

**WYDZIAŁ MECHANICZNY TECHNOLOGICZNY
KATEDRA MECHANIKI
I INŻYNIERII OBLICZENIOWEJ**

Mgr inż. Mikołaj Stryczyński

**MODELOWANIE HIPERTERMII ONKOLOGICZNEJ
Z WYKORZYSTANIEM RÓWNAŃ Z DWOMA CZASAMI
OPÓŹNIEŃ**

Promotor

Prof. dr hab. inż. Ewa Majchrzak

Gliwice, 2023

Spis treści

Spis oznaczeń	4
1. Wprowadzenie, cel i zakres pracy	7
1.1. Wprowadzenie	7
1.2. Etymologia słowa „rak”	7
1.3. Nowotwór. Definicja oraz rodzaje	8
1.4. Przegląd wybranych technik zwalczania nowotworów	9
1.5. Matematyczne modelowanie zjawiska hipertermii	12
1.6. Luka badawcza	13
1.7. Cel i teza rozprawy	14
2. Modelowanie hipertermii onkologicznej – przegląd literatury	18
2.1. Wprowadzenie	18
2.2. Równanie z dwoma czasami opóźnień	20
2.3. Zależne od temperatury parametry termofizyczne tkanki biologicznej	23
2.4. Modelowanie termicznego zniszczenia tkanki	32
2.5. Czasy opóźnień	36
3. Modelowanie hipertermii wysokotemperaturowej z wykorzystaniem nieliniowego równania z dwoma czasami opóźnień	38
3.1. Wprowadzenie	38
3.2. Nieliniowe równanie z dwoma czasami opóźnień	38
3.3. Metoda rozwiązania	41
3.4. Wyniki obliczeń	46
3.5. Model parowania wody zawartej w tkance	51
3.6. Podsumowanie	59
4. Modelowanie hipertermii średnotemperaturowej z uwzględnieniem istotnego termicznie naczyń krwionośnego	60
4.1. Wstęp	60
4.2. Równanie Fouriera – Kirchhoffa z czasami opóźnień	61
4.3. Sformułowanie problemu	62
4.4. Metoda rozwiązania	64
4.5. Wyniki obliczeń – stała temperatura nowotworu	68
4.6. Wyniki obliczeń – źródło ciepła Q_{ext}	75
4.7. Badanie dokładności przeprowadzonych obliczeń	79

4.8. Podsumowanie.....	82
5. Modelowanie destrukcji nowotworu za pomocą wiązki lasera	83
5.1. Wprowadzenie	83
5.2. Funkcja źródła związana z działaniem lasera.....	84
5.3. Metoda rozwiązania równania dyfuzji optycznej	87
5.4. Wyniki obliczeń.....	89
5.5. Nagrzewanie tkanki z uwzględnieniem procentowego udziału wody	100
5.5. Podsumowanie.....	106
6. Uwagi i wnioski końcowe, kierunki dalszych badań	108
Bibliografia.....	110
Streszczenie	127
Summary.....	128

Spis oznaczeń

Symbol	Jednostka	
X	m	współrzędne geometryczne
r, z	m	współrzędne geometryczne w układzie cylindrycznym
R, Z	m	wymiar obszaru
m		liczba węzłów w kierunku promieniowym
n		liczba węzłów w kierunku osiowym
i, j		numer węzła siatki różnicowej
r_D	m	promień wiązki
T	°C	temperatura
T_b	°C	temperatura krwi
T_a	°C	temperatura krwi w aorcie
T_p	°C	temperatura początkowa
\mathbf{q}	W/m ²	strumień ciepła
q_b	W/m ²	brzegowy strumień ciepła
Q	W/m ³	funkcja źródła
λ	W/(mK)	współczynnik przewodzenia ciepła
λ_b	W/(mK)	współczynnik przewodzenia ciepła krwi
c	J/(kgK)	ciepło właściwe
C	MJ/(m ³ K)	pojemność cieplna
c_b	J/(kgK)	ciepło właściwe krwi
C_b	MJ/(m ³ K)	pojemność cieplna krwi
w_b	kg/(m ³ s)	współczynnik prędkości perfuzji krwi
w_{b0}	kg/(m ³ s)	bazowa wartość współczynnika prędkości perfuzji krwi
Q_{met}	W/m ³	składnik metaboliczny

Q_{met0}	W/m^3	bazowa wartość składnika metabolicznego
Q_{ext}	W/m^3	składnik źródłowy
ρ	kg/m^3	gęstość
\mathbf{w}		wektor pola prędkości krwi
v	m/s	prędkość krwi w kierunku osiowym
Ψ	1	całka Arrheniusa
A	$1/s$	czynnik pre-ekspotencjalny
E	J/mol	energia aktywacji
R_g	$J/(molK)$	stała gazowa
t	s	czas
t_{ext}	s	czas ekspozycji
t_{ob}	s	czas obserwacji
Δt	s	krok czasu
τ_q	s	czas relaksacji
τ_T	s	czas termalizacji
μ_a	$1/m$	współczynnik absorbcji
$\mu_{a,n}$	$1/m$	współczynnik absorbcji dla tkanki w stanie naturalnym
$\mu_{a,c}$	$1/m$	współczynnik absorbcji dla tkanki skoagulowanej
μ_s	$1/m$	współczynnik rozpraszania
$\mu_{s,n}$	$1/m$	współczynnik rozpraszania dla tkanki w stanie naturalnym
$\mu_{s,c}$	$1/m$	współczynnik rozpraszania dla tkanki skoagulowanej
g	$1/m$	współczynnik anizotropii
g_n	$1/m$	współczynnik anizotropii dla tkanki w stanie naturalnym

g_c	1/m	współczynnik anizotropii dla tkanki skoagulowanej
μ_s'	1/m	efektywny współczynnik rozpraszania
μ_t'	1/m	współczynnik tłumienia
D		współczynnik dyfuzji optycznej
I_0	W/m ²	irradiancja powierzchniowa lasera
Funkcje		
$T(r, z, t)$	°C	temperatura
$\Psi(r, z, t)$		Całka Arrheniusa
$C(T)$	MJ/(m ³ K)	nieliniowa pojemność cieplna
$\lambda(T)$	W/(mK)	nieliniowy współczynnik przewodzenia ciepła
$w(T)$		
$w(\Psi)$	kg/(m ³ s)	nieliniowy współczynnik perfuzji krwi
$Q_{met}(T)$		
$Q_{met}(\Psi)$	W/m ³	nieliniowy składnik metaboliczny
$W(T)$		funkcja procentowego udziału wody w tkance
$Q_{ext}(r, z, t)$	W/m ³	składnik źródłowy
$\phi(r, z)$		funkcja całkowitej fluencji światła
$\phi_c(r, z)$		funkcja części skolimowanej światła
$\phi_d(r, z)$		funkcja części rozproszonej światła
$D(\Psi)$		nieliniowy współczynnik dyfuzji
$\mu_a(\Psi)$		nieliniowy współczynnik absorpcji
$\mu_s(\Psi)$		nieliniowy współczynnik rozpraszania
$g(\Psi)$		nieliniowy współczynnik anizotropii

1. Wprowadzenie, cel i zakres pracy

1.1. Wprowadzenie

Wzrastająca liczba kampanii społecznych, których celem jest propagowanie profilaktyki nowotworowej, zaowocowała znaczącym wzrostem świadomości o ryzyku zachorowania na raka [27, 107]. Coraz więcej ludzi poddaje się badaniom mającym na celu wczesne wykrycie ewentualnego schorzenia i podjęcie należytego leczenia [136]. Onkologia jest obecnie najintensywniej rozwijaną dziedziną medycyny, łączącą interdyscyplinarny charakter branży informatycznej i medycznej, w celu usprawnienia procesu diagnostyki nowotworów [12, 65, 136]. Do XX wieku nowotwór uważano za nieuleczalną chorobę, którą leczyć można było wyłącznie operacyjnie [136]. Najnowsze odkrycia nauki pozwalają na opracowywanie innowacyjnych metod leczenia, które nie tylko zwiększają szanse na przeżycie pacjenta, ale w znaczącym stopniu są w stanie poprawić jego komfort życia [21, 50, 75, 114].

1.2. Etymologia słowa „rak”

Określenie „rak” przywędrowało do polskiego słownika aż z Grecji, w której to Aulus Cornelius Celsus opisał w tomie *De medicina libri* encyklopedii *Artes* określenie $\kappa\alpha\rho\kappa\iota\nu\omicron\varsigma$ (łac. cancer) [36, 122]. Podobnego sformułowania, oznaczającego dokładnie „kraba morskiego”, używał Hipokrates. Opisywał on guzy otoczone naczyniami krwionośnymi, które z wyglądu przypominały odnóża kraba. O schorzeniu tym pisał również Paweł z Eginy w dziele *Epitomes iatrikes biblio*

hepta, uważając, że nowotwór przyczepia się do ciała chorego i, podobnie jak krab, jest w stanie nim zawładnąć. W momencie, gdy określenie „krab” dotarło do Polski, zostało przemianowane na „raka”. Populacja krabów w polskich wodach nie była aż tak liczna, dlatego ich miejsce zajął lepiej znany przedstawiciel stawonogów ze szczypcami [122]. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku nazewnictwa gwiazdozbiorów. Polskim odpowiednikiem łacińskiego gwiazdozbioru *Cancer* jest gwiazdozbiór Raka [36].

1.3. Nowotwór. Definicja oraz rodzaje

Nowotwór to dysfunkcja tkanki, powstała na skutek choroby materiału genetycznego. Objawia się ona niekontrolowanym podziałem komórki, w wyniku mutacji genów – protoonkogenów i antyonkogenów [6, 22]. Oznacza to, że nowotwory występują w tkankach o dużej zdolności do namnażania, budujących takie organy jak: wątroba, płuca, żołądek oraz jelito [136].

Ze względu na powiązanie choroby z materiałem genetycznym, część nowotworów jest dziedziczna [22].

Nowotwory dzieli się ze względu na stopień namnażania tkanki. Wyróżnia się dwa rodzaje:

- Nowotwory złośliwe – wykazują różne cechy pod względem typu komórek oraz przebiegu choroby. Cechuje je również tworzenie przerzutów miejscowych i odległych.
- Nowotwory łagodne – rozwijają się stopniowo i nie powodują przerzutów, mogą jednak wykazywać cechy złośliwych.

Nowotwory złośliwe można również podzielić ze względu na rodzaj atakowanej tkanki. Są to raki, chłoniaki, mięsaki, czerniaki i nowotwory ośrodkowego układu nerwowego [28, 41, 101, 116, 132, 133].

Raki w początkowym okresie choroby objawiają się pod postacią guza i mogą rozwinąć się do nacieku otaczającego zdrową tkankę. Raki charakteryzuje również

zdolność do przerzutów lokalnych oraz odległych. Jest to wynik przeniknięcia nowotworu do układu chłonnego oraz krwi, umożliwiając szybkie rozprzestrzenianie się choroby w organizmie. Raki powstają w tkankach nabłonkowych, znajdujących się m.in. w układzie pokarmowym, moczowo-płciowym i oddechowym [101].

Chłoniaki objawiają się powiększonymi węzłami chłonnymi. Nowotwory te powstają w układzie chłonnym i rozwijają się głównie w młodym wieku [116].

Mięsaki obejmują grupę nowotworów tkanek miękkich, takich jak mięsaczowe, łączne, tłuszczowe. Mięsaki występują również w tkankach kostnych oraz chrzęstnych, lecz stanowią one znaczącą mniejszość (około 10%). Zaliczane są do osobnej grupy nowotworów złośliwych i występują rzadziej niż rak [132].

Czerniaki objawiają się obwódka zapalną wokół znamienia. Miejsce to może stopniowo rosnąć, czemu towarzyszy owrzodzenie. Nowotwór ten atakuje komórki barwnikowe, znajdujące się na powierzchni skóry. Czynnikiem ryzyka zachorowania na czerniaka jest tzw. *fenotyp nordycki*. Osoby te podatne są bardziej na oparzenia słoneczne i uszkodzenia skóry, co zwiększa szansę na powstanie czerniaka [28].

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego objawiają się guzami występującymi w mózgu oraz rdzeniu kręgowym. Symptomami sugerującymi rozwój guza mózgu są bóle głowy, nudności i wymioty, zaburzenie równowagi, niedowład kończyn lub drgawki. Schorzenie to leczone jest operacyjnie, a po usunięciu zwyrodnienia, wprowadzona zostaje chemioterapia [41, 133].

1.4. Przegląd wybranych technik zwalczania nowotworów

Zwiększona zachorowalność na nowotwory wśród coraz większej populacji wymaga od lekarzy opracowywania nowoczesnych metod walki z rakiem. Jednym z częściej stosowanych sposobów zwalczania schorzeń onkologicznych jest operacyjne usuwanie guzów. Zabiegi te wiążą się jednak z możliwością wystąpienia powikłań w organizmie pacjenta, powstałych na skutek chirurgicznego otwarcia chorego [107].

Coraz częściej stosowanymi rozwiązaniami stają się zabiegi hybrydowe, łączące radioterapię lub chemioterapię z innymi metodami leczniczymi. Wyróżnić tu można terapię celowaną przeciwciałami monoklonalnymi, wykorzystywaną do wspomagania konwencjonalnego leczenia onkologicznego. Wykorzystuje się ją do leczenia raka szyjki macicy oraz jajnika [137]. Inną metodą wspomagającą jest hipertermia onkologiczna.

Hipertermia jest stanem podwyższonej temperatury organizmu, powstałym na skutek działania czynników zewnętrznych (wysoka temperatura otoczenia) lub wewnętrznych. Długie przebywanie w tym stanie jest szkodliwe dla organizmu i może prowadzić do poważnego zaburzenia funkcjonowania, np. mózgu, serca lub nerek. Wywoływanie hipertermii w sztuczny sposób niesie jednak kilka korzyści, szczególnie gdy w grę wchodzi zniszczenie komórek nowotworowych bądź zahamowanie ich wzrostu [13, 40, 42, 90].

Hipertermia onkologiczna polega na podwyższeniu temperatury ciała pacjenta w kontrolowanych warunkach. Wykorzystywana jest do wspomagania konwencjonalnej terapii, czyli chemioterapii lub radioterapii. Głównym celem zabiegu jest wywołanie u pacjenta stanu podwyższonej temperatury, który uaktywnia układ odpornościowy w celu zniszczenia komórek nowotworowych w organizmie. Powoduje to wzrost leukocytów oraz rozpoczęcie naturalnej ingerencji w nowotwór [42]. Wyróżnić można kilka rodzajów hipertermii:

- Całego ciała – stosowana w leczeniu nowotworów z przerzutami po całym organizmie. Ciepło dostarczane jest przez komory cieplne lub specjalne rękawy nagrzewające.
- Zewnętrzna – wykorzystywana w leczeniu guzów położonych w warstwie skóry lub tuż pod nią. W metodzie tej stosowane są aplikatory podwyższające temperaturę w obszarze z nowotworem.
- Wewnętrzna – stosowana w leczeniu guzów wewnątrz ciała, takich jak przełyk lub okrężnica. W hipertermii wewnętrznej stosuje się sondy dostarczające ciepło bezpośrednio do chorego obszaru.

- Śródmiąższowa – wykorzystywana w leczeniu guzów umiejscowionych w organach i narządach, takich jak wątroba, nerki oraz mózg. Podobnie jak w hipertermii wewnętrznej, stosowane są sondy bądź igły dostarczające ciepło, a energia uzyskiwana jest za pomocą prądu o częstotliwości radiowej (RFA).

W zależności od rodzaju zabiegu, stosowane są różne zakresy temperatur oraz czas nagrzewania. Dla hipertermii miejscowej temperatura waha się w przedziale od 37°C do 42°C, a czas trwania zabiegu w niektórych przypadkach dochodzi do trzech godzin. Należy podkreślić, że czas nagrzewania dobierany jest na podstawie indywidualnych potrzeb pacjenta [20].

Termoablacja to zabieg polegający na zniszczeniu nowotworu pod wpływem wysokiej temperatury. Ciepło dostarczane jest za pomocą igieł lub sond bezpośrednio do guza, bez konieczności operacyjnego otwierania obszaru ciała pacjenta [10]. Najczęściej zabieg przeprowadzany jest w połączeniu z metodą laparoskopową i ultrasonografu, który wspomaga precyzyjne zlokalizowanie guza [44]. Zabieg wykonywany jest pod znieczuleniem, dzięki któremu neutralizowany jest ból. W trakcie termoablacji, sondy przykładane do guza rozgrzewane są do temperatur rzędu 65°C – 85 °C, ogrzewając miejsce przez krótki czas: 10 – 15 minut.

Wyróżnia się następujące rodzaje termoablacji:

- Mikrofalowa – ciepło dostarczane jest przez igły emitujące fale elektromagnetyczne o częstotliwości z przedziału 915 MHz do 2.45 GHz [5, 40].
- Prądowa (RFA – z ang. *Radiofrequency Ablation* lub RFH – z ang. *Radiofrequency Hyperthermia*) – w zabiegu wykorzystywane są sondy podłączone do generatora, w celu wygenerowania prądu o napięciu oscylującym wokół częstotliwości radiowej – RF (ang. *Radiofrequency*) [17, 108, 138].
- Laserowa – energia dostarczana jest do tkanki przez wiązkę lasera, nagrzewając obszar przez określony czas. W zabiegach tego rodzaju

wykorzystywana jest metoda laparoskopowa, dzięki której w mało inwazyjny sposób możliwe jest dotarcie głowicą lasera do zwyrodniałych tkanek [11, 26].

- Ultradźwiękowa – nowoczesna metoda, bazująca na ultradźwiękach o niskiej częstotliwości. Energia mechaniczna fali dźwiękowej zostaje przekształcona w energię cieplną, osiągając temperatury powyżej 90°C [115].

Termoablację cechuje wysoka skuteczność działania przy małych guzach (2–3 cm), gwarantując 80–90% szansy na zniszczenie. Stosowana jest w przypadku nowotworów organów, do których dostęp operacyjny wiązałby się z zagrożeniem życia pacjenta, takich jak nerki, wątroba lub mózg [10]. Poza tkankami miękkimi termoablacja wykorzystywana jest również do destrukcji nowotworu kości [112]. Metoda ta cechuje się wysokim współczynnikiem skuteczności w leczeniu m.in. czerniaka, mięsaka, nowotworów mózgu, płuc, przełyku oraz wątroby [16].

Termoablację wyróżnia dodatkowo bardzo małe prawdopodobieństwo powikłań po zabiegu. Jest to spowodowane brakiem konieczności otwierania obszaru ciała pacjenta w celu zniszczenia nowotworu [44]. Spotykaną praktyką jest również aplikowanie specjalnych nanocząsteczek, w celu skupienia dostarczonego ciepła w miejsce docelowego zniszczenia, tj. nowotworu [43].

1.5. Matematyczne modelowanie zjawiska hipertermii

Metody modelowania matematycznego pozwalają na dogłębną analizę procesów zachodzących w trakcie hipertermii onkologicznej. Wyznaczone rozkłady temperatury i przyjęte czasy nagrzewania tkanek umożliwiają ocenę stopnia destrukcji nowotworu. Obliczenia przeprowadzane dla różnych wariantów nagrzewania pozwalają na wybór wariantu optymalnego, czyli zapewniającego całkowitą destrukcję nowotworu przy minimalnym uszkodzeniu otaczających go zdrowych tkanek.

Wiarygodność wyników modelowania jest ściśle związana z przyjętym modelem matematycznym analizowanego procesu oraz wartościami parametrów w nim

występujących. Najbardziej popularnym równaniem opisującym przepływ ciepła jest równanie Pennesa [105], chociaż coraz częściej stosuje się również równanie Cattaneo-Vernotte'a [18, 131] i równanie z dwoma czasami opóźnień [129, 130]. To ostatnie uwzględnia niejednorodną strukturę tkanek biologicznych, która powoduje opóźnienie strumienia ciepła w stosunku do gradientu temperatury (jest to czas relaksacji) oraz opóźnienie gradientu temperatury w stosunku do strumienia ciepła (jest to czas termalizacji). W równaniu Cattaneo-Vernotte'a występuje tylko czas relaksacji, a w równaniu Pennesa czasy te są równe zero. Istnieją jeszcze modele bazujące na teorii ciał porowatych [98, 143], ale nie będą one tutaj wykorzystywane.

1.6. Luka badawcza

Równanie z dwoma czasami opóźnień znajduje zastosowanie przy modelowaniu przepływu ciepła w różnych ośrodkach, takich jak: metale (w tym cienkie folie), materiały polimerowe oraz tkanki biologiczne [9, 81, 104]. W rozprawie doktorskiej wykorzystano je do analizy procesów cieplnych zachodzących w silnie nagrzewanych tkankach biologicznych. W literaturze równanie z dwoma czasami opóźnień prezentowane jest przy założeniu, że parametry termofizyczne tkanki są stałe. Badania eksperymentalne przeprowadzone w ostatnich latach pokazują, że wraz ze wzrostem temperatury wartości współczynnika przewodzenia ciepła i objętościowego ciepła właściwego istotnie się zmieniają. W związku z tym w pracy doktorskiej podjęto udaną próbę sformułowania równania z dwoma czasami opóźnień dla przypadku zmiennych wraz z temperaturą parametrów termofizycznych. Uwzględniono również proces parowania wody zawartej w tkance poprzez zdefiniowanie tzw. zastępczej pojemności cieplnej. Opracowano algorytmy i programy komputerowe, które pozwalają na wnikliwą analizę procesów cieplnych zachodzących w nagrzewanych tkankach wraz z oceną ich zniszczenia spowodowanego wysoką temperaturą. W ten sposób wypełniono lukę badawczą związaną z modelowaniem hipertermii wysokotemperaturowej za pomocą silnie nieliniowego równania z dwoma czasami opóźnień.

1.7. Cel i teza rozprawy

Celem rozprawy doktorskiej jest zastosowanie równania z dwoma czasami opóźnień do modelowania hipertermii onkologicznej. Szczególną uwagę zwrócono na modelowanie hipertermii wysokotemperaturowej, w której tkanki nagrzewane są do temperatury powyżej 50°C przez czas od 4 do 6 minut. W takim przypadku następują zmiany wartości parametrów termofizycznych spowodowane wzrostem temperatury, których nie można pominąć. Rozpatrywano więc nieliniowe równanie z dwoma czasami opóźnień, w którym uwzględniono zmienność parametrów wraz z temperaturą, a odpowiednie zależności, uzyskane na drodze badań eksperymentalnych, zaczerpnięto z literatury. W przypadku nowotworów położonych w pobliżu istotnego termicznie naczynia krwionośnego rozpatrywano układ równań opisujący rozkład temperatury w obszarze tkanki miękkiej i w naczyniu krwionośnym uzupełniony na styku tych podobszarów odpowiednim warunkiem brzegowym. Do opisu rozkładu temperatur w podobszarze krwi oraz tkanki, posłużono się równaniem Fouriera-Kirchhoffa z dwoma czasami opóźnień. Analizowano również nagrzewanie tkanki za pomocą wiązki laserowej. W tym przypadku równanie z dwoma czasami opóźnień jest sprzężone z równaniem dyfuzji optycznej, z którego wyznacza się część rozproszoną fluencji światła. Uwzględniono zmienne parametry optyczne tkanki biologicznej.

Na etapie obliczeń numerycznych stosowano metodę różnic skończonych w wariacie niejawnym, którą rozwinięto na przypadki zadań nieliniowych. Opracowano algorytmy i autorskie programy komputerowe w językach C++ (solver) oraz Python (post processing), opracowane w środowisku Visual Studio Code.

Na podstawie wyznaczonych czasoprzestrzennych rozkładów temperatury dokonano oceny stopnia destrukcji tkanki bazującej na modelu Arrheniusa.

Tezę pracy można sformułować następująco:

Modelowanie hipertermii wysokotemperaturowej wymaga uwzględnienia zmiennych wraz z temperaturą parametrów termofizycznych, a w przypadku nagrzewania wiązką laserową również zmiennych parametrów optycznych tkanki biologicznej.

Praca składa się z sześciu rozdziałów, spisu literatury oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. W rozdziale drugim dokonano przeglądu literatury związanego z tematem rozprawy. Pokróctce przedstawiono modele stosowane w przepływie biociepła. Wyprowadzono równanie z dwoma czasami opóźnień dla zmiennych wraz z temperaturą parametrów termofizycznych tkanki biologicznej. Szczególną uwagę poświęcono prezentowanym w literaturze badaniom eksperymentalnym, na podstawie których można otrzymać zależności parametrów termofizycznych od temperatury. Zebrano wzory opisujące zależności współczynnika przewodzenia ciepła, objętościowego ciepła właściwego, prędkości perfuzji krwi i składnika metabolicznego od temperatury i przedstawiono je w postaci graficznej. Mimo że badania eksperymentalne były wykonywane na wątrobach różnych zwierząt (bydłce, owcze, wieprzowe) to przebiegi tych funkcji są bardzo podobne. W tym rozdziale przedstawiono również sposób oceny stopnia destrukcji tkanki biologicznej bazujący na tzw. całce Arrheniusa. Przytoczono wzory opisujące zależność prędkości perfuzji krwi i składnika metabolicznego od całki Arrheniusa. W zależności od źródeł literaturowych, największe rozbieżności dotyczą właściwego określenia czasów opóźnień występujących w równaniu z dwoma czasami opóźnień, czyli czasu relaksacji i czasu termalizacji. Tutaj potrzebne są dalsze badania eksperymentalne, które pozwolą uściślić wartości tych czasów i określić je poprawnie dla różnego rodzaju tkanek biologicznych.

Następne rozdziały pracy są związane z badaniami własnymi. Rozdział trzeci dotyczy modelowania hipertermii wysokotemperaturowej. Rozpatrywano osiowo-symetryczny fragment tkanki miękkiej (wątroba). Przedstawiono równanie z dwoma czasami opóźnień ze zmiennymi wraz z temperaturą parametrami termofizycznymi

tkanki, zastosowano cylindryczny układ współrzędnych. Nagrzewanie tkanki uwzględniono zadając warunek brzegowy Neumanna, na pozostałych powierzchniach zamykających rozpatrywany obszar przyjęto zerowy strumień ciepła. Model matematyczny uzupełniono warunkami początkowymi. Zadanie rozwiązano stosując niejawną schemat metody różnic skończonych. Obliczenia przeprowadzono wykorzystując autorski program komputerowy i wykazano, że występują istotne różnice w rozkładach temperatury w zależności od tego, czy przyjmuje się stałe czy zmienne wraz z temperaturą parametry termofizyczne tkanki. W końcowej części rozdziału zaproponowano model uwzględniający proces parowania wody zawartej w tkance. Przeprowadzone obliczenia pokazały, że w przypadku temperatur przekraczających 100°C nieuwzględnienie procesu parowania daje zawyżone temperatury.

W rozdziale czwartym rozpatrywano pojedyncze naczynie krwionośne otoczone tkanką miękką z wyróżnionym podobszarem nowotworu. Równanie z dwoma czasami opóźnień opisujące rozkład temperatury w tkance z nowotworem należało uzupełnić równaniem Fouriera-Kirchhoffa dla podobszaru krwi. Ze względu na niejednorodną strukturę krwi, zaproponowano wprowadzenie czasów opóźnień również do równania Fouriera-Kirchhoffa. Na ścianie naczynia krwionośnego założono warunek idealnego kontaktu. Ze względu na brak danych literaturowych dotyczących zmienności parametrów termofizycznych wraz z temperaturą dla podobszaru krwi, przyjęto stałe parametry termofizyczne krwi, tkanki i podobszaru nowotworowego. Ograniczono się więc do modelowania hipertermii średnotemperaturowej. Obliczenia przeprowadzono w kilku wariantach. Na początku przyjęto stałą temperaturę nowotworu równą 45°C , a następnie w podobszarze nowotworu przyjmowano różne wartości funkcji źródła i czasy jej działania. Wykazano, że najskuteczniejszym sposobem destrukcji nowotworu jest wprowadzenie do podobszaru guza dużej gęstości mocy działającej przez krótki czas. Dodatkowo przeprowadzono analizę, w której poszukiwano najmniejszej dokładności rozwiązania równań metodą iteracyjną, przy zachowaniu krótkiego czasu obliczeń. W rozdziale przeprowadzono również obliczenia dla tkanki bez wyróżnionego

naczynia krwionośnego i udowodniono, że w modelowaniu hipertermii nie można pominąć istotnych termicznie naczyń krwionośnych.

Rozdział piąty poświęcono modelowaniu destrukcji nowotworu za pomocą wiązki laserowej. W takim przypadku równanie z dwoma czasami opóźnień uzupełnia się składnikiem źródłowym związanym z działaniem lasera. Składnik ten wyznacza się poprzez zdefiniowanie całkowitej fluencji światła. W przypadku tkanek miękkich część rozproszoną całkowitej fluencji światła można wyznaczyć rozwiązując równanie dyfuzji optycznej i takie podejście zastosowano w niniejszej pracy. Uwzględniono zarówno zmienne wraz z temperaturą parametry termofizyczne tkanki jak i zmienne parametry optyczne tkanki. Szczegółowo omówiono algorytm rozwiązania zadania, na podstawie którego opracowano autorski program komputerowy. Przedstawiono wyniki dla różnych wartości mocy lasera i wykazano, że w przypadku hipertermii wysokotemperaturowej konieczne jest uwzględnienie zmiennych od całki Arrheniusa parametrów optycznych tkanki.

Rozdział szósty zawiera wnioski oraz kierunki dalszych badań.

Pracę doktorską wykonano w latach 2019-2023 w ramach Wspólnej Szkoły Doktorskiej prowadzonej w Politechnice Śląskiej. Badania były finansowane ze środków w ramach projektów:

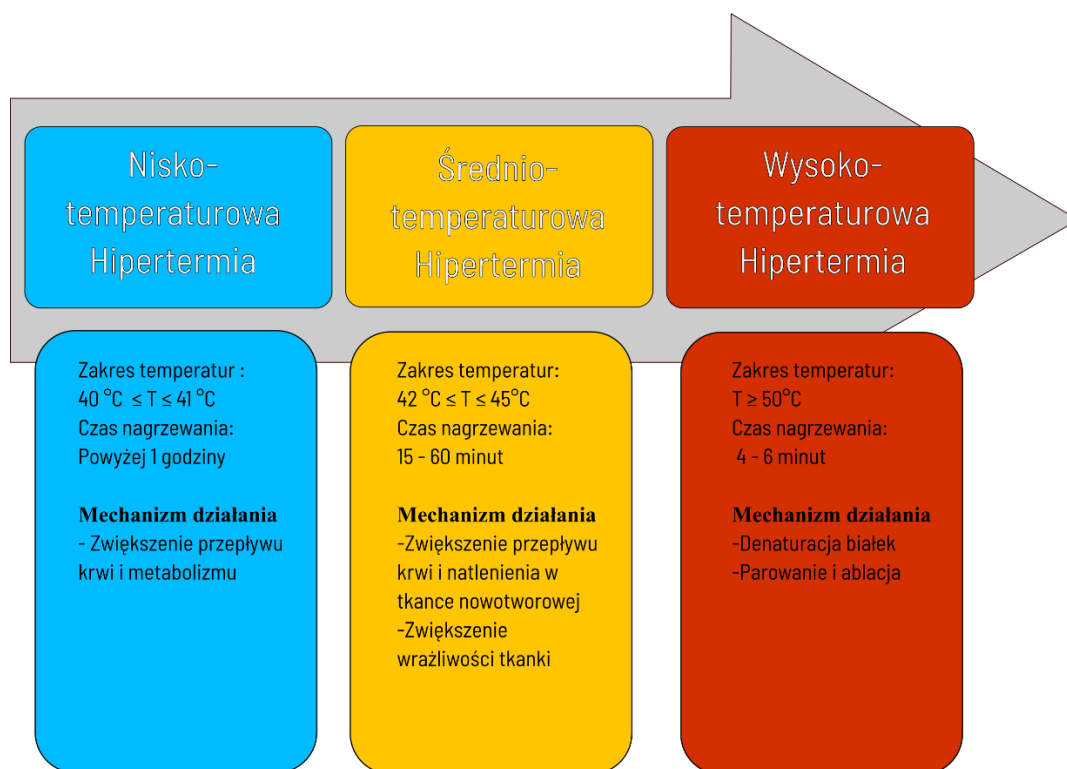
- *Modelowanie nagrzewania tkanek nowotworowych z uwzględnieniem dużych naczyń krwionośnych – 10/040/BKM20/0097*
- *Metody modelowania nagrzewania tkanek nowotworowych z uwzględnieniem istotnych termicznie naczyń krwionośnych – 10/040/BKM21/0111*
- *Modelowanie numeryczne wysokotemperaturowej hipertermii z wykorzystaniem równań z dwoma czasami opóźnień – 10/040/BKM22/0126*

Praca doktorska wpisuje się w Priorytetowy Obszar Badawczy POB1: *Onkologia Obliczeniowa i Medycyna Spersonalizowana* rozwijany w Politechnice Śląskiej.

2. Modelowanie hipertermii onkologicznej – przegląd literatury

2.1. Wprowadzenie

W zależności od zakresu temperatury i czasu ekspozycji, hipertermię można podzielić na hipertermię niskotemperaturową o długim czasie ekspozycji (40–41°C powyżej godziny), hipertermię o umiarkowanej temperaturze (42–45°C przez 15–60 minut) oraz ablację termiczną albo hipertermię wysokotemperaturową (> 50°C przez > 4–6 minut) [29, 110, 111] – rys. 2.1.



Rys. 2.1. Podział hipertermii ze względu na czas ekspozycji i zakres temperatur

Większość dostępnych publikacji dotyczy modelowania umiarkowanej hipertermii, przy czym opis matematyczny procesu nagrzewania tkanki bazuje głównie na równaniu Pennesa np. [43, 54, 66, 67, 78, 83, 94, 102, 105, 125]. Nagrzewanie tkanki realizowane jest poprzez przyjęcie wartości brzegowego strumienia ciepła [94], oddziaływanie pola elektromagnetycznego [54, 83, 125], wiązki laserowej [67] lub ultradźwięków [43, 102]. Równanie Pennesa basuje na prawie Fouriera, które zakłada nieskończoną prędkość fali termicznej.

Tzu [129, 130] zaproponował bardziej realistyczny model przepływu biociepła nazywany równaniem z dwoma czasami opóźnień (*dual-phase lag equation*). W równaniu z dwoma czasami opóźnień pojawiają się dwa dodatkowe parametry, a mianowicie czas relaksacji i czas termalizacji. Czas relaksacji uwzględnia odpowiedź w małej skali w czasie, natomiast czas termalizacji uwzględnia odpowiedź w małej skali w przestrzeni [130]. Jeśli czasy opóźnień są równe zero, to równanie z dwoma czasami opóźnień sprowadza się do równania Pennesa. Należy jeszcze wspomnieć o równaniu Cattaneo-Vernotte'a [18, 131], w którym występuje tylko czas relaksacji.

Równanie Cattaneo-Vernotte i równanie z dwoma czasami opóźnień są również wykorzystywane do modelowania umiarkowanej hipertermii np. [3, 7, 19, 24, 35, 57, 64, 69, 71, 82, 86, 88, 141, 144, 145, 146]. Analizowano oddziaływanie lasera na tkanki biologiczne [3, 35, 57, 64, 141, 144, 145, 146] lub nagrzewanie tkanki zewnętrznym źródłem ciepła, którego działanie uwzględniono poprzez przyjęcie odpowiedniego warunku brzegowego [24, 69, 82, 86, 88].

Należy podkreślić, że rozwijane są różne metody rozwiązywania równania z dwoma czasami opóźnień. Wśród metod przybliżonych najbardziej popularna jest metod różnic skończonych zarówno w schemacie jawnym jak i niejawnym np. [24, 57, 86, 145, 146]. Można znaleźć również publikacje prezentujące algorytmy bazujące na metod elementów skończonych np. [74] lub elementów brzegowych [37, 82, 88].

Liczba artykułów poświęconych modelowaniu hipertermii wysokotemperaturowej jest stosunkowo niewielka [15, 97, 139]. Problem jest bardziej skomplikowany w porównaniu z umiarkowaną hipertermią, ponieważ wraz z temperaturą zmieniają

się parametry termofizyczne tkanek (objętościowe ciepło właściwe, współczynnik przewodzenia ciepła, prędkość perfuzji krwi, składnik metaboliczny). Ponadto, jeśli temperatura tkanki osiągnie 100 °C, to w modelu matematycznym należy uwzględnić proces parowania wody zawartej w tkance.

W ostatnich latach pojawiły się publikacje, które zawierają wyniki badań eksperymentalnych i wzory opisujące zmienność parametrów tkanki w zależności od temperatury [76, 96, 120], co umożliwi bardziej dokładne i efektywne modelowanie hipertermii wysokotemperaturowej. Wyniki badań dotyczą również zależności zawartości wody występującej w tkance od temperatury [15, 97, 139].

W przypadku występujących w tkance biologicznej dużych, istotnych termicznie naczyń krwionośnych, równanie opisujące rozkład temperatury w tkance należy uzupełnić równaniem Fouriera-Kirchhoffa dla podobszaru naczynia krwionośnego (naczyni krwionośnych), w którym występuje wektor prędkości krwi. Model matematyczny uzupełnia się wówczas równaniami Naviera-Stokes'a i równaniem ciągłości. Przykłady modelowania umiarkowanej hipertermii uwzględniającej obecność naczynia krwionośnego w tkance miękkiej można znaleźć w pracach [25, 118, 119].

2.2. Równanie z dwoma czasami opóźnień

Równanie z dwoma czasami opóźnień bazuje na następującej zależności między strumieniem ciepła a gradientem temperatury [129, 130]

$$\mathbf{q}(X, t + \tau_q) = -\lambda(T) \text{grad} T(X, t + \tau_T) \quad (2.1)$$

gdzie τ_q oznacza opóźnienie w pojawieniu się strumienia ciepła i związanym z nim przewodzeniem przez medium, natomiast τ_T to opóźnienie w pojawieniu się gradientu temperatury spowodowane przewodzeniem ciepła przez struktury o małej skali (wielkości), λ jest współczynnikiem przewodzenia ciepła, T oznacza temperaturę, \mathbf{q} – strumień ciepła, X – współrzędne geometryczne (np. w układzie cylindrycznym

$X = \{r, \varphi, z\}$, w układzie kartezjańskim $X = \{x, y, z\}$) oraz t to czas. Tak więc, gradient temperatury w punkcie X w chwili $t + \tau_T$ odpowiada strumieniowi ciepła w tym samym punkcie w chwili $t + \tau_q$. Powyższą zależność nazywa się uogólnionym prawem Fouriera, ponieważ dla zerowych czasów opóźnień $\tau_T = \tau_q = 0$ sprowadza się ona do klasycznego prawa Fouriera.

Funkcje $T(X, t + \tau_T)$ oraz $\mathbf{q}(X, t + \tau_q)$ rozwija się w szereg Taylora z dokładnością do dwóch składników

$$\mathbf{q}(X, t) + \tau_q \frac{\partial \mathbf{q}(X, t)}{\partial t} = -\lambda(T) \text{grad} T(X, t) - \tau_T \lambda(T) \frac{\partial [\text{grad} T(X, t)]}{\partial t} \quad (2.2)$$

Równanie Fouriera ma następującą postać

$$c(T) \rho(T) \frac{\partial T(X, t)}{\partial t} = -\text{div} \mathbf{q}(X, t) + Q(X, t) \quad (2.3)$$

gdzie $c(T)$ jest ciepłem właściwym, $\rho(T)$ jest gęstością, a $Q(X, t)$ to funkcja źródła (wydajność wewnętrznych źródeł ciepła).

Z zależności (2.2) otrzymuje się

$$-\mathbf{q}(X, t) = \tau_q \frac{\partial \mathbf{q}(X, t)}{\partial t} + \lambda(T) \text{grad} T(X, t) + \tau_T \lambda(T) \frac{\partial [\text{grad} T(X, t)]}{\partial t} \quad (2.4)$$

czyli

$$\begin{aligned} -\text{div} \mathbf{q}(X, t) &= \tau_q \frac{\partial \text{div} \mathbf{q}(X, t)}{\partial t} + \text{div} [\lambda(T) \text{grad} T(X, t)] + \\ &\tau_T \text{div} \left[\lambda(T) \frac{\partial [\text{grad} T(X, t)]}{\partial t} \right] \end{aligned} \quad (2.5)$$

Wzór (2.5) wprowadza się do równania Fouriera (2.3)

$$\begin{aligned} c(T) \rho(T) \frac{\partial T(X, t)}{\partial t} &= \tau_q \frac{\partial \text{div} \mathbf{q}(X, t)}{\partial t} + \text{div} [\lambda(T) \text{grad} T(X, t)] + \\ &\tau_T \text{div} \left[\lambda(T) \frac{\partial [\text{grad} T(X, t)]}{\partial t} \right] + Q(X, t) \end{aligned} \quad (2.6)$$

Z równania (2.3) wynika, że

$$\operatorname{div}\mathbf{q}(X,t) = -c(T)\rho(T)\frac{\partial T(X,t)}{\partial t} + Q(X,t) \quad (2.7)$$

Zależność (2.7) wykorzystuje się w równaniu (2.6)

$$\begin{aligned} c(T)\rho(T)\frac{\partial T(X,t)}{\partial t} &= \tau_q \frac{\partial}{\partial t} \left[-c(T)\rho(T)\frac{\partial T(X,t)}{\partial t} + Q(X,t) \right] + \\ \operatorname{div}[\lambda(T)\operatorname{grad}T(X,t)] + \tau_T \operatorname{div} \left[\lambda(T)\frac{\partial [\operatorname{grad}T(X,t)]}{\partial t} \right] &+ Q(X,t) \end{aligned} \quad (2.8)$$

czyli

$$\begin{aligned} c(T)\rho(T)\frac{\partial T(X,t)}{\partial t} + \tau_q \frac{\partial}{\partial t} \left[c(T)\rho(T)\frac{\partial T(X,t)}{\partial t} \right] &= \\ \operatorname{div}[\lambda(T)\operatorname{grad}T(X,t)] + \tau_T \operatorname{div} \left[\lambda(T)\frac{\partial [\operatorname{grad}T(X,t)]}{\partial t} \right] &+ Q(X,t) + \tau_q \frac{\partial Q(X,t)}{\partial t} \end{aligned} \quad (2.9)$$

Funkcja źródła $Q(X, t)$ jest sumą składnika związanego z perfuzją krwi, z metabolizmem i oddziaływaniem zewnętrznych źródeł ciepła

$$Q(X,t) = w(T)c_b [T_a - T(X,t)] + Q_{met}(T) + Q_{ext}(X,t) \quad (2.10)$$

gdzie $w(T)$ jest prędkością perfuzji krwi, c_b oznacza ciepło właściwe krwi, T_a to temperatura krwi w aorcie, $Q_{met}(X, t)$ – składnik metaboliczny i $Q_{ext}(X, t)$ – składnik związany z oddziaływaniem zewnętrznych źródeł ciepła.

Dla stałych parametrów termofizycznych równanie (2.9) upraszcza się do następującego

$$\begin{aligned} c\rho \left[\frac{\partial T(X,t)}{\partial t} + \tau_q \frac{\partial^2 T(X,t)}{\partial t^2} \right] &= \lambda \operatorname{div}[\operatorname{grad}T(X,t)] + \\ \tau_T \lambda \frac{\partial \{ \operatorname{div}[\operatorname{grad}T(X,t)] \}}{\partial t} &+ Q(X,t) + \tau_q \frac{\partial Q(X,t)}{\partial t} \end{aligned} \quad (2.11)$$

i w tej postaci jest dotychczas najczęściej stosowane.

Jeśli $\tau_T = 0$, to równanie z dwoma czasami opóźnień sprowadza się do równania Cattaneo-Vernotte'a [18]

$$c\rho \left[\frac{\partial T(X,t)}{\partial t} + \tau_q \frac{\partial^2 T(X,t)}{\partial t^2} \right] = \lambda \operatorname{div}[\operatorname{grad}T(X,t)] + Q(X,t) + \tau_q \frac{\partial Q(X,t)}{\partial t} \quad (2.12)$$

Jeśli $\tau_q = \tau_T = 0$, to równanie z dwoma czasami opóźnień sprowadza się do równania Pennesa [105]

$$c\rho \frac{\partial T(X,t)}{\partial t} = \lambda \operatorname{div}[\operatorname{grad}T(X,t)] + Q(X,t) \quad (2.13)$$

2.3. Zależne od temperatury parametry termofizyczne tkanki biologicznej

Parametry termofizyczne tkanek są zależne od temperatury. W większości prac związanych z modelowaniem sztucznej hipertermii, z powodu braku danych, przyjmuje się stałe wartości tych parametrów. W ostatnich latach pojawiły się jednak artykuły, które prezentują badania eksperymentalne przeprowadzone na wątrobach bydłych, owczych, wieprzowych nagrzewanych do temperatury 100°C [76, 96, 120]. Na podstawie danych eksperymentalnych prezentowane są wzory otrzymane za pomocą analizy regresji wraz z podaniem współczynników korelacji oraz przedziałów ufności.

W artykule [76] podano następujące zależności współczynnika przewodzenia ciepła (wątroba bydła)

$$\lambda(T) = 0.5075 + 5.6261 \cdot 10^{-51} T^{25.296} \left[\frac{\text{W}}{\text{mK}} \right] \quad (2.14)$$

oraz pojemności cieplnej $C(T) = c(T) \rho(T)$

$$C(T) = 3.3012 + \frac{3.6186}{100 - T} \left[\frac{\text{MJ}}{\text{m}^3\text{K}} \right] \quad (2.15)$$

które obowiązują dla $21^\circ\text{C} \leq T \leq 99^\circ\text{C}$.

