

Modeliranje koncentracije lijeka u krvnim žilama kojeg ispuštaju stentovi

Jukić, Mihaela

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:799139>

Rights / Prava: [In copyright](#)/Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-31**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET
MATEMATIČKI ODSJEK

Mihaela Jukić

MODELIRANJE KONCENTRACIJE
LIJEKA U KRVNIM ŽILAMA KOJEG
ISPUŠTAJU STENTOVI

Diplomski rad

Voditelj rada:
prof. dr. sc. Josip Tambača

Zagreb, studeni, 2024

Ovaj diplomski rad obranjen je dana _____ pred ispitnim povjerenstvom u sastavu:

1. _____, predsjednik
2. _____, član
3. _____, član

Povjerenstvo je rad ocijenilo ocjenom _____.

Potpisi članova povjerenstva:

1. _____
2. _____
3. _____

Obitelji, prijateljima i mentoru - hvala!

Sadržaj

Sadržaj	iv
Uvod	1
1 Modeliranje geometrije stenta i žile	2
1.1 Podaci o geometriji	2
1.2 Gmsh	3
1.3 FreeFEM++	5
2 Postavljanje zadaće	7
2.1 Postavljanje jednadžbe	7
2.2 Početni i rubni uvjeti	8
2.3 Slaba formulacija	9
3 Numeričko rješavanje zadaće	11
3.1 Zapis zadaće u FreeFEM++-u	11
3.2 Rezultati	14
Bibliografija	21

Uvod

Matematičko modeliranje i numeričke metode predstavljaju glavni alat za opisivanje i analizu brojnih životnih procesa. Razvoj koronarnih stentova jedan je od primjera. Kardiovaskularne bolesti, poput koronarne arterijske bolesti, postale su vodeći uzrok smrti diljem svijeta. Kao odgovor na ovaj zdravstveni izazov, intervencijska kardiologija razvila je niz tehnika i tehnologija za obnovu protoka krvi kroz sužene ili začepljene koronarne arterije. Jedna od najznačajnijih inovacija u ovom području je uvođenje stentova, posebice tipa DES, "drug-eluting stentova". Ovi stentovi, osim što mehanički osiguravaju prohodnost arterija, oslobađaju lijekove koji smanjuju rizik od restenoze, čime se znatno povećava dugoročna učinkovitost liječenja.

Međutim, uspješnost DES stentova uvelike ovisi o optimalnoj distribuciji i koncentraciji oslobođenog lijeka unutar krvne žile. Precizno modeliranje i razumijevanje ponašanja lijeka u složenom sustavu krvotoka ključni su za daljnji razvoj i poboljšanje ovih uređaja. Cilj ovog diplomskog rada je modelirati transport lijeka kojeg DES stentovi oslobađaju u krvne žile te analizirati ključne parametare koji utječu na njegovu distribuciju i učinkovitost.

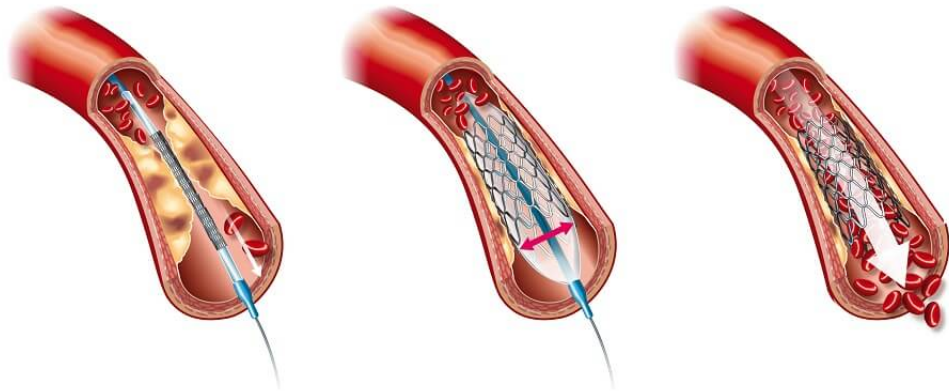
Poglavlje 1

Modeliranje geometrije stenta i žile

U ovom dijelu rada opisujemo domenu problema te definiramo geometriju i mrežu konačnih elemenata koje su potrebne za rješavanje zadaje otpuštanja lijeka iz stenta u stijenku krvne žile.

1.1 Podaci o geometriji

Stent je mala, obično metalna, mrežica koja se ugrađuje unutar krvnih žila kako bi ih održala otvorenima i omogućila nesmetan protok krvi. Stentovi se najčešće koriste kod pacijenata s aterosklerozom, stanjem u kojem dolazi do sužavanja arterija zbog nakupljanja plaka (mješavine masnoća, kolesterola i drugih tvari) na stijenkama krvnih žila.



Slika 1.1: Skica postupka ugradnje stenta preuzeta iz [2]

Nakon ugradnje stenta, oko njega se počinje formirati tkivo žile koje u konačnosti potpuno prekriva stent. Kako bi se usporila formacija tkiva u okolini stenta, razvijena je posebna vrsta stentova premazanih lijekom koje zovemo DES ("drug eluting stent") stentovi. DES stentovi ne samo da mehanički otvaraju arteriju, već i oslobađaju lijekove koji sprječavaju stvaranje glatkih mišićnih stanica u stijenci arterije, čime smanjuju rizik od ponovnog sužavanja i začepljenja.

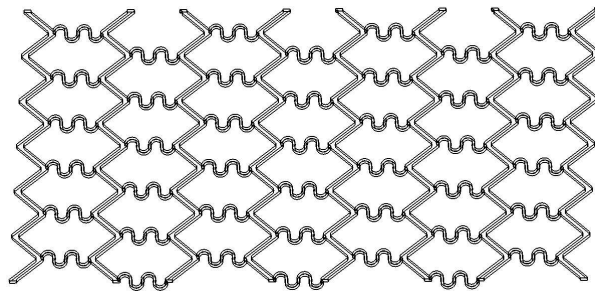
U ovom radu promatramo DES stent, oblika Cypher, premazan lijekom sirolimusom te proučavamo vremensku evoluciju koncentracije lijeka u stijenci krvne žile pri lučenju iz ovojnice stenta. Koristimo model Cypher stenta uniformne debljine bridova 0.14 mm, duljine ≈ 16.71 mm, unutarnjeg dijametra ≈ 3.14 mm te vanjskog dijametra ≈ 3.42 mm. Za potrebe izrade geometrije stijenke žile uzeli smo debljinu stijenke 1 mm, duljinu ≈ 36.71 mm, unutarnji dijametar ≈ 2.94 mm te vanjski dijametar ≈ 4.94 mm. Stent je položen unutar stijenke žile, 0.1 mm udaljen od njenog unutarnjeg ruba. Vanjske stranice stenta definirane su kao površine kroz koje lijek difuzno prelazi u okolno tkivo. Ovaj pojednostavljeni model geometrije žile i stenta omogućuje učinkovitu analizu distribucije lijeka unutar stijenke krvne žile.

1.2 Gmsh

Za izradu geometrije stenta i žile i pripadne mreže potrebne za metodu konačnih elemenata koristili smo alat Gmsh[3].

