

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΗΣ ΑΝΑΜΙΞΗΣ ΣΤΗ ΣΥΓΚΡΑΤΗΣΗ ΚΑΙ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΞΗΡΑΣ ΣΚΟΝΗΣ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Φ. Φιλιππιτζής¹, Κ. Γουργουλιάνης², Ζ. Δανιήλ², Β. Μποντόζογλου^{1,*}

¹Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πολυτεχνική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Βόλος, Ελλάδα

²Πνευμονολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα

(*bont@mie.uth.gr)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αναπτύσσεται και εφαρμόζεται ένα λεπτομερές, μονοδιάστατο μοντέλο μεταφοράς ξηράς σκόνης στον πνεύμονα. Το μοντέλο διαφοροποιεί την συμπεριφορά των σωματιδίων στους αεραγωγούς και στις κυψελίδες, και συγκεκριμένα αντιμετωπίζει τους κυψελιδικούς όγκους κάθε πνευμονικής γενεάς ως δοχεία πλήρους ανάμιξης. Η εισροή αέρα στις κυψελίδες υπολογίζεται με ακρίβεια λαμβάνοντας υπόψη την ελαστική παραμόρφωση των αεραγωγών κατά την αναπνοή και η εναπόθεση σωματιδίων εκτιμάται με βάση μηχανιστικά πρότυπα. Η αξονική διασπορά στους αεραγωγούς περιγράφεται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Οι προβλέψεις του μοντέλου συγκρίνονται με μετρήσεις αναφοράς της βιβλιογραφίας που αφορούν τόσο το ποσοστό εναπόθεσης βαθιά στον πνεύμονα όσο και την χρονική κατανομή της συγκέντρωσης εκπνεόμενων σωματιδίων. Η πολύ ικανοποιητική συμφωνία των προβλέψεων με τις μετρήσεις συνιστά ισχυρή ένδειξη ότι η κυψελιδική ανάμιξη έχει θεμελιώδη ρόλο στην αναπνευστική λειτουργία. Με βάση το μοντέλο, αποδεικνύεται επίσης ότι η κυψελιδική ανάμιξη εισάγει έναν επιπλέον μηχανισμό αξονικής διασποράς βαθιά στον πνεύμονα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Προβλέψεις της τοπικής συγκράτησης και εναπόθεσης εισπνεόμενης ξηράς σκόνης είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για το σχεδιασμό αναπνευστικών φαρμάκων^[1] και για την ερμηνεία διάφορων κλινικών μετρήσεων. Η εναπόθεση σωματιδίων κατά μήκος των κυλινδρικών αεραγωγών μπορεί να εκτιμηθεί από γνωστές συσχετίσεις^[2]. Μεγαλύτερη αβεβαιότητα υπάρχει για τη συμπεριφορά βαθιά στον πνεύμονα και ιδιαίτερα στις κυψελίδες, όπου οι πολύ μικρές ταχύτητες που επικρατούν θεωρούνταν παραδοσιακά ότι οδηγούν σε πλήρως αντιστρεπτή (έρπουσα) ροή. Σε αντίθεση με την παραδοσιακή θεωρία, έχει προταθεί εδώ και δύο δεκαετίες-αλλά δεν έχει γίνει πλήρως αποδεκτή- η υπόθεση ότι η ροή εντός των κυψελίδων είναι χαοτική, λόγω του συνδυασμού ακτινικής διαστολής/συστολής και ανακυκλοφορίας λόγω διάτμησης^[3,4]. Συνέπεια της υπόθεσης αυτής είναι να συμβαίνει ικανοποιητική ανάμιξη παρά τις πολύ χαμηλές ταχύτητες ροής.

