Uniwersytet Jagielloński Instytut Fizyki im. Mariana Smoluchowskiego Zakład Fizyki Medycznej



Wykorzystanie termografii w diagnostyce i terapii

Rozprawa doktorska

Autor: Tomasz Rok Promotor: Prof. dr hab. Eugeniusz Rokita

Kraków 2010

Podziękowania

Dziękuję Profesorowi Eugeniuszowi Rokicie za umożliwienie prowadzenia badań, cenne uwagi, pomoc merytoryczną i poświęcony czas. Dr Grzegorzowi Tatoniowi za współpracę, pomoc w pomiarach i rozwiązywaniu niektórych problemów. Wszystkim Pracownikom Zakładu Biofizyki CM UJ za miłą atmosferę i klimat.

Mojej żonie Donacie, Natalce i Maciusiowi za uczucie którym mnie darzą, radość którą mi dają w każdej chwili.

Rodzicom za wiarę w moje możliwości oraz ciągłe wsparcie. Całej Rodzinie za stymulację do pracy, wyrozumiałość, życzliwość i pomoc w trudnych chwilach.

1. Wstęp	4
1.1 Termografia medyczna	<u>5</u>
1.2 Termoblacja nowotworów wątroby	13
1.3 Diagnostyka schorzeń alergicznych	20
2. Opis transportu ciepła w tkance	
3. Układy pomiarowe	<u>36</u>
3.1 Badanie rozkładu temperatury w termoablacji	<u>36</u>
3.1.1 Układy modelowe	
3.1.2 Pomiar temperatury z wykorzystaniem termistorów	
3.1.3 Model geometrii fantomów tkankowych	42
3.2 Kamera termowizyjna.	43
3.3 Testy skórne	46
3.3.1 Procedura pomiaru	47
3.3.2 Analiza termogramów	
4. Badanie rozkładu temperatury w tkance w procesie termoablacji	
4.1 Testowanie układu pomiarowego	52
4.2 Fantomy tkankowe	<u>57</u>
4.3 Dyskusja wyników	
5. Wykorzystanie termografii w diagnostyce schorzeń alergicznych	
5.1 Analiza reakcji histaminowej	
5.2 Analiza reakcji na wprowadzony alergen	
5.3 Dyskusja wyników	
6. Podsumowanie.	
7. Literatura	

1. Wstęp

Fizjologiczne cechy organizmu człowieka związane ze stałocieplnością oraz emisyjność tkanek w zakresie średniej podczerwieni czyni organizm ludzki znakomitym obiektem w badaniach termowizyjnych. Wizualizacja rozkładu temperatury na powierzchni ciała ludzkiego może stanowić cenną informację diagnostyczną i w większości jest odzwierciedleniem procesów zachodzących wewnątrz ustroju [1, 2]. W ostatnich latach nastąpił rozwój wykorzystania termografii w badaniach medycznych. W pracy podjęto próbę sprawdzenia użyteczności termografii w dwóch dziedzinach medycznych.

Pierwsza z nich dotyczy termoablacji nowotworów watroby, a szczególnie problemu monitorowania oraz oceny skuteczności tej techniki, która zależy od obniżenia lub podwyższenia temperatury, w objętości nowotworu, prowadzacego do zniszczenia chorej tkanki. W termoablacji z zastosowaniem wysokich temperatur, powszechne metody monitorowania temperatury osiągniętej w tkance są nieobiektywne, natomiast bardziej wiarygodne techniki wymagają drogiej i specjalistycznej aparatury. Z pomocą przychodzi ciągle rozwijająca się technologia cyfrowa, która daje możliwość teoretycznych wyliczeń i symulacji rozkładu temperatury. Zmiany parametrów strukturalnych tkanki wywołane procesem termoablacji stanowią istotny problem w stworzeniu modelu dobrze opisującego jej zachowanie pod wpływem temperatury. Istnieje tendencja do szacowania rozkładu temperatury w ogrzewanej tkance w oparciu o symulacje, głównie przy użyciu metody elementów skończonych. Obliczenia te w wiekszości jednak nie uwzględniają anatomii tkanki, dotyczą ogólnych wyidealizowanych przypadków oraz nie są w żaden sposób weryfikowane. Celem badań było oszacowanie rozkładu temperatury w ogrzewanej tkance z wykorzystaniem symulacji numerycznych wspomaganych pomiarem termowizyjnym na powierzchni próbki.

W pracy pokazano trudności pomiaru i symulacji rozkładu temperatury wynikające ze zmian struktury tkanki i definicji warunków brzegowych. Wyniki uzyskane na drodze symulacji zweryfikowano układem czujników wewnątrz badanej struktury. Pomiar rozkładu temperatury kamerą termowizyjną na powierzchni wykorzystano jako warunki brzegowe optymalizujące proces

4

obliczeń numerycznych w objętości tkanki. Zaproponowany układ pomiarowy przetestowano na fantomie wykonanym z materiału o stałych parametrach cieplnych.

Drugim problemem ujętym w pracy jest wykorzystanie termografii do ilościowej oceny reakcji alergicznych. W rutynowej diagnostyce chorób atopowych wyniki testów skórnych są określane na podstawie manualnej planimetrii odczynu zapalnego. Jest to subiektywna metoda oceny i przez to może wprowadzać niejednoznaczności w prawidłowym rozpoznaniu schorzenia, a tym samym w wyborze optymalnej terapii. Celem badań jest optymalizacja i sprawdzenie w praktyce klinicznej nowej metody ilościowej oceny punktowych testów skórnych opartej na wykorzystaniu kamery termowizyjnej do pomiaru zmian temperatury odczynów skórnych. Bazując na powszechnie znanym mechanizmie IgE-zależnej reakcji oraz korzystając z informacji o transporcie ciepła w tkankach opracowano model matematyczny opisujący lokalny wzrost temperatury w trakcie reakcji alergicznej. Model opisuje zarówno zmiany temperatury w funkcji czasu jak i rozkład temperatury skóry w zależności od odległości od miejsca wprowadzenia alergenu. Analiza wyznaczonych eksperymentalnie rozkładów temperatury, w oparciu o rozwiązania równań modelowych, pozwoliła na wyznaczenie ilości produkowanego w procesie mediatora.

1.1 Termografia medyczna

Diagnostyka medyczna oparta na pomiarze temperatury sięga czasów starożytnych. Starożytni grecy i rzymscy lekarze uważali, iż jeśli będą w stanie kontrolować temperaturę ludzkiego ciała, będą w stanie leczyć wszystkie choroby [3]. Pierwsze jakościowe próby kontroli temperatury podejmował Hipokrates 400 lat przed naszą erą poprzez nakładanie mokrej gliny na ciało pacjenta i obserwację w których miejscach wcześniej wysycha [4]. Dopiero w 1595 roku Galileusz zbudował pierwsze urządzenie do ilościowego pomiaru temperatury. Przełomem było wprowadzenie w 1855 roku przez Carla Wunderlicha do badań klinicznych termometru, co zaowocowało stworzeniem w 1870 roku przez Sir Tomasa Allbutta termometru rtęciowego stosowanego do dziś. Odkrycie zjawiska Seebecka w 1822 roku doprowadziło do wynalezienia termopary i precyzyjnych

pomiarów temperatury w badaniach medycznych. Kolejnym przełomowym odkryciem było zbudowanie przez Langleya bolometru z rezystancyjnym czujnikiem platynowym. Natomiast w latach czterdziestych dwudziestego wieku opracowano termometry termistorowe [5]. Odrębną dziedzinę stanowi technika pomiaru temperatury za pomocą ciekłych kryształów. Wszystkie te metody można nazwać dotykowymi metodami pomiaru temperatury. Nowością w badaniach temperatury ludzkiego ciała stało się zastosowanie bezdotykowej techniki rejestracji promieniowania podczerwonego - termografii. Wykorzystuje się tutaj zależność, iż promieniowanie emitowane przez ciało o temperaturze wyższej od zera bezwzględnego jest jednoznaczną funkcją temperatury, w związku z czym może być wykorzystane do jej pomiaru. Intensywne badania w czasie II wojny światowej nad militarnym zastosowaniem detektorów podczerwieni spowodowały gwałtowny rozwój tej techniki. Pierwsze pomiary termograficzne w medycynie przeprowadził Ray Lawson w 1956 roku i dotyczyły one chorób piersi u kobiet [5]. Badania Lawsona kontynuowano potwierdzając odkrycie, iż temperatura miejsca chorego była wyższa od temperatury miejsca symetrycznie położonego o 1 - 2 °C [6]. Od tego momentu diagnostyka termograficzna nowotworów piersi stała się bardzo powszechna i stosowana nawet do badań przesiewowych. Lata siedemdziesiate zaowocowały powstaniem wydawnictw publikujących badania wykorzystujące termografie w medycynie [7]. Techniki termografii coraz częściej stosuje się jako narzędzie wspomagające diagnostykę, a rok 2000 przyniósł opracowanie nie chłodzonych matryc FPA (Focal Plane Array), co czyni tę technikę jeszcze bardziej atrakcyjna dla zastosowań medycznych.

Punktem wyjścia dla termografii jest teoria ciała doskonale czarnego, z której wynika, iż każde ciało którego temperatura jest wyższa od zera bezwzględnego emituje promieniowanie cieplne [8]. Całkowita moc promieniowania dla ciała rzeczywistego dana jest równaniem:

$$I(T) = \varepsilon \sigma T^4 \tag{1.1}$$

gdzie σ jest stałą Stefana Boltzmanna, wielkość ε jest współczynnikiem emisji określającym energię wypromieniowaną przez dane ciało w stosunku do ciała doskonale czarnego o tej samej temperaturze. Równanie (1.1) stanowi fizyczną podstawę termografii. Współczynnik emisji mieści się w zakresie od 0 do 1 i jego znajomość dla danego ciała konieczna jest w celu określenia prawidłowej wartości temperatury. Wartość współczynnika emisji zależy od struktury powierzchni emitującej. Dla tkanki biologicznej wartości współczynnika emisji mieszczą się w zakresie od 0.97 do 0.98.

W technice termograficznej istotne znaczenie ma transmisja promieniowania podczerwonego przez atmosferę. Rys. 1.1 przedstawia zależność transmisji promieniowania podczerwonego przez atmosferę od długości fali.



Rys. 1.1 Transmisja promieniowania podczerwonego przez atmosferę ziemską w funkcji długości fali [7].

Istnieją długości fal dla których transmisja promieniowania podczerwonego osiąga wartość bliską 1. Są to mianowicie zakresy od 2.5 μ m do około 5 μ m oraz drugi zakres od 7.5 μ m do 14 μ m. Zakresy te odpowiadają charakterystykom detektorów InSb oraz HgCdTe używanych w kamerach termowizyjnych.

Detektory promieniowania elektromagnetycznego ze względu na fizyczną zasadę działania dzieli się na termiczne i fotonowe [9]. Detektory termiczne reagują na padające promieniowanie, poprzez podniesienie temperatury elementu fotoczułego. Powierzchnię takiego detektora powinien tworzyć materiał o jak największym współczynniku absorpcji. Sygnał wychodzący z detektora jest wywołany zmianą właściwości materiału zależną od temperatury (np. polaryzacja elektryczna czy rezystancja). Element czuły w detektorze, który pochłania promieniowanie powinien być jak najlepiej izolowany od otoczenia. Ograniczeniem w tego typu detektorach jest konstrukcyjnie trudna w realizacji jak najmniejsza radiacyjna wymiana ciepła pomiędzy elementem aktywnym

7

detektora, a otoczeniem. Wpływ przewodnictwa kontaktów i konwekcja gazu otaczającego detektor, degradacja parametrów detektora uwarunkowana czynnikami odprowadzającymi ciepło takimi jak obudowa oraz wpływ nadmiarowych szumów zmniejszają czułość tego typu detektora w stosunku do detektora fotonowego [10]. Rozwój mikroelektroniki krzemowej pozwolił na budowę mikrobolometrów o wysokiej rezystancji termicznej pomiędzy detektorem a otoczeniem, co doprowadziło do wytworzenia detektorów o miniaturowych rozmiarach, stosowanych jako element matrycy detektora w kamerach rejestrujących obrazy z szybkością 25 klatek na sekundę z minimalną mierzalną różnicą temperatur (rozdzielczość temperaturowa) rzędu 0.025 ^oC.

Detektory fotonowe absorbuja padajace promieniowanie na skutek oddziaływania fotonów z elektronami. Sygnał detektora jest wywołany zmianą rozkładu energii nośników. O ile czułość widmowa detektorów termicznych nie zależy od długości fali, o tyle w detektorach fotonowych wyróżnia się selektywną zależność czułości od długości fali padającego promieniowania. Detektory te charakteryzuje także wyższa szybkość odpowiedzi w stosunku do detektorów termicznych. Materiał elementu fotoczułego powinien wykazywać się wysokim współczynnikiem absorpcji [10]. Powyższe warunki najlepiej spełnia roztwór stały tellurku rtęci i tellurku kadmu oznaczany jako HgCdTe. W celu eliminacji wpływu kontaktów elektrycznych i powierzchni detektora na jego czułość, aktywna (absorbującą) część detektora umieszczona jest w materiale posiadającym szerszą przerwę energetyczną niż materiał obudowy. Dodatkowo stosuje się koncentratory optyczne (soczewki immersyjne sprzeżone z detektorem) w celu zwiększenia stosunku powierzchni na którą pada promieniowanie do powierzchni detektora generującej sygnał elektryczny [10]. Współczesną technologie zdominowały detektory budowane w formie fotodiody, co pozwala na ograniczenie wydzielanej mocy. Obecnie wprowadzono systemy detektorów pracujące w dwóch zakresach widmowych, np. 8.6 µm oraz 11.4 µm, przy zastosowaniu pojedynczej matrycy detektorów [10].

