ANALIZA NUMERYCZNA TEMPERATURY I DAWKI TERMICZNEJ W CZASIE ZABIEGU HIPERTERMII

EWA MAJCHRZAK, ŁUKASZ TURCHAN

Katedra Wytrzymałości Materiałów i Metod Komputerowych Mechaniki, Politechnika Śląska e-mail: ewa.majchrzak@polsl.pl, lukasz.turchan@polsl.pl

<u>Streszczenie</u>. Rozpatrywano obszar zdrowej tkanki Ω_1 (sześcian) z centralnie umieszczonym podobszarem Ω_2 (sześcian) zmienionym chorobowo. Założono, że w celu destrukcji obszaru Ω_2 , jest on przez pewien czas (czas ekspozycji) sztucznie nagrzewany. Zadanie opisano równaniem Pennesa uzupełnionym warunkami brzegowo-początkowymi. Na podstawie otrzymanych rozkładów temperatury wyznaczono dawkę termiczną *TD*.

1. WSTĘP

Sztuczna hipertermia to zabieg dosyć często stosowany w praktyce medycznej, którego celem jest zniszczenie zmienionych patologicznie tkanek. W zależności od wygenerowanej w tkance temperatury, wyróżnia się trzy rodzaje destrukcji komórek: denaturację białka komórkowego (42°C – 47°C), apoptozę komórek (48°C – 60°C) oraz koagulację (powyżej 60°C) [1]. Lokalne podwyższenie temperatury można uzyskać poprzez różne techniki generowania wewnętrznych źródeł ciepła np. mikrofale, promieniowanie elektromagnetyczne lub ultradźwięki. Stopień destrukcji tkanki jest ściśle związany z czasem nagrzewania (czasem ekspozycji) oraz mocą wewnętrznych źródeł ciepła.

Opis matematyczny rozpatrywanego procesu składa się z równania Pennesa (założono takie same wartości parametrów dla tkanki zdrowej i zmienionej chorobowo), w którym dla podobszaru nagrzewanego pojawia się dodatkowy składnik źródłowy związany ze sztucznym dostarczaniem ciepła. Równanie to, uzupełnione odpowiednimi warunkami brzegowymi i początkowym, rozwiązano, stosując schemat jawny metody różnic skończonych. Otrzymane rozkłady temperatury pozwoliły na wyznaczenie wielkości dawki termicznej *TD* [2]. Aby doprowadzić do nekrozy komórek w tkance miękkiej (a taka była rozważana), *TD* musi przekroczyć wartość 240 minut. W pracy rozważano różne warianty nagrzewania, dla których oszacowano wielkość dawki termicznej.

2. SFORMUŁOWANIE ZADANIA

Rozpatrywano obszar zdrowej tkanki Ω_1 (sześcian o krawędzi 0.05 m), z centralnie umieszczonym podobszarem nowotworu Ω_2 (sześcian o krawędzi 0.01 m) – rys. 1. Strefa nagrzewania to obszar Ω_2 .



Założono, że parametry termofizyczne obu podobszarów są takie same i wówczas rozkład temperatury dla (x, y, z) $\in \Omega = \Omega_1 \cup \Omega_2$ opisany jest równaniem Pennesa [3, 4]

$$c\frac{\partial T(x,y,z,t)}{\partial t} = \lambda \nabla^2 T(x,y,z,t) + G_B c_B \left[T_B - T(x,y,z,t)\right] + Q_{met} + Q_{ex}(x,y,z,t)$$
(1)

gdzie λ jest współczynnikiem przewodzenia ciepła, c - objętościowym ciepłem właściwym tkanki, G_B – współczynnikiem perfuzji, c_B – objętościowym ciepłem właściwym krwi, T_B – temperaturą krwi w aorcie, Q_{met} – funkcją źródła związaną z metabolizmem, T oznacza temperaturę, natomiast $Q_{ex}(x, y, z, t)$ jest wydajnością wewnętrznych źródeł ciepła związaną z nagrzewaniem tkanki. Założono, że nagrzewanie odbywa się przez określony czas i dotyczy tylko podobszaru nowotworu Ω_2 :