W pracy [120] (wątroba owiec):

$$\lambda(T) = 0.502 + 1.447 \cdot 10^{-11} \exp(0.256T) \left[\frac{\text{W}}{\text{mK}} \right] \quad (2.16)$$

oraz

$$C(T) = 3.415 + 1.278 \cdot 10^{-12} \exp(0.289T) \left[\frac{\text{MJ}}{\text{m}^3\text{K}} \right] \quad (2.17)$$

które obowiązują dla $25^\circ\text{C} \leq T \leq 97^\circ\text{C}$.

W pracy [96] (wątroba wieprzowa):

$$\lambda(T) = 0.543 + 4.41 \cdot 10^{-10} \exp(0.222T) \left[\frac{\text{W}}{\text{mK}} \right] \quad (2.18)$$

oraz

$$C(T) = 3.542 + 1.79 \cdot 10^{-10} \exp(0.233T) \left[\frac{\text{MJ}}{\text{m}^3\text{K}} \right] \quad (2.19)$$

które obowiązują dla $22^\circ\text{C} \leq T \leq 97^\circ\text{C}$.

Na rysunkach 2.2 i 2.3 pokazano przebiegi tych funkcji. Jak widać, zależności te niewiele się różnią między sobą, chociaż dotyczą parametrów wątroby różnych zwierząt. Analizując te wykresy można zauważyć, że do temperatury 80°C zarówno współczynnik przewodzenia ciepła jak i pojemność cieplna prawie się nie zmieniają. Stąd wniosek, że w przypadku modelowania umiarkowanej hipertermii parametry te można traktować jako wartości stałe. Powyżej 90°C obserwuje się gwałtowny wzrost wartości współczynnika przewodzenia ciepła i pojemności cieplnej. Wartość współczynnika przewodzenia ciepła dla temperatury 99°C jest 4.5 krotnie większa niż dla 21°C , a wartość objętościowego ciepła właściwego wzrasta dwukrotnie.

W pracy [76] omówiono wyniki badań eksperymentalnych przeprowadzonych dla temperatury powyżej 99°C . Gdy temperatura próbek tkanek zbliżyła się do 100°C , urządzenie wskazywało asymptotyczny wzrost mierzonych wartości parametrów cieplnych, a także wzrost błędu pomiarowego. Fakt ten jest związany z procesem wrzenia wody zawartej w tkance. Proces ten przebiega w temperaturze około 100°C i trwa do zakończenia przemiany. Autorzy tej pracy odrzucili otrzymane wyniki eksperymentalne dla przedziału $[99^\circ\text{C}, 101^\circ\text{C}]$. Dla temperatur powyżej 101°C przedstawiono następujące zależności (rysunki 2.4 i 2.5)

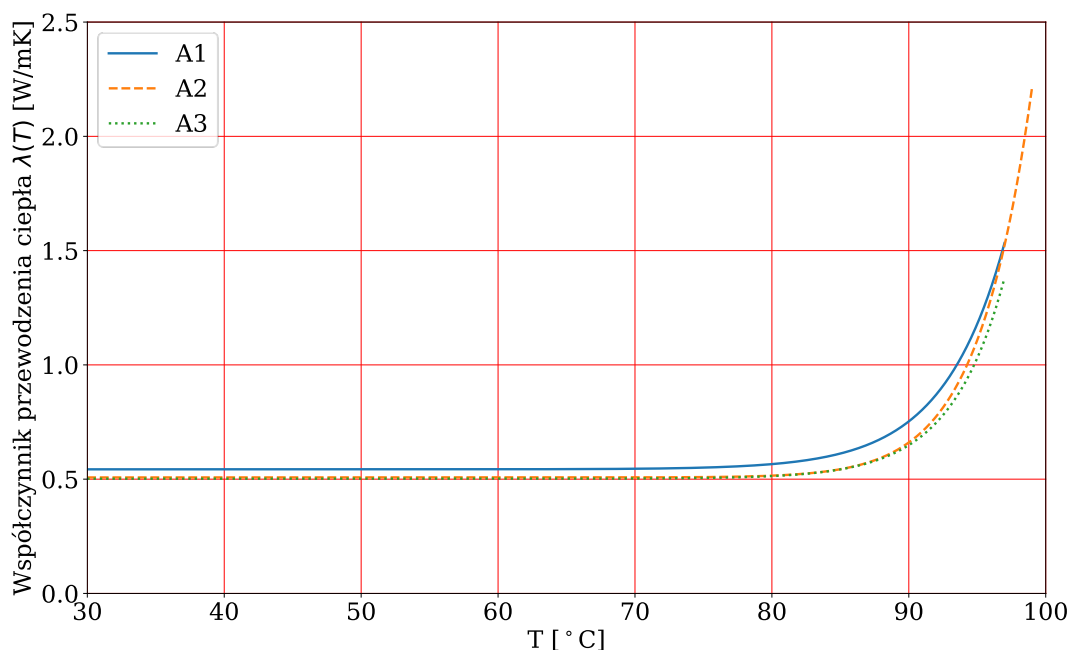
$$\lambda(T) = 55.44 - 0.99701T + 4.4988 \cdot 10^{-3}T^2 \quad \left[\frac{\text{W}}{\text{mK}} \right] \quad (2.20)$$

oraz

$$C(T) = 90.808 - 1.5491T + 6.6664 \cdot 10^{-3}T^2 \quad \left[\frac{\text{MJ}}{\text{m}^3\text{K}} \right] \quad (2.21)$$

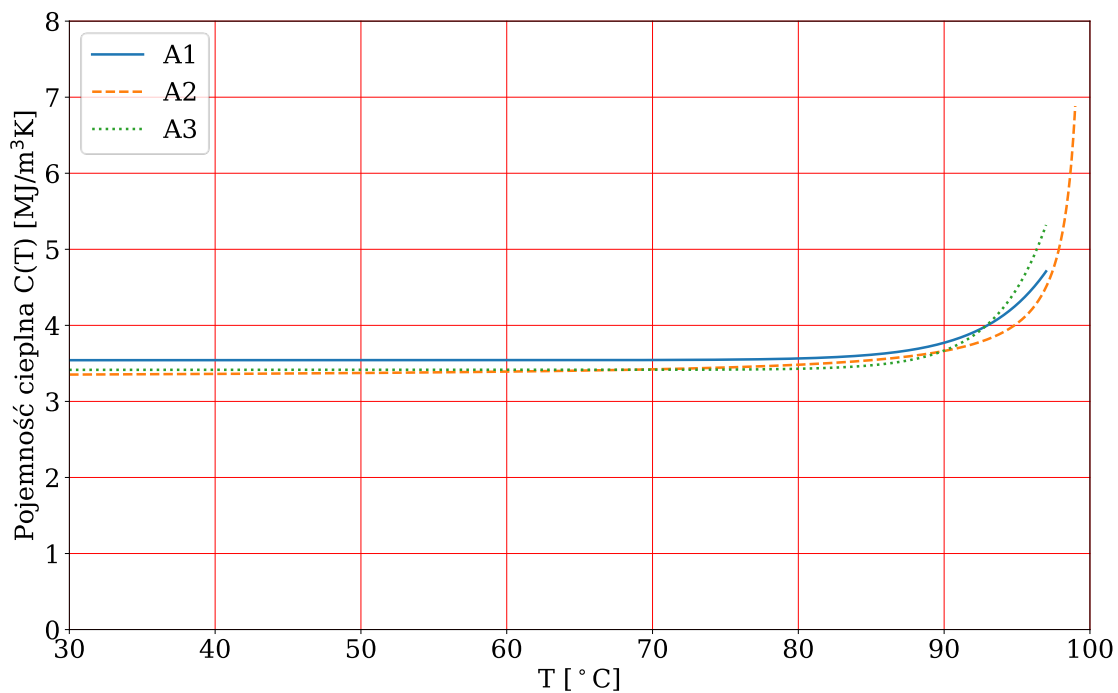
które obowiązują dla $101^\circ\text{C} < T \leq 112.6^\circ\text{C}$.

W tym przedziale obserwuje się gwałtowny spadek wartości zarówno współczynnika przewodzenia ciepła jak i objętościowego ciepła właściwego w porównaniu do wartości otrzymanych w temperaturze 99°C . Może to być spowodowane całkowitym odwodnieniem tkanek związanym z parowaniem wody tkankowej, co dodatkowo potwierdza odnotowana w omawianych badaniach utrata masy próbek o około 70%.

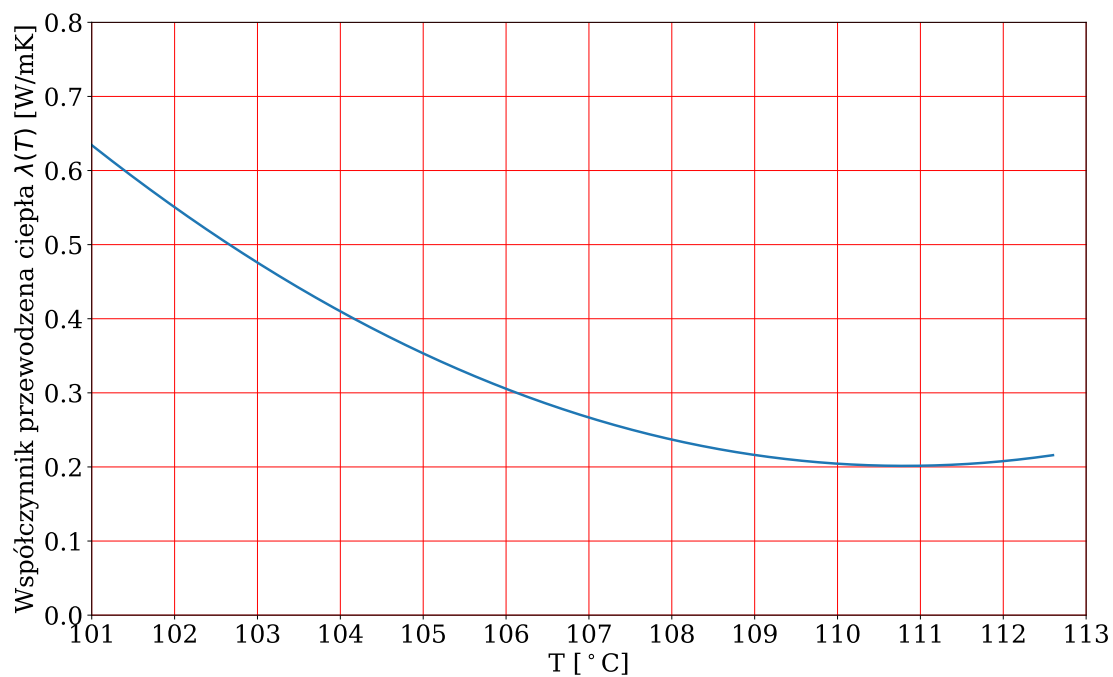


Rys. 2.2. Zależność współczynnika przewodzenia ciepła od temperatury, A1- wzór

(2.14) [76], A2 - wzór (2.16) [120], A3 - wzór (2.18) [96]



Rys. 2.3. Zależność pojemności cieplnej od temperatury A1- wzór (2.15) [76], A2 - wzór (2.17) [120], A3 - wzór (2.19) [96]



Rys. 2.4. Zależność współczynnika przewodzenia ciepła od temperatury dla $101^\circ\text{C} < T \leq 112.6^\circ\text{C}$

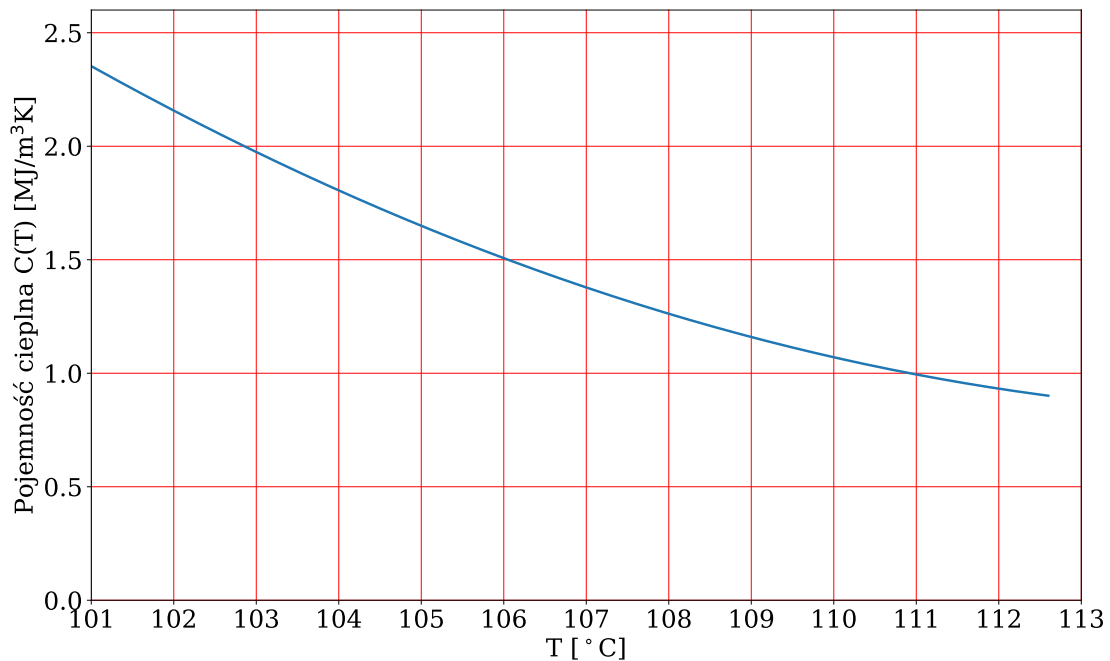
W obliczeniach numerycznych konieczna jest znajomość wartości parametrów dla każdej temperatury. W związku z tym, z powodu braku danych eksperymentalnych określających wartość współczynnika przewodzenia ciepła i pojemności cieplnej dla temperatur z przedziału $[99^{\circ}\text{C}, 101^{\circ}\text{C}]$, zaproponowano następujące zależności

$$\lambda(T) = \begin{cases} f_1(T) = 0.5075 + 5.6261 \cdot 10^{-51} T^{25.296} & T \leq 99^{\circ}\text{C} \\ S_{\lambda}(T) & 99^{\circ}\text{C} \leq T \leq 101^{\circ}\text{C} \\ f_2(T) = 55.44 - 0.99701T + 4.4988 \cdot 10^{-3} T^2 & T \geq 101^{\circ}\text{C} \end{cases} \quad (2.22)$$

oraz

$$C(T) = \begin{cases} 3.3012 + \frac{3.6186}{100 - T} & T \leq 99^{\circ}\text{C} \\ S_C(T) & 99^{\circ}\text{C} \leq T \leq 101^{\circ}\text{C} \\ 90.808 - 1.5491T + 6.6664 \cdot 10^{-3} T^2 & T \geq 101^{\circ}\text{C} \end{cases} \quad (2.23)$$

gdzie $S_{\lambda}(T)$ oraz $S_C(T)$ są splajnami trzeciego stopnia, czyli funkcjami ciągłymi wraz z pierwszą pochodną.



Rys. 2.5. Zależność pojemności cieplnej od temperatury dla $101^{\circ}\text{C} < T \leq 112.6^{\circ}\text{C}$

Tak więc

$$S_\lambda(T) = a_0 + a_1T + a_2T^2 + a_3T^3 \quad (2.24)$$

oraz

$$S_C(T) = b_0 + b_1T + b_2T^2 + b_3T^3 \quad (2.25)$$

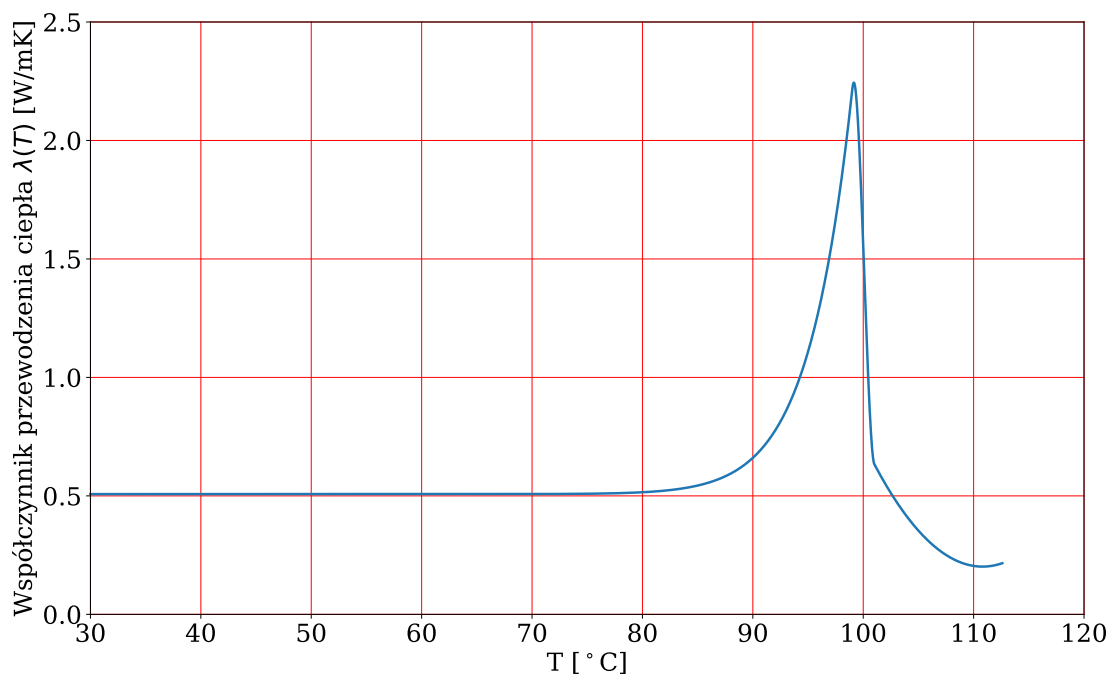
Współczynniki a_0, a_1, a_2, a_3 wyznacza się z następującego układu równań

$$\left\{ \begin{array}{l} S_\lambda(T_1) = f_1(T_1) \\ S_\lambda(T_2) = f_2(T_2) \\ \left[\frac{dS_\lambda(T)}{dT} \right]_{T=T_1} = \left[\frac{df_1(T)}{dT} \right]_{T=T_1} \\ \left[\frac{dS_\lambda(T)}{dT} \right]_{T=T_2} = \left[\frac{df_2(T)}{dT} \right]_{T=T_2} \end{array} \right. \quad (2.26)$$

gdzie $T_1=99^\circ\text{C}$, $T_2=101^\circ\text{C}$.

W podobny sposób oblicza się współczynniki b_0, b_1, b_2, b_3 .

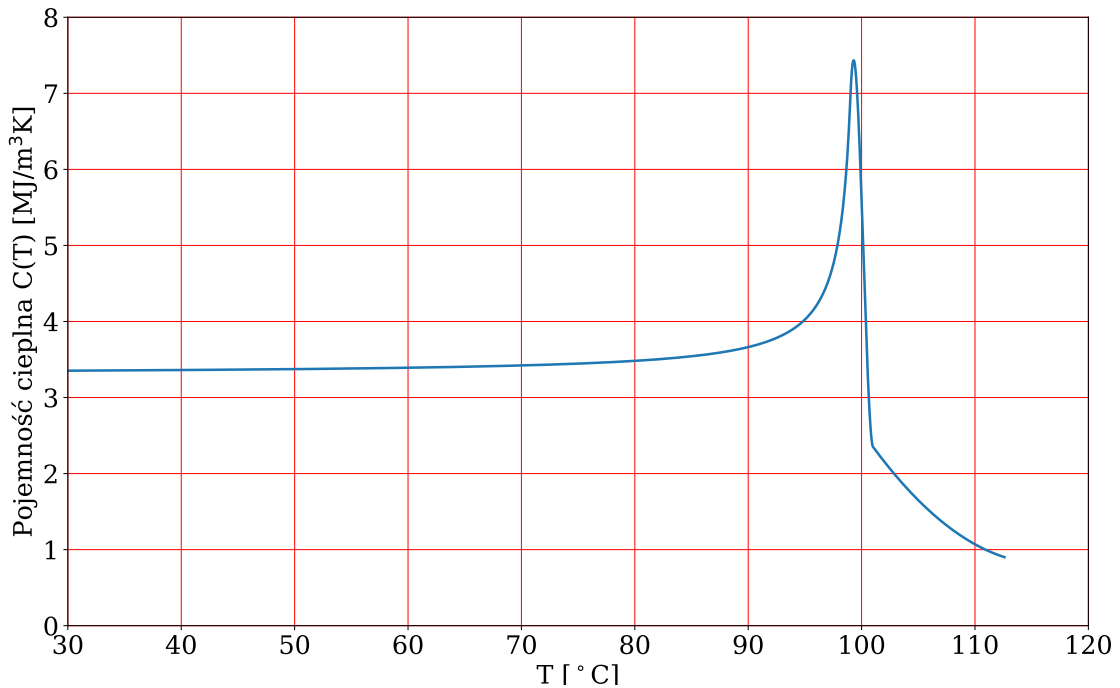
Na rysunkach 2.6, 2.7 pokazano zależności współczynnika przewodzenia ciepła i pojemności cieplnej dla temperatur z przedziału $[30^\circ\text{C}, 112.6^\circ\text{C}]$.



Rys. 2.6. Zależność współczynnika przewodzenia ciepła od temperatury dla $30^\circ\text{C} \leq T \leq 112.6^\circ\text{C}$

Zmienne wraz z temperaturą są również prędkość perfuzji krwi oraz składnik metaboliczny. W pracy [109] stwierdzono, że prędkość perfuzji krwi utrzymuje się na stałym poziomie, dopóki lokalna temperatura tkanki nie przekroczy temperatury krytycznej T_{kr} , która wynosi około 42.5°C . Powyżej tej temperatury lokalna prędkość perfuzji krwi w przybliżeniu wzrasta liniowo, aż do osiągnięcia wartości w_{\max} odpowiadającej maksymalnej temperaturze $T_{\max}=45^{\circ}\text{C}$. Powyżej tej temperatury zakłada się stałą wartość prędkości perfuzji krwi równą wartości maksymalnej, czyli

$$w(T) = \begin{cases} w_{b0} & T \leq T_{kr} \\ w_{b0} \left[1 + \left(\frac{w_{\max} - w_{b0}}{w_{b0}} \right) \left(\frac{T - T_{kr}}{T_{\max} - T_{kr}} \right) \right] & T_{kr} \leq T \leq T_{\max} \\ w_{\max} & T \geq T_{\max} \end{cases} \quad (2.27)$$



Rys. 2.7. Zależność pojemności cieplnej od temperatury dla $30^{\circ}\text{C} < T \leq 112.6^{\circ}\text{C}$

Często stosowaną zależnością opisującą zmianę prędkości perfuzji krwi od temperatury jest [52, 109, 140]

$$w(T) = w_{b0} 2^{\frac{T-37}{10}} \quad (2.28)$$

co oznacza, że wzrost temperatury o 10°C powoduje dwukrotny wzrost prędkości perfuzji krwi w stosunku do wartości początkowej w_{b0} .

Podobną zależność przyjmuje się dla składnika metabolicznego [52, 109]

$$Q_{met}(T) = Q_{m0} 2^{\frac{T-37}{10}} \quad (2.29)$$

gdzie Q_{m0} odpowiada wartości tego składnika dla temperatury początkowej 37°C .

Zależności (2.27) - (2.29) można stosować w modelowaniu umiarkowanej hipertermii, w której temperatura tkanki nie przekracza 50°C – 55°C . Jak wiadomo, wraz z dalszym wzrostem temperatury składnik metaboliczny i prędkość perfuzji krwi stopniowo spadają do zera. W związku z tym, w obliczeniach prezentowanych w dalszej części pracy, ze względu na brak danych eksperymentalnych, założono, że w przedziale temperatury $[55^{\circ}\text{C}, 90^{\circ}\text{C}]$ wartości tych parametrów maleją liniowo do zera. Tak więc

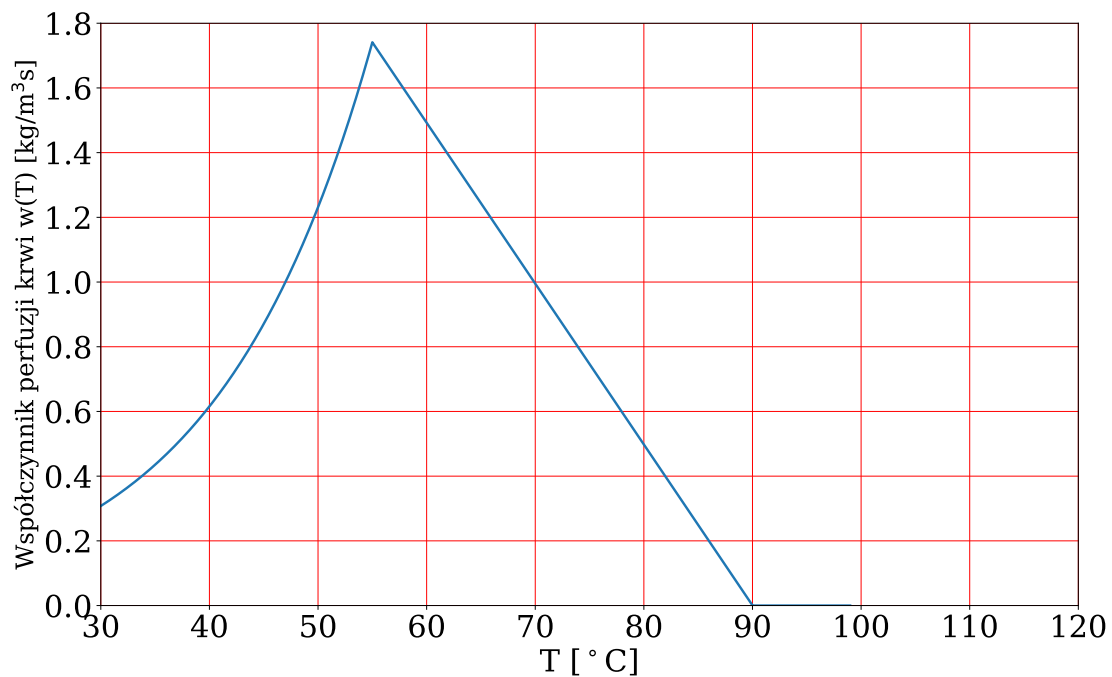
$$w(T) = \begin{cases} w_{b0} 2^{\frac{T-37}{10}} & T \leq 55^{\circ}\text{C} \\ w_{b0} \left[2^{1.8} - \frac{1}{35} 2^{1.8} (T - 55) \right] & 55^{\circ}\text{C} \leq T \leq 90^{\circ}\text{C} \\ 0 & T \geq 90^{\circ}\text{C} \end{cases} \quad (2.30)$$

oraz

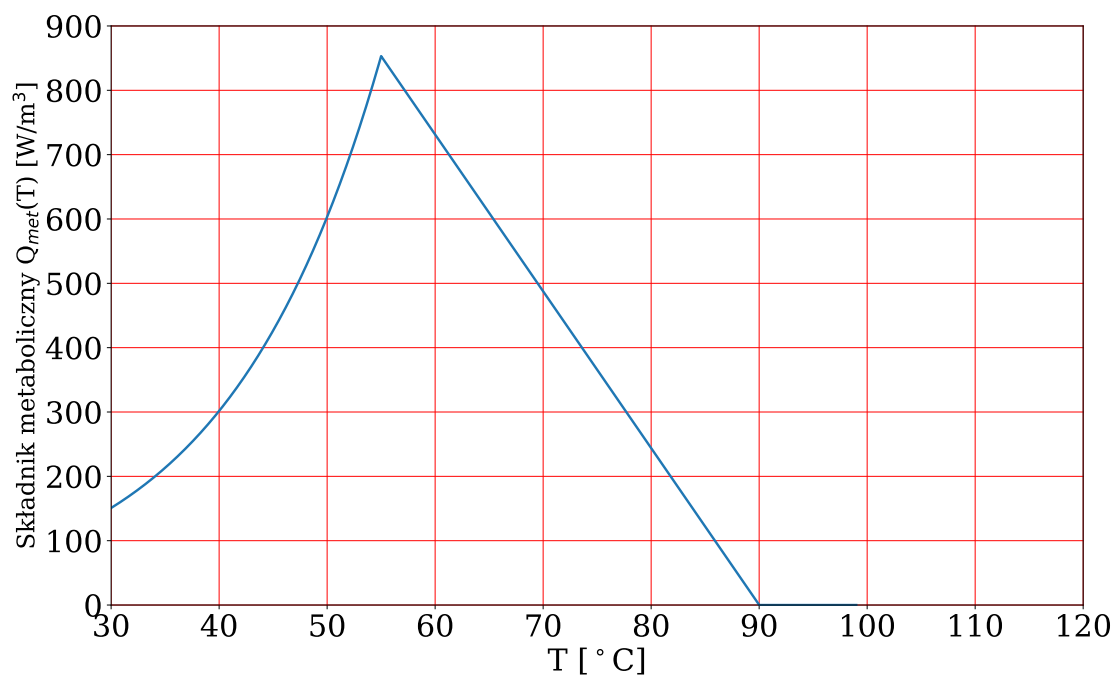
$$Q_{met}(T) = \begin{cases} Q_{m0} 2^{\frac{T-37}{10}} & T \leq 55^{\circ}\text{C} \\ Q_{m0} \left[2^{1.8} - \frac{1}{35} 2^{1.8} (T - 55) \right] & 55^{\circ}\text{C} \leq T \leq 90^{\circ}\text{C} \\ 0 & T \geq 90^{\circ}\text{C} \end{cases} \quad (2.31)$$

W obliczeniach przyjęto następujące wartości: $w_{b0} = 0.5 \text{ [kg/m}^3\text{s]}$ oraz $Q_{m0} = 245 \text{ [W/m}^3\text{]}$. Na rysunkach 2.8, 2.9 pokazano przebiegi funkcji $w(T)$ i $Q_{met}(T)$.

Należy podkreślić, że badania prowadzone w ostatnich latach wykazały, że lepiej jest powiązać zmianę prędkości perfuzji krwi i składnika metabolicznego ze stopniem zniszczenia tkanki biologicznej. Temu zagadnieniu poświęcony jest następny podrozdział pracy doktorskiej.



Rys. 2.8. Zależność prędkości perfuzji krwi od temperatury



Rys. 2.9. Zależność składnika metabolicznego od temperatury

2.4. Modelowanie termicznego zniszczenia tkanki

W medycynie wyróżnić można różne sposoby destrukcji tkanek nowotworowych bazujące na zjawisku zmiany temperatury. Stosowane w tym celu techniki krioterapii oraz hipertermii pozwalają na stosunkowo bezpieczne i mało inwazyjne usunięcie zmiany onkologicznej [1, 69, 72]. Metody te znajdują szerokie i zamienne zastosowanie w zabiegach onkologicznych. Na przykład, przy nowotworach skóry często stosowaną metodą jest krioablacja, gdzie w miejscu nowotworu aplikowana jest mieszanka gazów zamrażających [51]. Metoda ta również jest stosowana przy usuwaniu fragmentów tkanek, powodujących nieprawidłowe rozchodzenie się impulsów elektrycznych w sercu. Przy pomocy specjalnych sond w miejsce zatoru aplikowany jest zamrażający gaz [103].

Druga ze stosowanych technik – hipertermia – tak jak wspomniano na początku tego rozdziału, wykorzystuje szersze spektrum temperatur do wywołania różnych reakcji organizmu. Sterując czasem nagrzewania oraz wysokością temperatury możliwe jest stymulowanie odpowiedzi immunologicznej organizmu oraz bezpośrednie zniszczenie nagrzanej tkanki. Zachodząca w tym przypadku termoablacja znajduje zastosowanie przy destrukcji nowotworów tkanek miękkich, jak mózg, nerki czy wątroba [73]. Należy w tym miejscu przytoczyć osiągnięcie polskich chirurgów, którzy przy pomocy zabiegu termoablacji usunęli nowotwór mózgu dziesięcioletniego chłopca bez otwierania czaszki [106]. W operacjach tego rodzaju często wykorzystywana jest metoda laparoskopowa, pozwalająca na doprowadzenie źródła ciepła, np. lasera, bezpośrednio do organów ze zmianą nowotworową.

Bez względu na stosowaną technikę kluczowe jest bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta. Przytoczony zabieg usunięcia nowotworu mózgu był możliwy między innymi dzięki wsparciu komputerów oraz uprzednio przeprowadzonych symulacji. Wcześniejsze zamodelowanie planowanego zabiegu pozwala na oszacowanie

potencjalnego zniszczenia obszaru oraz określenie wysokości temperatury potrzebnej do destrukcji analizowanego obszaru.

Jedną z metod szacowania stopnia zniszczenia tkanki jest obliczenie tzw. całki Arrheniusa [2]

$$\psi = \psi(X, t^f) = A \int_0^{t_{ob}} \exp\left(-\frac{E}{R_g T(X, t)}\right) dt \quad (2.32)$$

gdzie ψ jest całką Arrheniusa, A jest czynnikiem pre-ekspotencjalnym, E to energia aktywacji, R_g jest uniwersalną stałą gazową, $[0, t_{ob}]$ oznacza rozpatrywany przedział czasu. Zakłada się, że dla $\psi(X, t_{ob}) = 1$ prawdopodobieństwo uszkodzenia lub nekrozy komórki jest równe 63%, natomiast dla $\psi(X, t_{ob}) = 4.6$ nekroza komórki wystąpi z 99% prawdopodobieństwem [2]. Wartość $\psi(X, t_{ob}) = 1$ jest traktowana jako niezwykle istotna, ponieważ od tego momentu zaczyna się koagulacja tkanki [4].

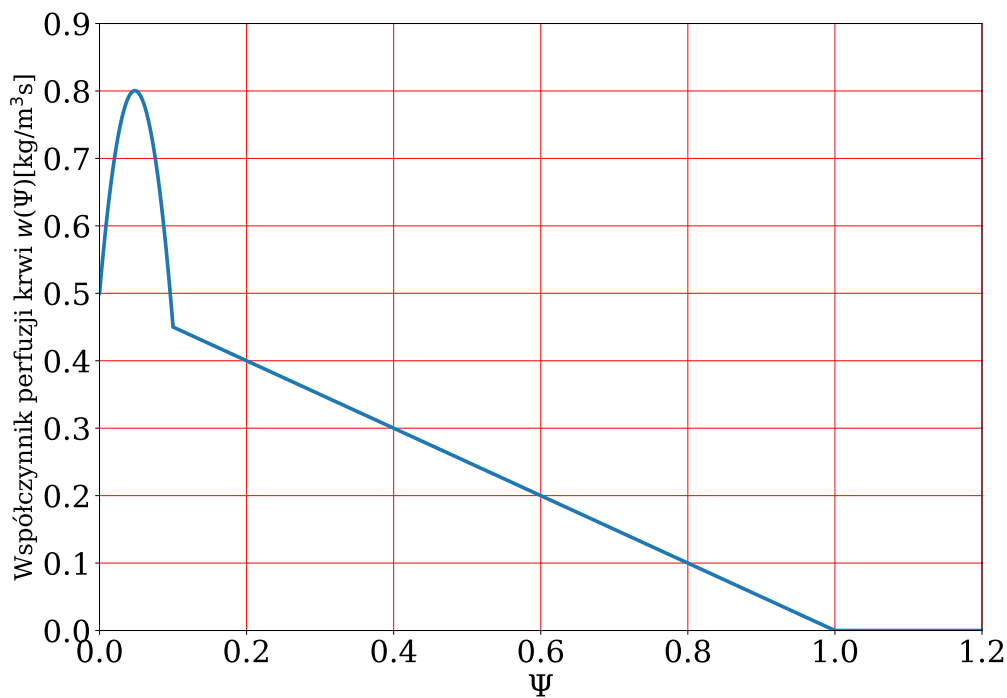
Zniszczenie tkanki wpływa w istotny sposób na proces przepływu krwi. Abraham i Sparrow [2] zaprezentowali następującą zależność między prędkością perfuzji krwi i stopniem uszkodzenia tkanki

$$w(\psi) = \begin{cases} (1 + 25\psi - 260\psi^2) w_{b0} & 0 \leq \psi \leq 0.1 \\ (1 - \psi) w_{b0} & 0.1 \leq \psi \leq 1 \\ 0 & \psi \geq 1 \end{cases} \quad (2.33)$$

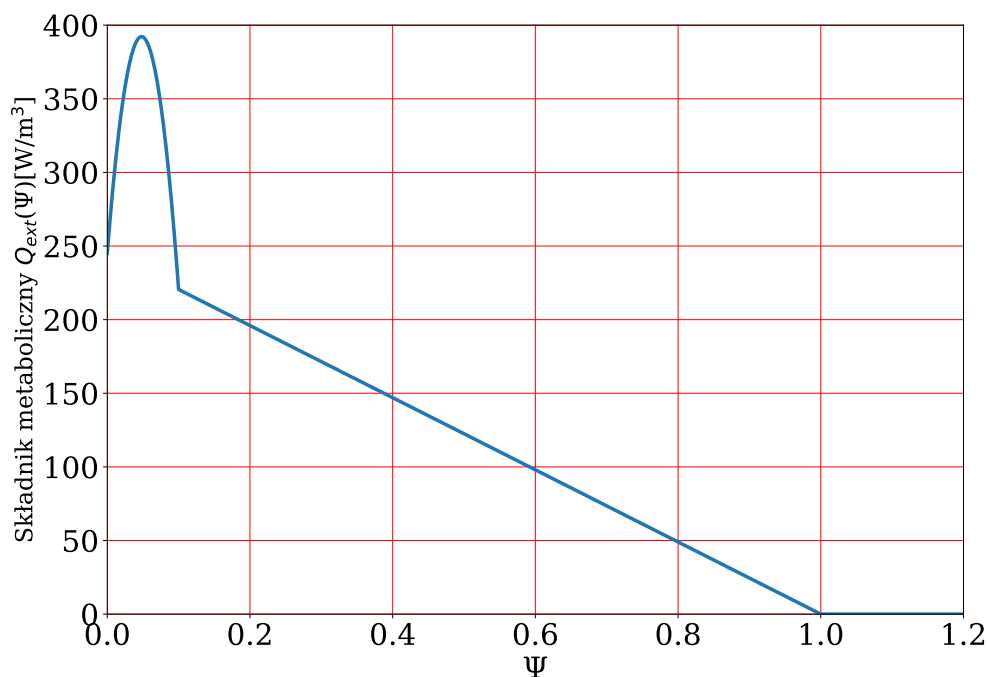
przy czym w_{b0} jest bazową wartością prędkości perfuzji krwi. Podobną zależność przyjmuje się dla składnika metabolicznego

$$Q_{met}(\psi) = \begin{cases} (1 + 25\psi - 260\psi^2) Q_{m0} & 0 \leq \psi \leq 0.1 \\ (1 - \psi) Q_{m0} & 0.1 \leq \psi \leq 1 \\ 0 & \psi \geq 1 \end{cases} \quad (2.34)$$

Na rysunkach 2.10 i 2.11 przedstawiono przebiegi funkcji $w(\psi)$, $Q_{met}(\psi)$.



Rys. 2.10. Zależność prędkości perfuzji krwi od całki Arrheniusa



Rys. 2.11. Zależność składnika metabolicznego od całki Arrheniusa

Parametry kinetyczne A i E opisują zmiany morfologiczne w tkance biologicznej na skutek degradacji termicznej białek, wyznaczone są eksperymentalnie, a ich wartości bardzo zależą od rodzaju rozważanej tkanki [121, 124, 128] – tabela 2.1.

Tabela 2.1. Parametry A oraz E dla różnych rodzajów tkanki [124, 128]

	A [1/s]	E [J/mol]
Skoagulowane białko	$7.39 \cdot 10^{37}$	$2.58 \cdot 10^5$
Wątroba	$7.39 \cdot 10^{39}$	$2.58 \cdot 10^5$
Skóra	$1.80 \cdot 10^{51}$	$3.27 \cdot 10^5$
Aorta	$5.60 \cdot 10^{63}$	$4.30 \cdot 10^5$
Martwe komórki	$2.98 \cdot 10^{80}$	$5.06 \cdot 10^5$
Naskórek	$3.10 \cdot 10^{98}$	$6.27 \cdot 10^5$
Tkanka z naczyniami włosowatymi	$1.98 \cdot 10^{106}$	$6.67 \cdot 10^5$

Należy podkreślić, że model uszkodzeń Arrheniusa uwzględnia tylko dwa stany tkanek biologicznych, tj. wszystkie komórki są żywe lub martwe, a przejście między dwoma stanami jest opisane jedną nieodwracalną reakcją. Rzeczywiste mechanizmy śmierci komórkowej podczas ablacji termicznej mogą składać się z wielu procesów odwracalnych i wzajemnie oddziałujących. W literaturze można znaleźć np. model trójstanowy zaproponowany przez O'Neill'a i in. [100], w którym zakłada się trzy stany: naturalny, rozwinięty (pośredni) i martwy (zdenaturowany). W tym modelu komórki w stanie rozwiniętym mają potencjał do regeneracji i mogą wrócić do stanu naturalnego. Algorytm uwzględniający możliwość powrotu tkanki do stanu naturalnego przedstawiono w [56].

Warto w tym miejscu wspomnieć, że innym, często używanym parametrem opisującym efekty oddziaływania wysokiej temperatury na tkankę jest parametr dawki termicznej zaproponowany przez Sapareto i Dewey'a [113]

$$TD = TD(X, t^f) = \int_0^{t_{ob}} R^{43-T(X,t)} dt \quad (2.35)$$

gdzie $T(X, t)$ [°C] oznacza temperaturę, t czas w minutach, t_{ob} czas końca analizy, natomiast R przyjmuje się na podstawie zależności

$$R = \begin{cases} 0, & T < 39^\circ\text{C} \\ 0.25, & 39^\circ\text{C} \leq T \leq 43^\circ\text{C} \\ 0.5, & T > 43^\circ\text{C} \end{cases} \quad (2.36)$$

Za krytyczną dawkę termiczną reprezentującą całkowite uszkodzenie tkanki uważa się $TD = 120$ lub 240 min. Chociaż ten model jest szeroko stosowany do przewidywania zniszczenia tkanek dla niższego zakresu temperatur od 40°C do 45°C , dla wyższych temperatur (tj. powyżej 50°C), które są osiągane podczas ablacji termicznej nie jest odpowiedni [121].

2.5. Czasy opóźnień

W równaniu z dwoma czasami opóźnień (2.9) występują czas relaksacji τ_q i czas termalizacji τ_T . Wartości tych czasów przyjmuje się jako stałe i określa się je przede wszystkim na podstawie badań eksperymentalnych. W literaturze istnieją bardzo duże rozbieżności związane z wartościami τ_q i τ_T . Na przykład, w pracach [55, 61] podaje się czasy relaksacji i termalizacji rzędu 10 s. Z kolei Zhang [143] bazując na teorii ciał porowatych wyprowadził wzory opisujące te czasy w zależności od stopnia porowatości tkanki (porowatość zdefiniował jako stosunek objętości krwi do objętości całego obszaru tkanki), parametrów termicznych tkanki i krwi oraz współczynnika sprężenia. Przeprowadził obliczenia dla tkanek o różnym stopniu ukrwienia i stwierdził, że te czasy opóźnień zawierają się w przedziale [0.464 s, 6.825 s] i są bardzo bliskie siebie.

W ostatnich latach pojawiają się publikacje, w których do opisu przepływu biociepła proponuje się równanie z trzema czasami opóźnień [47, 68, 70, 91, 142]. W tym równaniu pojawia się dodatkowy parametr τ_v oznaczający opóźnienie między strumieniem ciepła i gradientem przemieszczenia cieplnego. W pracy [142] zastosowano równanie z trzema czasami opóźnień do wyznaczenia rozkładu temperatury w tkance skórnej (zadanie 1D, model jednowarstwowy) na której powierzchni zadano stałą temperaturę. Przyjęto następujące wartości czasów opóźnień: $\tau_q = 16$ s, $\tau_T = 6$ s i $\tau_v = 2$ s. Z kolei w pracy [68] analizowano rozkład temperatury w tkance z nowotworem (zadanie 2D) i przyjęto $\tau_q = 600$ s, $\tau_T = 300$ s i $\tau_v = 100$ s. Tak duże wartości czasów

opóźnień nie znajdują żadnego potwierdzenia w innych publikacjach.

W literaturze trudno znaleźć eksperymentalne uzasadnienie stosowania równania z trzema czasami opóźnień. Wydaje się, że model ten, z powodzeniem wykorzystywany do opisu zjawisk cieplnych zachodzących w nagrzewanych metalowych mikroobszarach, próbuje się sztucznie przenieść na opis zjawisk cieplnych zachodzących w organizmach żywych, co więcej dane dotyczące czasów opóźnień są niewiarygodne.

W artykule [14] można znaleźć bardzo dużo informacji związanych z parametrami termofizycznymi i własnościami mechanicznymi różnego rodzaju tkanek. Szczegółowe informacje o zależnościach parametrów termofizycznych od temperatury są kluczowe dla optymalnej implementacji modeli matematycznych i symulacji wspomagających planowanie terapii termoablacyjnych.

3. Modelowanie hipertermii wysokotemperaturowej z wykorzystaniem nieliniowego równania z dwoma czasami opóźnień

3.1. Wprowadzenie

W niniejszym rozdziale przedstawiono zastosowanie nieliniowego równania z dwoma czasami opóźnień w modelowaniu hipertermii wysokotemperaturowej. Analizowano osiowo-symetryczny wycinek tkanki miękkiej (wątroba) nagrzewany brzegowym strumieniem ciepła [11]. Zadanie rozwiązano za pomocą niejawnego schematu metody różnic skończonych. Opracowano autorski program, który umożliwił przeprowadzenie obliczeń tzn. wyznaczenie rozkładu temperatur w analizowanym obszarze oraz całki Arrheniusa, która jest miarą stopnia zniszczenia tkanki. Obliczenia przeprowadzono zarówno dla zmiennych jak i stałych parametrów tkanki. Przeanalizowano wpływ współczynnika perfuzji i składnika metabolicznego na otrzymane wyniki. Zaproponowano również uwzględnienie procesu parowania wody zawartej w tkance poprzez wprowadzenie do równania z dwoma czasami opóźnień tzw. zastępczej (efektywnej) pojemności cieplnej.

