

WYDZIAŁ MECHANICZNY TECHNOLOGICZNY
POLITECHNIKA ŚLĄSKA



**Politechnika
Śląska**

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Analiza numeryczna nagrzewania tkanki z wykorzystaniem połączonych
modeli przepływu ciepła i dystrybucji tlenu**

mgr inż. Maria Zadoń

PROMOTOR

dr hab. inż. Marek Jasiński, prof. PŚ

GLIWICE 2025

*Dedykuję tę pracę mojej Mamie
– mojej skarbnicy wiedzy, wsparcia i miłości.*

Spis treści

1. Cel i zakres pracy	13
1.1 Luka badawcza	14
1.2 Cel i teza pracy	15
1.3 Zakres pracy	16
1.4 Jednostki stosowane w modelach dystrybucji tlenu	18
2. Przepływ biociepła	20
2.1 Równania przepływu biociepła	21
2.2 Parametry termofizyczne tkanki	27
2.3 Modelowanie termicznego uszkodzenia tkanki	29
3. Oddziaływanie światła na tkankę biologiczną	33
3.1 Parametry optyczne tkanki	35
3.2 Model propagacji światła w tkankach	37
4. Krzywe dysocjacji	40
4.1 Model Hilla	42
4.2 Model Adaira	43
4.3 Model Kelmana	44
4.4 Model Dasha i Bassingthwaighte'a	45
4.5 Porównanie modeli ODC	48
4.6 Krzywa dysocjacji mioglobiny	51
4.7 Krzywa dysocjacji dla dwutlenku węgla	52
5. Model Krogha	54
5.1 Podstawowe równanie Krogha-Erlanga	55
5.2 Modele zużycia tlenu	58
5.3 Równanie dla obszaru kapilary	61
5.4 Równanie dla obszaru tkanki	62
5.5 Zastosowania modelu Krogha	63

6. <i>Terapia fotodynamiczna</i>	66
6.1 Mechanizmy reakcji zachodzących podczas PDT	67
6.2 Techniczne aspekty terapii fotodynamicznej	69
6.3 Model matematyczny PDT	71
7. <i>Analiza zmian ciśnienia parcjalnego tlenu w tkance pod wpływem impulsu cieplnego</i>	74
7.1 Model matematyczny	75
7.2 Metody rozwiązania	79
7.3 Wyniki obliczeń	84
7.4 Weryfikacja	94
7.5 Podsumowanie	96
8. <i>Analiza wrażliwości modelu dystrybucji tlenu</i>	97
8.1 Model matematyczny	98
8.2 Metody rozwiązania	101
8.3 Wyniki obliczeń	102
8.4 Weryfikacja	111
8.5 Podsumowanie	114
9. <i>Analiza dystrybucji tlenu z uwzględnieniem czynników przeciwdziałających hipoksji</i>	116
9.1 Wpływ mioglobiny	117
9.2 Wpływ grupowania mitochondriów	118
9.3 Metody rozwiązania	119
9.4 Wyniki obliczeń	119
9.5 Weryfikacja	122
9.6 Podsumowanie	123
10. <i>Analiza niezależnych modeli PDT i biociepła</i>	125
10.1 Model matematyczny	125
10.2 Metody rozwiązania	129
10.3 Wyniki obliczeń	132
10.4 Weryfikacja	137
10.5 Podsumowanie	138
11. <i>Modelowanie połączonych procesów fototermicznych i fotochemicznych</i> . . .	140
11.1 Model matematyczny	141
11.2 Metody rozwiązania	143
11.3 Model tkanki nowotworowej	144

11.4 Wyniki obliczeń, część 1	146
11.5 Analiza z wykorzystaniem modelu walca Kroggha	154
11.6 Wyniki obliczeń, część 2	156
11.7 Weryfikacja	165
11.8 Podsumowanie	168
12. Wnioski i kierunki dalszych badań	170
Bibliografia	173
Streszczenie	193
Abstract	194

Spis oznaczeń

Symbole łacińskie

a	dyfuzyjność termiczna [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]
a_1 - a_7	współczynniki krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny Adaira lub Kelmana
a_{optic}	optyczne albedo
a_{sup}	współczynnik w funkcji $\psi_{\text{sup,max}}$ (wzór (11.5))
a^*	współczynnik w metodzie strzałów
A	współczynnik zderzeń efektywnych [s^{-1}]
A_{GDPL}	pole powierzchni między naczyniami a tkanką odniesione do jednostki objętości [$\text{m}^2 \text{m}^{-3}$] (wzory (2.6) i (2.7))
Arr	całka Arrheniusa / współczynnik uszkodzenia termicznego
Arr_{rec}	próg regeneracyjny (podrozdział 2.3)
b_1, b_2	współczynniki krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny Kelmana
b_1^*, b_2^*	współczynniki w metodzie strzałów
b_{sup}	współczynnik w funkcji $\psi_{\text{sup,max}}$ (wzór (11.5))
B	współczynnik brzegu w metodzie elementów brzegowych z przedziału (0,1) (podrozdział 10.2)
c	ciepło właściwe tkanki [$\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$]
$c_{\text{cell},0}, c_{\text{cell}}(t)$	początkowa koncentracja zdrowych komórek początkowa, koncentracja zdrowych komórek po czasie t (wzór (2.27))

$c_{substancja}$	stężenie substancji [mol cm^{-3}]
C	objętościowe ciepło właściwe [$\text{J m}^{-3} \text{K}^{-1}$]
C1-C5	typy kapilar w modelu PDT
C_1^*, C_2^*	współczynniki w metodzie BBL (wzór (11.16))
C_{eff}	efektywne ciepło właściwe [$\text{J m}^{-3} \text{K}^{-1}$]
D	współczynnik dyfuzji optycznej [m]
D_{Hb}, D_{pl}, D_t	współczynnik dyfuzji tlenu w hemoglobinie, płazmie i tkance [$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$]
E	energia aktywacji [J mol^{-1}]
F_D	udział zniszczonych komórek (wzór (2.27))
g	współczynnik anizotropii rozpraszania
$\hat{g}$	funkcja w metodzie elementów brzegowych (wzór (10.15))
G	współczynnik sprzężenia [$\text{W m}^{-3} \text{K}^{-1}$] w równaniu GDPL (wzór (2.8))
G_s	funkcja wrażliwości dla S_{Hb}
$\hat{G}$	funkcja w metodzie elementów brzegowych (wzór (10.17))
h, h_z	krok siatki, krok siatki w kierunku osiowym
$\hat{h}$	funkcja w metodzie elementów brzegowych (wzór (10.15))
$\hat{H}$	funkcja w metodzie elementów brzegowych (wzór (10.17))
$\dot{j}_t$	dyfuzyjny strumień tlenu [$\text{mol cm}^{-2} \text{s}^{-1}$]
J	radancja [$\text{W m}^{-2} \text{sr}^{-1}$]
J_{ts}	odpowiednik strumienia tlenu w analizie wrażliwości dla parametru s
k_1^*, k_2^*	współczynniki w metodzie BBL (wzór (11.16))
k_{con}	stała reakcji w modelach zużycia tlenu
k_i, k'_i, k''_i	stałe reakcji, równowagi, jonizacji

k_{mass}	współczynnik przenoszenia masy $[(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1})(\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})]$
K_{HbCO_2}	stała równowagi wiązania CO_2 z hemoglobina
K_{HbO_2}	pozorny współczynnik Hilla dla wiązania tlenu z hemoglobina
K_t	współczynnik Krogha w tkance $[(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1})(\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})]$
L	liczba elementów wewnętrznych w metodzie elementów brzegowych
L_t	długość walca Krogha $[\mu\text{m}]$
m_{mito}	współczynnik w funkcji grupowania mitochondriów (wzór (5.10))
m_{tort}	współczynnik krętości (wzór (11.15))
M_0	zapotrzebowanie na tlen, szybkość zużycia tlenu $[\text{mol cm}^{-1} \text{ s}^{-1}]$
M_t	zużycie tlenu $[\text{mol cm}^{-1} \text{ s}^{-1}]$
n	współczynnik Hilla
n_0 - n_4	wykładniki w krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny Dasha i Bassingthwaighe'a
n_r, n_z	liczba węzłów w kierunku promieniowym i osiowym
N	liczba elementów brzegowych w metodzie elementów brzegowych
$N_1, N_2, \dots$	punkty/węzły
p	funkcja fazowa (wzór (3.11))
p_s	parametr wrażliwości
pH	wartość pH
$P, P_{substancja}$	ciśnienie parcjale tlenu (domyślnie) lub innej substancji $[\text{mmHg}]$
P_{50}	ciśnienie parcjale tlenu odpowiadające 50% nasyceniu oksyhemoglobiny lub innej substancji $[\text{mmHg}]$
P_{crit}	ciśnienie krytyczne $[\text{mmHg}]$
P_{PDT}	parametr dostarczania tlenu (wzór (6.4))

$\hat{P}$	funkcja w metodzie elementów brzegowych (wzór (10.17))
q	strumień ciepła [W m^{-2}]
q_0	strumień ciepła na brzegu zewnętrznym [W m^{-2}]
q_{be}	strumień ciepła na brzegu e [W m^{-2}]
q^*	strumień ciepła wynikający z rozwiązania fundamentalnego w metodzie elementów brzegowych (wzór (10.13))
Q	wydajność wewnętrznych źródeł ciepła będąca sumą $Q_{perf} + Q_{met} + Q_{las}$ [W m^{-3}]
$Q_{perf}, Q_{met}, Q_{ext}, Q_{las}$	wewnętrzne źródła ciepła wynikające z perfuzji, metabolizmu, oddziaływania zewnętrznego i oddziaływania lasera [W m^{-3}]
Q_V	ogólny zapis prawej strony równania różniczkowego w metodzie strzałów [$\text{mol cm}^{-1} \text{s}^{-1}$]
r	promień, współrzędna promieniowa w walcowym układzie współrzędnych [m]
R	uniwersalna stała gazowa ($= 8.314472$) [$\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$]
R_c, R_t	promień kapilary, promień cylindra tkankowego [μm]
$S_{substancja}$	nasycenie substancji tlenem [%]
S_Δ	wydajność przejścia energii
Sh	liczba Sherwooda
t, t_{exp}, t^F	czas, czas ekspozycji, czas końca analizy [s]
t_{PDT}	czas symulacji modelu PDT [s]
T	temperatura [$^\circ\text{C}$], [K]
T_0	temperatura na brzegu zewnętrznym [$^\circ\text{C}$], [K]
T_{ctrl}	temperatura kontrolowanego impulsu [$^\circ\text{C}$], [K]
T^*	rozwiązanie fundamentalne w metodzie elementów brzegowych (wzór (10.12))
u_b	prędkość krwi w kapilarze [cm s^{-1}]

U_s, U_{bs}, U_{ts}	funkcje wrażliwości parametru s
w	współczynnik perfuzji [s^{-1}]
x, x_i, x_1, x_2, x_3	współrzędne prostokątne [m]
z	współrzędna osiowa w walcowym układzie współrzędnych [m]
Z	pochodna w metodzie strzałów
$\hat{Z}$	funkcja w metodzie elementów brzegowych (wzór (10.17))

Symbole greckie

α	współczynnik konwekcji [$W m^{-2} K^{-1}$]
α_{guess}	punkt startowy w metodzie strzałów
α_{pl}, α_t	rozpuszczalność tlenu w plazmie, tkance [$mol cm^{-3} mmHg^{-1}$]
β	parametr fotochemiczny [$mol cm^{-3}$]
$\beta_1\text{-}\beta_6$	współczynniki brzegów w metodzie różnic skończonych
γ	współczynnik w modelu PDT
$\Gamma, \Gamma_0, \Gamma_c$	brzeg obszaru, brzeg zewnętrzny i wewnętrzny obszaru
$\Gamma_{shoot}, \Gamma_{target}$	oznaczenia brzegów w metodzie strzałów
$\Omega, \Omega_c, \Omega_t$	obszar, obszar kapilary, obszar tkanki
δ_{cor}	współczynnik korekcji dla niskiego stężenia fotouczulacza [$mol cm^{-3}$]
δ_p	głębokość penetracji światła [cm]
δ_t	średnia droga swobodna fotonów [cm]
$\Delta_{parametr}$	wartość zmiany parametru
$\Delta t, \Delta t_{heat}, \Delta t_{PDT}$	krok czasu, krok czasu w analizie termicznej, krok czasu w analizie PDT [s]
ε	porowatość
ε_{ems}	emisyjność

ζ	punkt obserwacji w metodzie elementów brzegowych
κ_b	zdolność krwi do przenoszenia tlenu [$\text{mol cm}_{\text{blood}}^{-3}$]
λ	współczynnik przewodzenia ciepła [$\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$]
Λ_{eff}	efektywny współczynnik przewodzenia [$\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$]
μ_a, μ_s, μ'_s	współczynnik absorpcji, współczynnik rozpraszania, efektywny współczynnik rozpraszania [m^{-1}]
μ_t, μ_{eff}	współczynnik tłumienia, efektywny współczynnik tłumienia [m^{-1}]
ξ	parametr fotochemiczny [$\text{cm}^2 \text{mW}^{-1} \text{s}^{-1}$]
ρ	gęstość [kg m^{-3}]
ρ_{react}	składnik reakcji [$\text{mol cm}^{-3} \text{s}^{-1}$]
σ	parametr fotochemiczny [$\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$]
σ_{SB}	stała Stefana–Boltzmana ($= 5.67 \cdot 10^{-8}$) [$\text{W m}^{-2} \text{K}^{-4}$]
τ_{damage}	czas odpowiadający progowi zniszczenia tkanki [s]
τ_q, τ_T	czasy relaksacji i termalizacji [s]
ψ_{sup}	szybkość dostarczania tlenu [$\text{mol cm}^{-3} \text{s}^{-1}$]
ω'	kąt bryłowy [sr]
ϕ, ϕ_c, ϕ_d	natężenie promieniowania, składowa nierozproszona i rozproszona natężenia promieniowania [W m^{-2}]
ϕ_0	natężenie promieniowania na powierzchni ośrodka [W m^{-2}]
ϕ_{res}	różnica w metodzie strzałów (wzory (7.26) i (8.24))

Indeksy

0	wartość początkowa/spoczynkowa parametru
<i>amb</i>	otoczenie
<i>b, blood</i>	krw, naczynie krwionośne
<i>beam</i>	wiązka lasera

<i>den</i>	tkanka uszkodzona termicznie (denaturated)
<i>e</i>	indeks brzegu lub węzła w metodzie różnic skończonych
<i>evp</i>	parowanie
<i>f</i>	numer kroku czasu
<i>F</i>	czas końca analizy
<i>hea</i>	tkanka zdrowa
<i>heat</i>	związany z modelem/analizą przepływu biociepła
<i>i</i>	numer węzła, indeks przy wyliczeniach oraz w operatorze sumowania
<i>imp</i>	impuls
<i>inlet</i>	wartość na wlocie kapilary
<i>init</i>	wartość początkowa parametru
<i>j</i>	numer obszaru lub węzła, indeks przy wyliczeniach oraz w operatorze sumowania
<i>k</i>	numer węzła, indeks przy wyliczeniach oraz w operatorze sumowania
<i>m</i>	numer węzła w kierunku osiowym
<i>max</i>	wartość maksymalna
<i>nat</i>	tkanka zdrowa (native)
<i>PDT</i>	związany z modelem/analizą PDT
<i>react</i>	reaktywny w odniesieniu do tlenu singletowego
<i>s</i>	numer parametru w analizie wrażliwości
<i>tum</i>	tkanka nowotworowa

Wektory

n	wektor normalny do brzegu
----------	---------------------------

r	wektor współrzędnych sferycznych
s, s'	kierunki w równaniu transportu radiacyjnego
u	prędkość krwi [m s^{-1}]
x	wektor współrzędnych prostokątnych

Substancje

$^1\text{O}_2$	tlen singletowy
$^3\text{O}_2$	tlen trypletowy
A_{PDT}	akceptor $^1\text{O}_2$ z wyłączeniem cząsteczki fotouczulacza (rysunek 6.1)
CO_2	dwutlenek węgla
DPG	2,3-difosfoglicerynian
Hb	hemoglobina
Hb_4	tetramer hemoglobiny
Hb-NH_2	wolna grupa aminowa hemoglobiny
HbCO_2 , Hb-NH-COO^-	karbaminohemoglobina oraz jej zapis strukturalny
HbO_2	hemoglobina związana z tlenem, oksyhemoglobina
HCO_3^-	jon wodorowęglanowy
H^+	jon wodorowy
Mb	mioglobina
MbO_2	mioglobina związana z tlenem, oksymioglobina
O_2	tlen
S_0 , S_1 , T_{S_0}	fotouczulacz w stanie podstawowym, wzbudzonym i trypletowym (rysunek 6.1)
(O_2^-)	anionorodnik ponadtlenkowy
$(\cdot\text{OH})$	rodnik hydroksylowy

Inne

∇	operator nabra
$(\cdot)'$	pierwsza pochodna
$(\cdot)''$	druga pochodna
[substancja]	stężenie substancji [M]

Skróty

ATP	adenozynotrifosforan
BVP	zagadnienie brzegowe
CV	równanie Cattaneo-Vernotte
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy
DPL / GDPL	równanie z dwoma czasami opóźnień / uogólnione równanie z dwoma czasami opóźnień
HSP	białka szoku termicznego
IVP	zagadnienie początkowe
IVR	opór wewnątrznaczyniowy
ODC	krzywa dysocjacji oksyhemoglobiny
ODE	równanie różniczkowe zwyczajne
PDT	terapia fotodynamiczna
TTIW	algorytm ustępowania uszkodzenia termicznego

1. Cel i zakres pracy

Jedną z podstawowych cech organizmów żywych jest ich złożoność, oznaczająca pewien stopień ich nieredukowalności. Układy złożone składają się natomiast z elementów wzajemnie na siebie oddziałujących, w taki sposób, że nawet ich częściowe usunięcie powoduje, że organizm traci swój charakter. Z tego punktu widzenia w modelowaniu matematycznym, narzędziu coraz bardziej powszechnym w analizie układów biologicznych, spotykamy często sytuację dość skrajną – analizy przeprowadzane są dla wybranego procesu, w pewnym oderwaniu od całościowego obrazu organizmu. Modelowanie matematyczne, w samej swojej istocie zakłada konieczność upraszczania zarówno struktur, jak i procesów poddanych analizie. Niezbędne jest więc zawarcie pewnego kompromisu pomiędzy dążeniem do jak najlepszego odwzorowania rozpatrywanego procesu, a wprowadzanymi uproszczeniami.

Jednym z przykładów złożonego procesu może być nagrzewanie tkanki biologicznej. W zależności od osiągniętej temperatury oraz czasu jej ekspozycji w tkance zachodzą zjawiska związane z nieznacznym wzrostem perfuzji lub metabolizmu, zmianą parametrów termofizycznych, denaturacją tkanek aż po ablację i zwęglenie struktur komórkowych. Zmiana perfuzji, w przypadku umiarkowanych temperatur, skutkuje zmienioną dostępnością tlenu w tkance, która może zaniknąć całkowicie w wyniku uszkodzenia termicznego i zerwania sieci naczyń włosowatych, odpowiedzialnych za dostarczanie tlenu do tkanki. Impuls termiczny może mieć rozmaite przyczyny, zarówno kontrolowane, jak i niekontrolowane, oraz skutkować zjawiskami takimi jak bielenie tkanki, będącego następstwem oddziaływania wiązki lasera i związanego z tym zmiany własności optycznych tkanki. Ponadto, oprócz normalnych reakcji biochemicznych zachodzących w tkance, można pobudzić dodatkowe reakcje, poprzez umieszczenie w jej obszarze specjalnych substancji, jak ma to miejsce w niektórych zabiegach medycznych. Nie bez wpływu na proces pozostaje kwestia zróżnicowania wartości parametrów wynikających z cech osobniczych.

Jak widać w powyższym opisie, matematyczny opis zjawisk zachodzących podczas nagrzewania termicznego tkanki może uwzględniać dość sporo elementów, jednak najczęściej składa się na niego odpowiednie równanie przepływu biociepła, model termicznego uszkodzenia tkanki, a w przypadku rozpatrywania impulsu cieplnego w postaci wiązki lasera, także odpowiedniego modelu dystrybucji światła w tkance. Całość jest

uzupełniona funkcjami zmienności od temperatury i/lub uszkodzenia termicznego parametrów poszczególnych modeli.

Wiadomo również, że w praktyce medycznej istnieją sytuacje, w których jako narzędzie zabiegu wykorzystywany jest laser, natomiast sam zabieg opiera się na obecnym w tkance tlenie, będącym podstawą zachodzących w tkance reakcji. Taki mechanizm jest podstawą terapii fotodynamicznej, szeroko stosowanym zabiegu onkologicznym. Powstaje więc pytanie o to, czy interakcja pomiędzy laserem a tkanką biologiczną skutkuje jedynie w reakcjach fotochemicznych, czy też może, ze względu na możliwość podniesienia temperatury tkanki, a tym samym na jej perfuzję i obecność w niej tlenu, może mieć szersze znaczenie dla samego zabiegu?

1.1 Luka badawcza

Zarówno modele przepływu biociepła, jak i dystrybucji tlenu w tkankach stanowią odrębne, dobrze rozwinięte dziedziny. W literaturze można znaleźć liczne prace dotyczące wykorzystania jednych lub drugich, brakuje jednak prac łączących te modele, co jak wyjaśniono wcześniej, z punktu widzenia zjawisk zachodzących w tkance może jak najbardziej mieć sens.

W odniesieniu do modeli dystrybucji tlenu przyjmuje się najczęściej uproszczenia związane z przyjmowaniem parametrów modelu jako stałych, często nie uwzględnia się wpływu temperatury na zjawiska zachodzące w naczyniach włosowatych, z których tlen przechodzi do obszaru tkanki. Wiadomo jednak, że taki wpływ jest, co więcej doczekał się obszernych badań. Jest to tzw. efekt Bohra, związany ze zmianą powinowactwa tlenu do hemoglobiny, opisanego poprzez krzywą dysocjacji oksyhemoglobiny. Krzywa ta stanowi element praktycznie każdego modelu dystrybucji tlenu.

Prędkość krwi w kapilarze z kolei jest parametrem silnie powiązanym z perfuzją. O ile perfuzja opisuje obecność i ruch krwi w tkance w sposób globalny, uwzględniając naczynia krwionośne różnego rzędu, to prędkość krwi w kapilarze odnosi się do pojedynczego naczynia włosowatego. Co więcej, perfuzja jest często traktowana jako pewien marker uszkodzenia termicznego tkanki, a w modelach matematycznych jest często wiązana ze zmianą temperatury i/lub właśnie uszkodzenia termicznego. Zmiana perfuzji może się więc wiązać ze zmianą prędkości krwi w kapilarze, parametru niezbędnego w modelu dystrybucji tlenu.

Już tylko te dwie istotne cechy modeli przepływu biociepła i dystrybucji tlenu wskazują na lukę badawczą dotyczącą braku zarówno metodologii, jak i wspólnego modelu łączącego te dwa zjawiska.

Luka ta oczywiście ma znacznie szerszy kontekst, związany choćby ze wspomnianą już wcześniej terapią fotodynamiczną. Jej podstawą jest generowanie w tkance cyto-

toksycznej postaci tlenu, tzw. tlenu singletowego w wyniku reakcji fotochemicznych zachodzących pomiędzy podstawową formą tlenu, czyli tlenu trypletowego a specjalną substancją zwaną fotouczulaczem. Reakcje te wywoływane są poprzez oddziaływanie światłem na tkankę. Istnieją warianty terapii, które wykorzystują lokalny wzrost temperatury jako dodatkowy efekt terapeutyczny, zazwyczaj jednak moce wykorzystywanych źródeł światła są na tyle niskie, że nie dochodzi do uszkodzenia termicznego tkanki. Jednak nawet przy niewielkich wzrostach temperatury, może zostać zmieniona perfuzja tkanki, a ta, jak już wspomniano, ma związki z dostępnością tlenu w tkance.

W niniejszej pracy zaproponowano modele matematyczne, które wypełniają wspomnianą lukę badawczą. Ponadto zaprezentowano badania związane z wykorzystaniem różnych modeli krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny, obecnością mioglobiny i zjawiskiem grupowania mitochondriów, jako czynników przeciwdziałających hipoksji w tkankach, a także analizą wrażliwości parametrów modelu dystrybucji tlenu. Należy też zauważyć, że wykorzystywane równania, chociaż często odnoszą się do substancji chemicznych, bazują na prawach i zasadach transportu masy w powiązaniu z prawami przepływu ciepła.

1.2 Cel i teza pracy

Celem rozprawy doktorskiej było wypełnienie istniejącej luki badawczej związanej z modelami przepływu biociepła i dystrybucji tlenu w tkance biologicznej, a także reakcji fotochemicznych zachodzących podczas terapii fotodynamicznej. Miało to na celu stworzenie podstaw połączonej analizy zjawisk opisanych przez wymienione modele.

W analizie termicznej wykorzystywano równanie przepływu ciepła sformułowane przez Pennesa, w którym uwzględniono odpowiednie funkcje źródeł wewnętrznych związane perfuzją, metabolizmem oraz oddziaływaniem lasera. Dodatkowo wzięto pod uwagę zmienność parametrów tkanki w wyniku działania podwyższonej temperatury oraz uszkodzenia termicznego, a także odpowiedni model uszkodzenia termicznego tkanki w postaci całki Arrheniusa.

Model dystrybucji tlenu bazuje na koncepcji walca Krogha, uwzględniającego równania dla ciśnienia parcjalnego tlenu oraz nasycenia oksyhemoglobiny, wraz z różnymi modelami krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny, niezbędnymi do połączenia obu równań dla obszaru kapilary i tkanki. W zadaniu związanym z obecnością mioglobiny w tkance, wykorzystano również krzywą dysocjacji tej substancji.

Do analizy zjawisk zachodzących podczas terapii fotodynamicznej wykorzystano układ równań różniczkowych dla stężeń tlenu trypletowego, tlenu singletowego oraz fotouczulacza, wraz z odpowiednimi funkcjami związanymi z dostarczaniem tlenu do

obszaru tkanki. Podstawowy zestaw równań uzupełniono równaniem dyfuzji optycznej do opisu propagacji wiązki lasera w obszarze tkanki.

Stworzono efektywne algorytmy numeryczne do rozwiązywania zadań bazujące na metodzie różnic skończonych, metodzie elementów brzegowych i metodzie strzałów, w większości w środowisku MATLAB, w jego wersjach od R2021b do R2024b.

Tezę pracy można sformułować następująco:

Efektywne modelowanie terapii związanych z dostępnością tlenu w tkance wymaga uwzględnienia procesów związanych z przepływem biociepła i dystrybucją tlenu w tkance, a także odpowiednich równań związanych z reakcjami chemicznymi zachodzącymi podczas zabiegu.

1.3 Zakres pracy

Praca składa się z dwunastu rozdziałów, spisu literatury oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Wyniki badań własnych zamieszczono w rozdziałach 7-11.

W rozdziale 2 dokonano przeglądu wiedzy związanego z modelami przepływu biociepła. Omówiono równania Pennesa, Cattaneo-Vernotte'a oraz równanie z dwoma czasami opóźnień, wraz z warunkami jednoznaczności wymaganymi do ich rozwiązania. Przedstawiono również efekty zachodzące w tkance podczas jej nagrzewania oraz model termicznego uszkodzenia tkanki w postaci modelu Arrheniusa.

Rozdział 3 poświęcono zagadnieniu propagacji światła w tkankach biologicznych. Omówiono zarówno podstawowe parametry optyczne tkanek, jak i podstawowe podejścia matematyczne stosowane do opisu zjawiska.

W rozdziale 4 przedstawiono podstawowe modele krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny, takie jak modele Hilla, Adaira, Kelmana oraz Dasha, dokonano również ich porównania. Opisano efekt Bohra, zjawisko związane m.in. ze zmianą wartości temperatury, polegające na przesunięciu krzywej dysocjacji. W rozdziale uwzględniono również informacje o krzywych dysocjacji dla mioglobiny i dwutlenku węgla.

Rozdział 5 poświęcono modelowi Krogha, który jest podstawowym modelem wykorzystywanym w analizie transportu tlenu do tkanki. Zaprezentowano równania wchodzące w skład modelu, warunki jednoznaczności oraz modele zużycia tlenu, będące integralną częścią opisu procesu. W rozdziale przedstawiono również sposoby wykorzystania modelu.

W rozdziale 6 zawarto informacje dotyczące terapii fotodynamicznej, w której istotną rolę odgrywa przejście pomiędzy różnymi formami tlenu, zachodzące w tkance w wyniku oddziaływania na nią światła. Przedstawiono i omówiono diagram Jabłońskiego, który ilustruje reakcje zachodzące podczas zabiegu oraz omówiono model matematyczny bazujący na różniczkowych równaniach reakcji.

Część poświęconą badaniom własnym rozpoczyna rozdział 7. Przedstawiono w nim koncepcję połączenia między modelami przepływu ciepła i dystrybucji tlenu, bazującą na parametrach tych modeli, czyli na współczynniku perfuzji i prędkości krwi w kapilarze. Uwzględniono również wpływ temperatury na krzywą dysocjacji oksyhemoglobiny, przy czym rozpatrywano różne modele krzywej, jak i różne warunki, które mogą panować w tkance.

Główną częścią kolejnego, 8 rozdziału była analiza wrażliwości modelu dystrybucji tlenu. Wykorzystano podejście bezpośrednie, w którym odpowiednie równania są różniczkowane po parametrze, dla którego wykonywana jest analiza. Przedstawiono postaci równań wrażliwości, oraz wyniki obliczeń dla siedmiu parametrów rozpatrywanych zarówno oddzielnie, jak i łącznie.

W rozdziale 9 pod uwagę wzięto czynniki przeciwdziałające zjawisku hipoksji, którymi były obecność mioglobiny w tkance oraz zjawisko grupowania mitochondriów. Przedstawiono model matematyczny uwzględniający wspomnianą substancję, jak i autorską funkcję odnoszącą się do zjawiska.

Rozdział 10 zawiera analizę modeli przepływu i reakcji fotochemicznych zachodzących podczas terapii fotodynamicznej, przy czym na tym etapie modele te były rozpatrywane osobno, a skupiono się na pokazaniu potencjalnego wpływu, jaki może mieć zmieniona perfuzja, wynikająca z interakcji laser-tkanka biologiczna, na przebieg zabiegu.

Z kolei w rozdziale 11 przeprowadzono badania, w których uwzględniono połączenie pomiędzy modelem przepływu biociepła i reakcji fotochemicznych. Przedstawiono koncepcję sposobu modelowania obszaru nowotworu, uwzględniającą jego cechy wynikające z nieregularnego układu naczyniowego oraz procesy z tym związane. W zamierzeniu model taki może być pewnego rodzaju cyfrowym bliźniakiem dla tkanki nowotworowej, przydatnym w planowaniu zabiegów. Wykorzystano również model walca Krogha, do określenia początkowego stężenia tlenu trypletowego w tkance.

Rozdział 12 zawiera wnioski oraz kierunki dalszych badań.

Pracę doktorską wykonano w latach 2021-2025 w ramach Wspólnej Szkoły Doktorskiej prowadzonej w Politechnice Śląskiej. Badania były finansowane ze środków w ramach projektów:

- *Modelowanie wpływu podwyższonej temperatury na dystrybucję tlenu w tkance biologicznej* – 10/040/BKM22/0126,
- *Numeryczna analiza wpływu zewnętrznego impulsu cieplnego na dystrybucję tlenu w tkance biologicznej* – 10/040/BKM23/0149,
- *Numeryczna symulacja dystrybucji tlenu w tkance biologicznej poddanej działaniu zewnętrznego impulsu cieplnego* – 10/040/BKM24/0154,

- *Analiza numeryczna zjawisk cieplnych i dystrybucji tlenu w tkance biologicznej poddanej impulsowi cieplnemu* – 10/040/BKM25/0165,
- *Kompleksowe wsparcie rozwoju Wspólnej Szkoły Doktorskiej i aktywności naukowej doktorantów związanej z potrzebami zielonej i cyfrowej gospodarki* – FESL.10.25-IZ.01-07E7/23.

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

1.4 Jednostki stosowane w modelach dystrybucji tlenu

Obowiązującym układem jednostek jest układ SI, do którego zasad zawartych w dokumencie The International System of Units (SI) [1] zastosowano się w treści pracy.

Należy jednak zauważyć, że chociaż zgodnie z przytoczonym dokumentem jednostką ciśnienia w układzie SI jest paskal [Pa], to jednocześnie dopuszcza on stosowanie milimetra słupa rtęci [mmHg] jako jednostki legalnej w kontekście medycznym, zwłaszcza przy pomiarach ciśnienia krwi oraz ciśnienia parcjalnego gazów w fizjologii. Należy jednak wyraźnie określić jej relację z jednostką SI: $1 \text{ [mmHg]} = 133.322 \text{ [Pa]}$.

W przedstawionych w pracy modelach dystrybucji tlenu zmienną niezależną jest ciśnienie parcjalne tlenu, użycie więc jednostki [mmHg] jest w pełni uzasadnione. W skład modeli dystrybucji tlenu wchodzi oczywiście co najmniej kilka parametrów. W literaturze naukowej, są wykorzystywane różne jednostki dla tych samych parametrów, które mogą być reprezentowane przez te, użyte w publikacjach [134, 206, 222], na potrzeby pracy nazwane umownie od pierwszych autorów prac jako McGuire, Whiteley i Zhu. Zestawy tych jednostek przedstawiono w tabeli 1.1.

Tab. 1.1: Jednostki stosowane w wybranych pracach dotyczących modelowania transportu tlenu

Parametr	Whiteley [206]	Zhu [222]	McGuire [134]
Stężenie	mol cm^{-3}	M	mol cm^{-3}
Rozpuszczalność tlenu	$\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$	$\mu\text{M mmHg}^{-1}$	$\text{cm}^3_{\text{O}_2} \text{ cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$
Współczynnik dyfuzji tlenu w tkance	$\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}$	$\mu\text{m}^2 \text{ s}^{-1}$	$\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}$
Współczynnik Krogha w tkance	$(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}) \cdot (\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})$	$(\mu\text{m}^2 \text{ s}^{-1}) \cdot (\mu\text{M mmHg}^{-1})$	$(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}) \cdot (\text{cm}^3_{\text{O}_2} \text{ cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})$
Zapotrzebowanie na tlen	$\text{mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$	$\mu\text{M s}^{-1}$	$\text{cm}^3_{\text{O}_2} \cdot 100 \cdot \text{cm}^{-3} \text{ min}^{-1}$
Współczynnik przenoszenia masy	$(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}) \cdot (\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})$	$(\mu\text{m}^2 \text{ s}^{-1}) \cdot (\mu\text{M mmHg}^{-1})$	$(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}) \cdot (\text{cm}^3_{\text{O}_2} \text{ cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})$
Zdolność krwi do przenoszenia tlenu	$\text{mol cm}^{-3}_{\text{blood}}$	$\mu\text{M cm}^{-3}$	$\text{cm}^3_{\text{O}_2} \text{ cm}^{-3}_{\text{blood}}$

Przejście pomiędzy poszczególnymi zastawami jednostek przedstawionymi w tabeli 1.1 wymaga przyjęcia wartości następującego przelicznika: $1 [\text{mol O}_2] = 22400 [\text{cm}^3_{\text{O}_2}]$.

W pracy przyjęto konwencję jednostek zaproponowaną przez Whiteleya [206]. Dotyczy to w szczególności rozdziałów zawierających badania własne. Odstępstwo od tego dotyczy jedynie stężenia, dla którego w pracy używano dwóch różnych jednostek oraz związane z tym zróżnicowane oznaczenia. W przypadku wykorzystania jednostki zgodnej z konwencją Whiteleya będzie używane oznaczenie $c_{\text{substancja}} [\text{mol cm}^{-3}]$, natomiast w przypadku wykorzystania jednostki zgodnej z konwencją Zhu: $[\text{substancja}]$ z jednostką [M] (por. Spis oznaczeń). Odstępstwo to wynika z faktu, wykorzystania jednostek zgodnych z Zhu w dość określonych sytuacjach, np. przy literaturowym opisie reakcji zachodzących podczas terapii fotodynamicznej (rozdział 3). Do opisu warunków panujących w tkance np. nowotworowej, związanych ze stężeniami różnych substancji, w literaturze również stosuje się najczęściej jednostki zgodne z konwencją Zhu [222], przy czym nie są podawane podobne przeliczniki jak przytoczony wcześniej dla tlenu (rozdziały 4, 7).

2. Przepływ biociepła

Pod wpływem impulsu cieplnego, czyli gwałtownego podwyższenia temperatury w krótkim czasie, w tkankach biologicznych zachodzi szereg procesów, które mogą prowadzić do ich uszkodzenia lub zmiany funkcji. Mechanizmy te obejmują zmiany na poziomie komórkowym, tkankowym oraz biochemicznym, a ich dokładne zrozumienie ma istotne znaczenie w kontekście terapii medycznych, takich jak hipertermia czy krioterapia, które polegają na kontroli temperatury w leczeniu nowotworów.

W odpowiedzi na wzrost temperatury, jednym z procesów zachodzących w komórkach jest denaturacja białek. Białka enzymatyczne tracą zdolność do katalizowania reakcji biochemicznych, co zakłóca podstawowe procesy metaboliczne w komórkach. W przypadku tkanek nowotworowych, które wykazują ograniczoną zdolność do termoregulacji i są szczególnie wrażliwe na wzrost temperatury, mechanizm ten odgrywa ważną rolę w ich uszkodzeniu i eliminacji [173]. Ponadto, w wyniku wzrostu temperatury dochodzi do uszkodzenia błon komórkowych. Wzrost płynności lipidów w błonach komórkowych prowadzi do zwiększenia ich przepuszczalności, co skutkuje zakłóceniem równowagi chemicznej tkanki [76].

Gwałtowne zmiany temperatury wpływają także na tkanki na poziomie makroskalowym. Jednym z efektów jest rozszerzenie naczyń krwionośnych oraz zwiększenie przepuszczalności ścian naczyń kapilarnych, co prowadzi do obrzęku tkanek [101]. Zjawisko to może zmieniać lokalne warunki hemodynamiczne, wpływając na perfuzję i dystrybucję tlenu oraz substancji odżywczych. W warunkach podwyższonej temperatury może również wystąpić koagulacja białek, czyli ich nieodwracalne skrzepnięcie, co skutkuje utratą funkcji komórek oraz struktury tkanek. Proces ten jest szczególnie istotny w kontekście terapii hipertermii, gdzie celem jest kontrolowane uszkodzenie tkanki nowotworowej [173].

Zmiany te mają również wymiar biochemiczny. Pod wpływem impulsu cieplnego w komórkach dochodzi do aktywacji odpowiedzi stresu cieplnego, w której główną rolę odgrywają białka szoku termicznego (ang. *heat shock proteins*, HSP) [68]. HSP pełnią funkcję ochronną, stabilizując uszkodzone białka oraz wspomagając ich naprawę. Dodatkowo, impuls cieplny prowadzi do zwiększonego wytwarzania reaktywnych form tlenu, które mogą uszkadzać lipidy, białka oraz DNA, pogłębiając stan zapalny i prowadząc do dalszych uszkodzeń komórek [182].

Równocześnie, wzrost temperatury w obrębie tkanek może prowadzić do zaburzeń w metabolizmie komórkowym. Szczególnie dotkliwe są efekty zmniejszonej dostępności tlenu i substratów energetycznych, co prowadzi do zakłócenia produkcji ATP oraz obniżenia aktywności kluczowych szlaków metabolicznych. W kontekście nowotworów, gdzie często występuje już niewystarczająca perfuzja, dodatkowe ograniczenie dostępu tlenu może przyspieszyć procesy martwicy [83, 212].

W tabeli 2.1 przedstawiono jedną z możliwych klasyfikacji efektów termicznych w tkance pod wpływem impulsu termicznego.

Tab. 2.1: Efekty termiczne w tkance podczas nagrzewania [148]

Temperatura [°C]	Efekt biologiczny
37	Normotermia
45	Hipertermia
50	Spadek aktywności enzymów i motoryki komórek
60	Denaturacja białek i kolagenu, koagulacja
80	Wzrost przepuszczalności błon komórkowych
100	Parowanie, termiczna dekompozycja (ablacja)
> 100	Zwęglenie
> 300	Zmniejszenie objętości tkanki

Jak wynika z powyższego opisu, przepływ biociepła jest zjawiskiem dość złożonym, a jego modelowanie wymaga uwzględnienia co najmniej kilku elementów związanych z postacią równania przepływu biociepła, warunkami brzegowo-początkowymi, funkcjami wewnętrznych źródeł ciepła, zmianami parametrów tkanki wywołanych podwyższoną temperaturą oraz odpowiednim modelem procesu uszkodzenia tkanki.

2.1 Równania przepływu biociepła

Transport ciepła w organizmach żywych jest złożonym procesem, na który wpływają różne mechanizmy fizyczne, takie jak przewodzenie, konwekcja związana z przepływem krwi oraz generacja ciepła w wyniku aktywności metabolicznej [38, 76]. W 1948 roku Harry H. Pennes zaproponował matematyczny model opisujący te zjawiska, który do dziś stanowi podstawę analizy transportu ciepła w biologicznych układach [52, 75, 101, 127, 128, 141, 154, 181]. Paraboliczny model Pennesa bazuje na klasycznym równaniu przewodnictwa cieplnego Fouriera, rozszerzonym o dodatkowe człony związane z wymianą ciepła między tkanką a krwią. Dla nieustalonego pola temperatury równanie

to przyjmuje postać [46, 127, 138, 153–155]:

$$\mathbf{x} \in \Omega : c\rho \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(\lambda \nabla T) + Q \quad (2.1)$$

gdzie ρ [kg m⁻³] oznacza gęstość tkanki, c [J kg⁻¹ K⁻¹] to ciepło właściwe tkanki, λ [W m⁻¹ K⁻¹] oznacza współczynnik przewodzenia ciepła tkanki, $T = T(\mathbf{x}, t)$ oznacza temperaturę tkanki, $\mathbf{x}$ to wektor współrzędnych geometrycznych, t to czas, $Q = Q(\mathbf{x}, t)$ [W m⁻³] reprezentuje wydajność wewnętrznych źródeł ciepła. Ich dokładna natura zależy od specyfiki analizowanego układu, jednak ogólnie przyjmuje się, że całkowita ilość generowanego lub wymienianego ciepła składa się z trzech głównych komponentów:

$$Q = Q_{perf} + Q_{met} + Q_{ext} \quad (2.2)$$

gdzie Q_{met} [W m⁻³] reprezentuje ciepło generowane przez metabolizm komórkowy, Q_{ext} [W m⁻³] odnosi się do zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak energia dostarczana w trakcie terapii, które wykorzystują laser [101], fale elektromagnetyczne [101] lub ultradźwięki [52], natomiast Q_{perf} [W m⁻³] opisuje wymianę ciepła z krwią przepływającą przez tkankę. W modelu Pennesa zależność ta wyrażona jest jako:

$$Q_{perf} = w\rho_b c_b (T_b - T) \quad (2.3)$$

gdzie ρ_b [kg m⁻³] oraz c_b [J kg⁻¹ K⁻¹] oznaczają odpowiednio gęstość i ciepło właściwe krwi, w [s⁻¹] to współczynnik perfuzji, a T_b odpowiada temperaturze krwi w aorcie. Równanie Pennesa uwzględnia wpływ drobnych naczyń krwionośnych oraz procesów metabolicznych poprzez odpowiednie funkcje źródeł ciepła [46, 138, 153] oraz zakłada, że temperatura krwi w tętnicach pozostaje stała, natomiast temperatura krwi w żyłach odpowiada temperaturze tkanki. Równanie Pennesa ma jednak istotne ograniczenie – nie pozwala na uwzględnienie wpływu dużych, szeroko rozstawionych naczyń krwionośnych, które mogą istotnie wpływać na lokalny bilans cieplny [127, 131].

W niektórych przypadkach, zwłaszcza przy modelowaniu zewnętrznych oddziaływań cieplnych na tkankę, które prowadzą do szybkiego i stosunkowo dużego wzrostu temperatury, klasyczny model Pennesa może nie w pełni oddawać rzeczywiste procesy fizjologiczne. Alternatywą jest hiperboliczny model przewodnictwa cieplnego, opracowany niezależnie przez Cattaneo [22] i Vernotte [196], który uwzględnia skończoną prędkość propagacji ciepła, eliminując problem nieskończonej szybkości rozchodzenia się energii, charakterystyczny dla klasycznego prawa Fouriera. Dzięki temu lepiej opisuje dynamikę transportu ciepła, szczególnie w analizach krótkoterminowych zmian termicznych zachodzących w tkankach biologicznych. Jego matematyczny zapis przedstawia równanie:

$$\mathbf{x} \in \Omega : c\rho \left[\frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \right] = \nabla(\lambda \nabla T) + Q + \tau_q \frac{\partial Q}{\partial t} \quad (2.4)$$

gdzie τ_q [s] to czas relaksacji, który odzwierciedla opóźnienie w pojawieniu się strumienia ciepła, a w konsekwencji opóźnienie w przewodzeniu ciepła przez tkankę.

Rozwinięciem modelu Cattaneo-Vernotte (CV) jest model z dwoma czasami opóźnień (ang. *dual-phase lag model*, DPL), który wprowadza dodatkowe opóźnienie w reakcji temperatury na zmianę strumienia ciepła [113, 114, 192, 210, 217, 218]:

$$\mathbf{x} \in \Omega : c\rho \left[\frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \right] = \nabla(\lambda \nabla T) + \tau_T \frac{\partial}{\partial t} [\nabla(\lambda \nabla T)] + Q + \tau_q \frac{\partial Q}{\partial t} \quad (2.5)$$

gdzie τ_T [s] oznacza czas termalizacji, który przedstawia opóźnienie gradientu temperatury spowodowane przewodzeniem ciepła przez struktury o małych rozmiarach.

Należy podkreślić, że przy założeniu $\tau_T = 0$ w równaniu (2.5) otrzymujemy równanie Cattaneo-Vernotte'a, natomiast gdy dodatkowo $\tau_q = 0$, sprowadza się ono do klasycznego równania Pennesa. Oznacza to, że równanie (2.5) stanowi bardziej ogólną postać modeli opisujących przewodnictwo cieplne w tkankach, obejmując zarówno równanie (2.4), jak i (2.1) jako szczególne przypadki.

Istotnym wyzwaniem związanym z zastosowaniem równania Cattaneo-Vernotte oraz modelu z dwoma czasami opóźnień jest precyzyjne wyznaczenie wartości parametrów τ_q i τ_T , które zazwyczaj są określane eksperymentalnie. Mimo tej trudności, oba modele są wykorzystywane w analizie transportu ciepła w tkankach biologicznych. Równanie CV wykorzystano m.in. do opisu procesu nagrzewania tkanek [89, 140], do analizy nieustalonego przewodnictwa ciepła w ośrodkach o zmiennych przestrzennie właściwościach termicznych [158], a także do modelowania powstawania oparzeń skórnych [85, 123]. Z kolei model DPL zastosowano w analizie oddziaływania promieniowania laserowego na tkanki biologiczne [217, 218], jak i do opisu procesu zamrażania tkanek biologicznych [139, 146]. Model DPL zastosowano również do opisu rozkładu temperatury w naczyniu krwionośnym i otaczającej tkance z guzem, uwzględniając opóźnienia przewodzenia ciepła oraz heterogeniczność krwi [129]. W literaturze zaproponowano również podejścia umożliwiające wyznaczenie wartości czasów opóźnień τ_q i τ_T , które znacząco wpływają na dokładność predykcji modelu [6, 213].

Innym podejściem do modelowania transportu ciepła w tkance biologicznej jest traktowanie jej jako ośrodka porowatego, podzielonego na dwie strefy: naczyniową (obejmującą naczynia krwionośne) oraz pozanaczyniową (samą tkankę) [6, 7, 213]. W takim ujęciu matematyczny opis zjawiska opiera się na układzie dwóch równań różniczkowych, które niezależnie określają rozkład temperatury w krwi oraz w tkance. Przy przyjęciu odpowiednich założeń modelowych, można uzyskać tzw. uogólnione równanie z dwoma czasami opóźnień (ang. *generalized dual-phase lag model*, GDPL), w którym uwzględniono czynniki sprężenia oraz czasy opóźnień [213]. Do opisu pola temperatury dla obu

tych podobszarów zastosowano model porowaty z dwoma równaniami [131, 137, 213]:

$$\begin{aligned} \mathbf{x} \in \Omega : \quad (1 - \varepsilon)\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = (1 - \varepsilon)\lambda \nabla^2 T + \alpha A_{GDPL}(T_b - T) \\ + w\rho_b c_b(T_b - T) + (1 - \varepsilon)Q_{met} + (1 - \varepsilon)Q_{ext} \end{aligned} \quad (2.6)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{x} \in \Omega_b : \quad \varepsilon\rho_b c_b \left[\frac{\partial T_b}{\partial t} + \nabla T_b \cdot \mathbf{u} \right] = \varepsilon\lambda_b \nabla^2 T_b + \alpha A_{GDPL}(T - T_b) \\ + w\rho_b c_b(T - T_b) + \varepsilon Q_{met,b} + \varepsilon Q_{ext,b} \end{aligned} \quad (2.7)$$

gdzie ε to porowatość, czyli stosunek objętości krwi do całkowitej objętości rozpatrywanego obszaru tkanki [105, 130, 211], $\mathbf{u}$ [m s^{-1}] oznacza wektor prędkości przepływu krwi, α [$\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$] jest współczynnikiem wymiany ciepła pomiędzy krwią a otaczającą tkanką, natomiast A_{GDPL} [$\text{m}^2 \text{m}^{-3}$] określa powierzchnię kontaktu między układem naczyniowym a tkanką odniesioną do jednostki objętości. Indeks dolny b odnosi się do obszaru naczyń krwionośnych.

Współczynnik sprzężenia definiuje się jako [137, 213]:

$$G = \alpha A_{GDPL} + w c_b \quad (2.8)$$

Po odpowiednich przekształceniach matematycznych [80, 131, 191] równania (2.6) oraz (2.7) można zapisać jako jedno równanie, w którym niewiadomą jest temperatura tkanki T :

$$\begin{aligned} \mathbf{x} \in \Omega : \quad C_{eff} \left(\frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \right) = \Lambda_{eff} \left(\nabla^2 T + \tau_T \frac{\partial}{\partial t} [\nabla^2 T] \right) \\ + G(T_b - T) + \varepsilon(Q_{met,b} + Q_{ext,b}) + (1 - \varepsilon)(Q_{met} + Q_{ext}) \\ + \frac{\tau_q C_{eff}}{(1 - \varepsilon)\rho c} \left[\varepsilon \left(\frac{\partial Q_{met,b}}{\partial t} + \frac{\partial Q_{ext,b}}{\partial t} \right) + (1 - \varepsilon) \left(\frac{\partial Q_{met}}{\partial t} + \frac{\partial Q_{ext}}{\partial t} \right) \right] \end{aligned} \quad (2.9)$$

gdzie C_{eff} [$\text{J m}^{-3} \text{K}^{-1}$] to efektywne ciepło właściwe.

Z kolei temperatura krwi T_b określana jest przy użyciu zależności [137]:

$$T_b = T - \frac{\varepsilon\rho_b c_b}{G} \frac{\partial T}{\partial t} \quad (2.10)$$

Czasy opóźnień τ_q oraz τ_T w równaniu (2.9) wyrażone są poprzez [213]:

$$\tau_q = \frac{\varepsilon(1 - \varepsilon)\rho c \rho_b c_b}{G C_{eff}} \quad (2.11)$$

$$\tau_T = \frac{\varepsilon(1 - \varepsilon)\lambda \rho_b c_b}{G \Lambda_{eff}} \quad (2.12)$$

gdzie:

$$\Lambda_{eff} = \varepsilon \lambda_b + (1 - \varepsilon) \lambda \quad (2.13)$$

$$C_{eff} = \varepsilon \rho_b c_b + (1 - \varepsilon) \rho c \quad (2.14)$$

Na podstawie teorii ośrodków porowatych opracowano również model trójtemperaturowy, który w sposób analogiczny do modelu dwutemperaturowego opisanego równaniami (2.6) i (2.7) opiera się na trzech równaniach przewodnictwa ciepła [6, 12, 93, 147]. Opisują one rozkład temperatury w tkance, krwi tętniczej oraz krwi żyłnej. Parametry modelu, takie jak czasy relaksacji oraz współczynniki sprzężenia, zostały określone na podstawie właściwości strukturalnych tkanek miękkich, w tym średnic naczyń krwionośnych, prędkości perfuzji krwi oraz współczynników wymiany ciepła między naczyniami krwionośnymi a otaczającą je tkanką. Tak skonstruowany model umożliwia odwzorowanie procesów wymiany ciepła w organizmach żywych w sposób uwzględniający ich złożoną, wieloskalową naturę.

Równanie Pennesa zostało wybrane w niniejszej pracy jako model opisujący transport ciepła w tkankach biologicznych ze względu na jego szerokie zastosowanie i ugruntowaną pozycję w literaturze naukowej. Pomimo pewnych ograniczeń, takich jak założenie natychmiastowej propagacji ciepła, równanie Pennesa pozostaje podstawowym narzędziem w analizie przepływu biociepła, zwłaszcza w badaniach dotyczących hipertermii terapeutycznej, kriochirurgii oraz oceny wpływu czynników zewnętrznych na temperaturę tkanek. Model ten uwzględnia mechanizmy wymiany ciepła, takie jak przewodnictwo cieplne, metabolizm oraz efekt perfuzji krwi, co pozwala na odwzorowanie procesów termicznych w organizmach żywych. Jego stosunkowo prosta forma matematyczna ułatwia implementację numeryczną i interpretację wyników, co czyni je praktycznym wyborem w modelowaniu procesów cieplnych w kontekście prowadzonych badań.

W kontekście rozwiązywania równań przepływu ciepła w tkankach biologicznych, konieczne jest zastosowanie odpowiednich warunków początkowych i brzegowych. W zależności od charakterystyki badanego układu, wybór warunków brzegowych ma kluczowe znaczenie dla uzyskania prawidłowego rozwiązania. Jako warunki brzegowe stosuje się warunki Dirichleta, Neumanna i Robina. Warunek Dirichleta zakłada, że temperatura na brzegu obszaru przyjmuje zadaną, ustaloną wartość [23, 142]:

$$\mathbf{x} \in \Gamma_1 : T = T_0, \quad (2.15)$$

gdzie T_0 oznacza znane pole temperatury.

Warunek Neumanna definiuje przypadek, w którym na brzegu obszaru zadany jest strumień ciepła [23, 142]:

$$\mathbf{x} \in \Gamma_2 : q = -\lambda \nabla T \cdot \mathbf{n} = q_0 \quad (2.16)$$

gdzie q_0 [W m^{-2}] to dystrybucja strumienia ciepła, a $\mathbf{n}$ jest wektorem normalnym do powierzchni brzegu.

Ostatni z często stosowanych warunków brzegowych to warunek Robina, który stanowi połączenie warunków Dirichleta i Neumanna. Jest on wykorzystywany, gdy zachodzi wymiana ciepła pomiędzy badaną tkanką a jej otoczeniem [23, 142]:

$$\mathbf{x} \in \Gamma_3 : q = -\lambda \nabla T \cdot \mathbf{n} = \alpha(T - T_{amb}) \quad (2.17)$$

gdzie T_{amb} to temperatura otoczenia.

Zmodyfikowany warunek brzegowy Robina, który uwzględnia zarówno emisyjność powierzchni, jak i efekt parowania, jest stosowany, gdy promieniowanie cieplne i odparowywanie substancji znacząco wpływają na bilans energetyczny układu. Ze względu na zależność od czwartej potęgi temperatury, warunek ten przyjmuje postać nieliniową [12, 23, 37]:

$$\mathbf{x} \in \Gamma_3 : q = \alpha(T - T_{amb}) + \varepsilon_{ems} \sigma_{SB} (T^4 - T_{amb}^4) + q_{evp} \quad (2.18)$$

gdzie q_{evp} [W m^{-2}] to strumień ciepła wynikający z parowania powierzchni, ε_{ems} oznacza emisyjność powierzchni, σ_{SB} [$\text{W m}^{-2} \text{K}^{-4}$] to stała Stefana-Boltzmana ($\sigma_{SB} = 5.67 \cdot 10^{-8}$).

Warunek brzegowy czwartego rodzaju, zwany również warunkiem idealnego kontaktu, opisuje ciągłość temperatury oraz strumienia cieplnego na styku dwóch różnych podobszarów. W odniesieniu do tkanek biologicznych sytuacja taka ma miejsce np. w tkance skórnej, która jest strukturą wielowarstwową (naskórek, skóra właściwa, warstwa podskórna) [63, 188]. Stosuje się go w sytuacjach, gdy dwa materiały o różnych właściwościach termicznych stykają się ze sobą, a wymiana ciepła zachodzi na ich wspólnej granicy [23, 142]:

$$\mathbf{x} \in \Gamma_{j,j+1} : \begin{cases} T_j = T_{j+1} \\ -\lambda_j \nabla T_j \cdot \mathbf{n} = -\lambda_{j+1} \nabla T_{j+1} \cdot \mathbf{n} \end{cases} \quad (2.19)$$

W przypadku rozpatrywania nieustalonego przepływu biociepła należy uwzględnić również warunki początkowe. Wymagają one znajomości rozkładu temperatury w całym obszarze w chwili początkowej $t = 0$, co można zapisać jako:

$$t = 0 : T = T_{init} \quad (2.20)$$

gdzie T_{init} oznacza początkową temperaturę w danym ośrodku.

Dodatkowo, w przypadku równań opisujących przepływ biociepła z uwzględnieniem czasów opóźnień, zakłada się, że [121, 213]:

$$t = 0 : \frac{\partial T}{\partial t} = 0 \quad (2.21)$$

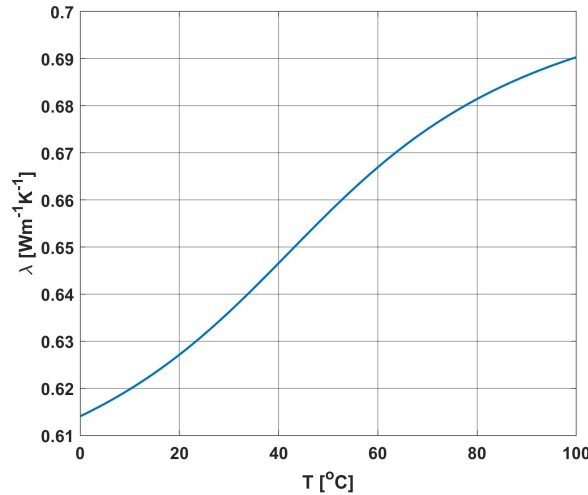
Warunek ten odzwierciedla założenie o początkowej równowadze dynamicznej układu przed rozpoczęciem procesu przewodzenia ciepła.

2.2 Parametry termofizyczne tkanki

Parametry termofizyczne tkanek biologicznych odgrywają ważną rolę w modelowaniu procesów wymiany ciepła, szczególnie w kontekście terapii termicznych, takich jak ablacja cieplna czy leczenie nowotworów za pomocą laserów. Do najważniejszych parametrów należą współczynnik przewodzenia ciepła, objętościowe ciepło właściwe, prędkość perfuzji krwi oraz składnik metaboliczny, które zmieniają się wraz z temperaturą, wpływając na dynamikę transportu energii w tkance. Liczne badania eksperymentalne przeprowadzone na różnych gatunkach ssaków i dla różnych rodzajów tkanek potwierdziły, że parametry termofizyczne wykazują istotną zależność od temperatury [117, 144, 179]. Również w niniejszej pracy uwzględniono wpływ temperatury na przewodnictwo cieplne oraz objętościowe ciepło właściwe w odniesieniu do tkanki ludzkiej.

Przewodnictwo cieplne tkanki λ określa jej zdolność do transportu ciepła i zależy zarówno od temperatury, jak i od jej składu. W artykule [149] omówiono modelowanie przewodności cieplnej tkanek w kontekście leczenia nowotworów za pomocą terapii laserowej. Graficzne przedstawienie tej zależności znajduje się na rysunku 2.1, natomiast jej matematyczny opis przedstawia poniższe równanie (wymagana temperatura w Kelwinach):

$$\lambda(T) = 0.6489 + 0.0427 \arctan [0.0252 \cdot (T - 315.314)] \quad [\text{Wm}^{-1}\text{K}^{-1}] \quad (2.22)$$

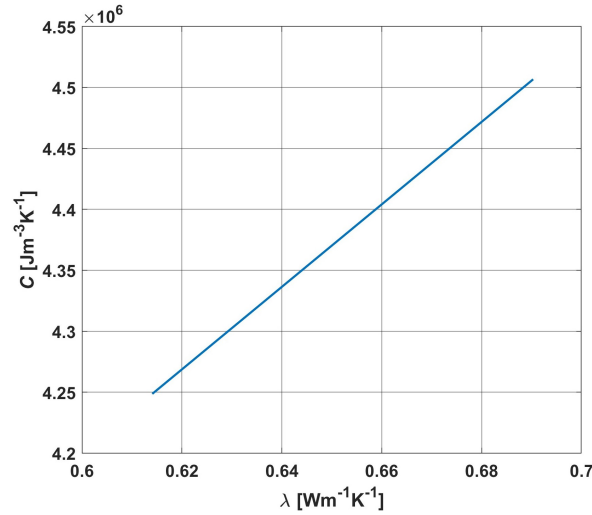


Rys. 2.1: Zależność współczynnika przewodzenia ciepła od temperatury [149]

Podobnie, objętościowe ciepło właściwe $C = c\rho$ (iloczyn ciepła właściwego i gęstości) określa zdolność tkanki do magazynowania ciepła. W niniejszej pracy wykorzystano zależność przedstawioną w [60], w której pojemność cieplna jest funkcją przewodnictwa

cieplnego. Wybór tej zależności wynika z jej empirycznego odniesienia do tkanki ludzkiej. Wykres ilustrujący tę zależność znajduje się na rysunku 2.2, a jej matematyczny opis określa równanie:

$$C(\lambda) = (3.385\lambda + 2.17) \cdot 10^6 \quad [\text{Jm}^{-3}\text{K}^{-1}] \quad (2.23)$$



Rys. 2.2: Zależność objętościowego ciepła właściwego od przewodności cieplnej [60]

W modelowaniu transportu ciepła w tkankach biologicznych można przyjmować, że objętościowe ciepło właściwe nie zależy bezpośrednio od temperatury, lecz od przewodności cieplnej. Takie podejście wynika zarówno z analizy eksperymentalnych danych pomiarowych, jak i z właściwości fizycznych tkanek. Badania wykazały, że w przypadku wielu tkanek, zwłaszcza tych o wysokiej zawartości wody, istnieje silna korelacja pomiędzy przewodnością cieplną a dyfuzyjnością termiczną [60]. Oznacza to, że zmiany przewodności cieplnej mogą być skutecznie wykorzystywane do określenia objętościowego ciepła właściwego, bez konieczności wprowadzania dodatkowej zależności od temperatury. Taka zależność wynika bezpośrednio z definicji dyfuzyjności termicznej a [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$], która jest określona jako [60, 117, 179]:

$$a = \frac{\lambda}{C} \quad (2.24)$$

Podejście, którego przykładem jest funkcja (2.23) pozwala na bardziej precyzyjne odzwierciedlenie procesów wymiany ciepła w różnych typach tkanek. Umożliwia również lepsze dopasowanie wyników symulacji do danych eksperymentalnych, zwłaszcza w przypadku tkanek takich jak trzustka, tkanka mózgowa czy mięśnie szkieletowe, dla których zależność przewodności cieplnej od temperatury została potwierdzona w badaniach.

2.3 Modelowanie termicznego uszkodzenia tkanki

W wielu przypadkach modelowania przepływu biociepła staje się niezbędne uwzględnienie uszkodzenia termicznego tkanki w wyniku podwyższonej temperatury, przy czym może to być związane zarówno z niekontrolowanym (jak w przypadku oparzeń termicznych) jak i z kontrolowanym (różne przypadki termoterapii) oddziaływaniem termicznym. Dotyczy to więc w szczególności zadań, w których pożądana jest odpowiedź na pytanie, czy i po jakim czasie nastąpiła termiczna destrukcja tkanki, jak również zadań, w których konieczne lub celowe staje się uwzględnienie zmian wartości parametrów tkanki w wyniku postępującego uszkodzenia termicznego.

Jednym z podejść do matematycznego modelowania zmian w strukturze tkanki jest zastosowanie całki Arrheniusa (ang. *Arrhenius integral*, *injury/damage integral*). Formuła ta, opracowana w 1884 roku przez szwedzkiego chemika Svantego Arrheniusa, służy do opisu zależności między temperaturą a szybkością reakcji chemicznych, a jego zastosowanie w kontekście tkanki biologicznej, pozwala na uwzględnienie wpływu podwyższonej temperatury na procesy destrukcyjne zachodzące w komórkach, co można wyrazić w postaci [3, 80, 101, 113, 153]:

$$Arr(\mathbf{x}, t) = A \int_0^{t^F} \exp \left[-\frac{E}{RT(\mathbf{x}, t)} \right] dt \quad (2.25)$$

gdzie A [s^{-1}] to współczynnik zderzeń efektywnych, R [$J \text{ mol}^{-1} K^{-1}$] to uniwersalna stała gazowa ($R = 8.314472$), E [$J \text{ mol}^{-1}$] oznacza energię aktywacji, T [K] temperaturę, t^F to czas końcowy analizy.

Przyjmuje się, że nieodwracalne zniszczenie tkanki nastąpiło, gdy:

$$Arr(\mathbf{x}, t) \geq 1 \quad (2.26)$$

A stopień zniszczenia tkanki w wyniku oddziaływania termicznego odpowiada udziałowi zniszczonych komórek w całkowitej objętości tkanki F_D , co jest wyrażone jako [76]:

$$F_D(\mathbf{x}, t) = \frac{c_{cell,0} - c_{cell}(t)}{c_{cell,0}} = 1 - \exp(-Arr(\mathbf{x}, t)) \quad (2.27)$$

gdzie $c_{cell,0}$ oznacza początkową koncentrację zdrowych komórek, natomiast $c_{cell}(t)$ to koncentracja komórek po czasie t , rozumianym jako czas oddziaływania cieplnego. Jak wynika z powyższej zależności, dla wartości progowej $Arr = 1$, 63% komórek jest trwale i nieodwracalnie uszkodzonych termicznie. Warto również zauważyć, że stopień uszkodzenia tkanki na poziomie 99% jest uzyskiwany dla wartości $Arr = 4.6$, co również jest czasami stosowanym kryterium.

Cechą modelu Arrheniusa jest to, że wyznaczone uszkodzenie termiczne jest nieodwracalne, ponieważ wartość całki zawsze będzie rosła, lub pozostawać na tym samym

poziomie. Z drugiej strony, wiadomo, że w rzeczywistej tkance biologicznej, zwłaszcza w przypadku umiarkowanych wzrostów temperatury, może w naturalny sposób ustąpić. Niewątpliwie jest to pewien mankament tego modelu, co jednak nie przeszkadza w tym, aby był to najszerzej stosowany model uszkodzenia termicznego tkanki. W literaturze pojawiają się propozycje metod współpracujących z modelem Arrheniusa, w rodzaju algorytmu ustępowania uszkodzenia termicznego tkanki (ang. *tissue thermal injury withdrawal algorithm*, TTIW) [76,81]. Są też prace, w których postulowane jest uwzględnianie dodatkowego współczynnika wpływającego na powrót tkanki do stanu natywnego, a wynikającego z obecności tlenu w tkance [40,42].

Parametry całki Arrheniusa (A i E) są wyznaczane zawsze razem. W tabeli 2.2 zamieszczono przykładowe wartości tych parametrów, które najczęściej pojawiają się w literaturze.

Tab. 2.2: Wartości parametrów A i E dla różnych tkanek [63,185]

Tkanka	A [s^{-1}]	E [$J\ mol^{-1}$]
Wątroba	$7.39 \cdot 10^{39}$	$2.58 \cdot 10^5$
Skóra	$1.80 \cdot 10^{51}$	$3.27 \cdot 10^5$
Martwe komórki	$2.98 \cdot 10^{80}$	$5.06 \cdot 10^5$
Tkanka z naczyniami włosowatymi	$1.98 \cdot 10^{106}$	$6.67 \cdot 10^5$
Naskórek	$3.10 \cdot 10^{98}$	$6.20 \cdot 10^5$
Aorta	$5.60 \cdot 10^{63}$	$4.30 \cdot 10^5$
Skoagulowane białko	$7.39 \cdot 10^{37}$	$2.58 \cdot 10^5$

Jak widać, wartości parametrów A i E są silnie uzależnione od rodzaju analizowanej tkanki, co podkreśla znaczenie indywidualnych badań eksperymentalnych dla różnych typów tkanek biologicznych. Proces ten opiera się na poddaniu próbek tkanki działaniu stałej temperatury przez określony czas τ_{damage} , który odpowiada progowi jej zniszczenia. Wówczas wzór całkowity przyjmuje postać:

$$1 = \tau_{damage} A \exp \left[-\frac{E}{RT(\mathbf{x})} \right] \quad (2.28)$$

gdzie wartość 1 wynika z kryterium martwicy komórkowej.

Aby umożliwić analityczne wyznaczenie parametrów A i E , powyższą zależność logarytmuje się obustronnie:

$$\ln(1) = \ln(\tau_{damage}) + \ln(A) + \ln \left(\exp \left[-\frac{E}{RT(\mathbf{x})} \right] \right) \quad (2.29)$$

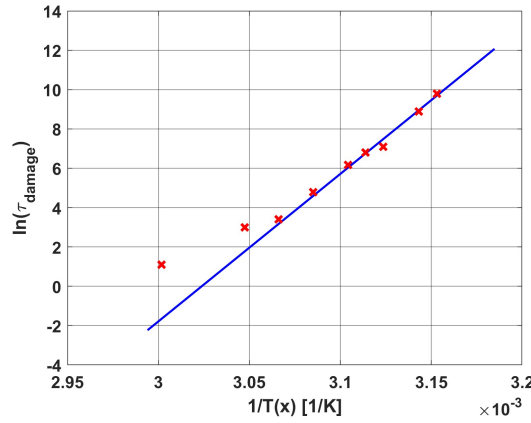
co upraszcza się do:

$$0 = \ln(\tau_{damage}) + \ln(A) - \frac{E}{RT(\mathbf{x})} \quad (2.30)$$

Ostatecznie otrzymujemy zależność liniową [204]:

$$\ln(\tau_{damage}) = \frac{E}{R} \cdot \frac{1}{T(\mathbf{x})} - \ln(A) \quad (2.31)$$

Na podstawie danych eksperymentalnych konstruuje się wykres $\ln(\tau_{damage})$ w funkcji $1/T(\mathbf{x})$, z którego można odczytać wartości współczynników E/R oraz $\ln(A)$ (Rys. 2.3). W ten sposób uzyskuje się empiryczne dopasowanie parametrów modelu Arrheniusa, umożliwiające precyzyjne modelowanie wpływu temperatury na degradację tkanek biologicznych.



Rys. 2.3: Wykres czasu ekspozycji $\ln(\tau_{damage})$ w funkcji odwrotnej temperatury tkanki $1/T(\mathbf{x})$ [63, 204]

Jednym z parametrów tkanki biologicznej jest współczynnik perfuzji w , który może być traktowany jako pewien wskaźnik uszkodzenia termicznego tkanki. Jedną z obecnych w literaturze funkcji wiążących wartość całki Arrheniusa z wartością perfuzji jest doświadczalna funkcja zaproponowana przez Abrahama i Sparrowa [3]:

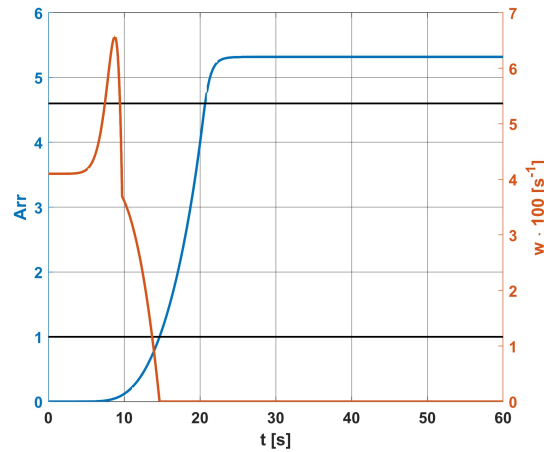
$$w(Arr) = \begin{cases} w_0, & Arr = 0 \\ (1 + 25Arr - 260Arr^2)w_0, & 0 < Arr \leq 0.1 \\ (1 - Arr)w_0, & 0.1 < Arr \leq 1 \\ 0, & Arr > 1 \end{cases} \quad (2.32)$$

gdzie w_0 to początkowa wartość perfuzji, dla tkanki w stanie normotermii.

Interpretacja tej zależności wskazuje, że dla niewielkich wartości Arr (od 0 do 0.1) dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, co może stanowić mechanizm kompensacyjny organizmu wobec rosnącej temperatury. W zakresie Arr od 0.1 do 1, perfuzja stopniowo maleje, co świadczy o narastających uszkodzeniach termicznych naczyń.

Natomiast gdy wartość Arr przekroczy jeden, perfuzja całkowicie ustaje, co oznacza wystąpienie trwałego uszkodzenia termicznego tkanki.

Na rysunku 2.4 przedstawiono przebieg całki Arrheniusa oraz odpowiadającą mu krzywą zmiany współczynnika perfuzji obliczonego na podstawie funkcji (2.32).