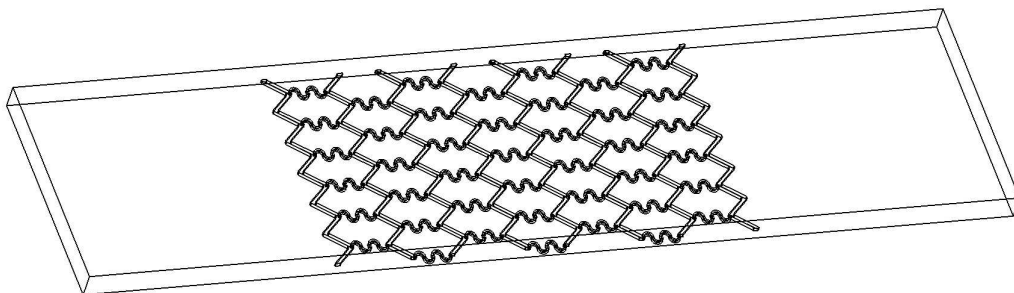
Pri izradi geometrije u Gmsh-u moguće je izabrati jedan od dva pristupa. Prvi pristup je korištenje takozvane ugrađene jezgre Gmsh-a ("built-in kernel") te predstavlja tradicionalni način rada u Gmsh-u temeljen na osnovnim geometrijskim entitetima. U ovom pristupu moguće je korištenje različitih funkcija za transliranje, rotaciju ili ekstrudiranje te uvoz drugih jednostavnih geometrija, mreža ili čak slika. Drugi pristup unutar Gmsh-a je korištenje takozvane OpenCASCADE jezgre. Ova jezgra korisniku omogućava izravno učitavanje i rad s kompleksnim modelima za koje nam ugrađena jezgra nije dovoljna. Korištenjem ove jezgre, osim onoga što možemo koristeći ugrađenu jezgru, dobivamo pristup naprednim "boolean" funkcijama za spajanje, presjek i oduzimanje entiteta. Funkcija za oduzimanje ("BooleanDifference") koristi se za oduzimanje jednog geometrijskog entiteta od drugog. Ova operacija omogućava uklanjanje volumena ili površine jednog objekta iz drugog, stvarajući novu geometriju kao razliku između njih.

U radu koristimo model Cypher stenta čija je geometrija u obliku ".geo" datoteke djelomično preuzeta iz [12]. Preuzeti dijelovi geometrije položeni su u ravninu te smo njihovim lijepljenjem, po uzoru na [12], pomoću Gmsh alata, koristeći naredbu "Include" te translaciju i duplikaciju, sačinili rešetku (Slika 1.2) koja predstavlja stent ispružen u ravninu. Dobivena rešetka spremljena je u pripadajuću ".geo" datoteku.



Slika 1.2: Rešetka stenta kreirana u alatu Gmsh

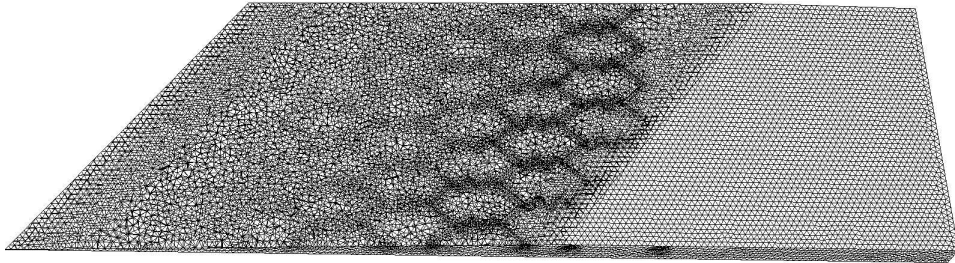
Nakon izrade geometrije rešetke stenta definiramo odgovarajuću geometriju stijenke krvne žile unutar koje će se nalaziti stent. Modeliramo stijenku žile ispruženu u ravninu kao kvadar koji okružuje rešetku stenta (Slika 1.3). Radi jednostavnosti izrade mreže konačnih elemenata i daljnjeg računa uzimamo da se stent nalazi unutar stijenke žile, 0.1 mm udaljen od njenog unutarnjeg ruba. Takvo postavljanje omogućava precizno modeliranje oslobađanja lijeka i njegovog širenja kroz stijenku žile.



Slika 1.3: Geometrija arterijske stijenke i rešetke stenta u ravnini

U ovom radu koristimo OpenCASCADE jezgru upravo zbog funkcije za oduzimanje volumena koju primijenjujemo na volumene geometrije kvadra koji predstavlja stijenku žile i geometrije rešetke stenta. Rezultat operacije BooleanDifference je u ravninu položena stijenka žile sa rupom oblika rešetke stenta.

Nadalje, koristeći Gmsh generiramo tetraedarsku mrežu konačnih elemenata za dobiveni volumen te ju spremamo u ".msh" datoteku (Slika 1.4). Dobivena mreža sačinjena je od 383723 tetraedara, 80706 trokuta i 589327 nodalnih točaka.



Slika 1.4: Pogled na presjek tetraedarske mreže unutar alata Medit[4]

1.3 FreeFEM++

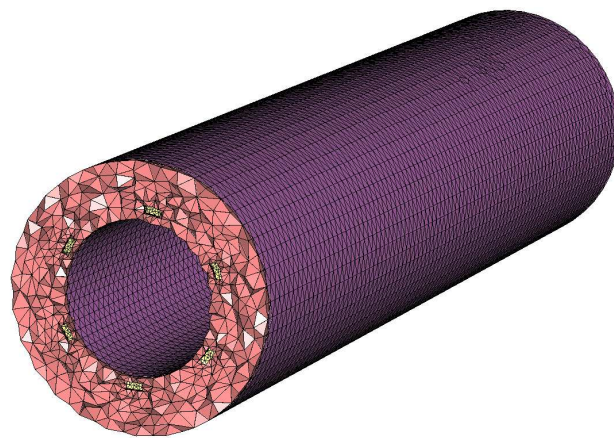
FreeFEM++[7] je programski alat pretežno korišten za numeričko rješavanje parcijalnih diferencijalnih jednadžbi pomoću metode konačnih elemenata. Omogućuje izradu jednostavnih i složenih geometrija i pripadajućih mreža za metodu konačnih elemenata te uvoz mreža izrađenih u drugim alatima.

Koristeći FreeFEM++ možemo jednostavno zadati funkcijske prostore u kojima tražimo rješenje jednadžbe te definirati rubne uvjete na odabranoj domeni. FreeFEM++ omogućuje i rješavanje vremenski ovisnih problema pomoću vremenske diskretizacije, a zadaća se definira koristeći varijacijsku formulaciju.

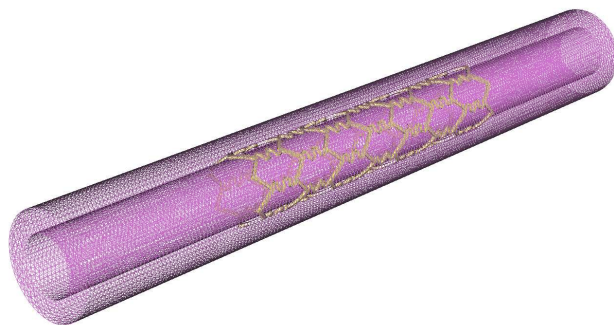
Mreže u FreeFEM++-u mogu se translirati, rotirati, profiniti, spajati i razdvajati te vizualizirati, slično kao u Gmsh-u. Zbog jednostavnosti korištenja pojedinih funkcija i metoda u alatima Gmsh i FreeFEM++, geometrija i mreža potrebna za metodu konačnih elemenata su u potpunosti izrađene u Gmsh-u, dok je u FreeFEM++-u uvezena mreža transformirana u cilindrični mrežu koja predstavlja žilu iz koje je izbačen stent (Slika 1.5) koristeći transformaciju

$$\begin{aligned} x &\mapsto 0, \\ y &\mapsto (r + z) \sin\left(\frac{2\pi}{d}\left(y + \frac{1}{2}\right)\right), \\ z &\mapsto (r + z) \cos\left(\frac{2\pi}{d}\left(y + \frac{1}{2}\right)\right), \end{aligned}$$

pri čemu je d širina geometrije, a $r = \frac{d}{2\pi}$ predstavlja radijus unutarnjeg cilindra.