3.2. Nieliniowe równanie z dwoma czasami opóźnień

Na rysunku 3.1 pokazano wątrobę i jej osiowo-symetryczny wycinek, który będzie analizowany.

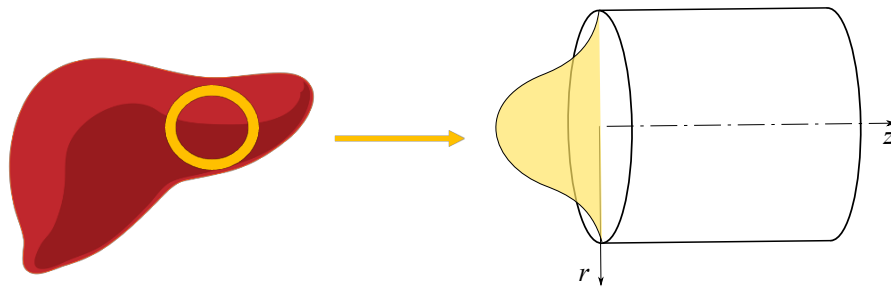
Pole temperatury $T=T(r, z, t)$ opisano równaniem z dwoma czasami opóźnień

$$C(T) \frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q \frac{\partial}{\partial t} \left[C(T) \frac{\partial T}{\partial t} \right] = \text{div}[\lambda(T) \text{grad} T] + \tau_r \text{div} \left[\lambda(T) \frac{\partial(\text{grad} T)}{\partial t} \right] + Q + \tau_q \frac{\partial Q}{\partial t} \quad (3.1)$$

gdzie

$$Q = w(T) c_b (T_a - T) + Q_{met}(T) \quad (3.2)$$

oraz $C(T) = c(T)\rho(T)$ jest pojemnością cieplną tkanki biologicznej. Pozostałe wielkości występujące w powyższych równaniach wyjaśniono w rozdziale 2.



Rys. 3.1. Osiowo-symetryczny fragment wątroby

Ponieważ

$$\frac{\partial C(T)}{\partial T} \frac{\partial T}{\partial t} + C(T) \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} = \frac{dC(T)}{dT} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 + C(T) \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \quad (3.3)$$

więc równanie (3.1) można zapisać w postaci

$$C(T) \left(\frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \right) + \tau_q \frac{dC(T)}{dT} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 = \text{div}[\lambda(T) \text{grad} T] + \tau_r \text{div} \left[\lambda(T) \text{grad} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + Q + \tau_q \frac{\partial Q}{\partial t} \quad (3.4)$$

Dodatkowo wykorzystano tutaj twierdzenie Schwarzera

$$\text{div} \left[\lambda(T) \frac{\partial(\text{grad} T)}{\partial t} \right] = \text{div} \left[\lambda(T) \text{grad} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] \quad (3.5)$$

Po wprowadzeniu zależności (3.2) do równania (3.4) i wyznaczeniu pochodnych względem czasu równanie (3.4) ma postać

$$\begin{aligned} & \left\{ C(T) + \tau_q \left[w(T)c_b - v(T)c_b(T_a - T) - P_{met}(T) \right] \right\} \frac{\partial T}{\partial t} + \\ & C(T)\tau_q \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} + \tau_q \frac{dC(T)}{dT} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 = \operatorname{div} [\lambda(T)\operatorname{grad}T] + \\ & \tau_r \operatorname{div} \left[\lambda(T)\operatorname{grad} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + w(T)c_b(T_a - T) + Q_{met}(T) \end{aligned} \quad (3.6)$$

gdzie $v(T) = dw(T)/dT$ oraz $P_{met}(T) = dQ_{met}(T)/dT$.

W walcowym układzie współrzędnych:

$$\operatorname{div} [\lambda(T)\operatorname{grad}T] = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r\lambda(T) \frac{\partial T}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\lambda(T) \frac{\partial T}{\partial z} \right) \quad (3.7)$$

Wykorzystując twierdzenie o pochodnej iloczynu funkcji, dochodzi się do wyrażenia

$$\begin{aligned} & \operatorname{div} \left[\lambda(T)\operatorname{grad}T(r, z, t) \right] + \tau_r \operatorname{div} \left[\lambda(T)\operatorname{grad} \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial t} \right] = \\ & \frac{1}{r} \lambda(T) \left[\frac{\partial T}{\partial r} + \tau_r \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + \frac{d\lambda(T)}{dT} \frac{\partial T}{\partial r} \left[\frac{\partial T}{\partial r} + \tau_r \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + \\ & \lambda(T) \left[\frac{\partial^2 T}{\partial r^2} + \tau_r \frac{\partial^2}{\partial r^2} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + \frac{d\lambda(T)}{dT} \frac{\partial T}{\partial z} \left[\frac{\partial T}{\partial z} + \tau_r \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + \\ & \lambda(T) \left[\frac{\partial^2 T}{\partial z^2} + \tau_r \frac{\partial^2}{\partial z^2} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] \end{aligned} \quad (3.8)$$

Ostatecznie równanie (3.6) jest następujące

$$\begin{aligned} & \left\{ C(T) + \tau_q \left[w(T)c_b - v(T)c_b(T_a - T) - P_{met}(T) \right] \right\} \frac{\partial T}{\partial t} + C(T)\tau_q \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \\ & + \tau_q \frac{dC(T)}{dT} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 = \frac{1}{r} \lambda(T) \left[\frac{\partial T}{\partial r} + \tau_r \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + \frac{d\lambda(T)}{dT} \frac{\partial T}{\partial r} \left[\frac{\partial T}{\partial r} + \tau_r \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + \\ & \lambda(T) \left[\frac{\partial^2 T}{\partial r^2} + \tau_r \frac{\partial^2}{\partial r^2} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + \frac{d\lambda(T)}{dT} \frac{\partial T}{\partial z} \left[\frac{\partial T}{\partial z} + \tau_r \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + \\ & \lambda(T) \left[\frac{\partial^2 T}{\partial z^2} + \tau_r \frac{\partial^2}{\partial z^2} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + w(T)c_b(T_a - T) + Q_{met}(T) \end{aligned} \quad (3.9)$$

Jak widać, uwzględnienie zmiennych wraz z temperaturą parametrów termofizycznych tkanki znacznie komplikuje równanie z dwoma czasami opóźnień.

Równanie (3.9) należy uzupełnić warunkami brzegowo-początkowymi. Warunki początkowe mają postać

$$t = 0: \quad T = T_p, \quad \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{Q(T_p)}{C(T_p)} \quad (3.10)$$

gdzie T_p jest temperaturą początkową tkanki biologicznej.

W przypadku równania z dwoma czasami opóźnień warunek brzegowy Neumanna ma następującą postać [77, 93]

$$-\lambda(T) \left(\mathbf{n} \cdot \text{grad} T + \tau_r \mathbf{n} \cdot \text{grad} \frac{\partial T}{\partial t} \right) = q_b + \tau_q \frac{\partial q_b}{\partial t} \quad (3.11)$$

gdzie \mathbf{n} jest wektorem normalnym, q_b oznacza brzegowy strumień ciepła.

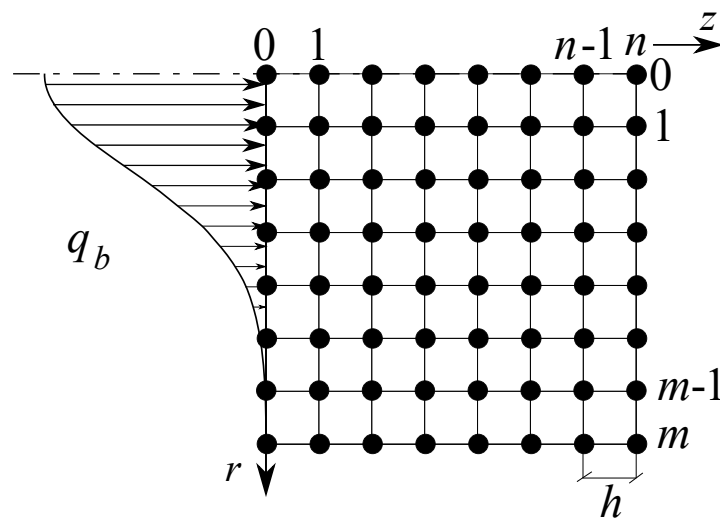
Przyjęto, że na powierzchni $0 \leq r \leq R$, $z = 0$ działa brzegowy strumień ciepła [77, 93]

$$q_b = q_0 \frac{t}{t_e} \left(1 - \frac{t}{t_e} \right) \exp \left(-\frac{r^2}{r_D^2} \right) \quad (3.12)$$

gdzie q_0 jest maksymalną wartością strumienia ciepła, t_e to czas nagrzewania nazywany czasem ekspozycji, r_D jest promieniem nagrzewanej powierzchni, czyli $r \leq r_D$. Na pozostałych powierzchniach założono zerową wartość strumienia ciepła $q_b=0$.

3.3. Metoda rozwiązania

Sformułowane w poprzednim podrozdziale zadanie rozwiązano za pomocą niejawnego schematu metody różnic skończonych [23, 80]. Zastosowaną siatkę różnicową przedstawiono na rysunku 3.2.



Rys. 3.2. Siatka różnicowa

Dla węzła wewnętrznego (i, j) zaproponowano następującą aproksymację operatora

(3.8)

$$\begin{aligned}
 & \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} T(r, z, t) \right]_{i,j}^{f+1} + \tau_T \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial t} \right]_{i,j}^{f+1} = \\
 & \frac{\lambda_{i,j}^f}{r_{i,j}} \left[\frac{T_{i+1,j}^{f+1} - T_{i-1,j}^{f+1}}{2h} + \frac{\tau_T}{2h} \left[\left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i+1,j}^{f+1} - \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i-1,j}^{f+1} \right] \right] + \\
 & \left(\frac{d\lambda(T)}{dT} \right)_{i,j}^f \frac{T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f}{2h} \left[\frac{T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f}{2h} + \frac{\tau_T}{2h} \left[\left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i+1,j}^f - \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i-1,j}^f \right] \right] + \\
 & \lambda_{i,j}^f \left[\frac{T_{i-1,j}^{f+1} - 2T_{i,j}^{f+1} + T_{i+1,j}^{f+1}}{h^2} + \frac{\tau_T}{h^2} \left[\left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i-1,j}^{f+1} - 2 \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i,j}^{f+1} + \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i+1,j}^{f+1} \right] \right] + \\
 & \left(\frac{d\lambda(T)}{dT} \right)_{i,j}^f \frac{T_{i,j+1}^f - T_{i,j-1}^f}{2h} \left[\frac{T_{i,j+1}^f - T_{i,j-1}^f}{2h} + \frac{\tau_T}{2h} \left[\left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i,j+1}^f - \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i,j-1}^f \right] \right] + \\
 & \lambda_{i,j}^f \left[\frac{T_{i,j-1}^{f+1} - 2T_{i,j}^{f+1} + T_{i,j+1}^{f+1}}{h^2} + \frac{\tau_T}{h^2} \left[\left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i,j-1}^{f+1} - 2 \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i,j}^{f+1} + \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i,j+1}^{f+1} \right] \right]
 \end{aligned} \tag{3.13}$$

gdzie h jest krokiem siatki różnicowej.

Zależność (3.13) można zapisać w postaci

$$\begin{aligned}
 & \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} T(r, z, t) \right]_{i,j}^{f+1} + \tau_T \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial t} \right]_{i,j}^{f+1} = \\
 & \frac{\lambda_{i,j}^f}{2hr_{i,j}} (T_{i+1,j}^{f+1} - T_{i-1,j}^{f+1}) + \frac{\tau_T \lambda_{i,j}^f}{2hr_{i,j}} \left[\left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i+1,j}^{f+1} - \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i-1,j}^{f+1} \right] + \\
 & \frac{\lambda_{i,j}^f}{h^2} (T_{i-1,j}^{f+1} + T_{i+1,j}^{f+1} + T_{i,j-1}^{f+1} + T_{i,j+1}^{f+1} - 4T_{i,j}^{f+1}) + \\
 & \frac{\tau_T \lambda_{i,j}^f}{h^2} \left[\left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i-1,j}^{f+1} + \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i+1,j}^{f+1} + \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i,j-1}^{f+1} + \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i,j+1}^{f+1} - 4 \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i,j}^{f+1} \right] + \\
 & \frac{1}{4h^2} \left(\frac{d\lambda(T)}{dT} \right)_{i,j}^f \left[(T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f)^2 + (T_{i,j+1}^f - T_{i,j-1}^f)^2 \right] + \\
 & \frac{\tau_T}{4h^2} \left(\frac{d\lambda(T)}{dT} \right)_{i,j}^f (T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f) \left[\left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i+1,j}^f - \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i-1,j}^f \right] + \\
 & \frac{\tau_T}{4h^2} \left(\frac{d\lambda(T)}{dT} \right)_{i,j}^f (T_{i,j+1}^f - T_{i,j-1}^f) \left[\left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i,j+1}^f - \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i,j-1}^f \right]
 \end{aligned} \tag{3.14}$$

Następnie, w miejsce pochodnych temperatury względem czasu wprowadza się odpowiednie ilorazy różnicowe

$$\begin{aligned}
 & \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} T(r, z, t) \right]_{i,j}^{f+1} + \tau_T \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial t} \right]_{i,j}^{f+1} = \\
 & \frac{\lambda_{i,j}^f}{2hr_{i,j}} (T_{i+1,j}^{f+1} - T_{i-1,j}^{f+1}) + \frac{\tau_T \lambda_{i,j}^f}{2hr_{i,j} \Delta t} \left[T_{i+1,j}^{f+1} - T_{i+1,j}^f - (T_{i-1,j}^{f+1} - T_{i-1,j}^f) \right] + \\
 & \frac{\lambda_{i,j}^f}{h^2} (T_{i-1,j}^{f+1} + T_{i+1,j}^{f+1} + T_{i,j-1}^{f+1} + T_{i,j+1}^{f+1} - 4T_{i,j}^{f+1}) + \\
 & \frac{\tau_T \lambda_{i,j}^f}{h^2 \Delta t} \left[T_{i-1,j}^{f+1} - T_{i-1,j}^f + T_{i+1,j}^{f+1} - T_{i+1,j}^f + T_{i,j-1}^{f+1} - T_{i,j-1}^f + T_{i,j+1}^{f+1} - T_{i,j+1}^f - 4(T_{i,j}^{f+1} - T_{i,j}^f) \right] + \\
 & \frac{1}{4h^2} \left(\frac{d\lambda(T)}{dT} \right)_{i,j}^f \left[(T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f)^2 + (T_{i,j+1}^f - T_{i,j-1}^f)^2 \right] + \\
 & \frac{\tau_T}{4h^2 \Delta t} \left(\frac{d\lambda(T)}{dT} \right)_{i,j}^f (T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f) \left[T_{i+1,j}^f - T_{i+1,j}^{f-1} - (T_{i-1,j}^f - T_{i-1,j}^{f-1}) \right] + \\
 & \frac{\tau_T}{4h^2 \Delta t} \left(\frac{d\lambda(T)}{dT} \right)_{i,j}^f (T_{i,j+1}^f - T_{i,j-1}^f) \left[T_{i,j+1}^f - T_{i,j+1}^{f-1} - (T_{i,j-1}^f - T_{i,j-1}^{f-1}) \right]
 \end{aligned} \tag{3.15}$$

gdzie Δt jest krokiem czasu.

Po dalszych przekształceniach otrzymuje się

$$\begin{aligned}
 & \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} T(r, z, t) \right]_{i,j}^{f+1} + \tau_T \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial t} \right]_{i,j}^{f+1} = \\
 & A_{i,j}^f \left(1 - \frac{h}{2r_{i,j}} \right) T_{i-1,j}^{f+1} + A_{i,j}^f \left(1 + \frac{h}{2r_{i,j}} \right) T_{i+1,j}^{f+1} + A_{i,j}^f (T_{i,j-1}^{f+1} + T_{i,j+1}^{f+1}) - 4A_{i,j}^f T_{i,j}^{f+1} + B_{i,j}^f
 \end{aligned} \tag{3.16}$$

przy czym

$$A_{i,j}^f = \frac{\lambda_{i,j}^f (\Delta t + \tau_T)}{h^2 \Delta t} \tag{3.17}$$

oraz

$$\begin{aligned}
 & B_{i,j}^f = -\frac{\lambda_{i,j}^f \tau_T}{h^2 \Delta t} (T_{i-1,j}^f + T_{i+1,j}^f + T_{i,j-1}^f + T_{i,j+1}^f - 4T_{i,j}^f) - \frac{\lambda_{i,j}^f \tau_T}{2hr_{i,j} \Delta t} (T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f) + \\
 & \frac{1}{4h^2 \Delta t} \left(\frac{d\lambda(T)}{dT} \right)_{i,j}^f \left[(\Delta t + \tau_T) (T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f)^2 - \tau_T (T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f) (T_{i+1,j}^{f-1} - T_{i-1,j}^{f-1}) \right] + \\
 & \frac{1}{4h^2 \Delta t} \left(\frac{d\lambda(T)}{dT} \right)_{i,j}^f \left[(\Delta t + \tau_T) (T_{i,j+1}^f - T_{i,j-1}^f)^2 - \tau_T (T_{i,j+1}^f - T_{i,j-1}^f) (T_{i,j+1}^{f-1} - T_{i,j-1}^{f-1}) \right]
 \end{aligned} \tag{3.18}$$

Aproksymacja lewej strony równania (3.9) jest następująca

$$\begin{aligned}
 & \left\{ C(T) + \tau_q \left[w(T)c_b - v(T)c_b (T_a - T) - P_{met}(T) \right] \right\}_{i,j}^{f+1} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)_{i,j}^{f+1} + \\
 & \tau_q \left(C(T) \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \right)_{i,j}^{f+1} + \tau_q \left[\frac{dC(T)}{dT} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 \right]_{i,j}^{f+1} = \\
 & \left\{ C_{i,j}^f + \tau_q \left[w_{i,j}^f c_b - v_{i,j}^f c_b (T_a - T_{i,j}^f) - (P_{met})_{i,j}^f \right] \right\} \frac{T_{i,j}^{f+1} - T_{i,j}^f}{\Delta t} + \\
 & \tau_q C_{i,j}^f \frac{T_{i,j}^{f+1} - 2T_{i,j}^f + T_{i,j}^{f-1}}{(\Delta t)^2} + \tau_q \left(\frac{dC(T)}{dT} \right)_{i,j}^f \left(\frac{T_{i,j}^f - T_{i,j}^{f-1}}{\Delta t} \right)^2
 \end{aligned} \tag{3.19}$$

Ostatecznie uzyskuje się następujące równanie różnicowe

$$\begin{aligned}
 & \left\{ C_{i,j}^f + \tau_q \left[w_{i,j}^f c_b - v_{i,j}^f c_b (T_a - T_{i,j}^f) - (P_{met})_{i,j}^f \right] \right\} \frac{T_{i,j}^{f+1} - T_{i,j}^f}{\Delta t} + \\
 & \tau_q C_{i,j}^f \frac{T_{i,j}^{f+1} - 2T_{i,j}^f + T_{i,j}^{f-1}}{(\Delta t)^2} + \tau_q \left(\frac{dC(T)}{dT} \right)_{i,j}^f \left(\frac{T_{i,j}^f - T_{i,j}^{f-1}}{\Delta t} \right)^2 = \\
 & A_{i,j}^f \left(1 - \frac{h}{2r_{i,j}} \right) T_{i-1,j}^{f+1} + A_{i,j}^f \left(1 + \frac{h}{2r_{i,j}} \right) T_{i+1,j}^{f+1} + A_{i,j}^f (T_{i,j-1}^{f+1} + T_{i,j+1}^{f+1}) - 4A_{i,j}^f T_{i,j}^{f+1} - w_{i,j}^f c_b T_{i,j}^{f+1} + D_{i,j}^f
 \end{aligned} \tag{3.20}$$

gdzie

$$D_{i,j}^f = B_{i,j}^f + w_{i,j}^f c_b T_a + (Q_{met})_{i,j}^f \tag{3.21}$$

Równanie (3.20) można przekształcić do postaci

$$\begin{aligned}
 & \frac{\left\{ C_{i,j}^f + \tau_q \left[w_{i,j}^f c_b - v_{i,j}^f c_b (T_a - T_{i,j}^f) - (P_{met})_{i,j}^f \right] \right\} \Delta t + \tau_q C_{i,j}^f + w_{i,j}^f c_b (\Delta t)^2}{(\Delta t)^2} T_{i,j}^{f+1} = \\
 & A_{i,j}^f \left(1 - \frac{h}{2r_{i,j}} \right) T_{i-1,j}^{f+1} + A_{i,j}^f \left(1 + \frac{h}{2r_{i,j}} \right) T_{i+1,j}^{f+1} + A_{i,j}^f (T_{i,j-1}^{f+1} + T_{i,j+1}^{f+1}) - 4A_{i,j}^f T_{i,j}^{f+1} + E_{i,j}^f
 \end{aligned} \tag{3.22}$$

przy czym

$$\begin{aligned}
 E_{i,j}^f &= D_{i,j}^f + \frac{\left\{ C_{i,j}^f + \tau_q \left[w_{i,j}^f c_b - v_{i,j}^f c_b (T_a - T_{i,j}^f) - (P_{met})_{i,j}^f \right] \right\} \Delta t + 2\tau_q C_{i,j}^f}{(\Delta t)^2} T_{i,j}^f - \\
 & \frac{C_{i,j}^f \tau_q}{(\Delta t)^2} T_{i,j}^{f-1} - \tau_q \left(\frac{dC(T)}{dT} \right)_{i,j}^f \left(\frac{T_{i,j}^f - T_{i,j}^{f-1}}{\Delta t} \right)^2
 \end{aligned} \tag{3.23}$$

Ostatecznie

$$T_{i,j}^{f+1} = \frac{A_{i,j}^f}{F_{i,j}^f} \left(1 - \frac{h}{2r_{i,j}}\right) T_{i-1,j}^{f+1} + \frac{A_{i,j}^f}{F_{i,j}^f} \left(1 + \frac{h}{2r_{i,j}}\right) T_{i+1,j}^{f+1} + \frac{A_{i,j}^f}{F_{i,j}^f} (T_{i,j-1}^{f+1} + T_{i,j+1}^{f+1}) + \frac{E_{i,j}^f}{F_{i,j}^f} \quad (3.24)$$

gdzie

$$F_{i,j}^f = \frac{\left\{ C_{i,j}^f + \tau_q \left[w_{i,j}^f c_b - v_{i,j}^f c_b (T_a - T_{i,j}^f) - (P_{met})_{i,j}^f \right] \right\} \Delta t + \tau_q C_{i,j}^f + w_{i,j}^f c_b (\Delta t)^2}{(\Delta t)^2} + 4A_{i,j}^f \quad (3.25)$$

Aproksymacja różnicowa warunku brzegowego (3.11) jest następująca

$$-\lambda_{i,j}^f \left[(\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)_{i,j}^{f+1} + \tau_T \frac{\partial (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)_{i,j}^{f+1} - (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)_{i,j}^f}{\Delta t} \right] = (q_b)_{i,j}^{f+1} + \tau_q \left(\frac{\partial q_b}{\partial t} \right)_{i,j}^{f+1} \quad (3.26)$$

czyli

$$-\frac{\lambda_{i,j}^f (\Delta t + \tau_T)}{\Delta t} (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)_{i,j}^{f+1} = -\frac{\lambda_{i,j}^f \tau_T}{\Delta t} (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)_{i,j}^f + (q_b)_{i,j}^{f+1} + \tau_q \left(\frac{\partial q_b}{\partial t} \right)_{i,j}^{f+1} \quad (3.27)$$

Dla $j = 0$ ($i=1, 2, \dots, m-1$) otrzymuje się

$$-\frac{\lambda_{i,j}^f (\Delta t + \tau_T)}{\Delta t} \frac{T_{i,j+1}^{f+1} - T_{i,j}^{f+1}}{h} = -\frac{\lambda_{i,j}^f \tau_T}{\Delta t} \frac{T_{i,j+1}^f - T_{i,j}^f}{h} + (q_b)_{i,j}^{f+1} + \tau_q \left(\frac{\partial q_b}{\partial t} \right)_{i,j}^{f+1} \quad (3.28)$$

stąd

$$T_{i,j}^{f+1} = T_{i,j+1}^{f+1} - \frac{\tau_T}{\Delta t + \tau_T} (T_{i,j+1}^f - T_{i,j}^f) + \frac{h \Delta t}{\lambda_{i,j}^f (\Delta t + \tau_T)} \left[(q_b)_{i,j}^{f+1} + \tau_q \left(\frac{\partial q_b}{\partial t} \right)_{i,j}^{f+1} \right] \quad (3.29)$$

Dla $j = n$ ($i=1, 2, \dots, m-1$):

$$-\frac{\lambda_{i,j}^f (\Delta t + \tau_T)}{\Delta t} \frac{T_{i,j}^{f+1} - T_{i,j-1}^{f+1}}{h} = -\frac{\lambda_{i,j}^f \tau_T}{\Delta t} \frac{T_{i,j}^f - T_{i,j-1}^f}{h} \quad (3.30)$$

stąd

$$T_{i,j}^{f+1} = T_{i,j-1}^{f+1} + \frac{\tau_T}{\Delta t + \tau_T} (T_{i,j}^f - T_{i,j-1}^f) \quad (3.31)$$

W podobny sposób można wyprowadzić zależności dla $i = 0$ ($j = 1, 2, \dots, n-1$):

$$T_{i,j}^{f+1} = T_{i+1,j}^{f+1} + \frac{\Delta t}{\Delta t + \tau_T} (T_{i+1,j}^f - T_{i,j}^f) \quad (3.32)$$

oraz dla $i = m$ ($j = 1, 2, \dots, n-1$)

$$T_{i,j}^{f+1} = T_{i-1,j}^{f+1} + \frac{\Delta t}{\Delta t + \tau_T} (T_{i,j}^f - T_{i-1,j}^f) \quad (3.33)$$

Z warunku początkowego (3.10) wynika, że

$$T_{i,j}^0 = T_p, \quad T_{i,j}^1 = T_{i,j}^0 + \Delta t \frac{Q(T_p)}{C(T_p)} \quad (3.34)$$

Dla każdego przejścia $t^f \rightarrow t^{f+1}$, $f=1, 2, \dots, F$, układ równań (3.24), (3.29), (3.31), (3.32), (3.33) rozwiązywano metodą iteracyjną. Warunek zatrzymania procesu iteracyjnego to spełnienie nierówności $\left| (T_{i,j}^f)^k - (T_{i,j}^f)^{k-1} \right| \leq \varepsilon$ w każdym węzle siatki różnicowej, przy czym k jest numerem iteracji. Należy podkreślić, że algorytm jest bezwarunkowo stabilny [79].

3.4. Wyniki obliczeń

Rozpatrywano cylindryczny fragment tkanki biologicznej o wymiarach $R = 0.02$ m, $Z = 0.02$ m. Założono początkową prędkość nagrzewania $\partial T / \partial t = Q(T_p) / C(T_p)$. Wartości parametrów wykorzystanych w obliczeniach zestawiono w tabeli 3.1. Przedstawione w tym podrozdziale zadania rozwiązano za pomocą niejawnego schematu metody różnic skończonych. Założono $n=m=100$. Obliczenia przeprowadzono również dla $n=50$ i $n=150$. Dla $n=100$ i $n=150$ wyniki były prawie identyczne, dalsze obliczenia przeprowadzono więc dla $n=100$. Zdecydowano się na przyjęcie małego kroku czasu, aby zapewnić dobrą aproksymację brzegowego strumienia ciepła (wzór (3.17)) oraz zmiennych parametrów termofizycznych tkanki biologicznej. Przyjęto $\epsilon=10^{-6}$.

Założono, że powierzchnia $0 \leq r \leq R$, $z = 0$ jest nagrzewania zewnętrznym strumieniem ciepła (wzór (3.12), rys. 3.1), przy czym $q_0=53$ kW/m² jest maksymalną

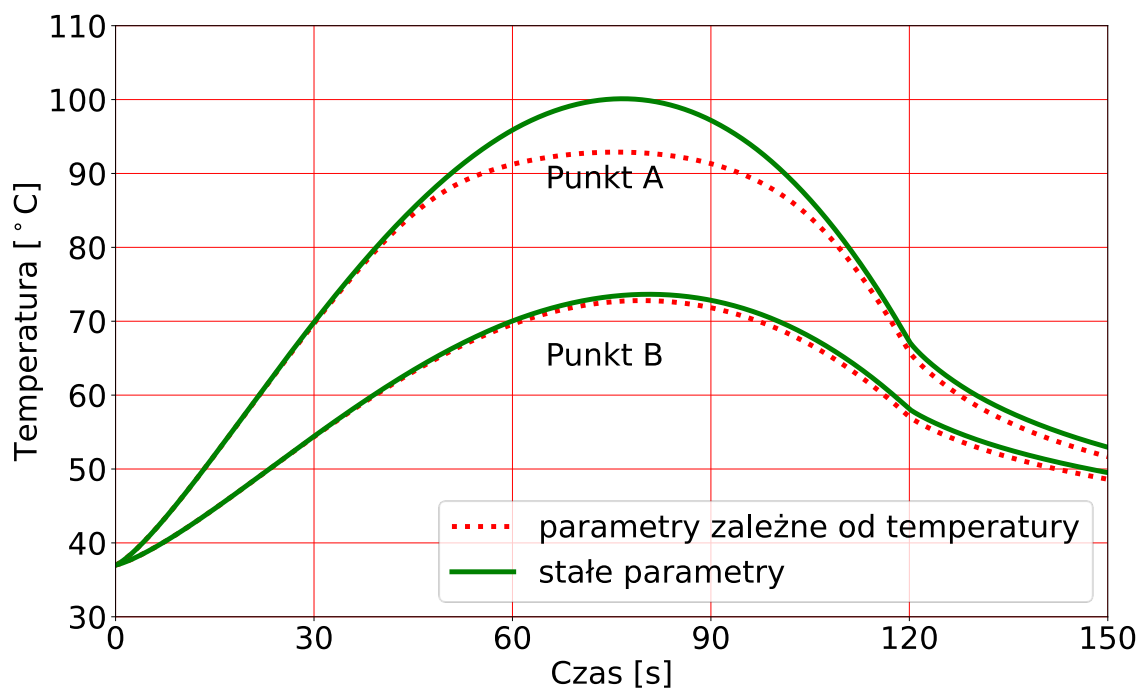
wartością tego strumienia oraz $r \leq r_D$. Na pozostałych powierzchniach przyjęto zerowy strumień ciepła. Sprawdzono, że taka wartość parametrów q_0 i t_e nie spowoduje wzrostu temperatury tkanki powyżej 99°C , czyli nie wystąpi zjawisko parowania wody zawartej w tkance. Celem obliczeń było oszacowanie różnic w rozkładach temperatury, jakie pojawiają się w przypadku przyjęcia stałych i zmiennych z temperaturą parametrów termofizycznych.

Tabela 3.1. Wartości parametrów wykorzystane w obliczeniach [60, 84, 126]

	Symbol	Wartość	Jednostka
Temperatura początkowa	T_p	37	$^\circ\text{C}$
Temperatura krwi w aorcie	T_a	37	$^\circ\text{C}$
Promień	r_D	0.005	m
Brzegowy strumień ciepła	q_0	53	kW/m^2
Współczynnik przewodzenia ciepła	λ	0.5	$\text{W}/(\text{m K})$
Współczynnik przewodzenia ciepła (krew)	λ_b	0.488	$\text{W}/(\text{m K})$
Objętościowe ciepło właściwe (tkanka)	C	3770·4000	$\text{J}/(\text{m}^3 \text{K})$
Ciepło właściwe (krew)	c_b	3770	$\text{J}/(\text{kg K})$
Składnik metaboliczny	Q_{met}	245	W/m^3
Współczynnik perfuzji krwi	w_b	0.5	$\text{kg}/(\text{m}^3 \text{s})$
Czas relaksacji]	τ_q	4	s
Czas termalizacji	τ_T	2	s
Czynnik pre-ekspotencjalny	A	$7.39 \cdot 10^{39}$	1/s
Energia aktywacji (tabela 2.1 – wątroba)	E	$2.58 \cdot 10^5$	J/mol
Stała gazowa	R_g	8.314	$\text{J}/(\text{mol K})$
Czas obserwacji	t_{ob}	150	s
Czas ekspozycji	t_{ext}	120	s
Krok czasu	Δt	0.0005	s

W pierwszej kolejności przeprowadzono obliczenia dla stałych parametrów termofizycznych tkanki, a mianowicie współczynnika przewodzenia ciepła $\lambda = \lambda(T_p)$ (równanie (2.22)), objętościowego ciepła właściwego $C = C(T_p)$ (równanie (2.23)), prędkości perfuzji krwi $w = w(T_p) = w_{b0} = 0.5 \text{ kg}/(\text{m}^3\text{s})$ (równanie (2.30)), składnika metabolicznego $Q_{met} = Q_{met}(T_p) = Q_{m0} = 245 \text{ W}/\text{m}^3$ (równanie (2.31)).

Następnie sformułowany problem rozwiązano uwzględniając zmienne z temperaturą parametry termofizyczne (wzory (2.22), (2.23), (2.30), (2.31)). Na rysunku 3.3 pokazano przebiegi temperatury w punktach A(0.0002 m, 0) oraz B(0.004 m, 0) dla obu modeli.



Rys. 3.3. Przebiegi temperatury w punktach A i B dla stałych i zależnych od temperatury parametrów termofizycznych tkanki ($q_0 = 53 \text{ kW}/\text{m}^2$, $t_e = 120 \text{ s}$)

Jak należało oczekiwać, w początkowym etapie procesu nagrzewania przebiegi temperatury pokrywają się, ponieważ wartości $\lambda(T)$ i $C(T)$ dla niższych temperatur są prawie stałe (rys. 2.2, 2.3), a parametry $w(T)$ i $Q_{met}(T)$ mają niewielki wpływ na rozkłady temperatury. Istotne różnice pojawiają się, gdy temperatura przekracza

90°C i sięgają one nawet 6°C. W przypadku stałych wartości parametrów temperatury są wyższe. Na etapie chłodzenia różnice maleją.

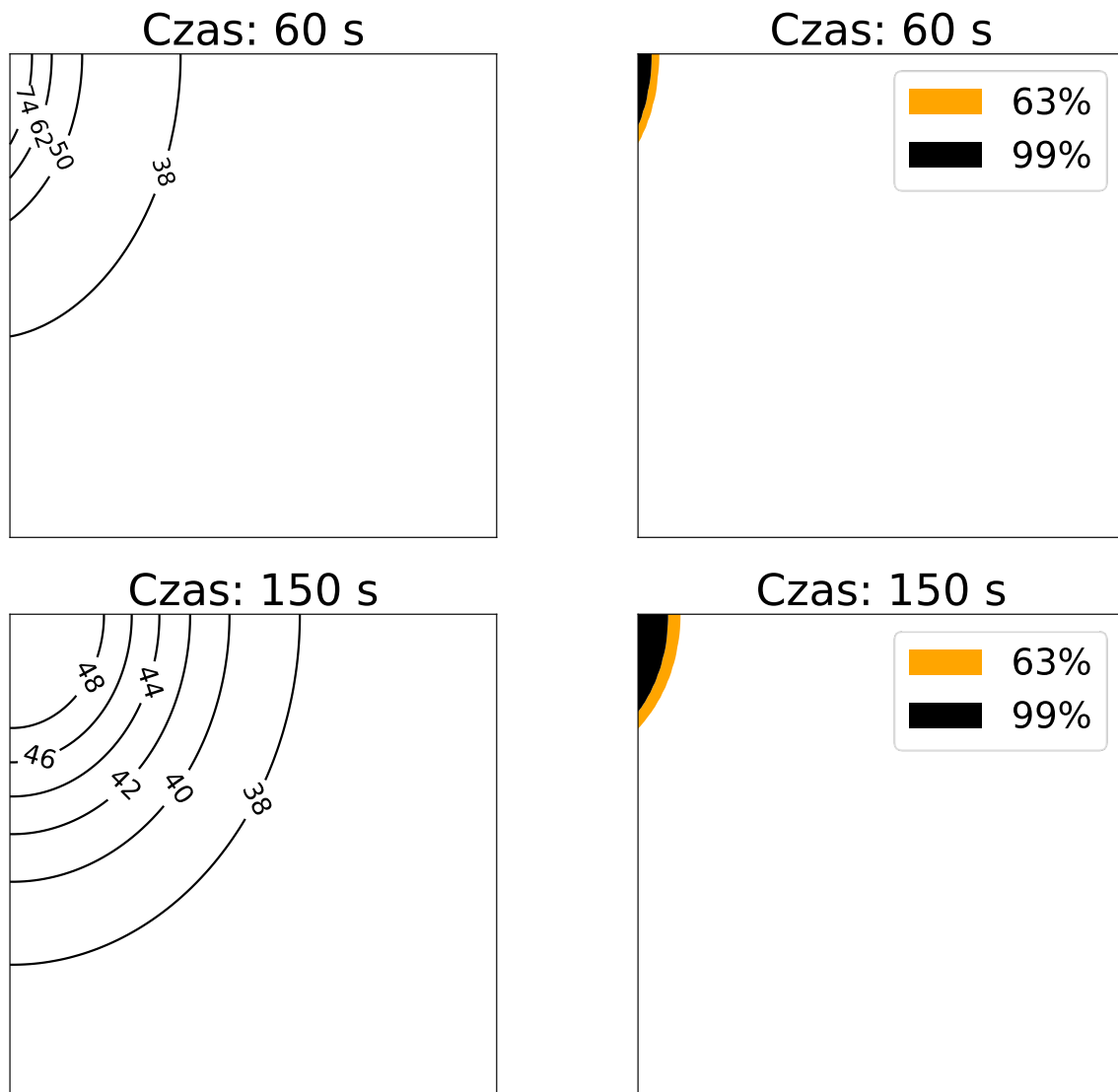
Sprawdzono również, jaki wpływ na rozkłady temperatury ma prędkość perfuzji krwi i składnik metaboliczny. W tym celu przeprowadzono obliczenia dla zerowych wartości tych parametrów $w = 0$, $Q_{met} = 0$, dla zmiennych wraz z temperaturą $w(T)$, $Q_{met}(T)$ (zależności (2.30), (2.31)), a następnie dla wartości zależnych od całki Arrheniusa $w(\psi)$, $Q_{met}(\psi)$ (wzory (2.32), (2.34)). Przyjęto, że współczynnik przewodzenia ciepła oraz objętościowe ciepło właściwe są zależne od temperatury (zależności (2.23), (2.24)). Wartości parametrów występujących w całce Arrheniusa (wzór (2.33)) przedstawiono w tabeli 3.1. W tabeli 3.2 zebrano maksymalne wartości temperatury w punktach A i B dla trzech wariantów obliczeń. Okazuje się, że w przypadku hipertermii wysokotemperaturowej wpływ tych parametrów na przebiegi temperatury jest niewielki. W dalszych obliczeniach przyjęto zależności $w(\psi)$ oraz $Q_{met}(\psi)$.

Tabela 3.2. Porównanie maksymalnych temperatur

	Maksymalna temperatura w punkcie A	Maksymalna temperatura w punkcie B
$w = 0$, $Q_{met} = 0$	93.3	73.57
$w(T)$, $Q_{met}(T)$ – równania (2.30), (2.31)	92.89	72.8
$w(\psi)$, $Q_{met}(\psi)$ – równania (2.32), (2.34)	93.16	73.26

Na rysunku 3.4 pokazano rozkłady temperatury i całki Arrheniusa w obszarze tkanki po czasie 60 i 150 sekund. Jak widać, podobszar tkanki biologicznej, która uległa destrukcji jest stosunkowo niewielki.

Istotnym problemem jest przyjęcie odpowiednich wartości czasów relaksacji τ_q i termalizacji τ_T występujących w równaniu z dwoma czasami opóźnień. Wartości tych czasów podawane w literaturze znacznie się różnią między sobą. Na przykład w pracach [55, 61] są to wielkości rzędu 10 s, natomiast w artykule [143] podano, że te czasy są bliskie sobie i należą do przedziału [0.464 s, 6.825 s]. Zapewne potrzebne są dalsze badania eksperymentalne związane z dokładniejszym wyznaczeniem czasów opóźnień.



Rys. 3.4. Rozkłady temperatury i całki Arrheniusa po czasie 60 i 150 sekund

$$(q_0=53 \text{ kW/m}^2, t_e=120 \text{ s})$$

3.5. Model parowania wody zawartej w tkance

Jeśli tkanka biologiczna osiągnie temperaturę ok. 100°C, to w modelu matematycznym procesu nagrzewania należy uwzględnić zjawisko parowania wody zawartej w tkance [92]. Do równania z dwoma czasami opóźnień wprowadza się wówczas dodatkowy składnik źródłowy związany z parowaniem $Q_{evap}(T)$, który ma następującą postać [139]

$$Q_{evap}(T) = L \frac{\partial W}{\partial t} = L \frac{dW}{dT} \frac{\partial T}{\partial t} \quad (3.35)$$

gdzie L oznacza objętościowe utajone ciepło parowania wody, W jest udziałem wody w tkance. Zatem

$$Q_{evap}(T) + \tau_q \frac{\partial Q_{evap}(T)}{\partial t} = L \frac{dW}{dT} \frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q L \left[\frac{d^2 W}{dT^2} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 + \frac{dW}{dT} \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \right] \quad (3.36)$$

Po wprowadzeniu zależności (3.35) i (3.36) do równania z dwoma czasami opóźnień (3.1) otrzymuje się

$$\begin{aligned} C(T) \frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q C(T) \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} + \tau_q \frac{dC(T)}{dT} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 = \\ \operatorname{div} [\lambda(T) \operatorname{grad} T] + \tau_r \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + w(T) c_b (T_a - T) + Q_{met}(T) + Q_{ex} + \\ \tau_q \frac{\partial}{\partial t} [w(T) c_b (T_a - T) + Q_{met}(T) + Q_{ex}] + L \frac{dW}{dT} \frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q L \left[\frac{d^2 W}{dT^2} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 + \frac{dW}{dT} \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \right] \end{aligned} \quad (3.37)$$

lub

$$\begin{aligned} \left[C(T) - L \frac{dW}{dT} \right] \frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q \left[C(T) - L \frac{dW}{dT} \right] \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} + \tau_q \left[\frac{dC(T)}{dT} - L \frac{d^2 W}{dT^2} \right] \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 = \\ \operatorname{div} [\lambda(T) \operatorname{grad} T] + \tau_r \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + w(T) c_b (T_a - T) + Q_{met}(T) + Q_{ex} + \\ \tau_q \frac{\partial}{\partial t} [w(T) c_b (T_a - T) + Q_{met}(T) + Q_{ex}] \end{aligned} \quad (3.38)$$

albo

$$\begin{aligned} \hat{C}(T) \left(\frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \right) + \tau_q \frac{d\hat{C}(T)}{dT} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 = \\ \operatorname{div} [\lambda(T) \operatorname{grad} T] + \tau_r \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + w(T) c_b (T_a - T) + Q_{met}(T) + Q_{ex} + \\ \tau_q \frac{\partial}{\partial t} [w(T) c_b (T_a - T) + Q_{met}(T) + Q_{ex}] \end{aligned} \quad (3.39)$$

gdzie

$$\hat{C} = C(T) - L \frac{dW}{dT} \quad (3.40)$$

jest tzw. zastępczą (efektywną) pojemnością cieplną.

Po wyznaczeniu pochodnych względem czasu równanie (3.39) ma postać

$$\begin{aligned} \left\{ \hat{C}(T) + \tau_q [w(T) c_b - v(T) c_b (T_a - T) - P_{met}(T)] \right\} \frac{\partial T}{\partial t} + \\ \hat{C}(T) \tau_q \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} + \tau_q \frac{d\hat{C}(T)}{dT} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 = \operatorname{div} [\lambda(T) \operatorname{grad} T] + \\ \tau_r \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + w(T) c_b (T_a - T) + Q_{met}(T) + Q_{ex} + \tau_q \frac{\partial Q_{ex}}{\partial t} \end{aligned} \quad (3.41)$$

gdzie $v(T) = dw(T)/dT$ oraz $P_{met}(T) = dQ_{met}(T)/dT$.

