

УДК: 536.46

Шевченко Н. Н.¹, Литвиненко А. А.², Драган Г. С.³

¹Институт исследований научно-технического потенциала и истории науки
имени Г.М.Доброва НАН Украины, г. Киев

²Научный центр радиационной медицины, г. Киев

³Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова
E-Mail: dragan@onu.edu.ua

Теплофизическое моделирование криодеструкции биологической ткани

Приведено решение задачи Стефана для определения температурных полей в биологической ткани в процессе криодеструкции заданных участков с целью их выявления и локализации с последующим проведением лечебных действий. Рассмотрены три типа криоинструментов, которые в первом приближении представлены одномерной задачей. Выделены три изотермические поверхности, которые выявляют зону влияния, зону замораживания и зону некроза. Представлено решение обратной задачи определяющей зависимость координаты от температуры, что позволяет найти координаты фазовых переходов. Результаты расчетов согласуются с экспериментальными данными, полученными на живых организмах.

Введение. Задача Стефана применяется для описания процессов, которые включают краевые условия с переменными значениями [1-3]. Такие условия возникают в биологических тканях в результате применения метода замораживания отдельных участков с целью выявления и локализации злокачественных клеток [4,5]. Тогда жидкость биологической ткани, которая представлена, в основном, в виде воды, замерзает и граница жидкость – лед будет зависеть от теплофизических характеристик ткани, а также от параметров замораживания. В результате на поверхности и в объеме ткани установится некий динамический температурный профиль, знание которого является исходным параметром для определения лечебных действий.

В работе представлено решение теплофизической задачи замораживания биологической ткани и некоторых других специфических органов с целью определения температурного профиля и возможности управления процессом замораживания. Для осуществления гарантированной криодеструкции заданного объема патологической ткани, кроме обеспечения определенных теплофизических параметров, необходима также методика расчета и прогноза результатов осесимметричной криодеструкции в случае применения криогенных аппликаторов. В процессе криодеструкции новообразований в биологических объектах в большинстве случаев используются плоские и полусферические аппликаторы.

Известны [6-8] решения для фазовых переходов в условиях охлаждения или нагрева, когда координата границы фазового перехода зависит от времени. Например, в работе [9] рассматривается краевая задача для уравнения теплопроводности с движущейся по заданному закону границей с постоянно действующим переменным во времени источником тепла. Основные принципы, со-

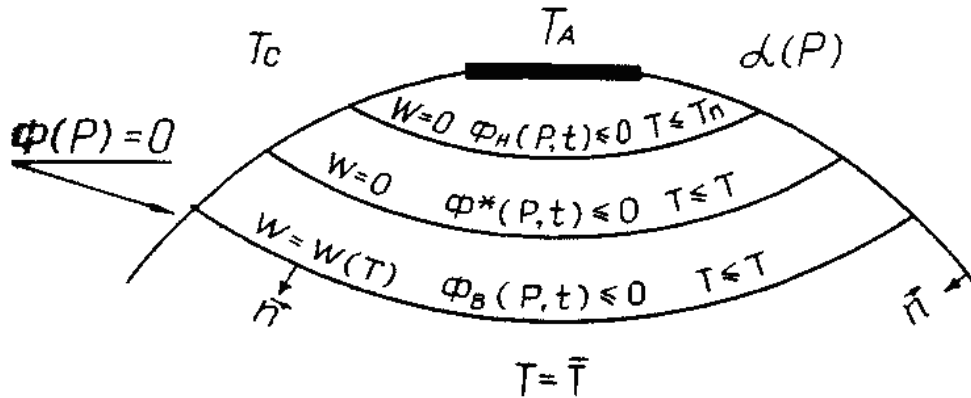


Рис. 1. Схематическое изображение изотермических поверхностей биоткани в процессе криовоздействия

блюдение которых обеспечивает возможность приближенных решений задачи Стефана с различными граничными условиями сформулированы на примере задачи о промерзании – оттаивании влажного грунта [10].