Pojawiła się także nowa klasa detektorów, w których wzbudzenia optyczne nośników mają miejsce w studniach kwantowych. Szczególną cechą tego typu detektora jest jego materiał półprzewodnikowy charakteryzujący się szeroką przerwą energetyczną i jednocześnie stabilnymi właściwościami chemicznymi, w których aktywne przejścia optyczne nośników zachodzą pomiędzy poziomami

8

energetycznymi w podpasmach pasm przewodnictwa lub walencyjnych [10]. Tego typu detektor zastosowany w kamerze potrafi zmierzyć różnicę temperatury rzędu 0.04 °C [10].

Dla temperatury ciała człowieka, która jest w przybliżeniu stała i mieści się w przedziale $32 \div 37$ °C, długość fali przypada na zakres $8 \div 12 \mu$ m, co odpowiada zakresowi średniej podczerwieni oraz charakterystykom popularnych detektorów wykorzystywanych w kamerach termowizyjnych.

Technika termografii najbardziej rozwinęła się w badaniach nowotworów piersi u kobiet. Obecnie badanie termograficzne stanowi uzupełnienie podstawowej diagnostyki opartej na mammografii. Badanie polega na wykrywaniu i porównywaniu niesymetryczności w rozkładzie temperatury pomiędzy lewą a prawą piersią. Wykazano też, iż obecne termo-kamery oraz metody analizujące obrazy termograficzne są bardziej czułe we wczesnym wykrywaniu nowotworów piesi od technik rentgenowskich [11]. Obecnie wprowadzono do użytku również termografie z zewnętrznym wymuszeniem, pozwalająca lepiej wyróżnić tkankę nowotworową od tkanek zdrowych, a także uzyskać odpowiedź termalną z głębszych obszarów piersi. Metoda ta nazywana jest również tomografią termiczna. Idea metody polega na rejestracji obrazów termograficznych powierzchni próbki poddanej naświetlaniu zewnętrznym źródłem ciepła o znanej mocy, a następnie na odtworzeniu wewnętrznej struktury badanego obiektu [5]. Pełna procedura termografii termicznej pozwalająca na wizualizację struktury wewnętrznej badanego obiektu jest bardziej złożona i wymaga szeregu kroków m.in.: opracowania realistycznego modelu termicznego badanego obiektu, procedur pomiarowych weryfikacji opracowania oraz tych procedur z wykorzystaniem symulacji komputerowej opartej na stworzonym modelu termicznym.

Termografia znalazła również zastosowanie w dermatologii. Dobrze spełnia swoje zadanie w diagnozie zmian łuszczycowych [12] oraz wykrywaniu zmian zlokalizowanych na powierzchni skóry bądź tuż pod nią.

Termografie wykorzystuje się również w trakcie operacji kardiochirurgicznych wykonywanych w hipotermii. Jednym z przykładów jest wykorzystanie kamery termowizyjnej w trakcie zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych [5]. Wykonując operację na krążeniu wieńcowym, konieczne jest włączenie krążenia pozaustrojowego, które ma zwykle mniejszą wydajność niż krążenie ustrojowe.

Z uwagi na to należy spowolnić metabolizm. Realizuje się to przez schładzanie serca do temperatury 12 ÷ 14 °C [5]. Technika termowizyjna wykorzystana jest tutaj podczas całego zabiegu operacyjnego [5]. W trakcie operacji na otwartym sercu pacjenta termografia służy ocenie stanu ukrwienia jam serca oraz ocenie stanu tętnic wieńcowych. Obserwacja rozkładu temperatury schłodzonego serca podczas zabiegu daje informacje o równomierności schładzanego serca oraz ułatwia odnalezienie tętnic poddanych zabiegowi. Po zakończeniu zabiegu i wyłączeniu krążenia pozaustrojowego termografia pozwala ocenić skuteczność zabiegu [5].

Przy użyciu termowizji badano również odpowiedź skóry na działanie niskich temperatur stosowanych w krioterapii ogólnoustrojowej [12]. Krioterapia wykonywana jako zabieg ogólnoustrojowy bądź lokalny polega na bodźcowym zastosowaniu temperatury poniżej -100 °C, przez kilka minut w celu wywołania korzystnych reakcji fizjologicznych organizmu. Termograficzne badania wykonywano przed i po zabiegu krioterapii. Badaniu termowizyjnemu poddawano różne części ciała pacjentów. Wskutek oddziaływania niskich temperatur zwiększył się kontrast temperaturowy pomiędzy poszczególnymi obszarami ciała, co pozwala na lepsza diagnozę różnych schorzeń oraz pozwala monitorować proces leczenia [12].

W diagnostyce oparzeń wykorzystuje się termografie do określenia głębokości i rozległości oparzenia [13]. Przeprowadzono termograficzne badania dynamiczne na oparzeniach klinicznie sklasyfikowanych. Wywołane stanem patologicznym zmiany przewodności cieplnej warstw skóry wpływają na jej odpowiedź cieplną [13]. Zaproponowano klasyfikację oparzeń opierając się na zrekonstruowanej wartości współczynnika przewodności cieplnej skóry [13].

Termografię dynamiczną wykorzystano do oceny przetok naczyniowych u hemodializowanych chorych. Jako wymuszenie zastosowano schładzanie kończyny z przetoką poprzez zanurzenie w wodzie o temperaturze 10 °C na 5 min. Termogramy rejestrowano przed wymuszeniem oraz przez kilka minut po wyjęciu z wody. Uzyskane obrazy termograficzne pozwoliły na wykrycie zwężeń i anatomicznych obszarów gorszego ukrwienia, co stanowi cenną informację wpływającą na efektywność procesu hemodializy [14].

W badaniu termowizyjnym możliwe jest również uwidocznienie obecności i rozległości stanu zapalnego w obrębie zatok przynosowych. W zapaleniu zatok

badanie termograficzne uwidacznia asymetrię obrazu, obszary ciepłe w rzucie obu zatok szczękowych, asymetrię i bardzo ciepłe oczodoły oraz ciepły nos [15]. Skuteczność tej metody w diagnostyce zatok została na tyle potwierdzona, iż termowizję wykorzystano jako metodę przesiewowego badania zatok.

Oprócz badań związanych z tematyką niniejszej pracy, przeprowadzono szereg badań własnych wykorzystujących kamerę termowizyjną w ocenie stanów bólowych różnego pochodzenia. Termografia znajduje zastosowanie w diagnostyce stanów bólowych kończyn, pleców i innych części ciała. Rys. 1.2 przedstawia termogram kończyn dolnych u pacjentki z bólem kolana kończyny prawej. Na termogramie w prawym kolanie widoczny jest obszar o podwyższonej temperaturze, co może wskazywać na stan zapalny stawu kolanowego. Widoczna jest także wyraźna asymetria w rozkładzie temperatury pomiędzy prawym, a lewym kolanem.



Rys. 1.2 Termogram kończyn dolnych u pacjentki z bólem prawego kolana. Podwyższona temperatura kolana prawego może świadczyć o stanie zapalnym. Pionowa oraz pozioma skala na termogramie przedstawia numery kolejnych pikseli. Po prawej stronie termogramu przedstawiono skalę temperatur.

Rys. 1.3 przedstawia termogram pleców pacjenta z dolegliwościami bólowymi w odcinku lędźwiowym. Na termogramie wyraźnie widoczny jest obszar

o podwyższonej temperaturze w okolicy lędźwiowej (jasnożółty kolor), mogący świadczyć o stanie zapalnym związanym z dysfunkcją tego odcinka kręgosłupa.



Rys. 1.3 Termogram pleców u pacjenta z dolegliwościami bólowymi w okolicy lędźwiowej. Widoczny obszar o podwyższonej temperaturze w tej okolicy pleców. Pionowa oraz pozioma skala na termogramie przedstawia numery kolejnych pikseli. Po prawej stronie termogramu przedstawiono skalę temperatur.

Innym przykładem wykorzystania termografii jako narzędzia diagnostyki jest obserwacja rozkładu temperatury na powierzchni kończyn po zabiegu wszczepienia endoprotezy. Przeprowadzono badania własne mające na celu monitoring temperatury po zabiegu. Pozwala to na obserwację ustępowania stanu zapalnego, a tym samym na optymalizację procesu rehabilitacji. Rys. 1.4 przedstawia rozkłady temperatur w kończynach dolnych poddanych zabiegowi wszczepienia endoprotezy prawego stawu kolanowego. Na termogramie widoczna podwyższona temperatura kończyny prawej w okolicy stawu kolanowego.

Reasumując, technika termowizyjna jest całkowicie nieinwazyjną, bezdotykową, stosunkowo niedrogą i efektywną metodą pozwalającą diagnozować choroby różnego pochodzenia.



Rys. 1.4 Termogram kończyn dolnych u pacjentki z wszczepioną endoprotezą stawu kolanowego kończyny prawej. Pionowa oraz pozioma skala na termogramie przedstawia numery kolejnych pikseli. Po prawej stronie termogramu przedstawiono skalę temperatur.

1.2 Termoblacja nowotworów wątroby

Rozdział 1.2 stanowi krótki opis tematyki związanej z pierwszą częścią pracy tj. techniki termoablacji nowotworów wątroby, przedstawiono wyposażenie kliniczne stosowane w tej terapii, a także opisano metody i problemy związane z określeniem skutków termoablacji.

Obecnie jednym z najczęściej pojawiających się nowotworów są nowotwory wątroby zarówno pierwotne jak i wtórne. Tylko w Stanach Zjednoczonych notuje się 150 000 zachorowań na nowotwory wątroby rocznie z czego 57 000 pacjentów umiera. Wśród mężczyzn w wieku od 40 do 79 lat nowotwór wątroby jest drugim czynnikiem prowadzącym do śmierci [17]. Często jedynym sposobem na przeżycie staje się resekcja guzów, co zwiększa szanse na przeżycie kolejnych 5 lat od 20 \div 60 %. Niestety tylko 10 \div 20 % pacjentów z nowotworami wątroby kwalifikuje się do ich resekcji [17]. W nowotworach złośliwych większość zmian (w przybliżeniu 90 %) jest nieusuwalna.

Duża liczba zachorowań na nowotwory wątroby skłoniła naukowców do wprowadzenia nowych technik ich leczenia. Często jednak ze względu na bardzo

zły stan pacjentów techniki te muszą być jak najmniej inwazyjne, a zarazem skuteczne i służą przede wszystkim leczeniu paliatywnemu. Obecnie oprócz klasycznej metody chirurgicznej rozwinęły się trzy techniki wykorzystujące destrukcyjny wpływ temperatury na tkanki: kriochirurgia wykorzystująca niskie temperatury, termoablacja wykorzystująca aplikację do tkanki ciepła w postaci prądów o częstotliwości radiowej lub mikrofal oraz termoablacja guzów wykorzystująca światło z lasera.

W 1990 roku dwie grupy badawcze Rossiego i McGahana [18] zaproponowały koncepcję użycia przezskórnego niszczenia nowotworów wątroby i zademonstrowali destrukcję tkanki wokół elektrody umieszczonej w wątrobie zwierzęcej. Od tego czasu technika ta jest powszechnie wykorzystywana we wszystkich ośrodkach klinicznych na świecie zarówno w trakcie operacji otwartych, przezskórnie oraz laparoskopowo.

Układ elektryczny do termoabalcji składa się z dwóch zasadniczych części: generatora prądu oraz dwóch elektrod. Generator wytwarza zmienny prąd elektryczny. Po umieszczeniu elektrod w tkance molekuły o niezerowym ładunku zaczynają oscylować. Szybkie ruchy naładowanych molekuł wskutek lepkości finalnie powodują ogrzanie tkanki. Proces powstawania ciepła w tkankach został schematycznie pokazany na Rys. 1.5.



Rys. 1.5 Proces ogrzewania tkanki w termoablacji prądem o częstotliwości radiowej.

Częstotliwość prądu wykorzystywanego w tej technice wynosi od 200 kHz do 500 kHz czyli jest to zakres fal radiowych. Zasadniczym elementem zestawu są dwie elektrody, mała nazywana elektrodą aktywną i duża. Konstrukcja elektrod o dwóch różnych rozmiarach pozwala na zwiększenie gęstości prądu wokół elektrody aktywnej. Gęstość prądu jest zależna od odległości od elektrody aktywnej i maleje z czwartą potęgą odległości [19]. Dodatkowym efektem pojawiającym się w trakcie procesu radiowej termoablacji jest zwiększanie impedancji tkanki spowodowane jej koagulacją i dehydratacją. To prowadzi do obniżenia natężenia prądu przepływającego przez tkankę, a przez to ograniczenie ogrzewania obszaru nowotworu.

Ażeby proces termoablacji był efektywny zaplanowana objętość tarczowa musi zostać objęta odpowiednią temperaturą. Ciepło jest transportowane na drodze przewodnictwa. Przewodność cieplna tkanek biologicznych zależy od zawartości w nich wody. Przewodność cieplna wątroby ludzkiej z 77% zawartością wody wynosi 0.0057 W/cm/°C i jest podobna do mięśni. Usunięcie z tkanki wody może w znacznym stopniu redukować jej przewodność cieplną. Zmieniająca się przewodność tkanki jest dodatkowym problemem w trakcie teoretycznego rozwiązywania równania dyfuzji dla obliczenia rozkładu temperatury w tkance poddanej procesowi termoablacji. Negatywny wpływ na proces termoablacji wywołują także tkanki otaczające strefę ogrzewania oraz odprowadzanie ciepła przez krew płynącą w naczyniach blisko guza.

W technice termoablacji wykorzystywane są dwa rodzaje elektrod: mała aktywna elektroda umieszczana w guzie oraz dwie pasywne elektrody umieszczane na powierzchni ciała pacjenta. Aktywna elektroda ma zazwyczaj ostro zakończoną metalową igłę przymocowaną do pręta doprowadzającego (Rys. 1.6).



Rys. 1.6 Pojedyncza igłowa elektroda stosowana w termoablacji.

