



**ΠΡΟΣ: ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**20/07/2023**

**ΣΧΟΛΗ: ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ: ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ**

## **ΠΡΟΤΑΣΗ**

### **ΓΙΑ ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

**του Καρβέλα Ευάγγελου**

**στο γνωστικό αντικείμενο “Μαγνητική οδήγηση σωματιδίων υπό την επίδραση εξωτερικών πεδίων με τη μέθοδο ποσοτικοποίησης αβεβαιοτήτων”**

**Προτεινόμενος Καθηγητής:**

**Καλατζής Ιωάννης**

### **ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια αποτελούν βασικό αντικείμενο έρευνας στην βιοϊατρική εξαιτίας των πλεονεκτημάτων που φαίνεται να προσφέρουν στη θεραπεία του καρκίνου, όπως ο μεγάλος λόγος επιφάνειας προς τον όγκο με αποτέλεσμα την επικάλυψή τους με μεγάλες ποσότητες χημικών ουσιών σχετικά με την μάζα τους. Επιπρόσθετα, λόγω της φύσης του υλικού κατασκευής (μαγνητικά, παραμαγνητικά) έχουν την ικανότητα να ανταποκρίνονται σε εξωτερικά μαγνητικά πεδία με αποτέλεσμα να μπορούν να οδηγηθούν από αυτά. Επομένως η χρήση μαγνητικών σωματιδίων για μεταφορά αντικαρκινικού φαρμάκου στοχευμένα σε καρκινικούς όγκους μπορεί να μειώσει τις παρενέργειες της χημειοθεραπείας.

Η μεταδιδακτορική έρευνα στοχεύει στη χρήση αλγορίθμου βελτιστοποίησης σε συνδυασμό με τις εξισώσεις κίνησης ρευστών και σωματιδίων για την επιτυχή οδήγηση νανοσωματιδίων σε συγκεκριμένες περιοχές και στόχους σε ρεαλιστικές ροές μέσα σε πραγματικές αρτηρίες του ανθρώπινου σώματος. Αρχικά, υπάρχει η δυνατότητα (εάν υπάρχει διαθεσιμότητα) να δημιουργηθούν τρισδιάστατες γεωμετρίες αρτηριών μέσω της ανοικοδόμησης τους από αγγειογραφίες υπό συγκεκριμένες γωνίες. Στην συνέχεια, θα χρησιμοποιηθεί ένα βασικό μοντέλο εξισώσεων Navier-Stokes για την ασυμπιεστή στρωτή ροή αίματος σε αρτηρίες όπως επίσης και ένα μοντέλο για την παλμική ροή του αίματος. Επιπρόσθετα η κίνηση και η αλληλεπίδραση των σωματιδίων με τα γειτονικά σωματίδια κάτω από μόνιμο και χωρικά μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο, καθώς επίσης και με το ρευστό και τα τοιχώματα των αρτηριών θα εξακριβωθεί μέσω διακριτής μεθόδου. Τέλος, στο υπολογιστικό μοντέλο θα ενσωματωθεί και θα επεκταθεί ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης για την οδήγηση των σωματιδίων σε τρισδιάστατες γεωμετρίες όπου θα μπορούν να αναπαριστούν πραγματικές αρτηρίες του ανθρώπινου



οργανισμού. Κρίσιμο σημείο είναι να μπορεί να προσαρμοστεί το μαγνητικό πεδίο, σταθερό ή μαγνητική βαθμίδα, αρκετά γρήγορα (σε μέγεθος και διεύθυνση) ώστε να μπορεί να οδηγήσει τα μαγνητικά νανοσωματίδια στην επιθυμητή τροχιά.

Η εμπειρία που θα αποκτηθεί από την εφαρμογή της παραπάνω μεθόδου θα καταδείξει τις βέλτιστες τιμές του χωρικά μεταβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου για την βέλτιστη οδήγηση διαμέσου των αρτηριών τα νανοσωματίδια, ως φορέων αντικαρκινικού φαρμάκου, στις περιοχές ενδιαφέροντος. Οι τιμές του μαγνητικού πεδίου οι οποίες θα βρεθούν από την υπολογιστική μέθοδο θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για *in vivo* και *in vitro* πειράματα με σκοπό την βελτιστοποίηση και την εξακρίβωση της σωστής λειτουργίας της μεθόδου.

