

УДК 531/534: [57+61]

МЕХАНИКА ЖИДКОСТИ В ПЕРИВАСКУЛЯРНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

П. Ванг¹, У.Л. Олбрихт^{1,2}

¹ School of Chemical and Biomolecular Engineering, Cornell University, 120 Olin Hall, 14853, Ithaca, NY, USA, e-mail: pw96@live.com

Факультет химической и биомолекулярной инженерии, Университет Корнелл, Итака, США

² Department of Biomedical Engineering, Cornell University, 120 Olin Hall, 14853, Ithaca, NY, USA

Кафедра биомедицинской инженерии, Университет Корнелл, Итака, США

Аннотация. Периваскулярное пространство в мозге является важным транспортным путем для доставки интерстициальной жидкости и растворов. Течения жидкостей в периваскулярном пространстве, которые играют важную роль в физиологии, могут влиять на эти транспортные процессы. В данной работе был проведен теоретический анализ для исследований биомеханики жидкости в периваскулярном пространстве. При некоторых допущениях и аппроксимациях было получено аналитическое решение проблемы. Был выявлен физический смысл решения и, в частности, изучены последствия индуцированного потока жидкости в рамках метода конвекционно-усиленной доставки лекарств (*convection enhanced delivery*). Было обнаружено, что перистальтическое движение стенок кровеносных сосудов может обеспечивать транспортировку жидкостей и растворов в периваскулярном пространстве.

Ключевые слова: преобразование координат, перистальтическая волна, гидравлическая проницаемость, закон Дарси, конвекционно-усиленная доставка лекарств, теория смазывания.

ВВЕДЕНИЕ

Эксперименты Гадашека и соавт. (*Hadaczek et al.*) [9] выявили, что артериальные пульсации играют важную роль в транспортировке молекул лекарственных веществ в мозг при конвекционно-усиленной доставке лекарств (*convection enhanced delivery*). Конвекционно-усиленная доставка – это метод локальной доставки лекарств для лечения неврологических заболеваний [3]. Согласно этому методу лекарства впрыскиваются непосредственно в ткань через иглу или катетер. Гадашек и соавт. (*Hadaczek et al.*) [9] обнаружили, что у крыс без сердечных сокращений наблюдается значительно меньший объем распределения полученных лекарств, чем у живых крыс. Нивс и соавт. (*Neeves et al.*) [16], а также Фоли и соавт. (*Foley et al.*) [7] показали, что наночастицы, добавленные в мозг, двигаются преимущественно через периваскулярное пространство, а не внешнечелочный матрикс. Главная цель данной работы – исследовать с помощью методов математического моделирования механику жидкости в периваскулярном пространстве, индуцированной перистальтическим движением стенок кровеносных сосудов, и показать его влияние на транспортировку жидкостей и растворов в периваскулярном пространстве.

Течение жидкости, вызванное перистальтикой, активно изучается в литературе. Классический обзор может быть найден в работе [12]. Для математической

формулировки и упрощений большинство исследователей рассматривают перистальтические волны как бесконечный набор синусоид. Если отношение амплитуды волны к полуширине пути прохождения предположить малым, то можно использовать пертурбационные подходы, основанные на разложениях в ряд Тейлора, и можно получить получисленные решения. Если отношение длины волны к полуширине пути прохождения большое, тогда могут применяться теории смазки и при некоторых условиях могут быть получены аналитические решения. Численные методы в исследованиях динамики жидкостей позволили напрямую решать уравнения Навье–Стокса со сложной геометрией границ и граничными условиями (например, сложные формы перистальтических волн [1]). Более того, эти методы позволили лучше понять влияние перистальтики на течение жидкостей. Большое число предыдущих работ было посвящено описанию различных биологических и физиологических процессов. Например, полученная в работе Шапиро и соавт. (*Shapiro et al.*) [21] математическая модель применялась для описания системы мочеточника и обсуждались физиологические влияния на феномены рефлюкса и запираания жидкости. Мишра (*Mishra*) и Рао (*Rao*) [14] предложили подход для моделирования течения жидкости в желудочно-кишечном тракте с учетом изучения перистальтического движения в канале с пористым периферическим слоем. В работе Билстона и соавт. (*Bilston et al.*) [1] был проведен детализированный численный анализ движения спинномозговой жидкости вдоль периваскулярного пространства в спинном мозге с использованием численных методов. В работе Склея и соавт. (*Schley et al.*) [20] была построена математическая модель для проверки гипотезы о том, что периваскулярный дренаж интерстициальной жидкости и растворов из тканей мозга был вызван пульсациями стенок кровеносных сосудов. В данной работе предложена новая модель для описания течения жидкости, индуцированного перистальтическим движением стенок кровеносных сосудов в периваскулярном пространстве мозга, и изучены физиологические и терапевтические воздействия на эти движения в рамках метода конвекционно-усиленной доставки лекарств.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Периваскулярное пространство моделируется как пористая среда, окружающая кровеносный сосуд (рис. 1). Естественно, мы выбираем цилиндрическую систему координат, чтобы ось z совпадала с центральной линией. Поперечное сечение периваскулярного русла является кольцом. Для упрощения математической формулировки задачи сделаем несколько допущений. Внешняя и внутренняя стенки цилиндра считаются непроницаемыми. Внешняя стенка кольца закреплена при $r = R_2$, а внутренняя стенка осциллирует по закону