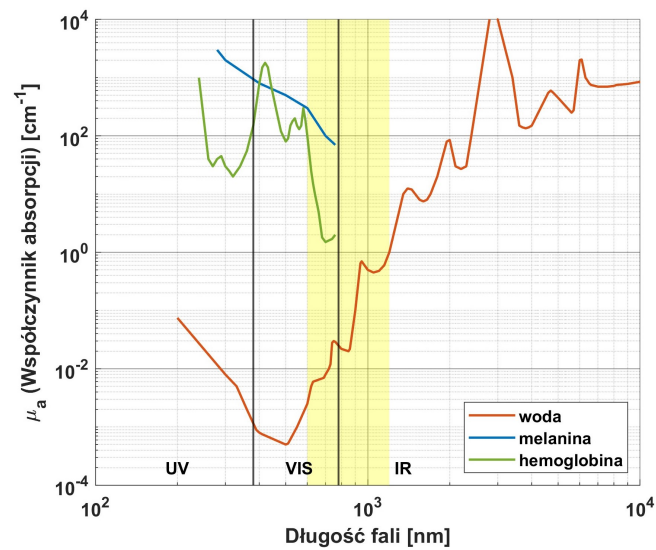
Rys. 2.4: Przebieg całki Arrheniusa oraz współczynnika perfuzji $w(Arr)$

3. Oddziaływanie światła na tkankę biologiczną

Oddziaływanie promieniowania świetlnego, w tym wiązki laserowej, z tkanką biologiczną stanowi złożony proces fizykochemiczny, który może prowadzić do szeregu efektów biologicznych, zależnych od parametrów światła oraz właściwości optycznych ośrodka biologicznego. Do podstawowych mechanizmów fizycznych opisujących propagację światła w tkance należą: absorpcja, rozpraszanie, odbicie, załamanie i transmisja. Każdy z tych procesów wpływa na głębokość penetracji promieniowania, przestrzenny rozkład energii oraz rodzaj wywoływanej reakcji biologicznej.

Absorpcja energii świetlnej przez tkankę wiąże się bezpośrednio z obecnością chromoforów, takich jak melanina, hemoglobina, bilirubina czy woda, które selektywnie pochłaniają światło w zależności od długości fali [73]. Proces ten jest zasadniczo związany z drganiami cząsteczek medium absorbującego, które po pochłonięciu energii promieniowania elektromagnetycznego przechodzą w stan wzbudzony. W wyniku tego zjawiska energia światła zamieniana jest na ciepło, co prowadzi do lokalnego wzrostu temperatury oraz zmniejszenia intensywności fali elektromagnetycznej w miarę jej przechodzenia przez medium [205]. Absorpcja odgrywa kluczową rolę w powstawaniu efektów fototermicznych, a także w zjawiskach fotochemicznych i fotoablacyjnych.

Selektywność absorpcji promieniowania przez tkanki biologiczne wynika z obecności różnych chromoforów, których charakterystyki absorpcyjne są silnie zależne od długości fali. W paśmie ultrafioletu (100 nm ÷ 380 nm) oraz światła widzialnego (380 nm ÷ 780 nm) głównymi substancjami absorbującymi są białka i pigmenty biologiczne, takie jak melanina czy hemoglobina. Natomiast w zakresie podczerwieni (780 nm ÷ 1 mm), dominującym absorbentem staje się woda. Właśnie w zakresie od około 600 nm do 1200 nm absorpcja i rozpraszanie przez większość składników tkanki jest relatywnie niskie, co umożliwia głębszą penetrację promieniowania. Ten przedział długości fali jest określany jako "okno biologiczne" lub "okno terapeutyczne". Zostało ono zaznaczone kolorem żółtym na rysunku 3.1, który przedstawia widmo absorpcyjne wybranych chromoforów biologicznych.



Rys. 3.1: Widmo absorpcyjne wody, melaniny i hemoglobiny

Rozpraszanie światła w tkance wynika z jej strukturalnej niejednorodności, obecności komórek, organelli, włókien kolagenowych czy granic między różnymi ośrodkami. Powoduje to zmianę kierunku propagacji promieniowania, bez konieczności zmiany jego energii. Rozpraszanie może być wielokrotne i zależy od rozmiaru oraz refrakcyjnego kontrastu elementów rozpraszających względem otaczającego medium [190]. Jego efektem jest rozmycie wiązki i redystrybucja energii w objętości tkanki, co znacznie wpływa na skuteczność penetracji światła do głębiej położonych struktur.

Z kolei odbicie światła zachodzi na granicach między ośrodkami o różnych współczynnikach załamania, np. pomiędzy powietrzem a powierzchnią skóry, co może skutkować znaczną utratą energii jeszcze przed wnikięciem wiązki do wnętrza tkanki. Załamanie (refrakcja) prowadzi natomiast do zmiany kierunku propagacji promieniowania w związku z przechodzeniem przez ośrodki o różnej gęstości optycznej. Wreszcie, transmisja odnosi się do ilości światła, która przenika przez daną warstwę biologiczną, co w dużym stopniu zależy od długości fali – promieniowanie bliskiej podczerwieni cechuje się relatywnie dużą zdolnością penetracji w głąb tkanek, w przeciwieństwie do promieniowania o mniejszej długości fali (np. ultrafioletowego), które ulega silniejszej absorpcji i rozpraszaniu [73].

W zależności od właściwości wiązki światła, takich jak moc, długość fali, czas trwania impulsu czy tryb emisji, oraz od charakterystyki optycznej tkanki, światło może wywoływać różne efekty biologiczne. Wyróżnia się m.in.:

- Efekty fotochemiczne, które odgrywają istotną rolę w procesach takich jak fotobiomodulacja czy terapia fotodynamiczna. W terapii tej, zastosowanie znajduje selektywna aktywacja fotosensybilizatorów, które po naświetleniu światłem o od-

powiedniej długości fali generują reaktywne formy tlenu, prowadząc do selektywnego niszczenia komórek patologicznych, np. nowotworowych [8, 43].

- Efekty fototermiczne, wykorzystujące lokalne podgrzewanie tkanki w wyniku absorpcji promieniowania. Znajdują one zastosowanie w koagulacji, waporyzacji czy termolizie naczyń krwionośnych [164] (por. rozdział 2).
- Efekty fotoablacyjne polegają na precyzyjnym usuwaniu tkanek w wyniku oddziaływania wysokoenergetycznych impulsów świetlnych, zazwyczaj o bardzo krótkim czasie trwania (np. femtosekundowym) i wysokiej intensywności. Proces ten zachodzi bez istotnego uszkodzenia termicznego otaczających struktur i jest szczególnie wykorzystywany w chirurgii refrakcyjnej oka oraz w zabiegach dermatologicznych, takich jak usuwanie zmian skórnych [72].
- Efekty fotojonizacyjne występują w wyniku działania ultrakrótkich impulsów laserowych o bardzo wysokiej energii, które prowadzą do wielofotonowej jonizacji cząsteczek oraz powstania plazmy w obrębie tkanki. Proces ten może skutkować gwałtowną ekspansją materiału i wytworzeniem fali uderzeniowej, co z kolei prowadzi do mechanicznych uszkodzeń tkanek. Efekty te wykorzystywane są m.in. w mikrochirurgii, usuwaniu kamieni nerkowych oraz stomatologii [198].

Zdolność światła do wywoływania powyższych efektów wykorzystywana jest w licznych dziedzinach medycyny, takich jak dermatologia, onkologia, okulistyka, stomatologia czy chirurgia. Precyzyjne dopasowanie parametrów źródła światła do właściwości tkanki oraz oczekiwanego efektu terapeutycznego pozwala na uzyskanie wysokiej selektywności działania przy minimalizacji uszkodzeń otaczających, zdrowych tkanek.

3.1 Parametry optyczne tkanki

Charakterystyka oddziaływania światła z tkanką biologiczną jest ściśle determinowana przez jej właściwości optyczne. Podstawowymi parametrami optycznymi są: współczynnik absorpcji, współczynnik rozpraszania oraz współczynnik anizotropii rozpraszania.

Współczynnik absorpcji μ_a [cm⁻¹] określa prawdopodobieństwo pochłonięcia fotonu przez tkankę na jednostkę długości drogi. Pochłonięta energia może zostać zamieniona na ciepło lub wykorzystana w procesach fotochemicznych. Ponieważ jednak światło w tkance ulega nie tylko absorpcji, lecz również rozpraszaniu, dla pełniejszego opisu propagacji promieniowania w ośrodku wprowadza się całkowity współczynnik tłumienia μ_t [cm⁻¹], będący sumą obu zjawisk [30]:

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s \quad (3.1)$$

Średnia droga swobodna fotonów między kolejnymi zdarzeniami absorpcji lub rozpraszania opisana jest przez odwrotność tego współczynnika:

$$\delta_t = \frac{1}{\mu_t} \quad (3.2)$$

Pomocnym parametrem ilustrującym względny udział absorpcji i rozpraszania w tłumieniu światła w tkance jest optyczne albedo a_{optic} [205]:

$$a_{optic} = \frac{\mu_s}{\mu_t} = \frac{\mu_s}{\mu_a + \mu_s} \quad (3.3)$$

Dla ośrodków silnie absorbujących albedo przyjmuje wartości bliskie zeru, natomiast w przypadku dominującego rozpraszania dąży do jedności. W sytuacji, gdy oba współczynniki są porównywalne, albedo wynosi około 0.5. W tzw. "oknie terapeutycznym" (600 nm ÷ 1200 nm), wartości albedo są zazwyczaj wysokie, co sprzyja głębszej penetracji promieniowania w głąb tkanki.

Współczynnik rozpraszania μ_s [cm⁻¹] określa częstość zmiany kierunku propagacji fotonów w wyniku oddziaływań z mikroskopowymi niejednorodnościami, takimi jak organelle komórkowe, błony komórkowe czy włókna kolagenowe [190]. W większości tkanek biologicznych rozpraszanie ma charakter silnie anizotropowy, co oznacza, że fotony są preferencyjnie rozpraszane w kierunku zgodnym z kierunkiem pierwotnym. Właściwość tę opisuje współczynnik anizotropii g , który przyjmuje wartości od -1 (rozpraszanie wsteczne) do $+1$ (rozpraszanie w przód), przy czym $g = 0$ oznacza rozpraszanie izotropowe. W tkankach biologicznych wartości g mieszczą się w zakresie $0.7 \div 0.99$ [148, 205].

Ze względu na wysoką anizotropowość rozpraszania, często stosuje się zredukowany współczynnik rozpraszania μ'_s [cm⁻¹], który uwzględnia kierunkowość propagacji światła:

$$\mu'_s = \mu_s(1 - g) \quad (3.4)$$

W przypadkach, gdy światło ulega wielokrotnemu rozpraszaniu, bardziej adekwatnym parametrem niż μ_t jest efektywny współczynnik tłumienia μ_{eff} , który lepiej oddaje zachowanie promieniowania w głębszych warstwach tkanki. Dla ośrodków silnie rozpraszających i słabo absorbujących, można go oszacować ze wzoru:

$$\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu'_s)} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s(1 - g))} \quad (3.5)$$

Z kolei głębokość penetracji światła δ_p definiuje się jako odwrotność efektywnego współczynnika tłumienia:

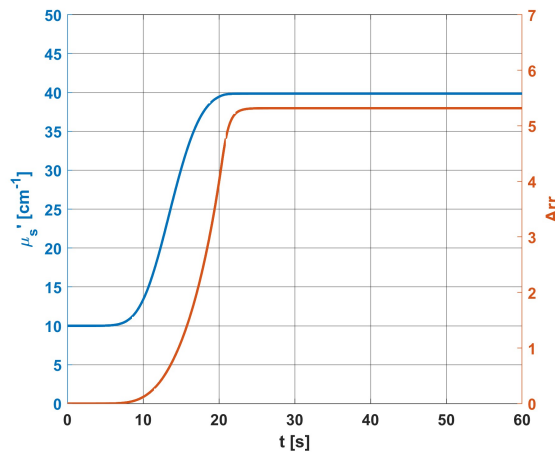
$$\delta_p = \frac{1}{\mu_{eff}} \quad (3.6)$$

Podobnie jak w przypadku parametrów termofizycznych tkanki, parametry optyczne mogą zmieniać swoją wartość w wyniku podwyższonej temperatury lub uszkodzenia

termicznego. Na ogół przyjmuje się, że w takim przypadku zmianie (wzrostowi) ulega wartość współczynnika rozpraszania, podczas, gdy wartość współczynnika absorpcji pozostaje na stałym, lub zbliżonym do stałego poziomie. Spośród dostępnych w literaturze funkcji związanych z takimi zmianami [108, 148, 163, 166] warta szczególnie jest uwagi zaproponowana przez Glenn i współautorów [54] funkcja wiążąca wartość zredukowanego współczynnika rozpraszania z wartością całki Arrheniusa (rys. 3.2, przyjęto $\mu'_{s,nat} = 10 \text{ [cm}^{-1}\text{]}$, $\mu'_{s,den} = 40 \text{ [cm}^{-1}\text{]}$):

$$\mu'_s(Arr) = \mu'_{s,nat} \exp(-Arr) + \mu'_{s,den}[1 - \exp(-Arr)] \quad (3.7)$$

gdzie $\mu'_{s,nat}$ i $\mu'_{s,den}$ to zredukowane współczynniki rozpraszania dla tkanki zdrowej (*nat*) i uszkodzonej termicznie (*den*).



Rys. 3.2: Przebieg zredukowanego współczynnika rozpraszania $\mu'_s(Arr)$

3.2 Model propagacji światła w tkankach

Modelowanie propagacji światła w tkankach biologicznych stanowi istotny element analiz fizyko-optycznych w medycynie i biologii, szczególnie w kontekście procedur diagnostycznych i terapeutycznych wykorzystujących światło. Jego celem jest oszacowanie rozkładu natężenia promieniowania w ośrodku biologicznym, uwzględniając jego właściwości optyczne, a w szczególności absorpcję oraz rozpraszanie. W kontekście zastosowań biomedycznych rozkład ten rozdziela się zazwyczaj na dwie główne składowe: nierozproszoną oraz rozproszoną.

Źródło promieniowania, takie jak laser, generuje wewnętrzny składnik źródłowy Q_{las} (por. rozdział 2.1), który opisuje się jako iloczyn współczynnika absorpcji μ_a i całkowitego natężenia promieniowania $\phi \text{ [Wm}^{-2}\text{]}$ [30, 95]:

$$Q_{las} = \mu_a \phi \quad (3.8)$$

Całkowite natężenie promieniowania można zapisać jako sumę składowych: nierozproszonej ϕ_c [Wm^{-2}] i rozproszonej ϕ_d [Wm^{-2}]:

$$\phi = \phi_c + \phi_d \quad (3.9)$$

Składowa nierozproszona odpowiada za tłumienie promieniowania zgodnie z prawem Beer-Lamberta, które opisuje spadek intensywności światła przechodzącego przez ośrodek absorbujący i rozpraszający [95, 113]:

$$\phi_c = \phi_0 \exp(-\mu_t x) \quad (3.10)$$

gdzie ϕ_0 oznacza powierzchniowe natężenie promieniowania (irradację), x to współrzędna w obszarze tkanki. Należy jednak pamiętać, że prawo Beer-Lamberta jest dokładne jedynie dla światła nierozproszonego i w ośrodkach silnie rozpraszających jego zastosowanie jest ograniczone. Dla większości tkanek biologicznych, w których udział rozpraszania znacznie przewyższa absorpcję, składowa rozproszona dominuje. W takich przypadkach do opisu propagacji światła stosuje się równanie transportu radiacyjnego (ang. *radiative transfer equation*). Równanie to uwzględnia zmienność natężenia promieniowania względem położenia i kierunku propagacji oraz procesy rozpraszania i absorpcji. Ma ono postać [30, 41, 205, 216]:

$$\frac{dJ(\mathbf{r}, \mathbf{s})}{ds} = -\mu_t J(\mathbf{r}, \mathbf{s}) + \frac{\mu_t}{4\pi} \int_{4\pi} p(\mathbf{s}, \mathbf{s}') J(\mathbf{r}, \mathbf{s}') d\omega' \quad (3.11)$$

gdzie $J(\mathbf{r}, \mathbf{s})$ [$\text{W cm}^{-2} \text{ sr}^{-1}$] to radiancja, czyli natężenie promieniowania w punkcie $\mathbf{r}$ w kierunku $\mathbf{s}$ na jednostkowy kąt bryłowy $d\omega'$. Funkcja $p(\mathbf{s}, \mathbf{s}')$ to funkcja fazowa rozpraszania, określająca prawdopodobieństwo, że promieniowanie rozproszone z kierunku $\mathbf{s}'$ zostanie przekierowane w kierunku $\mathbf{s}$. Równanie to ma charakter całkowo-różniczkowy i jego bezpośrednie rozwiązanie dla ośrodków charakteryzujących się dużą niejednorodnością i silnym rozpraszaniem, jest zwykle obciążone znacznymi kosztami obliczeniowymi. W związku z tym stosuje się metody przybliżone.

Najczęściej wykorzystywanym przybliżeniem jest równanie dyfuzji optycznej, które pozwala na uproszczony opis przestrzennego rozkładu składowej rozproszonej przy założeniu, że rozpraszanie znacząco dominuje nad absorpcją ($\mu'_s \gg \mu_a$) [30, 39, 74, 95]:

$$\mathbf{r} \in \Omega : D \nabla^2 \phi_d - \mu_a \phi_d + \mu'_s \phi_c = 0 \quad (3.12)$$

gdzie D oznacza współczynnik dyfuzji.

Współczynnik dyfuzji D zależy od całkowitego efektywnego współczynnika tłumienia i wyraża się wzorem [57]:

$$D = \frac{1}{3\mu'_t} = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)} \quad (3.13)$$

W literaturze funkcjonują również inne modele przybliżone. Jednym z klasycznych rozwiązań stosowanych w przypadku warstw silnie rozpraszających jest model Kubelki-Munka, który opiera się na dwóch przeciwnie skierowanych strumieniach światła oraz uwzględnia współczynniki absorpcji i rozpraszania [30, 100, 104]. Model ten jest szczególnie użyteczny przy analizie cienkich warstw optycznie rozpraszających, na przykład w badaniach spektrofotometrycznych, gdzie możliwe jest uzyskanie rozwiązań analitycznych.

Innym podejściem, szeroko stosowanym ze względu na wysoką dokładność odwzorowania propagacji promieniowania, jest metoda Monte Carlo [30, 205, 216, 217]. Polega ona na statystycznym modelowaniu trajektorii fotonów w ośrodku, uwzględniającym losowe procesy rozpraszania i absorpcji. Pomimo wysokich wymagań obliczeniowych, metoda ta jest uznawana za jedną z najbardziej precyzyjnych w kontekście symulacji rozkładu promieniowania w ośrodkach niejednorodnych.

Na koniec warto również wspomnieć o przydatnym podejściu opartym na teorii dyfuzji, jakim jest tzw. metoda szerokiej wiązki laserowej (ang. *broad beam laser method*, BBL). Metoda ta znajduje zastosowanie w systemach o prostych geometriach, gdzie wymagane jest szybkie, ale wiarygodne przybliżenie natężenia promieniowania w ośrodku. Zakłada ona, że średnica wiązki światła padającego na powierzchnię tkanki jest znacznie większa od głębokości penetracji promieniowania, co pozwala na sprowadzenie analizy do problemu jednowymiarowego. W takim ujęciu rozkład strumienia światła w funkcji głębokości może być opisany wyrażeniem [7, 53]:

$$\phi(x) = \phi_0 \left[C_1^* \exp\left(-\frac{k_1^* x}{\delta_p}\right) - C_2^* \exp\left(-\frac{k_2^* x}{\delta_p}\right) \right], \quad (3.14)$$

gdzie C_1^* , C_2^* , k_1^* , k_2^* to parametry dopasowywane na podstawie wyników symulacji Monte Carlo.

4. Krzywe dysocjacji

Ponieważ tlen jest w organizmie żywym przenoszony przez krew, pojawia się kwestia opisu zawartości jednej substancji w drugiej, wraz z uwzględnieniem ewentualnych zmian. Obecność tlenu w krwi może przybierać dwie formy: wiązań chemicznych tworzących oksyhemoglobinę i wolnych cząsteczek. Stężenie tych wolnych cząsteczek jest opisywane przez ciśnienie parcjalne tlenu. Gdy ciśnienie parcjalne spada, oksyhemoglobina uwalnia tlen, możliwe są również reakcje odwrotne. Zależność między nasyceniem hemoglobiny tlenem a ciśnieniem parcjalnym tlenu jest opisana krzywą dysocjacji oksyhemoglobiny. Takie krzywe, jak zostanie to przedstawione w dalszych rozdziałach, są też niezbędnym elementem opisu matematycznego w modelach dystrybucji tlenu. Krzywe dysocjacji są też związane z innymi substancjami, takimi jak dwutlenek węgla lub mioglobina, choć z pewnością tematyka z nimi związana nie doczekała się tak licznej literatury i modeli, jak krzywa dysocjacji oksyhemoglobiny.

W swojej istocie krzywa dysocjacji oksyhemoglobiny (ang. *oxyhemoglobin dissociation curve*, ODC) opisuje w sposób ilościowy zdolność przenoszenia tlenu przez hemoglobinę i jej dostępność dla tkanek. Krzywa ta jest wyznaczana eksperymentalnie w standaryzowanych warunkach laboratoryjnych, a jej kształt zależy od szeregu parametrów fizjologicznych, takich jak temperatura, pH, stężenie dwutlenku węgla oraz poziom 2,3-bisfosfoglicerynianu (2,3-DPG) w erytrocytach.

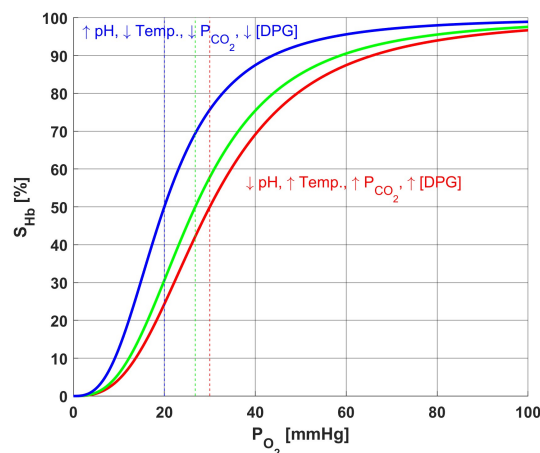
Zmiany tych parametrów wpływają na powinowactwo hemoglobiny do tlenu, co prowadzi do przesunięcia krzywej dysocjacji. Zjawisko to znane jest jako efekt Bohra, w którym wzrost stężenia dwutlenku węgla lub spadek pH prowadzi do obniżenia powinowactwa hemoglobiny do tlenu i przesunięcia krzywej w prawo. Odwrotnie, w warunkach wysokiego pH i niskiego stężenia dwutlenku węgla (np. w płucach), obserwuje się przesunięcie krzywej w lewo – zjawisko to określa się jako efekt Haldane’a. Oba efekty mają fundamentalne znaczenie dla adaptacyjnego mechanizmu transportu tlenu w organizmie [33, 34, 58].

Zależność ta zilustrowana jest na rysunku 4.1, który przedstawia typowy przebieg krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny, tj. zależność pomiędzy procentowym wysyceniem tlenem a parcjalnym ciśnieniem tlenu w krwi tętniczej. Jej kształt można modyfikować poprzez zmiany następujących parametrów [34, 65, 177, 183]:

- Ciśnienie parcjalne tlenu (P_{O_2}) – wzrost P_{O_2} powoduje zwiększenie wysycenia

oksyhemoglobiny tlenem. W niskim P_{O_2} , charakterystycznym dla tkanek, hemoglobina łatwiej oddaje tlen.

- Ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla (P_{CO_2}) – wpływa na równowagę wiązania tlenu i powoduje zmniejszenie zdolności hemoglobiny do wiązania tlenu w warunkach wysokiego P_{CO_2} .
- pH krwi – w środowisku kwaśnym (niskie pH) powinowactwo hemoglobiny do tlenu maleje, co ułatwia jego uwalnianie w tkankach.
- Temperatura – wyższa temperatura sprzyja oddawaniu tlenu (np. w aktywnych metabolicznie tkankach), natomiast niższa zwiększa powinowactwo hemoglobiny do tlenu (np. w płucach).
- Stężenie [DPG] – wyższe stężenie 2,3-DPG zmniejsza powinowactwo hemoglobiny do tlenu, ułatwiając jego oddawanie; niskie stężenie sprzyja wiązaniu tlenu.



Rys. 4.1: Wpływ efektu Bohra na kształt krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny

Krzywa dysocjacji oksyhemoglobiny była szeroko badana zarówno teoretycznie, jak i empirycznie, w celu dokładnego odwzorowania zależności między wysyceniem hemoglobiny tlenem a ciśnieniem parcjalnym tlenu w różnych warunkach fizjologicznych [4, 18, 44, 90, 151, 177, 207]. W niniejszym rozdziale zostaną przedstawione podstawowe modele, najczęściej pojawiające się w literaturze oraz wykorzystane w pracy. Dodatkowo zostaną omówione informacje na temat krzywej dla mioglobiny oraz dwutlenku węgla.

4.1 Model Hilla

Model Hilla to jedno z najwcześniej zaproponowanych i jednocześnie najczęściej wykorzystywanych matematycznych ujęć krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny. Został on zaprezentowany przez Hilla w 1910 roku i opiera się na założeniu kooperatywności w wiązaniu tlenu przez cząsteczkę hemoglobiny, co oznacza, że przyłączenie jednej cząsteczki tlenu ułatwia wiązanie kolejnych [64]. Standardowa forma modelu Hilla opisana jest równaniem [55, 134, 206, 222]:

$$S_{\text{Hb}}(P_{\text{O}_2}) = \frac{P_{\text{O}_2}^n}{P_{\text{O}_2}^n + P_{50}^n} \quad (4.1)$$

gdzie S_{Hb} to stopień wysycenia hemoglobiny tlenem, P_{O_2} [mmHg] oznacza ciśnienie parcjale tlenu we krwi, P_{50} [mmHg] określa wartość ciśnienia tlenu, przy której hemoglobina osiąga 50% wysycenia, n to tzw. współczynnik Hilla, będący miarą kooperatywności. W praktyce obliczeniowej często zachodzi potrzeba przekształcenia zależności, by uzyskać odwrotność krzywej, tj. wyrażenie $P_{\text{O}_2}(S_{\text{Hb}})$. Dla modelu Hilla ma ona postać:

$$P_{\text{O}_2}(S_{\text{Hb}}) = P_{50} \left(\frac{S_{\text{Hb}}}{1 - S_{\text{Hb}}} \right)^{\frac{1}{n}} \quad (4.2)$$

W modelu Hilla parametr P_{50} stanowi wskaźnik powinowactwa hemoglobiny do tlenu – im wyższa jego wartość, tym mniejsze jest to powinowactwo, a tlen łatwiej uwalniany jest do tkanek (np. podczas wysiłku fizycznego lub w warunkach obniżonego pH). Z kolei współczynnik n odzwierciedla stopień kooperatywności wiązania tlenu. Wartość $n = 1$ oznacza brak kooperatywności, natomiast $n > 1$ wskazuje na dodatnią kooperatywność charakterystyczną dla hemoglobiny [64, 145].

Dokładność modelu Hilla ogranicza się do zakresu saturacji 20 ÷ 80%, a przy skrajnych wartościach ciśnienia parcjale tlenu (poniżej 20 mmHg i powyżej 80 mmHg) jego dopasowanie do danych eksperymentalnych staje się mniej precyzyjne [33, 109, 151, 159]. Pomimo tego, model ten wciąż znajduje szerokie zastosowanie w analizach klinicznych, eksperymentalnych oraz obliczeniowych. Również ze względu na intuicyjność interpretacji parametrów modelu, stał się on podstawą dla wielu modyfikacji i rozszerzeń, zarówno empirycznych, jak i fizykochemicznych, czego przykładem może być, omówiony w jednym z dalszych podrozdziałów, model Dasha i Bassingthwaigh-te'a [33].

Eksperymentalne badania wykazują, że parametry modelu Hilla P_{50} i n są silnie zależne od temperatury oraz stężenia 2,3-DPG. W tabelach 4.1 i 4.2 przedstawiono wartości tych parametrów w funkcji temperatury dla dwóch poziomów 2,3-DPG: normalnego i obniżonego, zgodnie z danymi literaturowymi [65].

Tab. 4.1: Parametry modelu Hilla dla różnych temperatur – normalny poziom 2,3-DPG [65]

T [°C]	23	30	37	44
P_{50} [mmHg]	12.3	17.3	27.0	35.9
n	2.39	2.35	2.57	2.45

Tab. 4.2: Parametry modelu Hilla dla różnych temperatur – niski poziom 2,3-DPG [65]

T [°C]	23	30	37	44
P_{50} [mmHg]	8.1	11.1	17.7	23.8
n	2.28	2.39	2.50	2.49

Należy zauważyć, że w powyższych tabelach występują dwie wartości temperatur charakterystyczne dla zadań przepływu biociepła: 37°C, odpowiadającej warunkom fizjologicznym organizmu ludzkiego, oraz 44°C, uznawanej za próg, powyżej którego dochodzi do uszkodzeń termicznych tkanek [61, 86, 133, 199]. Wobec tego, na potrzeby obliczeń realizowanych w ramach niniejszej pracy przyjęto następujące funkcje dla parametrów n i P_{50} na podstawie tabeli 4.1 dla normalnego poziomu 2,3-DPG:

$$P_{50} = \begin{cases} 27, & T \leq 37^\circ\text{C} \\ 1.2714 \cdot T - 20.0429, & 37^\circ\text{C} < T < 44^\circ\text{C} \\ 35.9, & T \geq 44^\circ\text{C} \end{cases} \quad (4.3)$$

$$n = \begin{cases} 2.57, & T \leq 37^\circ\text{C} \\ -0.0171 \cdot T + 3.2043, & 37^\circ\text{C} < T < 44^\circ\text{C} \\ 2.45, & T \geq 44^\circ\text{C} \end{cases} \quad (4.4)$$

Istnieją oczywiście inne zależności pozwalające opisywać zmianę parametrów modelu Hilla, czego przykładem może być zależność przedstawiona w pracy [209]:

$$\Delta P_{50} = 0.733 \cdot \Delta T + 0.214 \cdot \Delta P_{\text{CO}_2} - 0.002 \cdot (\Delta P_{\text{CO}_2})^2 + 0.004 \cdot \Delta T \cdot \Delta P_{\text{CO}_2} \quad (4.5)$$

gdzie ΔP_{50} oznacza zmianę wartości P_{50} względem warunków referencyjnych (40 mmHg P_{CO_2} , temperatura 37°C), natomiast ΔT i ΔP_{CO_2} oznaczają różnice temperatury i ciśnienia parcjalnego CO_2 względem wartości standardowych.

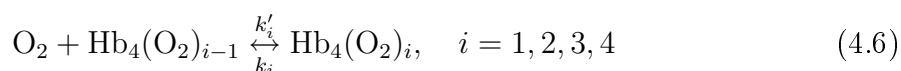
4.2 Model Adaira

Model Adaira należy do najwcześniejszych fizykochemicznych opisów procesu wiązania tlenu przez hemoglobinę. Opracowany przez Adaira w 1925 roku [4], model ten

do dziś uznawany jest za jeden z bardziej precyzyjnych modeli opisujących krzywą dysocjacji hemoglobiny w warunkach standardowych, który przez dekady stanowił punkt odniesienia w badaniach fizjologicznych.

W przeciwieństwie do podejścia Hilla, które traktuje wiązanie tlenu jako jednorodny proces charakteryzowany jednym współczynnikiem kooperatywności, model Adaira zakłada sekwencyjne przyłączanie cząsteczek tlenu do czterech centrów aktywnych hemoglobiny. Przyjmuje on istnienie stanów pośrednich, w których cząsteczka hemoglobiny jest częściowo wysycona tlenem, i dla każdego z tych etapów przypisuje oddzielne stałe równowagi. Takie podejście pozwala na znacznie bardziej szczegółowe odwzorowanie przebiegu procesu wiązania tlenu z hemoglobiną [33, 159].

Schemat reakcji opisanych przez Adaira można przedstawić jako [159]:



Na podstawie tej reakcji uzyskano postać analityczną funkcji wysycenia hemoglobiny tlenem w zależności od ciśnienia parcjalego tlenu [48, 159]:

$$S_{\text{Hb}}(P_{\text{O}_2}) = \frac{a_1 P_{\text{O}_2} + 2a_2 P_{\text{O}_2}^2 + 3a_3 P_{\text{O}_2}^3 + 4a_4 P_{\text{O}_2}^4}{4(1 + a_1 P_{\text{O}_2} + a_2 P_{\text{O}_2}^2 + a_3 P_{\text{O}_2}^3 + a_4 P_{\text{O}_2}^4)} \quad (4.7)$$

gdzie a_1 - a_4 to współczynniki dopasowane eksperymentalnie. Przykładowe wartości, stosowane w wielu analizach, to [48]:

$$a_1 = 2.567 \cdot 10^{-2}, \quad a_2 = 7.7734 \cdot 10^{-4}, \quad a_3 = 4.47 \cdot 10^{-6}, \quad a_4 = 2.251 \cdot 10^{-6}$$

Model Adaira, mimo dużej dokładności w całym zakresie ciśnień parcjalnych, posiada istotną wadę obliczeniową: nie istnieje jego odwrotna forma analityczna, co utrudnia bezpośrednie wyznaczanie ciśnienia parcjalego tlenu na podstawie znanego stopnia wysycenia hemoglobiny S_{Hb} . W praktyce oznacza to konieczność stosowania metod numerycznych. Z tego powodu w zastosowaniach obliczeniowych często korzysta się z modeli pochodnych, takich jak dopasowanie Kelmana.

4.3 Model Kelmana

Model zaproponowany przez Kelmana w 1966 roku [90] stanowi jedno z najbardziej znanych empirycznych dopasowań krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny do danych eksperymentalnych. Został opracowany z myślą o zastosowaniach praktycznych, takich jak szybka konwersja ciśnienia parcjalego tlenu na saturację oraz odwrotnie, w warunkach fizjologicznych krwi ludzkiej ($\text{pH} = 7.4$, $T = 37^\circ\text{C}$, $P_{\text{CO}_2} = 40 \text{ mmHg}$) [90].

W odróżnieniu od modeli fizykochemicznych, takich jak model Adaira, podejście Kelmana nie uwzględnia mechanizmu molekularnego wiązania tlenu z hemoglobiną.

Nie opiera się na kinetyce reakcji chemicznych ani na założeniu stanów pośrednich utlenienia. Zamiast tego wykorzystuje czysto matematyczne podejście, polegające na aproksymacji danych eksperymentalnych i dopasowaniu funkcji nieliniowej w celu odwzorowania krzywej dysocjacji w zakresie ciśnień parcjalnych tlenu od 0 do 100 mmHg. Warto jednak zaznaczyć, że model ten został dopasowany wyłącznie dla warunków referencyjnych i nie uwzględnia wpływu takich zmiennych jak pH, temperatura czy stężenie 2,3-DPG, co ogranicza jego zastosowanie w analizach dynamicznych [33].

Model definiuje osobne zależności dla dwóch przedziałów - poniżej i powyżej 12 mmHg [90, 206]:

$$S_{\text{Hb}}(P_{\text{O}_2}) = \begin{cases} b_1 P_{\text{O}_2} + b_2 P_{\text{O}_2}^2, & P_{\text{O}_2} < 12 \text{ mmHg}, \\ \frac{a_1 P_{\text{O}_2} + a_2 P_{\text{O}_2}^2 + a_3 P_{\text{O}_2}^3 + P_{\text{O}_2}^4}{a_4 + a_5 P_{\text{O}_2} + a_6 P_{\text{O}_2}^2 + a_7 P_{\text{O}_2}^3 + P_{\text{O}_2}^4}, & P_{\text{O}_2} \geq 12 \text{ mmHg}. \end{cases} \quad (4.8)$$

gdzie współczynniki a_1 - a_7 oraz b_1 , b_2 zostały wyznaczone poprzez dopasowanie krzywej do danych uzyskanych eksperymentalnie [90, 206]:

$$\begin{aligned} b_1 &= 0.003683, & b_2 &= 0.000584 \\ a_1 &= -8532.2289, & a_2 &= 2121.401, & a_3 &= -67.073989 \\ a_4 &= 935960.87, & a_5 &= -31346.258, & a_6 &= 2396.1674, & a_7 &= -67.104406 \end{aligned}$$

4.4 Model Dasha i Bassingthwaighe'a

Model opracowany przez Dasha i Bassingthwaighe'a, zaprezentowany w 2010 roku [33], stanowi jedno z najbardziej zaawansowanych i kompleksowych matematycznych ujęć krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny. Model ten stanowi rozwinięcie klasycznego ujęcia Hilla, w którym parametry P_{50} i n przekształcono w funkcje pH, P_{CO_2} , temperatury, stężenia 2,3-DPG oraz P_{O_2} . W ten sposób model integruje efekty Bohra i Haldane'a, co pozwala na uwzględnienie interakcji między O_2 i CO_2 z hemoglobina w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych [34].

Model bazuje na równaniu opartym na założeniach równowagi chemicznej dla utlenowanej hemoglobiny, wyrażonym jako:

$$S_{\text{Hb}} = \frac{K_{\text{HbO}_2}[\text{O}_2]}{1 + K_{\text{HbO}_2}[\text{O}_2]} \quad (4.9)$$

gdzie K_{HbO_2} to pozorny współczynnik Hilla dla wiązania tlenu, a $[\text{O}_2]$ [μM] to stężenie tlenu w erytrocytach.

Z kolei parametr K_{HbO_2} definiowany jest jako:

$$K_{\text{HbO}_2} = \frac{k'_4 \left(k'_3 [\text{CO}_2] \left\{ 1 + \frac{k''_3}{[\text{H}^+]} \right\} + \left\{ 1 + \frac{[\text{H}^+]}{k''_6} \right\} \right)}{k'_2 [\text{CO}_2] \left\{ 1 + \frac{k''_2}{[\text{H}^+]} \right\} + \left\{ 1 + \frac{[\text{H}^+]}{k''_5} \right\}} \quad (4.10)$$

gdzie k'_2 , k'_3 , k'_4 to stałe równowagi, a k''_2 , k''_3 , k''_5 i k''_6 to stałe jonizacji. Formuła ta opiera się na rozszerzonym równaniu równowagi dla układów buforowych hemoglobiny i uwzględnia wiązanie zarówno CO_2 , jak i jonów H^+ , co pozwala na modelowanie efektów Bohra i Haldane'a w sposób ilościowy [33].

Zależność parametru k'_4 od zmiennych fizjologicznych określa:

$$k'_4 = k''_4 \left(\frac{\text{O}_2}{146 \mu\text{M}} \right)^{n_0} \left(\frac{[\text{H}^+]}{57.5 \text{ nM}} \right)^{-n_1} \left(\frac{[\text{CO}_2]}{1.31 \text{ mM}} \right)^{-n_2} \left(\frac{[\text{DPG}]}{4.65 \text{ mM}} \right)^{-n_3} \left(\frac{T}{1310 \text{ K}} \right)^{-n_4} \quad (4.11)$$

gdzie k''_4 to stała równowagi dla wiązania tlenu przez hemoglobinę, a parametry n_0 - n_4 to wykładniki odpowiednich zmiennych, odzwierciedlające ich wpływ na powinowactwo hemoglobiny do tlenu. W pracy [34] są one określane na podstawie zależności, biorących pod uwagę zarówno wymienione powyżej stałe, jak i dodatkowe parametry np. rozpuszczalność tlenu we krwi.

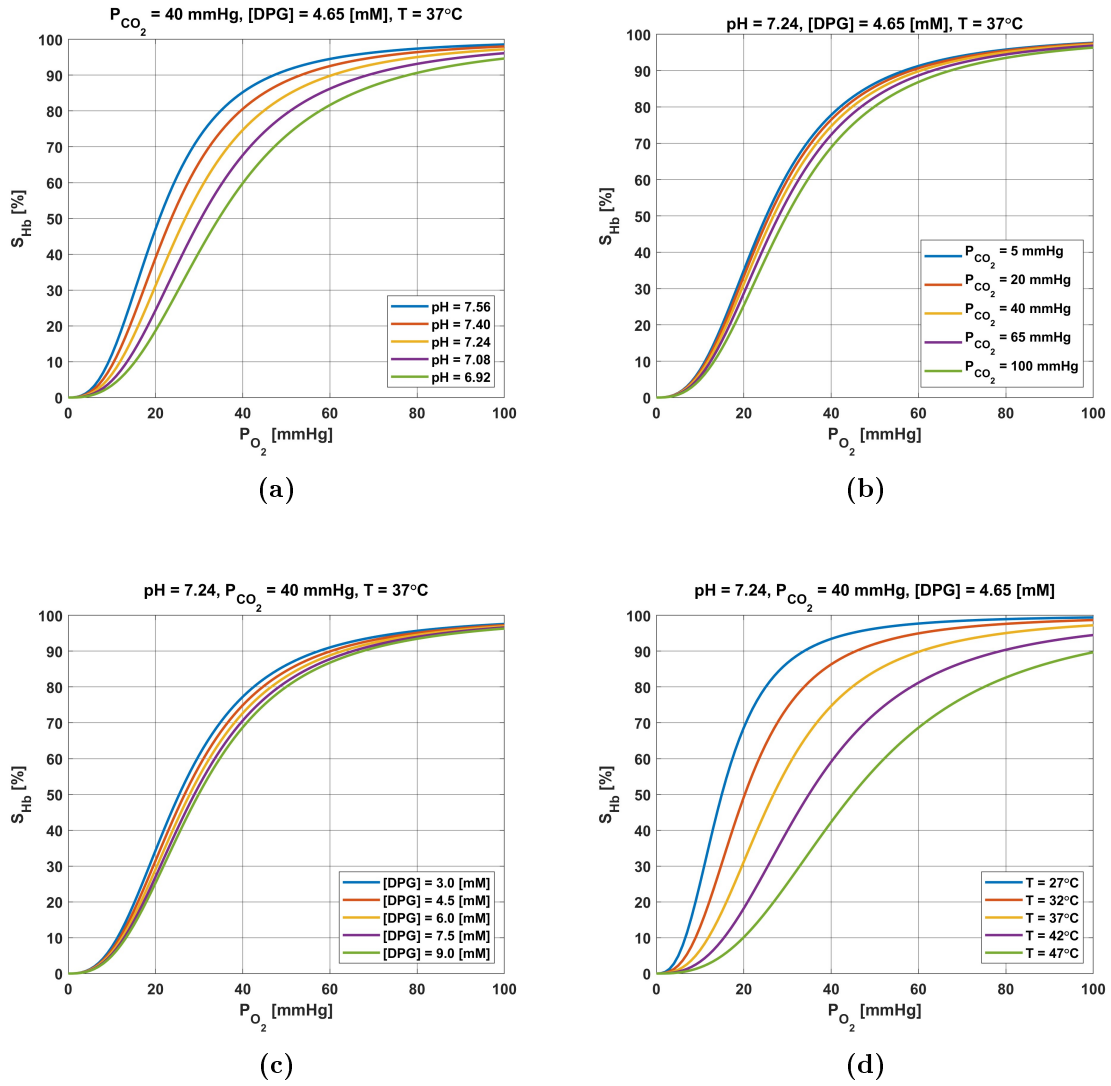
Model zawiera rozbudowaną formułę opisu zmienności P_{50} w zależności od parametrów fizjologicznych:

$$\begin{aligned} P_{50} = & 26.8 - 21.279(\text{pH} - 7.24) + 8.872(\text{pH} - 7.24)^2 \\ & + 0.0482(P_{\text{CO}_2} - 40) + 3.64 \cdot 10^{-5}(P_{\text{CO}_2} - 40)^2 \\ & + 765.63([\text{DPG}] - 0.00465) - 19660.89([\text{DPG}] - 0.00465)^2 \\ & + 1.4945(T - 37) + 0.04335(T - 37)^2 + 0.0007(T - 37)^3 \end{aligned} \quad (4.12)$$

Konstrukcja modelu została oparta na opisie reakcji chemicznych równowagi zachodzących pomiędzy hemoglobiną a cząsteczkami tlenu i dwutlenku węgla. Tym samym uwzględnia on złożoność oddziaływań molekularnych oraz wpływ parametrów środowiskowych, wykraczając poza podejście czysto empiryczne. W modelu uwzględniono również dodatkowe parametry fizjologiczne, takie jak rozpuszczalność tlenu, stężenie hemoglobiny czy hematokryt, których wartości zaczerpnięto z innych prac i które mogą być stosowane niezależnie od funkcji saturacji.

W artykule [33] przedstawiono również wyniki numeryczne ukazujące wpływ zmian poszczególnych parametrów fizjologicznych na kształt krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny. Analizowano oddzielnie wpływ każdego z parametrów, zakładając pozostałe na poziomie referencyjnym, co pozwoliło przeanalizować mechanizmy odpowiedzialne za

przesunięcia krzywej ODC. Analogiczne podejście zastosowano dla odwróconej krzywej (rysunek 4.2).



Rys. 4.2: Wpływ parametrów fizjologicznych na krzywą dysocjacji oksyhemoglobiny: (a) pH, (b) ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla, (c) stężenia 2,3-DPG, (d) temperatury

Model Dasha i Bassingthwaighe’a, mimo licznych zalet, posiada również pewne ograniczenia. Przede wszystkim, nie istnieje jego analityczna postać odwrotna – zależność $P_{O_2}(S_{Hb})$ musi być wyznaczana metodami numerycznymi. W artykule przedstawiono tylko przykładowe wyniki obliczeń tej zależności dla warunków referencyjnych, bez podania ogólnego wzoru umożliwiającego szybkie odwrócenie modelu w zmiennych warunkach fizjologicznych. W praktyce numerycznej oznacza to konieczność stosowania

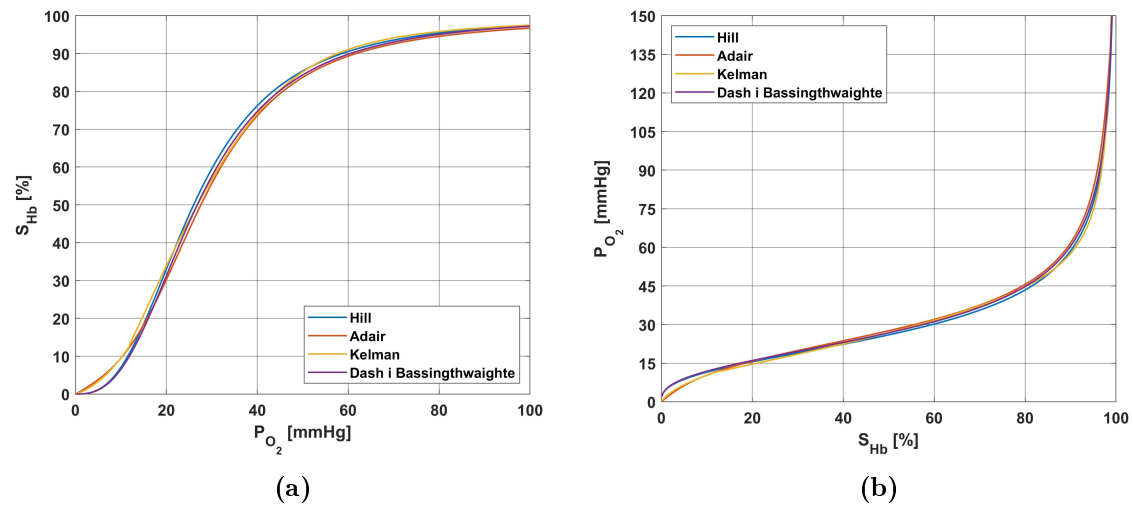
procedur iteracyjnych, co może znacząco wydłużać czas obliczeń, szczególnie w symulacjach wymagających wielu wywołań modelu. Autorzy udostępnili kod źródłowy implementujący wyjściową funkcję nasycenia ODC, co pozwala na weryfikację poprawności wzorów i bezpośrednią implementację modelu. Jednakże odwrotna funkcja nie została zaimplementowana w opublikowanym kodzie, a ponadto w treści artykułu znajdują się drobne błędy typograficzne wymagające korekty przy implementacji.

4.5 Porównanie modeli ODC

Ocena przydatności modeli opisujących krzywą dysocjacji oksyhemoglobiny wymaga ich bezpośredniego porównania w typowych warunkach fizjologicznych. Istotnym aspektem analizy jest zarówno kształt funkcji bezpośredniej $S_{\text{Hb}}(P_{\text{O}_2})$, jak i jej postać odwrotna $P_{\text{O}_2}(S_{\text{Hb}})$, która jest często wykorzystywana w modelowaniu procesów transportu gazów oddechowych. Wśród omawianych modeli jedynie model Hilla posiada analityczną postać odwrotną, natomiast w pozostałych przypadkach zależność $P_{\text{O}_2}(S_{\text{Hb}})$ musi być wyznaczana numerycznie.

Na rysunku 4.3 przedstawiono porównanie podstawowych krzywych dysocjacji oraz ich odwrotności dla modeli Hilla, Adaira, Kelmana oraz Dasha i Bassingthwaighte’a. Symulacje wykonano przy założeniu warunków referencyjnych: $T = 37^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 7.4$, $P_{\text{CO}_2} = 40$ mmHg oraz standardowe stężenie 2,3-DPG. Zakres P_{O_2} obejmował wartości od 0 do 100 mmHg. W ogólnym ujęciu przebiegi wszystkich krzywych są do siebie zbliżone. Różnice między modelami stają się jednak wyraźniejsze przy analizie określonych przedziałów. Aby umożliwić bardziej szczegółowe porównanie, przedstawiono krzywe ODC i ich odwrotności w trzech zakresach ciśnienia parcjalnego tlenu: niskim (do 20 mmHg), średnim ($20 \div 80$ mmHg) oraz wysokim (powyżej 80 mmHg) oraz w trzech zakresach saturacji: do 20%, $20 \div 90\%$, powyżej 90% (rys. 4.4).

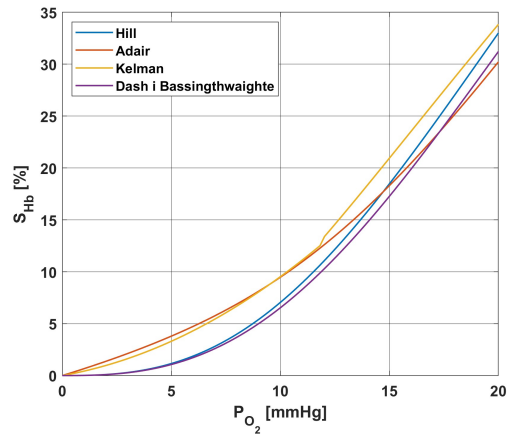
W zakresie wysokiego wysycenia (powyżej 90%) model Hilla wykazuje odchylenia względem pozostałych modeli, co wynika z jego ograniczonej zdolności odwzorowania zachowania hemoglobiny przy pełnym nasyceniu tlenem. Modele Adaira oraz Dasha i Bassingthwaighte’a wykazują lepsze dopasowanie do danych fizjologicznych w tym zakresie (rys. 4.4f). Model Kelmana charakteryzuje się natomiast specyficzną nieliniowością z wyraźnym przejściem przy $P_{\text{O}_2} = 12$ mmHg, które wynika z przyjętej funkcji (4.8) (rys. 4.4a).



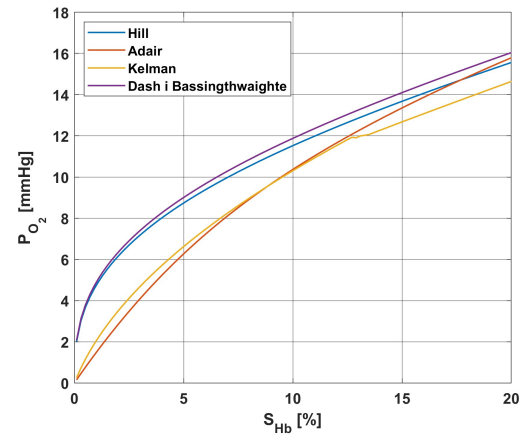
Rys. 4.3: Porównanie wybranych modeli ODC (a) oraz ich odwróconych zależności (b) dla warunków fizjologicznych

Warto również zwrócić uwagę na podobieństwo pomiędzy modelem Hilla a modelem Dasha i Bassingthwaighe'a. Zbieżność ich przebiegów wynika oczywiście z faktu oparcia modelu Dasha i Bassingthwaighe'a na modelu Hilla. Dopiero w zmiennych warunkach fizjologicznych, z uwzględnieniem wpływu pH, temperatury, ciśnienia CO_2 oraz 2,3-DPG, krzywe te zaczynają wykazywać wyraźne różnice.

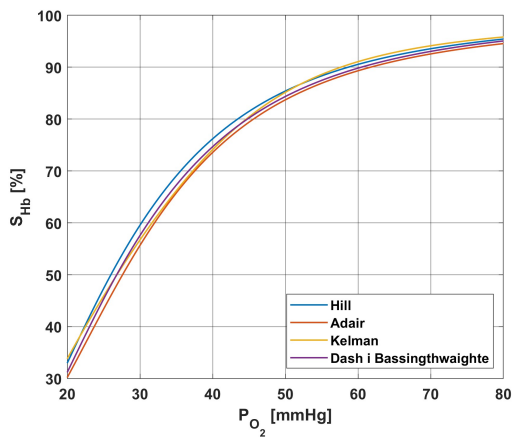
Szczegółowa analiza wpływu doboru modelu krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny na wyniki numeryczne przeprowadzono w rozdziale dotyczącym modelowania dystrybucji tlenu w nagrzewanej tkance, gdzie bezpośrednio zestawiono wpływ wybranego modelu dysocjacji na ciśnienie parcjalne tlenu.



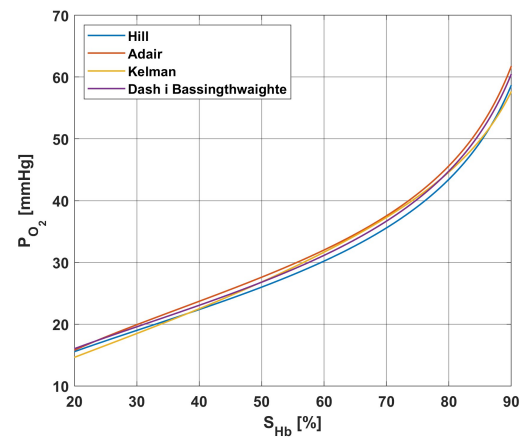
(a)



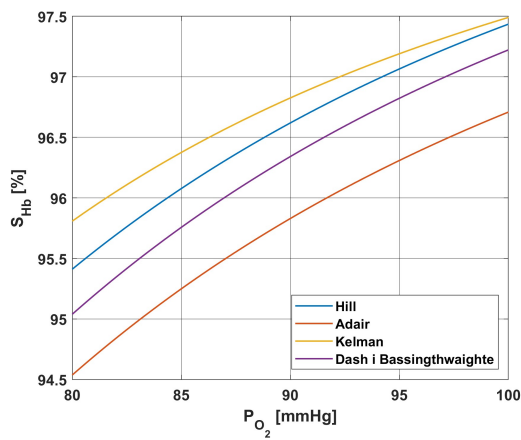
(b)



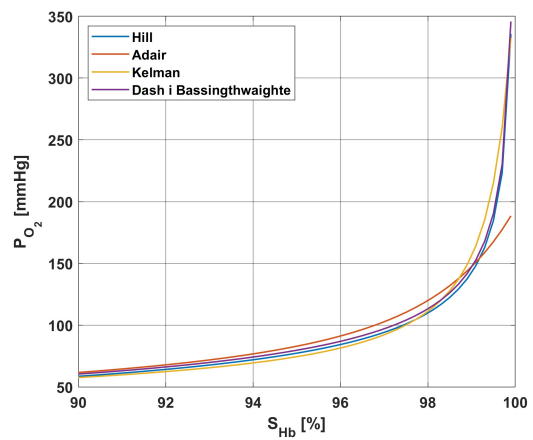
(c)



(d)



(e)



(f)

Rys. 4.4: Poszczególne przedziały krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny (a), (c), (e) oraz przedziały odwróconej krzywej (b), (d), (f)

4.6 Krzywa dysocjacji mioglobiny

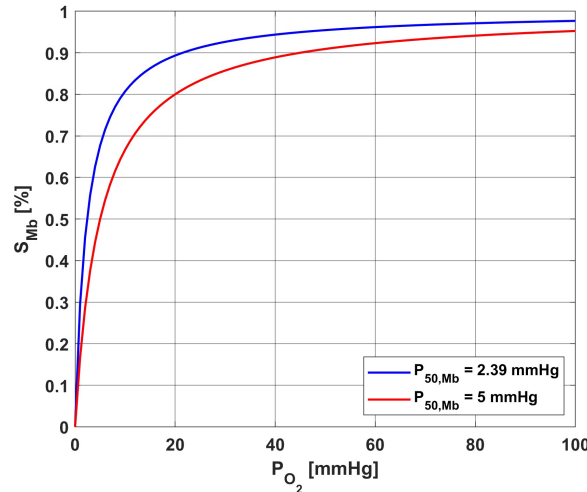
Mioglobina (Mb) jest białkiem występującym głównie w mięśniach poprzecznie prążkowanych, odpowiedzialnym za magazynowanie i ułatwienie transportu tlenu we-wnątrzkomórkowego. Proces wiązania i uwalniania cząsteczki tlenu przez mioglobinę można opisać prostą reakcją równowagową [48]:



W odróżnieniu od hemoglobiny, która jest tetramerem, mioglobina składa się z pojedynczego łańcucha polipeptydowego zawierającego jedną grupę hemową, a zatem może związać wyłącznie jedną cząsteczkę tlenu. Z tego powodu jej powinowactwo do tlenu nie podlega zjawisku kooperatywności, które występuje w przypadku hemoglobiny. Brak tego efektu prowadzi do charakterystycznego hiperbolicznego kształtu krzywej dysocjacji (rys. 4.5). Oznacza to, że powinowactwo mioglobiny do tlenu pozostaje stałe, niezależnie od stopnia jej wysycenia. Matematyczny opis wysycenia mioglobiny tlenem przy danym ciśnieniu parcjalnym tlenu w tkance P_t ma postać [55]:

$$S_{\text{Mb}}(P_t) = \frac{P_t}{P_t + P_{50,\text{Mb}}} \quad (4.14)$$

gdzie S_{Mb} to stopień wysycenia mioglobiny tlenem, $P_{50,\text{Mb}}$ to wartość ciśnienia parcjalnego tlenu, przy którym 50% cząsteczek mioglobiny jest wysyczone tlenem.



Rys. 4.5: Krzywa dysocjacji mioglobiny

Wartości parametru $P_{50,\text{Mb}}$ podawane w literaturze mieszczą się w przedziale od 2 do 5.3 mmHg [15, 47, 55, 56, 88, 112, 116, 134, 172]. Różnice w raportowanych wartościach wynikają głównie z metodologii pomiarów oraz warunków eksperymentalnych,

pochodzenia próbki (gatunek, typ tkanki) i zastosowanych technik oznaczeniowych. Na podstawie wykresu (rys. 4.5) można zauważyć, że wzrost wartości $P_{50, Mb}$ wiąże się ze spadkiem powinowactwa mioglobiny do tlenu, co skutkuje przesunięciem krzywej dysocjacji w prawo.

Z uwagi na brak efektu kooperatywności, krzywa mioglobiny nie ulega przesunięciom w odpowiedzi na zmiany takich parametrów jak pH, temperatura, stężenie dwutlenku węgla czy 2,3-DPG. W literaturze nie opisano mechanizmów modulujących powinowactwo mioglobiny do tlenu w zakresie porównywalnym do efektów Bohra i Haldane’a obserwowanych w przypadku hemoglobiny. Dlatego też mioglobina często traktowana jest jako stabilny bufor tlenowy w warunkach fizjologicznych, umożliwiając magazynowanie tlenu w tkankach oraz jego lokalne uwalnianie w warunkach niedotlenienia.

4.7 Krzywa dysocjacji dla dwutlenku węgla

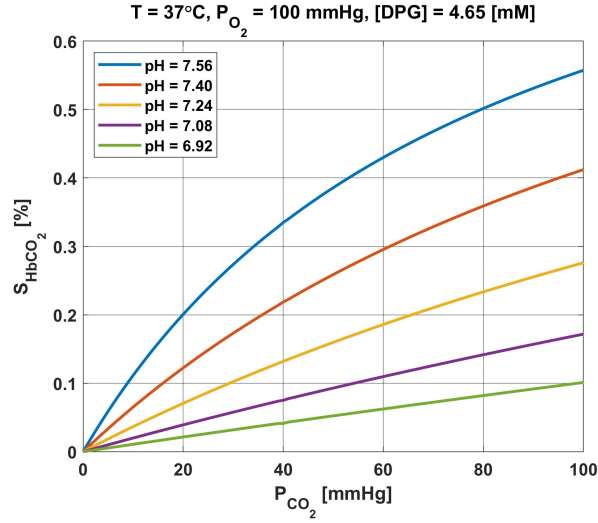
Transport dwutlenku węgla (CO_2) we krwi zachodzi trzema głównymi drogami: poprzez rozpuszczenie w osoczu, konwersję do jonów wodorowęglanowych (HCO_3^-) oraz wiązanie z hemoglobiną w postaci karbaminohemoglobiny ($HbCO_2$). Reakcję tworzenia karbaminohemoglobiny opisuje równanie [189]:



gdzie $Hb-NH_2$ oznacza wolną grupę aminową hemoglobiny, a $Hb-NH-COO^-$ to karbaminohemoglobina.

Krzywa dysocjacji dla CO_2 (ang. *carbon dioxide dissociation curve*) przedstawia zależność między stopniem wysycenia hemoglobiny dwutlenkiem węgla a ciśnieniem parcjalnym CO_2 , jak pokazano na rysunku 4.6. W przeciwieństwie do krzywej dysocjacji tlenu, krzywa dysocjacji dla CO_2 ma przebieg zbliżony do liniowego i nie wykazuje efektu kooperatywności. Jej położenie i nachylenie zależą jednak od takich czynników jak pH, temperatura, stężenie 2,3-DPG oraz parcjalne ciśnienie tlenu, co związane jest z efektem Haldane’a [33, 189].

Dla CO_2 nie istnieje powszechnie stosowany uniwersalny wzór analityczny opisujący krzywą dysocjacji. W literaturze naukowej wykorzystuje się głównie modele empiryczne, które opisują całkowitą zawartość dwutlenku węgla we krwi w funkcji jego ciśnienia parcjalnego, uwzględniając określone warunki fizjologiczne [49, 69, 91, 180].



Rys. 4.6: Krzywa dysocjacji dla CO₂

Podobnie jak w przypadku tlenu, jeden z najbardziej zaawansowanych modeli krzywej dysocjacji został zaproponowany przez Dasha i Bassingthwaighte'a [33]:

$$S_{\text{HbCO}_2} = \frac{K_{\text{HbCO}_2}[\text{CO}_2]}{1 + K_{\text{HbCO}_2}[\text{CO}_2]} \quad (4.16)$$

gdzie $[\text{CO}_2]$ oznacza stężenie rozpuszczonego CO₂ we krwi, a K_{HbCO_2} to stała równowagi wiązania CO₂ z hemoglobina, zależna od parametrów fizjologicznych, w postaci:

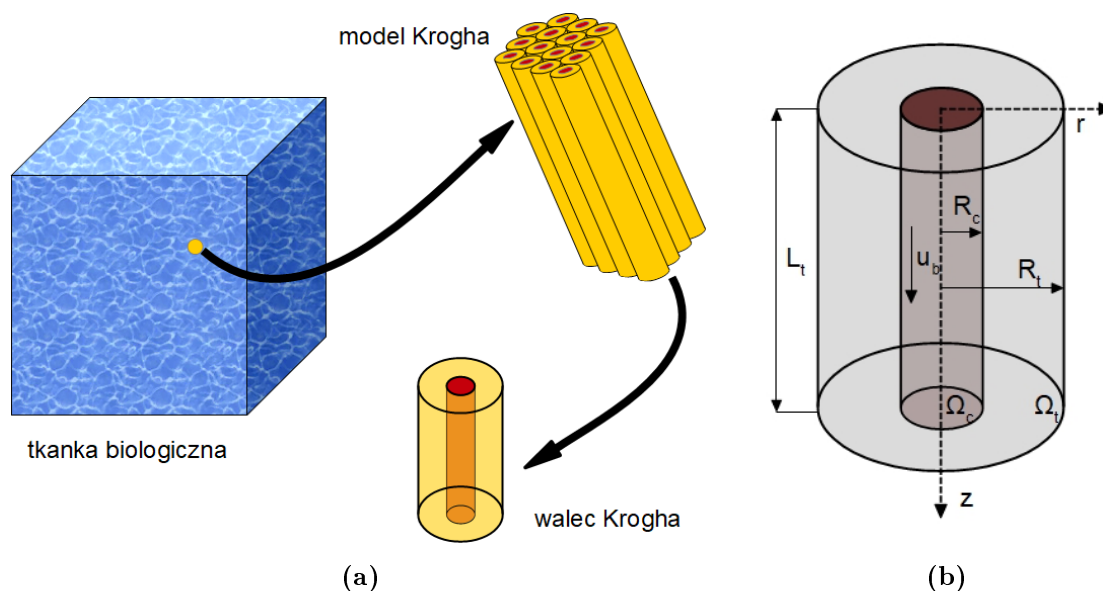
$$K_{\text{HbCO}_2} = \frac{k'_2 k'_3 k'_4 \left(1 + \frac{k''_2}{[\text{H}^+]}\right) + \left(1 + \frac{k''_3}{[\text{H}^+]}\right) [\text{O}_2]}{\left(1 + \frac{[\text{H}^+]}{k''_5}\right) + k'_4 \left(1 + \frac{[\text{H}^+]}{k''_6}\right) [\text{O}_2]} \quad (4.17)$$

Uwzględnienie krzywej dysocjacji CO₂ jest istotne w bardziej złożonych modelach wymiany gazowej, szczególnie na poziomie mikrokążenia. W tzw. modelach wielokomorowych, odwzorowujących dyfuzję i transport gazów w kapilarach, krzywa dysocjacji CO₂ pełni rolę analogiczną do krzywej dysocjacji dla tlenu, umożliwiając dokładne odwzorowanie dynamicznych zmian stężenia CO₂ we krwi w zależności od lokalnych warunków fizjologicznych.

5. Model Krogha

W 1919 roku August Krogh, duński lekarz, fizjolog, późniejszy laureat Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny z 1920 roku, przedstawił koncepcję modelu, będącego do dzisiejszych czasów podstawą modeli dystrybucji tlenu [103]. W modelu tym kapilara jest traktowana jako źródło tlenu, a otaczający ją obszar tkankowy przyjmuje postać symetrycznego cylindra o promieniu zapewniającym efektywne dotlenienie całego obszaru. Każdy taki cylinder, zwany walcem Krogha, stanowi idealizację rzeczywistego układu mikronaczyń oraz komórek i reprezentuje najmniejszą jednostkę funkcjonalną odpowiedzialną za wymianę gazową między krwią a tkanką (rys. 5.1).

Taka struktura znajduje odzwierciedlenie zwłaszcza w mięśniach szkieletowych, gdzie naczynia włosowate układają się równolegle do włókien mięśniowych [71, 103, 159, 202]. Natomiast od strony zachodzących w takim układzie zjawisk przyjęto, że tlen transportowany jest w tkance na drodze dyfuzji, wynikającej z gradientu ciśnienia parcjalnego tlenu.



Rys. 5.1: Idea modelu Krogha (a) oraz walca Krogha (b)

Na rys. 5.1b przedstawiono schemat geometryczny walca Krogha, w którym paramet-

try to: L_t – długość kapilary, R_c – promień kapilary, R_t – promień cylindra tkankowego, u_b – prędkość przepływu krwi w kapilarze, Ω_c – obszar kapilary oraz Ω_t – obszar tkanki.

Krogh prowadził swoje badania nad transportem tlenu w trzech głównych obszarach: analizował szybkość dyfuzji tlenu w tkankach, strukturę anatomiczną naczyń włosowatych i ich rozmieszczenie względem komórek, a także mechanizmy regulujące dopływ krwi, które wpływają na dostępność tlenu zarówno w stanie spoczynku, jak i podczas wysiłku [202].

Model oparty był więc na solidnych fundamentach fizjologicznych, choć oczywiście nie było możliwe jego sformułowanie bez przyjęcia pewnych uproszczeń (por. podrozdział 5.1). Z matematycznego punktu widzenia model obejmuje równania różniczkowe dla kapilary i otaczającej ją tkanki, w których zmienną zależną jest ciśnienie parcjalne tlenu. Opis ten może być rozszerzony o zależności uwzględniające saturację hemoglobiny w kapilarze oraz mioglobiny w tkance, a elementami łączącymi poszczególne równania są odpowiednie krzywe dysocjacji [48, 55, 78, 79, 83, 206, 212].

Ostatecznie model był podstawą wielu późniejszych badań, obejmujących m.in. analizę pracy mięśni podczas wysiłku [134, 135], obecność tkanki nowotworowej [62], proces angiogenezy [175, 206] oraz różne terapie ukierunkowane na poprawę dostarczania tlenu do komórek [200, 222].

Model stał się również kamieniem milowym w badaniach nad dystrybucją tlenu w organizmie i do dziś inspiruje rozwój bardziej złożonych koncepcji opisujących perfuzję oraz metabolizm komórkowy [55, 202]. Znaczenie modelu wynika z jego prostoty i jednocześnie zdolności do uchwycenia wpływu mikroanatomicznej struktury naczyń na efektywność wymiany gazowej. Krogh, tworząc ten opis, zrewolucjonizował rozumienie oddychania tkankowego, przenosząc je z poziomu jedynie płucnego na poziom lokalnych procesów zachodzących w mikrokrażeniu.

5.1 Podstawowe równanie Krogha-Erlanga

Jak wspomniano wcześniej, w modelu Krogha przyjęto szereg upraszczających założeń, które pozwalają zredukować złożoność fizjologicznego problemu do postaci analitycznie rozwiązywalnej.

Po pierwsze, założono, że zużycie tlenu w tkance jest stałe i jednorodne, niezależnie od lokalizacji. Przyjmuje się, że ciśnienie parcjalne tlenu przy ścianie kapilary odpowiada średniemu ciśnieniu wewnątrz naczynia, co oznacza pominięcie oporu wewnątrznaczyniowego (ang. *intravascular resistance*, IVR). Zakłada się również, że rozpuszczalność i dyfuzyjność tlenu w tkance są jednakowe w całej objętości, a więc nie występują lokalne różnice właściwości fizykochemicznych [55, 159].

Kolejnym uproszczeniem jest pominięcie dyfuzji osiowej (czyli wzdłuż osi kapilary),

która uznana została za nieistotną względem dominującej dyfuzji radialnej. Dodatkowo przyjęto stan ustalony transportu, co eliminuje konieczność uwzględniania zależności od czasu.

W sferze geometrii, jak już wcześniej wspomniano, model zakłada, że wszystkie kapilary są równoległe, nie rozgałęziają się i są rozmieszczone w przestrzeni tkankowej w sposób równomierny. Każda kapilara zaopatruje otaczający ją obszar tkankowy niezależnie od sąsiednich naczyń, a ilość dostarczanego tlenu (zależna od przepływu krwinek czerwonych i nasycenia hemoglobiny przy wejściu do naczynia) jest jednakowa dla każdej kapilary. Zakłada się również, że tylko kapilary biorą udział w dostarczaniu tlenu do tkanki, a inne elementy mikrokrażenia, takie jak tętniczki, żyłki czy przetoki tętniczo-żyłne, są pomijane [55, 159].

Należy także dodać, że powyższe uproszczenia prowadzą do założenia, iż wiązanie tlenu przez hemoglobinę jest natychmiastowe, co implikuje, że szybkość tej reakcji nie ogranicza całego procesu dyfuzji.

Uwzględniając powyższe uproszczenia, rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu $P_t(r)$ w cylindrycznym obszarze tkankowym (rys. 5.1b) opisuje równanie:

$$r \in \Omega_t : \quad K_t \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(r \frac{dP_t}{dr} \right) = M_0 \quad (5.1)$$

gdzie r [cm] to współrzędna promieniowa, P_t [mmHg] jest ciśnieniem parcjalnym tlenu, K_t [(cm² s⁻¹)(mol cm⁻³ mmHg⁻¹)] to współczynnik Krogha, M_0 [mol cm⁻³ s⁻¹] oznacza zapotrzebowanie tkanki na tlen.

Do rozwiązania tego równania wymagane są warunki brzegowe. Pierwszy z nich określa ciśnienie parcjalne tlenu przy ścianie kapilary. Przyjmuje się, że tlen przenika do tkanki z wartością odpowiadającą średniemu ciśnieniu w kapilarze [55, 159]:

$$r = R_c : \quad P_b = P_t \quad (5.2)$$

gdzie P_b to ciśnienie parcjalne tlenu w kapilarze.

Drugi warunek dotyczy zewnętrznej granicy walca tkankowego. Zakłada się, że sąsiednie jednostki nie wymieniają między sobą tlenu, co oznacza zerowy gradient ciśnienia parcjalnego przy brzegu cylindra [55, 159]:

$$r = R_t : \quad \frac{dP_t}{dr} = 0 \quad (5.3)$$

Na podstawie powyższych założeń otrzymuje się rozwiązanie analityczne, funkcjonujące w literaturze jako rozwiązanie Krogha-Erlangera w postaci [27, 55, 159]:

$$P_t(r) = P_b + \frac{M_0}{4K_t}(r^2 - R_c^2) - \frac{M_0 R_t^2}{2K_t} \ln \frac{r}{R_c} \quad (5.4)$$

Rozwiązanie to, oparte wyłącznie na podstawowych parametrach geometrycznych i fizjologicznych, stanowi podstawę dla bardziej złożonych modeli perfuzji i metabolizmu tkankowego. Z jego analizy wynika, że najniższe ciśnienie parcjalne występuje na granicy obszaru tkanki ($r = R_t$), w tzw. „śmiertelnym rogu”, czyli w obszarze szczególnie podatnym na rozwój hipoksji lub anoksji [55, 71, 159].