Η μεταδιδακτορική έρευνα μπορεί να απαντήσει τόσο σε θεμελιώδη όσο και σε πρακτικά ερωτήματα σχετικά με τη μαγνητική οδήγηση νανοσωματιδίων. Αυτά είναι:

- α) Η δυνατότητα να προσδιορίσουμε το μέγεθος του μαγνητικού πεδίου (μόνιμου και βαθμωτού) που απαιτείται για να πραγματοποιηθεί η οδήγηση των σωματιδίων σε πειραματικό επίπεδο στις αρτηρίες του ανθρώπινου οργανισμού, καθώς και η ανάλυση της επίδρασης του μαγνητικού πεδίου στην κίνηση των νανοσωματιδίων.
- β) Επιπρόσθετα θα εξακριβωθεί ο ρόλος του μεγέθους των σωματιδίων στη μαγνητική οδήγηση.
- γ) Η χρήση διαφορετικών υλικών για την κατασκευή σωματιδίων οδηγεί σε σωματίδια με τελείως διαφορετικές μαγνητικές ιδιότητες.
- δ) Ο ρόλος της γεωμετρίας των αρτηριών στην επίδραση της μαγνητικής οδήγησης θα αναλυθεί.
- ε) Χρησιμοποιώντας την προτεινόμενη υπολογιστική μέθοδο θα καταστεί δυνατός εκ των προτέρων ο προσδιορισμός του ποσοστού των σωματιδίων που μπορούν να φτάσουν στις επιθυμητές περιοχές και στόχους χωρίς τη χρήση πειραματικών διαδικασιών.
- στ) Η προτεινόμενη υπολογιστική μέθοδος θα κάνει γνωστά τα όρια στην οδήγηση των σωματιδίων και θα καταδείξει τρόπους για την αντιμετώπιση τους όπως π.χ. με την ανάπτυξη μεγαλύτερων μαγνητικών τομογράφων και τη βελτιστοποίηση των υλικών.

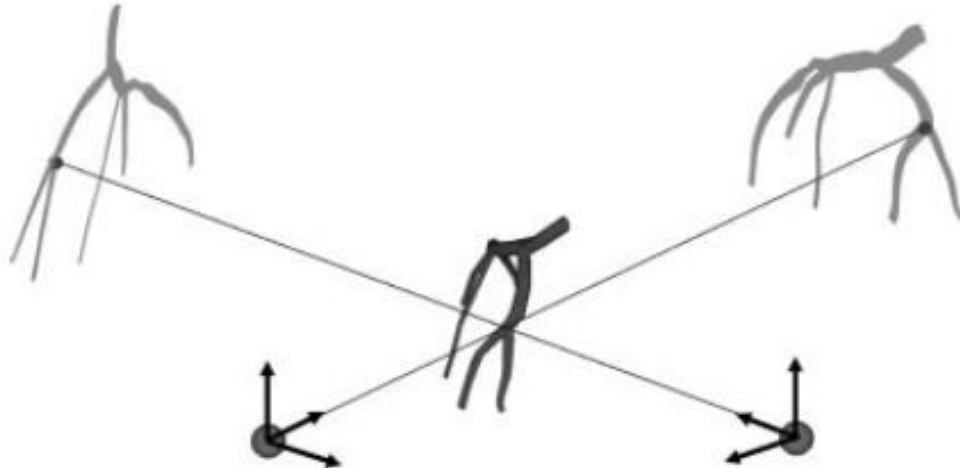
Στην παρούσα μεταδιδακτορική πρόταση περιγράφεται η δημιουργία ενός υπολογιστικού μοντέλου για τον προσδιορισμό του απαιτούμενου εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, με σκοπό τη βέλτιστη οδήγηση νανοσωματιδίων σε γεωμετρίες με τη μέθοδο ποσοτικοποίησης αβεβαιοτήτων.