(a) Presjek tetraedarske mreže



(b) Mreža oplošja

Slika 1.5: Pogled na konačnu mrežu unutar alata Medit[8]

Sljedeći odlomak FreeFEM++ koda implementira navedenu transformaciju koristeći naredbu *movemesh3* te novu mrežu sprema u varijablu T_h tipa *mesh3*.

```

1 mesh3 resetka = gmshload3("resetka.msh") ;
2 func XX1 = x ;
3 func YY1 = ( (r + z)*sin( 2*pi*(y + 0.5)/d ) ) ;
4 func ZZ1 = ( (r + z)*cos( 2*pi*(y + 0.5)/d ) ) ;
5 mesh3 Th = movemesh3(resetka, transfo=[XX1,YY1,ZZ1]) ;

```

Idući korak je prevođenje varijacijske formulacije modela širenja lijeka, koju ćemo formulirati u drugom poglavlju, u FreeFEM++ te rješavanje zadaće.

Poglavlje 2

Postavljanje zadaće

Jednadžba advekcije-difuzije opisuje transport skalarne veličine unutar fluida zbog utjecaja procesa difuzije i advekcije. U ovom radu modeliramo problem otpuštanja lijeka iz ovojnice stenta u stijenku krvne žile pomoću jednadžbe advekcije-difuzije. Za dobro postavljenu zadaću moramo još zadati početne i rubne uvjete na koncentraciju lijeka unutar stijenke krvne žile. Zatim izvodimo slabu formulaciju zadaće te komentiramo egzistenciju i jedinstvenost njezinog rješenja.

2.1 Postavljanje jednadžbe

U radu promatramo lučenje lijeka sirolimusa, relativno male molekule s nezanemarivim difuzijskim svojstima, iz ovojnice stenta u stijenku krvne žile te razrađujemo model koristeći standardnu jednadžbu advekcije-difuzije. Kao što smo ranije naveli, stent je u našem slučaju postavljen unutar stijenke žile, a vanjski rub žile je nepropusan.

Iako je arterijska stijenka sačinjena od tri sloja različitih difuzijskih svojstava, zbog nedostatka podataka o svakom pojedinačnom sloju te radi jednostavnosti, po uzoru na [8] pretpostavljamo da je stijenka homogeni medij čija su fizička svojstva ona koja pripadaju srednjem sloju arterijske stijenke zvanom *media*.

Neka je Ω dio arterijske stijenke iz koje je uklonjen stent. Sa Γ_a označimo vanjski rub arterijske stijenke, a sa Γ rub nastao kao posljedica uklanjanja stenta iz stijenke. Neka je \mathbf{n} jedinična vanjska normala na Ω . S obzirom na dugotrajnost procesa otpuštanja lijeka, promatramo vremenski ovisan slučaj. Označimo sa $c(t, \mathbf{x})$ koncentraciju lijeka u točki $\mathbf{x} \in \Omega$ u vremenskom trenutku $t \in (0, T)$. Neka je $D \in \mathbb{R}$ parametar difuzije lijeka unutar stijenke, a \mathbf{u} brzina filtracije unutar stijenke žile. Dodatno, pretpostavljamo da vektorsko polje brzine određuje nestlačivi protok kroz stijenku žile, to jest da vrijedi $\operatorname{div} \mathbf{u} = 0$. Difuzijski tok (fluks) opisujemo operatorom $-D\nabla c$ koji proizlazi iz prvog Fick-ovog zakona, a advekcijski tok članom $\mathbf{u}c$ koji nastaje zbog filtracije kroz stijenku žile. Koristeći jednadžbu

kontinuiteta dolazimo do standardne jednadžbe advekcije-difuzije uz vremenski član,

$$\partial_t c + \operatorname{div}(-D\nabla c + \mathbf{u}c) = 0 \quad \text{u } \Omega. \quad (2.1)$$

2.2 Početni i rubni uvjeti

Pretpostavka je da unutar stijenke arterije u početnom trenutku nema lijeka pa možemo zadati početni uvjet na koncentraciju lijeka unutar stijenke sa

$$c(t = 0, \mathbf{x}) = 0 \quad \text{u } \Omega. \quad (2.2)$$

Nadalje, pretpostavljamo da je vanjska granica arterijske stijenke nepropusna, odnosno da lijek ne može proteći kroz vanjski rub stijenke pa na Γ_a zadajemo homogeni Neumannov rubni uvjet,

$$\nabla c \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{na } \Gamma_a. \quad (2.3)$$

Posebno nas zanima uvjet na granici između stenta i arterijske stijenke. Kao što smo naveli, DES stentovi su obavijeni tankom membranom koja sadrži lijek te se lijek ispušta u arterijsku stijenku. S obzirom da je membrana kojom je obavijen stent vrlo tanka, uobičajeno mjerena u mikronima, koristimo izvod formule za stopu otpuštanja lijeka iz [6, 8],

$$J(t, \mathbf{x}) = D\nabla c(t, \mathbf{x}) \cdot \mathbf{n} = \varphi(t)(c_s^0 - c(t, \mathbf{x})), \quad \text{za } t > 0, \mathbf{x} \in \Gamma, \quad (2.4)$$

pri čemu je c_s^0 koncentracija lijeka na ovojnici stenta u početnom trenutku. Ako sa Δl označimo debljinu ovojnice stenta koja sadrži lijek te sa D_s parametar difuzije unutar ovojnice, funkcija $\varphi(t)$ je definirana sa

$$\varphi(t) = \frac{2D_s}{\Delta l} \sum_{n=0}^{\infty} e^{-(n+1/2)^2 kt}, \quad (2.5)$$

pri čemu je $k = \pi^2 D_s / \Delta l^2$, vidi [8]. Time dolazimo i do drugog rubnog uvjeta,

$$-D\nabla c \cdot \mathbf{n} + \varphi(t)(c_s^0 - c) = 0 \quad \text{na } \Gamma. \quad (2.6)$$

Ovaj rubni uvjet je Robinovog tipa te opisuje prijenos lijeka iz stenta u arterijsku stijenku preko stranice Γ .

Konačno, dolazimo do zadaće

$$\begin{cases} \partial_t c + \operatorname{div}(-D\nabla c + \mathbf{u}c) = 0 & \text{u } \Omega, \\ c(t = 0, \mathbf{x}) = 0 & \text{za } \mathbf{x} \in \Omega, \\ \nabla c \cdot \mathbf{n} = 0 & \text{na } \Gamma_a, \\ -D\nabla c \cdot \mathbf{n} + \varphi(t)(c_s^0 - c) = 0 & \text{na } \Gamma \end{cases} \quad (2.7)$$

koja opisuje širenje lijeka iz stenta u stijenku krvne žile, uz parametar difuzije D , brzinu filtracije \mathbf{u} te koncentraciju lijeka na stentu c_s^0 .

2.3 Slaba formulacija

Kako bismo efikasno izračunali rješenje zadaće (2.7) pomoću FreeFEM++-a i metode konačnih elemenata, zadaću je potrebno zapisati u varijacijskoj formulaciji. Za izvod slabe formulacije potrebno je zadati funkcijski prostor u kojemu tražimo rješenje. U našem slučaju, jer nemamo Dirichletovog rubnog uvjeta, to je $\mathcal{V} = H^1(\Omega)$.

Krećemo od diferencijalne jednadžbe iz (2.7),

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \operatorname{div}(-D\nabla c + \mathbf{u}c) = 0.$$

Koristimo linearnost operatora divergencije te množimo jednadžbu sa proizvoljnom testnom funkcijom $v \in \mathcal{V}$ i integriramo po Ω ,

$$\int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} v d\omega - \int_{\Omega} D \operatorname{div}(\nabla c) v d\omega + \int_{\Omega} \operatorname{div}(\mathbf{u}c) v d\omega = 0. \quad (2.8)$$

Vrijedi

$$\int_{\Omega} D \operatorname{div}(\nabla c) v d\omega = \int_{\Omega} D \operatorname{div}(v \nabla c) d\omega - \int_{\Omega} D \nabla c \cdot \nabla v d\omega,$$

pri čemu smo koristili jednakost

$$\operatorname{div}(F\mathbf{A}) = F \operatorname{div}(\mathbf{A}) + \nabla F \cdot \mathbf{A}$$

koja vrijedi za skalarno polje F i vektorsko polje \mathbf{A} nad istim prostorom.