$$h(t, z) = R_1 + b \sin\left(\frac{2\pi}{\lambda}(z - ct)\right),$$

где $h(t, z)$ – радиальная координата точки с осевой координатой z на внутренней стенке во время t . Форма колебаний на внутренней стенке представляет собой синусоидальную перистальтическую волну с половиной амплитуды b , длиной волны λ и скоростью волны c , которая двигается по внутренней стенке (чей средний радиус равен R_1) в положительном направлении оси z . Частота этой волны равна $f = c / \lambda$. Периваскулярное пространство задается как пористая среда с постоянной пористостью ε и проницаемостью k . Жидкость считается ньютоновской и несжимаемой с постоянной вязкостью μ и плотностью ρ . В табл. 1 приведены основные обозначения, используемые в данной работе. В табл. 2 представлены значения параметров, используемых в данной работе.

В инерциальной системе отсчета, в которой пористая среда движется со скоростью \mathbf{v}_{med} , определяющим соотношением является обобщённое уравнение Бринкмана (дополненное уравнение Дарси) [4, 16, 17]

$$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} \right) = -\nabla p - \frac{\varepsilon \mu}{\kappa} (\mathbf{v} - \mathbf{v}_{med}). \quad (1)$$

Учитывая, что уравнение (1) справедливо в любой инерциальной системе отсчета (в отличие от оригинального уравнения Бринкмана–Дарси, которое справедливо только в том случае, когда пористая среда неподвижна в выбранной системе отсчета).

Уравнение неразрывности записывается в виде

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0. \quad (2)$$

В решении задач, связанных с перистальтикой, удобно применять преобразование координат [21]. Вместо рассмотрения отсчетной конфигурации Σ , в которой пористая среда (периваскулярное пространство) неподвижна, а перистальтическая волна перемещается, перейдем к волновой системе отсчета,

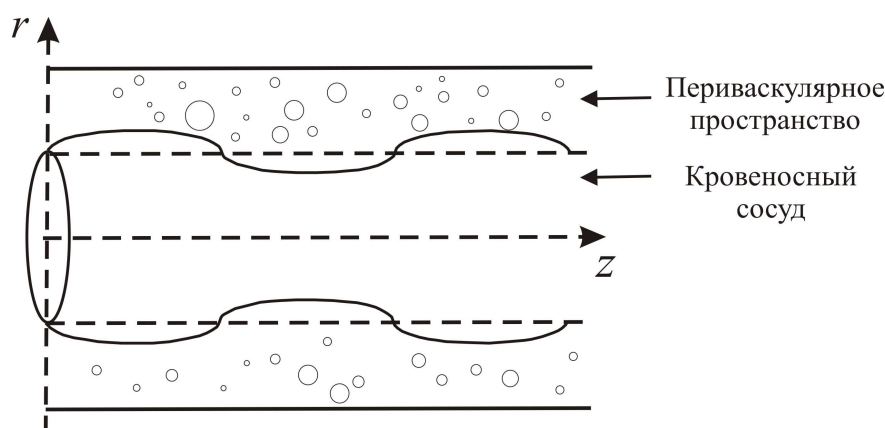


Рис. 1. Геометрическая область задачи

Таблица 1

Обозначение параметров и переменных

Символ	Физический смысл	Символ	Физический смысл
R_2	Внешний радиус	f	Частота волны
R_1	Средний внутренний радиус	T	Период волны
b	Половина амплитуды	ρ	Плотность жидкости
λ	Длина волны	ν	Истинная скорость жидкости (в отличие от скорости поверхности)
c	Скорость волны	p	Давление жидкости
κ	Проницаемость Дарси	ε	Пористость среды
K	Гидравлическая проницаемость (= κ/μ)	h	Радиальная координата внутренней стенки