Guzy o większej średnicy leczone są elektrodą, której aktywny element tworzy kilka krzywych odgałęzień wysuwanych z pojedynczej elektrody po umieszczeniu jej w interesującym obszarze tkanki. (Rys. 1.7).



Rys. 1.7 Elektrody do leczenia dużych zmian nowotworowych stosowane w termoablacji.

Termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowych zarezerwowana jest dla osób z tzw. nieoperacyjnymi nowotworami wątroby oraz przerzutami do wątroby, które ze względu na położenie, liczbę przerzutów lub stan chorego nie nadają się do resekcji [17, 19].

Umieszczenie elektrody w guzie oraz detekcja obszaru ablacji są podstawowymi parametrami określającymi powodzenie zabiegu. Sonda umieszczana jest zazwyczaj pod kontrolą ultrasonografu, gdyż jest to wygodne i wystarczająco dokładne. Przed zabiegiem wykonuje się planowanie leczenia mające na celu dokładną lokalizacje objętości tarczowej, określenie jej rozmiarów i kształtu. Obecnie coraz częściej wykorzystuje się do tego etapu ultrasonografię 3D oraz tomografię komputerową (TK) lub tomografię rezonansu magnetycznego (TRM). Elektrody umieszcza się w guzie tak, aby wytworzyć interesujący obszar martwicy plus 1 cm marginesu.

Termoablacja radiowa stała się najbardziej powszechną techniką niszczenia nowotworów wątroby przy pomocy wysokich temperatur. Oprócz resekcji nowotworów wątroby technikę tą wykorzystuje się także do resekcji guzów występujących w prostacie, mózgu, piersiach, płucach, nerkach a także kościach. Technika ta jest wykorzystywana również w kardiologii w leczeniu patologii mięśnia sercowego.

Podstawowym problemem terapii termoablacji iest brak narzędzia monitorującego rozkład temperatury w tkance podczas zabiegu. W procesie krioablacji formowanie kuli lodowej widoczne jest obrazie na ultrasonograficznym w czasie rzeczywistym, natomiast w termoablacji radiowej nie istnieją żadne wiarygodne znaki mogace świadczyć o zniszczeniu komórek tkanki i osiągnięciu właściwego obszaru martwicy. Nie ma żadnego komercyjnego urządzenia pozwalającego na kontrolowanie efektu ablacji w czasie rzeczywistym. Obecnie do określania osiągnięcia w tkance właściwej temperatury stosuje się metodę polegającą na obserwacji na obrazie ultrasonograficznym mikrobąbelek powstających na skutek uwalniania się azotu pod wpływem wysokich temperatur. Takie odgazowanie czasem widoczne jest w postaci rozprzestrzeniających się na obrazie USG obszarów hiperechogenicznych. Należy jednak podkreślić, iż metoda ta jest mało wiarygodna i nieobiektywna, oraz ilościowo nie pozwala oszacować efektywności termoablacji w czasie rzeczywistym oraz obszaru martwicy wywołanej wysoką temperaturą. Jedyna dotychczas stosowana metoda pozwalającą na ilościowe określenie rozkładu temperatur w tkance w czasie rzeczywistym jest wykorzystanie TRM. Technika ta nie jest jednak powszechnie stosowana ze względu na dość ograniczony dostęp do aparatury oraz inne wady, opisane poniżej.

Obecnie rozwinieto kilka technik monitorowania temperatury przy pomocy TRM, opartych prostych zależnościach pomiędzy na parametrami wykorzystywanymi w technice rezonansu, a temperaturą [22, 23]. Technika pomiaru opiera się na akwizycji obrazu interesującego obszaru przed aplikacja ciepła (obraz referencyjny) i porównywaniu parametrów sygnału zależnych od temperatury z sygnałem otrzymanym z obrazu w trakcie depozycji ciepła w tkance [22 ÷ 24] Najbardziej powszechna metoda jest technika wykorzystujaca przesuniecie chemiczne [25]. W trakcie wzrostu temperatury w tkance zachodza procesy powodujące zniekształcenie pierwotnej konfiguracji molekularnej, efektem czego jest zmiana częstości rezonansowej protonów wchodzących w skład badanego obszaru. Zmiana ta generuje niewielkie przesunięcie chemiczne $\Delta \phi$ zależne od temperatury:

$$\Delta \phi = \gamma \cdot B_0 \cdot TE \cdot \alpha \tag{1.2}$$

 γ jest współczynnikiem Larmora dla protonów równym 42.58 MHz/T, B₀ jest stałym polem magnetycznym [T], TE jest czasem echa [s], α jest współczynnikiem czułości temperaturowej dla wody [-0.01 ppm/⁰C]. Metoda ta uznawana jest za najbardziej obiecującą, gdyż jej czułość nie zależy od rodzaju tkanek. Wadą jest nieliniowa zależność czułości tej metody od stałego pola magnetycznego, co ogranicza jej czułość w otwartych systemach TRM, gdzie pole B₀ wynosi ~ 0.2 Tesli. Czułość tej metoda ograniczona jest także duża wrażliwością na subtelne zmiany zachodzące w trakcie procesu ogrzewania, takie jak zmiana współczynnika przewodności elektrycznej tkanki czy przepływu krwi.

Druga metoda wykorzystuje zależność czasu relaksacji T_1 , od temperatury. W trakcie ogrzewania tkanki na skutek jej zmian strukturalnych, zmienia się także oddziaływanie protonów z otoczeniem, co wprowadza zmianę w wartościach czasu relaksacji T_1 . Ogrzewanie tkanki objawia się jako zaciemnienie na obrazach T_1 -ważonych. Zanik sygnału opisuje zależność przedstawiona równaniem:

$$\Delta S = C \cdot S_{ref} \Delta T \tag{1.3}$$

gdzie ΔT jest zmianą temperatury [°C], ΔS jest różnicą pomiędzy sygnałem otrzymanym na obrazie referencyjnym S_{ref}, a sygnałem otrzymanym w trakcie ogrzewania tkanki, C jest współczynnikiem czułości temperaturowej wyznaczonym na podstawie kalibracji. Współczynnik ten zależy od parametrów sekwencji pomiarowej oraz obrazowanej tkanki [23]. Czułość metody nie zależy od wartości B₀. Wadą tej metody jest nieliniowa zależności T₁ od temperatury oraz konieczność kalibracji, wymaganej dla każdego rodzaju tkanki, co może być trudne zwłaszcza dla tkanek nowotworowych.

Kolejna technika wykorzystuje zależność wypadkowej magnetyzacji od temperatury. Wzrost temperatury w ogrzewanej tkance zmienia uporządkowanie składowej magnetyzacji prostopadłej i równoległej do B₀. Ostatecznie wzrost temperatury w tkance powoduje obniżenie wypadkowej równowagowej magnetyzacji:

$$\Delta M_0 = -\frac{1}{T} M_{0ref} \Delta T \tag{1.4}$$

gdzie ΔT jest zmianą temperatury [⁰C], ΔM_0 jest różnicą magnetyzacji pomiędzy magnetyzacją na obrazie referencyjnym M_{0ref} , a magnetyzacją mierzoną w trakcie

ogrzewania. W celu poprawy czułości metoda oparta na zależności T_1 od temperatury oraz metoda wykorzystująca M_0 używane są razem.

Typowa rozdzielczość temperaturowa uzyskana za pomocą systemu rezonansu magnetycznego waha się od 1 do 7 °C. Konkretne wartości parametrów sygnału rezonansu uzyskuje się zwykle na drodze kompromisu pomiędzy precyzją pomiaru temperatury, czasem akwizycji obrazu i zdolnością rozdzielczą. Należy jednak jeszcze raz podkreślić, iż metody te wymagają specjalistycznej, kosztownej aparatury oraz dodatkowych badań kalibrujących, poprzedzających właściwe pomiary. Dodatkowy problem stanowi umieszczenie systemu TRM na sali operacyjnej.

Większość prac dotyczących oceny skutków termoablacji w tkankach, opublikowanych w ostatnich latach opiera się na rozwiązaniu równania Pennesa [20, 21, 26 ÷ 30]. Dla prostych wyidealizowanych modeli sprowadzających się do rozwiązywania przypadków jednowymiarowych uzyskano analityczne rozwiązania [31, 32]. Obecnie istnieje tendencja do numerycznego rozwiązywania równań dyfuzji ciepła metodą elementów skończonych (MES) bądź metodą różnic skończonych (MRS). Pierwsza z nich ze względu na możliwość rozwiązywania skomplikowanych przypadków stała się bardziej użyteczna w modelowaniu dyfuzji ciepła w tkankach [29]. Autorzy poszczególnych prac wykorzystują różne, zwykle komercyjne oprogramowanie pozwalające na konstrukcję modelu, implementację warunków brzegowych, rozwiązanie oraz analizę wyników.

Modelowanie przepływu prądu i/lub ciepła w tkance wymaga definicji jej parametrów, co może okazać się niejednoznaczne ze względu na jej wiskoelastyczną strukturę. O ile wartości ciepła właściwego oraz gęstości tkanki pozostają parametrami stałymi, w interesującym zakresie temperatur, o tyle jej przewodność cieplna oraz przewodnictwo elektryczne nie są jednoznacznie określone. Większość autorów zakłada zmienną relację współczynnika przewodnictwa elektrycznego tkanki z temperaturą $[33 \div 36]$. Odmienne jest także podejście do współczynnika przewodności cieplnej tkanki, który tradycyjnie traktowany jest jako parametr stały. Istnieją jednak prace zakładające liniową zależność tego parametru od temperatury $[37 \div 39]$.

Procedura termoablacji zakłada osiągnięcie w tkance temperatury bliskiej 100 °C, co wymusza szybką dehydratację tkanki zwiększającą automatycznie jej

impedancję. Fakt ten niektórzy autorzy uwzględniają w symulacji numerycznej [20, 40, 41]. Część prac uwzględniała także proces konwekcyjnego ochładzania tkanki przez naczynia znajdujące się blisko strefy ablacji [26, 40].

Uzyskane na podstawie teoretycznego modelu rozkłady temperatur i/lub gęstości prądu wokół aktywnej elektrody zestawiano z wynikami uzyskanymi doświadczalnie na tkankach ex-vivo [20, 27, 42, 43], bądź materiałach tkankopodobnych [20, 44]. W większości prac pomiar temperatury za pomocą termistorów bądź termopar był niemożliwy ze względu na wpływ pola elektromagnetycznego na pomiar. Jako alternatywną metodę pomiaru temperatury wykorzystywano systemy TRM [23 \div 25, 45 \div 47]. W niektórych pracach zestawienie wyników odbywało się na podstawie wizualnej oceny strefy ablacji [42] oraz na podstawie histologicznej analizy próbki [34].

W ostatnich trzech latach autorzy prac bazując na obrazach TK precyzyjnie odtworzyli szczegóły anatomiczne tkanki poddawanej ablacji. W tak uzyskanym modelu przeprowadzono symulację procesu termoablacji wykazując istotne znaczenie budowy anatomicznej, a zwłaszcza lokalizację naczyń powodujących konwekcyjne ochładzanie strefy ablacji w tkance [48].

W świetle analizowanej literatury należy przyznać, iż numeryczne modelowanie rozkładu temperatury w tkance może być pomocne jako narzędzie do opracowania wytycznych w trakcie procedury termoablacji. Uwzględnienie w symulacjach anatomii pacjenta oraz konwekcyjnych źródeł odprowadzających ciepło może stanowić podstawę do ilościowego oszacowania depozycji ciepła w poszczególnych przypadkach. Z drugiej strony brak ilościowej weryfikacji modelu teoretycznego czyni tę technikę bezużyteczną.

1.3 Diagnostyka schorzeń alergicznych

Analiza opublikowanych ostatnio raportów epidemiologicznych stanowczo wskazuje na wzrost zapadalności na choroby alergiczne w ostatnich dekadach [49], co podważa hipotezę, iż choroby alergiczne są warunkowane wyłącznie czynnikami genetycznymi. Nasilenie występowania chorób alergicznych spowodowane jest prawdopodobnie wpływem na organizm człowieka nowo wytwarzanych środków chemicznych mających bezpośredni kontakt z organizmem [50]. Choroby alergiczne stały się po nowotworach, chorobach układu krążenia i układu oddechowego chorobami cywilizacyjnymi [50]. Częstość występowania alergii w Polsce jest wysoka, choć niższa niż w krajach Europy Zachodniej. Udowodniono, iż większe ryzyko występowania chorób o podłożu alergicznym występuje w dużych miastach [51] i ma to związek głównie z zanieczyszczeniami powstałymi ze spalin samochodowych.

Podstawowa procedura diagnostyczna chorób alergicznych polega na wykonaniu testów skórnych. Celem testów skórnych jest sprawdzenie czy organizm zareaguje wytworzeniem stanu zapalnego w miejscu wniknięcia alergenu w powierzchniowe warstwy skóry. W większości przypadków tylko na podstawie wyniku testu skórnego planowe jest ewentualne leczenie. Wykonuje się testy skórne punktowe, śródskórne bądź naskórkowe, a metoda ich oceny polega na nieobiektywnej, jakościowej manualnej planimetrii odczynów powstałych na skórze.

Jednym z głównych celów niniejszej pracy jest optymalizacja i sprawdzenie nowej metody ilościowej oceny testów skórnych. Wydaje się zatem naturalna krótka charakterystyka rutynowo stosowanej diagnostyki oraz fizjologii powstawania odczynu skórnego.

Testy skórne punktowe przeprowadza się na dłoniowej powierzchni przedramion, co najmniej 5 cm od nadgarstka i 3 cm od zgięcia łokciowego. W czasie przeprowadzania testów powierzchowna warstwa naskórka nakłuwana jest przez kroplę roztworu alergenu, tak aby nie wywołać krwawienia. Wyniki testów odczytywane są po 5 oraz 15 minutach. Reakcja pozytywna objawia się w postaci bąbla o średnicy powyżej 3 mm czasem z pseudopodiami i otoczki rumieniowej.

