενετικό υλικό. Η μετατόπιση εμφανίζεται όταν δύο χωριστές χρωμοσωμικές περιοχές καταλήγουν σε μη φυσιολογική τήξη, συχνά σε μια χαρακτηριστική θέση. Ένα πολύ γνωστό παράδειγμα αυτού είναι το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας ή η μετατόπιση των χρωμοσωμάτων 9 και 22, που συμβαίνει σε χρόνια μυελογενή λευχαιμία και οδηγεί στην παραγωγή της πρωτεΐνης Bcr-abl, μιας ογκογονικής κινάσης τυροσίνης.

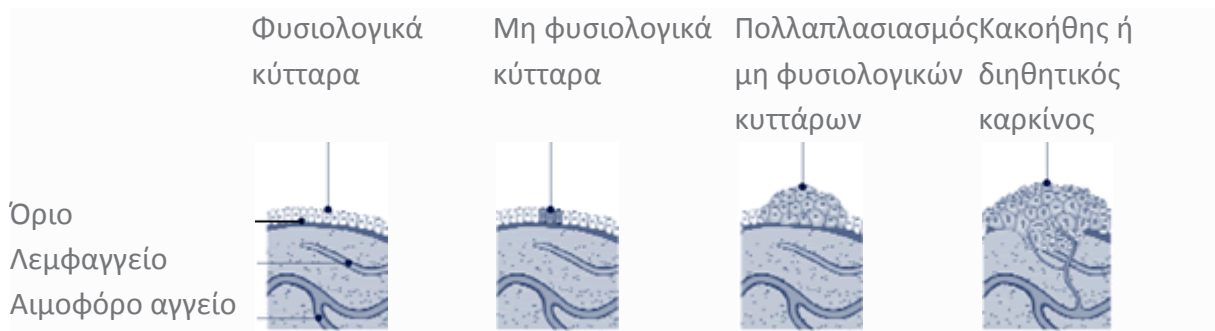
Οι μικρής κλίμακας μεταλλάξεις περιλαμβάνουν σημειακές μεταλλάξεις, εξαλείψεις και παρεμβολές, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν στην περιοχή υποκινητή ενός γονιδίου και επηρεάζουν την έκφρασή του ή μπορεί να εμφανιστούν στην αλληλουχία του κώδικα του γονιδίου και να μεταβάλλουν τη λειτουργία ή τη σταθερότητα του πρωτεϊνικού προϊόντος. Η διάσπαση ενός μόνο γονιδίου μπορεί, επίσης, να προκύψει από την ενσωμάτωση γονιδιωματικού υλικού από *ιό DNA* ή ρετροϊό, που οδηγεί στην έκφραση ιικών ογκογονιδίων στο προσβεβλημένο κύτταρο και τους απογόνους του.

Υπάρχουν πάνω από 100 είδη καρκίνων που επηρεάζουν τον άνθρωπο. Τα καρκινικά είδη αποτελούν ένα σύνολο νεοπλασμάτων. Ένα νεόπλασμα ή ένας όγκος είναι μια ομάδα κυττάρων που έχουν υποστεί μη ρυθμιζόμενη ανάπτυξη και συχνά σχηματίζουν μια μάζα. Η ομάδα των κυττάρων μπορεί να διανεμηθεί μέσω της διάχυσης στον ανθρώπινο οργανισμό. Πιθανά συμπτώματα είναι η αιμορραγία, ο παρατεταμένος βήχας, η ανεξήγητη απώλεια βάρους, καθώς επίσης και η μεταβολή στις κινήσεις του εντέρου.

Τα βασικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκίνου για την παραγωγή κακοήθους όγκου περιλαμβάνουν (Hanahan & Weinberg, 2000): α) ακατάλληλη ανάπτυξη των κυττάρων και διαίρεσή τους, β) αποφυγή προγραμματισμένης καταστροφής του κυττάρου, γ) απεριόριστο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων, δ) εισβολή στα αιμοφόρα αγγεία και στ) εισβολή στους ιστούς και δημιουργία μεταστάσεων (Hanahan & Weinberg, 2000).

Η μετάσταση είναι η εξάπλωση του καρκίνου σε άλλες θέσεις του σώματος. Οι διασκορπισμένοι όγκοι ονομάζονται μεταστατικοί όγκοι, ενώ το πρωτότυπο ονομάζεται πρωτογενής όγκος. Σχεδόν όλοι οι καρκίνοι μπορούν να μετασταθούν (Chambers, Groom, & MacDonald, 2002). Οι περισσότεροι θάνατοι από καρκίνο οφείλονται σε καρκίνο που έχει μετασταθεί. Η μετάσταση είναι συχνή στα τελευταία στάδια του καρκίνου και μπορεί να συμβεί μέσω του αίματος ή του λεμφικού συστήματος ή και των δύο. Τα τυπικά στάδια της μετάστασης είναι η τοπική εισβολή, η ενδοαγγειακή εισαγωγή στο αίμα ή της λέμφου, η κυκλοφορία μέσω του σώματος, η εξαγγείωση στον νέο ιστό, ο πολλαπλασιασμός και η αγγειογένεση. Διαφορετικοί τύποι καρκίνων τείνουν να μετασταθούν σε συγκεκριμένα όργανα, αλλά συνολικά οι πιο συχνές θέσεις για μεταστάσεις είναι οι πνεύμονες, το ήπαρ, ο εγκέφαλος και τα οστά (Chambers et al., 2002).

Η εξέλιξη από φυσιολογικά κύτταρα σε κύτταρα που μπορεί να σχηματιστεί μια ανιχνεύσιμη μάζα σε άμεσο καρκίνο περιλαμβάνει πολλαπλά στάδια, γνωστά ως κακοήθη εξέλιξη, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 2.1 (Hanahan & Weinberg, 2000) (Hanahan & Weinberg, 2011).



Σχήμα 2.1: Σχηματική αναπαράσταση εξέλιξης φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά (Hanahan & Weinberg, 2000)

Η πλειονότητα των καρκίνων, περίπου το 90 – 95% των περιπτώσεων, οφείλονται σε γενετικές μεταλλάξεις από περιβαλλοντικούς παράγοντες (Anand et al., 2008). Το υπόλοιπο 5 – 10% οφείλεται στην κληρονομική γενετική (Anand et al., 2008). Το περιβάλλον, όπως χρησιμοποιείται από τους ερευνητές του καρκίνου, σημαίνει κάθε αιτία που δεν κληρονομείται γενετικά, όπως ο τρόπος ζωής, οικονομικοί παράγοντες, συμπεριφορά και όχι μόνο η ρύπανση (Islami, Goding, Miller, Spiegel, & Fedewa, 2018). Οι συνήθεις περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στον θάνατο από καρκίνο περιλαμβάνουν: τον καπνό (25-30%), τη διατροφή και την παχυσαρκία (30-35%), τις λοιμώξεις (15-20%), την ακτινοβολία (ιοντίζουσα και μη ιονίζουσα)- έως 10%), άγχος, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και ρύπανσης (Anand et al., 2008) (Islami et al., 2018).

Δεν είναι γενικά δυνατό να αποδειχθεί τι προκάλεσε έναν συγκεκριμένο καρκίνο, επειδή οι διάφορες αιτίες δεν έχουν συγκεκριμένα <<δακτυλικά αποτυπώματα>>. Για παράδειγμα, εάν ένα άτομο που καπνίζει αναπτύσσει σε μεγάλο βαθμό καρκίνο του πνεύμονα, πιθανότατα οφείλεται στη χρήση καπνού, αλλά επειδή ο καθένας έχει μικρές πιθανότητες να αναπτύξει καρκίνο του πνεύμονα λόγω ατμοσφαιρικής ρύπανσης ή ακτινοβολίας, ο καρκίνος μπορεί να έχει αναπτυχθεί για έναν από τους λόγους αυτούς. Εκτός από τις σπάνιες μεταδόσεις που συμβαίνουν κατά την εγκυμοσύνη και τους περιστασιακούς δότες οργάνων, ο καρκίνος γενικά δεν αποτελεί μεταδοτική ασθένεια (Tolar & Neglia, 2003).

Υπάρχουν πολλές επιλογές θεραπείας για τα καρκινικά κύτταρα. Οι πρωταρχικές περιλαμβάνουν τη χειρουργική επέμβαση, τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία. Οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται σε κάθε περίπτωση εξαρτώνται από τον τύπο, τη θέση και την ποιότητα του καρκίνου, καθώς και την υγεία και τις προτιμήσεις του ασθενούς.

Η χειρουργική επέμβαση είναι η πρωταρχική μέθοδος θεραπείας για τους περισσότερους απομονωμένους, στερεούς καρκίνους και μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην ανακούφιση και την παράταση της επιβίωσης. Είναι συνήθως ένα σημαντικό μέρος της οριστικής διάγνωσης των όγκων, καθώς συνήθως απαιτούνται βιοψίες. Στον εντοπισμένο καρκίνο, η χειρουργική επέμβαση προσπαθεί συνήθως να απομακρύνει

ολόκληρη τη μάζα μαζί με τους λεμφαδένες. Για ορισμένους τύπους καρκίνου αυτό επαρκεί για την εξάλειψη του καρκίνου (Kufe et al., 2003).

Η ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας για τη θεραπεία ή τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Λειτουργεί με την καταστροφή του *DNA* του καρκινικού ιστού. Για να αποφεύγονται οι φυσιολογικοί ιστοί (όπως το δέρμα ή τα όργανα, τα οποία πρέπει να περάσει η ακτινοβολία για να θεραπεύσει τον καρκινικό ιστό), οι σχηματισμένες ακτίνες της ακτινοβολίας στοχεύουν σε πολλαπλές γωνίες έκθεσης, ώστε να διασταυρωθούν στον όγκο, παρέχοντας έτσι πολύ μεγαλύτερη δόση από ό,τι στον περιβάλλοντα υγιή ιστό. Όπως και με τη χημειοθεραπεία, οι καρκίνοι διαφέρουν ως προς την ανταπόκρισή τους στην ακτινοθεραπεία (Bomford, Kunkler, & Walter) (Prince et al., 2015) (Tidy, 2015).

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται στις μισές περιπτώσεις καρκίνων και μπορεί να είναι είτε από εσωτερικές πηγές (βραχυθεραπεία) είτε από εξωτερικές πηγές. Η ακτινοβολία είναι συνηθέστερα χαμηλής ενέργειας ακτίνες *X* για τη θεραπεία καρκίνων του δέρματος, ενώ οι ακτίνες *X* υψηλότερης ενέργειας χρησιμοποιούνται για καρκίνους εντός του σώματος (Hill et al., 2014). Η ακτινοβολία μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά μετά από τη χειρουργική επέμβαση ή τη χημειοθεραπεία. Για ορισμένους τύπους καρκίνου, όπως ο πρώιμος καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο ακτινοβολία για την αντιμετώπιση των καρκινικών ιστών (Kufe et al., 2003). Για τις περιπτώσεις των οστικών μεταστάσεων, έχει μεγάλη αποτελεσματικότητα σε περίπου 70% των ασθενών (Kufe et al., 2003).

Η χημειοθεραπεία είναι η θεραπεία του καρκίνου με ένα ή περισσότερα κυτταροτοξικά αντινεοπλασματικά φάρμακα (χημικοθεραπευτικά μέσα) ως μέρος ενός τυποποιημένου σχήματος. Η μέθοδος περιλαμβάνει μια ποικιλία φαρμάκων, τα οποία χωρίζονται σε ευρείες κατηγορίες: όπως παράγοντες αλκυλίωσης και αντιμεταβολίτες (Lind, 2008). Οι παραδοσιακοί χημικοθεραπευτικοί παράγοντες δρουν με τη θανάτωση των κυττάρων που διαιρούνται ταχέως. Η ταχύτατη διαίρεση αποτελεί μια κρίσιμη ιδιότητα των περισσότερων καρκινικών κυττάρων.

Η στοχευμένη θεραπεία είναι μια μορφή χημειοθεραπείας που επιδρά σε συγκεκριμένες μοριακές διαφορές μεταξύ καρκίνου και φυσιολογικών κυττάρων. Οι πρώτες στοχευμένες θεραπείες παρεμπόδισαν το μόριο υποδοχέα των οιστρογόνων, αναστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Ένα άλλο παράδειγμα είναι η κατηγορία των αναστολέων *Bcr-abl*, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (*CML*). Επί του παρόντος, υπάρχουν στοχευμένες θεραπείες για πολλούς από τους συνηθέστερους τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, του καρκίνου του μαστού, του καρκίνου του παχέος εντέρου, του καρκίνου του νεφρού, της λευχαιμίας, του καρκίνου του ήπατος, του καρκίνου του πνεύμονα, του λεμφώματος, του παγκρεατικού καρκίνου, του καρκίνου του δέρματος και του θυρεοειδούς, καθώς και άλλους τύπους καρκίνου (Sawyers, 2004).

Η αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας εξαρτάται από τον τύπο του καρκίνου και το στάδιο εξέλιξης στο οποίο βρίσκεται. Σε συνδυασμό με τη χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία έχει αποδειχθεί χρήσιμη σε τύπους καρκίνου, όπως του μαστού, του παχέος εντέρου, καρκίνο του παγκρέατος, οστεογενούς σάρκωματος, καρκίνος των όρχεων, καρκίνος των ωοθηκών και ορισμένοι καρκίνοι των πνευμόνων. Η χημειοθεραπεία είναι θεραπευτική για κάποιους καρκίνους, όπως κάποιες μορφές λευχαιμίας, (Sawyers, 2004) (Freedman, 2012) αναποτελεσματική σε μερικούς όγκους του εγκεφάλου (Rampling, James, & Papanastassiou, 2004) και άχρηστη σε άλλες μορφές καρκίνου, όπως οι περισσότεροι καρκίνοι του δέρματος χωρίς μελάνωμα. Η αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας συχνά περιορίζεται από την τοξικότητά της σε άλλους ιστούς του σώματος. Ακόμη και όταν η χημειοθεραπεία δεν παρέχει μόνιμη θεραπεία, μπορεί να είναι χρήσιμη ώστε να μειωθούν τα συμπτώματα όπως ο πόνος ή να μειωθεί το μέγεθος ενός μη λειτουργικού όγκου με την ελπίδα ότι θα γίνει δυνατή η χειρουργική επέμβαση στο μέλλον.

Εξαιτίας της διάχυσης του φαρμάκου σε όλο τον οργανισμό, τόσο τα υγιή όσο και τα καρκινικά κύτταρα έρχονται σε επαφή με το φάρμακο, με αποτέλεσμα την πρόκληση παρενεργειών, όπως πχ. η τοξικότητα στο νεφρό και στο συκώτι.

Για τη μείωση των παρενεργειών της χημειοθεραπείας, οι ερευνητές στα τέλη της δεκαετίας του '70 πρότειναν θεραπεία με τη μέθοδο της μαγνητικής οδήγησης νανοσωματιδίων που είναι επικαλυμμένα με φάρμακο (Senyei, Widder, & Czerlinski, 1978) (Widder, Senyei, & Scarpelli, 1978). Τα σωματίδια εισάγονται στον οργανισμό από έναν καθετήρα και οδηγούνται στην επιθυμητή περιοχή με τη χρήση μεγάλων βαθμίδων μαγνητικού πεδίου, που μπορεί να δημιουργηθεί από έναν μαγνητικό τομογράφο (*MRI*). Χρησιμοποιώντας την παραπάνω μέθοδο επιτυγχάνεται μείωση της ποσότητας φαρμάκου που εισέρχεται στον οργανισμό, εξαιτίας του ότι το φάρμακο δεν διαχέεται, αλλά οδηγείται σε στοχευόμενες περιοχές.

Η απόδοση της μεθόδου εξαρτάται από το υλικό από το οποίο είναι κατασκευασμένα τα σωματίδια, καθώς επίσης και την ένταση του μαγνητικού πεδίου (Liandro, Palfreyman, Ionescu, & Barnes, 2010) (Widder, Marino, Morris, & Senyei, 1983). Επιπρόσθετα, όσο μικρότερη είναι η ροή αίματος μέσα στις αρτηρίες, τόσο αποδοτικότερη είναι η μέθοδος. Το μέγεθος των σωματιδίων είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου (Lampropoulos, Karvelas, & Sarris, 2015). Όσο μικρότερα είναι τα σωματίδια, τόσο μικρότερη η μαγνητική ροπή τους και τόσο μικρότερη η απόκρισή τους στο μαγνητικό πεδίο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της δυσκολίας στην καθοδήγηση των σωματιδίων στις επιθυμητές περιοχές. Για την αντιμετώπιση αυτής της δυσκολίας, γίνεται χρήση σταθερού μαγνητικού πεδίου κάτω από την επίδραση του οποίου τα μαγνητικά σωματίδια έλκονται μεταξύ τους και σχηματίζουν συσσωματώματα (Mathieu & Martel, 2009). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της μαγνητικής απόκρισης των σωματιδίων, καθώς η μαγνητική ροπή των συσσωματωμάτων είναι μεγαλύτερη από αυτή των μεμονωμένων σωματιδίων. Όταν τα συσσωματώματα φθάσουν στην επιθυμητή περιοχή, πρέπει να διαχωριστούν σε

μεμονωμένα σωματίδια για την εναπόθεση του φαρμάκου στον ιστό. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση παραμαγνητικών σωματιδίων, τα οποία χάνουν τον μαγνητισμό τους, όταν βρεθούν εκτός του μαγνητικού πεδίου.

2.2. Αίμα και ιδιότητες

Το 6 – 8% του σωματικού βάρους ενός ανθρώπου αντιστοιχεί σε αίμα. Η πυκνότητα του αίματος είναι 1060 kg/m^3 . Η μεγαλύτερη πυκνότητα του αίματος, σε σχέση με το πλάσμα ή το νερό, οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν από 4.5 έως 6 L αίμα (Waite, 2005). Το ιξώδες του αίματος είναι από 0.003 έως 0.004 Ns/m^2 . Το ιξώδες του αίματος δεν εξαρτάται μόνο από τη διατμητική τάση, αλλά και από την θερμοκρασία και από το ποσοστό του όγκου του αίματος που αποτελείται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αιματοκρίτης είναι το ποσοστό του αίματος που είναι κατειλημμένο από ερυθρά αιμοσφαίρια, ο οποίος επηρεάζει τη δυνατότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο και CO_2 . Ο κανονικός αιματοκρίτης για άνθρωπο είναι 42 – 45% (Bull & Brecher, 1974).

Το 40 – 45 % του αίματος αποτελείται από στοιχεία όπως:

- Ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC), τα οποία είναι επιφορτισμένα με τη μεταφορά του οξυγόνου στον ανθρώπινο οργανισμό και την αφαίρεση του διοξειδίου του άνθρακα από αυτόν (Klinken, 2012).
- Λευκά αιμοσφαίρια (WBC/Leukocytes), τα οποία παίρνουν μέρος στη φαγοκύτωση και στην ανοσοποιητική λειτουργία (Wallach & Wolff, 1995).
- Αιμοπετάλια (Platelets / Thrombocytes), τα οποία σχετίζονται με την πήξη του αίματος (Kimoto et al., 1993).

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν γεωμετρικό σχήμα, το οποίο μοιάζει με ένα στρογγυλό σφαιρίδιο με δύο κοιλότητες στην κορυφή και στον πυθμένα, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 2.2. Η διάμετρος τους είναι $\sim 8 \mu\text{m}$ και ο όγκος τους $85 - 90 \text{ mm}^3$. Η αναλογία επιφάνειας /όγκου είναι πολύ μεγάλη και σε σχέση με μία σφαίρα ίδιου όγκου έχει 60% μεγαλύτερη επιφάνεια. Η διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι 125 μέρες με αποτέλεσμα το 0.8% από αυτά να καταστρέφονται την ημέρα. Το ίδιο ποσοστό, το οποίο καταστρέφεται, παράγεται στον μυελό των οστών.



Σχήμα 2.2: Σχηματική απεικόνιση γεωμετρικού σχήματος ερυθρών αιμοσφαιρίων (Paddock, 2018)

Η διαδικασία δημιουργίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων ονομάζεται ερυθροποίηση και χρειάζεται σίδηρος ($1 - 4 \text{ mg/ημέρα}$ κατ' ελάχιστο) για τη δημιουργία της αιμοσφαιρίνης. Στο τέλος της ζωής τους τα RBC γίνονται εύθραυστα, αποσυντίθενται και καταστρέφονται από τα μακροφάγα του μονοπυρηνικού φαγοκυτταρικού συστήματος. Ο σίδηρος επιστρέφει πίσω στον μυελό των οστών και ανακυκλώνεται (Knutson, Oukka, Koss, Aydemir, & Wessling-Resnick, 2005). Ο υγιής ανθρώπινος οργανισμός περιέχει περίπου 5 εκατομμύρια RBC/mm^3 αίματος.

Τα λευκά αιμοσφαίρια ή λευκοκύτταρα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες με βάση: α) τη λειτουργία τους (φαγοκύτταρα, ανοσοκύτταρα) και β) τη μορφολογία τους (κοκκιοκύτταρα, μη-κοκκιοκύτταρα) (Boyum, 1964).

Τα φαγοκύτταρα περνούν τον χρόνο τους τρώγοντας ξένα σώματα και είναι ουδετερόφιλα, βασόφιλα, ηωσινόφιλα και μονοκύτταρα. Τα ανοσοκύτταρα τα οποία εμπλέκονται στο ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος είναι λεμφοκύτταρα. Τα ουδετερόφιλα, βασόφιλα, ηωσινόφιλα είναι κοκκιοκύτταρα, ενώ τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα είναι μη-κοκκιοκύτταρα.

Ο υγιής ανθρώπινος οργανισμός περιέχει περίπου $4000 - 11000$ λευκοκύτταρα/ mm^3 . Η αναλογία στον ανθρώπινο οργανισμό των λευκοκυττάρων σε σχέση με τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι $500 RBC/1 WBC$ (Schmid-Schonbein, Usami, Skalak, & Chien, 1980). Τα λευκοκύτταρα είναι ημιδιάφανα.

Τα αιμοπετάλια προέρχονται από κύτταρα γίγαντες (megakaryocytes) μεγέθους $30 \mu\text{m}$ και βρίσκονται στο μυελό των οστών. Το γεωμετρικό τους σχήμα είναι οβάλ δίσκοι και η μέση διάμετρος των αιμοπεταλίων είναι 1 έως $2 \mu\text{m}$, δηλαδή το $1/4$ έως $1/8$ της

διαμέτρου των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η διάρκεια ζωής τους είναι 7 έως 10 μέρες. Ο κανονικός αριθμός τους είναι $250000/mm^3$ σε όλο το αίμα. Τα <<νεαρά>> αιμοπετάλια περνούν 36h στη σπλήνα, αφού έχουν ελευθερωθεί από τον μυελό των οστών.

Τα αιμοπετάλια έχουν εμφάνιση κοκκοειδή, έχουν μιτοχόνδρια, αλλά όχι πυρήνα. Η κύρια λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι η δημιουργία μηχανικών ταπών κατά τη διάρκεια αιμοστατικής απάντησης στον τραυματισμό κάποιου αγγείου.

Επιπλέον, εκτός από τα παραπάνω στοιχεία στο αίμα υπάρχει και ένα ποσοστό 45 – 60 % κατ' όγκο, το οποίο ονομάζεται πλάσμα (Goldstein, Eisenhofer, & Korin, 2003). Το πλάσμα είναι ένα διάφανο ρευστό, του οποίου το 90% αποτελείται από νερό. Το υπόλοιπο 10% περίπου αποτελείται από ανόργανες ουσίες (~1% κατ' όγκο), όπως ιόντα νατρίου, καλίου, διττανθρακικά και χλωρίου, από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (~7% κατ' όγκο) και τέλος από διαφορετικές ποσότητες αποτελούμενες από ορμόνες, ένζυμα, βιταμίνες και διαλυμένα αέρια (~1% κατ' όγκο). Το ιξώδες του πλάσματος κυμαίνεται από $1.5 \cdot 10^{-3}$ ως $1.7 \cdot 10^{-3} \text{Ns/m}^2$.

Τα χαρακτηριστικά του αίματος επηρεάζονται από τα στερεά στοιχεία, τα οποία μεταφέρει. Τα στοιχεία αυτά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, καθώς και με τις επιφάνειες τις οποίες διαρρέουν.

Εξωτερικοί (φυσικοί) παράγοντες όπως, π.χ. η θερμοκρασία, επηρεάζουν τη ροή του αίματος. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν ρυθμιστικές δικλείδες στο σώμα, με αποτέλεσμα οι παραπάνω παράγοντες να μην επηρεάζουν σημαντικά τη ροή (McDonald, 1974). Η πυκνότητα παίζει σημαντικό ρόλο στη ροή του αίματος. Το ιξώδες του αίματος χαρακτηρίζεται από πολλούς παράγοντες, όπως το ιξώδες του πλάσματος, τον αιματοκρίτη, την κατανομή των κυττάρων του αίματος, καθώς επίσης και από τις μηχανικές ιδιότητες των κυττάρων. Επηρεάζεται από τις δυνάμεις παραμόρφωσης, από τη διάτμηση, καθώς επίσης και από τις φυσικές συνθήκες του περιβάλλοντος.

Το πλάσμα θεωρείται νευτωνικό ρευστό, όμως όλο το αίμα μη-νευτωνικό. Ο χαρακτηρισμός του αίματος σαν μη-νευτωνικό ρευστό οφείλεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια εξαιτίας της μεγάλης συγκέντρωσης και των μηχανικών ιδιοτήτων τους, όπως η ελαστικότητα και η ικανότητα να δημιουργούν τρισδιάστατες δομές κάτω από χαμηλή διάτμηση (Baieth, 2008).

Βιομαγνητικό ρευστό είναι αυτό που βρίσκεται σε έναν οργανισμό και η ροή του επηρεάζεται από την παρουσία μαγνητικού πεδίου. Το πιο χαρακτηριστικό βιομαγνητικό ρευστό είναι το αίμα. Συμπεριφέρεται σαν μαγνητικό ρευστό, εξαιτίας της αλληλεπίδρασης των ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών, της κυτταρικής μεμβράνης και της αιμοσφαιρίνης, η οποία αποτελείται από οξειδία του σιδήρου, τα οποία βρίσκονται σε μεγάλη συγκέντρωση στα ερυθρά αιμοσφαίρια, των οποίων οι μαγνητικές ιδιότητες επηρεάζονται από παράγοντες, όπως η οξυγόνωση του οργανισμού. Κατά την υποβολή του αίματος στο μαγνητικό πεδίο, πειραματικές μελέτες έδειξαν τον σχηματισμό στοιβάδων από ερυθρά αιμοσφαίρια παράλληλα με τις γραμμές του μαγνητικού πεδίου (Tao & Huang, 2011) και ότι το μαγνητικό πεδίο εντάσεως δT μπορεί να μειώσει τοπικά

την παροχή αίματος κατά 30% (Misra, Sisha, & Shit, 2010). Επίσης, λόγω του υφιστάμενου μαγνητικού πεδίου παρατηρήθηκε ηλεκτρική τάση εξαιτίας της κίνησης των ιόντων που βρίσκονται στο πλάσμα του αίματος. Το αίμα συμπεριφέρεται σαν διαμαγνητικό υλικό όταν είναι αρκετά οξυγονωμένο, ενώ η συμπεριφορά του είναι παραμαγνητική όταν τα ποσοστά οξυγόνου είναι χαμηλά (Pauling, 1977). Η μαγνητική επιδεκτικότητα του αίματος είναι $3.5 \cdot 10^{-6}$ και $6.6 \cdot 10^{-7}$ για το αίμα που βρίσκεται στις φλέβες και στις αρτηρίες, αντίστοιχα (Pankhurst, Connolly, Jones, & Dobson, 2003).

2.3. Μαγνητικά νανοσωματίδια στη βιοϊατρική

Τα τελευταία χρόνια τα νανοσωματίδια αποτελούν βασικό αντικείμενο έρευνας εξαιτίας των πλεονεκτημάτων που προσφέρουν σε συγκεκριμένους τομείς, σε σχέση με τις κλασσικές μεθόδους αντιμετώπισης προβλημάτων (Indira & Lakshmi, 2010). Τα νανοσωματίδια παρουσιάζουν ορισμένες ελκυστικές δυνατότητες, όπως ο υψηλός λόγος επιφάνειας προς όγκο σε σχέση με τα συμβατικά υλικά (Soloviev, 2012). Οι διαστάσεις των νανοσωματιδίων είναι μικρότερες ή συγκρινόμενες με αυτές ενός κυττάρου (10 – 100 nm μήκος), ιού (20 – 450 nm), μίας πρωτεΐνης (5 – 50 nm) ή ενός γονιδίου (2 nm πλάτος και 10 – 100 nm μήκος) (Soloviev, 2012) (Salta, 2004). Τα παραπάνω χαρακτηριστικά τα καθιστούν ιδανικούς υποψήφιους για χρήση σε βιολογικές εφαρμογές καθώς μπορούν να επικαλυφθούν με βιολογικά μόρια, με αποτέλεσμα να αντιδρούν ή να δεσμεύονται από μία βιολογική οντότητα (Blanco, Shen, & Ferrari, 2015).

Τα νανοσωματίδια μπορεί να είναι μαγνητικά και κατά συνέπεια να μπορούν να οδηγούνται με τη χρήση εξωτερικού μαγνητικού πεδίου σε επιθυμητές τροχιές. Επιπρόσθετα, μπορούν να κατασκευαστούν έτσι ώστε να ανταποκρίνονται σε ένα χωρικά ή χρονικά μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο, με αποτέλεσμα την αποδοτικότερη μεταφορά ενέργειας από το υπάρχον πεδίο στο νανοσωματίδιο (Rouson, Kassinos, Moulitsas, Sarris, & Xu, 2008) (Pankhurst et al., 2003). Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα αιωρήματα των νανοσωματιδίων, καθώς η αλληλεπίδραση της επιφάνειας του σωματιδίου με το διαλύτη είναι ιδιαίτερα σημαντική σε σχέση με τα συμβατικά μακροσκοπικά υλικά λόγω του μεγάλου ενεργού εμβαδού τους (Lynch et al., 2007). Λόγω της μεγάλης ενεργής τους επιφάνειας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φορείς χημικών ουσιών, καθώς μπορούν να μεταφέρουν πολύ μεγάλη ποσότητα σε σχέση με τον όγκο τους.

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε βιοϊατρικές εφαρμογές για την οδήγηση φαρμάκων που μεταφέρουν ως επικάλυψη χημικές ουσίες για την καταπολέμηση καρκινικών κυττάρων (Pathak & Thassu, 2009) (Strong & West, 2015) (Salouti & Ahangari, 2014). Σε αυτήν την περίπτωση τα μαγνητικά νανοσωματίδια θα πρέπει να κινηθούν μέσα στο αίμα, το οποίο είναι μη-νευτωνικό ρευστό και αποτελεί το 6 - 8% του σωματικού βάρους ενός ανθρώπου (Waite, 2005).

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο μαγνητικής οδήγησης σωματιδίων μπορεί να επιτευχθεί

μείωση των παρενεργειών των συνηθισμένων φαρμάκων της χημειοθεραπείας, καθώς τα νανοσωματίδια μπορούν να στοχεύσουν, οδηγούμενα από το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, μόνο στον καρκινικό όγκο (Senyei et al., 1978) (Widder et al., 1983) με αποτέλεσμα να απαιτείται μικρότερη ποσότητα χημικών ουσιών και αποφυγή επίθεσης σε υγιή κύτταρα (De Jong & Borm, 2008), όπως συμβαίνει στην κλασική χημειοθεραπεία. Στη μέθοδο μαγνητικής οδήγησης, οι ουσίες των φαρμάκων επικαλύπτουν την επιφάνεια των μαγνητικών σωματιδίων (Murthy, 2007). Στη συνέχεια, τα σωματίδια εισάγονται στον οργανισμό με τη χρήση ενός καθετήρα. Για την οδήγησή τους στην επιθυμητή περιοχή είναι αναγκαία η χρήση μεγάλων βαθμίδων μαγνητικών πεδίων, τα οποία μπορούν να δημιουργηθούν από έναν μαγνητικό τομογράφο (*MRI*). Χρησιμοποιώντας την παραπάνω μέθοδο, επιτυγχάνεται μείωση της ποσότητας φαρμάκου που εισέρχεται στον οργανισμό, εξαιτίας του ότι το φάρμακο δεν διαχέεται, αλλά οδηγείται σε στοχευόμενες περιοχές.

2.4. Μαγνητική οδήγηση

Για τη διερεύνηση της απόδοσης της μαγνητικής οδήγησης δημιουργήθηκε μια πειραματική διάταξη, η οποία μοντελοποιεί μία διακλαδωμένη αρτηρία, η οποία τροφοδοτεί μια περιοχή με όγκο. Η οδήγηση των σωματιδίων βρέθηκε να εξαρτάται από τη μαγνητική δύναμη στο σημείο διακλάδωσης (Glitter & Odenbach, 2011a). Χρησιμοποιώντας το ίδιο πειραματικό μοντέλο, δημιουργήθηκε ένας χάρτης μαγνητικής στόχευσης που συνδυάζει μαγνητικές δυνάμεις σε κρίσιμα σημεία των διακλαδώσεων (Glitter & Odenbach, 2011b).

Μια συσκευή για τη μαγνητική οδήγηση φαρμάκου αναπτύχθηκε από τους (Mishima, Takeda, Izumi, & Nishijima, 2007) η οποία επιτρέπει την οδήγηση και τη συσσώρευση του φαρμάκου σε μία περιοχή μέσα στο σώμα μέσω του ελέγχου της ισχύος του μαγνητικού πεδίου και της μαγνητικής κλίσης που παράγεται από υπεραγωγίμους μαγνήτες. Τα σωματίδια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν *Mn – Zn* φερρίτη, τα οποία εγχέονται στην πειραματική συσκευή, η οποία αποτελείται από γυάλινους σωλήνες σχήματος *Y* και προσομοιάζει ένα μοντέλο φλεβών στο οποίο η οδήγηση των σωματιδίων γίνεται με πολλαπλούς μαγνήτες. Η βασική τεχνική για τη μαγνητική οδήγηση φαρμάκου είναι η οδήγηση του φαρμάκου στο αιμοφόρο αγγείο μέσω του κυκλοφοριακού συστήματος του οργανισμού.

Για τον έλεγχο της διασποράς και της σωστής οδήγησης των μαγνητικών νανοσωματιδίων στα αιμοφόρα αγγεία, δημιουργήθηκε ένα πειραματικό και υπολογιστικό μοντέλο από τους (Forbes, Yellen, Morales, Rossi, & Rocha-Leao, 2003). Για τη δημιουργία ισχυρών τοπικών μαγνητικών βαθμίδων, δημιουργήθηκαν μικροροϊκά κανάλια στα οποία υπήρχαν ενσωματωμένοι μαγνήτες. Τα αποτελέσματα από τις πειραματικές μετρήσεις επιβεβαίωσαν την ορθότητα της μεθόδου, η οποία κατέδειξε ότι η συσσωμάτωση των μαγνητικών μικροσφαιριδίων και η οδήγησή τους σε συγκεκριμένα σημεία στο το αγγειακό σύστημα είναι εφικτή (Forbes et al., 2003).

Πειραματικά αποτελέσματα έχουν καταδείξει ότι η οδήγηση, υπερπαραμαγνητικών σφαιριδίων διαμέτρου της τάξεως μικρομέτρου (μm) και νανομέτρου (nm), είναι δυνατή σε υψηλές συγκεντρώσεις και σε συνθήκες ροής ίδιες με αυτές που επικρατούν στη στεφανιαία αρτηρία του ανθρώπινου οργανισμού. Τα ίδια πειράματα που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση μη μαγνητικών σωματιδίων κατέδειξαν τη χαμηλή συγκέντρωση των σωματιδίων στις περιοχές ενδιαφέροντος (Yellen, Forbes, Halverson, Fridman, & Barbee, 2005).

Σε μία μελέτη χρησιμοποιούνται μαγνητικά νανοσωματίδια χιτοζάνης, τα οποία στοχεύουν επιτυχώς στον ιστό του όγκου για φωτοδυναμική θεραπεία, με αποτέλεσμα τη χαμηλή συσσώρευση στο δέρμα και τον ηπατικό ιστό (Sun et al., 2009).

Μαγνητικοί νανοσωλήνες άνθρακα (*MNT*) επικαλύφθηκαν με νανοσωματίδια, όπου ο πυρήνας τους είναι κατασκευασμένος από μαγνητίτη και στην επιφάνειά τους επικολλήθηκαν οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες. Με τη χρήση ενός εξωτερικά τοποθετημένου μαγνήτη για την καθοδήγηση των νανοσωλήνων και κατ' επέκταση του φαρμάκου στους περιφερειακούς λεμφαδένες, οι μαγνητικοί νανοσωλήνες άνθρακα αποδείχθηκε ότι μπορούν να παραμείνουν στον στοχευόμενο λεμφαδένα για αρκετές ημέρες και να απελευθερώνουν τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα (F. Yang, Fu, Long, & Ni, 2008).

Σε μια πειραματική μελέτη, μαγνητικά νανοσωματίδια (αιθυλο-2-κυανοακρυλικού) (*PECA*) τα οποία περιέχουν τα αντικαρκινικά φάρμακα αποδείχθηκε ότι απελευθερώνουν φάρμακο και αποκτούν μαγνητική κινητικότητα κάτω από το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο (J. Yang, Lee, Hyung, Park, & Haam, 2006).

Η ενδοκαρδια χορήγηση τροποποιημένων μαγνητικών νανοσωματιδίων πολυαιθυλενιμίνης (*PEI*) σε συνδυασμό με τη μαγνητική οδήγηση είχε ως αποτέλεσμα 30 φορές αύξηση της παγίδευσης των σωματιδίων στον όγκο (B. Chertok, David, & Yang, 2010).

Σύνθετα σωματίδια μαγνητίτη-δεξκάνης χρησιμοποιήθηκαν για την παροχή μιτοξαντρόνης. Η συγκέντρωση μιτοξαντρόνης στον όγκο βρέθηκε να είναι πάντα σημαντικά υψηλότερη όταν υπήρχε μαγνητική οδήγηση, καταδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα της μαγνητικής οδήγησης (Krukemeyer, Krenn, Jakobs, & Wagner, 2015).

Σε μία άλλη μελέτη, η μιτοξαντρόνη επικάλυψε υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια Fe_3O_4 . Τα φορτωμένα νανοσωματίδια με φάρμακο χορηγήθηκαν μέσω της μηριαίας αρτηρίας κοντά στον όγκο. Τα μαγνητικά νανοσωματίδια οδηγήθηκαν προς τους όγκους με ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο εστιασμένο κατά τη διάρκεια της εφαρμογής. Τα πειραματικά αποτελέσματα της βιολογικής κατανομής *HPLC* έδειξαν ότι η μαγνητική οδήγηση φαρμάκων επιτρέπει έως και 50 φορές υψηλότερο εμπλουτισμό του θεραπευτικού παράγοντα στην επιθυμητή περιοχή του σώματος (δηλαδή την περιοχή του όγκου) σε σύγκριση με τις συνηθισμένες εφαρμογές (Alexiou, Tietze, Schreiber, Jurgons, & Richter, 2011).

Η συσσώρευση υπερπαραμαγνητικών νανοσωματιδίων με επικάλυψη αμύλου σε γλοιωσαρκώματα ενισχύθηκε με τη μαγνητική οδήγηση και τα αποτελέσματα ποσοτικοποιήθηκαν μέσω της απεικόνισης *MR* (B. Chertok et al., 2008).

Τροποποιημένα με *PEG* σωματίδια μαγνητίτη επικαλυμμένα με άμυλο χρησιμοποιήθηκαν για μελέτες μαγνητικής οδήγησης *in vivo*. Η ενισχυμένη οδήγηση των σωματιδίων *PEG – MNPs* στον όγκο του εγκεφάλου επιβεβαιώθηκε σε μοντέλο αρουραίου (Cole, Yang, & David, 2011).

Νανοσωματίδια εξαιρετικά υψηλής μαγνήτισης (*SHMNCs*) που αποτελούνται από Fe_3O_4 (*SHMNPs*) και ένα κέλυφος ανιλίνης (*SPANH*), τα οποία έχουν υψηλή ικανότητα φόρτωσης φαρμάκου (27,1% κατά βάρος) δοξορουβικίνης (*DOX*) χρησιμοποιήθηκαν για τη βελτίωση της θερμικής σταθερότητας του φαρμάκου και μεγιστοποίησαν την απόδοση της μαγνητικής οδήγησης για τη θεραπεία όγκων της ουροδόχου κύστης (Hua, Yang, Liu, Tsai, & Pang, 2011).

Μαγνητικά νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου επικαλύφθηκαν με βιοσυμβατό συμπολυμερές (*Pluronic F127*) και dl-γαλακτικό οξύ (*F127 – PLA*) χημικά συζευγμένο με φολικό οξύ (*FA*), που φέρει *DOX*. Τα μαγνητικά σωματίδια οδηγήθηκαν στον στόχο με τη βοήθεια εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας του αντικαρκινικού φαρμάκου (Huang, Tang, Zhou, Zhou, & Jin, 2012).

Μαγνητικά νανοσωματίδια με πυρήνα διοξειδίου του πυριτίου τροποποιήθηκαν, επικαλύφθηκαν με φολικό οξύ με αντικαρκινικό φάρμακο. Το φάρμακο φορέας αποδείχθηκε ότι ήταν ικανό να τρυπήσει τις κυτταρικές μεμβράνες και να προκαλέσει παρατεταμένη απελευθέρωση του φαρμάκου στο κυτταρόπλασμα. Η *in vitro* κυτταρική πρόσληψη του φαρμάκου έδειξε ότι τα φορτισμένα με φάρμακο νανοσωματίδια θα μπορούσαν να στοχεύσουν αποτελεσματικά τα κύτταρα όγκου (Chen, Liu, Hua, Yang, & Huang, 2010).

Νανοσωματίδια κατασκευασμένα από μαγνητίτη επικαλύφθηκαν με ακρυλικό οξύ, φολικό οξύ και *DOX* και χρησιμοποιήθηκαν για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς ταυτόχρονα (Sahu, Maiti, Pramanik, Ghosh, & Pramanik, 2012).

Τα μαγνητικά σωματίδια στοχεύουν, επίσης, στην περιοχή του όγκου, ώστε να μπορούν να απεικονιστούν όγκοι. Τα σωματίδια των οξειδίων του σιδήρου χρησιμοποιούνται συχνά ως παράγοντες αντίθεσης για τη μαγνητική τομογραφία. Στην πραγματικότητα, ο μαγνητίτης είναι εγκεκριμένος παράγοντας αντίθεσης. Σε αυτή την περίπτωση, τα μαγνητικά σωματίδια που χρησιμοποιούνται για τη μαγνητική τομογραφία δεν θα επικαλυφθούν με φάρμακα.

Όλες αυτές οι μελέτες καταδεικνύουν ότι η μαγνητική στόχευση είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος για την οδήγηση φαρμάκου σε περιοχές ενδιαφέροντος με αποτέλεσμα την αύξηση της επίδρασης του φαρμάκου και την μείωση των παρενεργειών εξαιτίας της μη διάχυσης του φαρμάκου στον ανθρώπινο οργανισμό.

Η απόδοση της μαγνητικής οδήγησης σωματιδίων εξαρτάται από το υλικό από το οποίο είναι κατασκευασμένα τα σωματίδια, καθώς επίσης και το μέγεθος του

μαγνητικού πεδίου (Lampropoulos et al., 2015) (Karvelas, Lampropoulos, & Sarris, 2017a). Επιπρόσθετα, όσο μικρότερη είναι η ροή μέσα στους αγωγούς και τις αρτηρίες, τόσο αποδοτικότερη είναι η μέθοδος.

Το μέγεθος των νανοσωματιδίων είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Όσο μικρότερα είναι τα σωματίδια, τόσο μικρότερη είναι η μαγνήτισή τους και συνεπώς, η απόκρισή τους στο μαγνητικό πεδίο (Mathieu & Martel, 2009).

Όπως καθίσταται προφανές, το πλήθος των παραμέτρων που επηρεάζει την απόδοση της μεθόδου μαγνητικής οδήγησης σωματιδίων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δυσκολίας στην καθοδήγησή τους στις επιθυμητές περιοχές (Pankhurst et al., 2003) (Ramezanzpour et al., 2016) (Poddaturi, Magana, O'Neal, & Derosa, 2013).

Για την αντιμετώπιση αυτής της δυσκολίας, μπορεί να γίνει χρήση μαγνητικών σωματιδίων, τα οποία κάτω από την επίδραση σταθερού μαγνητικού πεδίου έλκουν το ένα το άλλο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία συσσωματωμάτων (Mathieu & Martel, 2009) τα οποία παρουσιάζουν μεγαλύτερη μαγνήτιση και συνεπώς αυξημένη μαγνητική απόκριση των σωματιδίων, καθώς η μαγνητική ροπή των συσσωματωμάτων είναι μεγαλύτερη από αυτή των απομονωμένων σωματιδίων. Στην περίπτωση της καταπολέμησης καρκινικών κυττάρων τα συσσωματώματα, όταν φθάσουν στην επιθυμητή περιοχή, πρέπει να διαχωριστούν σε απομονωμένα σωματίδια για την εναπόθεση του φαρμάκου. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση παραμαγνητικών σωματιδίων, τα οποία χάνουν τον μαγνητισμό τους, όταν βρίσκονται εκτός μαγνητικού πεδίου.

3. ΓΕΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΕΞΙΣΩΣΕΩΝ

Στο κεφάλαιο αυτό, παρουσιάζονται οι εξισώσεις που διέπουν την κίνηση του ρευστού, των σωματιδίων, καθώς επίσης και το μοντέλο μαγνητικής οδήγησης των σωματιδίων στις επιθυμητές περιοχές. Στο πρώτο μέρος (3.1), παρουσιάζονται οι εξισώσεις για ασυμπίεστη ροή Navier-Stokes για την εύρεση της πίεσης και της ταχύτητας του ρευστού. Στο δεύτερο μέρος (3.2), παρουσιάζονται οι δυνάμεις που ενεργούν στα σωματίδια και αναλύονται οι εξισώσεις που διέπουν την κίνηση τους. Στο τρίτο μέρος (3.3), παρουσιάζεται ο αλγόριθμος με τον οποίο επιλέγονται οι κατάλληλες τιμές της κλίσης του μαγνητικού πεδίου για βέλτιστη οδήγηση των σωματιδίων.

3.1. Πεδίο ροής ρευστού

3.1.1 Εξίσωση διατήρησης της μάζας

Η εξίσωση διατήρησης της μάζας του ρευστού, είναι η ακόλουθη:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{u}) = 0 \quad (3.1)$$

Όπου, $\nabla = \frac{\partial}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y} + \frac{\partial}{\partial z}$, ρ η πυκνότητα, t ο χρόνος, \vec{u} το διάνυσμα της ταχύτητας του ρευστού και \cdot ο τελεστής του εσωτερικού γινομένου.

Το ρευστό που ρέει στην ανθρώπινη αρτηρία (αίμα) θεωρείται ασυμπίεστο και σταθερής πυκνότητας, ώστε η εξίσωση (3.1) να λαμβάνει τη μορφή (Waite, 2005) :

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (3.2)$$

3.1.2 Εξίσωση διατήρησης της ορμής

Η γενικότερη μορφή της εξίσωσης διατήρησης της ορμής του ρευστού είναι η ακόλουθη (Waite, 2005):

$$\frac{\partial(\rho \mathbf{u})}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla(\rho \mathbf{u}) = -\nabla p + \nabla(\mu \nabla \mathbf{u}) + \rho \mathbf{f} \quad (3.3)$$

Όπου, p η πίεση και μ το δυναμικό ιξώδες του ρευστού και \mathbf{f} οι βαρυτικές δυνάμεις που ασκούνται στο ρευστό.

Για ασυμπίεστα ρευστά, όπως το αίμα στον ανθρώπινο οργανισμό, η εξίσωση (3.3) λαμβάνει τη μορφή:

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} = -\frac{\nabla p}{\rho} + \nabla(\nu \nabla \mathbf{u}) + \mathbf{f} \quad (3.4)$$

Όπου, ν το κινηματικό ιξώδες του ρευστού.

Αναλυτικότερα, η εξίσωση διατήρησης της ορμής για κάθε διεύθυνση σε καρτεσιανές συντεταγμένες παρατίθενται παρακάτω (Versteeg & Malalasekera, 2007) :

x - διεύθυνση

$$\begin{aligned} \rho \left(\frac{\partial u_x}{\partial t} + u_x \frac{\partial u_x}{\partial x} + u_y \frac{\partial u_x}{\partial y} + u_z \frac{\partial u_x}{\partial z} \right) \\ = -\frac{\partial P}{\partial x} + \mu \left(\frac{\partial^2 u_x}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u_x}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u_x}{\partial z^2} \right) + \rho f_x \end{aligned} \quad (3.5)$$

y - διεύθυνση

$$\begin{aligned} \rho \left(\frac{\partial u_y}{\partial t} + u_x \frac{\partial u_y}{\partial x} + u_y \frac{\partial u_y}{\partial y} + u_z \frac{\partial u_y}{\partial z} \right) \\ = -\frac{\partial P}{\partial y} + \mu \left(\frac{\partial^2 u_y}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u_y}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u_y}{\partial z^2} \right) + \rho f_y \end{aligned} \quad (3.6)$$

z - διεύθυνση

$$\begin{aligned} \rho \left(\frac{\partial u_z}{\partial t} + u_x \frac{\partial u_z}{\partial x} + u_y \frac{\partial u_z}{\partial y} + u_z \frac{\partial u_z}{\partial z} \right) \\ = -\frac{\partial P}{\partial z} + \mu \left(\frac{\partial^2 u_z}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u_z}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u_z}{\partial z^2} \right) + \rho f_z \end{aligned} \quad (3.7)$$

3.1.3 Μοντέλο μη-νευτωνικού ρευστού

Το αίμα θεωρείται ως ένα μη-νευτωνικό ρευστό, επειδή το ιξώδες του αλλάζει εξαιτίας της διατμητικής τάσης και των κοινών αλληλεπιδράσεων με τα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Για τον προσδιορισμό του ιξώδους του αίματος χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Bird-Carreau όπου το κινηματικό ιξώδες δίνεται από (Kennedy & Zheng, 2013) :

$$\nu = \nu_\infty + (\nu_0 - \nu_\infty)[1 + \lambda^2 \dot{\gamma}^2]^{(n-1)/2} \quad (3.8)$$

όπου, $\dot{\gamma}$ είναι ο ρυθμός παραμόρφωσης της τάσης, ν_∞ είναι η τιμή του κινηματικού ιξώδους με άπειρη διάτμηση, ν_0 είναι η τιμή του κινηματικού ιξώδους με μηδενική διάτμηση, λ ο φυσικός χρόνος και n ο εκθέτης της δύναμης.

3.1.4 Μοντέλο μαγνητικού πεδίου

Το μαγνητικό πεδίου στην κλίση του μαγνητικού τομογράφου δίνεται από (Erstein & Wehrli, 2005):

$$\mathbf{B} = \mathbf{B}_0 + \tilde{\mathbf{G}}_\chi + B_1 \quad (3.9)$$

όπου, \mathbf{B}_0 είναι το μόνιμο μαγνητικό πεδίο το οποίο προέρχεται από τα υπεραγωγία μαγνητικά πηνία του μαγνητικού τομογράφου (MRI), $\tilde{\mathbf{G}}$ είναι η μαγνητική βαθμίδα και B_1 είναι η συχνότητα.

3.2. Κίνηση σωματιδίων

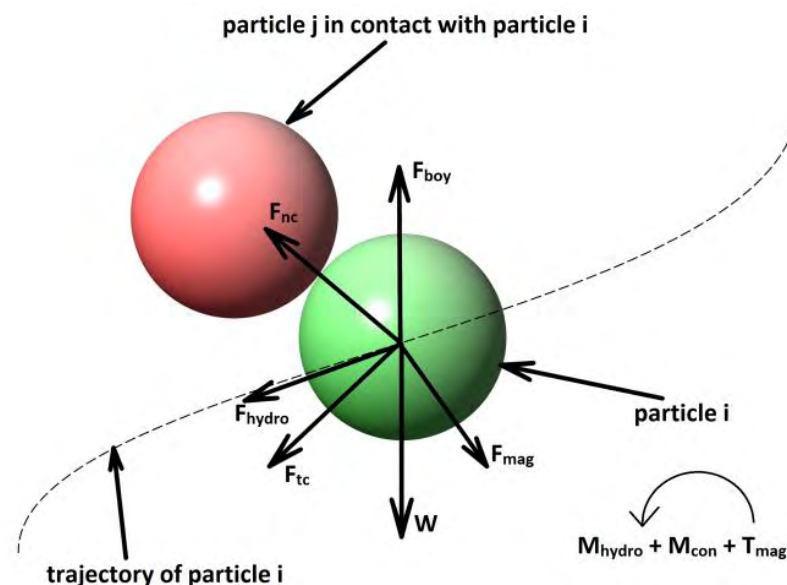
Η κίνηση ενός συνόλου σωματιδίων τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με διάφορες δυνάμεις, μοντελοποιείται μέσω της αριθμητικής τεχνικής Discrete Element Method (*DEM*) (Tijsskens, Ramon, & Baerdemaeker, 2003) (Fleissner, Gaugele, & Eberhard, 2007). Η τεχνική αθροίζει τις δυνάμεις που επιδρούν στα σωματίδια και τις ενσωματώνει στην εξίσωση του Νεύτωνα για την εύρεση της ταχύτητας και της θέσης των σωματιδίων την επόμενη χρονική στιγμή. Η μέθοδος υπολογίζει διακριτά τη διαδρομή κάθε σωματιδίου κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης.

Τα σωματίδια στην τεχνική *DEM* προσομοιάζονται σαν άκαμπτα σώματα και οι μεταξύ τους επαφές σαν σημεία επαφής. Στην πραγματικότητα, τα σωματίδια είναι σε κάποιο βαθμό παραμορφώσιμα. Αυτό λαμβάνεται υπόψη από την τεχνική που επιτρέπει στα σωματίδια να επικαλύπτονται. Εξαιτίας του ότι η επικάλυψη των σωματιδίων είναι εφικτή μόνο στο υπολογιστικό μοντέλο, αυτή η επικάλυψη ονομάζεται εικονική επικάλυψη. Οι δυνάμεις που προέρχονται από την επαφή ανάμεσα στα σωματίδια σχετίζονται με την εικονική επικάλυψη μέσω του μοντέλου επαφής.

Ένα πρόβλημα *DEM* διατυπώνεται σαν ένα μη-γραμμικό σύστημα συζευγμένων διαφορικών εξισώσεων (*ODE*), το οποίο σχηματίζεται από τις εξισώσεις κίνησης, γραμμικής και περιστροφικής του Νεύτωνα για κάθε σωματίδιο. Στο υπολογιστικό μοντέλο έχουν συμπεριληφθεί οι βασικότερες δυνάμεις, οι οποίες δρουν στα σφαιρικά σωματίδια και καθορίζουν την κίνησή τους. Η διακριτή κίνηση των σωματιδίων δίνεται από τις εξισώσεις (Oda & Iwashita, 1999):

$$m_i \frac{\partial u_i}{\partial t} = \mathbf{F}_{mag_i} + \mathbf{F}_{nc_i} + \mathbf{F}_{tc_i} + \mathbf{F}_{drag_i} + \mathbf{F}_{grav_i} + \mathbf{F}_{vdw_i} + \mathbf{F}_{br_i} \quad (3.10)$$

$$\mathbf{I}_i \frac{\partial \omega_i}{\partial t} = \mathbf{M}_{drag_i} + \mathbf{M}_{con_i} + \mathbf{T}_{mag_i} \quad (3.11)$$



Σχήμα 3.1: Δυνάμεις και ροπές ενός σωματιδίου

Όπου, ο δείκτης i αναφέρεται στο σωματίδιο i το οποίο έχει μάζα m_i και ροπή αδράνειας I_i . Στις παραπάνω εξισώσεις η γραμμική και η γωνιακή επιτάχυνση συμβολίζονται με $\frac{\partial u_i}{\partial t}$ και $\frac{\partial \omega_i}{\partial t}$, αντίστοιχα. F_{mag_i} είναι η ολική μαγνητική δύναμη, F_{nc_i} και F_{tc_i} είναι οι κάθετες και εφαπτομενικές δυνάμεις επαφής μεταξύ σωματιδίων και τοιχωμάτων, αντίστοιχα. F_{drag_i} είναι η οπισθελκούμενη δύναμη για κάθε σφαιρικό σωματίδιο, F_{grav_i} είναι οι δυνάμεις άνωσης και η βαρυτική. Η δύναμη Van der Waals συμβολίζεται με F_{vdw_i} και με F_{br_i} η δύναμη Brown. M_{drag_i} και M_{con_i} είναι η υδροδυναμική ροπή και η ροπή επαφής, αντίστοιχα. T_{mag_i} είναι η ροπή εξαιτίας του μαγνητικού πεδίου. Οι έντονες μεταβλητές αντιστοιχούν σε διανύσματα. Όλες οι ποσότητες, οι οποίες βρίσκονται στις εξισώσεις (3.10) και (3.11) απεικονίζονται στο Σχήμα 3.1 και αναλύονται παρακάτω.