Таблица 2

Значения параметров, входящих в модель

Параметр	Значение	Ссылка
R_1	$1 \cdot 10^{-5}$ м	[13]
R_2	$1,1 \cdot 10^{-5}$ м	[11]
b	$5 \cdot 10^{-7}$ м $2,5 \cdot 10^{-7}$ м $1,25 \cdot 10^{-7}$ м	[1]
c	$1 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$	[8, 10, 13]
f	5 Гц	[9]
μ	$9 \cdot 10^{-4}$ Па·с	[2]
K	$2 \cdot 10^{-12} \text{ М}^4 \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ $2 \cdot 10^{-11} \text{ М}^4 \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ $2 \cdot 10^{-10} \text{ М}^4 \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	[15, 22]
ε	0,26	[18, 19]

θ'

в которой перистальтическая волна оказывается неподвижной, а пористая среда осуществляет движение. Замена координат – $r' = r, \theta' = \theta, z' = z - ct, t' = t$, а соответствующие замены скоростей – $v'_r = v_r, v'_\theta = v_\theta, v'_z = v_z - c$. При переходе к волновой системе отсчета Σ' появляется преимущество в том, что форма волны на внутренней стенке описывается выражением $h(t', z') = R_1 + b \sin\left(\frac{2\pi}{\lambda} z'\right)$, которое не зависит от времени (нет зависимости от t'). Другим преимуществом перехода к Σ' является то, что периодическое движение в Σ становится стационарным течением в Σ' [21]. Эти два преимущества значительно упрощают задачу.

Определяющие соотношения в Σ' для осесимметричной задачи, для которой справедливы $v'_\theta = 0$ и $\frac{\partial}{\partial \theta'} = 0$, записываются в виде

для компоненты r' :

$$\rho \left[v'_{r'} \frac{\partial v'_{r'}}{\partial r'} + v'_{z'} \frac{\partial v'_{r'}}{\partial z'} \right] = - \frac{\partial p'}{\partial r'} - \frac{\varepsilon \mu}{\kappa} v'_{r'}; \quad (3)$$

для компоненты z' :

$$\rho \left[v'_{r'} \frac{\partial v'_{z'}}{\partial r'} + v'_{z'} \frac{\partial v'_{z'}}{\partial z'} \right] = - \frac{\partial p'}{\partial z'} - \frac{\varepsilon \mu}{\kappa} v'_{z'} - \frac{\varepsilon \mu c}{\kappa}. \quad (4)$$

Далее используется теория смазки. Эта теория была впервые предложена для тонкопленочного течения в пустом пространстве (в отличие от пористой среды). Однако можно показать, что при $\text{Re} = \frac{\rho \kappa c}{\mu \lambda} \ll 1$ и $\beta = \frac{R_2}{\lambda} \ll 1$, согласно значениям, взятым из табл. 2, определяющие соотношения могут быть упрощены

$$\frac{\partial p'}{\partial r'} = 0, \quad (5)$$

$$\frac{\partial p'}{\partial z'} = -\frac{\varepsilon\mu}{\kappa} v'_{z'} - \frac{\varepsilon\mu c}{\kappa}. \quad (6)$$

Уравнение (5) приводится к виду

$$p' = p'(z'). \quad (7)$$

Уравнение (6) приводится к виду

$$v'_{z'}(z') = -\frac{\kappa}{\varepsilon\mu} \frac{dp'}{dz'} - c. \quad (8)$$

В волновой системе отсчета Σ' объемная скорость течения жидкости является постоянной, равной $Q' = \int_{h(z')}^{R_2} v'_{z'} \cdot 2\pi r' dr'$ и не зависящей от z' [21]. Подставляя (8) в вышеуказанное уравнение и проводя интегрирование, получим

$$Q' = \pi [R_2^2 - h^2(z')] \left(-\frac{\kappa}{\varepsilon\mu} \frac{dp'}{dz'} - c \right). \quad (9)$$

Выразим $\frac{dp'}{dz'}$:

$$\frac{dp'}{dz'} = -\frac{\varepsilon\mu}{\kappa} \left\{ \frac{Q'}{\pi [R_2^2 - h^2(z')] } + c \right\}. \quad (10)$$