$$x, y, z \in \Omega_2: \quad Q_{ex}(x, y, z, t) = \begin{cases} Q_0, & t \le t_{ex} \\ 0, & t > t_{ex} \end{cases}$$
(2)

gdzie t_{ex} jest czasem ekspozycji, natomiast Q_0 stałą wartością. W obszarze zdrowej tkanki $(x, y, z) \in \Omega_1$: $Q_{ex} = 0$. Jako warunek początkowy przyjęto stałą temperaturę

$$t = 0: T(x, y, z, 0) = T_p$$
 (3)

Na zewnętrznym brzegu obszaru Ω założono adiabatyczny warunek brzegowy

$$-\lambda n \cdot \nabla T(x, y, z, t) = 0 \tag{4}$$

gdzie *n* jest wektorem normalnym do brzegu obszaru.

Znajomość czasoprzestrzennych rozkładów temperatury pozwala wyznaczyć dawkę termiczną *TD*, która określa czas ekwiwalentny, wyrażony w minutach, odniesiony do 43 $^{\circ}$ C [2, 5]

$$TD = \int_{t^0}^{t^-} R^{43-T} dt = \sum_{f=1}^{F} R^{43-T^f} \Delta t$$
(5)

gdzie t^0 jest czasem rozpoczęcia nagrzewania, t^F czasem końca nagrzewania, T^f temperaturą w rozpatrywanej chwili czasu t^{-f} . Dla $T \le 39^{\circ}$ C: R = 0, dla 39° C $< T < 43^{\circ}$ C: R = 0.25, natomiast dla $T \ge 43^{\circ}$ C: R = 0.5.

2.1. Metoda różnic skończonych

Sformułowane zadanie rozwiązano za pomocą schematu jawnego metody różnic skończonych [6, 7]. Uwzględniając postać funkcji źródła związanej z zewnętrznym nagrzewaniem obszaru (wzór (2)), równanie (1) zapisano następująco

$$c\frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial t} = \lambda \nabla^2 T(x, y, z, t) + G_B c_B \left[T_B - T(x, y, z, t) \right] + Q_{met} + Q_e$$
(6)

gdzie Q_e jest różne od zera tylko dla $(x, y, z) \in \Omega_2$ i $t \le t_{ex}$. Dokonano dyskretyzacji rozpatrywanego przedziału czasu $[t^0, t^F]$

$$0 = t^{0} < t^{1} < \dots < t^{f-1} < t^{f} < \dots < t^{F} < \infty$$
(7)

Przyjęto stały krok czasu Δt , czyli $T^f = T(x, y, z, t^f)$, gdzie $t^f = f\Delta t$. Do aproksymacji równania (6) wykorzystano schemat jawny i wówczas

$$c\frac{T^{f} - T^{f-1}}{\Delta t} = \lambda \nabla^{2} T^{f-1} - G_{B} c_{B} T^{f-1} + G_{B} c_{B} T_{B} + Q_{met} + Q_{e}$$
(8)

Wprowadzono przestrzenną siatkę różnicową o wymiarach $n \times n \times n$, ze stałym krokiem *h*. Równanie różnicowe dla punktu wewnętrznego (i, j, k) ma więc postać

$$c\frac{T_{i,j,k}^{f} - T_{i,j,k}^{f-1}}{\Delta t} = \lambda \nabla^2 T_{i,j,k}^{f-1} - G_B c_B T_{i,j,k}^{f-1} + G_B c_B T_B + Q_{met} + Q_e$$
(9)

gdzie

$$\nabla^2 T_{i,j,k}^{f-1} = \frac{T_{i-1,j,k}^{f-1} - 2T_{i,j,k}^{f-1} + T_{i+1,j,k}^{f-1}}{h^2} + \frac{T_{i,j-1,k}^{f-1} - 2T_{i,j,k}^{f-1} + T_{i,j+1,k}^{f-1}}{h^2} + \frac{T_{i,j-1,k}^{f-1} - 2T_{i,j,k}^{f-1} + T_{i,j+1,k}^{f-1}}{h^2}$$
(10)