Η παρούσα εργασία διαμορφώνει ένα δυναμικό, μονοδιάστατο μοντέλο μεταφοράς κατά μήκος της αναπνευστικής οδού, το οποίο βασίζεται στην παραπάνω υπόθεση και επιδιώκει να την ελέγξει έμμεσα με σύγκριση των προβλέψεών του με ανεξάρτητες μετρήσεις αναφοράς. Ειδικότερα, οι κυψελιδικοί όγκοι κάθε γενεάς θεωρούνται ως δοχεία πλήρους ανάμιξης. Ως μετρήσεις αναφοράς χρησιμοποιούνται: (α) η πνευμονική εναπόθεση συνεχώς εισπνεόμενου αερολύματος, η οποία δεν απομακρύνεται το πρώτο εικοσιτετράωρο (slow-cleared fraction). (β) Η χρονική μεταβολή της συγκέντρωσης σωματιδίων στο στόμα κατά την εκπνοή, ως συνέπεια αερολύματος που εισερχόταν συνεχώς στον πνεύμονα με την προηγούμενη εισπνοή.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η αναπνευστική οδός προσομοιώνεται ως ένα δίκτυο συμμετρικά διακλαδούμενων κυλινδρικών αγωγών, ξεκινώντας από την τραχεία και καταλήγοντας στους κυψελιδικούς σάκους στην 23^η γενεά. Η μεταβολή της διαμέτρου των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της αναπνοής λαμβάνεται υπόψη χρησιμοποιώντας μοντέλα ελαστικής παραμόρφωσης ως συνάρτηση της διαφοράς πίεσης μέσα-έξω (πίεση αέρα μείον πίεση πλευρικού υγρού). Με τον τρόπο αυτό υπολογίζεται με ακρίβεια

η παροχή αέρα που φτάνει στους κυψελιδικούς όγκους, ως η διαφορά της συνολικής εισπνεόμενης παροχής από αυτήν που καταλήγει στους διεσταλμένους αεραγωγούς.

Η κατανομή της συγκέντρωσης, $c(x, t)$, σωματιδίων κατά μήκος της αναπνευστικής οδού στην εισπνοή περιγράφεται με το παρακάτω μονοδιάστατο διαφορικό ισοζύγιο, όπου περιλαμβάνονται οι όροι συσώρευσης, συναγωγής και αξονικής διασποράς, καθώς και όροι πηγής/καταβόθρας που αντιστοιχούν στην εναπόθεση και στην εναλλαγή σωματιδίων με τις κυψελίδες.

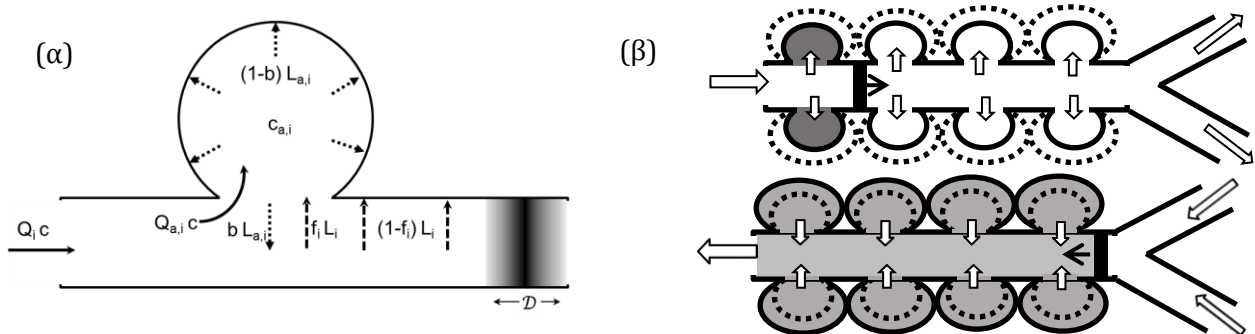
$$\frac{\partial}{\partial t}(A_i c) = -\frac{\partial}{\partial x}(Q_i c) + \frac{\partial}{\partial x}\left(D A_i \frac{\partial c}{\partial x}\right) - \frac{Q_{a,i} c}{l_{0,i}} - L_i + b \frac{L_{a,i}}{l_{0,i}} \quad (1)$$

Η συγκέντρωση, $c_{a,i}(t)$, σωματιδίων στην κυψελιδική γενεά i λαμβάνεται ως χωρικά ομογενής, και συνεπώς η χρονική μεταβολή της περιγράφεται από εξίσωση της μορφής

$$\frac{d}{dt}(V_{a,i} c_{a,i}) = \frac{Q_{a,i}}{l_{0,i}} \int_0^{l_{0,i}} c dx + f_i \int_0^{l_{0,i}} L_i dx - L_{a,i} \quad (2)$$

Παρόμοιο ζεύγος εξισώσεων ισχύει κατά την εκπνοή.