Test śródskórny jest czulszy, lecz mniej swoisty. Roztwory alergenów nabierane są do strzykawek, a następnie równolegle wstrzykiwane śródskórnie, tak aby wytworzyć pęcherzyk o średnicy 3 - 4 mm. Wyniki testu odczytywane są po 15 -20 minutach (reakcja natychmiastowa) oraz po 6 - 8 godzinach i 24 - 48 godzinach (reakcja późna). Obserwowana jest wielkość bąbla, rumienia i nacieku. Powszechnie uważane jest, że dodatni test punktowy potwierdza uczulenie natomiast ujemny test śródskórny pozwala je wykluczyć.

Test naskórkowy polega na nanoszeniu alerganów na plastry i przyklejeniu badanemu na placach lub ramionach na okres 24 godzin. Uczulenie objawia się powstaniem w miejscu naklejenia plastra zaczerwienienia, guzków i pęcherzyków. Odczyt dokonywany jest po 24, 48, 96 godzinach i oceniany w skali od 0 do 5.

Drugim rodzajem diagnostyki alergii są badania serologiczne polegające na oznaczeniu całkowitego stężenia immunoglobuliny E (IgE) oraz stężenia swoistej IgE w surowicy krwi. Celem badania jest sprawdzenie czy we krwi pacjenta występuje podwyższona ilość IgE oraz czy są wśród nich przeciwciała swoiste dla danego alergenu. Metoda ta uważana jest za najczulszą i dającą najbardziej wiarygodne wyniki. Niestety wysokie koszty tego badania wykluczają ją z rutynowej diagnostyki chorób alergicznych.

Proces tworzenia odczynu zapalnego na skórze w trakcie testów skórnych związany jest z zagadnieniem lokalnej odpowiedzi immunologicznej. Dodatkowo zagadnienie to stanowi podstawę opracowanego modelu matematycznego opisującego lokalny wzrost temperatury. W ogólnym zarysie jest ono dobrze znane [52], a poniżej przedstawiono tylko krótki opis mechanizmu reakcji alergicznej.

Początkowo uważano, że za wszelkie reakcje nadwrażliwości odpowiedzialne jest nieprawidłowe wytwarzanie przeciwciał klasy IgE. Dopiero dalsze badania prowadzone wspólnie przez Coombsa i Gella [52] w latach 60 XX wieku, doprowadziły do odkrycia czterech odmiennych typów reakcji nadwrażliwości. Pierwsze trzy typy związane z odpowiedzią humoralną oraz czwarty typ związany z odpowiedzią komórkową. Poszczególne typy reakcji różnią się mechanizmami, mediatorami oraz komórkami oddziałującymi. W niniejszej pracy ograniczono się do opisu mechanizmu powstawania nadwrażliwości typu I czyli do tzw. reakcji IgE - zależnej, gdyż jest to kluczowa reakcja prowokowana przez alergeny podawane w trakcie testów skórnych.

W reakcjach alergicznych zasadniczą rolę odgrywają komórki tuczne (mastocyty). Mastocyty znajdują się w tkankach (głównie łącznej i tłuszczowej), w skórze i pod błonami śluzowymi, znajdują się blisko włókien nerwowych. Niektóre tkanki zwłaszcza skóra posiadają wysoką koncentrację komórek tucznych, nawet do 10 000 komórek na mm³ [52]. U człowieka mastocyty posiadają receptory powierzchniowe FceRI wykazujące wysokie powinowactwo do wiązania przeciwciał IgE. Istotnym w reakcji elementem funkcjonalnym przeciwciał IgE jest istnienie dwóch jego części: fragmentu F_{ab} wiążącego się z antygenem oraz fragmentu F_c odpowiadającego za różne zjawiska zapoczątkowujące związanie antygenu. Aktywacja mastocytów następuje, gdy dwuwartościowy antygen (alergen) zwiąże fragmenty F_{ab} dwóch swoistych przeciwciał IgE związanych fragmentem F_c z receptorem FccRI na powierzchni komórek (Rys. 1.8).



Rys. 1.8 Schemat wiązania alergenu z IgE.

Skutkiem aktywacji komórek tucznych jest ich degranulacja i uwolnienie do krwi i tkanek otaczających mediatorów zapalenia alergicznego: histaminy, leukotrienów, prostaglandyn itd. Szczególną rolę w lokalnej odpowiedzi immunologicznej ogrywa histamina, co potwierdzają wyniki najnowszych badań [53], dlatego w dalszej części ograniczono się do opisu roli tego mediatora w procesie lokalnego odczynu zapalnego.

Histamina jest syntetyzowana z histydyny przez enzym dekarboksylazę histydyny w komórkach tucznych, bazofilach i płytkach krwi. Histamina może być uwalniana z ziarnistości komórek tucznych i bazofilów w następstwie reakcji immunologicznych z udziałem swoistego antygenu i immunoglobuliny E [54].

Histamina działa za pośrednictwem swoistych receptorów H1, H2 i H3. Receptory H1 i H2 znajdują się na błonie komórkowej mięśni gładkich naczyń tętniczych i żylnych, oskrzeli, przewodu pokarmowego oraz dróg rodnych [52].

Większość objawów utożsamianych z alergią związanych jest z działaniem histaminy za pośrednictwem receptora H1. Działając na receptor H1, histamina powoduje: skurcz mięśni gładkich drzewa oskrzelowego oraz przewodu pokarmowego, rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych (poprzez skurcz mikrofilamentów aktomiozynowych w komórkach śródbłonka naczyniowego). rozszerzenie tetniczek mikrokrążenia, skurcz tetnic nasierdziowych, zwężenie naczyń płucnych, wzrost syntezy prostaglandyn itd. Rozmieszczenie komórek tucznych wokół naczyń krwionośnych oraz w wiotkiej tkance łacznej większości narządów sprawia, że są one łatwo dostępne dla czynników powodujących ich degranulację i histamina może szybko dostać się do krwioobiegu i związać ze swoimi receptorami. Wpływ histaminy na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych nie jest jednakowy i zależy od średnicy naczynia. Aktywacja receptorów H1 znajdujących się na powierzchni śródbłonka tętniczek oporowych mikrokrążenia powoduje ich rozszerzenie i zwiększa przepuszczalność śródbłonka naczyniowego, natomiast w przypadku nasierdziowych tętnic wieńcowych pod wpływem pobudzenia tego receptora dochodzi do ich skurczu. Rozszerzenie tętniczek mikrokrążenia wywołuje z kolei zwiększony napływ krwi, co stanowi dodatkowe źródło ciepła, objawiające się na powierzchni skóry jako rumień o podwyższonej temperaturze.

W komórkach śródbłonka naczyniowego histamina za pośrednictwem receptora H1 stymuluje produkcję tlenku azotu NO. Tlenek azotu powoduje rozszerzenie wszystkich rodzajów naczyń – w tym tętnic wieńcowych, działa hamująco na adhezję płytek krwi i leukocytów do ściany naczyniowej.

W ostatnich latach podejmowano próby wykorzystania termografii do oceny testów skórnych. Wykazano między innymi, że obszar zaczerwienienia powstałego na skutek reakcji alergicznej ma podwyższoną temperaturę nawet do 2.5 °C. Dane literaturowe wskazują również, iż powierzchnie zmian rejestrowanych termograficznie są 3 do 5 razy większe od zmian rozpoznawalnych wizualnie [55 ÷ 57]. Wynika to głównie z wysokiej czułości kamer termowizyjnych umożliwiających rejestrację zmian temperatury na poziomie poniżej 0.1 °C. W większości jednak próby użycia termokamery do oceny testów skórnych sprowadzają się do określenia pola powierzchni obszaru skóry o podwyższonej temperaturze i/lub średniego wzrostu temperatury w wyróżnionym obszarze.

W ostatnich kilkunastu latach opisano również możliwość wykorzystania termografii twarzy do oceny zarówno alergii oddechowej jak i pokarmowej [58 ÷ 60]. Badania wykazały, iż wzrost temperatury w okolicach przynosowych po podaniu czynników uczulających widoczny jest dużo szybciej od typowych wizualnych objawów alergii (zaczerwienienie, świąd itd.), co potwierdza czułość metody termograficznej. Należy jednak przyznać, iż tego typu badanie ma charakter jakościowy i służy jedynie potwierdzeniu objawów uczulenia.

2. Opis transportu ciepła w tkance

Pojęcie termografii medycznej ściśle związane jest z zagadnieniem przepływu ciepła w tkance. Problem ten stanowi punkt wyjścia do interpretacji uzyskanych z termografii wyników, a także podstawę do opracowania modelu termicznego obiektu poddanego badaniu.

Rozważań przepływu ciepła w tkance biologicznej jako pierwszy podjął się Pennes podając równanie transportu ciepła [20, 21, 65, 66]:

$$\lambda_{t} \nabla^{2} T = \rho_{t} c_{t} \frac{\partial T}{\partial t} - Q_{s} + \rho_{b} c_{b} w_{b} (T - T_{b}) + Q_{m}$$
(2.1)

gdzie :

 ρ_t jest gęstością tkanki [kg/m³];

ct i cb jest odpowiednio ciepłem właściwym tkanki oraz krwi [J/kg/K];

 λ_t jest współczynnikiem przewodnictwa cieplnego dla tkanki [W/m/K];

Q_s jest zewnętrznym źródłem ciepła [W/m³]

T_b jest temperaturą krwi [K];

 ρ_b jest gęstością krwi [kg/m³];

w_b jest perfuzją krwi [1/s];

 Q_m jest energią wytwarzaną przez procesy metaboliczne [W/m³]. Z reguły energia ta jest zaniedbywana, gdyż człon ten jest mały w porównaniu z innymi.

Jeśli zewnętrznym źródłem ciepła jest pole elektromagnetyczne, jak ma to miejsce w trakcie procesu termoablacji, gdzie ogrzewanie tkanki występuje na skutek użycia prądów o częstotliwości radiowej, człon związany z zewnętrznym źródłem ciepła przybiera postać:

$$\mathbf{Q}_{\mathrm{s}} = \mathbf{J} \cdot \mathbf{E} \tag{2.2}$$

gdzie J jest gęstością przepływającego prądu [A/m²], natomiast E jest natężeniem pola elektrycznego [V/m];

Równanie transportu ciepła w tkance jest równaniem dyfuzji uzupełnionym o dodatkowe wyrazy :

- wyraz związany ze źródłem ciepła, które w procesie termoablacji wytwarzane jest przez przepływ prądu - J E;
- 2) wyraz związany z chłodzeniem ogrzewanej tkanki przez krew przepływającą $\rho_b c_b w_b (T T_b);$

 wyraz związany z energią wytwarzaną w tkance przez procesy metaboliczne Q_n;

Równanie Pennesa jest słuszne kiedy transport ciepła odbywa się w żywej tkance, gdzie występują procesy związane z metabolizmem oraz naczynia z krążącą krwią. Analityczne rozwiązanie równania różniczkowego tego typu możliwe jest tylko dla przypadków prostych geometrycznych źródeł.

Obecnie zagadnienie transportu ciepła rozwiązuje się metodami numerycznymi. W pracy zagadnienie przepływu ciepła w tkankach rozwiązywano numerycznie w oparciu o MES przy użyciu komercyjnego oprogramowania ANSYS (Ansys Icorp. Southpointe, USA, wersja akademicka). Poniżej przedstawiono krótki opis rozwiązania problemu transportu ciepła z wykorzystaniem MES.

MES oparta jest na kilku prostych zasadach. Podstawową jest podział geometrii na możliwe proste elementy nazywane elementami skończonymi (dyskretyzacja obszaru). Dobór elementów odbywa się w taki sposób, aby możliwe było stworzenie funkcji aproksymujących, przybliżających rozwiązanie w każdym z elementów oraz aby posiadały one prosty kształt geometryczny. Przykładową powierzchnię poddaną procedurze dyskretyzacji pokazano na Rys. 2.1.



Rys. 2.1 Obszar Ω o krawędzi Γ poddany dyskretyzacji elementami kwadratowymi. Ω^{e} jest powierzchnią elementu kwadratowego, Γ^{e} jest krawędzią tego elementu.

W niniejszej pracy rozpatrywane są zagadnienia nieustalonego przepływu ciepła. Trójwymiarowy przepływ ciepła na drodze przewodnictwa w obszarze Ω opisany jest równaniem:

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left(k_{ij} \frac{\partial T}{\partial x_j} \right) + Q$$
(2.3)

gdzie T jest temperaturą, ρ gęstością, c ciepłem właściwym, k_{ij} tensorem przewodnictwa cieplnego, Q jest wewnętrznym źródłem ciepła na jednostkę objętości. Warunki brzegowe dla tego równania dane są:

$$T = f(p_k, t) \quad dla \quad t > 0 \tag{2.4}$$

$$-\left(k_{ij}\frac{\partial T}{\partial x_{j}}\right)n_{i} = q_{c} + q_{r} = g(p_{k},t) \quad dla \quad t > 0$$
(2.5)

$$q_{c} = h_{c}(T - T_{c}), \quad q_{r} = h_{r}(T - T_{r})$$
 (2.6)

Sumowanie odbywa się po indeksach i, j = 1, 2, 3, p_k oznacza współrzędne punktów powierzchni brzegowej, q_c to przepływ konwekcyjny, T_c temperatura odniesienia dla przepływu konwekcyjnego oraz q_r to przepływ radiacyjny i T_r to temperatura odniesienia dla tego przepływu, h_c oraz h_r to efektywne współczynniki przekazywania ciepła odpowiednio w procesie konwekcji i radiacji.