Elementy opisu matematycznego zaproponowanego przez Krogha i Erlangera były z czasem modyfikowane, uwzględniając dodatkowe zjawiska. Oprócz opisu procesu zużycia tlenu, przedstawionego w kolejnym podrozdziale, istotną kwestią był warunek brzegowy przyjmowany na ścianie kapilary ($r = R_c$). Wiadomo było, że stanowi ona pewną barierę w procesie dyfuzji tlenu z krwi do tkanki, co spowalnia przenikanie tlenu z kapilary do otaczającej tkanki. W efekcie ciśnienie parcjalne tlenu w tkance bezpośrednio przy naczyniu może być niższe niż średnie ciśnienie w świetle naczynia, mimo ciągłego przepływu bogatej w tlen krwi.

W niektórych pracach uwzględnia się wspomniany już opór wewnątrznacyniowy, który opisuje się za pomocą warunku brzegowego w postaci [55, 78, 79, 83, 159, 206]:

$$r = R_c : \quad 2\pi R_c K_t \frac{dP_t}{dr} = -k_{mass}(P_b - P_t) \quad (5.5)$$

gdzie $k_{mass} [(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1})(\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})]$ to współczynnik przenoszenia masy.

W powyższym warunku strumień dyfuzyjny, wyrażony zgodnie z prawem Ficka, jest równoważony przez transport przez ścianę kapilary, który modelowany jest jako proporcjonalny do różnicy ciśnień parcjalnych między krwią a tkanką. Współczynnik k_{mass} odzwierciedla całkowity opór, jaki układ naczyniowy stawia przenikaniu tlenu, czyli im większa jego wartość, tym mniejszy opór. A wartość współczynnika uwzględnia zarówno właściwości fizykochemiczne (np. rozpuszczalność, dyfuzja), jak i aspekty strukturalne mikrokrażenia, takie jak obecność i zachowanie erytrocytów, czyli krwinek czerwonych.

W fizjologicznych warunkach kapilary mają średnicę mniejszą niż nieodkształcony erytrocyt, co sprawia, że komórki te ulegają deformacji i przemieszczają się w pojedynczym szeregu. Takie zachowanie wpływa na organizację przepływu krwi i warunki wymiany gazowej, a tym samym na efektywną wartość k_{mass} . W szczególności powstaje przyścienna warstwa osocza, która zwiększa opór dyfuzyjny oraz modyfikuje rozkład prędkości przepływu krwi i dostępność tlenu w sąsiedztwie ściany naczynia [98, 193]. Te zjawiska istotnie modyfikują wartość k_{mass} , a jego zależność od hematokrytu oraz dystrybucji erytrocytów bywa silnie nieliniowa [118, 119]. Typowo obserwuje się, że wzrost hematokrytu zwiększa zdolność krwi do przenoszenia tlenu, ale jednocześnie pogrubia warstwę osocza przy ścianie naczynia, zmniejszając efektywny k_{mass} . Dodatkowo obecność i ruch krwinek zmieniają lokalny rozkład prędkości przepływu oraz wpływają na gradienty stężenia tlenu w osoczu [55, 160]. Ze względu na złożoność tych wszystkich

zjawisk, ich pełne odwzorowanie w modelach matematycznych wymagałoby odtworzenia trójwymiarowej dynamiki przepływu i deformacji erytrocytów. Zamiast tego, ich wpływ ujmuje się pośrednio poprzez zastosowanie uśrednionych parametrów takich jak właśnie współczynnik k_{mass} .

Współczynnik k_{mass} powiązany jest bezpośrednio z bezwymiarową liczbą Sherwooda (Sh), będącą odpowiednikiem liczby Nusselta dla transportu masy. Liczba ta opisuje stosunek całkowitego strumienia masy (np. tlenu) do strumienia dyfuzyjnego w sytuacji czysto molekularnej i zależy od geometrii naczynia, warunków przepływu, rodzaju transportowanego składnika oraz, w przypadku krwi, od obecności i zachowania elementów morfotycznych (czyli komórkowych składników krwi, takich jak erytrocyty, leukocyty i trombocyty) [55]. Przykładowo, wartości liczby Sherwooda w kapilarach o promieniu $R_c \approx 2.5 \mu\text{m}$ mieszczą się w zakresie od 1.5 do 3.0, przy czym wartości te uzyskuje się na podstawie symulacji uwzględniających obecność krwinek czerwonych w uproszczonych modelach naczyniowych [134].

Z fizycznego punktu widzenia, współczynnik k_{mass} łączy zjawiska konwekcyjnego transportu tlenu wewnątrz kapilary, jego dyfuzji przez osocze i ścianę naczynia oraz dalszej dyfuzji do tkanek. Istnieje również powiązanie pomiędzy k_{mass} a lokalnym ciśnieniem parcjalnym tlenu w krwi, zależnym z kolei od stopnia nasycenia hemoglobiny. W ten sposób, mimo że erytrocyty nie są jawnie modelowane, ich obecność wpływa na poziom k_{mass} poprzez mechanizmy wiązania i uwalniania tlenu, odwzorowywane krzywą dysocjacji oksyhemoglobiny [119, 160]. Dzięki temu podejściu możliwe jest opisanie procesów wymiany gazowej w sposób ciągły i zgodny z zasadami zachowania masy, bez konieczności pełnej symulacji struktury krwi.

W literaturze spotyka się zarówno podejścia empiryczne, jak i analityczne do wyznaczania k_{mass} , często na podstawie symulacji przepływu krwi w uproszczonych modelach naczyniowych, bez pełnego odwzorowania otaczającej tkanki [51, 55, 175, 176].

5.2 Modele zużycia tlenu

Transport tlenu w tkankach jest procesem złożonym, który zachodzi w wyniku dyfuzji pasywnej z mikrokrażenia do komórek, gdzie tlen jest wykorzystywany w procesach metabolicznych [103]. Zużycie tlenu w tkance jest głównie zależne od ciśnienia parcjalnego tlenu P_t , a także od charakterystyki tkanek i obecności enzymów odpowiedzialnych za reakcje biochemiczne w mitochondriach [55]. Istnieje co najmniej kilka modeli matematycznych, które opisują te zjawiska, a wybór odpowiedniego modelu zależy od konkretnych warunków i założeń, takich jak rodzaj reakcji chemicznych, szybkość zużycia tlenu oraz dostępność tlenu w tkance. Można wyróżnić cztery podstawowe typy kinetyki reakcji chemicznych zużywających tlen, które mogą być stosowane w modelach

zużycia tlenu w tkance [19, 159]:

- a) Kinetyka zerowego rzędu zakłada, że szybkość zużycia tlenu jest stała, niezależna od ciśnienia parcjalego tlenu P_t , pod warunkiem, że tlen jest dostępny powyżej pewnego minimalnego poziomu. Matematycznie, model ten przedstawia się następująco:

$$M_t = \begin{cases} M_0, & P_t > 0 \\ 0, & P_t = 0 \end{cases} \quad (5.6)$$

gdzie M_t to zużycie tlenu, natomiast M_0 , czyli zapotrzebowanie na tlen, odpowiada maksymalnej szybkości jego zużycia. Model ten jest często stosowany w sytuacjach, gdy stężenie tlenu jest stosunkowo wysokie i nie ogranicza znacząco procesów metabolicznych. Jak widać, jest to model, który został wykorzystany w opisie matematycznym zaproponowanym przez Krogha (por. równanie (5.1)).

- b) Kinetyka pierwszego rzędu opisuje reakcje, w których szybkość zużycia tlenu jest proporcjonalna do lokalnego stężenia tlenu w tkance:

$$M_t = k_{con} P_t \quad (5.7)$$

gdzie k_{con} jest stałą reakcji. Model ten może być odpowiedni w warunkach niskiego stężenia tlenu, gdzie szybkość metabolizmu jest silnie zależna od dostępności tlenu.

- c) Mieszana kinetyka zerowego i pierwszego rzędu łączy cechy obu opisanych powyżej modeli. Przy wysokich stężeniach tlenu, szybkość zużycia zbliża się do wartości stałej (kinetyka zerowego rzędu), natomiast przy niskich stężeniach staje się proporcjonalna do ciśnienia parcjalego tlenu (kinetyka pierwszego rzędu):

$$M_t = \begin{cases} 0, & P_t = 0 \\ k_{con} P_t, & 0 < P_t < M_0 k_{con}^{-1} \\ M_0, & P_t \geq M_0 k_{con}^{-1} \end{cases} \quad (5.8)$$

- d) Kinetyka Michaelisa-Mentena jest najczęściej stosowana w modelach metabolizmu tlenowego, zwłaszcza w kontekście mitochondriów, które są głównymi miejscami zużycia tlenu w komórkach. Model ten uwzględnia nasycalność enzymów oraz opisuje szybkość reakcji jako funkcję stężenia tlenu. Równanie Michaelisa-Mentena dla zużycia tlenu ma postać:

$$M_t = \frac{M_0 P_t}{P_t + P_{crit}} \quad (5.9)$$

gdzie P_{crit} to ciśnienie parcjalne tlenu, przy którym szybkość reakcji osiąga połowę swojej maksymalnej wartości. Dla wartości P_t znacznie mniejszych od P_{crit} , kinetyka Michaelisa-Mentena przechodzi w kinetykę pierwszego rzędu. Z kolei, gdy P_{crit} dąży do zera, kinetyka ta zbliża się do kinetyki zerowego rzędu [159]. Kinetyka Michaelisa-Mentena jest szczególnie przydatna w modelach zużycia tlenu w warunkach, w których zużycie tlenu jest ograniczone przez dostępność tlenu, co ma miejsce w przypadku hipoksji, gdy ciśnienie parcjalne tlenu spada poniżej wartości krytycznych. Model ten uwzględnia efekt nasycenia metabolizmu tlenowego, co ma znaczenie w przewidywaniu reakcji tkanki na zmiany w dostępności tlenu [55].

Tlen w tkance zużywany jest głównie przez mitochondria, czyli drobne organelle komórkowe, zwane czasami „elektrowniami komórek”, odpowiedzialne za wytwarzanie energii w postaci ATP. W większości klasycznych modeli zakłada się jednorodny rozkład mitochondriów, a tym samym równomierne zużycie tlenu w całym obszarze tkankowym. Jednak obserwacje mikroskopowe wykazały, że mitochondria mogą wykazywać tendencję do grupowania się w pobliżu naczyń włosowatych, szczególnie w intensywnie metabolizujących tkankach, takich jak mięśnie szkieletowe. Ich lokalne zagęszczenie prowadzi do zwiększonego zużycia tlenu w bezpośrednim sąsiedztwie kapilar oraz względnie niskiego zapotrzebowania w dalszych rejonach [134]. Taki rozkład mitochondriów powoduje powstawanie gradientu tlenu, a w skrajnych przypadkach może ograniczać dostępność tlenu w bardziej oddalonych częściach tkanki.

Efekt grupowania mitochondriów w modelach matematycznych jest na ogół uwzględniany poprzez wprowadzenie przestrzennie zależnej funkcji zapotrzebowania na tlen $M_0(r)$, która odzwierciedla ich nierównomierne rozmieszczenie [79, 134]:

$$M_0(r) = \begin{cases} R_c \leq r \leq \frac{R_t - R_c}{m_{mito}} : & m_{mito} M_0 \\ \frac{R_t - R_c}{m_{mito}} < r \leq R_t : & 0 \end{cases} \quad (5.10)$$

Parametr m_{mito} określa stopień lokalnego zwiększenia zapotrzebowania na tlen w strefie okołokapilarnej. Takie ujęcie umożliwia elastyczne odwzorowanie różnych scenariuszy przestrzennego rozmieszczenia mitochondriów przy zachowaniu niezmienniej średniej konsumpcji tlenu w całym cylindrze. W modelu zaproponowanym przez McGuire’a [134] przyjęto wartość $m_{mito} = 2$, co odpowiada podwojeniu zapotrzebowania na tlen w centralnej strefie.

5.3 Równanie dla obszaru kapilary

Jak już wcześniej wspomniano w rozdziale 4, ilość tlenu dostarczanego do tkanek w normalnych warunkach zależy od zawartości tlenu we krwi, przy czym może ona przybierać formy wiązań chemicznych tworzących oksyhemoglobinę lub wolnych cząsteczek. Stężenie wolnych cząsteczek jest opisywane przez ciśnienie parcjale tlenu, a zależność między nasyceniem hemoglobiny tlenem a ciśnieniem parcjale tlenu jest opisana krzywą dysocjacji oksyhemoglobiny. Z tego względu, matematyczny opis dystrybucji tlenu powinien uwzględniać obie formy jego obecności we krwi. Dla stanu nieustalonego jest to [206, 222]:

$$(r, z) \in \Omega_c : \quad \begin{cases} \alpha_{pl} \frac{\partial P_b}{\partial t} = \nabla(\alpha_{pl} D_{pl} \nabla P_b) - u_b \alpha_{pl} \frac{\partial P_b}{\partial z} + \rho_{react} \\ \kappa_b \frac{\partial S_{Hb}}{\partial t} = \nabla(\kappa_b D_{Hb} \nabla S_{Hb}) - u_b \kappa_b \frac{\partial S_{Hb}}{\partial z} - \rho_{react} \end{cases} \quad (5.11)$$

gdzie α_{pl} [mol cm⁻³ mmHg⁻¹] rozpuszczalność tlenu w płazmie, D_{pl} i D_{Hb} [cm² s⁻¹] to współczynniki dyfuzji odpowiednio tlenu w płazmie i hemoglobiny, κ_b [mol cm⁻³_{blood}] określa zdolność krwi do przenoszenia tlenu przy pełnym wysyceniu hemoglobiny, u_b [cm s⁻¹] to prędkość przepływu krwi w kapilarze, natomiast ρ_{react} [mol cm⁻³ s⁻¹] to tzw. składnik reakcji. W założeniu równania są łączone, a jedna ze zmiennych zależnych jest zastępowana drugą w oparciu o definicję krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny $S_{Hb}(P_b)$ lub odwróconej krzywej dysocjacji $P_b(S_{Hb})$, co przykładowo prowadzi do [206, 222]:

$$\begin{aligned} \left(\alpha_{pl} + \frac{n P_b^{n-1} P_{50}^n}{(P_b^n + P_{50}^n)^2} \kappa_b \right) \frac{\partial P_b}{\partial t} &= \left(\alpha_{pl} D_{pl} + \frac{n P_b^{n-1} P_{50}^n}{(P_b^n + P_{50}^n)^2} \kappa_b D_{Hb} \right) \nabla^2 P_b \\ &\quad - \left(\alpha_{pl} u_{b,z} + \frac{n P_b^{n-1} P_{50}^n}{(P_b^n + P_{50}^n)^2} \kappa_b u_{b,z} \right) \frac{\partial P_b}{\partial z} \\ &\quad + \kappa_b D_{Hb} \frac{n(n-1) P_{50}^n P_b^{n-2} (P_b^n + P_{50}^n) - 2n^2 P_b^{2n-2} P_{50}^n}{(P_b^n + P_{50}^n)^3} \left[\left(\frac{\partial P_b}{\partial r} \right)^2 + \left(\frac{\partial P_b}{\partial z} \right)^2 \right] \end{aligned} \quad (5.12)$$

Równanie to obejmuje zarówno składniki dyfuzyjne i konwekcyjne, jak również nieliniowe człony wynikające z różniczkowania funkcji dysocjacji hemoglobiny (w tym przypadku równania Hilla). Takie sformułowanie czyni układ równań nieliniowym, co istotnie zwiększa złożoność numeryczną rozwiązania. Należy podkreślić, że wykorzystanie funkcji Hilla znacząco upraszcza proces sprzężenia, ponieważ jej postać analityczna pozwala na bezpośrednie różniczkowanie. W przypadku zastosowania bardziej zaawansowanych modeli krzywych dysocjacji, sprzężenie między zmiennymi może być znacznie trudniejsze do uzyskania, a w skrajnych przypadkach prowadzi do problemów ze stabilnością obliczeń. Warto również zaznaczyć, że równanie to opisuje stan nieustalony,

natomiast przejście do opisu stanu ustalonego możliwe jest poprzez przyjęcie zerowej wartości pochodnych względem czasu.

Ze względu na to, że ciśnienie parcjale tlenu w kapilarze często traktuje się jako wielkość ustaloną, w praktyce obliczeniowej powszechnie stosuje się uproszczone modele wymagające jedynie zdefiniowania warunku jednoznaczności na wlocie naczynia. Takie podejście pozwala znacząco ograniczyć złożoność obliczeniową, a jego zastosowanie jest szczególnie uzasadnione w modelach opartych na koncepcji walca Krogha, gdzie przyjmuje się jednorodny rozkład ciśnienia parcjale tlenu w przekroju poprzecznym naczynia [134]:

$$\begin{aligned} z \in \Omega_c: \quad & \pi R_c^2 u_b \kappa_b \nabla S_{Hb} = -k_{mass}(P_b - P_t) \\ z = 0: \quad & P_b = P_{b,inlet} \end{aligned} \quad (5.13)$$

gdzie $P_{b,inlet}$ oznacza ciśnienie parcjale krwi na wlocie kapilary.

Warto w tym miejscu wyjaśnić, że założenie stałego ciśnienia parcjale tlenu lub nasycenia hemoglobiny tlenem wynika z fizjologicznego faktu, że czerwone krwinki będące nośnikami tlenu, mają większą średnicę niż naczynia włosowate, w wyniku czego są niejako przepychane przez kapilarę [98, 193].

5.4 Równanie dla obszaru tkanki

W analogii do równania dla obszaru kapilary, w modelowaniu transportu tlenu w tkance uwzględnia się również obecność mioglobiny, która wiąże tlen w sposób odwracalny. W tkance tlen występuje zarówno w postaci rozpuszczonej, jak i związanej z mioglobiną, co prowadzi do konieczności opisu jego dystrybucji za pomocą układu dwóch sprzężonych równań. Takie podejście zostało szczegółowo opisane w [48, 206], gdzie przedstawiono opis zmian ciśnienia parcjale tlenu P_t oraz stężenia utlenowanej mioglobiny S_{Mb} w stanie ustalonym:

$$r \in \Omega_t: \quad \begin{cases} \alpha_t D_t \nabla^2 P_t = -\rho_{react} + M_t \\ c_{Mb} D_{Mb} \nabla^2 S_{Mb} = \rho_{react} \end{cases} \quad (5.14)$$

gdzie α_t [mol cm⁻³ mmHg⁻¹] oznacza rozpuszczalność tlenu w tkance, D_t [cm² s⁻¹] jest współczynnikiem dyfuzji tlenu w tkance, c_{Mb} [mol cm⁻³] to stężenie mioglobiny, a D_{Mb} [cm² s⁻¹] to współczynnik dyfuzji oksymioglobiny.

Równania te zostają połączone poprzez zastosowanie krzywej dysocjacji mioglobiny (por. podrozdział 4.6). Ostatecznie rozkład ciśnienia parcjale tlenu w tkance $P_t(r)$ opisuje równanie różniczkowe sformułowane w cylindrycznym układzie współrzędnych [48, 159, 206]:

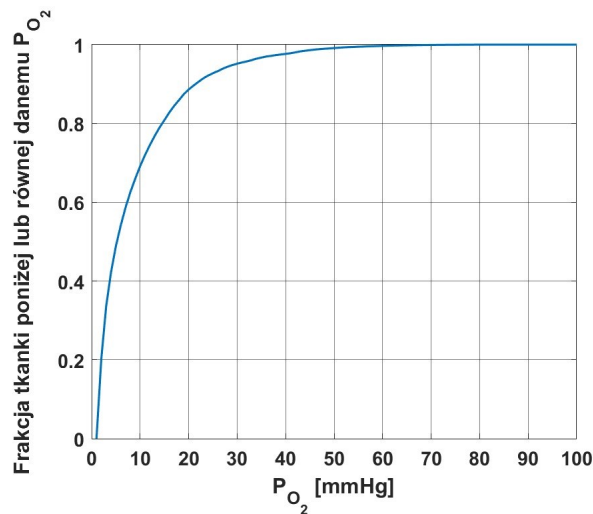
$$r \in \Omega_t: \quad K_t \nabla^2 P_t + c_{Mb} D_{Mb} \nabla^2 S_{Mb}(P_t) = M_t(P_t) \quad (5.15)$$

gdzie K_t [(cm² s⁻¹)(mol cm⁻³ mmHg⁻¹)] to współczynnik Krogha, który można wyrazić jako [55, 206, 222]:

$$K_t = \alpha_t D_t \quad (5.16)$$

Należy podkreślić, że jeśli tlen w tkance znajduje się w stężeniu powyżej 13 mmHg, to wpływ transportu ułatwionego przez mioglobinę można zaniedbać. W przeciwnym wypadku jej udział jest znaczący i staje się dominującym czynnikiem ułatwiającym dyfuzję tlenu w warunkach hipoksji [206].

W analizie ilościowej stanu utlenowania tkanki pomocny jest skumulowany rozkład ciśnienia parcjalnego P_{O_2} , taki jak przedstawiono na rysunku 5.2. Krzywa ilustruje frakcję tkanki, dla której P_{O_2} jest równe lub niższe od wartości podanej na osi poziomej, w zakresie od 0 do 100 mmHg. Na przykład, odczytanie wartości z osi pionowej dla niskich wartości P_{O_2} (np. 5 ÷ 10 mmHg) pozwala na określenie procentu tkanki doświadczającej niedoboru tlenu. Wysokie wartości frakcji tkanki przy niskim P_{O_2} wskazują na znaczące obszary niedotlenione, co ma istotne implikacje w kontekście fizjologii tkanki, jej metabolizmu oraz potencjalnego rozwoju stanów patologicznych. Taki rozkład jest nieoceniony w diagnostyce, ocenie skuteczności interwencji terapeutycznych oraz w badaniach podstawowych nad mikrośrodowiskiem tkankowym.



Rys. 5.2: Skumulowany rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu P_{O_2} w obszarze tkanki

5.5 Zastosowania modelu Krogha

Model Krogha, pierwotnie opracowany w celu opisu dyfuzji tlenu z naczyń włosowatych do otaczających tkanek, dzięki swojej przejrzystej strukturze matematycznej znalazł zastosowanie także w szerszym spektrum zagadnień biomedycznych, biofizycznych

oraz inżynierskich. Jego rozszerzenia umożliwiają uwzględnienie transportu innych substancji, reakcji chemicznych, a także zjawisk wielofazowych i konwekcyjnych.

Model Krogha stanowi fundament wielu rozszerzonych modeli sprzężonego transportu różnych gazów oddechowych i cząsteczek czynnych biologicznie. Przykładowo, w pracy Li i in. [111] zastosowano model Krogha o czterech koncentrycznych warstwach (erytrocyty, osocze, płyn śródmiąższowy oraz komórki miększy) do badania kinetyki znaczników radioaktywnych $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ oraz ^{15}O -wody. Model uwzględniał wymianę substancji pomiędzy warstwami oraz zmienność wzdłuż osi naczynia, przy założeniu braku gradientów radialnych. Rozkład stężenia tlenu w stanie ustalonym posłużył następnie do analizy sprzężonej dynamiki izotopów, co umożliwiło oszacowanie zużycia tlenu w mięśni sercowym na podstawie danych eksperymentalnych.

W innym podejściu, Schacterle i wsp. [171] opracowali stacjonarny model transportu tlenu i dwutlenku węgla w tętniczkach otoczonych przez równomiernie rozłożoną sieć naczyń kapilarnych. Uwzględniono tu efekty fizjologiczne, takie jak efekt Bohra (przesunięcie krzywej dysocjacji O_2 w obecności CO_2) i efekt Haldane'a (wpływ O_2 na zdolność wiązania CO_2 przez hemoglobinę). Model ten wykazał, że prężność CO_2 we krwi szybciej osiąga równowagę z otaczającą tkanką niż prężność O_2 .

Dash i Bassingthwaighe [32] zaproponowali zaawansowany, czterowarstwowy model o zmienności wzdłuż osi kapilary, w którym analizowano sprzężony transport O_2 i CO_2 , uwzględniając dodatkowo obecność jonów wodorowęglanowych i wodorowych. Chociaż model ten nie rozwiązywał równań w kierunku radialnym, pozwalał na efektywne obliczenia zarówno w warunkach ustalonych, jak i dynamicznych.

Model Krogha odegrał istotną rolę w badaniach mikrośrodowiska nowotworowego. Kirkpatrick i in. [99] wykorzystali model Krogha do badania transportu tlenu i glukozy w kontekście guzów nowotworowych. Wykazali oni, że chociaż glikoliza ma ograniczony wpływ na poziom hipoksji w nowotworach, to samo zużycie tlenu przez komórki ma kluczowe znaczenie dla jej rozwoju. Ponadto, uwzględnienie zróżnicowanego rozmiaru cylindrów tkankowych zwiększało frakcję hipoksyjną w porównaniu do modeli z pojedynczym, uśrednionym cylindrem.

Lamkin-Kennard i wsp. [107] opracowali model uwzględniający sprzężony transport tlenu i tlenku azotu (NO) w przekrojach tętniczek, bez uwzględniania transportu wzdłużnego. Ich symulacje wykazały, że zwiększone stężenie NO w tkance może prowadzić do zwiększenia dostarczania tlenu w odległe rejony, co wynika z odwracalnego hamowania mitochondrialnej konsumpcji O_2 przez NO .

Model Krogha znajduje również szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach biologii, inżynierii biomedycznej, a nawet geofizyki i inżynierii odwiertowej. Przezroczystość jego konstrukcji oraz możliwość stosowania różnych modyfikacji sprawiają, że jest on często podstawą dla modeli bardziej złożonych.

Jednym z popularnych obszarów zastosowania modelu Krogha jest biofizyka transportu ciepła w tkankach. Cylindryczna geometria modelu Krogha jest wykorzystywana do opisu lokalnej dyfuzji ciepła wokół naczyń krwionośnych w kontekście hipertermii terapeutycznej oraz ablacji cieplnej. Przykładowo, model był rozwijany w pracach dotyczących przewodnictwa cieplnego wokół naczyń w kontekście zastosowań medycznych i planowania terapii [28, 203]. W wielu modelach biociepła (np. opartych o równanie Pennesa) model Krogha stosowany jest jako lokalny model mikroprzepływu w symulacjach rozkładu temperatury.

Koncepcja Krogha znajduje również szerokie zastosowanie w modelach opisujących mikrokrazenie w mięśniach szkieletowych. W pracy Lo i inni [115] wykorzystano wersję modelu Krogha do opisu dynamicznych zmian utlenowania mięśni przy różnych poziomach aktywności. Tego typu modele (tzw. *microcirculation units*, MCU) stanowią podstawę dla rozwoju bardziej złożonych symulacji fizjologicznych. Modele MCU mogą obejmować wiele kapilar i tkanek, ale lokalnie przyjmują geometrię i założenia zgodne z modelem Krogha.

Model Krogha, zwłaszcza w rozszerzonych wersjach uwzględniających dynamiczną reorganizację naczyń, wykorzystywany był także do opisu angiogenezy, czyli procesu tworzenia nowych naczyń krwionośnych. Przykładowo, w pracy Secomb i inni [175] wykorzystano model Krogha jako lokalny komponent w symulacjach dostosowujących strukturę mikrokrazenia do zapotrzebowania metabolicznego tkanki.

Model Zhu i in. [222] został rozwinięty w kontekście terapii fotodynamicznej (PDT), jednak jego struktura matematyczna oparta jest na rozszerzeniu klasycznego modelu Krogha. Uwzględnia on zarówno dynamiczną dyfuzję tlenu, jak i rozpad związków fotouczulających.

Symetria cylindryczna stosowana w klasycznym modelu Krogha znajduje również zastosowanie w analizach przepływu płynów i transportu masy w skałach porowatych otaczających odwierty. Klasyczny model Theisa [187] opisuje radialne zmiany ciśnienia w odpowiedzi na eksploatację złoża, co stanowi formalną analogię do dyfuzji tlenu z kapilary do otaczającej tkanki.

W badaniach z zakresu geotermii i inżynierii złóż, szczególną uwagę poświęca się dyfuzji znaczników z kanałów przepływowych do porowatej matrycy skalnej. Jak pokazali Pruess i Ho [66, 161], dyfuzja znaczników z kanału przepływowego do otaczającej matrycy skalnej prowadzi do opóźnienia ich transportu i wydłużenia czasu ich obecności w układzie porowatym, co wpływa na dynamikę zmian stężenia. Zjawisko to przypomina wymianę gazów w mikrokrazeniu, gdzie kapilara odpowiada kanałowi przepływowemu, a tkanka pełni rolę otaczającego rezerwuaru dyfuzyjnego.

6. Terapia fotodynamiczna

Terapia fotodynamiczna (ang. *photodynamic therapy*, PDT) to selektywna, minimalnie inwazyjna metoda leczenia nowotworów, w której kluczową rolę odgrywają trzy elementy: fotouczulacz (fotosensybilizator, ang. *photosensitizer*), światło o odpowiedniej długości fali oraz tlen obecny w tkance (forma trypletowa $^3\text{O}_2$). Po zaabsorbowaniu energii świetlnej fotouczulacz przechodzi do stanu wzbudzonego, co inicjuje reakcje fotochemiczne prowadzące do generacji reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*), w tym przede wszystkim tlenu singletowego $^1\text{O}_2$, uznawanego za główny czynnik cytotoksyczny w PDT [2,9].

W porównaniu z konwencjonalnymi metodami leczenia, takimi jak chirurgia, chemioterapia czy radioterapia, PDT wykazuje szereg istotnych zalet. Fotouczulacze mogą wykazywać naturalną zdolność do preferencyjnego gromadzenia się w nowotworach, a naświetlanie ogranicza się do konkretnego miejsca, co zwiększa selektywność terapii. Dzięki temu PDT może być stosowana wielokrotnie w tym samym miejscu, zwykle nie prowadzi do blizn, może być stosowana ambulatoryjnie i jest relatywnie niedroga w porównaniu do innych metod leczenia raka [21,31].

Jak każda metoda terapeutyczna, także PDT ma swoje ograniczenia. Skuteczność leczenia zależy od obecności tlenu w tkance, co sprawia, że obszary hipoksyjne lub otoczone martwicą mogą nie reagować na terapię. Ograniczona penetracja światła w głąb tkanek stanowi przeszkodę w leczeniu głęboko zlokalizowanych guzów. Ponadto, niektóre fotouczulacze mogą powodować nadwrażliwość na światło, a leczenie nowotworów o rozsianym charakterze, takich jak przerzuty, jest obecnie technicznie trudne do przeprowadzenia [21,31].

Terapia fotodynamiczna znajduje szerokie zastosowanie kliniczne zarówno w leczeniu nowotworów, jak i chorób niezłośliwych. W onkologii PDT stosuje się w terapii nowotworów skóry, przełyku, głowy i szyi, płuc, pęcherza moczowego, szyjki macicy, przewodu pokarmowego oraz nieczerniakowatego nowotworu skóry. Metoda ta wykazuje również skuteczność w leczeniu schorzeń dermatologicznych (takich jak trądzik, brodawki, fotostarzenie, łuszczyca, malformacje naczyńniowe, hirsutyzm, bliznowce i łysienie plackowate), okulistycznych (np. centralna retinopatia surowicza i neowaskularyzacja rogówki), sercowo-naczyniowych (miażdżycy i żylaki przełyku), stomatologicznych (liszaj płaski jamy ustnej), neurologicznych (choroba Alzheimera), reuma-

tologicznych (reumatoidalne zapalenie stawów) oraz gastroenterologicznych (choroba Crohna) [21, 31, 96, 110, 157].

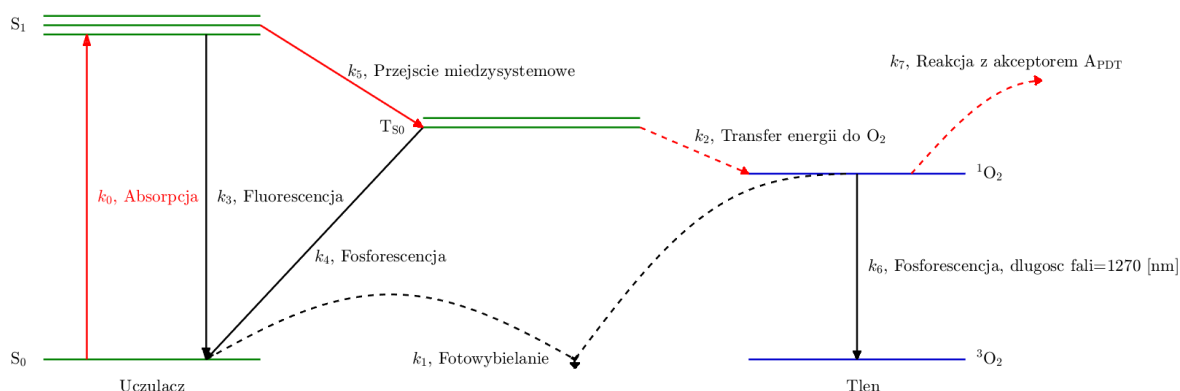
6.1 Mechanizmy reakcji zachodzących podczas PDT

Wyróżnia się dwa podstawowe mechanizmy reakcji zależne głównie od dostępności tlenu w środowisku guza:

- Mechanizm typu I dominuje w warunkach ograniczonego dostępu do tlenu, typowych dla obszarów hipoksyjnych w nowotworze. W tym przypadku fotouczulacz wzbudzony do stanu trypletowego oddziałuje z biomolekułami (np. lipidami, białkami), inicjując reakcje prowadzące do tworzenia wolnych rodników, takich jak anionorodnik nadadtlenkowy (O_2^-), rodnik hydroksylowy ($\cdot OH$) czy nadtlenki organiczne [21, 31, 110, 215]. Te formy tlenu wywołują szereg reakcji łańcuchowych prowadzących do uszkodzenia błon komórkowych, białek i DNA komórek nowotworowych [136, 157].
- Mechanizm typu II zachodzi w środowiskach bogatych w tlen, gdy fotouczulacz w stanie trypletowym przekazuje swoją energię cząsteczce tlenu w stanie trypletowym (3O_2), powodując jej przekształcenie w reaktywną formę tlenu, czyli tlen singletowy (1O_2). Ten stan wzbudzony charakteryzuje się silnymi właściwościami utleniającymi, co prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia struktur komórkowych, zwłaszcza lipidów błonowych i białek. Tlen singletowy jest uważany za główny efektor cytotoksyczny w klasycznej terapii fotodynamicznej [2, 21, 31, 110, 157]

Dominujący mechanizm fotodynamiczny zależy nie tylko od właściwości fotouczulacza, ale również od lokalnych warunków mikrośrodowiska nowotworu, takich jak poziom tlenu czy obecność biomolekuł redukujących. W praktyce oba mechanizmy mogą współistnieć, a ich względny udział może się dynamicznie zmieniać w czasie terapii [21, 31].

Złożoność procesów zachodzących podczas PDT została zilustrowana diagramem Jabłońskiego (rys. 6.1), który ukazuje podstawowe przemiany fotofizyczne i fotochemiczne charakterystyczne dla terapii typu II, gdzie głównym czynnikiem cytotoksycznym jest tlen singletowy (1O_2).



Rys. 6.1: Diagram Jabłońskiego

Symbole przedstawione na diagramie oznaczają odpowiednio: S_0 - stan podstawowy fotouczulacza, S_1 - stan wzbudzony singletowy, natomiast T_{S_0} - stan trypletowy fotouczulacza. Symbolami 3O_2 i 1O_2 oznaczono odpowiednio tlen cząsteczkowy w stanie trypletowym i singletowym. A_{PDT} reprezentuje stężenie akceptora tlenu singletowego z wyłączeniem cząsteczek fotouczulacza. Wszystkie oznaczenia k_0 - k_7 odnoszą się do stałych reakcji chemicznych, których szczegółowe znaczenie oraz jednostki (np. $[s^{-1}]$ lub $[s^{-1} \mu M^{-1}]$) zostały podane w [221].

Proces rozpoczyna się od absorpcji fotonu (stała k_0) przez cząsteczkę fotouczulacza znajdującą się w stanie podstawowym S_0 , co powoduje jej przejście do wzbudzonego stanu singletowego S_1 . Ze stanu S_1 cząsteczka może powrócić do stanu podstawowego poprzez emisję fluorescencji (stała k_3) lub ulec przejściu międzysystemowemu (stała k_5) do stanu trypletowego T_{S_0} , co jest kluczowym etapem umożliwiającym dalsze reakcje fotodynamiczne.

Stan trypletowy fotouczulacza T_{S_0} może ulec dezaktywacji na kilka sposobów: poprzez emisję fosforescencji (stała k_4), przez przekazanie energii cząsteczce tlenu w stanie trypletowym (mechanizm typu II, stała k_2), prowadzące do powstania tlenu singletowego (1O_2), lub (w przypadku reakcji typu I niewskazanej na diagramie) przez bezpośrednią reakcję z substratem.

Powstały tlen singletowy 1O_2 jest wysoce reaktywny i niemal natychmiast reaguje z cząsteczkami w swoim najbliższym otoczeniu. Główne drogi jego dezaktywacji to reakcje z biologicznymi strukturami komórkowymi (stała k_7), reakcja z fotouczulaczem prowadząca do jego nieodwracalnej degradacji (fotowybielanie, stała k_1), oraz emisja fosforescencji (stała k_6 , długość fali = 1270 [nm]).

6.2 Techniczne aspekty terapii fotodynamicznej

Skuteczność PDT opiera się na jakości użytego fotouczulacza, czyli substancji fotowrażliwej, która w idealnym przypadku powinna wykazywać selektywność względem komórek nowotworowych, stabilność chemiczną, brak toksyczności w stanie nieaktywnym oraz wysoką reaktywność po aktywacji światłem. Oczekuje się również, że będzie łatwo wydalana z organizmu oraz minimalizować działania niepożądane. Niestety, jak dotąd nie opracowano fotouczulacza spełniającego wszystkie te wymagania jednocześnie, co wynika z dużego zróżnicowania struktur komórkowych i właściwości mikrośrodkowych różnych nowotworów [8, 157, 167, 215].

Leczenie rozpoczyna się najczęściej od dożylnego podania fotouczulacza, obecnie najczęściej w postaci pochodnych hematoporfiryny w dawce $2.5 \div 5 \text{ [mg kg}^{-1}\text{]}$ masy ciała. Substancja ta, rozprowadzona drogą krwionośną po organizmie, gromadzi się w tkance nowotworowej w czasie $24 \div 72$ godzin od podania. Należy pamiętać, że zwiększona retencja fotouczulacza występuje również w skórze oraz niektórych narządach wewnętrznych, takich jak wątroba, nerki czy śledziona, co związane jest z ich powinowactwem do barwników porfiryновых [157, 162, 170, 201].

Związki porfiryновые, należące do pierwszej generacji fotouczulaczy, to najczęściej wykorzystywane w PDT nanocząstki. Ich modyfikacje strukturalne pozwalają uzyskać formy hydrofobowe (wiążące się z lipidami), rozpuszczalne w wodzie formy hydrofilowe (anionowe lub kationowe) lub amfifilowe, zawierające części obu wymienionych form, co umożliwia interakcje z różnymi strukturami komórkowymi. Cechują się one niską toksycznością w ciemności i wysoką absorpcją promieniowania świetlnego. Druga generacja obejmuje bardziej zaawansowane pochodne, takie jak chloryny, bakteriochloryny czy ftalocyjaniny, które mają silniejsze pasma absorpcji w zakresie fal o większej długości, co umożliwia skuteczniejszą penetrację głębokich warstw tkanki. Obecnie rozwijane są również fotouczulacze trzeciej generacji, bazujące na strukturach drugiej generacji, ale dodatkowo modyfikowane w celu poprawy selektywności gromadzenia się w nowotworach oraz skuteczności dostarczania do tkanek docelowych [96, 110, 165, 167].

Jak już wspomniano, naświetlanie tkanek prowadzone jest zwykle $24 \div 72$ godzin po podaniu fotouczulacza, po wcześniejszym precyzyjnym zlokalizowaniu zmian chorobowych za pomocą diagnostyki fotodynamicznej. Typowe dawki energii mieszczą się w zakresie $10 \div 250 \text{ [J cm}^{-2}\text{]}$, przy średniej gęstości mocy $15 \div 300 \text{ [mW cm}^{-2}\text{]}$ i czasie naświetlania trwającym $15 \div 30$ minut. W przypadku stosowania pochodnych hematoporfiryny, promieniowanie wykorzystywane do aktywacji fotouczulacza ma zwykle długość fali $625 \div 640 \text{ nm}$, choć generalnie fotouczulacze wykazują zwiększoną absorpcję w nieco szerszym zakresie: $400 \div 700 \text{ nm}$. Choć głębokość penetracji δ_p wzrasta wraz z długością fali, przekroczenie progu około 850 nm powoduje spadek zdolności wzbudzania tlenu singletowego, co ogranicza skuteczność terapeutyczną. Można więc

powiedzieć, że optymalny zakres długości fali świetlnej wykorzystywanej w PDT mieści się w „oknie terapeutycznym/biologicznym” [5, 31, 106, 157] (por. rozdział 3).

Wraz ze wzrostem długości fali zwiększa się zdolność światła do przenikania w głąb tkanek. Światło niebieskie wykazuje działanie powierzchniowe i jest stosowane w leczeniu zmian naskórkowych. Światło zielone dociera do skóry właściwej, natomiast czerwone osiąga największą głębokość penetracji δ_p , sięgając kilku milimetrów, co czyni je preferowanym wyborem w leczeniu nowotworów skóry oraz zmian zlokalizowanych głębiej [16, 70]. Tabela 6.1 przedstawia orientacyjne zakresy długości fal światła widzialnego wraz z odpowiadającymi im głębokościami penetracji δ_p w skórę ludzką [143, 190].

Tab. 6.1: Zakres długości fal światła widzialnego i orientacyjna głębokość penetracji δ_p w skórę ludzką [143]

Barwa światła	Długość fali [nm]	Głębokość penetracji δ_p [mm]
Czerwona	622 ÷ 780	4 ÷ 10
Pomarańczowa	597 ÷ 622	3 ÷ 4
Żółta	577 ÷ 597	3
Zielona	492 ÷ 577	2
Niebieska	455 ÷ 492	1
Fioletowa	390 ÷ 455	1

W terapii fotodynamicznej stosuje się różne źródła światła, w tym lasery, diody LED, lampy halogenowe oraz ksenonowe. Wybór odpowiedniego źródła zależy przede wszystkim od charakterystyki absorpcyjnej fotouczulacza oraz głębokości zmiany nowotworowej. Lasery emitują promieniowanie monochromatyczne i koherentne, umożliwiając precyzyjne dostarczenie światła, ale wymagają dodatkowych układów optycznych do rozszerzenia wiązki na większy obszar. Diody LED są tańszą alternatywą, emitując światło mniej spójne, ale termicznie bezpieczne, łatwe w użyciu i dostępne w różnych długościach fal, często w formie elastycznych matryc świetlnych. Lampy konwencjonalne (np. ksenonowe czy halogenowe) mogą być stosowane z odpowiednimi filtrami spektralnymi i światłowodami, jednak wiążą się z ryzykiem nadmiernego nagrzewania tkanki [16, 31, 96].

W zależności od lokalizacji guza stosuje się [96]:

- PDT powierzchniową – dla zmian skórnych i śluzówkowych,
- PDT interstycjalną – z użyciem światłowodów wprowadzanych bezpośrednio do wnętrza guza (>1 cm głębokości).

Z uwagi na wysoką fotowrażliwość skóry i oczu po terapii PDT, pacjenci muszą unikać ekspozycji na światło dzienne przez kilka dni po zabiegu. Zabiegi mogą być powtarzane w odstępach 7 ÷ 14 dni, a ich liczba zależy od histopatologii nowotworu, jego rozmiaru, ukrwienia oraz dostępności tlenu cząsteczkowego [157, 170].

Podczas ekspozycji tkanek na światło o natężeniu 200 ÷ 300 [mW cm⁻²] może dojść do efektu hipertermicznego, polegającego na wzroście temperatury tkanki do 45 ÷ 50°C. W takim przypadku obserwuje się współdziałanie efektu fototoksycznego i cieplnego, co może znacząco zwiększyć skuteczność terapii, zwłaszcza w przypadku guzów z ograniczonym dostępem tlenu. Hipertermia wspomaga uszkodzenia błon komórkowych, zwiększa dyfuzję tlenu i fotosensybilizatora, a także może wywoływać niezależne mechanizmy śmierci komórek [16, 29, 36, 157].

6.3 Model matematyczny PDT

Matematyczny opis terapii PDT opiera się na modelu kinetyki reakcji fotofizycznych i fotochemicznych, których skutkiem jest generacja tlenu singletowego ¹O₂ będącego głównym efektem cytotoksycznym w mechanizmie PDT typu II. Pełny model bazuje na układzie równań różniczkowych zwyczajnych, opisujących dynamikę stanów fotouczulacza oraz przemiany tlenu trypletowego w singletowy (rys. 6.1). Zgodnie z literaturą [97, 200, 220], model uwzględnia sześć sprzężonych równań, opisujących koncentracje następujących form cząsteczek:

- fotouczulacz:
 - [S₀] – stan podstawowy fotouczulacza,
 - [S₁] – stan singletowy fotouczulacza (stan wzbudzony),
 - [T_{S₀}] – stan trypletowy fotouczulacza,
- tlen:
 - [³O₂] – tlen trypletowy (stan podstawowy),
 - [¹O₂] – tlen singletowy (stan wzbudzony),
- akceptor:
 - [A_{PDT}] – stężenie akceptora dla tlenu singletowego.

Na podstawie powyższych zmiennych, model opisuje dynamikę układem równań różniczkowych:

$$\frac{d[S_0]}{dt} = -k_0[S_0] - k_1[{}^1O_2]([S_0] + \delta) + k_2[T_{S_0}][]^3O_2] + k_3[S_1] + k_4[T_{S_0}] \quad (6.1)$$

$$\frac{d[S_1]}{dt} = -(k_3 + k_5)[S_1] + k_0[S_0] \quad (6.2)$$

$$\frac{d[T_{S_0}]}{dt} = -k_2[T_{S_0}][^3O_2] - k_4[T_{S_0}] + k_5[S_1] \quad (6.3)$$

$$\frac{d[^3O_2]}{dt} = -S_\Delta k_2[T_{S_0}][^3O_2] - k_6[^1O_2] + P_{PDT} \quad (6.4)$$

$$\frac{d[^1O_2]}{dt} = -k_1([S_0] + \delta_{cor})[^1O_2] + S_\Delta k_2[T_{S_0}][^3O_2] - k_6[^1O_2] - k_7[A_{PDT}][^1O_2] \quad (6.5)$$

$$\frac{d[A_{PDT}]}{dt} = k_7[A_{PDT}][^1O_2] \quad (6.6)$$

gdzie P_{PDT} to parametr dostarczania tlenu, δ_{cor} oznacza współczynnik korekcji dla niskiego stężenia fotouczulacza, a S_Δ określa wydajność przejścia energii.

Pomimo kompletności tego modelu, jego stosowanie napotyka szereg ograniczeń. Po pierwsze, czasy życia stanów S_1 , T_{S_0} oraz 1O_2 są bardzo krótkie (rzędu nanosekund do mikrosekund), co oznacza, że reagują lub ulegają rozpadowi niemal natychmiast po wygenerowaniu. W związku z tym przyjmuje się, że ich zmienność w czasie jest znikoma, co prowadzi do quasi-stacjonarnych założeń:

$$\frac{d[S_1]}{dt} \approx 0, \quad \frac{d[T_{S_0}]}{dt} \approx 0, \quad \frac{d[^1O_2]}{dt} \approx 0 \quad (6.7)$$

Drugim istotnym ograniczeniem jest trudność w wyznaczeniu dokładnych wartości parametrów kinetycznych oraz ich zależności od lokalnych warunków biologicznych. Wymagana jest znajomość wielu współczynników (k_i , S_Δ , δ_{cor} , itd.), których pomiar in vivo jest bardzo ograniczony [97].

Z tych powodów, w zastosowaniach praktycznych model pełny upraszcza się do tzw. trójrównaniowego modelu PDT, który zachowuje dynamikę systemu, ale redukuje liczbę zmiennych do obserwowalnych i kontrolowalnych parametrów. Model zredukowany opiera się na trzech podstawowych równaniach: zmianie stężenia fotouczulacza, tlenu trypletowego oraz tlenu singletowego [81, 82, 97, 200, 220]:

$$\frac{d[^3O_2]}{dt} + \left(\xi \frac{\phi[S_0]}{[^3O_2] + \beta} \right) [^3O_2] = \psi_{sup}, \quad \psi_{sup} = \psi_{sup,max} \left(1 - \frac{[^3O_2]}{[^3O_2]_{init}} \right) \quad (6.8)$$

$$\frac{d[S_0]}{dt} + \left(\xi \sigma \frac{\phi([S_0] + \delta_{cor})[^3O_2]}{[^3O_2] + \beta} \right) [S_0] = 0 \quad (6.9)$$

$$\frac{d[^1O_2]_{react}}{dt} = \left(\xi \frac{\phi[S_0][^3O_2]}{[^3O_2] + \beta} \right) \quad (6.10)$$

$$t = 0 : \quad [S_0] = [S_0]_{init}, \quad [^3O_2] = [^3O_2]_{init}, \quad [^1O_2]_{react,init} = 0 \quad (6.11)$$

gdzie $[S_0]$, $[^3O_2]$, $[^3O_2]_{init}$ oraz $[^1O_2]_{react}$ [μM] oznaczają odpowiednio stężenie fotouczulacza, stężenie tlenu w stanie trypletowym, początkowe stężenie tlenu w stanie trypletowym (przed PDT) oraz stężenie tlenu singletowego powstałego w wyniku reakcji. Parametr ϕ [$W m^{-2}$] oznacza całkowite natężenie promieniowania (por. rozdział 3.2). Parametry fotochemiczne PDT obejmują: parametr β [$mol\ cm^{-3}$], czyli stężenie progowe wygaszania tlenu (ang. *quenching threshold concentration*), σ [$cm^3\ mol^{-1}$] to współczynnik fotowysbielania (ang. *specific photobleaching ratio*), ξ [$cm^2\ mW^{-1}\ s^{-1}$] to szybkość zużycia tlenu na jednostkę mocy promieniowania (ang. *specific oxygen consumption rate*), oraz δ_{cor} [$mol\ cm^{-3}$], będący korektą dla niskich stężeń fotouczulacza (ang. *low concentration correction term*). Natomiast ψ_{sup} [$mol\ cm^{-3}\ s^{-1}$] oznacza szybkość dostarczania tlenu (ang. *oxygen supply rate*), a $\psi_{sup,max}$ [$mol\ cm^{-3}\ s^{-1}$] to maksymalna szybkość dostarczania tlenu (ang. *maximum oxygen supply rate*).

W przeciwieństwie do pełnego modelu PDT, opartego na siedmiu równaniach różniczkowych, w którym dynamikę reakcji opisują stałe reakcji (k_0 - k_7), uproszczony model trójrównaniowy wykorzystuje efektywne parametry fotochemiczne, takie jak β , σ , ξ oraz δ_{cor} . Stanowią one kombinację bazowych stałych reakcji i upraszczają model, grupując złożone procesy (np. fotowysbielanie czy zużycie tlenu) w postaci bardziej ogólnych współczynników. Takie podejście pozwala na redukcję liczby równań bez utraty kluczowej dynamiki zjawisk, a szczegóły matematycznego przejścia pomiędzy modelami przedstawiono m.in. w [97,220].

7. Analiza zmian ciśnienia parcjalnego tlenu w tkance pod wpływem impulsu cieplnego

W niniejszym rozdziale przedstawiono koncepcję połączenia modeli przepływu biociepła oraz dystrybucji tlenu, dla zadania związanego z oddziaływaniem zewnętrznego impulsu cieplnego na tkankę. Koncepcja ta opiera się na zależności pomiędzy parametrami związanymi z obecnością krwi, czyli współczynnikiem perfuzji oraz prędkością krwi w kapilarze. Dodatkowo, zmiany wynikające z podwyższonej temperatury w tkance uwzględniono poprzez efekt Bohra, czyli zmianę parametrów krzywej dysocjacji hemoglobiny (ODC).

Chociaż w literaturze bez problemu można odnaleźć informacje o szczególnych cechach krzywych dysocjacji, zwłaszcza zakresów, w których dokładnie opisują one zależność nasycenia hemoglobiny od ciśnienia parcjalnego, to jednak brak jest informacji o tym, jak model ODC wpływa na dystrybucję tlenu w warunkach podwyższonej temperatury tkanki. W związku z tym poddano analizie model dystrybucji tlenu, w którym uwzględniono cztery różne krzywe dysocjacji: Hilla, Adaira, Kelmana oraz Dasha i Bassingthwaighte'a. W przypadku tej ostatniej uwzględniono wpływ dodatkowych parametrów fizjologicznych, takich jak pH oraz ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla (por. rozdział 4).

Model przepływu biociepła w tkance stanowi sześcienny obszar tkanki miękkiej, w której opis rozkładu temperatury oparto na równaniu Pennesa, z wykorzystaniem funkcji zmienności od temperatury lub uszkodzenia termicznego dla parametrów tkanki. Natomiast dla zagadnienia dystrybucji tlenu, wykorzystano osiowosymetryczny model walca Krogha, z uwzględnieniem kinetyki zużycia tlenu zgodną z równaniem Michaelisa-Mentena.

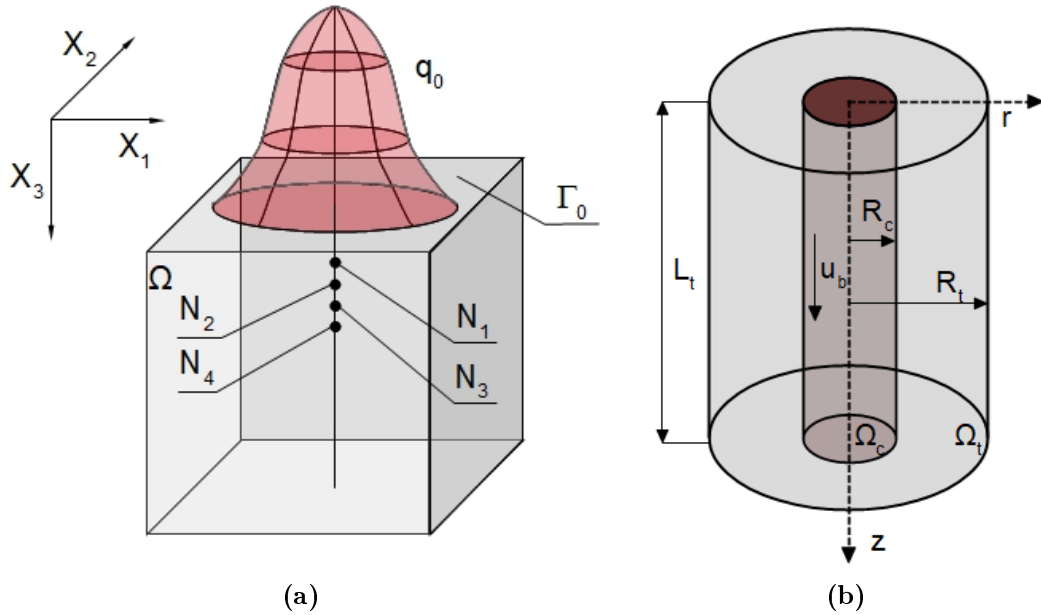
Rozwiązanie zagadnienia przewodnictwa ciepła uzyskano przy użyciu jawnego schematu metody różnic skończonych, natomiast rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu wyznaczono metodą strzałów. Do obliczeń wykorzystano środowisko MATLAB R2022b.

7.1 Model matematyczny

Na rysunku 7.1a zaprezentowano trójwymiarowy obszar tkanki biologicznej, dla której przeprowadzono analizę termiczną. Górna powierzchnia (oznaczona jako Γ_0) została poddana działaniu zewnętrznego impulsu cieplnego w postaci nierównomiernego strumienia ciepła. Na rysunku 7.1b pokazano walec Krogha, czyli model wykorzystywany do opisu dystrybucji tlenu w tkance.

Cylinder Krogha reprezentuje obszar tkanki otaczający naczynie włosowate, jednak jego wymiary są znacznie mniejsze w porównaniu do sześciennego domeny wykorzystanej w analizie cieplnej. W niniejszej analizie przyjęto: $1.5 \times 1.5 \times 1.5$ cm dla modelu przepływu ciepła oraz odpowiednio $R_c = 2.5 \mu\text{m}$, $R_t = 25 \mu\text{m}$, $L_t = 500 \mu\text{m}$ dla cylindra Krogha.

Z uwagi na znaczne różnice skali, model można traktować jako zagadnienie wieloskalowe. Ze względu na te rozbieżności wymiarowe, nie modelowano pełnej struktury kapilarnej, lecz skoncentrowano się na pojedynczym cylindrze Krogha, który zgodnie z założeniami ma reprezentować średnie warunki w tkance (por. rozdział 5) [62, 222].



Rys. 7.1: Domeny obliczeniowe rozważane w modelu przepływu ciepła (a) i dystrybucji tlenu (b)

W modelu związanym z analizą termiczną wyróżniono cztery punkty N_1 - N_4 , dla których analizowano przebiegi wybranych parametrów, w tym współczynnika perfuzji. Dla wybranych chwil czasowych przeprowadzono dodatkowo obliczenia z wykorzystaniem modelu dystrybucji tlenu.

Przepływ ciepła w obszarze tkanki Ω opisano równaniem Pennesa, uzupełnionym odpowiednimi warunkami brzegowymi i początkowymi (por. rozdział 2) [78, 138, 153]:

$$\begin{aligned} \mathbf{x} \in \Omega : \quad C \frac{\partial T}{\partial t} &= \nabla(\lambda \nabla T) + Q_{perf} + Q_{met} \\ \mathbf{x} \in \Gamma_0 : \quad q &= q_0, \quad t \leq t_{exp}; \quad q = 0, \quad t > t_{exp} \\ \mathbf{x} \in \Gamma_c : \quad q &= 0 \\ t = 0 : \quad T &= T_{init} \end{aligned} \quad (7.1)$$

przy czym zewnętrzny impuls cieplny działający na brzeg Γ_0 opisano za pomocą funkcji:

$$q_0(x_1, x_2) = q_{0,max} \exp\left(-\frac{2(x_1^2 + x_2^2)}{r_{imp}^2}\right) \quad (7.2)$$

natomiast funkcja źródeł ciepła związanych z perfuzją opisana jest wzorem [78, 153]:

$$Q_{perf}(\mathbf{x}, t) = C_b w [T_b - T(\mathbf{x}, t)] \quad (7.3)$$

gdzie λ [$\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$] to współczynnik przewodzenia ciepła tkanki, C [$\text{J m}^{-3} \text{K}^{-1}$] to objętościowe ciepło właściwe odpowiednio tkanki i krwi, Q_{met} [W m^{-3}] to metaboliczne źródło ciepła, Q_{perf} [W m^{-3}] oznacza źródło ciepła związane z perfuzją, q_0 [W m^{-2}] to brzegowy strumień ciepła, t_{exp} [s] to czas ekspozycji, a T_{init} oznacza początkowy rozkład temperatury, $q_{0,max}$ [W m^{-2}] oznacza maksymalną wartość strumienia ciepła, natomiast r_{imp} to promień impulsu, C_b [$\text{J m}^{-3} \text{K}^{-1}$] oznacza objętościowe ciepło właściwe, T_b odpowiada temperaturze krwi tętniczej, w [s^{-1}] to współczynnik perfuzji.

Tkanka poddana działaniu zewnętrznego impulsu cieplnego może ulec uszkodzeniu termicznemu. Jako model uszkodzenia termicznego tkanki wykorzystano schemat Arrheniusa (por. podrozdział 2.3) [84, 101, 149, 153]:

$$Arr(\mathbf{x}, t^F) = \int_0^{t^F} A \exp\left[-\frac{E}{RT(\mathbf{x}, t)}\right] dt \quad (7.4)$$

gdzie A [s^{-1}] to współczynnik zderzeń efektywnych, R [$\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$] to uniwersalna stała gazowa, E [J mol^{-1}] oznacza energię aktywacji.

Ponieważ uszkodzenia termiczne tkanki mogą prowadzić do degradacji znajdującej się w niej sieci naczyń krwionośnych, współczynnik perfuzji opisano za pomocą funkcji, która odwzorowuje charakterystyczne zmiany zachodzące w tkance podczas podwyższania temperatury, zgodnie ze wzorem (por. podrozdział 2.3) [3, 78, 79].

$$w(Arr) = \begin{cases} (1 + 25Arr - 260Arr^2)w_0, & 0 \leq Arr \leq 0.1 \\ (1 - Arr)w_0, & 0.1 < Arr \leq 1 \\ 0, & Arr > 1 \end{cases} \quad (7.5)$$

gdzie w_0 to początkowa wartość perfuzji, dla tkanki w stanie normotermii.

Parametry termofizyczne tkanki mogą również ulegać zmianie w wyniku wzrostu jej temperatury. Na potrzeby analizy przyjęto, że przewodność cieplna λ została przyjęta jako zależna od temperatury (wyrażonej w kelwinach), natomiast objętościowe ciepło właściwe C traktowane jest jako zależne od przewodności cieplnej. Z tego względu przyjęto następujące zależności [60, 149] (por. podrozdział 2.2):

$$\lambda(T) = 0.6489 + 0.0427 \arctan[0.0252 \cdot (T - 315.314)] \quad (7.6)$$

$$C(\lambda) = (3.385\lambda + 2.17) \cdot 10^6 \quad (7.7)$$

Dla modelu walca Krogha (rys. 7.1b) stosuje się odrębne równania dla kierunku promieniowego i osiowego. Dla kierunku promieniowego (por. podrozdział 5.1) [62, 78, 79]:

$$\begin{aligned} r \in \Omega_t : \quad K_t \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(r \frac{dP_t}{dr} \right) &= M_t(P_t), \quad M_t(P_t) = \frac{M_0 P_t}{P_{crit} + P_t} \\ r = R_c : \quad 2\pi R_c K_t \frac{dP_t}{dr} &= -k_{mass}(P_b - P_t) \\ r = R_t : \quad \frac{dP_t}{dr} &= 0 \end{aligned} \quad (7.8)$$

gdzie r [cm] to współrzędna promieniowa, P_t [mmHg] jest ciśnieniem parcjalego tlenu, K_t [(cm² s⁻¹)(mol cm⁻³ mmHg⁻¹)] to współczynnik Krogha, M_0 [mol cm⁻³ s⁻¹] oznacza zapotrzebowanie tkanki na tlen, k_{mass} [(cm² s⁻¹)(mol cm⁻³ mmHg⁻¹)] to współczynnik przenoszenia masy. W analizowanym modelu składnik $M_t(P_t)$, opisujący zużycie tlenu w tkance, został sformułowany na podstawie kinetyki Michaelisa-Mentena.

Natomiast wzdłuż cylindra Krogha ciśnienie parcjale tlenu w kapilarze P_b ulega zmianie, co opisuje następująca zależność (por. podrozdział 5.3) [134]:

$$\begin{aligned} z \in \Omega_c : \quad \pi R_c^2 u_b \kappa_b \frac{d[S_{Hb}(P_b)]}{dz} &= -k_{mass}(P_b - P_t) \\ z = 0 : \quad P_b &= P_{b,inlet} \end{aligned} \quad (7.9)$$

gdzie u_b [cm s⁻¹] oznacza prędkość przepływu krwi, a κ_b [mol cm⁻³_{blood}] określa zdolność krwi do przenoszenia tlenu przy pełnym nasyceniu hemoglobiny, $P_{b,inlet}$ oznacza ciśnienie parcjale krwi na wlocie kapilary, $S_{Hb}(P_b)$ to nacycenie obliczane w oparciu o przyjęty model krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny.

Model przepływu ciepła oraz model dystrybucji tlenu są ze sobą powiązane za pośrednictwem parametrów związanych z przepływem krwi: współczynnika perfuzji w oraz prędkości przepływu krwi w kapilarze u_b . Ponieważ współczynnik perfuzji zależy od całki Arrheniusa, prędkość przepływu krwi w kapilarze zmienia się w zależności od stopnia

uszkodzenia termicznego [25, 79]:

$$w = \frac{\pi R_c^2 u_b}{\pi R_t^2 L_t} \rightarrow u_b = w(Arr)L_t \frac{R_t^2}{R_c^2} \quad (7.10)$$

gdzie L_t [μm] to długość kapilary, R_c [μm] promień kapilary, R_t [μm] promień cylindra tkankowego (por. rysunek 5.1b).

Jak wspomniano wcześniej, celem analizy było m.in. zbadanie znaczenia przyjętego modelu ODC w analizie zmian ciśnienia parcjalego w tkance pod wpływem impulsu cieplnego. Przeprowadzono obliczenia dla trzech modeli:

- Hilla (por. podrozdział 4.1) [65, 134, 222]:

$$S_{\text{Hb}}(P_{\text{O}_2}) = \frac{P_{\text{O}_2}^n}{P_{\text{O}_2}^n + P_{50}^n} \quad (7.11)$$

- Adaira (por. podrozdział 4.2) [55]:

$$S_{\text{Hb}}(P_{\text{O}_2}) = \frac{a_1 P_{\text{O}_2} + 2a_2 P_{\text{O}_2}^2 + 3a_3 P_{\text{O}_2}^3 + 4a_4 P_{\text{O}_2}^4}{4(1 + a_1 P_{\text{O}_2} + a_2 P_{\text{O}_2}^2 + a_3 P_{\text{O}_2}^3 + a_4 P_{\text{O}_2}^4)} \quad (7.12)$$

- Kelmana (por. podrozdział 4.3) [206]:

$$S_{\text{Hb}}(P_{\text{O}_2}) = \begin{cases} b_1 P_{\text{O}_2} + b_2 P_{\text{O}_2}^2, & P_{\text{O}_2} < 12 \text{ mmHg}, \\ \frac{a_1 P_{\text{O}_2} + a_2 P_{\text{O}_2}^2 + a_3 P_{\text{O}_2}^3 + P_{\text{O}_2}^4}{a_4 + a_5 P_{\text{O}_2} + a_6 P_{\text{O}_2}^2 + a_7 P_{\text{O}_2}^3 + P_{\text{O}_2}^4}, & P_{\text{O}_2} \geq 12 \text{ mmHg}. \end{cases} \quad (7.13)$$

Przy czym, wartości współczynników dla krzywych Adaira i Kelmana zostały zawarte w podrozdziałach wskazanych powyżej.

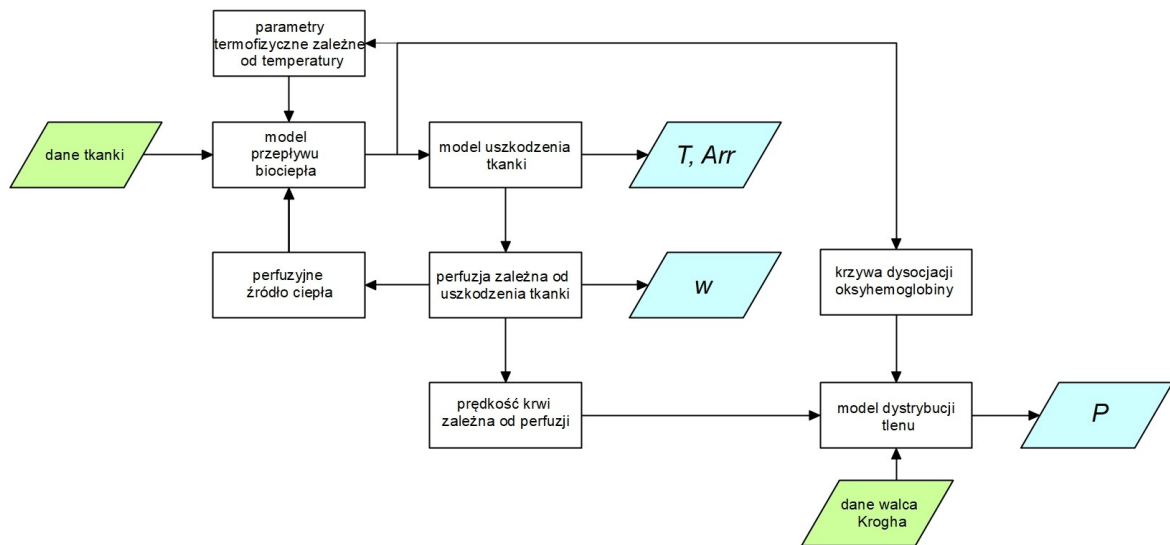
Model Hilla jest najpopularniejszym modelem krzywej dysocjacji, prostym i posiadającym analityczną postać odwróconej krzywej (por. wzór (4.2)), przez co jest najczęściej wykorzystywanym modelem ODC. Jednak w literaturze poddaje się, że odwzorowuje on relację pomiędzy ciśnieniem parcjalego tlenu a nasyceniem hemoglobiny jedynie w zakresie $20 \div 80\%$ [33, 151]. Krzywe według modeli Adaira i Kelmana przedstawiane są jako te, które są dokładniejsze od modelu Hilla. Ponadto w dalszej części analizy wykorzystano model Dasha i Bassingthwaighe'a (por. podrozdział 4.4):

$$S_{\text{Hb}} = \frac{K_{\text{HbO}_2}[\text{O}_2]}{1 + K_{\text{HbO}_2}[\text{O}_2]} \quad (7.14)$$

do zbadania oddziaływania pH oraz ciśnienia parcjalego dwutlenku węgla P_{CO_2} .

Na rysunku 7.2 przedstawiono schemat blokowy ilustrujący zależności pomiędzy poszczególnymi elementami zastosowanego podejścia obliczeniowego. W analizie cieplnej wykorzystywane są parametry termofizyczne, które są aktualizowane dynamicznie

w odpowiedzi na zmiany temperatury. Po oszacowaniu stopnia uszkodzenia tkanki obliczany jest współczynnik perfuzji, a jego nowe wartości uwzględniane są w kolejnym kroku obliczeń. Na podstawie współczynnika perfuzji wyznaczana jest prędkość przepływu krwi, która stanowi parametr wejściowy w modelu rozkładu tlenu. Analiza przepływu biociepła została przeprowadzona jako nieustalona, natomiast model transportu tlenu traktowano jako ustalony. Oznacza to, że rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu wyznaczano jedynie dla wybranych chwil czasowych, na podstawie wyników uzyskanych w modelu przepływu ciepła.

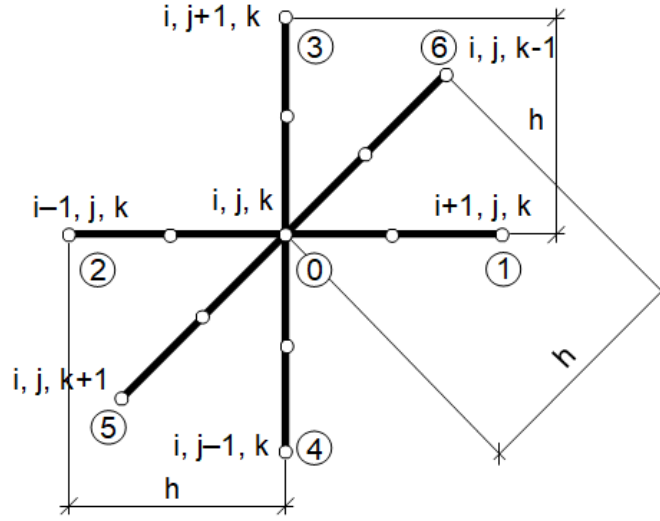


Rys. 7.2: Przepływ danych pomiędzy poszczególnymi elementami rozważanego modelu

7.2 Metody rozwiązania

Na etapie implementacji numerycznej do rozwiązania zagadnienia przepływu biociepła w tkance zastosowano jawny schemat metody różnic skończonych, natomiast zadanie wyznaczenia rozkładu tlenu rozwiązano z wykorzystaniem metody strzałów.

W metodzie różnic skończonych wykorzystano 7-punktową gwiazdę, przedstawioną na rysunku 7.3, wraz z odpowiadającymi jej definicjami ilorazów różnicowych, gdzie h oznacza krok siatki [126, 141].



Rys. 7.3: 7-punktowa gwiazda różnicowa stosowana w analizie przepływu ciepła w tkance

Ilorazy różnicowe można zapisać jako zależności:

$$\begin{aligned}
 \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x_1} \right)_{i+0.5, j, k}^{f-1} &= \lambda_{01} \frac{T_1^{f-1} - T_0^{f-1}}{h} & \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x_1} \right)_{i-0.5, j, k}^{f-1} &= \lambda_{02} \frac{T_0^{f-1} - T_2^{f-1}}{h} \\
 \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x_2} \right)_{i, j+0.5, k}^{f-1} &= \lambda_{03} \frac{T_3^{f-1} - T_0^{f-1}}{h} & \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x_2} \right)_{i, j-0.5, k}^{f-1} &= \lambda_{04} \frac{T_0^{f-1} - T_4^{f-1}}{h} \\
 \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x_3} \right)_{i, j, k+0.5}^{f-1} &= \lambda_{05} \frac{T_5^{f-1} - T_0^{f-1}}{h} & \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x_3} \right)_{i, j, k-0.5}^{f-1} &= \lambda_{06} \frac{T_0^{f-1} - T_6^{f-1}}{h}
 \end{aligned} \quad (7.15)$$

gdzie postaci λ_{0e} wynikają z zastosowania średnich harmoniczych:

$$\lambda_{0e} = \frac{2\lambda_0\lambda_e}{\lambda_0 + \lambda_e}, \quad e = 1, \dots, 6 \quad (7.16)$$

Dla węzła centralnego można zatem zapisać:

$$\begin{aligned}
 \nabla(\lambda \nabla T) &= \left[\frac{\partial}{\partial x_1} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x_1} \right)_0^{f-1} + \frac{\partial}{\partial x_2} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x_2} \right)_0^{f-1} + \frac{\partial}{\partial x_3} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x_3} \right)_0^{f-1} \right] \\
 &= \frac{1}{h^2} \sum_{e=1}^6 \lambda_{0e} (T_e^{f-1} - T_0^{f-1})
 \end{aligned} \quad (7.17)$$

oraz

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{T_0^f - T_0^{f-1}}{\Delta t} \quad (7.18)$$

Wstawiając zależności (7.17), (7.18) oraz (7.3) do równania Pennesa (7.1) otrzymuje się:

$$C \frac{T_0^f - T_0^{f-1}}{\Delta t} = \frac{1}{h^2} \sum_{e=1}^6 \lambda_{0e} (T_e^{f-1} - T_0^{f-1}) + C_b w (T_b - T_0^{f-1}) + Q_{met} \quad (7.19)$$

Po wykonaniu przekształceń, ostateczne równanie dla węzła centralnego gwiazdy różnicowej można przedstawić w następującej postaci:

$$T_0^f = T_0^{f-1} + \frac{\Delta t}{C h^2} \sum_{e=1}^6 \lambda_{0e} (T_e^{f-1} - T_0^{f-1}) + \frac{C_b w \Delta t}{C} (T_b - T_0^{f-1}) + \frac{\Delta t}{C} Q_{met} \quad (7.20)$$

Stosując jawny schemat metody różnic skończonych, istotne jest zdefiniowanie i sprawdzenie warunku stabilności. Dla równania (7.20) warunek ten przyjmuje postać:

$$1 - \frac{\Delta t}{C h^2} \sum_{e=1}^6 \lambda_{0e} - \frac{C_b w \Delta t}{C} \geq 0 \quad (7.21)$$

co prowadzi do zależności:

$$\Delta t \leq \frac{C}{\frac{1}{h^2} \sum_{e=1}^6 \lambda_{0e} + C_b w} \quad (7.22)$$

W przypadku warunku brzegowego drugiego rodzaju, równanie Pennesa zapisuje się w podobny sposób jako:

$$\begin{aligned} T_0^f = & \left(1 - \frac{\Delta t}{C} \sum_{e=1}^6 \frac{\lambda_{0e} \beta_e}{h^2} - \frac{w C_b \Delta t}{C} \right) T_0^{f-1} \\ & + \frac{\Delta t}{C} \left(\sum_{e=1}^6 \frac{\lambda_{0e} \beta_e}{h^2} T_e^{f-1} + \sum_{e=1}^6 \frac{q_{be} (\beta_e - 1)}{h} \right) \\ & + \frac{\Delta t}{C} C_b w (T_b - T_0^{f-1}) + \frac{\Delta t}{C} Q_{met} \end{aligned} \quad (7.23)$$

W powyższym równaniu q_{be} oznacza strumień ciepła padający na brzeg e , natomiast współczynnik β_e przyjmuje wartość 0 dla węzłów leżących na brzegu, na który pada strumień ciepła, oraz wartość 1 w pozostałych przypadkach.