Jak widać, z formalnego punktu widzenia równanie (3.41) jest takie samo, jak równanie (3.11), jedyna różnica polega na zastąpieniu pojemności cieplnej tkanki $C(T)$ efektywną pojemnością cieplną (3.40). W związku z tym nie zmienia się algorytm obliczeń, należy tylko wprowadzić procedurę wyznaczania efektywnej pojemności cieplnej. Jest to możliwe, jeśli znany jest przebieg funkcji $W(T)$. Funkcję tę, wyznaczoną na podstawie badań eksperymentalnych można znaleźć w literaturze [15, 139] i ma ona następującą postać

$$W(T) = 0.778 \begin{cases} 1 - \exp\left(\frac{T-106}{3.42}\right) & T \leq 103^\circ \text{C} \\ S(T) & 103^\circ \text{C} \leq T \leq 104^\circ \text{C} \\ \exp\left(\frac{-(T-80)}{34.37}\right) & T \geq 104^\circ \text{C} \end{cases} \quad (3.42)$$

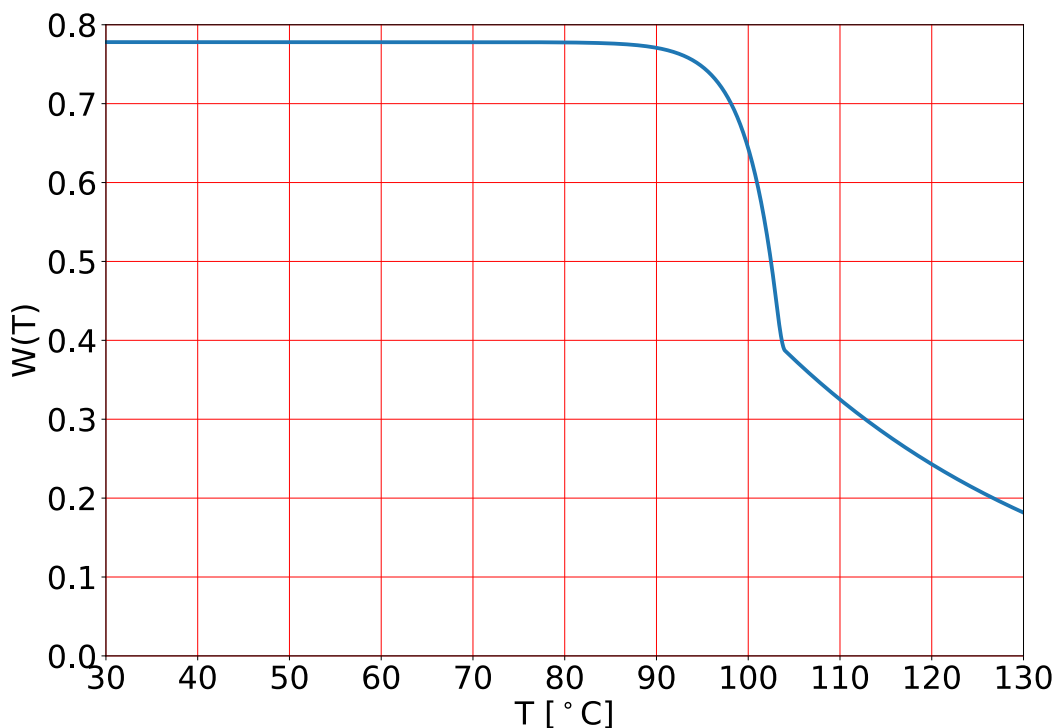
gdzie

$$S(T) = a_0 + a_1T + a_2T^2 + a_3T^3 \quad (3.43)$$

Współczynniki a_0 , a_1 , a_2 i a_3 wyznaczono na podstawie poniższego układu równań

$$\begin{cases} S(103) = W(103) \\ S(104) = W(104) \\ \left[\frac{dS(T)}{dT} \right]_{T=103} = \left[\frac{dW(T)}{dT} \right]_{T=103} \\ \left[\frac{dS(T)}{dT} \right]_{T=104} = \left[\frac{dW(T)}{dT} \right]_{T=104} \end{cases} \quad (3.44)$$

Jak widać na rys. 3.5, zawartość wody w tkance miękkiej wynosi około 77.8% objętości i jest prawie stała aż do osiągnięcia temperatury przemiany. Wraz z dalszym wzrostem temperatury, zawartość wody stopniowo maleje do ok. 20% objętości w temperaturze 130°C.



Rys. 3.5. Zawartość wody w tkance miękkiej w zależności od temperatury

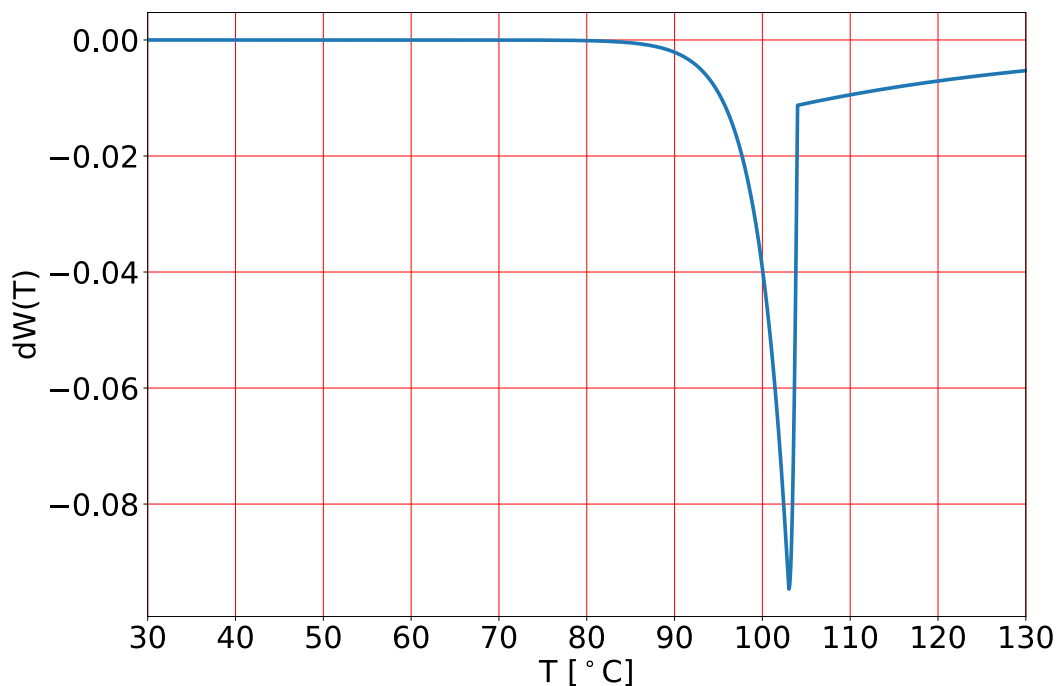
Występująca w równaniu (3.40) pochodna funkcji $W(T)$ przyjmuje następującą postać

$$\frac{dW}{dT} = 0.778 \begin{cases} -\frac{1}{3.42} \exp\left(\frac{T-106}{3.42}\right) & T \leq 103^{\circ}\text{C} \\ \frac{dS}{dT} & 103^{\circ}\text{C} \leq T \leq 104^{\circ}\text{C} \\ -\frac{1}{34.37} \exp\left(\frac{-(T-80)}{34.37}\right) & T \geq 104^{\circ}\text{C} \end{cases} \quad (3.45)$$

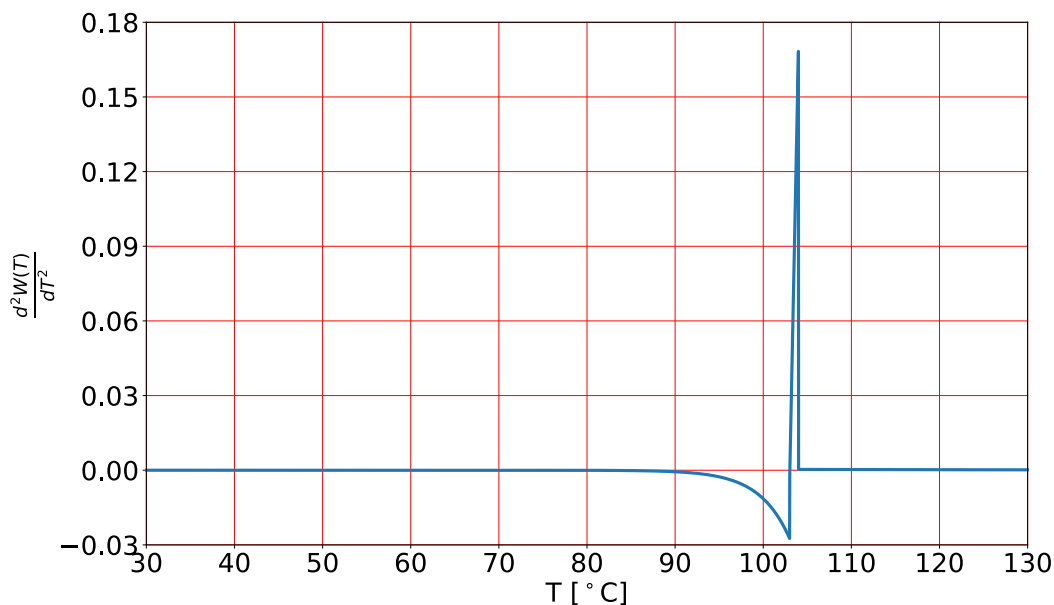
We wzorze (3.36) występuje jeszcze druga pochodna funkcji $W(T)$ względem temperatury, czyli

$$\frac{d^2W}{dT^2} = 0.778 \begin{cases} -\frac{1}{(3.42)^2} \exp\left(\frac{T-106}{3.42}\right) & T \leq 103^{\circ}\text{C} \\ \frac{d^2S}{dT^2} & 103^{\circ}\text{C} \leq T \leq 104^{\circ}\text{C} \\ \frac{1}{(34.37)^2} \exp\left(\frac{-(T-80)}{34.37}\right) & T \geq 104^{\circ}\text{C} \end{cases} \quad (3.45)$$

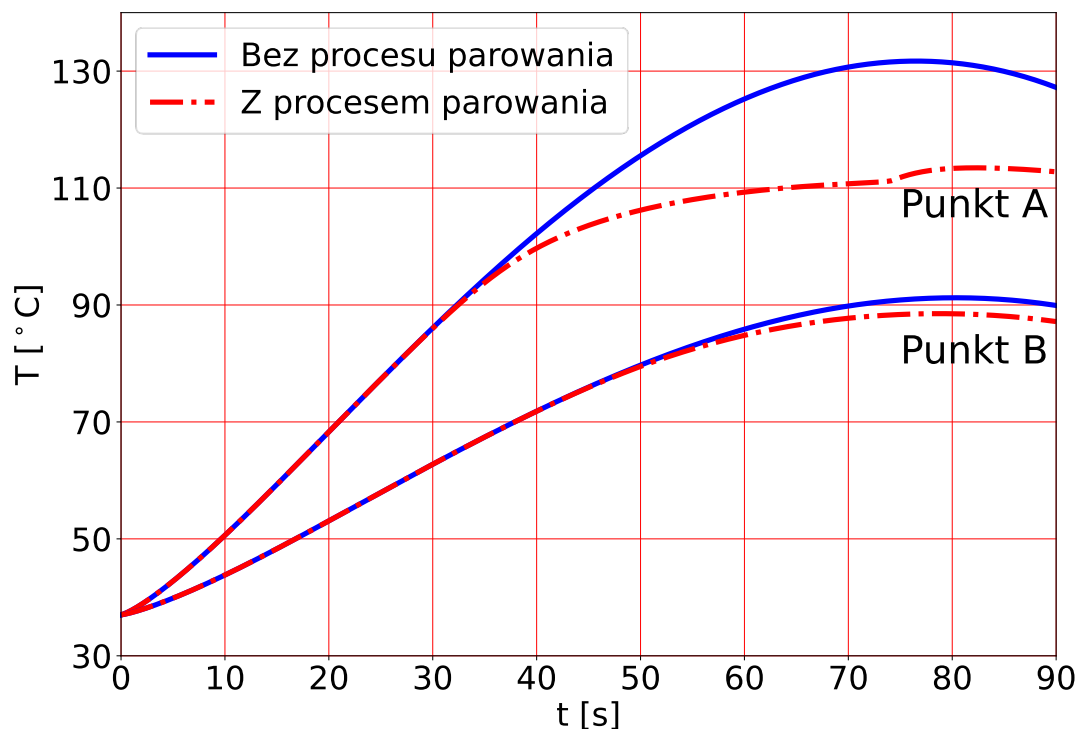
Przebieg pochodnej funkcji $W(T)$ przedstawiono na rysunku 3.6, natomiast drugiej pochodnej funkcji na rysunku 3.7.



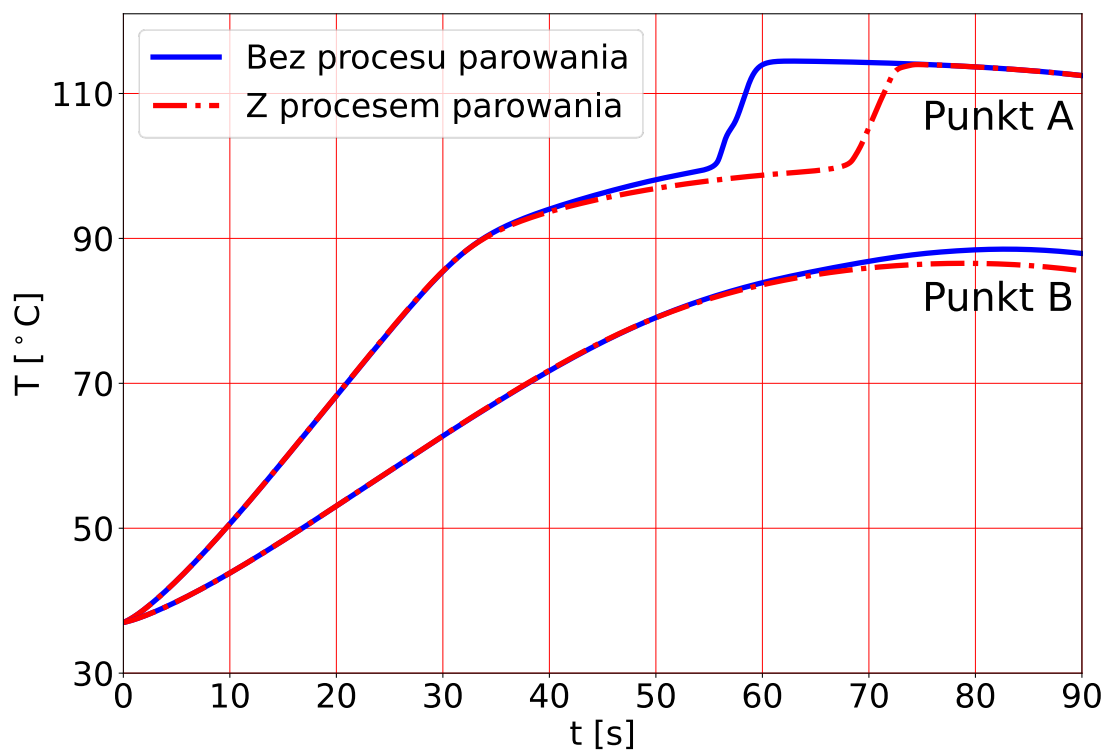
Rys. 3.6. Pochodna funkcji $W(T)$

Rys. 3.7. Druga pochodna funkcji $W(T)$

Obliczenia uwzględniające proces parowania przeprowadzono dla większej wartości brzegowego strumienia ciepła, a mianowicie $q_0=80 \text{ kW/m}^2$, $t_e=120 \text{ s}$ (wzór (3.12)). Wymiary rozpatrywanego obszaru, siatka różnicowa, krok czasu, czasy opóźnień są takie same, jak poprzednio. W pierwszym wariantcie przyjęto stałe wartości $\lambda = \lambda(T_p)$ (równanie (2.22)) i $C = C(T_p)$ (równanie (2.23)), a w drugim zmienne wraz z temperaturą wartości tych parametrów. W obu przypadkach składnik metaboliczny oraz współczynnik perfuzji były zależne od całki Arrheniusa. Na rysunkach 3.8 i 3.9 pokazano krzywe nagrzewania w punktach A i B. Na tych rysunkach umieszczono również wyniki dla przypadków, kiedy nie uwzględniono procesu parowania. Jak należało oczekiwać (rys. 3.8) nieuwzględnienie procesu parowania powoduje uzyskanie znacznie wyższych temperatur. Przemiana fazowa wymaga wydzielenia się utajonego ciepła parowania, które wynosi $L=2257 \text{ MJ/m}^3$ (wzór (3.35)), co skutkuje znacznie wolniejszym wzrostem temperatury i niższą końcową jej wartością. W przypadku zmiennych wraz z temperaturą parametrów termofizycznych (rys. 3.9) proces parowania spowalnia wzrost temperatury, ale po czasie 80 sekund temperatury w punkcie A są prawie takie same.

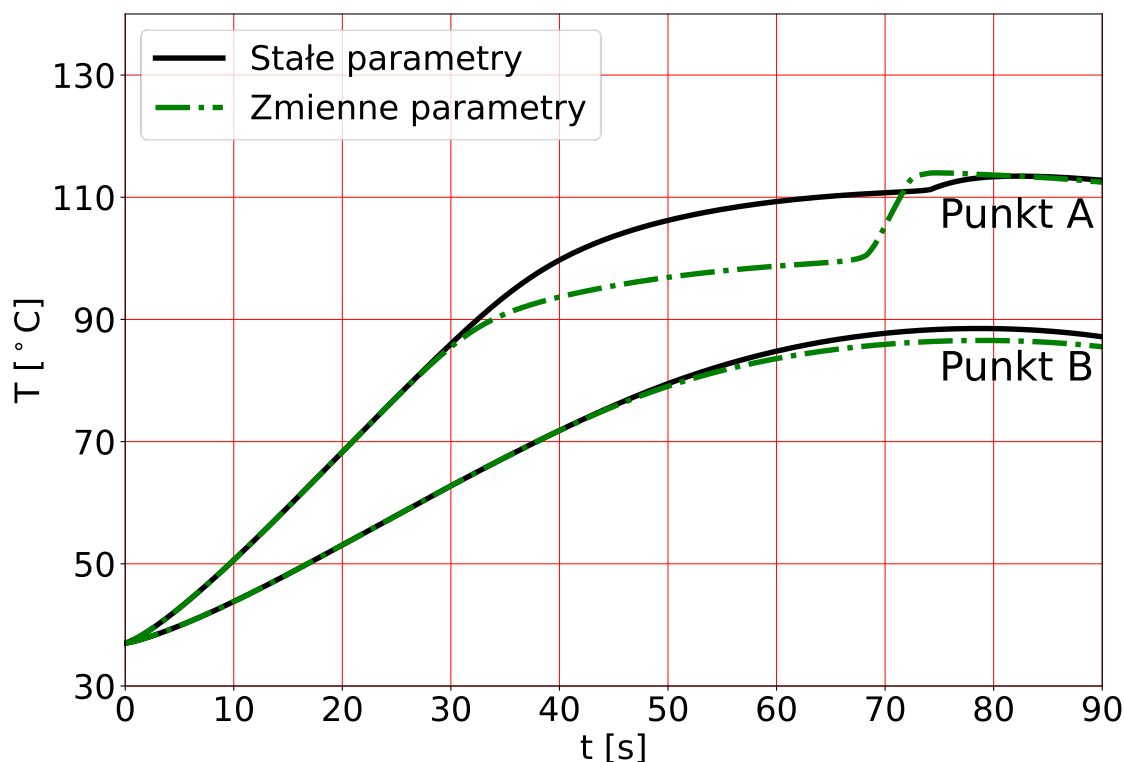


Rys. 3.8. Krzywe nagrzewania w punktach A i B z uwzględnieniem i bez uwzględnienia procesu parowania – stałe parametry λ i C



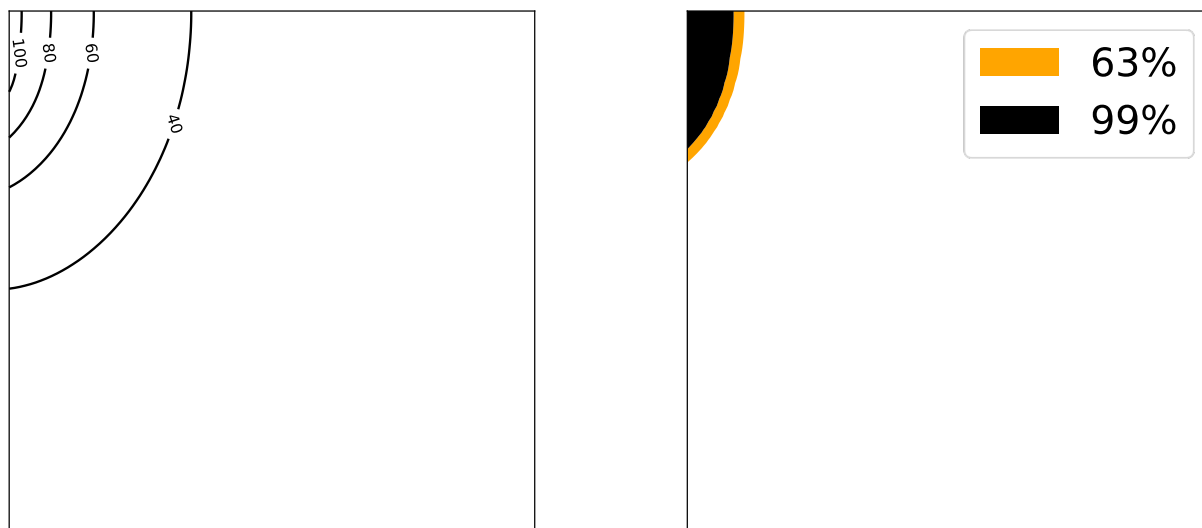
Rys. 3.9. Krzywe nagrzewania w punktach A i B z uwzględnieniem i bez uwzględnienia procesu parowania – zmienne parametry $\lambda(T)$ i $C(T)$

Na rys. 3.10 pokazano krzywe nagrzewania w punktach A i B dla stałych i zmiennych wraz z temperaturą parametrów termofizycznych dla modelu, który uwzględnia proces parowania. W punkcie A widoczne jest wyraźne spowolnienie wzrostu temperatury spowodowane przemianą fazową, w przypadku, gdy wzięto pod uwagę zmienne wraz z temperaturą parametry termofizyczne. Jednak po zakończeniu tej przemiany, temperatury dla obu przypadków są prawie takie same. Należy podkreślić, że zależności parametrów termofizycznych od temperatury zostały określone na podstawie badań eksperymentalnych publikowanych w pracy [76], w której autorzy wyraźnie zastrzegli, że dla przedziału temperatury [99°C, 101°C] eksperyment nie powiódł się. To może być powodem, że dla czasów powyżej 70 s następuje istotny wzrost temperatury w modelu ze zmiennymi parametrami termofizycznymi, co skutkuje takimi samymi temperaturami dla modelu ze stałymi i zmiennymi parametrami.

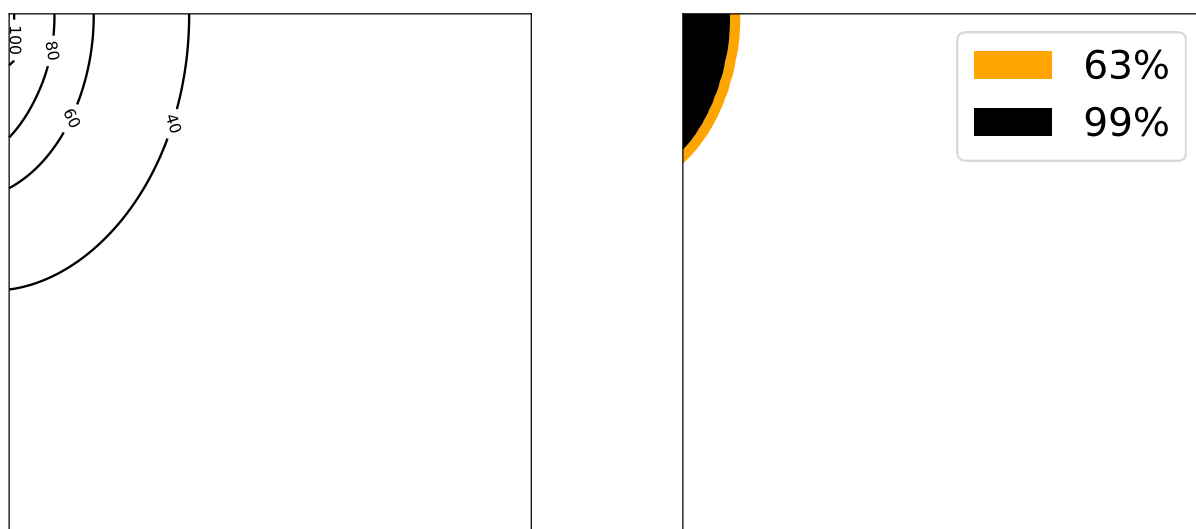


Rys. 3.10. Krzywe nagrzewania w punktach A i B z uwzględnieniem procesu parowania – stałe i zmienne parametry λ i C

Rozkład temperatury i całki Arrheniusa po czasie 90 sekund dla stałych parametrów λ i C z uwzględnieniem procesu parowania przedstawiono na rysunku 3.11. Te same rozkłady, lecz dla zmiennych parametrów umieszczono na rysunku 3.12. Jak widać, po czasie 90 sekund rozkłady te są bardzo podobne.



Rys. 3.11. Rozkład temperatury i całki Arrheniusa po czasie 90 sekund –
stałe parametry λ i C



Rys. 3.12. Rozkład temperatury i całki Arrheniusa po czasie 90 sekund –
zmiennie parametry $\lambda(T)$ i $C(T)$

3.6. Podsumowanie

Znaczący wzrost temperatury tkanek biologicznych wpływa na zmianę ich własności termofizycznych. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że w przypadku hipertermii wysokotemperaturowej konieczne jest uwzględnienie zmiennych wraz z temperaturą parametrów termofizycznych tkanki.

Przedstawiono również model parowania wody zawartej w tkance i pokazano wyniki obliczeń zarówno dla przypadku, kiedy proces ten jest uwzględniony jak i pominięty.

4. Modelowanie hipertermii średniotemperaturowej z uwzględnieniem istotnego termicznie naczynia krwionośnego

4.1. Wstęp

Obecność naczyń krwionośnych w tkance miękkiej jest uwzględniona w składniku związanym z perfuzją krwi występującym w równaniu z dwoma czasami opóźnień. Niestety, równanie to (podobnie jak równanie Pennesa i Cattaneo-Verotte'a) nie bierze pod uwagę oddziaływania dużych, istotnie termicznie naczyń krwionośnych, czyli naczyń o średnicy większej od 200 μm , które w znaczący sposób wpływają na przebieg procesu hipertermii [25, 118, 119]. Uwzględnienie istotnych termicznie naczyń krwionośnych wymaga rozszerzenia modelu matematycznego o równanie Fouriera-Kirchhoffa opisujące rozkład temperatury krwi w naczyniach krwionośnych i zawierające składnik związany z prędkością krwi [49]. Te dwa równania, czyli równanie z dwoma czasami opóźnień (tkanka miękka) i równanie Fouriera-Kirchhoffa (naczynia krwionośne) należy uzupełnić warunkami idealnego kontaktu na ściankach naczyń krwionośnych oraz pozostałymi warunkami brzegowo-początkowymi.

W niniejszym rozdziale rozpatruje się pojedyncze naczynie krwionośne otoczone tkanką miękką z wyróżnionym podobszarem nowotworu. Ze względu na niejednorodną strukturę krwi, do opisu rozkładu temperatury w naczyniu krwionośnym zaproponowano uogólnienie równania Fouriera-Kirchhoffa, w którym

pojawiają się czasy opóźnień. W pierwszym wariantcie obliczeń założono stałą temperaturę podobszaru nowotworowego równą 45°C, a w drugim przyjmowano różne wartości źródła ciepła Q_{ext} również tylko w podobszarze nowotworu. Nie wninkano, w jaki sposób ciepło jest dostarczane do podobszaru nowotworowego (laser, ultradźwięki, pole elektromagnetyczne). Modelowano hipertermię średnotemperaturową i w związku z tym założono stałe parametry termofizyczne tkanki jak i krwi.

4.2. Równanie Fouriera – Kirchhoffa z czasami opóźnień

Równanie Fouriera–Kirchhoffa jest rozszerzeniem dobrze znanego równania Fouriera (2.3) o człon związany z polem prędkości. Przyjmuje ono następującą postać [118]

$$c(T)\rho(T)\left[\frac{\partial T(X,t)}{\partial t} + \mathbf{w} \cdot \text{grad}T(X,t)\right] = -\text{div} \mathbf{q}(X,t) + Q(X,t) \quad (4.1)$$

gdzie \mathbf{w} jest wektorem pola prędkości.

Ze względu na niejednorodną strukturę krwi zaproponowano uwzględnienie w powyższym równaniu uogólnionego prawa Fouriera (2.1) i jego rozwinięcie w szereg Taylora (2.2).

Wprowadzając do równania (4.1) zależność (2.5) otrzymuje się

$$c(T)\rho(T)\left[\frac{\partial T(X,t)}{\partial t} + \mathbf{w} \cdot \text{grad}T(X,t)\right] = \tau_q \frac{\partial \text{div} \mathbf{q}(X,t)}{\partial t} + \text{div}[\lambda(T)\text{grad}T(X,t)] + \tau_T \text{div}\left[\lambda(T)\frac{\partial[\text{grad}T(X,t)]}{\partial t}\right] + Q(X,t) \quad (4.2)$$

Z równania (4.1) wynika, że

$$\operatorname{div} \mathbf{q}(X, t) = -c(T)\rho(T) \left[\frac{\partial T(X, t)}{\partial t} + \mathbf{w} \cdot \operatorname{grad} T(X, t) \right] + Q(X, t) \quad (4.3)$$

Po wprowadzeniu zależności (4.3) do (4.2) otrzymuje się

$$\begin{aligned} & c(T)\rho(T) \left[\frac{\partial T(X, t)}{\partial t} + \mathbf{w} \cdot \operatorname{grad} T(X, t) \right] = \\ & \tau_q \frac{\partial}{\partial t} \left\{ -c(T)\rho(T) \left[\frac{\partial T(X, t)}{\partial t} + \mathbf{w} \cdot \operatorname{grad} T(X, t) \right] + Q(X, t) \right\} + \\ & \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} T(X, t) \right] + \tau_r \operatorname{div} \left[\lambda(T) \frac{\partial [\operatorname{grad} T(X, t)]}{\partial t} \right] + Q(X, t) \end{aligned} \quad (4.4)$$

czyli

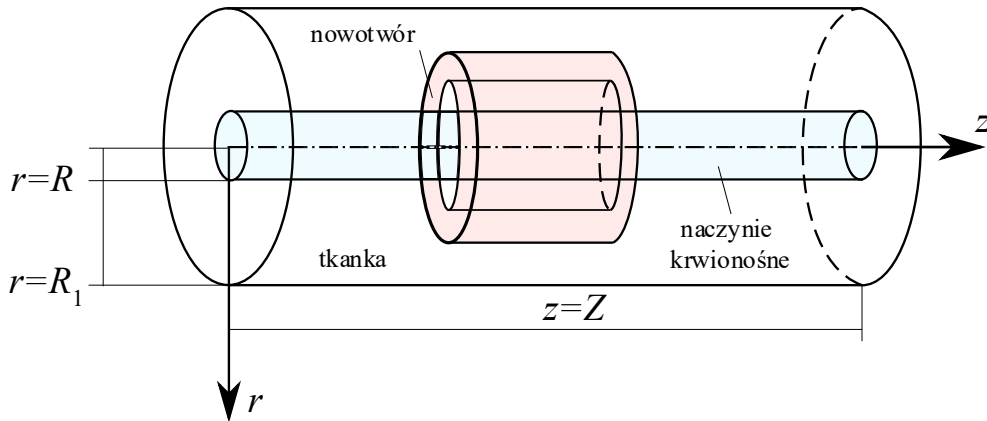
$$\begin{aligned} & c(T)\rho(T) \left[\frac{\partial T(X, t)}{\partial t} + \mathbf{w} \cdot \operatorname{grad} T(X, t) \right] + \\ & \tau_q \frac{\partial}{\partial t} \left[c(T)\rho(T) \left[\frac{\partial T(X, t)}{\partial t} + \mathbf{w} \cdot \operatorname{grad} T(X, t) \right] \right] = \\ & \operatorname{div} \left[\lambda(T) \operatorname{grad} T(X, t) \right] + \tau_r \operatorname{div} \left[\lambda(T) \frac{\partial [\operatorname{grad} T(X, t)]}{\partial t} \right] + Q(X, t) + \tau_q \frac{\partial Q(X, t)}{\partial t} \end{aligned} \quad (4.5)$$

Dla stałych parametrów termofizycznych równanie (4.5) ma postać

$$\begin{aligned} & c\rho \left[\frac{\partial T(X, t)}{\partial t} + \mathbf{w} \cdot \operatorname{grad} T(X, t) + \tau_q \frac{\partial^2 T(X, t)}{\partial t^2} + \tau_q \frac{\partial [\mathbf{w} \cdot \operatorname{grad} T(X, t)]}{\partial t} \right] = \\ & \lambda \operatorname{div} [\operatorname{grad} T(X, t)] + \tau_r \lambda \operatorname{div} \left[\frac{\partial [\operatorname{grad} T(X, t)]}{\partial t} \right] + Q(X, t) + \tau_q \frac{\partial Q(X, t)}{\partial t} \end{aligned} \quad (4.6)$$

4.3. Sformułowanie problemu

Na rysunku 4.1 pokazano fragment naczyń krwionośnego otoczonego tkanką biologiczną, w której znajduje się nowotwór [85, 123]. Zadanie potraktowano jako osiowosymetryczne.



Rys. 4.1. Rozpatrywany obszar

Ze względu na jednokierunkowy przepływ krwi w naczyniu krwionośnym, wektor prędkości \mathbf{w} ma postać $\mathbf{w} = [0 \ v \ 0]$, gdzie v jest prędkością krwi w kierunku osiowym. W związku z tym, równanie Fouriera-Kirchhoffa z dwoma czasami opóźnień jest następujące (por. równanie (4.6))

$$0 < r < R: \quad C_b \left(\frac{\partial T_b}{\partial t} + v \frac{\partial T_b}{\partial z} + \tau_{qb} \frac{\partial^2 T_b}{\partial t^2} + \tau_{qb} v \frac{\partial^2 T_b}{\partial t \partial z} \right) = \lambda_b \operatorname{div}(\operatorname{grad} T_b) + \lambda \tau_{Tb} \operatorname{div} \left[\operatorname{grad} \left(\frac{\partial T_b}{\partial t} \right) \right] + Q_{metb} \quad (4.7)$$

gdzie $C_b = c_b \rho_b$ jest pojemnością cieplną krwi, λ_b współczynnikiem przewodzenia ciepła krwi, τ_{qb} to czas relaksacji, τ_{Tb} czas termalizacji, Q_{metb} jest składnikiem metabolicznym, natomiast

$$\operatorname{div}(\operatorname{grad} T_b) = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial T_b}{\partial r} \right) + \frac{\partial^2 T_b}{\partial z^2} = \frac{1}{r} \frac{\partial T_b}{\partial r} + \frac{\partial^2 T_b}{\partial r^2} + \frac{\partial^2 T_b}{\partial z^2} \quad (4.8)$$

oraz $T_b = T_b(r, z, t)$ oznacza temperaturę krwi w naczyniu krwionośnym. Jak widać, dodano indeks b dla odróżnienia podobszaru krwi od podobszaru tkanki z nowotworem.

Rozkład temperatury w tkance z nowotworem opisano równaniem z dwoma czasami opóźnień, zakładając stałe parametry termofizyczne (por. równanie (3.1))

$$R < r < R_1: \quad C \left(\frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \right) = \lambda \operatorname{div}(\operatorname{grad} T) + \lambda \tau_r \operatorname{div} \left[\operatorname{grad} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right] + Q + \tau_q \frac{\partial Q}{\partial t} \quad (4.9)$$

gdzie

$$Q = w_b c_b (T_a - T) + Q_{met} + Q_{ext} \quad (4.10)$$

oraz $T = T(r, z, t)$, $C = cp$, Q_{ext} jest składnikiem związanym z zewnętrznym źródłem ciepła.

Na powierzchni styku naczyńia krwionośnego i tkanki założono warunek idealnego kontaktu

$$(r, z) \in \Gamma_c : \begin{cases} T_b = T \\ q_b = q \end{cases} \quad (4.11)$$

Na poboczniczy analizowanego obszaru zadano stałą temperaturę o wartości $T_B = 37^\circ\text{C}$. Na powierzchniach $z = 0$ oraz $z = Z$ przyjęto zerowy strumień ciepła.

W przypadku modelu z dwoma czasami opóźnień, warunek idealnego kontaktu (4.11) w porównaniu z modelem Pennesa ma bardziej skomplikowaną postać, a mianowicie [46, 77]

$$(r, z) \in \Gamma_c : \begin{cases} T_b = T \\ -\lambda_b \mathbf{n} \cdot \text{grad} T_b - \lambda_b (\tau_{Tb} + \tau_q) \frac{\partial(\mathbf{n} \cdot \text{grad} T_b)}{\partial t} - \lambda_b \tau_q \tau_{Tb} \frac{\partial^2(\mathbf{n} \cdot \text{grad} T_b)}{\partial t^2} = \\ -\lambda \mathbf{n} \cdot \text{grad} T - \lambda (\tau_T + \tau_{qb}) \frac{\partial(\mathbf{n} \cdot \text{grad} T)}{\partial t} - \lambda \tau_{qb} \tau_T \frac{\partial^2(\mathbf{n} \cdot \text{grad} T)}{\partial t^2} \end{cases} \quad (4.12)$$

Przyjęto następujące warunki początkowe

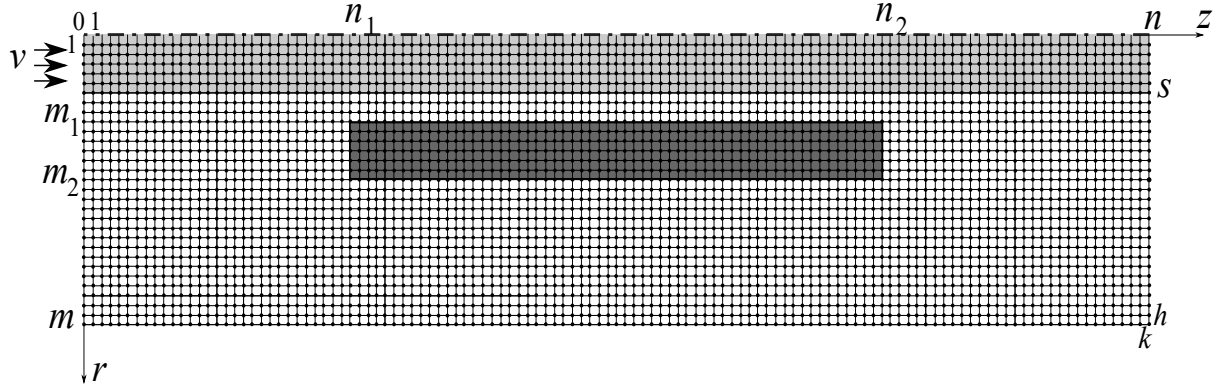
$$t = 0: \quad T = T_p, \quad \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{Q(T_p)}{C}, \quad T_b = T_p, \quad \frac{\partial T_b}{\partial t} = \frac{Q_{metb}}{C_b} \quad (4.13)$$

gdzie T_p jest temperaturą początkową tkanki biologicznej i krwi.

4.4. Metoda rozwiązania

Przedstawiony problem rozwiązano z wykorzystaniem niejawnego schematu metody różnic skończonych [85]. Wygenerowano siatkę różnicową o wymiarach m wierszy i n kolumn (rys. 4.2). Przyjęto, że $T_{i,j}^f = T(r_i, z_j, f \Delta t)$, gdzie Δt jest krokiem

czasu, $r_i = ih$, $z_j = jk$ oraz $f = 0, 1, \dots, F$. Z warunku początkowego (4.13) wynika, że temperatura krwi w pierwszym kroku czasu wynosi $T_{i,j}^1 = T_p + Q_{metb} \Delta t / C_b$, $T_{i,j}^0 = T_p$, natomiast w podobszarze tkanki: $T_{i,j}^1 = T_p + [w_b c_b (T_a - T_p) + Q_{met} + Q_{ext}] \Delta t / (C + \tau_q w_b c_b)$.



Rys. 4.2. Siatka różnicowa

W celu obliczenia temperatury krwi w następnych krokach czasu, dokonano aproksymacji równania (4.7) z wykorzystaniem odpowiednich ilorazów różnicowych, czyli

$$\begin{aligned}
 & C_b \frac{T_{i,j}^{f+1} - T_{i,j}^f}{\Delta t} + C_b \tau_{qb} \frac{T_{i,j}^{f+1} - 2T_{i,j}^f + T_{i,j}^{f-1}}{(\Delta t)^2} = \\
 & \frac{\lambda_b (\Delta t + \tau_{Tb})}{\Delta t} \operatorname{div}(\operatorname{grad} T_b)_{i,j}^{f+1} - \frac{\lambda_b \tau_{Tb}}{\Delta t} \operatorname{div}(\operatorname{grad} T_b)_{i,j}^f + Q_{metb} - \\
 & \frac{C_b v (\Delta t + \tau_{qb}) (T_{i,j+1}^{f+1} - T_{i,j-1}^{f+1})}{2k \Delta t} + \frac{C_b \tau_{qb} v (T_{i,j+1}^f - T_{i,j-1}^f)}{2k \Delta t}
 \end{aligned} \quad (4.14)$$

gdzie (por. wzór (4.8))

$$\operatorname{div}(\operatorname{grad} T_b)_{i,j}^p = \frac{1}{r_{i,j}} \frac{T_{i+1,j}^p - T_{i-1,j}^p}{2h} + \frac{T_{i-1,j}^p - 2T_{i,j}^p + T_{i+1,j}^p}{h^2} + \frac{T_{i,j-1}^p - 2T_{i,j}^p + T_{i,j+1}^p}{k^2} \quad (4.15)$$

przy czym $p = f$ albo $p = f+1$.