Prvi integral s desne strane gornje jednakosti možemo svesti na plošni integral primjenom teorema o divergenciji, a zatim uvrštavanjem pripadnih rubnih uvjeta dobivamo

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} D \operatorname{div}(v \nabla c) d\omega &= \int_{\partial\Omega = \Gamma \cup \Gamma_a} (D \nabla c \cdot \mathbf{n}) v ds \\ &= \int_{\Gamma_a} (D \nabla c \cdot \mathbf{n}) v ds + \int_{\Gamma} (D \nabla c \cdot \mathbf{n}) v ds \\ &= \int_{\Gamma} \varphi(t)(c_s^0 - c) v ds. \end{aligned}$$

Treći integral u (2.8) raspisujemo na sličan način

$$\int_{\Omega} \operatorname{div}(\mathbf{u}c) v d\omega = \int_{\Omega} \operatorname{div}(\mathbf{u}) c v d\omega + \int_{\Omega} (\mathbf{u} \cdot \nabla c) v d\omega,$$

pri čemu prvi integral sa desne strane zanemarujemo zbog pretpostavke $\operatorname{div}(\mathbf{u}) = 0$. Vraćanjem raspisa u (2.8) dolazimo do integralnog zapisa polazne zadaće,

$$\int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} v d\omega + \int_{\Omega} D \nabla c \cdot \nabla v d\omega + \int_{\Omega} (\mathbf{u} \cdot \nabla c) v d\omega - \int_{\Gamma} \varphi(t)(c_s^0 - c) v ds = 0.$$

Slaba formulacija početne zadaće glasi

Naći $c \in L^2(0, T; \mathcal{V})$ takav da $\frac{\partial c}{\partial t} \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$ i $c(0, \mathbf{x}) = 0$ i

$$\int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} v d\omega + \int_{\Omega} D \nabla c \cdot \nabla v d\omega + \int_{\Omega} (\mathbf{u} \cdot \nabla c) v d\omega + \int_{\Gamma} \varphi(t) c v ds = \int_{\Gamma} \varphi(t) c_s^0 v ds, \quad (2.9)$$

za svaki $v \in V$.

Egzistencija i jedinstvenost slabog rješenja početne zadaće može se dokazati modifikacijom dokaza teorema iz 7. poglavlja u [11] u kojemu je dokazana egzistencija i jedinstvenost slabog rješenja parabolčke zadaće sa Dirichletovim rubnim uvjetom.

Poglavlje 3

Numeričko rješavanje zadaće

U ovom dijelu rada zapisujemo ranije postavljenu zadaću unutar FreeFEM++-a, definiramo parametre potrebne za njezino rješavanje te prikazujemo i komentiramo dobivene rezultate.

3.1 Zapis zadaće u FreeFEM++-u

Za dobro postavljanje problema u FreeFEM++-u potrebno je smisleno definirati koeficijente i funkcije koji se pojavljuju u jednadžbi te diskretizirati vremenski član. Za vremensku diskretizaciju smo odabrali Crank-Nicolsonovu metodu. Neka je t^n vrijeme u n -tom koraku simulacije, a $\Delta t^n = t^{n+1} - t^n$ vremenski korak. Nadalje, označimo sa c^n aproksimaciju funkcije $c(t^n, \cdot)$ i neka je φ^n aproksimacija od $\varphi(t^n)$. Koristeći Crank-Nicolsonovu metodu transformiramo derivaciju po vremenu $\frac{\partial c}{\partial t}$ u $\frac{c^{n+1} - c^n}{\Delta t}$, funkciju c u $\frac{c^{n+1} + c^n}{2}$ te funkcije φ u $\frac{\varphi^{n+1} + \varphi^n}{2}$ i φc u $\frac{\varphi^{n+1}c^{n+1} + \varphi^n c^n}{2}$. Dolazimo do sljedećeg integralnog zapisa zadaće,

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \frac{c^{n+1} - c^n}{\Delta t} v d\omega + \frac{1}{2} \int_{\Omega} D\nabla c^{n+1} \cdot \nabla v d\omega + \frac{1}{2} \int_{\Omega} D\nabla c^n \cdot \nabla v d\omega + \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\mathbf{u} \cdot \nabla c^{n+1}) v d\omega \\ + \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\mathbf{u} \cdot \nabla c^n) v d\omega + \frac{1}{2} \int_{\Gamma} \varphi^{n+1} c^{n+1} v ds + \frac{1}{2} \int_{\Gamma} \varphi^n c^n v ds = \frac{1}{2} \int_{\Gamma} (\varphi^{n+1} + \varphi^n) c_s^0 v ds, \end{aligned}$$

za $n \in 1, \dots, N$.

(3.1)

Za brzinu filtracije \mathbf{u} pretpostavljamo da ima radijalni smjer te je njezin iznos izračunat pomoću Darcyjevog zakona,

$$u = \frac{k}{\mu} \nabla p = 3.70339 \times 10^{-8} \text{ m/s},$$

gdje je $k = 2 \times 10^{-18} \text{ m}^2$ propusnost arterijske stijenke [1], $\mu = 0.72 \times 10^{-3} \frac{\text{kg}}{\text{ms}}$ pripadna viskoznost [1], a ∇p , zadan sa padom tlaka $\Delta p = 13332.2 \frac{\text{kg}}{\text{ms}^2}$ i debljinom stijenke žile $L = 0.001 \text{ m}$, $\nabla p \approx \Delta p / L = 13332200 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2 \text{ s}^2}$.

Parametar difuzije lijeka unutar arterijske stijenke, $D = 1.67 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$ te parametar difuzije lijeka unutar ovojnice stenta $D_s = 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$, preuzeti su iz [5].

Koncentracija lijeka unutar ovojnice stenta, preuzeta iz [9], je $c_s^0 = 1.2 \text{ kg}/\text{m}^2$, a debljina ovojnice stenta, preuzeta iz [5], je $\Delta l = 5 \times 10^{-5} \text{ m}$.

Definiramo tetraedarsku mrežu T_h na Ω kao mrežu koju smo generirali u prvom poglavlju te definiramo prostor V_h konačnih elemenata baziran na mreži T_h koristeći \mathbb{P}_2 elemente,

$$\mathbb{P}_h^2 = \{v \in H^1(\Omega) \mid v|_K \in P_2, \forall K \in T_h\},$$

pri čemu je P_2 skup polinoma nad \mathbb{R} stupnja ≤ 2 .

Na V_h deklariramo funkcije c, v, ux, uy, uz , pri čemu je $\mathbf{u} = [ux, uy, uz]$ vektor brzine filtracije.

Adaptacija vremenskog koraka

Koristeći ekvidistantnu podjelu vremenskog intervala dobivamo grubu procjenu ponašanja rješenja. Naime, proces otpuštanja lijeka je dugotrajan s naglim porastom koncentracije u stijenci arterije u početnoj fazi. Za uspješnu analizu uz ekvidistantnu mrežu bismo, prema tome, trebali koristiti vrlo mali vremenski korak za analizu početnih trenutaka otpuštanja lijeka te izvesti jako puno iteracija kako bismo promotrili ponašanje rješenja u dužem vremenskom periodu. Stoga, po uzoru na [6, 8] aproksimiramo funkciju φ sa $\varphi(t) \approx \sqrt{\frac{D_s}{\pi t}}$ (Slika 3.7), za $t \in (0, T)$, te uvodimo adaptirani vremenski korak,

$$t^n = \frac{\pi \Delta l^2}{4D_s} (n\eta)^2, \quad n = 0, \dots, N, \quad (3.2)$$

$$\Delta t^n = \frac{\pi \Delta l^2}{4D_s} [(n\eta)^2 - ((n-1)\eta)^2] = \frac{\pi \Delta l^2}{4D_s} \eta^2 (2n-1), \quad n = 0, \dots, N, \quad (3.3)$$

pri čemu je η dio lijeka otpušten u jednom vremenskom koraku, a $N = \frac{1}{\eta} \in \mathbb{N}$ broj iteracija. U radu, po uzoru na [6], koristimo $\eta = 2 \times 10^{-3}$ iz čega slijedi $N = 500$.

