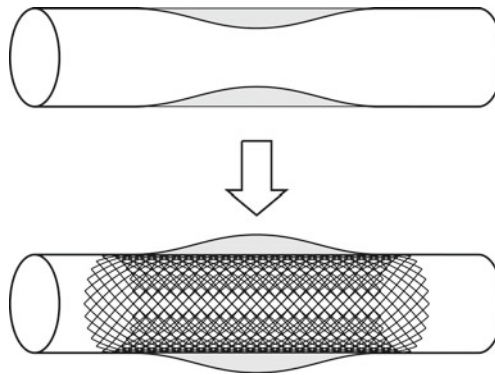


Εμβιομηχανική

Ακαδημαϊκό Έτος 2019-2020

Μεταφορά φαρμάκου από στεφανιαίο stent

Τα stents ως γνωστόν χρησιμοποιούνται για την απόφραξη αρτηριών αποκαθιστώντας τη ροή του αίματος. Τα stents έχουν τη δυνατότητα να διοχετεύουν φαρμακευτικές ουσίες (π.χ. paclitaxel ή sirolimus), για την αποφυγή ουλών στα τοιχώματα των αρτηριών και για να διατηρήσουν τις αρτηρίες ανοικτές (βλ. Σχ.1).



Σχήμα 1 Αρτηρία με στένωση (λόγω επικαθίσεων) και εισαγωγή stent για την απόφραξή της.

Εδώ εφαρμόζεται ένα απλουστευτικό μοντέλο για να προσδιορίσουμε τη συγκέντρωση του φαρμάκου ως συνάρτηση του χρόνου μέσα στην αρτηρία. Θεωρούμε ότι η ροή του αίματος μέσα στην αρτηρία κυλινδρικού σχήματος είναι προς μία διεύθυνση, αυτή του άξονα συμμετρίας και ότι η ταχύτητα στα τοιχώματα της αρτηρίας είναι μηδενική (συνθήκη μη ολίσθησης).



Σχήμα 2. Απλοποιημένη γεωμετρία για την εισαγωγή stent σε αρτηρία.

Η ροή αυτή μπορεί να προσεγγισθεί με ακρίβεια από το ακόλουθο παραβολικό προφίλ:

$$u = \frac{u_{max}}{R^2} (R^2 - r^2), \quad (1)$$

όπου u είναι η συνιστώσα της ταχύτητας στην αξονική διεύθυνση, $u_{max} = 50 \frac{cm}{s}$ είναι η μέγιστη ταχύτητα της ροής (στον άξονα), $R = 1mm$ είναι η ακτίνα της αρτηρίας και r είναι η ακτινική απόσταση από τον άξονα συμμετρίας. Θεωρούμε ότι το μήκος της αρτηρίας είναι 9 mm και ότι το μήκος του stent είναι 6 mm. Παρά το γεγονός ότι το stent έχει περιπλοκή γεωμετρία (πλέγμα) εδώ θεωρούμε μια

απλοποιημένη γεωμετρία με το stent να προσεγγίζεται ως μια ομοιόμορφη κυλινδρική επιφάνεια που εφαρμόζει στο τοίχωμα της αρτηρίας (βλ. Σχ. 2).

Για τη μεταφορά του φαρμάκου θεωρούμε ότι ο συντελεστής διάχυσης είναι $2.56 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{min}$, και ότι η αρχική συγκέντρωσή του στο stent είναι 49.2 nmol. Θεωρούμε επίσης ότι η ελάττωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο stent ακολουθεί μειούμενη εκθετική συνάρτηση της μορφής:

$$M = M_o \exp(-kt), \quad (2)$$

όπου M_o είναι η αρχική συγκέντρωση και $k = 0.2 \frac{1}{hr}$ είναι η σταθερά του ρυθμού απελευθέρωσης του φαρμάκου στην αρτηρία.