Do rozwiązania modelu dystrybucji tlenu w kierunku promieniowym zastosowano metodę strzałów [13, 59, 92]. Metoda ta polega na zastąpieniu zagadnienia brzegowego (ang. *boundary value problem*, BVP) odpowiednim zagadnieniem początkowym (ang. *initial value problem*, IVP). Warunek brzegowy zadany na wybranym brzegu Γ_{shoot} rozważanej dziedziny traktowany jest jako warunek początkowy, natomiast drugi warunek początkowy należy oszacować. Otrzymane rozwiązanie w punkcie „drugiego brzegu” Γ_{target} należy porównać z narzuconym tam warunkiem brzegowym. Procedura ta powtarzana jest iteracyjnie do momentu, gdy wartość rozwiązania IVP będzie zgodna z warunkiem brzegowym zadany na Γ_{target} .

Do rozwiązywania IVP można zastosować jedną z klasycznych metod numerycznych dla równań różniczkowych zwyczajnych (ODE), natomiast do wyznaczania kolejnych wartości brakującego warunku początkowego często wykorzystuje się metody przybliżonego rozwiązywania równań nieliniowych, takie jak metoda bisekcji, metoda siecznych, metoda Newtona czy funkcja `fzero` w środowisku MATLAB (kombinacja metod bisekcji, siecznych oraz interpolacji kwadratowej). W niniejszym rozdziale zastosowano połączenie metody Rungego-Kutty czwartego rzędu (do rozwiązywania IVP) z metodą siecznych (do wyznaczania wartości początkowej) [92].

W kontekście kierunku rozwiązywania zagadnienia rozważono dwa podejścia: *direct* (od brzegu przy R_c do brzegu przy R_t) oraz *reverse* (od R_t do R_c). Na podstawie testów algorytmu stwierdzono, że kierunek *reverse* zapewnia mniejsze błędy aproksymacji, szczególnie w przypadku warunków brzegowych trzeciego rodzaju na brzegu R_c . Wybór tego kierunku uzasadniony jest większą stabilnością rozwiązania oraz krótszym czasem obliczeń. Z tego względu za punkt startowy przyjęto $r = R_t$, który odpowiada brzegowi Γ_{shoot} .

Równanie dla zagadnienia dystrybucji tlenu wraz z warunkami brzegowymi (równanie (7.8)) można zapisać w bardziej ogólnej postaci:

$$\begin{aligned} r \in \Omega_t : \quad K_t \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(r \frac{dP_t}{dr} \right) &= Q_V \\ r = R_c : \quad \frac{dP_t}{dr} + b_1^* P_t &= b_2^* \\ r = R_t : \quad \frac{dP_t}{dr} &= a^* \end{aligned} \quad (7.24)$$

Przyjmując za brzeg, z którego wykonywane są strzały jako $r = R_t$, zagadnienie początkowe można zapisać w postaci:

$$\begin{aligned} K_t P_t'' + K_t \frac{1}{r} P_t' &= Q_V \\ P_t(R_t) &= \alpha_{guess} \\ P_t'(R_t) &= a^* \end{aligned} \quad (7.25)$$

a po wyznaczeniu rozwiązania zagadnienia początkowego sprawdzana jest następująca różnica:

$$\phi_{res}(R_c, \alpha_{guess}) = P_t'(R_c, \alpha_{guess}) + b_1^* P_t(R_c, \alpha_{guess}) - b_2^* \quad (7.26)$$

Po wyznaczeniu ciśnienia parcjalnego tlenu w tkance P_t w kierunku promieniowym dla danego węzła m , obliczane jest wysycenie hemoglobiny S_{Hb} w kolejnym węźle siatki dla kierunku osiowego $m + 1$ na podstawie wzoru opartego na metodzie różnic skoń-

czonych (por. równanie (7.9)) [83, 101, 129]:

$$S_{\text{Hb},m+1} = S_{\text{Hb},m} - \frac{kh_z}{\pi R_c^2 u_b \kappa_b} (P_{b,m} - P_{t,m}), \quad m = 0, 1, \dots, n_z \quad (7.27)$$

gdzie n_z oznacza liczbę węzłów w kierunku osiowym, a h_z to krok siatki w tym kierunku. Następnie ciśnienie parcjale tlenu w kapilarze P_b w węźle $m + 1$ wyznaczane jest również na podstawie równania (4.2).

Na koniec tego podrozdziału należy wspomnieć parę słów o sposobie realizacji numerycznej dla krzywych dysocjacji oksyhemoglobiny. Spośród wykorzystanych w tym rozdziale modeli ODC jedynie krzywa Hilla posiada analityczną postać odwrotnej krzywej, niezbędnej do wyznaczenia ciśnienia parcjalego w obszarze kapilary P_b (por. wzór (4.2)). Dla pozostałych krzywych, wartości te muszą być wyznaczane w postaci numerycznej.

W tym celu wykorzystano paradygmat programowania obiektowego dostępny w środowisku MATLAB, co pozwoliło na stworzenie odpowiednich klas obliczeniowych. Zaimplementowano dwie klasy: `cODC` oraz `cDashBassing`, które różnią się poziomem szczegółowości oraz zakresem zastosowania.

Klasa `cODC` stanowi ujednoliconą strukturę dla klasycznych modeli krzywej dysocjacji tlenu. Zawiera implementacje modeli Hilla, Adaira, Kelmana, Eastona oraz Severinghausa. Klasa ta umożliwia obliczanie wartości saturacji $S_{\text{Hb}}(P_{\text{O}_2})$ oraz odwrotności $P_{\text{O}_2}(S_{\text{Hb}})$. Odwrotność jest wyznaczana analitycznie dla modelu Hilla, natomiast dla modeli, które nie posiadają analitycznej odwrotności (np. Adaira), zastosowano podejście numeryczne z wykorzystaniem funkcji `fsolve`. Dodatkowo, klasa `cODC` umożliwia interpolację parametrów P_{50} i n na podstawie danych empirycznych, takich jak te z literatury Hlastala [65].

Klasa `cDashBassing` opiera się na modelu opublikowanym przez Dasha i Bassingthwaighte'a (por. podrozdział 4.4) [33]. Jest bardziej zaawansowana i umożliwia dokładniejsze odwzorowanie procesów fizjologicznych. Uwzględnia pełen zestaw parametrów wpływających na kształt krzywej dysocjacji, czyli P_{O_2} , P_{CO_2} , pH, temperaturę T oraz stężenie 2,3-DPG. Umożliwia również wyznaczanie krzywej oksyhemoglobiny (S_{HbO_2}) oraz karboksyhemoglobiny (S_{HbCO_2}). Dodatkowo, parametry P_{50} są zależne od pH, P_{CO_2} , [DPG] i temperatury, co pozwala na uzyskanie dokładniejszych wyników w odniesieniu do warunków fizjologicznych.

Funkcje implementowane w klasie `cDashBassing` można wykorzystać niezależnie od samej krzywej dysocjacji, mogą więc być stosowane do obliczeń w różnych kontekstach. Przykładem takich funkcji są obliczenia dotyczące rozpuszczalności gazów (O_2 i CO_2) w wodzie, które zależą od temperatury.

7.3 Wyniki obliczeń

Symulacje wykonano dla domen obliczeniowych przedstawionych na rysunku 7.1. Dla zadania przepływu biociepła jest to trójwymiarowa, sześcienna kostka, odpowiadająca fragmentowi tkanki miękkiej. Ze względu na symetrię kostki, obliczenia przeprowadzono tylko dla 1/4 geometrii.

Parametry wykorzystywane w analizie zestawiono w tabelach 7.1 oraz 7.2.

Tab. 7.1: Parametry przyjęte w analizie przepływu ciepła

Parametr	Jednostka	Wartość	Parametr	Jednostka	Wartość
tkanka			całka Arrheniusa		
w_0	$[\text{s}^{-1}]$	0.041	A	$[\text{s}^{-1}]$	$3.1 \cdot 10^{98}$
Q_{met}	$[\text{W m}^{-3}]$	245	E	$[\text{J mol}^{-1}]$	$6.27 \cdot 10^5$
wymiary	$[\text{cm}]$	$1.5 \times 1.5 \times 1.5$	R	$[\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}]$	8.314
krew			warunki brzegowe		
T_b	$[\text{°C}]$	37	$q_{0,max}$	$[\text{W m}^{-2}]$	18 000
C_b	$[\text{MJ m}^{-3} \text{K}^{-1}]$	3.9962	t_{exp}	$[\text{s}]$	22
warunek początkowy			pozostałe		
T_{init}	$[\text{°C}]$	37	siatka	$[-]$	$76 \times 76 \times 151$

W analizie uwzględniono wpływ temperatury na parametry krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny, tj. ciśnienie parcjale tlenu odpowiadające 50% wysycenia hemoglobiny P_{50} oraz współczynnik Hilla n . Zależności te wyznaczono na podstawie danych literaturowych [65] i przyjęto w postaci funkcji przedziałowych (por. podrozdział 4.1):

$$P_{50}(T) = \begin{cases} 27, & T \leq 37^\circ\text{C} \\ 1.2714 \cdot T - 20.0429, & 37^\circ\text{C} < T < 44^\circ\text{C} \\ 35.9, & T \geq 44^\circ\text{C} \end{cases} \quad (7.28)$$

$$n(T) = \begin{cases} 2.57, & T \leq 37^\circ\text{C} \\ -0.0171 \cdot T + 3.2043, & 37^\circ\text{C} < T < 44^\circ\text{C} \\ 2.45, & T \geq 44^\circ\text{C} \end{cases} \quad (7.29)$$

Pierwszym etapem analizy było wyznaczenie rozkładu temperatury w tkance, stopnia uszkodzenia termicznego oraz współczynnika perfuzji zależnego od uszkodzenia. W drugim kroku, na podstawie wartości uzyskanych w tym etapie dla wybranego punktu obszaru, przeprowadzono obliczenia dotyczące dystrybucji tlenu. Wyniki dla analizy

Tab. 7.2: Parametry przyjęte w analizie dystrybucji tlenu

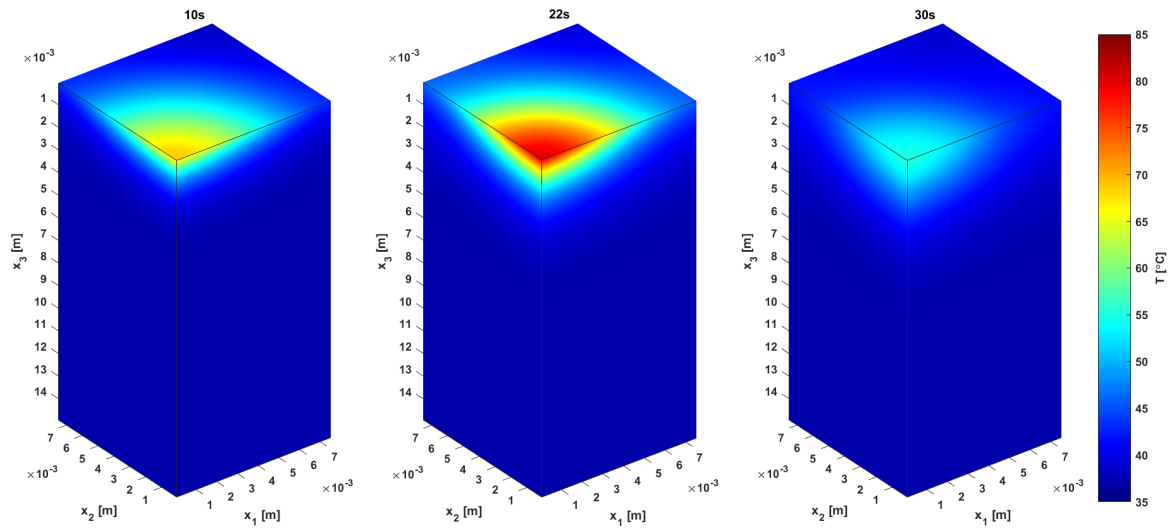
Parametr	Jednostka	Wartość
tkanka		
K_t	$[(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1})(\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})]$	$4.1964 \cdot 10^{-14}$
M_0	$[\text{mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}]$	$2.9762 \cdot 10^{-7}$
P_{crit}	$[\text{mmHg}]$	1
kapilara		
κ_b	$[\text{mol cm}_{blood}^{-3}]$	$8.9286 \cdot 10^{-6}$
warunki brzegowe		
k_{mass}	$[(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1})(\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})]$	$2.79 \cdot 10^{-13}$
$P_{b,inlet}$	$[\text{mmHg}]$	100
geometria		
R_c	$[\mu\text{m}]$	2.5
R_t	$[\mu\text{m}]$	25
L_t	$[\mu\text{m}]$	500
dyskretyzacja		
n_r		100
n_z		100

przepływu biociepła przedstawiono dla wybranych punktów o współrzędnych [cm]: N_1 (0, 0, 0.293), N_2 (0, 0, 0.462), N_3 (0, 0, 0.492) oraz N_4 (0, 0, 0.641) (por. rys. 7.1a).

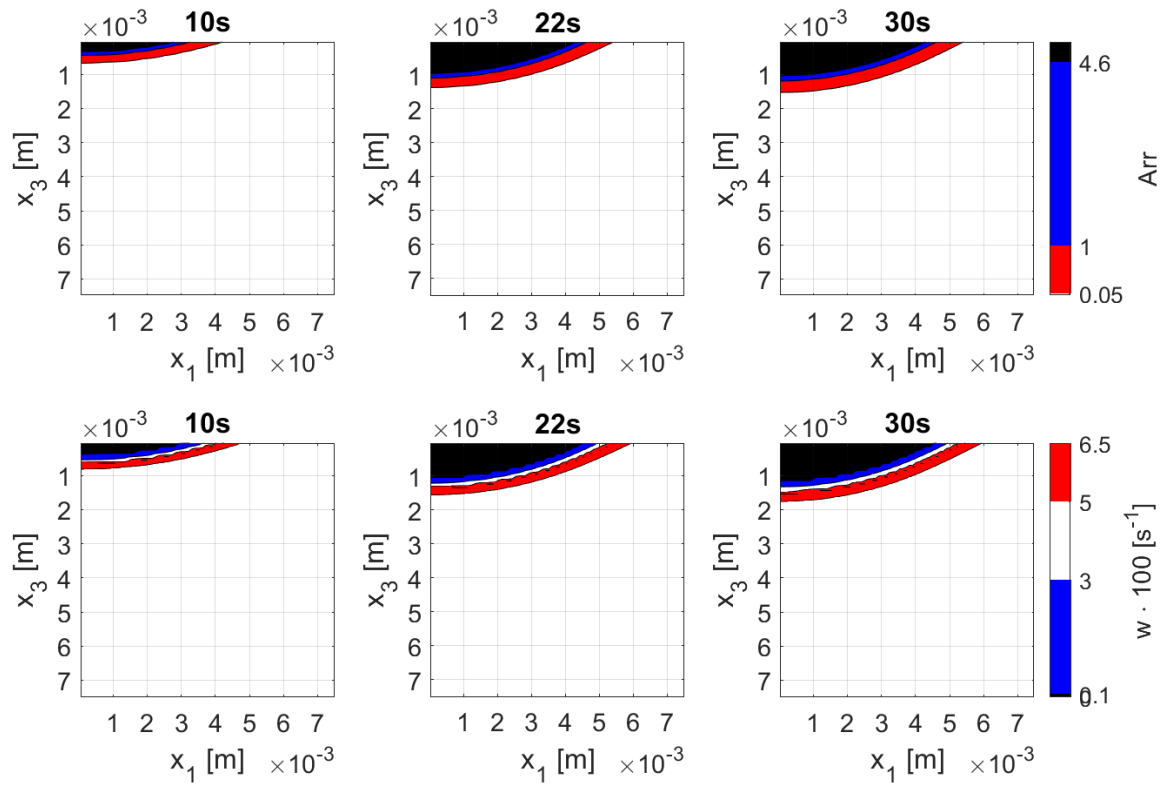
Na rysunku 7.4 przedstawiono rozkład temperatury w analizowanej domenie dla wybranych chwil czasowych: 10, 22 oraz 30 s. Z kolei rysunek 7.5 ilustruje rozkład całki Arrheniusa oraz współczynnika perfuzji dla tych samych kroków czasowych (por. wzory (7.4), (7.5)). Z przedstawionych wyników wynika, że wartość całki Arrheniusa przekracza oba kryteria martwicy, tj. $\text{Arr} \geq 1$ oraz $\text{Arr} \geq 4.6$. W przypadku współczynnika perfuzji wyraźnie widoczne są zarówno obszary zwiększonej perfuzji (wartości większe niż wartość początkowa $w_0 = 0.041 \text{ [s}^{-1}\text{]}$), jak i obszary, w których perfuzja zanika w wyniku przekroczenia progu uszkodzenia tkanki $\text{Arr} \geq 1$ (por. równanie (7.5)).

Rysunki 7.6 i 7.7 są również związane z analizą przepływu ciepła. Na rysunku 7.6 przedstawiono przebiegi temperatury oraz całki Arrheniusa w wybranych punktach rozpatrywanego obszaru, natomiast rysunek 7.7 zawiera przebiegi współczynnika perfuzji oraz historię perfuzji i temperatury w punkcie N_2 . Punkt ten został wybrany jako miejsce, w którym umieszczono cylinder Krogha, na potrzeby realizacji analizy dystrybucji tlenu. W punkcie N_2 osiągnięto maksymalną wartość współczynnika perfuzji

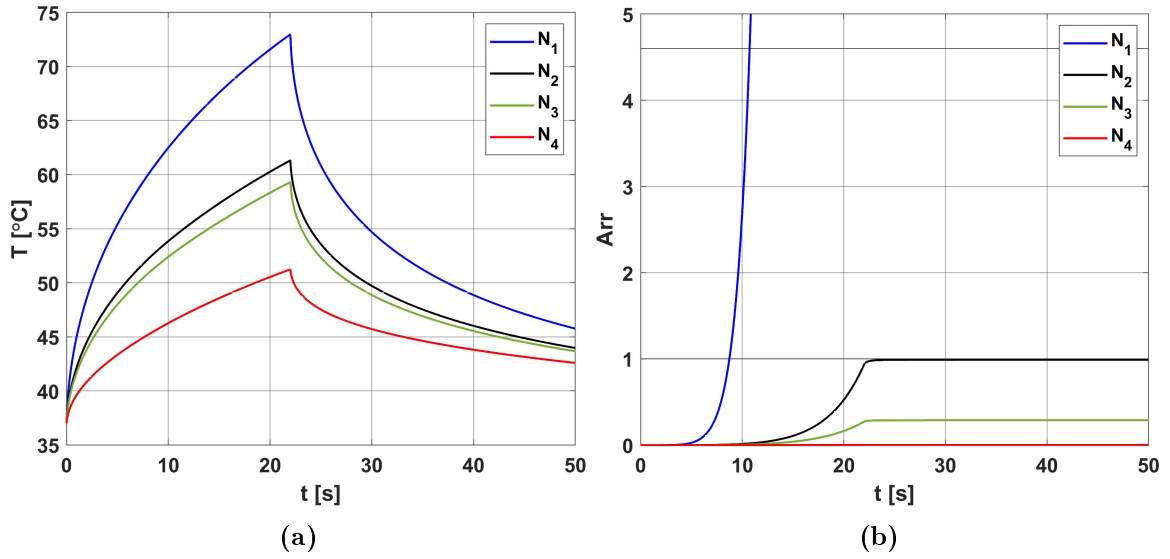
$w = 0.066 \text{ [s}^{-1}\text{]}$ w chwili $t = 12.80 \text{ s}$.



Rys. 7.4: Rozkład temperatury dla 10, 22 i 30 s

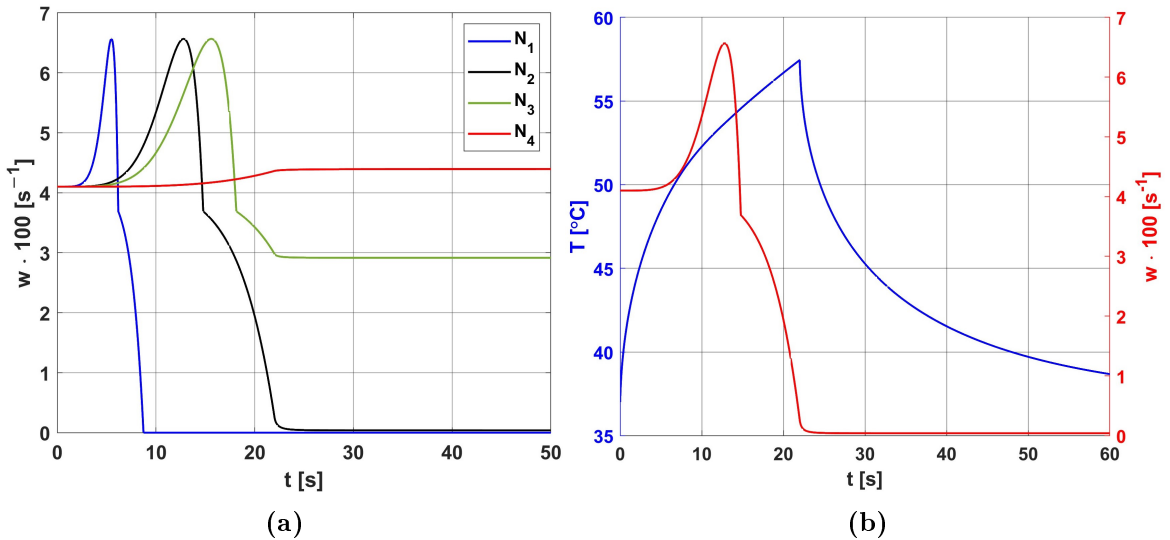


Rys. 7.5: Rozkład całki Arrheniusa i współczynnika perfuzji dla 10, 22 i 30 s



Rys. 7.6: Przebiegi temperatury (a) i całki Arrheniusa (b) w wybranych węzłach

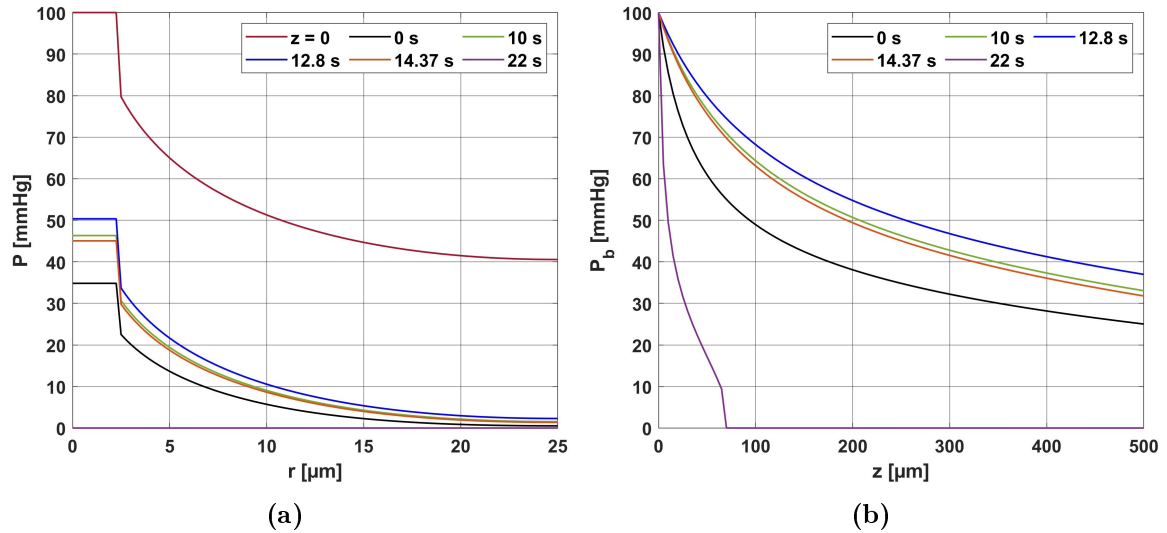
Jak można zaobserwować na rysunku 7.6a, temperatura osiągała wartości w zakresie od 51.24°C (punkt N_4) do 72.98°C (punkt N_1). Po zakończeniu działania impulsu cieplnego ($t_{exp} = 22$ s) temperatura zaczęła spadać, jednak w rozpatrywanym czasie symulacji (50 s) nie powróciła do początkowego poziomu 37°C . Rysunek 7.6b dotyczył modelu uszkodzeń termicznych (por. równanie (7.4)), pokazuje, że w punktach N_1 i N_2 wartość całki przekroczyła próg martwicy ($Arr = 1$). Oznacza to, że w tych punktach współczynnik perfuzji spadł do zera odpowiednio po 9 s oraz 22 s (rysunek 7.7a).



Rys. 7.7: Przebiegi współczynnika perfuzji w wybranych węzłach (a) oraz historia perfuzji i temperatury w węźle N_2 (b)

W punkcie N_3 wartość całki Arrheniusa osiągnęła poziom 0.29, co wskazuje na fazę uszkodzenia naczyń, w której współczynnik perfuzji został zredukowany z wartości początkowej i wynosił $0.029 \text{ [s}^{-1}\text{]}$. Punkt N_4 był jedynym, w którym wartość uszkodzenia nie przekroczyła 0.05 (równanie (7.10)), co oznacza, że wartość perfuzji była tam nieznacznie wyższa od wartości początkowej $w_0 = 0.041 \text{ [s}^{-1}\text{]}$, natomiast w punktach N_1 - N_3 odnotowano wcześniejszy wzrost perfuzji, aż do wartości maksymalnej.

Na rysunku 7.8 przedstawiono rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu w kierunku promieniowym i osiowym dla $P_{b,inlet} = 100 \text{ mmHg}$ (dla kierunku promieniowego zaprezentowano wyniki odpowiadające $z = 0$ oraz $z = L_t/2$), natomiast rysunek 7.9 przedstawia rozkład ciśnienia w całym cylindrze Krogha. Ponieważ prędkość przepływu krwi była wyznaczana na podstawie współczynnika perfuzji (por. wzór (7.10)), parametr ten ma zauważalny wpływ na poziom ciśnienia parcjalnego.

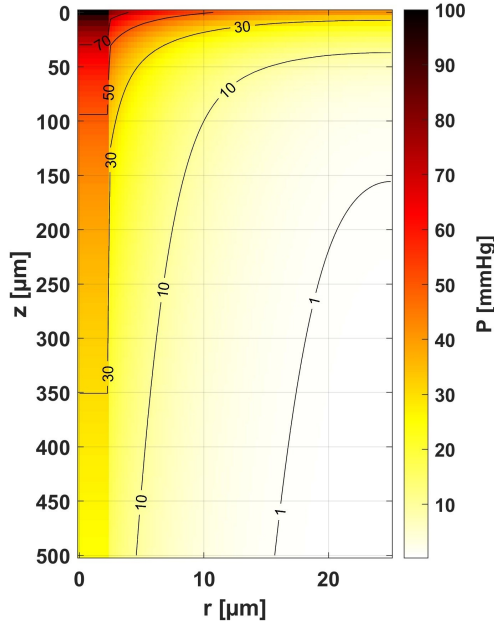


Rys. 7.8: Rozkład ciśnienia cząstkowego w kierunku promieniowym (a) i osiowym (b) dla wybranych kroków czasowych

Na rysunku 7.8 można zaobserwować, że przebiegi dla 10, 12.8 oraz 14.37 s, czyli dla czasów, w których współczynnik perfuzji przyjmował wartości wyższe niż początkowe, prowadzą do wyższych wartości ciśnienia parcjalnego tlenu. Najwyższe wartości obserwowane są dla $t = 12.8 \text{ s}$, co odpowiada maksymalnej wartości współczynnika perfuzji. Z kolei dla czasu 22 s, kiedy perfuzja uległa całkowitemu zanikowi, wyraźnie widoczne jest występowanie zjawiska hipoksji, czyli spadku wartości ciśnienia parcjalnego do zera.

Ponadto, na rysunku 7.8a wyraźnie widoczny jest spadek ciśnienia na styku naczynia z tkanką, wynikający z oporu wewnątrznacyniowego. Należy podkreślić, że zjawisko to nie zawsze jest uwzględniane w modelowaniu dystrybucji tlenu. Dla wielu kombinacji

parametrów, w szczególności odpowiadających warunkom fizjologicznym, różnica ta nie jest tak istotna. W analizowanym przypadku (rysunek 7.9) obniżenie wartości ciśnienia pomiędzy naczyniem a tkanką było porównywalne z poziomem charakterystycznym dla zdrowej tkanki [83, 84, 134].

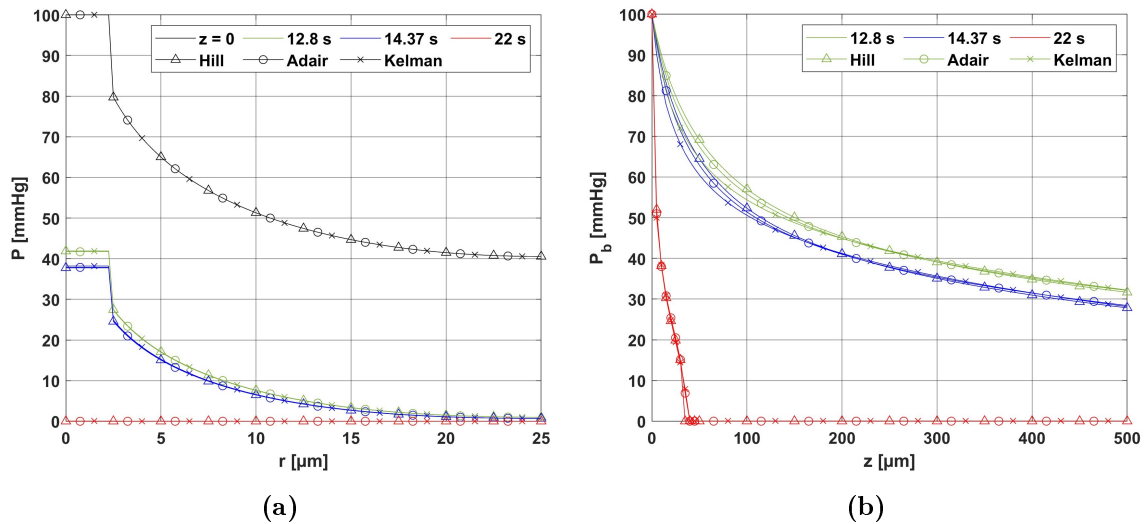


Rys. 7.9: Rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu w cylindrze Krogha

Przedstawione do tej pory wyniki obliczeń dla modelu dystrybucji tlenu wykorzystywały krzywą dysocjacji w postaci modelu Hilla (por. równanie (7.11)), z uwzględnieniem efektu Bohra poprzez funkcje (7.28) oraz (7.29). Natomiast rysunek 7.10 przedstawia porównanie wyników uzyskiwanych dla różnych modeli krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny: Hilla, Adaira oraz Kelmana (równania (7.11)-(7.13)). Podobnie jak wcześniej, zaprezentowano rozkłady ciśnienia parcjalnego tlenu w kierunku promieniowym i osiowym. W przypadku kierunku promieniowego, wyniki przedstawiono dla wartości $z = 0$ oraz $z = L_t/2$. Jak można zauważyć, w większości przypadków przebiegi uzyskane dla różnych modeli ODC są do siebie zbliżone. Wyjątek stanowią wyniki w kierunku osiowym w czasie $t = 22$ s, dla którego, zgodnie z modelem Hilla, zjawisko hipoksji pojawia się minimalnie wcześniej niż w przypadku dwóch pozostałych modeli krzywej dysocjacji.

Tabela 7.3 zawiera zestawienie procentowego udziału objętości tkanki, w której wystąpiła hipoksja. Objętość hipoksyjną obliczono dla domeny odpowiadającej analizowanemu fragmentowi tkanki, przy założeniu, że hipoksja występuje wtedy, gdy $P_t < 1$ mmHg. Z danych wynika, że najmniejsza objętość hipoksji wystąpiła w 12.8 s, osiągając wartości w zakresie od 9.83% (model Kelmana) do 10.29% (model Hilla).

Największy udział tkanki hipoksyjnej zanotowano w 22 s, gdzie przekroczył on 97% we wszystkich modelach. Warto również zauważyć, że choć różnice pomiędzy modelami dysocjacji są niewielkie, to systematycznie najwyższe wartości uzyskiwał model Hilla, a najniższe model Kelmana.



Rys. 7.10: Rozkład ciśnienia parcjalnego w kierunku promieniowym (a) i osiowym (b) dla wybranych kroków czasowych z uwzględnieniem różnych krzywych dysocjacji oksyhemoglobiny

Tab. 7.3: Objętość hipoksji w domenie tkanki dla wybranych kroków czasowych

Czas	Hill	Adair	Kelman
10 s	14.03%	13.78%	13.53%
12.8 s	10.29%	10.18%	9.83%
14.37 s	15.23%	14.97%	14.75%
22 s	98.02%	97.93%	97.93%

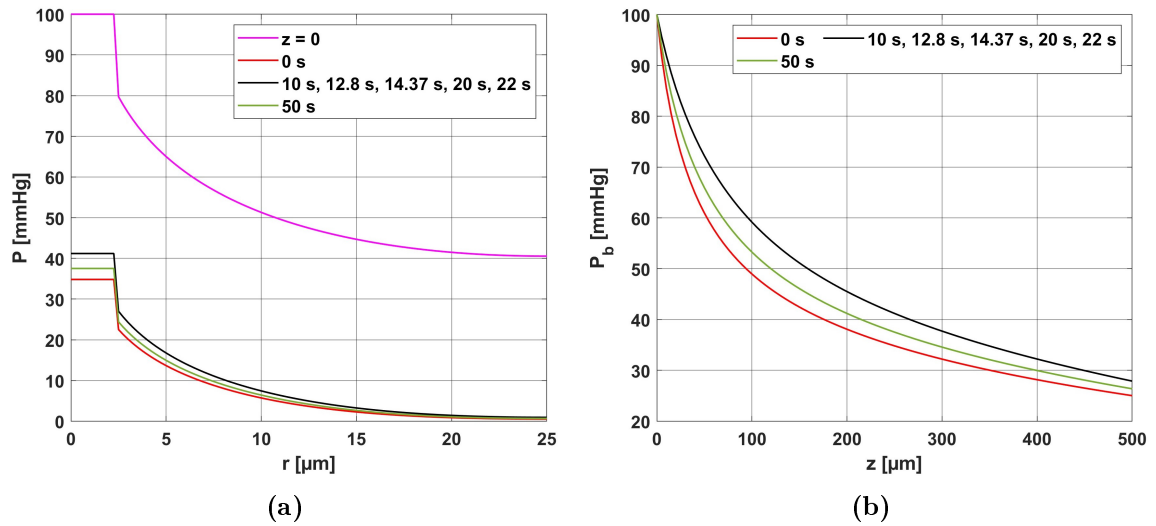
W kolejnej części analizy przeprowadzono trzy symulacje, różniące się zakresem zmienności parametrów stanowiących powiązanie pomiędzy modelami przepływu bio-ciepła i dystrybucji tlenu:

- wariant 1: stała prędkość przepływu krwi u_b , zmienne parametry P_{50} oraz n ,
- wariant 2: zmienna prędkość przepływu krwi u_b , stałe wartości P_{50} oraz n ,
- wariant 3: zmienne zarówno u_b , jak i parametry P_{50} oraz n .

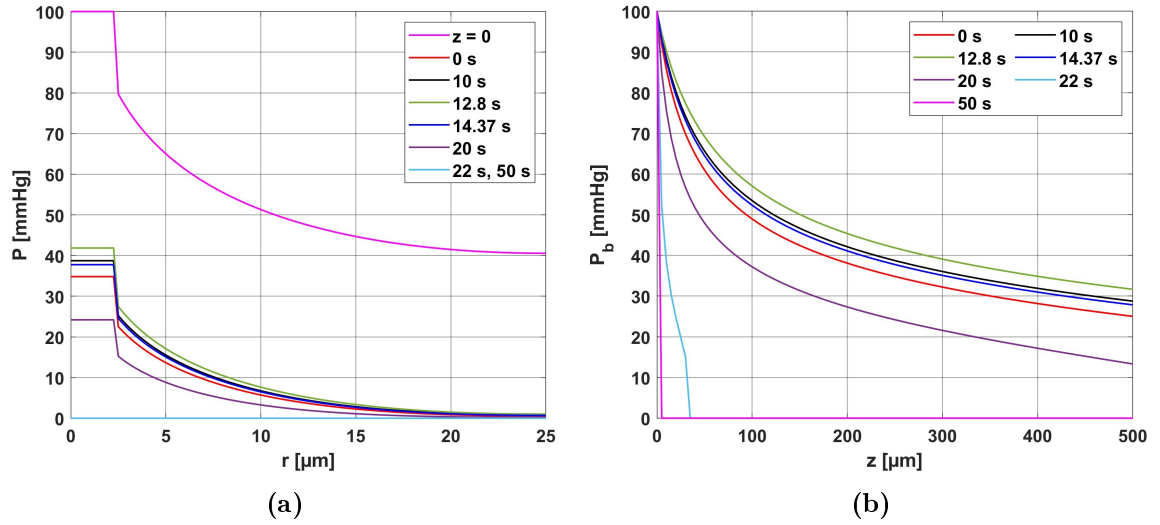
Przyjęcie stałych wartości oznacza, że w obliczeniach wykorzystano parametry początkowe odpowiadające czasowi $t = 0$, tj. temperaturze początkowej $T_{init} = 37^\circ\text{C}$ oraz współczynnikowi perfuzji $w = w_0 = 0.041 \text{ [s}^{-1}\text{]}$. Warianty z parametrami zmiennymi uwzględniają prędkość przepływu krwi u_b , wyznaczaną na podstawie równania (7.10), oraz/lub wartości P_{50} i n , określane zgodnie z równaniami (7.28) i (7.29), w których uwzględniono ich zależność od temperatury.

Należy dodać, że wariant 3 odpowiada wariantowi obliczeń, dla którego wyniki przedstawiono na rys. 7.8, wyniki jednak zdecydowano zamieścić się również w tym miejscu w celu łatwiejszego porównania między wariantami.

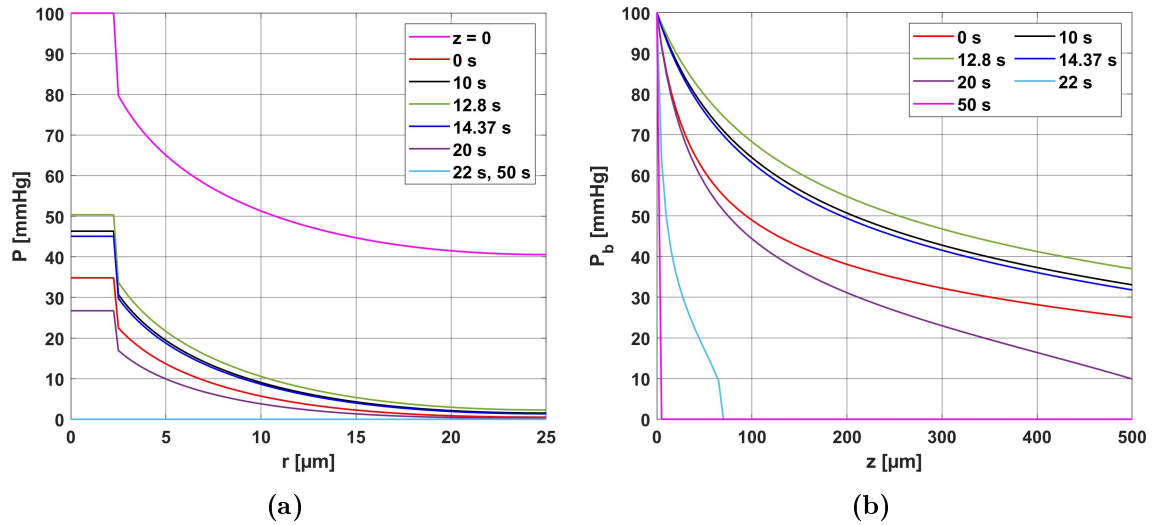
Wariant zakładający stałą wartość u_b oraz niezmiennie parametry krzywej Hilla nie został uwzględniony, ponieważ odpowiada on wynikom otrzymywanym dla $t = 0$ we wszystkich analizowanych konfiguracjach. Jak wykazano, zjawisko hipoksji, rozumiane jako spadek ciśnienia parcjalnego tlenu w kapilarze do zera przed końcem jej długości, występuje wyłącznie w wariantach 2 i 3.



Rys. 7.11: Rozkład ciśnienia parcjalnego w kierunku promieniowym (a) i osiowym (b) dla wariantu 1 (stałe u_b , zmienne P_{50} i n)



Rys. 7.12: Rozkład ciśnienia parcjalnego w kierunku promieniowym (a) i osiowym (b) dla wariantu 2 (zmienne u_b , stałe P_{50} i n)

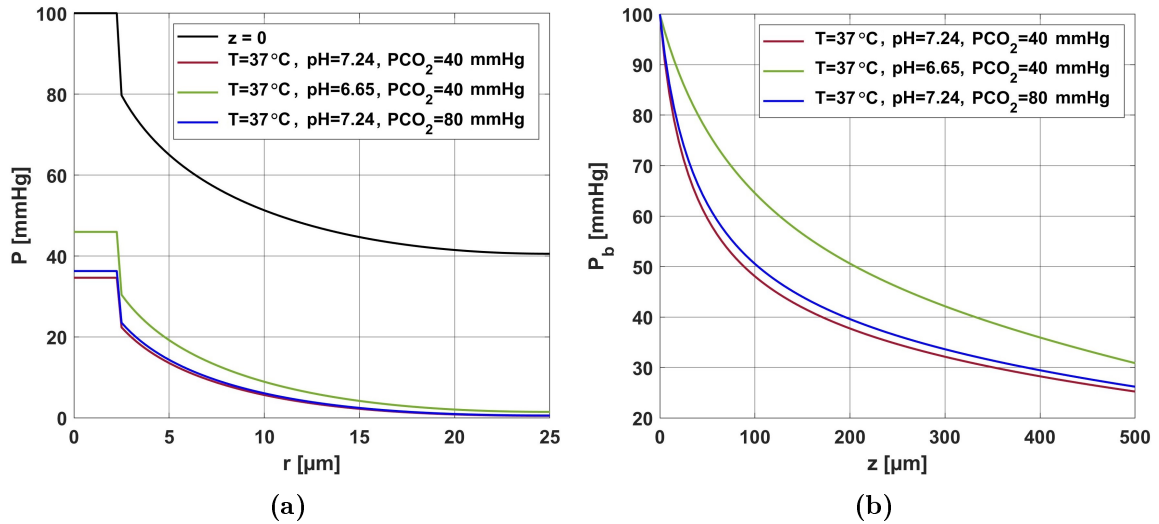


Rys. 7.13: Rozkład ciśnienia parcjalnego w kierunku promieniowym (a) i osiowym (b) dla wariantu 3 (zmienne u_b , zmienne P_{50} i n)

Ostatnia część wyników przedstawiona w tym rozdziale jest związana z analizą wpływu pH oraz ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (P_{CO_2}), które obok temperatury oraz stężenia 2,3-DPG mają wpływ na krzywą dysocjacji oksyhemoglobiny, a co za tym idzie mogą wpływać na dystrybucję tlenu w tkance. Wykorzystano do tego krzywą dysocjacji Dasha i Bassingthwaighte'a (por. wzór (7.14)).

Zgodnie z danymi literaturowymi, wartość pH w zdrowej tkance mieści się w przedziale $7.2 \div 7.5$, natomiast w przypadku tkanki nowotworowej spada do zakresu $6.4 \div 6.9$ [94, 186]. Z kolei wartości P_{CO_2} w zdrowej tkance mieszczą się typowo w granicach $35 \div 45$ mmHg, podczas gdy w warunkach patologicznych mogą wzrastać do poziomu $59 \div 84$ mmHg [94, 150]. Ograniczenia modelu zaproponowanego w [33] nie pozwalają na jednoczesną modyfikację kilku parametrów fizjologicznych, wobec czego analizę przeprowadzono oddzielnie dla każdego parametru. Jako punkt odniesienia przyjęto przypadek odpowiadający fizjologicznym warunkom tkanki zdrowej: temperatura $T = 34^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 7.24$ oraz $P_{CO_2} = 40$ mmHg.

W pierwszej symulacji zmodyfikowano wyłącznie wartość pH, obniżając ją do 6.65, co odpowiada zakresowi dla środowiska nowotworowego. Analiza wykazała, że obniżenie pH prowadzi do wzrostu ciśnienia parcjalnego tlenu. W obszarze kapilarnym odnotowano wzrost tego parametru o około 12 mmHg (rys. 7.14a). W symulacji drugiej zmieniono wartość P_{CO_2} , przyjmując 80 mmHg, tj. wartość typową dla tkanki patologicznie zmienionej. Również w tym przypadku zaobserwowano wzrost ciśnienia parcjalnego tlenu, jednak był on mniejszy i wyniósł około 2 mmHg w kapilarze. Wyniki te potwierdzają, że w warunkach charakterystycznych dla tkanki nowotworowej, czyli obniżonego pH oraz podwyższonego P_{CO_2} , dochodzi do zwiększenia ciśnienia parcjalnego tlenu.



Rys. 7.14: Rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu w kierunku promieniowym i osiowym uwzględniając zmienne pH oraz P_{CO_2}

7.4 Weryfikacja

Aby zweryfikować poprawność działania kodów obliczeniowych dla zagadnienia przepływu ciepła w tkance biologicznej (równanie (7.1)), wykorzystano następujące zadanie:

$$\begin{aligned}
 0 < x_3 < L : \quad \frac{\partial T}{\partial t}(x_3, t) &= a \nabla^2 T(x_3, t) + b[T_b - T(x_3, t)] \\
 x_3 = 0 : \quad T(x_3, t) &= T_0 \\
 x_3 = L : \quad T(x_3, t) &= T_b \\
 t = 0 : \quad T(x_3, t) &= T_b
 \end{aligned} \tag{7.30}$$

gdzie T_0 to temperatura na powierzchni tkanki pozostającej w kontakcie z zewnętrznym źródłem ciepła (do analizy przyjęto wartość 100 °C), natomiast parametry a oraz b zdefiniowano jako (por. wzór (2.24)):

$$a = \frac{\lambda}{C}, \quad b = \frac{C_b w}{C} \tag{7.31}$$

Dla rozważanego zadania istnieje rozwiązanie analityczne w postaci:

$$\begin{aligned}
 T(x_3, t) = T_b + \frac{T_0 - T_b}{2} \Bigg[&\exp \left(x_3 \sqrt{\frac{b}{a}} \right) \operatorname{erfc} \left(\frac{x_3}{2\sqrt{at}} + \sqrt{bt} \right) \\
 &+ \exp \left(-x_3 \sqrt{\frac{b}{a}} \right) \operatorname{erfc} \left(\frac{x_3}{2\sqrt{at}} - \sqrt{bt} \right) \Bigg]
 \end{aligned} \tag{7.32}$$

W przedstawionym zadaniu (równanie (7.1)) przyjęto założenie $Q_{met} = 0$ oraz dokonano przejścia od warunku strumienia ciepła do warunku Dirichleta dla temperatury T_0 .

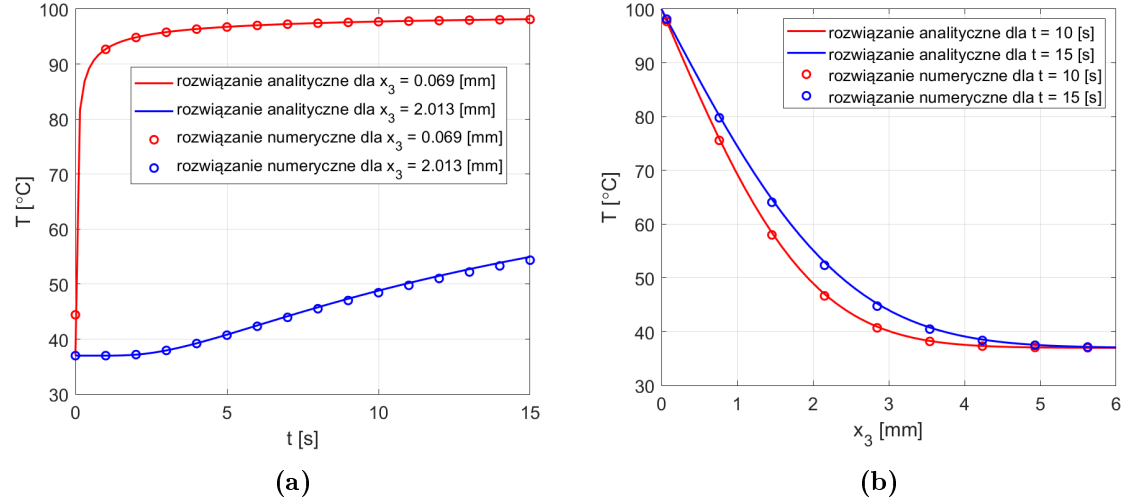
Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem danych zawartych w pracy [24], w której przedstawiono inne rozwiązanie analityczne dla podobnego zagadnienia, prowadzące jednak do identycznych wyników końcowych. Wyniki przedstawiono na rysunku 7.15, który ukazuje zgodność pomiędzy rozwiązaniem analitycznym (7.32) a rozwiązaniem numerycznym uzyskanym przy zastosowaniu opracowanego modelu.

Poprawność obliczeń dla problemu dystrybucji tlenu (7.8) została zweryfikowana przez rozwiązanie analityczne, które istnieje dla zadania z $P_{crit} = 0$. Ma ono postać:

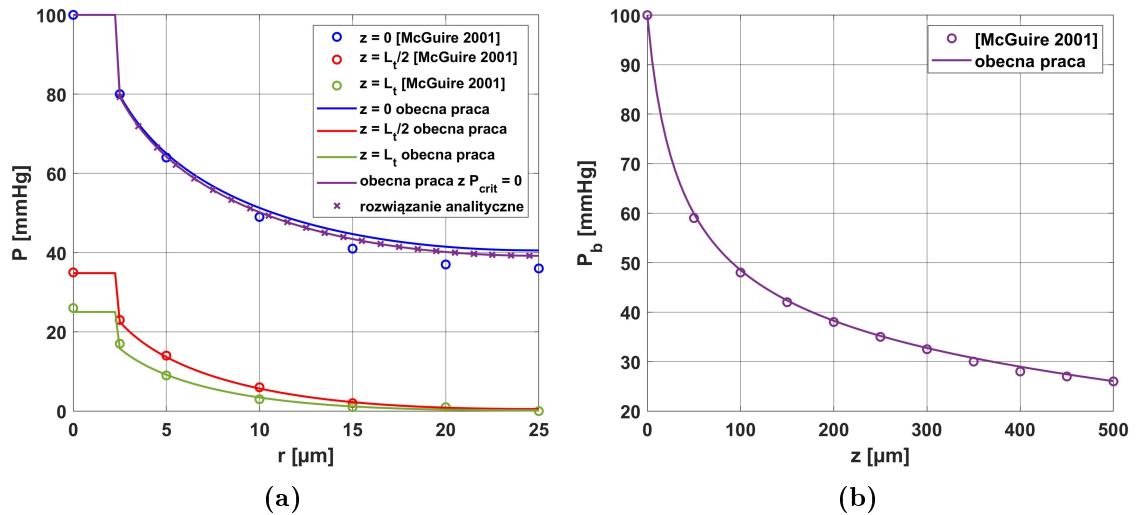
$$P_t(r) = P_b + \frac{M_0}{2K_t} \left[\frac{1}{2} (r^2 - R_c^2) - R_t^2 \ln \frac{r}{R_c} \right] + \frac{M_0 \pi}{k_{mass}} (R_c^2 - R_t^2) \tag{7.33}$$

Dodatkowo, wyniki zostały porównane z rozwiązaniami uzyskanymi w analizie przedstawionej w [134]. Wszystkie porównania zestawiono na rys. 7.16, uwzględniając również rozwiązanie analityczne (7.33) dla $z = 0$. W większości przypadków uzyskano

dobrą zgodność, a niewielkie różnice względem [134] zaobserwowano jedynie w pobliżu wlotu kapilary, dla $r = R_t$.



Rys. 7.15: Porównanie rozwiązania numerycznego zagadnienia przewodnictwa ciepła w tkance biologicznej z rozwiązaniem analitycznym (7.32)



Rys. 7.16: Porównanie wyników modelu dystrybucji tlenu przedstawionego w niniejszej pracy z rozwiązaniem analitycznym oraz danymi z [134] ([McGuire 2001])

7.5 Podsumowanie

Przeprowadzone analizy potwierdzają, że czynniki termiczne i fizjologiczne mają istotny wpływ na rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu w tkance. Pod wpływem zewnętrznego impulsu cieplnego dochodzi do uszkodzeń termicznych, które, po przekroczeniu kryterium martwicy w postaci całki Arrheniusa, prowadzą do zaniku perfuzji (zgodnie z równaniem (7.5)) oraz spadku prędkości przepływu krwi w kapilarze (równanie (7.10)). Konsekwencją tych zmian jest wystąpienie zjawiska hipoksji.

Największy wpływ na pojawienie się niedotlenienia wywiera zmiana prędkości przepływu krwi wynikająca bezpośrednio z lokalnej wartości współczynnika perfuzji, który w modelu powiązany jest z termicznym uszkodzeniem tkanki.

Oprócz parametrów bezpośrednio związanych z termiką, istotną rolę odgrywają również fizjologiczne czynniki środowiskowe, takie jak pH oraz ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla P_{CO_2} . Oba te parametry wpływają na kształt krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny poprzez tzw. efekt Bohra, a dokładnie poprzez jej przesunięcie w prawo wraz ze spadkiem pH i wzrostem P_{CO_2} . Zmiany te prowadzą do zwiększenia ciśnienia parcjalnego tlenu, co może kompensować niedotlenienie wywołane zaburzeniami perfuzji. Efekt ten jest szczególnie wyraźny w przypadku spadku pH, dla którego odnotowano znacznie silniejsze oddziaływanie niż w przypadku wzrostu P_{CO_2} .

W przeprowadzonych symulacjach uwzględniono również zmienność parametrów krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny (P_{50} oraz n) w funkcji temperatury. Przeprowadzone symulacje wykazały, że na pojawienie się zjawiska hipoksji największy wpływ miała zmiana prędkości przepływu krwi. Spadek wartości perfuzji powodował jednocześnie obniżenie prędkości przepływu krwi. Z kolei zależność parametrów krzywej Hilla od temperatury powodowała wzrost ciśnienia wraz ze wzrostem temperatury. W sytuacjach takich jak w wariancie 3 (zmienne zarówno u_b , jak i parametry P_{50} oraz n) mogło to przeciwdziałać występowaniu hipoksji.

8. Analiza wrażliwości modelu dystrybucji tlenu

Analiza wrażliwości stanowi narzędzie matematyczne szeroko wykorzystywane w modelowaniu procesów biologicznych i fizjologicznych. Jej celem jest przede wszystkim uwzględnienie zmienności indywidualnej badanych obiektów, co pozwala na bardziej precyzyjne odwzorowanie rzeczywistych zjawisk.

Metoda ta znajduje szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach. Istnieje np. obszerna literatura dotycząca wykorzystania metod analizy wrażliwości w badaniach przepływu ciepła. Poza typowymi zastosowaniami, takimi jak określanie wpływu parametrów termofizycznych [184, 214] lub czasów opóźnień występujących w równaniach przepływu ciepła na pole temperatury [125], metody te znalazły zastosowanie w odwrotnych zadaniach identyfikacji parametrów termofizycznych tkanek [10] oraz w połączeniu z obrazowaniem w podczerwieni do wykrywania zmian chorobowych [156]. Znacznie rzadziej metody analizy wrażliwości zostały wykorzystane w obszarach związanych z modelowaniem dystrybucji tlenu, co niewątpliwie jest pewną luką badawczą. Można jedynie wskazać pojedyncze prace związane z próbami wykorzystania analizy wrażliwości w inżynierii tkankowej, np. do wyboru optymalnych właściwości tkanek przeznaczonych do przeszczepu [45], czy też w badaniach uwzględniających nieregularności mikrośrodowiska naczyniowego tkanki nowotworowej, które mogą wpływać na skuteczność procedur medycznych [197].

W bieżącym rozdziale zostanie przedstawiona analiza wrażliwości związana z modelem dystrybucji tlenu przedstawionym w poprzednim rozdziale (równania (7.8), (7.9) i (7.11)). Wykorzystano przy tym metodę bezpośrednią, w której odpowiednie równania są różniczkowane, w wyniku czego otrzymuje się tzw. funkcje wrażliwości [35, 124, 125, 127, 132], pozwalające na określenie wpływu poszczególnych parametrów modelu na rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu w walcu Krogha. Analiza została przeprowadzona dla stanu normotermii, czyli tkanki nie uszkodzonej termicznie, dla której wartość współczynnika perfuzji $w = w_0$.

8.1 Model matematyczny

Analiza wrażliwości została przeprowadzona dla siedmiu parametrów modelu dystrybucji tlenu, czyli: współczynnika Krogha K_t i zapotrzebowania na tlen M_0 (kierunek promieniowy, równanie (7.8)), współczynnika przenoszenia masy k_{mass} (kierunek promieniowy i osiowy, równanie (7.9)), zdolności przenoszenia tlenu przez krew κ_b i prędkości krwi w kapilarze u_b (kierunek osiowy), współczynnika Hilla n i ciśnienia tlenu odpowiadającego 50% wysyceniu hemoglobiny P_{50} (krzywa dysocjacji oksyhemoglobiny Hilla, równanie (7.11)). Ponadto, uwzględniono dwa parametry: rozpuszczalność tlenu w tkance α_t oraz współczynnik dyfuzji tlenu w tkance D_t , których iloczyn stanowi wartość współczynnika Krogha K_t (por. wzór (5.16)).

Oznaczając $p_s = K_t, M_0, k_{mass}, \kappa_b, u_b, n, P_{50}, \alpha_t, D_t$ (dla $s = 1, \dots, 9$), niezbędne funkcje wrażliwości przyjmują następującą postać [84]:

$$G_s = \frac{\partial S_{Hb}}{\partial p_s} \quad U_{bs} = \frac{\partial P_b}{\partial p_s} \quad U_{ts} = \frac{\partial P_t}{\partial p_s} \quad (8.1)$$

W celu wyznaczenia tych funkcji przeprowadzono różniczkowanie równań składających się na model dystrybucji tlenu względem parametru p_s . Różniczkując równanie (7.8):

$$\frac{\partial}{\partial p_s} \left[K_t \frac{1}{r} \frac{dP_t}{dr} + K_t \frac{d^2 P_t}{dr^2} \right] = \frac{\partial}{\partial p_s} [M_t(P_t)] \quad (8.2)$$

otrzymuje się:

$$\frac{\partial K_t}{\partial p_s} \frac{d^2 P_t}{dr^2} + K_t \frac{\partial}{\partial p_s} \left(\frac{d^2 P_t}{dr^2} \right) + \frac{1}{r} \frac{\partial K_t}{\partial p_s} \frac{dP_t}{dr} + \frac{1}{r} K_t \frac{\partial}{\partial p_s} \left(\frac{dP_t}{dr} \right) = \frac{\partial M_t(P_t)}{\partial p_s} \quad (8.3)$$

Następnie, po wykonaniu odpowiednich przekształceń oraz zastosowaniu podstawienia (por. równanie (7.8)):

$$\frac{d^2 P_t}{dr^2} = \frac{M_t(P_t)}{K_t} - \frac{1}{r} \frac{dP_t}{dr} \quad (8.4)$$

równanie przyjmuje postać:

$$K_t \frac{d^2}{dr^2} \left(\frac{\partial P_t}{\partial p_s} \right) + K_t \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(\frac{\partial P_t}{\partial p_s} \right) = \frac{\partial M_t(P_t)}{\partial p_s} - \frac{\partial K_t}{\partial p_s} \frac{M_t(P_t)}{K_t} \quad (8.5)$$

a ostatecznie, wykorzystując funkcje wrażliwości (8.1) można je zapisać jako:

$$K_t \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left[r \frac{dU_{ts}}{dr} \right] = \frac{\partial M_t}{\partial p_s} - \frac{\partial K_t}{\partial p_s} \frac{M_t}{K_t} \quad (8.6)$$

gdzie:

$$\frac{\partial M_t}{\partial p_s} = \frac{\frac{\partial M_0}{\partial p_s} P_{crit} P_t + \frac{\partial M_0}{\partial p_s} P_t^2 + M_0 P_{crit} U_{ts}}{(P_{crit} + P_t)^2} \quad (8.7)$$

W celu uzyskania odpowiedniej postaci warunku brzegowego dla $r = R_c$, należy zapisać go w postaci ($\mathbf{n}$ oznacza wektor normalny powierzchni):

$$j_t = -K_t \frac{dP_t}{dr} \mathbf{n} = \frac{k_{mass}}{2\pi R_c} (P_t - P_b) \quad (8.8)$$

Następnie, po różniczkowaniu względem parametru p_s , otrzymuje się:

$$-\frac{\partial K_t}{\partial p_s} \frac{dP_t}{dr} \mathbf{n} - K_t \frac{\partial}{\partial p_s} \left(\frac{dP_t}{dr} \right) \mathbf{n} = \frac{1}{2\pi R_c} \frac{\partial k}{\partial p_s} (P_t - P_b) + \frac{k_{mass}}{2\pi R_c} \left(\frac{\partial P_t}{\partial p_s} - \frac{\partial P_b}{\partial p_s} \right) \quad (8.9)$$

Po uporządkowaniu pochodnych oraz przyjmując, że:

$$J_{ts} = -\frac{\partial K_t}{\partial p_s} \frac{1}{K_t} j_t \quad (8.10)$$

Ostateczna postać warunku ma następującą formę:

$$J_{ts} = \frac{1}{2\pi R_c} (P_t - P_b) \left[\frac{\partial k_{mass}}{\partial p_s} - \frac{\partial K_t}{\partial p_s} \frac{1}{K_t} k_{mass} \right] + \frac{k_{mass}}{2\pi R_c} (U_{ts} - U_{bs}) \quad (8.11)$$

Z kolei warunek brzegowy dla $r = R_t$ ma postać:

$$\frac{dU_{ts}}{dr} = 0 \quad (8.12)$$

Różniczkując względem parametru p_s równanie dla kierunku osiowego (7.9):

$$\pi R_c^2 \frac{\partial}{\partial p_s} \left(u_b \kappa_b \frac{dS_{Hb}}{dz} \right) = \frac{\partial}{\partial p_s} (-k_{mass} P_b + k_{mass} P_t) \quad (8.13)$$

otrzymuje się:

$$\pi R_c^2 \left[\frac{\partial}{\partial p_s} (u_b \kappa_b) \frac{dS_{Hb}}{dz} + u_b \kappa_b \frac{\partial}{\partial p_s} \left(\frac{dS_{Hb}}{dz} \right) \right] = -\frac{\partial k_{mass}}{\partial p_s} (P_b - P_t) - k_{mass} \left(\frac{\partial P_b}{\partial p_s} - \frac{\partial P_t}{\partial p_s} \right) \quad (8.14)$$

lub z wykorzystaniem funkcji wrażliwości (8.1):

$$\pi R_c^2 \left[\left(\frac{\partial u_b}{\partial p_s} \kappa_b + u_b \frac{\partial \kappa_b}{\partial p_s} \right) \frac{dS_{Hb}}{dz} + u_b \kappa_b \frac{dG_s}{dz} \right] = -\frac{\partial k_{mass}}{\partial p_s} (P_b - P_t) - k_{mass} (U_{bs} - U_{ts}) \quad (8.15)$$

Ponieważ dodatkowo należy uwzględnić, że (równanie (7.9)):

$$\frac{dS_{Hb}}{dz} = -\frac{k_{mass}}{\pi R_c^2 u_b \kappa_b} (P_b - P_t) \quad (8.16)$$

więc ostatecznie uzyskuje się wyrażenie:

$$\frac{dG_s}{dz} = \frac{1}{\pi R_c^2 u_b \kappa_b} \left\{ \left[\frac{k_{mass}}{u_b \kappa_b} \left(\frac{\partial u_b}{\partial p_s} \kappa_b + u_b \frac{\partial \kappa_b}{\partial p_s} \right) - \frac{\partial k_{mass}}{\partial p_s} \right] (P_b - P_t) - k_{mass} (U_{bs} - U_{ts}) \right\} \quad (8.17)$$

Natomiast warunek początkowy dla $z = 0$ ma postać:

$$U_{bs} = 0 \quad (8.18)$$

Ostatnią zależnością niezbędną do przeprowadzenia analizy wrażliwości w podob-szarze kapilary oraz wyznaczenia funkcji U_{bs} jest zróżniczkowana postać odwrotnej krzywej Hilla (równanie (4.2)):

$$\frac{\partial P_b}{\partial p_s} = \frac{\partial P_{50}}{\partial p_s} \left(\frac{S_{Hb}}{1 - S_{Hb}} \right)^{\frac{1}{n}} + P_{50} \frac{\partial}{\partial p_s} \left[\left(\frac{S_{Hb}}{1 - S_{Hb}} \right)^{\frac{1}{n}} \right] \quad (8.19)$$

lub w postaci ostatecznej:

$$U_{bs} = \frac{\partial P_{50}}{\partial p_s} \left(\frac{S_{Hb}}{1 - S_{Hb}} \right)^{\frac{1}{n}} + P_{50} \left[\frac{1}{n} \left(\frac{S_{Hb}}{1 - S_{Hb}} \right)^{\frac{1}{n}-1} \frac{G_s}{(1 - S_{Hb})^2} - \frac{1}{n^2} \left(\frac{S_{Hb}}{1 - S_{Hb}} \right)^{\frac{1}{n}} \frac{\partial n}{\partial p_s} \ln \left(\frac{S_{Hb}}{1 - S_{Hb}} \right) \right] \quad (8.20)$$

Dla zachowania kompletności informacji, ostateczna postać zróżniczkowanej krzywej Hilla (7.11) przyjmuje następującą formę:

$$G_s = \frac{\partial S_{Hb}}{\partial p_s} = \frac{P_b^n P_{50}^n \frac{\partial n}{\partial p_s} (\ln P_b - \ln P_{50}) - n P_b^n P_{50}^{n-1} \frac{\partial P_{50}}{\partial p_s} + n P_b^{n-1} P_{50}^n U_{bs}}{(P_b^n + P_{50}^n)^2} \quad (8.21)$$

Podsumowując, w celu wyznaczenia funkcji wrażliwości względem jednego z parametrów modelu dystrybucji tlenu należy wykorzystać następujące zależności:

- model w kierunku promieniowym: (8.6), (8.7), (8.11) oraz (8.12),
- model w kierunku osiowym: (8.17) i (8.18),
- odwrotna krzywa dysocjacji oksyhemoglobiny: (8.20).

Znajomość funkcji wrażliwości umożliwia także określenie wpływu jednoczesnej zmiany kilku parametrów na ciśnienie parcjale tlenu, na podstawie zależności [125]:

$$\Delta P = \sqrt{\sum_{s=1}^{NofP} (U_s \Delta p_s)^2} \quad (8.22)$$

gdzie $NofP$ oznacza liczbę parametrów, dla których określana jest wartość Δp_s .

8.2 Metody rozwiązania

Do rozwiązania zadań analizy wrażliwości wykorzystano metodę strzałów, bardziej szczegółowo opisaną w podrozdziale 7.2, tym razem wykorzystując wariant stanowiący połączenie metody Rungego-Kutty czwartego rzędu (do rozwiązywania zagadnień początkowych IVP) z metodą Newtona (do oszacowania warunku początkowego). Za brzeg Γ_{shoot} przyjęto punkt $r = R_t$. Taka konfiguracja metody strzałów została wybrana ze względu na krótszy czas obliczeń, wynikający głównie z zastosowania pochodnych w metodzie Newtona [92].

Zagadnienie brzegowe można zapisać w bardziej ogólnej postaci (por. równania (7.8), (8.6), (8.7), (8.11) i (8.12)):

$$\begin{aligned} r \in \Omega_t : \quad & K_t \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(r \frac{dU_{ts}}{dr} \right) = Q_V \\ r = R_c : \quad & \frac{dU_{ts}}{dr} + b_1^* U_{ts} = b_2^* \\ r = R_t : \quad & \frac{dU_{ts}}{dr} = a^* \end{aligned} \quad (8.23)$$

W metodzie Newtona kolejne wartości α_{guess} wyznaczone są zgodnie z zależnością:

$$\alpha_{guess}^{i+1} = \alpha_{guess}^i - \frac{\phi_{res}(\alpha_{guess}^i)}{\phi'_{res}(\alpha_{guess}^i)} \quad (8.24)$$

w której ϕ_{res} oraz ϕ'_{res} oznaczają różnice sprawdzane na brzegu Γ_{target} w postaci:

$$\begin{aligned} \phi_{res}(R_c, \alpha_{guess}) &= U'_{ts}(R_c, \alpha_{guess}) + b_1^* U_{ts}(R_c, \alpha_{guess}) - b_2^* \\ \phi'_{res}(R_c, \alpha_{guess}) &= Z'(R_c, \alpha_{guess}) + b_1^* Z(R_c, \alpha_{guess}) \end{aligned} \quad (8.25)$$

gdzie:

$$Z = \frac{\partial U_{ts}}{\partial \alpha_{guess}} \quad Z' = \frac{\partial U'_{ts}}{\partial \alpha_{guess}} \quad Q'_V = \frac{\partial Q_V}{\partial \alpha_{guess}} \quad (8.26)$$

Ostatecznie rozwiązywane są jednocześnie dwa zagadnienia początkowe IVP: pierwsze wynika z zagadnienia brzegowego przedstawionego w postaci równania (8.23), natomiast drugie służy do wyznaczenia pochodnych funkcji U_{ts} względem zgadywanej wartości α_{guess} . Mają one postać:

$$\begin{aligned} K_t U''_{ts} + K_t \frac{1}{r} U'_{ts} &= Q_V & K_t Z'' + K_t \frac{1}{r} Z' &= Q'_V \\ U_{ts}(R_t) &= \alpha_{guess} & Z(R_t) &= 1 \\ U'_{ts}(R_t) &= a^* & Z'(R_t) &= 0 \end{aligned} \quad (8.27)$$

Funkcja wrażliwości G_s obliczana jest w podobny sposób, jak wartości saturacji S_{Hb} (por. równanie (7.27)):

$$G_{s,m+1} = G_{s,m} - \frac{h_z}{\pi R_c^2 u_b \kappa_b} \left\{ \left[\frac{k_{mass}}{u_b \kappa_b} \left(\frac{\partial u_b}{\partial p_s} \kappa_b + u_b \frac{\partial \kappa_b}{\partial p_s} \right) - \frac{\partial k_{mass}}{\partial p_s} \right] (P_{b,m} - P_{t,m}) - k_{mass} (U_{bs,m} - U_{ts,m}) \right\} \quad (8.28)$$

8.3 Wyniki obliczeń

W modelu dystrybucji tlenu wymagana jest znajomość ciśnienia parcjalego tlenu na wlocie kapilary $P_{b,inlet}$ (por. równanie (7.9)). W pracy rozpatrzono dwa przypadki tej wartości: 100 mmHg, odpowiadające warunkom fizjologicznym charakterystycznym dla zdrowej tkanki, oraz 50 mmHg, co odzwierciedla warunki występujące w tkankach patologicznych, takich jak nowotworowe [67, 195, 222]. Obliczenia numeryczne przeprowadzono w środowisku MATLAB R2024b, wykorzystując zestaw parametrów przedstawiony w tabeli 8.1.