Z równania (9) otrzymuje się

$$T_{i,j,k}^{f} = T_{i,j,k}^{f-1} + \frac{a\Delta t}{h^{2}} \left(T_{i-1,j,k}^{f-1} + T_{i+1,j,k}^{f-1} + T_{i,j-1,k}^{f-1} + T_{i,j+1,k}^{f-1} + T_{i,j,k-1}^{f-1} + T_{i,j,k+1}^{f-1} - 6T_{i,j,k}^{f-1} \right) + \frac{\Delta t}{c} \left(G_{B}c_{B}T_{B} - G_{B}c_{B}T_{i,j,k}^{f-1} + Q_{met} + Q_{e} \right)$$

$$(11)$$

gdzie $a = \lambda / c$ jest współczynnikiem dyfuzji tkanki.

Po wyznaczeniu rozkładów temperatury dla każdego węzła wewnętrznego obliczono dawkę termiczną, korzystając z zależności (5).

2.2. Warianty nagrzewania

W obliczeniach założono następujące wartości parametrów: współczynnik przewodzenia ciepła $\lambda = 0.5$ W/(m·K); objętościowe ciepło właściwe tkanki $c = 4 \cdot 10^6$ J/(m³·K), objętościowe ciepło właściwe krwi $c_B = 3.9662 \cdot 10^6$ J/(m³·K), współczynnik perfuzji krwi $G_B = 0.0005$ 1/s, składnik związany z metabolizmem $Q_{met} = 250$ W/m³, temperatura krwi w aorcie $T_B = 37^{\circ}$ C, temperatura początkowa tkanki $T_p = 37^{\circ}$ C. Przyjęto $50 \times 50 \times 50$ wezłów siatki różnicowej oraz krok czasu $\Delta t = 0.05$ [s].

Analizowano trzy warianty nagrzewania tkanki przedstawione w tabeli 1.

	Tubela I	. Warranty hagizewana thanki
Numer wariantu	Czas ekspozycji t _{ex} [s]	Intensywność źródła $Q_{ex} [{ m MW/m}^3]$
1	2	50
2	10	10
3	50	2

Tabela 1. Warianty nagrzewania tkanki

Należy zauważyć, że iloczyn czasu ekspozycji oraz intensywności źródła ciepła jest dla wszystkich wariantów taki sam i równy 10^8 J/m^3 .

W celu przeprowadzenia obliczeń napisano autorski program komputerowy, który umożliwia również prezentację i porównywanie wartości temperatury oraz dawki termicznej na wiele sposobów (mapy barwne, krzywe nagrzewania itp.).

3. WYNIKI OBLICZEŃ

Na rys. 2 przedstawiono przebiegi temperatury dla wszystkich trzech wariantów nagrzewania. Jak można zauważyć, maksymalna temperatura tkanki pojawia się zawsze dokładnie po zakończeniu procesu nagrzewania. Dla pierwszych dwóch wariantów maksymalne temperatury niewiele się różnią, natomiast w trzecim wariancie maksymalna temperatura jest o prawie cztery stopnie niższa w porównaniu z pozostałymi.



Rys.2. Przebieg temperatury w węźle centralnym

Rys. 3 przedstawia porównanie przebiegów dawki termicznej w centralnym węźle obszaru. Wyniki przedstawiono do 240 minut, ponieważ osiągnięcie tej wartości zapewnia nekrozę tkanki. Pomimo że w wariancie pierwszym czas ekspozycji jest znacząco krótszy niż w pozostałych przypadkach, to tutaj najszybciej dochodzi do nekrozy, ponieważ intensywność nagrzewania była największa.