Постановка задачи. Рассмотрим математическую модель стационарной асимметричной криодеструкции биологической ткани. Предположим, что область плоского контактного криоинструмента достаточно велика, поэтому, пренебрегая краевыми эффектами, ограничимся моделью процесса одномерного плоско-параллельного локального замораживания. Такой процесс описывается нестационарной задачей Стефана с двумя изотермическими поверхностями $\Phi_3(P,t) = 0$ и $\Phi_n(P,t) = 0$, координаты которых следует определить.

Полагаем, что вне зоны влияния источника замораживания источники тепла скомпенсированы, а изменение температуры происходит только в зоне, ограниченной изотермой замораживания $\Phi_3(P,t) = 0$ и изотермой начальной температуры ткани $\Phi_n(P,t) = 0$. Тогда математическая модель процесса будет представлять собой нестационарную задачу Стефана с тремя изотермическими поверхностями: зоны влияния, замораживания и зоны некроза (рис.1).

Рассмотрим уравнение теплопроводности:

$$\Delta_\lambda T - c\rho \frac{dT}{dt} = -W + \rho \frac{d\Phi_3}{dt} \delta(\Phi_3); \quad P \in D(t), t > 0 \tag{1}$$

$$\Delta_\lambda T = \text{div}(\lambda \text{grad} T), \tag{2}$$

с начальными условиями при $t = 0$:

$$T = \begin{cases} T_n, P \in S \geq S_0 \\ T_0, P \in S_0 \end{cases}$$

при краевом условии:

$$T = T_0 \begin{cases} -\lambda \frac{dT}{dn} = \alpha(T - T_k); P \in S \geq S_0 \\ -\lambda \frac{dT}{dn} = 0; P \in S_0; P \in \Phi_n \end{cases}$$

с учетом условия изотермичности:

$$T = T_n; P \in \Phi_n; T = T_3; P \in \Phi_3; T = T_n; P \in \Phi_n.$$

Здесь $\delta(\Phi_3)$ – дельта функция Дирака с фазовым переходом на поверхности $\Phi_3(P, t) = 0$;

$T_Q(0) = T_Q$ – начальная температура инструмента, которая может изменяться со временем до некоторой заданной:

$$T(\infty) = T_k.$$

Таким образом, общая задача включает три поверхности, зависящие от времени, что значительно усложняет ее решение. Однако, для случая больших размеров плоского криоинструмента с равномерным распределением температуры задачу можно упростить к одномерной зависимости температуры от координаты z . Иногда аналогичные предположения можно допустить также для протяженного цилиндрического или полусферического инструмента.

Тогда запишем уравнение в виде:

$$\frac{1}{z_k} \frac{d}{dz} \left(z^k \lambda \frac{dT}{dz} \right) - c\rho \frac{dT}{dt} = -W - \rho z_3 z^k \delta[z - z_3(t)] \quad (3)$$

$$t > 0, \quad z_0 < z < z_n(t)$$

$$T[z_3(t), t] = T_3, \quad T[z_n(t), t] = T_n, \quad T[z_n(t), t] = T_n,$$

где $\delta[z - z_3(t)]$ – дельта функция с весом z^k , $k = 0, 1, 2$ – плоский, цилиндрический или сферический случай, соответственно.

Взаимосвязь температуры и координаты позволяет поставить обратную задачу $T(z, t) \leftrightarrow z(T, t)$.

$$T_z = \frac{1}{z_T}, \quad T_t = \frac{z_t}{z_T}, \quad \frac{d}{dz} = \frac{1}{z_T} \frac{d}{dT}; \quad \delta(z - z_3) z^k = \frac{1}{z_T} \delta(T - T_3).$$

Здесь индексами z , T и t обозначены производные по координате, температуре и времени, соответственно.