Po przekształceniach równania (4.14), otrzymuje się

$$\begin{aligned}
 T_{i,j}^{f+1} = & \frac{\lambda_b (\Delta t + \tau_{Tb})}{D \Delta t} \left(\frac{1}{r_{i,j}} \frac{T_{i+1,j}^{f+1} - T_{i-1,j}^{f+1}}{2h} + \frac{T_{i-1,j}^{f+1} + T_{i+1,j}^{f+1}}{h^2} + \frac{T_{i,j-1}^{f+1} + T_{i,j+1}^{f+1}}{k^2} \right) - \\
 & \frac{\lambda_b \tau_{Tb}}{D \Delta t} \left(\frac{1}{r_{i,j}} \frac{T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f}{2h} + \frac{T_{i-1,j}^f - 2T_{i,j}^f + T_{i+1,j}^f}{h^2} + \frac{T_{i,j-1}^f - 2T_{i,j}^f + T_{i,j+1}^f}{k^2} \right) + \frac{Q_{metb}}{D} - \\
 & \frac{C_b \nu (\Delta t + \tau_{qb}) (T_{i,j+1}^{f+1} - T_{i,j-1}^{f+1})}{2k \Delta t D} + \frac{C_b \tau_{qb} \nu (T_{i,j+1}^f - T_{i,j-1}^f)}{2k \Delta t D} + \\
 & \frac{C_b (\Delta t + 2\tau_{qb})}{D (\Delta t)^2} T_{i,j}^f - \frac{C_b \tau_{qb}}{D (\Delta t)^2} T_{i,j}^{f-1}
 \end{aligned} \tag{4.16}$$

gdzie

$$D = \frac{C_b (\Delta t + \tau_{qb})}{(\Delta t)^2} + \frac{2\lambda_b (\Delta t + \tau_{Tb})}{h^2 \Delta t} + \frac{2\lambda_b (\Delta t + \tau_{Tb})}{k^2 \Delta t} \tag{4.17}$$

W podobny sposób dokonano aproksymacji równania (4.9) opisującego rozkład temperatury w tkance z nowotworem

$$\begin{aligned}
 (C + \tau_q w_b c_b) \frac{T_{i,j}^{f+1} - T_{i,j}^f}{\Delta t} + C \tau_q \frac{T_{i,j}^{f+1} - 2T_{i,j}^f + T_{i,j}^{f-1}}{(\Delta t)^2} = & \frac{\lambda (\Delta t + \tau_r)}{\Delta t} \operatorname{div}(\operatorname{grad} T)_{i,j}^{f+1} - \\
 & \frac{\lambda \tau_r}{\Delta t} \operatorname{div}(\operatorname{grad} T)_{i,j}^f + w_b c_b (T_a - T_{i,j}^{f+1}) + Q_{met} + (Q_{ext})_{i,j}^{f+1}
 \end{aligned} \tag{4.18}$$

Po przekształceniach otrzymano

$$\begin{aligned}
 T_{i,j}^{f+1} = & \frac{\lambda (\Delta t + \tau_r)}{E \Delta t} \left(\frac{1}{r_{i,j}} \frac{T_{i+1,j}^{f+1} - T_{i-1,j}^{f+1}}{2h} + \frac{T_{i-1,j}^{f+1} + T_{i+1,j}^{f+1}}{h^2} + \frac{T_{i,j-1}^{f+1} + T_{i,j+1}^{f+1}}{k^2} \right) - \\
 & \frac{\lambda \tau_r}{E \Delta t} \left(\frac{1}{r_{i,j}} \frac{T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f}{2h} + \frac{T_{i-1,j}^f - 2T_{i,j}^f + T_{i+1,j}^f}{h^2} + \frac{T_{i,j-1}^f - 2T_{i,j}^f + T_{i,j+1}^f}{k^2} \right) + \\
 & \frac{(C + \tau_q w_b c_b) \Delta t + 2C \tau_q}{E (\Delta t)^2} T_{i,j}^f - \frac{C \tau_q}{E (\Delta t)^2} T_{i,j}^{f-1} + \frac{w_b c_b T_a + Q_{met} + (Q_{ext})_{i,j}^{f+1}}{E}
 \end{aligned} \tag{4.19}$$

gdzie

$$E = \frac{(C + \tau_q w_b c_b) \Delta t + C \tau_q}{(\Delta t)^2} + \frac{2\lambda (\Delta t + \tau_r)}{h^2 \Delta t} + \frac{2\lambda (\Delta t + \tau_r)}{k^2 \Delta t} + w_b c_b \tag{4.20}$$

Zaproponowano następującą aproksymację względem czasu drugiej części warunku brzegowego (4.12)

$$\begin{aligned}
& -\lambda_b (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T_b)^{f+1} - \lambda_b (\tau_{Tb} + \tau_q) \frac{1}{\Delta t} \left[(\mathbf{n} \cdot \text{grad } T_b)^{f+1} - (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T_b)^f \right] - \\
& \lambda_b \tau_q \tau_{Tb} \frac{1}{(\Delta t)^2} \left[(\mathbf{n} \cdot \text{grad } T_b)^{f+1} - 2(\mathbf{n} \cdot \text{grad } T_b)^f + (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T_b)^{f-1} \right] = \\
& -\lambda (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)^{f+1} - \lambda (\tau_T + \tau_{qb}) \frac{1}{\Delta t} \left[(\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)^{f+1} - (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)^f \right] - \\
& \lambda \tau_{qb} \tau_T \frac{1}{(\Delta t)^2} \left[(\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)^{f+1} - 2(\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)^f + (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)^{f-1} \right]
\end{aligned} \tag{4.21}$$

czyli

$$\begin{aligned}
& A_1 (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T_b)^{f+1} - A_3 (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T_b)^f + A_5 (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T_b)^{f-1} = \\
& A_2 (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)^{f+1} - A_4 (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)^f + A_6 (\mathbf{n} \cdot \text{grad } T)^{f-1}
\end{aligned} \tag{4.22}$$

gdzie

$$\begin{aligned}
A_1 &= \lambda_b \frac{(\Delta t)^2 + \Delta t (\tau_{Tb} + \tau_q) + \tau_q \tau_{Tb}}{(\Delta t)^2}, \quad A_2 = \lambda \frac{(\Delta t)^2 + \Delta t (\tau_T + \tau_{qb}) + \tau_{qb} \tau_T}{(\Delta t)^2} \\
A_3 &= \lambda_b \frac{\Delta t (\tau_{Tb} + \tau_q) + 2\tau_q \tau_{Tb}}{(\Delta t)^2}, \quad A_4 = \lambda \frac{\Delta t (\tau_T + \tau_{qb}) + 2\tau_{qb} \tau_T}{(\Delta t)^2} \\
A_5 &= \lambda_b \frac{\tau_q \tau_{Tb}}{(\Delta t)^2}, \quad A_6 = \lambda \frac{\tau_{qb} \tau_T}{(\Delta t)^2}
\end{aligned} \tag{4.23}$$

Niech (s, j) , $j=1, 2, \dots, n-1$ oznacza węzły leżące na styku naczynia krwionośnego z tkanką. Po wprowadzeniu do zależności (4.22) odpowiednich ilorazów różnicowych otrzymuje się

$$\begin{aligned}
& A_1 \frac{T_{s,j}^{f+1} - T_{s-1,j}^{f+1}}{h} - A_3 \frac{T_{s,j}^f - T_{s-1,j}^f}{h} + A_5 \frac{T_{s,j}^{f-1} - T_{s-1,j}^{f-1}}{h} = \\
& A_2 \frac{T_{s+1,j}^{f+1} - T_{s,j}^{f+1}}{h} - A_4 \frac{T_{s+1,j}^f - T_{s,j}^f}{h} + A_6 \frac{T_{s+1,j}^{f-1} - T_{s,j}^{f-1}}{h}
\end{aligned} \tag{4.24}$$

czyli

$$\begin{aligned}
T_{s,j}^{f+1} &= \frac{A_1}{A_1 + A_2} T_{s-1,j}^{f+1} + \frac{A_2}{A_1 + A_2} T_{s+1,j}^{f+1} + \frac{A_3}{A_1 + A_2} (T_{s,j}^f - T_{s-1,j}^f) - \frac{A_4}{A_1 + A_2} (T_{s+1,j}^f - T_{s,j}^f) \\
& - \frac{A_5}{A_1 + A_2} (T_{s,j}^{f-1} - T_{s-1,j}^{f-1}) + \frac{A_6}{A_1 + A_2} (T_{s+1,j}^{f-1} - T_{s,j}^{f-1})
\end{aligned} \tag{4.25}$$

Na powierzchniach $z = 0$ oraz $z = Z$ przyjęto zerowy strumień ciepła (por. wzór (3.11))

$$\mathbf{n} \cdot \text{grad} T + \tau_T \frac{\partial(\mathbf{n} \cdot \text{grad} T)}{\partial t} = 0 \quad (4.26)$$

Aproksymacja po czasie ma postać

$$(\mathbf{n} \cdot \nabla T)^{f+1} + \frac{\tau_T}{\Delta t} \left[(\mathbf{n} \cdot \text{grad} T)^{f+1} - (\mathbf{n} \cdot \text{grad} T)^f \right] = 0 \quad (4.27)$$

Dla węzłów $(i, 0)$, $i=0, 1, \dots, m$ otrzymuje się

$$\frac{\Delta t + \tau_T}{\Delta t} \frac{T_{i,1}^{f+1} - T_{i,0}^{f+1}}{k} - \frac{\tau_T}{\Delta t} \frac{T_{i,1}^f - T_{i,0}^f}{k} = 0 \quad (4.28)$$

stąd

$$T_{i,0}^{f+1} = T_{i,1}^{f+1} - \frac{\tau_T}{\Delta t + \tau_T} (T_{i,1}^f - T_{i,0}^f) \quad (4.29)$$

natomiast dla węzłów (i, n) , $i=0, 1, \dots, m$

$$\frac{\Delta t + \tau_T}{\Delta t} \frac{T_{i,n}^{f+1} - T_{i,n-1}^{f+1}}{k} - \frac{\tau_T}{\Delta t} \frac{T_{i,n}^f - T_{i,n-1}^f}{k} = 0 \quad (4.30)$$

czyli

$$T_{i,n}^{f+1} = T_{i,n-1}^{f+1} + \frac{\tau_T}{\Delta t + \tau_T} (T_{i,n}^f - T_{i,n-1}^f) \quad (4.31)$$

Jak wspomniano wcześniej, w węzłach leżących na poboczniczy walca zadano stałą temperaturę T_B .

Dla każdego przejścia $t^f \rightarrow t^{f+1}$ ($f \geq 1$) układ równań (4.16), (4.19), (4.25), (4.29) i (4.31) rozwiązywany jest iteracyjnie.

4.5. Wyniki obliczeń – stała temperatura nowotworu

Rozważano naczynie krwionośne o wymiarach $R = 0.001$ m, $Z = 0.02$ m. Zewnętrzny promień obszaru tkanki i naczynia krwionośnego wynosi $R_1 = 5R$ [85]. Położenie nowotworu opisane jest przez współrzędne: $1.5R \leq r \leq 2.5R$, $1.5Z/4 \leq z \leq$

3Z/4 (rys. 4.1). Wartości parametrów wykorzystanych w obliczeniach zestawiono w tabeli 4.1.

Tabela 4.1. Wartości parametrów wykorzystane w obliczeniach [9, 62, 118]

	Symbol	Wartość	Jednostka
Temperatura początkowa	T_p	37	°C
Temperatura krwi w aorcie	T_a	37	°C
Prędkość krwi w naczyniu krwionośnym	v	0.2	m/s
Współczynnik przewodzenia ciepła (tkanka)	λ	0.5	W/(m K)
Współczynnik przewodzenia ciepła (krew)	λ_b	0.488	W/(m K)
Objętościowe ciepło właściwe (tkanka)	C	3770·4000	J/(m ³ K)
Objętościowe ciepło właściwe (krew)	C_b	3770·1060	J/(m ³ K)
Składnik metaboliczny (krew, tkanka)	Q_{metb}, Q_{met}	245	W/m ³
Współczynnik perfuzji krwi	w_b	0.5	kg/(m ³ s)
Czas relaksacji (tkanka, krew)	τ_q, τ_{qb}	3	s
Czas termalizacji (tkanka, krew)	τ_T, τ_{Tb}	1	s
Czas obserwacji	t_{ob}	5	s
Krok czasu	Δt	0.005	s

Temperatura początkowa tkanki i krwi jest równa $T_p = 37^\circ\text{C}$, taką samą temperaturę przyjęto na poboczniczy walca: $T_B = 37^\circ\text{C}$.

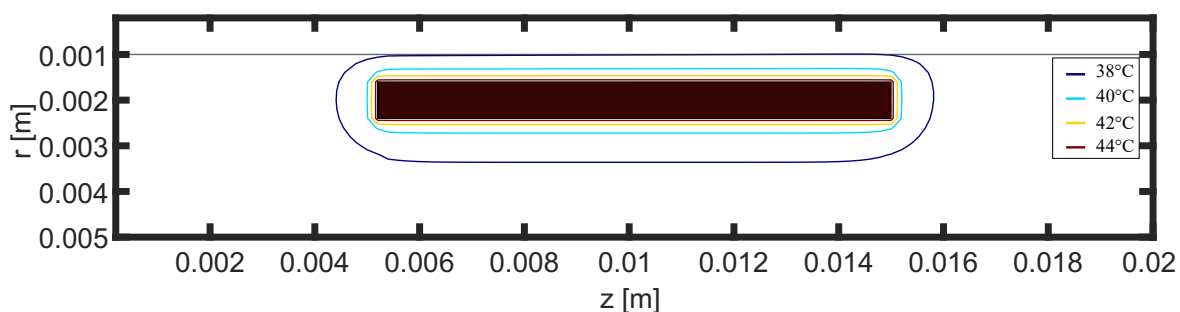
Obliczenia przeprowadzono dla siatki o wymiarach $m=50$, $n=200$. Położenie nowotworu: $m_1=15$, $m_2=25$, $n_1=50$, $n_2=150$ (rys. 4.2). Krok siatki: $h=k=0.0001$ m.

W pierwszym wariantcie obliczeń przyjęto stałą temperaturę w węzłach położonych w podobszarze nowotworu, czyli

$$T_{i,j}^f = 45^\circ\text{C}, \quad i=m_1, m_1+1, \dots, m_2, \quad j=n_1, n_1+1, \dots, n_2 \quad (4.32)$$

Ze względu na zadanie stałej temperatury w miejscu nowotworu, w równaniu (4.10) przyjęto $Q_{ext} = 0$.

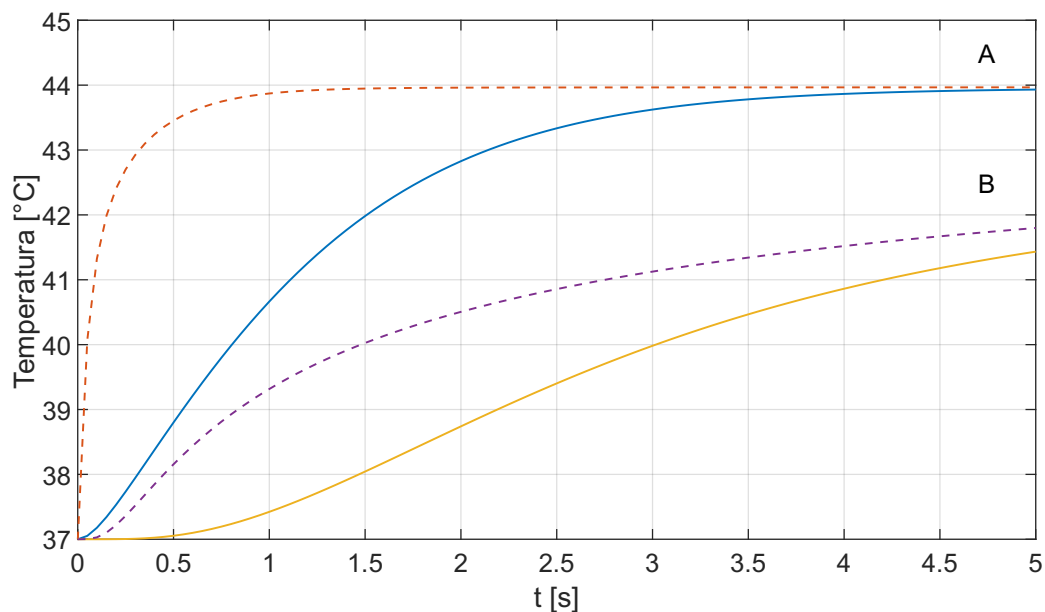
Na rysunku 4.3 pokazano położenie izoterm po czasie 5 sekund. Jak można zauważyć, krew w naczyniu krwionośnym prawie się nie nagrzewa. Rysunek 4.4 ilustruje krzywe nagrzewania w punktach A(0.0014 m, 0.01 m), B(0.003 m, 0.01 m) leżących w podobszarze tkanki. Dla porównania pokazano przebiegi krzywych przy założeniu, że czasy relaksacji i termalizacji są równe zero, tzn. rozkład temperatury w tkance z nowotworem jest opisany równaniem Pennesa, a rozkład temperatury krwi klasycznym równaniem Fouriera Kirchhoffa. Ten drugi model w skrócie będzie nazywany modelem Pennesa. Różnice w przebiegach krzywych są bardzo duże. Niższe temperatury w przypadku modelu z dwoma czasami opóźnień są spowodowane niezerowymi wartościami czasów relaksacji i termalizacji. Po osiągnięciu stanu ustalonego, co jest zrozumiałe, krzywe prawie się pokrywają (punkt A).



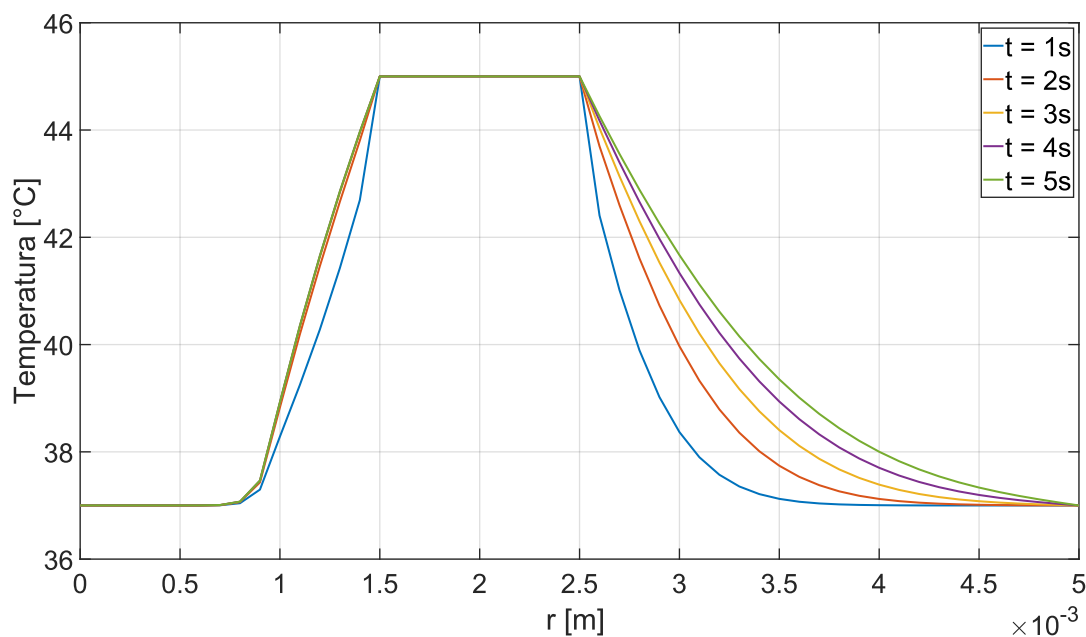
Rys. 4.3. Rozkład temperatury po 5 sekundach

Na rysunkach 4.5 i 4.6 przedstawiono rozkłady temperatur w kierunku promieniowym ($z = 0.01$ m – przekrój centralny) uzyskane odpowiednio dla modeli DPL oraz Pennesa. Jak widać, w naczyniu krwionośnym ($r < 0.001$ m) temperatura krwi wzrosła tylko w pobliżu jego ścianki. Temperatura 45°C odpowiada założonej, stałej temperaturze nowotworu. W punkcie (0.003 m, 0.01 m) w pierwszej sekundzie

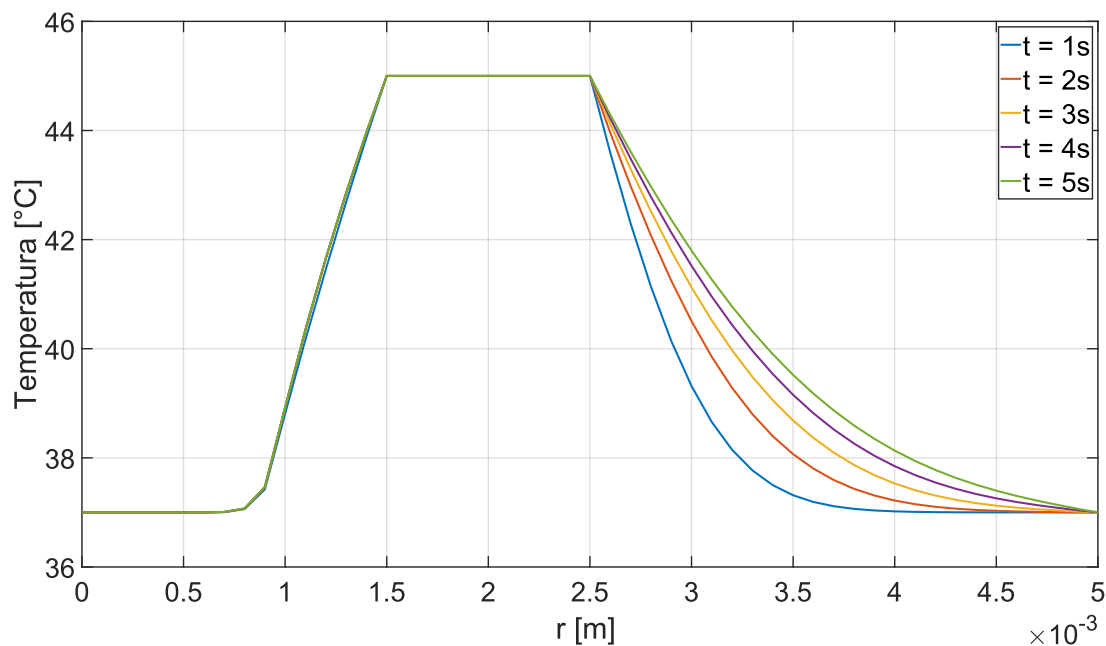
temperatura dla modelu DPL jest równa 37.8°C (rys. 4.5), natomiast dla Pennesa 39.3°C (rys. 4.6). W drugiej sekundzie temperatura wyniosła 39.3°C i 40.5°C odpowiednio dla modeli DPL i Pennesa. Różnice te maleją wraz z upływem czasu. Początkowa różnica spowodowana jest działaniem czasów opóźnień, występujących w modelu DPL. W momencie uzyskania stanu ustalonego ($t = 5$ s), rozbieżność między temperaturami jest znikoma.



Rys. 4.4. Przebieg temperatury w punktach A i B (podobszar tkanki) – linie ciągłe: model DPL, linie przerywane: model Pennesa

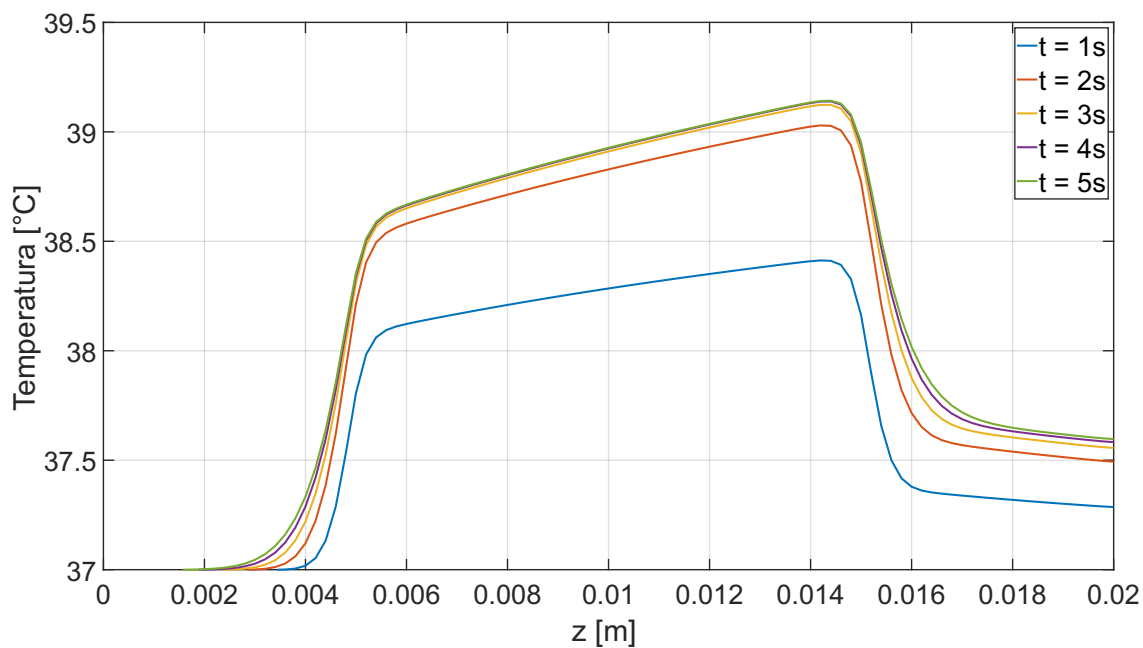


Rys. 4.5. Rozkład temperatury w kierunku promieniowym ($z=Z/2$) – model DPL



Rys. 4.6. Rozkład temperatury w kierunku promieniowym ($z=Z/2$) – model Pennesa

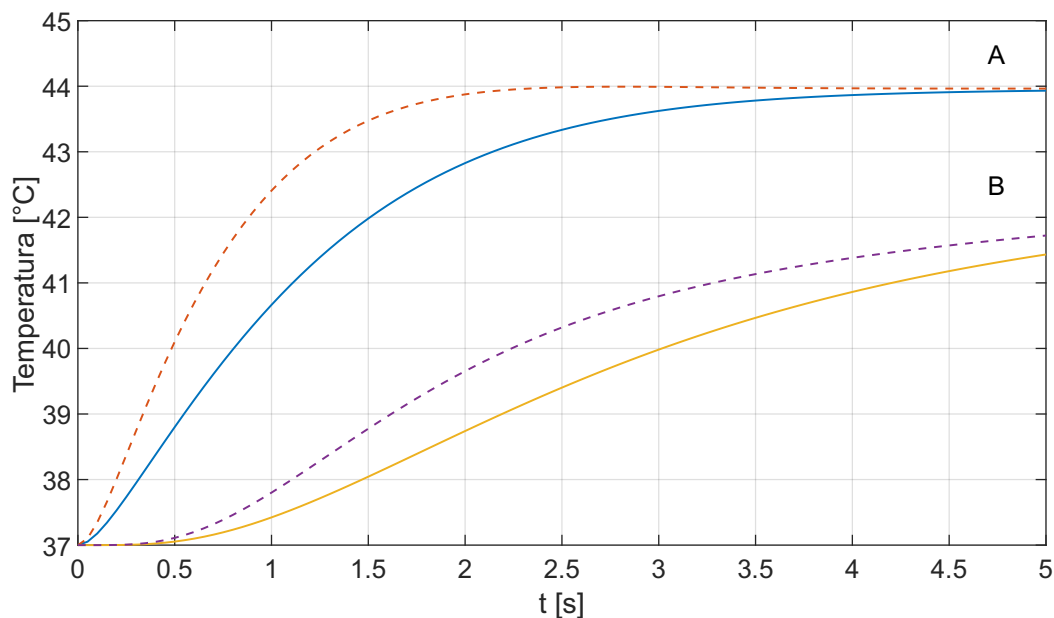
Zmiana temperatury ścianki naczynia krwionośnego (wzdłuż osi z) została przedstawiona na rysunku 4.7. Oddziaływanie wyższej temperatury nowotworu powoduje nagrzewanie podobszaru krwi w jego okolicy, lecz poza nim temperatura nie przekracza 38°C . Po pięciu sekundach otrzymano stan ustalony.



Rys. 4.7. Rozkład temperatury ścianki naczynia krwionośnego

Należy jeszcze sprawdzić, jaki wpływ na wyniki obliczeń ma zaproponowane w niniejszej pracy równanie Fouriera-Kirchhoffa z dwoma czasami opóźnień, opisujące rozkład temperatury w podobszarze krwi. W tym celu obliczenia przeprowadzono dla czasu relaksacji $\tau_q=1$ s, czasu temalizacji $\tau_T=0.5$ s (podobszar tkanki z nowotworem) oraz czasów opóźnień $\tau_{qb}=0.3$ s, $\tau_{Tb}=0.2$ s (podobszar krwi) i wyniki porównano dla tych samych czasów dla podobszaru tkanki z nowotworem i zerowych czasów dla podobszaru krwi. Na rysunku 4.8 pokazano wpływ czasów opóźnień na przebiegi temperatury. Można zauważyć, że przyjęcie niezerowych czasów opóźnień w podobszarze krwi powoduje obniżenie temperatury w rozpatrywanym obszarze.

Rysunek 4.9 ilustruje rozkład temperatury ściany naczynia krwionośnego w kierunku osiowym po pierwszej i drugiej sekundzie. Otrzymane różnice temperatur między modelami DPL i Pennesa są niewielkie, szczególnie po 5 sekundzie, gdy uzyskano stan ustalony.

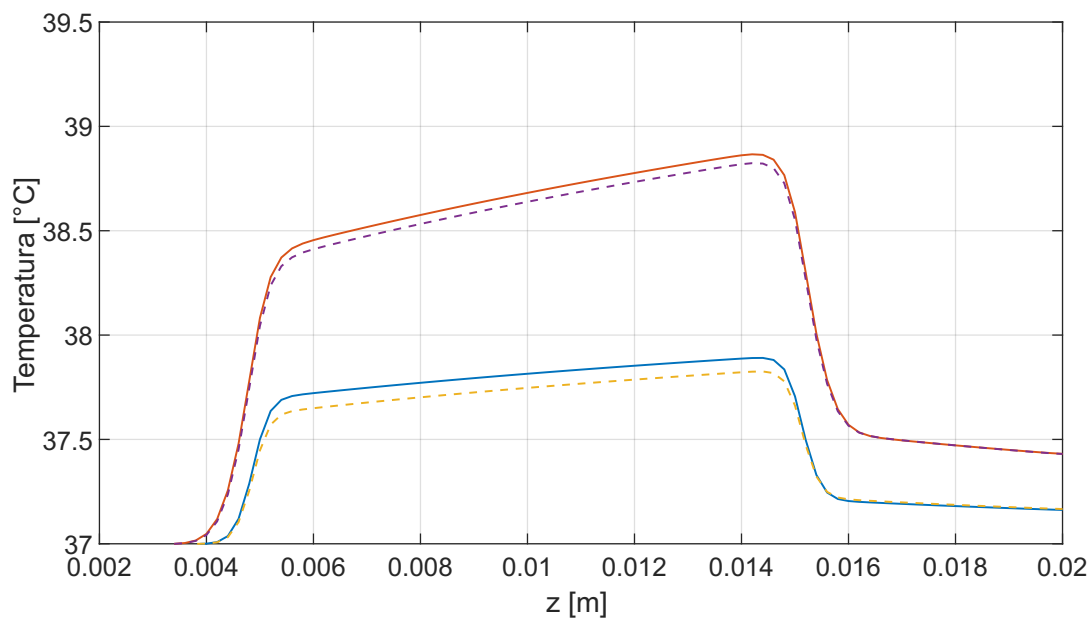


Rys. 4.8. Temperatura w punktach A i B,

linia ciągła - $\tau_q=1$ s, $\tau_T=0.5$ s, $\tau_{qb}=0.3$ s, $\tau_{Tb}=0.2$ s;

linia przerywana - $\tau_q=1$ s, $\tau_T=0.5$ s, $\tau_{qb}=0$, $\tau_{Tb}=0$

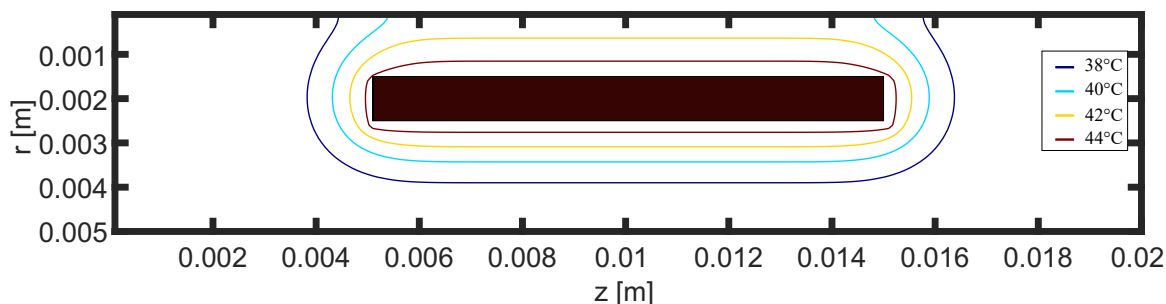
Kolejne obliczenia przeprowadzono dla tkanki biologicznej, nie uwzględniając naczyńia krwionośnego. Innymi słowy, rozpatrywano obszar tkanki miękkiej z wyróżnionym podobszarem nowotworu, który utrzymywany jest w stałej temperaturze 45°C. Wszystkie dane dotyczące wymiarów, parametrów tkanki, siatki różnicowej (rys. 4.2) są takie same jak poprzednio. Na rysunku 4.10 pokazano rozkład temperatury wyznaczony dla czasów opóźnień $\tau_{qb} = \tau_q = 3$ s, $\tau_{Tb} = \tau_T = 1$ s. Porównując rysunki 4.3 i 4.10 wyraźnie widać, że w przypadku samej tkanki nagrzany obszar jest większy i ma wyższą temperaturę. Naczynie krwionośne chroni tkankę przed wzrostem temperatury, czyli pełni rolę ochładzalnika, co potwierdzają doniesienia literaturowe np. [25, 119]. Należy więc sformułować dodatkowy wniosek, że w modelowaniu hipertermii onkologicznej nie można pominąć istotnych termicznie naczyń krwionośnych (jeśli takie występują w tkance), ponieważ przewidywane temperatury będą zawyżone.



Rys. 4.9. Temperatura ściany naczyńia krwionośnego (wzdłuż osi z) po 1 i 2s;

linia ciągła - $\tau_q = 1$ s, $\tau_T = 0.5$ s, $\tau_{qb} = 0.3$ s, $\tau_{Tb} = 0.2$ s;

linia przerywana - $\tau_q = 1$ s, $\tau_T = 0.5$ s, $\tau_{qb} = 0$, $\tau_{Tb} = 0$



Rys. 4.10. Rozkład temperatury w tkance bez naczynia krwionośnego po 5 s

4.6. Wyniki obliczeń – źródło ciepła Q_{ext}

Kolejne obliczenia przeprowadzono dla przypadku, w którym w obszarze nowotworu zadano stałą wartość funkcji źródła Q_{ext} (wzór (4.10)) i która działa przez czas t_{ext} , czyli (por. wzór (4.19))

$$(Q_{ext})_{i,j}^{f+1} = \begin{cases} Q_{ext}, & i=m_1, m_1+1, \dots, m_2, \quad j=n_1, n_1+1, \dots, n_2, \quad t \leq t_{ext} \\ 0, & t > t_{ext} \end{cases} \quad (4.33)$$

Rozpatrywane warianty obliczeń umieszczono w tabeli 4.2. Jak można zauważyć, iloczyn Q_{ext} i t_{ext} nie zmienia się i wynosi $Q_{ext} \cdot t_{ext} = 240 \text{ MWs/m}^3$.

Tabela 4.2. Parametry funkcji źródła Q_{ext}

	Gęstość mocy Q_{ext} [MW/m ³]	Czas nagrzewania t_{ext} [s]
Wariant 1	120	2
Wariant 2	60	4
Wariant 3	30	8
Wariant 4	20	12

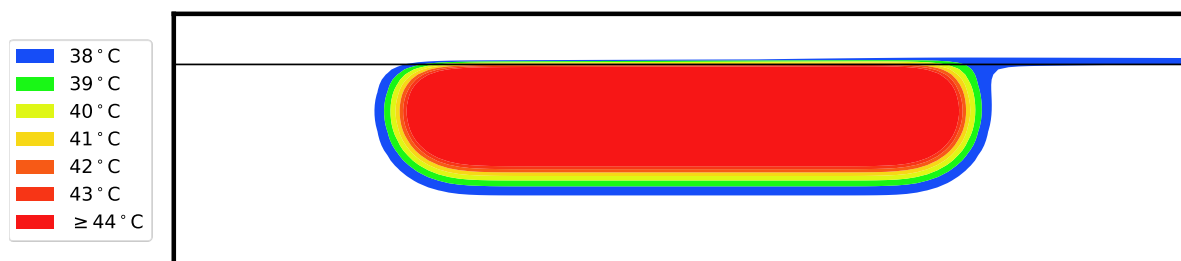
Obliczenia przeprowadzono dla danych zawartych w tabeli 4.1, z dokładnością 10^{-7} , natomiast czas obserwacji wyniósł 20 s. Wybór tej dokładności wyjaśniony będzie w dalszej części rozdziału. Stopień zniszczenia nowotworu został oszacowany na podstawie całki Arrheniusa (wzór (2.33)), którą obliczono przyjmując

$P = 3.1 \cdot 10^{98} \text{ 1/s}$, $E = 6.28 \cdot 10^5 \text{ J/mol}$ [117, 118]. Najwyższe temperatury w środkowym punkcie nowotworu oraz czas ich osiągnięcia zestawiono w tabeli 4.3.

Tabela 4.3. Maksymalne temperatury

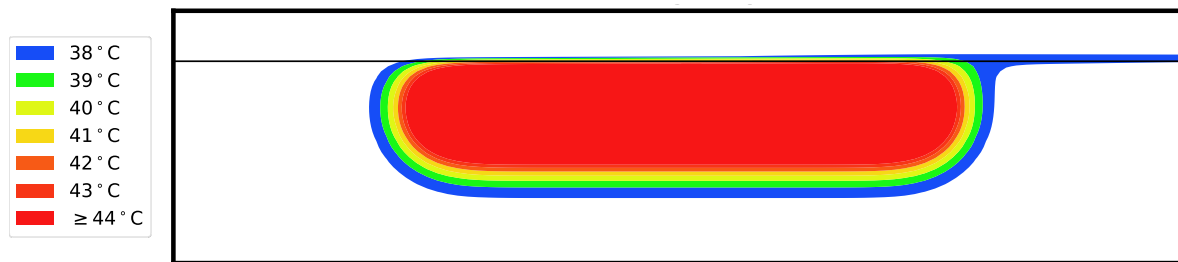
	Temperatura [°C]	Czas osiągnięcia [s]
Wariant 1	65.6375	4.575
Wariant 2	64.6605	5.913
Wariant 3	61.7229	9.0975
Wariant 4	57.4498	12.417

Rysunki 4.11–4.14 przedstawiają izotermy w chwili osiągnięcia najwyższej wartości temperatury (tabela 4.3). Na poniższych rysunkach zauważalny jest charakterystyczny niebieski pas, oznaczający strefę o temperaturze 38°C. Wspomniany obszar jest wynikiem nagrzania krwi oraz rozprawdzeniem ciepła wzdłuż ścianki naczynia. Co ciekawe, największy obszar wysokich temperatur otrzymano w ostatnim wariacie (rys. 4.14). Najwyższa temperatura w tym przypadku wyniosła 57.4498°C (tab. 4.2), a dłuższy czas ekspozycji przyczynił się do nagrzania większej objętości tkanki.



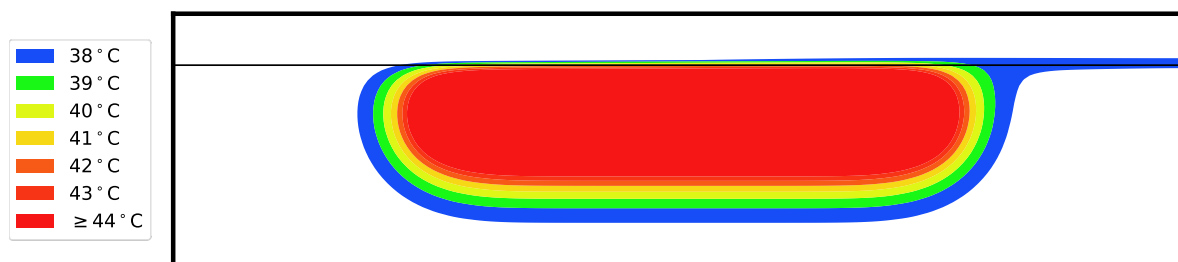
Rys. 4.11. Rozkład temperatury w obszarze. Wariant 1:

$$Q_{ext} = 120 \text{ MW/m}^3, t_{ext} = 2 \text{ s}$$



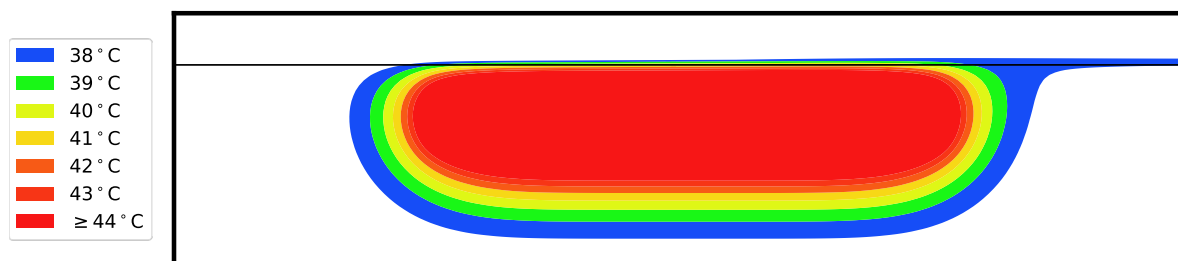
Rys. 4.12. Rozkład temperatury w obszarze. Wariant 2:

$$Q_{ext} = 60 \text{ MW/m}^3, t_{ext} = 4 \text{ s}$$



Rys. 4.13. Rozkład temperatury w obszarze. Wariant 3:

$$Q_{ext} = 30 \text{ MW/m}^3, t_{ext} = 8 \text{ s}$$

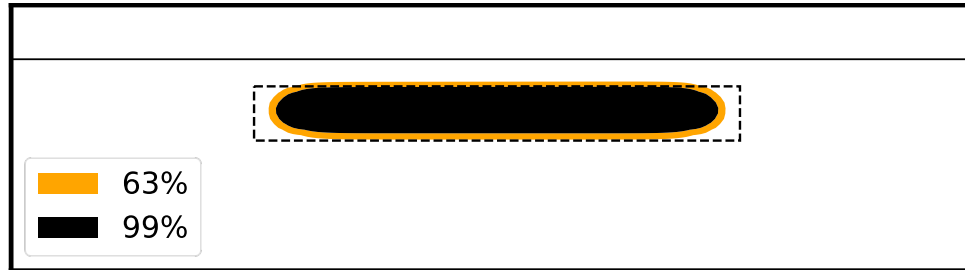


Rys. 4.14. Rozkład temperatury w obszarze. Wariant 4:

$$Q_{ext} = 20 \text{ MW/m}^3, t_{ext} = 12 \text{ s}$$

Rozkłady całki Arrheniusa przedstawiono na rysunkach 4.15 – 4.18. Linia przerywaną zaznaczono obszar nowotworu, który docelowo miał zostać zniszczony. Analizując poniższe rozkłady można zauważyć, że wraz z wydłużeniem czasu nagrzewania, maleje objętość zniszczonego nowotworu. Podobne rozkłady całki Arrheniusa uzyskano w pierwszym (rys. 4.15) i drugim (rys. 4.16) wariacie nagrzewania. Najmniej satysfakcjonujący wynik uzyskano dla $Q_{ext} = 20 \text{ MW/m}^3$, $t_{ext} = 12 \text{ s}$ (rys. 4.18) – w tym przypadku nowotwór nie uległ destrukcji. Podsumowując,

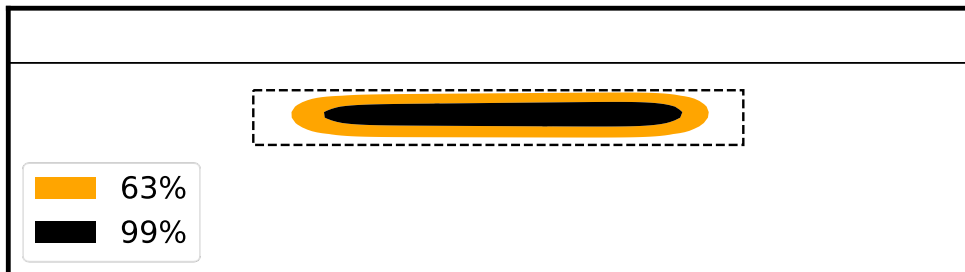
najbardziej korzystnym wariantem jest krótki czas nagrzewania t_{ext} i duża gęstość mocy Q_{ext} .



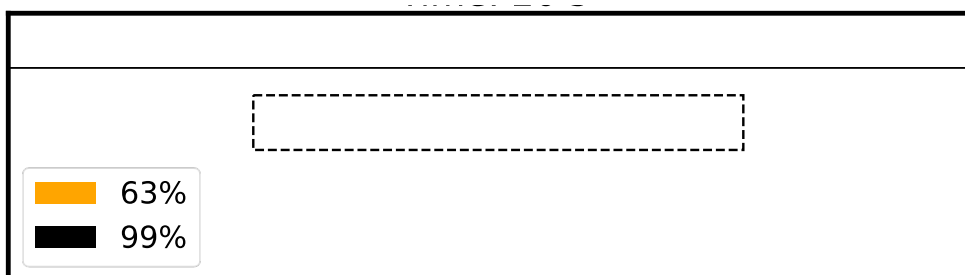
Rys. 4.15. Rozkład całki Arrheniusa. Wariant 1: $Q_{ext} = 120 \text{ MW/m}^3$, $t_{ext} = 2 \text{ s}$



Rys. 4.16. Rozkład całki Arrheniusa. Wariant 2: $Q_{ext} = 60 \text{ MW/m}^3$, $t_{ext} = 4 \text{ s}$

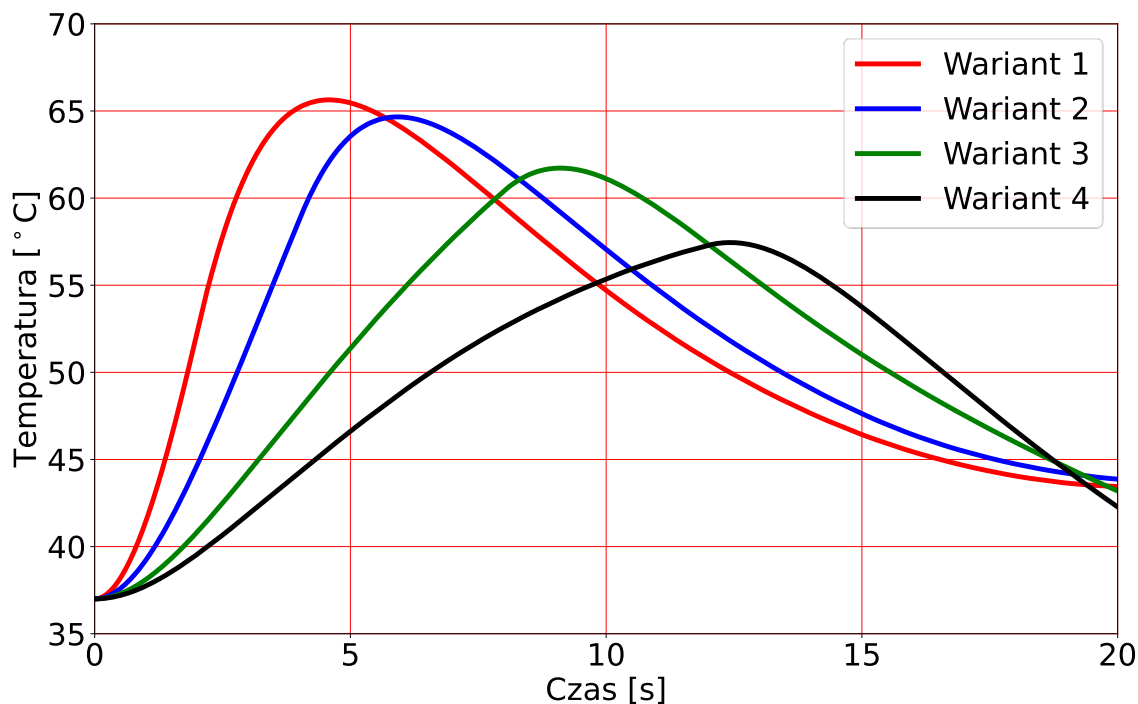


Rys. 4.17. Rozkład całki Arrheniusa. Wariant 3: $Q_{ext} = 30 \text{ MW/m}^3$, $t_{ext} = 8 \text{ s}$



Rys. 4.18. Rozkład całki Arrheniusa. Wariant 4: $Q_{ext} = 20 \text{ MW/m}^3$, $t_{ext} = 12 \text{ s}$

Na rysunku 4.19 pokazano przebiegi temperatury w centralnym punkcie nowotworu. W przypadku krótkiego czasu nagrzewania temperatura rośnie szybciej i osiąga większe wartości w porównaniu do długiego czasu nagrzewania.



Rys. 4.19. Przebiegi temperatury w centralnym punkcie nowotworu

4.7. Badanie dokładności przeprowadzonych obliczeń

Obliczenia numeryczne obarczone są między innymi błędem wynikającym z przyjętej metody rozwiązania układu równań różniczkowych. W przypadku metody różnic skończonych błąd ten jest związany z przyjętą siatką różnicową oraz założonym krokiem czasu. W obliczeniach omawianych w rozdziale trzecim wykazano znaczący wpływ gęstości siatki na otrzymywane temperatury. W przypadku stosowania jawnego schematu różnic skończonych wartość kroku czasu można łatwo oszacować korzystając z kryterium stabilności [89] i jest on stosunkowo mały. Schemat niejawny metody różnic skończonych, który jest schematem bezwarunkowo stabilnym, dopuszcza przyjęcie większych wartości kroku czasu. W przypadku zadań 2D i 3D (a tutaj rozpatrywano problem osiowo-symetryczny)

schemat ten wymaga dodatkowo zastosowania metody iteracyjnej rozwiązywania układu równań algebraicznych. W niniejszej pracy, jak wspomniano wcześniej, układ równań (4.16), (4.19), (4.25), (4.29), (4.31) rozwiązywano za pomocą iteracyjnej metody Gaussa-Seidla.