Na rys. 4 przedstawiono stopień destrukcji tkanki nowotworowej (ze względu na symetrię, pokazano tylko jedną ósmą obszaru). Białą przerywaną linią zaznaczono granicę obszaru guza Ω_2 . Ciemnym szarym kolorem zaznaczono węzły, w których wystąpiła nekroza, natomiast jasnym szarym kolorem węzły, w których wartość *TD* jest mniejsza niż 240 minut. Jak wspomniano wcześniej, w wariancie pierwszym obszar nowotworu, który uległ destrukcji, jest największy.



Rys.4. Stopień destrukcji tkanki: a) 1 wariant, b) 2 wariant, c) 3 wariant

W tabeli 2 zebrano procentowy udział węzłów siatki różnicowej, w których wystąpiła nekroza, w stosunku do wszystkich węzłów z obszaru nowotworu. Należy zwrócić uwagę, że przy tak dobranych parametrach nagrzewania zdrowa tkanka nie ulegnie destrukcji.

Tab	ela 2. Udział nekrozy	w obszarze	nowotworu
Numer wariantu	1	2	3
Zniszczenie tkanki	89	65	28
nowotworowej [%]			

4. WNIOSKI

Długie czasy nagrzewania tkanek zmienionych chorobowo z zastosowaniem niskich intensywności zewnętrznych źródeł ciepła nie są korzystne. Otrzymuje się dawki termiczne, które nie zapewniają zakładanego stopnia destrukcji tkanki, a w obszarze utrzymuje się stosunkowo długo podwyższona temperatura. Krótkie czasy nagrzewania, w połączeniu z dużą intensywnością zewnętrznych źródeł ciepła wywołują większy obszar nekrozy. Jest to również korzystne dla komfortu pacjenta, gdyż krótki czas nagrzewania wiąże się z krótkim czasem odczuwania bólu. Podsumowując, z medycznego punktu widzenia, bardziej korzystne zabiegi hipertermii to takie, które w jak najkrótszym czasie gwarantują uzyskanie temperatury wywołującej destrukcję tkanek zmienionych chorobowo.

LITERATURA

- 1. Habash R.: Bioeffects and Therapeutic Applications of electromagnetic energy. New York: CRC Press, 2007.
- 2. Yuan P.: Numerical analysis of temperature and thermal dose response of biological tissues to thermal non-equilibrium during hyperthermia therapy. "Medical Engineering & Physics" 2008, 20, p. 135-143.
- 3. Pennes H.H.: Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. "Journal of Applied Physiology" 1948, l, p. 93-122.
- 4. Majchrzak E.: Application of general boundary element method for numerical solution of bioheat transfer equation. Chapter 18 in: Murin J., Kompis V., Kutis V. (eds), Computational Modelling and Advanced Simulations. Springer, 2011.
- 5. Szasz A., Vincze G.: Dose concept of oncological hyperthermia: Heat-equation considering the cell destruction. "J Can Res Ther," 2006, 2, p. 171-81.
- 6. Majchrzak E., Mochnacki B.: Metody numeryczne: podstawy teoretyczne, aspekty praktyczne i algorytmy. Wyd. IV rozszerzone. Gliwice: Wyd. Pol. Śląskiej, 2004.
- J.Awrejcewicz, V.A. Krysko: Nonclassical thermoelastic problems in nonlinear dynamics of shells. Berlin: Springer-Verlag, 2003.

NUMERICAL ANALYSIS OF TEMPERATURE AND THERMAL DOSE DURING HYPERTHERMIA TREATMENT

Summary. The domain of healthy tissue Ω_1 (cube) within centrally located pathological changed sub-domain Ω_2 (cube) has been considered. To destroy the tumor region Ω_2 , the temporary heating of this sub-domain has been assumed. The problem analysed has been described by the Pennes equation supplemented by boundary and initial conditions. Thermal dose assuring the proper effect of treatment has been estimated on the basis of calculated temperature distribution.