Полагая так же, что

$$z = z_3 x, \quad t = \frac{z_3^3 c_3 \rho_3}{\lambda_3} \tau, \quad T = T_H + (T_H - T_K) \Theta,$$

приходим к обратной постановке:

$$\frac{1}{x^k} \left[\gamma(\Theta) - \frac{x^k}{x_\Theta} \right]_{\Theta} + [K(\Theta) + P_\delta(\Theta - \Theta_3)] x_\tau + W_\beta(\Theta) x_\Theta = 0 \quad (4)$$

$$\Theta_\alpha(t) < \Theta < 0, \quad \tau > 0$$

$$x(\Theta_\alpha, 0) = x_0, \quad x(\Theta, 0) = x_0(\Theta), \quad \Theta_\alpha(\tau) < \Theta \leq 0, \quad \tau > 0$$

$$x[\Theta_\alpha(\tau), \tau] = x_0, \quad x_\Theta(0, \tau) = \pm\infty, \quad \tau > 0,$$

$$x(\Theta_n, \tau) = x_n(\tau), \quad x(\Theta_3, \tau) = x_3(\tau), \quad x(0, \tau) = x_H(\tau)$$

где

$$\lambda[T(\Theta)] = \lambda_3 \gamma(\Theta), \quad c\rho = c_3 \rho_3 K(\Theta), \quad W[T(\Theta)] = W_0 (T_H - T_K) \beta(\Theta)$$

$$\Theta_\alpha(\tau) = \frac{T_\alpha [T(\tau) - T_H]}{T_H - T_K}, \quad \Theta_i = \frac{T_i - T_H}{T_H - T_K}, \quad T_i = T_Q, T_H, T_3, T_K,$$

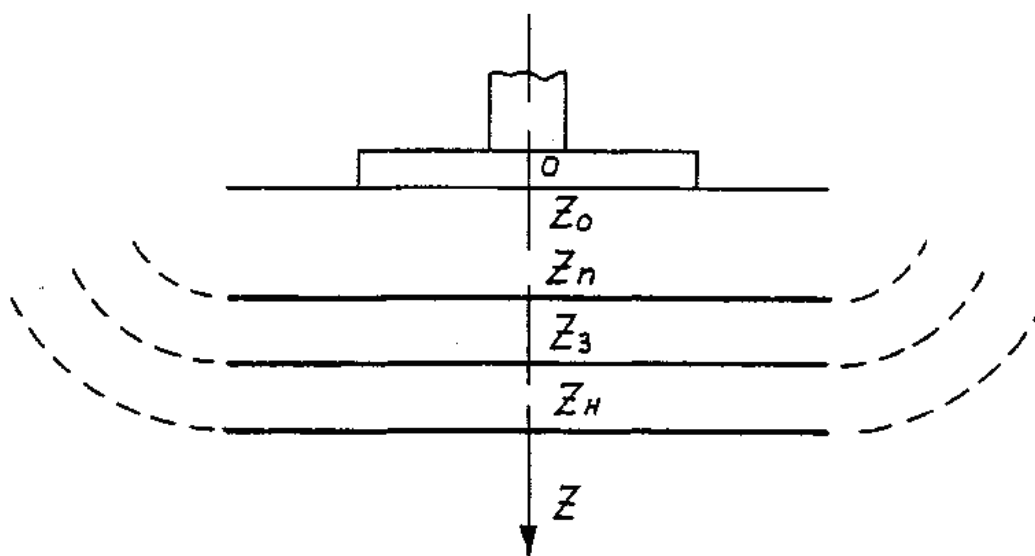


Рис. 2. Температурные поля в трех зонах биологической ткани при плоском криоинструменте

z_3 – максимальный размер замороженной области, достигаемый при стационарном режиме и температуре T_k .