3.2.1 Μαγνητικές δυνάμεις

Στόχος της συγκεκριμένης διδακτορικής διατριβής είναι η οδήγηση των σωματιδίων σε συγκεκριμένες περιοχές με τη χρήση του μαγνητικού πεδίου. Τα σωματίδια θα πρέπει να είναι κατασκευασμένα από τέτοιο υλικό, έτσι ώστε να ανταποκρίνονται στο μαγνητικό πεδίο. Τα σωματίδια προορίζονται να ακολουθήσουν τη ροή του αίματος μέσα στις αρτηρίες του ανθρώπινου οργανισμού που έχουν διαστάσεις μικρότερες από $0.5mm$ (αρτηρίδια) όπως επίσης και στα τριχοειδή αγγεία των οποίων η διάμετρος δεν ξεπερνά τα $8\mu m$.

Η μικρή διάμετρος των αρτηριών του ανθρώπινου σώματος καθιστά αναγκαία τη χρήση πολύ μικρών σωματιδίων. Το μέγεθος των σωματιδίων αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την απόκρισή τους στο μαγνητικό πεδίο. Για τους παραπάνω λόγους, καθίσταται υποχρεωτική η χρήση παραμαγνητικών νανοσωματιδίων, τα οποία υπό την επίδραση του σταθερού μαγνητικού πεδίου σχηματίζουν συσσωματώματα. Τα συσσωματώματα έχουν αυξημένη μαγνητική απόκριση εξαιτίας του μεγαλύτερου μαγνητικού τους όγκου, με αποτέλεσμα να είναι ευκολότερη η οδήγησή τους. Η επιλογή παραμαγνητικού υλικού για την κατασκευή των σωματιδίων είναι αναγκαία, καθώς αυτά θα χάνουν τις μαγνητικές τους ιδιότητες όταν αυτά βρεθούν εκτός του μαγνητικού πεδίου.

Εξαιτίας της μικρο και νάνο κλίμακας των σωματιδίων μπορεί να θεωρηθεί ότι το κάθε σωματίδιο μαγνητίζεται ομοιόμορφα. Για τον λόγο αυτό, κάθε σωματίδιο στο μοντέλο προσομοιάζεται σαν ένα δίπολο, το οποίο τοποθετείται στο γεωμετρικό κέντρο κάθε σωματιδίου.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, αναπτύχθηκε το μοντέλο μαγνητικής αλληλεπίδρασης των σωματιδίων. Οι μαγνητικές δυνάμεις $F_{mag,i}$ που ασκούνται στο σωματίδιο i δίνονται από (Climent, Maxey, & Karniadakis, 2004) (Yung, Landecker, & Villani, 1998) (Jackson, 1998):

$$F_{mag,i} = F_{intmag,i} + F_{ismag,i} \quad (3.12)$$

όπου $F_{intmag,i}$ είναι η μαγνητική δύναμη που αναπτύσσεται εξαιτίας της αλληλεπίδρασης του i σωματιδίου με το μαγνητικό πεδίο στην κλίση του μαγνητικού τομογράφου. $F_{ismag,i}$ είναι οι μαγνητικές δυνάμεις, οι οποίες επενεργούν στο σωματίδιο i , εξαιτίας της αλληλεπίδρασης με τα μαγνητικά σωματίδια που το περιβάλλουν. Η δύναμη F_{intmag} δίνεται από τη σχέση:

$$F_{intmag} = (\bar{\mathbf{m}} \times \nabla) \times \mathbf{B}_{ext} = \nabla(\bar{\mathbf{m}} \cdot \mathbf{B}_{ext}) - \bar{\mathbf{m}}(\nabla \cdot \mathbf{B}_{ext}) \quad (3.13)$$

Επειδή ισχύει ότι $\nabla \cdot \mathbf{B} = 0$, η εξίσωση 3.13 για το σωματίδιο i παίρνει τη μορφή:

$$F_{intmag,i} = \nabla(\bar{\mathbf{m}}_i \cdot \mathbf{B}_{ext,i}) = (\bar{\mathbf{m}}_i \cdot \nabla) \mathbf{B}_{ext,i} \quad (3.14)$$

όπου $\bar{\mathbf{m}}_i$ η μαγνητική ροπή του σωματιδίου i και $\mathbf{B}_{ext,i}$ η ένταση του μαγνητικού πεδίου. Η δύναμη $F_{ismag,i}$ δίνεται από τη συνισταμένη:

$$F_{ismag,i} = \sum_j^N F_{ismag,ji} \quad (3.15)$$

Όπου \mathbf{F}_{ismag_ji} είναι η μαγνητική δύναμη που δέχεται το σωματίδιο i εξαιτίας του σωματιδίου j και N ο αριθμός των σωματιδίων που περιβάλλουν το σωματίδιο i και δίνεται από τη σχέση (Jackson, 1998):

$$\begin{aligned}
\mathbf{F}_{ismag_ji} &= -\nabla(-\mathbf{B}_{ij} \cdot \bar{\mathbf{m}}_j) = \nabla(\mathbf{B}_{ij} \cdot \bar{\mathbf{m}}_j) = -\frac{\mu_0}{4\pi} \nabla \left(\left(\nabla \frac{\bar{\mathbf{m}}_i \cdot \vec{r}}{r^3} \right) \cdot \bar{\mathbf{m}}_j \right) \\
&= -\frac{\mu_0}{4\pi} \nabla \left(\left(\frac{1}{r^3} \nabla(\bar{\mathbf{m}}_i \cdot \vec{r}) + (\bar{\mathbf{m}}_i \cdot \vec{r}) \nabla \frac{1}{r^3} \right) \cdot \bar{\mathbf{m}}_j \right) \\
&= -\frac{\mu_0}{4\pi} \nabla \left(\left(\frac{\bar{\mathbf{m}}_i}{r^3} - (\bar{\mathbf{m}}_i \cdot \vec{r}) \frac{3\vec{r}}{r^5} \right) \cdot \bar{\mathbf{m}}_j \right) \\
&= -\frac{\mu_0}{4\pi} \nabla \left(\left(\frac{\bar{\mathbf{m}}_i \cdot \bar{\mathbf{m}}_j}{r^3} - 3 \frac{(\bar{\mathbf{m}}_i \cdot \vec{r})(\bar{\mathbf{m}}_j \cdot \vec{r})}{r^5} \right) \right) = \tag{3.16} \\
&= -\frac{\mu_0}{4\pi} \nabla \left((\bar{\mathbf{m}}_i \cdot \bar{\mathbf{m}}_j) \nabla \frac{1}{r^3} - 3(\bar{\mathbf{m}}_i \cdot \vec{r})(\bar{\mathbf{m}}_j \cdot \vec{r}) \nabla \frac{1}{r^5} \right) \\
&\quad - 3 \frac{(\bar{\mathbf{m}}_j \cdot \vec{r})}{r^5} \nabla(\bar{\mathbf{m}}_i \cdot \vec{r}) - 3 \frac{(\bar{\mathbf{m}}_i \cdot \vec{r})}{r^5} \nabla(\bar{\mathbf{m}}_j \cdot \vec{r}) \\
&= \frac{3\mu_0 \bar{\mathbf{m}}_i \bar{\mathbf{m}}_j}{4\pi r_{ji}^4} (\hat{\mathbf{r}}_{ji} (\hat{\mathbf{m}}_i \cdot \hat{\mathbf{m}}_j) + \hat{\mathbf{m}}_i (\hat{\mathbf{r}}_{ji} \cdot \hat{\mathbf{m}}_j) + \hat{\mathbf{m}}_j (\hat{\mathbf{r}}_{ji} \cdot \hat{\mathbf{m}}_i) \\
&\quad - 5\hat{\mathbf{r}}_{ji} (\hat{\mathbf{r}}_{ji} \cdot \hat{\mathbf{m}}_i) (\hat{\mathbf{r}}_{ji} \cdot \hat{\mathbf{m}}_j)
\end{aligned}$$

όπου μ_0 είναι η μαγνητική διαπερατότητα του μέσου, $\bar{\mathbf{m}}_i$ και $\bar{\mathbf{m}}_j$ είναι οι μαγνητικές ροπές του σωματιδίου i και j , $\bar{m}_i = |\bar{\mathbf{m}}_i|$, $\bar{m}_j = |\bar{\mathbf{m}}_j|$, $\hat{\mathbf{m}}_i = \frac{\bar{\mathbf{m}}_i}{\bar{m}_i}$ και $\hat{\mathbf{m}}_j = \frac{\bar{\mathbf{m}}_j}{\bar{m}_j}$. Το σύμβολο \mathbf{r}_{ij} είναι η απόσταση μεταξύ των σωματιδίων i και j , όπου $r_{ji} = |\mathbf{r}_{ji}|$, και $\hat{\mathbf{r}}_{ji} = \mathbf{r}_{ji}/r_{ji}$.

Η χρήση παραμαγνητικών σωματιδίων τα οποία παρουσιάζουν μηδενική μαγνητική υστέρηση είναι επιβεβλημένη, καθώς θα πρέπει να χάνουν τις μαγνητικές τους ιδιότητες όταν δεν υπόκεινται στην επίδραση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Έτσι, η μαγνητική ροπή του παραμαγνητικού σφαιρικού σωματιδίου i δίνεται από (Jackson, 1998):

$$\bar{\mathbf{m}}_i = \frac{4\pi \mu_r - 1}{\mu_0 \mu_r + 2} \frac{d_i^3}{8} \mathbf{B}_i \tag{3.17}$$

όπου \mathbf{B}_i είναι το πεδίο στο σωματίδιο i , μ_r είναι η μαγνητική διαπερατότητα του υλικού από το οποίο είναι κατασκευασμένο το σωματίδιο i και d_i η διάμετρος του. Το μαγνητικό πεδίο στο σωματίδιο \mathbf{B}_i δίνεται από (Jackson, 1998):

$$\mathbf{B}_i = \mathbf{B}_{ext_i} + \sum_j^N \mathbf{B}_{ji} \quad (3.18)$$

όπου \mathbf{B}_{ji} είναι η μαγνητική δύναμη που δέχεται το σωματίδιο i από το σωματίδιο j και δίνεται από (Jackson, 1998):

$$\mathbf{B}_{ji} = \frac{\mu_0}{4\pi} \left[\frac{3(\overline{\mathbf{m}}_j \cdot \mathbf{r}_{ji})\mathbf{r}_{ij}}{r_{ji}^5} - \frac{\overline{\mathbf{m}}_j}{r_{ji}^3} \right] \quad (3.19)$$

Αντικαθιστώντας τις εξ. (3.19, 3.18, 3.17) στην εξίσωση (3.16) προκύπτει ένα γραμμικό σύστημα με $3N$ εξισώσεις και $3N$ αγνώστους για μία τρισδιάστατη προσομοίωση, όπου N ο αριθμός των σωματιδίων της προσομοίωσης. Λύνοντας το σύστημα υπολογίζεται η μαγνητική ροπή $\overline{\mathbf{m}}_i$ κάθε σωματιδίου i . Το διάνυσμα $\overline{\mathbf{m}}$ αντικαθίσταται στην εξίσωση 3.12 για την εύρεση της μαγνητικής δύναμης που εφαρμόζεται σε κάθε σωματίδιο.

Η ροπή του σωματιδίου i εξαιτίας του μόνιμου μαγνητικού πεδίου δίνεται από (Jiles, 1998):

$$T_{mag} = \overline{\mathbf{m}}_i \times \mathbf{B}_{ext_i} \quad (3.20)$$

3.2.2. Δυνάμεις ρευστού

Η δύναμη οπισθέλκουσας είναι η αντίσταση που δέχεται κατά την κίνηση του ένα σωματίδιο από το ρευστό και δίνεται από τη σχέση:

$$\mathbf{F}_{drag_i} = \frac{1}{2} \rho \mathbf{u}^2 C_d A \quad (3.21)$$

όπου, \mathbf{u} είναι η σχετική ταχύτητα του σωματιδίου σε σχέση με την ταχύτητα του ρευστού και A είναι η επιφάνεια αναφοράς, η οποία ισούται με πr_i^2 και r_i είναι η ακτίνα του σφαιρικού σωματιδίου i . C_d είναι ο συντελεστής οπισθέλκουσας και δίνεται από τη σχέση:

$$C_d = \frac{24[1 + 0.15Re^{0.687}]}{Re} \quad (3.22)$$

όπου $Re = \frac{u d_i}{\nu}$ είναι ο αριθμός Reynolds με βάση τη διάμετρο του σωματιδίου (Karimi, Akdogan, Dellimore, & Bradshaw, 2012).

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, ένα καινούργιο μοντέλο αναπτύχθηκε για την αντικατάσταση της επιφάνειας αναφοράς A στην εξίσωση (3.20) με την ενεργή επιφάνεια A_{new} (Lampropoulos, Karvelas, & Sarris, 2014). Η αντικατάσταση αυτή λαμβάνει υπόψη της το γεγονός ότι οι σφαίρες που έπονται και ακολουθούν την πρώτη σε μία αλυσίδα σωματιδίων βρίσκονται εν μέρει στον αόρατο της ανάντη. Γι' αυτό τον λόγο, η επιφάνεια αναφοράς A για κάθε σφαίρα στην εξίσωση (3.21) πρέπει να αντικατασταθεί με την επιφάνεια που πραγματικά έρχεται σε επαφή με το ρευστό.

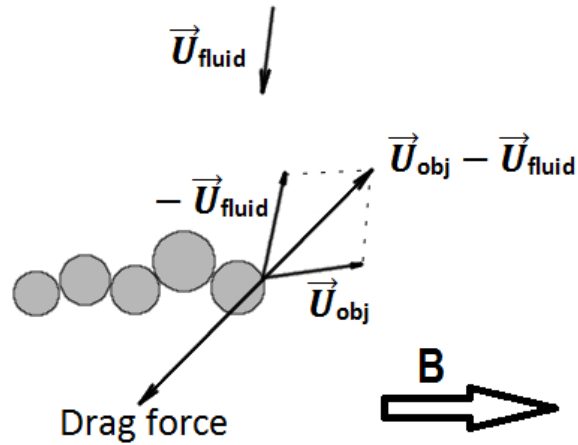
Ο υπολογισμός της επιφάνειας που έρχεται πραγματικά σε επαφή με το ρευστό (A_{new}) γίνεται με τα παρακάτω βήματα :

- i) Σάρωση όλων των σφαιρών.
- ii) Εύρεση της σφαίρας που εφάπτεται στην τρέχουσα υπολογιζόμενη.
- iii) Υποθέτουμε ότι το συσσωμάτωμα είναι μία ευθεία αλυσίδα, όπου η σφαίρα (1) εφάπτεται μόνο σε 2 σφαίρες, οι οποίες ονομάζονται 'upwind' και 'downwind'. Η σφαίρα (2), η οποία είναι ανάντη της σφαίρας (1), επαληθεύεται από το εσωτερικό γινόμενο $\vec{32} \cdot (\vec{U}_{obj} - \vec{U}_{fluid})$, όταν αυτό είναι θετικό, όπου \vec{U}_{obj} είναι η ταχύτητα της σφαίρας και \vec{U}_{fluid} είναι η ταχύτητα του ρευστού (βλ. Σχήματα 3.2 και 3.3).
- iv) Γίνεται προβολή της περιοχής των σφαιρών (2 και 1) στο επίπεδο με κάθετο διάνυσμα $\vec{U}_{obj} - \vec{U}_{fluid}$, το οποίο περνά από το κέντρο της σφαίρας 2 (βλ. Σχήμα 3.4). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό δύο κύκλων που τέμνονται (βλ. Σχήμα 3.5).
- v) Γίνεται αλλαγή του συστήματος συντεταγμένων (2D).
- vi) Υπολογίζεται η επικαλυπτόμενη περιοχή (βλ. άσπρος τομέας, Σχήμα 3.5). Ο μαθηματικός τύπος για τον υπολογισμό της επικαλυπτόμενης περιοχής είναι ο ακόλουθος :

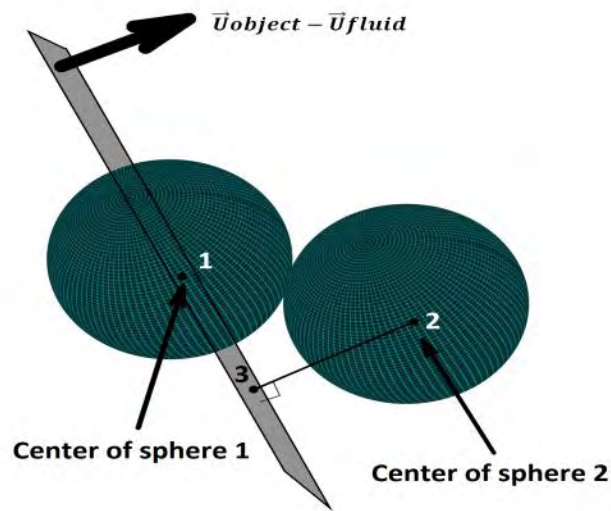
$$E_{overlapping} = domain(234) + domain(134) - E(1234) \quad (3.23)$$

- vii) Αντικατάσταση της εξίσωσης (3.20) με την εξίσωση:

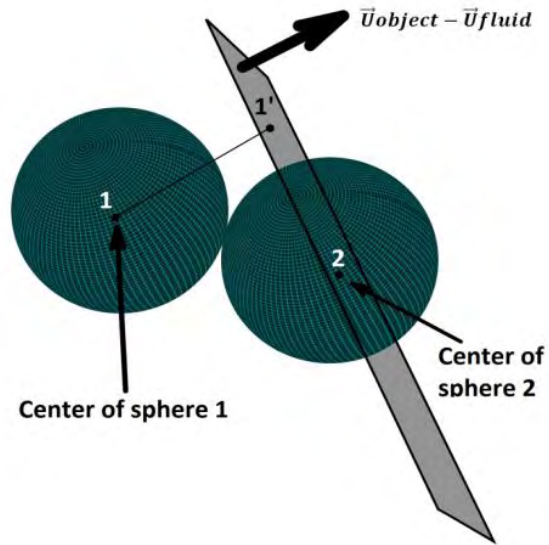
$$\mathbf{F}_{drag_i} = \frac{1}{2} \rho u^2 C_d A_{new} \quad (3.24)$$



Σχήμα 3.2 : Σχετική ταχύτητα και οπισθέλκουσα ενός σωματιδίου



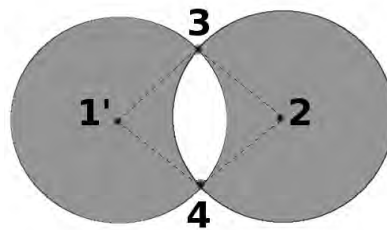
Σχήμα 3.3 : Το επίπεδο 3 (X_3, Y_3, Z_3) αντιπροσωπεύει την προβολή της σφαίρας 2 (X_2, Y_2, Z_2) στο επίπεδο $\vec{U}_{obj} - \vec{U}_{fluid}$, το οποίο περνά από το κέντρο της σφαίρας 1 (X_1, Y_1, Z_1).



Σχήμα 3.4 : Το επίπεδο 1' (X_1', Y_1', Z_1') αντιπροσωπεύει την προβολή του κέντρου της σφαίρας 1 (X_1, Y_1, Z_1) στο επίπεδο $\vec{U}_{obj} - \vec{U}_{fluid}$, το οποίο περνά από το κέντρο της σφαίρας 2 (X_2, Y_2, Z_2).

Με αυτόν τον τρόπο λαμβάνεται υπόψη η επιφάνεια της σφαίρας A_{new} που έρχεται σε επαφή με το ρευστό:

$$A_{new} = \pi r^2 - E_{overlapping} \quad (3.25)$$



Σχήμα 3.5 : Κυκλικός τομέας δύο σφαιρών

$$E_{overlapping} = domain(234) + domain(134) - E(1234) \quad (3.26)$$

Η υδροδυναμική ροπή του σωματιδίου δίνεται από (Suo et al., 2016):

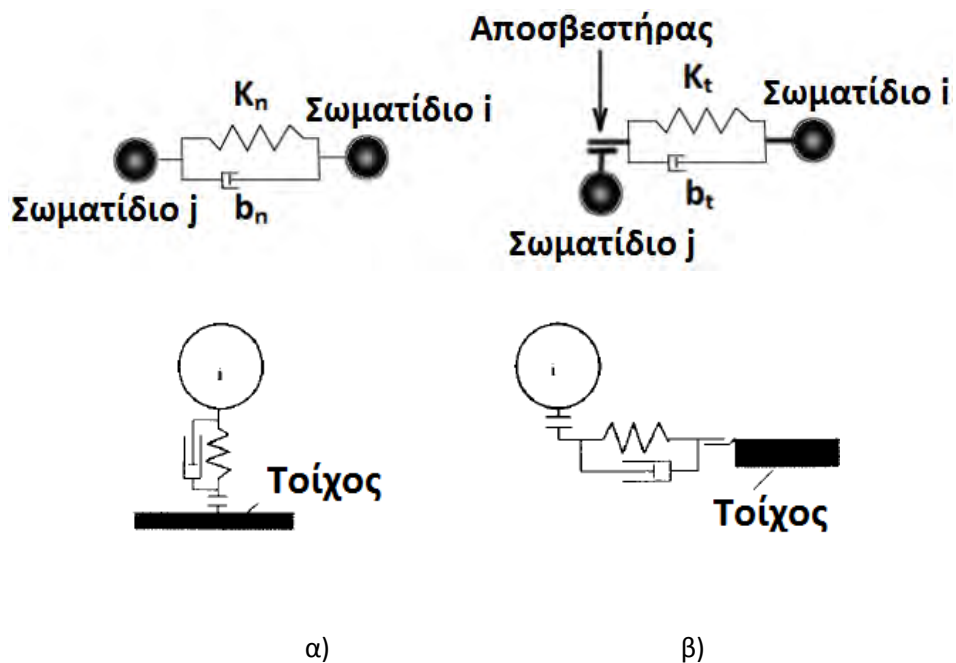
$$M_{hydro} = \sum_{i=1}^N r_s \times (\tau_i \cdot (\mathbf{n}\Delta s)_i) \quad (3.27)$$

όπου, τ_i είναι η διατμητική τάση που ασκείται από το ρευστό στο σωματίδιο i και Δs η επιφάνεια του σωματιδίου.

3.2.3. Δυνάμεις επαφής μεταξύ σωματιδίων και τοιχωμάτων

Η δύναμη επαφής χρησιμοποιείται για την περιγραφή των διατμητικών τάσεων ανάμεσα στα σωματίδια ενός συσσωμάτωματος και πως αυτό επηρεάζει τη διαδικασία συσσωμάτωσης, καθώς επίσης και τις συγκρούσεις μεταξύ των σωματιδίων και των τοιχωμάτων. Τα σωματίδια προσεγγίζονται σαν άκαμπτα σώματα και οι επαφές μεταξύ τους σαν σημεία επαφής.

Η επαφή μεταξύ των σωματιδίων, αλλά και μεταξύ των σωματιδίων με τα τοιχώματα των γεωμετριών περιγράφεται από το μοντέλο Voigt, το οποίο συμπεριλαμβάνει μη γραμμικό ελατήριο και γραμμικό αποσβεστήρα, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 3.6.



Σχήμα 3.6: α) Κάθετες δυνάμεις και β) εφαπτομενικές δυνάμεις (Tsuji, Tanaka, & Ishida, 1992)

Το μοντέλο επαφής ανάμεσα στα σωματίδια, αλλά και στα τοιχώματα των γεωμετριών δίνεται από τους (Tsuji et al., 1992) (Tijsskens et al., 2003). Η σύγκρουση μεταξύ των σωματιδίων i και j δημιουργεί στο σημείο επαφής μια δύναμη επαφής F_{ci} στο σωματίδιο i και κατ' αντιστοιχία μια δύναμη $F_{cj} = -F_{ci}$ στο σωματίδιο j . Όταν το σωματίδιο i έρθει σε επαφή με το σωματίδιο j , η δύναμη επαφής αναλύεται σε δύο συνιστώσες, την κάθετη και την εφαπτομενική, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 3.7.

Η κάθετη συνιστώσα της δύναμης επαφής, f_{cni} , ενεργεί στο σωματίδιο i και δίνεται από το άθροισμα των δυνάμεων εξαιτίας του ελατηρίου και του αποσβεστήρα:

$$\mathbf{f}_{cni j} = (-k_n \delta_{nij} - \bar{n}_n \bar{\mathbf{v}}_{rij} \bar{\mathbf{n}}_{ij}) \bar{\mathbf{n}}_{ij} \quad (3.28)$$

όπου, δ_{nij} είναι η μετατόπιση του σωματιδίου, η οποία προέρχεται από την κάθετη δύναμη, $\bar{\mathbf{v}}_{rij}$ είναι το διάνυσμα της ταχύτητας του σωματιδίου i σε σχέση με το σωματίδιο j , και $\bar{\mathbf{n}}_{ij}$ είναι το μοναδιαίο διάνυσμα από το κέντρο του σωματιδίου i στο κέντρο του σωματιδίου j και δίνεται από τη σχέση (Tijsskens et al., 2003):

$$\bar{\mathbf{n}}_{ij} = (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j) / |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j| \quad (3.29)$$

Η εφαπτομενική συνιστώσα της δύναμης επαφής, \mathbf{f}_{ctij} , δίνεται από (Tijsskens et al., 2003):

$$\mathbf{f}_{ctij} = -k_t \delta_{tij} - n_{tj} \bar{\mathbf{v}}_{sij} \quad (3.30)$$

όπου, k_t και δ_{tij} είναι η ακαμψία και η μετατόπιση στην εφαπτομενική διεύθυνση. Τα σύμβολα n και t στις εξισώσεις (3.28) και (3.30) αναφέρονται στις κάθετες και εφαπτομενικές διευθύνσεις, αντίστοιχα, και $\bar{\mathbf{v}}_{sij}$ είναι η ταχύτητα ολίσθησης του σημείου επαφής που δίνεται από τη σχέση (Tijsskens et al., 2003) :

$$\bar{\mathbf{v}}_{sij} = \bar{\mathbf{v}}_{rij} - (\bar{\mathbf{v}}_{rij} \bar{\mathbf{n}}) \bar{\mathbf{n}} + r_i (\bar{\boldsymbol{\omega}}_i + \bar{\boldsymbol{\omega}}_j) \times \bar{\mathbf{n}} \quad (3.31)$$

όπου, r_i είναι η ακτίνα του σωματιδίου i . Όταν στην θέση του σωματιδίου j υπάρχει τοίχωμα, τότε ισχύει $|\bar{\mathbf{v}}_j| = |\bar{\boldsymbol{\omega}}_j| = 0$.

Εάν η επόμενη συνθήκη ικανοποιείται:

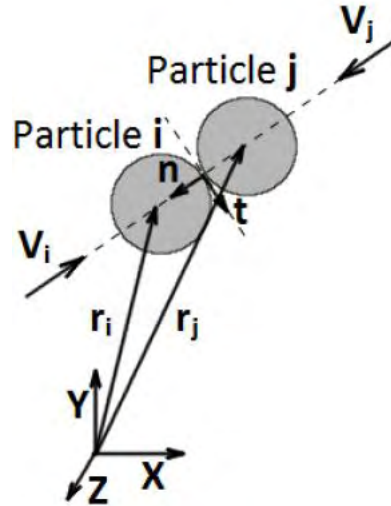
$$f_{ctij} > \mu_f |\mathbf{f}_{cni j}| \quad (3.32)$$

τότε το σωματίδιο i ολισθαίνει και η εφαπτομενική δύναμη δίνεται από τη σχέση:

$$\mathbf{f}_{ctij} = -\mu_f |\mathbf{f}_{cni j}| \mathbf{t}_{ij} \quad (3.33)$$

αντί της σχέσης (3.30). \mathbf{t}_{ij} είναι το μοναδιαίο διάνυσμα, το οποίο δίνεται από:

$$\mathbf{t}_{ij} = \bar{\mathbf{v}}_{sij} / |\bar{\mathbf{v}}_{sij}| \quad (3.34)$$



Σχήμα 3.7: Κάθετη συνιστώσα (n) και εφαπτομενική (t) της δύναμης επαφής μεταξύ δύο σφαιρικών σωματιδίων.

Η μετατόπιση δίνεται από τη σχέση (Tsuji et al.,1992):

$$\delta_{tij} = \left(\frac{1}{K_t}\right) f_{ctij} \quad (3.35)$$

Οι παραπάνω εξισώσεις ισχύουν και για την περίπτωση της επαφής του σωματιδίου με το τοίχωμα με την προϋπόθεση της αντικατάστασης του σωματιδίου j με τοίχο. Σύμφωνα με τη θεωρία επαφής του Hertz, η σχέση ανάμεσα στην κάθετη δύναμη P_n και στη μετατόπιση δ_n δίνεται από τη σχέση:

$$P_n = K_n \delta_n^{3/2} \quad (3.36)$$

Στην περίπτωση των δύο σφαιρικών σωματιδίων, τα οποία έχουν την ίδια διάμετρο ($2r_i$), η παράμετρος K_n δίνεται από:

$$K_n = \frac{E_s \sqrt{2r_i}}{3(1 - \sigma_s^2)} \quad (3.37)$$

όπου E_s είναι το μέτρο του Young και σ_s ο συντελεστής Poisson των σωματιδίων. Στην περίπτωση της επαφής μεταξύ σωματιδίου και τοιχώματος, τότε η παράμετρος K_n δίνεται από (Tsuji et al.,1992):

$$K_n = \frac{\frac{4\sqrt{r_i}}{3}}{\frac{1 - \sigma_s^2}{E_s} + \frac{1 - \sigma_w^2}{E_w}} \quad (3.38)$$

όπου, E_w είναι το μέτρο του Young και σ_w ο συντελεστής Poisson του τοιχώματος. Αντικαθιστώντας την εξίσωση (3.36) στην εξίσωση (3.28), η κάθετη δύναμη επαφής γίνεται (Tsuji et al.,1992) :

$$f_{cnij} = \left(-k_n \delta_{nij}^{3/2} - \vec{n}_{nj} \vec{v}_{rij} \cdot \vec{n}_{ij} \right) \vec{n}_{ij} \quad (3.39)$$

Η σχέση μεταξύ της εφαπτομενικής δύναμης P_t και της μετατόπισης δ_t προέρχεται από τους (Mindlin & Deresiewicz, 1953) και δίνεται από:

$$P_t = \frac{2G_s \sqrt{2r_i}}{2 - \sigma_s} \delta_n^{1/2} \delta_t \quad (3.40)$$

όπου, σ_s ο συντελεστής Poisson των σωματιδίων και G_s είναι το μέτρο της διάτμησης το οποίο σχετίζεται με το μέτρο Young E_s και σ_s ο συντελεστής Poisson των σωματιδίων και δίνεται από:

$$G_s = \frac{E_s}{2(1 + \sigma_s)} \quad (3.41)$$

Η εξίσωση (3.38) μας δείχνει ότι η εφαπτομενική δύναμη έχει γραμμική σχέση με την μετατόπιση. Έτσι, η ακαμψία K_t δίνεται από τη σχέση (Tsuji et al.,1992):

$$K_t = \frac{2G_s \sqrt{2r_i}}{2 - \sigma_s} \delta_{nij}^{1/2} \quad (3.42)$$

Στην περίπτωση επαφής σφαιρικού σωματιδίου και τοιχώματος, η ακαμψία K_t δίνεται από τη σχέση (Tsuji et al.,1992):

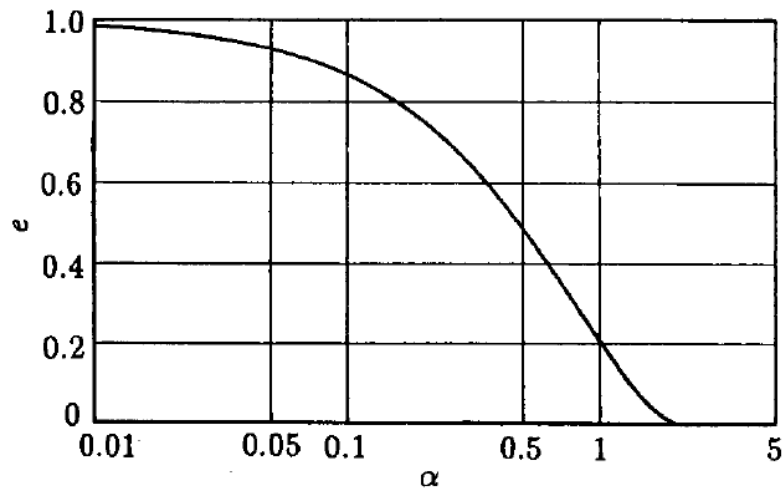
$$K_t = \frac{8G_s \sqrt{2r_i}}{2 - \sigma_s} \delta_{nij}^{1/2} \quad (3.43)$$

Η παραπάνω εξίσωση βασίζεται στην υπόθεση ότι το τοίχωμα είναι άκαμπτο σώμα, επειδή η ελαστική μετατόπιση του τοιχώματος στην εφαπτομενική διεύθυνση είναι πολύ μικρότερη από του σφαιρικού σωματιδίου. Για τον λόγο, αυτό οι ιδιότητες του τοιχώματος έχουν παραληφθεί από την εξίσωση 3.43. Στην κάθετη διεύθυνση, η ελαστική μετατόπιση του τοιχώματος δεν μπορεί να παραληφθεί.

Ο συντελεστής απόσβεσης n_n δίνεται από τη σχέση (Tsuji et al.,1992):

$$n_n = a(mK_n)^{1/2} \delta_{nij}^{1/4} \quad (3.44)$$

όπου, α είναι η τιμή η οποία πρέπει να δοθεί στο υπολογιστικό μοντέλο για την εύρεση του συντελεστή αποκατάστασης e κάνοντας χρήση του διαγράμματος του σχήματος 3.8.



Σχήμα 3.8: Συντελεστής α σε σχέση με τον συντελεστή αποκατάστασης e (Tsuji et al., 1992)

Ο συντελεστής απόσβεσης n_t στην εφαπτομενική διεύθυνση θεωρείται ότι είναι ίδιος με τον συντελεστή απόσβεσης n_n .

Η ροπή που αποκτά το σωματίδιο i , όταν έρθει σε επαφή με ένα άλλο σωματίδιο δίνεται από (Kondić, 1999):

$$M_{con} = \mathbf{x}_i \times F_{tc,i} \quad (3.45)$$

όπου \mathbf{x}_i είναι το διάνυσμα από το κέντρο του σωματιδίου i στο σημείο επαφής .

3.2.4. Δύναμη σώματος

Η δύναμη σώματος περιλαμβάνει τη βαρυτική δύναμη W_i και τη δύναμη άνωσης $F_{boy,i}$ για τον υπολογισμό των δυνάμεων των σωματιδίων σύμφωνα με τον τύπο:

$$\mathbf{F}_{grav,i} = W_i - F_{boy,i} = m_i g - \rho_f V g = \frac{4}{3} \pi r_i^3 (\rho_i - \rho_f) g \quad (3.46)$$

όπου ρ_i είναι η πυκνότητα του σωματιδίου i , ρ_f η πυκνότητα του ρευστού στο οποίο κινείται το σωματίδιο και g η επιτάχυνση της βαρύτητας

3.2.5. Δυνάμεις Van der Waals

Η δύναμη Van der Waals (F_{vdw}) επιδρά ανάμεσα στα σωματίδια, όταν αυτά βρίσκονται σε πολύ κοντινή απόσταση μεταξύ τους και είναι πάντα ελκτική, όταν τα σωματίδια είναι κατασκευασμένα από το ίδιο υλικό.

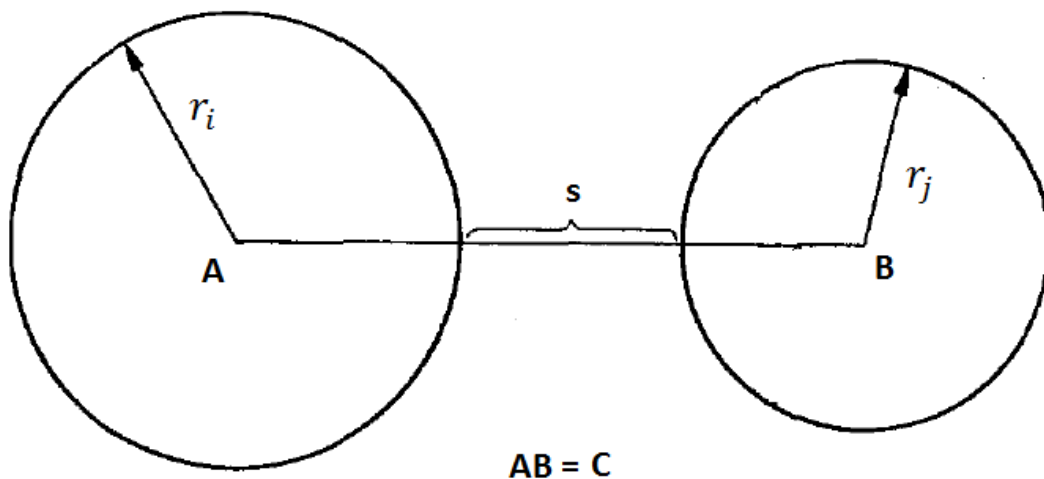
Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, αναπτύχθηκε το μοντέλο αλληλεπίδρασης των σωματιδίων μέσω της δύναμης Van der Waals. Η F_{vdw} προέρχεται (Hamaker, 1937) από τη δυναμική ενέργεια (E) που αποκτούν οι δύο σφαίρες εξαιτίας της αλληλεπίδρασής τους, όταν αυτές βρίσκονται σε μία απόσταση s μεταξύ τους και δίνεται από:

$$E = -\pi^2 q^2 \lambda \frac{1}{6} \left\{ \frac{2r_i r_j}{C^2 - (r_i + r_j)^2} + \frac{2r_i r_j}{C^2 - (r_i - r_j)^2} + \ln \frac{C^2 - (r_i + r_j)^2}{C^2 - (r_i - r_j)^2} \right\} \quad (3.47)$$

όπου, λ_w η σταθερά London-Van der Waals, q ο αριθμός των ατόμων ανά cm^3 . r_i , r_j είναι ακτίνες των σωματιδίων i και j , αντίστοιχα. C είναι η απόσταση των κέντρων των δύο σωματιδίων και δίνεται από:

$$C = r_i + r_j + s \quad (3.48)$$

και s η μικρότερη απόσταση ανάμεσα στις επιφάνειες των δύο σωματιδίων, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.9.



Σχήμα 3.9: Σχηματική αναπαράσταση δύο σφαιρών διαφορετικής διαμέτρου στα οποία επιδρά η δύναμη Van der Waals.

Για την απλοποίηση της εξίσωσης 3.47 γίνεται εισαγωγή των μεταβλητών:

$$X = \frac{s}{2r_i} = \frac{s}{D_1}, \quad Y = \frac{D_2}{D_1} = \frac{r_j}{r_i} \quad (3.49)$$

όπου, το X είναι η αναλογία της μικρότερης απόστασης των δύο σωματιδίων σε σχέση με τη διάμετρο της σφαίρας i και Y είναι η αναλογία μεταξύ των διαμέτρων των δύο σφαιρών.

Αντικαθιστώντας τις καινούργιες μεταβλητές, η εξίσωση 3.46 παίρνει την μορφή:

$$E = -A \frac{1}{12} \left\{ \frac{Y}{X^2 + XY + X} + \frac{Y}{X^2 + XY + X + Y} + 2 \ln \frac{X^2 + XY + X}{X^2 + XY + X + Y} \right\} \quad (3.50)$$

όπου, $A = \pi^2 q^2 \lambda$.

Έτσι, η εξίσωση 3.50 για δύο σφαίρες ίδιου μεγέθους ($Y = 1$) παίρνει τη μορφή:

$$E = \frac{1}{12} \left\{ \frac{Y}{X^2 + XY} + \frac{Y}{X^2 + XY + 1} + 2 \ln \frac{X^2 + XY}{X^2 + XY + 1} \right\} \quad (3.51)$$

όταν $X \ll 1$ η εξίσωση 3.50 γίνεται:

$$E = \frac{1}{24X} \quad (3.52)$$

Για δύο σφαίρες διαφορετικού μεγέθους όπου $Y = \infty$ η εξίσωση 3.50 παίρνει τη μορφή

$$E = \frac{1}{12} \left\{ \frac{1}{X} + \frac{1}{X+1} + 2 \ln \frac{X}{X+1} \right\} \quad (3.53)$$

όταν $X \ll 1$ η εξίσωση 3.50 γίνεται:

$$E = \frac{1}{12} X \quad (3.54)$$

Η δύναμη F_{vdw} προέρχεται από την παράγωγο της συνάρτησης σε σχέση με τη μεταβλητή d

$$\frac{\partial}{\partial d} = \frac{\partial x}{\partial d} \frac{\partial}{\partial x} = \frac{1}{D_i} \frac{\partial}{\partial x} \quad (3.55)$$

Έτσι, από την σχέση 3.50 παίρνουμε τη δύναμη F_{vdw} (Hamaker, 1937):

$$F_{vdw} = \frac{\partial E}{\partial d} = -\frac{A}{D_i} \frac{\partial E_y(x)}{\partial x} = -\frac{A}{D_i} F_y(x) \quad (3.56)$$

Για δύο ίδιες σφαίρες ($Y = 1$) μετά από παραγωγή της εξίσωσης 3.51, η δύναμη (Hamaker, 1937) γίνεται

$$F_{vdw} = \frac{1}{6} \left\{ \frac{2(X+1)}{X^2 + 2X} - \frac{X+1}{(X^2 + 2X)^2} - \frac{2}{X+1} - \frac{1}{(X+1)^3} \right\} \quad (3.57)$$

όταν $X \ll 1$

$$F_{vdw} = -\frac{1}{24} \frac{1}{X^2} \quad (3.58)$$

Για δύο σφαίρες διαφορετικού μεγέθους ($Y = \infty$) μετά από παραγωγή της εξίσωσης 3.51, η δύναμη γίνεται (Hamaker, 1937):

$$F_{vdw} = \frac{1}{12} \left\{ \frac{2}{X} - \frac{1}{X^2} - \frac{2}{X+1} - \frac{1}{(X+1)^2} \right\} \quad (3.59)$$

όταν $Y \ll 1$

$$F_{vdw} = -\frac{1}{12} \frac{1}{X^2} \quad (3.60)$$

3.2.6. Δύναμη Brown

Η δύναμη Brown παίζει σημαντικό ρόλο στην κίνηση των σωματιδίων τα οποία έχουν διάμετρο μικρότερη από $1 \mu m$, καθώς τα σωματίδια επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό από την επαφή τους με τα μόρια του ρευστού. Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, αναπτύχθηκε το μοντέλο κίνησης των σωματιδίων μέσω της δύναμης Brown. Η δύναμη Brown ($F_{br,i}$) μοντελοποιείται μέσω ενός Γκαουσιανού μοντέλου λευκού θορύβου (Li & Ahmadi, 1992) με τη φασματική ένταση να δίνεται από:

$$S_{ij}^n = S_0 d_{ij} \quad (3.61)$$

όπου d_{ij} είναι ο τανυστής του ρυθμού παραμόρφωσης και δίνεται από τη σχέση :

$$d_{ij} = \frac{1}{2} (\mathbf{u}_{f,j} + \mathbf{u}_{f,i}) \quad (3.62)$$

\mathbf{u}_f , είναι η στιγμιαία ταχύτητα του ρευστού και :

$$S_0 = \frac{216\nu kT}{\pi^2 \rho d^5 S^2 C_c} \quad (3.63)$$

όπου k είναι η σταθερά Boltzmann και ισούται με $k = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$, T η απόλυτη θερμοκρασία του ρευστού, S είναι η αναλογία πυκνότητας σωματιδίου προς πυκνότητα ρευστού και C_c είναι η διόρθωση ολίσθησης τύπου Stokes-Cunningham και δίνεται από τη σχέση:

$$C_c = 1 + \frac{2\lambda_{mol}}{d} (1.257 + 0.4e^{-1.1d/2\lambda_{mol}}) \quad (3.64)$$

όπου λ_{mol} είναι η μέση ελεύθερη μοριακή διαδρομή του ρευστού. Η δύναμη Brown δίνεται από (Li & Ahmadi, 1992):

$$F_{br_i} = G_i \sqrt{\frac{\pi S_0}{\Delta t}} \quad (3.65)$$

όπου G_i είναι η μέση τιμή της διακύμανσης και Δt είναι το χρονικό βήμα της κάθε προσομοίωσης.

3.3. Οδήγηση σωματιδίων

Για την οδήγηση των σωματιδίων μέσα από διακλαδώσεις αρτηριών χρησιμοποιήθηκε η Εξελικτική Στρατηγική με Προσαρμοζόμενο Μητρώο Συνδιασποράς (Covariance matrix adaptation evolution strategy, CMA-ES) (Hansen, 2006). Η μέθοδος CMA-ES βασίζεται στον Εξελικτικό Υπολογισμό. Η εξελικτική στρατηγική χρησιμοποιεί σημεία αναζήτησης και η λειτουργία της βασίζεται σε ιδέες προερχόμενες από τη βιολογία και συγκεκριμένα από τη θεωρία της εξέλιξης των ειδών του Δαρβίνου (Parsopoulos & Michael, 2010).

Οι διαδικασίες που συντελούν στη λειτουργία των αλγορίθμων Εξελικτικού Υπολογισμού είναι, όπως συμβαίνει σε βιολογικούς οργανισμούς: η αναπαραγωγή (reproduction), η μετάλλαξη (mutation), ο συναγωνισμός (competition) και η επιλογή (selection). Η αναπαραγωγή είναι υπεύθυνη για την μεταφορά γενετικού υλικού, που καλείται γονότυπος (genotype) από ένα άτομο στους απογόνους του. Με τον τρόπο αυτό, μεταφέρεται από γενιά σε γενιά γενετική πληροφορία που ανταποκρίνεται σε επιτυχημένους οργανισμούς, με την έννοια ότι προσαρμόζονται εύκολα στο περιβάλλον τους. Όμως, η πληροφορία αυτή αλλοιώνεται από διάφορους παράγοντες. Οι αλλοιώσεις αυτές καλούνται μεταλλάξεις και μπορεί να αποβούν είτε ευεργετικές είτε καταστροφικές για τους απογόνους. Ο συναγωνισμός λαμβάνει μέρος, όταν οι πόροι του περιβάλλοντος είναι περιορισμένοι και μέσα από αυτόν αναδεικνύονται οι πιο προσαρμοσμένοι οργανισμοί, οι οποίοι θα

επιβιώσουν και μέσω της επιλογής θα δώσουν απογόνους, σε βάρος των λιγότερο επιτυχημένων οργανισμών, οι οποίοι δεν θα επιβιώσουν.

Τα άτομα του πληθυσμού εκτός από τον γονότυπο (γενετικό υλικό) που μεταφέρουν, έχουν και μια επιπλέον ιδιότητα, τον φαινότυπο (phenotype), ο οποίος δεν είναι παρά το σύνολο των αντιληπτών χαρακτηριστικών του οργανισμού σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον. Γενικά, μια τυχαία διαφοροποίηση ακόμα και ενός μικρού κομματιού πληροφορίας του γονότυπου μπορεί να επιφέρει τεράστιες αλλαγές στον φαινότυπο. Αυτή η ιδιότητα καλείται πλειοτροπία (pleiotropy) και μαζί με την πολυγενεία (polygeny), κατά την οποία πολλά γονίδια αλληλεπιδρούν με αποτέλεσμα ένα συγκεκριμένο φαινότυπο, καθιστούν σαφές ότι η απεικόνιση μεταξύ γονότυπου και φαινοτύπου μπορεί να είναι εξαιρετικά πολύπλοκη. Στη φύση δεν υπάρχουν συστήματα με ένα – προς – ένα απεικόνιση μεταξύ γονότυπου και φαινοτύπου, αλλά όλα προκύπτουν σαν αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος (Parsopoulos & Michael, 2010).

Οι εξελικτικές στρατηγικές χρησιμοποιούν τόσο τον τελεστή ανασυνδυασμού όσο και τον τελεστή της μετάλλαξης, μεταβάλλοντας ταυτόχρονα τόσο τον πληθυσμό όσο και τις παραμέτρους στρατηγικής. Το πλήθος των απογόνων απαιτείται να είναι μεγαλύτερο από αυτό του πληθυσμού των γονέων, ώστε να διατηρούνται οι θεωρητικές ιδιότητες σύγκλισης υπό συνθήκες. Η εξελικτική στρατηγική που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή την έρευνα ανήκει στην κατηγορία (μ, λ) όπου μ και λ είναι τα άτομα του νέου πληθυσμού και το πλήθος των παραγόμενων απογόνων, αντίστοιχα.

Η μέθοδος (CMA-ES) δεν χρησιμοποιεί για την επιλογή πληροφορία από μια απλή γενιά του πληθυσμού, αλλά από ένα ολόκληρο «μονοπάτι» του πληθυσμού για έναν αριθμό γενεών. Τα μονοπάτια αυτά ονομάζονται μονοπάτια εξέλιξης (evolution paths). Τα μονοπάτια εξέλιξης υπολογίζονται μέσω μιας επαναληπτικής διαδικασίας κατά την οποία αθροίζονται με βάρη διαδοχικά επιλεγμένα βήματα μετάλλαξης. Επιπλέον, η μέθοδος κάνει μια ανάλυση κυρίων συνιστωσών (principal component analysis) των βημάτων μετάλλαξης των προηγούμενων επαναλήψεων για τον προσδιορισμό των νέων κατανομών μεταλλάξεων. Αυτό γίνεται με σκοπό την ανεξαρτητοποίηση του μηχανισμού προσαρμογής από το εκάστοτε σύστημα συντεταγμένων.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, η μέθοδος (CMA-ES) τροποποιήθηκε και χρησιμοποιήθηκε για να οδηγήσει τα σωματίδια στην συγκεκριμένη περιοχή βρίσκοντας την κατάλληλη κλίση του μαγνητικού πεδίου με βάση μια προδιαγεγραμμένη επιθυμητή τροχιά. Η εξελικτική στρατηγική CMA εκτελεί μια επαναληπτική διαδικασία στην οποία αναλύεται σε κάθε επανάληψη η βασική συνιστώσα του προβλήματος που επιθυμούμε να βελτιστοποιήσουμε (εδώ μειώνουμε την απόσταση των σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά).

3.3.1. Στρατηγική βελτιστοποίησης

Στη συνέχεια, περιγράφεται η διαδικασία της εύρεσης των βέλτιστων τιμών της μαγνητικής βαθμίδας για την οδήγηση των σωματιδίων σε περιοχές- στόχους. Τα βασικά μέρη αυτής της διαδικασίας είναι τρία: α) δειγματοληψία νέων λύσεων, β) αναδιάταξη των δειγματοληπτικών λύσεων με βάση την καταλληλότητά τους και γ) ενημέρωση των εσωτερικών μεταβλητών κατάστασης με βάση τα επαναδιατεταγμένα δείγματα (Hansen, 2006).

```

set  $\lambda$  // number of samples per iteration, at least two, generally > 4
initialize  $m, \sigma, C = I, p_\sigma = 0, p_c = 0$  // initialize state variables
while not terminate // iterate
  for  $i$  in  $\{1 \dots \lambda\}$  // sample  $\lambda$  new solutions and evaluate them
     $x_i = \text{sample\_multivariate\_normal}(\text{mean}=m, \text{covariance\_matrix}=\sigma^2 C)$ 
     $f_i = \text{fitness}(x_i)$ 
   $x_{1 \dots \lambda} \leftarrow x_{s(1) \dots s(\lambda)}$  with  $s(i) = \text{argsort}(f_{1 \dots \lambda}, i)$  // sort solutions
   $m' = m$  // we need later  $m - m'$  and  $x_i - m'$ 
   $m \leftarrow \text{update\_m}(x_1, \dots, x_\lambda)$  // move mean to better solutions
   $p_\sigma \leftarrow \text{update\_ps}(p_\sigma, \sigma^{-1} C^{-1/2} (m - m'))$  // update isotropic evolution path
   $p_c \leftarrow \text{update\_pc}(p_c, \sigma^{-1} (m - m'), \|p_\sigma\|)$  // update anisotropic evolution path
   $C \leftarrow \text{update\_C}(C, p_c, (x_1 - m')/\sigma, \dots, (x_\lambda - m')/\sigma)$  // update covariance matrix
   $\sigma \leftarrow \text{update\_sigma}(\sigma, \|p_\sigma\|)$  // update step-size using isotropic path length
return  $m$  or  $x_1$ 

```

Σχήμα 3.10: Γενική μορφή αλγορίθμου CMA (Hansen, 2006)

Η στρατηγική εξέλιξης με Προσαρμοζόμενο Μητρώο Συνδιασποράς ανήκει στην κατηγορία (μ_w, λ) , όπου το μ_w δηλώνει ανασυνδυασμό με βάρη (weighted recombination) των μ ατόμων – γονέων του πληθυσμού. Η γενική μορφή της εξελικτικής στρατηγικής που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή την έρευνα παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.10. Χρησιμοποιεί τις παραμέτρους $p_{\sigma,t} \in R^n$, $p_{c,t} \in R^n$, $C_t \in R^{n \times n}$ και $\sigma_t \in R^+$ όπου το t δηλώνει τον αριθμό επανάληψης (γενιάς). Οι παράμετροι αρχικοποιούνται ως:

$$p_{\sigma,0} = 0, p_{c,0} = 0, C_0 = I \quad (3.66)$$

όπου I το μοναδιαίο μητρώο, ενώ το σ_0 και ο αρχικός μέσος με βάρη των μ ατόμων γονέων, $\langle x \rangle_{W,0}$, επιλέγεται ανάλογα με το πρόβλημα. Οι απόγονοι $x_{k,t+1}, k = 1, \dots, \lambda$ παράγονται από τη σχέση:

$$x_{k,t+1} = \langle x \rangle_{W,G} + \sigma_t \underbrace{B_t D_t z_{k,t+1}}_{\sim N(0, C_t)} \quad (3.67)$$

όπου $N(0, C_t)$ είναι η κατανομή Gauss με μέσο όρο μηδέν και μητρώο συνδιασποράς C_t και

$$\langle x \rangle_{W,t} = \frac{1}{\sum_{i=1}^{\mu} w_i} \sum_{i=1}^{\mu} w_i x_{i:\lambda,t} w_i \in R^+ \quad (3.68)$$

είναι ο μέσος με βάρη των μ καλύτερων ατόμων της γενιάς t , με $i:\lambda$ το i -οστό καλύτερο άτομο, $\sigma_t \in R^+$ το μήκος βήματος και $z_{k,t+1} \in R^n$ τυχαίο διάνυσμα προερχόμενο από την κανονική κατανομή, $N(0, I)$.

Τα μητρώα B_t και D_t ορίζονται από το $n \times n$, συμμετρικό, θετικά ορισμένο μητρώο συνδιασπορών, C_t

$$C_t = B_t D_t (B_t D_t)^T = B_t (D_t)^2 B_t^T \quad (3.69)$$

Ουσιαστικά, το παραπάνω σχήμα είναι μια ανάλυση ιδιαζουσών τιμών (singular value decomposition) του μητρώου C_t . Επομένως, το μητρώο D_t είναι ένα $n \times n$ διαγώνιο μητρώο με τα διαγώνια στοιχεία του ίσα με τις τετραγωνικές ρίζες των ιδιοτιμών του C_t , ενώ το B_t είναι ένα $n \times n$ ορθογώνιο μητρώο που καθορίζει το σύστημα συντεταγμένων, με το D_t να καθορίζει την κλίμακα και τις στήλες του να είναι τα κανονικοποιημένα ιδιοδιανύσματα του C_t .

Το μητρώο C_t μέσω του μονοπατιού εξέλιξης, $p_{c,t+1}$

$$p_{c,t+1} = (1 - c_c) p_{c,t} + c_c^u c_w B_t D_t \langle z \rangle_{W,t+1} \quad (3.70)$$

$$C_{t+1} = (1 - c_{cov}) C_t + c_{cov} p_{c,t} + p_{c,t+1} \quad (3.71)$$

όπου $p_{c,t}$ είναι οι διαφορές με βάρη των σημείων $\langle x \rangle_W$, το $c_c \in [0,1]$ καθορίζει τον χρόνο συσσώρευσης για το p_c , το $c_c^u = \sqrt{c_c(2 - c_c)}$ κοινωνικοποιεί τη διασπορά p_c

$$c_w = \frac{\sum_{i=1}^{\mu} w_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^{\mu} w_i^2}} \quad (3.72)$$

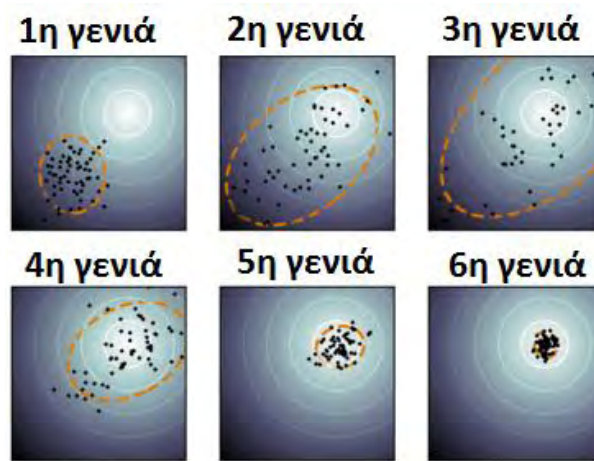
$$\langle z \rangle_{W,t+1} = \frac{1}{\sum_{i=1}^{\mu} w_i} \sum_{i=1}^{\mu} w_i x_{i:\lambda,t+1} \quad (3.73)$$

και το $c_{cov} \in [0,1]$ καθορίζει το μέγεθος της μεταβολής του μητρώου C . Η εξέλιξη του μεγέθους βήματος σ_t καθορίζεται από το συζυγές μονοπάτι εξέλιξης:

$$p_{\sigma,t+1} = (1 - c_\sigma)p_{\sigma,t} + c_\sigma^u c_w B_t D_t \langle z \rangle_{W,t+1} \quad (3.74)$$

$$\sigma_{t+1} = \sigma_t \exp\left(\frac{1}{d_\sigma} \frac{\|p_{\sigma,t+1}\| - \hat{x}_n}{\hat{x}_n}\right) \quad (3.75)$$

όπου το c_σ καθορίζει τον χρόνο συσσώρευσης, με $c_\sigma^u = \sqrt{c_\sigma(1 - c_\sigma)}$, το d_σ είναι μια παράμετρος απόσβεσης που επηρεάζει τον ρυθμό αλλαγής του σ_t και \hat{x}_n αναπαριστά το αναμενόμενο μήκος ενός τυχαίου διανύσματος που ακολουθεί την κατανομή $N(0, I)$.