Podsjetimo, integralni oblik naše zadaće glasi

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} \frac{c^{n+1} - c^n}{\Delta t} v d\omega + \frac{1}{2} \int_{\Omega} D \nabla c^{n+1} \cdot \nabla v d\omega + \frac{1}{2} \int_{\Omega} D \nabla c^n \cdot \nabla v d\omega + \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\mathbf{u} \cdot \nabla c^{n+1}) v d\omega \\ & + \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\mathbf{u} \cdot \nabla c^n) v d\omega + \frac{1}{2} \int_{\Gamma} \varphi^{n+1} c^{n+1} v ds + \frac{1}{2} \int_{\Gamma} \varphi^n c^n v ds = \frac{1}{2} \int_{\Gamma} (\varphi^{n+1} + \varphi^n) c_s^0 v ds, \end{aligned}$$

za $n \in 1, \dots, N$.

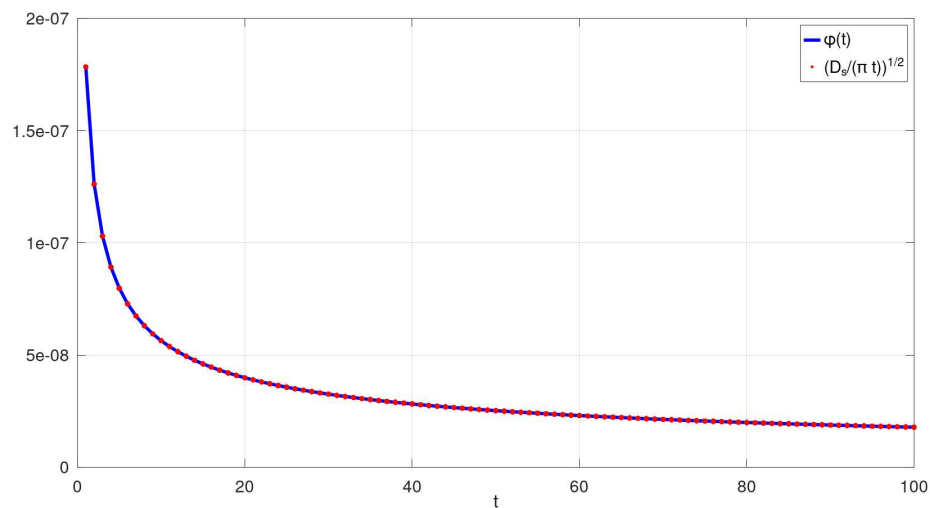
(3.4)

U sljedećem kodu implementiramo zadaću u FreeFEM++-u s adaptiranim vremenskim korakom te aproksimiramo $\varphi(t) \approx \sqrt{\frac{D_s}{\pi t}}$, za $t \in (0, T)$.

```

1 real told = 0 ;
2 for(int n = 1; n <= N; n += 1)
3 {
4   t = pi * deltal^2 / (4 * Ds) * (eta * n)^2 ;
5   dt = t - told ;
6
7   solve advectdiff( c, v, solver=GMRES )
8     = int3d(Th) ( c * v / dt )
9     - int3d(Th) ( cold * v / dt )
10    + int3d(Th) ( 0.5 * D * ( Grad(c)' * Grad(v) ) )
11    + int3d(Th) ( 0.5 * D * ( Grad(cold)' * Grad(v) ) )
12    + int3d(Th) ( 0.5 * ( [ux, uy, uz]' * Grad(c) ) * v )
13    + int3d(Th) ( 0.5 * ( [ux, uy, uz]' * Grad(cold) ) * v )
14    + int2d(Th, 85454) ( 0.5 * sqrt( Ds / (pi * t) ) * c * v )
15    + int2d(Th, 85454) ( 0.5 * sqrt( Ds / (pi * told) ) * cold * v )
16    - int2d(Th, 85454) ( 0.5 * sqrt( Ds / (pi * t) ) * cs0 * v )
17    - int2d(Th, 85454) ( 0.5 * sqrt( Ds / (pi * told) ) * cs0 * v ) ;
18
19   told = t ;
20   cold = c ;
21 }

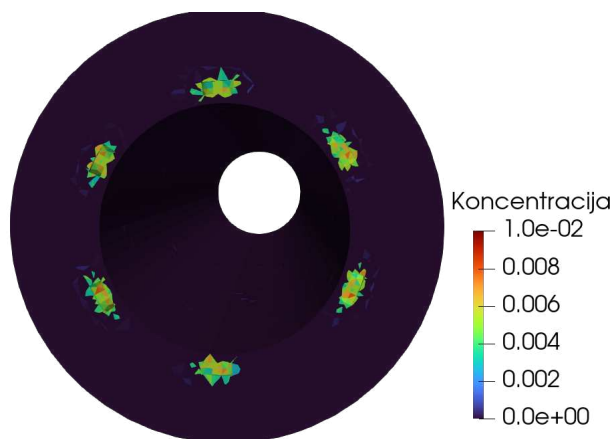
```



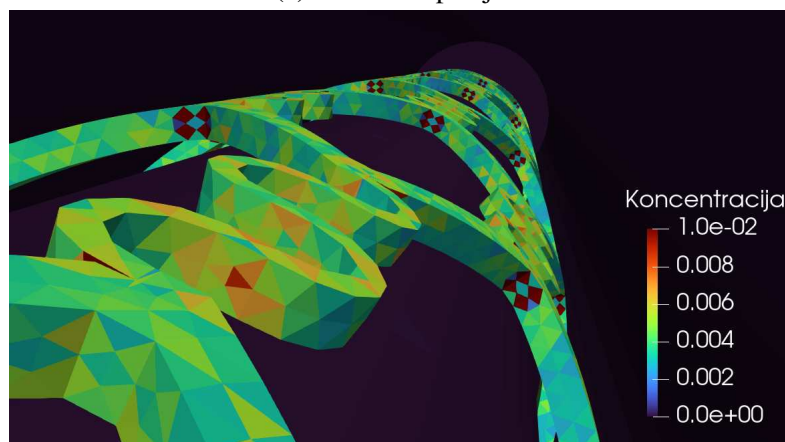
Slika 3.1: Usporedba funkcije φ i njene aproksimacije $\sqrt{\frac{D_s}{\pi t}}$ u vremenskom periodu od $t = 0.01$ s do $t = 100$ s.

3.2 Rezultati

U nastavku pomoću alata ParaView [10] prikazujemo rješenje zadaće u različitim vremenskim trenucima te opisujemo bitne promjene vidljive u simulaciji. Pritom ispisujemo vrijeme, t , te maksimalnu koncentraciju unutar stijenke žile po svim elementima mreže, c_{max} .



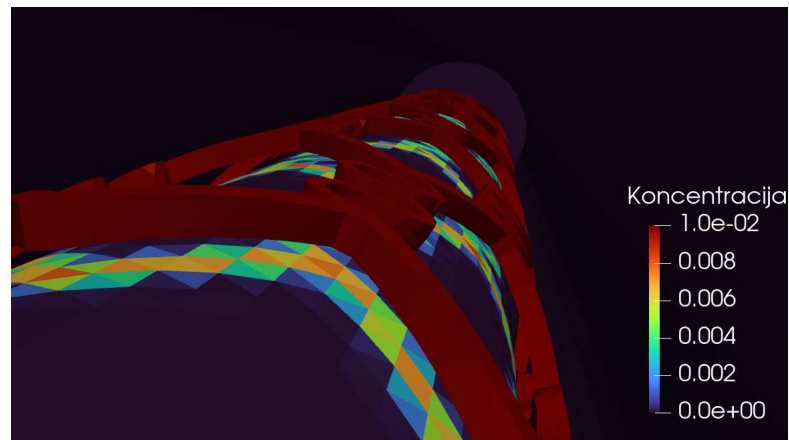
(a) Vertikalni presjek



(b) Pogled na stent unutar stijenke žile

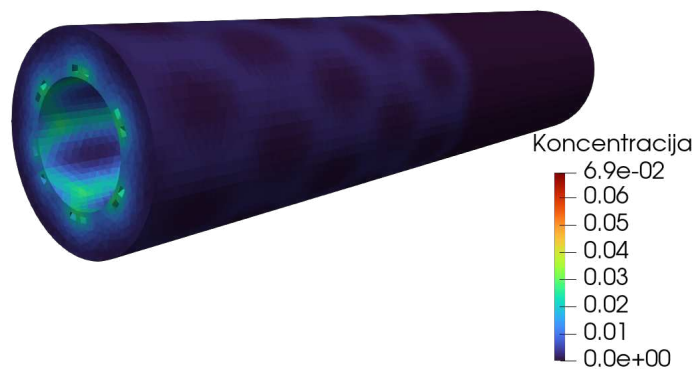
Slika 3.2: $t = 0.4443$ s, $c_{max} = 0.382134 \frac{kg}{m^3}$