В предельном случае, когда время $\tau \rightarrow \infty$ процесс приходит к стационарным условиям $\Theta_\alpha(\tau) \rightarrow -1$, $x(\Theta, \tau) \rightarrow x(\Theta)$, $x(\tau) = 1$. Тогда решение стационарной задачи позволяет найти выражения для определения максимальных размеров зоны замораживания и криодеструкции:

$$z_3 = \frac{\lambda_3(T_3 - T_k)}{(T_H - T_3)\sqrt{\lambda_H W_0}}. \quad (5)$$

$$z_H = \frac{(T_H - T_k)}{(T_3 - T_k)} z_3. \quad (6)$$

Другим важным параметром процесса является его длительность, которая определяется как время практического достижения стационарного состояния t_c и можно найти из выражений:

$$t_c = 2,05 \frac{1 + \Theta_3^2}{\gamma \Theta_3^2} \left(\frac{1}{2} + \frac{K(\Theta_3) + P}{1 + \Theta_3} \right) \frac{c_3 \rho_3}{W_0}, \quad (7)$$

где

$$\Theta_3 = \frac{(T_3 - T_H)}{(T_H - T_k)}; \quad \gamma = \frac{\lambda_H}{\lambda_3}; \quad K = \frac{c_H \rho_H}{c_3 \rho_3}.$$

Расчеты проведены с использованием следующих параметров биологической ткани:

$$\begin{aligned} \lambda_3 &= 2.22; \quad \lambda_H = 0.56 \text{ (Вт/м}^\circ\text{C)}; \\ c_3 \rho_3 &= 2.01 \cdot 10^6; \quad c_H \rho_H = 3.6 \cdot 10^6 \text{ Дж/(м}^3\text{ }^\circ\text{C)}, \\ W_0 &= 48.5 \cdot 10^3 \text{ Вт/(м}^3\text{ }^\circ\text{C)}; \\ T_k &= -20^\circ\text{C}; \quad T_3 = 0^\circ\text{C}; \quad T_H = 37.5^\circ\text{C}. \end{aligned}$$

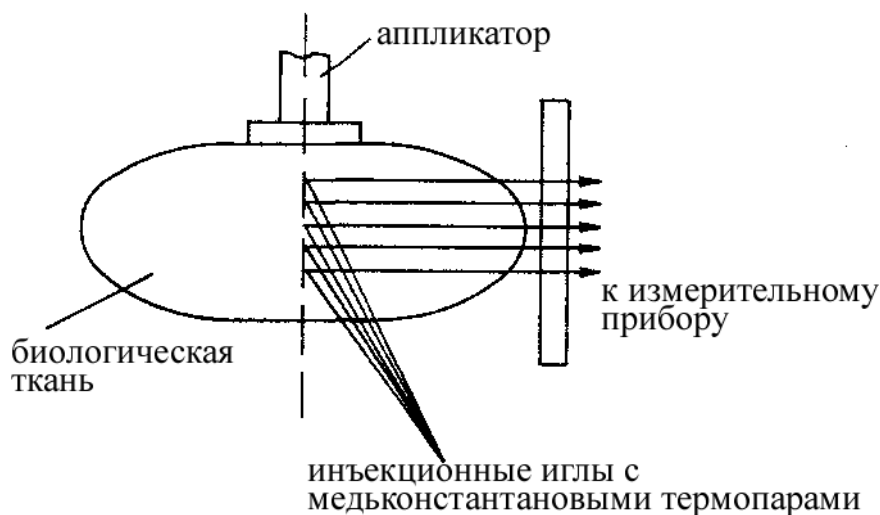


Рис. 3. Схема измерения распределения температуры в биологической ткани.

Анализ результатов. Для экспериментального определения распределения температуры в биологической ткани живых организмов использовалась криохирургическая установка «Криоэлектроника – 4» с аппликаторами диаметром 50 мм и 70 мм. Температура определялась медь-константановыми термопарами в инъекционных иглах, расположенными на разных расстояниях от аппликатора. Схема проведения эксперимента показана на рис. 3.