Na rysunkach 8.1-8.3 zaprezentowano funkcje wrażliwości dla parametrów związanych z modelem dystrybucji tlenu dla kierunku promieniowego, tj. współczynnika Krogha K_t , zapotrzebowania na tlen M_0 oraz współczynnika przenoszenia masy k_{mass} . Dla wszystkich tych parametrów można zauważyć mniejsze wartości funkcji wrażliwości dla $P_{b,inlet} = 50$ mmHg. Punkty maksymalnych wartości funkcji przesunęły się w stronę kapilary, przy czym w przypadku M_0 zmiany te nastąpiły w kierunku strefy granicznej kapilara-tkanka. W przypadku K_t , zmiana wartości przy $r = R_c$ wynika z obecności tego parametru w warunku brzegowym (równanie (7.8)). Dodatkowo, dla obu wartości ciśnienia wlotowego $P_{b,inlet}$, położenie poziomu $U_1 = 0$ w przypadku K_t jest zbliżone.

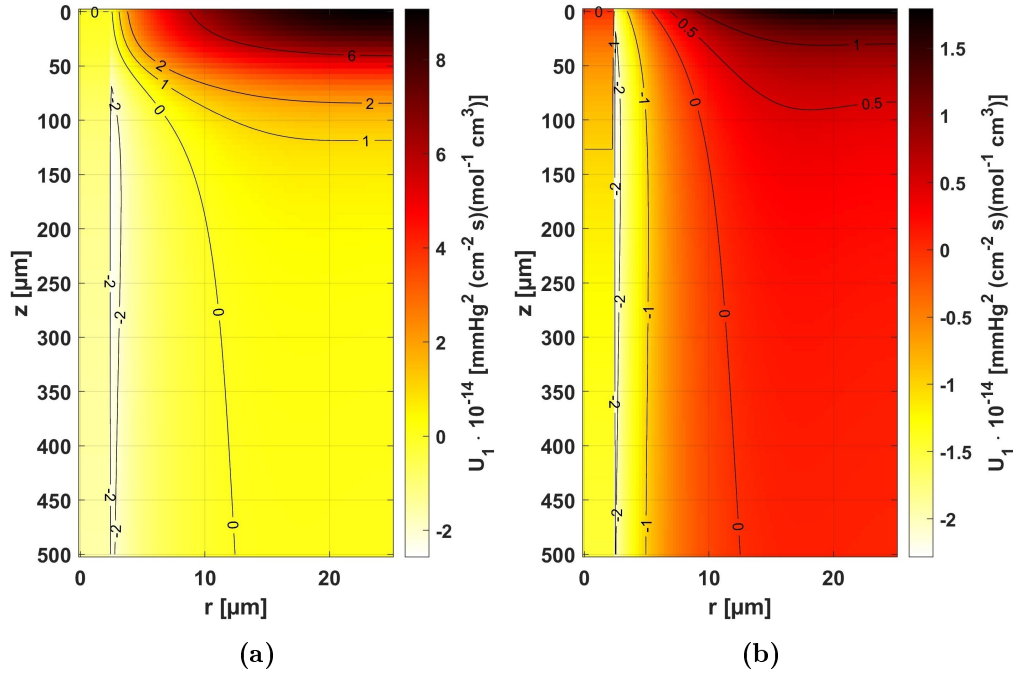
Współczynnik przenoszenia masy k_{mass} wykazuje istotne różnice w poziomach funkcji U_3 pomiędzy obszarem kapilary a tkanki, choć w obu przypadkach maksymalna wartość bezwzględna tej funkcji przypada na współrzędne $r = R_c$ i $z = 0$ (rys. 8.3). Zjawisko to można przypisać powiązaniu współczynnika k_{mass} z oporem wewnątrz-naczyniowym, którego wartość jest uzależniona od liczby Sherwooda (Sh), opisującej m.in. charakter przepływu krwi w kapilarze (por. rozdział 5).

Rysunki 8.4-8.5 prezentują funkcje wrażliwości dla parametrów związanych z krwią, czyli zdolnością transportu tlenu przez krew κ_b oraz prędkością przepływu krwi w kapilarze u_b . Rozkłady funkcji wrażliwości dla obu parametrów są do siebie zbliżone pod względem kształtu, choć oczywiście różnią się wartościami. Dla przypadku $P_{b,inlet} = 100$ mmHg maksymalne wartości funkcji wrażliwości występują w początkowej części kapilary i tkanki, podczas gdy przy obniżonym $P_{b,inlet}$ obserwuje się przesunięcie maksymalnych wartości w kierunku wylotu kapilary. Taka zmiana wskazuje na znaczenie

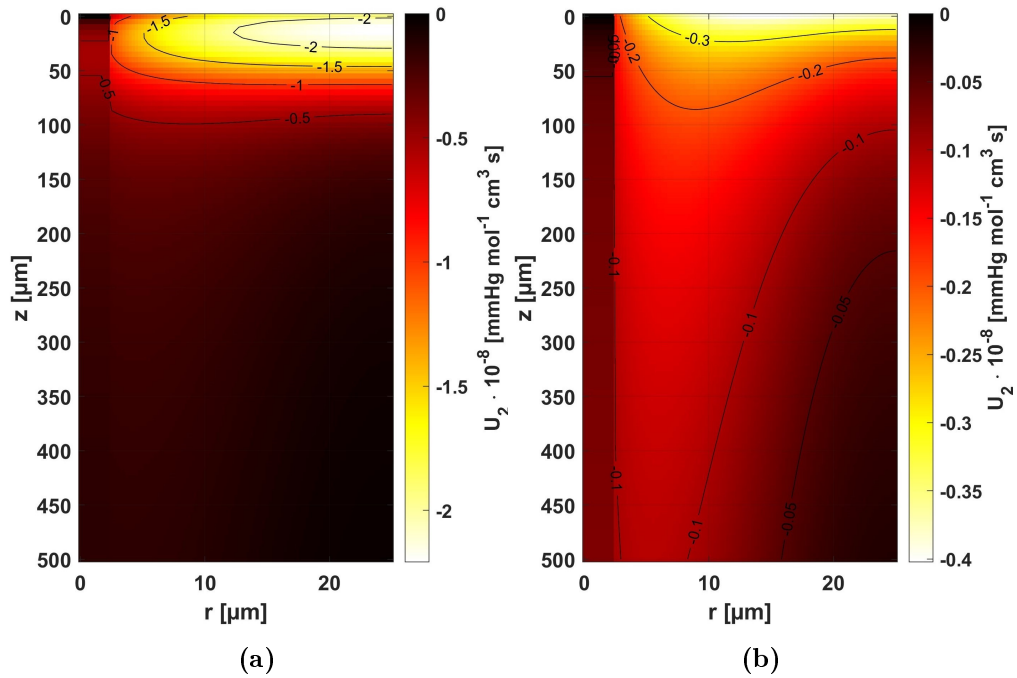
obu parametrów w procesie transportu krwi przez kapilarę, zwłaszcza w nietypowych warunkach tkankowych. Należy również przypomnieć, że parametr u_b jest powiązany z modelem wymiany ciepła w tkance, ponieważ jego wartość zależy od przyjętego współczynnika perfuzji (równanie (7.10)).

Tab. 8.1: Wartości parametrów przyjętych w obliczeniach

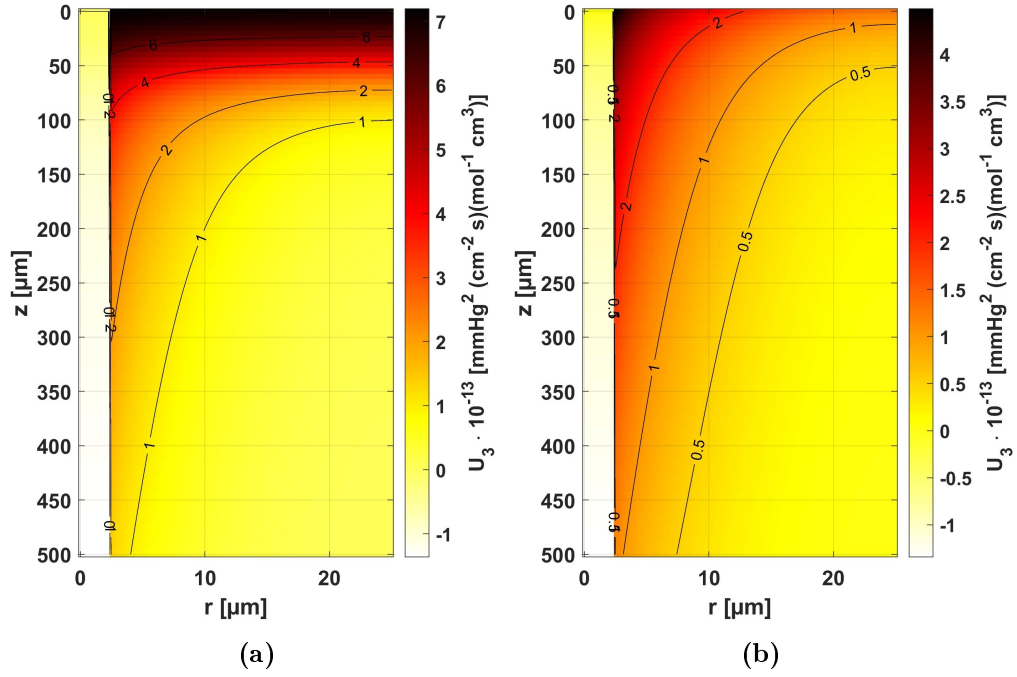
Parametr	Jednostka	Wartość
tkanka		
K_t	$[(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1})(\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})]$	$4.1964 \cdot 10^{-14}$
α_t	$[\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1}]$	$1.3393 \cdot 10^{-9}$
D_t	$[\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}]$	$3.1330 \cdot 10^{-5}$
M_0	$[\text{mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}]$	$2.9762 \cdot 10^{-7}$
P_{crit}	$[\text{mmHg}]$	1
kapilara		
u_b	$[\text{cm s}^{-1}]$	0.205
κ_b	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$8.9286 \cdot 10^{-6}$
P_{50}	$[\text{mmHg}]$	27
n		2.57
warunki brzegowe		
k_{mass}	$[(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1})(\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})]$	$2.79 \cdot 10^{-13}$
$P_{b,inlet}$	$[\text{mmHg}]$	100 oraz 50
geometria		
R_c	$[\mu\text{m}]$	2.5
R_t	$[\mu\text{m}]$	25
L_t	$[\mu\text{m}]$	500
dyskretyzacja		
n_r		100
n_z		100



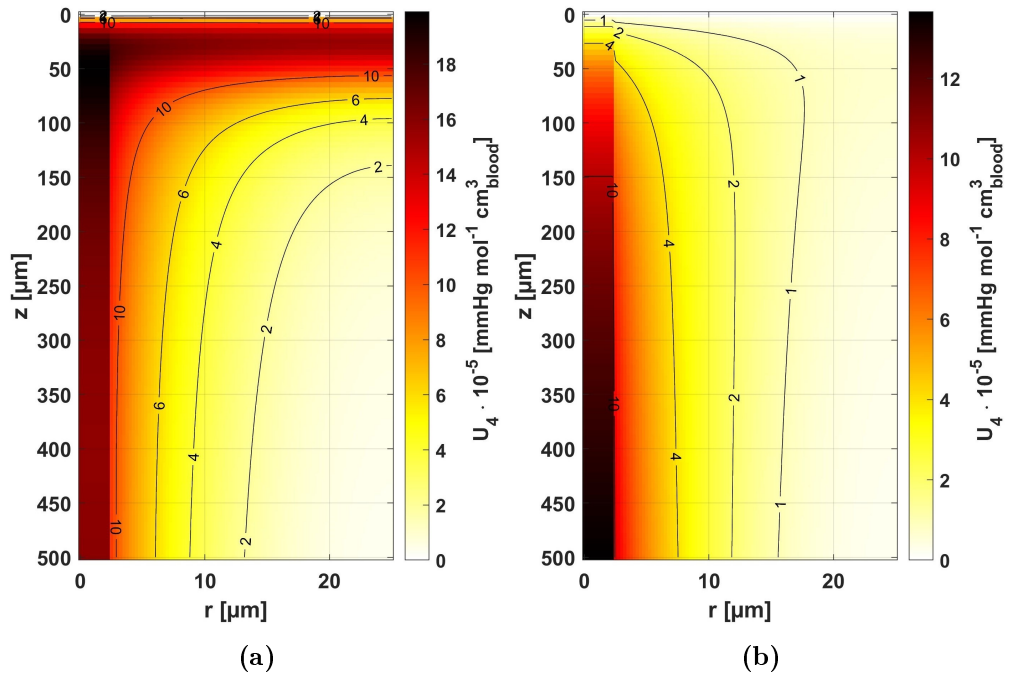
Rys. 8.1: Funkcja wrażliwości współczynnika Krogha K_t dla $P_{b,inlet} = 100$ mmHg (a) oraz $P_{b,inlet} = 50$ mmHg (b)



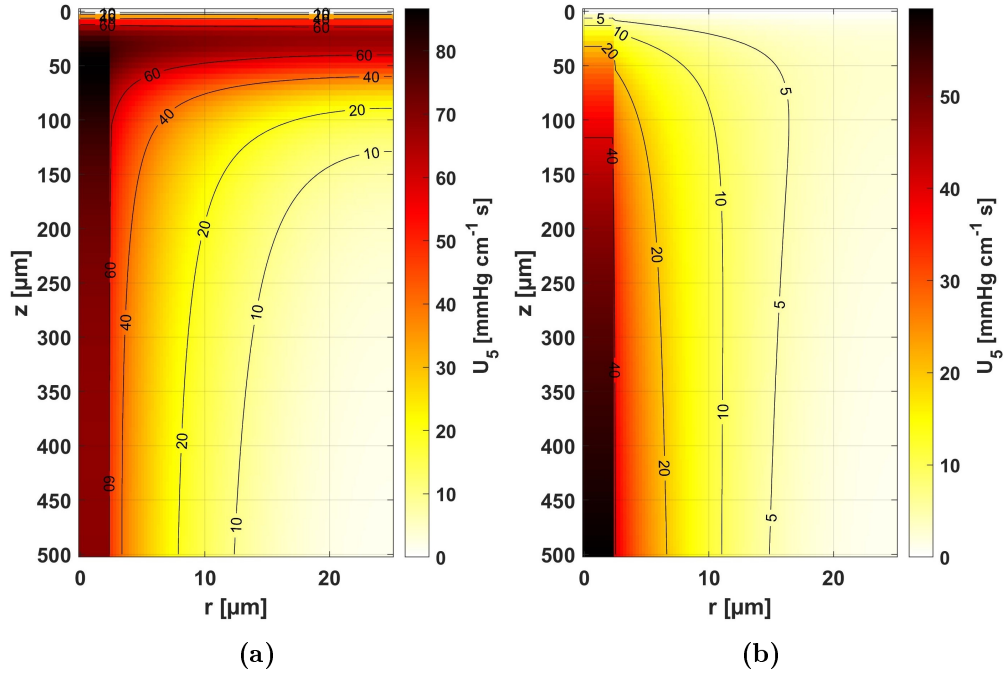
Rys. 8.2: Funkcja wrażliwości zapotrzebowania na tlen M_0 dla $P_{b,inlet} = 100$ mmHg (a) oraz $P_{b,inlet} = 50$ mmHg (b)



Rys. 8.3: Funkcja wrażliwości współczynnika przenoszenia masy k_{mass} dla $P_{b,inlet} = 100$ mmHg (a) oraz $P_{b,inlet} = 50$ mmHg (b)



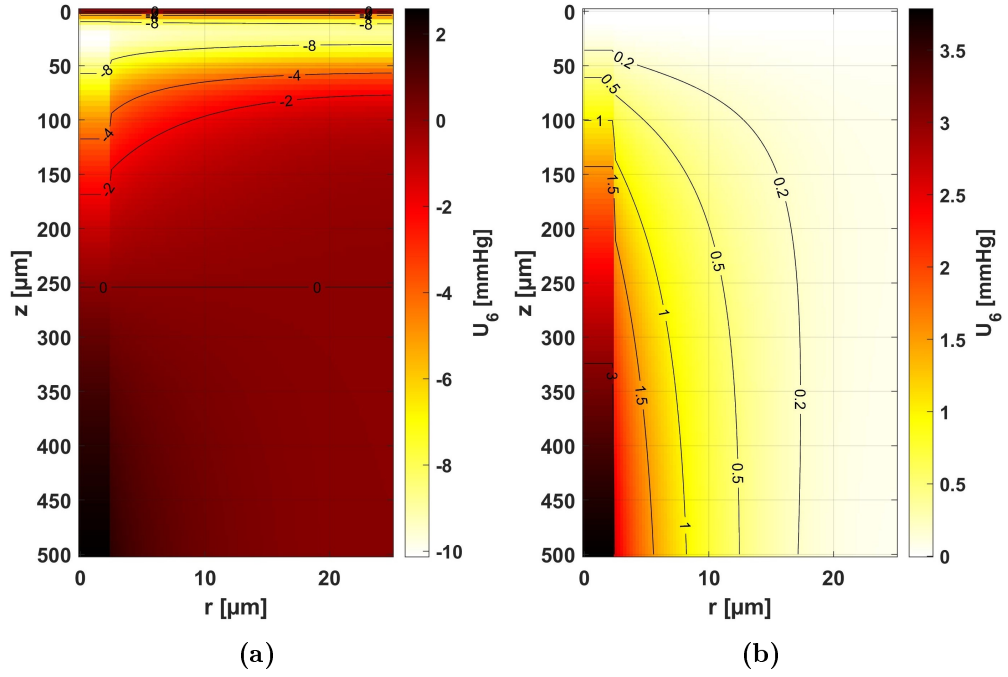
Rys. 8.4: Funkcja wrażliwości zdolności transportu tlenu przez krew κ_b dla $P_{b,inlet} = 100$ mmHg (a) oraz $P_{b,inlet} = 50$ mmHg (b)



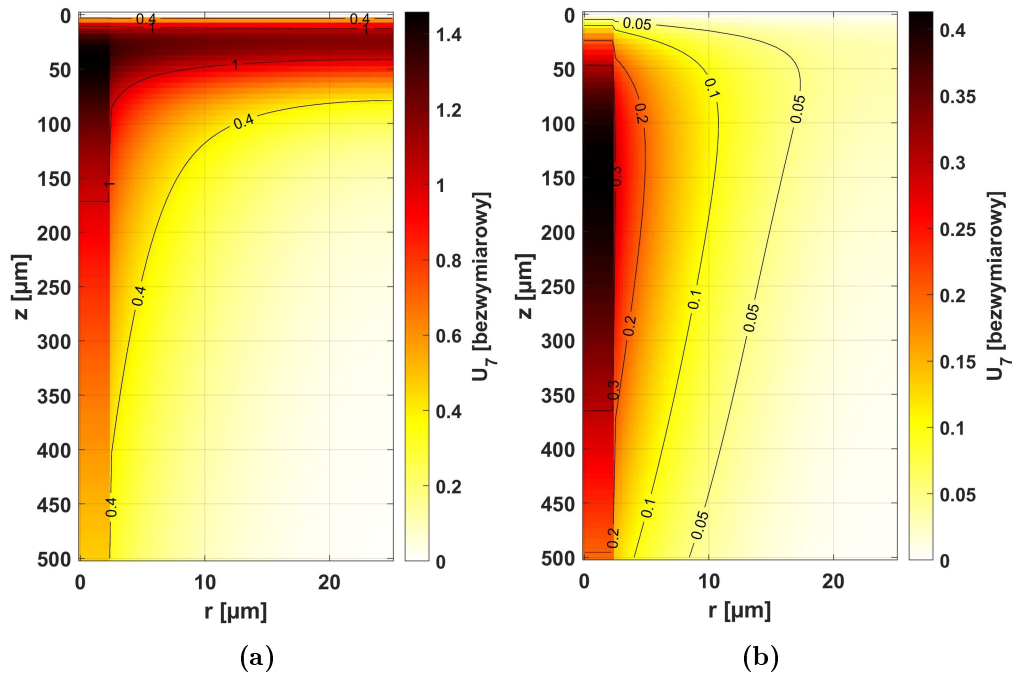
Rys. 8.5: Funkcja wrażliwości prędkości przepływu krwi w kapilarze u_b dla $P_{b,inlet} = 100$ mmHg (a) oraz $P_{b,inlet} = 50$ mmHg (b)

Funkcje wrażliwości parametrów związanych z krzywą dysocjacji oksyhemoglobiny dla modelu Hilla zostały przedstawione na rysunkach 8.6-8.7. Analiza funkcji wrażliwości pokazuje, że obniżenie ciśnienia $P_{b,inlet}$ skutkuje przesunięciem punktu maksymalnej wartości bezwzględnej funkcji wrażliwości dla współczynnika Hilla n w kierunku $z = L_t$, natomiast w przypadku ciśnienia P_{50} przesunięcie to występuje w pobliżu $z = L_t/2$. Wyraźnie widać, że dla ciśnienia wlotowego $P_{b,inlet} = 50$ mmHg obszary, w których wartości funkcji zbliżają się do zera, są stosunkowo rozległe, a skok wartości przy $r = R_c$ jest znaczny. W przypadku $P_{b,inlet} = 100$ mmHg zmiana wartości funkcji U_6 z ujemnych na dodatnie zachodzi dokładnie w połowie długości kapilary.

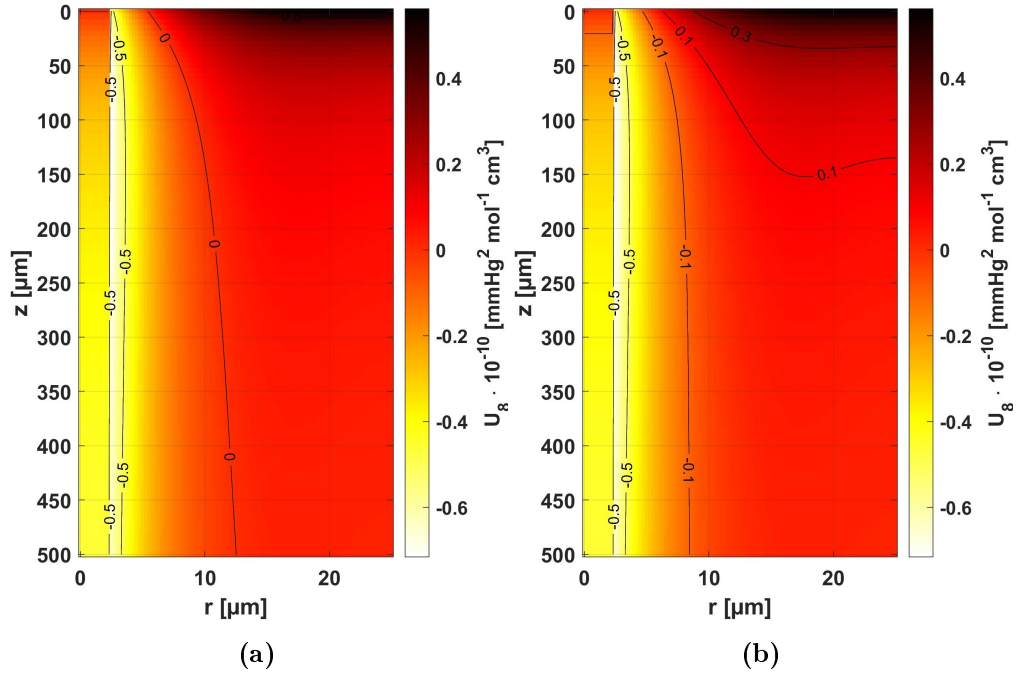
W ramach analizy określono również funkcje wrażliwości dla rozpuszczalności tlenu w tkance α_t (rys. 8.8) oraz współczynnika dyfuzji tlenu w tkance D_t (rys. 8.9). Ich rozkłady w obu przypadkach wykazują bardzo podobny kształt jak funkcja U_1 (rys. 8.1), różniąc się jedynie wartościami. Wartość funkcji wrażliwości dla α_t wynosi rzędu 10^{10} , natomiast dla D_t rzędu 10^5 , co jest znacznie niższą wartością w porównaniu do funkcji wrażliwości U_1 , która osiąga rząd wielkości 10^{14} .



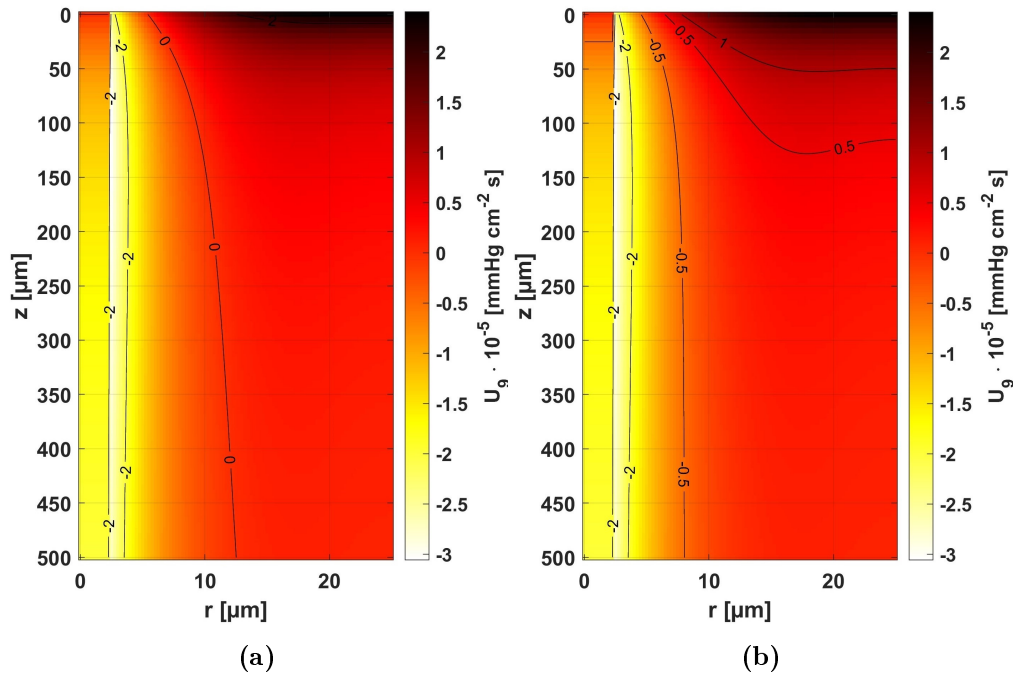
Rys. 8.6: Funkcja wrażliwości współczynnika Hilla n dla $P_{b,inlet} = 100$ mmHg (a) oraz $P_{b,inlet} = 50$ mmHg (b)



Rys. 8.7: Funkcja wrażliwości ciśnienia tlenu odpowiadającego 50% nasycenia hemoglobiny P_{50} dla $P_{b,inlet} = 100$ mmHg (a) oraz $P_{b,inlet} = 50$ mmHg (b)



Rys. 8.8: Funkcja wrażliwości rozpuszczalności tlenu w tkance α_t dla $P_{b,inlet} = 100$ mmHg (a) oraz $P_{b,inlet} = 50$ mmHg (b)



Rys. 8.9: Funkcja wrażliwości współczynnika dyfuzji tlenu w tkance D_t dla $P_{b,inlet} = 100$ mmHg (a) oraz $P_{b,inlet} = 50$ mmHg (b)

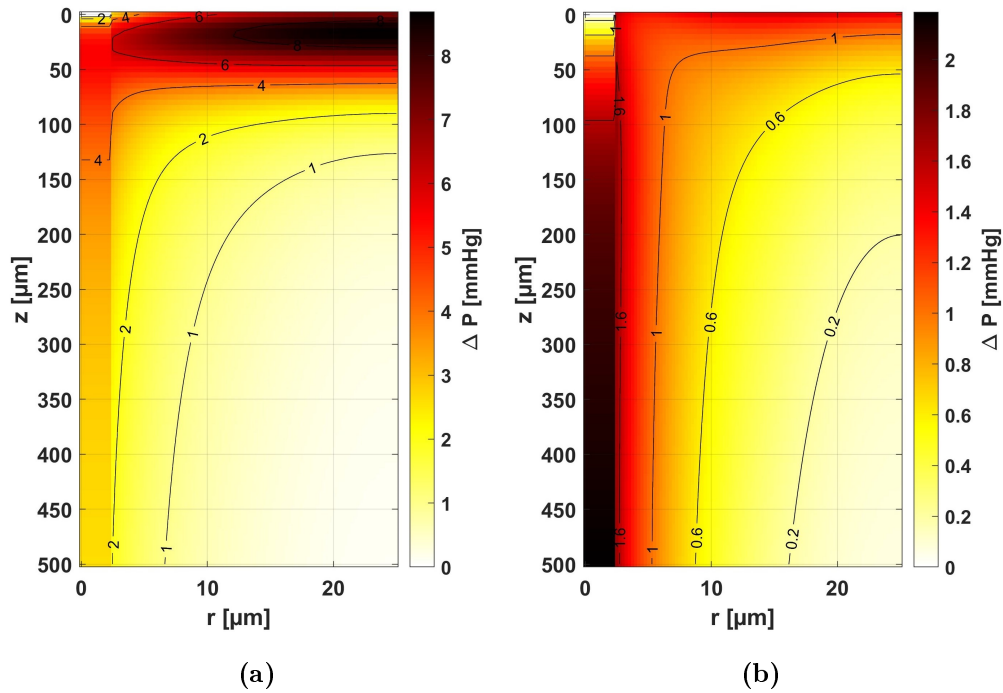
Tabela 8.2 przedstawia wartości funkcji wrażliwości pomnożone przez $\Delta p_s = p_s \cdot 10\%$ w punktach, w których osiągają one swoje maksymalne wartości. Wartości w wierszu „Wszystkie parametry” uzyskano na podstawie równania (8.22) i odnoszą się do jednoczesnej zmiany siedmiu podstawowych parametrów ($NofP = 7$): K_t , M_0 , k_{mass} , u_b , κ_b , n , P_{50} , bez uwzględnienia α_t oraz D_t . Rysunek 8.10 ilustruje wyniki związane z równoczesną zmianą wszystkich analizowanych parametrów (równanie (8.22)). Warto podkreślić, że zmiany wynikające z działania funkcji wrażliwości dla poszczególnych parametrów są niewielkie. Głównym powodem są warunki przyjęte do analizy, obejmujące normotermię, stan przed uszkodzeniem termicznym oraz stosunkowo wysoką prędkość przepływu krwi w kapilarze. Wiadomo, że w takich okolicznościach ciśnienie parcjalne tlenu na wylocie z kapilary wynosi około 30 mmHg [134], nawet w sytuacjach, gdy parametry zostają zakłócone przez różnorodne czynniki, aby utrzymać prawidłowe procesy życiowe.

Tab. 8.2: Wzrost ciśnienia parcjalnego tlenu wyrażony przez pomnożenie funkcji wrażliwości przez $\Delta p_s = p_s \cdot 10\%$ dla punktów, w których przyrosty są maksymalne

Parametr	$P_{b,inlet} = 100 \text{ mmHg}$			$P_{b,inlet} = 50 \text{ mmHg}$		
	$U_s \cdot \Delta p_s$ [mmHg]	r [μm]	z [μm]	$U_s \cdot \Delta p_s$ [mmHg]	r [μm]	z [μm]
K_t	3.8086	25	0	-0.9587	2.5	115
M_0	-6.5718	25	15	-1.1972	14	0
k_{mass}	2.0083	2.5	0	1.2516	2.5	0
u_b	1.7771	1.25	50	1.2201	1.25	500
κ_b	1.7771	1.25	50	1.2201	1.25	500
n	-2.6057	1.25	25	0.9736	1.25	500
P_{50}	3.9371	1.25	40	1.1161	1.25	145
α_t	3.8089	25	0	-0.9587	2.5	115
D_t	3.8089	25	0	-0.9587	2.5	115
Wszystkie parametry	8.6856	25	15	2.1871	1.25	500

Wyniki przedstawione w tabeli 8.2 wskazują, że dla obniżonego ciśnienia $P_{b,inlet} = 50 \text{ mmHg}$ wartości bezwzględnych przyrostów dla poszczególnych parametrów są porównywalne. Jedynie w przypadku współczynnika przenoszenia masy k_{mass} punkt maksymalnej wartości pozostaje w tym samym miejscu, co dla $P_{b,inlet} = 100 \text{ mmHg}$ ($r = R_c$, $z = 0$). W przypadku pozostałych parametrów odnotowano przesunięcie tego punktu w kierunku wnętrza kapilary, a dla niektórych parametrów, np. K_t i n , zmiana ta była

związana również ze zmianą znaku przyrostu. Dla większości analizowanych parametrów wartości przyrostów mieszczą się w zakresie od 1 do 2 mmHg, co, jak wcześniej wspomniano, jest wynikiem przeprowadzania analizy w warunkach normotermicznych. Jedynie dla $P_{b,inlet} = 100$ mmHg można zaobserwować większe wartości przyrostów w przypadku parametrów związanych z modelem kierunku promieniowego (K_t , M_0) oraz modelem krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny Hilla. Należy również podkreślić, że dla obu rozważanych wartości $P_{b,inlet}$ maksymalne przyrosty funkcji wrażliwości są niemal identyczne dla wszystkich trzech parametrów K_t , α_t , D_t i występują w tych samych punktach (tabela 8.2).



Rys. 8.10: Rozkład zmian ciśnienia parcjalnego tlenu dla jednoczesnej zmiany siedmiu rozważanych parametrów (równanie (8.22), $\Delta p_s = p_s \cdot 10\%$, dla $P_{b,inlet} = 100$ mmHg (a) oraz $P_{b,inlet} = 50$ mmHg (b))

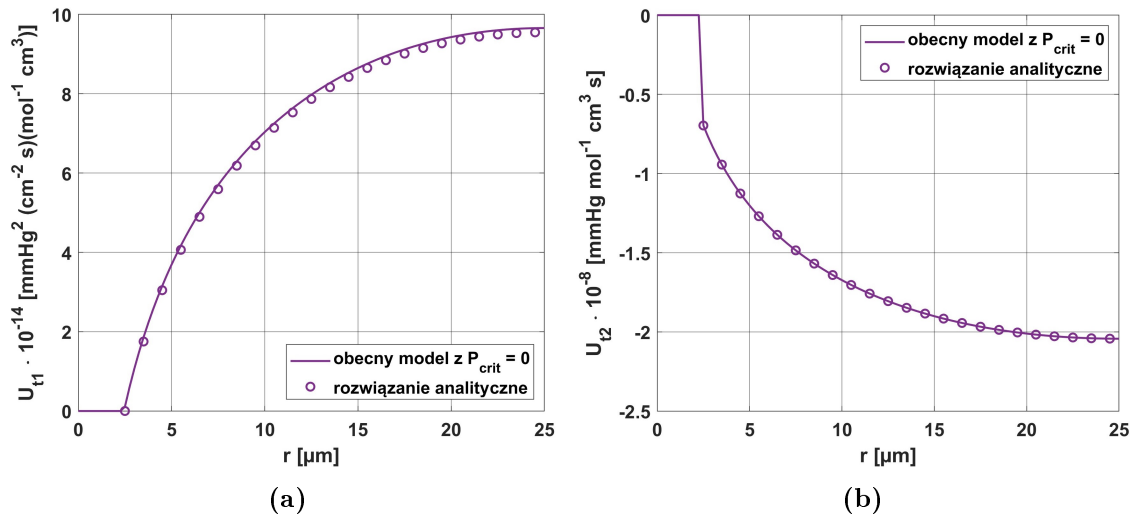
Dla jednoczesnej zmiany siedmiu ($NofP = 7$) parametrów o 10% ich wartości początkowej wyniki wskazują, że przy $P_{b,inlet} = 100$ mmHg ciśnienie parcjalne tlenu może wzrosnąć o ponad 8 mmHg w obszarze tkanki oraz o ponad 5 mmHg w kapilarze. Uzyskane wartości są wyraźnie wyższe w porównaniu do wyników przedstawionych w tabeli 8.2 dla zmiany pojedynczych parametrów.

8.4 Weryfikacja

Weryfikację związaną z modelami przepływu ciepła oraz dystrybucją tlenu przedstawiono już wcześniej w podrozdziale (7.4). Ponieważ wykorzystywany model jest dokładnie taki sam, nie będzie ona tutaj powtórzona. Pokazane zostaną jedynie wyniki weryfikacji obliczeń związane z analizą wrażliwości. Dla parametrów K_t i M_0 przeprowadzono weryfikację poprawności otrzymanych funkcji wrażliwości, posługując się rozwiązaniem analitycznym, które zostało uzyskane w wyniku różniczkowania równania (7.33) względem p_s ($P_{crit} = 0$):

$$U_{ts}(r) = U_{bs} + \frac{1}{2K_t^2} \left(K_t \frac{\partial M_0}{\partial p_s} - M_0 \frac{\partial K_t}{\partial p_s} \right) \left[\frac{1}{2}(r^2 - R_c^2) - R_t^2 \ln \frac{r}{R_c} \right] + \frac{\pi}{k_{mass}} (R_c^2 - R_t^2) \frac{\partial M_0}{\partial p_s} \quad (8.29)$$

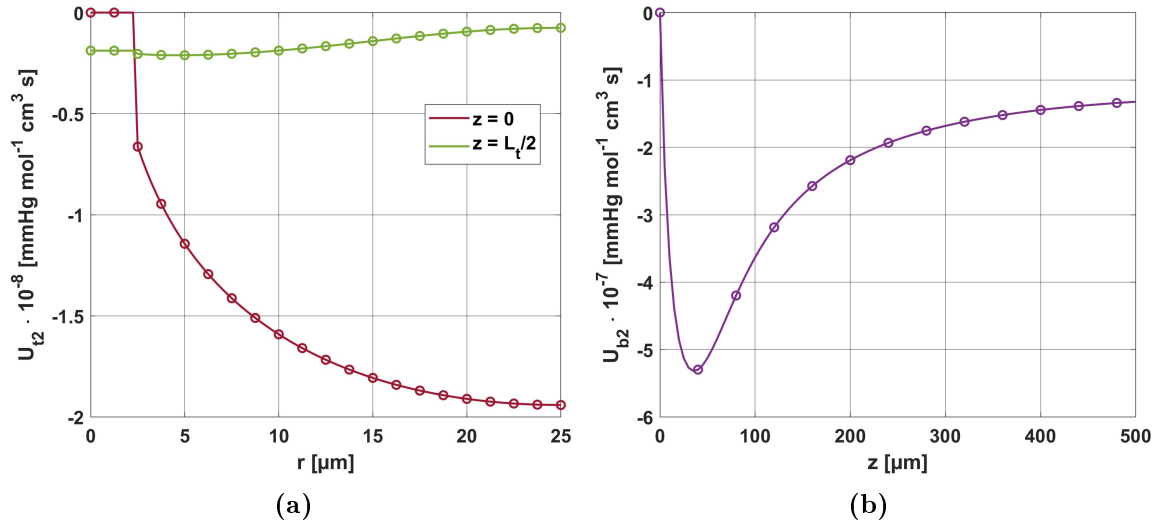
Porównanie wyników analizy wrażliwości dla tych dwóch parametrów przedstawiono na rysunku 8.11. Z analizy wyników wynika, że rozwiązanie numeryczne, uzyskane przy użyciu metody strażów, wykazuje bardzo dobrą zgodność z rozwiązaniem analitycznym.



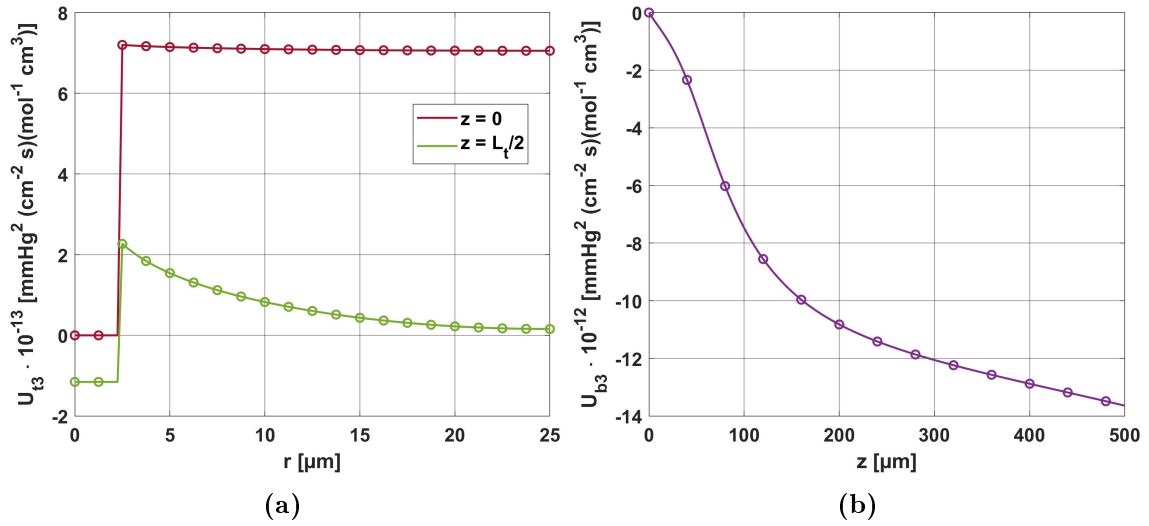
Rys. 8.11: Porównanie wyników analizy wrażliwości dla parametrów K_t (a) i M_0 (b) przy użyciu rozwiązania analitycznego ($z = 0$, $P_{b,inlet} = 100$ mmHg)

Co więcej, wyniki uzyskane z analizy wrażliwości dla parametrów p_s zostały porównane z wartościami uzyskanymi na podstawie ilorazów różnicowych, które uwzględniają przyrosty parametrów w modelu. Rysunki 8.12-8.15 przedstawiają wyniki dla czterech wybranych parametrów, zapotrzebowania na tlen M_0 , współczynnika przeno-

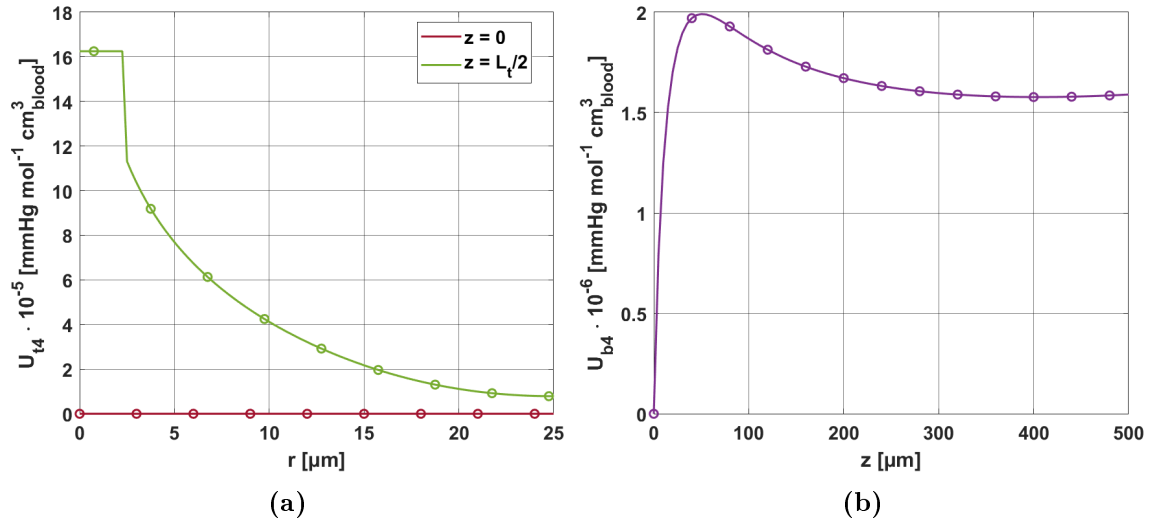
szenia masy k_{mass} , zdolności przenoszenia tlenu przez krew κ_b , współczynnika Hilla n , dla kierunku promieniowego i osiowego.



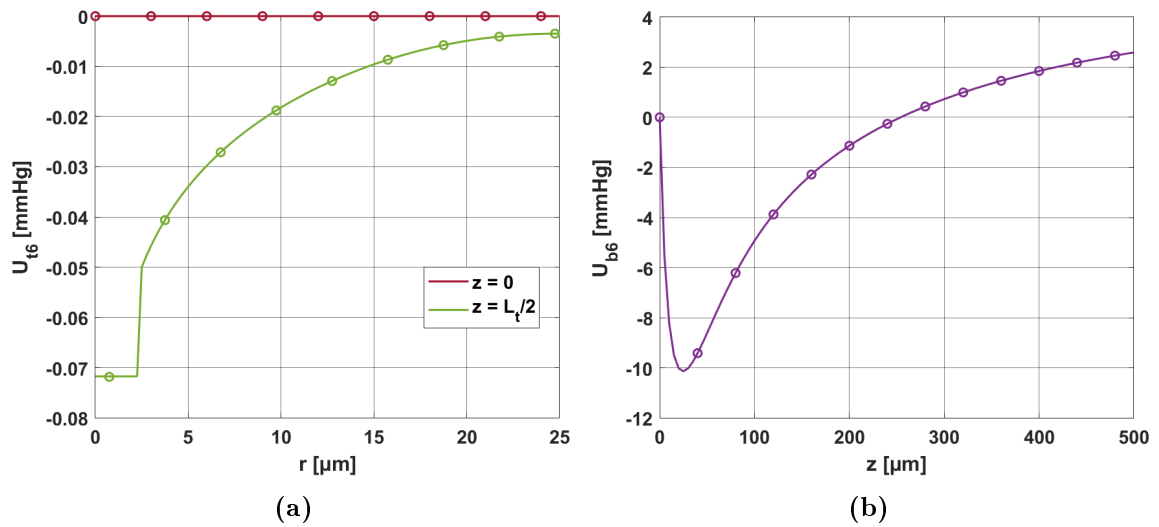
Rys. 8.12: Porównanie funkcji wrażliwości zapotrzebowania na tlen M_0 uzyskanych z obecnego modelu z obliczeniami opartymi na ilorazach różnicowych (symbole)



Rys. 8.13: Porównanie funkcji wrażliwości współczynnika transferu masy k_{mass} uzyskanych z obecnego modelu z obliczeniami opartymi na ilorazach różnicowych (symbole)



Rys. 8.14: Porównanie funkcji wrażliwości zdolności przenoszenia tlenu przez krew κ_b uzyskanych z obecnego modelu z obliczeniami opartymi na ilorazach różnicowych (symbole)



Rys. 8.15: Porównanie funkcji wrażliwości współczynnika Hilla n uzyskanych z obecnego modelu z obliczeniami opartymi na ilorazach różnicowych (symbole)

Wszystkie uzyskane wyniki charakteryzują się bardzo niskim błędem względnym, mieszczącym się w przedziale od 0.01% do 0.02% (tab. 8.3), co świadczy o wysokiej precyzji metod zastosowanych w obliczeniach oraz o skuteczności wybranych algorytmów numerycznych. Należy zauważyć, że mimo złożoności równań przedstawionych na początku rozdziału, dla poszczególnych parametrów niektóre pochodne cząstkowe

przyjmują wartość zero. To uproszczenie, wynikające z charakterystyki modelu, niewątpliwie przyczyniło się do osiągnięcia tak wysokiej dokładności wyników uzyskanych z zastosowaną metodą strzałów.

Tab. 8.3: Błędy względne dla analizowanych parametrów

Parametr	Błąd względny [%]
K_t	0.0195
M_0	0.0185
k_{mass}	0.0167
u_b	0.0155
κ_b	0.0162
n	0.0135
P_{50}	0.0148
α_t	0.0211
D_t	0.0211

8.5 Podsumowanie

Rozdział niniejszej pracy poświęcono analizie wrażliwości parametrów modelu dystrybucji tlenu, opartego na koncepcji cylindra Krogha. W ramach badań określono zarówno funkcje wrażliwości dla poszczególnych parametrów, jak i zmiany ciśnienia parcjalnego tlenu wynikające z jednoczesnej modyfikacji siedmiu rozpatrywanych parametrów o 10%. Uzyskane wyniki wskazują, że zmiany te mogą osiągać wartości przekraczające 8 mmHg. Należy jednak podkreślić, że w przypadku postępujących procesów patologicznych, takich jak uszkodzenia termiczne czy rozwój nowotworów, zmiany parametrów mogą być większe, co może prowadzić do większych zmian ciśnienia parcjalnego tlenu w mikrośrodkowisku tkankowym.

Parametrem mogącym ulegać znacznym wahaniom jest $P_{b,inlet}$. W przypadku guzów nowotworowych często obserwuje się nieregularną architekturę naczyń kapilarnych, obejmującą struktury o nietypowych kształtach, takie jak kuliste rozszerzenia (ang. *bulbs*) oraz ślepo zakończone odgałęzienia. Te nieprawidłowości prowadzą do lokalnych deficytów tlenu, skutkując powstawaniem obszarów hipoksji, co ma istotne implikacje dla skuteczności terapii związanych z obecnością tlenu w organizmie [55, 222].

Aby uwzględnić te aspekty, przyjęto dwie wartości ciśnienia na wlocie do kapilary: standardowego ciśnienia fizjologicznego ($P_{b,inlet} = 100$ mmHg) oraz obniżonego ($P_{b,inlet} = 50$ mmHg). Porównanie uzyskanych wyników pokazało różnice zarówno

w kształcie rozkładów funkcji wrażliwości, jak i w wartościach przyrostów ciśnienia parcjalnego tlenu wynikających ze zmiany parametrów.

Podsumowując, analiza wrażliwości jest dość wygodną metodą wykorzystywaną w badaniach procesów biologicznych, szczególnie w kontekście układów wykazujących indywidualną zmienność. Jej zastosowanie w modelowaniu dystrybucji tlenu pozwala na identyfikację najbardziej wpływowych parametrów oraz ocenę potencjalnych skutków zmian fizjologicznych.

9. Analiza dystrybucji tlenu z uwzględnieniem czynników przeciwdziałających hipoksji

Hipoksja, czyli stan niedotlenienia tkanek, stanowi poważne zagrożenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych. Ciśnienie parcjale tlenu P_{O_2} wykazuje znaczne zróżnicowanie pomiędzy tkankami. W górnych drogach oddechowych wynosi około $104 \div 108$ mmHg, w mózgu $30 \div 48$ mmHg, a w wątrobie 55.5 ± 21.3 mmHg. Zmniejszenie dostępności tlenu poniżej wartości fizjologicznych, mimo zachowanej perfuzji, prowadzi do zaburzenia równowagi między zapotrzebowaniem a zużyciem tlenu, co skutkuje hipoksją. W skrajnych przypadkach, gdy dochodzi do całkowitego odcięcia dostaw tlenu, mówimy o anoksji [14, 152].

Hipoksja może mieć różne podłoże, w zależności od czynnika inicjującego i mechanizmu upośledzenia transportu lub wykorzystania tlenu. Stan ten towarzyszy licznym procesom fizjologicznym i patofizjologicznym, w tym chorobom naczyniowym (np. miażdżycy, udarom mózgu), przewlekłym zapaleniom czy nowotworom. Niedotlenienie może prowadzić do ostrego lub przewlekłego niedokrwienia, wywołując wtórne uszkodzenia tkanek, krwotoki, zaburzenia przewodzenia impulsów nerwowych, a nawet niewydolność wielonarządową [14]. Już we wczesnych etapach hipoksji mogą występować objawy kliniczne, takie jak sinica, zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie, duszność czy sztywność mięśni, będące wynikiem dysfunkcji komórek i tkanek wrażliwych na niedotlenienie [20].

Niniejszy rozdział stanowi uzupełnienie dotychczasowych rozważań na temat modelowania transportu tlenu w mikrokrażeniu poprzez analizę wybranych czynników, których rola w przeciwdziałaniu hipoksji jest istotna, choć wciąż podlega dyskusji. Skupia się na dwóch kluczowych aspektach: wpływie mioglobiny na dyfuzję i magazynowanie tlenu w tkankach oraz potencjalnych konsekwencjach zjawiska grupowania mitochondriów (tzw. *mitochondria clustering*) na efektywność zaopatrzenia tlenowego.

9.1 Wpływ mioglobiny

Mioglobina (Mb) to monomeryczne białko obecne w cytoplazmie komórek mięśniowych, strukturalnie podobne do podjednostki β -hemoglobiny, zdolne do odwracalnego wiązania tlenu. Odgrywa ważną rolę w transporcie i buforowaniu tlenu w mięśniach szkieletowych oraz sercu, zwłaszcza w warunkach intensywnego metabolizmu, ograniczonej dostępności tlenu i niedotlenienia [102, 208]. Mechanizm ten określany jest jako ułatwiona dyfuzja tlenu z udziałem mioglobiny (ang. *myoglobin-facilitated oxygen diffusion*).

Badania modelowe wykazały, że strumień tlenu w roztworach zawierających mioglobinę jest wyższy niż w roztworach bez białek wiążących tlen i pozostaje względnie stały w szerokim zakresie ciśnień parcjalnych ($20 \div 700$ mmHg). Wskazuje to, że gradient oksymoglobiny jest warunkiem koniecznym ułatwionej dyfuzji, a cząsteczką dyfundującą jest właśnie oksymoglobina. Główne funkcje mioglobiny obejmują [87, 208]:

- Ułatwianie dyfuzji tlenu – mioglobina, wiążąc tlen, tworzy formę oksymoglobiny, która przemieszcza się w kierunku mitochondriów, wspomagając dyfuzję tlenu wewnątrz komórki. W mitochondriach tlen uczestniczy w fosforylacji oksydacyjnej i produkcji ATP. W obszarach o niskim ciśnieniu parcjальnym zwiększa efektywną rozpuszczalność tlenu w cytoplazmie, wspomagając jego transport i dyfuzję.
- Magazynowanie tlenu – oksymoglobina pełni rolę tymczasowego magazynu tlenu, co pozwala komórkom mięśniowym przetrwać krótkotrwałe okresy niedotlenienia, np. w czasie skurczu mięśni, gdy przepływ krwi może być ograniczony.

W modelowaniu matematycznym transportu tlenu w tkance otaczającej kapilarę, wpływ mioglobiny jest uwzględniany poprzez wprowadzenie dodatkowego członu do równania dyfuzji Ficka, opisującego wspomagany dyfuzyjnie transport tlenu przez oksymoglobinę. Wyjściowe równanie dla radialnego transportu tlenu w tkance (por. wzór (5.15)), z uwzględnieniem nasycenia mioglobiny tlenem i zużycia tlenu przez komórki, przyjmuje postać:

$$K_t \left[\frac{1}{r} \frac{dP_t}{dr} + \frac{d^2 P_t}{dr^2} \right] + c_{Mb} D_{Mb} \left[\frac{1}{r} \frac{dS_{Mb}}{dr} + \frac{d^2 S_{Mb}}{dr^2} \right] = \frac{M_0 P_t}{P_{crit} + P_t} \quad (9.1)$$

gdzie K_t [$(\text{cm}^2 \text{s}^{-1})(\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})$] to współczynnik Krogha, c_{Mb} [mol cm^{-3}] to stężenie mioglobiny, a D_{Mb} [$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$] to współczynnik dyfuzji mioglobiny.

Nasycenie mioglobiny tlenem (S_{Mb}) jest opisywane przez nieliniową funkcję zależną od lokalnego ciśnienia parcjального tlenu P_t , zgodnie z równaniem dysocjacji oksymoglobiny (4.14), charakteryzującym się powinowactwem mioglobiny do tlenu wyrażonym

przez $P_{50,Mb}$. W konsekwencji, pierwsza i druga pochodna nasycenia mioglobiny względem promienia mogą być wyrażone jako:

$$\frac{dS_{Mb}}{dr} = \frac{P_{50,Mb}}{(P_t + P_{50,Mb})^2} \frac{dP_t}{dr} \quad (9.2)$$

$$\frac{d^2S_{Mb}}{dr^2} = -\frac{2P_{50,Mb}}{(P_t + P_{50,Mb})^3} \left(\frac{dP_t}{dr}\right)^2 + \frac{P_{50,Mb}}{(P_t + P_{50,Mb})^2} \frac{d^2P_t}{dr^2} \quad (9.3)$$

gdzie S_{Mb} to stopień wysycenia mioglobiny tlenem, $P_{50,Mb}$ to wartość ciśnienia parcjalego tlenu, przy którym 50% cząsteczek mioglobiny jest wysycone tlenem.

Podstawienie powyższych wyrażeń umożliwia przekształcenie równania (9.1) do postaci zależnej wyłącznie od P_t :

$$\begin{aligned} K_t \left[\frac{1}{r} \frac{dP_t}{dr} + \frac{d^2P_t}{dr^2} \right] + c_{Mb} D_{Mb} P_{50,Mb} \left[\frac{1}{r} \frac{1}{(P_t + P_{50,Mb})^2} \frac{dP_t}{dr} + \right. \\ \left. + \frac{1}{(P_t + P_{50,Mb})^2} \frac{d^2P_t}{dr^2} - \frac{2}{(P_t + P_{50,Mb})^3} \left(\frac{dP_t}{dr}\right)^2 \right] = \frac{M_0 P_t}{P_{crit} + P_t} \end{aligned} \quad (9.4)$$

9.2 Wpływ grupowania mitochondriów

Zużycie tlenu zachodzi przede wszystkim w mitochondriach, dlatego ich rozmieszczenie przestrzenne w obrębie komórki odgrywa pewną rolę w kształtowaniu lokalnego zapotrzebowania na tlen. W obszarach o dużej gęstości mitochondriów konsumpcja tlenu jest wyższa, natomiast w regionach, gdzie liczba mitochondriów jest mniejsza, zużycie tlenu również ulega obniżeniu [134].

W rzeczywistej mikrostrukturze tkanki zarówno kapilary, jak i mitochondria nie wykazują jednorodnego rozmieszczenia. Często obserwuje się tendencję do ich skupiania się w określonych obszarach, co prowadzi do nierównomiernego zaopatrzenia komórek w tlen. Zjawisko to może mieć istotne znaczenie w warunkach zaburzonej perfuzji. Badania ultrastrukturalne wykazują, że mitochondria są dynamicznymi organellami, zdolnymi do przemieszczania się w obrębie komórki w odpowiedzi na lokalne warunki tlenowe [208]. W komórkach mięśnia sercowego układają się w regularne kolumny równoległe do osi włókien, natomiast w mięśniach czerwonych lokalizują się w rejonie linii Z oraz w pobliżu błony komórkowej, gdzie tworzą wyraźne skupiska. Taki schemat rozmieszczenia nie jest przypadkowy, lecz stanowi wynik ewolucyjnie ukształtowanej strategii optymalizacji zaopatrzenia energetycznego [208].

Z perspektywy modelowania matematycznego efekt grupowania mitochondriów może być odzwierciedlony przez przestrzennie zmienne zużycie tlenu. W niniejszym modelu przyjęto funkcję, która zależy od promienia r oraz lokalnego ciśnienia parcjalego P_t ,

opisuje zmodyfikowane zapotrzebowanie tlenowe M_0 :

$$M_0(r) = \begin{cases} M_0, & P_t \geq 40 \text{ mmHg} \\ M_0 \left(1 + \frac{r}{R_t}\right), & P_t < 40 \text{ mmHg}, \quad R_c \leq r \leq \frac{R_t - R_c}{2} \\ M_0 \left(1 - \frac{r}{R_t}\right), & P_t < 40 \text{ mmHg}, \quad \frac{R_t - R_c}{2} < r \leq R_t \end{cases} \quad (9.5)$$

W funkcji uwzględniono dwie strefy, zależne od odległości od brzegu kapilary. Wprowadzono wartość progową ciśnienia parcjalnego tlenu równą 40 mmHg. W przypadku, gdy $P_t \geq 40$ mmHg, zapotrzebowanie tlenowe przyjmuje wartość stałą. Natomiast, gdy $P_t < 40$ mmHg, w regionie przylegającym do kapilary ($R_c \leq r \leq \frac{R_t - R_c}{2}$) zapotrzebowanie wzrasta liniowo, natomiast w regionie bardziej oddalonym od naczynia ($\frac{R_t - R_c}{2} < r \leq R_t$) ulega stopniowemu zmniejszeniu. Wartość progową 40 mmHg ustalono na podstawie wyników symulacji własnych oraz danych literaturowych. W pracy McGuire'a [134] ciśnienie parcjalne tlenu na końcu kapilary osiąga poziom nieco poniżej 40 mmHg, co zostało potwierdzone także w analizie przedstawionej w rozdziale 7. Dodatkowo, według Ortiz-Prado [152], typowe wartości P_{O_2} w mięśniach szkieletowych wynoszą 28.9 ± 3.4 mmHg, a w krwi żyłnej 40 ± 5 mmHg. Wskazuje to, że poziom około 40 mmHg stanowi granicę pomiędzy fizjologiczną normą a początkiem zmian adaptacyjnych charakterystycznych dla niedotlenienia.

9.3 Metody rozwiązania

W celu numerycznego rozwiązania równania transportu tlenu w tkance, uwzględniającego efekt ułatwionej dyfuzji z udziałem mioglobiny, zastosowano metodę strzałów. W analizie wykorzystano połączenie metody Rungego-Kutty czwartego rzędu (do rozwiązywania zagadnień początkowych IVP) oraz algorytmu Newtona (do iteracyjnego wyznaczania wartości warunku początkowego). Opis tego wariantu metody, w tym sposób przekształcenia zagadnienia brzegowego do układu dwóch równań początkowych, przedstawiono w podrozdziale 8.2.

9.4 Wyniki obliczeń

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki obliczeń dotyczących rozkładu tlenu w tkance z uwzględnieniem wybranych mechanizmów przeciwdziałających hipoksji. Z uwagi na wcześniejszą szczegółową analizę charakterystyki termicznej (rozdział 7), oraz fakt, że w niniejszym modelu przyjęto identyczne założenia termiczne, rozkład

temperatury nie został tutaj ponownie przedstawiony. Skupiono się wyłącznie na analizie wpływu mioglobiny oraz zjawiska grupowania mitochondriów na przestrzenną dystrybucję ciśnienia parcjalnego tlenu w tkance mięśniowej.

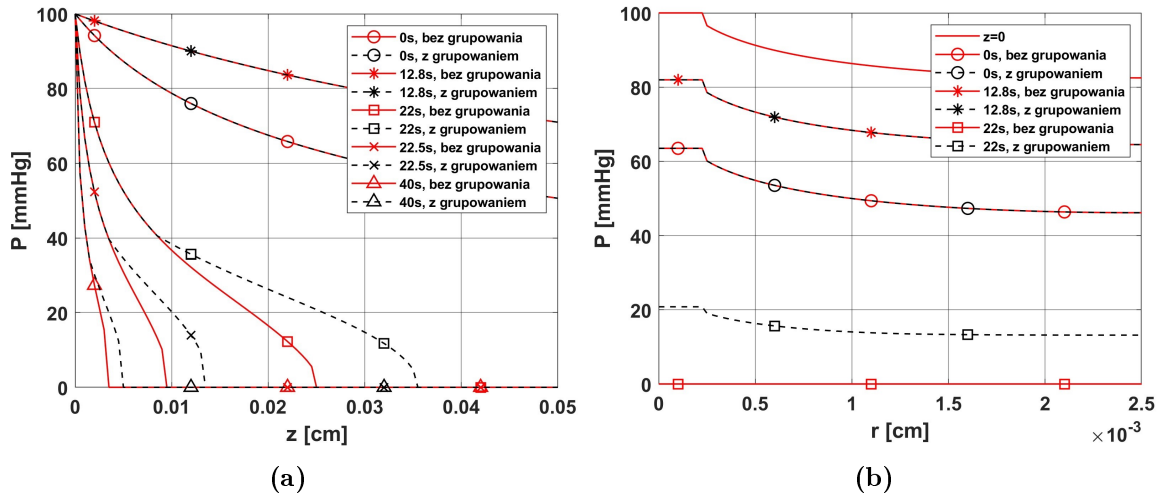
Obliczenia przeprowadzono w środowisku MATLAB R2023b przy użyciu zestawu parametrów fizycznych, geometrycznych oraz związanych z mioglobina, zestawionych w tabeli 9.1. W przypadku badania efektu grupowania mitochondriów wartości parametrów c_{Mb} , D_{Mb} , $P_{50,Mb}$ zostały przyjęte jako zerowe, zgodnie z równaniem 9.1.

Tab. 9.1: Wartości parametrów przyjętych w obliczeniach modelu dystrybucji tlenu z uwzględnieniem mioglobiny i grupowania mitochondriów [48, 55, 79, 134, 206]

Parametr	Jednostka	Wartość
tkanka		
K_t	$[(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1})(\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})]$	$1.9845 \cdot 10^{-14}$
M_0	$[\text{mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}]$	$5 \cdot 10^{-8}$
P_{crit}	$[\text{mmHg}]$	1
c_{Mb}	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$5 \cdot 10^{-7}$
D_{Mb}	$[\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}]$	$0.7 \cdot 10^{-6}$
$P_{50,Mb}$	$[\text{mmHg}]$	5
kapilara		
κ_b	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$8.9286 \cdot 10^{-6}$
P_{50}	$[\text{mmHg}]$	27
n	$[-]$	2.57
warunki brzegowe		
k_{mass}	$[(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1})(\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})]$	$2.79 \cdot 10^{-13}$
$P_{b,inlet}$	$[\text{mmHg}]$	100
geometria		
R_c	$[\mu\text{m}]$	2.5
R_t	$[\mu\text{m}]$	25
L_t	$[\mu\text{m}]$	500
dykretyzacja		
n_r		100
n_z		100

Na rysunku 9.1 przedstawiono porównanie wyników dla dwóch wariantów: przy stałym zapotrzebowaniu na tlen ($M_0 = \text{const}$) oraz z funkcją opisującą zjawisko grupowa-

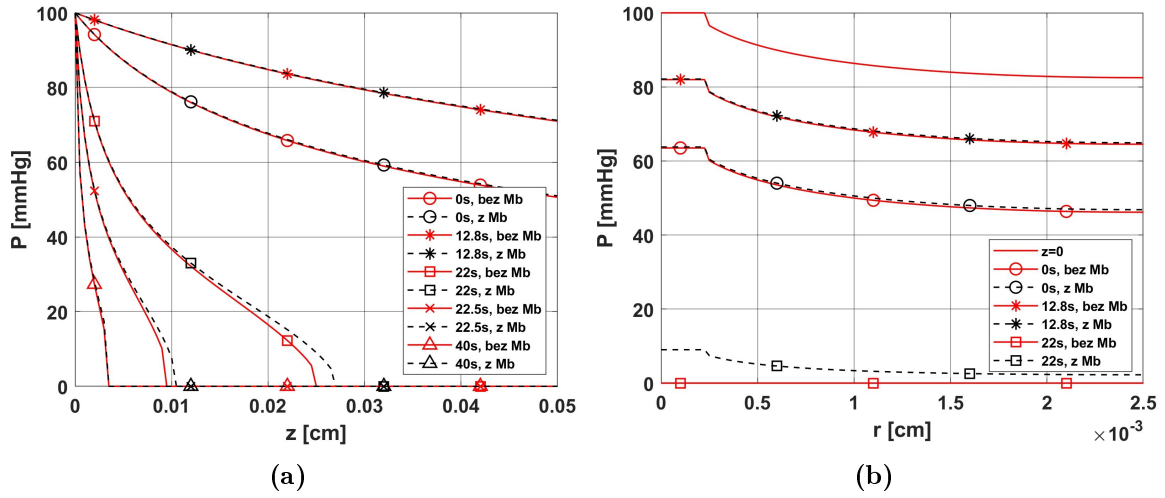
nia mitochondriów (wzór (9.5)). Dla kierunku promieniowego zaprezentowano krzywe odpowiadające wlotowi kapilary ($z = 0$) oraz połowie jej długości ($z = L_t/2$). W kierunku osiowym pokazano rozkład ciśnienia parcjalnego wzdłuż kapilary, co umożliwia określenie momentu pojawienia się hipoksji. W obu analizowanych przypadkach niedotlenienie występuje po czasie $t = 22$ s, jednak uwzględnienie przestrzennej zmienności zapotrzebowania na tlen wpływa na położenie strefy hipoksyjnej. W modelu z funkcją grupowania mitochondriów wartości P_t spadające do zera pojawiają się dopiero w dalszym odcinku naczynia, czyli od $z = 0.035$ cm, podczas gdy w przypadku stałego zapotrzebowania obszar niedotlenienia występuje wcześniej.



Rys. 9.1: Rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu w kierunku osiowym (a) i promieniowym (b) dla przypadku z i bez uwzględnienia grupowania mitochondriów

Kolejna część analizy dotyczyła wpływu obecności mioglobiny na rozkład tlenu. Na rysunku 9.2 przedstawiono rozkłady ciśnienia parcjalnego tlenu w obu kierunkach przestrzennych, uzyskane dla wariantu uwzględniającego parametry mioglobiny oraz dla przypadku bazowego ($c_{Mb} = D_{Mb} = P_{50,Mb} = 0$). Wyniki potwierdzają, że mioglobina przyczynia się do niewielkiego przesunięcia momentu wystąpienia hipoksji, a jej pojawienie się zostaje opóźnione, co potwierdza rolę mioglobiny jako lokalnego bufora tlenu, szczególnie w warunkach obniżonego ciśnienia tlenu.

Zestawienie wyników modelu wskazuje, że zarówno obecność mioglobiny, jak i niejednorodność rozkładu zapotrzebowania tlenowego (wynikająca z lokalnego zagęszczenia mitochondriów), mają istotny wpływ na dostępność tlenu w obszarach metabolicznie aktywnych oraz na dynamikę rozwoju hipoksji.



Rys. 9.2: Rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu w kierunku osiowym (a) i promieniowym (b) z uwzględnieniem i bez uwzględnienia mioglobiny

9.5 Weryfikacja

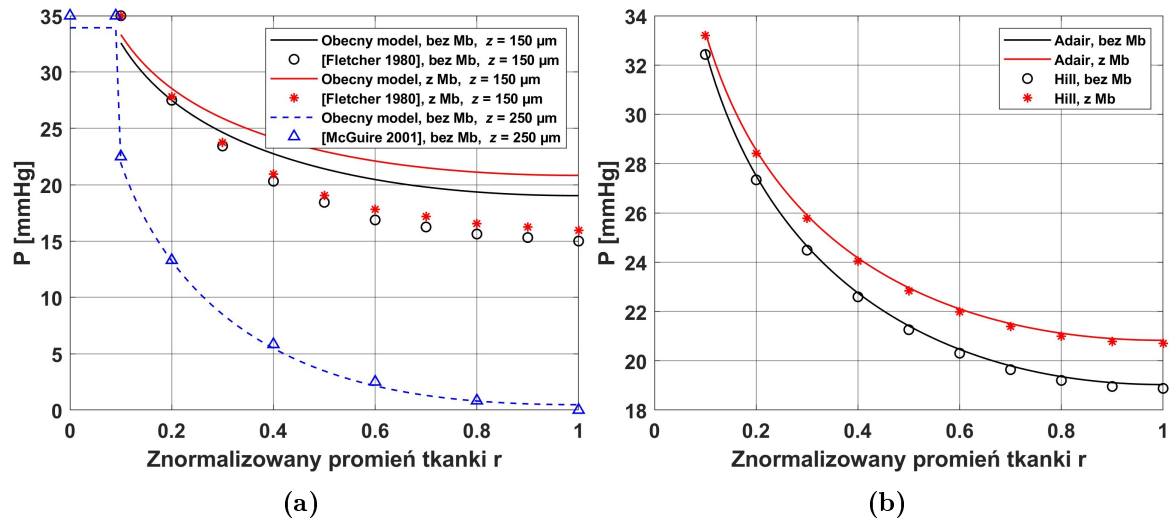
Dokonano porównania otrzymanych wyników symulacji z danymi literaturowymi [48, 134] (rys. 9.3a). Porównanie obejmowało zarówno przypadki z uwzględnieniem mioglobiny, jak i bez jej udziału.

W odniesieniu do wyników zaprezentowanych w pracy [48] należy zauważyć, że model zużycia tlenu przyjęty przez autorów oparty był na kinetyce zerowego rzędu. W porównaniu do kinetyki Michaelisa-Mentena, zastosowanej w niniejszym rozdziale, prowadzi to do znacznie większego spadku ciśnienia parcjalnego tlenu w kierunku promieniowym wewnątrz tkanki [55, 134]. Dodatkowo, w pracy [48] na granicy kapilara-tkanka zastosowano warunek Dirichleta, zakładając ciągłość ciśnienia parcjalnego tlenu. W prezentowanym modelu uwzględniono natomiast opór wewnątrznaczyniowy, co pozwala na istnienie skoku ciśnienia pomiędzy kapilarą a otaczającą tkanką. W konsekwencji, zgodnie z oczekiwaniami, wartości $P_t(R_c)$ w obecnym modelu są niższe niż w cytowanej publikacji. Różnice te są zatem w pełni uzasadnione i wynikają z różnic w przyjętych założeniach modelowych, a uzyskane wyniki pozostają spójne z literaturą.

Model przedstawiony w pracy [134] uwzględniał opór wewnątrznaczyniowy (analogicznie jak w niniejszym podejściu) oraz nieco inny wariant modelu grupowania mitochondriów. Wyniki uzyskane z wykorzystaniem obecnego modelu wykazują dobrą zgodność z danymi literaturowymi, a jedyną istotną różnicą jest nieco niższa wartość P_b , która odbiega od wartości referencyjnej o mniej niż 2 mmHg.

Dodatkowo, na rysunku 9.3b przedstawiono porównanie wyników uzyskanych z wy-

korzystaniem różnych krzywych dysocjacji oksyhemoglobiny (ODC). Choć w modelu bazowym zastosowano krzywą Hilla, wyniki uzyskane przy użyciu krzywej Adaira (stosowanej również w [48]) wykazują bardzo wysoką zgodność. Można zatem stwierdzić, że w badanym przypadku wybór konkretnego modelu ODC nie ma istotnego wpływu na końcowe wyniki.



Rys. 9.3: Porównanie wyników uzyskanych w niniejszym modelu z rezultatami zaprezentowanymi w pracach [48, 134] (a) oraz z wynikami uzyskanymi z użyciem różnych krzywych dysocjacji oksyhemoglobiny (b) ([48] - [Fletcher 1980], [134] - [McGuire 2001])

9.6 Podsumowanie

Przeprowadzone analizy modelowe wskazują, że zarówno obecność mioglobiny, jak i zróżnicowane rozmieszczenie mitochondriów w obrębie tkanki mogą wpływać na lokalne warunki tlenowe oraz czas pojawienia się hipoksji.