Οι όροι A_i , Q_i , L_i , $V_{a,i}$, $Q_{a,i}$, $L_{a,i}$ στις παραπάνω εξ. (1) και (2) είναι αντίστοιχα η συνολική διατομή ροής, η παροχή αέρα και ο ρυθμός εναπόθεσης στους αεραγωγούς της γενεάς i , και ο συνολικός όγκος, η εισροή αέρα και ο ρυθμός εναπόθεσης στους κυψελιδικούς όγκους της γενεάς i . Οι ρυθμοί εναπόθεσης σωματιδίων στα τοιχώματα των αεραγωγών και των κυψελίδων υπολογίζονται με βάση τους τρεις βασικούς μηχανισμούς, δηλαδή την αδρανειακή πρόσκρουση, τη βαρυτική κατακάθιση και τη διάχυση Brown. Οι σχετικές εξισώσεις περιέχονται σε προηγούμενη δημοσίευση^[5]. Αναπαράσταση των όρων μεταφοράς σωματιδίων μεταξύ αεραγωγού και κυψελίδων δίνεται στο Σχήμα 1α.



Σχήμα 1. (α) Αναπαράσταση των σωματιδιακών ροών μεταξύ αεραγωγού και κυψελίδας. (β) Ο μηχανισμός διασποράς λόγω ανάμιξης στις κυψελίδες.

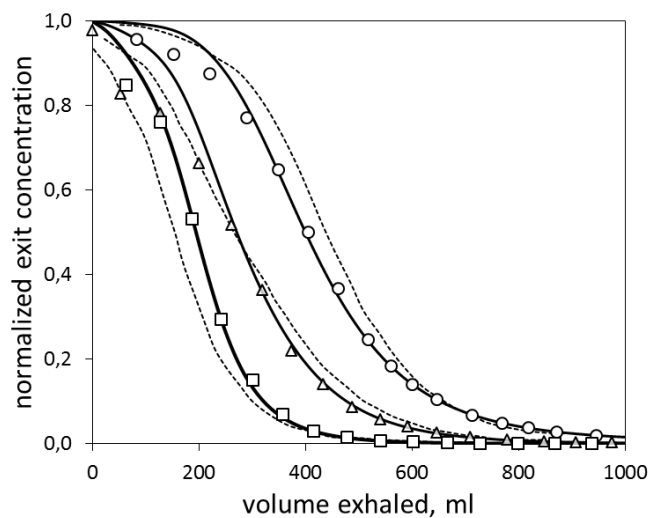
Ο όρος, D , της αξονικής διασποράς στην εξ. (1) υπολογίζεται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία^[6] στο όριο χαμηλής μοριακής διαχυτότητας και μικρού χρόνου παραμονής. Αξιοσημείωτο είναι όμως ότι η παραδοχή κυψελιδικής ανάμιξης εισάγει έμμεσα έναν ακόμη μηχανισμό αξονικής διασποράς, του οποίου η λειτουργία παριστάνεται στο Σχήμα 1β. Ειδικότερα, θεωρούμε μία μικρή μάζα αέρα με σωματίδια (bolus), η οποία κινείται στην μία κατεύθυνση κατά την εισπνοή τροφοδοτώντας με σωματίδια τις κυψελίδες. Κατά την εκπνοή, και λόγω της κυψελιδικής ανάμιξης, εξέρχονται σωματίδια στον αεραγωγό τόσο πριν όσο και μετά τη διέλευση της μικρής μάζας φορτισμένου αέρα. Άρα, η αρχική συγκέντρωση σωματιδίων έχει διασπαρεί, παρόλο που δεν εισάγαμε τυπικά όρο αξονικής διασποράς.