Так как $h(z')$ является периодической функцией от z' с периодом λ , то из (10) следует, что $\frac{dp'}{dz'}$ тоже является периодической функцией от z' с периодом λ . Интеграл от $\frac{dp'}{dz'}$ по z' на любом интервале с длиной λ должен быть равен $\Delta p'_\lambda$ вне зависимости от начальной точки интервала. После некоторых прямых преобразований получим

$$\Delta p'_\lambda = \frac{\varepsilon\mu\lambda}{\kappa} \left\{ -\frac{Q'}{4\pi c R_2^2} \left[\frac{1}{\sqrt{\left(1 - \frac{R_1}{R_2}\right)^2 - \left(\frac{b}{R_2}\right)^2}} + \frac{1}{\sqrt{\left(1 + \frac{R_1}{R_2}\right)^2 - \left(\frac{b}{R_2}\right)^2}} \right] - 1 \right\}. \quad (11)$$

В начальной системе отсчета Σ изменение давления на длине волны равно $\Delta p_\lambda = \Delta p'_\lambda$, а объемная скорость течения за время t через поперечное сечение с координатой z равна

$$Q(t, z) = 2\pi \int_{h(t, z)}^{R_2} \varepsilon v_z r dr = 2\pi \varepsilon \int_{h(t, z)}^{R_2} (v'_{z'}(z') + c) r dr = \frac{1}{2} \varepsilon Q' + \pi \varepsilon c (R_2^2 - h^2),$$

где $h = h(t, z) = R_1 + b \sin\left(\frac{2\pi}{\lambda}(z - ct)\right)$. Подставляя эти соотношения в (11), получим выражение для $Q(t, z)$

$$Q(t, z) = -\frac{2\pi\epsilon c R_2^2 \left(\frac{\kappa \Delta p_\lambda}{\epsilon c \mu \lambda} + 1 \right)}{\frac{1}{\sqrt{\left(1 - \frac{R_1}{R_2}\right)^2 - \left(\frac{b}{R_2}\right)^2}} + \frac{1}{\sqrt{\left(1 + \frac{R_1}{R_2}\right)^2 - \left(\frac{b}{R_2}\right)^2}}} + \pi\epsilon c (R_2^2 - h^2). \quad (12)$$

Обозначим среднюю по времени скорость течения как $\bar{Q}(z) = \frac{1}{T} \int_0^T Q(t, z) dt$.

После небольших вычислений получим

$$\bar{Q} = \pi\epsilon c R_2^2 \left\{ \frac{2\left(-\frac{\kappa \Delta p_\lambda}{\epsilon c \mu \lambda} - 1\right)}{\frac{1}{\sqrt{\left(1 - \frac{R_1}{R_2}\right)^2 - \left(\frac{b}{R_2}\right)^2}} + \frac{1}{\sqrt{\left(1 + \frac{R_1}{R_2}\right)^2 - \left(\frac{b}{R_2}\right)^2}}} + 1 - \left(\frac{R_1}{R_2}\right)^2 - \frac{1}{2} \left(\frac{b}{R_2}\right)^2 \right\}. \quad (13)$$

Учтем, что \bar{Q} является константой, не зависящей от z .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первый взгляд, теория смазки линеаризует определяющие соотношения и стремится решить проблему с помощью принципа суперпозиции, т.е. полная объемная скорость течения является суммой вкладов от градиента давления и перистальтического движения границы. В волновой системе координат Σ' полученное определяющее соотношение является неоднородным (6), в то время как в начальной системе отсчета граница является подвижной. Эти факты делают принцип суперпозиции неприменимым в любой системе отсчета. Как результат, градиент давления и перистальтическая волна объединены в решении. Чтобы прояснить ситуацию, был рассмотрен особый случай, в котором $\frac{b}{R_2}$ очень мало. В данном случае были

использованы разложение в ряд Тейлора относительно $\frac{b}{R_2}$ правой части уравнения (13)

и аппроксимация результата с сохранением слагаемых $\frac{b}{R_2}$ до второго порядка:

$$\bar{Q} \approx \pi\epsilon c R_2^2 \left\{ \left[1 - \left(\frac{R_1}{R_2}\right)^2 - \frac{1 + 3\left(\frac{R_1}{R_2}\right)^2}{2\left(1 - \left(\frac{R_1}{R_2}\right)^2\right)} \left(\frac{b}{R_2}\right)^2 \right] \left(-\frac{\kappa \Delta p_\lambda}{\epsilon c \mu \lambda} - 1 \right) + 1 - \left(\frac{R_1}{R_2}\right)^2 - \frac{1}{2} \left(\frac{b}{R_2}\right)^2 \right\}. \quad (14)$$