Σχήμα 3.11: Απεικόνιση της διαδικασίας βελτιστοποίησης χρησιμοποιώντας τη μέθοδο CMA. Στόχος της συγκεκριμένης προσομοίωσης είναι η συγκέντρωση των σωματιδίων στον εσωτερικό κύκλο. Πρόκειται για ένα πρόβλημα δύο διαστάσεων στο οποίο παρουσιάζεται η αλλαγή στην κατανομή των σωματιδίων στον χώρο κατά τη διάρκεια της βελτιστοποίησης (Hansen, 2016)

4. ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ OpenFOAM

Η συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή έχει βασιστεί στο ανοικτό λογισμικό OpenFOAM (Weller, Tabor, Jasak, & Fureby, 2010) που έχει επεκταθεί, ώστε να μπορεί να προσομοιώσει την κίνηση νανοσωματιδίων κάτω από την επίδραση σταθερού και μεταβλητού χρονικά και χωρικά μαγνητικού πεδίου. Στο Κεφάλαιο αυτό γίνεται μια παρουσίαση του τρόπου λειτουργίας του παραπάνω λογισμικού καθώς και των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για την επίτευξη των προσομοιώσεων.

4.1. Εισαγωγικά στοιχεία για τη βιβλιοθήκη OpenFOAM

Για τον υπολογισμό της θέσης των σωματιδίων έγινε τροποποίηση στο ήδη υπάρχον αριθμητικό μοντέλο "IcoUncoupledKinematicFoam" και συνδυασμός με το υπάρχον αριθμητικό μοντέλο "IcoFoam" της ανοικτής βιβλιοθήκης OpenFOAM, δημιουργώντας τον παράγωγο κώδικα <<NanoFOAM>>.

Ο κώδικας NanoFOAM ξεκινά με τον υπολογισμό του πεδίου ροής επιλύοντας τις ασυμπίεστες εξισώσεις Navier-Stokes (3.1) - (3.7) χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Pressure Implicit with Splitting of Operators (PISO) για τη σύνδεση του πεδίου της πίεσης με το πεδίο ταχύτητας. Ο αλγόριθμος PISO έχει το πλεονέκτημα της συνεχούς επαναληπτικής τακτικής διόρθωσης της ορμής, χωρίς την απαίτηση υποχαλάρωσης. Αφού προηγηθεί ο ορισμός των οριακών συνθηκών, τα γενικά βήματα που ακολουθούνται στον αλγόριθμο είναι: α) αρχική εκτίμηση ταχυτήτων, β) υπολογισμός της ταχύτητας \mathbf{u} στις επιφάνειες των κελιών του πλέγματος, γ) επίλυση εξίσωσης πίεσης, δ) διόρθωση ταχυτήτων, ε) υπολογισμός λαθών συνέχειας μάζας, και στ) επανάληψη βημάτων εκτίμησης πίεσης και διόρθωσης ταχύτητας μέχρι να ελαχιστοποιηθεί το λάθος. Η διαδικασία είναι επαναληπτική για να υπάρξει διόρθωση των τιμών και με αυτό τον τρόπο διορθώνονται οι ταχύτητες \mathbf{u} και το πεδίο πίεσης p . Στη συνέχεια, η κίνηση των σωματιδίων υπολογίζεται με τη χρήση της διακριτής μεθόδου *Lagrange* επιλύοντας τις εξισώσεις (3.9) - (3.10) ξεχωριστά για κάθε σωματίδιο. Για τη χρονική ολοκλήρωση των παραπάνω εξισώσεων χρησιμοποιήθηκε η ρητή μέθοδος Euler.

Για την ολοκλήρωση των εξισώσεων της ροής, η ανοικτή βιβλιοθήκη OpenFOAM βασίζεται στη μέθοδο των πεπερασμένων όγκων. Η μέθοδος αυτή χαρακτηρίζεται από τη χωρική και χρονική διακριτοποίηση των εξισώσεων, που σημαίνει ότι η λύση μοιράζεται σε επιμέρους δομικά σημεία. Η γεωμετρία αποτελείται από χωρία που δημιουργούν ένα πλέγμα, το οποίο περιέχει σημεία, επιφάνειες και κελιά. Η επίλυση του προβλήματος υλοποιείται για κάθε κελί και ολοκληρώνεται για το σύνολο των κελιών.

Τα σχήματα διακριτοποίησης που υιοθετούνται για την επίλυση των εξισώσεων είναι το Euler implicit για τις χρονικές παραγώγους, η γραμμική Gauss για την κλίση της πίεσης (∇p) και της απόκλισης της ταχύτητας ($\mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u}$). Επίσης, χρησιμοποιείται η διορθωμένη γραμμική Gauss για τις Λαπλασιανές ($\nabla^2 \mathbf{u}$). Ο αλγόριθμος PCG (preconditioned conjugate gradient) για την επίλυση των συμμετρικών πινάκων των όρων της πίεσης p

και ο αλγόριθμος PBiCG (preconditioned biconjugate gradient) για την επίλυση των ασύμμετρων πινάκων των όρων ταχύτητας u . Εκτός από την σύντομη περιγραφή της βιβλιοθήκης OpenFOAM που ακολουθεί παρακάτω, περισσότερες λεπτομέρειες υπάρχουν στο εγχειρίδιο χρήσης του OpenFOAM (Weller et al., 2010).

Στο Σχήμα 4.1 παρουσιάζονται ενδεικτικά αποτελέσματα ελέγχου υλοποίησης του κώδικα για ένα τυχαίο χρονικό βήμα, κατά την προσομοίωση της ροής και της κίνησης των σωματιδίων.

```
Time_Nano = 0.003740003

Courant Number mean: 0 max: 0
DILUPBiCG: Solving for Ux, Initial residual = 0, Final residual = 0, No Iterations 0
DILUPBiCG: Solving for Uy, Initial residual = 0, Final residual = 0, No Iterations 0
DILUPBiCG: Solving for Uz, Initial residual = 0, Final residual = 0, No Iterations 0
DICPCG: Solving for p, Initial residual = 0, Final residual = 0, No Iterations 0
time step continuity errors : sum local = 0, global = 0, cumulative = 0
DICPCG: Solving for p, Initial residual = 0, Final residual = 0, No Iterations 0
time step continuity errors : sum local = 0, global = 0, cumulative = 0
Evolving kinematicCloud

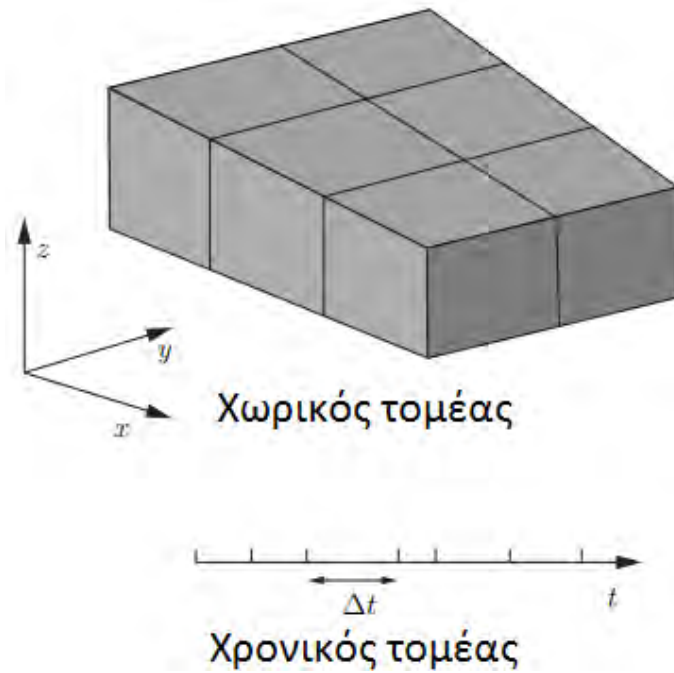
Solving cloud kinematicCloud
 27 move-collide subCycles
Cloud: kinematicCloud
  Current number of parcels = 100
  Current mass in system = 8.893e-19
  Linear momentum = (-1.12798e-24 2.00586e-25 2.74725e-25)
  |Linear momentum| = 1.17816e-24
  Linear kinetic energy = 3.83753e-28
  Rotational kinetic energy = 1.45057e-14
  modell:
    number of parcels added = 100
    mass introduced = 8.893e-19
  Parcels absorbed into film = 0
  New film detached parcels = 0

ExecutionTime = 3.57 s ClockTime = 4 s
```

Σχήμα 4.1: Αποτελέσματα ελέγχου υλοποίησης του κώδικα για ένα χρονικό βήμα

4.2. Σύντομη περιγραφή της βιβλιοθήκης OpenFOAM

Κατά τη χρονική διακριτοποίηση των εξισώσεων, ο χρόνος διαιρείται σε ένα σύνολο χρονικών βημάτων Δt που μπορεί να αλλάξει κατά τη διάρκεια μιας αριθμητικής προσομοίωσης, ανάλογα με έναν όρο ελέγχου που υπολογίζεται κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης. Η χωρική και η χρονική διακριτοποίηση του πεδίου επίλυσης παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.2.

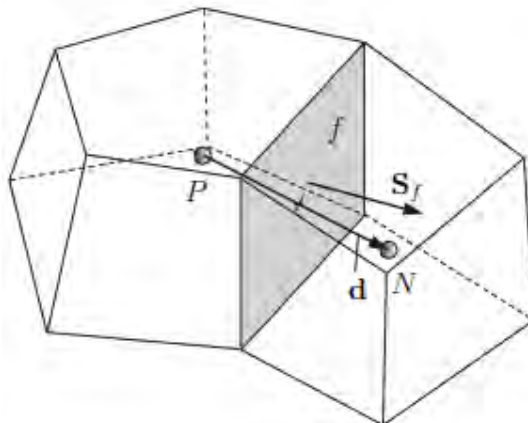


Σχήμα 4.2: Διακριτοποίηση του πεδίου επίλυσης (Weller, Tabor, Jasak, & Fureby, 2014)

Η διακριτοποίηση του χώρου απαιτεί την υποδιαίρεση του πεδίου σε έναν αριθμό κελιών ή όγκων ελέγχου (Weller et al., 2010). Τα κελιά καταλαμβάνουν το σύνολο του υπολογιστικού πεδίου ροής και δεν αλληλεπικαλύπτονται. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα κελιού παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.3. Οι ταχύτητες αποθηκεύονται στις επιφάνειες των κελιών και η πίεση στο κέντρο τους. Στη βιβλιοθήκη OpenFOAM δεν υπάρχει περιορισμός στον αριθμό των οριακών επιφανειών κάθε κελιού, ούτε στην ευθυγράμμιση της κάθε επιφάνειας. Αυτό το είδος πλέγματος συχνά αναφέρεται ως «μη δομημένο» για να διαφοροποιηθεί από τα πλέγματα στα οποία οι επιφάνειες των κελιών έχουν μια ορισμένη ευθυγράμμιση.

Η χρήση μη δομημένων πλεγμάτων σε κώδικες υπολογιστικής ρευστοδυναμικής προσφέρει μεγαλύτερη ελευθερία στην παραγωγή πλέγματος και στον χειρισμό, όταν η γεωμετρία του πεδίου είναι σύνθετη ή αλλάζει στον χρόνο. Οι επιφάνειες των κελιών της βιβλιοθήκης OpenFOAM διακρίνονται σε εσωτερικές και οριακές ως εξής:

Εσωτερικές επιφάνειες: Πρόκειται για επιφάνειες που συνδέουν δύο κελιά (δεν μπορεί να είναι περισσότερες από δύο). Για κάθε εσωτερική επιφάνεια, το πρόγραμμα OpenFOAM ορίζει το ένα κελί να είναι η επιφάνεια *ιδιοκτήτης* και ένα άλλο για να είναι ο *γείτονας*.



Σχήμα 4.3: Παράμετροι στη διακριτοποίηση πεπερασμένων όγκων (Weller et al., 2014)

Οριακές επιφάνειες: Οι επιφάνειες που ανήκουν μόνο σε ένα κελί και συμπίπτουν με το σύνορο του υπολογιστικού πεδίου. Αυτές οι επιφάνειες έχουν απλά ένα κελί ιδιοκτήτη.

4.2.1. Καθορισμός πλέγματος στο λογισμικό OpenFOAM

Υπάρχουν διαφορετικά επίπεδα περιγραφής του πλέγματος στη βιβλιοθήκη OpenFOAM, αρχίζοντας με τη βασικότερη κατηγορία πλέγματος, που ονομάζεται «polyMesh» και είναι βασισμένη σε πολύεδρα. Η δομή του πλέγματος φαίνεται στο Σχήμα 4.4. Ένα πλέγμα κατασκευάζεται χρησιμοποιώντας τις ελάχιστες πληροφορίες που απαιτούνται για να καθοριστεί η γεωμετρία του.

Δομικά στοιχεία πλέγματος στο <<polyMesh>>

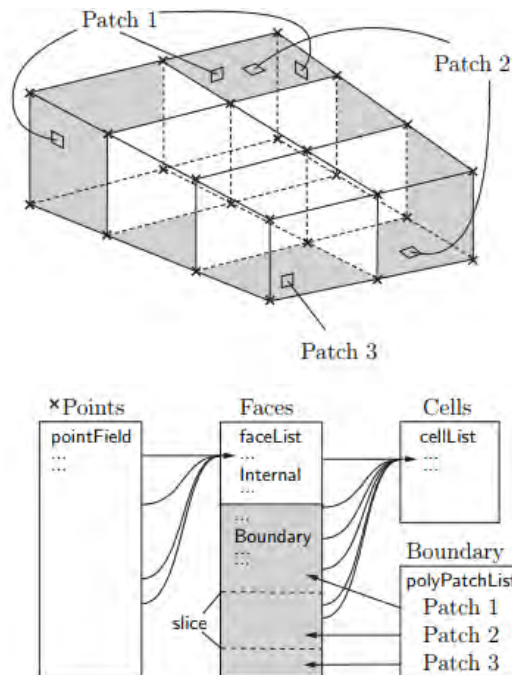
Σημεία: Λίστα συντεταγμένων των σημείων της δομής.

Επιφάνειες: Λίστα με τις επιφάνειες κελιών, όπου η επιφάνεια καθορίζεται από τους αριθμούς των σημείων του πεδίου. Οι επιφάνειες μπορεί να είναι εσωτερικές ή οριακές.

Κελιά: Λίστα από κελιά, όπου η κατηγορία τους καθορίζεται από τη λίστα αριθμού επιφανειών, που αντιστοιχούν στο δομικό στοιχείο επιφανειών.

Όρια: Το όριο υποδιαιρείται σε λίστα από επιφάνειες για να επιτρέψει στις διαφορετικές οριακές συνθήκες να δοθούν σε διαφορετικές επιφάνειες κατά τη διάρκεια της λύσης. Όλες οι επιφάνειες οποιουδήποτε «polyPatch» αποθηκεύονται ως ένα μπλοκ του «faceList», έτσι ώστε οι επιφάνειες να μπορούν να προσεγγιστούν

εύκολα χρησιμοποιώντας αναφορές, οι οποίες αποθηκεύονται στο πρώτο και τελευταίο επίπεδο του μπλοκ.



Σχήμα 4.4: Σχηματική περιγραφή του βασικού πλέγματος του OpenFOAM (Weller et al., 2014)

Η διακριτοποίηση με τη μέθοδο των πεπερασμένων όγκων χρησιμοποιεί τα στοιχεία που προκύπτουν από τη γεωμετρία του πλέγματος που αποθηκεύεται στον κατάλογο «polyMesh». Η βιβλιοθήκη OpenFOAM επεκτείνει την κατηγορία «polyMesh» στο αρχείο «fvMesh» που αποθηκεύει τα στοιχεία που απαιτούνται πρόσθετα για τη διακριτοποίηση με τη μέθοδο των πεπερασμένων όγκων. Το αρχείο «fvMesh» κατασκευάζεται από το «polyMesh» και αποθηκεύει τα πρόσθετα στοιχεία στον Πίνακα 4.1 που μπορεί να ενημερωθεί κατά τη διάρκεια εκτέλεσης.

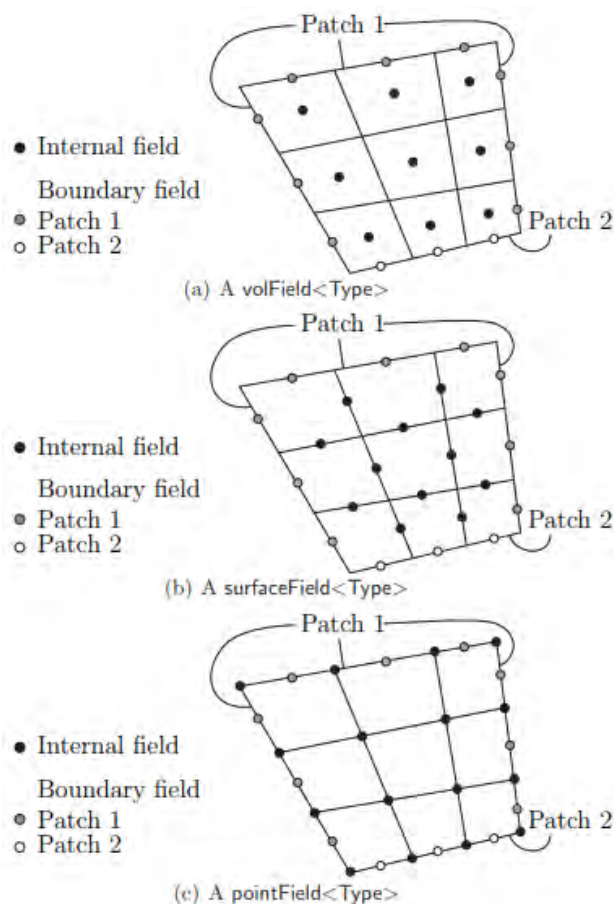
Πίνακας 4.1: Στοιχεία που αποθηκεύονται στο αρχείο <<fvMesh>>

Class	Description	Symbol	Access function
volScalarField	Cell Volumes	V	$V()$
surfaceVectorField	Face area vectors	S_f	$Sf()$
surfaceScalarField	Face area magnitudes	$ S_f $	$magSf()$
volVectorField	Cell centers	C	$c()$
surfaceVectorField	Face centers	C_f	$Cf()$
surfaceScalarField	Face motion fluxes**	Φ_s	$phi()$

Ένα πεδίο (λίστα τανυστών) και ένα πλέγμα μπορούν να συνδυαστούν για να καθορίσουν ένα πεδίο τανυστών σχετικά με τα σημεία ενός χώρου αναφοράς, που προσδιορίζονται στην OpenFOAM από το αντικείμενο «geometricField<Type>». Οι τιμές του πεδίου («Field») είναι χωρισμένες σε εκείνες μέσα στην εσωτερική περιοχή του

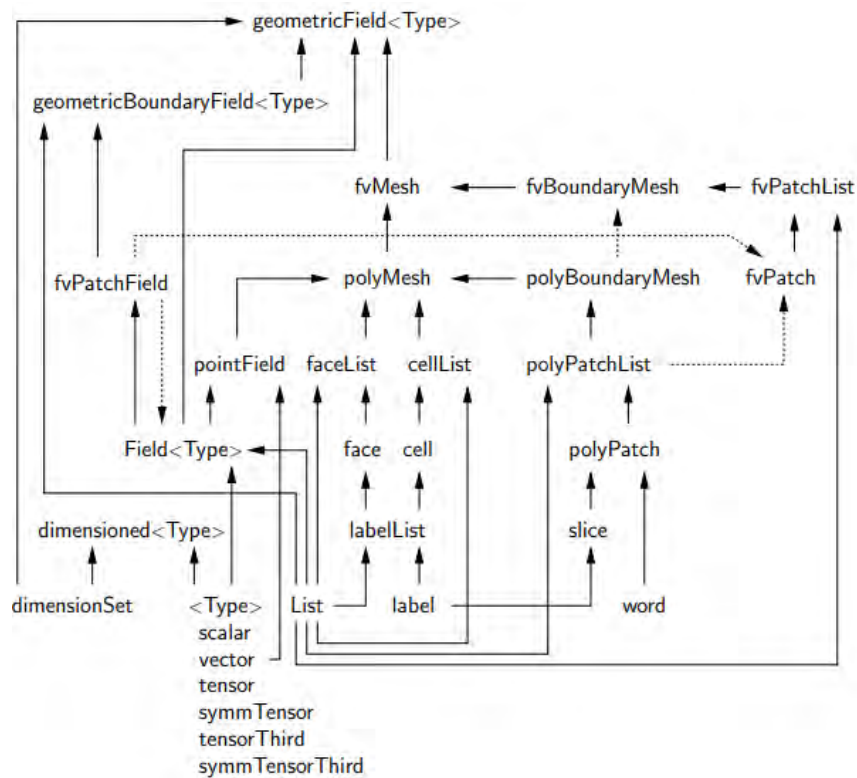
πεδίου (π.χ. στο κέντρο του κελιού) και σε εκείνες που καθορίζονται στην οριακή περιοχή του πεδίου (π.χ. στις οριακές επιφάνειες). Τα αντικείμενα «*geometricField<Type>*» αποθηκεύουν τις ακόλουθες πληροφορίες: *Εσωτερικό πεδίο, Οριακό πεδίο, Πλέγμα, Παλιές τιμές, Τιμές προηγούμενης επανάληψης.*

Το «*geometricField<Type>*» μετονομάζεται σε μία από τις τρεις ακόλουθες περιπτώσεις χρησιμοποιώντας δηλώσεις τύπου «*typedef*» ανάλογα με το πώς καθορίζεται το πεδίο μέσα στο κελί: α) «*volField<Type>*» : Το πεδίο καθορίζεται στα κέντρα των κελιών, β) «*surfaceField<Type>*» : Το πεδίο καθορίζεται στις πλευρές των κελιών, και γ) «*pointField<Type>*» : Το πεδίο καθορίζεται στα σημεία των κελιών. Οι παραπάνω κατηγορίες τύπου «*typedef*», που ανήκουν στο αντικείμενο «*geometricField<Type>*» παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.5.



Σχήμα 4.5 Τύποι του «*geometricField<Type>*» σε πλέγμα με 2 οριακά «*patches*» (Weller et al., 2014)

Η δομή των αντικειμένων που χρησιμοποιείται για να δημιουργηθεί «*geometricField<Type>*» παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.6.



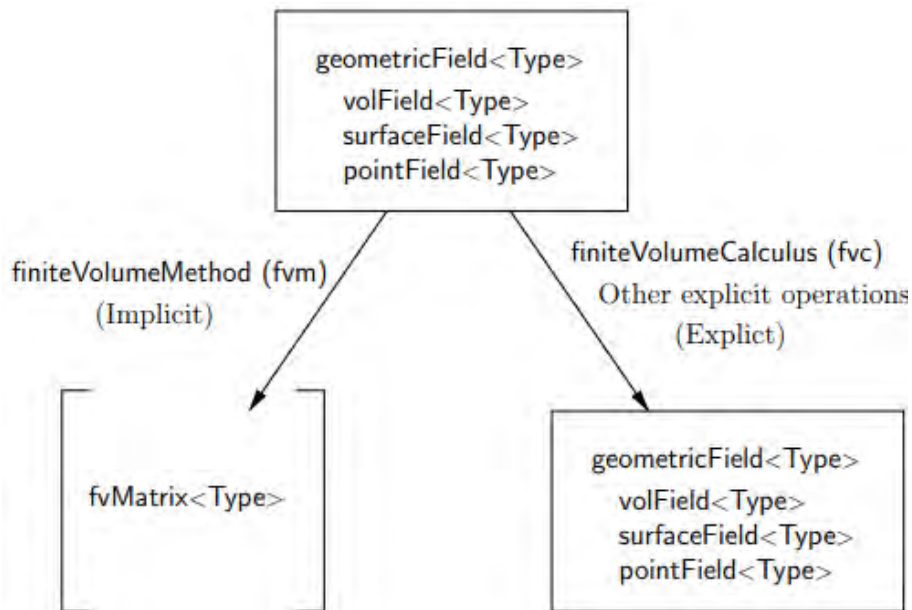
Σχήμα 4.6: Βασική δομή αντικειμένων που οδηγεί στο `geometricField<Type>` (Weller et al., 2014)

4.2.2. Διακριτοποίηση των εξισώσεων

Κάθε όρος στις μερικές διαφορικές εξισώσεις της ροής αντιπροσωπεύεται χωριστά στη βιβλιοθήκη OpenFOAM με τη βοήθεια των στατικών συναρτήσεων «finiteVolumeMethod» (fvM) και «finiteVolumeCalculus» (fvC). Στις συναρτήσεις «fvM» και «fvC» δηλώνονται οι διαφορικοί τελεστές, π.χ. ∇^2 , $\nabla \cdot$ και $\partial/\partial t$. Ο σκοπός του διαχωρισμού σε δύο συναρτήσεις «fvM» και «fvC» (αντί μίας) είναι:

- το «fvM» υπολογίζει τα παράγωγα και επιστρέφει ένα «fvMatrix<Type>»
- το «fvC» υπολογίζει τα ρητά παράγωγα και άλλους ρητούς όρους, επιστρέφοντας ένα «geometricField<Type>»

Το Σχήμα 4.7 παρουσιάζει το «geometricField<Type>» που καθορίζεται σε ένα πλέγμα με δυο οριακές επιφάνειες.



Σχήμα 4.7: Το <<geometricField<Type>>> και οι λειτουργίες του (Weller et al., 2014)

Ο Πίνακας 4.2 απαριθμεί τις κύριες συναρτήσεις που είναι διαθέσιμες στις <<fvM>> και <<fvC>>, για να διακριτοποιήσουν όρους στις εξισώσεις. Η διακριτοποίηση με τη μέθοδο των πεπερασμένων όγκων κάθε όρου διατυπώνεται πρώτα με τον υπολογισμό του όρου πάνω σε ένα υπολογιστικό κελί όγκου V . Οι περισσότεροι όροι με χωρικές παραγώγους μετατρέπονται έπειτα σε ολοκληρώματα πάνω στην επιφάνεια S του κελιού, οριοθετώντας τον όγκο και χρησιμοποιώντας το θεώρημα του Gauss.

$$\int_V \nabla \cdot \Phi dV = \int_S dS \cdot \Phi \quad (4.76)$$

όπου S είναι το διάνυσμα της επιφάνειας της περιοχής και Φ μπορεί να αντιπροσωπεύσει οποιοδήποτε πεδίο τανυστή, ενώ με \cdot συμβολίζεται η πράξη μεταξύ τανυστών, όπως εσωτερικό γινόμενο. Τα ολοκληρώματα όγκου και επιφάνειας γραμμικοποιούνται χρησιμοποιώντας κατάλληλα σχήματα. Στη βιβλιοθήκη OpenFOAM προσφέρεται μια επιλογή σχημάτων για τη διακριτοποίηση των όρων. Η επιλογή του σχήματος γίνεται είτε με άμεσο καθορισμό του μέσα στον κώδικα είτε από ένα αρχείο εισόδου κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης, που αποθηκεύεται μέσα σε ένα αντικείμενο κατηγορίας «fvSchemes».

Πίνακας 4.2: Διακριτοποίηση των μερικών παραγώγων στο λογισμικό OpenFOAM

Περιγραφή	Ρήτο/Άρητο	Έκφραση	fvm::/fvc:: συνάρτηση
Λαπλασιανή	Imp/Exp	$\nabla^2 \Phi$ $\nabla \cdot \Gamma \nabla \Phi$	laplacian(phi) laplacian(Gamma, phi)
Παράγωγος χρόνου	Imp/Exp	$\frac{\partial \Phi}{\partial t}$ $\frac{\partial \rho \Phi}{\partial t}$	ddt(phi) ddt(rho, phi)
Δεύτερη παράγωγος χρόνου	Imp/Exp	$\frac{\partial}{\partial t} \left(\rho \frac{\partial \Phi}{\partial t} \right)$	d2dt2(rho, phi)
Συναγωγή	Imp/Exp	$\nabla \cdot (\psi)$ $\nabla \cdot (\psi \Phi)$	div(psi, scheme) div(psi, phi, word) div(psi, phi)
Απόκλιση	Exp	$\nabla \cdot \chi$	div(chi)
Κλίση	Exp	$\nabla \chi$ $\nabla \Phi$	grad(chi) gGrad(phi) lsGrad(phi) snGran(phi) snGranCorrection(phi)
Grad-grad squared	Exp	$ \nabla \nabla \Phi ^2$	sqrGradGrad(phi)
Curl	Exp	$\nabla \times \Phi$	curl(phi)
Πηγή	Imp Imp/Exp*	$\rho \Phi$	Sp(rho, phi) SuSp(rho, phi)

όπου, $fvm :: SuSp$ διακριτοποιείται ανάλογα με το πρόσημο του rho σαν implicit ή explicit.

Μια πηγή μπορεί να δηλωθεί άρρητα σαν vol<Type>Field, rho*phi.

ρ hi: vol<Type>Field

Γ amma: scalar volScalarField, surfaceScalarField, volTensorField, surfaceTensorField.

ρ ho: scalar, volScalarField.

ρ si: surfaceScalarField.

ρ hi: surface<Type>Field, vol<Type>Field.

Λαπλασιανός όρος

Ο Λαπλασιανός τελεστής μιας ποσότητας Φ είναι ενσωματωμένος πάνω σε έναν όγκο ελέγχου και γραμμικοποιείται ως εξής:

$$\int_V \nabla \cdot (\Gamma \nabla \Phi) dV = \int_S d\mathbf{S} \cdot (\Gamma \nabla \Phi) = \sum_f \Gamma_f S_f \cdot (\nabla \Phi)_f \quad (4.77)$$

όπου Γ η διαχυτότητα, $\nabla \Phi$ είναι η κλίση και f η επιφάνεια. Η διακριτοποίηση της κλίσης γίνεται ρητά στην περίπτωση ορθογωνικού πλέγματος

$$S_f \cdot (\nabla \Phi)_f = |S_f| \frac{\Phi_N - \Phi_P}{|\mathbf{d}|} \quad (4.78)$$

όπου \mathbf{d} το διάνυσμα μήκους ανάμεσα στα κέντρα των κελιών P και N .

Όρος συναγωγής

Ο όρος συναγωγής της ποσότητας Φ είναι ενσωματωμένος σε έναν όγκο ελέγχου και γραμμικοποιείται ως εξής:

$$\begin{aligned} \int_V \nabla \cdot (\rho U \Phi) dV &= \int_S d\mathbf{S} \cdot (\rho U \Phi) = \sum_f S_f \cdot (\rho U)_f \Phi_f \\ &= \sum_f F \Phi_f \end{aligned} \quad (4.4)$$

Το πεδίο Φ_f στην επιφάνεια f υπολογίζεται, χρησιμοποιώντας το σχήμα κεντρικών διαφορών (CD), το οποίο είναι δευτέρου βαθμού ακριβείας:

$$\Phi_f = f_x \Phi_P + (1 - f_x) \Phi_N \quad (4.5)$$

όπου $f_x \equiv \frac{\overline{fN}}{\overline{PN}}$, με \overline{fN} είναι η απόσταση μεταξύ του f και του κέντρου N των κελιών και \overline{PN} είναι η απόσταση μεταξύ των κελιών P και N , Σχήμα 4.3.

Χρονική παράγωγος

Η χρονική παράγωγος, $\frac{\partial}{\partial t}$, είναι ενσωματωμένη σε έναν όγκο ελέγχου ως εξής :

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho \Phi dV \quad (4.6)$$

Ο όρος διακριτοποιείται με μια απλή διαφορά στον χρόνο χρησιμοποιώντας:

νέες τιμές $\Phi^n \equiv \Phi(t + \Delta t)$ στο χρονικό βήμα για το οποίο λύνουμε.

τιμές προηγούμενου βήματος $\Phi^0 \equiv \Phi(t)$ που αποθηκεύονται στο προηγούμενο χρονικό βήμα.

Το σχήμα χρονικής διακριτοποίησης μπορεί να δηλωθεί χρησιμοποιώντας τη λέξη «timescheme» στο κατάλληλο αρχείο εισόδου.

Όταν οριστούν όλοι οι χωρικοί όροι όπως A_ϕ , όπου το A είναι οποιοσδήποτε χωρικός τελεστής, π.χ. Λαπλασιανή, είναι δυνατή η έκφραση μη-μόνιμων μερικών διαφορικών εξισώσεων ως εξής:

$$\int_t^{t+\Delta t} \left[\frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho \Phi dV + \int_V A \Phi dV \right] dt = 0 \quad (4.7)$$

Χρησιμοποιώντας την άρρητη μέθοδο Euler, ο πρώτος όρος μπορεί να εκφραστεί ως:

$$\begin{aligned} \int_t^{t+\Delta t} \left[\frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho \Phi dV \right] dt &= \int_t^{t+\Delta t} \frac{(\rho_P \Phi_P V)^n - (\rho_P \Phi_P V)^0}{\Delta t} dt \\ &= \frac{(\rho_P \Phi_P V)^n - (\rho_P \Phi_P V)^0}{\Delta t} \Delta t \end{aligned} \quad (4.8)$$

και ο δεύτερος όρος ως

$$\int_t^{t+\Delta t} \left[\int_V A \Phi dV \right] dt = \int_t^{t+\Delta t} A^* \Phi dt \quad (4.9)$$

όπου, το A^* αντιπροσωπεύει μια χωρική διακριτοποίηση του A. Το χρονικό ολοκλήρωμα διακριτοποιείται με τον παρακάτω τρόπο:

Euler implicit χρησιμοποιεί την άρρητη διακριτοποίηση των χωρικών όρων και με αυτόν τον τρόπο παίρνονται οι τρέχουσες τιμές Φ^n .

$$\int_t^{t+\Delta t} A^* \Phi dt = A^* \Phi^n dt \quad (4.10)$$

Η διακριτοποίηση έχει ακρίβεια πρώτης τάξης στον χρόνο.

Απόκλιση (Divergence)

Ο όρος της απόκλισης γραμμικοποιείται ως εξής:

$$\int_V \nabla \cdot \Phi dV = \int_S dS \cdot \Phi = \sum_f S_f \cdot \Phi_f \quad (4.11)$$

Η συνάρτηση `<< fvc :: div >>` μπορεί να πάρει ως στοιχείο της ένα αντικείμενο `<< surface < Type > Field >>`, με το Φ_f να καθορίζεται άμεσα ή ένα αντικείμενο `<< vol < Type > Field >>` το οποίο παρεμβάλλεται στην επιφάνεια με κεντρικές διαφορές.

Κλίση

Ο όρος της κλίσης υπολογίζεται με τη χρήση της συνάρτησης `<< fvc :: grad >>` που συνδυάζεται με την κατάλληλη λέξη κλειδί «timeScheme» σε ένα αρχείο εισόδου.

Η ολοκλήρωση Gauss γίνεται χρησιμοποιώντας τη λειτουργία `<< fvc :: grad >>` με το «timeScheme Gauss». Η διακριτοποίηση εκτελείται χρησιμοποιώντας την τυποποιημένη μέθοδο του θεώρηματος του Gauss στον όγκο ολοκλήρωσης:

$$\int_V \nabla \cdot \Phi dV = \int_S dS \Phi = \sum_f S_f \Phi_f \quad (4.12)$$

Άλλοι ρητοί τύποι διακριτοποίησης

Ολοκλήρωμα επιφάνειας `<< fvc :: surfaceIntegrate >>` εκτελεί ένα άθροισμα του αντικειμένου `<< surface < type > Field >>` επιφανειακών τιμών οριοθετώντας κάθε κελί και διαιρώντας με τον όγκο κελιού, δηλαδή:

$$\sum_f \Phi_f / V_P \quad (4.13)$$

επιστρέφει ένα αντικείμενο `<< volField < type >>>`.

Άθροισμα επιφάνειας $\ll fvc :: surfaceSum \gg$ εκτελεί ένα άθροισμα του αντικειμένου $\ll surface < type > Field \gg$ επιφανειακών τιμών οριοθετώντας κάθε κελί, δηλαδή:

$$\sum_f \Phi_f \quad (4.14)$$

επιστρέφοντας ένα αντικείμενο $\ll volField < Type > \gg$.

Μέσος όρος $\ll fvc :: average \gg$ παράγει ένα μέσο όρο του αντικειμένου $\ll surface < type > Field \gg$ στις τιμές των επιφανειών του, δηλαδή:

$$\left(\sum_f S_f \Phi_f \right) / \sum_f S_f \quad (4.15)$$

και επιστρέφει ένα αντικείμενο $\ll volField < Type > \gg$.

Οριακές συνθήκες

Οι οριακές συνθήκες απαιτούνται για να ολοκληρώσουν το προς επίλυση πρόβλημα. Επομένως πρέπει να θέσουμε τις οριακές συνθήκες σε όλες τις οριακές επιφάνειες. Όταν διακριτοποιούμε τους όρους που περιλαμβάνουν το άθροισμα πάνω στις επιφάνειες $\sum_f \Phi_s$ πρέπει να εξετάσουμε τι συμβαίνει, όταν μία από τις επιφάνειες είναι οριακή επιφάνεια. Οι βασικοί τύποι οριακών συνθηκών είναι:

Dirichlet: ορίζει την τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής στο όριο και επομένως καλείται $\ll fixed value \gg$.

Fixed Value: Θέτουμε μια σταθερή τιμή στο όριο Φ_b . Μπορούμε απλά να αντικαταστήσουμε το Φ_b στις περιπτώσεις όπου η διακριτοποίηση απαιτεί την τιμή σε μία οριακή επιφάνεια Φ_f , π.χ Λαπλασιανή, αυτό υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την τιμή στην οριακή επιφάνεια και την τιμή στο κέντρο των κελιών:

$$S_f \cdot (\nabla \Phi)_f = |S_f| \frac{\Phi_b - \Phi_P}{|d|} \quad (4.79)$$

Neumann: ορίζει την κλίση της μεταβλητής στο όριο και επομένως καλείται « *fixed gradient* ».

Fixed gradient: όπου η κλίση της ποσότητας στην οριακή επιφάνεια gb είναι δεδομένη, εκεί έχουμε τον υπολογισμό των:

$$g_b = \left(\frac{S}{|S|} \cdot \nabla \Phi \right)_f \quad (4.80)$$

Όταν απαιτείται διακριτοποίηση της τιμής σε μία οριακή επιφάνεια πρέπει να παρεμβάλουμε την τιμή στο κέντρο του κελιού στο όριο με:

$$\Phi_f = \Phi_P + d \cdot (\nabla \Phi)_f = \Phi_P + |d| g_b \quad (4.81)$$

Το Φ_P μπορεί να αντικατασταθεί άμεσα σε περιπτώσεις όπου απαιτείται η διακριτοποίηση για να υπολογιστεί η κλίση επιφανειών:

$$S_f \cdot (\nabla \Phi)_f = |S_f| g_b \quad (4.82)$$

Φυσικές οριακές συνθήκες

Στη ροή ρευστού υπάρχουν τα ακόλουθα φυσικά όρια που ορίζουν τις οριακές συνθήκες:

Είσοδος: Δίνεται το πεδίο ταχύτητας στην είσοδο, ενώ η οριακή συνθήκη της κλίσης πίεσης είναι μηδέν. Υπάρχει επίσης η δυνατότητα καθορισμού μιας τυρβώδους εισόδου, όπου εκτός από τη μέση τιμή δίνονται και οι διαταραχές.

Έξοδος: Δίνεται το πεδίο πίεσης στην έξοδο (συνήθως θεωρείται ότι η πίεση εξόδου είναι ίση με μηδέν) με την οριακή συνθήκη της κλίσης της ταχύτητας να είναι μηδέν.

Συνθήκη μη ολίσθησης αδιαπέραστων τοιχωμάτων (No-slip wall): Η ταχύτητα του ρευστού είναι ίση με αυτή του τοίχου και μπορεί να οριστεί μια συνθήκη σταθερής τιμής. Η κλίση της πίεσης καθορίζεται μηδενική δεδομένου ότι η ροή μέσω του τοίχου είναι μηδενική.

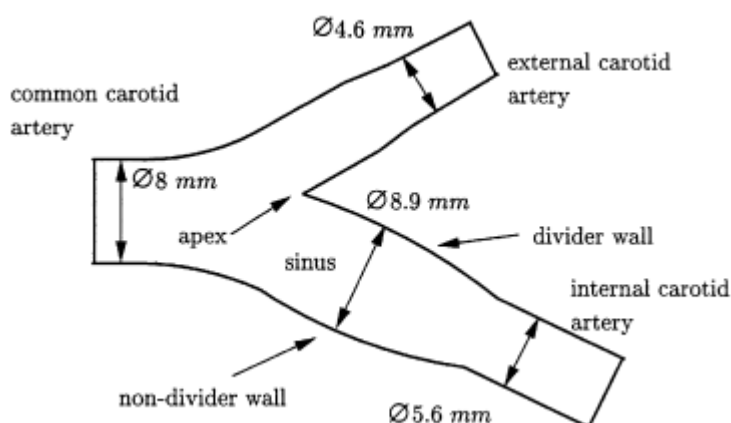
5. ΕΞΑΚΡΙΒΩΣΗ ΣΩΣΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

Για την εξακρίβωση της σωστής λειτουργίας του αριθμητικού μοντέλου που δημιουργήθηκε για την παρούσα διδακτορική διατριβή, επιλέχθηκαν δημοσιευμένες εργασίες των οποίων τα αριθμητικά ή πειραματικά αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα υπολογιστικά του παρόντος αριθμητικού μοντέλου. Οι εργασίες που επιλέχθηκαν ήταν των (Gijssen, van de Vosse, & Janssen, 1999) για τη ροή του μη-νευτωνικού ρευστού στις αρτηρίες, των (Mathieu & Martel, 2009) για την επίδραση του σταθερού μαγνητικού πεδίου στα σωματίδια και των (Vartholomeos & Mavroidis, 2012) για την επίδραση της κλίσης του μαγνητικού πεδίου στα σωματίδια.

5.1. Σύγκριση με τα πειραματικά αποτελέσματα των Gijssen et al. (1999) για την εξακρίβωση της σωστής λειτουργίας του μη-νευτωνικού μοντέλου του ρευστού

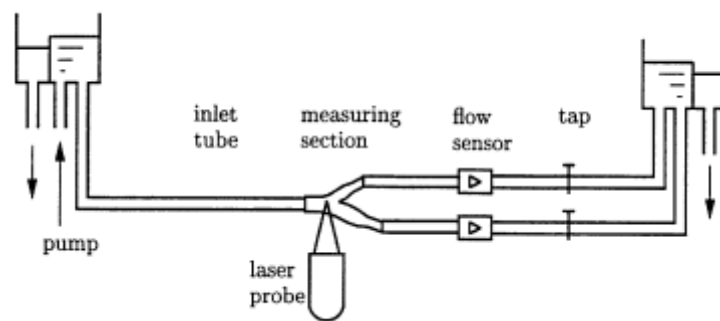
Αρχικά, έγινε η πιστοποίηση της σωστής λειτουργίας του υπολογιστικού μοντέλου για την προσομοίωση της ροής μη-νευτωνικού ρευστού μέσω της σύγκρισης των πειραματικών δεδομένων των (Gijssen et al., 1999) και υπολογιστικών αποτελεσμάτων.

Η εργασία των (Gijssen et al., 1999) αφορά τη μελέτη της επίδρασης των μη-νευτωνικών χαρακτηριστικών του αίματος στην κατανομή της ταχύτητας σε ένα τρισδιάστατο μοντέλο καρωτίδας, η οποία περιέχει μία διακλάδωση και απεικονίζεται στο Σχήμα 5.1. Οι διαστάσεις του μοντέλου της καρωτίδας παρουσιάζονται διεξοδικά στην επιστημονική εργασία των (Bharadvaj, Mabon, & Giddens, 1982).



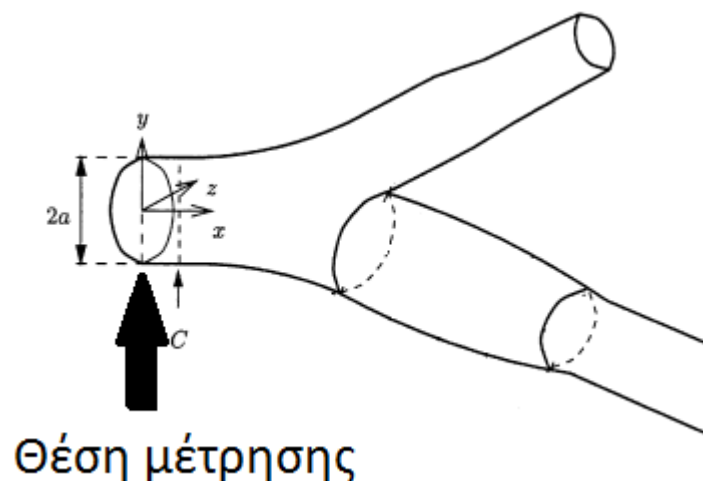
Σχήμα 5.1: Γεωμετρία καρωτίδας με διακλάδωση (Bharadvaj et al., 1982)

Για την πειραματική διαδικασία χρησιμοποιήθηκε συμπυκνωμένο διάλυμα από θειοκυανικό κάλιο και νερό στο οποίο προστέθηκαν 250ppm Xanthan gum (95465 Fluka) ουσίας, η οποία έχει τα ίδια χαρακτηριστικά (shear thinning, viscoelastic) με το αίμα σύμφωνα με τους (Brookshier & Tarbell, 1993). Η πειραματική διάταξη απεικονίζεται στο Σχήμα 5.2 και αποτελείται από αντλία για την επίτευξη της ροής, κατάλληλες σωληνώσεις και από συσκευή για τη μέτρηση της ταχύτητας με βάση την ανεμομετρία λέιζερ Doppler (Laser Doppler Anemometer).



Σχήμα 5.2: Πειραματική διάταξη (Gijsen et al., 1999)

Το πείραμα διεξήχθη για αριθμό $Re = 270$ με βάση τη διάμετρο του σωλήνα παροχής, η αξονική ταχύτητα μετρήθηκε 6 ακτίνες κατάντη της διακλάδωσης, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 5.3.



Σχήμα 5.3: Μέτρηση αξονικής ταχύτητας 6 ακτίνες από τη διακλάδωση (Gijsen et al., 1999)

Για τη σύγκριση των πειραματικών αποτελεσμάτων με υπολογιστικά δημιουργήθηκε η γεωμετρία της καρωτίδας με τη χρήση του λογισμικού BlockMesh που παρέχεται από πρόγραμμα *OpenFOAM*. Τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του πεδίου ροής έχουν

παραμένει ίδια, όπως περιγράφονται στην επιστημονική εργασία των (Bharadvaj et al., 1982). Για την πλήρη ανάπτυξη της ροής του ρευστού έχει προστεθεί μήκος αγωγού, το οποίο έχει την ίδια διάμετρο με τη διάμετρο της καρωτίδας, καθώς επίσης έχουν επεκταθεί οι αγωγοί εξόδου για να μην επηρεάζεται η ροή στη διακλάδωση της καρωτίδας.

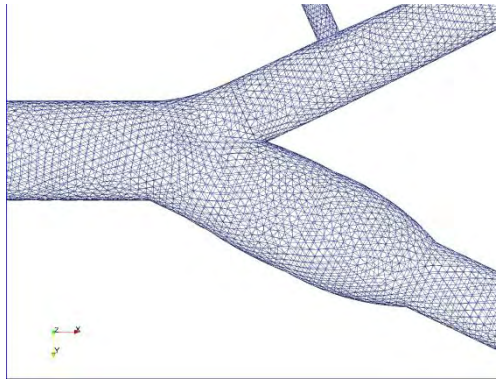


Σχήμα 5.4: Υπολογιστική γεωμετρία διακλάδωσης

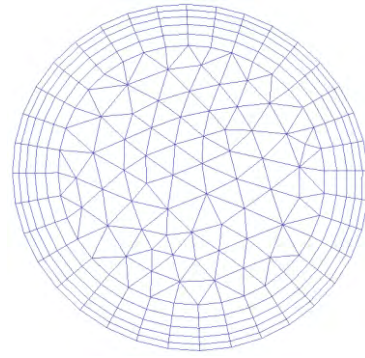
Το ολικό μήκος της υπολογιστικής γεωμετρίας είναι 0.224 m , όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 5.4. Το υπολογιστικό πλέγμα αποτελείται από 343191 κελιά εκ των οποίων τα 152375 είναι πρίσματα και τα 190816 είναι τετράεδρα. Μέρος από το υπολογιστικό πλέγμα κατά τη διακλάδωση και από την είσοδο της καρωτίδας απεικονίζεται στο Σχήμα 5.5.

Για τη διαδικασία της προσομοίωσης χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια χαρακτηριστικά σε ό,τι αφορά την ταχύτητα του ρευστού στην είσοδο της καρωτίδας με το πείραμα των (Gijssen et al., 1999). Τα χαρακτηριστικά του ρευστού που προσομοιάζει το αίμα είναι επίσης ίδια με την παραπάνω επιστημονική εργασία.

Στο Σχήμα 5.6 απεικονίζεται η κατανομή της ταχύτητας κατά μήκος της υπολογιστικής γεωμετρίας, ενώ στο Σχήμα 5.7 παρουσιάζεται η ταχύτητα στη διακλάδωση της καρωτίδας με τη μορφή διανυσμάτων ροής.

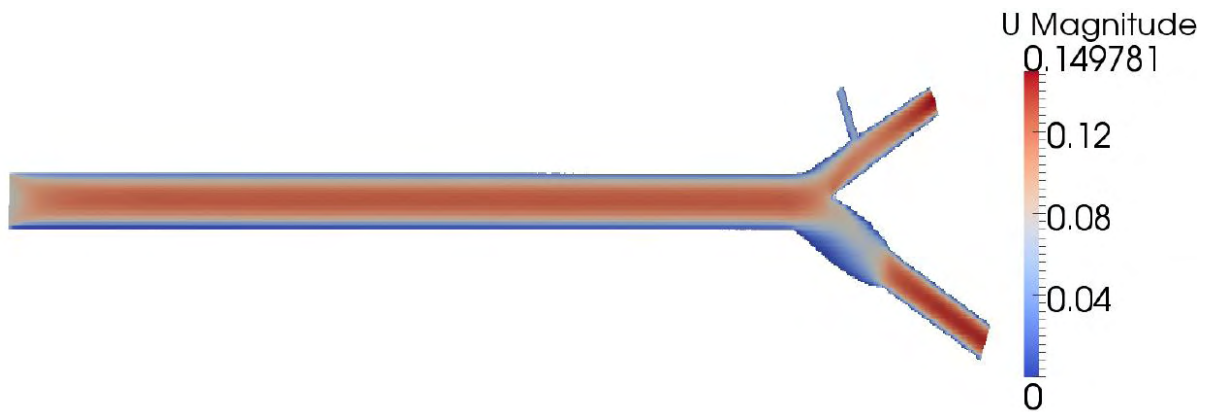


α) Διακλάδωση

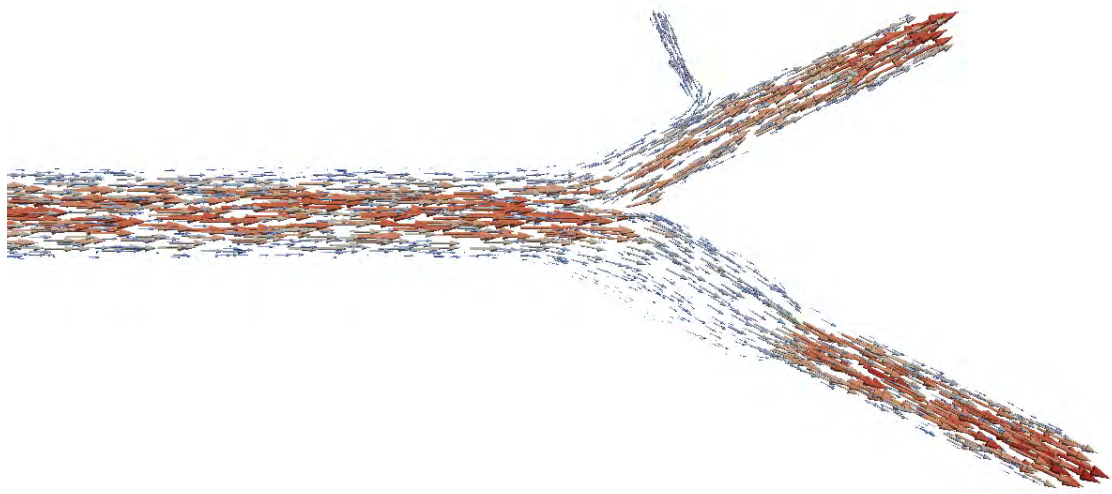


β) Είσοδος

Σχήμα 5.5 : Υπολογιστικό πλέγμα α) στην περιοχή της διακλάδωση και στην β) είσοδο

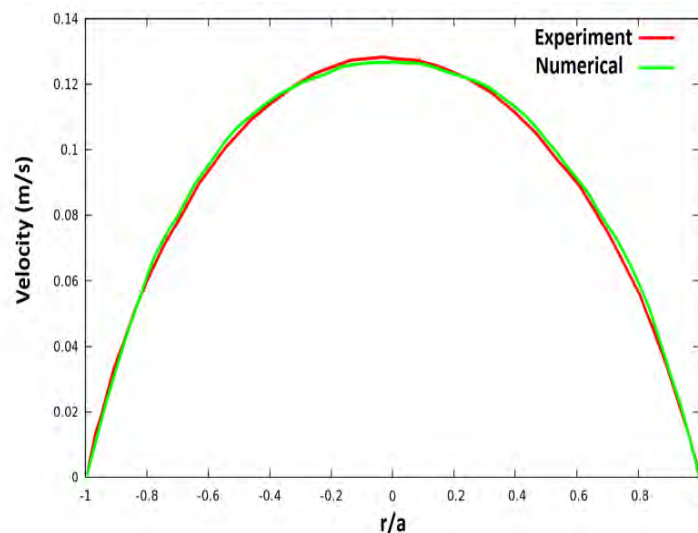


Σχήμα 5.6: Ταχύτητα ρευστού στη γεωμετρία όταν το ρευστό βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση (κόκκινο : μεγάλες τιμές, μπλε : μικρές τιμές)



Σχήμα 5.7: Ταχύτητα ρευστού στην καρωτίδα με τη μορφή διανυσμάτων ροής (κόκκινο : μεγάλες τιμές, μπλε : μικρές τιμές)

Στο Σχήμα 5.8 γίνεται σύγκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων προφίλ ταχύτητας του υπολογιστικού μοντέλου και των πειραματικών μετρήσεων. Τα αποτελέσματα του υπολογιστικού μοντέλου σε βαθμό περίπου 94% είναι τα ίδια με τα αποτελέσματα των πειραματικών μετρήσεων σε ό,τι αφορά την ταχύτητα του μη-νευτωνικού ρευστού (αίμα) στην καρωτίδα. Συνεπώς, το υπολογιστικό μοντέλο μπορεί να προσομοιώσει με μεγάλη ακρίβεια την κίνηση ενός μη-νευτωνικού ρευστού μέσα σε έναν αγωγό.



Σχήμα 5.8: Κατανομή της αξονικής ταχύτητας στον αγωγό της καρωτίδας με κόκκινο χρώμα απεικονίζονται οι πειραματικές μετρήσεις και με πράσινο τα αποτελέσματα από το υπολογιστικό μοντέλο (Η θέση μέτρησης απεικονίζεται στο Σχήμα 5.3)

5.2. Σύγκριση με τα πειραματικά αποτελέσματα των Mathieu & Mantel (2009) και Vartholomeos & Mavroidis (2012) για την εξακρίβωση της σωστής λειτουργίας του μοντέλου κίνησης σωματιδίων υπό την επίδραση μαγνητικού πεδίου

Παρακάτω πιστοποιείται η σωστή λειτουργία του υπολογιστικού μοντέλου κίνησης των σωματιδίων μέσω της σύγκρισης αριθμητικών ή πειραματικών αποτελεσμάτων της βιβλιογραφίας και υπολογιστικών αποτελεσμάτων από το μοντέλο που αναπτύχθηκε στην παρούσα διδακτορική διατριβή. Για την εξακρίβωση της σωστής λειτουργίας του υπολογιστικού μοντέλου έγιναν δύο σειρές προσομοιώσεων, τα βασικά χαρακτηριστικά των οποίων συνοψίζονται παρακάτω:

- I. Η πρώτη διερευνά τη διαδικασία συσσωμάτωσης των σωματιδίων υπό την επίδραση σταθερού μαγνητικού πεδίου. Τέσσερις διαφορετικές συγκεντρώσεις σωματιδίων οξειδίου του σιδήρου (Fe_3O_4), τα οποία βρίσκονται διασκορπισμένα σε αποσταγμένο νερό τίθενται υπό την επίδραση μόνιμου σταθερού μαγνητικού πεδίου. Τα πειραματικά αποτελέσματα για τη σύγκριση προέρχονται από τη δημοσιευμένη εργασία των (Mathieu & Martel, 2009).
- II. Στη δεύτερη περίπτωση διερευνάται η συνδυασμένη επίδραση του σταθερού και του χωρικά μεταβλητού μαγνητικού πεδίου. Για τον σκοπό αυτό σε ακίνητο διάλυμα ρευστού σωματίδια πολυστερίνης (PS) προσομοιώθηκαν κάτω από μία συγκέντρωση υπό τη συνδυασμένη επίδραση σταθερού και χωρικά μεταβλητού μαγνητικού πεδίου. Τα πειραματικά αποτελέσματα για τη συγκεκριμένη αξιολόγηση είναι από την εργασία των (Vartholomeos & Mavroidis, 2012).