Warunek początkowy dany jest równaniem:

$$T(x_{i}, 0) = T_{0}(x_{i})$$
(2.7)

Zakładając, że obszar Ω podzielony jest na elementy skończone Ω^{e} następuje wprowadzenie funkcji wagowych w(x) oraz uwzględnienie warunków brzegowych opisanych równaniami (2.4) ÷ (2.7) i całkowanie na wybranym elemencie Ω^{e} . Wyrazy zawierające pochodne wyższych rzędów wymagają całkowania przez części oraz zastąpienia współczynników wagowych w całce opisującej warunki brzegowe nową zmienną. Jest to tzw. sformułowanie "słabe" problemu [67], które prowadzi do równania:

$$0 = \int_{\Omega^{c}} \left[w \left(\rho c \frac{\partial T}{\partial t} - Q \right) + k_{ij} \frac{\partial w}{\partial x_i} \frac{\partial T}{\partial x_j} \right] dx + \oint_{\Gamma^{e}} (q_c + q_r) w ds$$
(2.8)

gdzie d**s** jest jednostkowym wektorem prostopadłym do powierzchni elementu. Operacja ta nazywana jest poszukiwaniem ekstremum funkcjonału. Poszukuje się rozwiązania przybliżonego. Funkcje wagowe nie są zależne od czasu.

Kolejnym, krokiem jest wybór zbioru liniowo niezależnych funkcji φ_i^e nazywanych funkcjami kształtu, bądź funkcjami interpolującymi oraz rozseparowanie zmiennej T(x,t):

$$T(x,t) = \left(\Psi^{e}\right)^{T} T^{e}$$
(2.9)

gdzie $(\psi^e)^T$ jest wektorem funkcji interpolujących w elemencie Ω^e .

$$\left(\Psi^{e}\right)^{T} = \left\{\varphi_{1}^{e}\varphi_{2}^{e}\ldots\varphi_{n_{e}}^{e}\right\}$$

$$(2.10)$$

 T^e jest wektorem temperatur na węzłach, n_e jest liczbą węzłów w elemencie, symbol ()^T oznacza wektor transponowany.

Jedną z metod rozwiązania postawionego problemu jest metoda Galerkina polegająca na zastąpieniu funkcji wagowych funkcjami kształtu. Podstawiając reprezentacje przedstawione równaniami od $(2.9) \div (2.10)$ do funkcjonału (2.8) otrzymujemy:

$$0 = \sum_{j=1}^{n_e} \left(M_{ij}^e \frac{dT_j^e}{dt} + K_{ij}^e T_j^e \right) - Q_i^e + q_i^e$$
(2.11)

W formie macierzowej równanie (2.11) może zostać zapisane jako:

$$\begin{bmatrix} M^e \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \cdot \\ T^e \end{pmatrix} + \begin{bmatrix} K^e \end{bmatrix} \begin{bmatrix} T^e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Q^e \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} q^e \end{bmatrix}$$
(2.12)

gdzie $T = \frac{\partial T}{\partial t}$ oraz:

$$M_{ij}^{e} = \int_{\Omega^{e}} \rho \, c \varphi_{i} \varphi_{j} \, dx, \quad K_{ij}^{e} = \int_{\Omega^{e}} k_{mn} \, \frac{\partial \varphi_{i}}{\partial x_{m}} \frac{\partial \varphi_{j}}{\partial x_{n}} \, dx \tag{2.13}$$

$$Q_i^e = \int_{\Omega^e} \varphi_i Q(x,t) dx, \quad q_i^e = \oint_{\Gamma^e} \varphi_i (q_c + q_r)$$
(2.14)

gdzie całkowanie odbywa się po indeksach m, n = 1, 2, 3. W formie macierzowej powyższy zapis przyjmuje postać:

$$M^{e} = \int_{\Omega^{e}} \rho c \Psi^{e} \Psi^{e^{T}} dx$$

$$K^{e} = \int_{\Omega^{e}} \frac{\partial \Psi^{e}}{\partial x_{m}} k_{mn} \frac{\partial \Psi^{e^{T}}}{\partial x_{n}} dx$$

$$Q^{e} = \int_{\Omega^{e}} \Psi^{e} Q dx$$

$$q^{e} = \oint_{\Gamma^{e}} \Psi^{e} (q_{c} + q_{r}) ds$$
(2.15)

Kolejnym krokiem jest proces generowania układu równań liniowych dla całego obszaru. Sumowanie odbywa się po poszczególnych elementach.

$$M = \sum_{e} M^{e}; \quad K = \sum_{e} K^{e}; \quad F = \sum_{e} F^{e}; \quad F^{e} = Q^{e} - q^{e}$$
(2.16)

Jeśli znane są funkcje kształtu, analizowany obszar podzielony jest na konkretne elementy, dla wyznaczonych numerycznie współczynników (2.13) ÷ (2.15), można napisać globalne równanie dla całego obszaru:

$$M(T)T + K(T)T = F(T)$$
 (2.17)

W celu uzyskania kombinacji układu równań na jednym elemencie konieczna jest znajomość funkcji interpolujących $\varphi_i^{e}(x)$. W praktyce funkcje te są funkcjami liniowymi, bądź wielomianami. Funkcje kształtu zależą od typu wybranego elementu skończonego. Jednym z podstawowych elementów stosowanych w analizach przepływu ciepła jest element heksahedralny. Tego rodzaju elementy wykorzystano także w niniejszej pracy. Funkcja kształtu takiego elementu składającego się z ośmiu węzłów dana jest:

$$\left\{ \Psi^{e} \right\} = \frac{1}{8} \begin{cases} (1-\xi) & (1-\eta) & (1-\zeta) \\ (1+\xi) & (1-\eta) & (1-\zeta) \\ (1+\xi) & (1+\eta) & (1-\zeta) \\ (1-\xi) & (1+\eta) & (1-\zeta) \\ (1-\xi) & (1-\eta) & (1+\zeta) \\ (1+\xi) & (1-\eta) & (1+\zeta) \\ (1+\xi) & (1+\eta) & (1+\zeta) \\ (1-\xi) & (1+\eta) & (1+\zeta) \\ (1-\xi) & (1+\eta) & (1+\zeta) \end{cases}$$
(2.18)



Rys. 2.2 Element heksahedralny.

Relacja pomiędzy globalnym układem współrzędnych (x,y,z) i lokalnym układem współrzędnych (ξ , η , ζ) elementu dana jest równaniami:

$$x = \sum_{i=1}^{n_q} x_i^e \phi_i^e(\xi, \eta, \zeta), \quad y = \sum_{i=1}^{n_q} y_i^e \phi_i^e(\xi, \eta, \zeta), \quad z = \sum_{i=1}^{n_q} z_i^e \phi_i^e(\xi, \eta, \zeta)$$
(2.19)

gdzie n_q jest liczbą węzłów opisanych geometrią układu, n_e jest liczbą węzłów użytych do interpolacji rozwiązania. Najbardziej typowy przypadek odpowiada sytuacji gdzie $n_q = n_e$ oraz $\phi_j^e = \phi_j^e$. Dla takiego przypadku transformacja od współrzędnych globalnych do współrzędnych lokalnych opiera się na podstawowych regułach różniczkowania tzn.:

$$\begin{cases} \frac{\partial \varphi_{i}}{\partial \xi} \\ \frac{\partial \varphi_{i}}{\partial \eta} \\ \frac{\partial \varphi_{i}}{\partial \zeta} \end{cases} = \begin{bmatrix} \frac{\partial x}{\partial \xi} & \frac{\partial y}{\partial \xi} & \frac{\partial z}{\partial \xi} \\ \frac{\partial x}{\partial \eta} & \frac{\partial y}{\partial \eta} & \frac{\partial z}{\partial \eta} \\ \frac{\partial x}{\partial \zeta} & \frac{\partial y}{\partial \zeta} & \frac{\partial z}{\partial \zeta} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_{i}}{\partial x} \\ \frac{\partial \varphi_{i}}{\partial y} \\ \frac{\partial \varphi_{i}}{\partial z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & J_{13} \\ J_{21} & J_{22} & J_{23} \\ J_{31} & J_{32} & J_{33} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_{i}}{\partial x} \\ \frac{\partial \varphi_{i}}{\partial y} \\ \frac{\partial \varphi_{i}}{\partial z} \end{bmatrix}$$
(2.20)

gdzie [J] jest jakobianem transformacji od współrzędnych globalnych (x,y,z) do współrzędnych lokalnych (ξ , η , ζ). Całkowanie w lokalnych współrzędnych odbywa się w granicach od -1 do 1. Posługując się powyższymi regułami można wyznaczyć współczynniki macierzy K^e dla elementu heksahedralnego np.:

$$\left(K_{12}^{e}\right)_{xy} = \int_{-1-1-1}^{1} \int_{-1-1-1}^{1} k_{xy} \left(J_{11}^{*} \frac{\partial \varphi_{1}}{\partial \xi} + J_{12}^{*} \frac{\partial \varphi_{1}}{\partial \eta} + J_{13}^{*} \frac{\partial \varphi_{1}}{\partial \zeta}\right) \left(J_{21}^{*} \frac{\partial \varphi_{2}}{\partial \xi} + J_{22}^{*} \frac{\partial \varphi_{2}}{\partial \eta} + J_{23}^{*} \frac{\partial \varphi_{2}}{\partial \zeta}\right) |J| d\xi d\eta d\zeta$$
(2.21)

gdzie [J^{*}] jest odwróconą macierzą [J]. Dodatkowo należy uwzględnić warunki brzegowe założone na poszczególnych powierzchniach rozpatrywanego obszaru:

$$q^{e} = \oint_{\Gamma^{e}} \Psi^{e} (q_{c} + q_{r}) d\mathbf{s}$$
(2.22)

Powierzchnia ds elementu związana z warunkami brzegowymi we współrzędnych globalnych związana jest ze współrzędnymi lokalnymi relacją:

$$d\mathbf{s} = |J_s| d\xi_s d\eta_s \tag{2.23}$$

gdzie |J_s| jest wyznacznikiem Jakobianu:

$$|J_s| = |w_1 \times w_2| = [(w_1 \cdot w_1)(w_2 \cdot w_2) - (w_1 \cdot w_2)^2]^{\frac{1}{2}}$$
(2.24)

gdzie:

$$w_{1} = \begin{cases} \frac{\partial x}{\partial \xi_{s}} \\ \frac{\partial y}{\partial \xi_{s}} \\ \frac{\partial z}{\partial \xi_{s}} \end{cases}, \quad w_{2} = \begin{cases} \frac{\partial x}{\partial \eta_{s}} \\ \frac{\partial y}{\partial \eta_{s}} \\ \frac{\partial z}{\partial \eta_{s}} \end{cases}$$
(2.25)

Warunki brzegowe przyjmują zatem następującą postać:

$$q_{a} = \int_{-1-1}^{1} \int_{-1-1}^{1} \Psi^{e}(\xi, \eta) q_{a}(\xi, \eta) |J_{s}| d\xi_{s} d\eta_{s}$$
(2.26)

(2.27)

$$q_{c} = \left(\int_{-1-1}^{1} h_{c} \Psi^{e}(\xi, \eta) \Psi^{e^{T}}(\xi, \eta) |J_{s}| d\xi_{s} d\eta_{s}\right) T - \left(\int_{-1-1}^{1} h_{c} \Psi^{e}(\xi, \eta) T_{c}(\xi, \eta) |J_{s}| d\xi_{s} d\eta_{s}\right) = CT - F_{hc}$$

$$q_{r} = \left(\int_{-1-1}^{1} h_{r} \Psi^{e}(\xi,\eta) \Psi^{e^{T}}(\xi,\eta) |J_{s}| d\xi_{s} d\eta_{s}\right) T - \left(\int_{-1-1}^{1} h_{r} \Psi^{e}(\xi,\eta) T_{r}(\xi,\eta) |J_{s}| d\xi_{s} d\eta_{s}\right) = RT - F_{hr}$$

$$(2.28)$$

gdzie ψ^{e}_{e} jest wektorem funkcji kształtu związanym z warunkami brzegowymi na danym elemencie. Przepisując równanie (2.17) z uwzględnieniem warunków brzegowych otrzymujemy ostateczną macierzową postać globalnego równania dla całej geometrii poddanej dyskretyzacji:

$$MT + KT = Q - q_a - CT + F_{hc} - RT + F_{hr}$$
(2.29)

$$MT + KT = F$$
(2.30)

gdzie:

$$K = K + C + R, \quad F = Q - q_a + F_{hc} + F_{hr}$$
 (2.31)

Rozwiązanie algebraicznego równania transportu ciepła (2.30) dla stanu nieustalonego wymaga użycia odpowiedniej metody numerycznej. Najprostsza metoda różnicowa polega na zastosowaniu przybliżenia:

$$T^{n+1} = \left(T^{n+1} - T^n\right)$$
(2.32)

oraz rozłożenia rozwiązania na określoną liczbę dyskretnych kroków czasowych $\Delta t = t^{n+1}$ - t^n dla interesującego przedziału czasowego $0 \le t \le t_{końcowy}$. Wskaźnik górny n oznacza kolejny krok czasowy. Jeśli na przykład temperatura zmienia się liniowo z krokiem czasowym to równanie (2.30) możemy zapisać w postaci:

$$\frac{1}{\Delta t}M(T^{n+1} - T^n) + KT^{n+1} = F^{n+1}$$
(2.33)

Równanie (2.33) przedstawia zestaw równań algebraicznych dla zmiennej temperatury, który może zostać rozwiązany dla każdego kroku czasowego. Możliwe są oczywiście inne typy numerycznych rozwiązań przepływu ciepła w funkcji czasu [67].