Metoda Gaussa-Seidla, jak każda metoda iteracyjna, wymaga przyjęcia tzw. kryterium zatrzymania obliczeń, czyli takiej wartości ε , dla której

$$\left| (T_{i,j}^f)^k - (T_{i,j}^f)^{k-1} \right| \leq \varepsilon.$$

Dobór odpowiedniej dokładności iteracyjnego rozwiązywania układu równań algebraicznych często oparty jest na metodzie *a priori*, wynikającej z wcześniejszego doświadczenia. Logiczne wydaje się dobieranie dokładności jak najbliższej zeru, lecz ze względu na ograniczenia mocy obliczeniowej komputera, zbyt mała wartość może znacząco wpłynąć na czas obliczeń i błędy zaokrągleń. W niniejszej pracy wszystkie układy równań rozwiązywano metodą iteracyjną, w związku z tym zdecydowano się przeprowadzić badanie mające na celu określenie optymalnej dokładności obliczeń przy zachowaniu stosunkowo krótkiego czasu obliczeń.

Obliczenia przeprowadzono na komputerze o następującej specyfikacji:

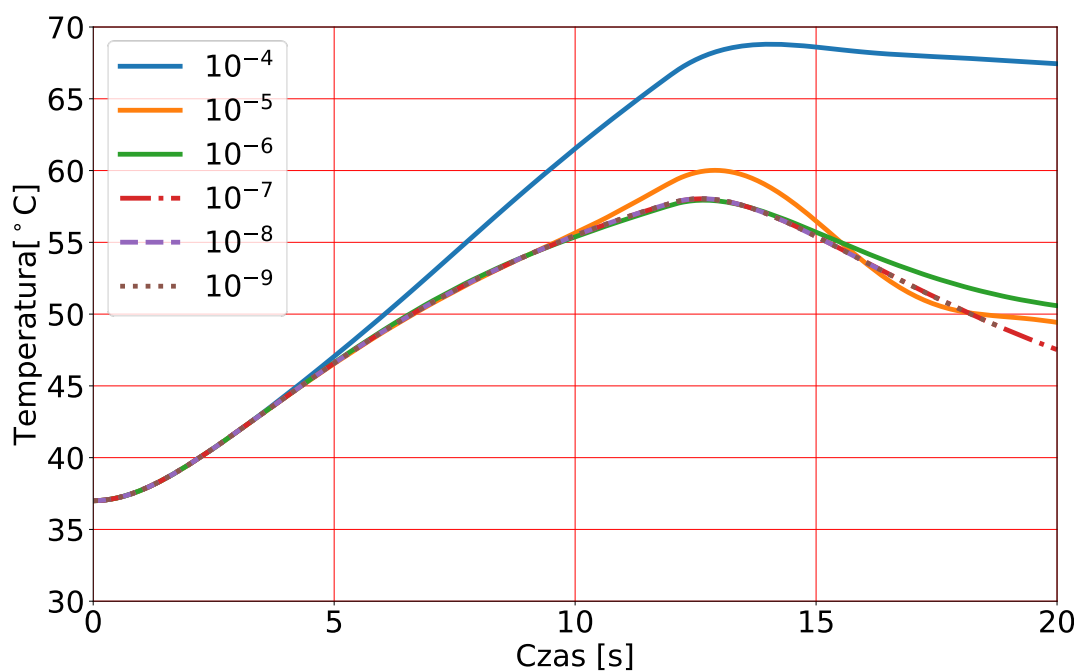
- Procesor: AMD Ryzen 5 3600 6-core
- Pamięć RAM: 16 GB
- Karta grafiki: Nvidia RTX 2070 SUPER

Przyjęto siedem różnych wartości ε , a obliczenia dotyczą czwartego wariantu nagrzewania, czyli $Q_{ext} = 20 \text{ MW/m}^3$ oraz $t_{ext} = 12 \text{ s}$. Wyniki wraz z błędem względnym zestawiono w tabeli 4.4. Za wartość dokładną posłużyły temperatury otrzymane dla założonej dokładności 10^{-9} . Przebiegi temperatury dla wskazanych dokładności przedstawiono na rysunku 4.20. Temperaturę dla dokładności 10^{-3} pominięto na wykresie, ze względu na brak zbieżności wyników w kolejnych iteracjach.

Tabela 4.4. Porównanie błędu bezwzględnego w punkcie (0.002 m, 0.01m), $t = 20$ s

Dokładność	Czas obliczeń [s]	Temperatura [°C]	Błąd względny [%]
10^{-3}	–	Brak zbieżności	–
10^{-4}	4156	67.4418	41.81
10^{-5}	5262	49.4229	3.92
10^{-6}	10007	50.5843	6.36
10^{-7}	11310	47.5249	0.0069
10^{-8}	13717	47.5539	0.00008
10^{-9}	17160	47.5577	–

Wyniki obarczone największym błędem otrzymano dla dokładności 10^{-4} . Jak można zauważyć na rysunku 4.20, temperatura w tym przypadku rośnie do ok. dwunastej sekundy i utrzymuje się na podobnym poziomie do końca czasu obserwacji. Temperatury dla dokładności 10^{-5} oraz 10^{-6} również cechują się dużym błędem, widocznym szczególnie w końcowej fazie obliczeń. Najbardziej satysfakcjonujące wyniki otrzymano dla dokładności większych od 10^{-7} .



Rys. 4.20. Przebieg temperatury w punkcie (0.002 m, 0.01m) dla różnej dokładności obliczeń

W przeprowadzonej analizie wykazano, że przyjęta w niniejszej pracy dokładność obliczeń 10^{-8} gwarantuje wyniki obarczone błędem poniżej 0.01%. W przypadku chęci skrócenia czasu obliczeń, możliwe jest zmniejszenie dokładności do 10^{-7} , gdyż zmiana ta nie wpłynie znacząco na otrzymanywane temperatury.

4.8. Podsumowanie

Rozpatrywano istotnie termicznie naczynie krwionośne otoczone tkanką, w której znajduje się nowotwór. Problem opisano dwoma równaniami, a mianowicie równaniem Fouriera Kirchhoffa z czasami opóźnień (podobszar krwi) i równaniem DPL (podobszar tkanki). Założono stałą temperaturę początkową obu podobszarów. Na ścianie naczynia krwionośnego przyjęto warunek idealnego kontaktu, a na powierzchni zamykającej obszar (pobocznicą walca) założono stałą temperaturę. Na powierzchniach $z = 0$ oraz $z = Z$ przyjęto zerowy strumień ciepła.

Obliczenia przeprowadzono z użyciem własnego programu, który bazuje na niejawnym schemacie metody różnic skończonych. W pierwszym wariantcie założono stałą temperaturę nowotworu 45°C , a w drugim przyjmowano różne wartości gęstości mocy Q_{ext} i czasy nagrzewania t_{ext} . Stwierdzono, że najbardziej korzystnym wariantem destrukcji nowotworu jest krótki czas nagrzewania t_{ext} i duża gęstość mocy Q_{ext} . Wykazano również, że w modelowaniu hipertermii onkologicznej nie można pominąć istotnych termicznie naczyń krwionośnych.

W celu zweryfikowania poprawności wyników, porównano temperatury otrzymane dla różnego stopnia założonej dokładności rozwiązania. W analizowanym przypadku wykazano, że przy iteracyjnym rozwiązaniu układu równań zalecane jest wykonanie obliczeń dla dokładności co najmniej 10^{-7} .

5. Modelowanie destrukcji nowotworu za pomocą wiązki lasera

5.1. Wprowadzenie

W rozdziałach trzecim i czwartym przedstawiono metody modelowania hipertermii bazujące na równaniu (równaniach) z dwoma czasami opóźnień. Nagrzewanie tkanki symulowano poprzez przyjęcie odpowiedniej wartości brzegowego strumienia ciepła albo składnika źródłowego występującego w równaniu z dwoma czasami opóźnień. Innymi słowy, nie wnukano, w jaki sposób ciepło jest dostarczane do obszaru tkanki biologicznej zaatakowanej nowotworem.

W niniejszym rozdziale dokonano analizy stopnia destrukcji nowotworu za pomocą wiązki laserowej. Zabiegi niszczenia tkanki nowotworowej z wykorzystaniem wiązki lasera, znajdują zastosowanie np. przy usuwaniu zmian onkologicznych w wątrobie za pomocą metody laparoskopowej [26]. Proces ten można zamodelować za pomocą wspomnianego wielokrotnie równania z dwoma czasami opóźnień. W tym przypadku równanie to uzupełnia się składnikiem źródłowym uwzględniającym oddziaływanie lasera na tkankę biologiczną. Aby wyznaczyć ten składnik należy wybrać odpowiedni model matematyczny opisujący propagację światła w tkankach biologicznych [8, 30, 53, 99, 127, 134, 135]. Takim modelem jest równanie transportu (transferu) promieniowania (ang. *radiative transport equation*) [48, 95]. W niektórych przypadkach możliwe jest przybliżenie równania transportu promieniowania równaniem dyfuzji optycznej [31, 32, 33, 34, 38, 45, 59, 63]. Ponieważ w tkankach

miękkich dla długości fal pomiędzy 650 a 1300 nm rozpraszanie dominuje nad pochłanianiem, więc w pracy zastosowano równanie dyfuzji optycznej.

W literaturze można znaleźć wiele artykułów poświęconych modelowaniu oddziaływań lasera na tkanki biologiczne. Zdecydowana większość z nich dotyczy zastosowania równania Pennesa sprzężonego z równaniem transportu promieniowania lub z równaniem dyfuzji optycznej np. [31, 33, 34, 59, 63, 58]. Stosunkowo rzadko pojawiają się artykuły, w których wykorzystuje się równanie z dwoma czasami opóźnień [3, 31, 57, 87, 144, 145, 146]. Ponadto, najczęściej przyjmuje się stałe parametry termofizyczne i optyczne tkanek biologicznych.

W niniejszej pracy do modelowania oddziaływań lasera na tkanki biologiczne zastosowano równanie z dwoma czasami opóźnień sprzężone z równaniem dyfuzji optycznej oraz uwzględniono zmienne wraz z temperaturą parametry termofizyczne tkanki i zmienne wraz z całką Arrheniusa parametry optyczne tkanki biologicznej.

5.2. Funkcja źródła związana z działaniem lasera

Jak wspomniano wcześniej, w przypadku silnie rozpraszających tkanek (a takimi są tkanki miękkie tutaj rozpatrywane) nagrzewanie laserem jest opisane poprzez wewnętrzny składnik źródłowy Q_{ext} , występujący w równaniu z dwoma czasami opóźnień (por. równanie 3.1)), a na nagrzewanej powierzchni przyjmuje się zerowy strumień ciepła [3, 87].

Rozpatrywano osiowo-symetryczny fragment tkanki (por. rys. 3.1) poddany działaniu lasera. Składnik źródłowy $Q_{ext} = Q_{ext}(r, z, t)$ ma następującą postać

$$Q_{ext}(r, z, t) = \mu_a \phi(r, z) p(t) \quad (5.1)$$

gdzie μ_a jest współczynnikiem absorpcji, $\phi(r, z)$ jest całkowitą fluencją („dawką”) światła oraz $p(t)$ jest równe 1, jeśli laser jest włączony i 0, jeśli laser jest wyłączony.

Całkowita fluencja światła $\phi(r, z)$ jest sumą części skolimowanej $\phi_c(r, z)$ i części rozproszonej $\phi_d(r, z)$ [32, 38, 53, 58, 87, 134]

$$\phi(r, z) = \phi_c(r, z) + \phi_d(r, z) \quad (5.2)$$

W przypadku tkanek miękkich, część rozproszoną $\phi_d(r, z)$ całkowitej fluencji światła można wyznaczyć rozwiązując równanie dyfuzji optycznej dla stanu ustalonego

$$(r, z) \in \Omega: \operatorname{div}[D \operatorname{grad} \phi_d(r, z)] - \mu_a \phi_d(r, z) + \mu'_s \phi_c(r, z) = 0 \quad (5.3)$$

gdzie

$$D = \frac{1}{3[\mu_a + (1-g)\mu_s]} \quad (5.4)$$

oraz D oznacza współczynnik dyfuzji optycznej, $\mu'_s = (1-g)\mu_s$ jest efektywnym współczynnikiem rozpraszania, przy czym μ_s jest współczynnikiem rozpraszania, natomiast g jest współczynnikiem anizotropii.

Równanie (5.3) uzupełnia się warunkami brzegowymi

$$\begin{aligned} (r, z) \in \Gamma: \quad -D \mathbf{n} \cdot \operatorname{grad} \phi_d(r, z) &= \frac{\phi_d(r, z)}{2} \\ (r, z) \in \Gamma_0: \quad -D \mathbf{n} \cdot \operatorname{grad} \phi_d(r, z) &= 0 \end{aligned} \quad (5.5)$$

gdzie Γ_0 oznacza oś walca i Γ powierzchnię zewnętrzną walca.

Część skolimowaną $\phi_c(r, z)$ wyznacza się z zależności [39]

$$\phi_c(r, z) = I_0 \exp(-\mu'_t z) \exp\left(-\frac{r^2}{r_D^2}\right) \quad (5.6)$$

gdzie I_0 [W/m²] jest irradancją powierzchniową lasera, r_D oznacza promień wiązki laserowej oraz μ'_t [1/m] jest współczynnikiem tłumienia

$$\mu'_t = \mu_a + \mu'_s \quad (5.7)$$

Należy podkreślić, że parametry optyczne tkanki są zależne od stopnia jej uszkodzenia, którego miarą jest całka Arrheniusa. Tak więc

$$\begin{aligned} \mu_a &= \mu_a(\psi) = \exp(-\psi)\mu_{a,n} + [1 - \exp(-\psi)]\mu_{a,c} \\ \mu_s &= \mu_s(\psi) = \exp(-\psi)\mu_{s,n} + [1 - \exp(-\psi)]\mu_{s,c} \\ g &= g(\psi) = \exp(-\psi)g_n + [1 - \exp(-\psi)]g_c \end{aligned} \quad (5.8)$$

gdzie indeksy n oraz c oznaczają odpowiednio tkankę w stanie naturalnym i skoagulowanym.

W równaniu (5.3):

$$\operatorname{div}(D\operatorname{grad}) = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r D \frac{\partial \phi_d}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(D \frac{\partial \phi_d}{\partial z} \right) \quad (5.9)$$

Wyznaczając odpowiednie pochodne otrzymuje się

$$\begin{aligned} \operatorname{div}(D\operatorname{grad}) &= \frac{1}{r} D \frac{\partial \phi_d}{\partial r} + \frac{\partial}{\partial r} \left(D \frac{\partial \phi_d}{\partial r} \right) + \frac{\partial D}{\partial z} \frac{\partial \phi_d}{\partial z} + D \frac{\partial^2 \phi_d}{\partial z^2} = \\ &= \frac{1}{r} D \frac{\partial \phi_d}{\partial r} + \frac{\partial D}{\partial r} \frac{\partial \phi_d}{\partial r} + D \frac{\partial^2 \phi_d}{\partial r^2} + \frac{\partial D}{\partial z} \frac{\partial \phi_d}{\partial z} + D \frac{\partial^2 \phi_d}{\partial z^2} = \\ &= \frac{1}{r} D \frac{\partial \phi_d}{\partial r} + D \left(\frac{\partial^2 \phi_d}{\partial r^2} + \frac{\partial^2 \phi_d}{\partial z^2} \right) + \frac{\partial D}{\partial r} \frac{\partial \phi_d}{\partial r} + \frac{\partial D}{\partial z} \frac{\partial \phi_d}{\partial z} \end{aligned} \quad (5.10)$$

Z matematycznego punktu widzenia, współczynnik dyfuzji jest funkcją trzech zmiennych μ_a , μ_s oraz g , te trzy zmienne są zależne od całki Arrheniusa (2.33), całka Arrheniusa jest zależna od temperatury, a temperatura od współrzędnych i czasu. W związku z tym można napisać

$$\begin{aligned} \frac{\partial D}{\partial r} &= \frac{\partial D}{\partial \mu_a} \frac{\partial \mu_a}{\partial \psi} \frac{\partial \psi}{\partial T} \frac{\partial T}{\partial r} + \frac{\partial D}{\partial \mu_s} \frac{\partial \mu_s}{\partial \psi} \frac{\partial \psi}{\partial T} \frac{\partial T}{\partial r} + \frac{\partial D}{\partial g} \frac{\partial g}{\partial \psi} \frac{\partial \psi}{\partial T} \frac{\partial T}{\partial r} = \\ &= \left(\frac{\partial D}{\partial \mu_a} \frac{\partial \mu_a}{\partial \psi} + \frac{\partial D}{\partial \mu_s} \frac{\partial \mu_s}{\partial \psi} + \frac{\partial D}{\partial g} \frac{\partial g}{\partial \psi} \right) \frac{\partial \psi}{\partial T} \frac{\partial T}{\partial r} = P \frac{\partial T}{\partial r} \end{aligned} \quad (5.11)$$

Analogicznie

$$\frac{\partial D}{\partial z} = \left(\frac{\partial D}{\partial \mu_a} \frac{\partial \mu_a}{\partial \psi} + \frac{\partial D}{\partial \mu_s} \frac{\partial \mu_s}{\partial \psi} + \frac{\partial D}{\partial g} \frac{\partial g}{\partial \psi} \right) \frac{\partial \psi}{\partial T} \frac{\partial T}{\partial z} = P \frac{\partial T}{\partial z} \quad (5.12)$$

gdzie

$$P = \left(\frac{\partial D}{\partial \mu_a} \frac{\partial \mu_a}{\partial \psi} + \frac{\partial D}{\partial \mu_s} \frac{\partial \mu_s}{\partial \psi} + \frac{\partial D}{\partial g} \frac{\partial g}{\partial \psi} \right) \frac{\partial \psi}{\partial T} \quad (5.13)$$

Występujące w powyższych zależnościach pochodne można wyznaczyć analitycznie, czyli

$$\frac{\partial \psi}{\partial T} = A \int_0^{t^f} \frac{E}{R_g T^2} \exp\left(-\frac{E}{R_g T}\right) dt \quad (5.14)$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial D}{\partial \mu_a} &= -\frac{3}{9[\mu_a + (1-g)\mu_s]^2} \\ \frac{\partial D}{\partial \mu_s} &= -\frac{3(1-g)}{9[\mu_a + (1-g)\mu_s]^2} \\ \frac{\partial D}{\partial g} &= \frac{3\mu_s}{9[\mu_a + (1-g)\mu_s]^2}\end{aligned}\quad (5.15)$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial \mu_a}{\partial \psi} &= -\exp(-\psi)\mu_{a,n} + \exp(-\psi)\mu_{a,c} \\ \frac{\partial \mu_s}{\partial \psi} &= -\exp(-\psi)\mu_{s,n} + \exp(-\psi)\mu_{s,c} \\ \frac{\partial g}{\partial \psi} &= -\exp(-\psi)g_n + \exp(-\psi)g_c\end{aligned}\quad (5.16)$$

Ostatecznie równanie (5.3) można zapisać następująco

$$\frac{1}{r}D\frac{\partial \phi_d}{\partial r} + D\left(\frac{\partial^2 \phi_d}{\partial r^2} + \frac{\partial^2 \phi_d}{\partial z^2}\right) + P\left(\frac{\partial T}{\partial r}\frac{\partial \phi_d}{\partial r} + \frac{\partial T}{\partial z}\frac{\partial \phi_d}{\partial z}\right) - \mu_a \phi_d + \mu'_s \phi_c = 0 \quad (5.17)$$

Jak można zauważyć, w przypadku zmiennych parametrów optycznych tkanki, równanie dyfuzji optycznej jest sprzężone z równaniem z dwoma czasami opóźnień, ponieważ aby je rozwiązać, należy znać rozkład temperatury w rozważanym obszarze. W związku z tym, jest ono rozwiązywane w każdej pętli czasowej.

Dla stałych parametrów optycznych równanie (5.17) ma postać

$$\frac{1}{r}D\frac{\partial \phi_d}{\partial r} + D\left(\frac{\partial^2 \phi_d}{\partial r^2} + \frac{\partial^2 \phi_d}{\partial z^2}\right) - \mu_a \phi_d + \mu'_s \phi_c = 0 \quad (5.18)$$

i nie jest sprzężone z polem temperatury. W tym przypadku wystarczy je rozwiązać raz przed pętlą czasową, związaną z rozwiązywaniem równania z dwoma czasami opóźnień.

5.3. Metoda rozwiązania równania dyfuzji optycznej

Równanie dyfuzji optycznej (5.17) rozwiązano za pomocą metody różnic skończonych. Dla węzłów wewnętrznych (i, j) , $i=1, 2, \dots, m-1$, $j=1, 2, \dots, n-1$ (rys. 3.2) zaproponowano następującą aproksymację różnicową tego równania

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{r_{i,j}} D_{i,j}^f \frac{\phi_{d,i+1,j}^f - \phi_{d,i-1,j}^f}{2h} + D_{i,j}^f \frac{\phi_{d,i-1,j}^f - 2\phi_{d,i,j}^f + \phi_{d,i+1,j}^f}{h^2} + \\
& D_{i,j}^f \frac{\phi_{d,i,j-1}^f - 2\phi_{d,i,j}^f + \phi_{d,i,j+1}^f}{h^2} + P_{i,j}^f \frac{T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f}{2h} \frac{\phi_{d,i+1,j}^f - \phi_{d,i-1,j}^f}{2h} + \\
& P_{i,j}^f \frac{T_{i,j+1}^f - T_{i,j-1}^f}{2h} \frac{\phi_{d,i,j+1}^f - \phi_{d,i,j-1}^f}{2h} - \mu_{a,i,j}^f \phi_{d,i,j}^f + \mu_{s,i,j}^f \phi_{c,i,j} = 0
\end{aligned} \tag{5.19}$$

czyli

$$\begin{aligned}
\phi_{d,i,j}^f &= \frac{1}{r_{i,j}} D_{i,j}^f \frac{\phi_{d,i+1,j}^f - \phi_{d,i-1,j}^f}{2hG_{i,j}^f} + D_{i,j}^f \frac{\phi_{d,i-1,j}^f + \phi_{d,i+1,j}^f + \phi_{d,i,j-1}^f + \phi_{d,i,j+1}^f}{h^2G_{i,j}^f} + \\
& P_{i,j}^f \frac{T_{i+1,j}^f - T_{i-1,j}^f}{2hG_{i,j}^f} \frac{\phi_{d,i+1,j}^f - \phi_{d,i-1,j}^f}{2h} + P_{i,j}^f \frac{T_{i,j+1}^f - T_{i,j-1}^f}{2hG_{i,j}^f} \frac{\phi_{d,i,j+1}^f - \phi_{d,i,j-1}^f}{2h} + \frac{\mu_{s,i,j}^f}{G_{i,j}^f} \phi_{c,i,j}
\end{aligned} \tag{5.20}$$

gdzie

$$G_{i,j}^f = 4 \frac{D_{i,j}^f}{h^2} + \mu_{a,i,j}^f \tag{5.21}$$

Należy jeszcze przedstawić sposób aproksymacji warunków brzegowych (5.5).

Dla $j = 0$ ($i=1, 2, \dots, m-1$) otrzymuje się

$$D_{i,j}^f \frac{\phi_{d,i,j+1}^f - \phi_{d,i,j}^f}{h} = \frac{\phi_{d,i,j}^f}{2} \tag{5.22}$$

stąd

$$\phi_{d,i,j}^f = \frac{2D_{i,j}^f}{2D_{i,j}^f + h} \phi_{d,i,j+1}^f \tag{5.23}$$

Dla $j = n$ ($i=1, 2, \dots, m-1$):

$$-D_{i,j}^f \frac{\phi_{d,i,j}^f - \phi_{d,i,j-1}^f}{h} = \frac{\phi_{d,i,j}^f}{2} \tag{5.24}$$

stąd

$$\phi_{d,i,j}^f = \frac{2D_{i,j}^f}{2D_{i,j}^f + h} \phi_{d,i,j-1}^f \tag{5.25}$$

Dla $i = 0$ ($j=1, 2, \dots, n-1$) – oś symetrii:

$$\phi_{d,i,j}^f = \phi_{d,i+1,j}^f \tag{5.26}$$

Dla $i = m$ ($j=1, 2, \dots, n-1$):

$$-D_{i,j}^f \frac{\phi_{d,i,j}^f - \phi_{d,i-1,j}^f}{h} = \frac{\phi_{d,i,j}^f}{2} \quad (5.27)$$

stąd

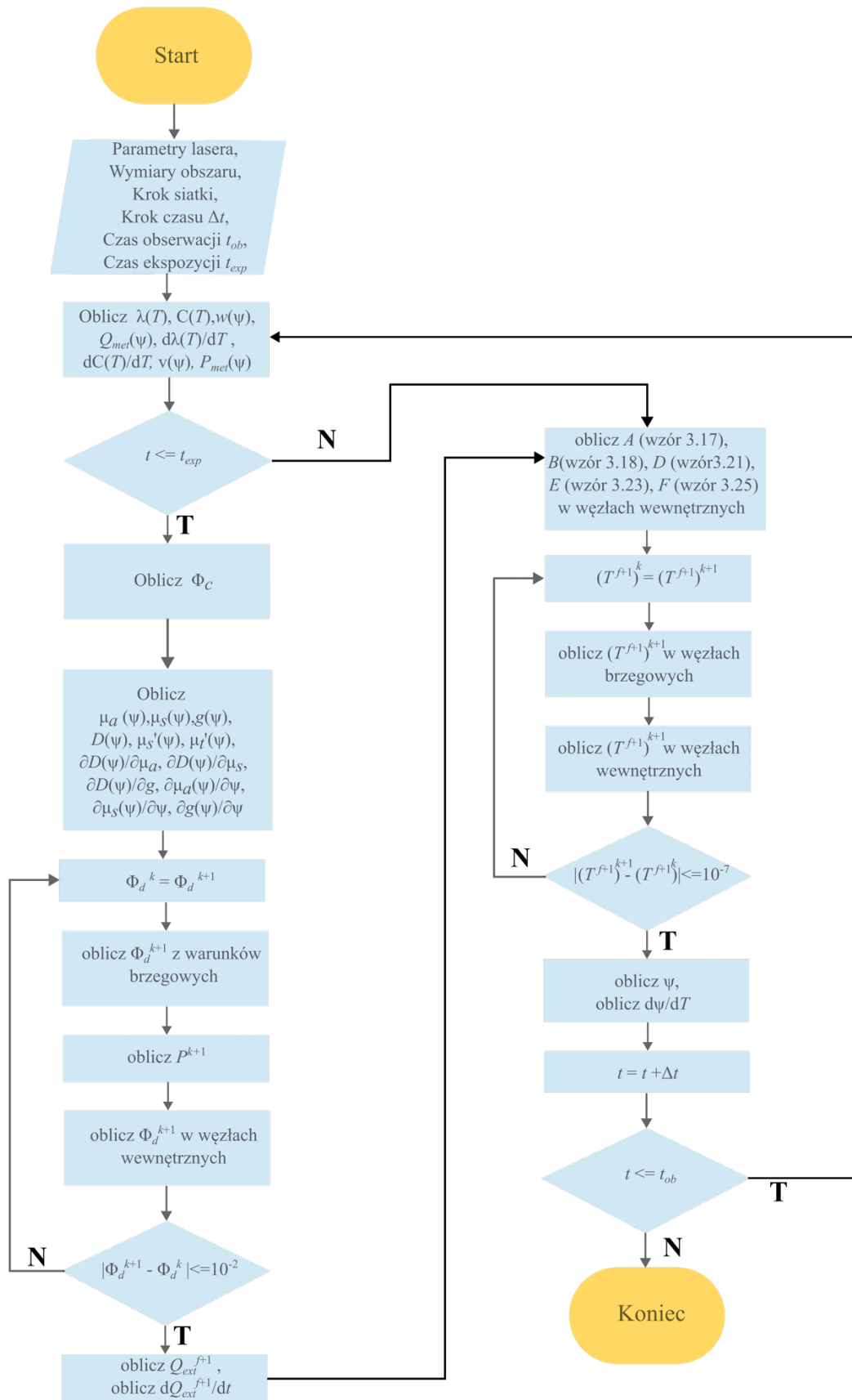
$$\phi_{d,i,j}^f = \frac{2D_{i,j}^f}{2D_{i,j}^f + h} \phi_{d,i-1,j}^f \quad (5.28)$$

Podsumowując algorytm, w każdym kroku czasu oblicza się wartości parametrów optycznych zależne od całki Arrheniusa, wyznacza się część skolimowaną fluencji światła (wzór (5.6)) i część rozproszoną poprzez rozwiązanie układu równań (5.20), (5.23), (5.25), (5.26), (5.28). Układ ten rozwiązano metodą iteracyjną. Następnie, ze wzoru (5.1) oblicza się składnik źródłowy Q_{ext} . Rozkład temperatury wyznacza się na podstawie algorytmu przedstawionego w podrozdziale 3.3. Na rysunku 5.1 przedstawiono algorytm obliczeń dla przypadku, kiedy rozpatruje się zmienne wraz z całką Arrheniusa parametry optyczne.

Jak wspomniano wcześniej, w przypadku stałych parametrów optycznych funkcję źródła Q_{ext} wyznacza się tylko raz, przed pętlą główną obliczeń.

5.4. Wyniki obliczeń

Podobnie jak w rozdziale 3, rozpatrywano cylindryczny obszar tkanki o wymiarach $R = 0.02$ m, $Z = 0.02$ m (rys. 3.1). Przyjęto zmienne wraz z temperaturą objętościowe ciepło właściwe (wzór (2.23)) i współczynnik przewodzenia ciepła (wzór (2.22)) oraz zmienne wraz z całką Arrheniusa prędkość perfuzji krwi (wzór (2.32)) i składnik metaboliczny (wzór (2.34)). Wartości stałych termofizycznych oraz innych parametrów wykorzystanych w obliczeniach zestawiono w tabeli 5.1.



Rys. 5.1. Algorytm obliczeń

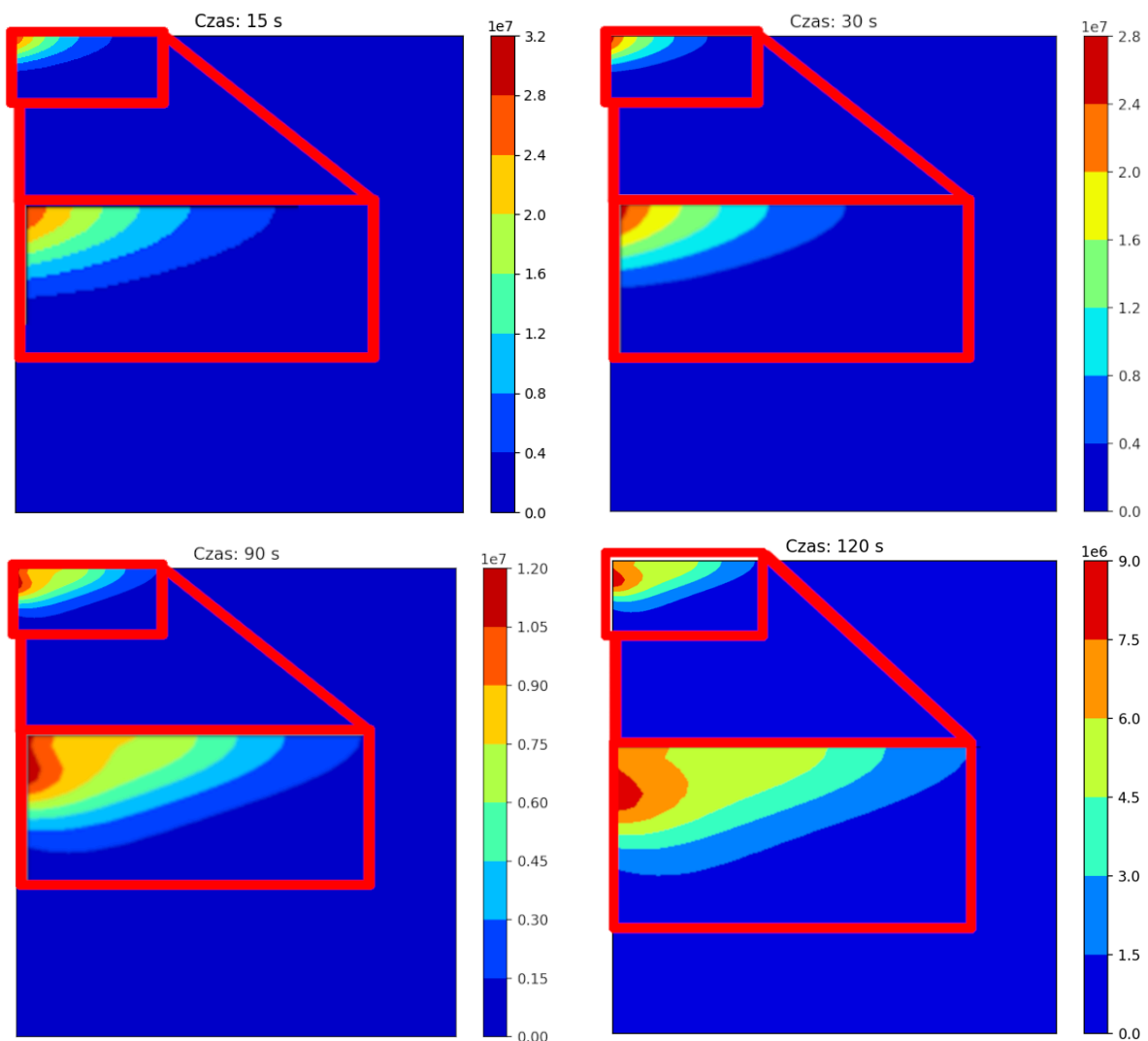
Tabela 5.1. Wartości parametrów wykorzystane w obliczeniach

	Symbol	Wartość	Jednostka
Temperatura początkowa	T_p	37	°C
Czas relaksacji	τ_q	4	s
Czas termalizacji	τ_T	2	s
Czas obserwacji	t_{ob}	150	s
Brzegowy strumień ciepła	q_b	0	W/m ²
Współczynnik absorpcji (tkanka natywna)	$\mu_{a,n}$	195	1/m
Współczynnik absorpcji (tkanka skoagulowana)	$\mu_{a,c}$	13	1/m
Współczynnik rozpraszania (tkanka natywna)	$\mu_{s,n}$	4350	1/m
Współczynnik rozpraszania (tkanka skoagulowana)	$\mu_{s,c}$	30590	1/m
Współczynnik anizotropii (tkanka natywna)	g_n	0.931	1/m
Współczynnik anizotropii (tkanka skoagulowana)	g_c	0.9165	1/m

Wartości parametrów optycznych dla tkanki w stanie naturalnym i skoagulowanym (tabela 5.1) wykorzystano do wyznaczenia charakterystyk nieliniowych funkcji μ_a , μ_s oraz g (wzory (5.8)). Obliczenia przeprowadzono dla siatki różnicowej $m = n = 100$ z krokiem czasu $\Delta t = 0.0005$ s do chwili osiągnięcia czasu obserwacji t_{ob} . Funkcję ϕ_d i temperaturę $T_{i,j}^{f+1}$ wyznaczono w sposób iteracyjny z dokładnością odpowiednio 10^{-2} oraz 10^{-7} .

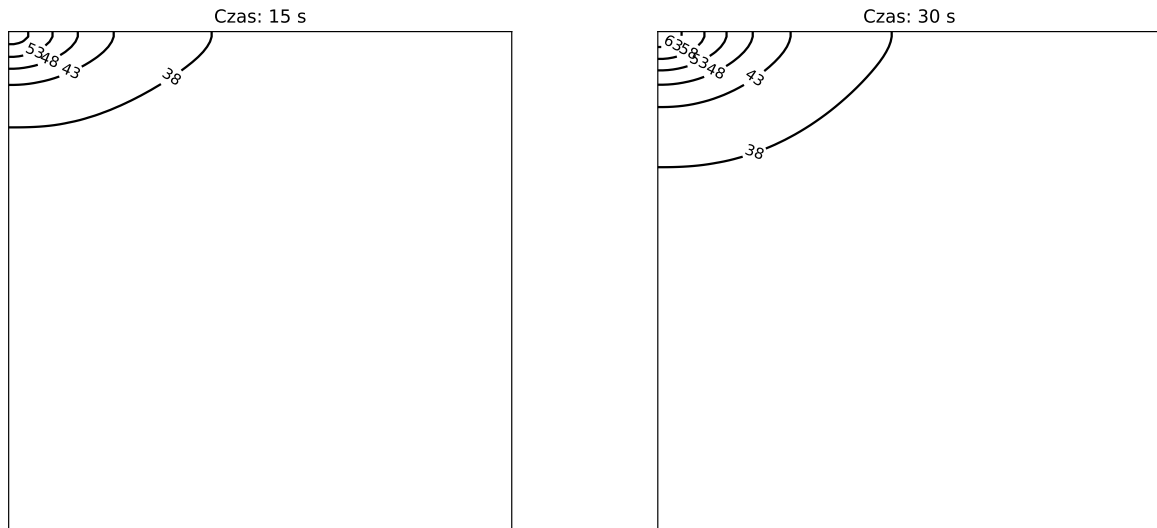
W pierwszym wariancie przyjęto moc lasera $I_0 = 1.33 \cdot 10^5$ W/m² oraz czas ekspozycji $t_{ext} = 120$ s. Promień wiązki laserowej wynosi $r_D = 0.001$ m (wzór (5.6)). Przeprowadzono obliczenia zarówno dla zmiennych parametrów optycznych tkanki jak i dla stałych, czyli $\mu_a = \mu_a(0)$, $\mu_s = \mu_s(0)$ oraz $g = g(0)$.

Na rysunku 5.2 przedstawiono rozkład funkcji Q_{ext} w różnych chwilach przy założeniu zmiennych parametrów optycznych. Z kolei rysunki 5.3 i 5.4 ilustrują rozkład temperatury po czasie 15, 30, 120 i 150 sekund. Obserwując położenie izotermy 38°C można zauważyć, że w miarę trwania procesu nagrzewania ($t \leq 120$ s) powiększa się obszar o podwyższonej temperaturze. Po wyłączeniu działania lasera ($t > 120$ s) temperatury w obszarze spadają, ale ciepło nadal przenika w głąb tkanki. Należy podkreślić, że w rozważanym przypadku wartość całki Arrheniusa nie przekroczyła 2, czyli nie nastąpiło zniszczenie tkanki.

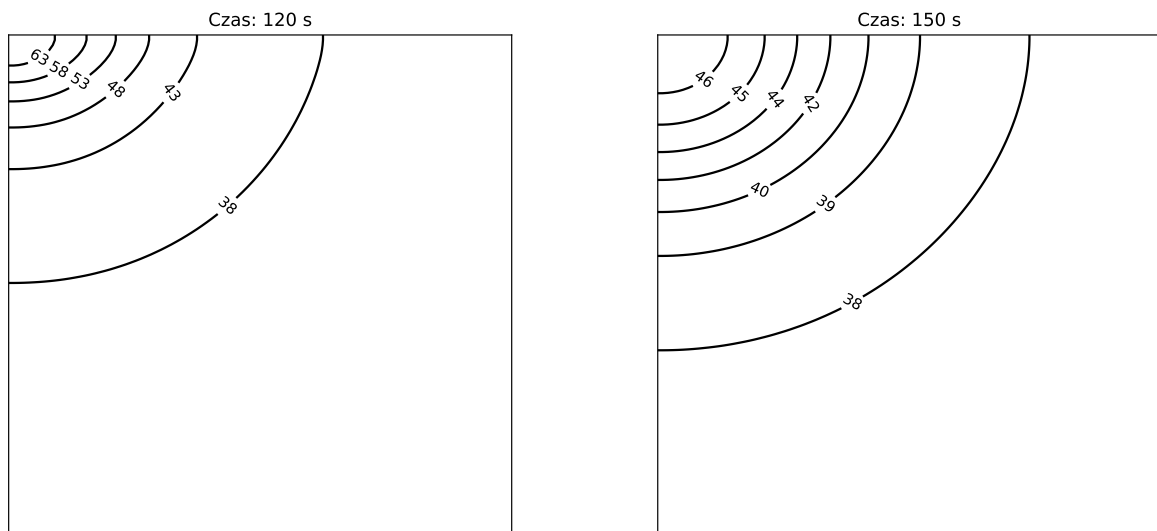


Rys. 5.2. Rozkład funkcji Q_{ext} w wybranych chwilach

$$I_0 = 1.33 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2, t_{ext} = 120 \text{ s}$$

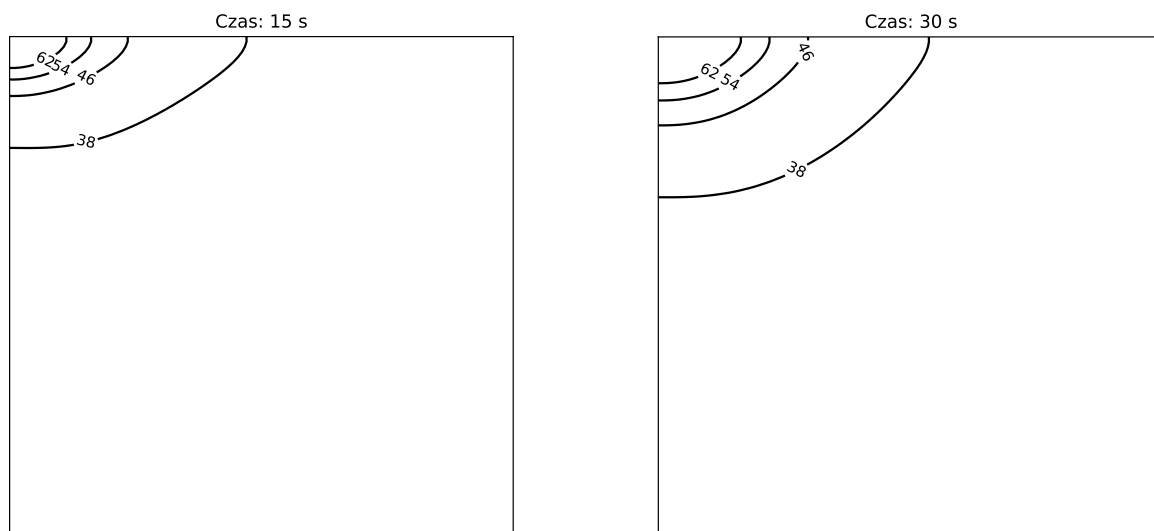
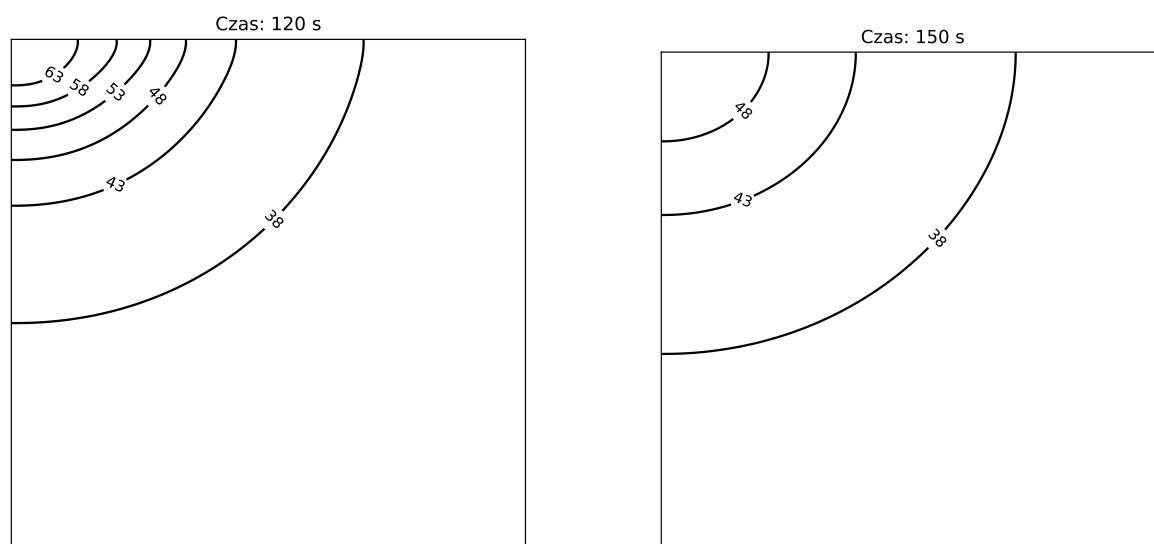
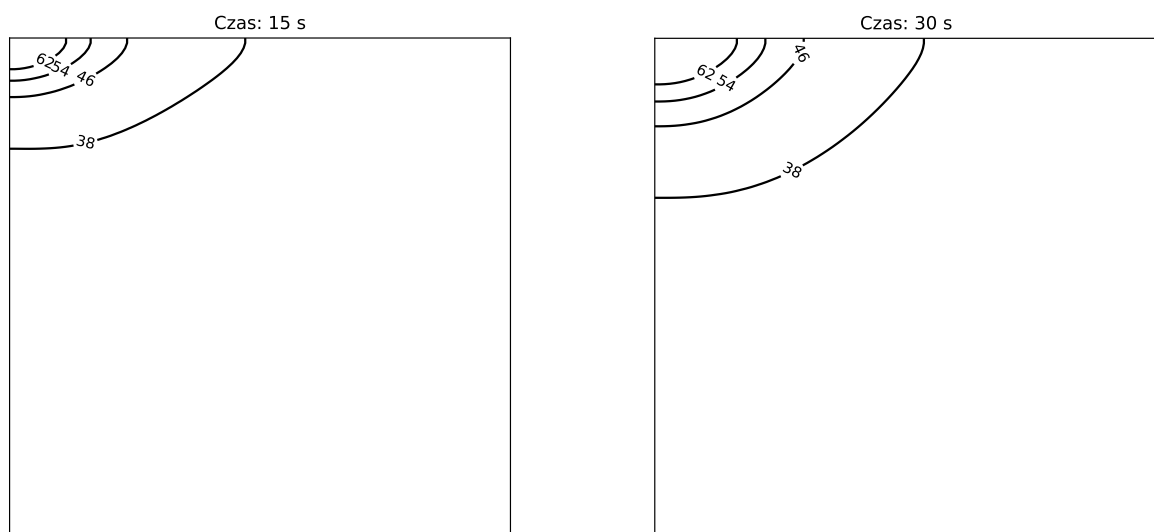


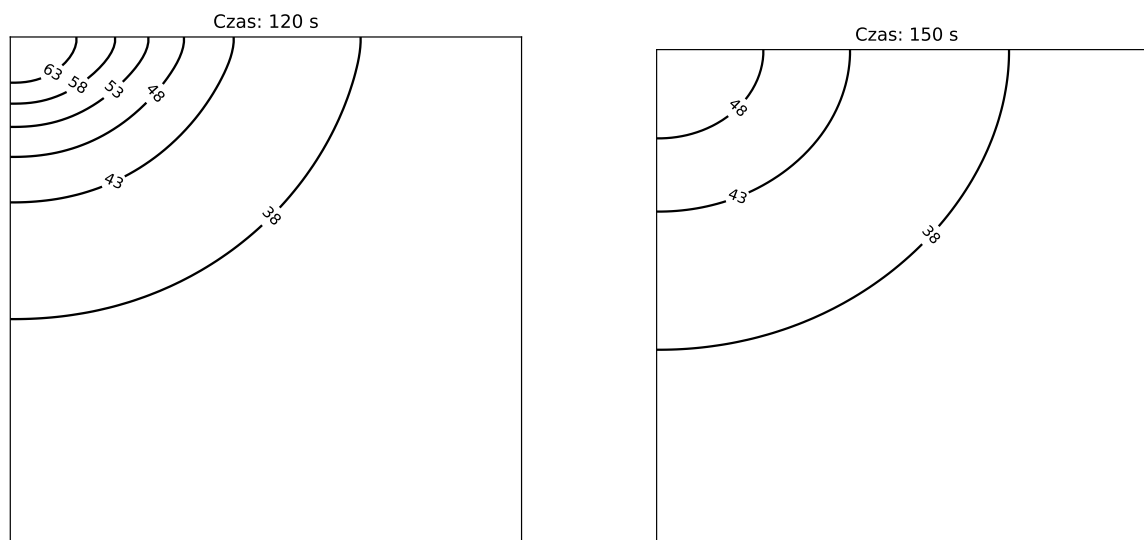
Rys. 5.3. Rozkład temperatury w 15 i 30 s, $I_0 = 1.33 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$



Rys. 5.4. Rozkład temperatury w 120 i 150 s, $I_0 = 1.33 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$

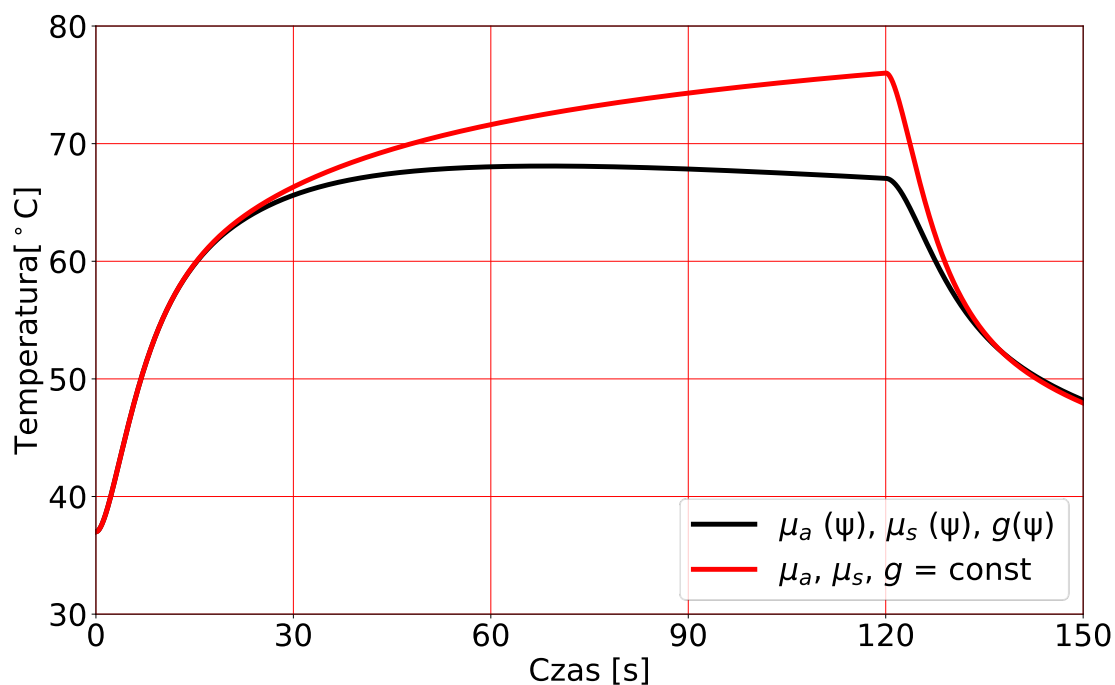
Przeprowadzono również obliczenia dla większych mocy lasera, czyli $I_0 = 2 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$ oraz $I_0 = 2.5 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$ zachowując ten sam czas ekspozycji. Na rysunkach 5.5 – 5.8 przedstawiono rozkłady temperatury dla wymienionych mocy lasera. Jak można było się spodziewać, przy większych mocach lasera uzyskano większy obszar wyższych temperatur w porównaniu do poprzedniego przypadku (rysunki 5.3, 5.4). Zauważyć można natomiast w obu wariantach obliczeń bardzo podobną objętość obszaru o podwyższonych temperaturach ograniczonego izotermą 38°C .