Mioglobina, jako białko wiążące tlen w sposób odwracalny, odgrywa rolę wspomagającą transport i magazynowanie tlenu, szczególnie w stanach obniżonego ciśnienia parcjalnego. W przeprowadzonych obliczeniach, jej efekt uwidocznił się dopiero po 22 sekundach od początku ekspozycji na impuls cieplny (rys. 9.2), co jednoznacznie wskazuje, że oksymioglobina oddaje tlen dopiero w warunkach realnego deficytu tlenowego w komórce. Modelowe włączenie dyfuzji wspomaganą przez mioglobinę wpływa więc głównie na przesunięcie w czasie momentu wystąpienia hipoksji, jednak nie modyfikuje istotnie całkowitego profilu rozkładu ciśnienia parcjalnego w warunkach fizjologicznych. Wyniki są zgodne z obserwacjami Wittenberga [208], który podkreślał, że wpływ

mioglobiny na transport tlenu jest subtelny, ale fizjologicznie istotny, szczególnie przy niskim P_{O_2} . Również prace Jürgensa [87] oraz Roy i Popela [168] wskazują, że pod warunkami fizjologicznymi rola mioglobiny może być ograniczona.

Porównanie wyników symulacji dla modeli uwzględniających i nieuwzględniających obecność mioglobiny pokazuje, że w obszarach o wysokim ciśnieniu parcjalnym tlenu P_t różnice między tymi wariantami są minimalne. Natomiast w warunkach obniżonego P_t , typowych dla głębszych warstw tkanki lub zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego, model z uwzględnieniem mioglobiny przewiduje późniejsze osiągnięcie wartości zerowej dla P_t , co oznacza dłuższe utrzymanie dostarczania tlenu do komórek. Efekt ten jest wyraźnie widoczny na rysunku 9.2, szczególnie na krzywych odpowiadających chwili $t = 22$ s.

Drugim analizowanym czynnikiem był efekt grupowania mitochondriów. Zjawisko to zostało uwzględnione w modelu poprzez autorską funkcję zapotrzebowania na tlen (9.5). Wcześniej, w literaturze, stosowano głównie funkcje skokowe [79, 134], które nie oddają ciągłej zmienności warunków biologicznych. Zastosowana funkcja prowadzi do przestrzennego zróżnicowania zapotrzebowania na tlen, przy czym wartości są wyższe w pobliżu kapilar, a niższe na obrzeżach. Rezultaty symulacji (rys. 9.1) pokazują, że taki układ opóźnia wystąpienie hipoksji w obszarach o zwiększonym zapotrzebowaniu metabolicznym, poprawiając lokalne warunki utlenowania tam, gdzie tlen jest zużywany najbardziej intensywnie.

Można więc stwierdzić, że zarówno mioglobina, jak i zjawisko lokalnego grupowania mitochondriów stanowią istotne mechanizmy wspierające dystrybucję tlenu w tkance. Ich wpływ jest szczególnie widoczny w stanach zwiększonego zapotrzebowania lub ograniczonej perfuzji, jednak nie mogą one w pełni zrekompensować braku dostatecznej podaży tlenu z krwi. Choć żaden z tych mechanizmów nie eliminuje całkowicie ryzyka hipoksji, ich obecność wydłuża czas utrzymania efektywnego gradientu tlenu w kierunku mitochondriów.

10. Analiza niezależnych modeli PDT i biociepła

Jak wynika z przedstawionych w rozdziałach 3 oraz 6 informacji, oddziaływanie światła na tkankę biologiczną może wywołać zarówno efekty fototermiczne, jak i fotochemiczne. Te pierwsze mogą być związane ze zmianą wartości parametrów tkanki, takich jak współczynnik przewodzenia ciepła, ciepło właściwe czy też współczynnik perfuzji. Oznacza to, że podniesienie temperatury może powodować zmiany w mikrokrażeniu, a tym samym wpływać na dostępność tlenu, którego obecność warunkuje przebieg reakcji fotochemicznych leżących u podstaw terapii fotodynamicznej (PDT).

Celem analizy przedstawionej w bieżącym rozdziale jest pokazanie niezależnych od siebie procesów przepływu biociepła oraz reakcji fotochemicznych wywołanych tym samym impulsem wiązki lasera. Dodatkowo wzięto pod uwagę dwa rodzaje impulsu lasera: ciągły oraz impuls zależny od temperatury powierzchni tkanki, w których natężenie promieniowania wiązki odpowiadało typowym wartościom stosowanym w PDT, w wariantach terapii nieuwzględniających zjawisk termicznych jako dodatkowego czynnika terapeutycznego. Oznacza to, że temperatury osiągnęte podczas zabiegu są poniżej 40°C.

W analizie wzięto również pod uwagę parametr różnicujący tkankę zdrową od nowotworowej, którym jest szybkość dostarczania tlenu. Ponieważ tkanka nowotworowa charakteryzuje się nieregularnym unaczynieniem, wartość tego parametru jest dla niej niższa niż dla tkanki zdrowej.

10.1 Model matematyczny

Zarówno w modelu przepływu biociepła, jak i reakcji fotochemicznych zachodzących podczas PDT, niezbędne jest uwzględnienie natężenia promieniowania ϕ [W m^{-2}], zdefiniowanego jako suma części nierozproszonej ϕ_c oraz rozproszonej ϕ_d (por. podrozdział 3.2). Dla większości tkanek miękkich wartość składnika ϕ_d ma dominujący charakter, dlatego w niektórych modelach dotyczących generacji tlenu singletowego składnik ϕ_c bywa pomijany [200, 221, 222]. W niniejszym rozdziale, ze względu na uwzględnienie za-

równie reakcji fotochemicznych, jak i fototermicznych, w analizie uwzględniono również część nierozproszoną w postaci [101, 148] (por. wzór (3.10), rys. 10.2):

$$\phi_c = \phi_0 \exp\left(-\frac{2x_2^2}{r_{beam}^2}\right) \exp(-\mu'_t x_1) \quad (10.1)$$

gdzie ϕ_0 [W m⁻²] oznacza powierzchniowe natężenie promieniowania, r_{beam} [mm] to promień wiązki lasera, natomiast do opisu części rozproszonej wykorzystano równanie dyfuzji optycznej (por. równanie (3.12)):

$$\begin{aligned} \mathbf{x} \in \Omega : \quad D \nabla^2 \phi_d - \mu_a \phi_d + \mu'_s \phi_c &= 0, \quad D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)} \\ \mathbf{x} \in \Gamma : \quad -D \mathbf{n} \cdot \nabla \phi_d &= \frac{\phi_d}{2} \end{aligned} \quad (10.2)$$

gdzie D oznacza współczynnik dyfuzji, μ_a [m⁻¹] to współczynnik absorpcji, μ'_s [m⁻¹] to efektywny współczynnik rozpraszania.

Do opisanie zmiennego pola temperatury w tkance biologicznej wykorzystano równanie Pennesa uzupełnione warunkiem konwekcyjnym na zewnętrznym brzegu tkanki Γ_0 , warunkiem adiabatycznym na pozostałej części brzegu Γ_c , oraz warunkiem początkowym (por. podrozdział 2.1):

$$\begin{aligned} \mathbf{x} \in \Omega : \quad C \frac{\partial T}{\partial t} &= \lambda \nabla^2 T + Q, \quad Q = Q_{perf} + Q_{las} + Q_{met} \\ \mathbf{x} \in \Gamma_0 : \quad q &= \alpha(T - T_{amb}) \\ \mathbf{x} \in \Gamma_c : \quad q &= 0 \\ t = 0 : \quad T &= T_{init} \end{aligned} \quad (10.3)$$

gdzie λ [W m⁻¹ K⁻¹] oznacza współczynnik przewodzenia ciepła tkanki, C [J m⁻³ K⁻¹] to objętościowe ciepło właściwe, T oznacza temperaturę, q [W m⁻²] oznacza zewnętrzny strumień ciepła, Q_{perf} oraz Q_{met} [W m⁻³] to funkcje źródła ciepła związane z perfuzją i metabolizmem, α [W m⁻² K⁻¹] oznacza współczynnik konwekcyjnej wymiany ciepła, T_{amb} to temperatura otoczenia, a T_{init} to początkowa temperatura tkanki.

Funkcja źródła ciepła wynikająca z perfuzji została zdefiniowana jako [25, 26]:

$$Q_{perf} = w C_b (T_b - T) \quad (10.4)$$

gdzie w [s⁻¹] to współczynnik perfuzji, C_b [J m⁻³ K⁻¹] oznacza objętościowe ciepło właściwe krwi, a T_b odpowiada temperaturze krwi w aorcie, natomiast wpływ promieniowania lasera uwzględniono jako [11, 101, 169]:

$$Q_{las} = \mu_a \phi \quad (10.5)$$

Ponadto przyjęto, że współczynnik perfuzji jest zależny od uszkodzenia termicznego:

$$w(Arr) = \begin{cases} w_0, & Arr = 0 \\ (1 + 25Arr - 260Arr^2)w_0, & 0 < Arr \leq 0.1 \\ (1 - Arr)w_0, & 0.1 < Arr \leq 1 \\ 0, & Arr > 1 \end{cases} \quad (10.6)$$

gdzie

$$Arr(\mathbf{x}, t) = A \int_0^{t^F} \exp \left[-\frac{E}{RT(\mathbf{x}, t)} \right] dt \quad (10.7)$$

Parametry we wzorach (10.6) i (10.7) to: A [s^{-1}] to współczynnik zderzeń efektywnych, R [$J \text{ mol}^{-1} K^{-1}$] to uniwersalna stała gazowa ($R = 8.314472$), E [$J \text{ mol}^{-1}$] oznacza energię aktywacji, T [K] temperaturę, t^F to czas końcowy analizy, w_0 to początkowa wartość perfuzji, dla tkanki w stanie normotermii.

Należy zaznaczyć, że ze względu na zakres temperatury do $40^\circ C$, w których jest przeprowadzana terapia PDT, nie jest oczekiwane osiągnięcie progu uszkodzenia tkanki $Arr \geq 1$. Funkcja (10.6) została wprowadzona, w celu uwzględnienia zjawisk fizjologicznych wynikających z interakcji pomiędzy wiązką lasera a tkanką. Zjawiska te odpowiadają zmianom w mikrokrażeniu zachodzącym pod wpływem podwyższonej temperatury. Interpretacja tej zależności wskazuje, że dla niewielkich wartości Arr (od 0 do 0.1) dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych. W zakresie Arr od 0.1 do 1 perfuzja stopniowo maleje, co świadczy o narastających uszkodzeniach termicznych naczyń (por. podrozdział 2.3).

W poprzednich rozdziałach związanych z obliczeniami (rozdziały 7-9) uwzględniano zależność parametrów termofizycznych tkanki od temperatury, a dokładniej zależność współczynnika przewodzenia ciepła od temperatury oraz objętościowego ciepła właściwego od współczynnika przewodzenia ciepła (por. wzory (2.22), (2.23)). W analizach przedstawionych w bieżącym i następnym rozdziale, takie zależności nie zostały jednak uwzględnione. Są ku temu trzy powody. Po pierwsze, zmiany temperatury zachodzące podczas zabiegu PDT nie są duże, w większości przypadków nie przekraczają $40^\circ C$, wobec czego zmiany wartości parametrów również nie są duże. Drugim powodem jest to, że liczba parametrów we wszystkich modelach wykorzystanych w analizie jest dość duża, celowe więc wydaje się ograniczenie liczby parametrów zmiennych, to tych najbardziej istotnych, które przede wszystkim są powiązane z modelem reakcji fotochemicznych. Ostatnim powodem jest stosowane podejście numeryczne dla zadania przepływu biociepła. Jak zostanie to pokazane w podrozdziale 10.2, jest to metoda elementów brzegowych, która w przypadku rozpatrywania zmiennych parametrów wymaga stosowania dodatkowych procedur linearyzujących, które wpływają na czas obliczeń oraz oczywiście złożoność kodu obliczeniowego [17, 120].

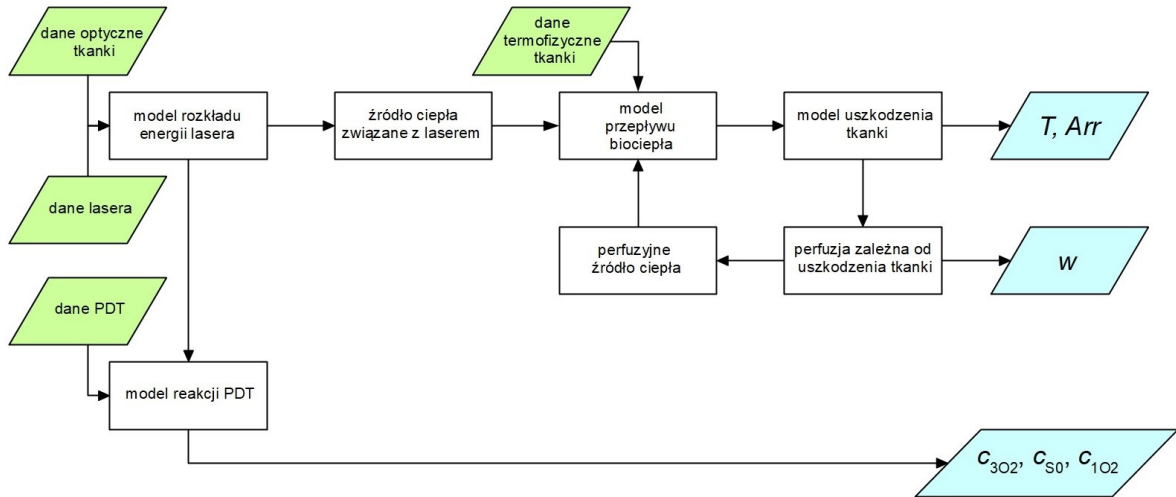
Jako model reakcji fotochemicznych przyjęto model przedstawiony w podrozdziale 6.3 (por. wzory (6.8), (6.9), (6.10)), przy czym w tym przypadku stężenia tlenu trypletowego c_{3O_2} , singletowego c_{1O_2} oraz fotouczulacza c_{S_0} są wyrażone w $[\text{mol cm}^{-3}]$. Model ten można więc zapisać jako:

$$\mathbf{x} \in \Omega : \begin{cases} \frac{dc_{S_0}}{dt} + \gamma \sigma c_{S_0} (c_{S_0} + \delta) = 0, & \gamma = \frac{\xi \phi c_{3O_2}}{c_{3O_2} + \beta} \\ \frac{dc_{3O_2}}{dt} + \gamma c_{S_0} = \psi_{sup}, & \psi_{sup} = \psi_{sup,max} \left(1 - \frac{c_{3O_2}}{c_{3O_2,init}} \right) \\ \frac{dc_{1O_2,react}}{dt} - \gamma c_{S_0} = 0 \end{cases} \quad (10.8)$$

$$t = 0 : \quad c_{S_0} = c_{S_0,init}, \quad c_{3O_2} = c_{3O_2,init}, \quad c_{1O_2} = 0 \quad (10.9)$$

gdzie c_{S_0} , c_{3O_2} oraz c_{1O_2} $[\text{mol cm}^{-3}]$ oznaczają odpowiednio stężenia fotouczulacza, tlenu w stanie trypletowym oraz tlenu singletowego powstałego w wyniku reakcji. Parametry β $[\text{mol cm}^{-3}]$, σ $[\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}]$, ξ $[\text{cm}^2 \text{ mW}^{-1} \text{ s}^{-1}]$ oraz δ $[\text{mol cm}^{-3}]$ to parametry fotochemiczne PDT, które są definiowane jako stężenie progowe wygaszania tlenu, współczynnik fotowybielania, szybkość zużycia tlenu na jednostkę mocy promieniowania oraz korekta dla niskich stężeń fotouczulacza. Natomiast ψ_{sup} $[\text{mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}]$ oznacza szybkość dostarczania tlenu, a $\psi_{sup,max}$ $[\text{mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}]$ to maksymalna szybkość dostarczania tlenu.

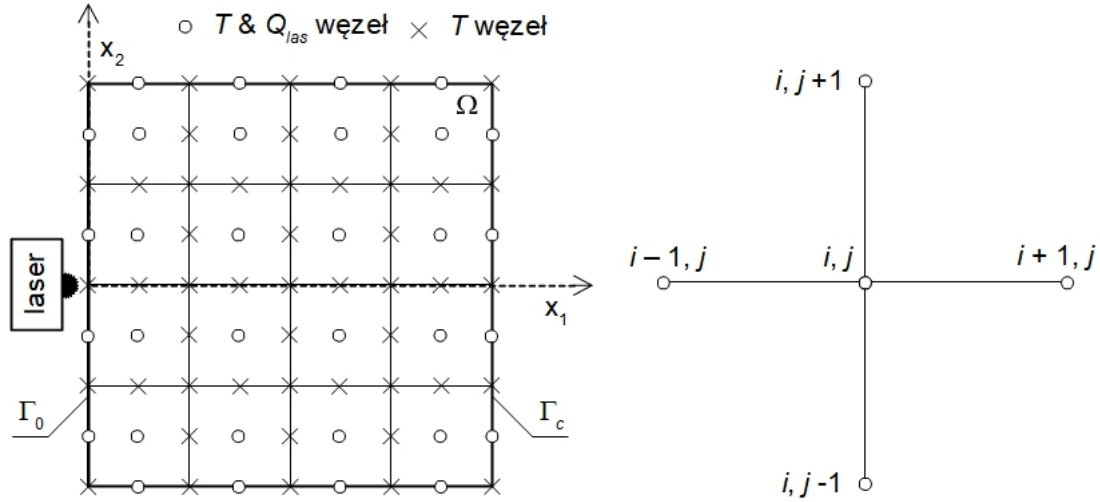
Na rysunku 10.1 przedstawiono diagram przedstawiający przepływ danych pomiędzy poszczególnymi częściami analizy. Trapezy reprezentują dane wejściowe oraz wyniki.



Rys. 10.1: Przepływ danych pomiędzy poszczególnymi częściami analizy

10.2 Metody rozwiązania

W ramach analizy rozpatrywano dwuwymiarowy obszar jednorodnej tkanki. Rozwiązanie problemu przeprowadzono z wykorzystaniem dwóch metod numerycznych. Dla zadania przepływu biociepła zastosowano pierwszy schemat metody elementów brzegowych, natomiast równania opisujące rozchodzenie się promieniowania optycznego oraz procesy PDT rozwiązano za pomocą metody różnic skończonych. Na rysunku 10.2 przedstawiono dyskretyzację analizowanej dziedziny oraz pięciopunktową gwiazdę różnicową zastosowaną w metodzie różnic skończonych.



Rys. 10.2: Rozważana dziedzina, dyskretyzacja i pięciopunktowa gwiazda różnicowa

Dla zadania związanego z analizą termiczną, opisanego równaniem (10.3), przyjęto stały krok czasowy Δt :

$$0 = t^0 < t^1 < \dots < t^{f-1} < t^f < \dots < \infty, \quad \Delta t = t^f - t^{f-1} \quad (10.10)$$

W przypadku wybranego wariantu MEB przejście od chwili t^{f-1} do t^f prowadzi do brzegowego równania całkowego w postaci [122]:

$$\begin{aligned} B(\zeta)T(\mathbf{x}, t^f) + \frac{1}{C} \int_{t^{f-1}}^{t^f} \int_{\Gamma} T^*(\zeta, \mathbf{x}, t^f, t) q(\mathbf{x}, t) d\Gamma dt = \\ \frac{1}{C} \int_{t^{f-1}}^{t^f} \int_{\Gamma} q^*(\zeta, \mathbf{x}, t^f, t) T(\mathbf{x}, t) d\Gamma dt + \iint_{\Omega} T^*(\zeta, \mathbf{x}, t^f, t^{f-1}) T(\mathbf{x}, t^{f-1}) d\Omega \\ + \frac{1}{C} \int_{t^{f-1}}^{t^f} \iint_{\Omega} Q(\mathbf{x}, t) T^*(\zeta, \mathbf{x}, t^f, t) d\Omega dt \end{aligned} \quad (10.11)$$

W równaniu (10.14) T^* jest rozwiązaniem fundamentalnym [120]:

$$T^*(\zeta, \mathbf{x}, t^f, t) = \frac{1}{4\pi a(t^f - t)} \exp \left[-\frac{r^2}{4a(t^f - t)} \right] \quad (10.12)$$

gdzie r jest odległością od punktu $\mathbf{x}$ do punktu obserwacji ζ , natomiast q^* określa strumień ciepła odpowiadający rozwiązaniu fundamentalnemu T^* :

$$q^*(\zeta, \mathbf{x}, t^f, t) = -\lambda \nabla T^*(\zeta, \mathbf{x}, t^f, t) \mathbf{n} \quad (10.13)$$

natomiast $B(\zeta)$ jest współczynnikiem z przedziału $(0, 1)$.

Stosując stałe elementy po czasie, równanie całkowe (10.11) przyjmuje postać [120]:

$$\begin{aligned} B(\zeta)T(\mathbf{x}, t^f) + \int_{\Gamma} q(\mathbf{x}, t^f) \hat{g}(\zeta, \mathbf{x}) d\Gamma &= \int_{\Gamma} T(\mathbf{x}, t^f) \hat{h}(\zeta, \mathbf{x}) d\Gamma \\ + \iint_{\Omega} q^*(\zeta, \mathbf{x}, t^f, t^{f-1}) T(\mathbf{x}, t^{f-1}) d\Omega &+ \iint_{\Omega} Q(\mathbf{x}, t^{f-1}) \hat{g}(\zeta, \mathbf{x}) d\Omega \end{aligned} \quad (10.14)$$

gdzie

$$\hat{h}(\zeta, \mathbf{x}) = \frac{1}{C} \int_{t^{f-1}}^{t^f} q^*(\zeta, \mathbf{x}, t^f, t) dt, \quad \hat{g}(\zeta, \mathbf{x}) = \frac{1}{C} \int_{t^{f-1}}^{t^f} T^*(\zeta, \mathbf{x}, t^f, t) dt \quad (10.15)$$

Postać dyskretna równania (10.14), wykorzystywana w realizacji numerycznej, ma następującą formę (N oznacza liczbę elementów brzegowych, L liczbę elementów wewnętrznych):

$$\sum_{j=1}^N \hat{G}_{ij} q_j^f = \sum_{j=1}^N \hat{H}_{ij} T_j^f + \sum_{l=1}^L \hat{P}_{il} T_l^{f-1} + \sum_{l=1}^L \hat{Z}_{il} Q_l^{f-1} \quad (10.16)$$

gdzie

$$\begin{aligned} \hat{G}_{ij} &= \int_{\Gamma_j} \hat{g}(\zeta^i, \mathbf{x}) d\Gamma_j, & \hat{H}_{ij} &= \begin{cases} \int_{\Gamma_j} \hat{h}(\zeta^i, \mathbf{x}) d\Gamma_j, & i \neq j \\ -0.5, & i = j \end{cases} \\ \hat{P}_{il} &= \iint_{\Omega_l} T^*(\zeta^i, \mathbf{x}, t^f, t^{f-1}) d\Omega_l, & \hat{Z}_{il} &= \iint_{\Omega_l} \hat{g}(\zeta^i, \mathbf{x}) d\Omega_l \end{aligned} \quad (10.17)$$

Po wyznaczeniu brakujących wartości brzegowych temperatur oraz strumieni ciepła, obliczane są wartości temperatury w punktach wewnętrznych ζ^i dla chwili t^f , zgodnie z wyrażeniem (dla $i = N + 1, \dots, N + L$):

$$T_i^f = \sum_{j=1}^N \hat{H}_{ij} T_j^f - \sum_{j=1}^N \hat{G}_{ij} q_j^f + \sum_{l=1}^L \hat{P}_{il} T_l^{f-1} + \sum_{l=1}^L \hat{Z}_{il} Q_l^{f-1} \quad (10.18)$$

Pełny opis realizacji metody można znaleźć m.in. w [120].

W celu rozwiązania równania dyfuzji optycznej w stanie ustalonym zastosowano metodę różnic skończonych. Operator na lewej stronie równania (10.2) można zapisać jako:

$$\nabla^2 \phi_d = \frac{\partial^2 \phi_d}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2 \phi_d}{\partial x_2^2} \quad (10.19)$$

Wykorzystano klasyczne ilorazy różnicowe dla pięciopunktowego schematu siatkowego (krok siatki oznaczono przez h , rys. 10.2) [77, 101]:

$$\left(\frac{\partial^2 \phi_d}{\partial x_1^2}\right)_{i,j} = \frac{\phi_{di+1,j} - 2\phi_{di,j} + \phi_{di-1,j}}{h^2} \quad (10.20)$$

$$\left(\frac{\partial^2 \phi_d}{\partial x_2^2}\right)_{i,j} = \frac{\phi_{di,j+1} - 2\phi_{di,j} + \phi_{di,j-1}}{h^2} \quad (10.21)$$

Ilorazy różnicowe (10.20) i (10.21) podstawiono do (10.2):

$$D \left(\frac{\phi_{di+1,j} - 2\phi_{di,j} + \phi_{di-1,j}}{h^2} + \frac{\phi_{di,j+1} - 2\phi_{di,j} + \phi_{di,j-1}}{h^2} \right) - \mu_a \phi_{di,j} + \mu'_s \phi_{ci,j} = 0 \quad (10.22)$$

Po odpowiednich przekształceniach równanie (10.22) przyjmuje postać (dla $i = 1, 2, \dots, n_{x1}$, $j = 1, 2, \dots, n_{x2}$):

$$\phi_{di,j} = \frac{D}{4D + \mu_a h^2} (\phi_{di-1,j} + \phi_{di+1,j} + \phi_{di,j+1} + \phi_{di,j-1}) + \frac{\mu'_s h^2}{4D + \mu_a h^2} \phi_{ci,j} \quad (10.23)$$

natomiast dla węzłów brzegowych otrzymano:

$$D \frac{\phi_{d1,j} - \phi_{d0,j}}{h} = \frac{1}{2} \phi_{d0,j} \implies \phi_{d0,j} = \frac{2D}{2D + h} \phi_{d1,j} \quad (10.24)$$

$$-D \frac{\phi_{dn_{x1},j} - \phi_{dn_{x1}-1,j}}{h} = \frac{1}{2} \phi_{dn_{x1},j} \implies \phi_{dn_{x1},j} = \frac{2D}{2D + h} \phi_{dn_{x1}-1,j} \quad (10.25)$$

$$D \frac{\phi_{di,1} - \phi_{di,0}}{h} = \frac{1}{2} \phi_{di,0} \implies \phi_{di,0} = \frac{2D}{2D + h} \phi_{di,1} \quad (10.26)$$

$$-D \frac{\phi_{di,n_{x2}} - \phi_{di,n_{x2}-1}}{h} = \frac{1}{2} \phi_{di,n_{x2}} \implies \phi_{di,n_{x2}} = \frac{2D}{2D + h} \phi_{di,n_{x2}-1} \quad (10.27)$$

Do rozwiązania modelu PDT opisanego równaniem (10.8) również zastosowano metodę różnic skończonych. W tym przypadku pochodne względem czasu zastąpiono odpowiednimi ilorazami różnicowymi [126, 131, 219], w wyniku czego końcowa postać równań różnicowych ma postać:

$$c_{S_0,i}^f = c_{S_0,i}^{f-1} - \Delta t \frac{\sigma \xi \phi c_{S_0,i}^{f-1} c_{3O_2,i}^{f-1} (c_{S_0,i}^{f-1} + \delta)}{c_{3O_2,i}^{f-1} + \beta} \quad (10.28)$$

$$c_{3O_2,i}^f = c_{3O_2,i}^{f-1} - \Delta t \left[\frac{\xi \phi c_{S_0,i}^{f-1} c_{3O_2,i}^{f-1}}{c_{3O_2,i}^{f-1} + \beta} + \psi_{sup,max} \left(1 - \frac{c_{3O_2,i}^{f-1}}{c_{3O_2,init}} \right) \right] \quad (10.29)$$

$$c_{1O_2,react,i}^f = c_{1O_2,react,i}^{f-1} + \Delta t \frac{\xi \phi c_{S_0,i}^{f-1} c_{3O_2,i}^{f-1}}{c_{3O_2,i}^{f-1} + \beta} \quad (10.30)$$

10.3 Wyniki obliczeń

Analizę przeprowadzono na kwadratowym obszarze o wymiarach 4×4 cm, odwzorowującym fragment tkanki biologicznej (rys. 10.2). W przypadku metody elementów brzegowych wnętrze obszaru zostało podzielone na 1600 stałych elementów wewnętrznych, natomiast jego brzeg na 160 stałych elementów brzegowych. Zestawienie parametrów użytych w analizie przedstawiono w tabeli 10.1.

Tab. 10.1: Wartości parametrów przyjętych w obliczeniach

Parametr	Jednostka	Wartość	Parametr	Jednostka	Wartość
Tkanka			Krew		
λ	$[\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}]$	0.75	C_b	$[\text{MJ m}^{-3} \text{K}^{-1}]$	3.9962
C	$[\text{MJ m}^{-3} \text{K}^{-1}]$	3	T_b	$[\text{°C}]$	37
α	$[\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}]$	10	Całka Arrheniusa		
w_0	$[\text{s}^{-1}]$	0.00125	A	$[\text{s}^{-1}]$	$1.98 \cdot 10^{106}$
Q_{met}	$[\text{W m}^{-3}]$	250	E	$[\text{J mol}^{-1}]$	$6.67 \cdot 10^5$
μ_a	$[\text{cm}^{-1}]$	1.03	R	$[\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}]$	8.314
μ'_s	$[\text{cm}^{-1}]$	13.46	Arr_{rec}	$[-]$	0.05
T_{amb}	$[\text{°C}]$	20	Model PDT		
T_{init}	$[\text{°C}]$	37	β	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$11.9 \cdot 10^{-9}$
Impuls lasera			σ	$[\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}]$	$7.6 \cdot 10^4$
ϕ_0 (stały)	$[\text{mW cm}^{-2}]$	150	ξ	$[\text{cm}^2 \text{mW}^{-1} \text{s}^{-1}]$	$3.7 \cdot 10^{-3}$
ϕ_0 (sterowany)	$[\text{mW cm}^{-2}]$	200	δ	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$33 \cdot 10^{-9}$
r_{beam}	$[\text{mm}]$	1	$c_{\text{O}_2,init}$	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$83 \cdot 10^{-9}$
T_{ctrl}	$[\text{°C}]$	39.5 ± 0.5	$c_{\text{S}_0,init}$	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$7 \cdot 10^{-9}$
Parametry symulacji			Dyskretyzacja		
t_{PDT}	$[\text{s}]$	3600	MEB	(brzeg)	160
Δt_{heat}	$[\text{s}]$	1	MEB	(wnętrze)	1600
Δt_{PDT}	$[\text{s}]$	0.1	FDM		40×40

Obliczenia numeryczne związane z analizą termiczną oraz dystrybucją wiązki lasera przeprowadzono przy użyciu kodu udostępnionego przez Katedrę Mechaniki i Inżynierii Obliczeniowej Politechniki Śląskiej, stworzonego w środowisku Delphi. Obliczenia związane z analizą PDT przeprowadzono w środowisku MATLAB R2022b. W obu przypadkach były to kody wykorzystujące programowanie obiektowe.

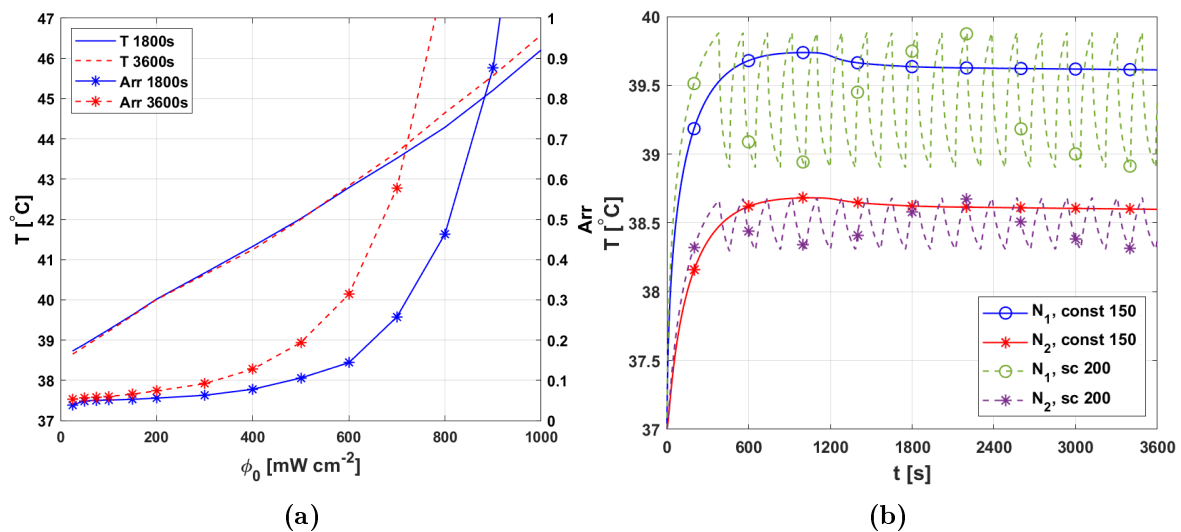
Należy również dodać, że program do analizy termicznej ma zaimplementowany model Arrheniusa (por. równanie (10.7)) wraz z dodatkową możliwością wykorzystania algorytmu TTIW (ang. *tissue thermal injury withdrawal algorithm*). Jest to algorytm dający możliwość redukcji wartości całki Arrheniusa, pod warunkiem, że nie przekroczyła ona pewnego ustalonego progu Arr_{rec} . Po przekroczeniu tej wartości uszkodzenie jest szacowane na podstawie klasycznej całki Arrheniusa [77]. Algorytm TTIW został wykorzystany w przedstawionej analizie.

Czas trwania zabiegów terapii fotodynamicznej jest zróżnicowany i zwykle mieści się w zakresie od kilku do kilkunastu minut (por. podrozdział 6.2). W niniejszej analizie przyjęto czas symulacji równy 3600 s [222]. Wyniki obliczeń przedstawiono dla dwóch wybranych punktów pomiarowych leżących wzdłuż osi optycznej wiązki lasera [cm]: N_1 (0.05,0) oraz N_2 (0.45,0).

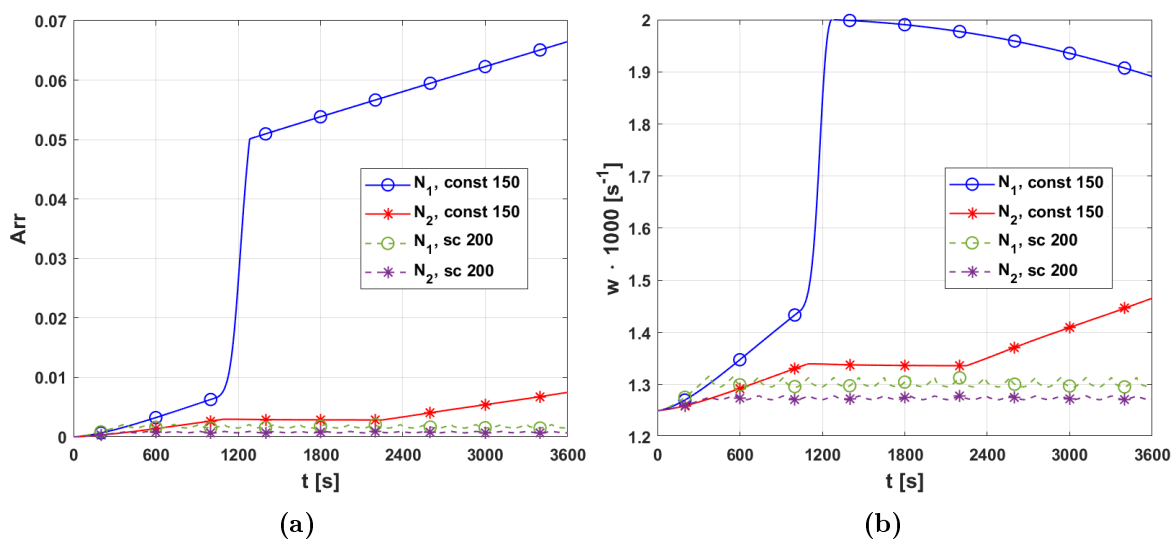
W pierwszym etapie wykonano serię symulacji w celu oceny wpływu natężenia promieniowania laserowego ϕ_0 na rozkład temperatury oraz poziom uszkodzenia termicznego tkanki (rys. 10.3a). Na podstawie uzyskanych wyników wybrano dwie wartości natężenia: $\phi_0 = 150$ [mW cm⁻²] (impuls stały, ozn. const 150) oraz $\phi_0 = 200$ [mW cm⁻²] (impuls sterowany temperaturą powierzchni zewnętrznej tkanki Γ_0 , ozn. sc 200). W obu przypadkach maksymalna temperatura osiągnięta w tkance nie przekraczała 40°C. W przypadku impulsu sterowanego dodatkowo zastosowano ograniczenie temperatury: $T_{ctrl} = 39.5^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$, co oznacza, że laser był wyłączany po przekroczeniu 40°C i włączany ponownie po spadku temperatury poniżej 39°C.

Na rysunkach 10.3b i 10.4 przedstawiono przebiegi czasowe temperatury, parametru Arrheniusa oraz współczynnika perfuzji dla punktów N_1 i N_2 . Uzyskane historie temperatury były zbliżone w obu wariantach, z tym że w przypadku impulsu sterowanego obserwowano okresowe wahania temperatury wokół wartości kontrolnej. W tym przypadku wartości parametru Arrheniusa pozostawały niskie i nie powodowały istotnych zmian perfuzji. Natomiast dla impulsu stałego, w punkcie N_1 przekroczony został próg regeneracyjny Arr_{rec} , co wskazuje na początek uszkodzenia naczyń krwionośnych, skutkujący spadkiem perfuzji poniżej wartości maksymalnej.

Rozważono dwie wartości maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max} = 0.7 \cdot 10^{-9}$ oraz $2 \cdot 10^{-9}$ [mol cm⁻³ s⁻¹] [221, 222]. Pierwsza z nich odpowiada typowym warunkom dla tkanki nowotworowej, natomiast druga może być interpretowana jako charakterystyczna dla tkanki zdrowej lub obszaru z częściową obecnością komórek nowotworowych.



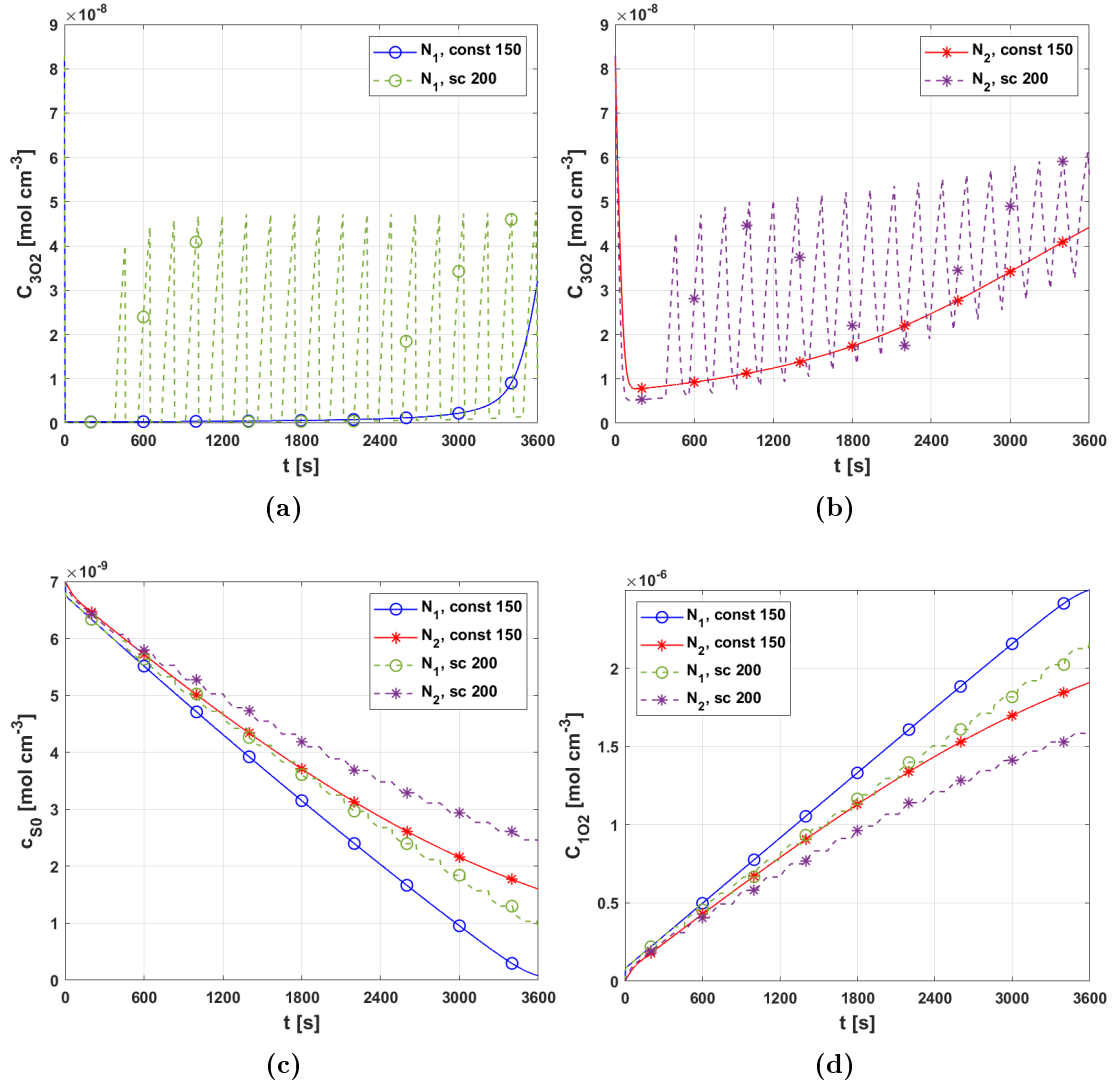
Rys. 10.3: Zależność temperatury i uszkodzeń termicznych od promieniowania laserowego w punkcie N_1 (a) oraz historia temperatury w węzłach N_1 i N_2 (b)



Rys. 10.4: Przebieg całki Arrheniusa (a) i współczynnika perfuzji w węzłach N_1 i N_2 (b)

Na rysunku 10.5 przedstawiono przebiegi stężeń c_{3O_2} , c_{S_0} oraz $c_{1O_2,react}$ dla przypadku tkanki nowotworowej. W początkowej fazie procesu obserwuje się spadki stężeń tlenu trypletowego i fotouczulacza oraz jednoczesny wzrost $c_{1O_2,react}$, co jest zgodne z charakterystyką reakcji fotodynamicznych. W przypadku impulsu stałego zauważalny jest stopniowy powrót stężenia c_{3O_2} do wartości początkowej, wynikający ze zużycia fotouczulacza. Z kolei dla impulsu sterowanego temperaturą, podczas przerw w naświetlaniu laserowym obserwuje się względnie szybki wzrost stężenia tlenu trypletowego,

choć poziom początkowy nie zostaje osiągnięty. Należy zauważyć, że otrzymane wyniki są porównywalne z rezultatami przedstawionymi w [200], gdzie analizowano przypadek $\phi_0 = 150 \text{ [mW cm}^{-2}\text{]}$, odpowiadający impulsowi const 150, dla czasu około 670 s i dotyczyły rozkładów wiązki lasera na powierzchni tkanki, co umożliwia ich porównanie z wynikami dla punktu N_1 .



Rys. 10.5: Przebieg stężeń c_{3O_2} (a) oraz (b), c_{S_0} (c) oraz $c_{1O_2,react}$ (d), $\psi_{sup,max} = 0.7 \cdot 10^{-9} \text{ [mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}\text{]}$

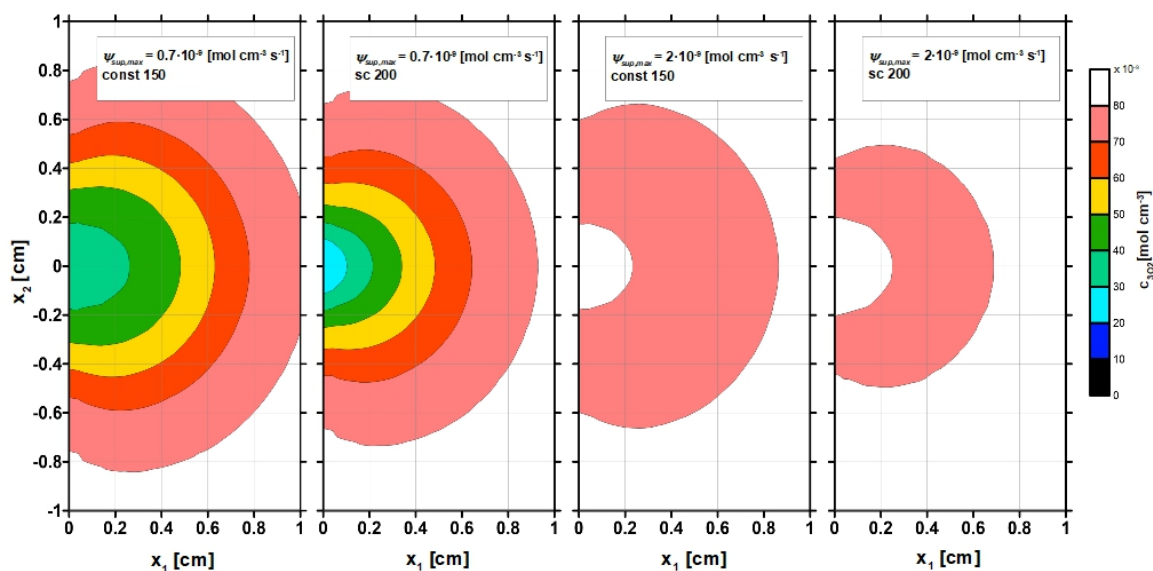
Rysunki 10.6 i 10.7 przedstawiają rozkłady stężeń tlenu trypletowego c_{3O_2} oraz singletowego $c_{1O_2,react}$ w dwuwymiarowym przekroju tkanki po 3600 sekundach symulacji, czyli na końcu analizowanego okresu terapii PDT.

Analiza rozkładów c_{3O_2} (rys. 10.6) wskazuje, że większa szybkość dostarczania tle-

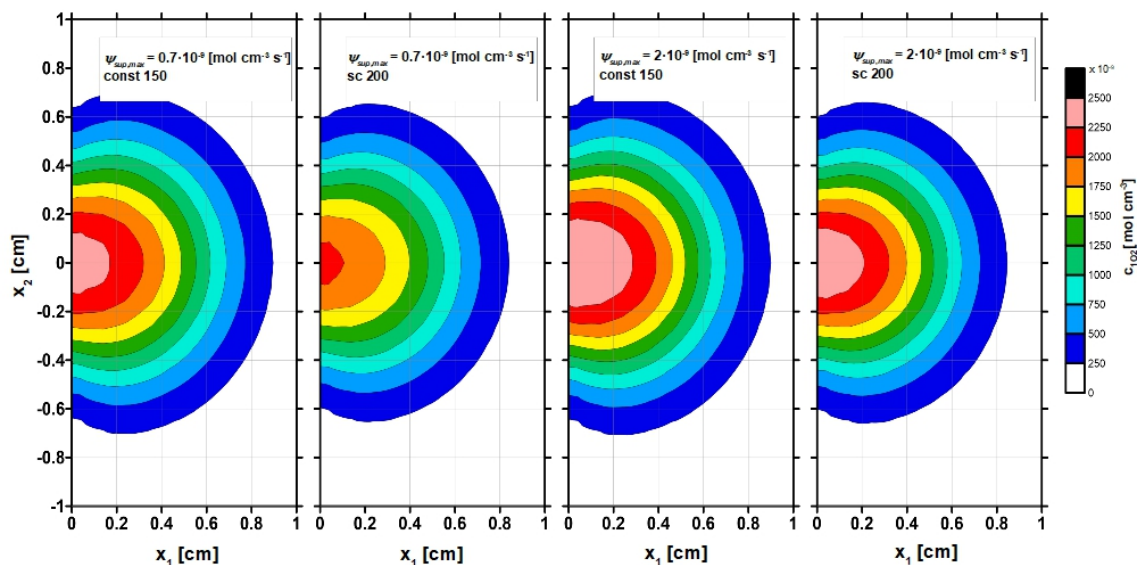
nu, czyli $\psi_{sup,max} = 2 \cdot 10^{-9} [\text{mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}]$ pozwala na utrzymanie większych stężeń tlenu trypletowego w całym obszarze tkanki, zbliżonych do wartości początkowej. Efekt ten jest szczególnie widoczny w centralnym obszarze naświetlania, gdzie zużycie tlenu jest największe. Dodatkowo, w przypadku impulsu sterowanego "sc 200", obszary o znacznym spadku c_{3O_2} są zauważalnie mniejsze w porównaniu do impulsu stałego "const 150" przy tej samej wartości $\psi_{sup,max}$.

Odwrotną tendencję obserwuje się dla stężenia $c_{1O_2,react}$, przedstawionego na rysunku 10.7. Wyższa dostępność tlenu trypletowego sprzyja efektywniejszemu wytwarzaniu cytotoksycznego tlenu singletowego w wyniku reakcji fotochemicznej z fotouczulaczem, co przekłada się na wyższe końcowe stężenia. Porównując tryby naświetlania, dla impulsu sterowanego "sc 200" przy większym $\psi_{sup,max}$ strefa o podwyższonym $c_{1O_2,react}$ jest bardziej skoncentrowana w centrum wiązki i nieco mniejsza zasięgiem niż w przypadku impulsu stałego.

Podsumowując, przedstawione rozkłady uwiadcniają złożoną zależność między tempem dostarczania tlenu, trybem naświetlania laserowego a przestrzenną dystrybucją kluczowych reagentów procesu PDT. Zwiększone $\psi_{sup,max}$ sprzyja zarówno utrzymaniu wysokiego poziomu c_{3O_2} , jak i intensyfikacji generacji $c_{1O_2,react}$. Impuls sterowany może dodatkowo wpływać korzystnie na równowagę tych stężeń, potencjalnie poprawiając efektywność i selektywność terapii.



Rys. 10.6: Porównanie stężenia tlenu trypletowego c_{3O_2} po 3600 s



Rys. 10.7: Porównanie stężenia tlenu singletowego $c_{1O_2,react}$ po 3600 s

10.4 Weryfikacja

W celu weryfikacji wyników symulacji modelu PDT, przebiegi stężenia tlenu trypletowego c_{3O_2} dla czasu 3600 s w punktach N_1 i N_2 porównano z wynikami przedstawionymi w pracy [222] (rys. 10.8). Analizowano przypadek stałego impulsu laserowego o natężeniu $\phi_0 = 150 \text{ [mW cm}^{-2}\text{]}$, odpowiadającego warunkom symulacji w cytowanym artykule. W celu bezpośredniego porównania wyników przygotowano również wariant symulacji z wartością początkową stężenia tlenu odpowiadającą parametrowi zastosowanemu w pracy [222].

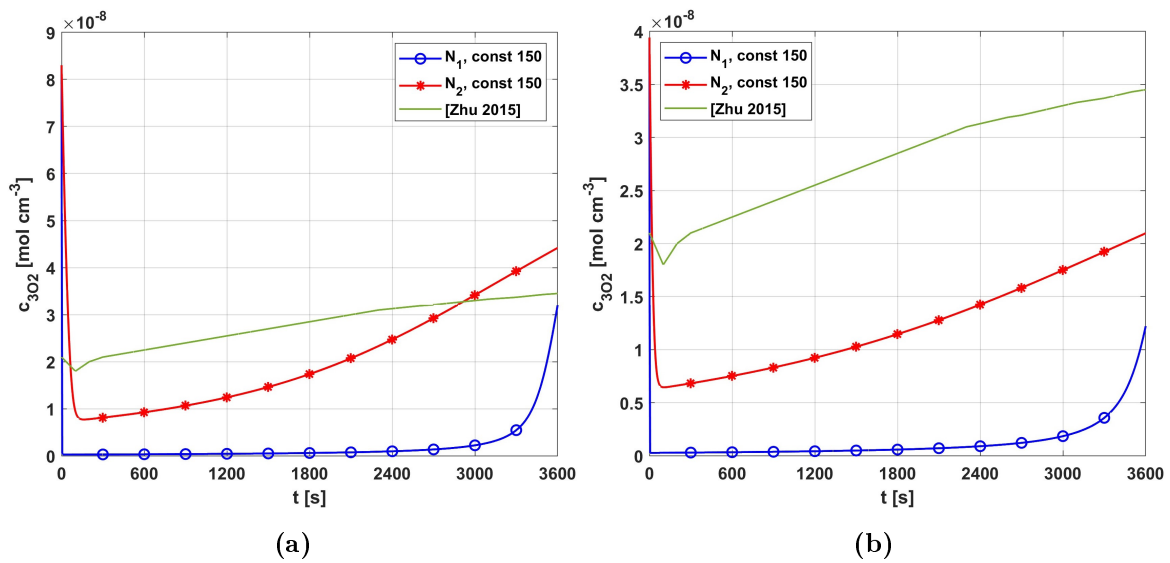
Przebiegi stężenia c_{3O_2} w punktach N_1 i N_2 wykazują istotne różnice w porównaniu z wynikami przedstawionymi w [222]. W punkcie N_1 obserwuje się gwałtowny spadek stężenia do wartości bliskich zero w początkowej fazie symulacji, które utrzymuje się na niskim poziomie przez większość czasu. Tak znaczne obniżenie stężenia tlenu odbiega od wyników [222], gdzie stężenie utrzymuje się powyżej zera i pozostaje stosunkowo stabilne przez cały czas trwania symulacji.

W przypadku punktu N_2 przebieg stężenia cechuje się początkowym spadkiem, po którym następuje stopniowy wzrost. Kształt krzywej dla N_2 jest zbliżony do kształtu przedstawionego w [222], jednak wartości stężenia pozostają niższe niż w pracy referencyjnej, co wskazuje na występowanie rozbieżności pomiędzy modelami.

Zaobserwowane różnice na wykresach wynikają z odmiennych założeń przyjętych w modelach. Jedną z kluczowych różnic jest wartość początkowego stężenia tlenu trypletowego: w niniejszej pracy przyjęto $c_{3O_2,init} = 83 \cdot 10^{-9} \text{ [mol cm}^{-3}\text{]}$, podczas gdy

w pracy [222] autorzy zastosowali wartość $39.41 \cdot 10^{-9} \text{ [mol cm}^{-3}\text{]}$.

Należy również zauważyć, że model zastosowany w niniejszej pracy różni się pod kilkoma istotnymi względami od modelu opisanego w [222]. W cytowanej publikacji stężenie tlenu definiowano jako wartość uśrednioną objętościowo wokół naczyń włosowatych, co odzwierciedla lokalne mikrośrodowisko naczyniowe, podczas gdy w modelu wykorzystanym w niniejszej pracy analizowano wartości punktowe, odnoszące się do konkretnych lokalizacji. Ponadto, w [222] nie podano jednoznacznie wartości maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$, co utrudnia bezpośrednie porównanie tego parametru między modelami.



Rys. 10.8: Przebiegi stężenia tlenu trypletowego c_{3O_2} w punktach N_1 i N_2 dla dwóch wartości początkowego stężenia: $83 \cdot 10^{-9} \text{ [mol cm}^{-3}\text{]}$ (a) oraz $39.41 \cdot 10^{-9} \text{ [mol cm}^{-3}\text{]}$ (b), przedstawione na tle wyników referencyjnych z pracy [222] dla stałego impulsu laserowego o natężeniu $\phi_0 = 150 \text{ [mW cm}^{-2}\text{]}$ ([222] - [Zhu 2015])

10.5 Podsumowanie

W rozdziale przedstawiono wyniki związane z jednoczesną analizą modeli przepływu biociepła i reakcji fotochemicznych zachodzących podczas PDT. W literaturze zagadnienia te są najczęściej rozpatrywane oddzielnie, co nie pozwala uchwycić wzajemnych zależności między efektami termicznymi a fotodynamicznymi. Opracowany model pozwala na obserwację wpływu temperatury na fizjologiczne parametry tkanki, w tym na współczynnik perfuzji, który ma bezpośredni związek z dostępnością tlenu, niezbędnego składnika reakcji PDT. Symulacje wykazały, że nawet niewielkie przyrosty temperatury, które nie prowadzą do trwałych uszkodzeń termicznych, mogą powodować zauważalne

zmiany współczynnika perfuzji. Ponieważ krew jest głównym nośnikiem tlenu, zmiany te mogą wpływać na lokalne warunki reakcji fotodynamicznej. Wskazuje to na konieczność integracji modeli przepływu biociepła i PDT w celu wierniejszego odwzorowania rzeczywistych procesów zachodzących w tkance.

Stwierdzono również, że zastosowanie stałego impulsu laserowego może prowadzić do niewielkich uszkodzeń sieci naczyniowej, co można uznać za efekt pożądaný, występujący obok głównego efektu PDT, jakim jest wytworzenie środowiska cytotoksycznego w tkance. Z kolei zastosowanie impulsu sterowanego temperaturą powierzchni może ograniczać skutki uboczne i sprzyjać ochronie zdrowej tkanki sąsiadującej z obszarem chorobowym. Porównanie końcowych stężeń tlenu trypletowego i singletowego (rys. 10.6 oraz 10.7) wykazało, że przy wyższych wartościach maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$ dochodzi do szybszego zużycia fotouczulacza, co skutkuje wcześniejszym powrotem do stężenia wyjściowego c_{3O_2} , mimo że generowane stężenia $c_{1O_2,react}$ pozostają wyższe.

Na podstawie przeprowadzonej weryfikacji modelu stwierdzono, że w punkcie N_1 przebieg stężenia c_{3O_2} jest zbliżony kształtem do wyników przedstawionych w [222], jednak przyjmuje wyraźnie niższe wartości. Z kolei w punkcie N_2 przebieg ten różni się istotnie od danych literaturowych zarówno pod względem kształtu, jak i wartości, które pozostają niższe w całym analizowanym przedziale czasu. Prawdopodobnym źródłem tych rozbieżności jest odmienna struktura modelu, obejmująca inne założenia dotyczące mechanizmów dostarczania i transportu tlenu w tkance.

11. Modelowanie połączonych procesów fototermicznych i fotochemicznych

Rozdział ten poświęcony jest modelowaniu zjawisk fizycznych zachodzących w tkance biologicznej podczas terapii fotodynamicznej, z uwzględnieniem wpływu efektów termicznych wywoływanych przez wiązkę laserową. W odróżnieniu do analizy przedstawionej w poprzednim rozdziale przyjęto stosunkowo wysoką wartość natężenia promieniowania wiązki lasera $\phi_0 = 300 \text{ [mW cm}^{-2}\text{]}$, która ma zauważalny wpływ na wartości perfuzji, czyli pośrednio na dystrybucję tlenu w tkance. W związku z tym, w odróżnieniu od poprzedniego rozdziału, modele wykorzystane w analizie termicznej i reakcji podczas PDT zostały połączone poprzez zależności związane z perfuzją oraz dostarczaniem tlenu do tkanki.

W literaturze pojawia się problem w jaki sposób powinna być modelowana tkanka nowotworowa. Jej nietypowa struktura, wynikająca przede wszystkim z nieregularnej sieci naczyń włosowatych, często o nieregularnych kształtach, prowadzi do pewnego rodzaju paradoksu, w którym mimo zwiększonej obecności krwi w obszarze nowotworu, jest on jednocześnie obszarem o zmniejszonej obecności tlenu, bardziej zakwaszonym, często z obszarami hipoksji [55, 175, 178, 222].

Z problemem tym zmierzono się również w przedstawionej analizie, proponując własny sposób modelowania tego typu obszarów, biorący pod uwagę podstawowe cechy, jak i najistotniejsze procesy zachodzące w tkance. Model ten może więc być swoistym rodzajem cyfrowego bliźniaka dla obszaru nowotworowego, który może być zastosowany np. w przygotowaniu zabiegu PDT. W kolejnych fragmentach analizy zademonstrowano dwie wersje tego modelu, dyskutując jego cechy oraz przedstawiając odpowiednie wyniki obliczeń.

Należy również dodać, że głównie ze względu na dość sporą liczbę parametrów występujących w modelach obszar nowotworu rozpatrywano jedynie w części analizy związanej z reakcjami fotochemicznymi, jako najważniejszym elementem PDT, podczas gdy dla analizy termicznej rozpatrywano obszar jednorodnej tkanki.

11.1 Model matematyczny

Jak już wspomniano, analiza przedstawiona w bieżącym rozdziale jest oparta o połączone modele przepływu biociepła oraz PDT, przy czym część opisu matematycznego pozostaje identyczna z przedstawionym w podrozdziale 10.1.

W identyczny sposób jak poprzednio został przyjęty model przepływu biociepła (równanie (10.3)), wraz z opisem perfuzyjnych źródeł ciepła (równanie (10.4)), modelem uszkodzenia termicznego tkanki w postaci całki Arrheniusa (równanie (10.7)) oraz funkcją zależności współczynnika perfuzji od uszkodzenia termicznego (por. równanie (10.6)):

$$w(Arr) = \begin{cases} w_0, & Arr = 0 \\ (1 + 25Arr - 260Arr^2)w_0, & 0 < Arr \leq 0.1 \\ (1 - Arr)w_0, & 0.1 < Arr \leq 1 \\ 0, & Arr > 1 \end{cases} \quad (11.1)$$

Również identyczny jak poprzednio pozostaje model reakcji fotochemicznych zachodzących podczas zabiegu PDT (równanie (10.8) wraz z założeniami (10.9)).

Przyjęto natomiast nieco inny opis składowej rozproszonej natężenia promieniowania ϕ_d , choć również oparty na równaniu dyfuzji optycznej w postaci:

$$\begin{aligned} \mathbf{x} \in \Omega : \quad \nabla[D\nabla\phi_d] - \mu_a\phi_d + \mu'_s\phi_c &= 0, \quad D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)} \\ \mathbf{x} \in \Gamma : \quad -\nabla[D\phi_d] \cdot \mathbf{n} &= \frac{\phi_d}{2} \end{aligned} \quad (11.2)$$

gdzie D oznacza współczynnik dyfuzji, μ_a [m⁻¹] to współczynnik absorpcji, μ'_s [m⁻¹] to efektywny współczynnik rozpraszania.

Przyjęto, że występujący w równaniu (11.2) efektywny współczynnik rozpraszania jest również parametrem zależnym od uszkodzenia termicznego tkanki (por. równanie (3.1)):

$$\mu'_s(Arr) = \mu'_{s,nat} \exp(-Arr) + \mu'_{s,den}[1 - \exp(-Arr)] \quad (11.3)$$

gdzie $\mu'_{s,nat}$ i $\mu'_{s,den}$ to zredukowane współczynniki rozpraszania dla tkanki zdrowej (*nat*) i uszkodzonej termicznie (*den*).

Połączenie między modelem termicznym a fotochemicznym wykorzystuje zmienny współczynnik perfuzji opisany równaniem (11.1). Zmienna perfuzja oznacza jednocześnie, że prędkość krwi w naczyniach kapilarnych również musi być zmienna, odpowiedzialna za dostarczanie tlenu do tkanek, również musi być zmienna. Zależność tę można zapisać w następujący sposób [78, 134]:

$$w = \frac{Q_b}{\pi R_t^2 L_t} = \frac{\pi R_c^2 u_b}{\pi R_t^2 L_t} \Rightarrow u_b = w(Arr) L_t \frac{R_t^2}{R_c^2} \quad (11.4)$$

gdzie R_c [μm] oznacza promień kapilary, R_t [μm] to promień cylindra tkankowego, L_t [μm] to długość kapilary (por. rys. 5.1b), natomiast Q_b [$\text{cm}^3 \text{s}^{-1}$] oraz u_b [cm s^{-1}] oznaczają odpowiednio szybkość przepływu krwi w kapilarze oraz prędkość przepływu krwi w kapilarze.

Prędkość krwi w kapilarze u_b jest parametrem wpływającym z kolei na maksymalną szybkość dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$, parametr występujący w modelu PDT (por. równanie (10.8)). Wykorzystano tutaj zależność [82, 222]:

$$\psi_{sup,max} = \frac{1200u_b R_c \left(R_c + \frac{a_{sup}^2 + M_0^2}{2500 - M_0^2} \right)}{L_t (R_t + b_{sup})^2} \quad (11.5)$$

przy czym

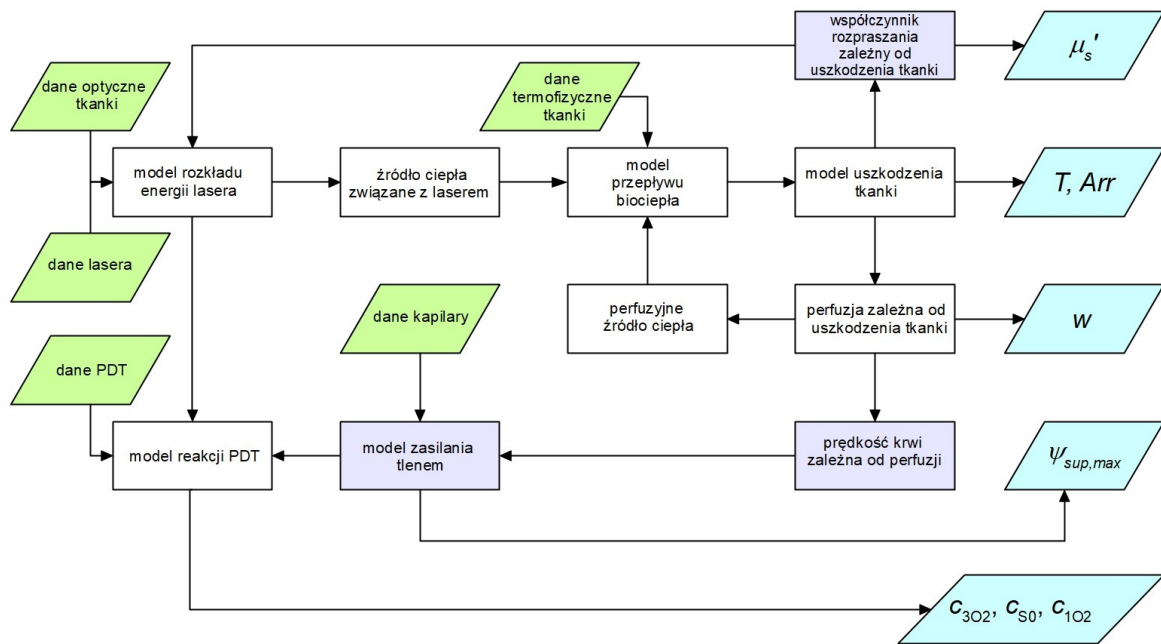
$$P_b = 100 \text{ mmHg} : \quad a_{sup} = 100, \quad b_{sup} = 4.2$$

$$P_b = 50 \text{ mmHg} : \quad a_{sup} = 50, \quad b_{sup} = -4.2$$

gdzie P_b to ciśnienie parcjalne tlenu w kapilarze, przy czym wartość $P_b = 100$ [mmHg] jest typowa dla zdrowej tkanki, natomiast $P_b = 50$ [mmHg] dla tkanki nowotworowej.

Parametr M_0 [$\text{mol cm}^{-3} \text{s}^{-1}$] to szybkość zużycia tlenu. W poprzednich rozdziałach parametr ten był zdefiniowany jako zapotrzebowanie na tlen, przy czym w podrozdziale 5.2, wyjaśniono, że w analizach związanych z dystrybucją tlenu odpowiada on maksymalnej szybkości zużycia tlenu. U podstaw tego założenia leży fakt, że w warunkach spoczynkowych tkanki zapotrzebowanie na tlen jest równe jego zużyciu [55, 134, 135, 159], stąd też niejako „wymienne” stosowanie tych dwóch nazw. Ponieważ model PDT jest związany z reakcjami związanymi z tlenem, w kontekście parametru M_0 przyjęło mówić się o szybkości zużycia tlenu [50, 222].

Na rysunku 11.1 przedstawiono diagram wyjaśniający organizację modelu, z uwzględnieniem jego połączenia. Elementy dodane w porównaniu do wcześniejszego schematu (rys. 10.1) zostały wyróżnione kolorem fioletowym.



Rys. 11.1: Przepływ danych pomiędzy poszczególnymi częściami analizy

11.2 Metody rozwiązania

Jak już wspomniano, modele wykorzystane w bieżącej analizie w sporym stopniu odpowiadają tym wykorzystywanym wcześniej, co więcej, metody rozwiązania pozostają też te same (por. podrozdział 10.2). Jedynie w odniesieniu do rozwiązania równanie dyfuzji optycznej zastosowano nieco inny wariant metody różnic skończonych.

Wykorzystano następujące postaci ilorazów różnicowych, w których h to krok siatki (schemat dyskretyzacji pokazano na rys. 11.2):

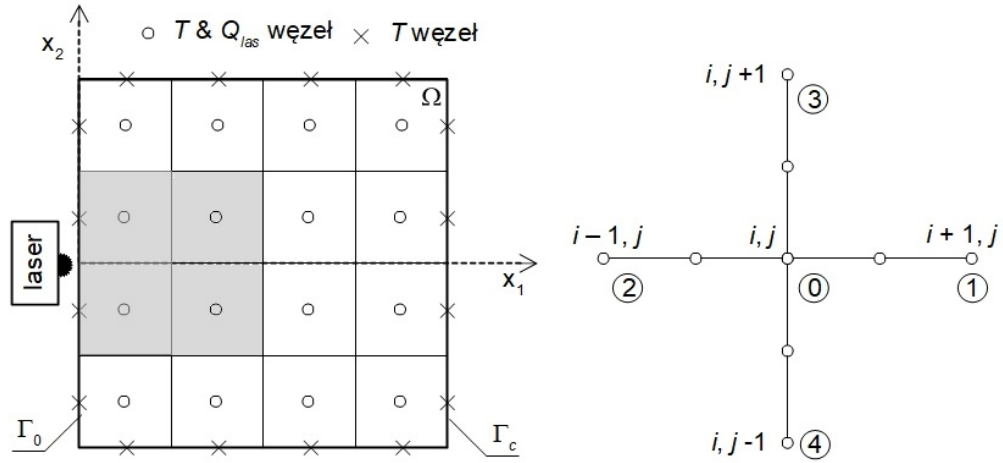
$$D \left(\frac{\partial \phi_d}{\partial x_1} \right)_{i+0.5,j} = D_{01} \frac{\phi_{d1} - \phi_{d0}}{h}, \quad D \left(\frac{\partial \phi_d}{\partial x_1} \right)_{i-0.5,j} = D_{02} \frac{\phi_{d0} - \phi_{d2}}{h}, \quad (11.6)$$

$$D \left(\frac{\partial \phi_d}{\partial x_2} \right)_{i,j+0.5} = D_{03} \frac{\phi_{d3} - \phi_{d0}}{h}, \quad D \left(\frac{\partial \phi_d}{\partial x_2} \right)_{i,j-0.5} = D_{04} \frac{\phi_{d0} - \phi_{d4}}{h} \quad (11.7)$$

gdzie

$$D_{0e} = \frac{2D_0D_e}{D_0 + D_e} \quad (11.8)$$

Analizowano dwuwymiarową domenę tkanki biologicznej poddaną oddziaływaniu wiązki laserowej (rys. 11.2). W części dotyczącej analizy przepływu ciepła tkanka była traktowana jako ośrodek jednorodny, natomiast w części poświęconej modelowaniu reakcji fotochemicznych zachodzących podczas terapii PDT wyróżniono obszar guza, przedstawiony na rysunku w postaci szarego prostokąta.



Rys. 11.2: Rozważana dziedzina, dyskretyzacja i gwiazda pięciopunktowa

Operator po lewej stronie równania (11.2) dla węzła centralnego można zapisać jako:

$$\left[\frac{\partial}{\partial x_1} \left(D \frac{\partial \phi_d}{\partial x_1} \right) + \frac{\partial}{\partial x_2} \left(D \frac{\partial \phi_d}{\partial x_2} \right) \right]_{i,j} = \frac{1}{h} \sum_{e=1}^4 D_{0e} (\phi_{de} - \phi_{d0}) \quad (11.9)$$

a ostateczna postać równania dla węzła centralnego:

$$\phi_{d0} = \frac{\sum_{e=1}^4 D_{0e} (\phi_{de} - \phi_{d0}) + h \mu'_s \phi_{c0}}{\sum_{e=1}^4 D_{0e} + h \mu_a} \quad (11.10)$$

11.3 Model tkanki nowotworowej

Jak wspomniano wcześniej, tkanka nowotworowa różni się od zdrowej. W zdrowej tkance naczynia włosowate są rozmieszczone regularnie, równolegle, tak aby każde naczynie zaopatrywało w tlen otaczający walcowy obszar tkanki (por. rozdział 5). W nowotworze kapilary rozmieszczone są nieregularnie i mają nieregularne kształty, co wiąże się z ich niepełnym wypełnieniem krwią lub też pozostawianiem krwi w bezruchu. To z kolei prowadzi do nierównomiernego rozkładu tlenu, często z obszarami hipoksji [55, 174, 194].