Уравнение (14) может быть записано в следующем виде:

$$\bar{Q} = \pi \varepsilon c R_2^2 \left\{ \left(1 - \left(\frac{R_1}{R_2} \right)^2 \right) \left(-\frac{\kappa \Delta p_\lambda}{\varepsilon c \mu \lambda} \right) + \frac{2 \left(\frac{R_1}{R_2} \right)^2}{1 - \left(\frac{R_1}{R_2} \right)^2} \left(\frac{b}{R_2} \right)^2 + \frac{1 + 3 \left(\frac{R_1}{R_2} \right)^2}{2 \left(1 - \left(\frac{R_1}{R_2} \right)^2 \right)} \left(\frac{b}{R_2} \right)^2 \frac{\kappa \Delta p_\lambda}{\varepsilon c \mu \lambda} \right\}. \quad (15)$$

Первое слагаемое в правой части уравнения (15) зависит от градиента давления (положим $b = 0$ в (15)). Второе слагаемое зависит от перистальтической волны с очень маленькой амплитудой (положим $\Delta p_\lambda = 0$ в уравнении (13) и разложим выражение в ряд Тейлора относительно $\frac{b}{R_2}$). Третье слагаемое учитывает совместный вклад градиента давления и перистальтической волны. Этот член необязательно является малым по сравнению со вторым слагаемым, так как на величину Δp_λ не накладывались какие-либо ограничения. Однако при условии, что $\frac{b}{R_2}$ мало, третий член всегда меньше по сравнению с первым слагаемым вне зависимости от величины Δp_λ .

Интересно сравнить наши результаты с данными, полученными в работе Билстона и соавт. (*Bilston et al.*) [1]. В статье было проведено численное моделирование динамики течения жидкости в периваскулярном пространстве спинного мозга. В работе считалось, что периваскулярное пространство в спинном мозге – пустое пространство (в отличие от пористой среды). Из (13) видно, что в нашей модели скорость течения линейно зависит от градиента давления, что также отмечалось в работе [1]. В отсутствие градиента давления и при маленькой амплитуде волны скорость течения

равна $\frac{2 \left(\frac{R_1}{R_2} \right)^2}{1 - \left(\frac{R_1}{R_2} \right)^2} \left(\frac{b}{R_2} \right)^2 \cdot \pi c R_2^2$, которая пропорциональна скорости распространения

волны, как было показано в [1]. Однако тот факт, что скорость течения пропорциональна квадрату амплитуды волны, отличается от линейной зависимости, предложенной в работе Билстона и соавт. (*Bilston et al.*) [1]. В нашей модели учитывается скачок градиента давления, при котором скорость течения падает до нуля. Вычисление критического скачка градиента давления проводилось при $b = 1,25 \cdot 10^{-7}$ м и $K = 2 \cdot 10^{-10} \text{ м}^4 \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, взятых из табл. 2. Приравнявая к нулю \bar{Q} в уравнении (13), можно получить величину градиента давления, равную $9,4 \cdot 10^6 \text{ Па} \cdot \text{м}^{-1}$. Большее значение b и/или меньшее значение K дает гораздо большую величину критического градиента давления. В работе Билстона и соавт. (*Bilston et al.*) [1] эта величина равна $1,4 \cdot 10^7 \text{ Па} \cdot \text{м}^{-1}$.

В работе Склея и соавт. (*Schley et al.*) [20] была предложена математическая модель, описывающая обратный периваскулярный транспорт амилоида- β из мозга. В нашей модели может быть показано, что перемещение любой частицы, осредненное по времени, всегда положительно вне зависимости от ее начального положения, тем самым обратный транспорт веществ не учитывается. В нашей модели периваскулярное пространство в мозге моделируется как пористая среда (частично заполненная и поддерживаемая клетками) с заданной шириной 1 мкм [11] (зависящей от размера кровеносного сосуда). Уравнение (1) используется для изучения объемного течения жидкости в этой пористой среде. Течение жидкости в пограничном слое не может быть

изучено с помощью уравнения (1), так как в нем не учитывается важное слагаемое (т.е. слагаемое, учитывающее вязкость жидкости) для исследования пограничного слоя [5]. Толщина пограничного слоя порядка $\sqrt{\kappa}$, которая равна 42 нм при $K = 2 \cdot 10^{-12} \text{ м}^4 \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ и 420 нм при $K = 2 \cdot 10^{-10} \text{ м}^4 \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$. Так как толщина слоя сопоставима с размерами пор в среде, то можно смоделировать этот слой как непористую среду и использовать уравнение Навье–Стокса для исследования эффектов в этом слое (что и было сделано в работе Скляя и соавт. (*Schley et al.*) [20], где периваскулярное пространство моделировалось как пустое кольцевое пространство с шириной 100–150 нм). Следовательно, в данном случае нет никаких противоречий между нашей моделью и их моделью.