Unutar prve sekunde simulacije vidljiv je porast koncentracije lijeka u području uz rub stenta (Slika 3.2). Skala koncentracije je podešena kako bi se poboljšala vidljivost na slici.



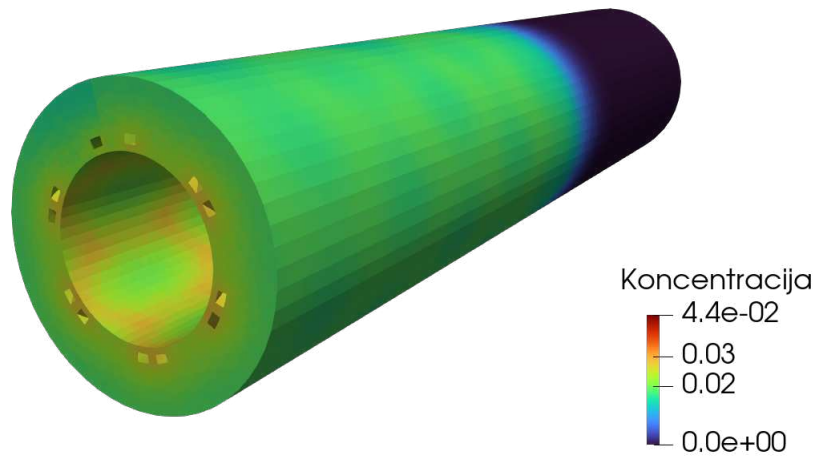
Slika 3.3: Pogled na stent unutar stijenke žile, $t = 31.5189$ s, $c_{max} = 0.21099 \frac{kg}{m^3}$

U vremenskom periodu od ≈ 30 sekundi na unutarnjoj stijenci žile primjećujemo nezamarnu koncentraciju lijeka, a u istom periodu koncentracija lijeka u stijenci u okolini stenta prelazi $0.01 \frac{kg}{m^3}$ (Slika 3.3).

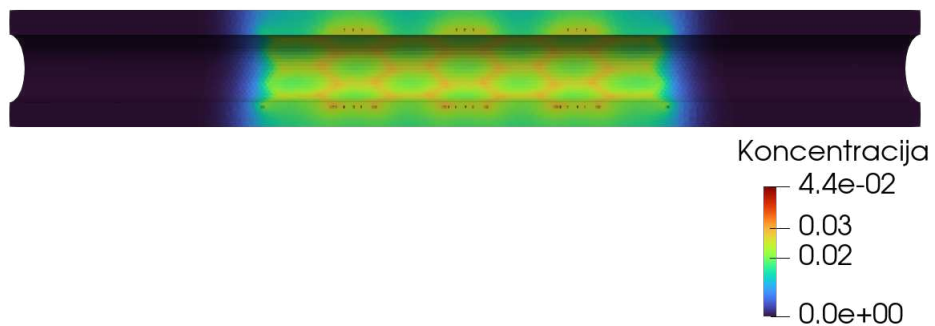


Slika 3.4: Vertikalni presjek, $t = 569.194$ s, $c_{max} = 0.0699519 \frac{kg}{m^3}$

U vremenu kraćem od 10 minuta lijek se proširio do vanjske stijenke žile (Slika 3.4).



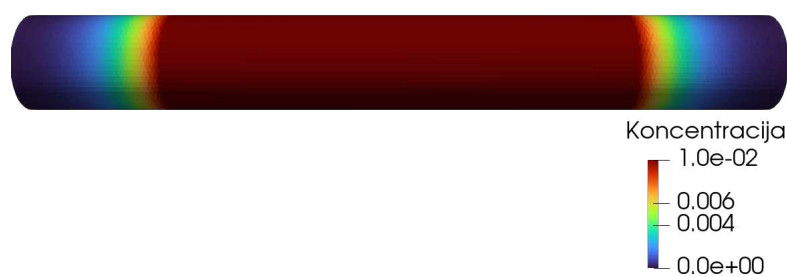
(a) Vertikalni presjek



(b) Horizontalni presjek

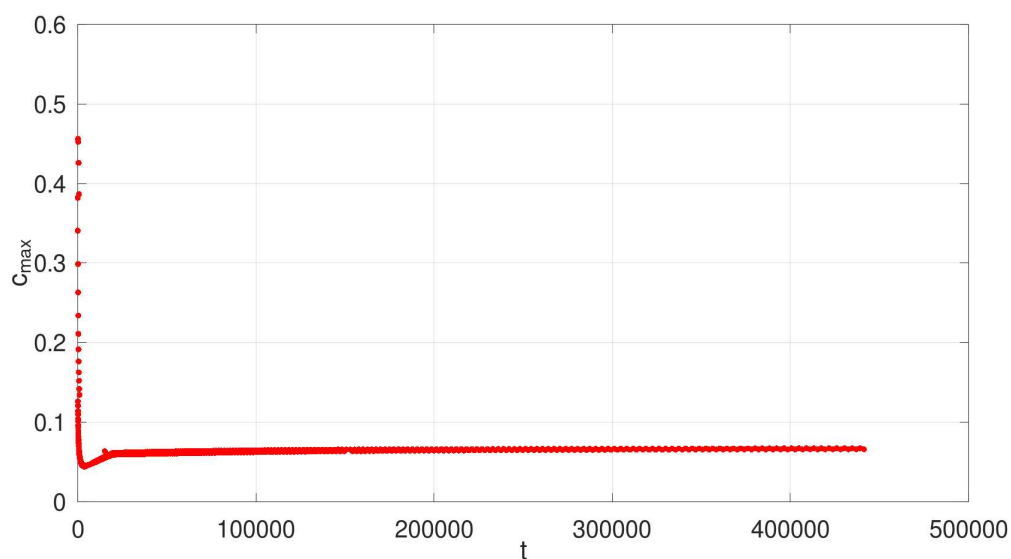
Slika 3.5: $t = 3699.72$ s, $c_{max} = 0.0441286 \frac{kg}{m^3}$

Nakon otprilike jednog sata vidljivo je širenje lijeka na dijelove stijenke žile udaljene od stenta (Slika 3.5).