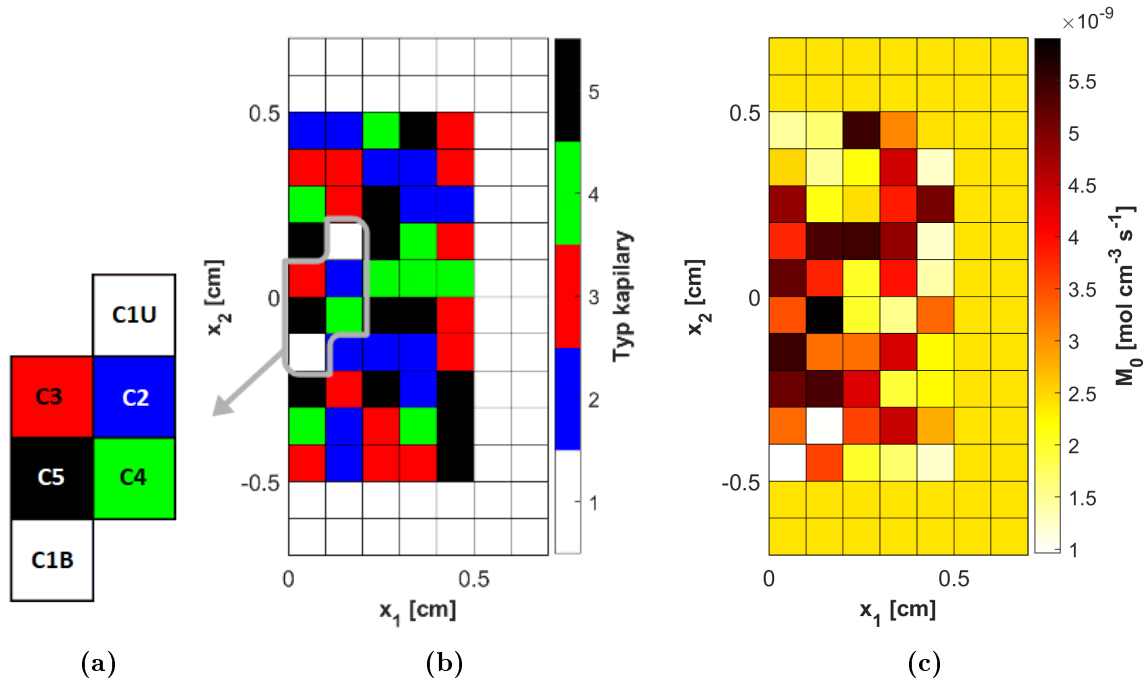
Oczywiście modelowanie takiej nieregularnej sieci naczyń krwionośnych wiązałoby się z zaangażowaniem znacznych zasobów obliczeniowych, co wydaje się bezcelowe. W zaproponowanym modelu przyjęto, że istnieje kilka typów naczyń włosowatych rozmieszczonych w obszarze tkanki. Założono istnienie pięciu typów kapilar oznaczonych jako C1-C5 (tab. 11.1). Kapilara typu C1 reprezentuje zdrową tkankę, podczas gdy w obszarze nowotworu kapilary rozmieszczono losowo, przy czym do tego celu wyko-

rzystano dyskretyzację stosowaną w analizie rozkładu ciepła z wykorzystaniem MEB. Obszar nowotworu obejmuje 5×10 elementów wewnętrznych (rys. 11.3b).

Dodatkowo przyjęto losowy rozkład szybkości zużycia tlenu, przyjmujący wartości z zakresu $M_0 = 0.9 \cdot 10^{-9} \div 6 \cdot 10^{-9} \text{ [mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}]$, przy czym w zdrowej tkance przyjęto wartość stałą $M_0 = 2.4 \cdot 10^{-9} \text{ [mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}]$ (rys. 11.3c) [222].

Tab. 11.1: Kapilary wykorzystane w modelu nieprawidłowego układu naczyniowego

Typ kapilary	$R_c \text{ [}\mu\text{m]}$	$R_t \text{ [}\mu\text{m]}$	$L_t \text{ [}\mu\text{m]}$
C1	2.5	30	400
C2	10	60	100
C3	4	60	220
C4	10	30	220
C5	4	30	100



Rys. 11.3: Model nieprawidłowego wzorca unaczynienia w tkance nowotworowej: wybrane kapilary (a), losowy rozkład kapilar (b), losowy rozkład szybkości zużycia tlenu (c)

11.4 Wyniki obliczeń, część 1

Podobnie jak poprzednio (por. podrozdział 10.3) analizowano kwadratowy obszar tkanki o wymiarach 4×4 cm. W analizie termicznej przyjęto, że tkanka jest jednorodna. Dodatkowo zamodelowano obszar zawierający nowotwór, który został uwzględniony jedynie w części analizy dotyczącej terapii fotodynamicznej. Do rozwiązania zadania analizy termicznej wykorzystano metodę elementów brzegowych, wykorzystując dyskretyzację na 1600 stałych elementów wewnętrznych oraz 160 stałych elementów brzegowych. Dla metody różnic skończonych przyjęto siatkę 40×40 węzłów. W tabeli 11.2 przedstawiono parametry wykorzystane w symulacji.

Tab. 11.2: Wartości parametrów przyjętych w obliczeniach modelu termiczno-optycznego oraz modelu PDT

Parametr	Jednostka	Wartość	Parametr	Jednostka	Wartość
Tkanka			Warunki początkowe i brzegowe		
λ	$[\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}]$	0.75	T_{amb}	$[\text{°C}]$	20
C	$[\text{MJ m}^{-3} \text{K}^{-1}]$	3	T_{init}	$[\text{°C}]$	37
Q_{met}	$[\text{W m}^{-3}]$	250	α	$[\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}]$	10
w_0	$[\text{s}^{-1}]$	0.00125	Całka Arrheniusa		
μ_a	$[\text{cm}^{-1}]$	1.03	A	$[\text{s}^{-1}]$	$1.98 \cdot 10^{106}$
$\mu'_{s,nat}$	$[\text{cm}^{-1}]$	13.46	E	$[\text{J mol}^{-1}]$	$6.67 \cdot 10^5$
$\mu'_{s,den}$	$[\text{cm}^{-1}]$	26.92	R	$[\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}]$	8.314
Krew			Model PDT		
C_b	$[\text{MJ m}^{-3} \text{K}^{-1}]$	3.9962	β	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$11.9 \cdot 10^{-9}$
T_b	$[\text{°C}]$	37	σ	$[\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}]$	$7.6 \cdot 10^4$
Impuls lasera			ξ	$[\text{cm}^2 \text{mW}^{-1} \text{s}^{-1}]$	$3.7 \cdot 10^{-3}$
ϕ_0	$[\text{mW cm}^{-2}]$	300	δ	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$33 \cdot 10^{-9}$
r_{beam}	$[\text{mm}]$	1	$c_{S_0,init}$	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$7 \cdot 10^{-9}$
Parametry symulacji			$c_{3O_2,init,hea}$	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$83 \cdot 10^{-9}$
t_{PDT}	$[\text{s}]$	3600	$c_{3O_2,init,tum}$	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$39.41 \cdot 10^{-9}$
Δt_{heat}	$[\text{s}]$	1			
Δt_{PDT}	$[\text{s}]$	0.1			

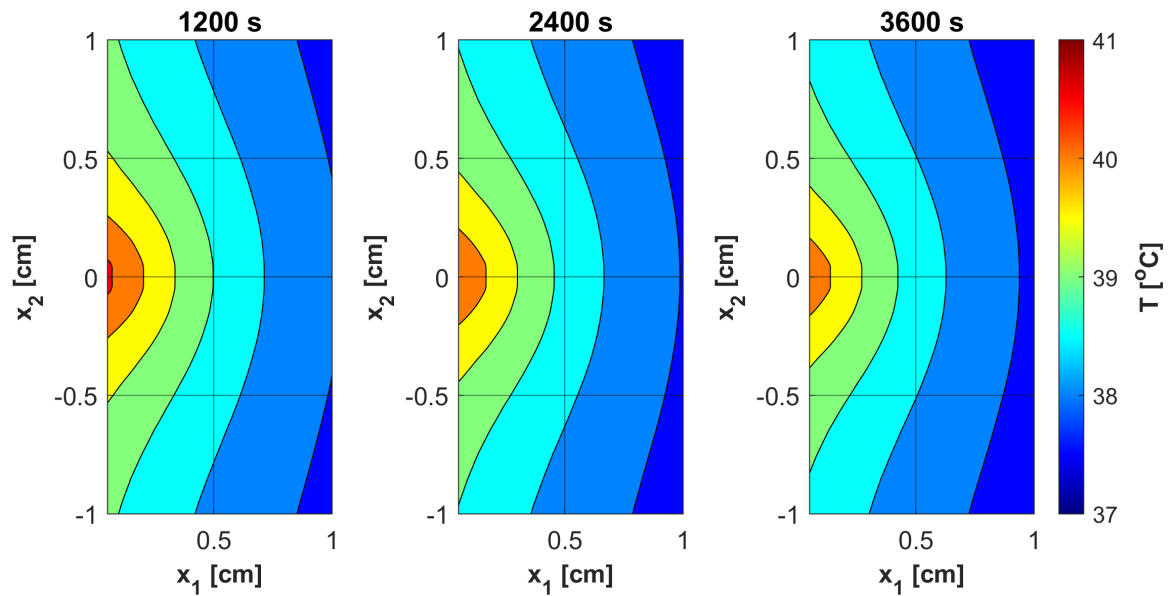
Wartości fotochemiczne przyjęte w modelu odpowiadają właściwościom fotosensybilizatora Photofrin dla promieniowania o długości fali 630 nm [222]. Oznaczenia $c_{3O_2,init,hea}$ i $c_{3O_2,init,tum}$ odnoszą się odpowiednio do początkowego stężenia tlenu try-

pletowego w tkance nowotworowej i zdrowej.

Należy zaznaczyć, że analiza związana z transportem ciepła i PDT wymaga różnych kroków czasowych. Dla modelu przepływu biociepła przyjęto krok czasowy równy 1 s, natomiast dla modelu PDT: 0.1 s. W związku z tym wyniki modelu termicznego interpolowano liniowo na potrzeby obliczeń dla terapii fotodynamicznej.

Wyniki obliczeń parametrów zmieniających się w czasie przedstawiono dla wybranych kapilar zlokalizowanych w pobliżu zewnętrznej granicy Γ_0 tkanki, w bezpośrednim sąsiedztwie głównej osi optycznej wiązki lasera (rys. 11.3a).

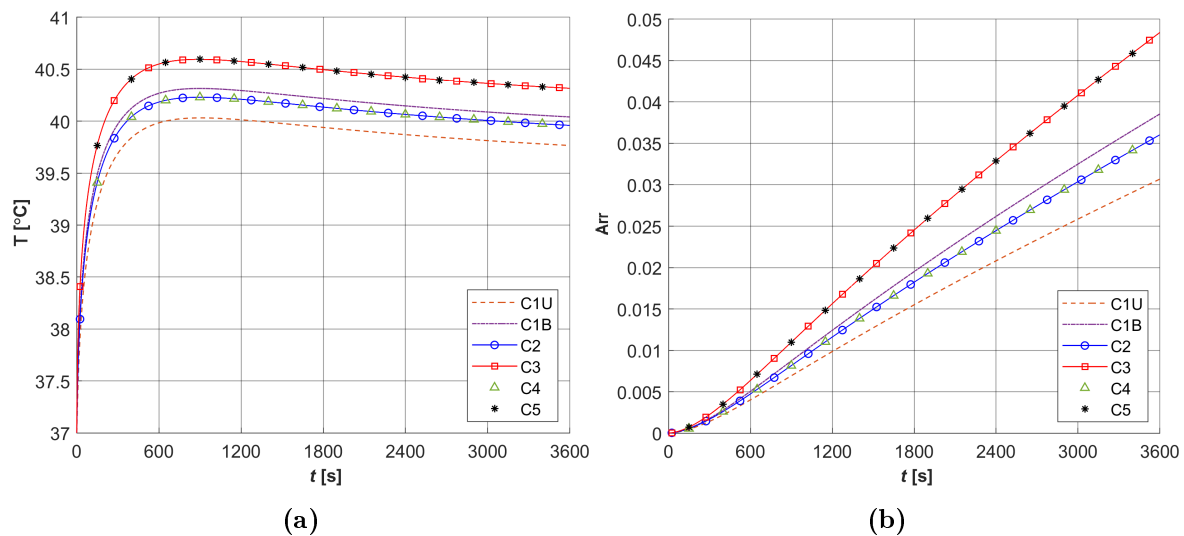
Na rys. 11.4 przedstawiono rozkład temperatury w tkance w kolejnych momentach czasu (1200, 2400 i 3600 s). Najwyższe wartości obserwuje się w obszarze centralnym, odpowiadającym miejscu oddziaływania wiązki laserowej, a wraz z upływem czasu obszar podwyższonej temperatury stopniowo się rozszerza, co prowadzi do zmniejszenia gradientów temperaturowych. Temperatura w całej domenie utrzymuje się w zakresie $37 \div 41^\circ\text{C}$, co wskazuje na umiarkowane podgrzanie tkanki, niewystarczające do wywołania uszkodzeń termicznych, lecz istotne z punktu widzenia analizy sprzężenia efektów cieplnych i fotodynamicznych.



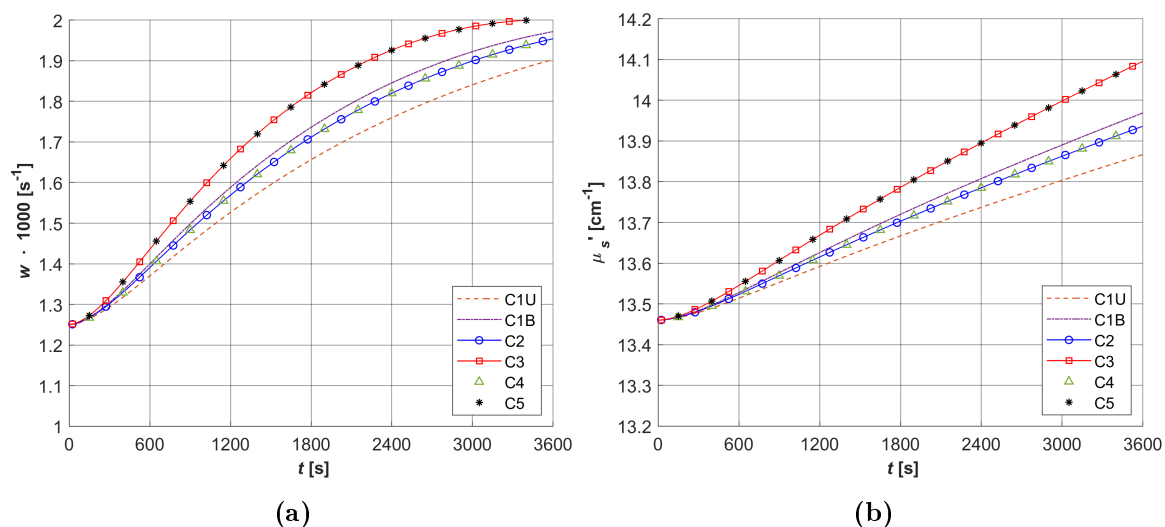
Rys. 11.4: Rozkład temperatury dla wybranych kroków czasu

Na rysunkach 11.5 i 11.6 przedstawiono przebiegi parametrów związanych z analizą przepływu ciepła w tkance biologicznej. Jak można zauważyć, temperatura dla większości kapilar utrzymuje się poniżej 40.5°C . Jedynie dla kapilar C3 i C5 przekracza tę wartość. Całkowita wartość całki Arrheniusa, mimo że rośnie w trakcie symulacji, pozostaje poniżej poziomu 0.05. W świetle przyjętej w funkcji perfuzji (wzór (11.1)) oznacza

to, że unaczynienie przez cały czas trwania symulacji pozostaje w stanie rozszerzenia naczyń krwionośnych. Ponadto, wartość efektywnego współczynnika rozpraszania również wzrasta w trakcie symulacji, zgodnie z funkcją opisaną w równaniu (11.3). Należy również zauważyć, że na rys. 11.5 jest zauważalny efekt chłodzący zwiększonej perfuzji. Po osiągnięciu maksymalnej temperatury następuje jej spadek, wraz ze wzrostem wartości współczynnika perfuzji (rys. 11.6a).



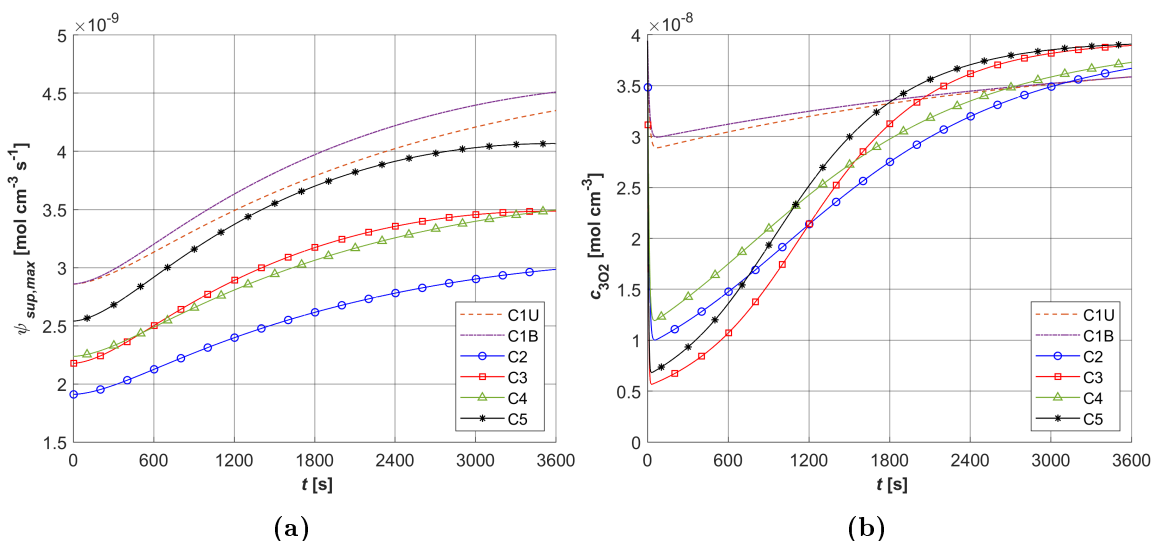
Rys. 11.5: Przebieg temperatury (a) i całki Arrheniusa (b)



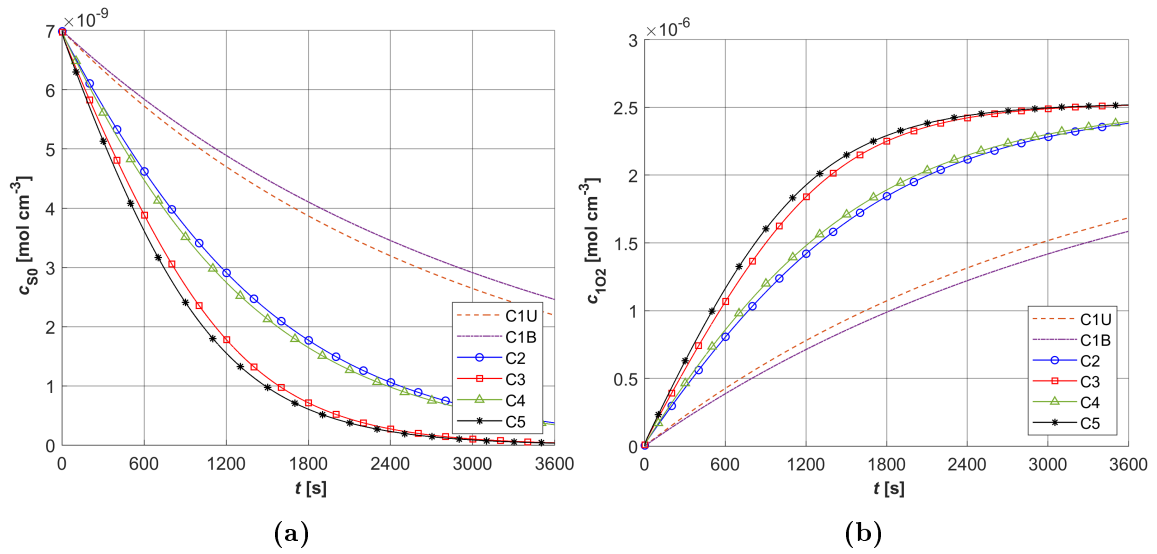
Rys. 11.6: Przebieg współczynnika perfuzji (a) oraz efektywnego współczynnika rozpraszania (b)

Na rysunku 11.7a przedstawiono przebieg maksymalnej szybkości dostarczania tlenu, $\psi_{sup,max}$, obliczonej na podstawie wzoru (11.5). Do wyznaczenia tej wielkości wykorzystano m.in. parametry kapilar, aby uwzględnić nieregularności w obszarze guza, zmienność szybkości zużycia tlenu M_0 oraz zmienność prędkości przepływu krwi w kapilarach u_b wynikającą ze wzoru (11.4). Wartość maksymalnej szybkości dostarczania tlenu wpływa na inne parametry modelu PDT, takie jak stężenie tlenu trypletowego (rys. 11.7b), fotosensybilizatora (rys. 11.8a) oraz tlenu singletowego (rys. 11.8b). Szczególnie charakterystyczny jest gwałtowny spadek stężenia tlenu trypletowego na początku procesu, czyli w momencie, gdy stężenie fotouczulacza osiąga najwyższą wartość.

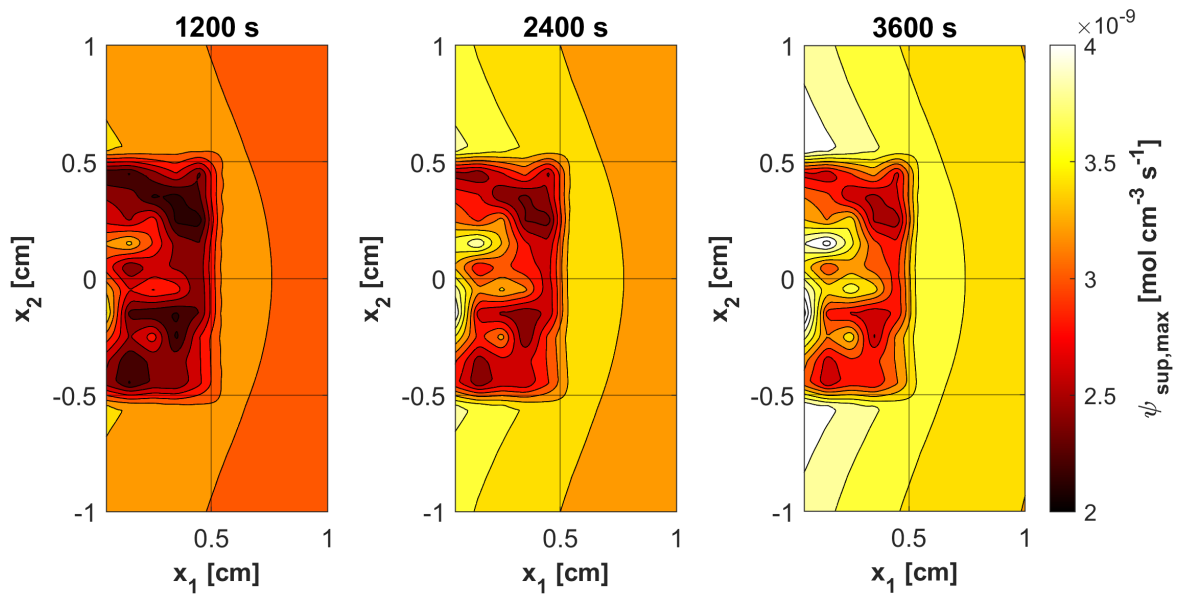
Rysunki 11.9, 11.10, 11.11 oraz 11.12 odnoszą się również do modelu PDT. Przedstawiono na nich rozkłady poszczególnych parametrów w momentach czasowych: 1200, 2400 oraz 3600 s. W przypadku szybkości dostarczania tlenu wyraźnie widoczne są nieregularności w podobszarze odpowiadającym tkance nowotworowej. Dla stężenia tlenu trypletowego c_{3O_2} zmiany zachodzą jedynie w obrębie guza, natomiast w obszarze zdrowej tkanki wartość stężenia pozostaje stała przez cały czas trwania terapii. W przypadku stężenia fotouczulacza oraz tlenu singletowego nieregularności w ich rozkładzie są mniej wyraźne, co wynika z powiązania tych parametrów z procesem absorpcji energii lasera w tkance. Dodatkowo, dla stężenia fotouczulacza obserwuje się systematyczny spadek jego wartości w całej objętości tkanki.



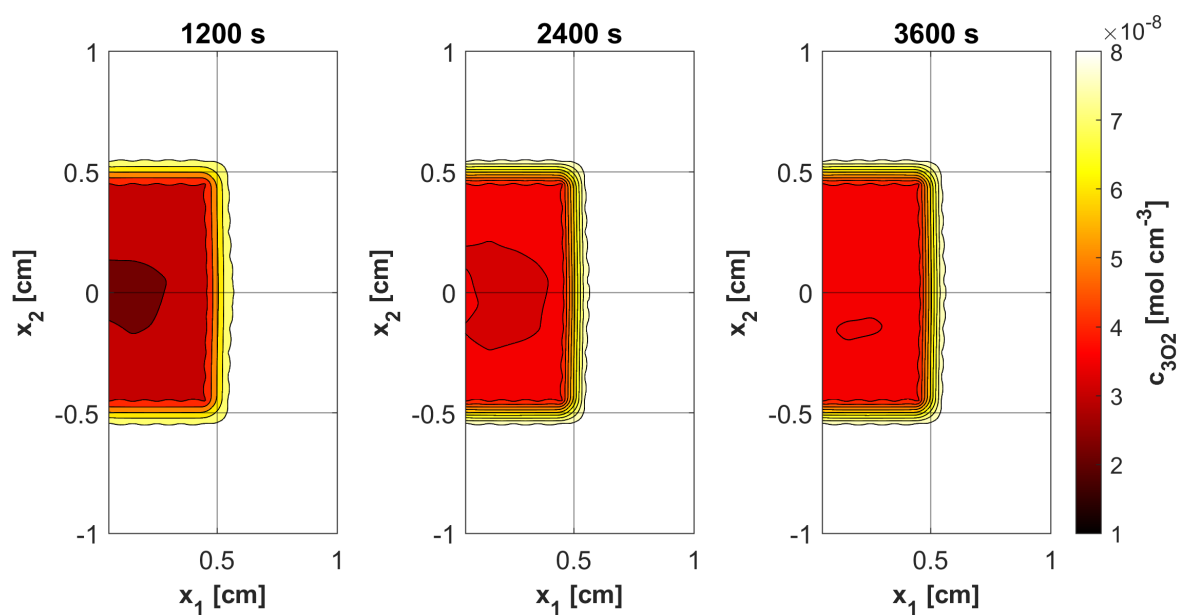
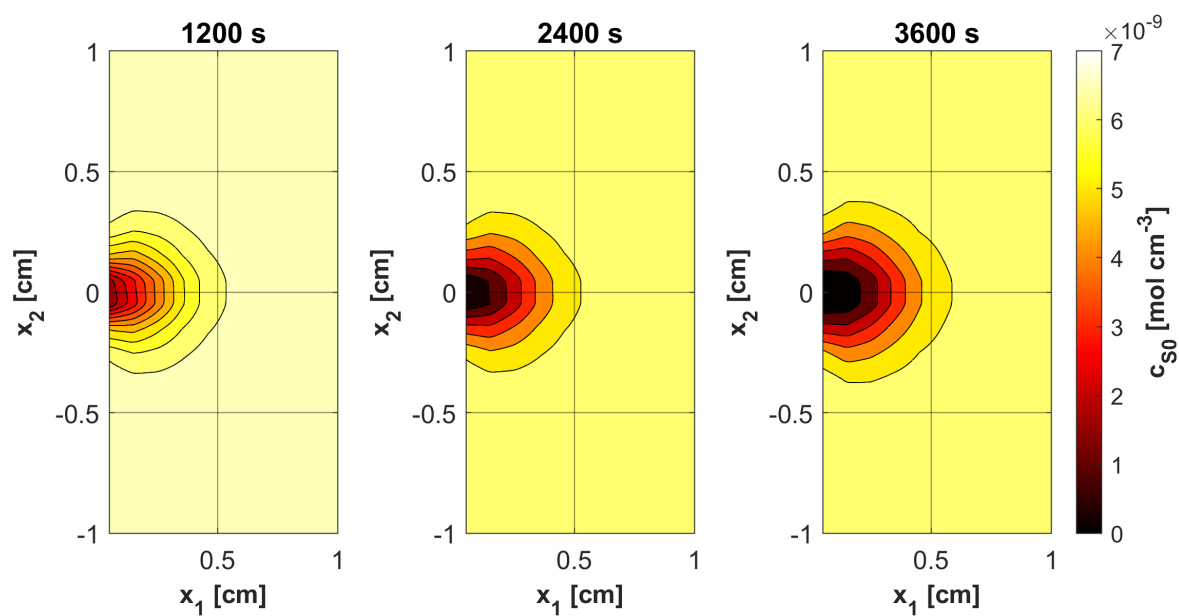
Rys. 11.7: Historie maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$ (a) oraz stężenia tlenu trypletowego c_{3O_2} (b)

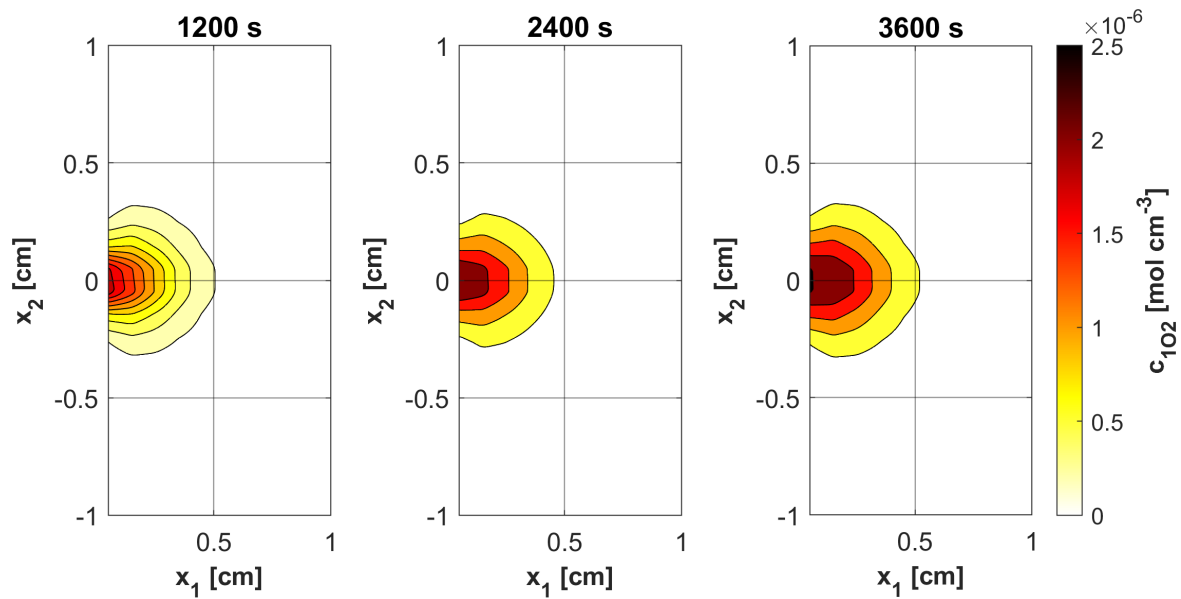


Rys. 11.8: Historie stężeń fotouczulacza c_{S_0} (a) oraz tlenu singletowego c_{1O_2} (b)



Rys. 11.9: Rozkład maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$

Rys. 11.10: Rozkład stężenia tlenu trypletowego c_{3O_2} Rys. 11.11: Rozkład stężenia fotouczulacza c_{S_0}



Rys. 11.12: Rozkład stężenia tlenu singletowego c_{1O_2}

Jak pokazano to wcześniej, w niniejszej analizie, dzięki zastosowaniu zależności (11.5), uwzględniono nie tylko niejednorodności wynikające z rozmieszczenia naczyń włosowatych w podobszarze nowotworu, ale również wpływ temperatury poprzez zmienną wartość prędkości przepływu krwi w naczyniu włosowatym u_b , wyznaczaną na podstawie zależności (11.4). Ponieważ dotychczas modele przepływu ciepła w tkance biologicznej oraz terapii fotodynamicznej były zazwyczaj rozpatrywane oddzielnie, bez uwzględnienia powiązań między nimi, wartość u_b była najczęściej przyjmowana jako stała. Dokonano więc porównania wyników modelu zaprezentowanego w bieżącym rozdziale (czyli uwzględniającego wpływ temperatury na przebieg procesu PDT) z symulacjami PDT, w których w zależności (11.5) przyjęto stałą wartość u_b (co odpowiada braku powiązania pomiędzy modelem transportu ciepła a modelem PDT).

Dodatkowo założono, że we wszystkich symulacjach porównawczych szybkość zużycia tlenu wynosi $M_0 = 2.4 \cdot 10^{-9} \text{ [mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}]$ w całym obszarze tkanki, co odpowiada wartości przyjętej dla tkanki zdrowej w uprzednio przedstawionych wynikach. Przyjęte stałe wartości prędkości $u_b = 0.005, 0.01, 0.015, 0.02 \text{ [cm s}^{-1}]$ odpowiadają danym literaturowym [222].

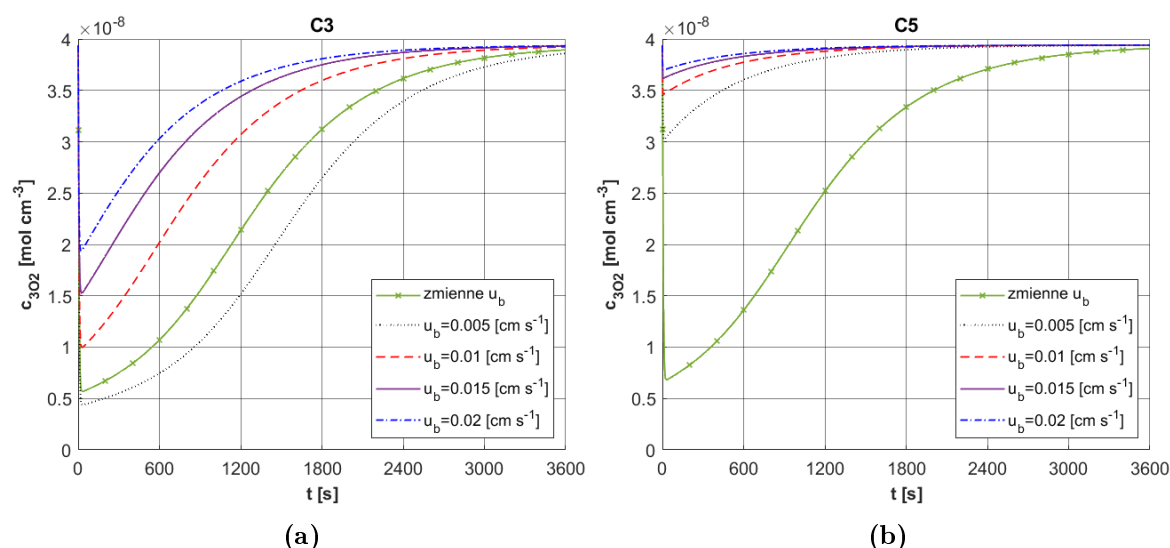
Wartości maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$, uzyskane z zależności (11.5) zestawiono w tabeli 11.3. W obliczeniach uwzględniających wpływ współczynnika perfuzji w na wartość u_b , parametr ten wzrastał w trakcie całej symulacji, dlatego podano wartości minimalne i maksymalne, odpowiadające początkowi i końcowi symulacji (odpowiednio $t = 0$ oraz 3600 s). Jak można zauważyć, wartości uzyskane dla zmiennego u_b są zbliżone rzędem wielkości, podczas gdy wyniki otrzymane dla stałej

wartości temperatury wykazują znacznie większe zróżnicowanie. Dla naczyń C2, C4 oraz C5 wartości dla zmiennego u_b są mniejsze i nie mieszczą się w zakresie uzyskanym dla stałego u_b . Wynika to z faktu, że wartości u_b obliczone z równania (11.4) są niższe od przyjętych wartości stałych, co z kolei jest skutkiem założonej wartości początkowego współczynnika perfuzji.

Tab. 11.3: Porównanie maksymalnej szybkości dostarczania tlenu dla zmiennej i stałej prędkości krwi w kapilarze

kapilara	zmiennie u_b		stałe u_b [cm s^{-1}]			
	$t = 0$	$t = 3600$ s	0.005	0.01	0.015	0.02
C1U	$2.84 \cdot 10^{-9}$	$4.33 \cdot 10^{-9}$	$1.97 \cdot 10^{-9}$	$3.95 \cdot 10^{-9}$	$5.92 \cdot 10^{-9}$	$7.90 \cdot 10^{-9}$
C1B	$2.84 \cdot 10^{-9}$	$4.49 \cdot 10^{-9}$	$1.97 \cdot 10^{-9}$	$3.95 \cdot 10^{-9}$	$5.92 \cdot 10^{-9}$	$7.90 \cdot 10^{-9}$
C2	$1.91 \cdot 10^{-8}$	$2.98 \cdot 10^{-8}$	$2.12 \cdot 10^{-8}$	$4.24 \cdot 10^{-8}$	$6.36 \cdot 10^{-8}$	$8.48 \cdot 10^{-8}$
C3	$2.17 \cdot 10^{-9}$	$3.47 \cdot 10^{-9}$	$1.75 \cdot 10^{-9}$	$3.51 \cdot 10^{-9}$	$5.26 \cdot 10^{-9}$	$7.01 \cdot 10^{-9}$
C4	$2.23 \cdot 10^{-8}$	$3.49 \cdot 10^{-8}$	$4.51 \cdot 10^{-8}$	$9.02 \cdot 10^{-8}$	$1.35 \cdot 10^{-7}$	$1.80 \cdot 10^{-7}$
C5	$2.54 \cdot 10^{-9}$	$4.06 \cdot 10^{-9}$	$1.80 \cdot 10^{-8}$	$3.61 \cdot 10^{-8}$	$5.41 \cdot 10^{-8}$	$7.22 \cdot 10^{-8}$

Na rysunku 11.13 przedstawiono historię zmian stężenia tlenu w stanie trypletowym $c_{3\text{O}_2}$, które jest dość silnie powiązane z wartością maksymalnej szybkości jego dostarczania. Analizę przeprowadzono dla naczyń C3 i C5, znajdujących się w pobliżu granicy Γ_0 .



Rys. 11.13: Porównanie stężenia $c_{3\text{O}_2}$ dla obliczeń ze zmiennymi (a) i stałymi (b) wartościami prędkości krwi w kapilarze

11.5 Analiza z wykorzystaniem modelu walca Krogha

W przedstawionej do tej pory analizie połączonych procesów przepływu biociepła oraz reakcji fototermicznych wykorzystywano stałe wartości początkowe stężenie tlenu trypletowego zarówno dla tkanki zdrowej jak i nowotworowej (odpowiednio $c_{3O_2,init,hea}$ oraz $c_{3O_2,init,tum}$), przy czym druga wartość była niższa (por. tabela 11.2). Przyjmując jednak model nieregularnej sieci naczyniowej opisanej w podrozdziale 11.4, należy zauważyć, że wspomniany parametr powinien być powiązany z tym modelem. W tym celu postanowiono wykorzystać walec Krogha opisany w rozdziale 5, oraz wykorzystany poprzednio do obliczeń w rozdziałach 7-9 (por. rysunek 5.1).

Podobnie jak przednio przyjęto osobny opis dla kierunku promieniowego (por. podrozdziały 5.3, 5.4, 7.1):

$$\begin{aligned} r \in \Omega_t : \quad K_t \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(r \frac{dP_t}{dr} \right) &= M_t(P_t), \quad M_t(P_t) = \frac{M_0 P_t}{P_{crit} + P_t} \\ r = R_c : \quad 2\pi R_c K_t \frac{dP_t}{dr} &= -k_{mass}(P_b - P_t) \\ r = R_t : \quad \frac{dP_t}{dr} &= 0 \end{aligned} \quad (11.11)$$

oraz osiowego:

$$\begin{aligned} z \in \Omega_c : \quad \pi R_c^2 u_b \kappa_b \frac{d[S_{Hb}(P_b)]}{dz} &= -k_{mass}(P_b - P_t) \\ z = 0 : \quad P_b &= P_{b,inlet} \end{aligned} \quad (11.12)$$

Przyjmując jednocześnie model krzywej nasycenia oksyhemoglobiny w postaci Hilla:

$$S_{Hb}(P_b) = \frac{P_b^n}{P_b^n + P_{50}^n} \quad \rightarrow \quad P_b = P_{50} \left(\frac{S_{Hb}}{1 - S_{Hb}} \right)^{\frac{1}{n}} \quad (11.13)$$

Poprzez użycie takiego modelu zostanie wyznaczony rozkład $P_t(r)$, na podstawie którego zostanie obliczone początkowe stężenie $c_{3O_2,init}$ na podstawie zależności [55, 222]:

$$c_{3O_2,init} = \frac{\alpha_t}{(R_t - R_c)L_t} \int_0^{L_t} \int_{R_c}^{R_t} P_t dr dz \quad (11.14)$$

Należy przypomnieć, że w klasycznych zastosowaniach modelu walca Krogha analizuje się zwykle pojedyncze walce, gdyż uzyskane wartości ciśnienia parcjalego mają reprezentować średnie warunki w tkance (zgodnie z założeniem, że tkanka składa się z przylegających cylindrycznych obszarów) [55, 134, 206]. W niniejszej pracy, ze względu

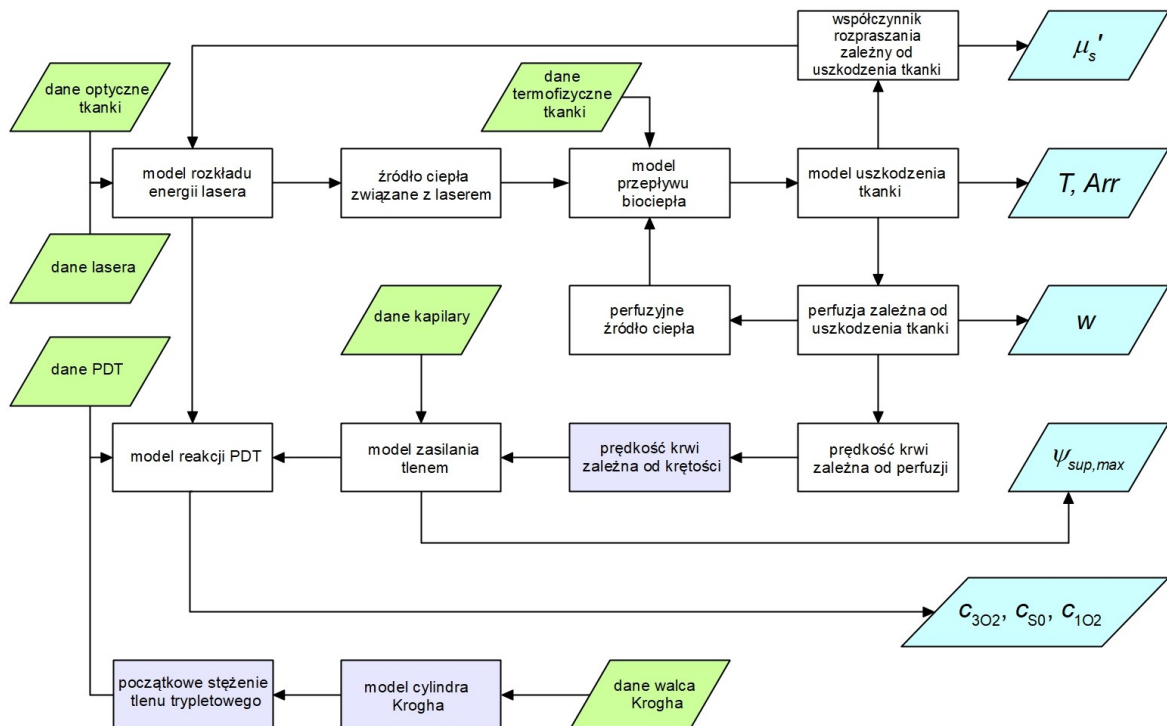
na obecność obszaru nowotworowego o nieprawidłowym unaczynieniu i w konsekwencji niejednorodnym rozkładzie tlenu, rozważono wiele walców Krogha, różniących się wymiarami kapilar, prędkościami przepływu krwi u_b oraz szybkością zużycia tlenu M_0 (por. tabela 11.1).

Jak już wielokrotnie wspomniano, charakterystyczną cechą tkanki nowotworowej jest zaburzona struktura mikrokrażenia. Kapilary mogą przybierać nietypowe, poskręcane formy, a ich przebieg jest chaotyczny. W celu uwzględnienia tych cech, wprowadzono dodatkowy współczynnik m_{tort} , który wpływa na lokalną prędkość przepływu krwi u_b w kapilarze zgodnie ze wzorem:

$$u_b = m_{tort} w(Arr) L_t \frac{R_t^2}{R_c^2} \quad (11.15)$$

przy czym współczynnik ten będzie określany jako współczynnik krętości, a jego wartość dla zdrowej tkanki zawsze równa 1, natomiast dla nowotworu przyjmuje wartość losową z przedziału $(0,1]$.

Na rysunku 11.14 pokazano schemat przepływu danych pomiędzy częściami analizy. Architektura modelu, obejmująca tor obliczeniowy z modułami dystrybucji wiązki lasera, przepływu biociepła, uszkodzenia termicznego i reakcji fotochemicznych, została zachowana, a nowe elementy oznaczono kolorem fioletowym.



Rys. 11.14: Przepływ danych pomiędzy poszczególnymi częściami analizy

11.6 Wyniki obliczeń, część 2

Obszar analizy, siatki numeryczne oraz sposób dyskretyzacji przyjęto analogicznie jak w w podrozdziale 11.4. Wykorzystano również parametry przedstawione w tabeli 11.2, natomiast dodatkowe parametry, związane głównie z obliczeniami przeprowadzonymi z użyciem walca Krogha, zostały zebrane w tabeli 11.4. Należy również dodać, że metodą rozwiązywania zadania dystrybucji tlenu była ponownie metoda strzałów w wariancie przedstawionym w podrozdziale 7.2, czyli połączenie metody Rungego-Kutty czwartego rzędu do rozwiązywania IVP z metodą siecznych do wyznaczania wartości początkowej.

Tab. 11.4: Wartości parametrów przyjętych w obliczeniach związanych z wykorzystaniem walca Krogha

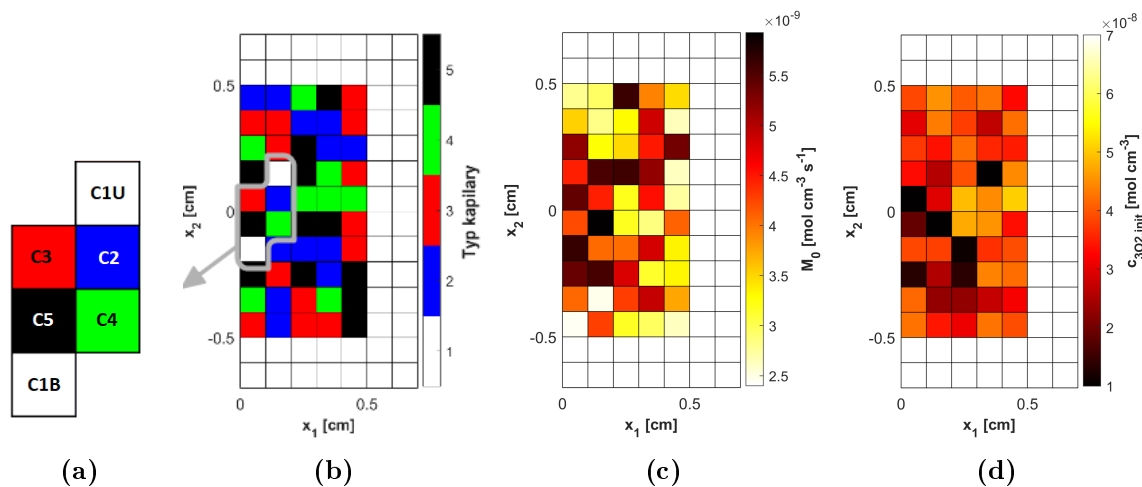
Parametr	Jednostka	Wartość
K_t	$[(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1})(\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})]$	$2.202 \cdot 10^{-14}$
k_{mass}	$[(\text{cm}^2 \text{ s}^{-1})(\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1})]$	$2.79 \cdot 10^{-13}$
P_{crit}	[mmHg]	1
α_t	$[\text{mol cm}^{-3} \text{ mmHg}^{-1}]$	1.295
κ_b	$[\text{mol cm}^{-3}]$	$9.1 \cdot 10^{-6}$
n	[–]	2.57
P_{50}	[mmHg]	27
$P_{b,inlet,hea}$	[mmHg]	100
$P_{b,inlet,tum}$	[mmHg]	50

W części związanej z PDT ponownie wyróżniono obszar guza, w którym struktura naczyń włosowatych została zasymulowana losowo tak jak w podrozdziale 11.4.

Na rysunku 11.15d przedstawiono początkowy rozkład stężenia $^3\text{O}_2$ otrzymany na podstawie danych z tabel 11.1, 11.4 oraz losowych wartości M_0 z przedziału $2.4 \cdot 10^{-9} \div 6 \cdot 10^{-9} [\text{mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}]$. Rysunek 11.15a ilustruje również kapilary, dla których zaprezentowano wyniki dotyczące ciśnienia parcjalnego oraz parametrów zmiennych w czasie. Należy zauważyć, że w stosunku do poprzedniej części analizy (por. rysunek 11.3) zakres ten został nieco zmieniony, najmniejsza wartość odpowiada szybkości zużycia tlenu dla tkanki zdrowej.

Uzyskane wartości początkowego stężenia tlenu trypletowego $c_{\text{O}_2,init}$ dla kapilar przedstawionych na rysunku 11.15 zostały zaprezentowane w tabeli 11.5.

Na rysunkach 11.16 i 11.17 przedstawiono wyniki uzyskane z modelu walca Krogha dla kapilar zaznaczonych na rysunku 11.15 oraz dla kapilary pochodzącej z podobszaru



Rys. 11.15: Model nieprawidłowego unaczynienia w tkance nowotworowej przedstawiający wybrane kapilary (a), losowy rozkład kapilar (b), losowy rozkład szybkości zużycia tlenu M_0 (c), obliczony początkowy rozkład stężenia tlenu w stanie trypletowym $c_{3\text{O}_2, \text{init}}$ (d)

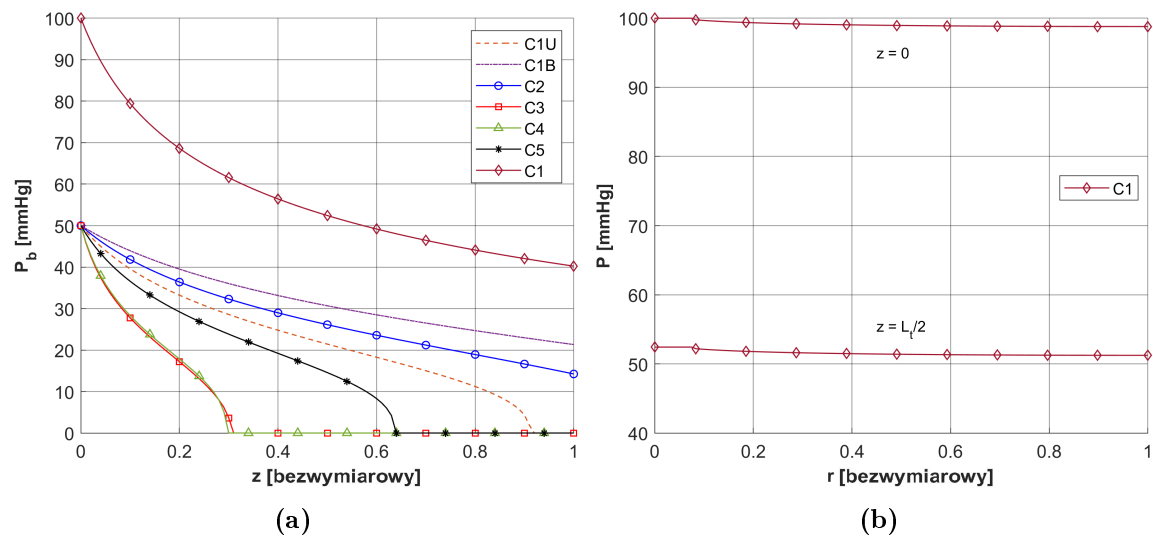
Tab. 11.5: Początkowe stężenie tlenu trypletowego $c_{3\text{O}_2, \text{init}}$ dla wybranych kapilar

Kapilara	$c_{3\text{O}_2, \text{init}}$ [mol cm^{-3}]
C1U	$2.6 \cdot 10^{-8}$
C1B	$3.9 \cdot 10^{-8}$
C2	$2.9 \cdot 10^{-8}$
C3	$0.6 \cdot 10^{-8}$
C4	$0.9 \cdot 10^{-8}$
C5	$1.9 \cdot 10^{-8}$

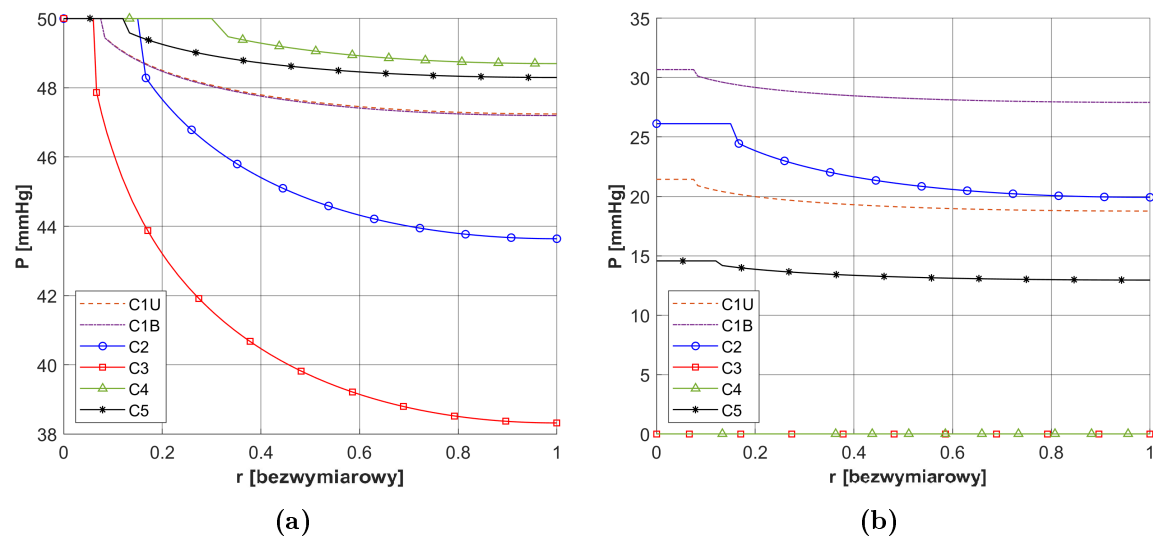
zdrowej tkanki. Ponieważ wymiary kapilar są zróżnicowane (tabela 11.1), współrzędne zostały przeskalowane przez odpowiadające im wymiary geometryczne kapilar w celu umożliwienia porównania wyników (w kierunku promieniowym podzielono przez R_t , a w osiowym przez L_t).

Rysunek 11.16a przedstawia rozkłady ciśnienia parcjalnego tlenu w kierunku osiowym dla wybranych kapilar z podobszaru nowotworowego oraz kapilary typu C1 pochodzącej ze zdrowej tkanki. Jak można zaobserwować, większość kapilar w rejonie guza (C1U, C3, C4, C5) wykazuje obecność hipoksji. W przypadku kapilar C3 i C4 stan ten pojawia się przed połową ich długości. Dla porównania, wartość P_b na wylocie z kapilary C1 wynosi około 40 mmHg, co jest zgodne z danymi uzyskiwanymi dla podobnych konfiguracji modelowych, np. w pracy [222].

Rozkłady w kierunku promieniowym (rysunki 11.16b i 11.17) pokazują spadek ciśnienia na granicy kapilara-tkanka, wynikający z oporu występującego podczas dyfuzji tlenu do otaczającej tkanki. Należy jednak zaznaczyć, że we wszystkich analizowanych przypadkach spadek ten nie przekracza 3 mmHg, co wskazuje na względnie niską barierę dyfuzyjną.



Rys. 11.16: Rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu dla wybranych kapilar z podobszaru nowotworowego w kierunku osiowym (a) oraz w kierunku promieniowym dla kapilary typu C1 pochodzącej ze zdrowej tkanki (b)

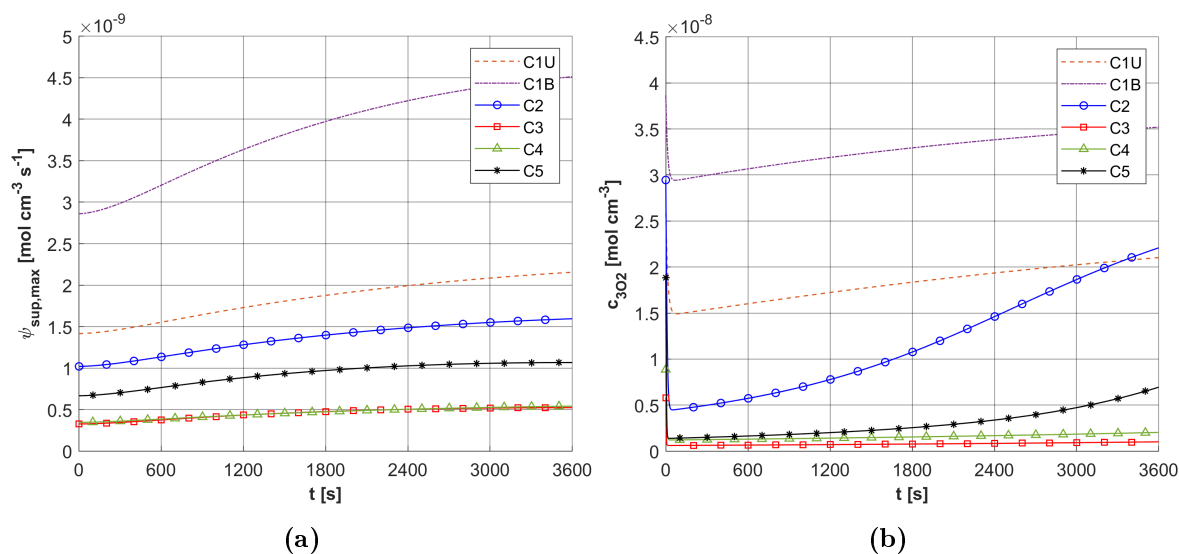


Rys. 11.17: Rozkład ciśnienia parcjalnego tlenu w kierunku promieniowym dla wybranych kapilar z podobszaru nowotworowego dla $z = 0$ (a) oraz $z = L_t/2$ (b)

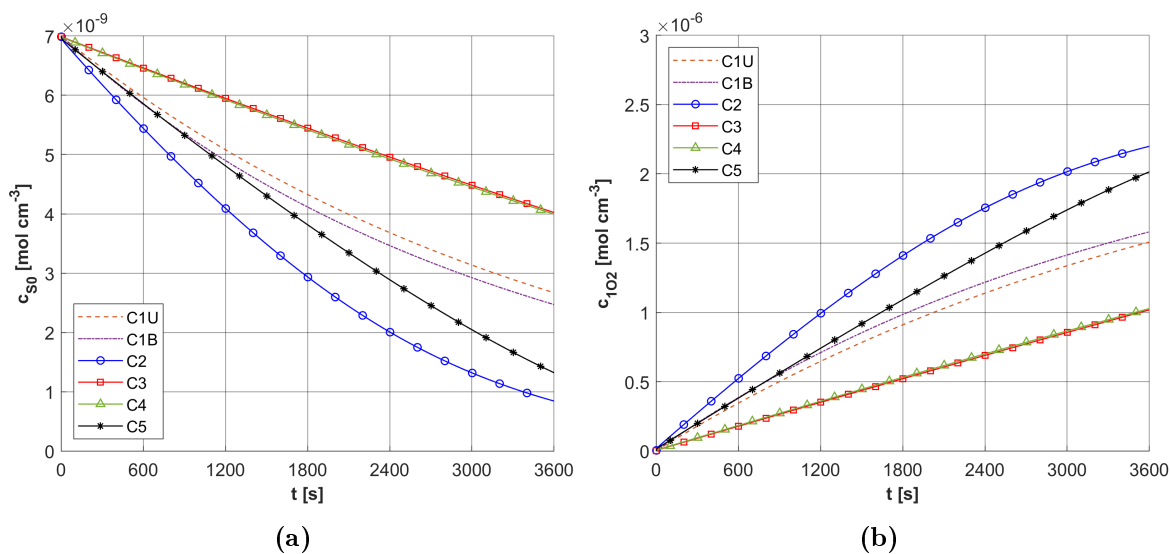
Na rysunku 11.18a przedstawiono przebieg maksymalnej zdolności dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$, oszacowanej na podstawie zależności (11.5). Należy zauważyć, że relacja ta uwzględnia zmienną prędkość krwi u_b , wynikającą ze zmiennej perfuzji w (równanie (11.15)), parametry geometryczne kapilar (R_c , R_t , L_t) oraz losowo przyjętą wartość szybkości zużycia tlenu M_0 . Wartość $\psi_{sup,max}$ wpływa na pozostałe zmienne zależne modelu PDT, czyli stężenie tlenu trypletowego c_{3O_2} (rys. 11.18b), fotouczulacza c_{S_0} (rys. 11.19a) oraz tlenu singletowego c_{1O_2} (rys. 11.19b). W porównaniu z wynikami przedstawionymi na rys. 11.7a, otrzymane przebiegi różnią się ze względu na przyjęcie innych wartości M_0 oraz dodatkowe uwzględnienie współczynnika krętości m_{tort} , który modyfikuje lokalną prędkość przepływu krwi u_b w kapilarach.

Na rysunku 11.18b wyraźnie widoczny jest gwałtowny spadek stężenia c_{3O_2} na początku symulacji, kiedy stężenie fotouczulacza osiąga wartość maksymalną. Zauważalny jest również fakt, że w przypadku kapilar wykazujących hipoksję (C4, C3, C5, C1U) (rys. 11.16) powrót do początkowego stężenia c_{3O_2} następuje najwolniej. Kapilara C1B, która dla $t = 0$ charakteryzowała się najwyższym stężeniem c_{3O_2} , przez całą symulację osiągała również najwyższe wartości $\psi_{sup,max}$, a dla czasu $t = 3600$ s była najbliższa powrotu do wartości początkowej. Różnice w stosunku do wyników przedstawionych na rys. 11.7b wynikają z odmiennego sposobu przyjęcia wartości początkowych $c_{3O_2,init}$. W poprzedniej analizie zastosowano dwie stałe wartości, przy czym jedna odnosiła się do obszaru nowotworowego, a druga do tkanki zdrowej. Natomiast w niniejszej symulacji wartości te zostały wyznaczone na podstawie modelu walca Krogha, co pozwoliło uwzględnić lokalne warunki dyfuzji i zużycia tlenu. W rezultacie uzyskane stężenia początkowe $c_{3O_2,init}$ były niższe, szczególnie w kapilarach objętych hipoksją, co przełożyło się na niższy poziom przebiegów stężenia tlenu trypletowego w całej analizie.

Z rysunku 11.19 wynika natomiast, że dla kapilar wykazujących hipoksję C4 i C3 reakcja zużycia fotouczulacza przebiega najwolniej, co skutkuje najmniejszymi wartościami stężenia tlenu singletowego c_{1O_2} . Najszybszy przebieg reakcji obserwuje się dla kapilar C2 i C5, przy czym jedynie kapilara C5 wykazuje cechy hipoksji. W porównaniu z wynikami przedstawionymi na rys. 11.8 można zauważyć, że w niniejszej analizie fotouczulacz nie ulega całkowitemu zużyciu, a wartości stężenia c_{S_0} pozostają podwyższone względem wcześniejszych wyników. Konsekwencją tego jest obniżony poziom stężenia tlenu singletowego c_{1O_2} .



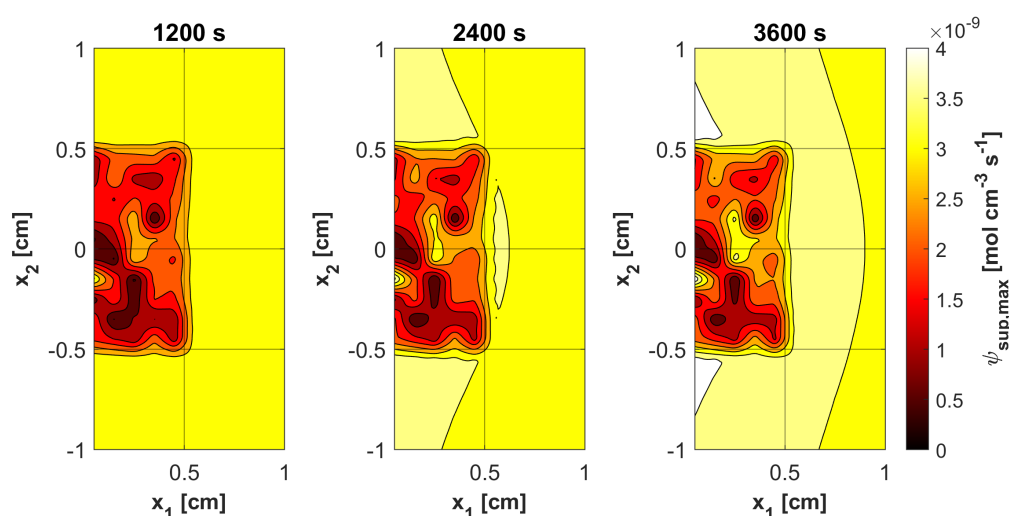
Rys. 11.18: Przebiegi zdolności dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$ (a) oraz stężenia tlenu trypletowego c_{3O_2} (b)



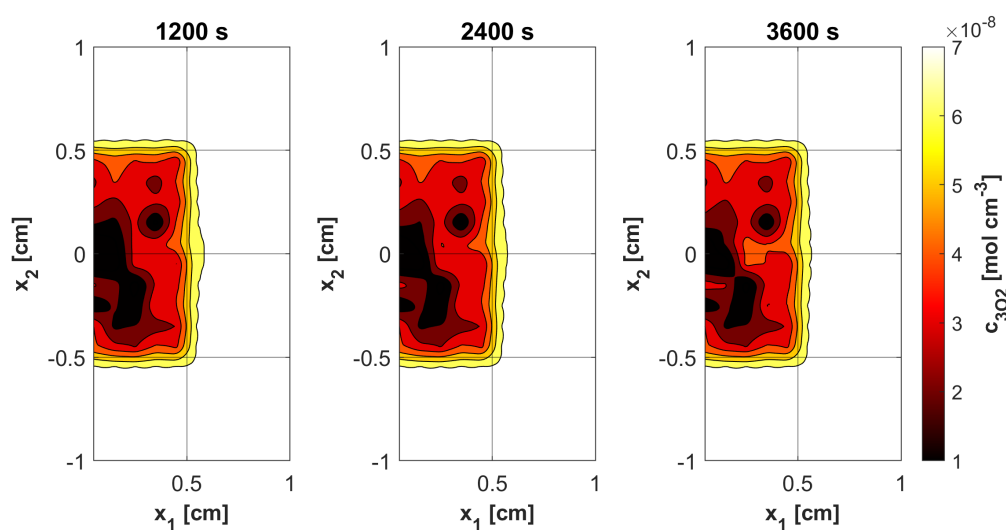
Rys. 11.19: Przebiegi stężeń fotouczulacza c_{S_0} (a) oraz tlenu singletowego c_{1O_2} (b)

Na rysunkach 11.20-11.23 przedstawiono rozkłady parametrów związanych z procesem PDT dla czasów 1200, 2400 oraz 3600 s. Widoczne jest, że ze względu na niejednorodną strukturę podobszaru nowotworowego rozkłady te mają charakter nieregularny. Warto zauważyć, że w przypadku stężenia tlenu trypletowego zmiany ograniczają się wyłącznie do obszaru guza, podczas gdy w rejonie zdrowej tkanki przez cały czas trwania symulacji wartość c_{3O_2} pozostaje stała.

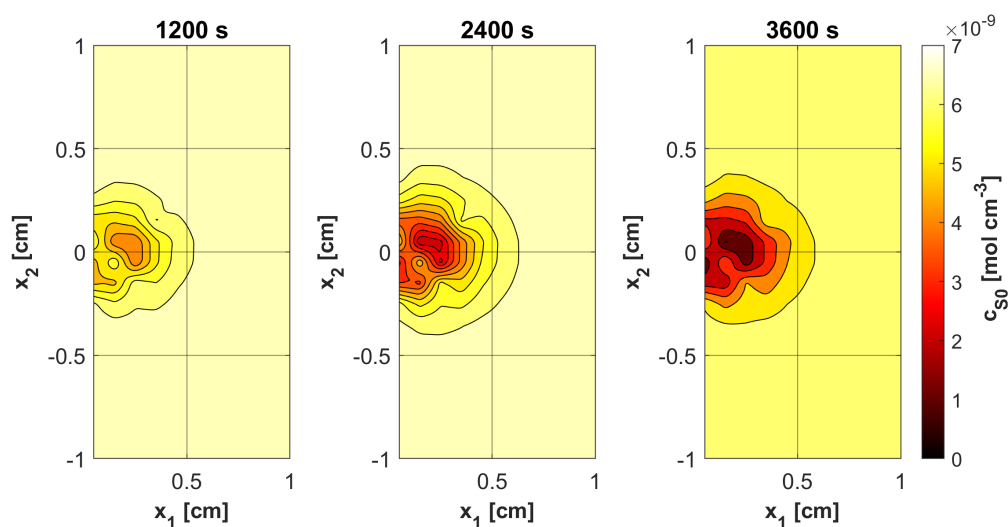
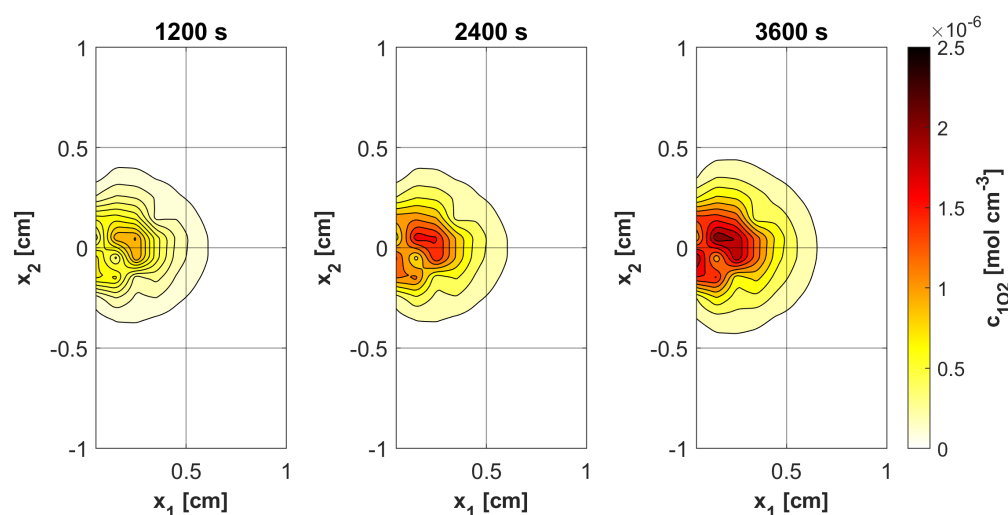
Dla stężeń c_{S_0} oraz c_{1O_2} obszary, w których występują nieregularności, są związane z obszarem promieniowania laserowego. W przypadku stężenia fotouczulacza obserwuje się również stopniowy spadek wartości w całym rozpatrywanym obszarze, co jest zgodne z naturalnymi procesami zachodzącymi w tkance. Przyjęcie zmiennej wartości początkowej c_{3O_2} , wyznaczonej na podstawie modelu walca Krogha, skutkuje wyraźniejszym zróżnicowaniem przestrzennym w obrębie guza w porównaniu z wynikami przedstawionymi na rys. 11.9-11.12. Rozkłady stają się bardziej nieregularne, a na rysunkach 11.22 oraz 11.23 można dodatkowo zauważyć, że obszary oddziaływania lasera są większe, co skutkuje powstawaniem tlenu singletowego na szerszym obszarze tkanki.



Rys. 11.20: Rozkłady maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$



Rys. 11.21: Rozkłady stężenia tlenu trypletowego c_{3O_2}

Rys. 11.22: Rozkłady stężenia fotouczulacza c_{S_0} Rys. 11.23: Rozkłady stężenia tlenu singletowego c_{1O_2}

Modele przepływu biociepła w tkance oraz reakcji fotochemicznych rozważane w niniejszej pracy zostały powiązane poprzez zależność między współczynnikiem perfuzji a prędkością przepływu krwi w kapilarze. Obliczona prędkość krwi w kapilarze, uzależniona od zmiennego współczynnika perfuzji i uwzględniająca dodatkowy współczynnik opisujący krętość kapilar (równanie (11.15)), została następnie wykorzystana do wyznaczenia początkowego stężenia c_{3O_2} (równania (11.11), (11.12), (11.13) oraz w relacji do określenia maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$ (równanie (11.5)).

Celem budowy modelu tego typu było określenie zakresów stężeń parametrów związanych z procesem PDT, które mogą wspomóc proces planowania leczenia i uczynić go

bardziej efektywnym. Ma to szczególne znaczenie w kontekście uwzględnienia zróżnicowanej struktury obszaru nowotworowego. Prędkość krwi w kapilarze, jako parametr bezpośrednio związany z transportem tlenu do tkanek i wynikający z modelu przepływu biociepla, stanowi z tego punktu widzenia istotną wielkość.

W związku z powyższym, przeprowadzono analizę prędkości krwi w kapilarze w celu określenia zakresów wartości $\psi_{sup,max}$, c_{3O_2} , c_{S_0} oraz c_{1O_2} uzyskiwanych w trakcie symulacji procesu PDT. Ponieważ w niniejszej pracy prędkość u_b była zaburzana przez losowy współczynnik związany z krętością kapilar, rozważono trzy warianty:

- wariant 1: współczynnik krętości m_{tort} nie był uwzględniany w obliczeniach,
- wariant 2: współczynnik krętości m_{tort} był uwzględniany jedynie przy wyznaczaniu początkowego stężenia tlenu trypletowego c_{3O_2} ,
- wariant 3: współczynnik krętości m_{tort} był uwzględniany zarówno przy wyznaczaniu początkowego stężenia c_{3O_2} , jak i w trakcie całej symulacji. Jest to wariant, dla którego wyniki przedstawiono na rysunkach 11.16-11.23.