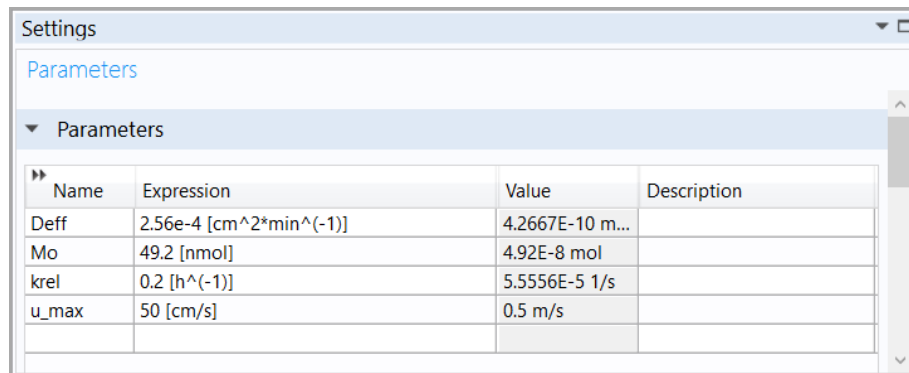
Για να εφαρμόσουμε το μοντέλο αυτό στο COMSOL ακολουθούμε τα εξής βήματα:

Model Wizard

1. Ανοίγουμε το Model Wizard και επιλέγουμε 2D axisymmetric.
2. Στο παράθυρο Select Physics επιλέγουμε Chemical Species Transport > Transport of Diluted Species. Πατήστε “Add”.
3. Πατήστε το κουμπί “Study” για να ανοίξετε το παράθυρο “Select Study”. Επιλέξτε Time Dependent και στη συνέχεια πατήστε “Done”. Τώρα θα βρεθείτε στο κυρίως περιβάλλον του COMSOL.

Global Definitions

1. Επιλέξτε “Parameters” που βρίσκεται κάτω από το Global Definitions και εισάγετε τα ακόλουθα:



The screenshot shows the 'Parameters' table in the COMSOL software. The table has four columns: Name, Expression, Value, and Description. The parameters listed are Deff, Mo, krel, and u_max.

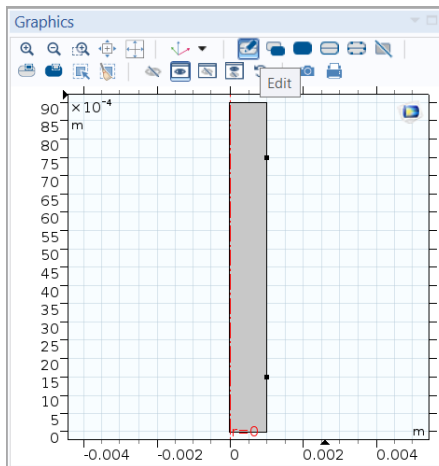
Name	Expression	Value	Description
Deff	$2.56e-4 \text{ [cm}^2\text{min}^{-1}\text{]}$	4.2667E-10 m...	
Mo	49.2 [nmol]	4.92E-8 mol	
krel	$0.2 \text{ [h}^{-1}\text{]}$	5.5556E-5 1/s	
u_max	50 [cm/s]	0.5 m/s	

2. Κάντε δεξί κλικ στο Global Definitions και επιλέξτε Variables. Ορίστε μια καινούρια μεταβλητή M με έκφραση (expression), $M_o \exp(-krel*t)$. Η μεταβλητή αυτή αντιστοιχεί στο συνολικό περιεχόμενο φάρμακο του stent ως συνάρτηση του χρόνου.

Geometry

1. Επιλέξτε τον κόμβο Geometry από το Model Builder και κάντε δεξί κλικ. Επιλέξτε Rectangle και ορίστε το πλάτος (width), 1 mm και το μήκος (height), 9 mm, της αρτηρίας. Κάντε κλικ στο κουμπί Build Selected.
2. Κάντε και πάλι δεξί κλικ στον κόμβο Geometry και επιλέξτε Point. Εισάγετε την τιμή 1 [mm] στο πεδίο "r:" και την τιμή 1.5 [mm] στο πεδίο "z:". Το σημείο αυτό αντιστοιχεί στην αρχή του stent. Κάντε κλικ στο κουμπί Build Selected.
3. Επαναλάβετε το βήμα 2. αυτή τη φορά όμως εισάγετε την τιμή 7.5 [mm] στο πεδίο "z:" και την τιμή 1 [mm] στο πεδίο "r:". Το σημείο αυτό αντιστοιχεί στο τέλος του stent. Κάντε κλικ στο κουμπί Build All Objects.