Результаты расчетов и экспериментальные значения глубины промораживания биологической ткани при различных значениях температуры аппликатора для двух его диаметров сведены в таблицу 1. Как и следовало ожидать, глубина промораживания биологической ткани со снижением температуры аппликатора до $-175\text{ }^{\circ}\text{C}$ увеличивается до 64 мм (расчет) и до 51 – 57 мм (эксперимент). Кроме того, при одинаковых значениях температуры аппликатора глубина промораживания ткани больше для большего значения диаметра. Последнее можно объяснить предельными условиями плоской задачи, когда размеры уже не влияют на результат.

С другой стороны, сопоставление расчета с экспериментом показывает, превышение расчетных данных на 10-18%. Это свидетельствует о наличии внутренних источников тепла в биологической ткани. Действительно, одним из источников тепла снижающих глубину промораживания может быть кристаллизация внеклеточная, а затем внутриклеточная, которые моделируются разрывностью внутренней энергии как функции температуры. Сами источники сосредоточены на изотермических поверхностях, положение которых определяется в задаче.

Другим источником тепла может быть сеть капилляров, которая пронизывает ткань и переносит тепло на линии замерзания. И, наконец важным источником тепла в биологической ткани является энергия побочного продукта метаболизма, распределенная с некоторой постоянной плотностью. По теплофизическому смыслу зависимость $W = W(T)$ может быть представлена монотонной непрерывной функцией в некотором температурном интервале.

Таблица 1. Расчетные и экспериментальные значения промораживания биоткани для разных аппликаторов.

Температура аппликатора, °С	Глубина промораживания, мм		
	Расчетная	Измеренная	
		Аппликатор 50 мм	Аппликатор 70 мм
-50	18	13	16
-75	27	20	23
-100	35	27	32
-135	45	36	41
-153	54	43	43
-175	64	51	57

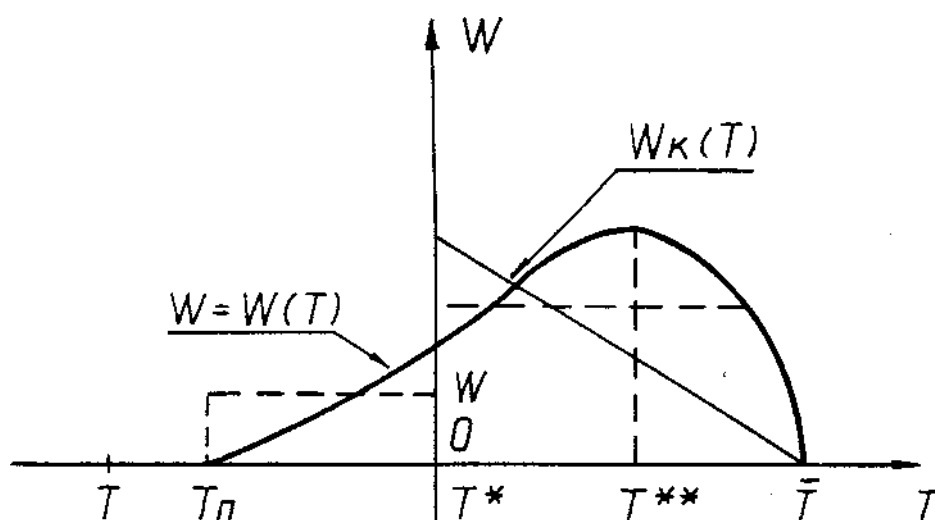


Рис. 4. Зависимость плотности внутренних источников тепла от температуры.

Качественные характеристики, определяемые физическим смыслом, учитываются при выборе вида функциональной зависимости $W = W(T)$. Простейшей моделью была выбрана степенная функция вида

$$W = W_0 \left[(\bar{T} - T_n)^\nu - (T - T_n)^\nu \right]^\beta; \quad T_n < T < \bar{T}; \quad 0 < \beta < 1; \quad \nu > 1. \quad (8)$$

Здесь параметры W_0 , ν и β определяются экспериментальным путем как характеристики биологической ткани.