W pracy do rozwiązania problemu nieustalonego przepływu ciepła wykorzystano program ANSYS (Ansys Icorp. Southpointe, USA, wersja akademicka), który rozwiązuje ten problem metodą Newtona - Raphsona [67]. Metoda ta należy do metod iteracyjnych i stosowana jest w rozwiązywaniu równań nieliniowych. Idee tej metody pokazano na jednowymiarowym przypadku na Rys. 2.3. W pierwszym kroku metody wybierany jest punkt startowy x^0 , z którego wyprowadzana jest styczna w punkcie $f(x^0)$. Odcięta punktu przecięcia stycznej z osią x jest pierwszym przybliżeniem rozwiązania. Jeśli to rozwiązanie nie jest satysfakcjonujące, wtedy punkt x^n wybierany jest jako punkt startowy i czynności są powtarzane. Proces jest kontynuowany do momentu uzyskania wystarczająco dobrego przybliżenia. Kolejne przybliżenia dla jednowymiarowego przypadku dane są rekurencyjnym wzorem [67]:

$$x^{n+1} = x^{n} - \frac{1}{f'(x^{0})} f(x^{n})$$
(2.34)



Rys. 2.3 Idea metody Newtona – Raphsona (opis w tekście).

Algorytm wykonuje iteracyjne obliczenia, aż do momentu kiedy zostanie spełnione jedno z kryteriów stosowanych w metodzie:

- wartość funkcji w wyznaczonym punkcie jest bliska 0;
- odległość pomiędzy kolejnymi przybliżeniami jest odpowiednio mała;
- szacowany błąd jest dostatecznie mały
- krtyterium mieszane.

Istotnym parametrem gwarantującym poprawność obliczeń w metodzie elementów skończonych jest dobór odpowiedniego kroku czasowego. Formuła szacująca odpowiedni krok czasowy dana jest równaniem [67]:

$$\Delta t_{n+1} = \Delta t_n \left(3 \left(1 + \frac{\Delta t_{n-1}}{\Delta t_n} \right) \cdot \frac{0.001}{d_{n+1}} \right)^{\frac{1}{3}}$$
(2.35)

1

wartość 0.001 w równaniu (2.35) jest typową wartością tolerancji błędu w procesie całkowania. Wielkość d_{n+1} jest wielkością odpowiadającą za błąd całkowania definiowaną jako różnica pomiędzy przewidywaną wartością a wartością poprawioną:

$$d_{n+1} = \frac{1}{\sqrt{N}T_{\max}} \left[\sum_{i=1}^{N} \left(T_i^{(n+1)} - T_{ip}^{(n+1)} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}}$$
(2.36)

gdzie N jest liczbą wszystkich węzłów, T_{max} jest skalą temperatur dla danego problemu, natomiast T_i oraz T_{ip} są wartościami temperatur odpowiednio poprawioną oraz przewidywaną.

3. Układy pomiarowe

Dwa aspekty wykorzystania termografii podjęte w pracy wymuszają zastosowanie dwóch odmiennych układów pomiarowych. Integralną częścią obu eksperymentów jest natomiast kamera termowizyjna oraz metoda symulacji transportu ciepła w tkankach. Poniżej opisano w pierwszej kolejności układ eksperymentalny zastosowany w badaniach depozycji ciepła podczas termoablacji (rozdział 3.1) oraz procedurę tworzenia modelu geometrii tkanki. Następnie w rozdziale 3.2 podano krótką charakterystykę zastosowanej kamery termowizyjnej wraz z jej parametrami.

W dalszej części opisano (rozdział 3.3) zastosowane w badaniach dotyczących alergii testy skórne oraz procedurę pomiaru i analizy danych eksperymentalnych.

3.1 Badanie rozkładu temperatury w termoablacji

Badania przeprowadzono na układach modelowych in-vitro. Zastosowano fantom z ołowiu oraz fantomy tkankowe. Jako źródło ciepła wykorzystano element grzejny opisany w rozdziale 3.1.1. Do pomiaru temperatury wykorzystano zestaw termistorów z układem pomiarowym opisany w rozdziale 3.1.2. Rozkład temperatury na powierzchni badanych próbek zmierzono kamerą termowizyjną.

3.1.1 Układy modelowe

W celu przetestowania układu pomiarowego, eksperymenty termoablacji przeprowadzono na fantomie wykonanym z ołowiu. Ołowiany fantom wykonano w kształcie prostopadłościanu o wymiarach 20 x 10 x 5 cm³ (Rys. 3.1). Wzdłuż osi długiej płyty wywiercono otwór o długości 13.5 cm i średnicy 1.2 cm przeznaczony na element grzejny. Na bocznej ścianie płyty wywiercono osiem otworów o średnicy 4 mm, przeznaczonych na czujniki temperatury. Otwory znajdowały się 10 mm pod powierzchnią górną płyty. Sonda została umieszczona w środku płyty. Z uwagi na umieszczenie sondy w środku ołowianej płyty, założono symetryczny transport ciepła w fantomie i dlatego czujniki rozmieszczono po jednej stronie ołowianego prostopadłościanu. Aby uniknąć
dużych strat ciepła na granicy czujnik - płyta oraz sonda - płyta, otwory w fantomie wypełniono pastą termoprzewodzącą. Schemat ołowianego fantomu pokazano na Rys. 3.1.



Otwory na czujniki

Rys. 3.1 Przekrój poprzecznego ołowianego fantomu wraz z elementem grzejnym.

W eksperymencie zastosowano również fantomy tkankowe. Przykładowe wymiary fantomu to 18 x 16 x 4.5 cm³. Sondę umieszczano centralnie w osi długiej fantomu. Zestaw czujników umieszczano w odległości 10 do 50 mm od sondy. Przykładowy układ eksperymentalny z wątrobą zwierzęcą wykorzystany w doświadczeniach pokazano na Rys. 3.2.

Element grzejny stanowił mosiężny walec o długości 5 cm i średnicy 10 mm, do elementu grzejnego doprowadzono dwie rurki PCV dostarczające i odprowadzające wodę o zadanej temperaturze (Rys. 3.3). Temperaturę wody kontrolował i stabilizował termostat.



Rys. 3.2 Przykładowy fantom zwierzęcy użyty w doświadczeniach. Część sondy widoczna jest po stronie lewej fantomu. Osiem czujników umieszczonych w tkance. Biała linia wskazuje przekrój wzdłuż którego tworzono profile temperatury.



Rys. 3.3 Przekrój poprzeczny elementu grzejnego sondy wykorzystanej w eksperymencie.

3.1.2 Pomiar temperatury z wykorzystaniem termistorów

Do pomiaru temperatury wykorzystano półprzewodnikowe termistory NTC, o oporze 47 k Ω w temperaturze 25 °C. Dokładność mierzonej przez czujnik temperatury wynosiła ± 0.1 °C. Dla zminimalizowania strat związanych z oddawaniem ciepła przez element półprzewodnikowy dobierano termistory o najmniejszej możliwej masie, a tym samym pojemności cieplnej.

Czujniki kalibrowano w termostacie przy użyciu wysokiej klasy sensora PT -100. Odkładając na osi x wartości uzyskane na wyjściu z przetwornika analogowo - cyfrowego, natomiast na osi y temperaturę odczytaną z czujnika PT - 100 otrzymano zależność przedstawioną na Rys. 3.4.



Rys. 3.4 Zależność temperatury od wartości uzyskanej na wyjściu z przetwornika ADC dla termistora.

Do uzyskanej zależności dopasowano wielomian trzeciego stopnia. Współczynniki determinacji pomiędzy dopasowanym wielomianem a danymi wynosiły $R^2 = 0.99994 \div 1.0$. Poszczególne termistory wykazywały różnorodność odczytu wartości uzyskanych na wyjściu przetwornika, stąd istniała konieczność kalibracji każdego z ośmiu czujników osobno.

Do celów eksperymentalnych stworzono układ realizujący punktowy pomiar temperatury z ośmiu czujników. Sterowanie układem czujników odbywało się poprzez szeregowy dwukierunkowy port RS232C. Układ sterujący składał się z: mikroprocesora, przetwornika analogowo-cyfrowego, układu wzmacniającego, multipleksera oraz zestawu ośmiu czujników temperatury. Schemat blokowy układu sterującego czujnikami przedstawiono na Rys. 3.5.



Rys. 3.5 Schemat układu sterującego czujnikami temperatury.

Podstawową jednostkę układu stanowił mikroprocesor AVR 9051200. Mikroprocesor ten sterował zarówno przetwornikiem analogowo – cyfrowym jak i multiplekserem MRL 4051. Ze względu na to, iż w skład układu wchodziło kilka źródeł informacji – czujników temperatury, konieczne było zastosowanie multipleksera. Wybór wejścia określony był przez podanie jego adresu – w tym przypadku numeru kanału do którego podłączono dany czujnik. Numer kanału podawany był przez magistralę adresową mikroprocesora. Numerując kanały od 0 do 7 i podając kolejno numery poszczególnych kanałów otrzymywano informację z każdego czujnika. W praktyce tzw. multipleksowanie danych czyli odczytywanie informacji kanał po kanale odbywało się z wykorzystaniem programu realizującego ten krok w pętli. Ponieważ szybkość obiegu pętli trwa kilkadziesiąt milisekund informację z poszczególnych czujników uzyskiwano niemal jednocześnie. Analogowy sygnał z czujników był wzmacniany przez układ wzmacniający (Rys. 3.6) i przetwarzany na informację cyfrową przez przetwornik analogowo – cyfrowy ADC. Uzyskana w ten sposób informacja trafiała do mikroprocesora wyposażonego w pamięć co pozwalało na przechowywanie danych, a następnie na przesłanie ich przez port szeregowy do komputera i zapisanie na dysku. W układzie zastosowano 12-bitowy przetwornik analogowocyfrowy. Mikroprocesor sprzężony był liniami sterującymi z przetwornikiem ADC, co umożliwiało bezpośrednią kontrolę przepływu informacji.



Rys. 3.6 Schemat układu wzmacniającego.

Układ wzmacniający stanowił wzmacniacz operacyjny nieodwracający fazę z możliwością regulacji na potencjometrze napięcia wejściowego. Wzmocnienie dobrano tak, aby zakres otrzymywanych z czujnika wartości na przetworniku mieścił się w badanym zakresie temperatur.

3.1.3 Model geometrii fantomów tkankowych

Opracowanie modelu badanych tkanek w celu symulacji procesów cieplnych wymagało odtworzenia ich geometrii. Ze względu na ograniczone możliwości wykorzystania aparatury do obrazowania trójwymiarowego (TK), geometrię tkanek odtworzono wykorzystując aparat cyfrowy. Procedura zawierała następujące etapy:

- wykorzystaną w eksperymencie tkankę podzielono prostopadle do osi długiej na warstwy o grubości od 1 do 2 cm;
- wykonywano cyfrową fotografię każdej warstwy na tle skali;
- uzyskane obrazy wykalibrowano w jednostkach długości (wyznaczono wielkość piksela na obrazie);
- określono kontur przekroju każdej sfotografowanej warstwy, ilość punktów na przekroju poprzecznym warstwy zależała od stopnia krzywizny geometrii, zagęszczenie punktów na konturze dobierano tak, aby kontur pomiędzy dwoma sąsiednimi punktami interpolować prostą (Rys. 3.7);



Rys. 3.7 Przykładowa cyfrowa fotografia warstwy wraz z zaznaczonymi punktami.

- określono współrzędne wszystkich punktów tworzących kontur warstw;
- wyznaczone współrzędne punktów zaimplementowano do programu tworzącego model jako punkty konstrukcyjne trójwymiarowego modelu tkanki;

 zaimplementowany układ punktów interpolowano prostymi tworząc krzywiznę powierzchni dla danej warstwy fantomu (Rys. 3.8);



Rys. 3.8 Warstwa modelu trójwymiarowego tkanki.

 poszczególne warstwy zespolono w objętość tworząc trójwymiarową przybliżoną geometrię tkanki;

Powyższa procedura pozwoliła wystarczająco precyzyjnie odwzorować geometrię fantomu tkankowego.

3.2 Kamera termowizyjna

W badaniach wykorzystano kamerę termowizyjną V - 20 (Vigo, Warszawa, Polska). Kamera posłużyła do bezkontaktowego pomiaru temperatury na powierzchni badanych obiektów oraz wizualizacji jej rozkładu. Użyta w doświadczeniach kamera jest skanerem dwuwymiarowym. Akwizycja obrazu odbywa się punkt po punkcie za pomocą układu pryzmatów i zwierciadeł, powodując, iż czas skanowania wybranej powierzchni obiektu wynosi 10 s. Schemat układu skanującego kamery przedstawiono na Rys. 3.9.



Rys. 3.9 Schemat układu skanującego kamery termowizyjnej.

Promieniowanie termiczne wysyłane przez badany obiekt pada na układ dwóch pryzmatów obracających się prostopadle względem siebie i mechanicznie wybierających punkt po punkcie. Po przejściu przez układ skanujący promieniowanie dociera do układu fotooptycznego (soczewki germanowe), który skupia je na powierzchni fotoczułej detektora. Detektor HgCdTe przetwarza promieniowanie podczerwone na sygnał prądowy, który przetwarzany jest z kolei na sygnał cyfrowy (przetwornik ADC). Wartość sygnału cyfrowego porównywana jest z wartościami zapisanymi w tablicy kalibracji i temperaturą odniesienia z wbudowanego ciała wzorcowego. Następnie zebrane dane pomiarowe z kamery przesyłane są przez port USB do komputera. Kamera posiada 3 zakresy pomiarowe. Ostatecznie otrzymany termogram składa się z 57600 punktów pomiarowych. Obraz rejestrowany jest z określoną rozdzielczością – maksymalnie 240 x 240 pikseli. Wielkość piksela zależy od odległości kamery od badanego obiektu. Podstawowe parametry kamery przedstawiono w tabeli 3.10.