Για την ολοκλήρωση της παραπάνω εργασίας τα παρακάτω τέσσερα (4) βήματα είναι αναγκαία:

### **1) Δημιουργία τρισδιάστατης υπολογιστικής γεωμετρίας από αγγειογραφίες**

Η μαγνητική οδήγηση των νανοσωματιδίων μπορεί να γίνει σε πραγματικές ανθρώπινες αρτηρίες οι οποίες μπορούν να δημιουργηθούν μέσω της ανασύνθεσης φωτογραφιών αγγειογραφιών που λαμβάνονται υπό συγκεκριμένες γωνίες (εάν υπάρχει διαθεσιμότητα σε αγγειογραφίες). Η μέθοδος περιλαμβάνει τα εξής βήματα: α) εξαγωγή κεντρικής γραμμής, β) αυτόματη ανίχνευση των άκρων για τα όρια της αρτηρίας, γ) αριθμητική εκτίμηση του μεγέθους της γεωμετρίας, δ) επαναληπτική μέθοδος για την ανασύνθεση του κεντρικού άξονα της αρτηρίας, (ε) ανακατασκευή των κλάδων διακλάδωσης χρησιμοποιώντας μόνο το γνωστό αρχικό σημείο διακλάδωσης και (στ) ανίχνευση διαμέτρου ακριβείας η οποία λαμβάνει υπόψη την επίδραση που προκαλείται από τον προσανατολισμό της αρτηρίας σε σχέση με τα επίπεδα προβολής. Το τελικό αποτέλεσμα της ανασύνθεσης των δύο αγγειογραφιών είναι

Θα μια ρεαλιστική 3D γεωμετρία αρτηρίας, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1. Για την δημιουργία υπολογιστικού πλέγματος στις τρισδιάστατες αρτηρίες θα χρησιμοποιηθεί το λογισμικό Gmsh.



Σχήμα 1: Τρισδιάστατη απεικόνιση αρτηριακού δέντρου και προβολές που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύνθεση της γεωμετρίας.

## 2) Μοντελοποίηση της ροής μη-νευτωνικού ρευστού (αίματος).

Οι ασυμπίεστες εξισώσεις Navier-Stokes θα επιλυθούν για την παλμική ροή αίματος. Το αίμα θεωρείται ως ένα μη-νευτωνικό ρευστό επειδή το ιξώδες του αλλάζει εξαιτίας της διαμητρικής τάσης και των κοινών αλληλεπιδράσεων με τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Για τον προσδιορισμό του ιξώδους του αίματος θα χρησιμοποιηθεί το μοντέλο Bird-Carreau όπου το κινηματικό ιξώδες δίνεται από τη σχέση :

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

όπου,  $\dot{\gamma}$  είναι ο ρυθμός παραμόρφωσης της τάσης,  $\nu_{\infty}$  είναι η τιμή του κινηματικού ιξώδους με άπειρη διάτμηση,  $\nu_0$  είναι η τιμή του κινηματικού ιξώδους με μηδενική διάτμηση,  $\lambda$  ο φυσικός χρόνος και  $n$  ο εκθέτης της δύναμης.

## 3) Μοντελοποίηση της κίνησης νανοσωματιδίων μέσα στο ρευστό υπό την επίδραση του μαγνητικού πεδίου.

Το μαγνητικό πεδίο του MRI που περιγράφεται στην αναφορά δίνεται από τη σχέση:

$$\mathbf{B} = \mathbf{B}_0 + \tilde{\mathbf{G}} + \mathbf{B}_1$$

όπου  $\mathbf{B}_0$  είναι το μαγνητικό πεδίο, το οποίο δημιουργείται από τον μαγνητικό τομογράφο και είναι σταθερό και ομοιογενές.  $\tilde{\mathbf{G}}$  είναι το βαθμωτό πεδίο και  $\mathbf{B}_1$  είναι η συχνότητα, η οποία εξαρτάται από τον χρόνο.