Η γεωμετρία θα πρέπει να φαίνεται όπως στο Σχήμα 3.



Σχήμα 3. Γεωμετρία αρτηρίας με stent στο COMSOL.

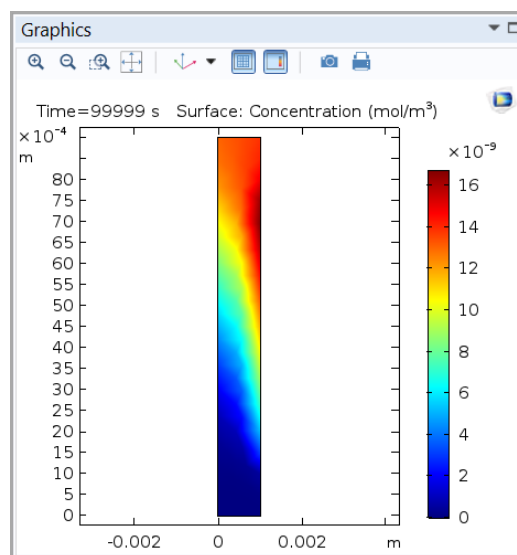
Transport of Diluted Species

1. Ανοίξτε τον κόμβο Transport of Diluted Species και επιλέξτε Transport Properties 1. Στο παράθυρο Settings εισάγετε στο Convection > Velocity Field: το πεδίο ταχυτήτων. Συγκεκριμένα στο πεδίο r: η ταχύτητα είναι μηδενική, και στο πεδίο για την αξονική ταχύτητα εισάγετε την έκφραση: $u_{max}/(1 [mm])^2 * (1 [mm])^2 - r^2$. Στο πεδίο Diffusion εισάγετε την τιμή για το συντελεστή διάχυσης. Στο Diffusion coefficient, επιλέξτε User defined, και εισάγετε την έκφραση Deff.
2. Στη συνέχεια εισάγουμε τη συνοριακή συνθήκη εισόδου. Συγκεκριμένα, κάντε δεξί κλικ στον κόμβο Transport of Diluted Species και επιλέξτε Inflow. Στο χώρο Boundary Selection εισάγετε το σύνορο 2 (το κάτω οριζόντιο σύνορο της γεωμετρίας του Σχ.3) και αφήστε την τιμή 0, για τη συγκέντρωση του χημικού είδους (φάρμακο).
3. Κάντε δεξί κλικ στον κόμβο Transport of Diluted Species και επιλέξτε Outflow. Στο παράθυρο Settings στο χώρο Boundary Selection εισάγετε το σύνορο 3.

- Τέλος, κάντε δεξί κλικ στο Transport of Diluted Species και επιλέξτε αυτή τη φορά Flux. Στο παράθυρο Settings στο χώρο Boundary Selection εισάγετε το σύνορο 5 (αντιστοιχεί στο stent). Εισάγετε ως εισερχόμενη ροή ανά μονάδα επιφάνειας (inward flux) την έκφραση: $krel * M / (2 * \pi * (1 \text{ [mm]} * (6 \text{ [mm]})))$. Η έκφραση αυτή αντιστοιχεί στην ποσότητα φαρμάκου που διοχετεύει το stent ανά μονάδα χρόνου και ανά μονάδα επιφάνειας.
- Κάντε κλικ στο COMSOL Show button (☰) (βρίσκεται ακριβώς επάνω από το Model Tree) και επιλέξτε "Stabilization". Στη συνέχεια επιλέξτε Transport of Diluted Species και στο tab "Inconsistent Stabilization" επιλέξτε "Isotropic diffusion". Η επιλογή αυτή εισάγει στο μοντέλο μια μικρή τεχνητή διάχυση η οποία είναι ανάλογη του μεγέθους του πλεγματικού στοιχείου και είναι απαραίτητη για την αποφυγή αριθμητικών ταλαντώσεων που οφείλονται στον όρο της συναγωγής.