Как было ранее упомянуто во введении, комбинированные эффекты перистальтического движения стенки кровеносного сосуда и влияние лечения по методу конвекционно-усиленной доставки лекарств представляют наибольший интерес. При лечении данным методом лекарства впрыскиваются непосредственно в мозговую ткань (серое вещество) через иглу или катетер. Макроскопическое давление, приложенное к точке от источника впрыскивания [15], имеет следующий вид:

$$P(R) = \frac{P_0 \cdot a}{R}, \quad (16)$$

где P_0 – давление в полости, заполненной жидкостью с радиусом a , окружающим источник, а R – расстояние от источника. Типичным значением для P_0 является 7 кПа, а для a – 13 мкм [15].

В зоне R градиент микроскопического давления вдоль направления R равен

$$\frac{dP}{dR} = -\frac{P_0 \cdot a}{R^2}. \quad (17)$$

Взаимодействие между перистальтическим движением стенок кровеносного сосуда и внешним градиентом давления вследствие конвекционно-усиленной доставки зависит от расположения кровеносного сосуда. Например, если кровеносный сосуд в области R расположен перпендикулярно к направлению R , то градиент внешнего давления будет оказывать незначительное влияние на градиент давления в периваскулярном пространстве вдоль направления кровеносного сосуда. Для авторов интересен случай, при котором кровеносный сосуд ориентирован вдоль направления R при рассмотрении этой области, перистальтическая волна распространяется кнаружи. В этом случае изменение давления на длине волны Δp_λ в уравнении (13) может быть

вычислено как $-\frac{P_0 \cdot a}{R^2} \cdot \lambda$, тогда

$$\bar{Q}(R) = \pi \varepsilon c R_2^2 \left\{ \frac{2 \left(\frac{\kappa P_0 a}{\varepsilon c \mu R^2} - 1 \right)}{1 + \frac{1}{\sqrt{\left(1 - \frac{R_1}{R_2}\right)^2 - \left(\frac{b}{R_2}\right)^2}} + \frac{1}{\sqrt{\left(1 + \frac{R_1}{R_2}\right)^2 - \left(\frac{b}{R_2}\right)^2}}} + 1 - \left(\frac{R_1}{R_2}\right)^2 - \frac{1}{2} \left(\frac{b}{R_2}\right)^2 \right\}. \quad (18)$$

Отметим, что \bar{Q} зависит от рассмотрения расположения зоны R относительно кровеносного сосуда. Для сравнения эффектов терапии при конвекционно-усиленной доставке лекарств в присутствии и отсутствии перистальтического движения стенок кровеносного сосуда введем следующее безразмерное число:

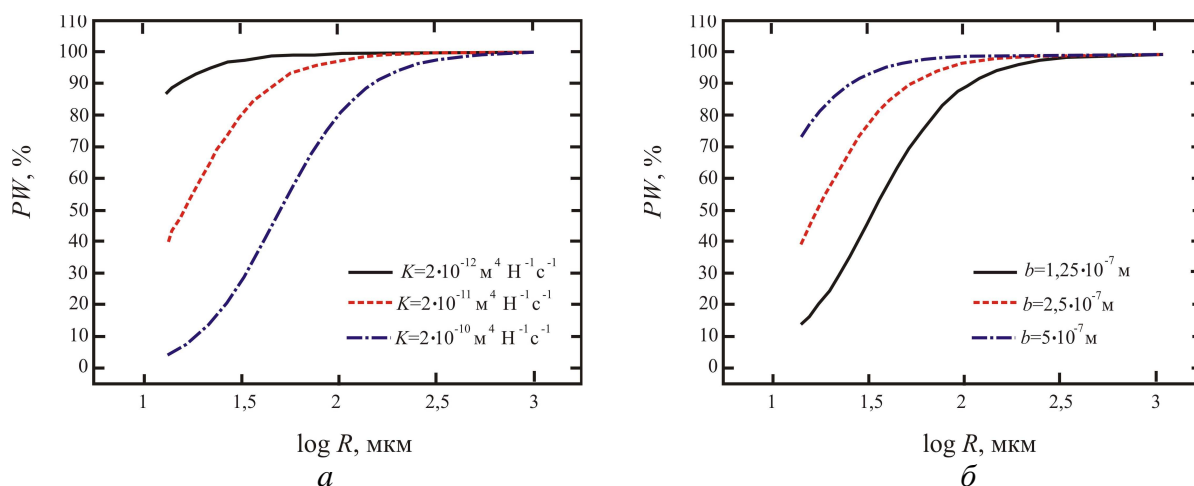


Рис. 2. Зависимости PW от $\log R$: a – при трех различных значениях K с асимптотой, равной b ; $б$ – при трех различных значениях b с асимптотой, равной значению K