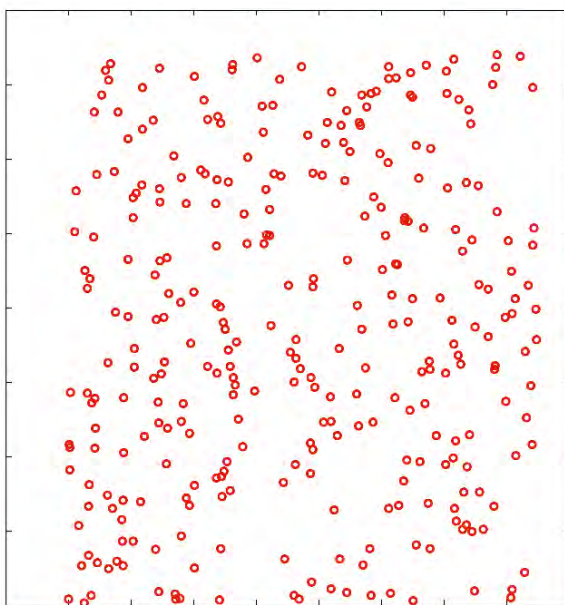
Λεπτομέρειες για τις γεωμετρίες, όπως επίσης και για τις συγκεντρώσεις που προσομοιώθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.1.

Πίνακας 5.1: Γεωμετρία και υπολογιστικές λεπτομέρειες για κάθε περίπτωση.

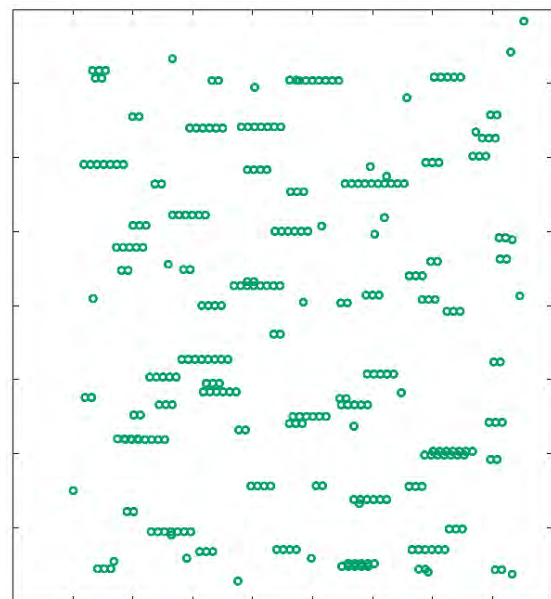
Γεωμετρία και υπολογιστικές λεπτομερείς για την περίπτωση 1 (Mathieu & Martel, 2009)					
Αριθ.	Συγκέντρωση (mg / ml)	Αριθμός σωματιδίων	Όγκος (m^3)	Διαστάσεις(m) $\times 10^{-4}$ στην διεύθυνση $x \times y \times z$	Αριθμός κελιών (x,y,z)
1	0.563	311	4.185×10^{-10}	$7.48 \times 7.48 \times 7.48$	$34 \times 34 \times 34$
2	1.125	385	2.596×10^{-10}	$6.38 \times 6.38 \times 6.38$	$29 \times 29 \times 29$
3	2.25	1003	3.38×10^{-10}	$7.04 \times 7.04 \times 7.04$	$32 \times 32 \times 31$
4	4.5	1497	5.174×10^{-11}	$6.38 \times 6.38 \times 6.16$	$29 \times 29 \times 28$
Γεωμετρία και υπολογιστικές λεπτομέρειες για την περίπτωση 2 (Vartholomeos & Mavroidis, 2012)					
5	25	88	4.159×10^{-13}	$2.75 \times 2.75 \times 0.0275$	$10 \times 10 \times 1$

Στην πρώτη περίπτωση, η πυκνότητα των σωματιδίων Fe_3O_4 και του ρευστού είναι 1087 kg/m^3 και 1000 kg/m^3 , αντίστοιχα. Η διάμετρος των σωματιδίων είναι $11 \mu\text{m}$. Η σχετική μαγνητική διαπερατότητα του ρευστού είναι $1.25 \times 10^{-6} \text{ A/m}$. Ο συντελεστής Young του υλικού είναι 10^9 N/m^2 . Η επαπτομενική ακαμψία είναι 10 Ns/m . Ο συντελεστής τριβής και η αναλογία Poisson έχουν ίδια τιμή, η οποία ισούται με 0.5.

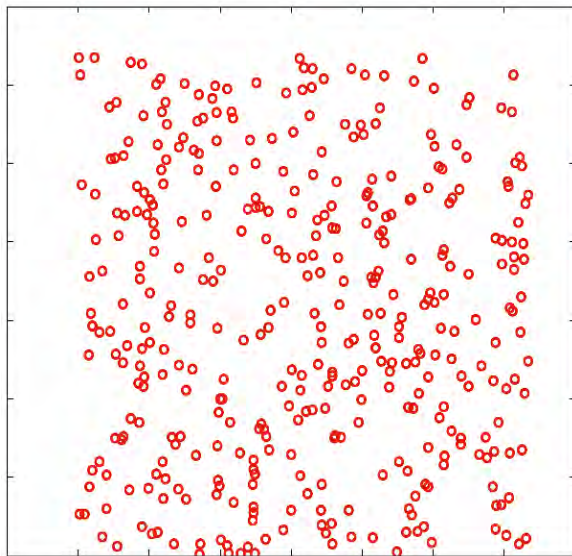
Τέσσερις διαφορετικές συγκεντρώσεις σωματιδίων ($0.563, 1.125, 2.25$ και 4.5 mg/ml) προσομοιώθηκαν σε διαλύματα ρευστού χρησιμοποιώντας 300 με 1500 σωματίδια. Τα σωματίδια τοποθετήθηκαν τυχαία στις αρχικές τους θέσεις και αρχικά δεν δέχονται καμία επίδραση από τη βαθμίδα του μαγνητικού πεδίου. Η επίδραση του ομοιόμορφου εγκάρσιου μαγνητικού πεδίου έντασης $B_0 = 0.4 \text{ T}$ στα σωματίδια ξεκινά με το ξεκίνημα της προσομοίωσης. Εξαιτίας της επίδρασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου, τα σωματίδια (μαγνητικά δίπολα) σχηματίζουν αλυσίδες, οι οποίες προσανατολίζονται παράλληλα στην κατεύθυνση του μαγνητικού πεδίου. Η διαδικασία συσσωμάτωσης βρέθηκε να διαρκεί $t = 5 \text{ ms}$ για όλες τις περιπτώσεις και τα σωματίδια σχηματίζουν αλυσίδες, όπως φαίνεται στο Σχήμα 5.9 για τις περιπτώσεις των συγκεντρώσεων $0.563, 1.125$ και 4.5 mg/ml .



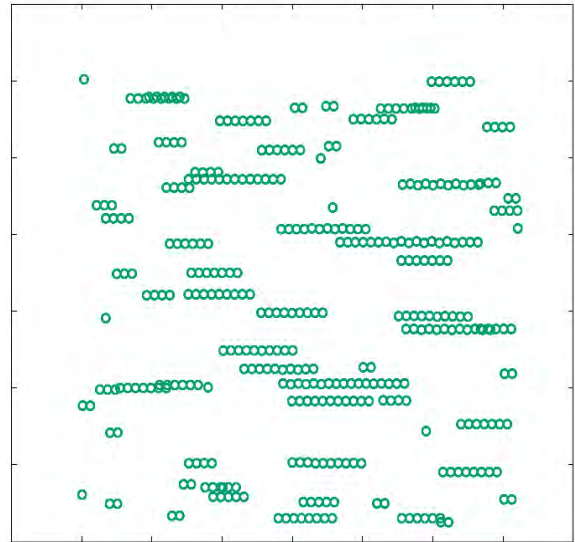
(α)



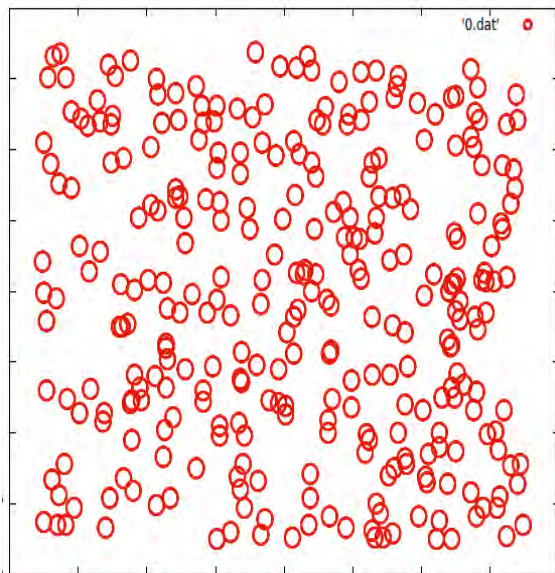
(β)



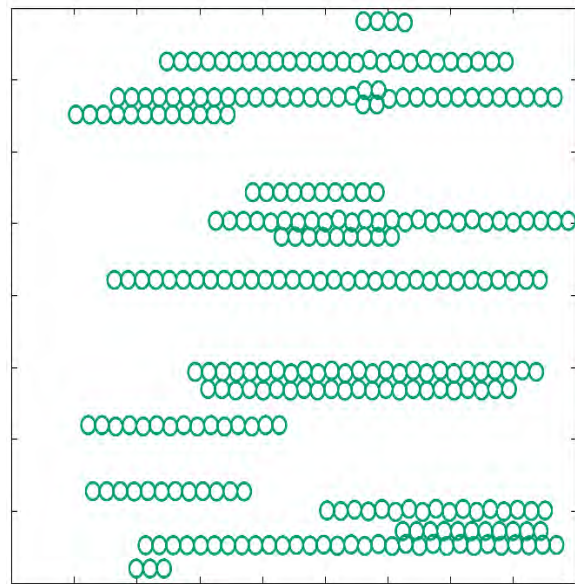
(γ)



(δ)



(ε)



(στ)

Σχήμα 5.9: Προβολή των θέσεων των σωματιδίων διαμέτρου $11\mu m$ στο επίπεδο $x-y$ για χρόνο α, γ, ϵ $t=0$ και β, δ, ζ $t = 5ms$. Οι κόκκινοι κύκλοι απεικονίζουν τις αρχικές θέσεις των σωματιδίων κατά την αρχή της προσομοίωσης ($t=0s$) για συγκέντρωση σωματιδίων α) $0.563 mg/ml$, γ) $1.125mg/ml$ και ϵ) $4.5mg/ml$. Οι πράσινοι κύκλοι απεικονίζουν τις τελικές θέσεις των σωματιδίων για χρόνο $t = 5 ms$, όπου οι αλυσίδες των συσσωματωμάτων έχουν πλήρως προσανατολισθεί παράλληλα στο σταθερό μαγνητικό πεδίο B_0 για συγκέντρωση β) $0.563mg/ml$, δ) $1.125mg/ml$ και $\sigma\tau$) $4.5mg/ml$

Εξαιτίας του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου τα σωματίδια συμπεριφέρονται σαν μαγνήτες. Η κίνηση των σωματιδίων αρχικά οφείλεται στη βαρυτική δύναμη όπως επίσης και στις δυνάμεις μαγνητικής αλληλεπίδρασης, καθώς δεν υπάρχει ροή ρευστού. Έπειτα η δύναμη οπισθέλκουσας γίνεται σημαντική, καθώς τα σωματίδια αρχίζουν να μετακινούνται εντονότερα εξαιτίας της επίδρασης του μαγνητικού πεδίου.

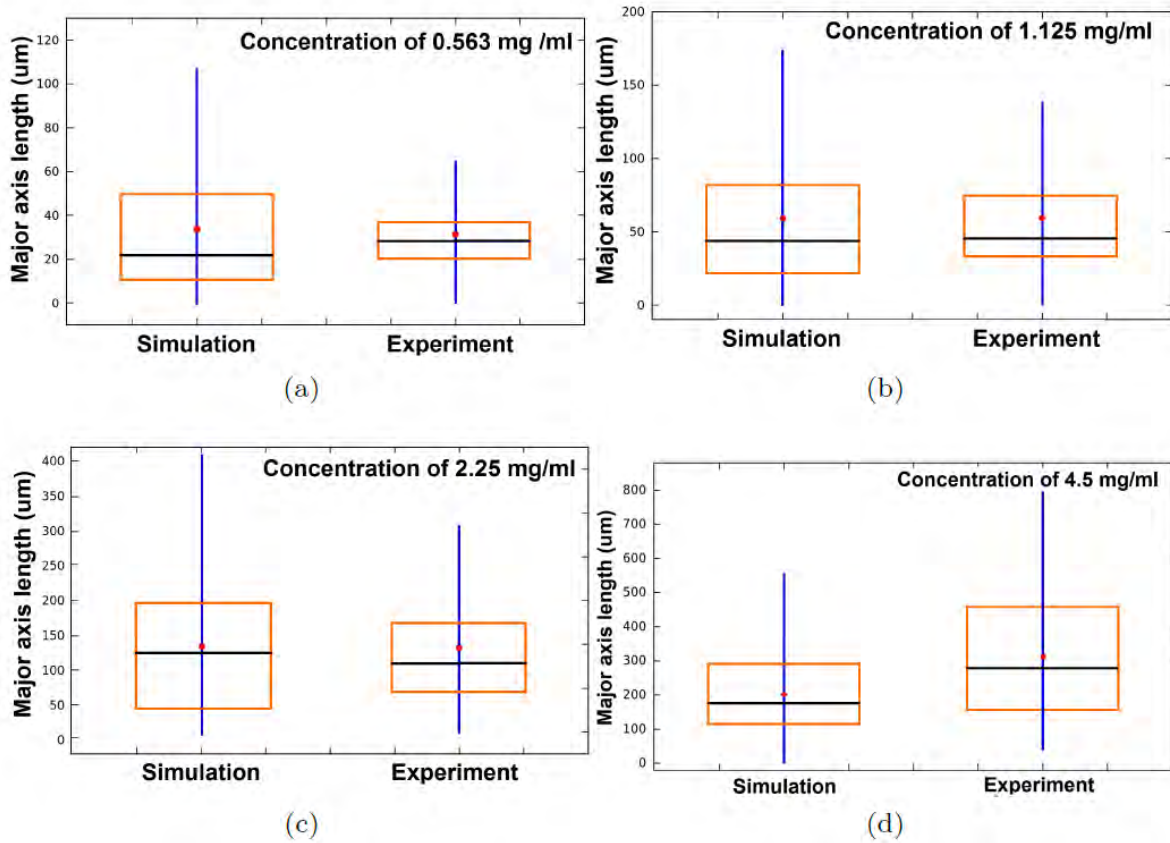
Το μέγεθος των συσσωματωμάτων που δημιουργήθηκαν σε σχέση με τον αριθμό σωματιδίων και των συγκεντρώσεων παρουσιάζεται στον Πίνακα 5.2. Τα αποτελέσματα για τη συγκέντρωση 1.125 mg/ml κατέδειξαν ότι δημιουργήθηκαν 4 συσσωματώματα τα οποία αποτελούνται από 10 σωματίδια το καθένα. Παρατηρείται, επίσης, ότι η αύξηση της συγκέντρωσης οδηγεί στη δημιουργία μεγαλύτερων αλυσίδων, με αποτέλεσμα όταν η συγκέντρωση είναι 4.5 mg/ml να δημιουργηθεί ένα συσσωμάτωμα, το οποίο να αποτελείται από 73 σωματίδια. Τα αποτελέσματα του υπολογιστικού μοντέλου συγκρίθηκαν με πειραματικά δεδομένα της εργασίας των (Mathieu & Martel, 2009) και παρουσιάζονται στο Σχήμα 5.10 και στον Πίνακα 5.3 σε σχέση με το μέσο μήκος και την τυπική απόκλιση των συσσωματωμάτων.

Πίνακας 5.2: Σύνοψη των συσσωματωμάτων της περίπτωσης 1.

Σωματίδια ανα συσσωμάτωμα	Σωματίδια ανα προσομοίωση			
	311	385	1003	1497
	0.563 mg/ml	1.125 mg/ml	2.25 mg/ml	4.5 mg/ml
1	26	9	2	0
2	24	13	7	0
3	18	5	4	1
4	7	11	7	0
5	7	5	6	0
6	7	6	1	0
7	2	5	4	0
8	2	4	1	1
9	1	2	2	1
10	0	4	2	0
11	0	2	0	2
12	0	2	7	0
13	0	1	1	0
14	0	0	4	0
15	0	0	3	1
16	0	0	2	1
17	0	1	3	0
18	0	0	1	0
19	0	1	2	0
20	0	0	1	0
21	0	0	1	0
22	0	0	3	0
23	0	0	1	0

24	0	0	1	0
25	0	0	1	0
26	0	0	2	0
27	0	0	1	0
28	0	0	1	0
29	0	0	2	0
30	0	0	0	0
31	0	0	0	2
32	0	0	1	1
34	0	0	0	2
35	0	0	0	1
38	0	0	1	0
42	0	0	0	2
44	0	0	0	1
48	0	0	0	1
49	0	0	0	1
50	0	0	0	1
51	0	0	0	1
53	0	0	0	3
54	0	0	0	1
55	0	0	0	1
56	0	0	0	2
58	0	0	0	1
65	0	0	0	1
66	0	0	0	1
73	0	0	0	1

Στο Σχήμα 5.10 απεικονίζεται το μήκος των συσσωματωμάτων, το οποίο παρουσιάζει αύξηση όσο η συγκέντρωση μεγαλώνει. Το μήκος του κύριου άξονα αντιστοιχεί στη μεγαλύτερη διάσταση των μετρούμενων συσσωματωμάτων. Μεγαλύτερα συσσωματώματα βρίσκονται σε αυξανόμενους αριθμούς, καθώς μεγαλώνει η συγκέντρωση του διαλύματος. Σε όλες τις περιπτώσεις τα μέσα μήκη συσσωμάτωσης μεταξύ των αποτελεσμάτων του αριθμητικού μοντέλου και των πειραματικών μετρήσεων της εργασίας των (Mathieu & Martel, 2009) είναι σε σχετική συμφωνία, όπως φαίνεται από τη σύγκριση των δεδομένων στον Πίνακα 5.3. Οι μικρές διαφορές που παρατηρούνται οφείλονται στον μικρό αριθμό σωματιδίων που χρησιμοποιήθηκαν στις προσομοιώσεις σε σχέση με τον πραγματικό αριθμό των σωματιδίων στο πείραμα, ο οποίος είναι περίπου της τάξεως 10^6 .



Σχήμα 5.10: Μεταβολή του μήκους των συσσωματωμάτων ανάλογα με τη συγκέντρωση. Τα στατιστικά απεικονίζονται με διαγράμματα θηκογραμμάτων. Οι κόκκινοι κύκλοι αντιπροσωπεύουν το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων: α) Συγκέντρωση = 0.563 mg/ml, β) Συγκέντρωση = 1.125 mg/ml, γ) Συγκέντρωση = 2.25 mg/ml και δ) Συγκέντρωση = 4.5 mg/ml.

Η δεύτερη περίπτωση εξετάζει τη συνδυασμένη επίδραση σταθερού και μεταβλητού μαγνητικού πεδίου εντάσεως $B_0 = 0.005T$ και $\vec{G} = 1.4T/m$, αντίστοιχα. Τα αριθμητικά αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τις πειραματικές μετρήσεις της εργασίας των (Vartholomeos & Mavroidis, 2012) και παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.4. Η διάμετρος των σωματιδίων είναι $5.5\mu m$, το υλικό από το οποίο είναι κατασκευασμένα είναι η πολυστηρίνη (PS) με πυκνότητα 1050 kg/m^3 και η συγκέντρωση που προσομοιώθηκε είναι 25 mg/ml σε απεσταγμένο νερό.

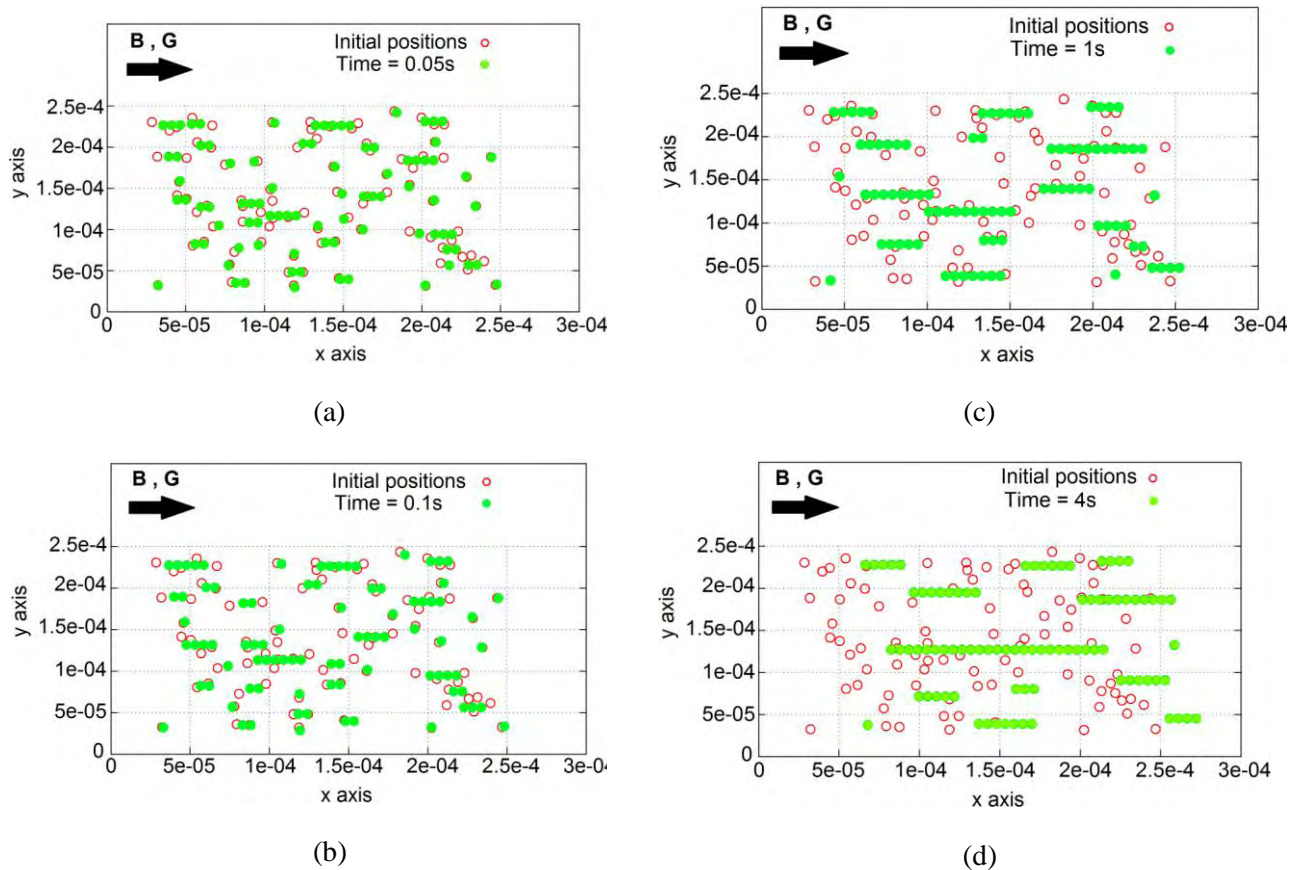
Τα σωματίδια υπό τη συνδυασμένη επίδραση του σταθερού και χωρικά μεταβλητού μαγνητικού πεδίου κατά τον X άξονα συσσωματώνονται και μεταφέρονται σε παράλληλη κατεύθυνση με τη βαθμίδα του μαγνητικού πεδίου. Στο Σχήμα 5.11 παρουσιάζονται 4 στιγμιότυπα για τις χρονικές στιγμές $0.05s, 0.1s, 1s$ και $4s$ στο οποίο φαίνονται οι θέσεις των σωματιδίων καθώς αυτά κινούνται. Ο χρόνος για την πλήρη συσσωμάτωση των σωματιδίων για τη συγκεκριμένη προσομοίωση είναι $t=1.25s$. Για χρόνο μεγαλύτερο από $t > 1.25s$ μόνο κίνηση των συσσωματωμάτων παρατηρείται.

Πίνακας 5.3: Σύγκριση πειραματικών και υπολογιστικών αποτελεσμάτων για την πρώτη σειρά προσομοιώσεων.

Συγκέντρ. (mg/ml)	Αριθμός σωματιδίων	Μέσο μήκος (μm) προσομοίωση	Απόκλιση (μm) προσομοίωση	Μέσο μήκος (μm) πείραμα	Απόκλιση (μm) πείραμα
0.563	311	34.02	23.72	31	16
1.125	385	59.14	43.19	59	36
2.25	1003	140.36	110.45	137	85
4.5	1497	288.37	177.45	317	195

Τα αποτελέσματα από την παραπάνω προσομοίωση συνοψίζονται και συγκρίνονται στον Πίνακα 5.4 με τα αποτελέσματα από την πειραματική προσομοίωση των (Vartholomeos & Mavroidis, 2012).

Παρατηρείται ότι τα υπολογιστικά αποτελέσματα, τα οποία προέκυψαν από τη χρήση του υπολογιστικού μοντέλου που αναπτύχθηκε στη διδακτορική διατριβή και οι πειραματικές μετρήσεις είναι σε καλή ποιοτική και ποσοτική συμφωνία. Τα αποτελέσματα του υποκεφαλαίου 5.2 είναι δημοσιευμένα στην εργασία (Karvelas et al., 2017a).



Σχήμα 5.11: Αρχικές θέσεις (κόκκινοι κύκλοι). Μετατόπιση σωματιδίων (πράσινοι κύκλοι) (a) από $t = 0s$ σε $t = 0.05s$, (b) από $t = 0s$ σε $t = 0.1s$, (c) από $t = 0s$ σε $t = 1s$, (d) από $t = 0s$ σε $t = 4s$

Πίνακας 5.4: Σύγκριση πειραματικών και υπολογιστικών αποτελεσμάτων για τη δεύτερη σειρά προσομοιώσεων.

-	Μέσο μήκος (σωματίδια)	Απόκλιση (σωματίδια)	Μέση ταχύτητα ($\mu\text{m/s}$)	Απόκλιση ($\mu\text{m/s}$)
Πείραμα	7	5	7.5	1
Προσομοίωση	7.63	5.88	8.3	1.4

6. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ ΣΕ ΠΑΡΑΜΑΓΝΗΤΙΚΑ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται αποτελέσματα από τις προσομοιώσεις του αριθμητικού μοντέλου σε μικροσωματίδια και νανοσωματίδια κάτω από την επίδραση μόνιμου και χωρικά μεταβλητού μαγνητικού πεδίου με B_0 και \vec{G} , αντίστοιχα. Στο υποκεφάλαιο 6.1 μελετάται η μέγιστη ακτίνα επίδρασης των σωματιδίων κάτω από μια συγκεκριμένη τιμή της έντασης του μαγνητικού πεδίου B_0 . Στο υποκεφάλαιο 6.2 μελετάται η επίδραση της έντασης του μαγνητικού πεδίου στη συσσωμάτωση των σωματιδίων, όπως επίσης και η επίδραση της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου στην κίνηση των σωματιδίων. Στο υποκεφάλαιο 6.3, μελετάται η επίδραση του σταθερού μαγνητικού πεδίου στην συσσωμάτωση των νανοσωματιδίων. Τέλος, στο υποκεφάλαιο 6.4 μελετάται η επίδραση του μαγνητικού πεδίου στη συσσωμάτωση των νανοσωματιδίων στην περίπτωση μη-νευτωνικού ρευστού.

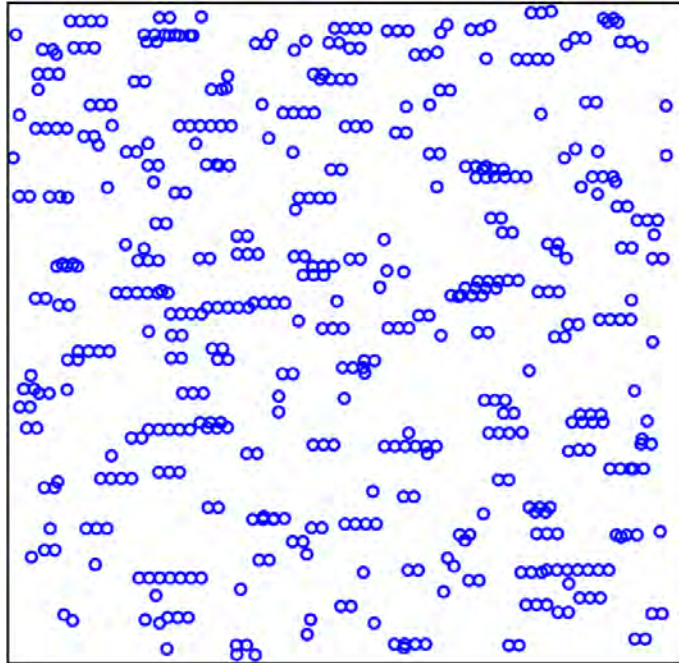
6.1. Ακτίνα αλληλεπίδρασης

Είναι γνωστό ότι τα παραμαγνητικά σωματίδια κάτω από την επίδραση του μόνιμου μαγνητικού πεδίου αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και σχηματίζουν συσσωματώματα παράλληλα στις μαγνητικές γραμμές, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 6.1 για τρεις διαφορετικές τιμές της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου. Η σχετική ταχύτητα δύο σωματιδίων σε σχέση με την απόστασή τους κάτω από μόνιμο μαγνητικό πεδίο εντάσεως $B_0 = 0.4T$ παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.2. Επίσης, τα συσσωματώματα κινούνται κατά τη φορά πιθανής βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου. Η αύξηση της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου κάνει τα σωματίδια να επιδρούν με τα γειτονικά τους σε μεγαλύτερες αποστάσεις με αποτέλεσμα η επίλυση του συστήματος για την εύρεση της παραμαγνητικής δύναμης κάθε σωματιδίου από το υπολογιστικό μοντέλο να είναι μια εξαιρετικά χρονοβόρα διαδικασία.

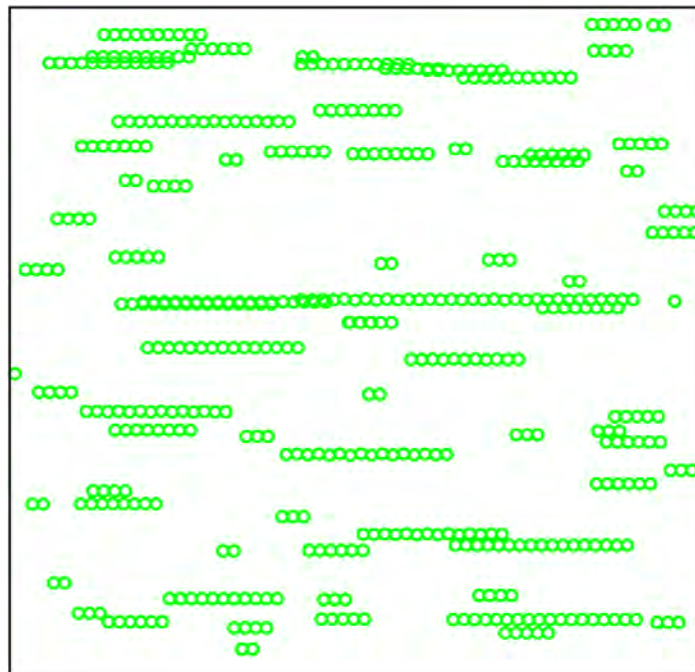
Με σκοπό τη βελτιστοποίηση του χρόνου επίλυσης του συστήματος της μαγνητικής δύναμης μελετήθηκε η ακτίνα αλληλεπίδρασης, δηλαδή της απόστασης στην οποία η επίδραση των σωματιδίων κάτω από μία συγκεκριμένη ένταση του μαγνητικού πεδίου δημιουργεί ελκτικές δυνάμεις ικανές να τα έλξουν. Με τον τρόπο αυτό, μειώνεται ο υπολογιστικός χρόνος για την επίλυση της μαγνητικής δύναμης, καθώς το κάθε σωματίδιο αλληλεπιδρά μόνο με τα σωματίδια τα οποία βρίσκονται σε μία συγκεκριμένη ακτίνα από αυτό και όχι με όλα τα σωματίδια της προσομοίωσης.

Κάθε σωματίδιο αλληλεπιδρά με τα γειτονικά του μέσα σε μία συγκεκριμένη ακτίνα, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 6.3. Η μέγιστη ακτίνα αλληλεπίδρασης για έναν συγκριμένο τύπο σωματιδίου καθορίζεται για μία συγκεκριμένη τιμή της έντασης του μαγνητικού πεδίου B_0 . Για τον σκοπό αυτό, έγιναν πέντε σειρές προσομοιώσεων με διαφορετικό αριθμό σωματιδίων από 100 σωματίδια μέχρι 500 με βήμα αύξησης 100 σωματίδια. Για κάθε σειρά προσομοιώσεων, δεκαπέντε διαφορετικές περιπτώσεις

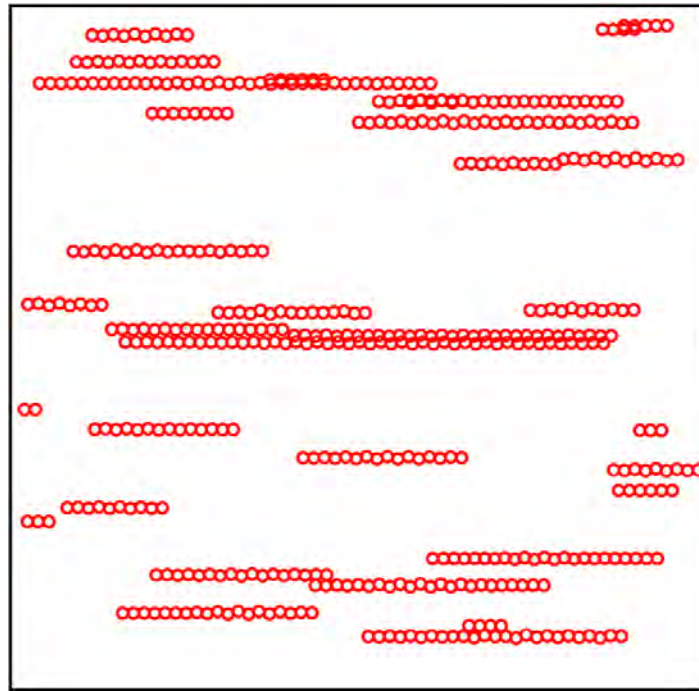
λήφθηκαν υπόψη. Σε κάθε περίπτωση η ακτίνα αλληλεπίδρασης του κάθε σωματιδίου άλλαζε από 5 μέχρι 20 διαμέτρους με βήμα αύξησης 1.



α)

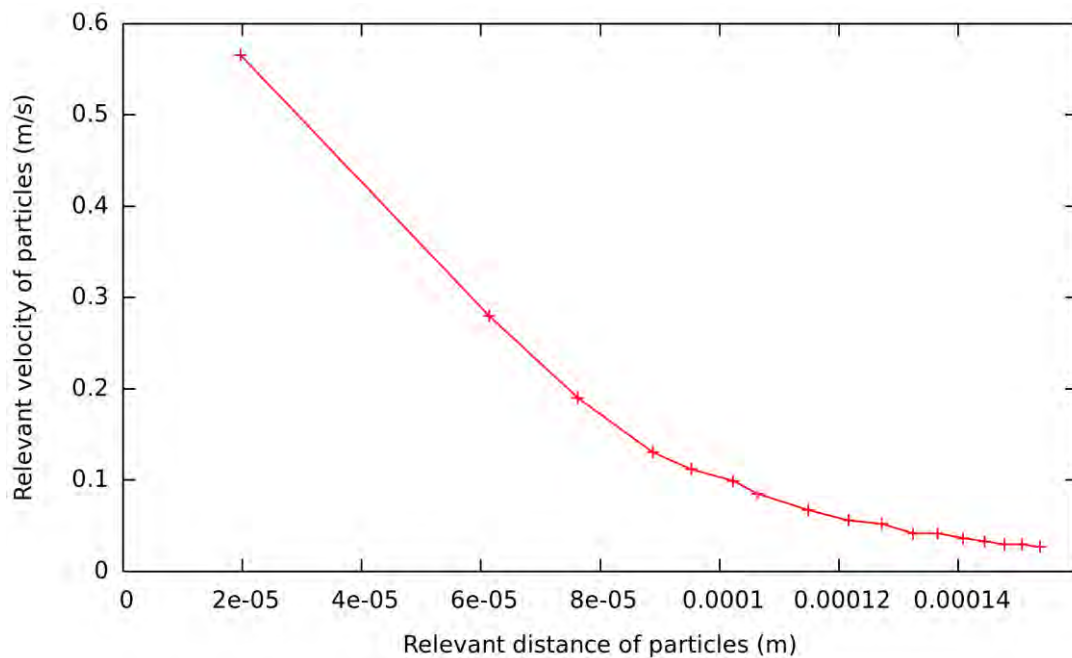


β)

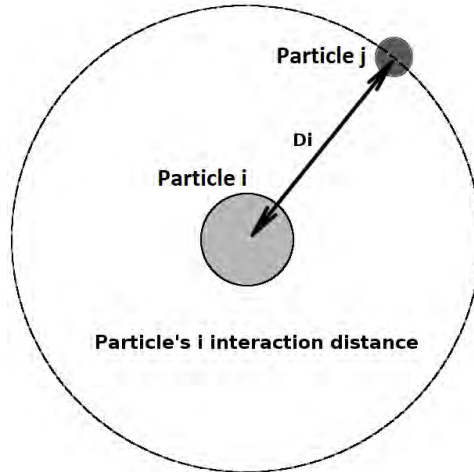


γ)

Σχήμα 6.1: Προβολές στο επίπεδο χ-γ συσσωματωμάτων που δημιουργήθηκαν υπό την επίδραση α) $B_0 = 0.1T$ β) $B_0 = 0.5T$ γ) $B_0 = 0.7T$



Σχήμα 6.2: Σχετική ταχύτητα δύο σωματιδίων διαμέτρου $11\mu m$ κάτω από την επίδραση μόνιμου μαγνητικού πεδίου εντάσεως $B_0 = 0.4T$.



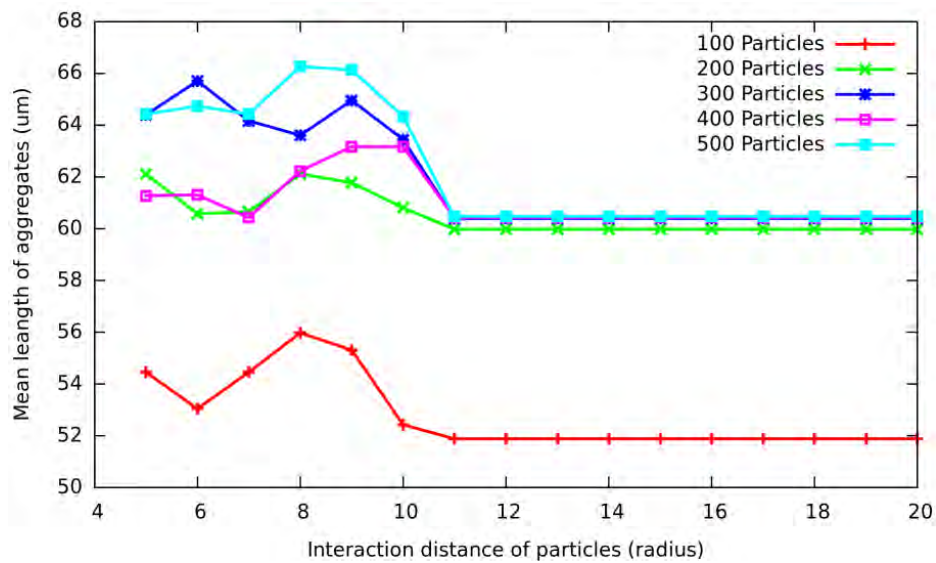
Σχήμα 6.3 : Ακτίνα αλληλεπίδρασης σωματιδίων.

Σε όλες τις προσομοιώσεις η τιμή του μόνιμου μαγνητικού πεδίου ήταν σταθερή και ίση με $B_0 = 0.4T$, ενώ δεν υπήρχε βαθμίδα του μαγνητικού πεδίου. Τα σωματίδια διαμέτρου $11\mu m$ τοποθετήθηκαν μέσα σε διάλυμα ρευστού χωρίς ροή με συγκέντρωση ίση με $1.125mg/ml$. Όλοι οι γεωμετρικοί παράμετροι των περιπτώσεων που προσομοιώθηκαν απεικονίζονται στον Πίνακα 6.1.

Πίνακας 6.1: Παράμετροι προσομοίωσης

Παράμετροι και γεωμετρία προσομοιώσεων						
Αριθμ.	Συγκέντρωση (mg/ml)	Σωματίδια	Όγκος (m^3)	Διάσταση στον άξονα χ (m)	Διάσταση στον άξονα γ (m)	Διάσταση στον άξονα z (m)
1	1.125	100	7.303×10^{-11}	4.18×10^{-4}	4.18×10^{-4}	4.18×10^{-4}
2	1.125	200	1.381×10^{-10}	5.17×10^{-4}	5.17×10^{-4}	5.17×10^{-4}
3	1.125	300	2.018×10^{-10}	5.94×10^{-4}	5.94×10^{-4}	5.94×10^{-4}
4	1.125	400	2.686×10^{-10}	6.6×10^{-4}	6.6×10^{-4}	6.6×10^{-4}
5	1.125	500	3.489×10^{-10}	7.04×10^{-4}	7.04×10^{-4}	7.04×10^{-4}

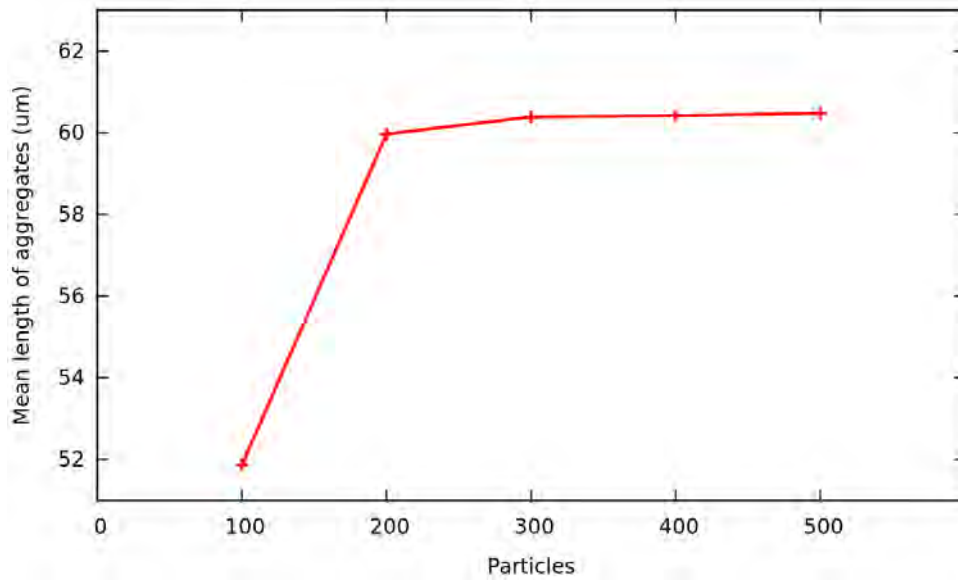
Το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων παραμένει σταθερό, όταν η ακτίνα αλληλεπίδρασης είναι μεγαλύτερη από 11 ακτίνες, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 6.4. Από την άλλη μεριά, υπάρχουν αποκλίσεις σε ότι αφορά το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων, όταν η ακτίνα αλληλεπίδρασης είναι από 5 έως 10 ακτίνες σε σχέση με τα πειραματικά αποτελέσματα. Η μαγνητική δύναμη του κάθε σωματιδίου ελαχιστοποιείται μετά από απόσταση 11 ακτινών από το κάθε σωματίδιο και δεν μπορεί να αλληλεπιδράσει με τα υπόλοιπα σωματίδια.



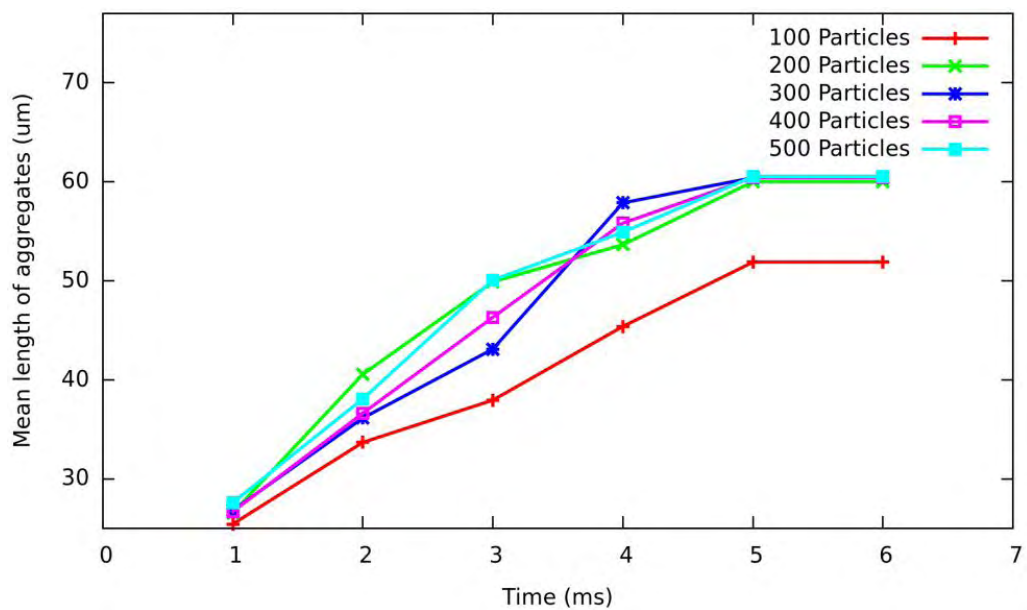
Σχήμα 6.4 : Μέσο μήκος συσσωματωμάτων κάτω από διαφορετικές ακτίνες αλληλεπίδρασης των σωματιδίων.

Στις προσομοιώσεις που χρησιμοποιήθηκαν από 200 μέχρι 500 σωματίδια, το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων, το οποίο προσομοιώθηκε από το υπολογιστικό μοντέλο είναι σε συμφωνία με τα πειραματικά δεδομένα (βλέπε Κεφάλαιο 5), όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 6.5. Οι προσομοιώσεις με τα 100 σωματίδια είχαν μικρή απόκλιση από τα πειραματικά δεδομένα. Η διαφορά αυτή οφείλεται στο μικρό αριθμό των σωματιδίων που προσομοιώθηκαν, καθώς η διαδικασία συσσωμάτωσης δεν είναι γραμμική, γιατί κατά τη διάρκειά της τα σωματίδια αντιδρούν μεταξύ τους με αποτέλεσμα το μέγεθος των συσσωματωμάτων να αλλάζει διαρκώς μέχρι την ολοκλήρωση της διαδικασίας συσσωμάτωσης.

Για όλες τις ποσότητες σωματιδίων που χρησιμοποιήθηκαν και για τις συγκεκριμένες συνθήκες (μαγνητικό πεδίο εντάσεως $B_0 = 0.4T$ και τύπο σωματιδίων) η διαδικασία συσσωμάτωσης ολοκληρώθηκε σε 5 ms , όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 6.6.



Σχήμα 6.5 : Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για διαφορετικό αριθμό προσομοιωμένων σωματιδίων.



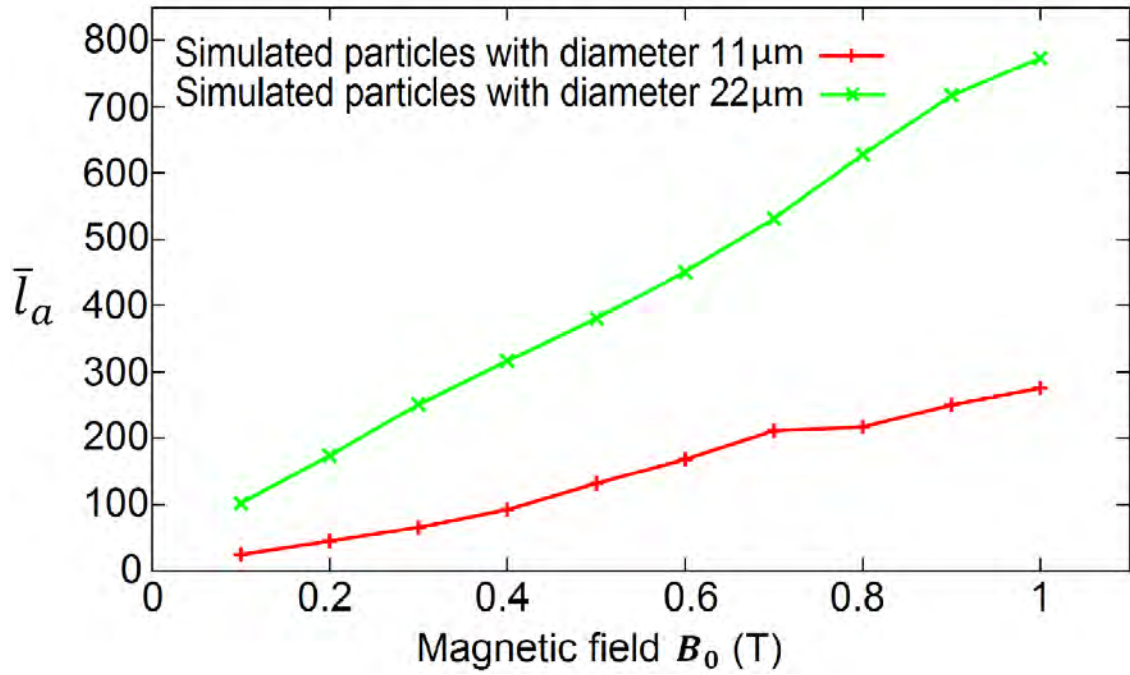
Σχήμα 6.6 : Χρονική εξέλιξη μέσου μήκους συσσωματωμάτων.

6.2. Επίδραση μαγνητικού πεδίου στη συσσωμάτωση και στην κίνηση των μικροσωματιδίων.

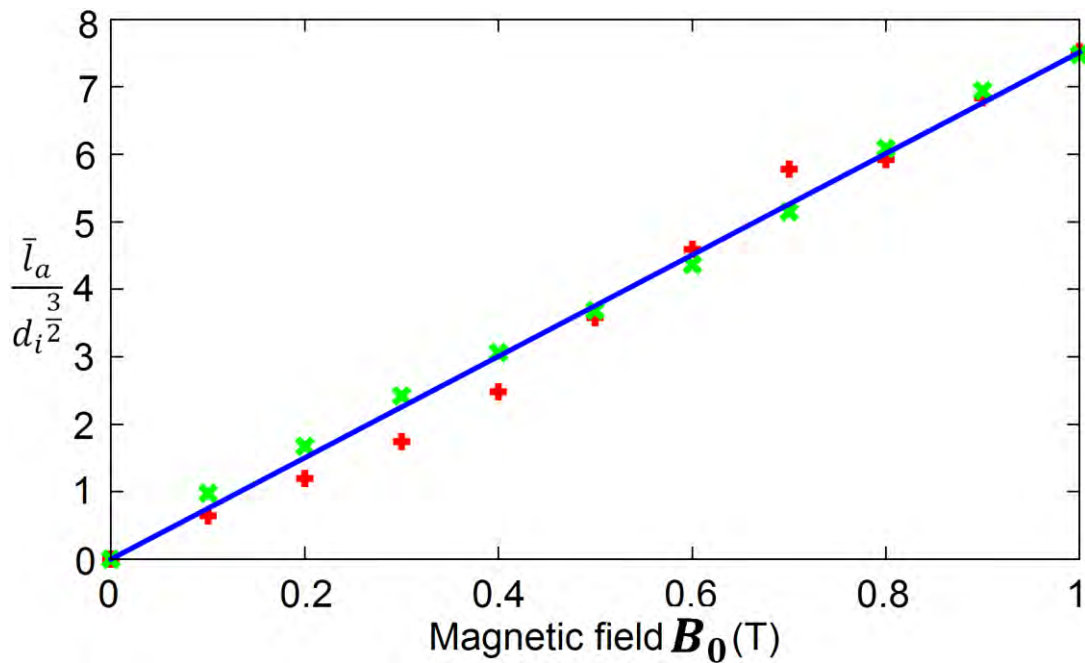
Η ανάλυση των δεδομένων από τις προσομοιώσεις σύγκρισης του υπολογιστικού μοντέλου με τα πειραματικά δεδομένα στο Κεφάλαιο 5 κατέδειξε ότι οι πιο σημαντικοί παράμετροι για τον σχηματισμό συσσωματωμάτων και τη μαγνητική οδήγηση των σωματιδίων είναι το μέγεθος του μόνιμου μαγνητικού πεδίου B_0 , η βαθμίδα του μαγνητικού πεδίου \tilde{G} και η διάμετρος των σωματιδίων d_i . Βασιζόμενοι σε αυτές τις παρατηρήσεις, οι επιδράσεις αυτών των παραμέτρων μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας το παρόν αριθμητικό μοντέλο.

Η επίδραση του σταθερού μαγνητικού πεδίου B_0 μελετάται στη συνήθη κλίμακα λειτουργίας ενός μαγνητικού τομογράφου (MRI) $0 \leq B_0 \leq 1T$. Η επίδραση της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου \tilde{G} μελετάται με προοδευτική αύξηση της κλίσης του μαγνητικού πεδίου έως $1T/m$ για δύο τιμές του μόνιμου μαγνητικού πεδίου $0.5T$ και $1T$. Επιπλέον, η παραπάνω παραμετρική μελέτη έγινε για 2 διαφορετικές διαμέτρους σωματιδίων $d_i = 11\mu m$ και $d_i = 22\mu m$. Όλες οι προσομοιώσεις έγιναν με 500 σωματίδια και σε συγκέντρωση $1.125 mg/ml$. Οι φυσικές ιδιότητες των σωματιδίων παρέχονται από την εργασία των (Mathieu & Martel, 2009).

Όπως φαίνεται από το Σχήμα 6.7α, για την περίπτωση των προσομοιώσεων με διάμετρο σωματιδίων $11\mu m$, η μέση αλυσίδα αποτελείται κατά μέσο όρο από 2.22 σωματίδια για $B_0 = 0.1T$. Στην περίπτωση των σωματιδίων με διάμετρο $22\mu m$ σωματιδίων και ίδιο B_0 , η μέση αλυσίδα αποτελείται κατά μέσο όρο από 4.64 σωματίδια. Η αύξηση του B_0 οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση του \bar{l}_a για τα σωματίδια με διάμετρο $22\mu m$ σε σχέση με τα σωματίδια με διάμετρο $11\mu m$. Η διαφορά του \bar{l}_a μεταξύ των δύο διαφορετικών διαμέτρων σωματιδίων είναι $500\mu m$ για σταθερό μαγνητικό πεδίο ίσο με $B_0 = 1T$. Αυτό οφείλεται στη μεγαλύτερη ελκτική μαγνητική δύναμη, η οποία εμφανίζεται στα μεγαλύτερα σωματίδια εξαιτίας του μεγαλύτερου μαγνητικού όγκου τους. Οι τιμές του \bar{l}_a για τις δύο σειρές προσομοιώσεων βρέθηκε να συμπίπτουν σύμφωνα με τη σχέση $\bar{l}_a = 7.5B_0d_i^{\frac{3}{2}}$, όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.7β.



α)



β)

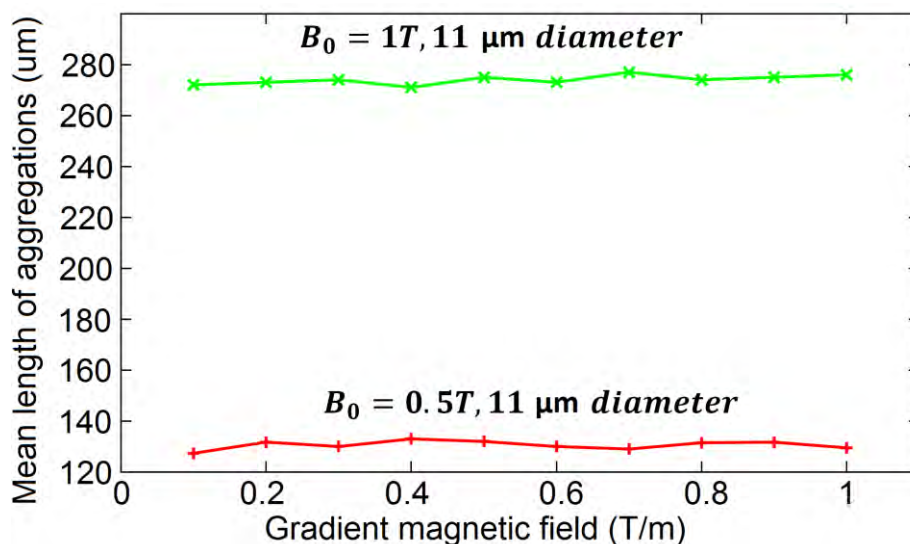
Σχήμα 6.7: α) Μέσο μήκος συσσωματωμάτων, \bar{l}_a , για διάφορα B_0 και διάμετρο σωματιδίων 11 μm (κόκκινη γραμμή) και 22 μm (κόκκινη γραμμή) β) Τιμές και σχέση προσαρμογής δεδομένων :

$\bar{l}_a = 7.5B_0d_i^{3/2}$. Οι μονάδες \bar{l}_a και d_i είναι σε μm . Τα σύμβολα x (πράσινο) και + (κόκκινο) αναφέρονται στις τιμές των προσομοιώσεων με σωματίδια διαμέτρου 22 και 11 μm , αντίστοιχα.