Общий вид функции (8) показан на рис.4. Как видно, зависимость носит экстремальный характер и лежит в области положительных и отрицательных значений температуры. Минимальное значение энергии, выделяемой в биоткани, равное нулю, соответствует некоторому значению T_n , при котором происходит полное замораживание. Наряду с тем, при нулевой температуре энерговыделения в объеме биоткани довольно значительное и при некотором критическом значении достигает максимума. Можно полагать, что формула (8) качественно описывает зависимость энерговыделения в биоткани от температуры и удовлетворительно трактует происходящие в ней процессы.

Литература.

1. Митропольский Ю. А., Березовский А. А. Задачи Стефана с предельным стационарным состоянием в спецэлектрометаллургии, криохирургии и физике моря // Математическая физика и нелинейная механика. – 1987. – № 7. – С.50–60.
2. Будаков Б. М., Васильев Ф. П., Успенский А. Б. Разностные методы решения некоторых краевых задач типа Стефана // Численные методы в газовой динамике. Издательство МГУ. М. – 1965. – Т.4. – С.139–183.
3. Кобильська О.Б., Ляшенко В.П. Задача Стефана зі змінним у часі джерелом тепла // Вісник Харківського національного університету. – 2012. – №1015. – С.167-172.
4. Эпштейн В.Г. и др. Область применения приближенного решения термической задачи криохирургии // Криобиология и криомедицина. – 1979. – №5. – С.78 -81.
5. Березовский А. А., Леонтьев Ю. В. Математическое прогнозирование криовоздействия на биологические ткани // Криобиология. Наукова думка, Киев. – 1989. – Т.3. – С.7–13.
6. Rabin Y., Shitzer A. Numerical solution of the multidimensional freezing problem during cryosurgery // ASME J. Biomech. Eng. – 1998. – Vol. 120, № 1. – P.32-37.
7. Baissalo R., Sandison G. A., Donnelly B. J., Saliken J. C., McKinnon J. G., Muldrew K., Rewcastle J. C. A semi-empirical treatment planning model for optimization of multiprobe cryosurgery // Phys. Med. Biol. – 2000. – Vol. 45. – P.1085–1098.
8. Rossi M. R., Rabin Y. Experimental verification of numerical simulations of cryosurgery with application to computerized planning // Phys. Med. Biol. – 2007. Vol. 52. – С.4553–4567.
9. Буздов К. Моделирование криодеструкции биологической ткани. // Математическое моделирование. – 2011. – Vol. 23, №3. – С.27–37.
10. Нагорнова Т.А. Математическое моделирование процесса промерзания насыщенного влагой грунта. // Известие Томского политехнического института. – 2005. – Т.308, №6. – С.127-129.

Shevchenko M. M., Lytvynenko O.O., Dragan G. S.
Thermophysical modeling of biological tissue cryoablation

SUMMARY

The solution of the Stefan problem for the determination of temperature fields in the biological tissue during cryoablation defined areas with a view to their identification and localization, followed by therapeutic action is proposed. Three types cryoinstruments considers that as a first approximation presents a one-dimensional problem. Identify three isothermal surfaces that reveal the zone of influence, the freezing zone and zone of necrosis. The solution of the inverse problem of determining the coordinates of the temperature dependence that allows you to find the coordinates of phase transitions. The calculation results are consistent with experimental data obtained from living organisms.

**Шевченко М. М. , Литвиненко О. О. , Драган Г.С.
Теплофізичне моделювання кріодеструкції біологічної тканини**

АНОТАЦІЯ

Наведено рішення задачі Стефана для визначення температурних полів в біологічній тканині в процесі кріодеструкції деяких ділянок з метою їх виявлення та локалізації з подальшим проведенням лікувальних дій. Розглянуто три типи кріоінструментів, які в першому наближенні представлені одновимірною задачею. Виділено три ізотермічні поверхні, які виявляють зону впливу, зону заморожування і зону некрозу. Представлено рішення оберненої задачі, яка визначає залежність координати від температури, що дозволяє знайти координати фазових переходів. Результати розрахунків узгоджуються з експериментальними даними, отриманими на живих організмах.