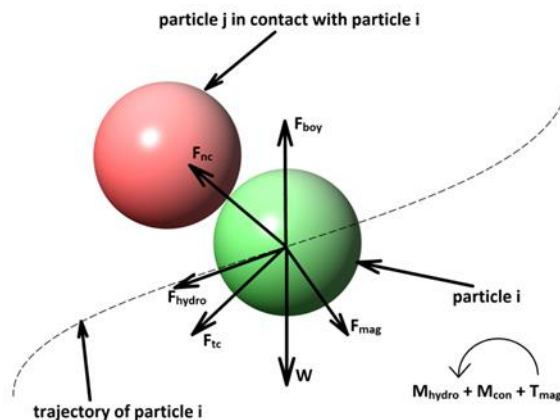
Για την κίνηση των νανοσωματιδίων η υπολογιστική μέθοδος θα περιέχει όλες τις δυνάμεις, οι οποίες δρουν στα σωματίδια και τα κάνουν να κινούνται, όπως απεικονίζονται στο Σχήμα 2. Για τον λόγο αυτό επτά δυνάμεις συμπεριλαμβάνονται στο υπολογιστικό μοντέλο: α) οι μαγνητικές δυνάμεις ( $F_{mag}$ ), οι οποίες ασκούνται από τον στατικό μαγνήτη και κάνουν τα σωματίδια να συμπεριφέρονται σαν δίπολα, να έλκονται μεταξύ τους και να δημιουργούν συσσωματώματα. Επίσης, συμπεριλαμβάνονται οι μαγνητικές δυνάμεις, οι οποίες ασκούνται από τα ειδικά βαθμωτά πηνία του MRI και χρησιμοποιούνται για την κίνηση των συσσωματωμάτων, β) η οπισθελκούμενη δύναμη ( $F_{hydro}$ ) για κάθε σφαιρικό σωματίδιο, γ) οι δυνάμεις επαφής ( $F_{tc}$ ,  $F_{nc}$ ) μεταξύ σωματιδίων και τοιχωμάτων, δ) οι βαρυτικές δυνάμεις ( $W$ ), ε) οι δυνάμεις άνωσης ( $F_{boy}$ ), στ) οι ελκτικές δυνάμεις Van der Waals και ζ) οι δυνάμεις Brownian ( $F_{br}$ ) εξαιτίας των συγκρούσεων των νανοσωματιδίων με τα μόρια του ρευστού.

Οι εξισώσεις για την κίνηση του κάθε σωματιδίου δίνονται στην αναφορά [8] και βασίζονται στον νόμο του Νεύτωνα :

$$m_i \frac{\partial u_i}{\partial t} = F_{mag\_i} + F_{nc\_i} + F_{tc\_i} + F_{hydro\_i} + F_{boy\_i} + W_i + F_{vw\_i} + F_{br\_i} \quad (1)$$

$$I_i \frac{\partial \omega_i}{\partial t} = M_{drag\_i} + M_{con\_i} + T_{mag\_i} \quad (2)$$

Ο δείκτης  $i$  αναφέρεται στο σωματίδιο  $i$ . Όλες οι ποσότητες, οι οποίες βρίσκονται στις εξισώσεις (1) και (2) απεικονίζονται στο Σχήμα 2. Οι έντονες μεταβλητές αντιστοιχούν στα διανύσματα.



Σχήμα 2: Δυνάμεις και ροπές ενός σωματιδίου.

Παράλληλα με την επίλυση των εξισώσεων 1 και 2, γίνεται και ο υπολογισμός της αλληλεπίδρασης μεταξύ των σωματιδίων και του ρευστού, των τοιχωμάτων των αρτηριών προσομοίωσης κλπ.

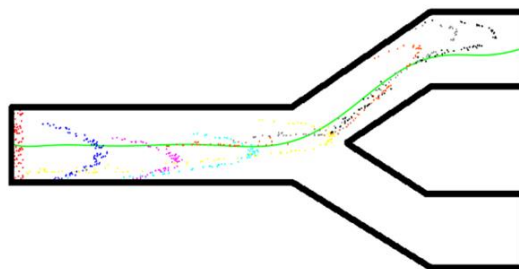
#### 4) Οδήγηση μαγνητικών νανοσωματιδίων με τη μέθοδο ποσοτικοποίησης αβεβαιοτήτων σε αρτηρίες.