Το σύστημα των εξισώσεων συμπληρώνεται με κατάλληλες συνοριακές συνθήκες (σταθερή συγκέντρωση εισόδου στην εισπνοή, μηδενική κλίση συγκέντρωσης στην εκπνοή) και επιλύεται αριθμητικά με μέθοδο πεπερασμένων όγκων. Ιδιαίτερη πρόνοια λαμβάνεται ώστε, κατά τη μετάβαση από τις εξισώσεις των αεραγωγών στις εξισώσεις των κυψελίδων, να διατηρείται η μάζα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρώτη σειρά μετρήσεων με τις οποίες συγκρίνονται οι προβλέψεις του παρόντος μοντέλου αφορούν τη χρονική μεταβολή της συγκέντρωσης σωματιδίων στο στόμα κατά την εκπνοή, ως συνέπεια αερολύματος που εισερχόταν συνεχώς στον πνεύμονα με την προηγούμενη εισπνοή. Οι Kim and Choi^[7] πραγματοποίησαν ένα τέτοιο πείραμα χρησιμοποιώντας σωματίδια μεγέθους 1, 2 και 5 μm . Τα αποτελέσματα των μετρήσεων τους παρουσιάζονται στο Σχήμα 2, παράλληλα με τις προβλέψεις του μοντέλου τους (διακεκομμένες γραμμές).

Οι προβλέψεις του παρόντος μοντέλου παριστάνονται στο Σχήμα 2 με συνεχείς γραμμές, και βρίσκονται σε εντυπωσιακή συμφωνία με τις μετρήσεις. Επισημαίνεται ότι η χρονική μεταβολή της συγκέντρωσης σωματιδίων στον εκπνεόμενο αέρα—και ιδιαίτερα η ουρά των μετρήσεων—αντανακλά το ρυθμό με τον οποίο απελευθερώνονται σωματίδια από τους κυψελιδικούς όγκους. Επειδή ο ρυθμός απελευθέρωσης επηρεάζεται έντονα από το βαθμό ανάμιξης στις κυψελίδες, η παρούσα συμφωνία ενισχύει τη βασιμότητα της υπόθεσης πλήρους ανάμιξης στους κυψελιδικούς όγκους, στην οποία βασίζονται οι προβλέψεις.