Για την εξακρίβωση της επίδρασης της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου στον σχηματισμό των συσσωματωμάτων εκτελέστηκαν δύο σειρές προσομοιώσεων για

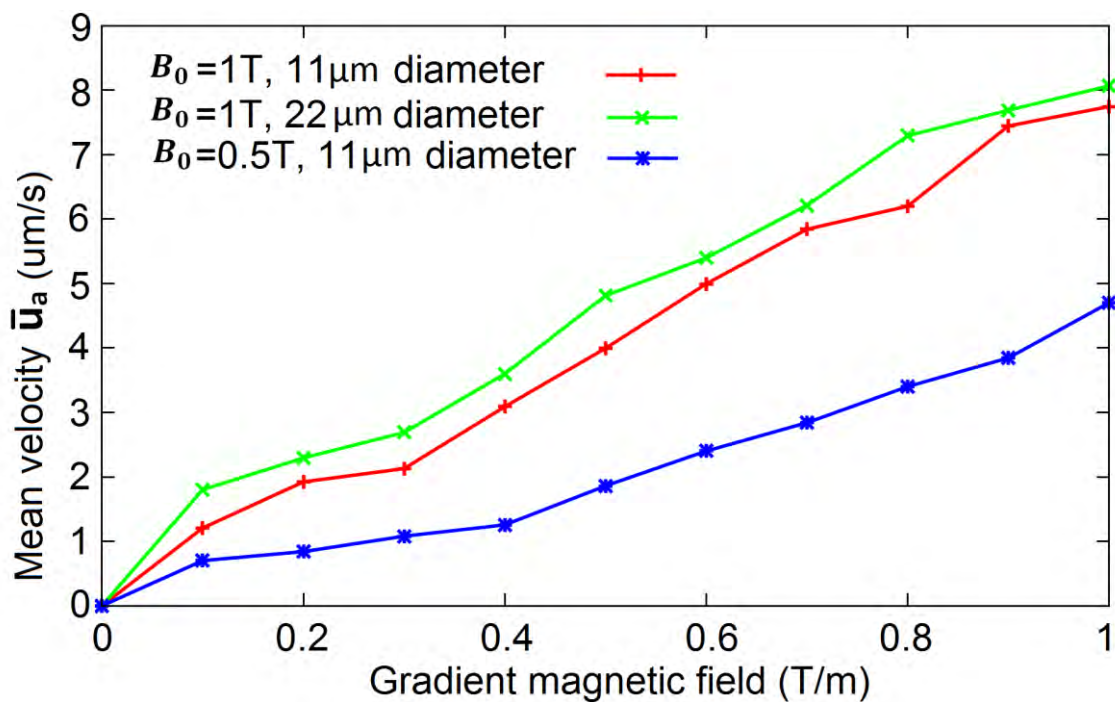
σωματίδια με διάμετρο ίση με $11 \mu m$ κάτω από την επίδραση δύο διαφορετικών τιμών της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου $B_0 = 0.5T$ και $1T$ αυξάνοντας το μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο \tilde{G} μεταξύ 0 και $1 T/m$. Το μόνιμο μαγνητικό πεδίο B_0 εφαρμόζεται για να αναγκάσει τα σωματίδια να σχηματίσουν συσσωματώματα. Παρατηρούμε ότι η εφαρμογή του B_0 είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική κίνηση των σωματιδίων, επειδή το σταθερό μαγνητικό πεδίο κάνει τα σωματίδια να έλκουν το ένα το άλλο και να σχηματίζουν συσσωματώματα, ενώ απουσία του B_0 , η μαγνητική ροπή των σωματιδίων είναι μικρή, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η μετακίνηση των σωματιδίων κάτω από την επίδραση του \tilde{G} . Καθώς οι συσσωματώσεις σχηματίζονται από την ελκτική μαγνητική δύναμη που οφείλεται στο B_0 , τα σωματίδια επιταχύνονται αφού επιτευχθεί ένα κρίσιμο μήκος μέχρις ότου επιτευχθεί σταθερή ταχύτητα με την πάροδο του χρόνου.

Η χρήση του \tilde{G} στις μαγνητικές εφαρμογές μικροσωματιδίων είναι κατά κύριο λόγο η οδήγησή τους μέσα στο ρεύμα ροής και όχι η επίδραση στην διαδικασία συσσωμάτωσης. Το παρόν μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για την επαλήθευση αυτής της ιδιότητας του \tilde{G} και για τη διερεύνηση της πιθανής επίδρασης του \tilde{G} , ώστε να επηρεάσει το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων και τον συνολικό χρόνο που χρειάζονται τα σωματίδια για να σχηματίσουν τις συσσωματώσεις. Το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων για διαφορετικές τιμές του μεταβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου \tilde{G} απεικονίζεται στο Σχήμα 6.8 για $B_0 = 0.5T$ και $B_0 = 1T$, όπου παρατηρείται μικρή διακύμανση στο μέσο μήκος των συσσωματωμάτων με την αύξηση του μεταβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου \tilde{G} . Έτσι, παρατηρείται ότι μόνο το B_0 μπορεί να επηρεάσει το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων κατά τη διάρκεια της συσσωμάτωσης και η μαγνητική βαθμίδα \tilde{G} μπορεί βασικά να επηρεάσει την κίνηση των σωματιδίων για την οδήγησή τους.

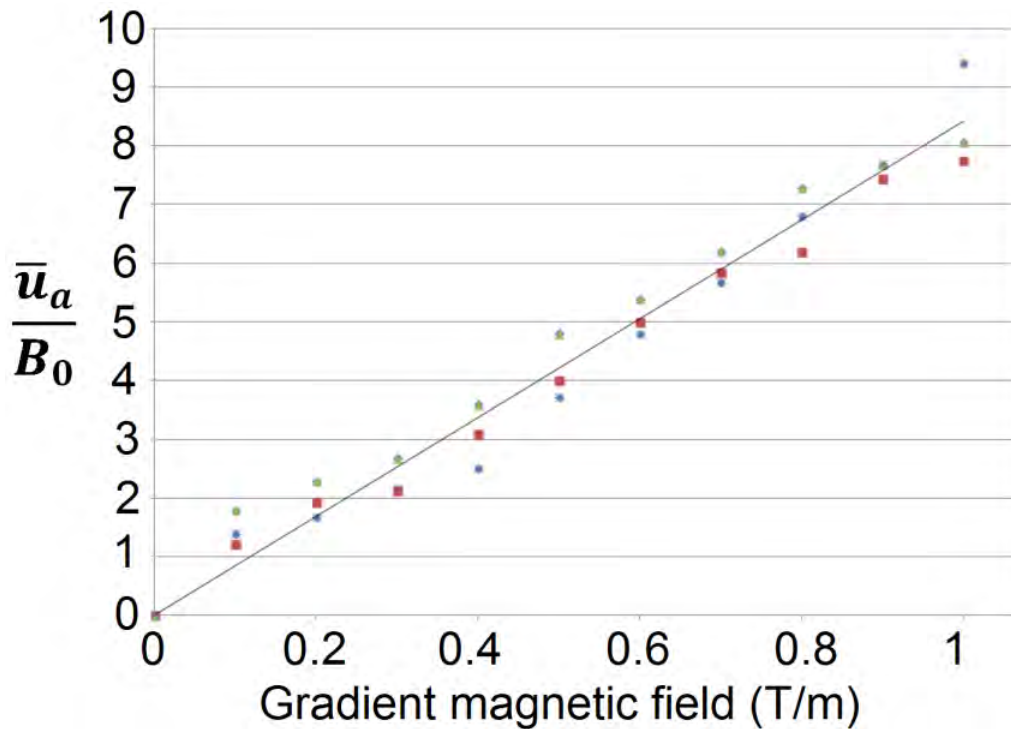


Σχήμα 6.8: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για σωματίδια διαμέτρου $11 \mu m$ κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου και της μαγνητικής βαθμίδας.

Η μέση ταχύτητα των συσσωματωμάτων \bar{u}_a και ο συσχετισμός της με τις διάφορες τιμές της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου απεικονίζεται στο Σχήμα 6.9α. Η αύξηση της κλίσης του μαγνητικού πεδίου οδηγεί σε αύξηση της ταχύτητας σε όλα τα είδη σωματιδίων. Εκτός από την κλίση του μαγνητικού πεδίου \tilde{G} , η διάμετρος των σωματιδίων παίζει σημαντικό ρόλο στην ταχύτητα \bar{u}_a των σωματιδίων. Τα συσσωματώματα, τα οποία αποτελούνται από σωματίδια μεγαλύτερης διαμέτρου, φαίνεται να κινούνται με μεγαλύτερη ταχύτητα \bar{u}_a σε σχέση με τα σωματίδια μικρότερης διαμέτρου εξαιτίας του μεγαλύτερου μαγνητικού όγκου τους. Η επίδραση της διαμέτρου στην κίνηση των σωματιδίων δεν φαίνεται να είναι τόσο σημαντική όσο το μέγεθος του σταθερού μαγνητικού πεδίου B_0 . Για τα σωματίδια διαμέτρου $11\mu m$, η ταχύτητα \bar{u}_a υπερδιπλασιάζεται όταν η βαθμίδα του μαγνητικού πεδίου \tilde{G} γίνεται από 0.5 σε $1 T/m$ και το μόνιμο μαγνητικό πεδίο B_0 από 0.5 σε $1T$. Η γραμμική εξάρτηση της ταχύτητας \bar{u}_a από την κλίση του μαγνητικού πεδίου \tilde{G} και το μόνιμο μαγνητικό πεδίο B_0 απεικονίζονται στο Σχήμα 6.9β. Η σχέση προσαρμογής των δεδομένων είναι $\bar{u}_a = 6.63 \tilde{G} B_0$ και δημιουργήθηκε με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων (Karvelas et al., 2017a)



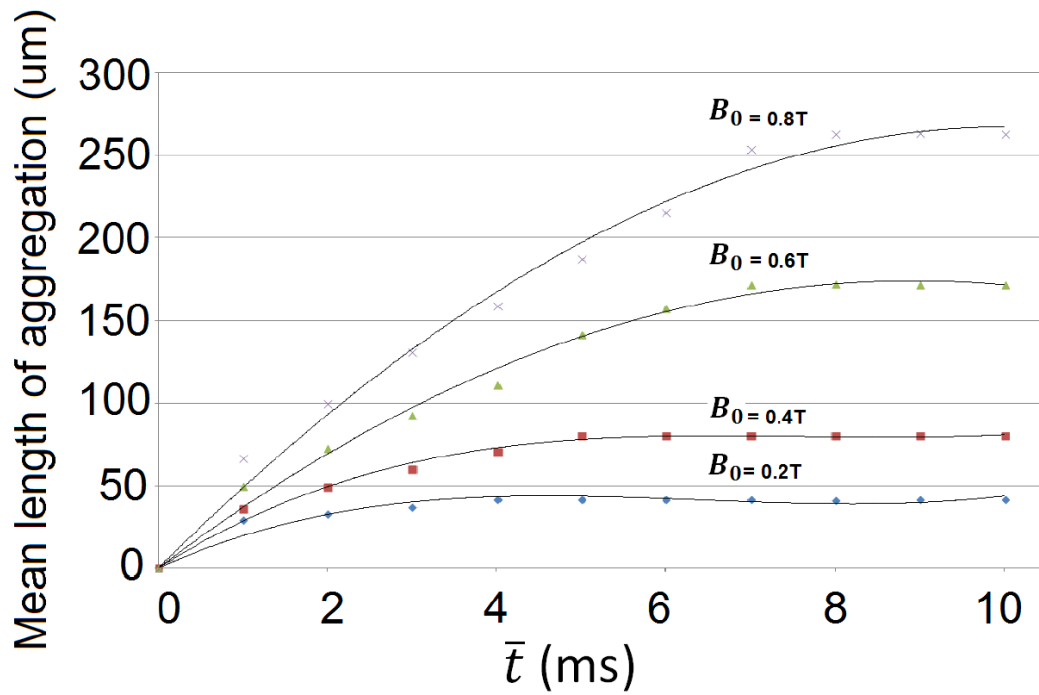
α)



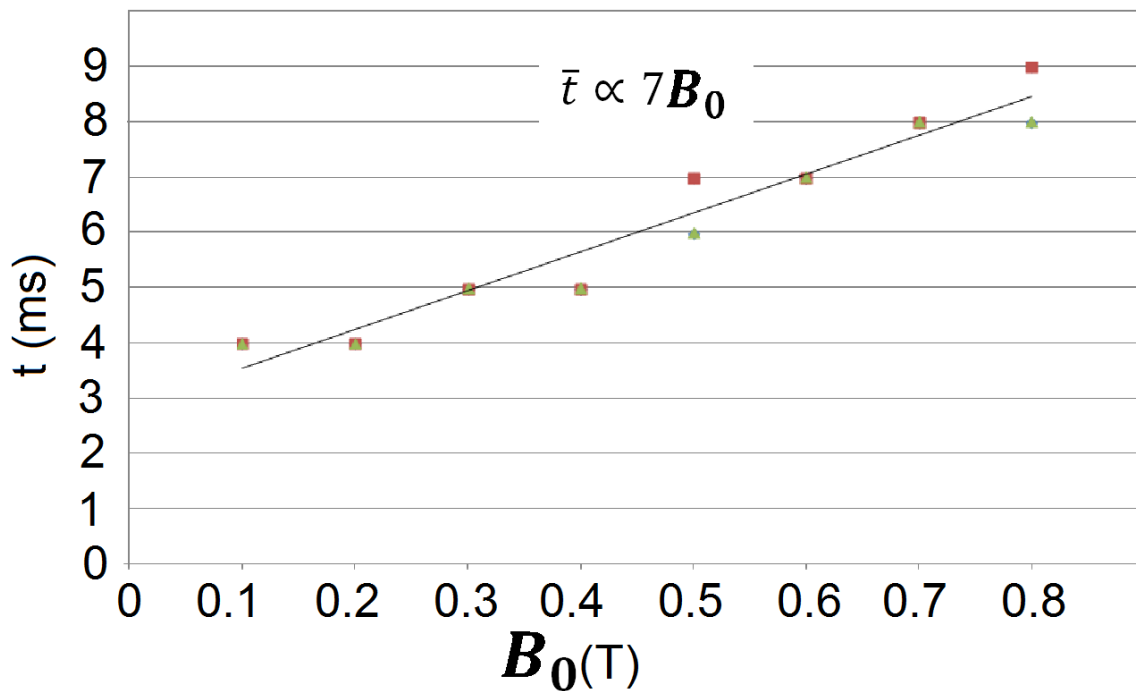
β)

Σχήμα 6.9: α) Μέση ταχύτητα συσσωματωμάτων για διαφορετικά \bar{G} για διάμετρο σωματιδίων 11 μm (μπλε και κόκκινη γραμμή) και 22 μm (πράσινη γραμμή) κάτω από διαφορετικές τιμές έντασης του μαγνητικού πεδίου $B_0 = 0.5T$ και $1T$, β) Γραμμή προσαρμογής δεδομένων $\bar{u}_a = 6.63 \bar{G} B_0$, \bar{u}_a σε $\mu m / s$. Τα σύμβολα \triangle (πράσινο), \square (κόκκινο) αναφέρονται στις τιμές των προσομοιώσεων με σωματίδια διαμέτρου 22 και 11 μm , αντίστοιχα, κάτω από την επίδραση μαγνητικού πεδίου $B_0 = 1T$. Τα σύμβολα \circ (μπλε) αναφέρονται στις τιμές των προσομοιώσεων με σωματίδια διαμέτρου 11 μm κάτω από την επίδραση μαγνητικού πεδίου $B_0 = 0.5T$.

Η χρονική εξέλιξη του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων για σωματίδια διαμέτρου 11 μm για διαφορετικά μαγνητικά πεδία B_0 απεικονίζεται στο Σχήμα 6.10α. Τα συσσωματώματα δημιουργούνται νωρίτερα για χαμηλότερες τιμές του μαγνητικού πεδίου, ενώ οι μεγαλύτερες τιμές του μαγνητικού πεδίου οδηγούν σε μεγαλύτερα συσσωματώματα. Αυτό σχετίζεται με το μέγεθος, επειδή οι αλυσίδες που δημιουργούνται είναι μικρότερες εξαιτίας της μειωμένης μαγνητικής δύναμης και της απόστασης αλληλεπίδρασης. Από την άλλη πλευρά, το \bar{l}_a γίνεται μεγαλύτερο για μεγαλύτερες τιμές του B_0 και έτσι περισσότερος χρόνος απαιτείται για να σχηματιστούν οι αλυσίδες. Ο μέσος χρόνος \bar{t}_a που χρειάζονται να σχηματιστούν τα συσσωματώματα για τις διαφορές τιμές του μαγνητικού πεδίου B_0 για διαμέτρους σωματιδίων 11 μm και 22 μm , απεικονίζεται στο Σχήμα 6.10β. Η αύξηση του μαγνητικού πεδίου B_0 οδηγεί σε γραμμική αύξηση του χρόνου της ολοκλήρωσης της διαδικασίας συσσωμάτωσης \bar{t}_a . Η σχέση προσαρμογής δεδομένων $\bar{t}_a \propto 7B_0$ δημιουργήθηκε με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων για διάφορες τιμές του B_0 .



α)



β)

Σχήμα 6.10: α) Χρονική εξέλιξη συσσωματωμάτων για διάφορες τιμές του μαγνητικού πεδίου. β) Η γραμμή προσαρμογής δεδομένων $\bar{t}_a \propto 7B_0$ δημιουργήθηκε με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων. Τα σύμβολα \circ (μπλε), \square (κόκκινο), \triangle (πράσινο) και \times (μωβ) αναφέρονται στις τιμές των προσομοιώσεων κάτω από την επίδραση μαγνητικού πεδίου $B_0 = 0.2T$, $B_0 = 0.4T$, $B_0 = 0.6T$ και $B_0 = 0.8T$, αντίστοιχα.

6.3. Επίδραση μαγνητικού πεδίου στη συσσωμάτωση των νανοσωματιδίων διαφορετικής διαμέτρου

Στο υποκεφάλαιο αυτό, εξετάζεται η επίδραση του μόνιμου σταθερού μαγνητικού πεδίου στη δημιουργία συσσωματωμάτων από νανοσωματίδια. Διαφορετικές μαγνητικές εντάσεις από $0.1T$ έως $0.9T$ με βήμα αύξησης $0.2T$ προσομοιώθηκαν για την αξιολόγηση της επίδρασης του μαγνητικού πεδίου στη διαδικασία συσσωμάτωσης μαγνητικών νανοσωματιδίων, τα οποία είναι κατασκευασμένα από Fe_3O_4 . Σε αυτές τις προσομοιώσεις, δεν εφαρμόζεται εξωτερική μαγνητική κλίση κατά τη διάρκεια των προσομοιώσεων. Για τον σκοπό αυτό, τριακόσια νανοσωματίδια προσομοιάζονται σε διάλυμα ρευστού υπό διαφορετικές συγκεντρώσεις, συγκεκριμένα, 1.125 mg/ml , 2.25 mg/ml και 4.5 mg/ml , προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση της συγκέντρωσης των σωματιδίων στη διαδικασία συσσωμάτωσης. Η μέση τιμή μ και η διακύμανση σ^2 της κατανομής της διαμέτρου των σωματιδίων για κάθε σειρά προσομοιώσεων είναι ίσες με 0 και 1, αντίστοιχα. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις στην προαναφερθείσα περιοχή μαγνητικού πεδίου σε διάλυμα ρευστού με συγκέντρωση 1.125 mg/ml με παραμέτρους $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 0.2$ για την εκτίμηση της μαγνητικής απόκρισης σωματιδίων διαφορετικού μεγέθους. Επιπρόσθετα, μελετήθηκε ο χρόνος που απαιτείται για τη συσσωμάτωση των σωματιδίων σε κάθε μαγνητική ένταση και συγκέντρωση.

Σφαιρικά σωματίδια με διαμέτρους που κυμαίνονται από 30nm έως 80nm μελετήθηκαν στις προσομοιώσεις αυτού του υποκεφαλαίου. Η πυκνότητα του υλικού κάθε σωματιδίου είναι 1087 kg/m^3 , ο συντελεστής Young και η αναλογία Poisson's είναι $3.5 \cdot 10^{-9}\text{ Pa}$ και 0.34, αντίστοιχα. Η σχετική μαγνητική διαπερατότητα (μ_r) του υλικού του σωματιδίου είναι 1.23, ενώ η διαπερατότητα του μέσου (μ_m) που βρίσκονται τα σωματίδια είναι $1.256 \cdot 10^{-6}$. Όλες οι προσομοιώσεις εκτελούνται κάτω από τη θερμοκρασία 288 K . Η μέση μοριακή ελεύθερη διαδρομή (λ_{mol}) του μέσου είναι $2.5 \cdot 10^{-9}$. Η απόσταση μεταξύ των κέντρων των κελιών του υπολογιστικού πλέγματος είναι ίση με $55 \cdot 10^{-9}\text{m}$ σε κάθε κατεύθυνση. Οι παράμετροι των γεωμετριών για κάθε συγκέντρωση συνοψίζονται στον Πίνακα 6.2.

Πίνακας 6.2: Παράμετροι γεωμετριών

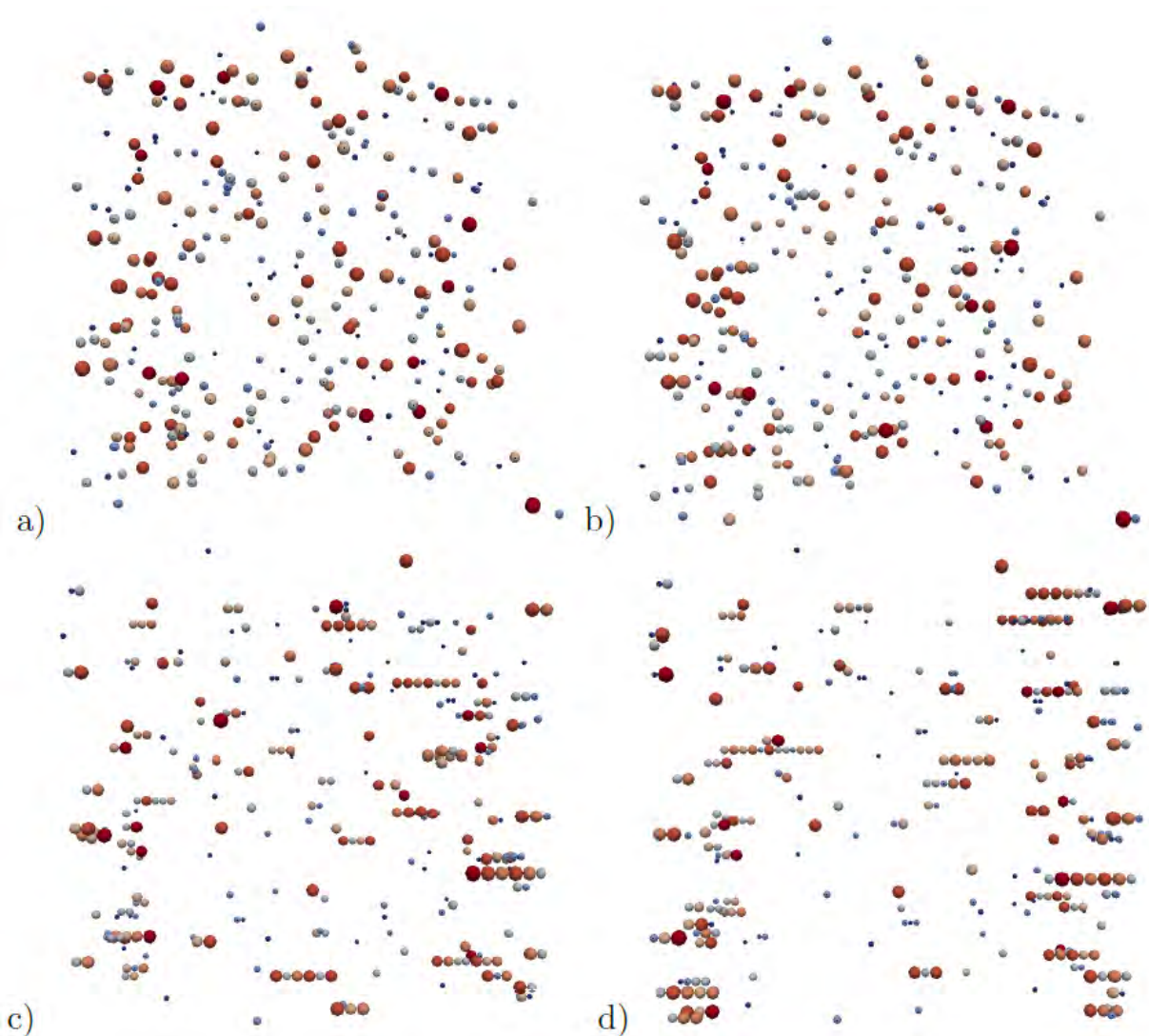
Αριθμ.	Συγκέντρωση (mg/ml)	Διαστάσεις (άξονας x)	Διαστάσεις (άξονας y)	Διαστάσεις (άξονας z)	Όγκος (m^3)	Αριθμός κελιών
1	1.125	$2.75e^{-6}$	$2.75e^{-6}$	$2.75e^{-6}$	$1.38e^{-17}$	148.877
2	2.25	$2.4e^{-6}$	$2.4e^{-6}$	$2.4e^{-6}$	$2.08e^{-17}$	74.088
3	4.5	$2.18e^{-6}$	$2.18e^{-6}$	$2.18e^{-6}$	$1.04e^{-17}$	35.937

Αρχικά, τα νανοσωματίδια εισάγονται τυχαία στον υπολογιστικό τομέα και εφαρμόζεται μαγνητικό πεδίο για χρόνο $t > 0$ s. Κάτω από την επίδραση του μόνιμου μαγνητικού πεδίου, τα παραμαγνητικά σωματίδια ευθυγραμμίζονται με τις γραμμές του μαγνητικού πεδίου και δημιουργούν συσσωματώματα, (Karvelas et al., 2017a). Είναι γνωστό ότι η αύξηση της έντασης του μαγνητικού πεδίου B_0 έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της μαγνητικής ροπής των σωματιδίων και έτσι τα σωματίδια συμπεριφέρονται σαν ισχυρότεροι μαγνήτες. Κατά συνέπεια, όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση του μαγνητικού πεδίου B_0 , τόσο μεγαλύτερη είναι η απόσταση αλληλεπίδρασης των σωματιδίων, (Lamprououlos et al., 2015). Η αύξηση αυτής της απόστασης οδηγεί σε μεγαλύτερα συσσωματώματα, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 6.11. Οι αρχικές θέσεις των νανοσωματιδίων απουσία μαγνητικού πεδίου απεικονίζονται στο σχήμα 6.11α. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.11b, για την περίπτωση όπου $B_0 = 0.1T$, για χρόνο $t = 0.01s$, σχεδόν όλα τα νανοσωματίδια είναι απομονωμένα και δεν σχηματίζουν συσσωματώματα εξαιτίας των μικρών μαγνητικών δυνάμεων. Σε αυτή την περίπτωση, μόνο μικρά συσσωματώματα δημιουργούνται, τα οποία αποτελούνται από ένα έως και τέσσερα σωματίδια, τα σωματίδια αρχικά βρίσκονται πολύ κοντά το ένα στο άλλο και έτσι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους κάτω από την επίδραση ασθενούς μαγνητικής δύναμης. Καθώς η ένταση του μαγνητικού πεδίου αυξάνεται, το μήκος των συσσωματωμάτων αυξάνεται, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 6.11c και d για τις περιπτώσεις $B_0 = 0.5T$ και $0.9T$, αντίστοιχα. Εκτός από την επίδραση του μεγέθους του μαγνητικού πεδίου στο μήκος των συσσωματωμάτων, το μέγεθος και το σχήμα των συσσωματωμάτων επηρεάζεται από την κατανομή της διαμέτρου των σωματιδίων.

Το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων, \bar{l} , για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις κάτω από διαφορετικές εντάσεις μαγνητικού πεδίου παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.12. Η μέση τιμή της κατανομής της διαμέτρου των σωματιδίων (μ) και η διακύμανση (σ^2) είναι ίση με 0 και 1, αντίστοιχα. Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις οδηγούν σε υψηλότερο μέσο μήκος συσσωματωμάτων κάτω από μία συγκεκριμένη ένταση του μαγνητικού πεδίου. Για $B_0 = 0.1T$, το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων είναι σχεδόν ίδιο σε όλες τις συγκεντρώσεις λόγω των μικρών τιμών της έντασης του μαγνητικού πεδίου. Η μικρή μαγνητική ένταση δεν είναι αρκετή για να κάνει τα σωματίδια να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους, έτσι ώστε να σχηματίσουν μεγάλα συσσωματώματα ακόμη και στην υψηλότερη συγκέντρωση των 4.5 mg/ml , όπου τα σωματίδια είναι πιο κοντά σε σχέση με τη συγκέντρωση 1.125 mg/ml . Καθώς το μέγεθος του μαγνητικού πεδίου αυξάνεται, αρχίζουν να παρατηρούνται διαφοροποιήσεις στο μέσο μήκος των συσσωματωμάτων \bar{l}_α , όσο η συγκέντρωση αυξάνεται από 1.125 mg/ml σε 4.5 mg/ml .

Η τυπική απόκλιση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων κάτω από διαφορετικά μαγνητικά πεδία παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.13 για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις. Η τυπική απόκλιση αυξάνεται, καθώς η ένταση του μαγνητικού πεδίου αυξάνεται. Επιπλέον, η αύξηση της συγκέντρωσης σωματιδίων οδηγεί στην αύξηση της τυπικής απόκλισης των συσσωματωμάτων. Η τυπική απόκλιση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων αυξάνεται λόγω της αυξανόμενης μαγνητικής δύναμης που επιτρέπει

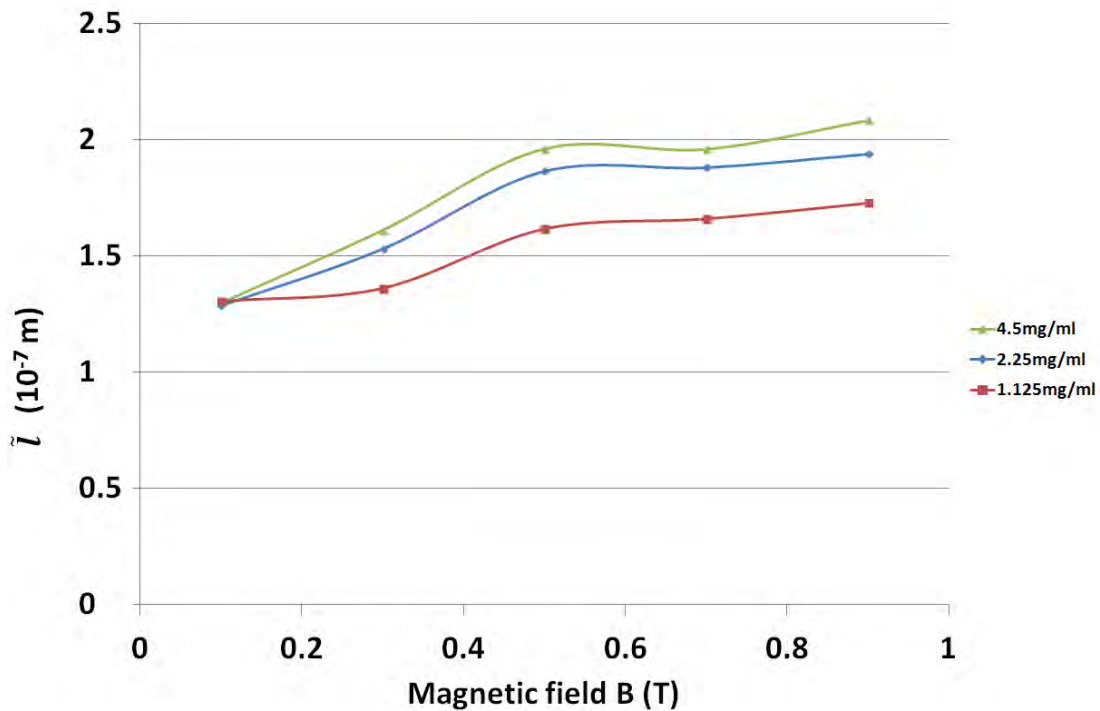
στα συσσωματώματα να αλληλεπιδράσουν περαιτέρω με άλλα και να σχηματίσουν μεγαλύτερες αλυσίδες. Ταυτόχρονα, τα απομονωμένα σωματίδια συγχωνεύονται και σχηματίζουν μικρές αλυσίδες. Έτσι, διαπιστώνεται ότι το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων είναι πιο ομοιόμορφο για μικρές τιμές της έντασης του μαγνητικού πεδίου B_0 .



Σχήμα 6.11: Θέσεις σωματιδίων κάτω από διαφορετικές εντάσεις σταθερού μαγνητικού πεδίου για τη συγκέντρωση 4.5 mg/ml με $(\mu = 0)$ και $(\sigma^2 = 1)$ για α) $t = 0s, B_0 = 0T$, b) $t = 0.01s, B_0 = 0.1T$, c) $t = 0.01s, B_0 = 0.5T$, d) $t = 0.01s, B_0 = 0.9T$ (Η κλιμάκωση από $30nm$ (μπλε χρώμα) σε $80nm$ (κόκκινο χρώμα) είναι ενδεικτική της διαμέτρου των σωματιδίων)

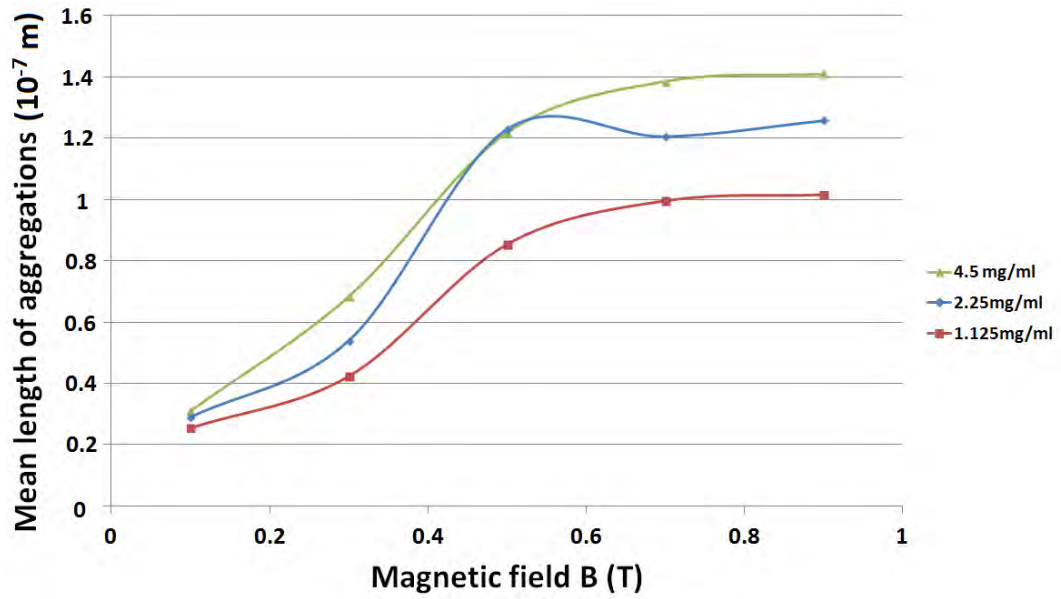
Η μεταβολή του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων, όσο αυξάνεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου για τη συγκέντρωση 1.125 mg/ml και για διαφορετικές μέσες τιμές (μ) και διακυμάνσεις (σ^2) , απεικονίζεται στο Σχήμα 6.14. Αν και προσομοιώνεται ο ίδιος αριθμός νανοσωματιδίων κάτω από την ίδια συγκέντρωση, διαπιστώνεται ότι το μέσο μήκος της συσσωμάτωσης είναι διαφορετικό όσο αυξάνεται η ένταση του μαγνητικού

πεδίου. Η κατανομή της διαμέτρου των νανοσωματιδίων είναι υπεύθυνη για αυτή την απόκλιση, αφού για μέση τιμή $\mu = 0$ και διακύμανση $\sigma^2 = 0.2$ υπάρχουν πολλά νανοσωματίδια με ίδια διάμετρο στη μέση τιμή της κατανομής. Στην προσομοίωση με $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 1$, υπάρχουν περισσότερα νανοσωματίδια με μεγαλύτερη διάμετρο. Αν και τα μεγαλύτερα σωματίδια σχηματίζουν ευκολότερα συσσωματώματα λόγω του μεγαλύτερου μαγνητικού τους όγκου, η μικρή τους ποσότητα έχει μικρή επίδραση στη διαδικασία συσσωμάτωσης.

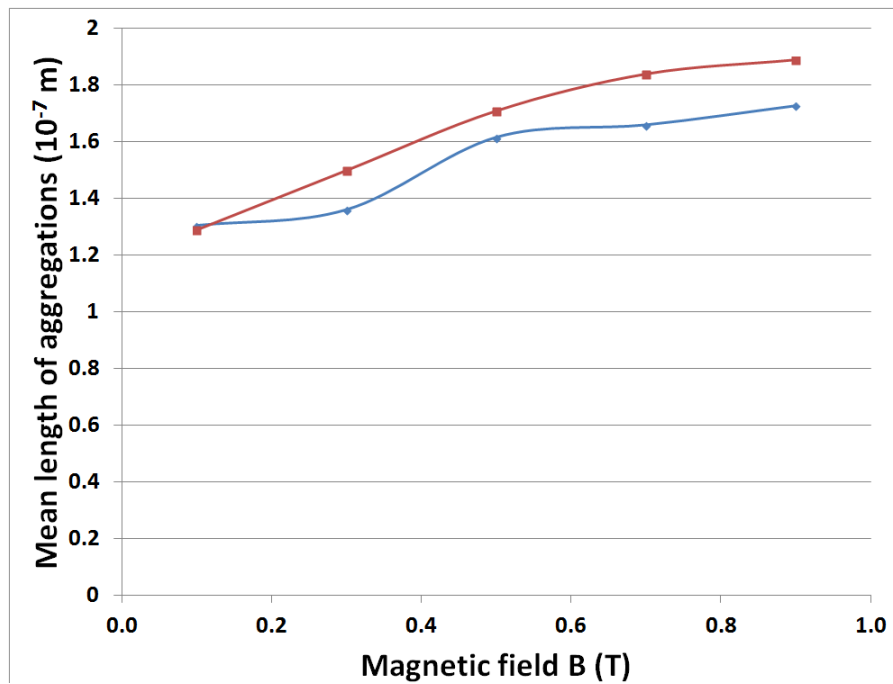


Σχήμα 6.12: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για διαφορετικές εντάσεις μαγνητικού πεδίου για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις

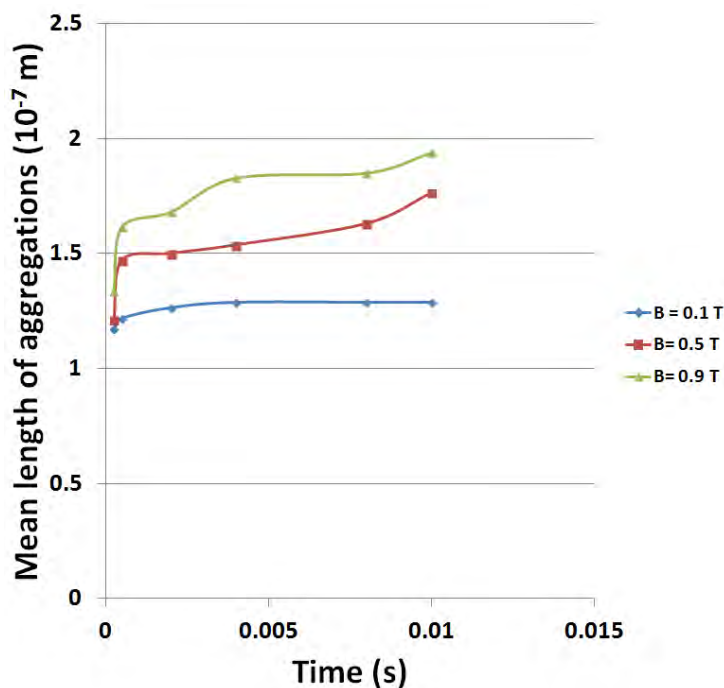
Η μεταβολή του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων στον χρόνο για τη συγκέντρωση 1.125 mg/ml παρουσιάζεται για τρία διαφορετικά μαγνητικά πεδία στο Σχήμα 6.15. Για μαγνητικό πεδίο $B_0 = 0.1T$, το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων φαίνεται αμετάβλητο μετά από $t > 5 \cdot 10^{-4} \text{ s}$. Όσο η ένταση του μαγνητικού πεδίου αυξάνεται σε $B_0 = 0.1T$ και $B_0 = 0.9T$, παρατηρείται μια απότομη αύξηση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων που εξακολουθούν να υπάρχουν επειδή κοντινές αλυσίδες ενώνονται και για $t > 5 \cdot 10^{-4} \text{ s}$. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα και έως $t = 2 \cdot 10^{-3} \text{ s}$, καμία αύξηση στο μέσο μήκος δεν παρατηρείται και για τα δύο μεγέθη του μαγνητικού πεδίου. Στις υπόλοιπες προσομοιώσεις και μέχρι $t = 0.01 \text{ s}$, το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων αυξάνεται και για τις δύο εντάσεις του μαγνητικού πεδίου, ενώ αυτή η αύξηση είναι πολύ πιο απότομη, όταν το μαγνητικό πεδίο είναι ίσο με $B_0 = 0.9T$.



Σχήμα 6.13: Τυπική απόκλιση μέσου μήκους σωματιδίων για διαφορετικές εντάσεις μαγνητικού πεδίου για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις



Σχήμα 6.14: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για διαφορετικές εντάσεις μαγνητικού πεδίου B_0 για α) 1.125mg/ml, $\mu=0$, $\sigma^2=0.2$ (κόκκινο) και β) 1.125mg/ml, $\mu=0$, $\sigma^2=1$ (μπλε)

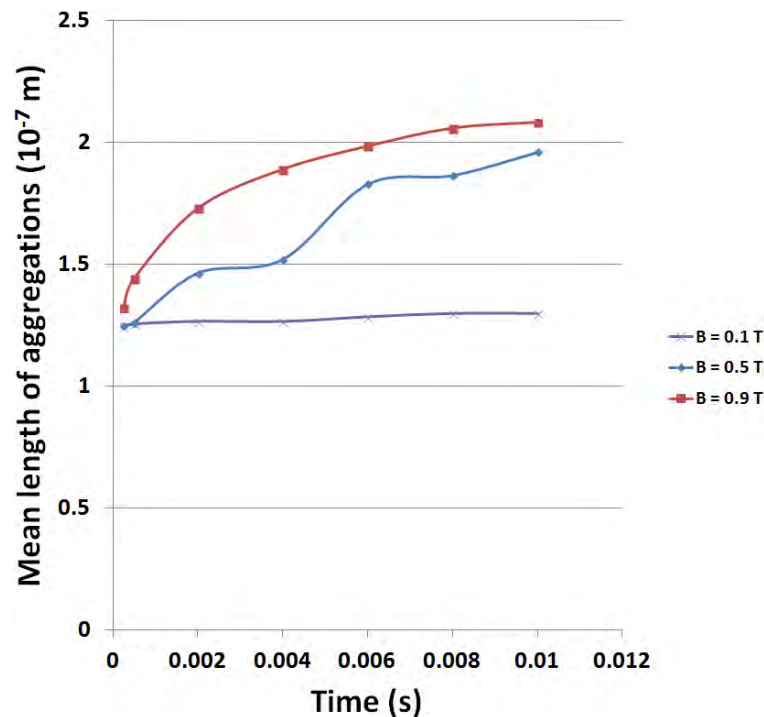


Σχήμα 6.15: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για συγκέντρωση 1.125 mg/ml στον χρόνο για τρεις εντάσεις του μαγνητικού πεδίου

Η εξέλιξη του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων στον χρόνο για τη συγκέντρωση 4.5 mg/ml παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.16. Ο μέσος όρος του μήκους των συσσωματωμάτων είναι σταθερός για χρόνο $t > 2.5 \cdot 10^{-4} \text{ s}$ και για την υπόλοιπη προσομοίωση, όταν η ένταση του μαγνητικού πεδίου είναι $B_0 = 0.1T$. Καθώς το μαγνητικό πεδίο αυξάνεται και η τιμή της έντασης είναι $B_0 = 0.5T$, παρατηρούνται διαφορές στην εξέλιξη των συσσωματωμάτων με την πάροδο του χρόνου. Υπάρχουν χρονικές περίοδοι με σταθερό μέσο μήκος συνόλων και στη συνέχεια περίοδοι αύξησης του μέσου μήκους. Αυτή η εικόνα οφείλεται στη χρονική καθυστέρηση στη διαδικασία σχηματισμού συσσωματωμάτων λόγω των αποστάσεων που τα σωματίδια πρέπει να διανύσουν για να ενσωματωθούν με τα ήδη σχηματισμένα συσσωματώματα. Η δύναμη αλληλεπίδρασης των σωματιδίων αυξάνεται με την αύξηση του μαγνητικού πεδίου. Έτσι, όταν η ένταση είναι $B_0 = 0.9T$, ένα εντελώς διαφορετικό προφίλ παρατηρείται στην αύξηση των συσσωματωμάτων σε σύγκριση με την προσομοίωση $B_0 = 0.5T$. Η πιο απότομη αύξηση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων παρατηρείται για χρόνους $2.7 \cdot 10^{-4} \text{ s} \leq t \leq 0.002 \text{ s}$, ενώ για $t \geq 0.002 \text{ s}$ παρουσιάζεται μια σταθερή αύξηση μέχρι $t = 0.008 \text{ s}$, όπου το μέσο μήκος είναι πλήρως ανεπτυγμένο.

Τα παραπάνω αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η αύξηση της συγκέντρωσης των νανοσωματιδίων και η αύξηση της έντασης του μαγνητικού πεδίου δεν είναι οι μόνοι παράγοντες που οδηγούν σε αύξηση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων κάτω από σταθερό μαγνητικό πεδίο. Οι διαφορετικές κατανομές στη διάμετρο των σωματιδίων προκαλούν και αυτές διαφορές στο μέσο μήκος των συσσωματωμάτων. Τέλος, το προφίλ της εξέλιξης του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων είναι

διαφορετικό ανάλογα με τη συγκέντρωση σωματιδίων και την ένταση του μαγνητικού πεδίου.



Σχήμα 6.16: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων στον χρόνο για συγκέντρωση 4.5mg/ml για τρεις διαφορετικές εντάσεις του μαγνητικού πεδίου

6.4. Επίδραση μαγνητικού πεδίου στη συσσωμάτωση των νανοσωματιδίων ίδιας διαμέτρου

Στο υποκεφάλαιο αυτό, εξετάζεται η επίδραση του μόνιμου σταθερού μαγνητικού πεδίου στη δημιουργία συσσωματωμάτων από νανοσωματίδια ίδιας διαμέτρου. Διαφορετικές μαγνητικές εντάσεις από 0.1T έως 0.9T με βήμα αύξησης 0.2T προσομοιώθηκαν για την αξιολόγηση της επίδρασης του μαγνητικού πεδίου στη διαδικασία συσσωμάτωσης μαγνητικών νανοσωματιδίων Fe_3O_4 χωρίς την εφαρμογή εξωτερικής μαγνητικής βαθμίδας κατά τη διάρκεια των προσομοιώσεων. Για τον σκοπό αυτό, τρεις διαφορετικές περιπτώσεις διαμέτρου σωματιδίων εξετάστηκαν, συγκεκριμένα, 50nm , 75nm και 100nm κάτω από συγκεντρώσεις 2.25mg/ml , 4.5mg/ml και 10mg/ml , προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση της συγκέντρωσης των σωματιδίων και της διαμέτρου στη διαδικασία συσσωμάτωσης. Ο αριθμός των σωματιδίων που προσομοιώθηκαν ήταν εκατό και όλες οι προσομοιώσεις έγιναν σε διάλυμα ρευστού. Οι ιδιότητες των σωματιδίων είναι ίδιες με του Κεφαλαίου 6.3

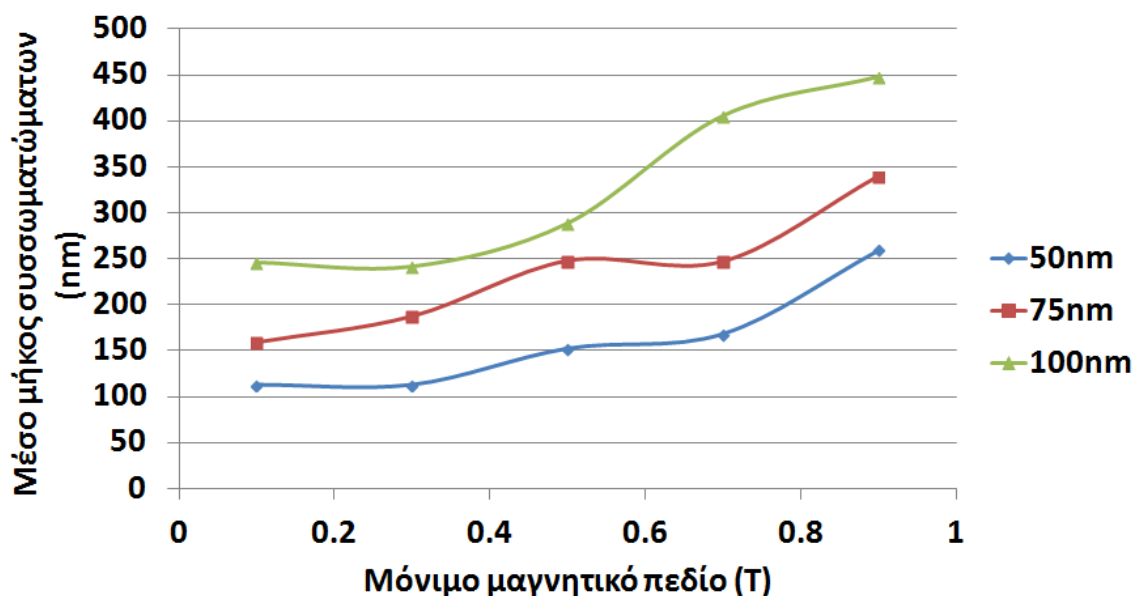
Η απόσταση μεταξύ των κέντρων των κελιών του υπολογιστικού πλέγματος είναι ίση με $55 \cdot 10^{-9}\text{m}$ σε κάθε κατεύθυνση. Οι διαστάσεις της γεωμετρίας για όλες τις συγκεντρώσεις και τις διαμέτρους είναι ίδιες και παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.3.

Ανάλογα με το μέγεθος των σωματιδίων και με τη συγκέντρωσή τους κατανέμονται ανάλογα μέσα στον χώρο της γεωμετρίας.

Πίνακας 6.3: Παράμετροι γεωμετρίας

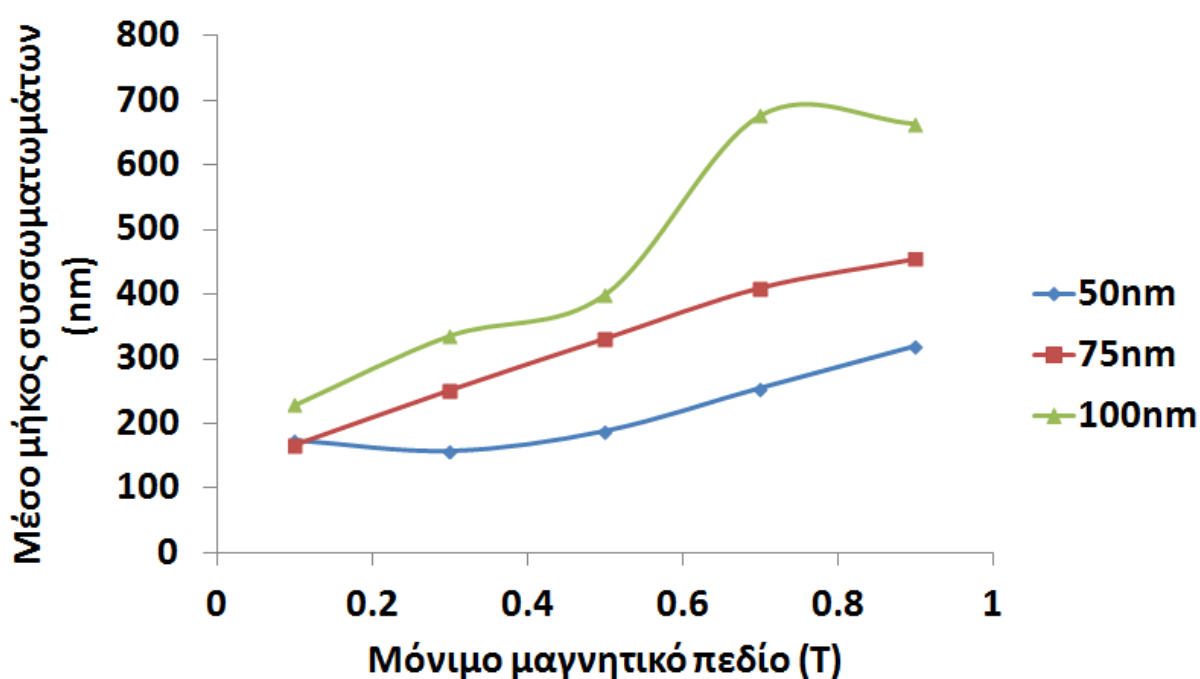
Διάμετρος σωματιδίου	Συγκέντρωση (mg/ml)	Διαστάσεις (άξονας χ)	Διαστάσεις (άξονας γ)	Διαστάσεις (άξονας z)	Όγκος (m ³)	Αριθμός κελιών
50nm	2.25/4.5/10	2.8e ⁻⁶	2.72e ⁻⁶	2.8e ⁻⁶	2.13e ⁻¹⁷	49284
75nm	2.25/4.5/10	2.8e ⁻⁶	2.72e ⁻⁶	2.8e ⁻⁶	2.13e ⁻¹⁷	49284
100nm	2.25/4.5/10	2.8e ⁻⁶	2.72e ⁻⁶	2.8e ⁻⁶	2.13e ⁻¹⁷	49284

Η μεταβολή του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων, όσο αυξάνεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου για τη συγκέντρωση 2.25 mg/ml και για διαφορετικές διαμέτρους σωματιδίων, απεικονίζεται στο Σχήμα 6.17. Στις προσομοιώσεις με διάμετρο σωματιδίων 50 και 75nm, το προφίλ μεταβολής του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων είναι σχεδόν ίδιο. Το μέσο μήκος αυξάνεται με τον ίδιο τρόπο, όμως στην περίπτωση της μεγαλύτερης διαμέτρου (75nm) είναι αυξημένο σε όλο το εύρος των τιμών της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου εξαιτίας των μεγαλύτερων συσσωματωμάτων τα οποία έχουν δημιουργηθεί. Στις προσομοιώσεις με διάμετρο σωματιδίων 100nm, το προφίλ αύξησης του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων είναι τελείως διαφορετικό απ' ότι στις δύο προηγούμενες περιπτώσεις. Αυτό οφείλεται στο μέγεθος των σωματιδίων, καθώς τα μεγαλύτερα σωματίδια σχηματίζουν ευκολότερα συσσωματώματα λόγω του μεγαλύτερου μαγνητικού τους όγκου.