Ο αλγόριθμος καθορισμού της μαγνητικής βαθμίδας είναι ένας εξελικτικός αλγόριθμος για την επίλυση μη-γραμμικών προβλημάτων βελτιστοποίησης. Εφαρμόζεται συνήθως χωρίς περιορισμούς, όμως υπάρχει και η δυνατότητα της οριοθέτησης αυτών των περιορισμών, π.χ. για τις τιμές της έντασης του μαγνητικού πεδίου. Ο αλγόριθμος περιλαμβάνει μια ανάλυση όλων των επαναλαμβανόμενων στοιχείων των επιτυχημένων βημάτων της έρευνας της βέλτιστης τροχιάς των νανοσωματιδίων, ενώ παράλληλα διατηρεί όλους τους βασικούς άξονες. Επιπρόσθετα, δύο μονοπάτια της εξέλιξης του χρόνου κατά τη διάρκεια της μέσης κατανομής καταγράφονται και ονομάζονται μονοπάτια έρευνας ή εξέλιξης, αντίστοιχα. Αυτά τα μονοπάτια περιλαμβάνουν σημαντικές πληροφορίες για τη συσχέτιση των διαδοχικών βημάτων.

Συγκεκριμένα στην περίπτωση της πρότασης η κλίση του μαγνητικού πεδίου επιλέγεται από δείγματα τυχαίων τιμών της κατανομής. Η βασική εξίσωση για την εύρεση των δειγμάτων της κλίσης του μαγνητικού πεδίου, για κάθε γενιά τιμών  $g=0,1,2,\dots$  είναι  $x_k^{(g+1)} \sim N(m^{(g)}, (\sigma^{(g)})^2 C^{(g)})$  για  $k = 1, \dots, \lambda$ , όπου  $\lambda$  το  $\sim$  αντιπροσωπεύει την ίδια κατανομή για την αριστερή και τη δεξιά πλευρά,  $x_k^{(g+1)} \in \mathbb{R}^n$ , το  $k$ -th σημείο έρευνας σχηματίζει τη γενιά τιμών  $g+1$ ,  $m^{(g)} \in \mathbb{R}^n$ , η μέση τιμή της κατανομής της γενιάς  $g$ ,  $\sigma^{(g)} \in \mathbb{R}_+$ , η συνολική τυπική απόκλιση, το μέγεθος βήματος στη γενιά  $g$  είναι  $C^{(g)} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , με μέγεθος πληθυσμού  $\lambda \geq 2$ .

Στην περίπτωση οδήγησης σωματιδίων η μέθοδος θα ελαχιστοποιήσει την απόκλιση της θέσης των σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά που είναι προκαθορισμένη (συνεχής γραμμή Σχήμα 3). Με αυτόν τον τρόπο, η κλίση του μαγνητικού πεδίου προσαρμόζεται προσωρινά, έτσι ώστε η απόσταση των σωματιδίων από την επιθυμητή τροχιά να ελαχιστοποιείται. Συνεπώς είναι κατάλληλη μέθοδος προκειμένου να εξασφαλιστεί η καθοδήγηση ενός μεγάλου πλήθους νανοσωματιδίων γύρω από μια επιθυμητή τροχιά, όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις εφαρμογών που θα μελετηθούν στην παρούσα μεταδιδακτορική έρευνα και μπορεί να φτάσει τις μερικές εκατοντάδες ή χιλιάδες νανοσωματίδια.

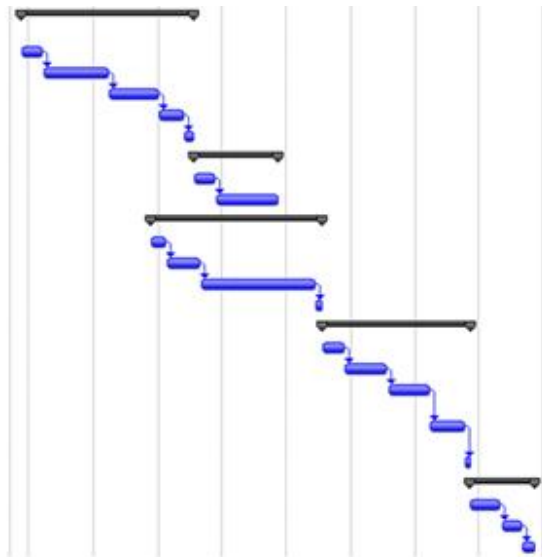
Η μέθοδος που θα αναπτυχθεί θα λαμβάνει υπόψη τις διακυμάνσεις στη διάμετρο των αρτηριών που προέρχονται από την παλμική ροή του αίματος. Με αποτέλεσμα να είναι σε θέση να προβλέψει την βέλτιστη ακολουθία του μεταβλητού μαγνητικού πεδίου κάτω από διαφορετικές διαμέτρους των αρτηριών.