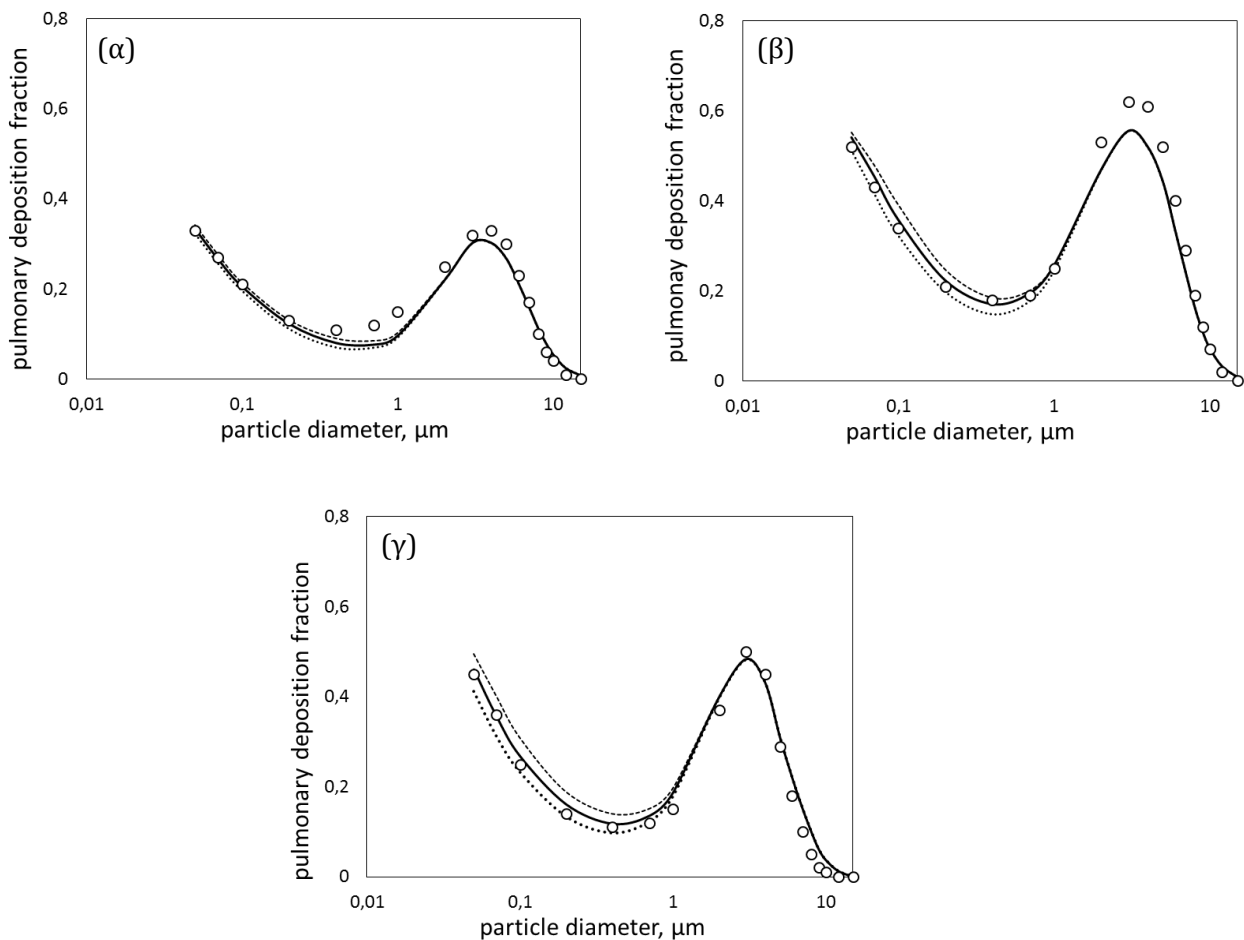
Σχήμα 2. Μετρήσεις και προβλέψεις συγκέντρωσης στον εκπνεόμενο αέρα. Τα σημεία είναι τα πειράματα των Kim και Choi^[7] για σωματίδια 1 μm (ο), 3 μm (Δ) και 5 μm . (\square). Οι διακεκομμένες και συνεχείς γραμμές δείχνουν αντίστοιχα τις προβλέψεις με βάση το μοντέλο των Kim και Choi και το παρόν.

Μία ενδιαφέρουσα πρόβλεψη του μοντέλου είναι ότι οι χρονική μεταβολή της εκπνεόμενης συγκέντρωσης επηρεάζεται πολύ ασθενικά από το ρυθμό εναπόθεσης σωματιδίων στις κυψελίδες. Πράγματι, μηδενίζοντας πλασματικά την κυψελιδική εναπόθεση (που συνεπάγεται μείωση κατά 25% της συνολικής εναπόθεσης) οδηγεί σε λιγότερο του 1% αύξηση της εκπνοής σωματιδίων. Συνεπάγεται ότι μετρήσεις στην εκπνοή δεν αποτελούν ευαίσθητο δείκτη της εναπόθεσης, κυρίως λόγω του σημαντικού ποσοστού σωματιδίων που παγιδεύονται στους κυψελιδικούς όγκους χωρίς να εναποτίθενται. Για το λόγο αυτό, οι προβλέψεις εναπόθεσης του παρόντος μοντέλου συγκρίνονται στη συνέχεια απευθείας με αντίστοιχες μετρήσεις.

Οι Heyder et al^[8] έχουν εκπνήσει μία εκτεταμένη σειρά μετρήσεων με σφαιρικά σωματίδια διαμέτρων $0.05\mu\text{m} \leq d_p \leq 15\mu\text{m}$. Οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν για τρεις διαφορετικές εντάσεις αναπνοής, που μπορούν να χαρακτηριστούν με βάση την παροχή, Q_0 , και τον συνολικό

εισπνεόμενο όγκο αέρα, V_T , ως ρηχή ($V_T = 500 \text{ cm}^3, Q_o = 250 \text{ cm}^3/\text{s}$), ενδιάμεση ($V_T = 1000 \text{ cm}^3, Q_o = 250 \text{ cm}^3/\text{s}$) και βαθειά ($V_T = 1500 \text{ cm}^3, Q_o = 750 \text{ cm}^3/\text{s}$).