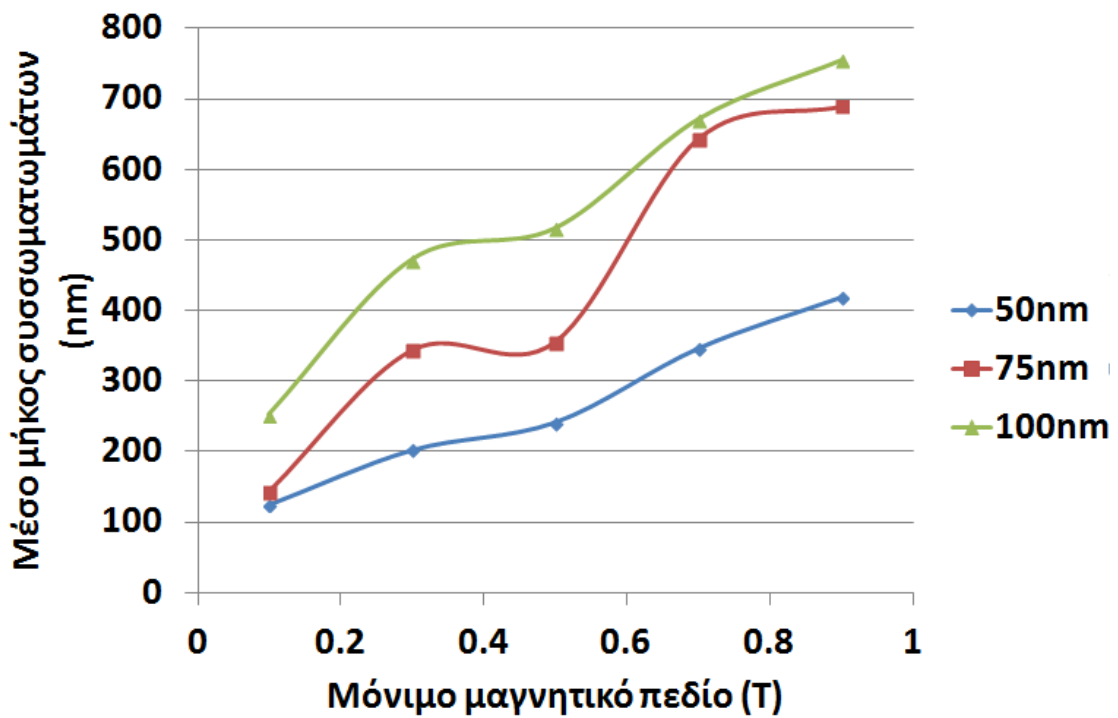
Σχήμα 6.17: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για συγκέντρωση 2.25 mg/ml για τρεις διαφορετικές διαμέτρους σωματιδίων α) 50nm (μπλε χρώμα), β) 75nm (κόκκινο χρώμα), γ) 100nm (πράσινο χρώμα)

Η μεταβολή του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων, όσο αυξάνεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου για τη συγκέντρωση 4.5 mg/ml και για διαφορετικές διαμέτρους σωματιδίων, απεικονίζεται στο Σχήμα 6.18. Η αύξηση της συγκέντρωσης από 2.25 mg/ml σε 4.5 mg/ml οδηγεί σε διαφορετικό προφίλ αύξησης του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων και κατ' επέκταση στον ρυθμό που δημιουργούνται τα συσσωματώματα για όλες τις διαμέτρους των προσομοιωμένων σωματιδίων. Το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων σε όλες τις περιπτώσεις είναι μεγαλύτερο στις προσομοιώσεις με τη μεγαλύτερη διάμετρο (100 nm). Όταν η τιμή της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου φτάνει και ξεπερνά τα $B_0 = 0.6 \text{ T}$, τα σωματίδια της μεγαλύτερης διαμέτρου αλληλεπιδρούν σε μεγαλύτερες αποστάσεις με αποτέλεσμα την αύξηση με μεγαλύτερο ρυθμό του μέσου μήκους σε σχέση με τιμές μικρότερες του $B_0 < 0.6 \text{ T}$. Στις προσομοιώσεις με διάμετρο σωματιδίων 50 και 75 nm , παρόλο που το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων είναι ίδιο, όταν η τιμή της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου είναι $B_0 = 0.1 \text{ T}$, το προφίλ μεταβολής του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων με την αύξηση της έντασης του μαγνητικού πεδίου είναι τελείως διαφορετικό. Στις προσομοιώσεις με διάμετρο σωματιδίων 50 nm , αύξηση στο μέσο μήκος παρατηρείται μόνο όταν η τιμή της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου ξεπερνά τα $B_0 = 0.3 \text{ T}$, σε αντίθεση με την περίπτωση της διαμέτρου των 75 nm που παρατηρείται αύξηση στο μέσο μήκος από την τιμή του $B_0 = 0.1 \text{ T}$.



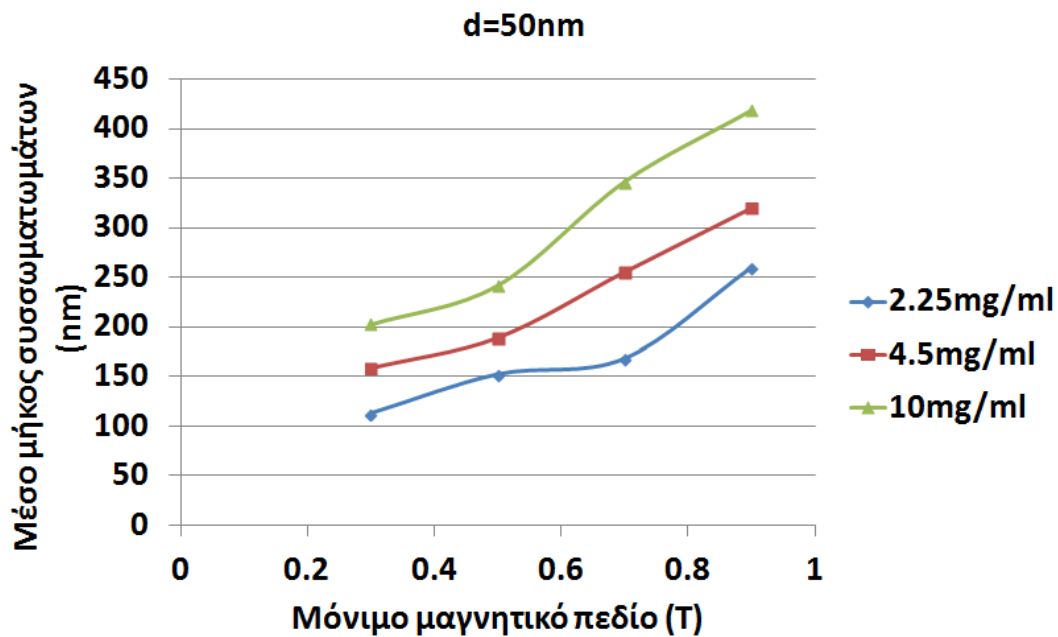
Σχήμα 6.18: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για συγκέντρωση 4.5 mg/ml για τρεις διαφορετικές διαμέτρους σωματιδίων α) 50 nm (μπλε χρώμα), β) 75 nm (κόκκινο χρώμα), γ) 100 nm (πράσινο χρώμα)

Η μεταβολή του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων, όσο αυξάνεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου για τη συγκέντρωση 10 mg/ml και για διαφορετικές διαμέτρους σωματιδίων, απεικονίζεται στο Σχήμα 6.19. Αν και προσομοιώνεται ίδια ποσότητα νανοσωματιδίων στην ίδια συγκέντρωση, διαπιστώνεται ότι το μέσο μήκος της συσσωμάτωσης είναι διαφορετικό όσο αυξάνεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου. Αυτό οφείλεται στη μαγνητική απόκριση των σωματιδίων που έχει άμεση εξάρτηση με τη διάμετρο των σωματιδίων και κατ' επέκταση με τον μαγνητικό τους όγκο. Το προφίλ αύξησης του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων και για τις τρεις περιπτώσεις είναι σχεδόν ίδιο, όμως ο ρυθμός αύξησης του μέσου μήκους είναι εντονότερος όσο αυξάνεται το μέγεθος των σωματιδίων. Στην περίπτωση της διαμέτρου των 75 nm παρατηρείται έντονη αύξηση στο μέσο μήκος για τιμές της έντασης του μαγνητικού πεδίου μεγαλύτερες από $B_0 > 0.5T$ και μικρότερες από $B_0 < 0.7T$. Για μεγαλύτερες τιμές του B_0 , συνεχίζεται η αύξηση του μέσου μήκους, αλλά με χαμηλότερο ρυθμό, καθώς η διαδικασία της συσσωμάτωσης ολοκληρώνεται για τις συγκεκριμένες παραμέτρους των προσομοιώσεων. Στην προσομοίωση με σωματίδια διαμέτρου 100 nm , παρόλο που σε όλο το εύρος των τιμών της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου το μέσο μήκος είναι μεγαλύτερο απ' όλες τις περιπτώσεις, δεν παρατηρείται η απότομη αύξηση στο μέσο μήκος μεταξύ των τιμών $B_0 = 0.5T$ και $0.7T$. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα σωματίδια μεγαλύτερης διαμέτρου έχουν αποκριθεί στο μαγνητικό πεδίο από χαμηλότερες τιμές της έντασής του, με αποτέλεσμα να γίνεται πιο ομοιόμορφα η αύξηση του μέσου μήκους.

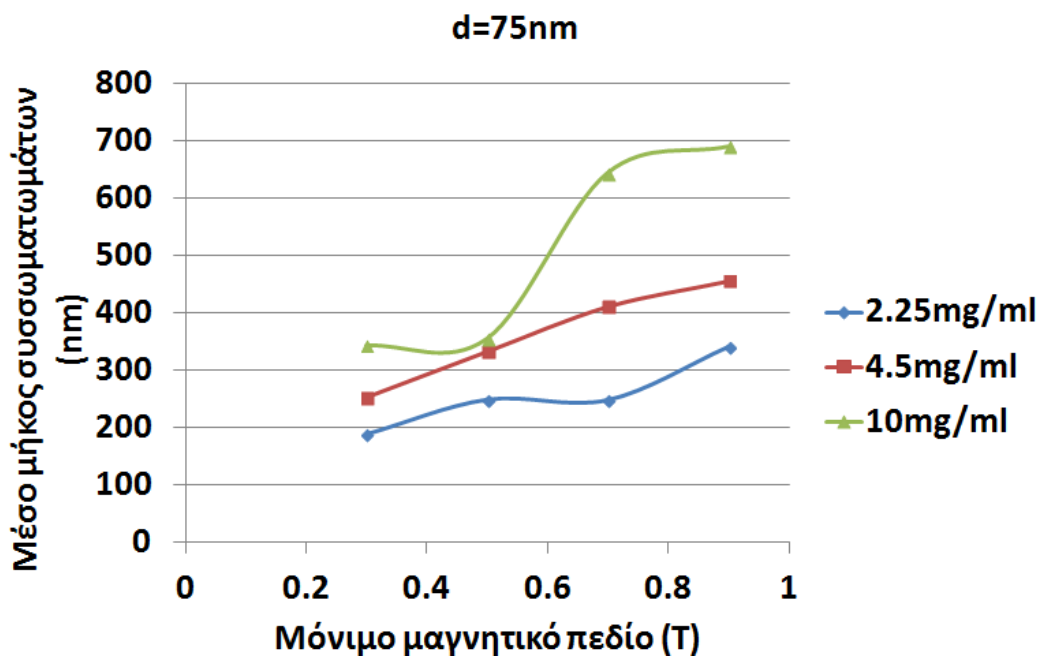


Σχήμα 6.19: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για συγκέντρωση 10 mg/ml για τρεις διαφορετικές διαμέτρους σωματιδίων α) 50 nm (μπλε χρώμα), β) 75 nm (κόκκινο χρώμα), γ) 100 nm (πράσινο χρώμα).

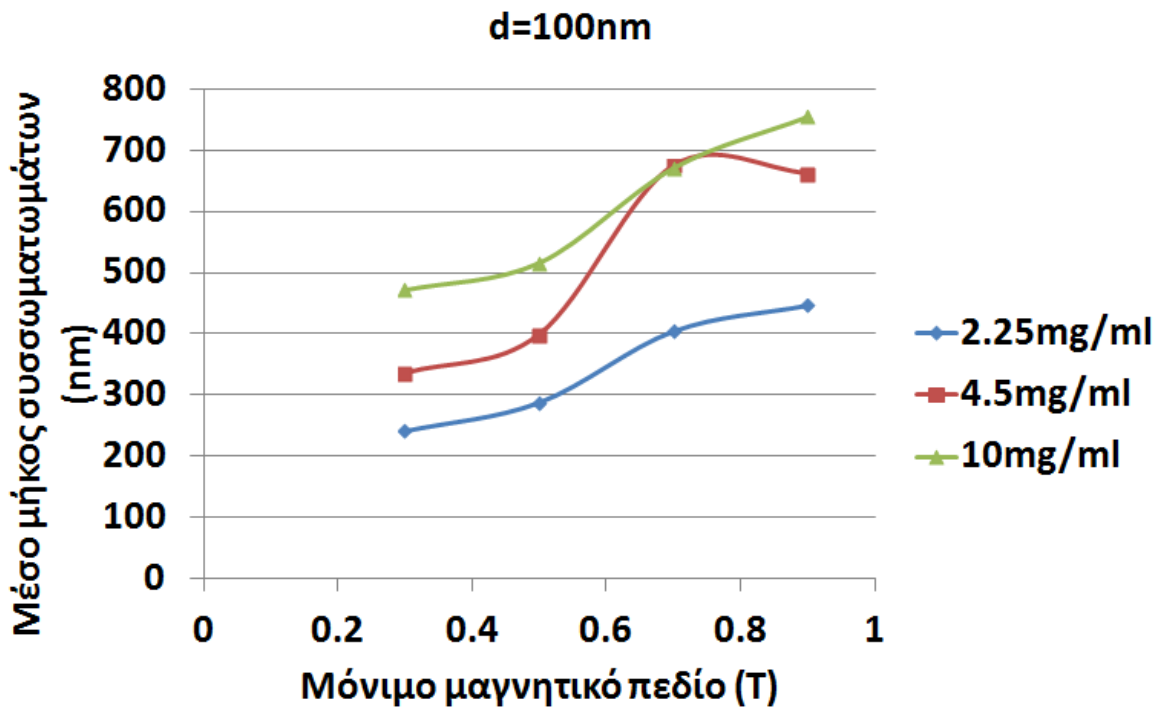
Στα Σχήματα 6.20, 6.21 και 6.22 παρουσιάζεται η μεταβολή του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων για διαφορετικές τιμές της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου B_0 για διαφορετικές διαμέτρους σωματιδίων.



Σχήμα 6.20: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για σωματίδια διαμέτρου $50nm$ για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις σωματιδίων α) $2.25mg/ml$ (μπλε χρώμα), β) $4.5mg/ml$ (κόκκινο χρώμα), γ) $10mg/ml$ (πράσινο χρώμα).



Σχήμα 6.21: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για σωματίδια διαμέτρου $75nm$ για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις σωματιδίων α) $2.25mg/ml$ (μπλε χρώμα), β) $4.5mg/ml$ (κόκκινο χρώμα), γ) $10mg/ml$ (πράσινο χρώμα).

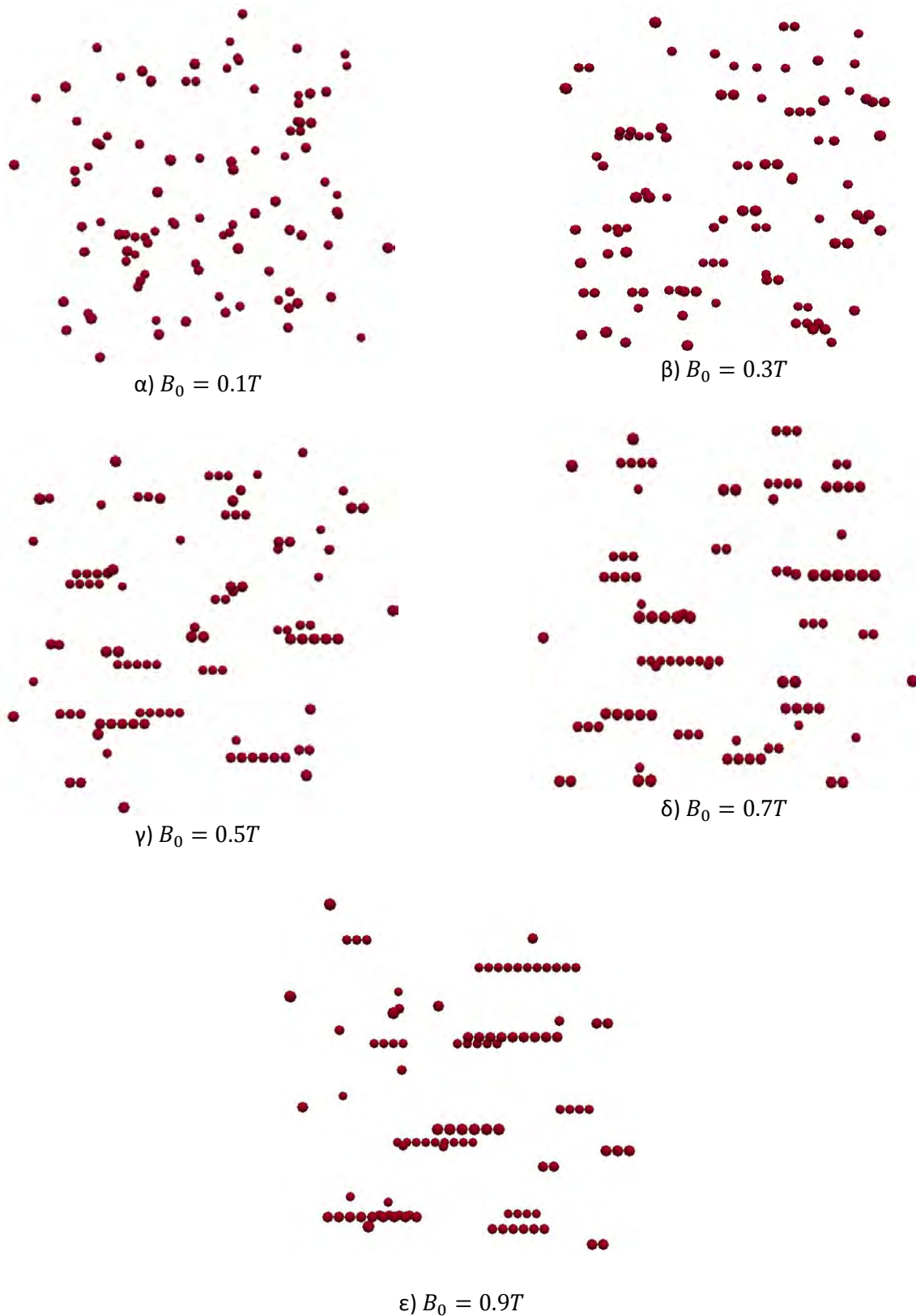


Σχήμα 6.22: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για σωματίδια διαμέτρου 100nm για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις σωματιδίων α) 2.25mg/ml (μπλε χρώμα), β) 4.5mg/ml (κόκκινο χρώμα), γ) 10mg/ml (πράσινο χρώμα).

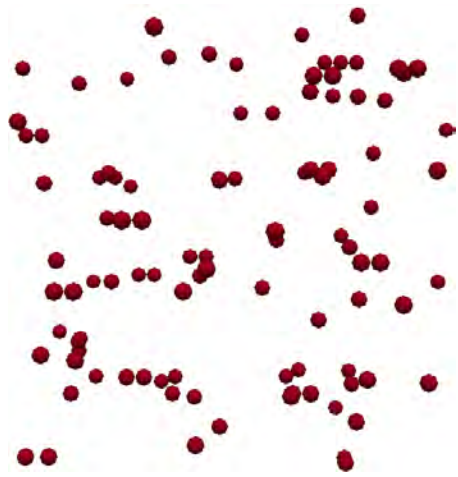
Στα Σχήματα 6.23, 6.24 και 6.25 παρουσιάζονται τα συσσωματώματα των νανοσωματιδίων διαμέτρου 50nm , αφού έχει ολοκληρωθεί η διαδικασία συσσωμάτωσης για διαφορετικές τιμές της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις. Όπως παρατηρείται σε όλα τα προαναφερθέντα σχήματα, η αύξηση της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου οδηγεί σε μεγαλύτερα συσσωματώματα.

Στο σχήμα 6.26 γίνεται σύγκριση των συσσωματωμάτων που έχουν δημιουργηθεί κατά τις προσομοιώσεις σωματιδίων διαμέτρου 50nm , 75nm και 100nm και για τις συγκεντρώσεις 2.25mg/ml , 4.5mg/ml και 10mg/ml κάτω από την επίδραση μόνιμου μαγνητικού πεδίου εντάσεως $B_0 = 0.9T$.

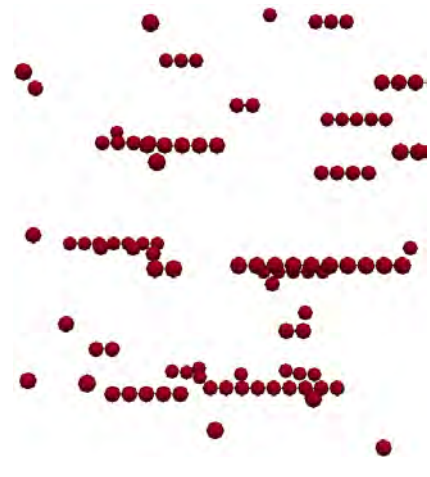
Στους Πίνακες 6.4, 6.5 και 6.6 γίνεται καταγραφή των συσσωματωμάτων που δημιουργήθηκαν κάτω από την επίδραση σταθερού μαγνητικού πεδίου εντάσεως $B_0 = 0.9T$, π.χ. στον Πίνακα 6.4 για συγκέντρωση 2.25mg/ml έχουν δημιουργηθεί τρία συσσωματώματα τα οποία αποτελούνται από εννέα σωματίδια, ενώ στον Πίνακα 6.5 για συγκέντρωση 4.5mg/ml έχει δημιουργηθεί ένα συσσωμάτωμα το οποίο αποτελείται από δεκαέξι σωματίδια.



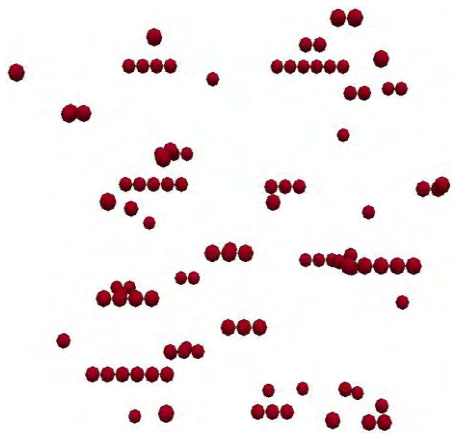
Σχήμα 6.23: Συσσωματώματα σωματιδίων διαμέτρου $50nm$ σε συγκέντρωση $2.25 mg/ml$ για πέντε διαφορετικές εντάσεις του μαγνητικού πεδίου: α) $B_0 = 0.1T$, β) $B_0 = 0.3T$, γ) $B_0 = 0.5T$, δ) $B_0 = 0.7T$ και ε) $B_0 = 0.9T$.



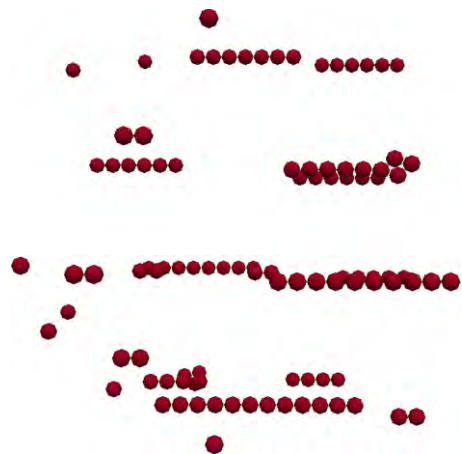
α) $B_0 = 0.1T$



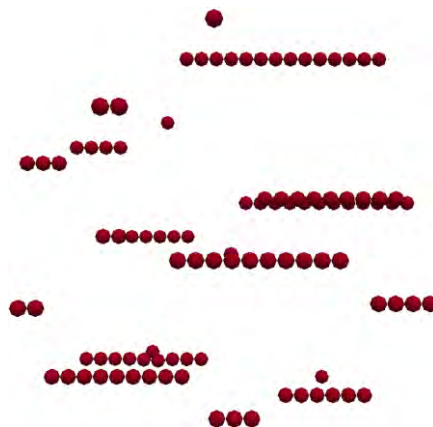
γ) $B_0 = 0.5T$



β) $B_0 = 0.3T$

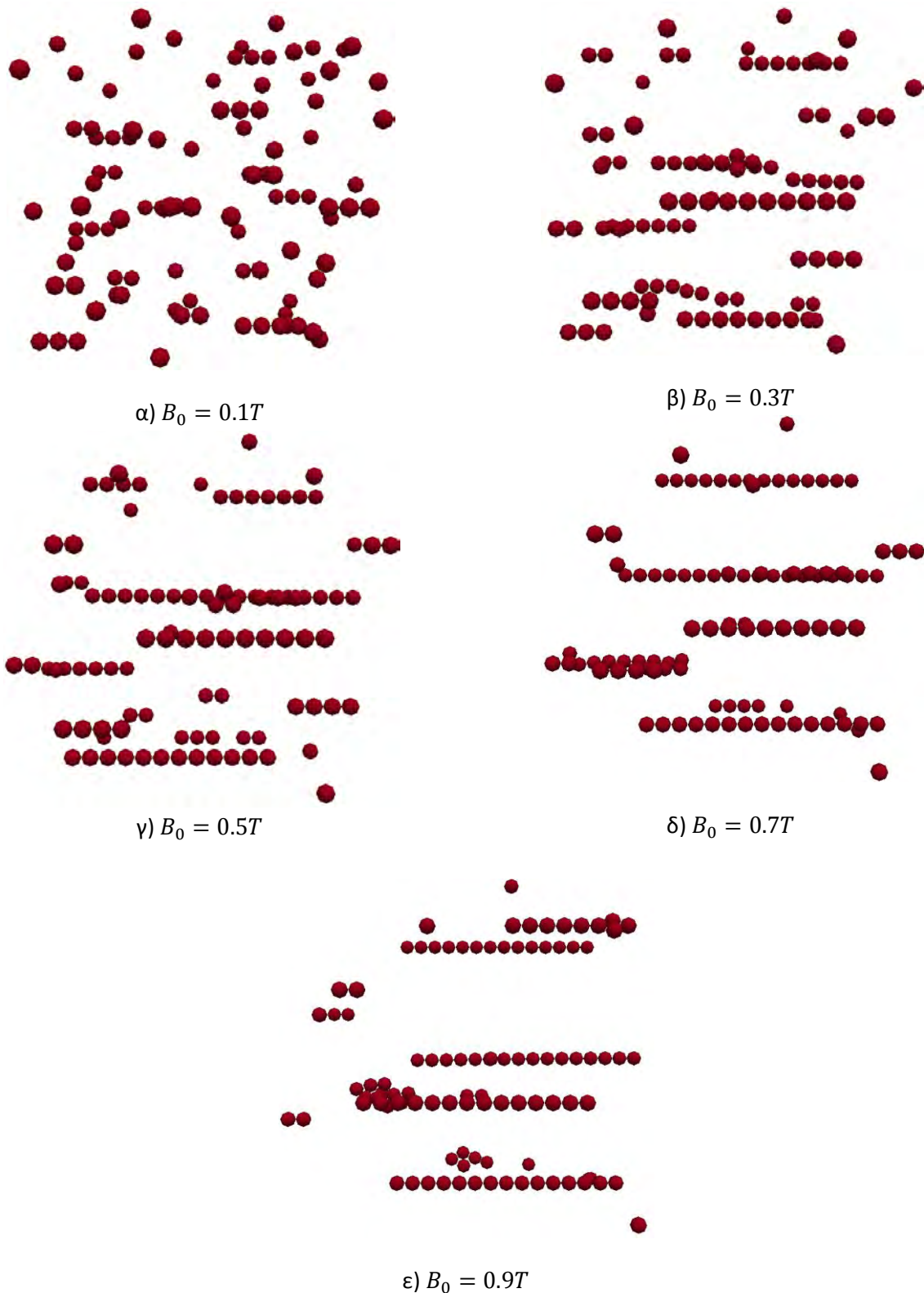


δ) $B_0 = 0.7T$

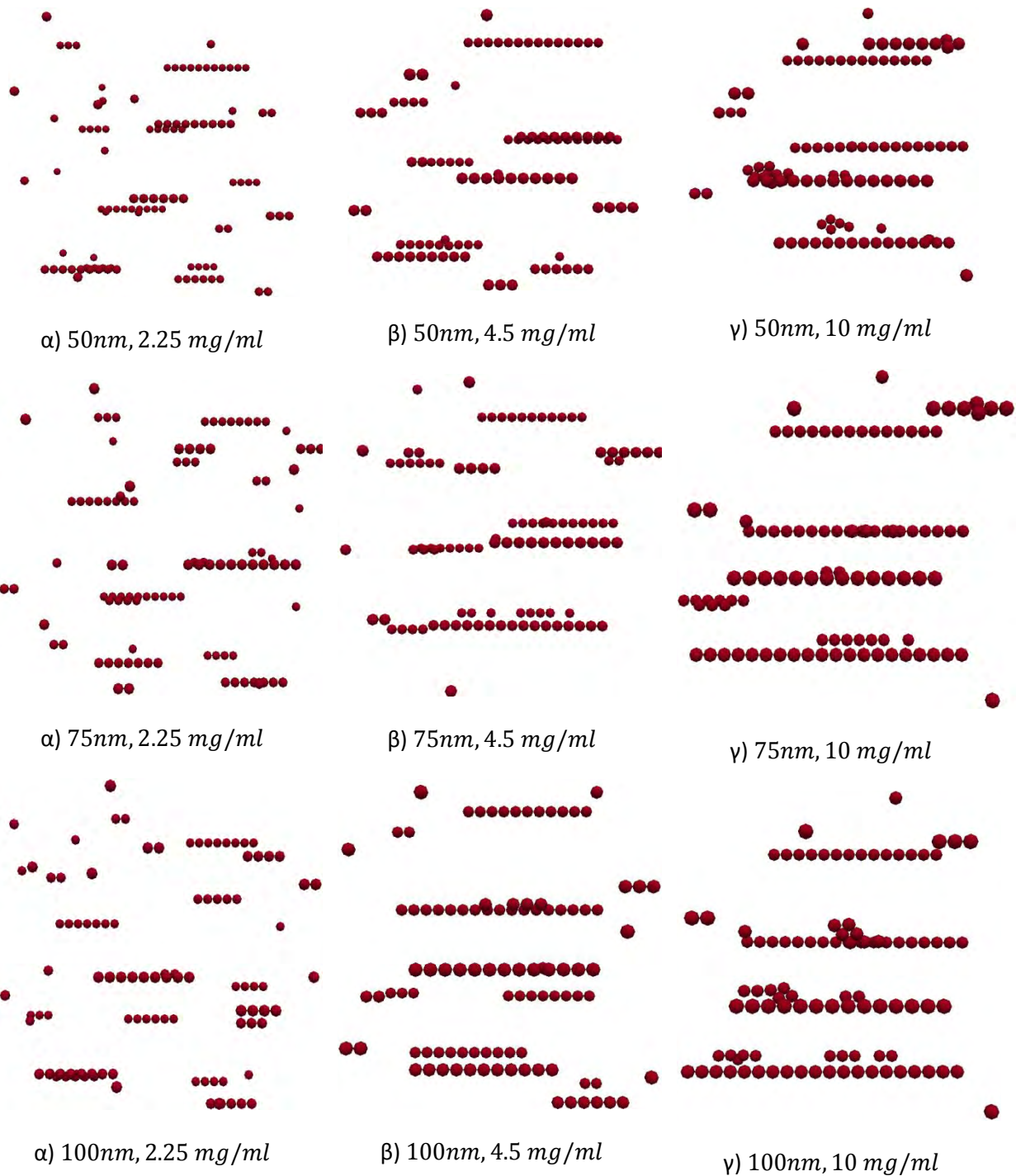


ε) $B_0 = 0.9T$

Σχήμα 6.24: Συσσωματώματα σωματιδίων διαμέτρου $50nm$ σε συγκέντρωση $4.5 mg/ml$ για πέντε διαφορετικές εντάσεις του μαγνητικού πεδίου: α) $B_0 = 0.1T$, β) $B_0 = 0.3T$, γ) $B_0 = 0.5T$, δ) $B_0 = 0.7T$ και ε) $B_0 = 0.9T$.



Σχήμα 6.25: Συσσωματώματα σωματιδίων διαμέτρου $50nm$ σε $10mg/ml$ για πέντε διαφορετικές εντάσεις του μαγνητικού πεδίου: α) $B_0 = 0.1T$, β) $B_0 = 0.3T$, γ) $B_0 = 0.5T$, δ) $B_0 = 0.7T$ και ε) $B_0 = 0.9T$.



Σχήμα 6.26: Συσσωματώματα σωματιδίων υπό την επίδραση μόνιμου μαγνητικού πεδίου $B_0 = 0.9T$ για διαφορετικές διαμέτρους και συγκεντρώσεις.

Πίνακας 6.4: Σύνοψη των συσσωματωμάτων για διάμετρο σωματιδίων 50nm κάτω από μόνιμο μαγνητικό πεδίο $B_0 = 0.9T$

Σωματίδια ανά συσσωμάτωμα	Συγκέντρωση		
	2.25mg/ml	4.5mg/ml	10mg/ml
1	17	8	8
2	3	6	4
3	2	1	0
4	4	2	0
5	1	1	1
6	2	3	0
7	0	1	0
8	0	1	0
9	3	1	1
10	0	1	0
11	1	0	1
12	0	1	0
13	0	0	0
14	0	0	2
15	0	0	1
16	0	0	1

Πίνακας 6.5: Σύνοψη των συσσωματωμάτων για διάμετρο σωματιδίων 75nm κάτω από μόνιμο μαγνητικό πεδίο $B_0 = 0.9T$

Σωματίδια ανά συσσωμάτωμα	Συγκέντρωση		
	2.25mg/ml	4.5mg/ml	10mg/ml
1	14	9	6
2	7	4	3
3	3	1	1
4	3	3	0
5	0	0	0
6	0	2	2
7	2	1	1
8	2	0	0
9	0	0	0
10	1	0	0
11	1	3	0
12	0	0	0
13	0	0	2
14	0	0	0
15	0	0	0
16	0	1	0

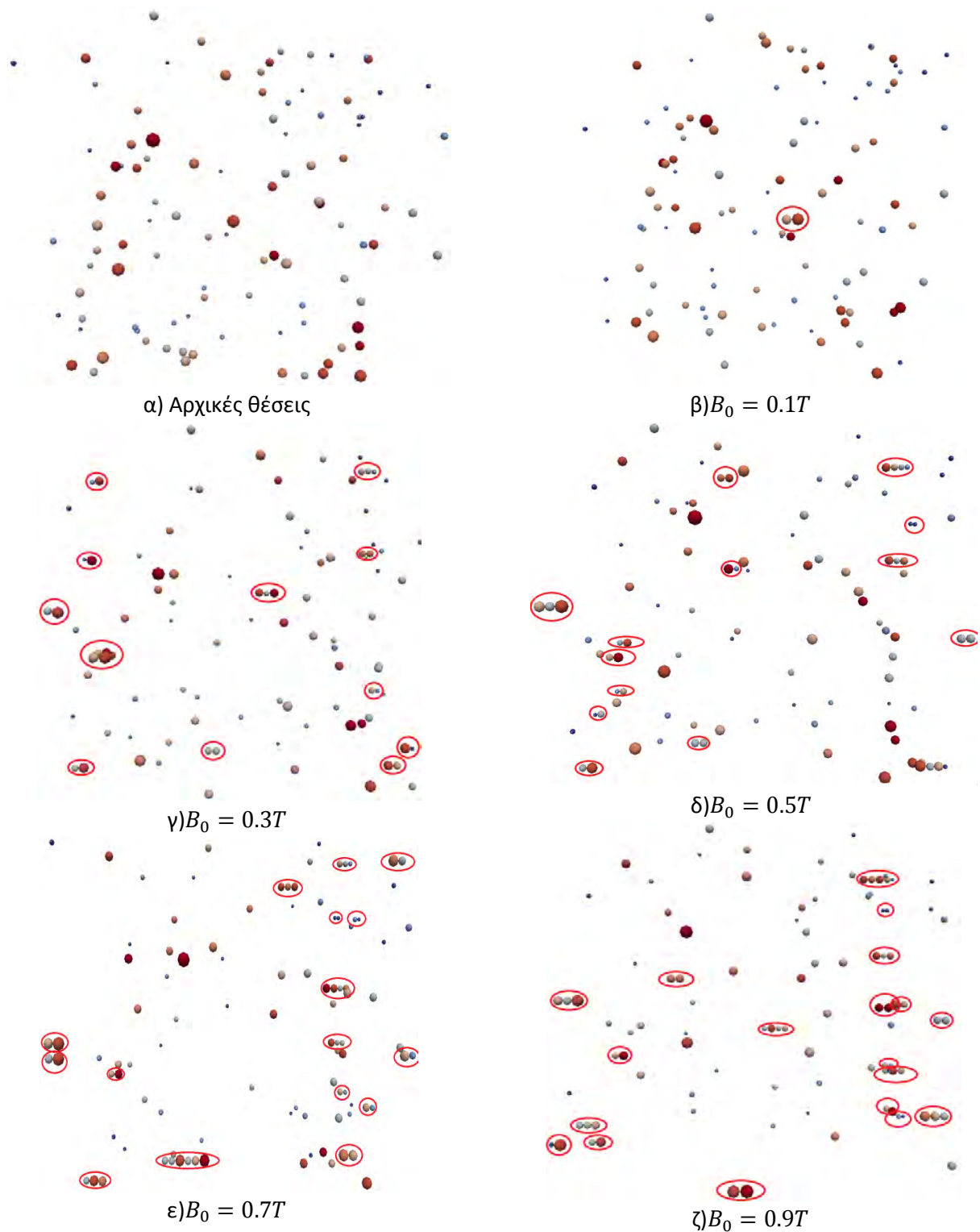
17	0	0	0
18	0	0	1
19	0	0	0
20	0	0	1

Πίνακας 6.6: Σύνοψη των συσσωματωμάτων για διάμετρο σωματιδίων 100nm κάτω από μόνιμο μαγνητικό πεδίο $B_0 = 0.9T$

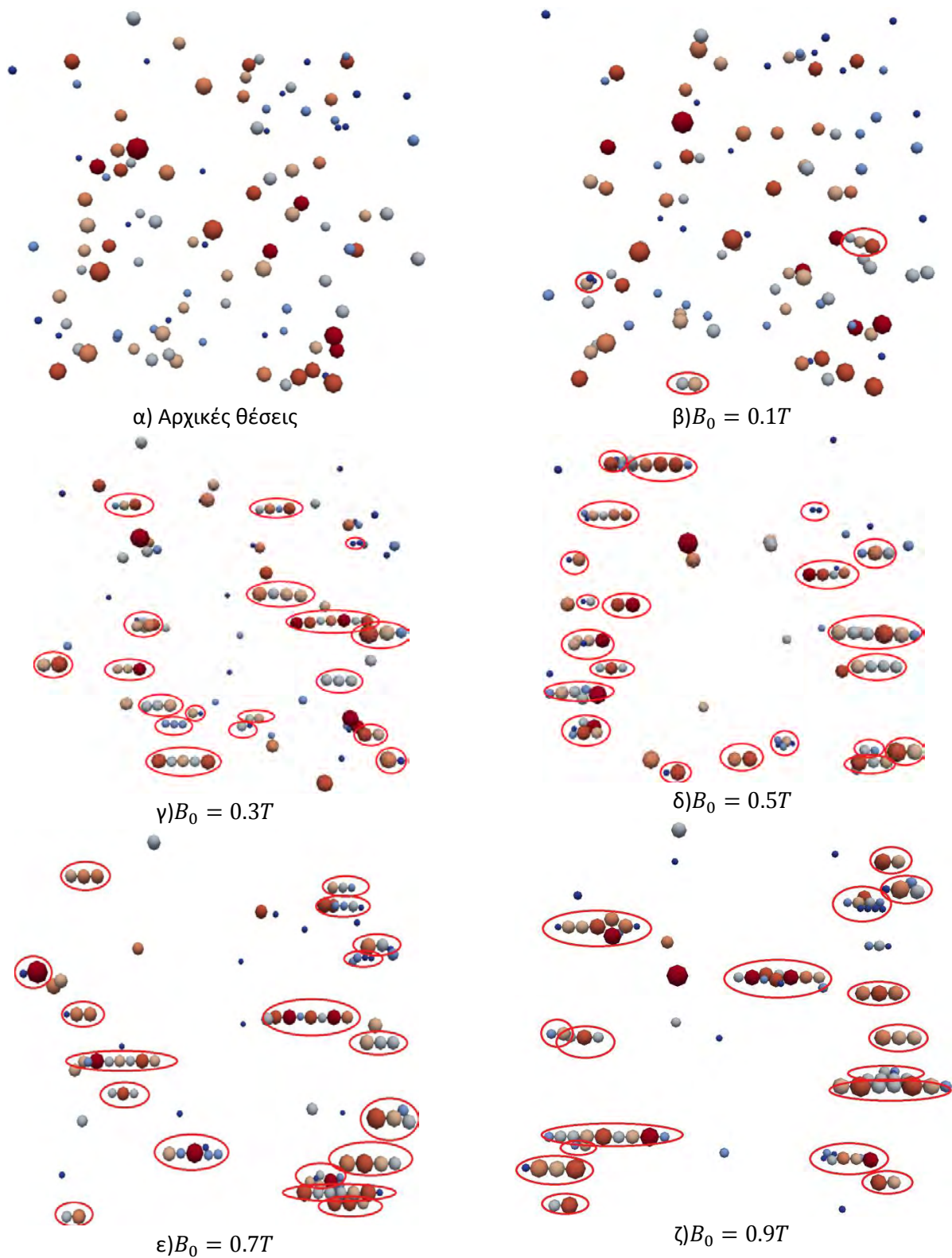
Σωματίδια ανά συσσωμάτωμα	Συγκέντρωση		
	2.25mg/ml	4.5mg/ml	10mg/ml
1	15	7	4
2	5	4	3
3	2	3	2
4	4	0	0
5	3	0	1
6	1	1	1
7	1	0	1
8	2	1	0
9	1	2	0
10	0	0	0
11	0	1	0
12	0	0	0
13	0	0	0
14	0	0	2
15	0	0	0
16	0	1	0
17	0	0	0
18	0	0	1
19	0	0	0
20	0	0	1

6.5. Επίδραση μαγνητικού πεδίου στη συσσωμάτωση των νανοσωματιδίων σε μη-νευτωνικό ρευστό.

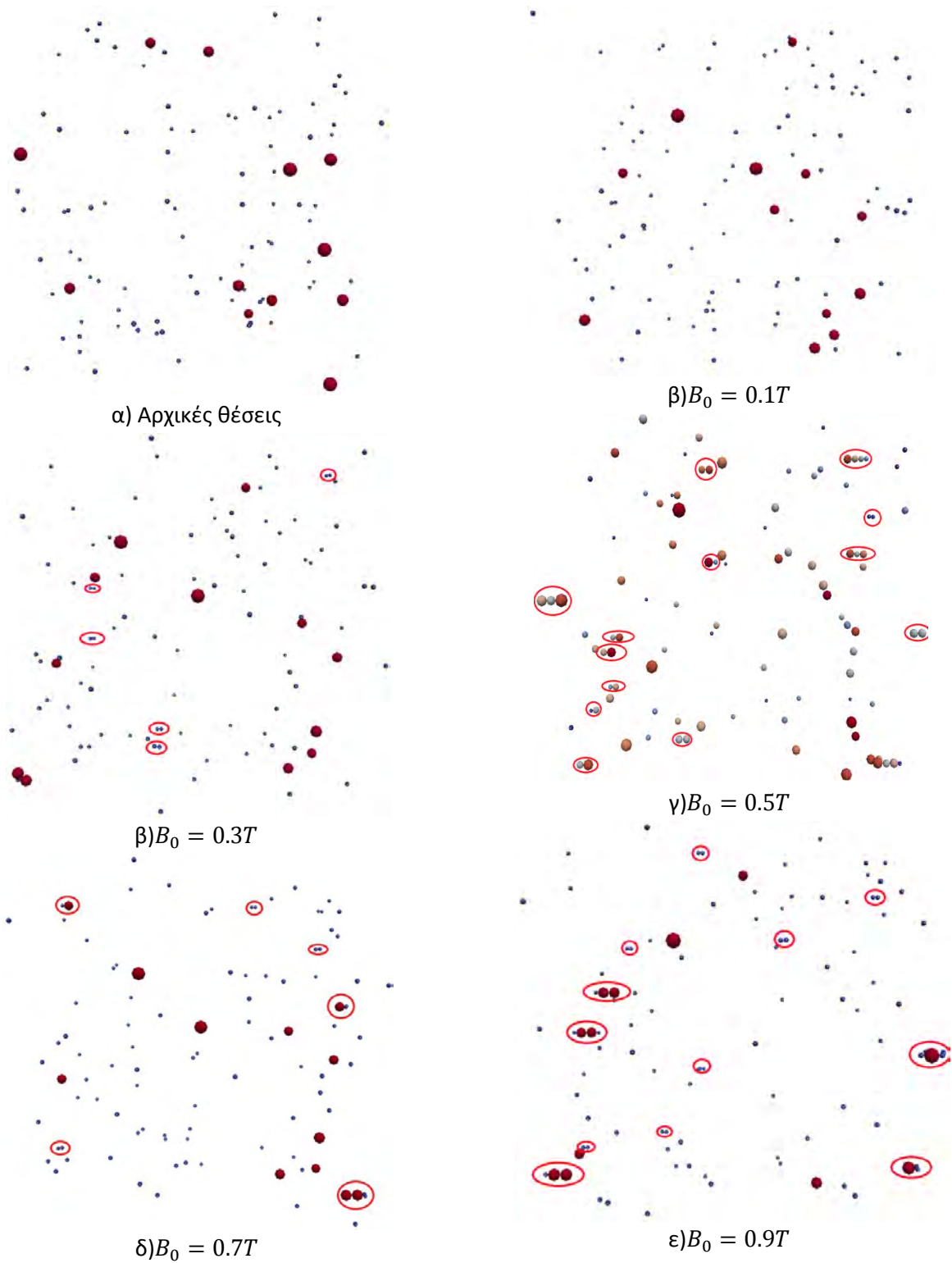
Σε αυτό το υποκεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων για την επίδραση του μαγνητικού πεδίου στη συσσωμάτωση νανοσωματιδίων σε μη-νευτωνικό ρευστό. Για τον σκοπό αυτό, έγιναν προσομοιώσεις κάτω από διαφορετικά σταθερά μαγνητικά πεδία εντάσεως από $B_0 = 0.1T$ έως $B_0 = 0.9T$ με βήμα αύξησης $0.1T$ για συγκεντρώσεις σωματιδίων $1.125mg/ml$ και $4.5mg/ml$ με $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 1$ και για συγκέντρωση $1.125mg/ml$ με $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 5$. Στα Σχήματα 6.27α, 6.28α και 6.29α παρουσιάζονται οι αρχικές θέσεις των σωματιδίων, ενώ από β έως ζ στα παραπάνω σχήματα τα συσσωματώματα τα οποία έχουν δημιουργηθεί κατά την ολοκλήρωση της διαδικασίας συσσωμάτωσης κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου.



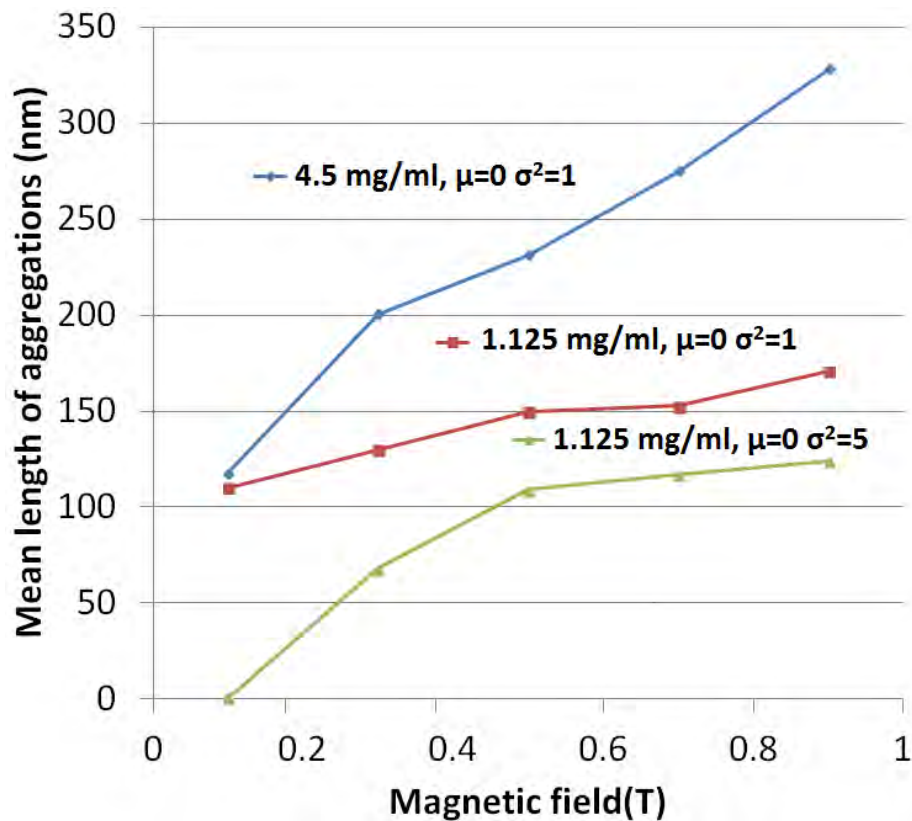
Σχήμα 6.27: Συσσωματώματα νανοσωματιδίων κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μαγνητικού πεδίου για συγκέντρωση $1.125mg/ml$ με $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 1$ (σε κόκκινο κύκλο παρουσιάζονται τα συσσωματώματα)



Σχήμα 6.28: Συσσωματώματα νανοσωματιδίων κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μαγνητικού πεδίου για συγκέντρωση $4.5mg/ml$ με $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 1$ (σε κόκκινο κύκλο παρουσιάζονται τα συσσωματώματα)



Σχήμα 6.29: Συσσωματώματα νανοσωματιδίων κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μαγνητικού πεδίου για συγκέντρωση $1.125mg/ml$ με $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 5$ (σε κόκκινο κύκλο παρουσιάζονται τα συσσωματώματα)



Σχήμα 6.30: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις και δύο διαφορετικές κατανομές διαμέτρων των σωματιδίων.

Το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων για όλες τις συγκεντρώσεις και κατανομές διαμέτρων των σωματιδίων για όλα τα μαγνητικά πεδία παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.30. Σε όλες τις περιπτώσεις, η αύξηση της έντασης του μαγνητικού πεδίου οδηγεί στην αύξηση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων καθώς υπάρχει αυξημένη αλληλεπίδραση μεταξύ των σωματιδίων. Χαμηλές τιμές της έντασης του μαγνητικού πεδίου ($B_0 = 0.1T$) προκαλούν μικρές διαφορές μεταξύ διαφορετικών συγκεντρώσεων ($1.125mg/ml$ και $4.5mg/ml$) με ίδια κατανομή διαμέτρου των σωματιδίων. Η αύξηση όμως της έντασης του μαγνητικού πεδίου ($B_0 > 0.3T$) δημιουργεί μεγάλες διαφορές ανάμεσα στις συγκεντρώσεις και αυτό διότι όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση τόσο πιο κοντά είναι τα σωματίδια με αποτέλεσμα να είναι ευκολότερο να αλληλεπιδράσουν και να δημιουργήσουν συσσωμάτωμα.

Η αλλαγή της κατανομής της διαμέτρου των σωματιδίων από $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 1$ σε $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 5$ στη συγκέντρωση $1.125mg/ml$ έχει ως αποτέλεσμα την διαφορετική εξέλιξη στην αύξηση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων. Όταν η τιμή της έντασης του μαγνητικού πεδίου είναι $B_0 = 0.1T$, κανένα συσσωμάτωμα δεν παρατηρείται στην κατανομή με $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 5$. Η αύξηση του μαγνητικού πεδίου σε $B_0 = 0.3T$ και $0.5T$ οδηγεί σε απότομη αύξηση του μέσου μήκους σε σχέση με την κατανομή $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 1$ και αυτό διότι αυτές οι τιμές της έντασης του μαγνητικού πεδίου είναι

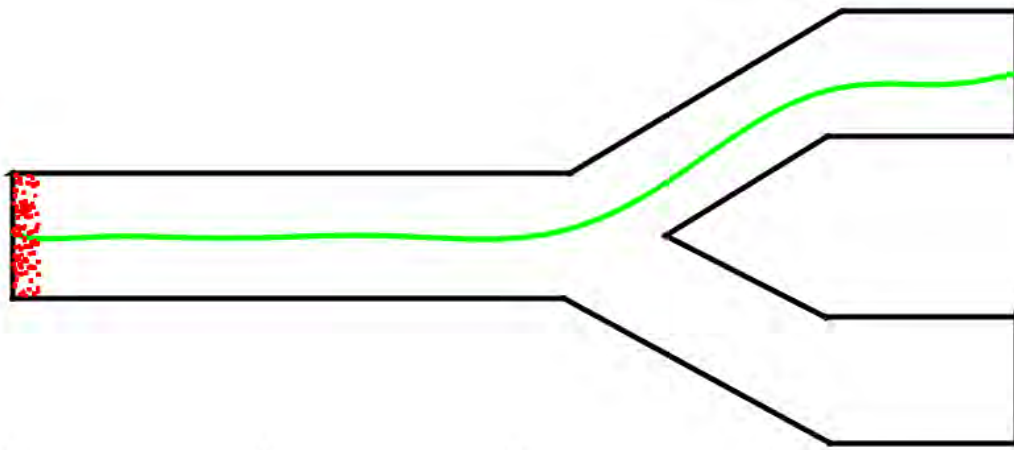
ικανές να ενεργοποιήσουν τα μεγάλα σωματίδια να αλληλεπιδράσουν με τα μικρότερα. Για τιμές μεγαλύτερες από $B_0 > 0.5T$ και στις δύο κατανομές η αύξηση του μέσου μήκους είναι σχεδόν ίδια. Το μέσο μήκος του συσσωματώματος είναι μεγαλύτερο στην κατανομή $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 1$, διότι υπάρχουν και σωματίδια με μεσαίες διαμέτρους σε αντίθεση με την κατανομή $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 5$, όπου υπάρχουν μόνο μικρά και μεγάλα σωματίδια. Η διαφορά αυτή είναι κρίσιμη, καθώς τα σωματίδια με μεσαίες διαμέτρους αλληλεπιδρούν σε μεγαλύτερες αποστάσεις σε σχέση με τα μικρά σωματίδια. Για αυτό τον λόγο, το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων είναι μεγαλύτερο στην κατανομή $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 1$ σε σχέση με την κατανομή $\mu = 0$ και $\sigma^2 = 5$.

Μέρος των αποτελεσμάτων του Κεφαλαίου 6 είναι δημοσιευμένα στις εργασίες (Lampropoulos et al., 2015),(Karvelas et al., 2017a),(Karvelas, Karakasidis, & Sarris, 2018).

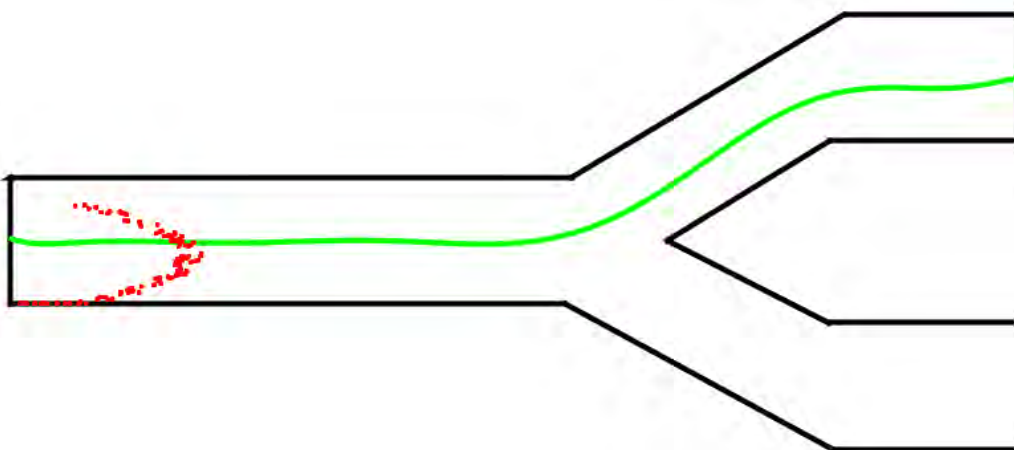
7. ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΟΔΗΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ

Στο κεφάλαιο αυτό, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τη χρήση του αναπτυχθέντος μοντέλου για την οδήγηση σωματιδίων σε συγκεκριμένες περιοχές με τη χρήση της κατάλληλης βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου.