$$PW(R) = \frac{\bar{Q}(R) - \bar{Q}(R)|_{b=0}}{\bar{Q}(R)} 100\%, \quad (19)$$

где PW – сокращение от “*peristaltic wave*” («перистальтическая волна»). Это число характеризует вклад доставки жидкости от перистальтической волны. Можно показать, что величина PW всегда неотрицательная.

На данном этапе авторы испытывают необходимость в экспериментальных данных для непосредственного сравнения с теоретическими результатами. Следовательно, необходимо провести анализ чувствительности к параметрам, принятым в модели. Выберем b и K как варьируемые параметры и зафиксируем остальные параметры, поскольку в литературе наблюдается их разброс согласно приведенным данным. Зависимости PW от $\log R$ показаны на рис. 2, где R меняется от a до 1000 мкм. На рис. 2, a была построена зависимость PW (%) от $\log R$ (мкм) для трех различных значений K с асимптотой b , а на рис. 2, $б$ зависимости PW (%) от $\log R$ (мкм) строились для трех различных значений b с асимптотой K . Как можно увидеть из рис. 2, транспортировка жидкости в периваскулярное пространство в большей степени обеспечивается конвекционно-усиленной добавкой, так и перистальтическая волна чувствительна к расположению R и, в частности, к значению b и K . Во всех случаях, изображенных на рис. 2, в зоне, которая находится далеко от источника впрыскивания лекарства (~ 1000 мкм) транспортирование жидкости главным образом осуществляется за счет перистальтической волны. Рядом с источником впрыскивания перистальтическая волна играет важную роль или не зависит от выбора значений параметров. В некоторых случаях даже рядом с источником впрыскивания перистальтическая волна может всё ещё вносить большой вклад (например, её показатель равен 80% рядом с $R = a$ при $b = 2,5 \cdot 10^{-7}$ м и $K = 2 \cdot 10^{-12} \text{ м}^4 / (\text{H} \cdot \text{с})$). Поскольку K – гидравлическая проницаемость периваскулярного пространства, её снижение должно привести к увеличению процентного вклада перистальтической волны, что согласуется с рис. 2, a . Так как b – половина амплитуды волны, то при увеличении значения b , вклад перистальтической волны должен увеличиваться, что согласуется с рис. 2, $б$. Отметим, что при анализе чувствительности параметры b увеличивались в 2 раза, в то время как параметры K – в 10 раз. Авторам кажется, что система уравнений больше чувствительна к изменению b , чем к изменению K . Как обсуждалось выше, при некоторых условиях система является аддитивной (см. (15)). Чувствительность PW к значениям b и K можно интерпретировать, учитывая, что скорость течения жидкости