Rys. 5.5. Rozkład temperatury w 15 i 30 s, $I_0 = 2 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$ Rys. 5.6. Rozkład temperatury w 120 i 150 s, $I_0 = 2 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$ Rys. 5.7. Rozkład temperatury w 15 i 30 sekundzie, $I_0 = 2.5 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$



Rys. 5.8. Rozkład temperatury w 120 i 150 s, $I_0 = 2.5 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$

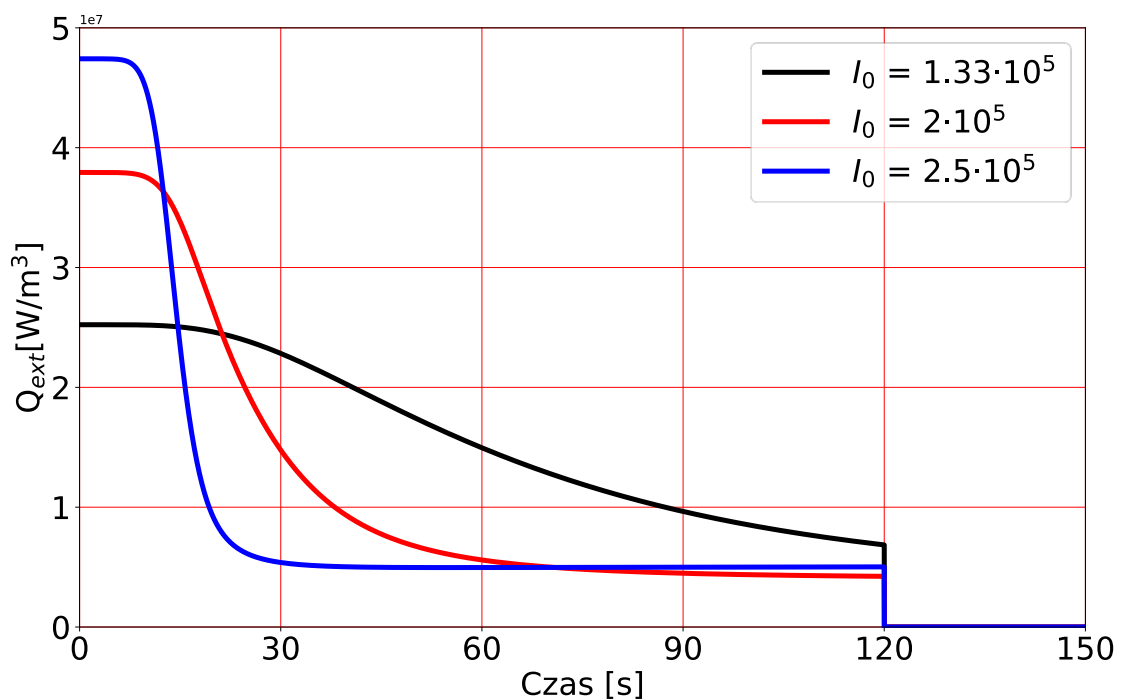
Porównanie wyników dla stałych i zmiennych parametrów optycznych pokazano na rysunku 5.9 w postaci przebiegów temperatury w punkcie o współrzędnych (0.0002 m, 0.0002 m).



Rys. 5.9. Przebieg temperatury w czasie dla stałych i zmiennych parametrów optycznych, $I_0 = 1.33 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$ – punkt (0.0002 m, 0.002 m)

Jak widać, w przypadku zmiennych parametrów optycznych otrzymano znacznie niższą temperaturę. Jest to spowodowane istotną zmianą wartości współczynników rozpraszania i absorpcji dla tkanki w stanie skoagulowanym i naturalnym. Różnica między temperaturami jest duża. Należy więc sformułować wniosek, że w przypadku hipertermii wysokotemperaturowej należy koniecznie uwzględnić zmienne wraz z całką Arrheniusa parametry optyczne tkanki. W przeciwnym razie otrzymuje się zawyżone temperatury, co może skutkować błędnym przewidywaniem stopnia destrukcji tkanki.

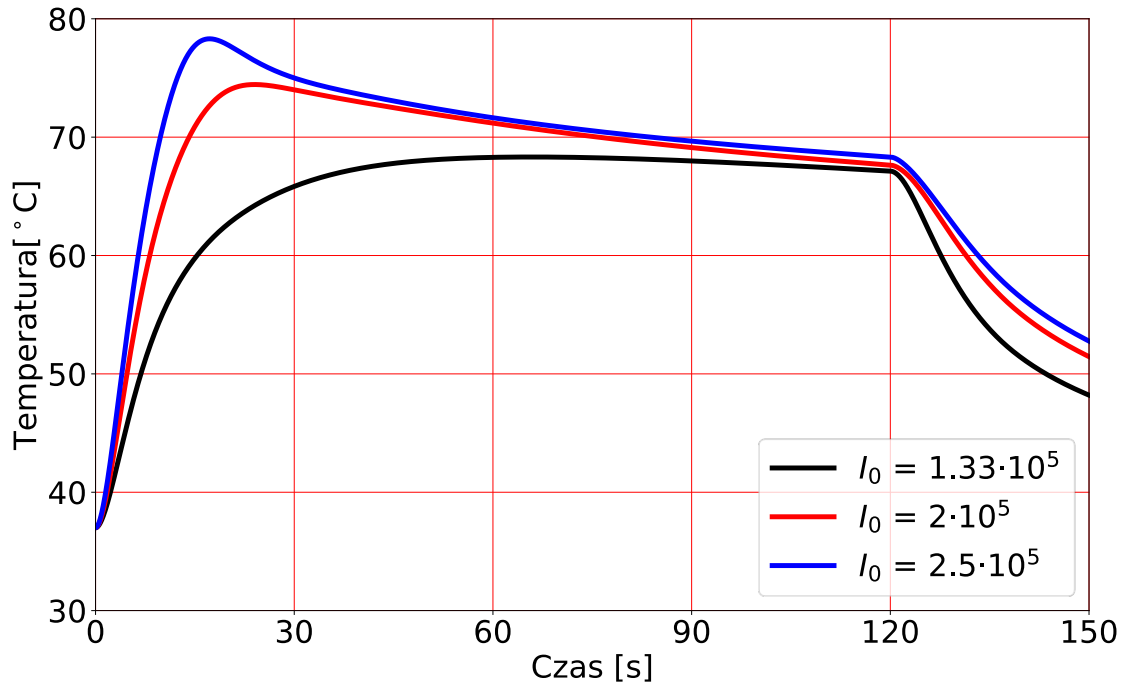
Na rysunkach 5.10 i 5.11 pokazano przebiegi funkcji Q_{ext} oraz temperatury w analizowanym punkcie dla różnych mocy lasera i zmiennych parametrów optycznych.



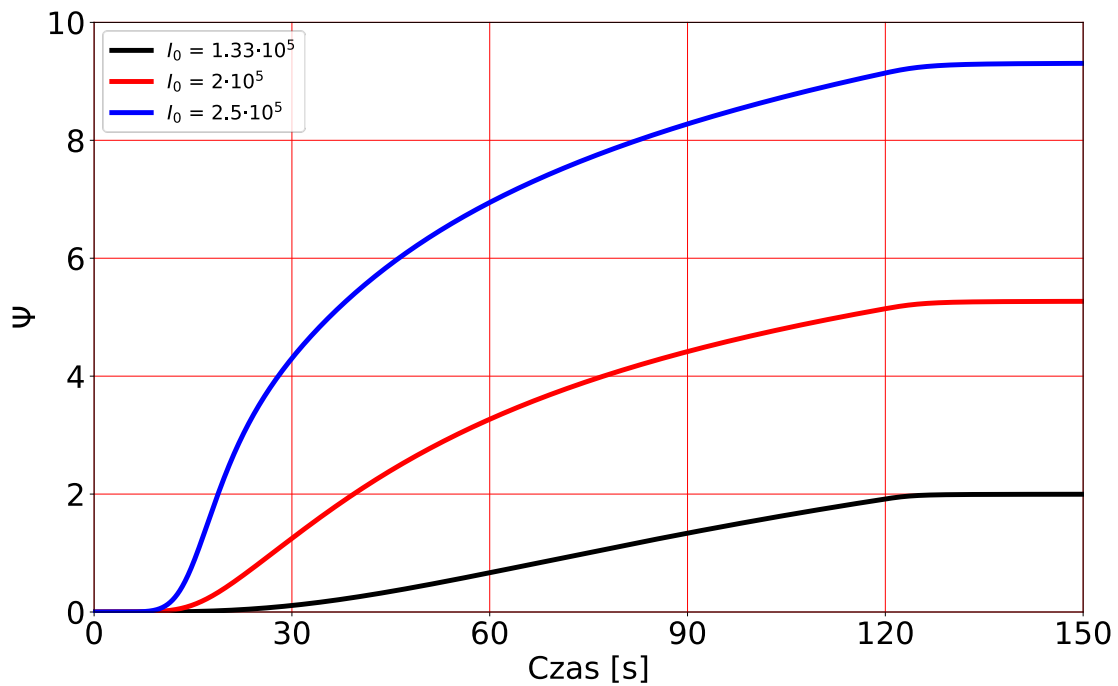
Rys. 5.10. Przebieg wartości funkcji Q_{ext} w czasie – punkt (0.0002 m, 0.0002 m)

Najszybszy spadek funkcji Q_{ext} zaobserwowano dla $I_0 = 2.5 \cdot 10^5$ W/m². Dla tego wariantu obliczeń Q_{ext} po około 25 sekundzie jest na stałym poziomie do końca nagrzewania. Jest to wynik szybkiego zniszczenia tkanki, czyli procesu wpływającego

w głównej mierze na wartość funkcji związanej z laserem. Dla mocy lasera $I_0 = 2 \cdot 10^5$ W/m² funkcja źródła Q_{ext} przyjmuje wartość stałą po 60 sekundach.



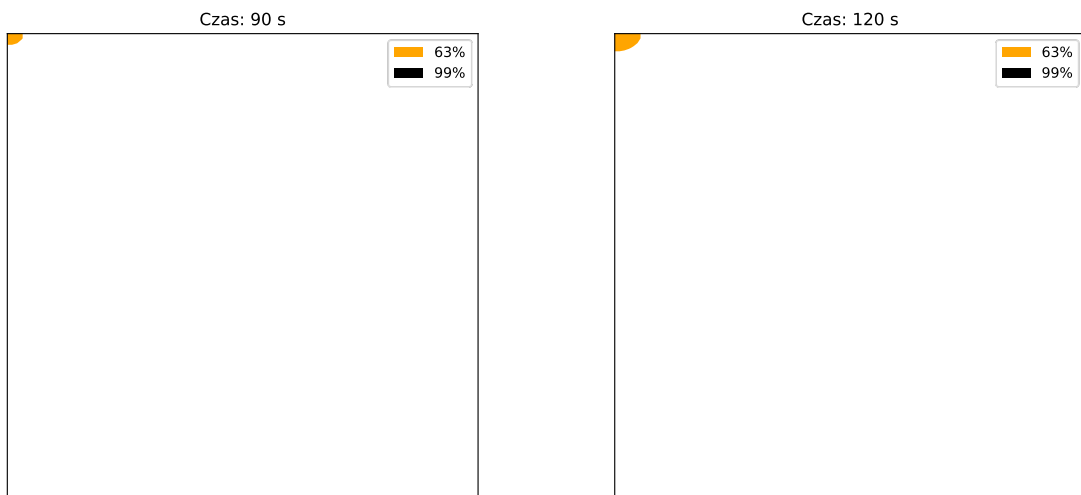
Rys. 5.11. Przebieg temperatury w czasie dla różnych mocy lasera – punkt (0.0002 m, 0.0002 m), czas ekspozycji 120 s



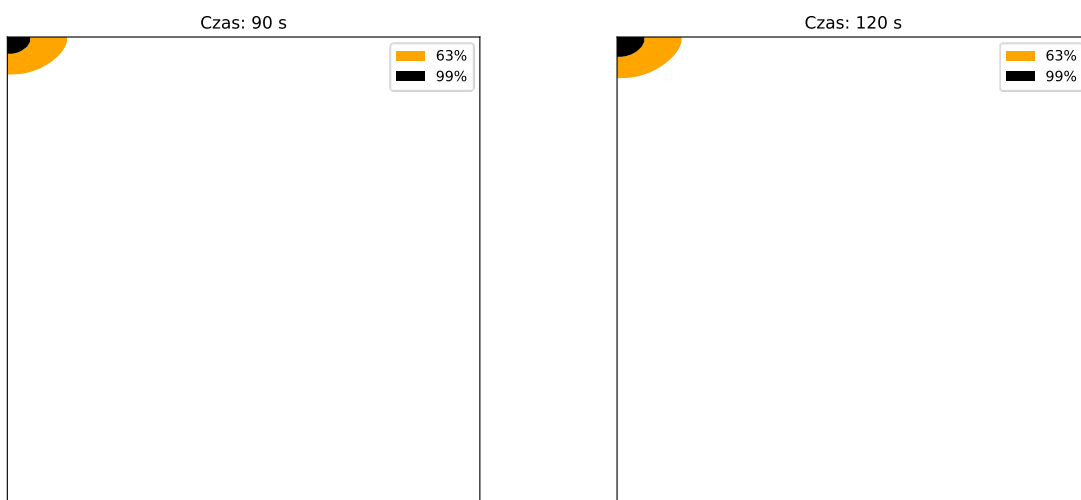
Rys. 5.12. Przebieg wartości całki Arrheniusa w czasie dla różnych mocy lasera – punkt (0.0002 m, 0.0002 m), czas ekspozycji 120 s

Rysunek 5.12 ilustruje przebiegi całki Arrheniusa w punkcie (0.0002 m, 0.0002 m) dla różnych mocy lasera. Co oczywiste, im większa moc lasera, tym większa wartość tej całki. Po 120 sekundach (jest to czas ekspozycji) wartość tej całki stabilizuje się.

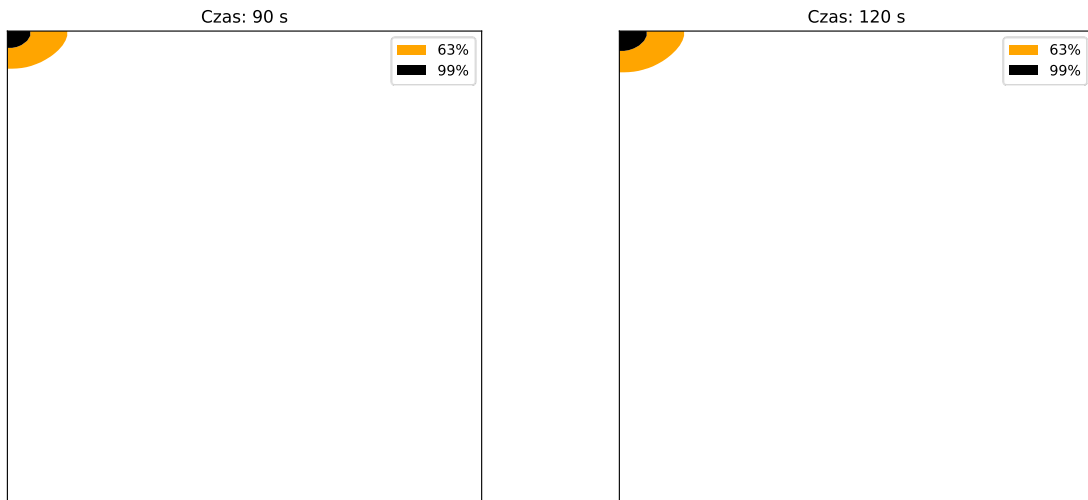
Na rysunkach 5.13 – 5.15 przedstawiono rozkład całki Arrheniusa w rozpatrywanym obszarze po czasie 90 sekund dla różnych mocy lasera. Można zauważyć, że w przypadku $I_0 = 1.33 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$ nie uzyskano 99% szansy na destrukcję, gdyż wartość całki Arrheniusa nie przekroczyła 4.6. Najbardziej satysfakcjonujący wynik otrzymano dla $I_0 = 2.5 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, gdzie 99% szansy zniszczenia nastąpi już po około 35 sekundach. Obszar tkanki, który uległ destrukcji jest stosunkowo niewielki.



Rys. 5.13. Rozkład całki Arrheniusa, $I_0 = 1.3 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$

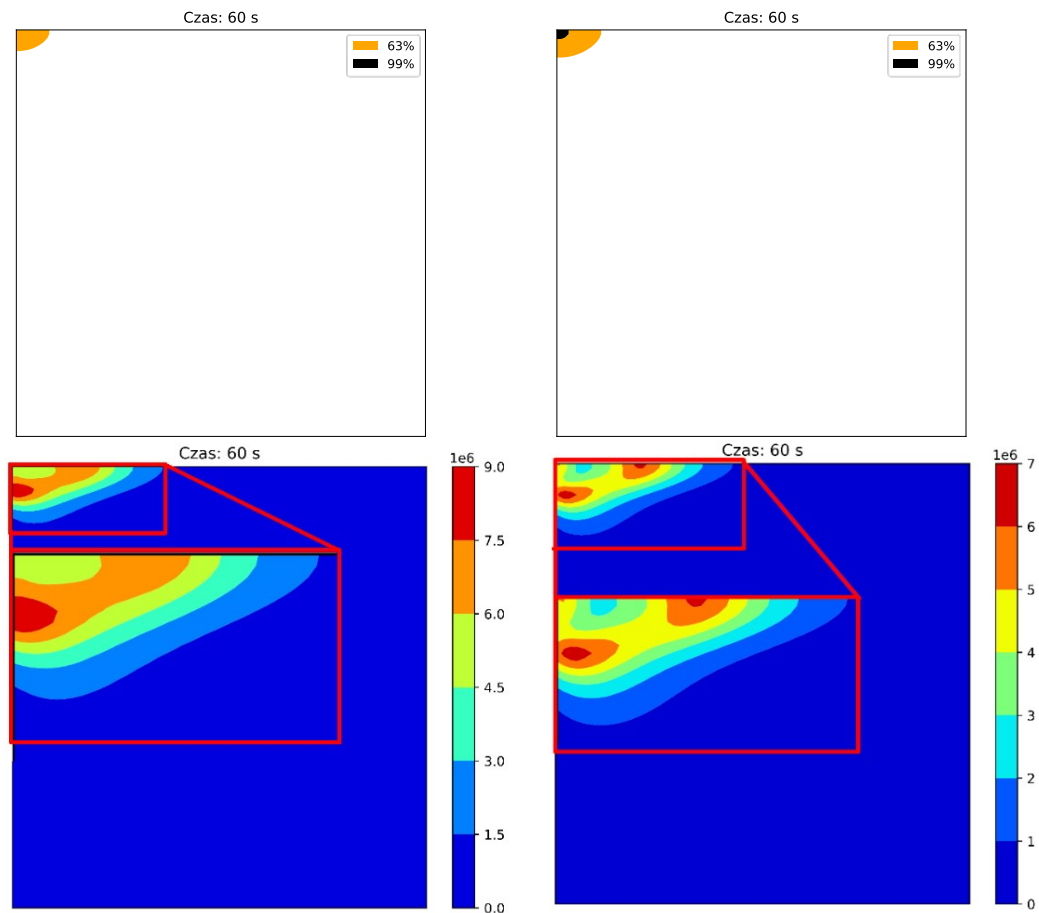


Rys. 5.14. Rozkład całki Arrheniusa, $I_0 = 2 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$



Rys. 5.15. Rozkład całki Arrheniusa, $I_0 = 2.5 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$

Na rysunku 5.16 przedstawiono wyniki dla $I_0 = 2 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$ oraz $I_0 = 2.5 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$ po czasie 60 sekund. Można zauważyć, że otrzymane rozkłady funkcji Q_{ext} są ściśle powiązane z rozkładami całki Arrheniusa.



Rys. 5.16. Rozkład całki Arrheniusa oraz funkcji Q_{ext} dla różnych mocy lasera (lewy - $I_0 = 2 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120$, prawy - $I_0 = 2.5 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$)

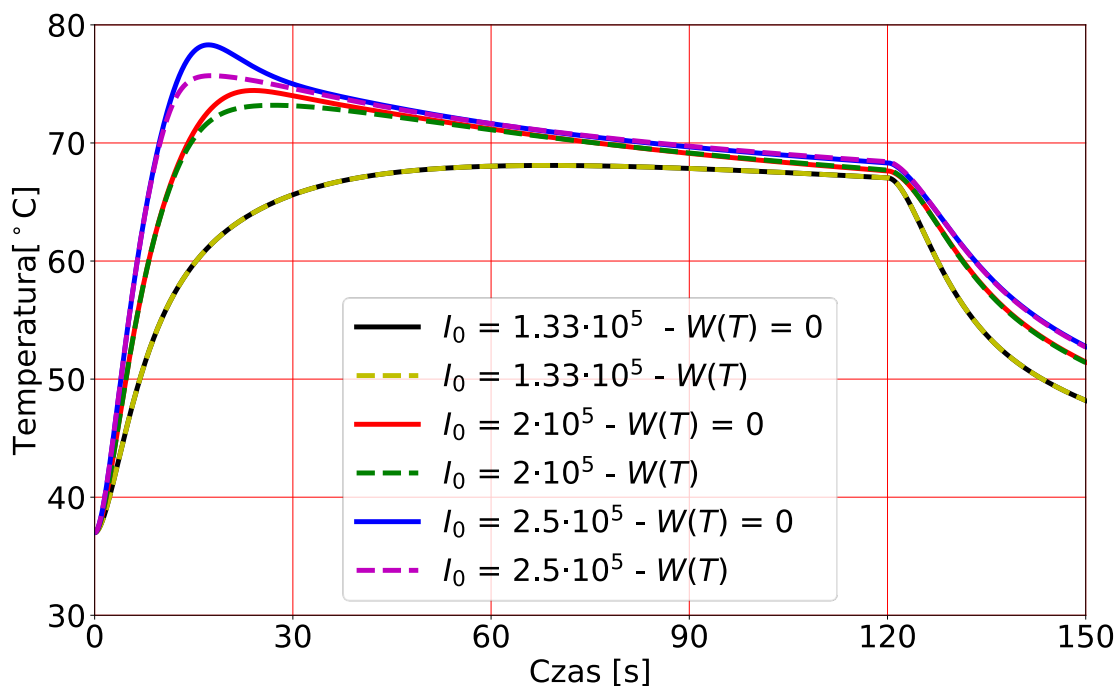
5.5. Nagrzewanie tkanki z uwzględnieniem procentowego udziału wody

W rozdziale 3 przedstawiono funkcję $W(T)$ (wzór (3.42)) uwzględniającą procentowy udział wody w tkance. Jak wykazano w przeprowadzonych obliczeniach opisanych w podrozdziale 3.5, obecność funkcji $W(T)$ wpływa w znaczny sposób na przebieg temperatury w nagrzewanej tkance. We wspomnianym przypadku przyjęto brzegowy strumień ciepła, nagrzewający jedną z podstaw cylindra rozpatrywanego obszaru.

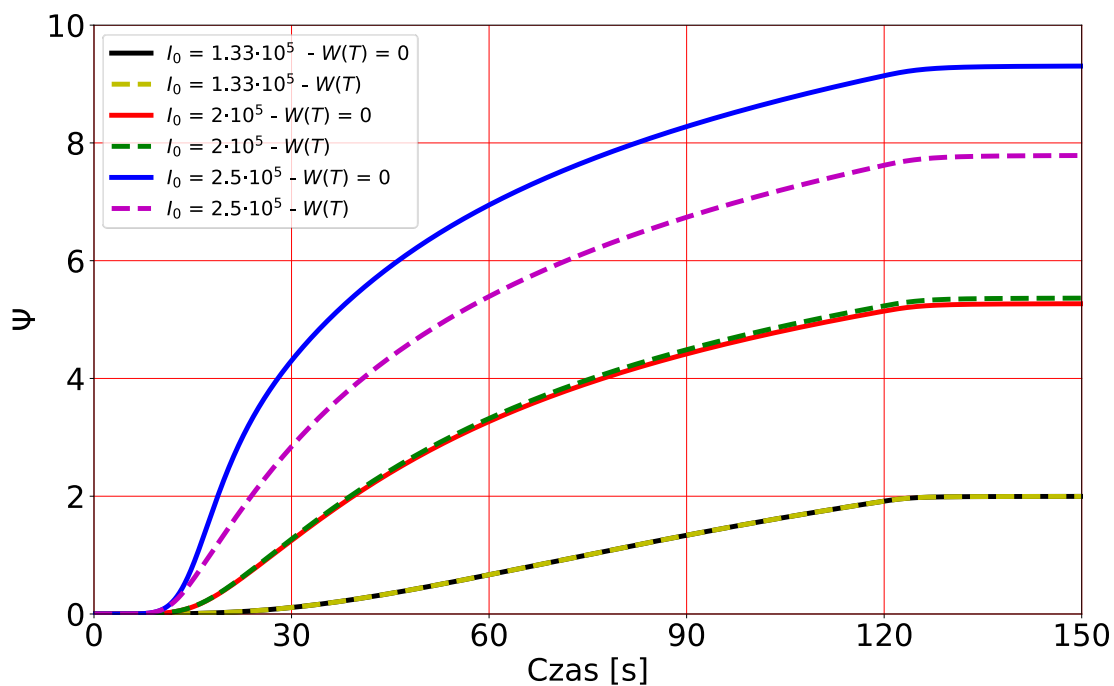
W tym rozdziale zdecydowano się przeprowadzić ponownie obliczenia dla tkanki nagrzewanej laserem, przy uwzględnieniu funkcji $W(T)$ w objętościowym cieple właściwym $C(T)$. Decyzja ta była umotywowana chęcią przeanalizowania zachowania modelu po przekroczeniu temperatury 100 °C oraz uzyskanego stopnia zniszczenia tkanki.

Na wstępie przeprowadzono obliczenia dla tych samych danych, co w poprzednim podrozdziale, z tą różnicą, że uwzględniono udział funkcji $W(T)$. Uzyskane przebiegi temperatur oraz całki Arrheniusa w punkcie kontrolnym A (0.0002 m, 0.0002 m) przedstawiono na rysunkach 5.17 oraz 5.18.

Przebiegi temperatury oznaczone na rysunku 5.17 linią przerywaną odnoszą się do modelu z funkcją $W(T)$ w objętościowym cieple właściwym, natomiast linia ciągła odnosi się do modelu bez funkcji uwzględniającej procentowy udział wody w tkance. Jak można zauważyć, przy małej mocy lasera różnice między otrzymanymi temperaturami nie występują. Rozbieżności narastają jednak wraz ze wzrostem I_0 . Największe różnice występują w kluczowym momencie, czyli w chwili osiągnięcia maksymalnej temperatury. W późniejszym etapie trwania procesu temperatury ponownie pokrywają się.



Rys. 5.17. Przebieg temperatury w czasie dla różnych mocy lasera z uwzględnieniem funkcji $W(T)$ – punkt (0.0002 m, 0.0002 m), czas ekspozycji 120 s



Rys. 5.18. Przebieg wartości całki Arrheniusa w czasie dla różnych mocy lasera – punkt (0.0002 m, 0.0002 m), czas ekspozycji 120 s

Podobną tendencję można zaobserwować w przebiegach całki Arrheniusa (rys. 5.18). Ponownie, przy małej mocy lasera różnice nie są zauważalne, lecz przy

wzroście mocy pogłębiają się. Szczególnie zauważalna rozbieżność występuje przy $I_0 = 2.5 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$ – dla modelu z funkcją $W(T)$ wzrost całki jest wolniejszy, a różnica między maksymalnymi wartościami wynosi około 2.

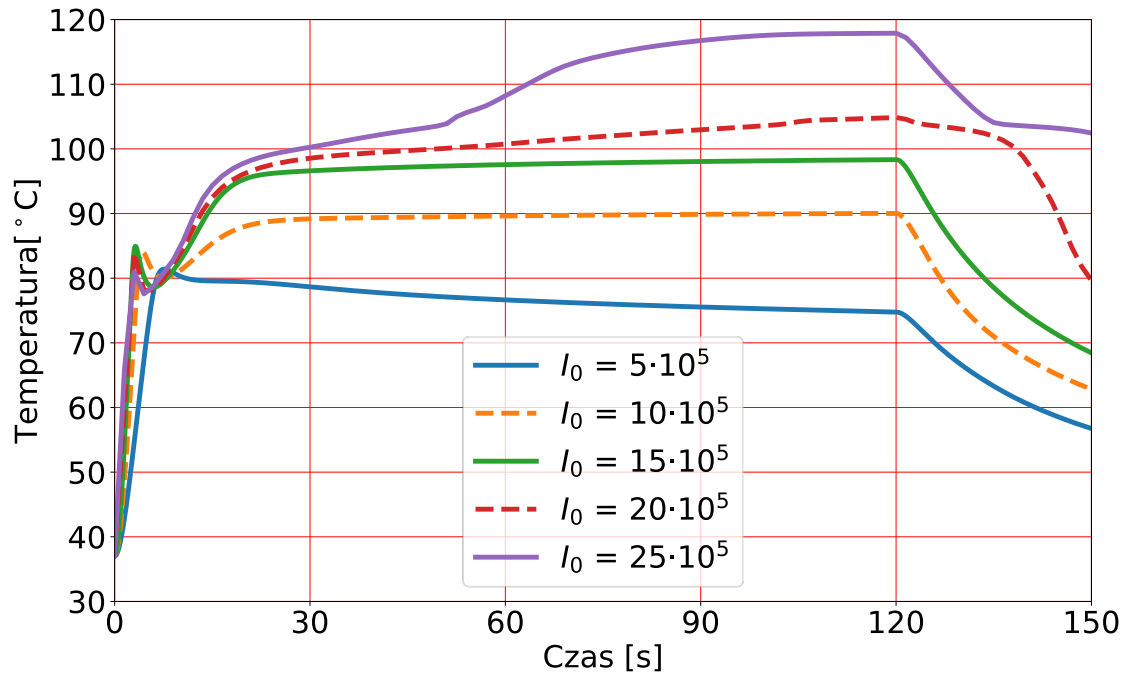
W przedstawionych powyżej przykładach, przy założonych mocach lasera nie nastąpiło zjawisko parowania wody zawartej w tkance. W związku z tym, aby je zaobserwować, kolejne obliczenia przeprowadzono dla większych mocy, a mianowicie $I_0 = 5 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $I_0 = 10 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $I_0 = 15 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $I_0 = 20 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$ i $I_0 = 25 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$ oraz niezmiennym czasie ekspozycji równym 120 s.

Jak podkreślono w rozdziale 3, przemiana fazowa ujęta jest w tzw. zastępczej pojemności cieplnej (wzór (3.40)) zawierającej funkcję $W(T)$. Otrzymane przebiegi temperatur pokazano na rysunku 5.19. Zgodnie z oczekiwaniami, wraz ze wzrostem mocy lasera rośnie maksymalna temperatura w obserwowanym punkcie. Spośród zaprezentowanych przebiegów należy wyróżnić dwa – dla mocy $I_0 = 20 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$ oraz $I_0 = 25 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, w których temperatura przekroczyła 100°C , czyli wystąpiło zjawisko parowania. W szczególności, dla $I_0 = 25 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$ widać wyraźne spowolnienie wzrostu temperatury w przedziale $[100^\circ\text{C}, 105^\circ\text{C}]$ spowodowane wydzielaniem się utajonego ciepła parowania i gwałtowną zmianą przebiegu pochodnych funkcji $W(T)$ (por. rysunki 3.6 i 3.7).

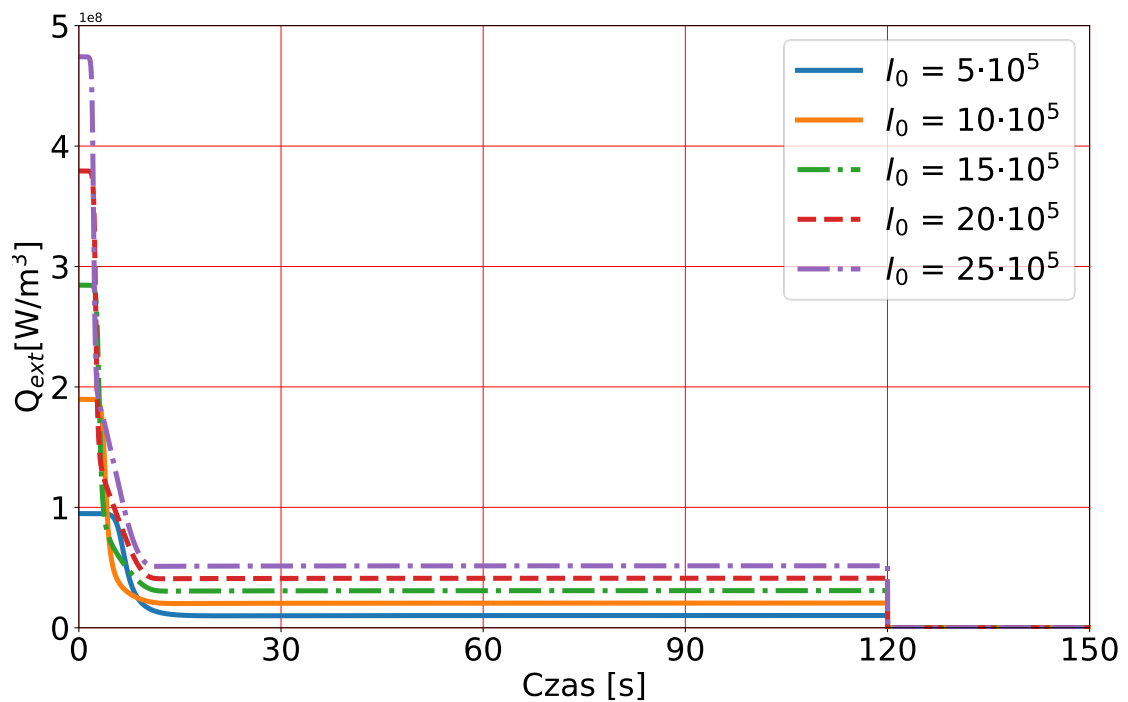
Należy jeszcze wyjaśnić zaobserwowany w większości przypadków spadek temperatury w początkowym etapie trwania procesu, po około 5 sekundzie. Jest on związany z przebiegiem funkcji Q_{ext} przedstawionym na rysunku 5.20. Właśnie w okolicach 5 sekund w większości wariantów wartość tej funkcji spada, a następnie utrzymuje się na stałym poziomie do czasu 120 sekund, czyli chwili wyłączenia lasera.

Na rysunku 5.21 pokazano przebiegi temperatur w punktach A (0.0002 m, 0.0002 m) oraz B (0.004 m, 0.0002m) dla dwóch mocy lasera. W punkcie B położonym głębiej, nie następuje charakterystyczny wzrost i spadek temperatury w początkowym etapie procesu, jaki zaobserwowano w punkcie A. Widać więc, że zniszczenie tkanki w tym miejscu następuje wolniej i nie wpływa ono w znaczący sposób na wartość funkcji Q_{ext} związanej z mocą lasera. Różnice w przebiegach

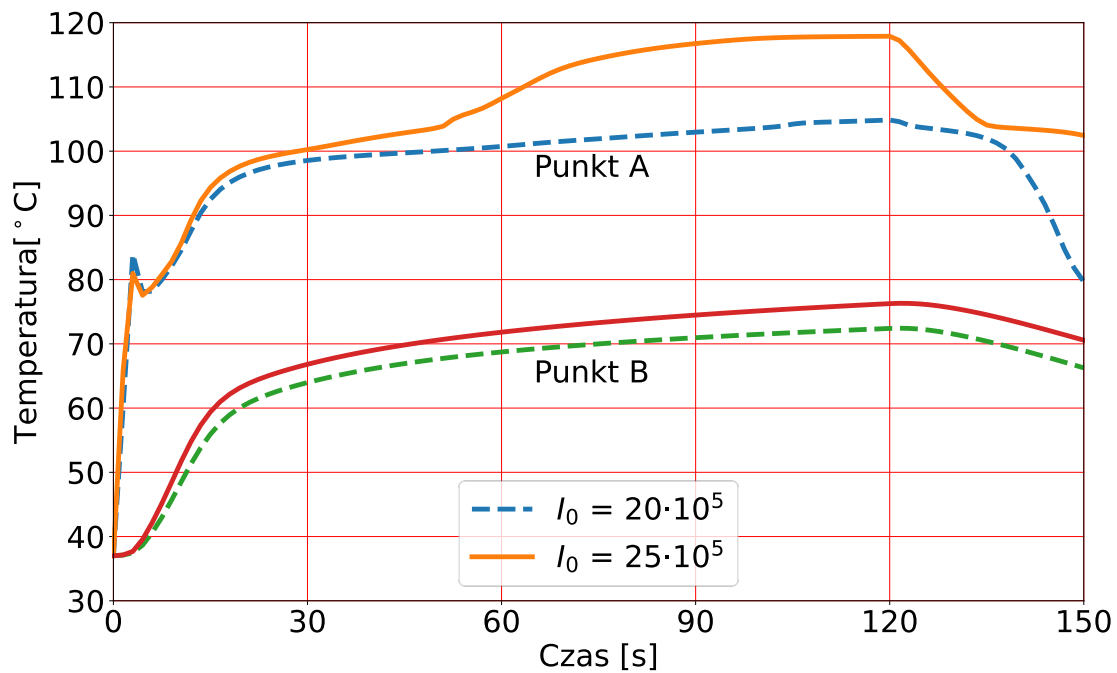
temperatury zauważyć można również w fazie stygnięcia. Po 120 sekundach temperatura w punkcie B spada wolniej niż w punkcie A.