Porównania przedstawiono w tabelach 11.6-11.9 dla czasów 1800 s oraz 3600 s, wyznaczając dodatkowo różnice między wartościami maksymalnymi i minimalnymi w każdym przypadku. Dla maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$ oraz stężenia c_{3O_2} największe różnice zaobserwowano w wariancie 3, co wynika z bezpośredniego powiązania tych parametrów z prędkością krwi w kapilarze (dla $\psi_{sup,max}$ poprzez równanie (11.5) w całym czasie trwania symulacji, a dla c_{3O_2} poprzez początkowe stężenie). Nieco inaczej przedstawia się sytuacja dla stężeń c_{S_0} i c_{1O_2} . Dla czasu 1800 s największe różnice występują w wariancie 1, natomiast dla $t = 3600$ s, podobnie jak wcześniej, w wariancie 3.

Tab. 11.6: Wartości maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$ [mol cm⁻³ s⁻¹] · 10⁹ dla różnych wariantów obliczeń

kapilara	1800 s			3600 s		
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
C1U	3.79	3.79	1.88	4.35	4.35	2.16
C1B	3.97	3.97	3.97	4.51	4.51	4.51
C2	2.62	2.62	1.40	2.99	2.99	1.60
C3	3.17	3.17	0.48	3.49	3.49	0.52
C4	3.06	3.06	0.47	3.50	3.50	0.54
C5	3.70	3.70	0.97	4.07	4.07	1.07
max-min	1.36	1.36	3.50	1.53	1.53	3.99

Tab. 11.7: Wartości stężenia tlenu trypletowego c_{3O_2} [mol cm⁻³] · 10⁸ dla różnych wariantów obliczeń

kapilara	1800 s			3600 s		
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
C1U	3.29	2.21	1.84	3.55	2.35	2.10
C1B	3.29	3.29	3.29	3.52	3.52	3.52
C2	2.68	2.04	1.08	3.58	2.71	2.21
C3	2.33	0.43	0.08	2.96	0.52	0.10
C4	3.10	0.68	0.15	3.89	0.79	0.20
C5	3.73	1.51	0.25	4.34	1.84	0.70
max-min	1.40	2.87	3.22	1.38	3.00	3.42

Tab. 11.8: Wartości stężenia fotouczulacza c_{S_0} [mol cm⁻³] · 10⁹ dla różnych wariantów obliczeń

kapilara	1800 s			3600 s		
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
C1U	3.88	4.14	4.33	2.20	2.50	2.67
C1B	4.12	4.12	4.12	2.47	2.47	2.47
C2	1.79	2.00	2.94	0.38	0.48	0.84
C3	0.86	2.59	5.45	0.06	0.82	4.02
C4	1.62	3.17	5.42	0.33	1.37	3.99
C5	0.56	1.06	3.82	0.03	0.11	1.32
max-min	3.55	3.08	2.51	2.44	2.39	3.18

Tab. 11.9: Wartości stężenia tlenu singletowego c_{O_2} [mol cm⁻³] · 10⁶ dla różnych wariantów obliczeń

kapilara	1800 s			3600 s		
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
C1U	1.07	0.98	0.91	1.68	1.57	1.51
C1B	0.98	0.98	0.98	1.58	1.58	1.58
C2	1.84	1.76	1.41	2.38	2.34	2.20
C3	2.19	1.54	0.52	2.51	2.21	1.02
C4	1.90	1.32	0.53	2.40	2.00	1.03
C5	2.31	2.11	1.09	2.52	2.49	2.01
max-min	1.32	1.14	0.89	0.94	0.92	1.18

11.7 Weryfikacja

Uzyskane wyniki zostały zweryfikowane przy pomocy wyników dostępnych w literaturze oraz rozwiązaniami analitycznymi.

Dla zadania wyznaczenia pola temperatury w tkance biologicznej poddanej działaniu impulsu laserowego przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem metody szerokiej wiązki laserowej (ang. *broad beam laser*, BBL), w której [7]:

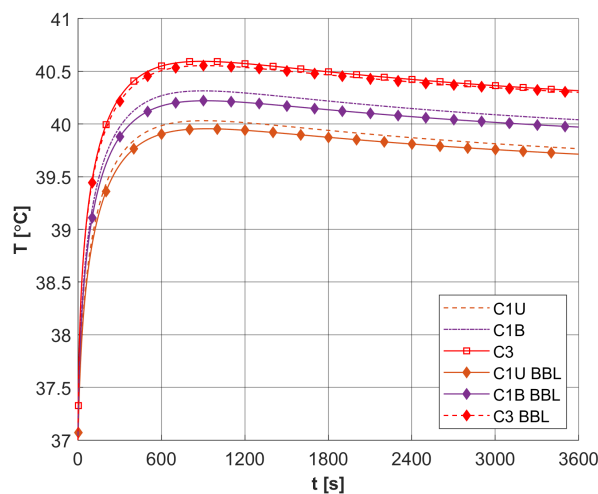
$$Q_{las} = \mu_a \phi_0 \left[C_1^* \exp\left(-\frac{k_1^* x}{\delta_p}\right) - C_2^* \exp\left(-\frac{k_2^* x}{\delta_p}\right) \right] \quad (11.16)$$

gdzie

$$\delta_p = \frac{1}{\sqrt{3\mu_a[\mu_a + \mu_s(1 - g)]}} \quad (11.17)$$

jest efektywną głębokością penetracji, natomiast współczynniki C_1^* , C_2^* , k_1^* , k_2^* są wyznaczane za pomocą rozwiązań Monte Carlo [7, 53].

Na rysunku 11.24 przedstawiono porównanie wyników uzyskanych dla trzech wybranych kapilar: C1U, C1B oraz C3 dla modeli wykorzystujących równanie dyfuzji optycznej (równanie (11.2)) oraz podejście BBL (równanie (11.16)). Można zauważyć, że różnice pomiędzy uzyskanymi wynikami są niewielkie.



Rys. 11.24: Porównanie przebiegu temperatury w wybranych kapilarach dla modeli wykorzystujących różne opisy funkcji źródła ciepła lasera (BBL – metoda szerokiej wiązki laserowej, pozostałe krzywe – równanie dyfuzji optycznej)

Dodatkowo przeprowadzono częściowe porównanie z wynikami przedstawionymi w pracy [7] dla jednowymiarowego zadania w silnie rozpraszającej tkance. Na tym etapie przyjęto parametry termofizyczne i optyczne oraz warunki brzegowe zgodne z [7], natomiast wymiary elementów brzegowych i wewnętrznych w dyskretyzacji MEB dobrano tak, aby odpowiadały siatce zastosowanej w [7]. Analizie poddano maksymalną temperaturę uzyskaną na granicy Γ_0 dla $\phi_0 = 30$ [W cm⁻²] oraz czasu naświetlania $t_{exp} = 5$ s. Dla modelu wykorzystującego BBL uzyskano wartość 54.87°C, a dla modelu opartego na równaniu dyfuzji optycznej: 57.52°C, co jest zbliżone do wartości 55.7°C uzyskanej w pracy [7].

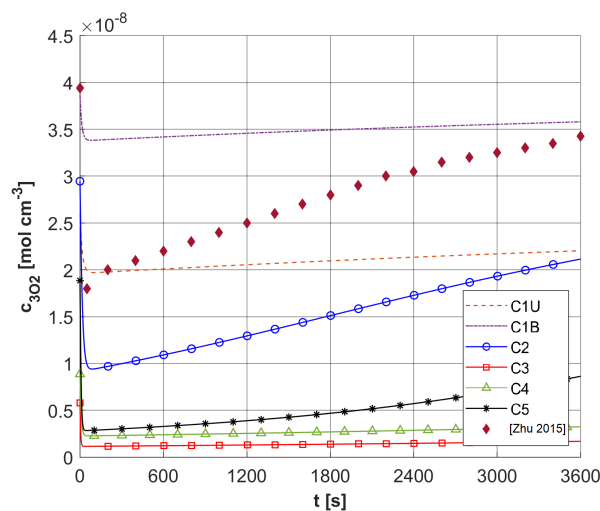
Wyniki uzyskane dla modelu dystrybucji tlenu w kierunku promieniowym porównano z rezultatami opublikowanymi w pracy [134], dotyczącymi modelu o zbliżonej strukturze geometrycznej i fizycznej. Dodatkowo przeprowadzono weryfikację względem rozwiązania analitycznego dla przypadku $z = 0$. Szczegółowe odniesienie do tego rozwiązania zawarto wcześniej, w podrozdziale 9.5.

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, w literaturze nie są dostępne wyniki umożliwiające bezpośrednią weryfikację modeli uwzględniających jednocześnie przepływ ciepła oraz reakcje fotodynamiczne. W związku z tym, wyniki uzyskane dla zaprezentowanego modelu PDT odniesiono do rezultatów, w których wpływ zjawisk termicznych na reakcje fotochemiczne nie był uwzględniany.

W pracy [222] przedstawiono wyniki analizy modelu PDT dla różnych wartości maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$, przy czym parametr ten oszacowano na podstawie modelu walca Krogha, dla szerokiego zakresu parametrów geometrycz-

nych oraz szybkości zużycia tlenu M_0 . Symulacje przeprowadzono dla różnych wartości natężenia promieniowania powierzchniowego lasera ϕ_0 , z których najwyższa wynosiła $150 \text{ [mW cm}^{-2}\text{]}$. Dla tej właśnie wartości ϕ_0 wykonano obliczenia mające na celu porównanie zaprezentowanego modelu z wynikami opublikowanymi w [222].

W pierwszej kolejności przeprowadzono porównanie dla zadania o identycznej konfiguracji, jak ta opisana w podrozdziale 11.6. Rezultaty przedstawiono na rysunku 11.25. Jak można zauważyć, wyniki uzyskane w pracy [222] mieszczą się w zakresie rezultatów otrzymanych dla niniejszego modelu, przy czym należy zaznaczyć, że w [222] przyjęto stałą wartość początkową stężenia tlenu trypletowego $c_{3\text{O}_2,init} = 3.941 \cdot 10^{-8} \text{ [mol cm}^{-3}\text{]}$, a przedstawiona krzywa odnosiła się do średnich wartości stężenia $c_{3\text{O}_2}$. Charakterystyczny spadek stężenia $c_{3\text{O}_2}$ na początku symulacji jest wyraźnie widoczny.

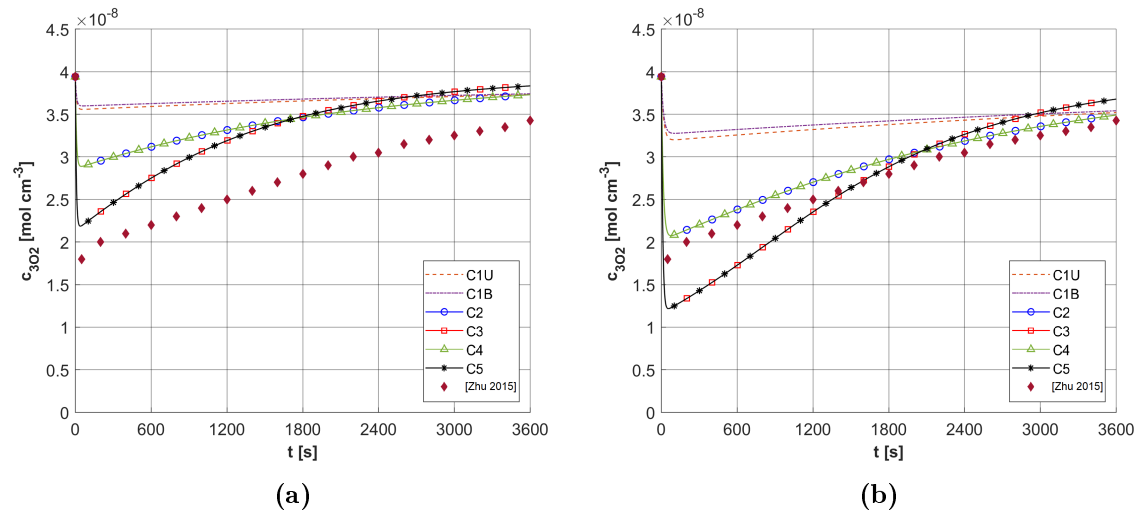


Rys. 11.25: Porównanie wyników obecnego modelu dla $\phi_0 = 150 \text{ [mW cm}^{-2}\text{]}$ z wynikami przedstawionymi w pracy [222] ([Zhu 2015])

Jak wcześniej wspomniano, wyniki obliczeń maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$ dla różnych konfiguracji kapilar przedstawiono w pracy [222]. Na rysunku 11.26 pokazano przebiegi stężenia $c_{3\text{O}_2}$ uzyskane w ramach niniejszego modelu dla dwóch stałych wartości $\psi_{sup,max}$, tj. $4.2 \cdot 10^{-9}$ oraz $2.1 \cdot 10^{-9} \text{ [mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}\text{]}$. Wartości te zostały wyznaczone dla kapilary o wymiarach geometrycznych odpowiadających kapilarze C3 (tabela 11.1), przy założeniu stałych wartości prędkości krwi w kapilarze $u_b = 0.01$ oraz $0.005 \text{ [cm s}^{-1}\text{]}$ i stałej szybkości zużycia tlenu $M_0 = 2.4 \cdot 10^{-9} \text{ [mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}\text{]}$.

Dodatkowo, w niniejszym modelu przyjęto stałą wartość początkową stężenia tlenu trypletowego $c_{3\text{O}_2,init}$, identyczną jak w pracy [222]. Jak wynika z przedstawionych przypadków obliczeniowych, uzyskane wyniki, pomimo zastosowania w bieżącym modelu wzorca uwzględniającego zróżnicowane kapilary w obszarze nowotworowym, pozostają w bliskim sąsiedztwie wyników referencyjnych. Ewentualne różnice można przypisać

odmiennościom pomiędzy konstrukcją obecnego modelu a modelem zaprezentowanym w [222], w szczególności powiązaniu obecnego modelu z zagadnieniem przepływu ciepła w tkance.



Rys. 11.26: Porównanie wyników dla stałych wartości $\psi_{sup,max} = 4.2 \cdot 10^{-9}$ [mol cm⁻³ s⁻¹] (a) oraz $2.1 \cdot 10^{-9}$ [mol cm⁻³ s⁻¹] (b) i stałego $c_{3O_2,init}$ z wynikami pracy [222] ($\phi_0 = 150$ [mW cm⁻²]), ([222] - [Zhu 2015])

11.8 Podsumowanie

W niniejszym rozdziale przeprowadzono obliczenia dla połączonego modelu przepływu ciepła w tkance biologicznej oraz reakcji fotodynamicznych, uwzględniając wpływ wysokiego natężenia wiązki laserowej ($\phi_0 = 300$ [mW cm⁻²]) na perfuzję i dystrybucję tlenu w tkance. Analiza uwzględniała specyficzną strukturę podobszaru nowotworowego, charakteryzującą się nieregularnym unaczynieniem, co pozwoliło na odwzorowanie lokalnych warunków tlenowych, w tym obszarów hipoksji, typowych dla tkanki nowotworowej.

W dwóch przeprowadzonych analizach prędkość przepływu krwi u_b była traktowana jako zmienna zależna od stopnia uszkodzenia termicznego w modelu przepływu biociepła (równanie (11.1)). W drugiej analizie wprowadzono dodatkowo losowy współczynnik krętości kapilar m_{tort} , co pozwoliło odwzorować nieregularną strukturę unaczynienia guza. Takie podejście prowadziło do zróżnicowanej perfuzji w obszarze nowotworu, co bezpośrednio wpływało na wartości $\psi_{sup,max}$ i dynamikę reakcji fotodynamicznych.

W pierwszej analizie przyjęto odrębne wartości początkowe $c_{3O_2,init}$ dla tkanki zdrowej i nowotworowej, natomiast w drugiej analizie wykorzystano model walca Krogha do

określenia lokalnych wartości $c_{\text{O}_2, \text{init}}$, uwzględniając dyfuzję i zużycie tlenu w podob-szarze guza. Pozwoliło to odwzorować lokalne warunki tlenowe, w tym obszary hipoksji, skutkując bardziej nieregularnym rozkładem stężenia tlenu trypletowego i obszarami oddziaływania lasera, a w konsekwencji powstawaniem tlenu singletowego na większym obszarze tkanki.

Dla obu analiz reakcje generujące tlen singletowy $^1\text{O}_2$ były najintensywniejsze w początkowej fazie terapii, gdy stężenie fotouczulacza c_{S_0} osiągało wartości maksymalne. Nieregularności przestrzenne stężeń c_{S_0} oraz $c_{^1\text{O}_2}$ odpowiadały obszarowi napromieniania laserowego, natomiast stężenie fotouczulacza wykazywało stopniowy spadek zgodny z procesami zachodzącymi w tkance. W drugiej analizie obserwowano większe zróżnicowanie przestrzenne w obrębie guza, co przełożyło się na bardziej nieregularne kształty rozkładów parametrów PDT.

Podsumowując, przeprowadzone badania wykazały, że sprzężenie modelu przewodnictwa cieplnego z reakcjami fotodynamicznymi pozwala uwzględnić zarówno lokalne efekty termiczne, jak i fizjologiczne właściwości tkanki, istotne dla dostępności tlenu i skuteczności terapii. Takie podejście może być cyfrowym bliźniakiem obszaru nowotworowego, użytecznego np. w przygotowaniu zabiegu PDT, umożliwiając bardziej dokładną prognozę przebiegu reakcji fotodynamicznych w warunkach złożonej perfuzji i nieregularnej struktury nowotworu.

12. Wnioski i kierunki dalszych badań

Rozważania teoretyczne oraz wyniki numeryczne zaprezentowane w niniejszej rozprawie doktorskiej pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. Zaproponowane w pracy połączenie modelu przepływu biociepła z modelem dystrybucji tlenu, oparte o zależność pomiędzy współczynnikiem perfuzji, a prędkością krwi w kapilarze, stanowi użyteczne narzędzie w analizie zależności zjawisk związanych z transportem tlenu do tkanek, w warunkach podniesionej temperatury. Należy zauważyć, że w analizach wykorzystywano również inny sposób połączenia tych modeli, uzależniając parametry krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny od temperatury, czyli uwzględniając tzw. efekt Bohra. Jak pokazano to w przeprowadzonych analizach, efekt ten nie zawsze ma znaczenie w przypadku przekroczenia progu uszkodzenia termicznego tkanki, lecz może być istotny w przypadku rozpatrywania tkanek zmienionych chorobowo, przy stosunkowo niewielkich wzrostach temperatury (por. rozdziały 7, 10, 11).
2. W modelu przepływu ciepła uwzględniano zmienność parametrów tkanki od temperatury lub termicznego stopnia uszkodzenia tkanki, w celu dokładniejszego odwzorowania zjawisk zachodzących w tkance. Parametrami takimi były: współczynnik przewodnictwa ciepła, ciepło właściwe, efektywny współczynnik rozpraszania oraz współczynnik perfuzji tkanki, przy czym dwa ostatnie są często traktowane jako pewne wskaźniki uszkodzenia termicznego tkanki, ze względu na towarzyszące im zjawiska uwzględnione w odpowiednich funkcjach matematycznych (por. rozdziały 2 i 3). W szczególności współczynnik perfuzji, jako podstawa połączenia analizy termicznej z modelem dystrybucji tlenu oraz modelem reakcji fotochemicznych zachodzących podczas terapii fotodynamicznej, okazał się być istotnym parametrem (por. rozdziały 7 oraz 11).
3. Przeprowadzono analizę wrażliwości parametrów modelu dystrybucji tlenu określając maksymalne zmiany ciśnienia parcjalnego tlenu wynikające z 10% zmiany wartości parametrów. Zbadano zarówno wpływ pojedynczych parametrów, jak i wszystkich rozpatrywanych parametrów łącznie. Pokazano, że zwłaszcza uwzględnienie łącznych zmian może mieć znaczenie z punktu widzenia wystąpienia zjawiska hipoksji (por. rozdział 8). W pracy przeprowadzono również obli-

czenia związane z obecnością mioglobiny oraz zjawiskiem grupowania mitochondriów, istotnych w przypadku niskiego poziomu tlenu w tkance (por. rozdział 9).

4. Przedstawiono koncepcję modelu tkanki nowotworowej pozwalającą uwzględnić jej najistotniejsze cechy, takie jak chaotyczny układ naczyń krwionośnych i wynikającym z niego nieregularności mikrokrażenia, skutkującym ostatecznie obszarami o zmniejszonym stężeniu tlenu. Ponieważ parametr ten jest podstawą reakcji zachodzących podczas terapii fotodynamicznej, koncepcja ta może być rodzajem cyfrowego bliźniaka, wykorzystywanego np. podczas planowania zabiegu (por. rozdział 11).
5. W analizie wykorzystującej model terapii fotodynamicznej, w skład którego wchodzi zadanie dystrybucji wiązki lasera, przepływu biociepła oraz reakcji fotochemicznych pokazano, że nawet niewielkie wzrosty temperatury i wiążący się z tym wzrost perfuzji mają wpływ na przebieg zjawisk zachodzących w obrębie nowotworu. Może to ostatecznie wpływać na odpowiednią ilość wytworzonego tlenu singletowego, będącego głównym czynnikiem cytotoksycznym. Ponieważ istnieją odmiany terapii PDT, w których temperatura jest wykorzystywana jako dodatkowy czynnik terapeutyczny, model taki, do tej pory nieobecny w literaturze, z pewnością jest użytecznym i niezbędnym narzędziem, pozwalającym na analizę zachodzących zjawisk (por. rozdziały 10, 11).
6. W pracy wykorzystywano różne metody numeryczne: metodę różnic skończonych, metodę strzałów, metodę elementów brzegowych, niektóre w różnych wariantach. Każda z nich potwierdziła swoją przydatność, w odniesieniu do zadań, w których zostały wykorzystane, co potwierdzono weryfikując obliczenia w oparciu o dostępne w literaturze wyniki oraz rozwiązania analityczne.

Zrealizowanie niniejszej pracy pozwala również określić następujące kierunki dalszych badań:

1. Wykorzystanie innych równań przepływu biociepła, niż używane w pracy równanie Pennesa. W szczególności interesujący wydaje się wykorzystanie któregoś z równań typu dual-phase lag (DPL), które bazują na teorii ciał porowatych i pozwalają uwzględnić czasy opóźnień rozchodzenia się fali termicznej w tkance biologicznej. Co więcej, równania tego typu wykorzystują pojęcie tzw. okręgu ekwiwalentnego, przypominającego koncepcję walca Krogha, na podstawie którego określana jest porowatość, ilościowo opisująca gęstość naczyń krwionośnych w tkance. Jest więc to potencjalny element powiązania z modelem dystrybucji tlenu.

2. Wykorzystanie koncepcji MCU (*microcirculation unit*) w miejsce pojedynczego walca Krogha. MCU przedstawia przestrzenną strukturę naczyń włosowatych, przy czym w zależności od rozpatrywanej tkanki struktura może ta być różna, natomiast równania opisujące dystrybucje ciśnienia parcjalego są zbliżone, do równań wykorzystywanych w obliczeniach ciśnienia parcjalego tlenu. Pozwala to oczywiście na pełniejszą analizę zjawisk zachodzących dostarczania tlenu do tkanek.
3. Wykorzystanie modelu dystrybucji tlenu z uwzględnieniem dodatkowych czynników biorących udział w wymianie gazowej w organizmie żywym. Wymaga to wprowadzenia dodatkowych równań ze zmiennymi zależnymi w postaci ciśnień parcjalnych takich substancji jak dwutlenek węgla lub też jony wodorowe H^+ . Może to być istotne w przypadku rozpatrywania tkanek nowotworowych, charakteryzującymi się odmiennymi stężeniami tych substancji, niż ma to miejsce w tkance zdrowej, tym samym wpływając na gospodarkę tlenową w obrębie tkanki.
4. Pełniejsza integracja modelu dystrybucji tlenu, reprezentowanego przez walec Krogha, z modelem reakcji fotochemicznych zachodzących podczas terapii fotodynamicznej, co pozwoliłoby na uwzględnienie zjawisk zachodzących w skali mikro (walec Krogha) w makroskopowym modelu PDT. Ponieważ stężenie tlenu trypletowego, występujące w modelu PDT jest iloczynem rozpuszczalności tlenu w tkance oraz ciśnienia parcjalego, integracja modeli pozwoliłaby dokładniej niż obecne modele określać ilościowe zużycie tlenu w trakcie zabiegu, przy jednoczesnym uwzględnieniu naturalnego zapotrzebowania na tlen przez tkankę.
5. Wykorzystanie połączonych modeli przepływu biociepła i dystrybucji tlenu w analizie procesów zasilania tkanki przez tlen w warunkach wysiłku fizycznego. Wymaga to przyjęcia przestrzennego układu naczyń kapilarnych (mogących nawiązywać do wspomnianej wcześniej koncepcji MCU) oraz przyjęcia dodatkowych założeń, związanych ze sposobem i kolejnością zasilania poszczególnych naczyń krwionośnych. Zadania takie mogą być interesujące z punktu widzenia np. warunków pracy w środowiskach o podwyższonej temperaturze, lub też zaburzenia stanu normotermii związanego z treningiem sportowym.
6. Przeprowadzenie analizy wrażliwości dla modelu terapii fotodynamicznej. Jej celem byłoby w pierwszej kolejności zbadanie wpływu poszczególnych parametrów modelu na stężenia postaci singletowej i trypletowej tlenu w tkance podczas, jednocześnie dając podstawy do rozwiązywania zadań odwrotnych, pozwalających określić skuteczność zabiegu.

Bibliografia

- [1] The International System of Units (SI), 8th Edition, 2006.
- [2] M. Abdel-Kader. *Photodynamic Therapy: From Theory to Application*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2014.
- [3] J. P. Abraham, E. M. Sparrow. 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):2537–2544, 2007.
- [4] G. Adair, A. Bock, H. Field. The hemoglobin system. *Journal of Biological Chemistry*, 63(2):529–545, 1925.
- [5] D. Aebisher, I. Serafin, K. Batóg-Szczęch, K. Dynarowicz, E. Chodurek, A. Kawczyk-Krupka, D. Bartusik-Aebisher. Photodynamic therapy in the treatment of cancer - the selection of synthetic photosensitizers. *Pharmaceuticals*, 17(7):932, 2024.
- [6] N. Afrin, Y. Zhang, J. Chen. Thermal lagging in living biological tissue based on nonequilibrium heat transfer between tissue, arterial and venous bloods. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 54(11-12):2419–2426, 2011.
- [7] N. Afrin, J. Zhou, Y. Zhang, D. Y. Tzou, J. K. Chen. 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):483–501, 2012.
- [8] P. Agostinis, K. Berg, K. A. Cengel, T. H. Foster, A. W. Girotti, S. O. Gollnick, S. M. Hahn, M. R. Hamblin, A. Juzeniene, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, P. Mroz, D. Nowis, J. Piette, B. C. Wilson, J. Golab. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(4):250–281, 2011.
- [9] J. F. Algorri, M. Ochoa, P. Roldán-Varona, L. Rodríguez-Cobo, J. M. López-Higuera. Light technology for efficient and effective photodynamic therapy: A critical review. *Cancers*, 13(14):3484, 2021.

- [10] M. Alosaimi, D. Lesnic, J. Niesen. Reconstruction of the thermal properties in a wave-type model of bio-heat transfer. *International Journal of Numerical Methods for Heat & Fluid Flow*, 30(12):5143–5167, 2020.
- [11] F. Alzaharani, I. Abbas. A numerical solution of nonlinear DPL bioheat model in biological tissue due to laser irradiations. *Indian Journal of Physics*, 96(2):377–383, 2022.
- [12] E. H. Amara. Numerical investigations on thermal effects of laser-ocular media interaction. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 38(13):2479–2488, 1995.
- [13] B. S. Attili, M. I. Syam. Efficient shooting method for solving two point boundary value problems. *Chaos, Solitons & Fractals*, 35(5):895–903, 2008.
- [14] S. Bagali, G. A. Hadimani, M. S. Biradar, K. K. Das. Primary concept of hypoxia and anoxia. *Hypoxia and Anoxia*, IntechOpen, London, 2018.
- [15] D. A. Beard, J. B. Bassingthwaite. Modeling advection and diffusion of oxygen in complex vascular networks. *Annals of Biomedical Engineering*, 29(4):298–310, 2001.
- [16] A. Bienia, O. Wiecheć-Cudak, A. A. Murzyn, M. Krzykawska-Serda. Photodynamic therapy and hyperthermia in combination treatment-neglected forces in the fight against cancer. *Pharmaceutics*, 13(8):1147, 2021.
- [17] C. A. Brebbia, J. Domínguez. *Boundary elements: An introductory course*. London, wydanie 2, 1992.
- [18] D. G. Buerk, E. W. Bridges. A simplified algorithm for computing the variation in oxyhemoglobin saturation with pH, PCO₂, T and DPG. *Chemical Engineering Communications*, 47(1-3):113–124, 1986.
- [19] D. G. Buerk, G. M. Saidel. A comparison of two nonclassical models for oxygen consumption in brain and liver tissue. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 94:225–232, 1978.
- [20] R. P. Cafaro. Hypoxia: its causes and symptoms. *Journal of the American Dental Society of Anesthesiology*, 7(4):4, 1960.
- [21] G. M. F. Calixto, J. Bernegossi, L. M. De Freitas, C. R. Fontana, M. Chorilli, A. M. Grumezescu. Nanotechnology-based drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer: a review. *Molecules*, 21(3):342, 2016.

- [22] C. Cattaneo. A form of heat-conduction equations which eliminates the paradox of instantaneous propagation. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 247:431–433, 1958.
- [23] Y. A. Cengel, A. J. Ghajar. *Heat and Mass Transfer: Fundamentals & Applications*. McGraw-Hill Education, New York, NY, 2020.
- [24] R. K. Chaudhary, I. A. Abbas, J. Singh. Numerical simulation of thermal response for non-linear multi-layer skin model subjected to heating and cooling. *Thermal Science and Engineering Progress*, 40:101790, 2023.
- [25] R. K. Chaudhary, D. Kumar, K. N. Rai, J. Singh. Analysis of thermal injuries using classical Fourier and DPL models for multi-layer of skin under different boundary conditions. *International Journal of Biomathematics*, 14(6):2150040, 2021.
- [26] R. K. Chaudhary, D. Kumar, K. N. Rai, J. Singh. Numerical simulation of the skin tissue subjected to hyperthermia treatment using a nonlinear DPL model. *Thermal Science and Engineering Progress*, 34:101394, 2022.
- [27] R. Chebbi. A model for oxygen transport from blood in microvessels to tissue. *Applied Sciences*, 13(6):3805, 2023.
- [28] X. Chen, G. M. Saidel. Mathematical modeling of thermal ablation in tissue surrounding a large vessel. *Journal of Biomechanical Engineering*, 131(1):011001, 2009.
- [29] Y. Cheng, S. Weng, L. Yu, N. Zhu, M. Yang, Y. Yuan. The role of hyperthermia in the multidisciplinary treatment of malignant tumors. *Integrative Cancer Therapies*, 18, 2019.
- [30] W. F. Cheong, S. A. Prahl, A. J. Welch. A review of the optical properties of biological tissues. *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 26(12):2166–2185, 1990.
- [31] J. H. Correia, J. A. Rodrigues, S. Pimenta, T. Dong, Z. Yang. Photodynamic therapy review: principles, photosensitizers, applications, and future directions. *Pharmaceutics*, 13(9):1332, 2021.
- [32] R. K. Dash, J. B. Bassingthwaighe. Simultaneous blood-tissue exchange of oxygen, carbon dioxide, bicarbonate, and hydrogen ion. *Annals of Biomedical Engineering*, 34(7):1129–1148, 2006.

- [33] R. K. Dash, J. B. Bassingthwaighe. Erratum: Blood HbO_2 and HbCO_2 dissociation curves at varied O_2 , CO_2 , pH, 2,3-DPG and temperature levels. *Annals of Biomedical Engineering*, 38(4):1683–1701, 2010.
- [34] R. K. Dash, B. Korman, J. B. Bassingthwaighe. Simple accurate mathematical models of blood HbO_2 and HbCO_2 dissociation curves at varied physiological conditions: evaluation and comparison with other models. *European Journal of Applied Physiology*, 116(1):97–113, 2016.
- [35] C. R. Davies, H. Harasaki, G. M. Saidel. Sensitivity analysis of one-dimensional heat transfer in tissue with temperature-dependent perfusion. *Journal of Biomechanical Engineering*, 119(1):77–80, 1997.
- [36] A. M. De Mendoza, S. Michlíková, J. Berger, J. Karschau, L. A. Kunz-Schughart, D. D. McLeod. Mathematical model for the thermal enhancement of radiation response: thermodynamic approach. *Scientific Reports*, 11(1):5503, 2021.
- [37] Z. S. Deng, J. Liu. Mathematical modeling of temperature mapping over skin surface and its implementation in thermal disease diagnostics. *Computers in Biology and Medicine*, 34(6):495–521, 2004.
- [38] K. R. Diller. Modeling of bioheat transfer processes at high and low temperatures. *Advances in Heat Transfer*, 22:157–357, 1992.
- [39] L. A. Dombrovsky. The use of transport approximation and diffusion-based models in radiative transfer calculations. *Computational Thermal Sciences*, 4(4):297–315, 2012.
- [40] L. A. Dombrovsky. Laser-induced thermal treatment of superficial human tumors: An advanced heating strategy and non-Arrhenius law for living tissues. *Frontiers in Thermal Engineering*, 1:807083, 2022.
- [41] L. A. Dombrovsky, J. H. Randrianalisoa, W. Lipinski, V. Timchenko. Simplified approaches to radiative transfer simulations in laser-induced hyperthermia of superficial tumors. *Computational Thermal Sciences*, 5(6):521–530, 2013.
- [42] L. A. Dombrovsky, V. Timchenko, C. Pathak, H. Piazena, W. Müller, M. Jackson. Radiative heating of superficial human tissues with the use of water-filtered infrared-A radiation: A computational modeling. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 85:311–320, 2015.

- [43] T. J. Dougherty, C. J. Gomer, B. W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, Q. Peng. Photodynamic therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(12):889–905, 1998.
- [44] D. M. Easton. Oxyhemoglobin dissociation curve as expo-exponential paradigm of asymmetric sigmoid function. *Journal of Theoretical Biology*, 76(3):335–349, 1979.
- [45] S. M. Ehsan, S. C. George. Nonsteady state oxygen transport in engineered tissue: implications for design. *Tissue Engineering. Part A*, 19(11-12):1433, 2013.
- [46] R. A. El-Nabulsi, W. Anukool. Nonlocal thermal effects on biological tissues and tumors. *Thermal Science and Engineering Progress*, 34:101424, 2022.
- [47] V. Endeward, G. Gros, K. D. Jürgens. Significance of myoglobin as an oxygen store and oxygen transporter in the intermittently perfused human heart: a model study. *Cardiovascular research*, 87(1):22–29, 2010.
- [48] J. E. Fletcher. On facilitated oxygen diffusion in muscle tissues. *Biophysical Journal*, 29(3):437–458, 1980.
- [49] R. E. Forster, H. P. Constantine, M. R. Craw, H. H. Rotman, R. A. Klocke. Reaction of CO₂ with Human Hemoglobin Solution. *Journal of Biological Chemistry*, 243(12):3317–3326, 1968.
- [50] T. H. Foster, R. S. Murant, R. G. Bryant, R. S. Knox, S. L. Gibson, R. Hilf. Oxygen consumption and diffusion effects in photodynamic therapy. *Radiation Research*, 126(3):296, 1991.
- [51] B. C. Fry, T. K. Roy, T. W. Secomb. Capillary recruitment in a theoretical model for blood flow regulation in heterogeneous microvessel networks. *Physiological Reports*, 1(3):e00050, 2013.
- [52] B. Gambin, E. Kruglenko. Ultrasonic specific absorption rate in nanoparticle-mediated moderate hyperthermia. *Bulletin of the Polish Academy of Sciences Technical Sciences*, 69(3):e137053, 2021.
- [53] C. M. Gardner, S. L. Jacques, A. Welch. Light transport in tissue: Accurate expressions for one-dimensional fluence rate and escape function based upon Monte Carlo simulation. *Lasers in Surgery and Medicine*, 18(2):129–138, 1996.
- [54] T. N. Glenn, S. Rastegar, S. L. Jacques. Finite element analysis of temperature controlled coagulation in laser irradiated tissue. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 43(1):79–87, 1996.

- [55] D. Goldman. Theoretical models of microvascular oxygen transport to tissue. *Microcirculation*, 15(8):795–811, 2008.
- [56] K. Groebe. An easy-to-use model for O₂ supply to red muscle. Validity of assumptions, sensitivity to errors in data. *Biophysical Journal*, 68(4):1246, 1995.
- [57] Z. Guo, S. K. Wan, K. Kim, C. Kosaraju. Comparing diffusion approximation with radiation transfer analysis for light transport in tissues. *Optical Review*, 10(5):415–421, 2003.
- [58] A. C. Guyton, J. E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier, 2015.
- [59] S. N. Ha. A nonlinear shooting method for two-point boundary value problems. *Computers & Mathematics with Applications*, 42(10):1411–1420, 2001.
- [60] G. Hamilton. *Investigations of the thermal properties of human and animal tissues, Ph. D. Thesis*. University of Glasgow, UK, 1998.
- [61] J. Haveman, J. Van Der Zee, J. Wondergem, J. F. Hoogeveen, M. C. C. M. Hulshof. Effects of hyperthermia on the peripheral nervous system: A review. *International Journal of Hyperthermia*, 20(4):371–391, 2004.
- [62] Y. He, M. Shirazaki, H. Liu, R. Himeno, Z. Sun. A numerical coupling model to analyze the blood flow, temperature, and oxygen transport in human breast tumor under laser irradiation. *Computers in Biology and Medicine*, 36(12):1336–1350, 2006.
- [63] F. C. Henriques. Studies of thermal injury v. the predictability and significance of thermally induced rate processes leading to irreversible epidermal injury. *Archives of Pathology*, 43:489–502, 1947.
- [64] A. V. Hill. The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. *The Journal of Physiology*, 40:4–7, 1910.
- [65] M. P. Hlastala, R. D. Woodson, B. Wranne. Influence of temperature on hemoglobin-ligand interaction in whole blood. *Journal of Applied Physiology*, 43(3):545–550, 1977.
- [66] C. K. Ho, S. W. Webb. *Gas transport in porous media*, wolumen 20 serii *Theory and Applications of Transport in Porous Media*. Springer Netherlands, 2006.
- [67] M. Höckel, P. Vaupel. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 93(4):266–276, 2001.

- [68] C. Hu, J. Yang, Z. Qi, H. Wu, B. Wang, F. Zou, H. Mei, J. Liu, W. Wang, Q. Liu. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm*, 3(3):e161, 2022.
- [69] N. S. Huang, J. D. Hellums. A theoretical model for gas transport and acid/base regulation by blood flowing in microvessels. *Microvascular Research*, 48(3):364–388, 1994.
- [70] S. Ibbotson, R. Stones, J. Bowling, S. Campbell, S. Kownacki, M. Sivaramakrishnan, R. Valentine, C. A. Morton. A consensus on the use of daylight photodynamic therapy in the UK. *Journal of Dermatological Treatment*, 28(4):360–367, 2017.
- [71] M. Islam. A comparison between analytical and numerical solution of the Krogh’s tissue cylinder model for human bone marrow. *Journal of Chemical Engineering*, 24:1–6, 2010.
- [72] D. W. Jackson, M. B. Hamill, D. D. Koch. Laser in situ keratomileusis flap suturing to treat recalcitrant flap striae. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 29(2):264–269, 2003.
- [73] S. L. Jacques. Optical properties of biological tissues: a review. *Physics in Medicine & Biology*, 58(11):R37–R61, 2013.
- [74] S. L. Jacques, B. W. Pogue. Tutorial on diffuse light transport. *Journal of Biomedical Optics*, 13(4):041302, 2008.
- [75] M. Jamil, E. Ng. Ranking of parameters in bioheat transfer using taguchi analysis. *International Journal of Thermal Sciences*, 63:15–21, 2013.
- [76] M. Jasiński. *Modelowanie matematyczne procesu uszkodzenia tkanki wywołanego oddziaływaniem zewnętrznych źródeł ciepła*. Politechnika Śląska, 2016.
- [77] M. Jasiński. Numerical analysis of soft tissue damage process caused by laser action. *AIP Conference Proceedings*, 1922(1):060002, 2018.
- [78] M. Jasiński. Numerical analysis of the temperature impact to the oxygen distribution in the biological tissue. *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, 19(3):17–28, 2020.
- [79] M. Jasiński. Numerical analysis of thermal damage and oxygen distribution in laser irradiated tissue. *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, 21(2):51–62, 2022.

-
- [80] M. Jasiński, E. Majchrzak, L. Turchan. Numerical analysis of the interactions between laser and soft tissues using generalized dual-phase lag equation. *Applied Mathematical Modelling*, 40(2):750–762, 2016.
- [81] M. Jasiński, M. Zadoń. Mathematical modeling of the phenomena that occur in a biological tissue containing photosensitizer. *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, 21(4):40–51, 2022.
- [82] M. Jasiński, M. Zadoń. Modeling of photochemical and photothermal effects in soft tissue subjected to laser irradiation. *Computer Assisted Methods in Engineering and Science*, 31(1):29–50, 2023.
- [83] M. Jasiński, M. Zadoń. Modeling of the influence of elevated temperature on oxygen distribution in soft tissue. *Engineering Transactions*, 71(3):287–306, 2023.
- [84] M. Jasiński, M. Zadoń. Sensitivity analysis in the problem of the impact of an external heat impulse on oxygen distribution in biological tissue. *Materials*, 18(11):2425, 2025.
- [85] Jing Liu, Xu Chen, L. Xu. New thermal wave aspects on burn evaluation of skin subjected to instantaneous heating. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(4):420–428, 1999.
- [86] Y. Jo, J. Heo, M. Yoon. Efficacy of mild hyperthermia in cancer therapy: balancing temperature and duration. *Oncologie*, 27(3):423–430, 2025.
- [87] K. D. Jürgens, S. Papadopoulos, T. Peters, G. Gros. Myoglobin: Just an oxygen store or also an oxygen transporter? *News in Physiological Sciences*, 15(5):269–274, 2000.
- [88] K. D. Jürgens, T. Peters, G. Gros. Diffusivity of myoglobin in intact skeletal muscle cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(9):3829–3833, 1994.
- [89] G. Kałuża, E. Majchrzak. 3d thermal wave model of bioheat transfer – solution by means of finite difference method. *Scientific Research of the Institute of Mathematics and Computer Science*, 6(1):91–98, 2007.
- [90] G. R. Kelman. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. *Journal of Applied Physiology*, 21(4):1375–1376, 1966.
- [91] G. R. Kelman. Digital computer procedure for the conversion of P_{CO_2} , into blood CO_2 content. *Respiration Physiology*, 3(1):111–115, 1967.

- [92] A. Ü. Keskin. *Boundary Value Problems for Engineers*. Springer International Publishing, Heidelberg, 2019.
- [93] A.-R. Khaled, K. Vafai. The role of porous media in modeling flow and heat transfer in biological tissues. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 46(26):4989–5003, 2003.
- [94] R. Kikuchi, Y. Iwai, T. Tsuji, Y. Watanabe, N. Koyama, K. Yamaguchi, H. Nakamura, K. Aoshiba. Hypercapnic tumor microenvironment confers chemoresistance to lung cancer cells by reprogramming mitochondrial metabolism in vitro. *Free Radical Biology and Medicine*, 134:200–214, 2019.
- [95] B. M. Kim, S. L. Jacques, S. Rastegar, S. Thomsen, M. Motamedi. Nonlinear finite-element analysis of the role of dynamic changes in blood perfusion and optical properties in laser coagulation of tissue. *IEEE Journal on Selected Topics in Quantum Electronics*, 2(4):922–933, 1996.
- [96] M. M. Kim, A. Darafsheh. Light sources and dosimetry techniques for photodynamic therapy. *Photochemistry and Photobiology*, 96(2):280–294, 2020.
- [97] M. M. Kim, A. A. Ghogare, A. Greer, T. C. Zhu. On the in-vivo photochemical rate parameters for PDT reactive oxygen species modeling. *Physics in Medicine & Biology*, 62(5):R1–R48, 2017.
- [98] S. Kim, P. K. Ong, O. Yalcin, M. Intaglietta, P. C. Johnson. The cell-free layer in microvascular blood flow. *Biorheology*, 46(3):181–189, 2009.
- [99] J. P. Kirkpatrick, D. M. Brizel, M. W. Dewhirst. A mathematical model of tumor oxygen and glucose mass transport and metabolism with complex reaction kinetics. *Radiation Research*, 159(3):336–344, 2003.
- [100] A. A. Kokhanovsky. Physical interpretation and accuracy of the Kubelka - Munk theory. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 40(7):2210, 2007.
- [101] A. Korczak, M. Jasiński. Modelling of biological tissue damage process with application of interval arithmetic. *Journal of Theoretical and Applied Mechanics*, 57(1):249–261, 2019.
- [102] F. Kreuzer. Facilitated diffusion of oxygen and its possible significance; a review. *Respiration Physiology*, 9(1):1–30, 1970.
- [103] A. Krogh. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *The Journal of Physiology*, 52(6):409, 1919.

- [104] P. Kubelka, F. Munk. Ein beitrag zur optik der farbanstriche. *Zeitschrift für Technische Physik*, 11a:593–601, 1931.
- [105] A. V. Kuznetsov, D. A. Nield. Effect of local thermal non-equilibrium on the onset of convection in a porous medium layer saturated by a nanofluid. *Transport in Porous Media*, 83(2):425–436, 2010.
- [106] M. Kwaśny. Photodynamic therapy in dermatology. *Forum Dermatologicum*, 4(4):138–147, 2018.
- [107] K. A. Lamkin-Kennard, D. G. Buerk, D. Jaron. Interactions between NO and O₂ in the microcirculation: a mathematical analysis. *Microvascular Research*, 68(1):38–50, 2004.
- [108] J. Laufer, R. Simpson, M. Kohl, M. Essenpreis, M. Cope. Effect of temperature on the optical properties of ex vivo human dermis and subdermis. *Physics in Medicine & Biology*, 43(9):2479–2489, 1998.
- [109] I. A. Lavrinenko, G. A. Vashanov, J. L. Hernández Cáceres, A. S. Buchelnikov, Y. D. Nechipurenko. A new model of hemoglobin oxygenation. *Entropy*, 24(9):1214, 2022.
- [110] G. Li, C. Wang, B. Jin, T. Sun, K. Sun, S. Wang, Z. Fan. Advances in smart nanotechnology-supported photodynamic therapy for cancer. *Cell Death Discovery*, 10(1):1–18, 2024.
- [111] Z. Li, T. Yipintsoi, J. B. Bassingthwaite. Nonlinear model for capillary-tissue oxygen transport and metabolism. *Annals of Biomedical Engineering*, 25(4):604–619, 1997.
- [112] G. Liu, F. Mac Gabhann, A. S. Popel. Effects of fiber type and size on the heterogeneity of oxygen distribution in exercising skeletal muscle. *PLoS Computational Biology*, 7(9):e44375, 2012.
- [113] K. C. Liu, J. C. Wang. Analysis of thermal damage to laser irradiated tissue based on the dual-phase-lag model. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 70:621–628, 2014.
- [114] K. C. Liu, Y. N. Wang, Y. S. Chen. Investigation on the bio-heat transfer with the dual-phase-lag effect. *International Journal of Thermal Sciences*, 58:29–35, 2012.

- [115] A. Lo, A. J. Fuglevand, T. W. Secomb. Oxygen delivery to skeletal muscle fibers: effects of microvascular unit structure and control mechanisms. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 285(3):H955–H963, 2003.
- [116] D. S. Loiselle. The effect of myoglobin-facilitated oxygen transport on the basal metabolism of papillary muscle. *Biophysical journal*, 51(6):905–913, 1987.
- [117] V. Lopresto, A. Argentieri, R. Pinto, M. Cavagnaro. Temperature dependence of thermal properties of ex vivo liver tissue up to ablative temperatures. *Physics in Medicine & Biology*, 64(10):105016, 2019.
- [118] A. Lückner, T. W. Secomb, B. Weber, P. Jenny. The relative influence of hematocrit and red blood cell velocity on oxygen transport from capillaries to tissue. *Microcirculation*, 24(3):e12337, 2017.
- [119] A. Lückner, T. W. Secomb, B. Weber, P. Jenny. The relation between capillary transit times and hemoglobin saturation heterogeneity. Part 1: Theoretical models. *Frontiers in Physiology*, 9(420), 2018.
- [120] E. Majchrzak. *Metoda elementów brzegowych w przepływie ciepła*. Politechnika Częstochowska, Częstochowa, 2001.
- [121] E. Majchrzak. Numerical solution of dual phase lag model of bioheat transfer using the general boundary element method. *Computer Modeling in Engineering and Sciences*, 69(1):43–60, 2010.
- [122] E. Majchrzak. Application of different variants of the BEM in numerical modeling of bioheat transfer problems. *Molecular & Cellular Biomechanics*, 10(3):201–232, 2013.
- [123] E. Majchrzak, M. Jasiński. Burn evaluation of skin subjected to instantaneous heating using the thermal wave model of bioheat transfer. 17th International Conference on Computer Methods in Mechanics: CMM-2007, Łódź - Spała, Poland, June 19–22, 2007.
- [124] E. Majchrzak, G. Kałuża. Sensitivity analysis of biological tissue freezing process with respect to the radius of spherical cryoprobe. *Journal of Theoretical and Applied Mechanics*, 44(2):381–392, 2006.
- [125] E. Majchrzak, G. Kałuża. Sensitivity analysis of temperature in heated soft tissues with respect to time delays. *Continuum Mechanics and Thermodynamics*, 34(2):587–599, 2021.

- [126] E. Majchrzak, B. Mochnacki. Dual-phase lag equation. Stability conditions of a numerical algorithm based on the explicit scheme of the finite difference method. *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, 15(3):89–96, 2016.
- [127] E. Majchrzak, B. Mochnacki, M. Dziewoński, M. Jasiński. Numerical modelling of hyperthermia and hypothermia processes. *Advanced Materials Research*, 268:257–262, 2011.
- [128] E. Majchrzak, M. Paruch. Identification of electromagnetic field parameters assuring the cancer destruction during hyperthermia treatment. *Inverse Problems in Science and Engineering*, 19(1):45–58, 2011.
- [129] E. Majchrzak, M. Stryczyński. Dual-phase lag model of heat transfer between blood vessel and biological tissue. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 18(2):1573–1589, 2021.
- [130] E. Majchrzak, Ł. Turchan. The general boundary element method for 3D dual-phase lag model of bioheat transfer. *Engineering Analysis with Boundary Elements*, 50:76–82, 2015.
- [131] E. Majchrzak, Ł. Turchan, J. Dziatkiewicz. Modeling of skin tissue heating using the generalized dual phase-lag equation. *Archives of Mechanics*, 67(6):417–437, 2015.
- [132] E. Majchrzak, Ł. Turchan, M. Jasiński. 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*, 43:539–548, 2019.
- [133] N. Martin, S. Falder. A review of the evidence for threshold of burn injury. *Burns*, 43(8):1624–1639, 2017.
- [134] B. J. McGuire, T. W. Secomb. A theoretical model for oxygen transport in skeletal muscle under conditions of high oxygen demand. *Journal of Applied Physiology*, 91(5):2255–2265, 2001.
- [135] B. J. McGuire, T. W. Secomb. Estimation of capillary density in human skeletal muscle based on maximal oxygen consumption rates. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 285:H2382–H2391, 2003.
- [136] L. Ming, K. Cheng, Y. Chen, R. Yang, D. Chen. Enhancement of tumor lethality of ROS in photodynamic therapy. *Cancer Medicine*, 10(1):257, 2020.

- [137] W. Minkowycz, A. Haji-Sheikh, K. Vafai. On departure from local thermal equilibrium in porous media due to a rapidly changing heat source: the Sparrow number. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 42(18):3373–3385, 1999.
- [138] B. Mochnicki, M. Ciesielski. Sensitivity of transient temperature field in domain of forearm insulated by protective clothing with respect to perturbations of external boundary heat flux. *Bulletin of the Polish Academy of Sciences: Technical Sciences*, 64(3):591–598, 2016.
- [139] B. Mochnicki, E. Majchrzak. Numerical model of thermal interactions between cylindrical cryoprobe and biological tissue using the dual-phase lag equation. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 108:1–10, 2017.
- [140] B. Mochnicki, M. Paruch. Cattaneo-Vernotte bio-heat transfer equation. Identification of external heat flux and relaxation time in domain of heated skin tissue. *Computer Assisted Methods in Engineering and Science*, 25(2-3):71–80, 2018.
- [141] B. Mochnicki, A. Piasecka Belkhatat. Numerical modeling of skin tissue heating using the interval finite difference method. *Molecular & Cellular Biomechanics*, 10(3):233–244, 2013.
- [142] B. Mochnicki, J. Suchy. *Modelowanie i symulacja krzepnięcia odlewów*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 1993.
- [143] K. Moghissi, K. Dixon, S. Gibbins. A surgical view of photodynamic therapy in oncology: a review. *The Surgery Journal*, 1(1):e1–e15, 2015.
- [144] A. Mohammadi, L. Bianchi, S. Asadi, P. Saccomandi. Measurement of ex vivo liver, brain and pancreas thermal properties as function of temperature. *Sensors*, 21(12):4236, 2021.
- [145] J. Monod, J. Wyman, J.-P. Changeux. On the nature of allosteric transitions: A plausible model. *Journal of Molecular Biology*, 12(1):88–118, 1965.
- [146] A. Moradi, H. Ahmadikia. Numerical study of the solidification process in biological tissue with blood flow and metabolism effects by the dual phase lag model. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 226(5):406–416, 2012.
- [147] A. Nakayama, F. Kuwahara. A general bioheat transfer model based on the theory of porous media. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 51(11-12):3190–3199, 2008.

- [148] M. H. Niemz. *Laser-tissue interactions*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2007.
- [149] J. T. Oden, K. R. Diller, C. Bajaj, J. C. Browne, J. Hazle, I. Babuška, J. Bass, L. Biduat, L. Demkowicz, A. Elliott, Y. Feng, D. Fuentes, S. Prudhomme, M. N. Rylander, R. J. Stafford, Y. Zhang. Dynamic data-driven finite element models for laser treatment of cancer. *Numerical Methods for Partial Differential Equations*, 23(4):904–922, 2007.
- [150] B. R. O'Driscoll, L. S. Howard, J. Earis, V. Mak, S. Bajwah, R. Beasley, K. Curtis, A. Davison, A. Dorward, C. Dyer, A. Evans, L. Falconer, C. Fitzpatrick, S. Gibbs, K. Hinshaw, R. Howard, B. Kane, J. Keep, C. Kelly, H. Khachi, M. A. I. Khan, R. Kishen, L. Mansfield, B. Martin, F. Moore, D. Powrie, L. Restrict, C. Roffe, M. Singer, J. Soar, I. Small, L. Ward, D. Whitmore, W. Wedzicha, M. Wijesinghe. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*, 72:i1–i90, 2017.
- [151] J. F. O'Riordan, T. K. Goldstick, L. N. Vida, G. R. Honig, J. T. Ernest. Modelling whole blood oxygen equilibrium: comparison of nine different models fitted to normal human data. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 191:505–522, 1985.
- [152] E. Ortiz-Prado, J. F. Dunn, J. Vasconez, D. Castillo, G. Viscor. Partial pressure of oxygen in the human body: a general review. *American Journal of Blood Research*, 9(1):1, 2019.
- [153] M. Paruch. Mathematical modeling of breast tumor destruction using fast heating during radiofrequency ablation. *Materials*, 13(136):455–458, 2020.
- [154] H. H. Pennes. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *Journal of Applied Physiology*, 1(2):93–122, 1948.
- [155] A. Piasecka-Belkhat, A. Skorupa, M. Paruch. Determining thermophysical parameters of cryopreserved articular cartilage using evolutionary algorithms and experimental data. *Materials*, 17(23):5703, 2024.
- [156] M. Pirtini Çetingül, C. Herman. A heat transfer model of skin tissue for the detection of lesions: sensitivity analysis. *Physics in Medicine & Biology*, 55(19):5933–5951, 2010.
- [157] H. Podbielska. *Optyka biomedyczna: wybrane zagadnienia*. Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław, 2011.

- [158] O. Popczyk, G. Dziatkiewicz. Kansa method for solving initial-value problem of hyperbolic heat conduction in nonhomogeneous medium. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 183:122088, 2022.
- [159] A. S. Popel. Theory of oxygen transport to tissue. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 17(3):257–321, 1989.
- [160] A. R. Pries, T. W. Secomb. Chapter 1 - Blood Flow in Microvascular Networks. R. F. Tuma, W. N. Durán, K. Ley, redaktorzy, *Microcirculation*, strony 3–36. Academic Press, San Diego, wydanie 2, 2008.
- [161] K. Pruess. Numerical simulation of multiphase tracer transport in fractured geothermal reservoirs. *Geothermics*, 31(4):475–499, 2002.
- [162] W. Qiao, S. Li, L. Luo, M. Chen, X. Zheng, J. Ye, Z. Liang, Q. Wang, T. Hu, L. Zhou, J. Wang, X. Ge, G. Feng, F. Hu, R. Liu, J. Li, J. Yang. Ce6-GFFY is a novel photosensitizer for colorectal cancer therapy. *Genes & Diseases*, 12(2):101441, 2025.
- [163] A. Quist, V. Timchenko, L. A. Dombrovsky. A simplified model of laser hyperthermia of superficial tumors including variation of human tissue optical properties with thermal damage. Proceedings of the ASME 2012 International Mechanical Engineering Congress and Exposition, IMECE2012, Houston, Texas, USA, 2012.
- [164] R. R. Anderson, J. A. Parrish. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*, 220(4596):524–527, 1983.
- [165] K. Radomska. Fotodynamiczna terapia antynowotworowa – nowe możliwości w leczeniu chorób nowotworowych. *Eliksir*, 1(3):37–41, 2016.
- [166] S. Rastegar, M. Motamedi, A. J. Welch, L. J. Hayes. A theoretical study of the effect of optical properties in laser ablation of tissue. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 36(12):1180–1187, 1989.
- [167] M. Rojkiewicz, W. Kozik, M. Czapka, K. Jarzembek, G. Zięba, P. Kuś, V. Kozik. Fotodynamiczna terapia nowotworów. *Journal of Ecology and Health*, 14(4):196–204, 2010.
- [168] T. K. Roy, A. S. Popel. Theoretical predictions of end-capillary P_{O_2} in muscles of athletic and nonathletic animals at $V_{O_{2max}}$. *The American Journal of Physiology*, 271(2):H721–H737, 1996.

- [169] T. Saeed, I. Abbas. Finite element analyses of nonlinear DPL bioheat model in spherical tissues using experimental data. *Mechanics Based Design of Structures and Machines*, 50(4):1287–1297, 2022.
- [170] M. Sakamoto. Safety guidelines for photodynamic therapy in the treatment of early stage cancer and dysplasia of the uterine cervix. *Laser Therapy*, 21(1):60, 2012.
- [171] R. S. Schacterle, J. M. Adams, R. J. Ribando. A theoretical model of gas transport between arterioles and tissue. *Microvascular Research*, 41(2):210–228, 1991.
- [172] K. A. Schenkman, D. R. Marble, D. H. Burns, E. O. Feigl. Myoglobin oxygen dissociation by multiwavelength spectroscopy. *Journal of Applied Physiology*, 82(1):86–92, 1997.
- [173] E. M. Scutigliani, Y. Liang, H. Crezee, R. Kanaar, P. M. Krawczyk. Modulating the heat stress response to improve hyperthermia-based anticancer treatments. *Cancers*, 13(6):1243, 2021.
- [174] T. Secomb, R. Hsu, M. Dewhirst, B. Klitzman, J. Gross. Analysis of oxygen transport to tumor tissue by microvascular networks. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 25(3):481–489, 1993.
- [175] T. W. Secomb, J. P. Alberding, R. Hsu, M. W. Dewhirst, A. R. Pries. Angiogenesis: An adaptive dynamic biological patterning problem. *PLoS Computational Biology*, 9(3):e1002983, 2013.
- [176] T. W. Secomb, R. Hsu, E. Y. Park, M. W. Dewhirst. Green’s function methods for analysis of oxygen delivery to tissue by microvascular networks. *Annals of Biomedical Engineering*, 32(11):1519–1529, 2004.
- [177] J. W. Severinghaus. Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations. *Journal of Applied Physiology*, 46(3):599–602, 1979.
- [178] T. Sheng, Y. Ong, W. Guo, T. C. Zhu. Reactive oxygen species explicit dosimetry to predict tumor growth for benzoporphyrin derivative-mediated vascular photodynamic therapy. *Journal of Biomedical Optics*, 25(6):063805, 2020.
- [179] N. P. Silva, A. Bottiglieri, R. C. Conceição, M. O’halloran, L. Farina. Characterisation of ex vivo liver thermal properties for electromagnetic-based hyperthermic therapies. *Sensors*, 20(10):3004, 2020.

- [180] M. P. Singh, M. Sharan, A. Aminataei. Development of mathematical formulae for O_2 and CO_2 dissociation curves in the blood. *Mathematical Medicine and Biology*, 6(1):25–46, 1989.
- [181] A. Skorupa, A. Piasecka-Belkhat. Comparison of heat transfer phenomena for two different cryopreservation methods: slow freezing and vitrification. *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, 22(1):57–69, 2023.
- [182] I. B. Slimen, T. Najar, A. Ghram, H. Dabbebi, M. Ben Mrad, M. Abdrabbah. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review. *International Journal of Hyperthermia*, 30(7):513–523, 2014.
- [183] E. P. Solomon, L. R. Berg, D. W. Martin, C. A. Villee. *Biologia*. Multico Oficyna Wydawnicza, Warszawa, 1996.
- [184] A. Susnjara, D. Poljak, F. Rezo, J. Matkovic. Stochastic sensitivity analysis of bioheat transfer equation. 2019 URSI International Symposium on Electromagnetic Theory (EMTS), San Diego, CA, USA, 2019.
- [185] A. Szasz, N. Szasz, O. Szasz. *Oncothermia: Principles and Practices*. Springer, Dordrecht, 2011.
- [186] Y. Tang, G. Xiao, Z. Shen, C. Zhuang, Y. Xie, X. Zhang, Z. Yang, J. Guan, Y. Shen, Y. Chen, L. Lai, Y. Chen, S. Chen, Z. Dai, R. Wang, R. Wu. Noninvasive detection of extracellular pH in human benign and malignant liver tumors using CEST MRI. *Frontiers in Oncology*, 10:578985, 2020.
- [187] C. V. Theis. The relation between the lowering of the Piezometric surface and the rate and duration of discharge of a well using ground-water storage. *Eos, Transactions American Geophysical Union*, 16(2):519–524, 1935.
- [188] D. A. Torvi, J. D. Dale. A finite element model of skin subjected to a flash fire. *Journal of Biomechanical Engineering*, 116(3):250–255, 1994.
- [189] W. Z. Traczyk, A. Trzebski, redaktorzy. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, 2015.
- [190] V. V. Tuchin. Tissue optics: Light scattering methods and instruments for medical diagnosis: Front matter. *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis*, SPIE Press, 2015.
- [191] Ł. Turchan. Analiza numeryczna sztucznej hipertermii z wykorzystaniem różnych modeli przepływu biociepła. Rozprawa doktorska, Politechnika Śląska, 2014.

- [192] D. Y. Tzou. *Macro to Microscale Heat Transfer: the Lagging Behavior*. John Wiley & Sons, Ltd, University of Missouri, USA, 2014.
- [193] A. Vadapalli, D. Goldman, A. S. Popel. Calculations of oxygen transport by red blood cells and hemoglobin solutions in capillaries. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, 30(3):157–188, 2002.
- [194] P. Vaupel, F. Kallinowski, P. Okunieff. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: A review. *Cancer Research*, 49(23):6449–6465, 1989.
- [195] P. Vaupel, A. Mayer. Hypoxia in cancer: Significance and impact on clinical outcome. *Cancer and Metastasis Reviews*, 26(2):225–239, 2007.
- [196] P. Vernotte. Les paradoxes de la théorie continue de l'équation de la chaleur. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 246:3154–3155, 1958.
- [197] P. Vitullo, L. Cicci, L. Possenti, A. Coclite, M. L. Costantino, P. Zunino. Sensitivity analysis of a multi-physics model for the vascular microenvironment. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 39(11):e3752, 2023.
- [198] A. Vogel, J. Noack, G. Hüttman, G. Paltauf. Mechanisms of femtosecond laser nanosurgery of cells and tissues. *Applied Physics B*, 81(8):1015–1047, 2005.
- [199] T. J. Walters, D. W. Blick, L. R. Johnson, E. R. Adair, K. R. Foster. Heating and pain sensation produced in human skin by millimeter waves. *Health Physics*, 78(3):259–267, 2000.
- [200] K. K. H. Wang, J. C. Finlay, T. M. Busch, S. M. Hahn, T. C. Zhu. Explicit dosimetry for photodynamic therapy: macroscopic singlet oxygen modeling. *Journal of Biophotonics*, 3(5-6):304–318, 2010.
- [201] Z. J. Wang, Y. Y. He, C. G. Huang, J. S. Huang, Y. C. Huang, J. Y. An, Y. Gu, L. J. Jiang. Pharmacokinetics, tissue distribution and photodynamic therapy efficacy of liposomal-delivered hypocrellin A, a potential photosensitizer for tumor therapy. *Photochemistry and Photobiology*, 70(5):773–780, 1999.
- [202] E. R. Weibel. The structural conditions for oxygen supply to muscle cells: the Krogh cylinder model. *Journal of Experimental Biology*, 216(22):4135–4137, 2013.
- [203] S. Weinbaum, L. M. Jiji, D. E. Lemons. Theory and experiment for the effect of vascular microstructure on surface tissue heat transfer - part I: anatomical

- foundation and model conceptualization. *Journal of Biomechanical Engineering*, 106(4):321–330, 1984.
- [204] A. J. Welch. The thermal response of laser irradiated tissue. *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 20(12):1471–1481, 1984.
- [205] A. J. Welch, M. J. C. Gemert. *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue*. Springer Netherlands, wydanie 2, 2011.
- [206] J. P. Whiteley, D. J. Gavaghan, C. E. Hahn. Mathematical modelling of oxygen transport to tissue. *Journal of Mathematical Biology*, 44:503–522, 2002.
- [207] R. M. Winslow, M. Samaja, N. J. Winslow, L. Rossi-Bernardi, R. I. Shrager. Simulation of continuous blood O_2 equilibrium curve over physiological pH, DPG, and P_{CO_2} range. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, 54(2):524–529, 1983.
- [208] J. B. Wittenberg. Myoglobin-facilitated oxygen diffusion: role of myoglobin in oxygen entry into muscle. *Physiological reviews*, 50(4):559–636, 1970.
- [209] S. Woyke, H. Brugger, M. Ströhle, T. Haller, H. Gatterer, T. Dal Cappello, G. Strapazzon. Effects of carbon dioxide and temperature on the oxygen-hemoglobin dissociation curve of human blood: implications for avalanche victims. *Frontiers in Medicine*, 8:808025, 2022.
- [210] F. Xu, K. A. Seffen, T. J. Lu. Non-Fourier analysis of skin biothermomechanics. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 51(9-10):2237–2259, 2008.
- [211] P. Yuan. Numerical analysis of an equivalent heat transfer coefficient in a porous model for simulating a biological tissue in a hyperthermia therapy. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 52(7-8):1734–1740, 2009.
- [212] M. Zadoń, M. Jasiński. Numerical simulation of oxygen distribution in soft tissue exposed to an external heat impulse. *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, 23(4):133–144, 2024.
- [213] Y. Zhang. Generalized dual-phase lag bioheat equations based on nonequilibrium heat transfer in living biological tissues. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 52(21-22):4829–4834, 2009.
- [214] Z. W. Zhang, H. Wang, Q. H. Qin. Meshless method with operator splitting technique for transient nonlinear bioheat transfer in two-dimensional skin tissues. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1):2001–2019, 2015.

- [215] W. Zhao, L. Wang, M. Zhang, Z. Liu, C. Wu, X. Pan, Z. Huang, C. Lu, G. Quan. Photodynamic therapy for cancer: mechanisms, photosensitizers, nanocarriers, and clinical studies. *MedComm*, 5(7):e603, 2024.
- [216] J. Zhou, J. K. Chen, Y. Zhang. Theoretical analysis of thermal damage in biological tissues caused by laser irradiation. *Molecular & Cellular Biomechanics*, 4(1):27–40, 2007.
- [217] J. Zhou, J. K. Chen, Y. Zhang. Dual-phase lag effects on thermal damage to biological tissues caused by laser irradiation. *Computers in Biology and Medicine*, 39(3):286–293, 2009.
- [218] J. Zhou, Y. Zhang, J. K. Chen. An axisymmetric dual-phase-lag bioheat model for laser heating of living tissues. *International Journal of Thermal Sciences*, 48(8):1477–1485, 2009.
- [219] L. Zhu, T. Schappeler, C. Cordero-Tumangday, A. J. Rosengart. Thermal interactions between blood and tissue. *Advances in Numerical Heat Transfer*, Taylor & Francis, 3:197–219, 2009.
- [220] T. C. Zhu, J. C. Finlay, X. Zhou, J. Li. Macroscopic modeling of the singlet oxygen production during PDT. *Proceedings of SPIE—the International Society for Optical Engineering*, 6427:642708, 2007.
- [221] T. C. Zhu, M. M. Kim, X. Liang, J. C. Finlay, T. M. Busch. In-vivo singlet oxygen threshold doses for PDT. *Photonics and Lasers in Medicine*, 4(1):59–71, 2015.
- [222] T. C. Zhu, B. Liu, R. Penjweini. Study of tissue oxygen supply rate in a macroscopic photodynamic therapy singlet oxygen model. *Journal of Biomedical Optics*, 20(3):038001, 2015.

Streszczenie

Celem rozprawy doktorskiej była analiza połączonych modeli przepływu biociepła oraz dystrybucji tlenu w tkance poddanej zewnętrznemu oddziaływaniu termicznemu.

Dla części związanej z polem temperatury wykorzystano równanie Pennesa oraz model uszkodzenia termicznego tkanki oparty na schemacie Arrheniusa. Dodatkowo uwzględniono zmienność parametrów termofizycznych tkanki od temperatury i współczynnika perfuzji od uszkodzenia termicznego tkanki. Jako model dystrybucji tlenu wykorzystano walec Krogha opisany równaniami różniczkowymi dla ciśnienia parcjalnego tlenu oraz saturacji hemoglobiny, przy czym dla obszaru kapilary równania te były połączone przy pomocy odpowiedniej krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny. Połączenie modeli zostało przeprowadzone w oparciu o zależność pomiędzy zmiennym współczynnikiem perfuzji dla zadania przepływu biociepła oraz prędkość krwi w kapilarze, która jest parametrem modelu dystrybucji tlenu. Uwzględniono również połączenie modeli wynikające z efektu Bohra. Dla modelu dystrybucji tlenu przeprowadzono analizę wrażliwości z wykorzystaniem metody bezpośredniej oraz zbadano wpływ mioglobiny oraz zjawiska grupowania mitochondriów na występowanie hipoksji.

Rozważano również model reakcji fotochemicznych zachodzących podczas terapii fotodynamicznej, który opisuje proces generowania cytotoksycznej formy tlenu, w wyniku oddziaływania światła. Analizy dokonano również dla modelu reakcji w jego połączeniu z modelem przepływu biociepła, dodatkowo prezentując koncepcję modelowania obszaru nowotworu, wynikającą z nieregularnego układu naczyniowego w jego obrębie. Wykorzystano również walec Krogha, do określenia początkowego stężenia tlenu trypletowego w tkance. Ponieważ zarówno równanie przepływu biociepła, jak i model reakcji fotochemicznych wymagają znajomości dystrybucji światła w tkance, wykorzystano równanie dyfuzji optycznej, w jednym z wariantów również uwzględniającym zmienność efektywnego współczynnika rozpraszania od termicznego uszkodzenia tkanki.

Na etapie realizacji numerycznej wykorzystano metodę różnic skończonych, metodę strzałów oraz pierwszy schemat metody elementów brzegowych. Opracowano autorskie algorytmy i kody obliczeniowe w środowisku MATLAB.

W ostatnim rozdziale pracy przedstawiono wnioski oraz kierunki dalszych badań.

Abstract

The purpose of the dissertation was to analyze combined models of bioheat transfer and oxygen distribution in tissue subjected to external thermal exposure.

For the part related to the temperature field, the Pennes equation and the thermal damage model of the tissue based on the Arrhenius scheme were used. In addition, the variation of the thermophysical parameters of the tissue by temperature and the perfusion coefficient from thermal damage to the tissue were taken into account. A Krogh cylinder described by differential equations for oxygen partial pressure and hemoglobin saturation was used as a model of oxygen distribution, with the equations for the capillary subdomain linked by the corresponding oxyhemoglobin dissociation curve. The combination of models was carried out based on the relationship between the variable perfusion coefficient for the bioheat transfer task and the blood velocity in the capillary, which is a parameter of the oxygen distribution model. The combination of models resulting from the Bohr effect is also included. For the oxygen distribution model, a sensitivity analysis was carried out using the direct method, and the effect of myoglobin and the mitochondrial clustering phenomenon on the occurrence of hypoxia was investigated.

A model of photochemical reactions occurring during photodynamic therapy was also considered, which describes the process of generating a cytotoxic form of oxygen as a result of light exposure. Analysis was also made for the reaction model in its combination with the bioheat transfer model, which additionally presents the concept of modeling the tumor region resulting from the irregular vascular within it. A Krogh cylinder was also used to determine the initial concentration of triplet oxygen in the tissue. Since both the bioheat transfer equation and the photochemical reaction model require knowledge of the distribution of light in the tissue, the optical diffusion equation was used, with one variant also accounting for the variation of the effective scattering coefficient from thermal damage to the tissue.

In the numerical implementation stage, the finite difference method, the shooting method and the first scheme of the boundary element method were used. In-house algorithms and codes were developed in the MATLAB environment.

The final chapter presents conclusions and directions for further research.