вследствие конвекционно-усиленной доставки пропорциональна K (первое слагаемое в правой части (15)), в то время как скорость течения вследствие перистальтической волны (второе слагаемое в правой части (15)) пропорциональна b^2 .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bilston L.E., Fletcher D.F., Brodbelt A.R., Stoodley M.A. Arterial pulsation-driven cerebrospinal fluid flow in the perivascular space: a computational model // *Comput. Meth. Biomech. Biomed. Eng.* – 2003. – Vol. 6, No. 4. – P. 235–241.
2. Bloomfield I.G. Effects of proteins, blood cells and glucose on the viscosity of cerebrospinal fluid // *Pediatric Neurosurg.* – 1998. – Vol. 28, No. 5. – P. 246–251.
3. Bobo R.H., Laske D.W., Akbasak A., Morrison P.F., Dedrick R.L., Oldfield E.H. Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain // *PNAS.* – 1994. – Vol. 91. – P. 2076–2080.
4. Brinkman H.C. A calculation of the viscous force exerted by a flowing fluid on a dense swarm of particles // *Appl. Sci. Res.* – 1947. – A1. – P. 27–34.
5. Deen W.M. Analysis of transport phenomena. – New York: Oxford University Press, 1998. – 597 p.
6. Edelman I. Wave dynamics of saturated porous media and evolutionary equations // *Transport Porous Med.* – 1999. – Vol. 34. – P. 117–128.
7. Foley C.P. Neural drug delivery: novel microfluidic delivery devices and studies of transport phenomena: Ph.D. Dissertation. – Cornell University, 2009.
8. Gladdish S., Dulka M., Winston B., James C., Christopher J., Chakravarthi R. Repeatability of non-invasive measurement of intracerebral pulse wave velocity using transcranial Doppler // *Clinical Science.* – Vol. 108. – P. 433–439.
9. Hadaczek P., Yamashita Y., Mirek H., Tamas L., Bohn M.C., Noble, C., Park J.W., Bankiewicz K. The ‘perivascular pump’ driven by arterial pulsation is a powerful mechanism for the distribution of therapeutic molecules within the brain // *Molecular Therapy.* – 2006. – Vol. 14, No. 1. – P. 69–78.
10. Hoeks A.P.G., Brands P.J., Willigers, J.M., Reneman, R.S. Non-invasive measurement of mechanical properties of arteries in health and disease. P. I. // *Mech. Eng.* – 1999. – Vol. 213 (Part H). – P. 195–202.
11. Ichimura T., Fraser P.A., Cserr H.F. Distribution of extracellular tracers in perivascular spaces of the rat brain // *Brain Res.* – 1991. – Vol. 545. – P. 103–113.
12. Jaffrin M.Y., Shapiro A.H. Peristaltic pumping // *Annu. Rev. Fluid Mech.* – 1971. – Vol. 3. – P. 13–37.
13. Lightfoot E.N. Transport phenomena and living systems. – New York: Wiley, 1973.
14. Mishra M., Rao A.R. Peristaltic transport in a channel with a porous peripheral layer: model of a flow in gastrointestinal tract // *J. Biomech.* – 2004. – Vol. 38. – P. 779–789.
15. Neeves K.B., Lo C.T., Foley C.P., Saltzman W.M., Olbricht W.L. Fabrication and characterization of microfluidic probes for convection enhanced drug delivery // *J. Control Release.* – 2006. – Vol. 111. – P. 252–262.
16. Neeves K.B., Sawyer A.J., Foley C.P., Saltzman W.M., Olbricht W.L. Dilation and degradation of the brain extracellular matrix enhances penetration of infused polymer nanoparticles // *Brain Res.* – 2007. – Vol. 11, No. 80. – P. 121–132.
17. Nield D., Bejan A. Convection in porous media. – New York: Springer-Verlag, 1998.
18. Sarntinoranont M., Banerjee R.K., Lonser R.R., Morrison P.F. A computational model of direct interstitial infusion of macromolecules into the spinal cord // *Ann. Biomed. Eng.* – 2003. – Vol. 31. – P. 448–461.
19. Sarntinoranont M., Chen X., Zhao J., Mareci T.H. Computational model of interstitial transport in the spinal cord using diffusion tensor imaging // *Ann. Biomed. Eng.* – 2006. – Vol. 34, No. 8. – P. 1304–1321.
20. Schley D., Carare-Nnadi R., Please C.P., Perry V.H., Weller R.O. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain // *J. Theor Biol.* – 2006. – Vol. 238. – P. 962–974.
21. Shapiro A.H., Jaffrin M.Y., Weinberg S.L. Peristaltic pumping with long wavelengths at low Reynolds number // *J. Fluid Mech.* – 1969. – Vol. 37, No. 4. – P. 799–825.
22. Smith J.H., Humphrey J.A.C. Interstitial transport and transvascular fluid exchange during infusion into brain and tumor tissue // *Microvasc. Res.* – 2007. – Vol. 73. – P. 58–73.

FLUID MECHANICS IN THE PERIVASCULAR SPACE

P. Weng, W.L. Olbricht (Ithaca, USA)

The perivascular space within the brain is an important pathway for interstitial fluid and solute transport. Fluid flows in the perivascular space can affect these transport processes and have significant impacts on physiology. In this paper, a theoretical analysis is carried out to investigate the fluid mechanics in the perivascular space. With certain assumptions and approximations, we are able to find an analytical solution to the problem. We discuss the physical meanings of the solution and particularly examine the consequences of the induced fluid flow in the context of the convection enhanced delivery. It was concluded that peristaltic motions of the blood vessel walls can facilitate fluid and solute transport in the perivascular space.

Key words: coordinate transformation, peristaltic wave, hydraulic permeability, Darcy's law, convection enhanced delivery, lubrication approximation.

Получено 11 июля 2010