Rys. 5.19. Przebieg temperatury w czasie dla różnych mocy lasera z udziałem funkcji $W(T)$ – punkt (0.0002 m, 0.0002 m), czas ekspozycji 120 s



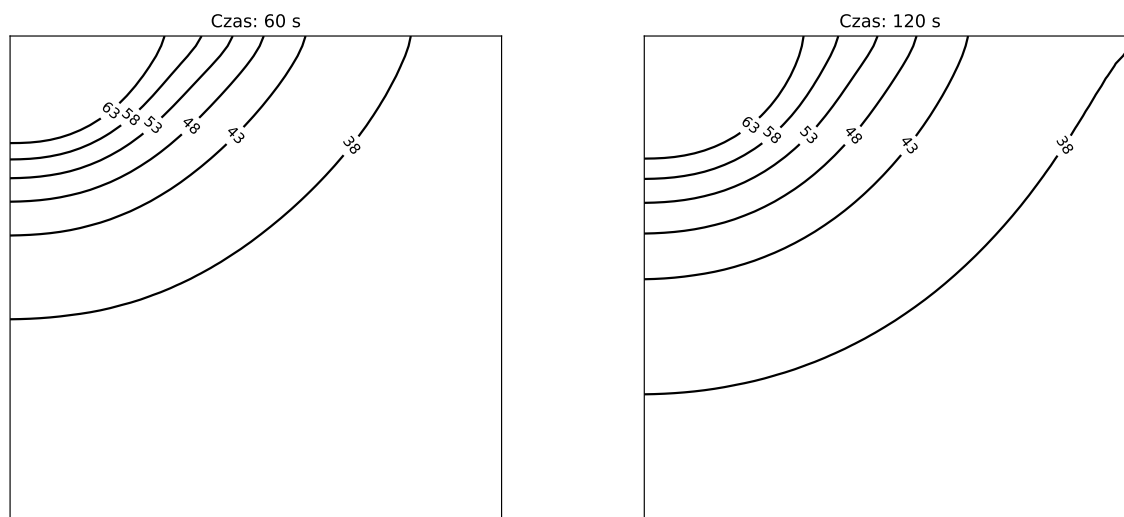
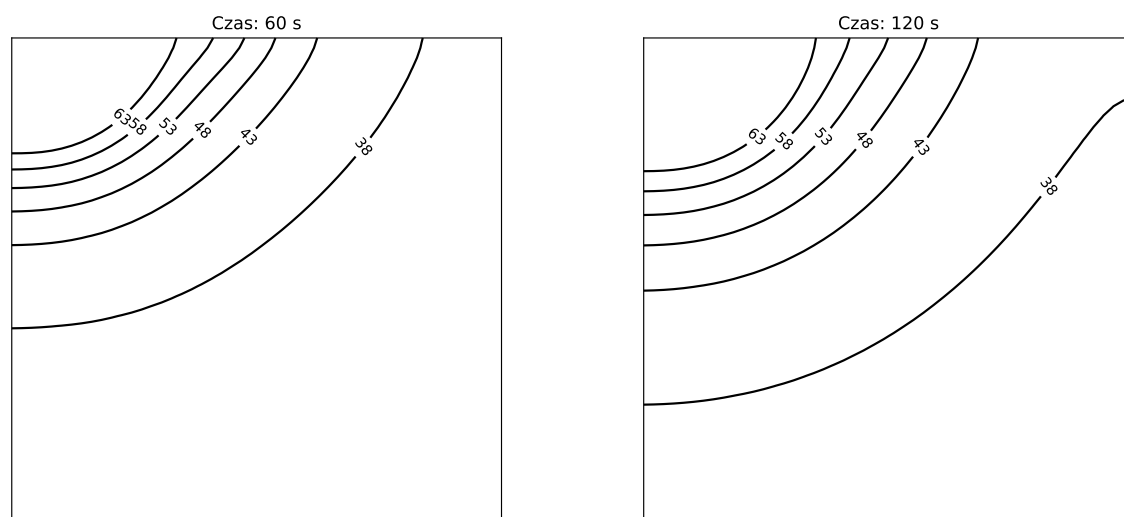
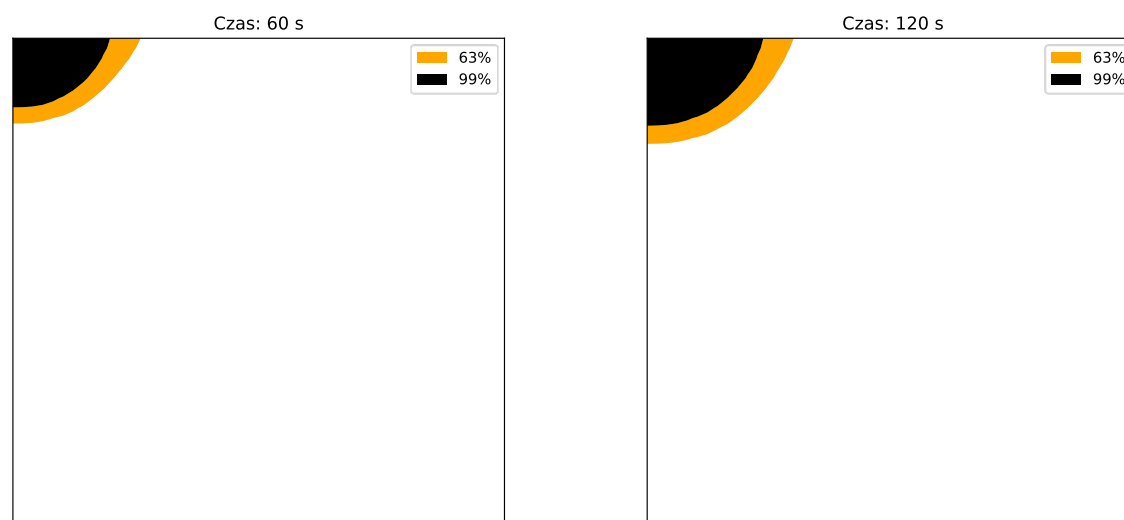
Rys. 5.20. Przebieg wartości funkcji Q_{ext} w czasie dla różnych mocy lasera z udziałem funkcji $W(T)$ – punkt (0.0002 m, 0.0002 m)

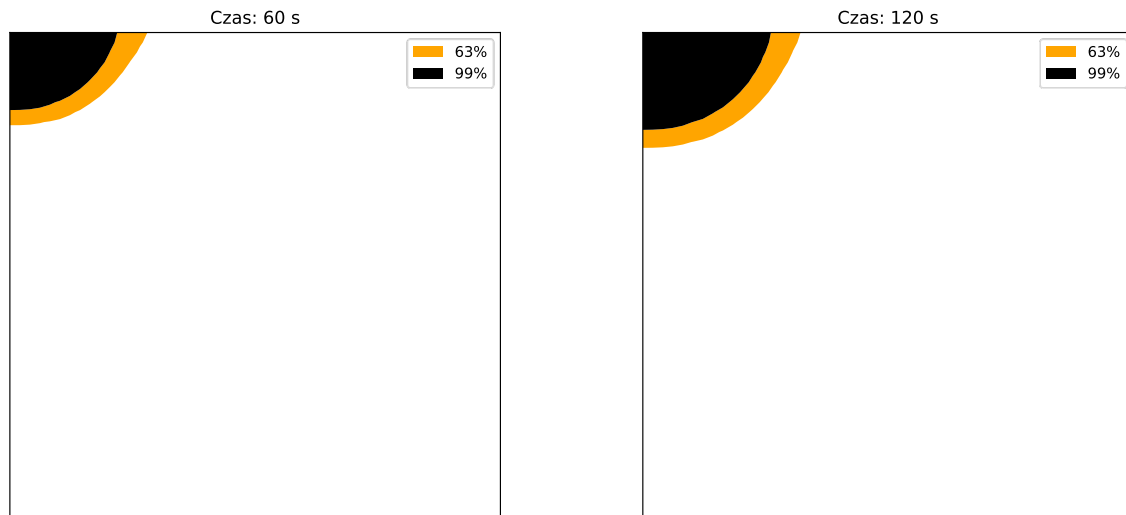


Rys. 5.21. Przebieg temperatury w czasie dla różnych mocy lasera z udziałem funkcji $W(T)$ w dwóch punktach – czas ekspozycji 120s

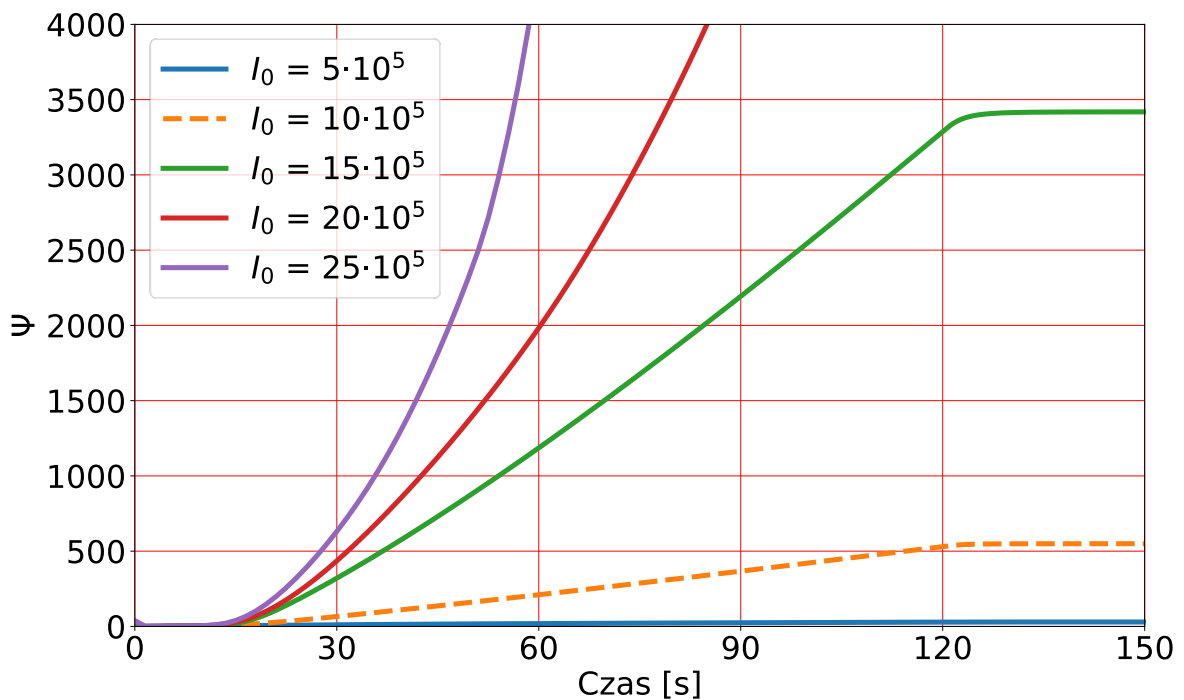
Na rysunkach 5.22 i 5.23 pokazano rozkłady temperatury w obszarze po czasie 60 i 120 sekund. Wybór tych chwil jest podyktowany momentem przekroczenia temperatury $100\text{ }^\circ\text{C}$ w punkcie A.

Jak widać na rysunkach 5.24 i 5.25, obszar zniszczenia jest większy niż w poprzednich wariantach. Przedstawiony na rysunku 5.26 przebieg całki Arrheniusa dla różnych wariantów dobrze obrazuje dynamikę zmian zniszczenia, które zachodzi w badanym punkcie kontrolnym. Przy $I_0 = 20 \cdot 10^5\text{ W/m}^2$ i $I_0 = 25 \cdot 10^5\text{ W/m}^2$ wzrost jest na tyle gwałtowny, że koagulacja zachodzi już w pierwszych sekundach trwania procesu.

Rys. 5.22. Rozkład temperatury w 60 i 120 s, $I_0 = 20 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$ Rys. 5.23. Rozkład temperatury w 60 i 120 s, $I_0 = 25 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$ Rys. 5.24. Rozkład całki Arrheniusa w 60 i 120 s, $I_0 = 20 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$



Rys. 5.25. Rozkład całki Arrheniusa w 60 i 120 s, $I_0 = 25 \cdot 10^5 \text{ W/m}^2$, $t_{ext} = 120 \text{ s}$



Rys. 5.26. Przebieg wartości całki Arrheniusa w czasie dla różnych mocy lasera z udziałem funkcji $W(T)$ – punkt (0.0002 m, 0.0002 m), czas ekspozycji 120 s

5.5. Podsumowanie

Przedstawiono sposób modelowania oddziaływań lasera na tkankę biologiczną bazujący na równaniu z dwoma czasami opóźnień sprzężonym z równaniem dyfuzji

optycznej. Uwzględniono zmienne wraz z temperaturą parametry termofizyczne tkanki i zmienne wraz z całką Arrheniusa parametry optyczne tkanki biologicznej. Pokazano, że w przypadku modelowania wysokotemperaturowej hipertermii konieczne jest zastosowanie zmiennych parametrów optycznych tkanki. Zastosowanie stałych parametrów optycznych powoduje otrzymanie zawyżonych temperatur co może doprowadzić do niedokładnego oszacowania stopnia zniszczenia tkanki biologicznej, a tym samym błędnego zaplanowania zabiegu sztucznej hipertermii.

Istotnym elementem algorytmu obliczeń jest uwzględnienie procentowego udziału wody zawartej w tkance. Wprowadzenie funkcji $W(T)$ do definicji efektywnego ciepła właściwego (zastępczej pojemności cieplnej) pozwala na modelowanie procesu parowania, który zachodzi w temperaturze powyżej 100°C . Odparowywanie wody i innych płynów z tkanki w istotny sposób wpływa na otrzymane wartości temperatury, a tym samym na wielkość szacowanego obszaru zniszczenia.

6. Uwagi i wnioski końcowe, kierunki dalszych badań

Rozważania teoretyczne oraz wyniki obliczeń numerycznych prezentowane w niniejszej rozprawie doktorskiej pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. Sformułowano nieliniowe równanie z dwoma czasami opóźnień, w którym uwzględnia się zmienne wraz z temperaturą parametry termofizyczne tkanki. Zależności opisujące zmiany współczynnika przewodzenia ciepła, objętościowego ciepła właściwego, prędkości perfuzji krwi i składnika metabolicznego zaczerpnięto z literatury.
2. Wykazano, że w przypadku modelowania hipertermii wysokotemperaturowej konieczne jest uwzględnienie zmiennych parametrów termofizycznych tkanki.
3. Modelowanie procesu parowania wody zawartej w tkance miękkiej wymaga wprowadzenia do równania z dwoma czasami opóźnień zastępczej (efektywnej) pojemności cieplnej, w której uwzględnia się funkcję opisującą ilość wody zawartej w tkance w zależności od temperatury.
4. W przypadku, gdy w tkance występuje istotne termicznie naczynie krwionośne, równanie z dwoma czasami opóźnień dla podobszaru tkanki należy uzupełnić równaniem Fouriera-Kirchhoffa opisującym rozkład temperatury krwi. Aby uwzględnić niejednorodną strukturę krwi, zaproponowano wprowadzenie do równania Fouriera-Kirchhoffa czasów opóźnień.

5. W przypadku modelowania nagrzewania tkanki wiązką laserową, równanie z dwoma czasami opóźnień należy uzupełnić o składnik źródłowy związany z działaniem lasera. W tym składniku występuje całkowita fluencja światła. Część rozproszoną całkowitej fluencji światła wyznaczono z równania dyfuzji optycznej. W modelu uwzględniono zmienne parametry termofizyczne i optyczne tkanki biologicznej.
6. Opracowane algorytmy i programy komputerowe bazowały na schemacie niejawnym metody różnic skończonych, który jest schematem stabilnym. Układy równań algebraicznych rozwiązywano metodami iteracyjnymi. Wykazano, że przyjęta dokładność rozwiązywania tych układów ma duży wpływ na otrzymywane wyniki.

Zrealizowanie pracy doktorskiej pozwala określić dalsze kierunki badań, a mianowicie

1. Zastosowanie opracowanych algorytmów i programów komputerowych w zagadnieniach identyfikacji np. mocy lasera zapewniającej zniszczenie docelowego podobszaru tkanki z wykorzystaniem metod gradientowych lub inspirowanych biologicznie.
2. Zaimplementowanie zaproponowanej metodologii do rozwiązania zagadnienia za pomocą metody elementów skończonych lub brzegowych.
3. W przykładach ograniczono się głównie do analizy procesów cieplnych zachodzących w osiowo-symetrycznym obszarze tkanki (wątroba). Zaproponowaną metodę można rozszerzyć na modelowanie hipertermii wysokotemperaturowej związanej z nowotworami tkanki skórnej (np. czerniak). W tym przypadku należy uwzględnić wielowarstwową budowę skóry i rozpatrywać układ równań z dwoma czasami opóźnień uzupełniony odpowiednim warunkiem brzegowym na styku warstw oraz pozostałymi warunkami brzegowo-początkowymi.

Bibliografia

- [1] Abdo J., Cornell D. L., et al. Immunotherapy Plus Cryotherapy: Potential Augmented Abscopal Effect for Advanced Cancers, *Frontiers In Oncology*, **8**, (2018), <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00085/full> (dostęp 03.05.2023).
- [2] Abraham J., Sparrow E., A thermal-ablation bioheat model including liquid-to-vapor phase change, pressure-and necrosis-dependent perfusion, and moisture-dependent properties, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **50**(13-14), (2007), pp. 2537-2544.
- [3] Afrin N., Zhou J., Zhang Y., Tzou D. Y., Chen J. K., Numerical simulation of thermal damage to living biological tissues induced by laser irradiation based on a generalized dual phase lag model, *Numerical Heat Transfer, Part A: Applications*, **61**(7), (2012) pp. 483-501.
- [4] Agah R., Pearce JA., Welch AJ., Motamedi M., Rate process model for arterial tissue thermal damage: Implications on vessel photocoagulation, *Lasers in Surgery and Medicine*, **15**, (1994), pp. 176-184.
- [5] Altintas G., Akduman I., Janjic A., Yilmaz T., A Nover Approach on Microwave Hyperthermia, *Diagnostics (Basel)*, **11**(3): 493, (2021).
- [6] Anderson M. W., Reynolds S. H., You M., Maronpot R. M. Role of proto-oncogene activation in carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, **98**, (1992), pp. 13-24.
- [7] Antaki P. J., New interpretation of non-Fourier heat conduction in processed meat, *Journal of Heat Transfer*, **127**, (2005) pp. 189-193.

-
- [8] Ashley J., Welch M., Optical-thermal response of laser-irradiated tissue, Plenum Press, New York, 1995.
- [9] Askarizadeh H., Ahmadikia H., Analytical analysis of the dual-phase-lag model of bioheat transfer equation during transient heating of skin tissue, Heat and Mass Transfer, **50**, (2014), pp. 1673-1684.
- [10] Barnoon P., Bakhshandehfard F. Thermal management in a biological tissue in order to destroy tissue under local heating process. Case Studies in Thermal Engineering, **26**, (2021), 101105.
- [11] Bazhdar N. M., Dilshad S. I., A Computational Model for Temperature Monitoring During Human Liver Treatment by Nd: YAG Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT), The Scientific Journal of Koya University, **10**(2), (2022), pp. 38-44.
- [12] Bąk B. et al. Nowoczesne metody radioterapii – tomoterapia. Inżynier i Fizyk Medyczny, **6**(3), (2014), pp. 333 –338.
- [13] Behrozukia Z., et al. Hyperthermia: How Can It Be Used? Oman Medical Journal, **31**(2) (2016), pp. 89–97.
- [14] Bianchi L., Cavarzan F., Ciampitti L., Cremonesi M., Grilli F., Saccomandi P. Thermophysical and mechanical properties of biological tissues as a function of temperature: a systematic literature review, International Journal of Hyperthermia, **39**(1), (2022), pp. 297-340.
- [15] Blauth S., Hübner F., Leithäuser Ch., Siedow N., Vogl T. J., Mathematical modeling of vaporization during laser-induced thermotherapy in liver tissue, Journal of Mathematics in Industry, (2020), pp. 10 –16.
- [16] Brace Ch. Thermal Tumor Ablation in Clinical Use. IEEE Pulse, **2**(5), (2011), pp. 28–38.

- [17] Cabrera R. G., et al. Radiofrequency ablation: a review of current knowledge, therapeutic perspectives, complications, and contraindications, *International Journal of Biosensors & Bioelectronics*, **4**(2), (2018), pp. 56-58.
- [18] Cattaneo M.C., A form of heat conduction equation which eliminates the paradox of instantaneous propagation, *Compte Rendus*, **247**, (1958), pp. 431-433.
- [19] Charny C. K., Mathematical Models of Bioheat Transfer, *Advances in Heat Transfer*, **22**, (1992), pp. 19-155.
- [20] Cheng Yi, et. Al. The Role of Hyperthermia in Multidisciplinary Treatment of Malignant Tumors. *Integrative Cancer Therapies*, **18**: 1534735419876345, (2019).
- [21] Chevally M., et al. Laparoscopic Surgery for Gastric Cancer: The European Point of View. *Journal of Oncology*, (2019), 101105.
- [22] Chial H. Procto-oncogenes to oncogenes to cancer. *Nature Education*, **1**(1): 33, (2008).
- [23] Cichoń Cz., *Metody obliczeniowe. Wybrane zagadnienia*, Kielce, 2005.
- [24] Ciesielski M., Duda M., Mochnacki B., Comparison of bio-heat transfer numerical models based on the Pennes and Cattaneo-Vernotte equations, *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, **15**(4), (2016), pp. 33-38.
- [25] Crezee J., Lagendijk J. W., Temperature uniformity during hyperthermia: the impact of large vessels, *Physics in Medicine and Biology*, **37**, (1992), pp. 1321-1337.
- [26] D.B. Ellebrecht, et al. Analysis of laparoscopic laser liver resection in standardized porcine model, *Surgical Endoscopy*, **32**, (2018), pp. 4966-4972.
- [27] Daszkiewicz M. Kampanie społeczne o tematyce zdrowotnej – analiza treści i form przekazów komunikacyjnych, *Zdrowie i style życia. Wyzwania*

- ekonomiczne i społeczne, E-Wydawnictwo. Prawnicza i Ekonomiczna Biblioteka Cyfrowa. Wydział Prawa, Administracji i Ekonomii Uniwersytetu Wrocławskiego, 2019.
- [28] Davis L. E., Shalin S. C., Tackett A. J. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biology And Therapy*, **20**(11), (2019), pp. 1366–1379.
- [29] De Mendoza A. M., et al., Mathematical model for the thermal enhancement of radiation response: thermodynamic approach, *Scientific Reports*, **11**(1): 5503, (2021).
- [30] Dombrovsky L.A., Baillis D., *Thermal Radiation in Disperse Systems: An Engineering Approach*, Begell House, New York, 2010.
- [31] Dombrovsky L.A., Randrianalisoa J.H., Lipinski W., Timchenko V., Simplified approaches to radiative transfer simulations in laser induced hyperthermia of superficial tumors, *Computational Thermal Sciences*, **5**(6), (2013), pp. 521–530.
- [32] Dombrovsky L.A., The use of transport approximation and diffusion-based models in radiative transfer calculations, *Cancer Biology And Therapy*, **4** (4) (2012), pp. 297–315.
- [33] Dombrovsky L.A., Timchenko V., Jackson M., Indirect heating strategy of laser induced hyperthermia: an advanced thermal model, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **55**(17–18), (2012), pp. 4688–4700.
- [34] Dombrovsky L.A., Timchenko V., Jackson M., Yeoh G.H., A combined transient thermal model for laser hyperthermia of tumors with embedded gold nanoshells, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **54**, (2011), pp. 5459–5469.
- [35] Dutta J., Kundu B. Theoretical evaluation of bio-thermal response in human tissue subjected to pulse-laser induced hyperthermia therapy for cancer treatment, *International Journal of Thermal Sciences*, **172**, (2022), 107346.

- [36] Fabre A.J. Le cancer dans l'antiquité. Les enseignements de Celse [Cancer in antiquity. Lessons of Celsus]. *History of Science and Medicine Library*, **42**(1), (2008), pp. 63-70.
- [37] Fahmy M.A., A new boundary element algorithm for a general solution of nonlinear space-time fractional dual-phase-lag bio-heat transfer problems during electromagnetic radiation, *Case Studies in Thermal Engineering*, **25**, (2021), 100918.
- [38] Farrel T.J., Patterson M.S., Wilson B., A diffusion theory model of spatially resolved, steady state diffuse reflectance for the non-invasive determination of tissue optical properties in vivo, *Medical Physics*, **19**(4), (1992), pp. 879–888.
- [39] Fasano A., Hömberg D., Naumov D., On a mathematical model for laser-induced thermotherapy, *Applied Mathematical Modelling*, **34**(12), (2010), pp. 3831–3840.
- [40] Feddersen T.V., et al. Clinical Performance and Future Potential of Magnetic Resonance Thermometry in Hyperthermia, *Cancers*, **13**(1):31, (2020).
- [41] Fijuth J., Dziadiuszko R. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych, *Via Medica*, Gdańsk, 2013.
- [42] Foster J., et al. Individual Responses to Heat Stress: Implications for Hyperthermia and Physical Work Capacity. *Frontiers in Physiology*, **11**, (2020), <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.541483/full> (dostęp 03.05.2023)
- [43] Gambin B., Kruglenko E., Ultrasonic specific absorption rate in nanoparticle-mediated moderate hyperthermia, *Bulletin of the Polish Academy of Sciences, Technical Sciences*, **69**(3), (2021) pp. 1-18.

- [44] Giglio M. C., et al. Laparoscopic Versus Open Thermal Ablation of Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score–Based Analysis of Local Control of the Ablated Tumors. *Annals of Surgical Oncology*, **27**, (2020), pp. 2370–2380
- [45] Guo Z., Wan S.K., Kim K., Kosaraju Ch., Comparing diffusion approximation with radiation transfer analysis for light transfer in tissues, *Optical Review*, **10**(5), (2003), pp. 415–421.
- [46] Ho J. R., Kuo C. P., Jiaung W. S., Study of heat transfer in multilayered structure within the framework of dual-phase-lag heat conduction model using lattice Boltzmann method, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **46**, (2003), pp. 55–69.
- [47] Hobiny A., Alzahrani F., Abbas I. Analytical Estimation of Temperature in Living Tissues Using the TPL Bioheat Model with Experimental Verification, *Mathematics*, **8**(7): 1188, (2020).
- [48] Howell J.R., Siegel R., Mengüç M.P., *Thermal Radiation Heat Transfer*, CRC Press, New York, 2010.
- [49] Hristov J., Bio-Heat Models Revisited: Concepts, Derivations, Nondimensionalization and Fractionalization Approaches, *Frontiers in Physics*, **7**, (2019), <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2019.00189/full> (dostęp 10.04.2023).
- [50] Hsieh Ch., Cologne K. G. Laparoscopic Approach to Rectal Cancer – The New Standard? *Frontiers in Oncology*, **10**, (2020), <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.01239/full> (dostęp 18.03.2023).
- [51] Huang Q., Xu W., Argon-Hellium Cryoablation for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Elderly, *Frontiers in Oncology*, **11**: 788490, (2021).

- [52] Iljaž J., Wrobel L.C., Hriberšek M., Marn J., Numerical modelling of skin tumour tissue with temperature-dependent properties for dynamic thermography, *Computers in Biology and Medicine*, **112**, (2019), 103367.
- [53] Jacques S.L., Pogue B.W., Tutorial on diffuse light transport, *Journal of Biomedical Optics*, **13**(4), (2008), pp. 1 – 19.
- [54] Jamil M., Ng E. Y. K., Ranking of parameters in bioheat transfer using Taguchi analysis, *International Journal of Thermal Sciences*, **63**, (2013) pp.15-21.
- [55] Jamshidi M., Ghazanfarian J. Blood flow effects in thermal treatment of three-dimensional non-Fourier multilayered skin structure, *Heat Transfer Engineering*, **42**(11), (2020), pp. 929–946.
- [56] Jasiński M. Modelling of thermal damage in laser irradiated tissue, *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, **14**(4), (2015), pp. 67-78.
- [57] Jasiński M., Majchrzak E., Turchan Ł. Numerical analysis of the interactions between laser and soft tissues using dual-phase lag model, *Applied Mathematical Modeling*, **40** (2), (2016) pp. 750-762.
- [58] Jasiński M., Modelowanie matematyczne procesu uszkodzenia tkanki wywołanego oddziaływaniem zewnętrznych źródeł ciepła, Wyd. Pol. Śląskiej, 2016.
- [59] Jaunich M., Raje S., Kim K., Mitra K., Guo Z., Bio-heat transfer analysis during short pulse laser irradiation of tissues, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **51**, (2008), pp. 5511–5521.
- [60] Jiang Y., Mulier S., et al. Formulation of 3D finite elements for hepatic radiofrequency ablation, *International Journal of Modelling, Identification and Control*, **9**(3), (2010), pp. 225 – 235.
- [61] Kaminski W., Hyperbolic heat conduction equation for materials with a nonhomogeneous inner structure, *Journal of Heat Transfer*, **112**, (1990), pp. 555–560.

- [62] Kengne E., Mellal I., Hamouda M. B., Lakhssassi A., A Mathematical Model to Solve Bio-Heat Transfer Problems through a Bio-Heat Transfer Equation with Quadratic Temperature-Dependent Blood Perfusion under a Constant Spatial Heating on Skin Surface, *Journal of Biomedical Science and Engineering*, **7**(9), (2014), pp. 721-730.
- [63] Kim K., Guo Z., Multi-time-scale heat transfer modeling of turbid tissues exposed to short-pulsed irradiations, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **86**, (2007), pp. 112–123.
- [64] Kishore P., Kumar S., Analytical investigation of non-Fourier bioheat transfer in the axisymmetric living tissue exposed to pulsed laser heating using finite integral transform technique, *Journal of Heat Transfer*, **143**(12): 121201, (2021), 14 pages.
- [65] Kita A. Koordynacja jako element nowoczesnej opieki nad pacjentem onkologicznym. Specyfika aktywności zawodowej koordynatorów. *Zdrowie Publiczne i Zarządzanie*, **17**(2), (2019), pp. 74 – 80.
- [66] Kok H.P., Kotte A.N.T. J., Crezee J., Planning, optimisation and evaluation of hyperthermia treatments, *International Journal of Hyperthermia*, **33**(6), (2017) pp. 593-607.
- [67] Korczak A., Jasiński M., Modelling of biological tissue damage process with application of interval arithmetic, *Journal of Theoretical and Applied Mechanics*, **57**(1), (2019) pp. 249-261.
- [68] Kumar M., et al. Mathematical modelling and simulation of three phase lag bio-heat transfer model during cancer treatment, *International Journal of Thermal Sciences*, **184**, (2023), 108002.
- [69] Kumar R., Vashishih A.K., Ghangas S., Phase-lag effects in skin tissue during transient heating, *International Journal of Applied Mechanics and Engineering*, **24** (3), (2019), pp. 603-623.

- [70] Kumari T., Singh S. K., A numerical study of space-fractional three-phase-lag bioheat transfer model during thermal therapy, *Heat Transfer*, **51**(1) (2021), pp. 470-489.
- [71] Kuo-Chi. Liu, Han-Taw Chen, Investigation for the dual phase lag behavior of bioheat transfer, *International Journal of Thermal Sciences*, **49**, (2010) pp. 1138-1146.
- [72] Kwak K., Yu B., Lewandowski R.J., Kim D.H., Recent progress in cryoablation cancer therapy and nanoparticles mediated cryoablation. *Theranostics*, **12**(5) (2022), pp. 2175-2204.
- [73] Lener E. C., Edwards R. M., et al. Laser ablation: Heating up the anti-tumor response in the intracranial compartment, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **185**, (2022), 114311.
- [74] Li X., Li Ch., Xue Z., Tian X., Investigation of transient thermo-mechanical responses on the triple-layered skin tissue with temperature dependent blood perfusion rate, *International Journal of Thermal Sciences*, **139**, (2019) pp. 339–349.
- [75] Li Z., Ji J. Application of laparoscopy in the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Annals of Translational Medicine*, **3**(9):126, (2015).
- [76] Lopresto V., Argentieri A., Pinto R., Cavagnaro M., Temperature dependence of thermal properties of ex vivo liver tissue up to ablative temperatures, *Physics in Medicine and Biology*, **64**(10): 105016, (2019).
- [77] Majchrzak E., Kałuza G., Analysis of thermal processes occurring in the heated multilayered metal films using the dual-phase lag model, *Archives of Mechanics*, **69**(4-5), (2017) pp. 275-287.
- [78] Majchrzak E., Mochnacki B., Dziewoński M., Jasiński M., Numerical modelling of hyperthermia and hypothermia processes, *Advanced Materials Research*, 268-270 (2011), pp. 257-262.

- [79] Majchrzak E., Mochnacki B., Implicit scheme of the finite difference method for 1D dual-phase lag equation, *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, **16**(3), (2017), pp. 37-46.
- [80] Majchrzak E., Mochnacki B., *Metody numeryczne, Podstawy teoretyczne, aspekty praktyczne i algorytmy*. Wyd. Politechniki Śląskiej, Gliwice, 2004.
- [81] Majchrzak E., Mochnacki B., Modelling of thin metal film heating using the dual-phase lag equation with temperature-dependent parameters, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **209**, (2023), 124088.
- [82] Majchrzak E., Numerical solution of dual phase lag model of bioheat transfer using the general boundary element method, *CMES: Computer Modeling in Engineering & Sciences*, **69**(1), (2010), pp. 43-60.
- [83] Majchrzak E., Paruch M., Identification of electromagnetic field parameters assuring the cancer destruction during hyperthermia treatment, *Inverse Problems in Science and Engineering*, **19**(1), (2011), pp. 45-58.
- [84] Majchrzak E., Stryczyński E., Numerical analysis of biological tissue heating using the dual-phase lag equation with temperature-dependent parameters, *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, **21**(3), (2022), pp. 85-98.
- [85] Majchrzak E., Stryczyński M., Dual-phase lag model of heat transfer between blood vessel and biological tissue, *Mathematical Biosciences and Engineering*, **18** (2), (2021), pp. 1573-1589.
- [86] Majchrzak E., Turchan Ł., Działkiewicz J., Modeling of skin tissue heating using the generalized dual-phase lag equation, *Archives of Mechanics*, **67**(6), (2015), pp. 417-437.
- [87] Majchrzak E., Turchan Ł., Jasiński M., Identification of laser intensity assuring the destruction of target region of biological tissue using the gradient method and generalized dual-phase lag equation, *Iranian Journal of Science and*

- Technology - Transactions of Mechanical Engineering, **43**(3), (2019), pp. 539-548.
- [88] Majchrzak E., Turchan Ł., The general boundary element method for 3D dual-phase lag model of bioheat transfer, *Engineering Analysis with Boundary Elements*, **50**, (2015) pp. 76-82.
- [89] Małolepszy T., *Metody badania stabilności schematów różnic skończonych dla równania przewodnictwa cieplnego*, Oficyna wydawnicza Uniwersytetu Zielonogórskiego, 2004.
- [90] Mantso T., et al. Hyperthermia induces therapeutic effectiveness and potentiates adjuvant therapy with non-targeted and targeted drugs in an in vitro model of human malignant melanoma. *Scientific Reports*, **8**, (2018), 10724.
- [91] Mittal G., Kulkarni V., Fractional order triple-phase-lag thermoelasticity in the context of two-temperature theory, *Partial Differential Equations in Applied Mathematics*, **5**, (2022), 100372, 11 pages.
- [92] Mochnacki B., Dziewoński M., Evaporation effect in domain of tissue subjected to a strong external heat source, *Scientific Research of the Institute of Mathematics and Computer Science*, **7**(1), (2008), pp. 149-154.
- [93] Mochnacki B., Majchrzak E., Numerical model of thermal interactions between cylindrical cryoprobe and biological tissue using the dual-phase lag equation, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **108**, (2017), pp. 1-10.
- [94] Mochnacki B., Piasecka-Belkhayat A., Numerical modeling of skin tissue heating using the interval finite difference method, *MCB: Molecular & Cellular Biomechanics*, **10** (3), (2013) pp. 233-244.
- [95] Modest M.F., *Radiative Heat Transfer*, second ed., Academic Press, New York, 2003.

- [96] Mohammadi A., Bianchi L., Asadi S., Saccomandi P., Measurement of ex vivo liver, brain and pancreas thermal properties as function of temperature, *Sensors*, **21**, (2021), 4236, 15 pages.
- [97] Mohammadi A., Bianchi L., Korganbayev S., De Landro M., Saccomandi P., Thermomechanical Modeling of Laser Ablation Therapy of Tumors: Sensitivity Analysis and Optimization of Influential Variables, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* (2021), pp. 302 – 313.
- [98] Nakayama, A., Kuwahara, F., A general bioheat transfer model based on the theory of porous media, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **51**, (2008), pp. 3190-3199.
- [99] Niemz M.H., *Laser – Tissue Interaction: Fundamentals And Applications*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2007.
- [100] O’neill D. P., Peng T., Stiegler P., Mayrhauser U., Koestenbauer S., Tscheliessnigg K., Payne S. J. A three-state mathematical model of hyperthermic cell death, *Annals of Biomedical Engineering*, **39**(5), 2011, pp.70–79.
- [101] Patel A. Benign vs Malignant Tumors. *JAMA Oncology Patient Page*, 2020.
- [102] Paulides M. M., et. Al., Simulation techniques in hyperthermia treatment planning, *International Journal of Hyperthermia*, **29**(4), (2013) pp. 346-357.
- [103] Penela D., Cappato R., How effective is cryoablation in the treatment of atrial fibrillation? *European Heart Journal Supplements*, **23**(Suppl E), (2021), pp. 51-54
- [104] Peng W., Qi Z., He T., Nonlocal dual-phase-lag thermoviscoelastic response of a polymer microbeam incorporating modified couple stress and fractional viscoelastic theories, *The Journal of Strain Analysis for Engineering Design*, (2022), <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03093247221122691> (dostep 07.01.2023).

- [105] Pennes H. H., Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm, *Journal of Applied Physiology*, **1**, (1948), pp. 93-122.
- [106] Pierwsza w Polsce laserowa termoablacja głęboko położonego guza mózgu u dziecka, <https://www.czd.pl/aktualnosci/pierwsza-w-polsce-laserowa-termoablacja-gleboko-polozonego-guza-mozgu-u-dziecka> (dostęp 05.04.2023).
- [107] Potrykowska A., Strzelecki Z., Szymborski J., Witkowski J. Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski, Rządowa Rada Ludności, Warszawa, 2014.
- [108] Qian K., et al. Image-Guided Radiofrequency Hyperthermia (RFH)-Enhanced Direct Chemotherapy of Hepatic Tumors: The Underlying Biomolecular Mechanisms, *Frontiers in Oncology*, **10** (2021), 61054.
- [109] Rai K. N., Rai S. K., Heat transfer inside the tissues with a supplying vessel for the case when metabolic heat generation and blood perfusion are temperature dependent, *Heat and Mass Transfer*, **35**, (1999), pp. 345–350.
- [110] Raouf I., et al., A review on numerical modeling for magnetic nanoparticle hyperthermia: Progress and challenges, *Journal of Thermal Biology* **91**, (2020), pp. 1-12.
- [111] Riadh W. Y. Habash, et. al., Thermal therapy, part 1: an introduction to thermal therapy, *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, **34** (6), (2006) pp. 459-489.
- [112] Ringe K. I., Panzica M., von Falck C. Thermoablation of Bone Tumors, *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, **188** (6), (2016), pp. 539 –550.
- [113] Sapareto S.A., Dewey W.C. Thermal dose determination in cancer therapy, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **10** (6), 1984, pp. 787-800.

- [114] Schootman M., et al. Differences in effectiveness and use of laparoscopic surgery in locally advanced colon cancer patients, *Scientific Reports*, **11**(1), (2021), 9 pages.
- [115] Schuster H., Kopf H. Thermoablation: a new treatment option to replace surgical intervention, *Magazine of European Medical Oncology*, **8**, (2015), pp. 242 – 246.
- [116] Shanbhag S. Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress. *A Cancer Journal for Clinicians*, **68** (2), (2018), pp. 116 – 132.
- [117] Sharama S., Kumar D., A Study on Non-linear DPL Model for Describing Heat Transfer in Skin Tissue during Hyperthermia Treatment, *Entropy*, **22**(4):481, (2020), 23 pages.
- [118] Shih T. C., Horng T. L., Huang H. W., Ju K. C., Huang T. C., Chen P. Y., et al., Numerical analysis of coupled effects of pulsatile blood flow and thermal relaxation time during thermal therapy, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **55**, (2012), pp. 3763–3773.
- [119] Shih T. C., Liu H. L., Horng T. L., Cooling effect of thermally significant blood vessels in perfused tumor tissue during thermal therapy, *International Communications in Heat and Mass Transfer*, **33**, (2006), pp. 135–141.
- [120] Silva N. P., Bottiglieri A., Conceição R.C., O'Halloran M., Farina L., Characterisation of ex vivo liver thermal properties for electromagnetic-based hyperthermic therapies, *Sensors*, **20**, (2020), 14 pages.
- [121] Singh S., Melnik R. Thermal ablation of biological tissues in disease treatment: A review of computational models and future directions, *Electromagnetic Biology and Medicine*, **39** (2), (2020), pp. 49-88.
- [122] SJP PWN; SO PWN; M. Rak, Na bezrybiu i rak ryba. Językowo-kulturowy obraz raka w polszczyźnie, „Etnolingwistyka” 29/2017.

- [123] Stryczyński M., Majchrzak E., Chapter 3: Modeling of oncological hyperthermia using dual-phase lag equations, in: Recent advances in computational oncology and personalized medicine, Eds. S. Bajkacz and Z. Ostrowski, Vol. 1: Here and Now!, Wyd. Pol.Śl. Gliwice, 2021, ISBN 978-83-7880-800-8, pp. 37-45.
- [124] Szasz A., Szasz N., Szasz O. *Oncothermia: Principles and Practices*, Springer, 2011.
- [125] Tang Y., Flesch R.C.C., Jin T., He M., Computational evaluation of malignant tissue apoptosis in magnetic hyperthermia considering intratumoral injection strategy, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **178**, (2021).
- [126] Torvi, D. A., and Dale, J. D., A Finite Element Model of Skin Subjected to a Flash Fire, *The Journal of Biomechanical Engineering*, **116**(3), (1994), pp. 250–255.
- [127] Tuchin V.V., *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis*, vol. PM 166, second ed., SPIE Press, Bellingham, WA, 2007.
- [128] Turchan Ł. *Analiza numeryczna sztucznej hipertermii z wykorzystaniem różnych modeli przepływu biociepła*, Politechnika Śląska, Wydział Mechaniczny Technologiczny, Gliwice, 2014.
- [129] Tzou D. Y., *Macro- to Microscale Heat Transfer: The Lagging Behavior*, Taylor and Francis, Washington, DC, 1996.
- [130] Tzou D. Y., A unified field approach for heat conduction from macro- to micro-scales, *Journal of Heat Transfer*, **117** (1), (1995) pp. 8–16.
- [131] Vernotte P., Les paradoxes de la theorie continue de l'equation de la chaleur, *Compte Rendus*, **246**, (1958), pp. 3154-3155.
- [132] Vodanovich D. A. Soft-tissue Sarcomas. *Indian Journal of Orthopaedics*, **52** (1), (2018), pp. 35–44.

- [133] Walecki J., Jurkiewicz E. Diagnostyka obrazowa nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, **3**(3), (2007), pp. 155–171.
- [134] Welch A.J., The thermal response of laser irradiated tissue, *IEEE Journal of Quantum Electronics*, **20**(12), (1984), pp. 1471–1481.
- [135] Welch A.J., van Gemert (Eds.) M.J.C., *Optical-Thermal Response of Laser Irradiated Tissue*, Springer, 2011.
- [136] Więckowska B., Maciejczyk A. *Innowacyjna onkologia*. Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, 2020.
- [137] Wilczyńska J.R., Nowak M., Wilczyński M. Terapia celowana przeciwciałami monoklonalnymi – czy obserwujemy postęp w leczeniu nowotworów żeńskich narządów płciowych? *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, **72**, (2018), pp. 192 – 204.
- [138] Wray J. K., Dixon B., Radiofrequency Ablation, *StatPearls* (2022), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482387/> (dostęp 04.04.2023).
- [139] Yang D. Converse M.C., Mahvi D.M., Webster J.G., Expanding the bioheat equation to include tissue internal water evaporation during heating, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **54** (8), (2007) pp. 1382-1388.
- [140] Yero D.D., González F. D., Troyen D. V., Vandebosh G. A. E., Modeling of RF thermal ablation taking into account the temperature dependence of the tissue properties, *Revista de Ingeniería Electrónica Automática y Comunicaciones*, **40**(1), (2019), pp. 81-95.
- [141] Zhang L., Shang X., An integral transform solution for bioheat transfer in skin tissue subjected to surface laser irradiation, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **180**: 121706, (2021).
- [142] Zhang Q., Sun Y., Yang J. Bio-heat response of skin tissue based on three-phase-lag model, *Scientific Reports*, **10**: 16421, (2020), 14 pages.

-
- [143] Zhang Y. Generalized dual-phase lag bioheat equations based on nonequilibrium heat transfer in living biological tissues, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **52**(21), (2009), pp.4829–4834.
- [144] Zhang Y., Chen B., Li D., Non-Fourier effect of laser-mediated thermal behaviors in bio-tissues: A numerical study by the dual-phase-lag model, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **108**, Part B (2017), pp. 1428-1438.
- [145] Zhou J., Chen J. K., Zhang Y., Dual-phase lag effects on thermal damage to biological tissues caused by laser irradiation. *Computers in Biology and Medicine*, **39**(3), (2009), pp. 286–293.
- [146] Zhou J., Zhang Y., Chen J. K., An axisymmetric dual-phase lag bio-heat model for laser heating of living tissues, *International Journal of Thermal Sciences*, **48**(8), (2009) pp. 1477-1485.

*Modelowanie hipertermii onkologicznej
z wykorzystaniem równań z dwoma czasami
opóźnień*

Streszczenie

Jedną z metod wspomagających leczenie nowotworowe jest sztuczna hipertermia, czyli miejscowe nagrzewanie guza w celu jego destrukcji. Praca doktorska dotyczy modelowania hipertermii wysokotemperaturowej. Model matematyczny bazuje na równaniu z dwoma czasami opóźnień, w którym występują zmienne wraz z temperaturą parametry termofizyczne tkanki.

Nagrzewanie tkanki biologicznej realizowano poprzez przyjęcie odpowiedniego warunku brzegowego albo wprowadzenie do równania z dwoma czasami opóźnień funkcji źródła. Rozpatrywano również nagrzewanie tkanki za pomocą wiązki laserowej. W tym przypadku uwzględniono zmienne wraz z całą Arrheniusa, która jest miarą stopnia zniszczenia tkanki, parametry optyczne tkanki. Analizowano również rozkłady temperatury i stopień zniszczenia tkanki z nowotworem uwzględniając obecność istotnego termicznie naczynia krwionośnego.

Zadania rozwiązywano za pomocą niejawnego schematu różnic skończonych. Opracowano algorytmy i autorskie programy komputerowe w języku C++ (solver) oraz Python (post processing). Przedstawiono wyniki obliczeń numerycznych dla różnych wariantów nagrzewania analizowanego obszaru. W końcowej części pracy sformułowano wnioski oraz wskazano kierunki dalszych badań.

Modelling of high-temperature hyperthermia using the dual-phase lag equation

Summary

One of the methods supporting cancer treatment is artificial hyperthermia, i.e. local heating of the tumor in order to destroy it. The doctoral thesis concerns the modeling of high-temperature hyperthermia. The mathematical model is based on a dual-phase lag equation, in which the thermophysical parameters of the tissue vary with temperature.

The heating of the biological tissue was carried out by adopting the appropriate boundary condition or by introducing the source function into the dual-phase lag equation. Tissue heating with a laser beam is also considered. In this case, the variability of optical parameters is taken into account using the Arrhenius integral, which is a measure of the degree of tissue destruction. Temperature distributions and the degree of destruction of the tumor tissue were also analyzed, taking into account the presence of a thermally significant blood vessel.

The tasks have been solved using the implicit finite difference scheme. Algorithms and self-written computer programs in C++ (solver) and Python (post-processing) were developed. The results of numerical computations for different variants of heating the analyzed domain are also presented. In the final part of the work the conclusions and also the directions for further research are formulated.