Σχήμα 3: Οδήγηση σωματιδίων με τη μέθοδο CMAES σε αγωγό με διακλάδωση (2D). Με συνεχή γραμμή απεικονίζεται η επιθυμητή τροχιά των σωματιδίων. Τα διαφορετικά χρώματα αντιστοιχούν στις θέσεις των σωματιδίων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, όπου έγινε ρύθμιση του μαγνητικού πεδίου με τη μέθοδο CMAES.

## Χρονοδιάγραμμα

<ul style="list-style-type: none"> <li>ΠΕ1. Ανάπτυξη μοντέλου κίνησης και αλληλεπίδρασης σωματιδίων σε παλμική ροή μη νευτρινικού ρευστού           <ul style="list-style-type: none"> <li>Μελέτη ροής μη νευτρινικού ρευστού</li> <li>Ανάπτυξη μοντέλου κίνησης και αλληλεπίδρασης σωματιδίων σε μη νευτρινικό ρευστό</li> <li>Επίκταση μοντέλου κίνησης και αλληλεπίδρασης σωματιδίων με το μαγνητικό πεδίο</li> <li>Εξακρίβωση σιαστής λειτουργίας</li> <li>Συγγραφή ενός άρθρου για επιστημονικά περιοδικά</li> </ul> </li> <li>ΠΕ2. Ανασύνθεση αρτηριών σε τρισδιάστατες υπολογιστικές γεωμετρίες           <ul style="list-style-type: none"> <li>Επιλογή κατάλληλων αγγειογραφιών για την ανασύνθεση διαφορετικών τύπων αρτηριών</li> <li>Ανασύνθεση αρτηριών</li> </ul> </li> <li>ΠΕ3. Ανάπτυξη μοντέλου οδήγησης νανοσωματιδίων σε τρισδιάστατες γεωμετρίες           <ul style="list-style-type: none"> <li>Επίκταση αλγορίθμου βελτιστοποίησης (CMAES) για μαγνητική οδήγηση σε τρισδιάστατες γεωμετρίες</li> <li>Ενσωμάτωση αλγορίθμου βελτιστοποίησης (CMAES) στο λογισμικό υπολογιστικής ρευστομηχανικής</li> <li>Εξακρίβωση δυνατοτήτων μεθόδου μαγνητικής οδήγησης νανοσωματιδίων</li> <li>Τεχνική έκθεση</li> </ul> </li> <li>ΠΕ4. Μαγνητική οδήγηση νανοσωματιδίων σε αρτηρίες           <ul style="list-style-type: none"> <li>Οδήγηση νανοσωματιδίων σε διαφορετικές αρτηρίες με ρεαλιστικές ταχύτητες αίματος</li> <li>Οδήγηση νανοσωματιδίων σε διαφορετικές αρτηρίες με υψηλές και χαμηλές ταχύτητες αίματος</li> <li>Οδήγηση με διαφορετικά πλήθη νανοσωματιδίων και διαφορετικές κατανομές στην διαμετρή τους σε διαφορετικές αρτηρίες</li> <li>Οδήγηση με διαφορετικό εύρος εντάσεων μόνιμου και χωρικά μεταβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου σε διαφορετικές αρτηρίες</li> <li>Τεχνική έκθεση</li> </ul> </li> <li>ΠΕ5. Ανάλυση αποτελεσμάτων μαγνητικής οδήγησης σωματιδίων           <ul style="list-style-type: none"> <li>Ανάλυση παραμέτρων μαγνητικής οδήγησης</li> <li>Εξακρίβωση παραμέτρων που προκαλούν δυσκολίες στην μαγνητική οδήγηση</li> <li>Συγγραφή ενός άρθρου για επιστημονικά περιοδικά και ενός ακόμα για διεθνές συνέδριο</li> </ul> </li> </ul>
--



Διάγραμμα Gantt

Ο επιβλέπων καθηγητής

Ο Αιτών

Καθηγητής Ιωάννης Καλατζής