Parametr	Wartość / opis	
Typ kamery	Skaner dwuwymiarowy	
Rozdzielczość przestrzenna	5 ÷ 10 mrad	
Rozdzielczość termiczna	0.05	
dla obiektu o temperaturze 30°C		
Zakres spektralny	8 ÷ 12 μm	
Dokładność pomiaru	5%	
Kąt skanowania	30 ° x 30 °	
(poziomy x pionowy)		
Minimalna odległość od obiektu	30 cm	
Rozdzielczość obrazu		
(Ilość linii x ilość punktów	240 x 240	
w linii)		
Rozdzielczość przetwarzania a/c	8 bitów	
Czas tworzenia pełnego obrazu	10 s	
	HgCdTe, chłodzony	
Typ detektora	termoelektrycznie	
	14 °C ÷ 49.9 °C	
Zakresy pomiarowe	12 °C ÷ 200.7 °C	
	- 10.9 °C ÷ 49.9 °C	

Tabela 3.10 Parametry techniczne kamery termowizyjnej V – 20.

Wykorzystanie danego zakresu pomiarowego w kamerze związane jest z określoną rozdzielczością termiczną uzyskiwanych termogramów. Użycie 8 – bitowego przetwornika analogowo – cyfrowego ogranicza dokładność pomiaru temperatury dla większych zakresów pomiarowych. Z uwagi na wykorzystanie w kamerze skanującego sytemu zwierciadeł akwizycja obrazu trwa 10 s, więc aby uniknąć efektu rozmycia dla obiektów mogących się poruszyć konieczne jest ich



unieruchomienie. Przykładowy termogram twarzy uzyskany kamerą termowizyjną V - 20 przedstawiono na Rys. 3.11.

Rys. 3.11 Termogram twarzy. Pionowa oraz pozioma skala na termogramie przedstawia numery kolejnych pikseli. Po prawej stronie termogramu przedstawiono skalę temperatur.

3.3 Testy skórne

Badania przeprowadzono przy użyciu preparatów diagnostycznych alergenów do testów punktowych firmy Allergopharma (Allergopharma, Reinbeck, Niemcy). Roztwory do testów punktowych tej firmy są standaryzowane w jednostkach biologicznych (SBE). Jednostki te są zalecane przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej. Alergeny do testów punktowych były zawieszone w roztworze o składzie: 9 mg NaCl, 4 mg fenolu, 563 mg glicerolu oraz woda do iniekcji do objętości 3 ml. Jako płyn kontrolny ujemny stosowano roztwór o składzie: 9 mg NaCl, 4 mg fenolu, 563 mg glicerolu, woda do injekcji do objętości 3 ml. Dodatnim płynem kontrolnym był roztwór o składzie: 1,7 mg chlorowodorku histaminy, 9 mg NaCl, 4 mg fenolu, 563 mg glicerolu oraz woda do iniekcji do objętości 3 ml. Punktowe testy skórne wykonywano z następującymi zestawami alergenów:

- Roztocza I (Dermatophagoides farinae) stężenie alergenów 50000 SBE/ml
- Roztocza II (Dermatophagoides pteronyssinus) stężenie alergenów 50000 SBE/ml

- Pyłki traw mieszanina pyłków traw: kłosówka, krupówka pospolita, rajgras angielski, tymotka łąkowa, kostrzewa łąkowa – stężenie alergenów 50000 SBE/ml
- Pyłki drzew mieszanina pyłków drzew: olcha, leszczyna, topola, wiąz, wierzba, brzoza biała, buk, dąb szypułkowy, platan wschodni stężenie alergenów 10000 SBE/ml
- Pyłki chwastów mieszanina pyłków chwastów: bylica pospolita, pokrzywa, mniszek lekarski, babka lancetowata – stężenie alergenów 10000 SBE/ml
- Pleśnie mieszanina pyłków pleśni: Alternaria tenuis, Botrytis cinerea, Cladosporium herbarum, Cuvularia lunata, Fusarium moniliforme, Helminthosporium – stężenie alergenów 20000 SBE/ml
- Pierze mieszanina pierza: kaczki, kury i gęsi stężenie alergenów 20000 SBE/ml.

Przy wykonywaniu testów skórnych badani nie mogli przyjmować leków mogących wpływać na wynik testów skórnych przez okres co najmniej 4 tygodni.

Z badanej grupy wyłączono pacjentów, u których stwierdzono przewlekłe choroby zapalne i autoimmunologiczne, inne schorzenia dermatologiczne oraz nowotwory (skóry i ogólne) w okresie ostatnich 5 lat. Dodatnią reakcje na alergeny ocenia się na podstawie pomiaru średnicy bąbla i porównaniu go do średnicy bąbla powstałego dla kontroli dodatniej. Reakcje ocenia się w skali od 0 do 5.

3.3.1 Procedura pomiaru

Testy skórne przeprowadzono w grupie 24 pacjentów. Pacjent przed badaniem proszony był o odkrycie przedramion na których przeprowadzano testy skórne, oraz przebywał w klimatyzowanym pomieszczeniu przez 30 minut w celu stabilizacji temperatury skóry. Warunkiem przystąpienia do pomiarów było uzyskanie stabilnej temperatury powierzchni skóry. Testy skórne wykonywano na dłoniowej powierzchni przedramion. Przedramiona pacjenta umieszczano na specjalnie przygotowanym stoliku w położeniu prostopadłym do obiektywu kamery termowizyjnej. Do kalibracji wielkości piksela na termogramie

wykorzystano zestaw żarówek umieszczonych w stałych odległościach w blacie stolika. Przedramiona pacjenta przytwierdzono do blatu stoika za pomocą pasków. Widok zastosowanego stolika przedstawia Rys. 3.12.



Rys. 3.12 Przedramiona pacjenta przymocowane do stolika pomiarowego. W blacie stolika w stałej odległości od siebie umieszczono żarówki do kalibracji wielkości piksela na termogramie.

Następnie przeprowadzano standardową procedurę punktowych testów skórnych. Po zakończeniu nakłuć wykonywano akwizycję serii termogramów obu przedramion w czasie (0 ÷ 910) s co 70 s. Przykładowy termogram przedramion pacjenta po czasie 910 sekund po nakłuciu pokazano na Rys 3.13.



Rys. 3.13 Termogram przedramion wykonany po czasie 910s. Skalę temperatur umieszczono po prawej stronie termogramu.

Termogramy zapisywano na dysku komputera sterującego kamerą termowizyjną. W efekcie dla każdego pacjenta uzyskano zestaw termogramów wykonywanych co 70 s od momentu nakłucia naskórka. Całkowity czas trwania testu skórnego punktowego wynosił około 15 minut.

3.3.2 Analiza termogramów

Zestaw zarejestrowanych termogramów poddano procesowi komputerowej analizy polegającej na zastosowaniu kilku procedur z zakresu cyfrowej analizy obrazu. Wykorzystano specjalnie stworzone oprogramowanie do analizy obrazów. obrazu przed Pierwszym krokiem analizy danych było odejmowanie wprowadzeniem alergenów od obrazów rejestrowanych w różnych chwilach czasowych po wprowadzeniu alergenu. Pomimo unieruchomienia przedramion pacjenta paskami nie udało się uniknąć przesunięć badanego obiektu w trakcie badania, co uniemożliwia bezpośrednia subtrakcje obrazów. Zatem problemem wymagającym korekcji przy odejmowaniu obrazów uzyskanych w określonej sekwencji czasowej było uwzględnienie ruchu obiektu w trakcie badania. Do rozwiązania tego problemu zastosowano algorytm polegający na korekcji przesunięcia i obrotu połowy zarejestrowanego obrazu względem pierwszego obrazu z serii. Numerycznej korekcji obrazów dokonano wykorzystując metodę minimalizacji przestrzennej pięciu parametrów:

- przesunięcia połowy obrazu w pionie i poziomie;
- położenia środka obrotu połowy obrazu w pionie i poziomie;
- kąta obrotu połowy obrazu.

Minimalna wartość parametru korelacji pomiędzy połówkami odejmowanych obrazów stanowiła kryterium najlepszego dopasowania.

Wynikiem odjęcia i korekcji przesunięcia był zestaw obrazów zapisanych w stopniach skali szarości, gdzie dany stopień szarości reprezentował odpowiedni przyrost temperatury. Procedura subtrakcji pozwoliła na lepsze uwidocznienie zmian powstałych na skutek reakcji alergicznej. Poniżej zestawiono bezpośrednio zarejestrowany przykładowy termogram Rys. 3.14 a) oraz przykładowy obraz poddany procedurze odjęcia i korekcji przesunięcia skanowanych obiektów badań Rys. 3.14 b).



Rys.3.14 Termogram a) oraz obraz po procedurze odjęcia i korekcji przesunięcia b).

Kolejnym krokiem analizy obrazów była kalibracja długości z wykorzystaniem żarówek umieszczonych w stałej odległości w blacie stolika (Rys. 3.12). Na tej podstawie wyznaczono wielkość piksela obrazów wykonanych dla danego pacjenta. Analizę wykonywano na obszarach o podwyższonej temperaturze odpowiadających zmianom powstałym na skutek reakcji alergicznej powstałej od 7 alergenów oraz kontroli dodatniej (histamina).

Geometryczny środek obszaru o podwyższonej temperaturze wybierano automatycznie poprzez określenie piksela o maksymalnym przyroście temperatury (punkt 0 Rys. 3.15), piksel ten odpowiadał punktowi nakłucia. Średni przyrost temperatury ΔT w pierścieniu o promieniu r określano w przedziale n· $\Delta r \pm \Delta r/2$, gdzie n = 0, 1, 2,.... Wybierano krok Δr równy wielkości piksela. Promień zmiany określano do momentu, kiedy wartość przyrostu temperatury osiągnęła wartość błędu pomiarowego. Przykładowo dla promienia r = 2· $\Delta r \pm \Delta r/2$ na Rys. 3.15 piksele dające wkład do zestawu danych zaciemniono.

Za błąd pomiaru termograficznego dT przyjęto maksymalną różnicę temperatur zmierzoną kamerą termograficzną w obszarze termogramu o teoretycznie jednorodnej temperaturze. Błąd ten jest efektem szumu obecnego na obrazie.

Zestaw danych z pełnego pomiaru stanowił podstawę do analizy obszaru o podwyższonej temperaturze dla każdego zaaplikowanego alergenu oraz kontroli w czasie.



Rys. 3.15 Analiza obszaru o podwyższonej temperaturze. Piksele dające wkład do pierścienia o promieniu r = $2 \cdot \Delta r \pm \Delta r/2$ zaciemniono.

4. Badanie rozkładu temperatury w tkance w procesie termoablacji

Eksperyment wykorzystujący termografię do określenia rozkładu temperatury w tkance składał się z trzech etapów. W pierwszym etapie przetestowano układ pomiarowy na fantomie wykonanym z ołowiu. Drugi etap stanowił eksperyment oraz symulacja na modelu tkankowym. W trzecim etapie zaimplementowano w symulacji warunki brzegowe na powierzchni fantomu, określone na podstawie pomiaru termograficznego oraz określono rozkład temperatury wewnątrz tkanki. Wyniki symulacji numerycznych skorelowano z wynikami doświadczalnymi. Eksperymenty przeprowadzono in vitro.

4.1 Testowanie układu pomiarowego

W celu przetestowania układu eksperymentalnego do symulacji termoablacji oraz metodyki badań, pierwsze eksperymenty wykonano na fantomie z ołowiu. Przy wyborze materiału kierowano się jego własnościami fizyko-chemicznymi oraz podatnością na obróbkę, co pozwalało wykonać bryłę o dowolnym kształcie i gładkości. Materiał ten charakteryzował się stałymi wartościami parametrów cieplnych w interesującym zakresie temperatur. Parametry materiału interesujące z punktu widzenia przepływu ciepła przedstawiono w tabeli 4.1.

Tabela 4.1 Parametry cieplne ołowiu. ρ - gęstość, c – ciepło właściwe, λ - współczynnik przewodnictwa cieplnego.

Parametr	ρ [kg/m³]	c [J/kg/K]	λ [W/m/K]
Ołów	11340	130	34.8

Kamerę termowizyjną umieszczono prostopadle do powierzchni górnej płyty w odległości 40 cm. Wypolerowaną powierzchnię fantomu pomalowano na czarno. Termogramy górnej powierzchni rejestrowano co 120 s. W celu oszacowania emisyjności powierzchni fantomu przyklejono na niej płaski czujnik temperatury typu PT-100. Zasilanie wewnętrznym źródłem ciepła i pomiar temperatur trwał aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego.

Objętościowy rozkład temperatury na fantomie wyznaczono numerycznie. Symulacji komputerowej dokonano MES z wykorzystaniem pakietu oprogramowania ANSYS. Do generacji siatki wykorzystano 10-cio węzłowe elementy tetrahedralne. Przykładowy model składał się z 62 300 elementów. Czas symulacji wynosił około 6000s i dobierany był w zależności od czasu trwania eksperymentu. Krok czasowy przeprowadzonych symulacji wynosił od 0.001 s do 10 s. Przykładowy wynik symulacji pokazano na Rys. 4.2. W symulacji uwzględniono warunki brzegowe opisane równaniami (2.4) \div (2.7).



Rys. 4.2 Rozkład temperatury na fantomie z ołowiu.

Wyniki uzyskane na drodze eksperymentu oraz symulacji porównano stosując test χ^2 . Wyznaczono współczynniki korelacji pomiędzy danymi uzyskanymi z symulacji oraz eksperymentu. Zestaw wyników eksperymentalnych zawierał termogramy rozkładu temperatury na górnej powierzchni fantomu oraz wartości temperatur zmierzonych przez każdy z ośmiu czujników rozmieszczonych wewnątrz ołowianej płyty.

Na Rys. 4.3 zaprezentowano wykresy temperatur zmierzonych w czasie przez czujnik (kropka) w zestawieniu z wartościami temperatur uzyskanych w tym samym miejscu fantomu na drodze symulacji (linia ciągła).

Uzyskano wysokie wartości współczynników korelacji dla wszystkich czujników ($R=0.9994 \div 0.9997$).



Rys. 4.3 Porównanie wartości temperatur eksperymentalnych (kropka) oraz numerycznych (linia ciągła) dla dwóch czujników. Przypadek z największym współczynnikiem korelacji R = 0.9997 (a) oraz najmniejszym współczynnikiem korelacji R = 0.9994 (b).