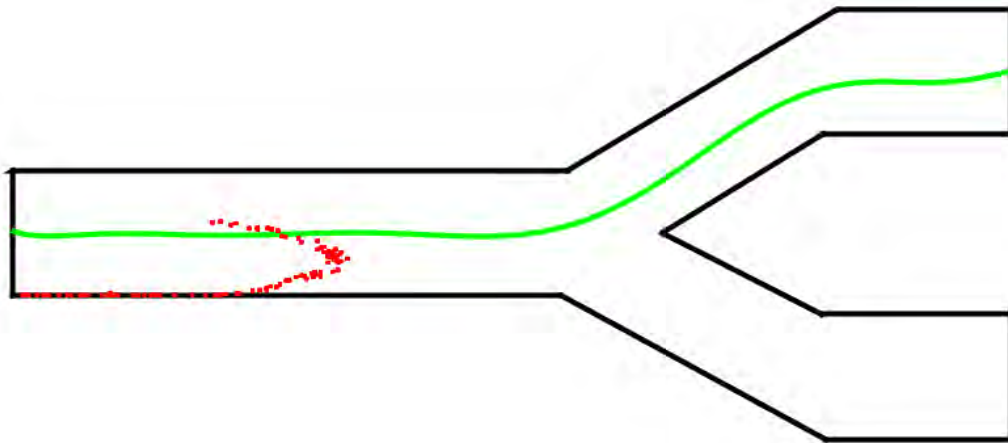
Η οδήγηση σωματιδίων γίνεται με τη χρήση του υπολογιστικού μοντέλου το οποίο βασίζεται στον κώδικα ανοικτού λογισμικού *OpenFOAM* συνδυαστικά με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης *CMA*. Αρχικά, επιλύεται το πεδίο ροής. Στη συνέχεια, η διακριτή φάση της προσομοίωσης ξεκινά με τον συνδυασμό των μεθόδων *DEM* και *CMA*. Πρώτα, η μέθοδος *CMA* παρέχει στη μέθοδο *DEM* τυχαίες τιμές έντασης της κλίσης του μαγνητικού πεδίου μέσα από ένα προδιαγεγραμμένο εύρος τιμών. Μετά, η μέθοδος *DEM* βρίσκει τις θέσεις των σωματιδίων για ένα συγκεκριμένο χρόνο και ελέγχει την απόσταση που έχουν αυτά από την επιθυμητή τροχιά που έχει προοριστεί. Η μέθοδος *CMA* χρησιμοποιείται για τη μείωση της απόστασης των σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά και παρέχει ξανά καινούργιες τιμές της κλίσης του μαγνητικού πεδίου, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7.1.



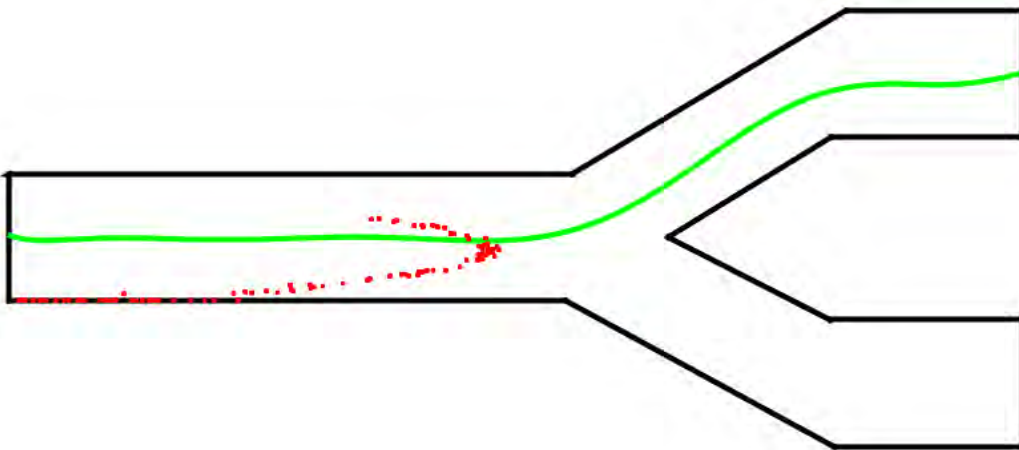
α) Αρχικές θέσεις



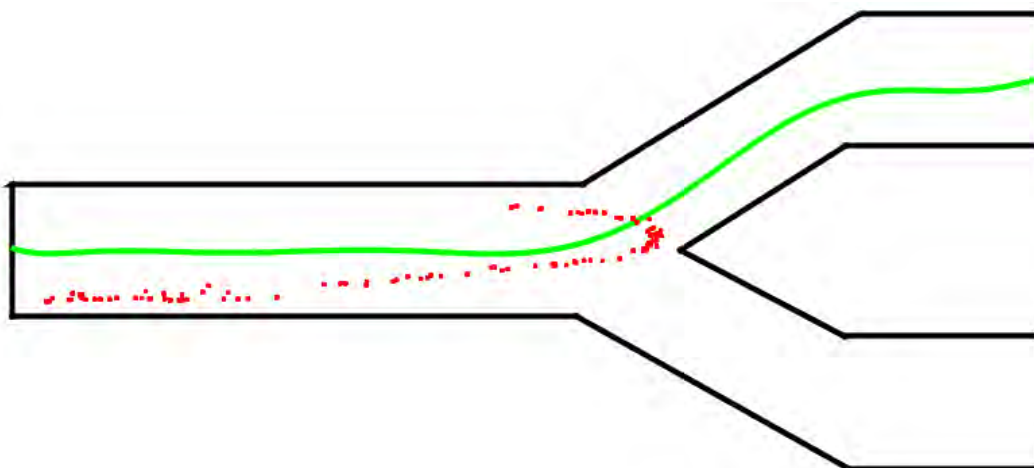
β) $t = 0.2 \text{ s}$



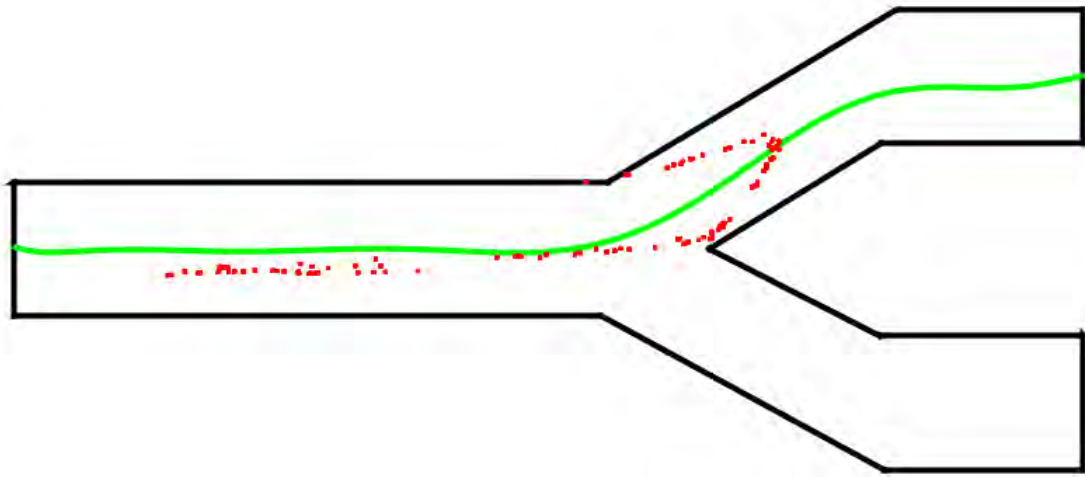
γ) $t = 0.4 \text{ s}$



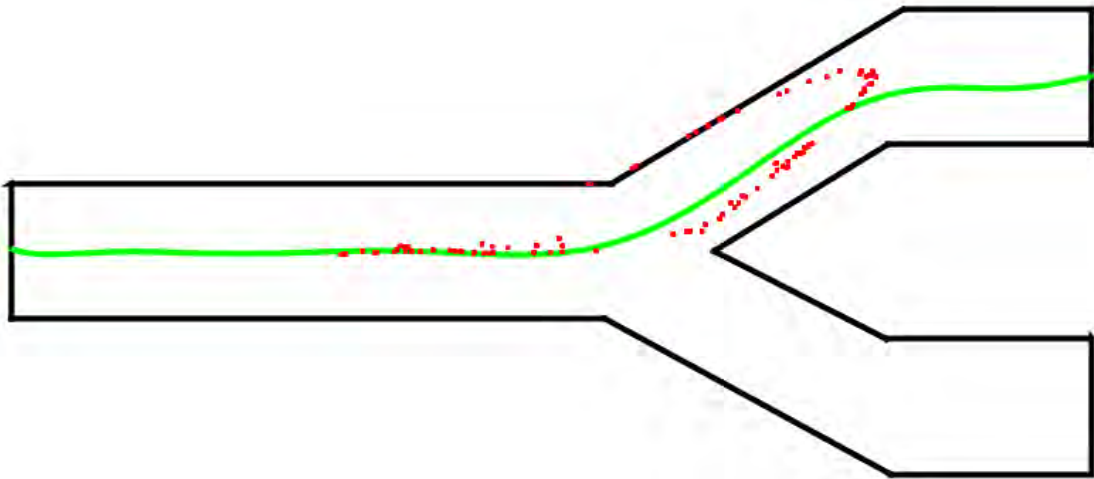
δ) $t = 0.6 \text{ s}$



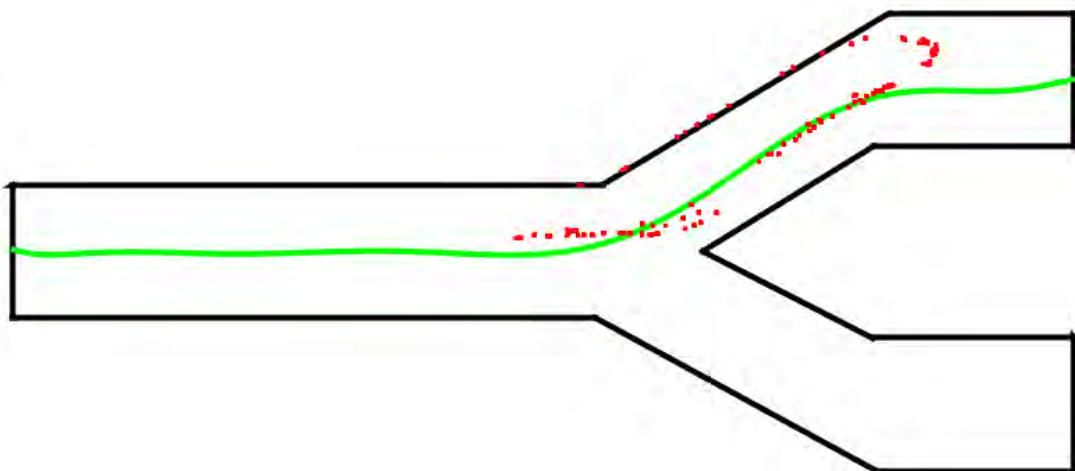
ε) $t = 0.8 \text{ s}$



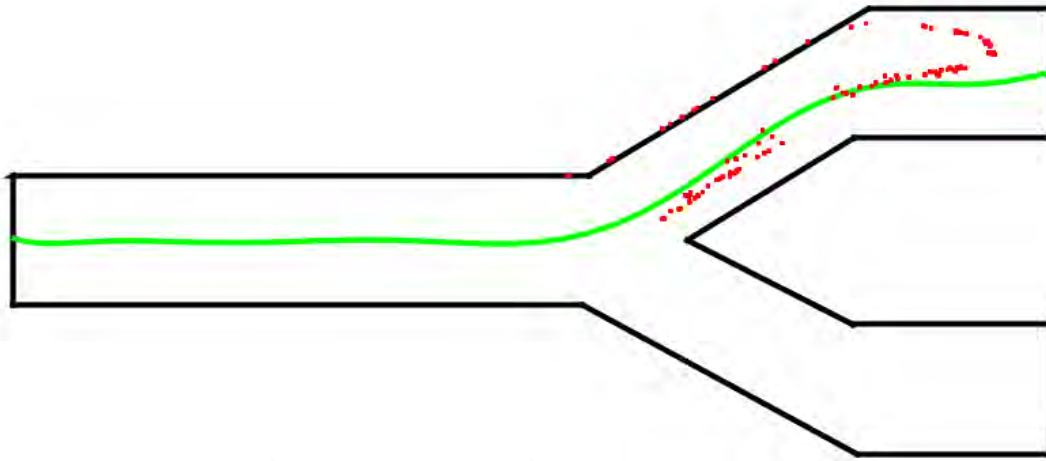
στ) $t = 1 \text{ s}$



η) $t = 1.2 \text{ s}$



θ) $t = 1.4 \text{ s}$

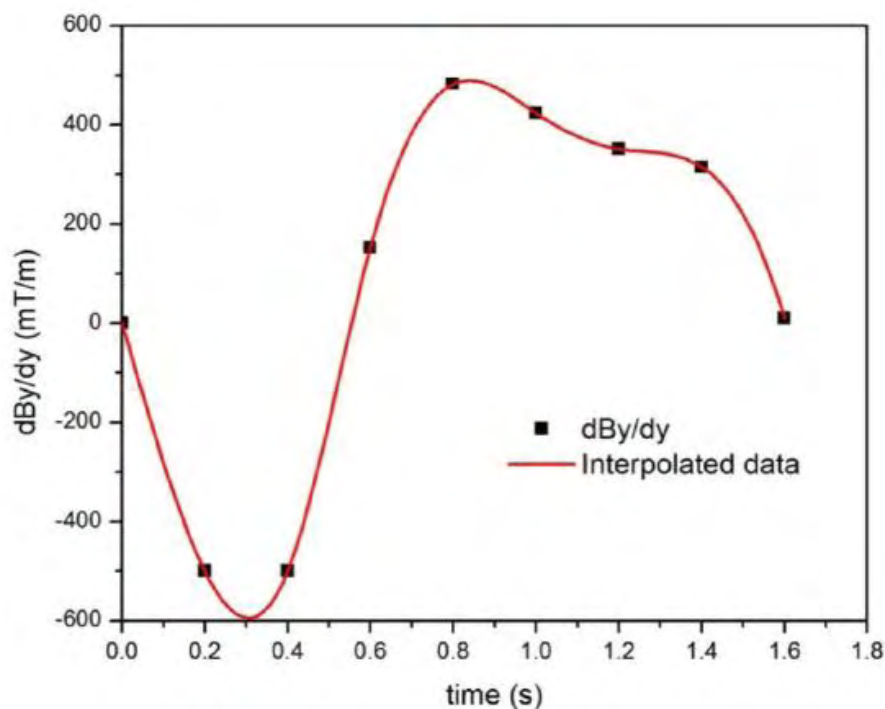


ι) $t = 1.6 \text{ s}$

Σχήμα 7.1: Επιθυμητή τροχιά (πράσινο χρώμα) και θέσεις των σωματιδίων σε κάθε χρονικό βήμα, οι οποίες λήφθηκαν από την εφαρμογή των τιμών της κλίσης του μαγνητικού πεδίου που παρουσιάζονται στο Σχήμα 7.2 (Η πράσινη γραμμή δεν υπάρχει στις προσομοιώσεις. Στις απεικονιζόμενες περιπτώσεις έχει σχεδιαστεί για επεξηγηματικούς λόγους)

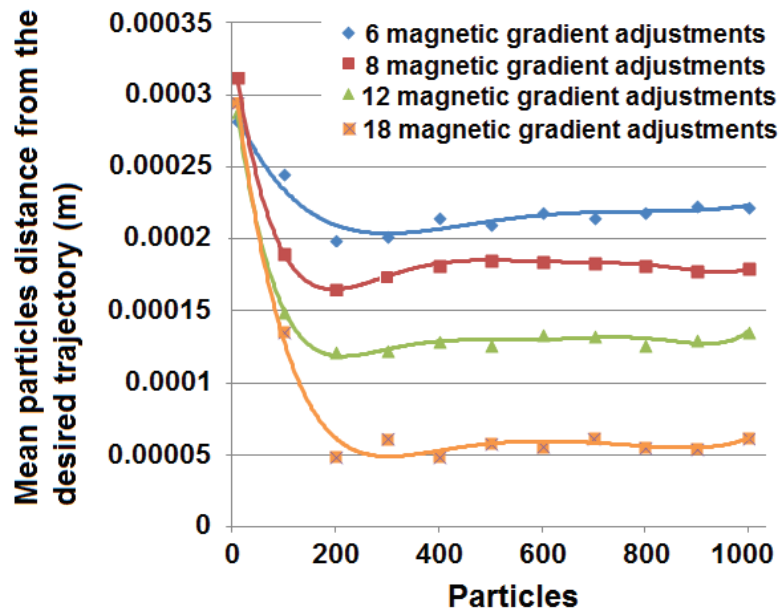
Με αυτόν τον τρόπο, οι κατάλληλες τιμές της κλίσης του μαγνητικού πεδίου βρίσκονται για την πλοήγηση των σωματιδίων στις στοχευόμενες περιοχές, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7.2, για την περίπτωση των 8 διορθώσεων. Αν όλα τα σωματίδια βρίσκονται στην επιθυμητή τροχιά, η προσομοίωση τελειώνει.

Στην παρούσα έρευνα, προσομοιώθηκαν διαφορετικές ποσότητες σωματιδίων με υδροδυναμική διάμετρο ίση με $1\mu\text{m}$. Η μελέτη καλύπτει το εύρος από 10 έως 1.000 σωματιδίων προκειμένου να εξεταστεί η επιρροή του αριθμού των σωματιδίων στην πλοήγηση. Αρχικά, όλα τα σωματίδια εισέρχονται στο κανάλι από τυχαίες θέσεις της εισόδου. Οι προσομοιώσεις εκτελούνται υπό ομοιόμορφο εγκάρσιο μαγνητικό πεδίο $B_0 = 1T$. Το εύρος των τιμών της κλίσης του μαγνητικού πεδίου έχει προοριστεί και είναι $\pm 500 \text{ mT/m}$.



Σχήμα 7.2: Τιμές κλίσεων της έντασης του μαγνητικού πεδίου που προβλέφθηκαν από τη μέθοδο CMA για την οδήγηση των σωματιδίων στο Σχήμα 7.1

Η υπολογιστική μέθοδος οδήγησης σωματιδίων δοκιμάστηκε σε σειρές προσομοιώσεων με διαφορετικούς αριθμούς των μεταβολών βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου για την αξιολόγηση του αριθμού των μεταβολών (διορθώσεων) στην πλοήγηση των σωματιδίων. Τέσσερα σενάρια διαφορετικού αριθμού διορθώσεων της κλίσης του μαγνητικού πεδίου προσομοιώθηκαν. Η απόσταση του κέντρου των σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά μετράται ακριβώς τη στιγμή που τα σωματίδια εξέρχονται από τη γεωμετρία. Ο μέσος όρος της απόστασης όλων των σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά είναι αντιπροσωπευτικό δείγμα της απόκλισής τους από την επιθυμητή τροχιά. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 7.3, η αύξηση του αριθμού των διορθώσεων της μαγνητικής βαθμίδας, έχει ως αποτέλεσμα τη βελτιστοποίηση της οδήγησης των σωματιδίων κοντά στην επιθυμητή τροχιά. Η παρατηρούμενη μείωση της απόστασης των σωματιδίων σε σχέση με την επιθυμητή τροχιά φαίνεται να παρουσιάζει μια μη γραμμική συμπεριφορά ως συνάρτηση του αριθμού των διορθώσεων της μαγνητικής βαθμίδας.

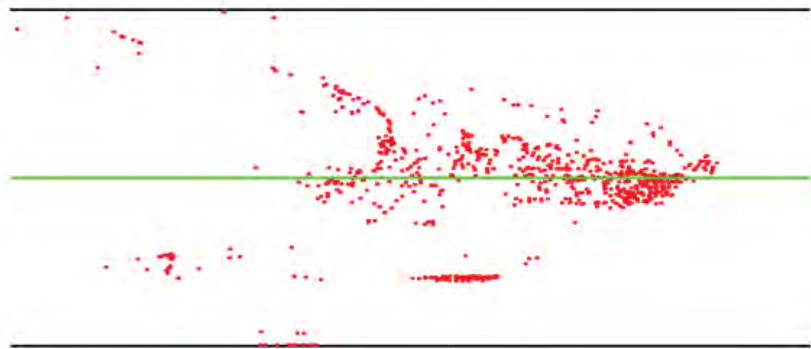


Σχήμα 7.3: Μέση απόσταση σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά για διαφορετικούς αριθμούς σωματιδίων κάτω από την επίδραση διαφορετικού αριθμού διορθώσεων του μαγνητικού πεδίου.

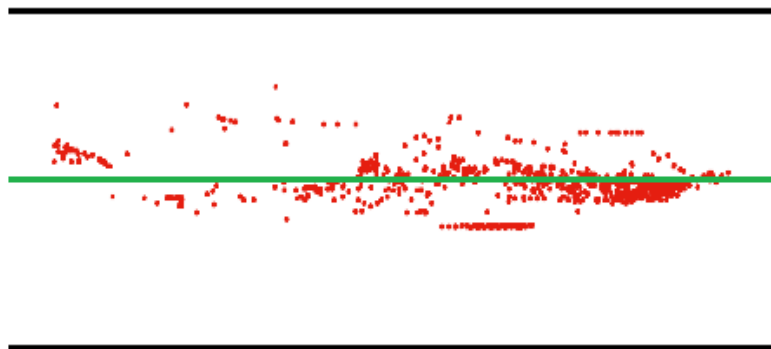
Στο ίδιο σχήμα μπορούμε να δούμε ότι ο αριθμός των σωματιδίων επηρεάζει την απόκλισή τους από την επιθυμητή τροχιά. Όπως μπορούμε να δούμε για μικρό αριθμό σωματιδίων, π.χ. 10 σωματίδια, η αύξηση του πλήθους των αλλαγών της μαγνητικής βαθμίδας έχει σχεδόν ασήμαντο ρόλο. Αυτό είναι σύμφωνο με τα προηγούμενα ευρήματα (Karvelas et al., 2017a) και συνδέεται με τη μαγνητική ροπή των σωματιδίων. Όσο ο αριθμός των σωματιδίων αυξάνεται, μπορούν να σχηματιστούν πιο εύκολα συσσωματώματα υπό την επίδραση του σταθερού μαγνητικού πεδίου και έτσι τα σωματίδια μπορούν να οδηγηθούν ευκολότερα κάτω από την επίδραση της κλίσης του μαγνητικού πεδίου. Κατά συνέπεια, ο μικρός αριθμός σωματιδίων π.χ. 10 σωματίδια, είναι πιο δύσκολο να οδηγηθεί κατά μήκος της επιθυμητής τροχιάς από ό,τι στην περίπτωση των 1.000 σωματιδίων. Επιπλέον, μπορούμε να δούμε στο Σχήμα 7.3 ότι ο αλγόριθμος CMA μπορεί οδηγήσει σχεδόν με την ίδια απόκλιση από την τροχιά όλα τα σωματίδια, όταν ο αριθμός των σωματιδίων που προσομοιώνεται είναι μεγαλύτερος από 200.

Ο αυξανόμενος αριθμός διορθώσεων της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου κατά τη ροή των σωματιδίων από την είσοδο στην έξοδο, όχι μόνο μειώνει την απόσταση των σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά αλλά φαίνεται επίσης να επηρεάζει την κατανομή των σωματιδίων στο κανάλι γύρω από την επιθυμητή τροχιά. Όπως μπορούμε να δούμε σε αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα στο Σχήμα 7.4α με 8 διορθώσεις, τα σωματίδια διανέμονται γύρω από την επιθυμητή τροχιά σε μεγαλύτερες αποστάσεις σε σύγκριση με την περίπτωση των 12 διορθώσεων της μαγνητικής βαθμίδας (Σχήμα 7.4β). Για 8 διορθώσεις (Σχήμα 7.4α), μπορούν να βρεθούν πολλά σωματίδια και συσσωματώσεις σχεδόν παντού κοντά στην έξοδο του καναλιού. Στην περίπτωση των 12 διορθώσεων, τα σωματίδια έχουν αρχίσει να μαζεύονται κοντά στην επιθυμητή τροχιά εξαιτίας του αυξημένου αριθμού των διορθώσεων της μαγνητικής βαθμίδας. Στην περίπτωση των 18

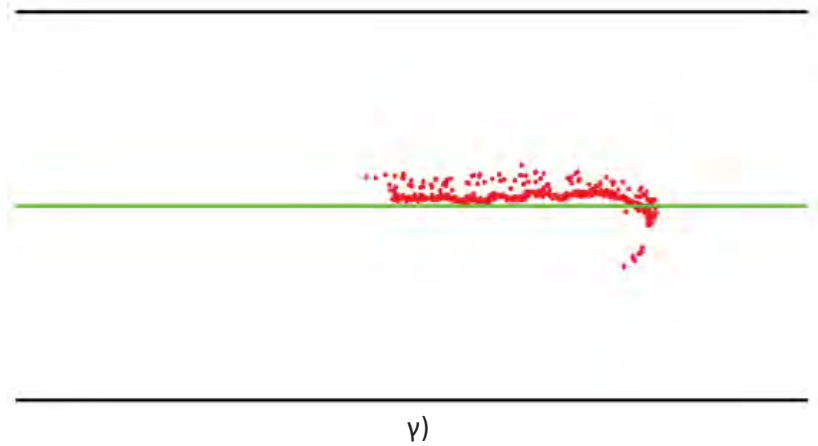
διορθώσεων της μαγνητικής βαθμίδας, κατά τη διάρκεια της οδήγησης παρατηρείται μία μόνο αλυσίδα που αποτελείται από σχεδόν όλα τα σωματίδια και μόνο μερικά μεμονωμένα σωματίδια βρίσκονται κοντά στην επιλεγμένη τροχιά κοντά στην έξοδο του καναλιού (Σχήμα 7.4γ). Η αποτελεσματικότητα της υπολογιστικής μεθόδου οδήγησης σωματιδίων βελτιστοποιείται με την αύξηση του αριθμού των διορθώσεων της κλίσης του μαγνητικού πεδίου. Το πλήθος των σωματιδίων και η απόστασή τους από την επιθυμητή τροχιά απεικονίζεται στο Σχήμα 7.5.



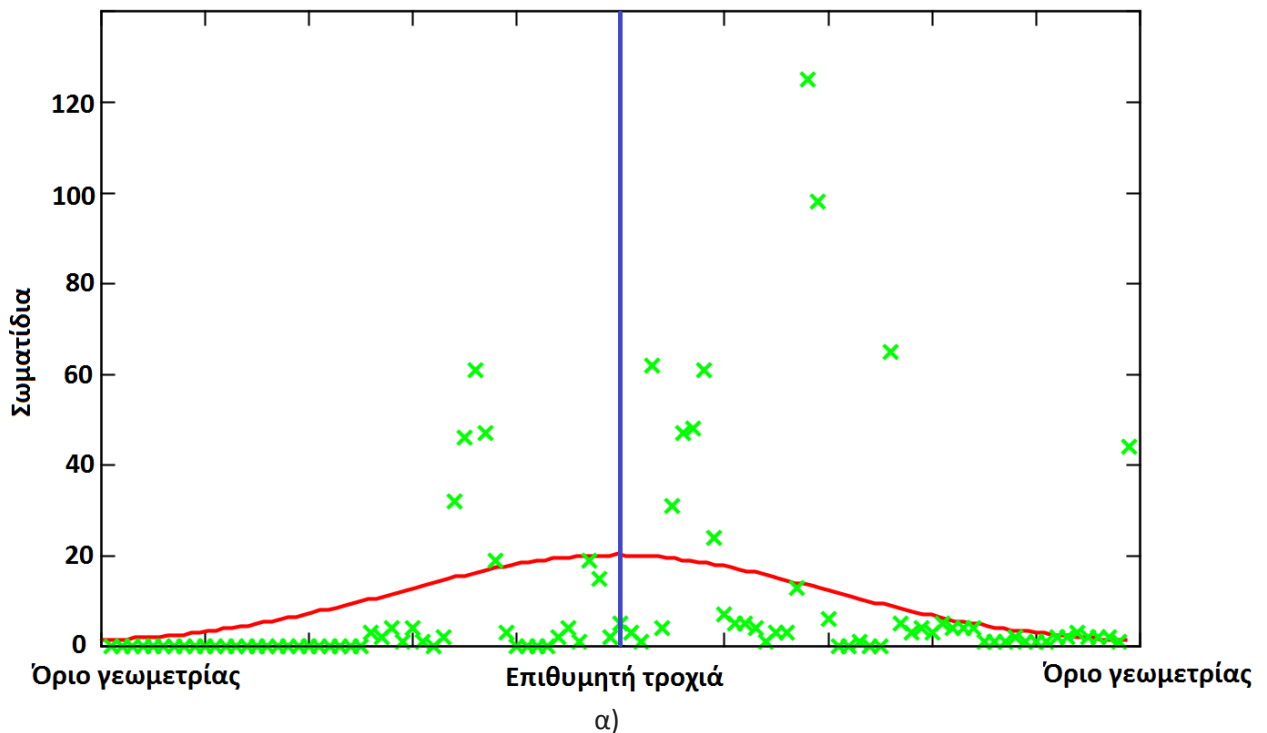
α)

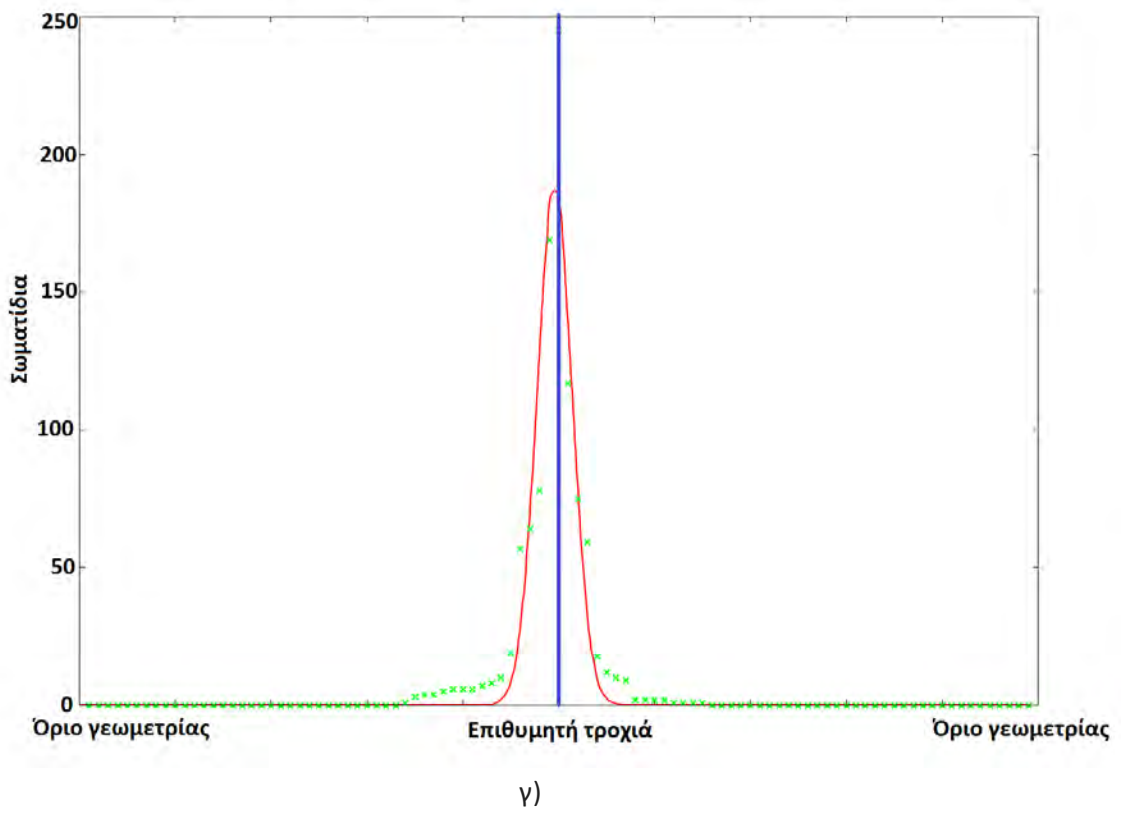
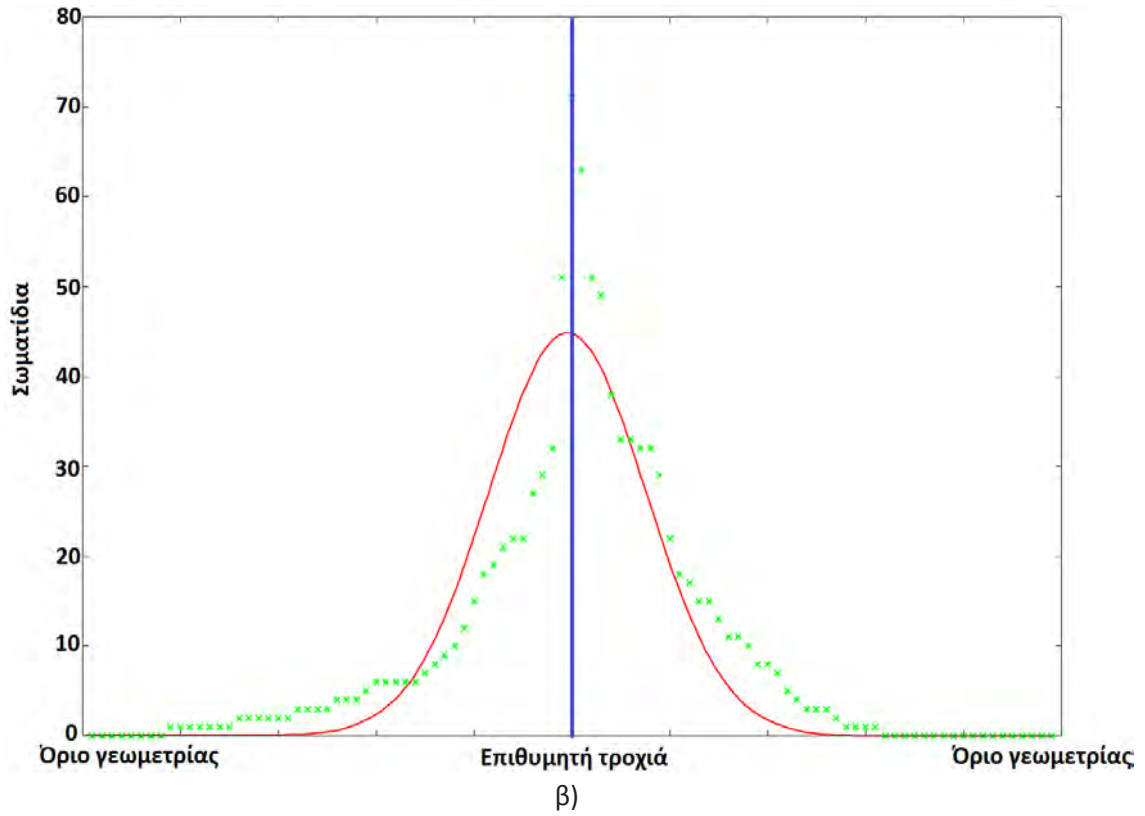


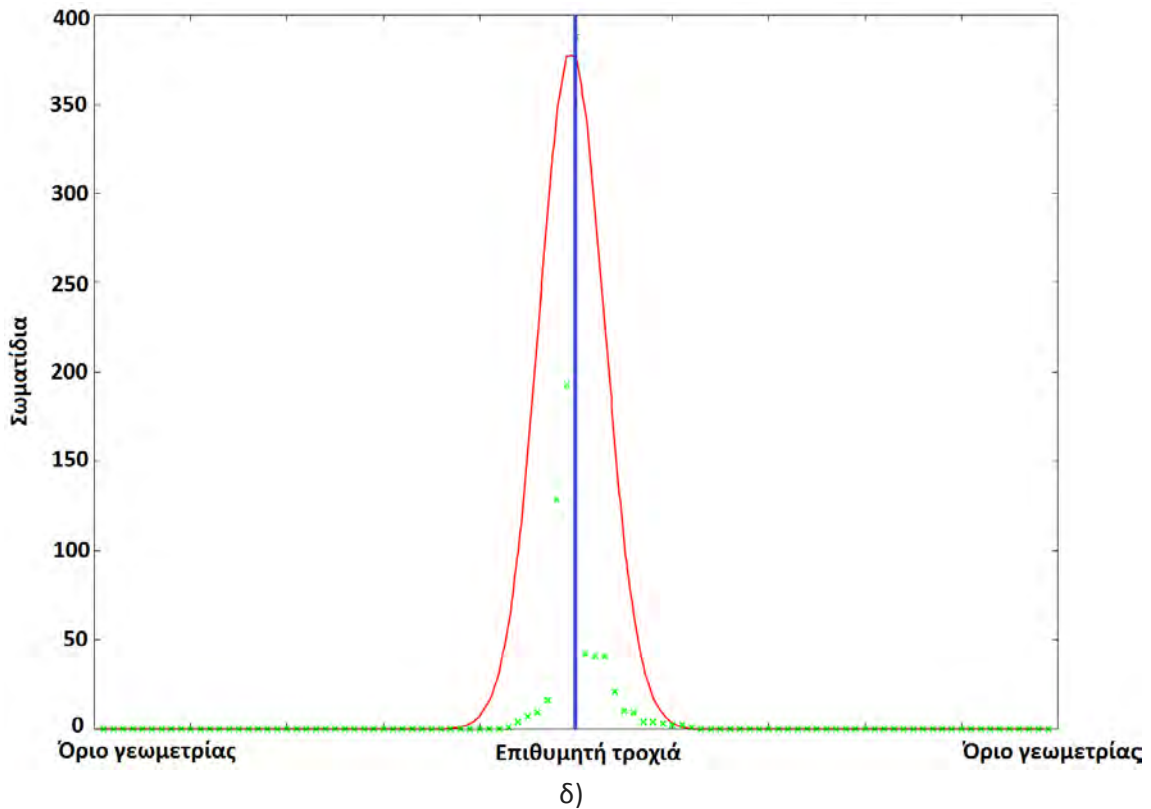
β)



Σχήμα 7.4 : Στιγμιότυπα κατανομής σωματιδίων κοντά στην έξοδο α) 8 προσαρμογές της μαγνητικής βαθμίδας, β) 12 προσαρμογές της μαγνητικής βαθμίδας και γ) 18 προσαρμογές της μαγνητικής βαθμίδας. Οι εξωτερικές γραμμές (μαύρο χρώμα) απεικονίζουν τα όρια (τοιχώματα), ενώ η μεσαία γραμμή (πράσινο χρώμα) την επιθυμητή τροχιά (Η πράσινη γραμμή δεν υπάρχει στις προσομοιώσεις. Στις απεικονιζόμενες περιπτώσεις έχει σχεδιαστεί για επεξηγηματικούς λόγους)

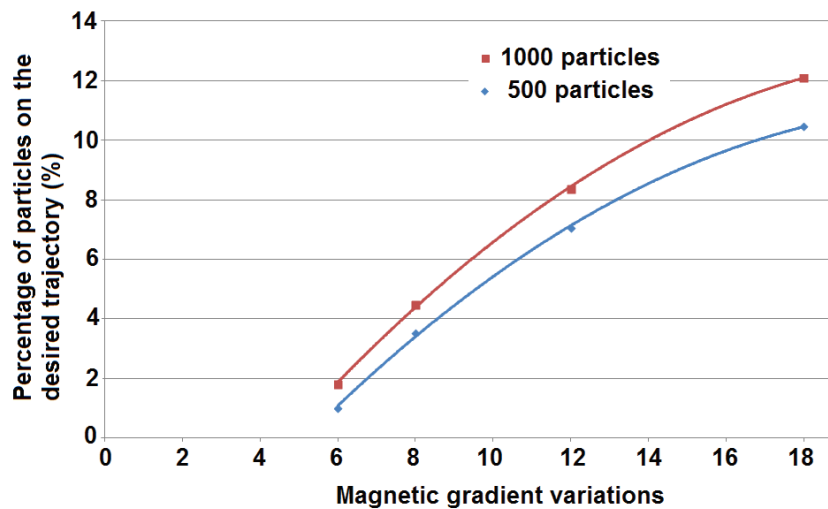






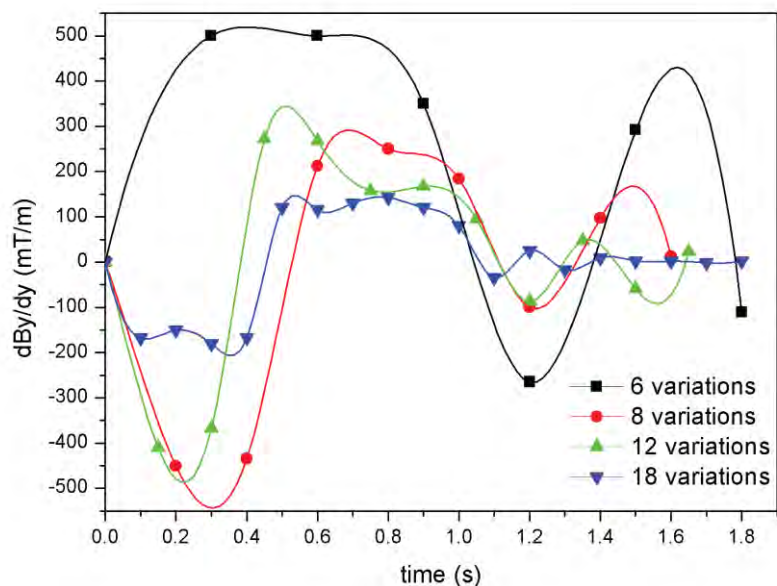
Σχήμα 7.5: Κατανομές σωματιδίων γύρω από την επιθυμητή τροχιά για α) 6 αλλαγές τις μαγνητικής βαθμίδας β) 8 αλλαγές τις μαγνητικής βαθμίδας β) 12 αλλαγές τις μαγνητικής βαθμίδας και δ) 18 αλλαγές τις μαγνητικής βαθμίδας (Η μπλέ γραμμή δεν υπάρχει στις προσομοιώσεις. Στις απεικονιζόμενες περιπτώσεις έχει σχεδιαστεί για επεξηγηματικούς λόγους)

Ένα σημαντικό ποσοτικό αποτέλεσμα δίνεται στο Σχήμα 7.6 όπου το ποσοστό σωματιδίων που μπορεί να βρεθεί σε απόσταση $\pm d_i$ γύρω από την επιλεγμένη θέση της επιθυμητής τροχιάς σε σχέση με τον αριθμό των διορθώσεων της κλίσης του μαγνητικού πεδίου. Παρατηρείται σχεδόν γραμμική αύξηση του αριθμού των σωματιδίων με την αύξηση των διορθώσεων της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου (άνω των 8). Επιπλέον, καθώς ο αριθμός σωματιδίων αυξάνεται, περισσότερα σωματίδια μπορούν να βρεθούν κοντά στην επιθυμητή τροχιά, εξαιτίας της αυξανόμενης συγκέντρωσης των σωματιδίων μέσα στα κανάλια. Έτσι, το ποσοστό των σωματιδίων που βρίσκεται σε απόσταση $\pm d_i$ γύρω από την επιθυμητή τροχιά αναμένεται να είναι αρκετά μεγάλο σε ένα περιβάλλον πραγματικής οδήγησης σωματιδίων, αφού στην πραγματικότητα θα χρησιμοποιηθούν δισεκατομμύρια σωματίδια.



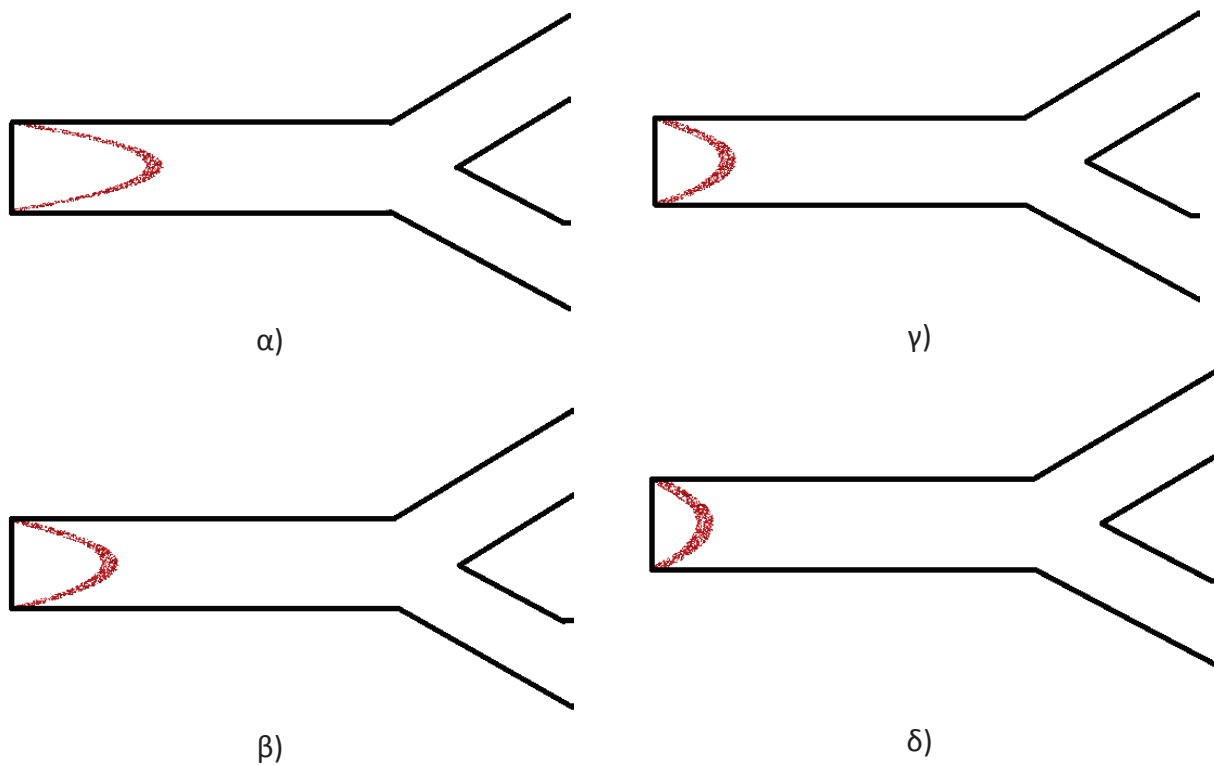
Σχήμα 7.6: Ποσοστό σωματιδίων στην επιθυμητή τροχιά σε σχέση με τον αριθμό διορθώσεων της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου.

Όσο ο αριθμός των διορθώσεων της μαγνητικής βαθμίδας αυξάνεται (όσο περνάει ο χρόνος), η οδήγηση των σωματιδίων βελτιστοποιείται και το εύρος της απόλυτης τιμής του μεγέθους της κλίσης του μαγνητικού πεδίου μειώνεται, όπως φαίνεται στο Σχήμα 7.7. Μπορούμε να δούμε καθαρά ότι στην περίπτωση των 6 διορθώσεων εφαρμόζεται ένα εύρος $\pm 500mT/m$, ενώ στην περίπτωση των 18 διορθώσεων της κλίσης του μαγνητικού πεδίου το εύρος των τιμών που χρησιμοποιήθηκε είναι μικρότερο από το μισό, δηλαδή $\pm 200mT/m$. Το εύρος της κλίσης του μαγνητικού πεδίου που χρησιμοποιείται, στις περιπτώσεις με 8 και 12 διορθώσεις είναι ± 450 και $\pm 400mT/m$, αντίστοιχα. Έτσι, αυξάνοντας τον αριθμό των διορθώσεων της κλίσης του μαγνητικού πεδίου η εφαρμοσμένη κλίμακα κλίσεων μειώνεται σημαντικά (περίπου 250% στην περίπτωση των 18 προσαρμογών σε σύγκριση με το περίπτωση 6 προσαρμογών) και συνεπώς χρειάζονται λιγότεροι πόροι για την πλοήγηση.

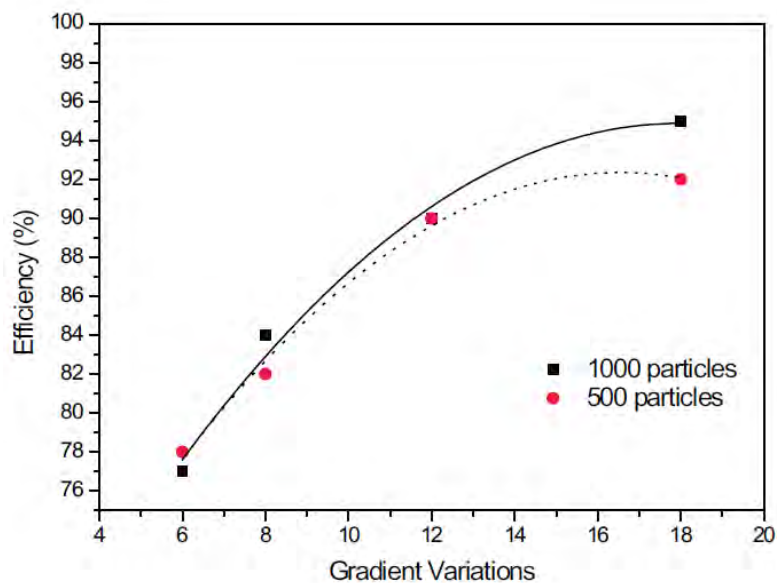


Σχήμα 7.7: Κατανομή του μεγέθους της μαγνητικής βαθμίδας στον χρόνο για διαφορετικές διορθώσεις του μαγνητικού πεδίου. Για τις συνεχές γραμμές έχει επιλεχτεί η παρεμβολή spline.

Στην περίπτωση των 6 διορθώσεων, οι μαγνητικές κλίσεις που έχουν προβλεφθεί από τη μέθοδο *CMA* βρίσκονται σε θετικό εύρος τιμών για το πρώτο δευτερόλεπτο της προσομοίωσης, σε αντίθεση με τις περιπτώσεις των 8, 12 και 18 προσαρμογών. Αυτό συμβαίνει λόγω της συχνότητας όπου επιβάλλονται οι μαγνητικές κλίσεις και των θέσεων των σωματιδίων, δεδομένου ότι αυτές οι διορθώσεις εφαρμόζονται σε διαφορετικούς χρόνους. Σε κάθε σενάριο, τα σωματίδια βρίσκονται σε διαφορετικές θέσεις μέσα στο κανάλι για την πρώτη επιβολή της κλίσης του μαγνητικού πεδίου, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7.8. Όπως παρατηρείται στο σενάριο με τις 6 διορθώσεις της μαγνητικής κλίσης, τα σωματίδια έχουν προχωρήσει σχεδόν μέχρι το μέσο του κεντρικού τμήματος του καναλιού κατά την πρώτη εφαρμογή της κλίσης του μαγνητικού πεδίου. Ως αποτέλεσμα, η μαγνητική κλίση που εφαρμόζεται για να οδηγήσει τα σωματίδια πιο κοντά στην επιθυμητή τροχιά είναι η υψηλότερη μεταξύ των περιπτώσεων που προσομοιώνονται από το εύρος που έχει οριστεί. Όπως μπορούμε να δούμε στα Σχ. 7.7 (β) και (γ), τα σωματίδια, στις υπόλοιπες περιπτώσεις, βρίσκονται πιο κοντά στην είσοδο και έχουν μικρότερη εξάπλωση μέσα στον αγωγό με αποτέλεσμα να είναι ευκολότερος ο χειρισμός τους. Στις περιπτώσεις με 8 διορθώσεις ή περισσότερες, η συχνότητα των προσαρμογών φαίνεται να είναι αρκετή έτσι ώστε να εφαρμόζεται ένα τελειώς διαφορετικό προφίλ της μαγνητικής κλίσης, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7.6. Η αύξηση του αριθμού των διορθώσεων της μαγνητικής βαθμίδας οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές του μεγέθους της μαγνητικής κλίσης δεδομένου ότι μετά από κάθε διόρθωση τα σωματίδια είναι πιο κοντά στην επιθυμητή τροχιά. Η συχνότητα των αλλαγών της μαγνητικής βαθμίδας είναι η πιο σημαντική παράμετρος για αυξημένη αποτελεσματικότητα στην οδήγηση, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7.8.



Σχήμα 7.8 : Στιγμιότυπα από την θέση των σωματιδίων ακριβώς πριν από την επιβολή της κλίσης του μαγνητικού πεδίου για διαφορετικές περιπτώσεις: α) 6 διορθώσεις της κλίσης του μαγνητικού πεδίου, 0.3s, β) 8 διορθώσεις της κλίσης του μαγνητικού πεδίου, 0.2s, γ) 12 διορθώσεις της κλίσης του μαγνητικού πεδίου, 0.15s, δ) 18 διορθώσεις της κλίσης του μαγνητικού πεδίου, 0.1s (Παρουσιάζεται το κομμάτι της εισόδου από τη γεωμετρία).

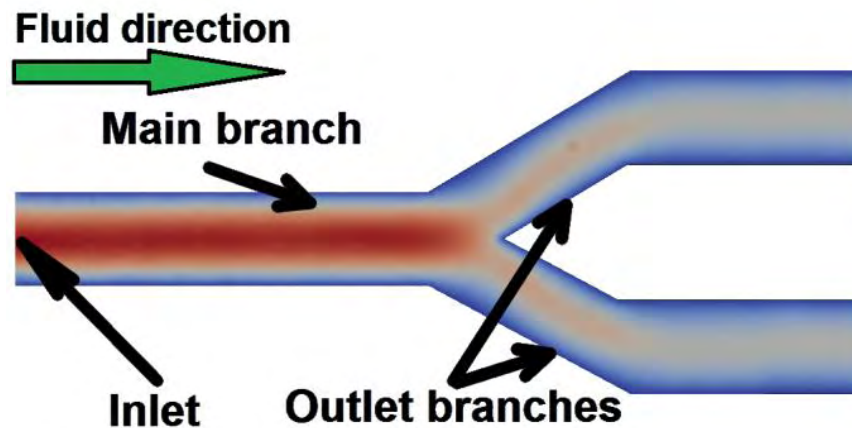


Σχήμα 7.9: Απόδοση του υπολογιστικού μοντέλου για την οδήγηση σωματιδίων στην επιθυμητή έξοδο της γεωμετρίας για διαφορετικές διορθώσεις έντασης της μαγνητικής βαθμίδας και διαφορετικού αριθμού σωματιδίων.

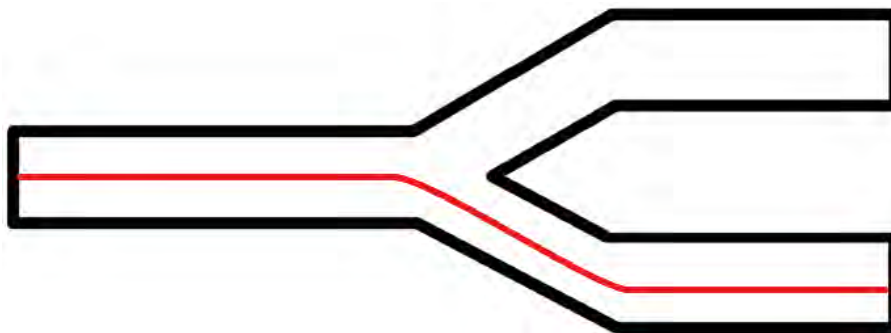
Καθώς αυξάνονται οι διορθώσεις της μαγνητικής βαθμίδας, η αποτελεσματικότητα της οδήγησης των σωματιδίων στο σωστό κανάλι εξόδου γίνεται όλο και μεγαλύτερη, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7.9. Για 6 διορθώσεις μαγνητικής κλίσης μόνο το 75% των προσομοιωμένων σωματιδίων ακολουθούν την επιθυμητή τροχιά, ενώ για 18 προσαρμογές μαγνητικής κλίσης αυτή η αποτελεσματικότητα μπορεί να υπερβαίνει το 90%. Παρατηρείται επίσης ότι για κάθε αριθμό προσομοιωμένων σωματιδίων υπάρχει ένα όριο στην απόδοση της οδήγησης όσο αυξάνεται ο αριθμός των διορθώσεων της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου. Αυτό συνδέεται με τη διαδικασία συσσωμάτωσης, όπου μεμονωμένα σωματίδια τα οποία κινούνται αργά παγιδεύονται στα τοιχώματα, δεν μπορούν να κάνουν συσσωματώματα με άλλα σωματίδια και δεν μπορούν να ακολουθήσουν την πλειοψηφία των σωματιδίων κατά την οδήγηση.

Για την εξακρίβωση της επίδρασης της έντασης της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου στην οδήγηση των σωματιδίων προς τις επιθυμητές περιοχές, έγιναν 5 προσομοιώσεις με διαφορετικό εύρος τιμών από $\pm 100mT/m$ έως $\pm 500mT/m$ με βήμα αύξησης $\pm 100mT/m$. Σε όλες τις προσομοιώσεις επιβάλλονται 18 αλλαγές της κλίσης του μαγνητικού πεδίου. Οι προσομοιώσεις έγιναν σε γεωμετρία με μορφή-Y, η οποία αποτελείται από μία είσοδο και δύο εξόδους και απεικονίζεται στο Σχήμα 7.10. Η μοναδική είσοδος του ρευστού είναι από την αριστερή μεριά, ενώ από τη δεξιά μεριά βρίσκονται οι δύο εξοδοί του ρευστού. Η γωνία ανάμεσα στις δύο εξόδους είναι 60° . Οι διάμετροι σε όλο το εύρος του αγωγού είναι $2.5mm$ και το μήκος του της γεωμετρίας είναι $37mm$. Η ταχύτητα του ρευστού είναι $12.2mm/s$ στον κύριο κλάδο της γεωμετρίας και $6.1mm/s$ στους αγωγούς εξόδου. Η επιθυμητή τροχιά των σωματιδίων είναι προς τον κάτω αγωγό

εξόδου, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7.11. Σε όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης τα σωματίδια ήταν κάτω από την επίδραση σταθερού μαγνητικού πεδίου εντάσεως $B_0 = 1T$.



Σχήμα 7.10: Ταχύτητα ρευστού στη γεωμετρία. Μεγάλη ταχύτητα: κόκκινο χρώμα, μικρή ταχύτητα: μπλε χρώμα.

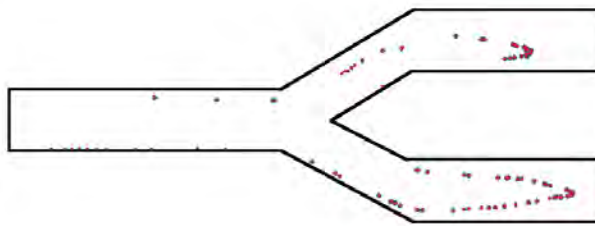


Σχήμα 7.11: Επιθυμητή τροχιά των σωματιδίων.