Slika 3.6: $t = 257658$ s, $c_{max} = 0.0664938 \frac{kg}{m^3}$

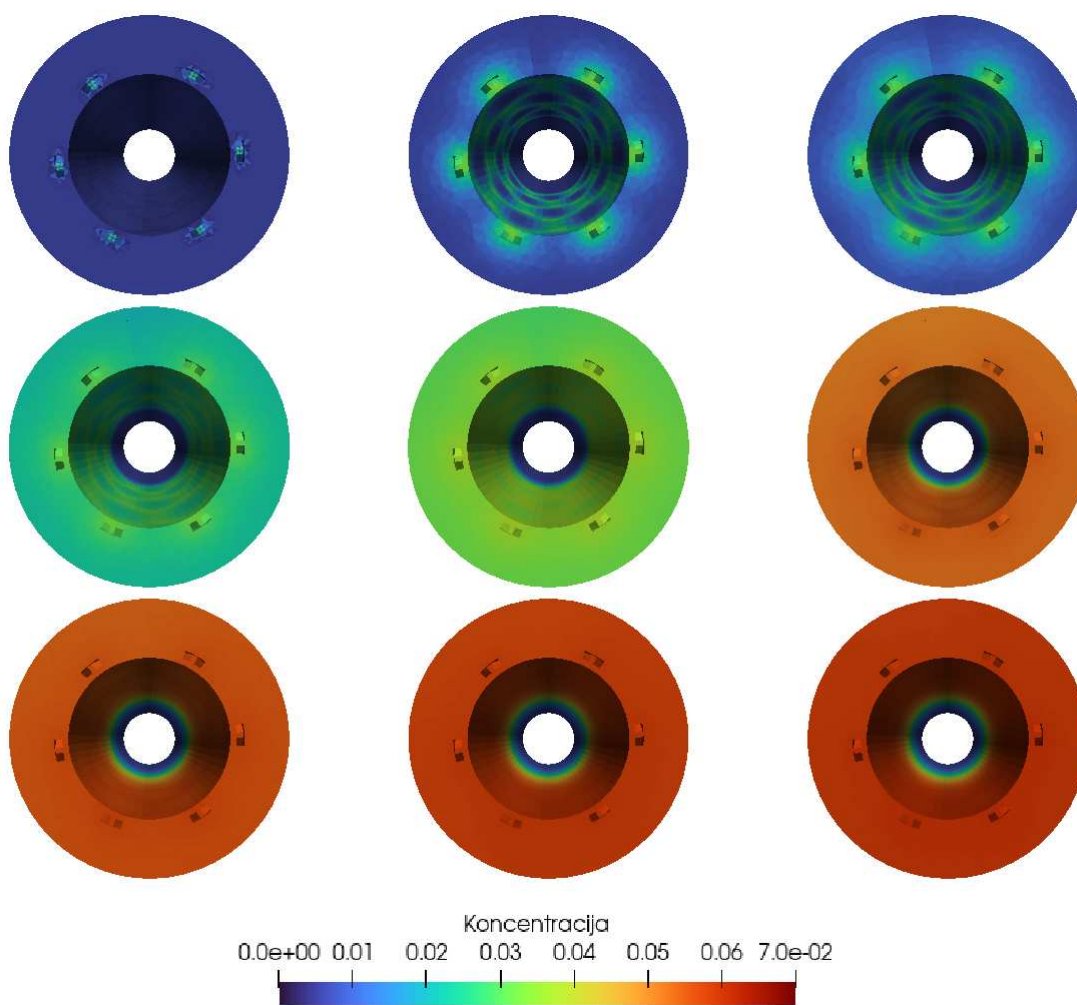
Na slici (Slika 3.6), uz podešenu skalu, jasno vidimo koliko se proširio lijek u longitudinalnom smjeru u periodu od ≈ 3 dana. Ono što vrijedi komentirati je da se lijek proširio i do kraja naše žile, ali koncentracija lijeka na krajevima žile nakon 3 dana je zanemarivo mala.



Slika 3.7: Grafički prikaz maksimalne koncentracije po elementima u periodu od ≈ 3 dana

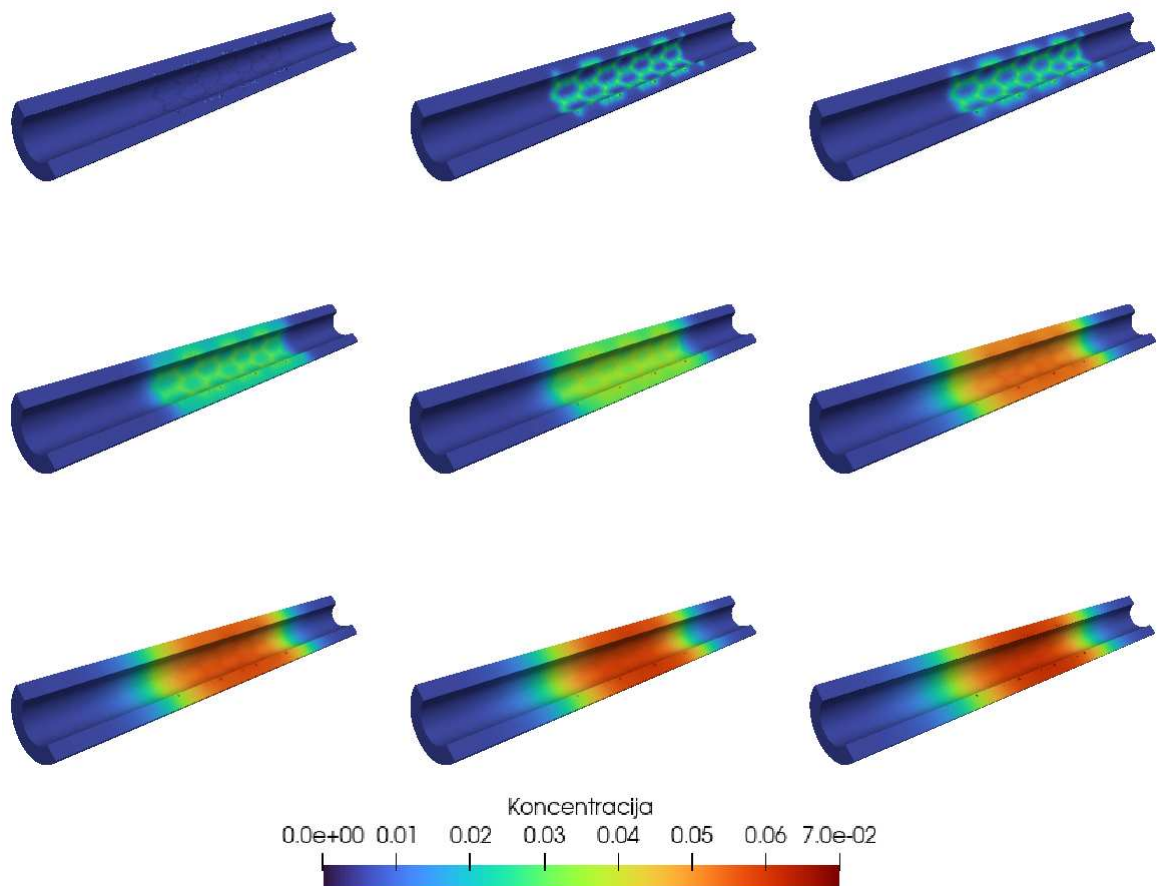
Nakon otprilike 6 sati maksimalna koncentracija po svim elementima se stabilizira, što možemo vidjeti i iz grafa (Slika 3.7).

U nastavku komentiramo slike (Slika 3.8) i (Slika 3.9) koje predstavljaju 9 različitih vremenskih koraka zajedno s jednom adaptiranom skalom koncentracije. Maksimalna vrijednost u skali uzeta je kao veća od vidljive vrijednosti koncentracije po svim vremenskim koracima. Vrijeme svake pojedine simulacije aproksimiramo kako bismo jasnije prikazali sveukupan proces. Vremenski koraci po retcima su redom, prvi redak $t \approx 1$ s, 5 min, 10 min; drugi redak $t \approx 1$ sat, 2 sata, 12 sati, treći redak $t \approx 1$ dan, ≈ 2 dana, ≈ 3 dana.