Η σύγκριση μετρήσεων και προβλέψεων εναπόθεσης παρουσιάζεται στο Σχήμα 3. Παρατηρείται γενικά πολύ καλή συμφωνία, με μικρές αποκλίσεις στη ρηχή αναπνοή για σωματίδια ενδιάμεσου μεγέθους και στην ενδιάμεση αναπνοή για μεγάλα σωματίδια. Είναι ιδιαίτερα θετικό ότι οι διάμετροι των σωματιδίων καλύπτουν ένα πολύ μεγάλο εύρος τιμών, με τα μεγαλύτερα σωματίδια να επηρεάζονται κυρίως από τη βαρύτητα και τα μικρότερα σχεδόν αποκλειστικά από τη διάχυση Brown. Συνεπώς, η μοντελοποίηση καλύπτει επαρκώς όλους τους μηχανισμούς εναπόθεσης.



Σχήμα 3. Μετρήσεις πνευμονικής εναπόθεσης των Heyder et al^[8] και η σύγκρισή τους με τις παρούσες προβλέψεις: (α) Ρηχή αναπνοή ($500 \text{ cm}^3, 250 \text{ cm}^3/\text{s}$), (β) ενδιάμεση αναπνοή ($1000 \text{ cm}^3, 250 \text{ cm}^3/\text{s}$) και (γ) βαθειά αναπνοή ($1500 \text{ cm}^3, 750 \text{ cm}^3/\text{s}$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία αναπτύχθηκε και εφαρμόστηκε ένα δυναμικό, μονοδιάστατο μοντέλο για την πρόβλεψη της μεταφοράς και εναπόθεσης σωματιδίων στον πνεύμονα. Το μοντέλο λαμβάνει υπόψη τη διασπορά κατά μήκος των αεραγωγών και την εναλλαγή μάζας μεταξύ αεραγωγών και κυψελίδων, και αντιμετωπίζει τους κυψελιδικούς όγκους ως δοχεία πλήρους ανάμιξης. Στο πλαίσιο αυτό, αποδεικνύεται ότι η κυψελιδική ανάμιξη εισάγει έναν έμμεσο μηχανισμό αξονικής διασποράς.

Οι προβλέψεις του μοντέλου συγκρίνονται με μετρήσεις της εκπνεόμενης συγκέντρωσης σωματιδίων και με μετρήσεις εναπόθεσης. Η πολύ ικανοποιητική συμφωνία των προβλέψεων με τις μετρήσεις ενισχύει έμμεσα την βασιμότητα της υπόθεσης πλήρους κυψελιδικής ανάμιξης, στην οποία βασίζεται η παρούσα προσομοίωση.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία υποστηρίχθηκε μερικά από χορηγία της ΕΛΠΕΝ Φαρμακευτικής Α.Ε.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] J. Heyder J. Proc Am Thorac Soc 1 (4) (2004) 315-320.
- [2] W.H. Finlay. The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols Academic Press (2001).
- [3] A. Tsuda, F.S. Henry, J.P. Butler. J Appl Physiol 79(3) (1995) 1055-1063.
- [4] A. Tsuda, F.S. Henry, J.P. Butler. Respir Physiol Neurobiol 163 (2008) 139-149.
- [5] S. Georgakakou, K. Gourgoulianis, Z. Daniil, V. Bontozoglou. Respir Physiol Neurobiol 225 (2016) 8-18.
- [6] J.S. Ultman, M.W. Thomas. J Appl Physiol 46(4) (1979) 799-805.
- [7] J.-I. Choi, C.S. Kim. Inhal Toxicol 19 (2007) 925-939.
- [8] J. Heyder, J. Gebhart, G. Rudolf, C.F. Schiller, W. Stahlhofen. J Aerosol Sci 17(5) (1986) 811-825.