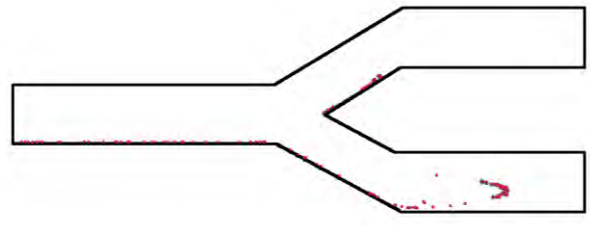
Για μέγιστες εντάσεις της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου έως $\pm 200mT/m$ δεν παρατηρείται ικανοποιητική οδήγηση των σωματιδίων, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7.12 α, β. Για μεγέθη εντάσεως της κλίσης του μαγνητικού πεδίου από $\pm 300mT/m$ και μεγαλύτερα τα σωματίδια οδηγούνται ικανοποιητικά προς την επιθυμητή περιοχή, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7.12γ,δ,ε. Η αύξηση της εντάσεως της κλίσης του μαγνητικού πεδίου οδηγεί σε αύξηση των σωματιδίων προς την επιθυμητή περιοχή, αν και υπάρχει ένα μικρό ποσοστό από σωματίδια τα οποία κολλάνε στα τοιχώματα. Το ποσοστό των σωματιδίων, τα οποία ακολουθούν την επιθυμητή τροχιά, απεικονίζεται στο Σχήμα 7.13. Μικρότερες εντάσεις της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου από $\pm 200mT/m$ μπορούν να στρέψουν μόνο ένα ποσοστό σωματιδίων λίγο μεγαλύτερο από 50%. Η αύξηση της μαγνητικής κλίσης οδηγεί σε μεγαλύτερα ποσοστά των σωματιδίων προς την επιθυμητή περιοχή. Η αύξηση αυτή είναι μεγαλύτερη για μαγνητική κλίση από $\pm 200mT/m$ σε

$\pm 300\text{mT}/\text{m}$, καθώς παρατηρείται αύξηση 17% στο ποσοστό των σωματιδίων προς την επιθυμητή περιοχή, ενώ από $\pm 300\text{mT}/\text{m}$ σε $\pm 400\text{mT}/\text{m}$ η αύξηση είναι 13%. Για μαγνητικές βαθμίδες από $\pm 400\text{mT}/\text{m}$ σε $\pm 500\text{mT}/\text{m}$ παρουσιάζεται αύξηση μόνο 4%. Μεγαλύτερες τιμές της έντασης της κλίσης του μαγνητικού πεδίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση κατά 3% των σωματιδίων προς την επιθυμητή περιοχή με αυξημένη πιθανότητα της επικόλλησης σωματιδίων στα τοιχώματα.

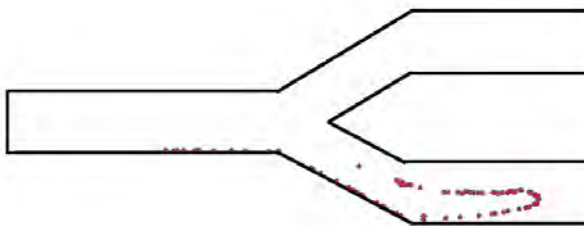
Μελετήθηκε, επίσης ο ρόλος της ταχύτητας του ρευστού και της διαμέτρου των αγωγών για την οδήγηση των σωματιδίων στις επιθυμητές περιοχές κάτω από την επιβολή 18 αλλαγών του μαγνητικού πεδίου και για εύρος μαγνητικής βαθμίδας $\pm 500\text{mT}/\text{m}$.



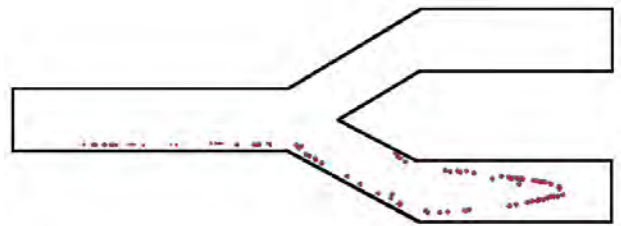
α) Μέγιστη μαγνητική κλίση : $\pm 100\text{mT}/\text{m}$



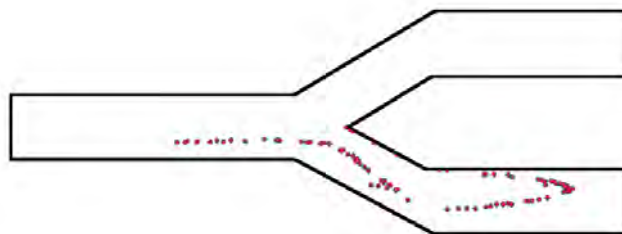
β) Μέγιστη μαγνητική κλίση : $\pm 200\text{mT}/\text{m}$



γ) Μέγιστη μαγνητική κλίση : $\pm 300\text{mT}/\text{m}$



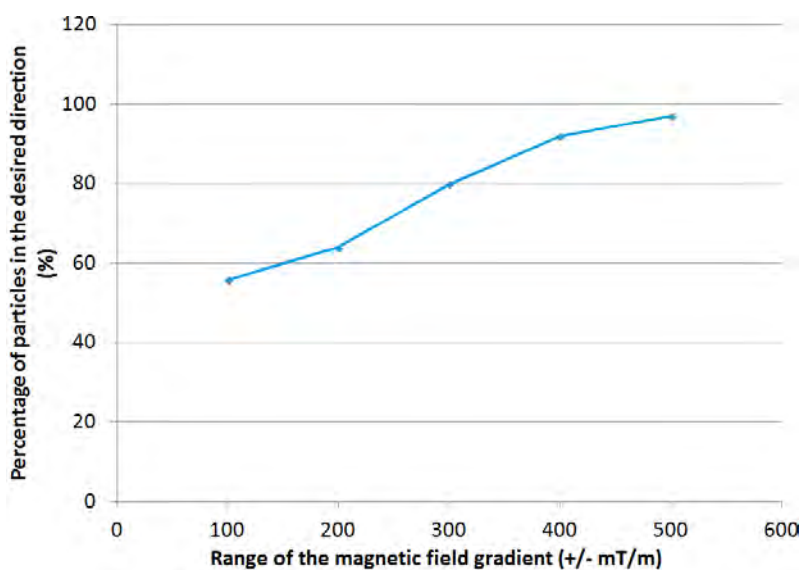
δ) Μέγιστη μαγνητική κλίση : $\pm 400\text{mT}/\text{m}$



ε) Μέγιστη μαγνητική κλίση : $\pm 500\text{mT}/\text{m}$

Σχήμα 7.12: Οδήγηση σωματιδίων (κόκκινοι κύκλοι) κάτω από διαφορετικό εύρος εντάσεως μαγνητικής κλίσης

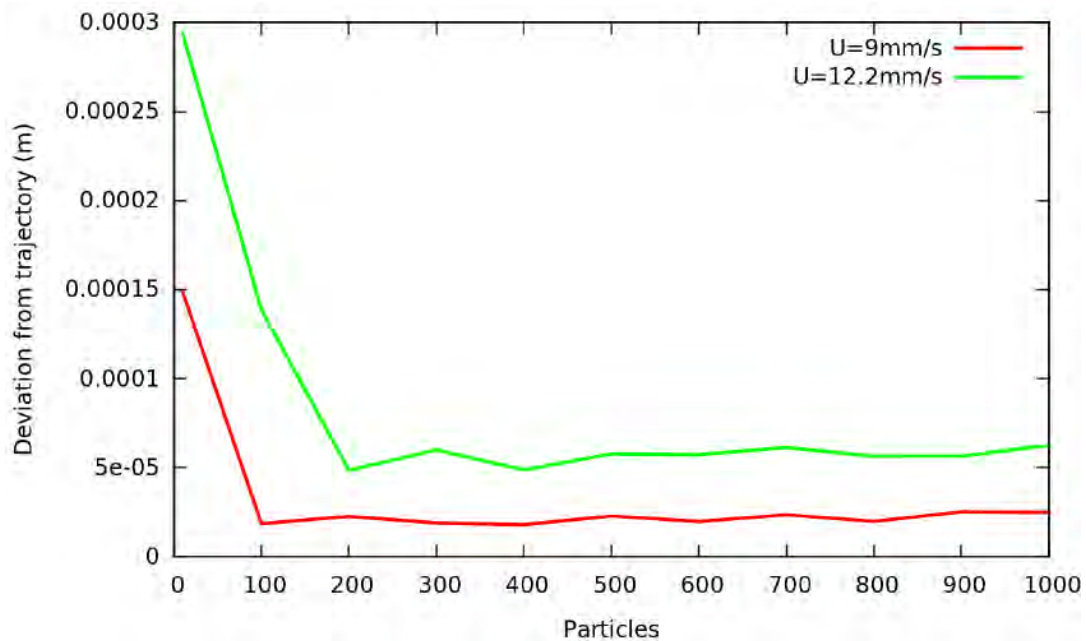
Η ταχύτητα του ρευστού παίζει σημαντικό ρόλο στην οδήγηση των σωματιδίων στις επιθυμητές περιοχές, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7.14. Μεγαλύτερες τιμές της ταχύτητας του ρευστού αναγκάζουν τα σωματίδια να απομακρυνθούν από την επιθυμητή τροχιά με αποτέλεσμα να είναι αναγκαίες μεγαλύτερες τιμές της μαγνητικής βαθμίδας αλλά και περισσότερες εναλλαγές της μαγνητικής βαθμίδας κατά τη διάρκεια της οδήγησης των σωματιδίων προς την επιθυμητή τροχιά και προς τον στόχο.



Σχήμα 7.13 : Ποσοστό σωματιδίων στην επιθυμητή περιοχή για διαφορετικό εύρος έντασης μαγνητικής κλίσης.

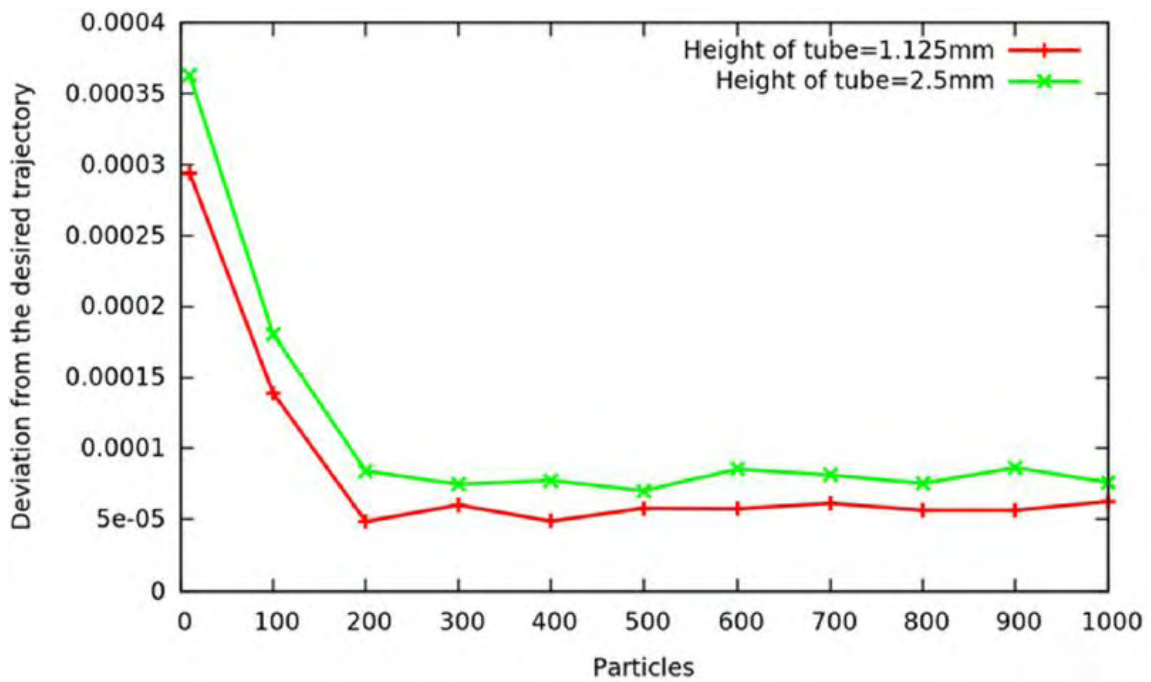
Όσο χαμηλότερη είναι η ταχύτητα του ρευστού, τόσο αποδοτικότερη είναι η οδήγηση καθώς τα σωματίδια παρουσιάζουν μικρότερη απόκλιση από την επιθυμητή τροχιά για συγκεκριμένο εύρος έντασης της μαγνητικής κλίσης.

Το παραπάνω αποτέλεσμα καταδεικνύει ότι αποτελεσματικότερη οδήγηση σωματιδίων προς τις περιοχές - στόχους που έχουν επιλεγεί επιτυγχάνεται όταν υπάρχει χαμηλότερη ταχύτητα ρευστού.



Σχήμα 7.14 : Απόκλιση σωματιδίων υπό διαφορετικές ταχύτητες ρευστού για διαφορετικό πλήθος σωματιδίων.

Η αύξηση της διαμέτρου των αγωγών επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου οδήγησης των σωματιδίων. Η προσπάθεια οδήγησης σωματιδίων σε μεγαλύτερους αγωγούς προκαλεί την αύξηση της απόκλισης των σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά, με αποτέλεσμα τη δυσχερέστερη οδήγηση των σωματιδίων, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7.15. Η μείωση στο μισό της διαμέτρου των αγωγών οδήγησε τα σωματίδια πιο κοντά στην επιθυμητή τροχιά, καθώς κινούνται σε περιορισμένο χώρο σε σχέση με τη μεγαλύτερη διάμετρο, με αποτέλεσμα να είναι αναγκαίο να καλύπτουν μικρότερες αποστάσεις σε κάθε αλλαγή της μαγνητικής βαθμίδας.



Σχήμα 7.15 : Απόκλιση σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά για δύο διαφορετικές διαμέτρους αγωγού.

Τα αποτελέσματα του Κεφαλαίου 7 είναι δημοσιευμένα στις εργασίες (Karvelas, Lampropoulos, Karakasidis, & Sarris, 2017b) (Karvelas, Lampropoulos, Papadimitriou, Karakasidis, & Sarris, 2017) (Karvelas, Lampropoulos, Karakasidis, & Sarris, 2016).

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

8.1. Γενικά Συμπεράσματα

Κατά την υλοποίηση της παρούσας διατριβής, αναπτύχθηκε ένα νέο αριθμητικό μοντέλο για τη μελέτη της διαδικασίας συσσωμάτωσης μικροσωματιδίων και νανοσωματιδίων κάτω από την επίδραση μόνιμου και βαθμωτού μαγνητικού πεδίου. Η συσσωμάτωση των σωματιδίων οδήγησε στην ανάγκη δημιουργίας ενός μοντέλου για την εύρεση του συντελεστή οπισθέλκουσας των συσσωματωμάτων κατά την κίνησή τους μέσα στο ρευστό. Τα μοντέλα αυτά εισήχθησαν στην ανοικτή βιβλιοθήκη υπολογιστικής ρευστοδυναμικής *OpenFOAM* και δημιουργήθηκε ο τροποποιημένος κώδικας «NanoFOAM» ο οποίος είναι κατάλληλος για την παραπάνω μελέτη.

Αρχικά, εξακριβώθηκε η σωστή λειτουργία του μοντέλου μη-νευτωνικού ρευστού και του μοντέλου της κίνησης και αλληλεπίδρασης των σωματιδίων μέσω της σύγκρισης των αριθμητικών αποτελεσμάτων με πειραματικά αποτελέσματα που είναι διαθέσιμα στη βιβλιογραφία.

Μελετήθηκε η ακτίνα αλληλεπίδρασης των σωματιδίων κάτω από την επίδραση μόνιμου μαγνητικού πεδίου. Στη συνέχεια, έγιναν προσομοιώσεις για διάφορες τιμές του μόνιμου μαγνητικού πεδίου για τον προσδιορισμό του ρόλου του μόνιμου μαγνητικού πεδίου, αλλά και της διαμέτρου των σωματιδίων στη δημιουργία συσσωματωμάτων. Η κίνηση των σωματιδίων και η ταχύτητα που αυτά αποκτούν εξετάστηκε για διαφορετικές τιμές της μαγνητικής βαθμίδας, του μόνιμου μαγνητικού πεδίου και της διαμέτρου των σωματιδίων. Αναλύθηκε η χρονική εξέλιξη των συσσωματωμάτων κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου. Έγινε εξαγωγή αναλυτικών σχέσεων για την περιγραφή του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων, της μέσης ταχύτητας, όπως επίσης και του χρόνου ολοκλήρωσης της διαδικασίας συσσωμάτωσης.

Στη συνέχεια, μελετήθηκε η διαδικασία συσσωμάτωσης σε σωματίδια διαμέτρου της κλίμακας νάνο, των οποίων το μέγεθος της διαμέτρου παρουσιάζει κατανομή, κάτω από διαφορετικές συγκεντρώσεις σωματιδίων και τιμών της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου. Εξακριβώθηκε το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων σε καθεμία από τις παραπάνω προσομοιώσεις και μελετήθηκε η χρονική εξέλιξή του. Το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων σε μη-νευτωνικό ρευστό μελετήθηκε κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου για διαφορετικές κατανομές τους μεγέθους της διαμέτρου των σωματιδίων.

Η έρευνα επεκτάθηκε για την εξεύρεση της βέλτιστης στρατηγικής για την οδήγηση των σωματιδίων μέσα από μία επιθυμητή διαδρομή (που περιλαμβάνει μόνο κάποιους από τους διάφορους κλάδους των αρτηριών), ώστε να προσεγγίσουν τον στόχο τους. Για τον λόγο αυτό, εξετάστηκε η μεγιστοποίηση του ποσοστού των σωματιδίων που μπορούν να οδηγηθούν σε περιοχές - στόχους με τον έλεγχο και την κατάλληλη χρονική μεταβολή της μαγνητικής βαθμίδας. Οι δυνατότητες του μοντέλου οδήγησης των σωματιδίων

εξακριβώθηκαν μέσα από διαφορετικές σειρές προσομοιώσεων. Μελετήθηκε ο αριθμός των αλλαγών της μαγνητικής βαθμίδας κατά τη διάρκεια της οδήγησης και αναλύθηκε η αποδοτικότητα της μεθόδου. Διαφορετικά πλήθη σωματιδίων προσομοιώθηκαν για την εύρεση της επίδρασης του αριθμού των σωματιδίων στην οδήγηση των σωματιδίων σε περιοχές - στόχους. Αναλύθηκε η επίδραση του εύρους της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου στην πλοήγηση των σωματιδίων. Τέλος, μελετήθηκε η επίδραση της ταχύτητας του ρευστού, όπως επίσης και η διάμετρος των αγωγών στην αποδοτικότητα της μεθόδου.

Τα κύρια συμπεράσματα που προκύπτουν από την παρούσα έρευνα συνοψίζονται παρακάτω:

8.1.1. Επίδραση μαγνητικού πεδίου σε μικροσωματίδια

Παράγοντες, όπως το μέγεθος, το υλικό των σωματιδίων και η μαγνητική ένταση του μαγνητικού πεδίου είναι σημαντικές για την απόσταση αλληλεπίδρασης των σωματιδίων. Υψηλότερη ένταση του μόνιμου μαγνητικού πεδίου δημιουργεί ισχυρότερες δυνάμεις μεταξύ των σωματιδίων. Ως αποτέλεσμα, τα σωματίδια αλληλεπιδρούν σε μεγαλύτερες αποστάσεις. Συνεπώς, το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων τείνει να είναι μεγαλύτερο. Μεγαλύτερα σωματίδια με την ίδια μαγνητική ένταση γίνονται ισχυρότεροι μαγνήτες, λόγω του μεγαλύτερου μαγνητικού τους όγκου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα μικρότερα σωματίδια να προσελκύονται από μεγαλύτερα. Το υλικό των σωματιδίων παίζει σημαντικό ρόλο στην απόσταση αλληλεπίδρασης των σωματιδίων. Σωματίδια τα οποία είναι κατασκευασμένα από υλικό με μεγαλύτερη μαγνητική επιδεκτικότητα προσελκύουν σωματίδια που βρίσκονται σε μεγαλύτερες αποστάσεις. Ως αποτέλεσμα όλων αυτών, η απόσταση αλληλεπίδρασης κάθε σωματιδίου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες.

Το μοντέλο που αναπτύχθηκε στη διδακτορική διατριβή είναι ικανό να εξακριβώσει τους σχηματισμούς των συσσωματωμάτων σε σωματίδια διαμέτρου της τάξεως μm , καθώς επίσης και την ταχύτητα αυτών κάτω από την επίδραση μόνιμου και μεταβλητού μαγνητικού πεδίου. Το αριθμητικό μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση του μέσου μήκος των συσσωματωμάτων, της ταχύτητάς τους, καθώς επίσης και του ολικού χρόνου που χρειάζεται για τη δημιουργία τους υπό την επίδραση σταθερών και μεταβαλλόμενων μαγνητικών πεδίων. Τα κύρια αποτελέσματα για τα μικροσωματίδια συνοψίζονται στις παρακάτω σχέσεις :

$$\text{Μέσο μήκος συσσωματωμάτων } \bar{l}_a = 7.5 B_0 d_i^{\frac{3}{2}}$$

$$\text{Μέση ταχύτητα συσσωματωμάτων } \bar{u}_a = 6.63 \bar{G} B_0$$

Χρόνος ολοκλήρωσης διαδικασίας συσσωμάτωσης $\bar{t}_a \propto 7B_0$

Έτσι, το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων είναι ανάλογο με το συνεχές μαγνητικό πεδίο B_0 και της διαμέτρου των σωματιδίων. Η μέση ταχύτητα των συσσωματωμάτων είναι ίση αναλογικά με την κλίση του μαγνητικού πεδίου \tilde{G} και B_0 . Τέλος, ο συνολικός χρόνος που απαιτείται ώστε τα σωματίδια να σχηματίσουν συσσωματώματα είναι ανάλογος με το B_0 . Από τα παραπάνω ευρήματα, είναι φανερό ότι το μέγεθος του εξωτερικού συνεχούς μαγνητικού πεδίου είναι η πιο σημαντική παράμετρος για τον σχηματισμό συσσωματωμάτων και την οδήγησή τους. Καθώς το B_0 αυξάνεται, οι τρεις ποσότητες \bar{l}_a , \bar{u}_a , \bar{t}_a αυξάνονται γραμμικά. Το \tilde{G} είναι σημαντικός παράγοντας μόνο για την ταχύτητα οδήγησης των συσσωματωμάτων και καμία επίδραση δεν παρατηρείται στα \bar{l}_a , \bar{t}_a για το εύρος των χρησιμοποιούμενων παραμέτρων.

8.1.2. Επίδραση μαγνητικού πεδίου σε νανοσωματίδια

Η ένταση του μόνιμου μαγνητικού πεδίου B_0 κάνει τα σωματίδια να συμπεριφέρονται σαν μαγνήτες, με αποτέλεσμα να έλκονται μεταξύ τους εξαιτίας του παραμαγνητικού υλικού από το οποίο είναι κατασκευασμένα και να σχηματίζουν συσσωματώματα τα οποία προσανατολίζονται παράλληλα στις μαγνητικές γραμμές. Τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων κατέδειξαν ότι η αύξηση της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου B_0 οδηγεί τα νανοσωματίδια να αλληλεπιδρούν με εντονότερο βαθμό μεταξύ τους και σε μεγαλύτερες αποστάσεις, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μεγαλύτερων συσσωματωμάτων. Η αύξηση του μέσου μήκος των συσσωματωμάτων με την αύξηση της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου στην περίπτωση των προσομοιώσεων με νανοσωματίδια δεν είναι γραμμική. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην μικρή επίδραση που προκαλεί το μόνιμο μαγνητικό πεδίο στα σωματίδια νανοκλίμακας εξαιτίας του μικρού τους όγκου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτού είναι ότι στη συγκέντρωση σωματιδίων $4.5mg/ml$ παρατηρήθηκε συσσωμάτωμα το οποίο αποτελείται από δεκαέξι σωματίδια διαμέτρου $100nm$ υπό την επίδραση μόνιμου μαγνητικού πεδίου εντάσεως $B_0 = 0.9T$ σε σχέση με τις προσομοιώσεις σωματιδίων $11\mu m$, όπου κάτω από την επίδραση μόνιμου μαγνητικού πεδίου εντάσεως $B_0 = 0.4T$ παρατηρήθηκε συσσωμάτωμα, το οποίο αποτελείται από εβδομήντα τρία σωματίδια.

Η διάμετρος των σωματιδίων παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία συσσωμάτωσης. Σε όλες τις προσομοιώσεις παρατηρείται μεγαλύτερο μέσο μήκος των συσσωματωμάτων με την αύξηση της διαμέτρου των σωματιδίων κάτω από την ίδια τιμή της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου. Το γεγονός της αύξησης του μέσου

μήκους των συσσωματωμάτων οφείλεται στη μαγνητική δύναμη, η οποία είναι μεγαλύτερη σε σωματίδια μεγαλύτερης διαμέτρου με αποτέλεσμα την αύξηση της ακτίνας αλληλεπίδρασης του κάθε σωματιδίου, την αλληλεπίδραση περισσότερων σωματιδίων και τη δημιουργία συσσωματωμάτων με περισσότερα σωματίδια.

Οι διαφορές στις κατανομές της διαμέτρου των σωματιδίων προκαλούν και αυτές με τη σειρά τους διαφορές στον τρόπο με τον οποίο δημιουργούνται τα συσσωματώματα και κατ' επέκταση στο μέσο μήκος των συσσωματωμάτων που δημιουργούνται εξαιτίας του μόνιμου μαγνητικού πεδίου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στις κατανομές οι οποίες περιέχουν πολλά μικρά σωματίδια θα πρέπει να υπάρχει σχετικά μεγάλο μόνιμο μαγνητικό πεδίο για τη δημιουργία συσσωματωμάτων σε σχέση με τις κατανομές όπου περιέχουν μεγάλα σωματίδια στις οποίες είναι αναγκαίο μικρό σχετικά μαγνητικό πεδίο για τη δημιουργία συσσωματωμάτων. Το προφίλ εξέλιξης του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων ποικίλλει ανάλογα τόσο με τη συγκέντρωση σωματιδίων όσο και με την ένταση του μόνιμου μαγνητικού πεδίου. Για χαμηλές τιμές της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου, τα συσσωματώματα δημιουργούνται σχετικά γρήγορα και το μέσο μήκος παραμένει σταθερό στη συνέχεια της προσομοίωσης. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη συσσωμάτωση μόνο των σωματιδίων, τα οποία είναι πολύ κοντά μεταξύ τους εξαιτίας των μικρών μαγνητικών δυνάμεων, οι οποίες δημιουργούνται από τη μικρή τιμή της έντασης του μαγνητικού πεδίου. Η αύξηση της μαγνητικής έντασης οδηγεί στην αύξηση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων καθ' όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης. Ο τρόπος με τον οποίο εξελίσσεται το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων στον χρόνο είναι διαφορετικός σε κάθε συγκέντρωση.

8.1.3. Επίδραση νευτωνικού και μη-νευτωνικού ρευστού στη διαδικασία συσσωμάτωσης

Η σύγκριση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων κατά τη διαδικασία συσσωμάτωσης των σωματιδίων μεταξύ των προσομοιώσεων νευτωνικού και μη-νευτωνικού ρευστού κατέδειξε τον μικρό επηρεασμό των σωματιδίων από την αλλαγή του ρευστού. Η διαδικασία συσσωμάτωσης φαίνεται να επηρεάζεται ελάχιστα από τον τύπο του ρευστού που χρησιμοποιείται. Αυτό συμβαίνει διότι η ακτίνα αλληλεπίδρασης των σωματιδίων ανάμεσα στους δύο τύπους ρευστών παραμένει η ίδια για κάθε τιμή της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου, με αποτέλεσμα τα σωματίδια να συμπεριφέρονται με τον ίδιο ακριβώς τρόπο. Σημαντικός παράγοντας για τη συσσωμάτωση των σωματιδίων τόσο στα νευτωνικά όσο και στα μη-νευτωνικά ρευστά παραμένει η διάμετρος των σωματιδίων, καθώς επίσης και η συγκέντρωσή τους.

Ο τρόπος συσσωμάτωσης των σωματιδίων ανάμεσα σε νευτωνικά και μη-νευτωνικά ρευστά είναι ο ίδιος. Τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων κατέδειξαν τη μικρή

επίδραση του τύπου του ρευστού στη διαμόρφωση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων.

8.1.4. Οδήγηση σωματιδίων

Η υπολογιστική μέθοδος που αναπτύχθηκε στη διδακτορική διατριβή χρησιμοποιεί τον τροποποιημένο κώδικα υπολογιστικής ρευστομηχανικής *OpenFOAM* για την εξακρίβωση της κίνησης των σωματιδίων και τη στρατηγική βελτιστοποίησης *CMA* για την εύρεση των βέλτιστων τιμών της μαγνητικής βαθμίδας για την οδήγηση των σωματιδίων στις επιθυμητές περιοχές.

Η υπολογιστική μέθοδος μπορεί να προσομοιώσει ένα σύστημα μαγνητικού τομογράφου (*MRI*) που λειτουργεί υπό πειραματικές συνθήκες και να οδηγεί τα σωματίδια σε συγκεκριμένες περιοχές μέσω μιας προδιαγεγραμμένης επιθυμητής τροχιάς με απόδοση που υπερβαίνει το 90% στον αριθμό των σωματιδίων. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν τη σημασία του αριθμού των αλλαγών της μαγνητικής βαθμίδας κατά τη διάρκεια της οδήγησης των σωματιδίων. Όσο περισσότεροι παράμετροι βελτιστοποίησης (αλλαγές της μαγνητικής βαθμίδας) χρησιμοποιούνται κατά τη διαδικασία της οδήγησης, τόσο μειώνεται η απόσταση των σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά. Η μείωση της απόστασης των σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά παρουσιάζει μη-γραμμική συμπεριφορά ως συνάρτηση του αριθμού των διορθώσεων της μαγνητικής βαθμίδας.

Το προφίλ της μαγνητικής βαθμίδας που παράγεται από τη στρατηγική βελτιστοποίησης έχει άμεση συνάρτηση με τον αριθμό των παραμέτρων βελτιστοποίησης για την οδήγηση των σωματιδίων. Όσες λιγότερες είναι οι παράμετροι βελτιστοποίησης (αλλαγές της μαγνητικής βαθμίδας), τόσο τα σωματίδια θα έχουν προχωρήσει καθώς θα μεταφέρονται από την κίνηση του ρευστού και θα βρίσκονται πιο κοντά σε κάποια διακλάδωση με αποτέλεσμα την υποβολή τους στη μεγαλύτερη τιμή της μαγνητικής βαθμίδας από το εύρος το οποίο έχει οριστεί για την στρέψη τους προς την επιθυμητή τροχιά. Η αύξηση του αριθμού των παραμέτρων βελτιστοποίησης οδηγεί σε ένα τελείως διαφορετικό προφίλ τιμών της μαγνητικής βαθμίδας σαν άμεση συνάρτηση της θέσεως των σωματιδίων στη γεωμετρία, όπου γίνεται η οδήγηση των σωματιδίων. Επιπρόσθετα, η αύξηση των παραμέτρων βελτιστοποίησης οδηγεί σε αυξημένη απόδοση οδήγησης των σωματιδίων και σε μείωση των απαιτούμενων τιμών της έντασης της μαγνητικής βαθμίδας.

Ο αριθμός των σωματιδίων που χρησιμοποιούνται στην οδήγηση αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την απόδοση της οδήγησης των σωματιδίων, καθώς παρατηρείται ότι για κάθε αριθμό προσομοιωμένων σωματιδίων υπάρχει ένα όριο στην απόδοση της οδήγησης όσο αυξάνεται ο αριθμός των διορθώσεων της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου. Αυτό έχει άμεση σχέση με τη διαδικασία συσσωμάτωσης, όπου μεμονωμένα σωματίδια τα οποία κινούνται αργά κοντά στα τοιχώματα τελικά παγιδούνται σε αυτά,

δεν μπορούν να κάνουν συσσωματώματα με άλλα σωματίδια και δεν μπορούν να ακολουθήσουν την πλειοψηφία των σωματιδίων κατά την οδήγηση.

Το εύρος της έντασης της μαγνητικής βαθμίδας μελετήθηκε και τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι το εύρος τιμών της μαγνητικής βαθμίδας το οποίο είναι αναγκαίο για να επιτευχθεί πλοήγηση σωματιδίων με απόδοση άνω του 80% ως προς τα σωματίδια που οδηγούνται στην επιθυμητή περιοχή είναι από $\pm 300 \text{ mT} / m$ και άνω.

Η υπολογιστική μέθοδος για την οδήγηση των σωματιδίων σε συγκεκριμένες περιοχές που δημιουργήθηκε στη συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή έχει καλύτερη απόδοση οδήγηση όσο μειώνεται το μέγεθος των αγωγών και η ταχύτητα του ρευστού. Αυτό συμβαίνει διότι τα σωματίδια στους μικρούς αγωγούς έχουν περιορισμένο χώρο να εξαπλωθούν σε σχέση με τους μεγάλους με αποτέλεσμα σε κάθε αλλαγή της μαγνητικής βαθμίδας να είναι μικρότερη η απόσταση που πρέπει να διανύσουν ώστε να βρεθούν κοντά στην επιθυμητή τροχιά.

Το μέγεθος της ταχύτητας του ρευστού αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη βέλτιστη οδήγηση των σωματιδίων στις επιθυμητές περιοχές. Η αύξηση της ταχύτητας του ρευστού οδηγεί σε μεγαλύτερη απόκλιση των σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά εξαιτίας των μεγαλύτερων δυνάμεων που αναπτύσσονται ανάμεσα στα σωματίδια και το ρευστό. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ανάγκη για μεγαλύτερες τιμές εντάσεως της μαγνητικής βαθμίδας για τη μείωση της απόκλισης των σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά.

8.2. Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Η παρούσα έρευνα θα μπορούσε να συνεχιστεί με την εισαγωγή στην υπολογιστική μέθοδο της παλμικής ροής του ρευστού, η οποία προέρχεται από την καρδιά και της αλληλεπίδρασης του ρευστού με τα τοιχώματα των γεωμετριών (Fluid Structure Interaction).

Στη συνέχεια, θα μπορούσαν να γίνουν προσομοιώσεις που θα περιλαμβάνουν την εξακρίβωση της ακτίνας αλληλεπίδρασης σε σωματίδια διαφορετικής διαμέτρου κάτω από διαφορετικές τιμές της έντασης του μόνιμου μαγνητικού πεδίου. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την ολοκλήρωση των προσομοιώσεων πιο γρήγορα, καθώς σωματίδια τα οποία δεν πρόκειται να αλληλεπιδράσουν εξαιτίας της μακρινής τους απόστασης δεν θα λαμβάνονται υπόψη από το σύστημα επίλυσης.

Επίσης, μπορούν να γίνουν προσομοιώσεις για τη μελέτη της διαδικασίας συσσωμάτωσης σφαιρικών σωματιδίων, τα οποία θα είναι κατασκευασμένα από περισσότερα υλικά και να εξαχθούν συμπεράσματα για τον τρόπο με τον οποίο δημιουργούνται κάτω από συγκεκριμένες τιμές του μόνιμου μαγνητικού πεδίου και πώς αυτά περνούν από τις μικρές διατομές του αγγειακού συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού. Επίσης, διαφορετικά σχήματα σωματιδίων, καθώς και η μορφή των στιβάδων, οι οποίες δημιουργούνται κάτω από την επίδραση του μόνιμου μαγνητικού

πεδίου θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθούν καθώς μπορεί να προκαλέσουν φραγμό στις μικρές διατομές των αρτηριών.

Η μελέτη της επίδρασης της έντασης της μαγνητικής βαθμίδας στην επιτάχυνση διαφορετικών μεγεθών των συσσωματωμάτων είναι πολύ σημαντική, καθώς θα καταδείξει τον χρόνο που είναι αναγκαίος για την κίνησή τους από μία περιοχή σε μία άλλη. Αποτέλεσμα αυτού θα είναι η σχέση που υπάρχει ανάμεσα στο μέγεθος των συσσωματωμάτων και της επιτάχυνσής τους.

Ακόμη, θα μπορούσαν να γίνουν προσομοιώσεις για την οδήγηση των σωματιδίων σε πραγματικές γεωμετρίες αρτηριών με αποτέλεσμα την αξιολόγηση της μεθόδου οδήγησης σε ρεαλιστικές συνθήκες. Προτείνεται, επίσης, η προσομοίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η μελέτη της συσσωμάτωσής τους υπό την επίδραση του μόνιμου μαγνητικού πεδίου. Επιπρόσθετα, ενδιαφέρον θα είχε να υπολογιστεί η επίδρασή τους στη διαδικασία συσσωμάτωσης των νανοσωματιδίων. Ακόμα, θα μπορούσε να μελετηθεί τόσο το γεγονός της διαπέρασης της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων από μεμονωμένα νανοσωματίδια, όσο και από στιβάδες νανοσωματιδίων, οι οποίες έχουν δημιουργηθεί από το μόνιμο μαγνητικό πεδίο.

Ένα άλλο σημαντικό πεδίο εφαρμογών των νανοσωματιδίων, το οποίο θα μπορούσε να μελετηθεί, αποτελεί η χρήση τους στον καθαρισμό του νερού από βαρέα μέταλλα. Τα μαγνητικά νανοσωματίδια επικαλύπτονται με χημικές ουσίες που έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν τα βαρέα μέταλλα που υπάρχουν διαλυμένα στο νερό και προκαλούν σοβαρά προβλήματα εξαιτίας της τοξικότητάς τους στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της κατάποσης του μολυσμένου νερού.

Η μελέτη της χρήσης του μαγνητικού πεδίου μέσω προσομοιώσεων θα μπορούσε να οδηγήσει σε βέλτιστη και ταχύτερη ανάμειξη των νανοσωματιδίων, στις συσκευές μικροκλίμακας, με τις ποσότητες των βαρέων μετάλλων τα οποία βρίσκονται διαλυμένα μέσα στο νερό. Τέλος θα μπορούσε να μελετηθεί και η διαδικασία μαγνητικής απομάκρυνσης από το καθαρό νερό των νανοσωματιδίων, τα οποία έχουν δεσμεύσει στην επιφάνειά τους τα βαρέα μέταλλα .

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Alexiou, C., Tietze, R., Schreiber, E., Jurgons, R., & Richter, H. (2011). Cancer therapy with drug loaded magnetic nanoparticles—magnetic drug targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 323, 1404-1407.
- Anand, P., Kunnumakkara, A., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Lai, O. S., & Sung, B. (2008). Cancer is a preventable disease that requires lifestyle changes. *Pharmaceutical Research*, 25(9), 2097-2116.
- Baieth, A. H. E. (2008). Physical parameters of blood as Non-Newtonian Fluid. *International Journal of Biomedical Science*, 4(4), 323-329.
- Bharadvaj, B. K., Mabon, R. F., & Giddens, D. P. (1982). Steady flow in a model of the human carotid bifurcation. Part I- Flow visualization. *J. Biomechanics*, 15, 349-362.
- Blanco, E., Shen, H., & Ferrari, M. (2015). Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nature Biotechnology*, 33, 941-651.
- Bomford, C. K., Kunkler, I. H., & Walter, J. *Walter and Miller's Textbook of Radiation therapy*. Edinburgh: Elsevier.
- Boyum, A. (1964). Separation of White Blood Cells. *Nature*, 204, 793-794.
- Brookshier, K. A., & Tarbell, J. M. (1993). Evaluation of a transparent blood analog fluid: Aqueous Xanthan gum/glycerin. *Biorheology*, 30, 107-116.
- Bull, B. S., & Brecher, G. (1974). An evaluation of the relative merits of the Wintrobe and Westergen Sedimentation methods, including hematocrit correction. *American Journal of Clinical Pathology*, 62(4), 502-510.
- Chambers, A. F., Groom, A. C., & MacDonald, I. C. (2002). Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Reviews Cancer*, 2, 563-572.
- Chen, P. Y., Liu, H. L., Hua, M. Y., Yang, H. W., & Huang, C. Y. (2010). Novel magnetic/ultrasound focusing system enhances nanoparticle drug delivery for glioma treatment. *Neuro-Oncology*, 12, 1050-1060.
- Chertok, B., David, A. E., & Yang, V. C. (2010). Polyethyleneimine-modified iron oxide nanoparticles for brain tumor drug delivery using magnetic targeting and intra-carotid administration. *Biomaterials*, 31, 6317-6324.
- Chertok, B., Moffat, B. A., David, A. E., Yu, F., Bergemann, C., Ross, B. D., & Yang, V. C. (2008). Iron Oxide Nanoparticles as a Drug Delivery Vehicle for MRI Monitored Magnetic Targeting of Brain Tumors. *Biomaterials*, 29, 487-496.
- Climent, E., Maxey, M. R., & Karniadakis, G. E. (2004). Dynamics of self-assembled chaining in magnetorheological fluids. *Langmuir*, 20, 507-513.
- Cole, A. J., Yang, V. C., & David, A. E. (2011). Cancer theranostics: the rise of targeted magnetic nanoparticles. *Trends in Biotechnology*, 29, 323-332.
- De Jong, W. H., & Borm, P. J. (2008). Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. *International Journal of Nanomedicine*, 3(2), 133-149.
- Epstein, C. L., & Wehrli, F. W. (2005). Magnetic resonance imaging. Retrieved from <http://www.math.upenn.edu>
- Fleissner, F., Gaugele, T., & Eberhard, P. (2007). Applications of the discrete element method in mechanical engineering. *Multibody System Dynamics*, 18(1), 81-94.
- Forbes, Z. G., Yellen, B. B., Morales, M. A., Rossi, A. M., & Rocha-Leao, M. H. (2003). An Approach to Targeted Drug Delivery Based on Uniform Magnetic Fields. *IEEE Transactions on Magnetics*, 39, 3372-3377.
- Freedman, A. (2012). Follicular lymphoma: 2012 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology*, 87(10), 988-995.

- Gijssen, F. J. H., van de Vosse, F. N., & Janssen, J. D. (1999). The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in the large arteries: steady flow in a carotid bifurcation model. *Journal of Biomechanics*, *32*, 601-608.
- Glitter, K., & Odenbach, S. (2011a). Experimental investigations on a branched tube model in magnetic drug targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *323*, 1413-1416.
- Glitter, K., & Odenbach, S. (2011b). Quantitative targeting maps based on experimental investigations for a branched tube model in magnetic drug targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *323*, 3038-3042.
- Goldstein, D. S., Eisenhofer, G., & Kopin, I. J. (2003). Sources and Significance of plasma levels of Catechols and their metabolites in humans. *Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics*, *305*(3), 800-811.
- Grillone, A., & Ciofani, G. (2017). Magnetic Nanotransducers in Biomedicine. *Chemistry- A European Journal*, *23*(64), 16109-16114.
- Hamaker, H. C. (1937). The London-Van der Waals attraction between spherical particles. *Physica IV*, *10*, 1058-1072.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, *100*(1), 57-70.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, *144*(5), 646-674.
- Hansen, N. (2006). The CMA evolution strategy; a comparing review. *Adv. Estim. Distrib. Algorithms*, *192*, 1769-1776.
- Hansen, N. (2016). *The CMA Evolution Strategy: A Tutorial*. Retrieved from Research centre Saclay–Ile-de-France:
- Hill, R., Healy, B., Holloway, L., Kuncic, Z., Thwaites, D., & Baldock, C. (2014). Advances in kilovoltage x-ray beam dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, *59*(6), 183-231.
- Hua, M. Y., Yang, H. W., Liu, H. L., Tsai, R. Y., & Pang, S. T. (2011). Superhigh-magnetization nanocarrier as a doxorubicin delivery platform for magnetic targeting therapy. *Biomaterials*, *32*, 8999-9010.
- Huang, C., Tang, C., Zhou, Y., Zhou, X., & Jin, Y. (2012). Magnetic micelles as a potential platform for dual targeted drug delivery in cancer therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, *429*, 113-122.
- Indira, T. K., & Lakshmi, P. K. (2010). Magnetic Nanoparticles - A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, *3*(3), 1035-1042.
- Islami, F., Goding, S. A., Miller, K. D., Spiegel, R. L., & Fedewa, S. A. (2018). Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA: Cancer journal for Clinicians*, *68*(1), 31-54.
- Jackson, J. D. (1998). *Classical Electrodynamics*. New Jersey: Wiley.
- Jiles, D. (1998). *Introduction to magnetism and magnetic materials*. New York: CRC Press.
- Karimi, M., Akdogan, G., Dellimore, K. H., & Bradshaw, S. M. (2012). *Comparison of different drag coefficient correlations in the CFD modelling of a laboratory-scale rushton-turbine flotation tank*. Paper presented at the Ninth International Conference on CFD in the Minerals and Process Industries, Melbourne.
- Karvelas, E. G., Karakasidis, T. E., & Sarris, I. E. (2018). Computational analysis of paramagnetic spherical Fe₃O₄ nanoparticles under permanent magnetic fields. *Computational Materials Science*, *158*, 464-471.
- Karvelas, E. G., Lampropoulos, N. K., Karakasidis, T. E., & Sarris, I. E. (2016). Computational study of the optimum gradient magnetic field for the navigation of the spherical particles in the process of cleaning the water from heavy metals. *Procedia Engineering*, *162*, 77-82.
- Karvelas, E. G., Lampropoulos, N. K., Karakasidis, T. E., & Sarris, I. E. (2017b). A computational tool for the estimation of the optimum gradient magnetic field for the magnetic driving of the spherical particles in the process of cleaning water. *Desalination and Water Treatment*, *99*, 27-33.

- Karvelas, E. G., Lampropoulos, N. K., Papadimitriou, D. I., Karakasidis, T. E., & Sarris, I. E. (2017). Computational study of the effect of gradient magnetic field in navigation of spherical particles. *Journal of Physics: Conf. Series*, 931, 012014.
- Karvelas, E. G., Lampropoulos, N. K., & Sarris, I. E. (2017a). A numerical model for aggregations formation and magnetic driving of spherical particles based on OpenFOAM. *Computer methods and programs in Biomedicine*, 142, 21-30.
- Kennedy, P., & Zheng, R. (2013). *Flow Analysis of Injection Molds*: Hanser.
- Kimoto, M., Ando, K., Koike, S., Matsumoto, T., Jibu, T., Mariya, H., & Kanegasaki, S. (1993). Significance of platelets in an antimetastatic activity of bacterial lipopolysaccharide. *Clinical & Experimental Metastasis*, 11(3), 285-292.
- Klinken, P. S. (2012). Red blood cells. *The international journal of Biochemistry & Cell Biology*, 34(12), 1513-1518.
- Knutson, M. D., Oukka, M., Koss, L. M., Aydemir, F., & Wessling-Resnick, M. (2005). Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *102(5)*, 1324-1328.
- Kondic, L. (1999). Dynamics of spherical particles on a surface: Collision- induced sliding and other effects. *Physical Review E*, 60(1), 751-770.
- Krudson, A. G. (2001). Two genetic hits to cancer. *Nature Reviews Cancer*, 1(2), 157-162.
- Krukemeyer, M. G., Krenn, V., Jakobs, M., & Wagner, W. (2015). Mitoxantrone-iron oxide biodistribution in blood, tumor, spleen and liver—magnetic nanoparticles in cancer treatment. *Journal of Surgical Research*, 175, 35-43.
- Kufe, D. W., Pollock, R. E., Weichselbaum, R. R., Bast, R. C., Gansler, T. S., Holland, J. F., & Frei, E. (2003). *Holland-Frei Cancer Medicine*: BC Decker.
- Lampropoulos, N. K., Karvelas, E. G., & Sarris, I. E. (2014). *Computational modeling of an MRI guided drug delivery system based on magnetic nanoparticle aggregations for the navigation of paramagnetic nanocapsules*. Paper presented at the 11th World Congress on Computational Mechanics (WCCM XI), Barcelona.
- Lampropoulos, N. K., Karvelas, E. G., & Sarris, I. E. (2015). Computational study of the particles interaction distance under the influence of steady magnetic field. *Advances in Systems Science and Application*, 15(3), 227-236.
- Li, A., & Ahmadi, G. (1992). Dispersion and Deposition of spherical particles from point sources in a turbulent channel flow. *Aerosol science and technology*, 16(4), 209-226.
- Liandro, J., Palfreyman, J. J., Ionescu, A., & Barnes, C. H. W. (2010). Magnetic biosensor technologies for medical applications: a review. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 48, 977-998.
- Lind, M. J. (2008). Principles of cytotoxic chemotherapy. *Medicine*, 36(1), 19-23.
- Lynch, I., Cedervall, T., Lundqvist, M., Cabaleiro-Lago, C., Linse, S., & Dawson, K. A. (2007). The nanoparticle-protein complex as a biological entity; a complex fluids and surface science challenge for the 21st century. *Advances in Colloid and Interface Science*, 134-135, 167-174.
- Mathieu, J. B., & Martel, S. (2009). Aggregation of magnetic microparticles in the context of targeted therapies actuated by a magnetic resonance imaging system. *J. Appl. Phys.*, 106(4), 044904-044907.
- McDonald, D. A. (1974). *Blood flow in arteries*: Williams & Wilkins.
- Mindlin, R. D., & Deresiewicz, H. (1953). Elastic spheres in contact under varying oblique forces. *Journal of Applied Mechanics*, 20, 327-344.
- Mishima, F., Takeda, S., Izumi, Y., & Nishijima, S. (2007). Development of Magnetic Field Control for Magnetically Targeted Drug Delivery System Using Superconducting Magnet. *IEEE Transactions on Applied Superconductivity*, 17, 2303-2306.
- Misra, J. C., Sisha, A., & Shit, G. C. (2010). Flow of a biomagnetic viscoelastic fluid: application to estimate of blood flow in arteries during electromagnetic hyperthermia, a therapeutic procedure for cancer treatment. *Appl. Math. Mech.*, 31, 1405-1420.

- Murthy, S. (2007). Nanoparticles in modern medicine: State of the art and future challenges. *International Journal of Nanomedicine*, 2, 129-141.
- Oda, M., & Iwashita, K. (1999). *Mechanics of Granular Materials: An introduction*. London: Taylor & Francis Group.
- Oliver, H., Beahrs, M. D., & Donald Earl Henson, M. D. (1992). *Manual for staging of cancer*. Philadelphia: J. B. Lippincott.
- Pankhurst, Q. A., Connolly, J., Jones, S. K., & Dobson, J. (2003). Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, 36, 167-181.
- Parsopoulos, K., & Michael, V. (2010). *Particle Swarm Optimization and Intelligence: Advances and Applications* (1st Ed.). New York: Hershey.
- Pathak, Y., & Thassu, D. (2009). *Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization*. London: CRC Press.
- Pauling, L. (1977). Magnetic properties and structure of oxyhemoglobin. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 7, 2612-2613.
- Poddaturi, V. P., Magana, I. B., O'Neal, D. P., & Derosa, P. A. (2013). Simulation of transport and extravasation of nanoparticles in tumors which exhibit enhanced permeability and retention effect. *Computer methods and programs in Biomedicine*, 112, 58-68.
- Prince, C., McMorran, J., Crowther, D., McMorran, S., Youngmin, S., Wacogne, I., & Pleat, J. (2015). *Tumor radiosensitivity - General Practice Notebook*.
- Ramezanpour, M., Leung, S. W., Delgado-Magnero, K. H., Bashe, B. Y., Thewalt, J., & Tieleman, D. P. (2016). Computational and experimental approaches for investigating nanoparticle-based drug delivery systems. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomebranes*, 1858(7), 1688-1709.
- Rampling, R., James, A., & Papanastassiou, V. (2004). The present and future management of malignant brain tumours: surgery, radiotherapy, chemotherapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(2), 24-30.
- Rana, R., & Singh, P. (2015). Brain Tumor Detection through MR Images: A Review of Literature. *Journal of Computer Engineering*, 17(5), 07-18.
- Rouson, D. W. I., Kassinos, S. C., Moulitsas, I., Sarris, I. E., & Xu, X. (2008). Dispersed-phase structural anisotropy in homogeneous magnetohydrodynamic turbulence at low magnetic Reynolds number. *Physics of fluids*, 20(2), 25101-25119.
- Sahu, S. K., Maiti, S., Pramanik, A., Ghosh, S. K., & Pramanik, P. (2012). Controlling the thickness of polymeric shell on magnetic nanoparticles loaded with doxorubicin for targeted delivery and MRI contrast agent. *Carbohydrate Polymers*, 87, 2593-2604.
- Salouti, M., & Ahangari, A. A. (2014). By Nanoparticle based Drug Delivery Systems for Treatment of Infectious Diseases.
- Salta, O. V. (2004). Applications of nanoparticles in biology and medicine. *Journal of Nanobiotechnology*, 2(3).
- Sawyers, C. (2004). Targeted cancer therapy. *Nature*, 432, 294-297.
- Schmid-Schonbein, G. W., Usami, S., Skalak, R., & Chien, S. (1980). The interaction of leukocytes and erythrocytes in capillary and postcapillary vessels. *Microvascular Research*, 19(1), 45-70.
- Senyei, A., Widder, K., & Czerlinski, C. (1978). Magnetic guidance of drug carrying microspheres. *Appl. phys.*, 49, 3578-3583.
- Soloviev, M. (2012). *Nanoparticles in Biology and Medicine: Methods and Protocols*: Springer.
- Strong, L. E., & West, J. (2015). Hydrogel-Coated Near Infrared Absorbing Nanoshells as Light-Responsive Drug Delivery Vehicles. *Biomaterial Science & Engineering*, 1(8), 685-692.
- Sun, Y., Chen, Z., Yang, X., Huang, P., Zhou, X., & Du, X. (2009). Magnetic chitosan nanoparticles as a drug delivery system for targeting photodynamic therapy. *Nanotechnology*, 20, 135102-135110.
- Suo, J., Edwards, E. E., Anilkumar, A., Sulchek, T., Giddens, D. P., & Thomas, S. N. (2016). Force and torque on spherical particles in micro-channel flows using computational fluid dynamics. *R. Soc. open sci.*, 3, 160298.

- Tao, R., & Huang, K. (2011). Reducing blood viscosity with magnetic fields. *Physical Review E*, *84*, 011905.
- Tidy, C. (2015). Radiotherapy.
- Tijsskens, E., Ramon, H., & Baerdemaeker, J. D. (2003). Discrete element for process simulation in agriculture. *Journal of sound and Vibration*, *266*, 493-514.
- Tolar, J., & Neglia, J. P. (2003). Transplacental and other routes of cancer transmission between individuals. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *25*(6), 430-434.
- Torrisi, J. M., Schwartz, H. L., Gollub, M. J., Ginsberg, M. S., Bosl, G. J., & Hricak, H. (2011). CT Findings of Chemotherapy-induced Toxicity: What Radiologists Need to Know about the Clinical and Radiologic Manifestations of Chemotherapy Toxicity. *Radiology*, *258*(1), 41-56.
- Tsuji, Y., Tanaka, T., & Ishida, T. (1992). Lagrangian numerical simulation of plug flow of cohesionless particles in a horizontal pipe. *Powder Technology*, *71*, 239-250.
- Vartholomeos, P., & Mavroidis, C. (2012). In-silico studies of micro magnetic particle aggregations in fluid environments for MRI guided drug delivery. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 3028-3038.
- Versteeg, H. K., & Malalasekera, W. (2007). *An Introduction to Computational Fluid Dynamics (The Finite volume method)*. Essex: Pearson Education Limited.
- Waite, L. (2005). *Biofluid Mechanics in Cardiovascular Systems*. New York: McGraw_Hill's.
- Wallach, E. E., & Wolff, H. (1995). The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertility and Sterility*, *63*(6), 1143-1157.
- Weller, H. G., Tabor, G., Jasak, H., & Fureby, C. (2010). A tensorial approach to computational continuum mechanics using object-oriented techniques. *Comput. Phys.*, *12*(6), 620-631.
- Weller, H. G., Tabor, G., Jasak, H., & Fureby, C. (2014). OpenFOAM 2.2.1 - User Guide.
- Widder, K., Marino, P., Morris, R., & Senyei, A. (1983). *In: Targeted Drugs*. New York: Goldberg.
- Widder, K., Senyei, A., & Scarpelli, G. (1978). Magnetic microspheres: a model system of site specific drug delivery in vivo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, *158*, 141-146.
- Yang, F., Fu, D. L., Long, j., & Ni, Q. X. (2008). Magnetic lymphatic targeting drug delivery system using carbon nanotubes as drug vehicles system using carbon nanotubes. *Medical Hypotheses*, *70*, 765-767.
- Yang, J., Lee, H., Hyung, W., Park, S. B., & Haam, S. (2006). Magnetic PECA nanoparticles as drug carriers for targeted delivery: Synthesis and release characteristics. *Journal of Microencapsulation*, *23*, 203-212.
- Yellen, B. B., Forbes, Z. G., Halverson, D. S., Fridman, G., & Barbee, K. A. (2005). Targeted drug delivery to magnetic implants for therapeutic. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *293*, 647-654.
- Yung, K. W., Landecker, P. B., & Villani, D. D. (1998). An analytic solution for forces between two magnetic dipoles. *Magn. Electr.*, 39-52.
- Ηλία, Ε. (2017). Συνδυασμός μετρονομικής χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας θεωρητική και πειραματική προσέγγιση. Ιωάννινα, Ελλάδα.