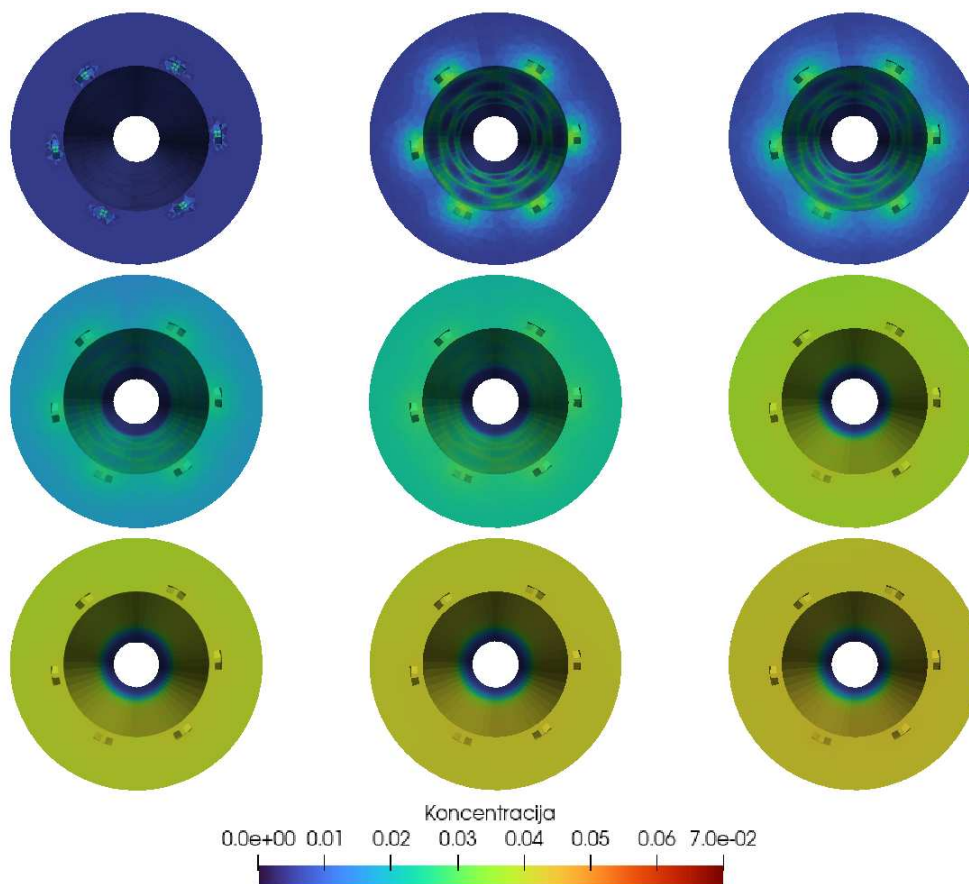
Slika 3.8: Vertikalni presjek

Iz slike (Slika 3.8) i slike (Slika 3.9) možemo uočiti da se lijek nakon prvog dana daleko sporije širi arterijskom stijenkom. Unutar prvog dana vidljiva koncentracija lijeka na dijelu arterijske stijenke koji obavija stent narasla je do $\approx 0.06 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$, dok je u iduća dva dana ta vrijednost ostala između $0.06 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ i $0.07 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$.



Slika 3.9: Horizontalni presjek

U nastavku uspoređujemo dobiveno rješenje sa rješenjem zadaće bez advekcije. S obzirom na iznos i smjer našeg vektora brzine, za pretpostaviti je da će se lijek sporije širiti kada zanemarimo advektivni član. Svakako, promotrimo kolika je razlika u širenju lijeka pomoću sljedeće slike koja predstavlja širenje lijeka u stijenci žile u vremenskim trenucima kao i ranije te na istoj skali koncentracije.



Slika 3.10: Vertikalni presjek

Usporedimo sliku (Slika 3.10) sa slikom (Slika 3.8). Očito je koncentracija lijeka u arterijskoj stijenci znatno manja kada zanemarimo advektivni član. U ovom slučaju jasnije se iščitava razlika u porastu koncentracije lijeka u stijenci unutar prvog dana i u periodu od iduća dva dana. Koncentracija lijeka u stijenci raste puno sporije nego kada je prisutna advekcija. S obzirom da je proces difuzije jedino što utječe na širenje lijeka, ovakav ishod je smislen.

Bibliografija

- [1] L. Ai, K. Vafai, *A coupling model for macromolecule transport in a stenosed arterial wall*, International Journal of Heat and Mass Transfer, 49(9–10) (2006), 1568-1591, <https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2005.10.041>.
- [2] Axel Kock / Adobe Stock Photos, https://stock.adobe.com/search?creator_id=200597292
- [3] C. Geuzaine and J.-F. Remacle. *Gmsh: a three-dimensional finite element mesh generator with built-in pre- and post-processing facilities*. International Journal for Numerical Methods in Engineering 79(11) (2009), 1309-1331, 2009.
- [4] Pascal Frey. *MEDIT : An interactive Mesh visualization Software*. RT-0253, INRIA. 2001, pp.41.
- [5] Bozsak F, Chomaz JM, Barakat AI. *Modeling the transport of drugs eluted from stents: physical phenomena driving drug distribution in the arterial wall*. Biomech Model Mechanobiol. 13(2) (2014), 327-347. doi: 10.1007/s10237-013-0546-4.
- [6] C. Vergara, P. Zunino, *Multiscale boundary conditions for drug release from cardiovascular stents*, SIAM Multiscale Model. Simul. 7 (2008) 565–588.
- [7] Hecht, F. *New development in FreeFem++*. Journal of numerical mathematics, 20(3-4) (2012), 251-266.
- [8] P. Zunino, C. D’Angelo, L. Petrini, C. Vergara, C. Capelli, F. Migliavacca, *Numerical simulation of drug eluting coronary stents: Mechanics, fluid dynamics and drug release*, Comput. Methods Appl. Mech. Engrg. 198 (2009), 3633-3644.
- [9] Bozsak F, Gonzalez-Rodriguez D, Sternberger Z, Belitz P, Bewley T, Chomaz JM, Barakat AI. *Optimization of Drug Delivery by Drug-Eluting Stents*. PLoS One. 10(6) (2015), e0130182. doi: 10.1371/journal.pone.0130182.
- [10] Ahrens, James, Geveci, Berk, Law, Charles, *ParaView: An End-User Tool for Large Data Visualization*, Visualization Handbook, Elsevier, 2005

- [11] Evans, L. *Partial Differential Equations*. American Mathematical Society, Providence, 1998.
- [12] D. Lacmanović, *Trodimenzionalna numerička simulacija elastičnog stenta*, Diplomski rad, PMF-MO, Zagreb, 2018.

Sažetak

U ovom diplomskom radu matematičkim modelom opisujemo otpuštanje lijeka iz ovojnice stenta u stijenku krvne žile.

U prvom poglavlju kreiramo geometriju stenta i stijenke krvne žile pomoću alata Gmsh te generiramo mrežu konačnih elemenata na dobivenoj geometriji.

U drugom poglavlju formuliramo jednadžbu advekcije-difuzije koja opisuje naš model, zadajemo početne i rubne uvjete te izvodimo slabu formulaciju zadaće.

U trećem poglavlju diskretiziramo vremensku domenu, definiramo parametre zadaće te radimo adaptaciju vremenskog koraka. Naposljetku rješavamo zadaću koristeći alat FreeFEM++ i prikazujemo i analiziramo rezultate numeričkih simulacija.

Summary

In this Master Thesis, we describe drug release from the stent coating into the arterial wall using a mathematical model.

In the first chapter, we create geometry of the stent and blood vessel wall using the Gmsh tool and generate a finite element mesh on the resulting geometry.

In the second chapter, we formulate the advection-diffusion equation that describes our model, set the initial and boundary conditions, and derive the weak formulation of the problem.

In the third chapter, we discretize the time domain, define the parameters of the problem, and adapt the time step. Finally, we solve the problem using the FreeFEM++ tool and present visualizations and analyze the results of the numerical simulations.

Životopis

Rođena sam 11. ožujka 1999. godine u Zagrebu gdje sam pohađala osnovnu i srednju školu. Nakon završenog srednoškolskog obrazovanja, 2017. godine upisujem preddiplomski studij na Matematičkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu te 2021. godine upisujem i diplomski studij Primijenjena matematika na istom fakultetu. Tijekom studiranja radila sam razne studentske poslove, većinom u području matematike i informatike, te odradila stručnu praksu.