Study

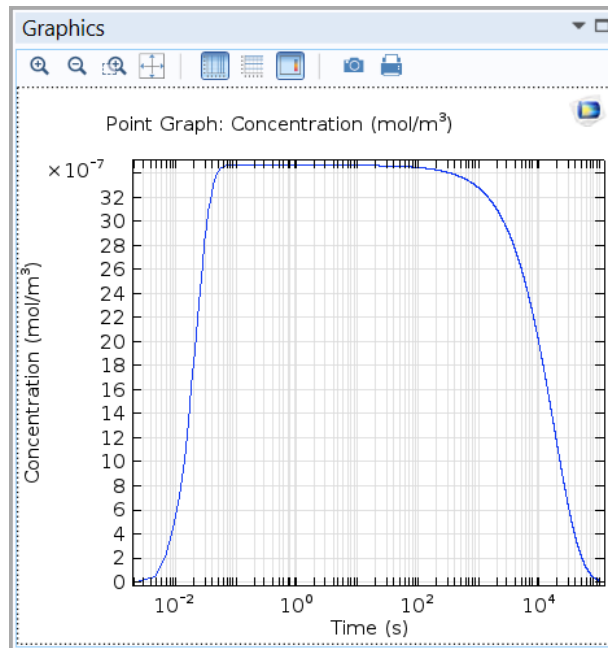
- Κάτω από τον κόμβο Study 1, επιλέξτε Time Dependent. Επιλέξτε το κουμπί range (☰) και ορίστε το χρονικό διάστημα ως Start: 0, Step: 0.001 και Stop: 5. Στο πεδίο Function to apply to all values επιλέξτε $\exp(10(x))$. Πατήστε Replace. Η έκφραση που θα δείτε στο χωρίο Times είναι η: $10^{\{\text{range}(0,0.001,5)\}}$. Προσθέστε στην έκφραση αυτή τον όρο "-1", έτσι ώστε να διαμορφωθεί ως: $10^{\{\text{range}(0,0.001,5)\}} - 1$. Με τον τρόπο διαμορφώνεται μια γεωμετρική σειρά χρόνων από 0 sec έως $10^5 - 1$ sec.
- Κάντε δεξί κλικ στο Study 1 και επιλέξτε Show Default Solver. Κάτω από το Study 1, επιλέξτε Solver Configurations > Solution 1 > Time Dependent Solver 1 και στο tab Time Stepping επιλέξτε "Strict". Επίσης επιλέξτε το checkbox "Initial step" και ορίστε το αρχικό βήμα ως $1 - e^{-6s}$.
- Για να λύσετε το μοντέλο κάντε δεξί κλικ στο Study 1 και επιλέξτε Compute (☑). Μετά την επίλυση του προβλήματος το COMSOL θα απεικονίσει το διάγραμμα της συγκέντρωσης στον τελικό χρόνο (99,999 s) και θα μοιάζει με το Διάγραμμα 1.



Διάγραμμα 1. Συγκέντρωση φαρμάκου σε χρόνο $t=99999\text{sec}$.

Results

1. Κάντε δεξί κλικ στο Results > Data Sets και επιλέξτε Cut Point 2D. Στο παράθυρο Settings ορίστε τις συντεταγμένες του σημείου τομής ως εξής: r : 0.5 [mm] και z : 9 [mm].
2. Κάντε δεξί κλικ στον κόμβο Results και επιλέξτε 1D Plot Group. Κάντε δεξί κλικ στο 1D Plot Group 3 που μόλις δημιουργήθηκε και επιλέξτε Point Graph. Στο παράθυρο Settings ορίστε το Data set ότι είναι το Cut Point 2D 1. Επιλέξτε το κουμπί Plot (🖨️), και επίσης το κουμπί λογαριθμικής κλίμακας στο x άξονα (x -axis log scale 📐). Με τις επιλογές αυτές η συγκέντρωση του φαρμάκου στο σημείο $(r,z)=(0.5,9)$ mm ως συνάρτηση του χρόνου απεικονίζεται στο Διάγραμμα 2.



Διάγραμμα 2. Χρονική εξέλιξη της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε ένα σημείο της εξόδου της αρτηρίας.