Na rysunku 4.4 zestawiono rozkłady temperatur na powierzchni fantomu uzyskane w wyniku pomiaru rys. 4.4 a) oraz symulacji rys. 4.4 b).

4. Badanie rozkładu temperatury w tkance w procesie termoablacji



Rys. 4.4 Rozkład temperatury na powierzchni fantomu zmierzony kamerą termowizyjną a) oraz wyznaczony numerycznie b). Czarna linia wskazuje przekrój wzdłuż którego tworzono profile temperatury.

W celu ilościowego porównania wyników uzyskanych z kamery termowizyjnej i symulacji utworzono profil temperatury na powierzchni fantomu w osi prostopadłej do długiej osi sondy (Rys. 4.4). Profil temperatury uzyskany z kamery termowizyjnej porównano z profilem uzyskanym z symulacji w tym samym miejscu płyty (Rys. 4.5).



Rys. 4.5 Porównanie profili temperatury uzyskanych z eksperymentu (kropka) oraz z symulacji (linia ciągła) dla czasu 6000 s (stan stacjonarny)."0" jest środkiem analizowanej powierzchni.

Zgodność wyników uzyskanych dla pomiarów i symulacji fantomu z ołowiu wskazuje na poprawność zastosowanej procedury. Współczynniki korelacji pomiędzy wartościami temperatur eksperymentalnych, a wartościami temperatur otrzymanych w wyniku symulacji mieszczą się w granicach od 0.9995 do 0.9997. Rozkłady temperatury na powierzchni badanego obiektu również dobrze pokrywają się z wynikami numerycznymi. Różnice pomiędzy zmierzonymi, a wyznaczonymi numerycznie wartościami temperatur na powierzchni fantomu są mniejsze niż błąd pomiarowy, który oszacowano na wartość 0.9 °C. Za błąd przyjęto maksymalną różnicę temperatur zmierzonych przez kamerę termowizyjną w obszarze płyty o jednorodnej temperaturze. Maksymalna różnica 1.3 °C, większa od przyjętego błędu pomiarowego, występuje tylko w pobliżu krawędzi fantomu. Jest to prawdopodobnie spowodowane problemami konwekcyjnego oddawania ciepła w pobliżu krawędzi płyty [66]. Reguły oddawania ciepła przez konwekcje jasno określone są dla prostych wyidealizowanych przypadków, stąd

użyte przybliżenie mogło spowodować takie rozbieżności [67]. Niemniej jednak porównując największą uzyskaną rozbieżność temperatur 1.3 $^{\circ}$ C z zakresem temperatur obserwowanych na termogramie (~20 ÷ 65 $^{\circ}$ C), oraz z błędem pomiarowym, uzyskane rezultaty można uznać za zadowalające.

Wnioskiem z tej części eksperymentu może być stwierdzenie, iż symulacja przepływu ciepła w materiale, charakteryzującym się stałymi parametrami cieplnymi i dość dobrze zdefiniowanymi warunkami brzegowymi jest dobrym przybliżeniem wykonanego eksperymentu i dane otrzymane na jej skutek są wiarygodne. Zastosowana procedura może być użyta do dalszych docelowych badań z wykorzystaniem fantomów tkankowych.

4.2 Fantomy tkankowe

Kolejnym etapem badań było zbadanie pola temperatury w fantomie tkankowym. Ponieważ badania wykonywano in vitro, w wątrobie nie występował przepływ krwi, zatem człon związany z perfuzją w równaniu transportu ciepła w tkance znika. W doświadczeniach na tkankach użyto wątroby zwierzęcej. Parametry cieplne tkanki przedstawiono w tabeli 4.6.

Tabela 4.6. Parametry cieplne tkanki. ρ - gęstość, c – ciepło właściwe, λ - współczynnik przewodnictwa cieplnego.

Parametr	ρ [kg/m ³]	c [J/kg/K]	$\lambda [W/m/K]$
Tkanka	1060	3600	0.502

Prostopadle do powierzchni tkanki, podobnie jak dla fantomu z ołowiu, umieszczono w odległości około 40 cm kamerę termowizyjną. Układ eksperymentalny zestawiono analogicznie jak dla fantomu z ołowiu.

Symulację rozkładu temperatury przeprowadzono analogicznie jak dla fantomu ołowiu. Model zawierał około 196 000 10-cio węzłowych tetrahedralnych oraz heksahedralnych elementów. Czas eksperymentu dla wątroby wynosił 9000 s. Eksperyment przeprowadzano, aż do momentu osiągnięcia przez tkankę stanu stacjonarnego. Z uwagi na to, iż kształt tkanki jest niesymetryczny i nieregularny

stworzenie modelu tej struktury wymagało podziału tkanki na warstwy oraz precyzyjnego pomiaru geometrii każdej z nich.

Współczynnik konwekcji na powierzchni fantomu oraz na bocznych powierzchniach oszacowano według obowiązujących kryteriów dla konwekcji swobodnej [71]. Wyznaczono średni współczynnik konwekcji swobodnej według wzoru:

$$\overline{h} = \frac{Nu\lambda}{L} \tag{4.1}$$

gdzie Nu jest liczbą Nusselta, λ przewodnictwem cieplnym materiału, L wielkością charakterystyczną (średnia grubość fantomu). Liczbę Nusselta oszacowano na podstawie wzoru stanowiącego kryterium dla konwekcji swobodnej:

$$Nu = 0.54 \left[g\beta \Delta TL^3 / v^2 \right]^{0.25}$$
(4.2)

gdzie Nu – liczba Nusselta, g – przyśpieszenie ziemskie, L – wymiar charakterystyczny (średnia grubość fantomu), β - współczynnik rozszerzalności objętościowej, v - kinematyczny współczynnik lepkości, ΔT – różnica temperatur pomiędzy powietrzem a powierzchnią. Emisyjność powierzchni badanej próbki podobnie jak dla fantomu z ołowiu oszacowano poprzez pomiar temperatury na powierzchni czujnikiem PT-100. Wartość współczynnika emisyjności oszacowano na 0.98.

Wyniki pomiarów wartości temperatury z czujników umieszczonych wewnątrz tkanki zestawione z wartościami temperatury uzyskanymi z symulacji w tych samych punktach fantomu przedstawiono na Rys. 4.7. Zakres wartości współczynnika korelacji dla poszczególnych czujników wynosił R = $0.989 \div$ 0.997. Eksperyment przeprowadzono bez wsparcia narzędziami obrazującymi, stąd precyzyjne określenie położenia czujników temperatury było ograniczone. Tkanka jest strukturą wiskoelastyczną, stąd końcówka czujnika mogła w trakcie pomiaru ulec niewielkiemu przesunięciu. Czynniki te mogły mieć także wpływ na większe rozbieżności wyników uzyskanych numerycznie ze zmierzonymi wartościami temperatur. Podczas jednego z eksperymentów przeprowadzono test w którym umieszczono termistory wewnątrz fantomu tkankowego w odległości 2 mm od siebie, na tej podstawie wykazano, iż zmiana pozycji czujnika o 2 mm może powodować zmianę mierzonej wartości temperatury nawet o 1.9 °C.

58



Rys. 4.7 Porównanie wartości temperatur eksperymentalnych (kropka) oraz numerycznych (linia ciągła) dla dwóch czujników. Przypadek z największym współczynnikiem korelacji R = 0.997 a) oraz najmniejszym współczynnikiem korelacji R = 0.989 b).

Pomimo wysokich wartości współczynnika korelacji dla niektórych czujników, uzyskano rozbieżności temperatur $\Delta T_{max} = 0.9 \div 3.3$ °C, co w wielu przypadkach przekracza granicę błędu pomiarowego.

Dla końcowego czasu symulacji zestawiono rozkłady temperatur zmierzonych oraz wyznaczonych numerycznie na górnej powierzchni fantomu tkankowego (Rys. 4.8).



Rys. 4.8 Rozkłady temperatur na górnej powierzchni tkanki zwierzęcej w stanie stacjonarnym wyznaczony numerycznie (a) oraz zmierzony termo-kamerą (b). Czarna linia wskazuje przekrój wzdłuż którego tworzono profile temperatury.

Podobnie jak dla fantomu z ołowiu w celu ilościowego porównania rozkładów zmierzonych termograficznie z rozkładami wyliczonymi numerycznie wyznaczono numeryczne i eksperymentalne profile temperatur na powierzchni tkanki w kierunku prostopadłym do długiej osi sondy (Rys. 4.8). Wyniki przedstawiono na Rys. 4.9.



Rys. 4.9 Porównanie profili temperatury uzyskanych z eksperymentu (kropka) oraz z symulacji (linia ciągła) dla czasu 6000 s a) oraz 9000 s b) (stan stacjonarny)."0" jest środkiem analizowanej powierzchni.

a)

Analiza rozkładów temperatury na górnej powierzchni badanej tkanki (Rys. 4.8 oraz Rys. 4.9) pokazuje, iż rozkłady te są podobne tylko w pobliżu sondy, wyniki obszarów zlokalizowanych dalej od sondy wykazują rozbieżności większe od błędu pomiarowego. Odległość, dla której wyniki numeryczne i doświadczalne są zgodne na powierzchni (Rys. 4.9 b) to około 15 ÷ 20 mm od sondy, podczas gdy dla fantomu zgodność ta odpowiadała odległości 25 ÷ 30 mm od sondy. Dla wcześniejszych momentów czasowych (Rys. 4.9 b)) zgodność jest gorsza, a wykres na Rys. 4.9 b) jasno pokazuje, że wartości temperatur uzyskane z symulacji numerycznej są zawyżone.

Uzyskane wyniki niezaprzeczalnie potwierdzają, iż użycie symulacji numerycznej z wykorzystaniem elementów skończonych jako metody optymalizacji trójwymiarowego rozkładu temperatury w tkance jest ograniczone.

wykorzystano możliwie prostą, W eksperymencie przystępną do implementacji numerycznej geometrię układu pomiarowego, pozwalającą na stworzenie realistycznego modelu termicznego analizowanej struktury. Użyto sondy pozwalającej dobrze teoretycznie zdefiniować jej parametry (własności materiału, temperatura), a zwłaszcza ilość wydzielanego ciepła (temperatura w objętości grzejnej sondy). Symulowano także rozprowadzanie ciepła w tkance głównie przez przewodnictwo, co odbiega od ogrzewania tkanki z wykorzystaniem prądu, stanowi jednak prosty numeryczny przypadek będący punktem wyjścia do dalszych rozważań. Pomimo tego rozbieżności pomiędzy wynikami otrzymanymi doświadczalnie i numerycznie wewnątrz tkanki przekraczają 12%. Dodatkowo różnice te zwiększają się na powierzchni wraz z odległością od środka sondy i przekraczają 3 °C. Zgodność wyników doświadczalnych i numerycznych na powierzchni fantomu dotyczyła odległości mniejszych niż 20 mm od środka źródła ciepła.

W przypadku fantomu z ołowiu różnice temperatur doświadczalnych i numerycznych nie przekraczają 1.5 °C.

Uzyskane rozbieżności wartości temperatur na powierzchni dla struktury tkankowej są wynikiem zmian parametrów cieplnych tkanki będących konsekwencją jej zmian strukturalnych w trakcie ogrzewania. Nie ma jasno określonej zależności podającej zmianę wartości parametrów cieplnych w czasie i temperaturze, dlatego zmierzone kamerą termowizyjną na powierzchni wartości temperatur w połączeniu z wiedzą o wydajności źródła ciepła mogą posłużyć jako warunki brzegowe optymalizujące rozkład temperatury w objętości tkanki.

Pomiar rozkładu temperatury na powierzchni fantomu tkankowego z wykorzystaniem kamery termowizyjnej dostarcza dodatkowych doświadczalnie wyznaczonych warunków brzegowych, które można wykorzystać w symulacji numerycznej. Z uwagi na techniczne ograniczenia kamery związane z czasem akwizycji jednego obrazu (skaner), krok czasowy zmierzonych rozkładów temperatury na powierzchni tkanki wynosił 15 s.

Przeprowadzono symulację rozkładu temperatury implementując doświadczalnie zmierzone wartości temperatur jako warunki brzegowe na powierzchni fantomu tkankowego. Symulację przeprowadzono, aż do osiągnięcia przez tkankę stanu stacjonarnego. Krok czasowy symulacji wynosił 15 s i wymuszony został prędkością akwizycji obrazów na powierzchni tkanki.

Wyniki pomiarów wartości temperatury z czujników umieszczonych wewnątrz tkanki zestawione z wartościami uzyskanymi z symulacji oraz symulacji wspomaganej wynikami pomiaru termograficznego w tych samych punktach fantomu przedstawiono na Rys. 4.10.

Na podstawie zestawienia wyników numerycznych uzyskanych z symulacji wspomaganej wynikami pomiaru termowizyjnego na powierzchni fantomu z wynikami pomiaru temperatury uzyskanej przez termistory otrzymano wartości współczynników korelacji R = 0.994 ÷ 0.999. Wartości maksymalnych różnic temperatur pomiędzy wynikami doświadczalnymi, a numerycznymi wspomaganymi pomiarem na powierzchni wynosiły $\Delta T_{max} = 0.1 \div 2.0$ °C.

Wyniki uzyskane na drodze symulacji wspomaganej pomiarem poprawiają korelację z doświadczalnymi wynikami pomiaru temperatury wewnątrz fantomu. Przykładowo dla czujnika o najmniejszym współczynniku korelacji uzyskano poprawę wartości współczynnika korelacji R z 0.989 do 0.994. Maksymalne różnice wartości temperatur dla poszczególnych czujników nie przekraczają 2 °C, co poprawia wyniki uzyskane na drodze symulacji bez wprowadzania warunków brzegowych o około 5%.



Rys. 4.10 Porównanie wartości temperatur eksperymentalnych (kropka), numerycznych (linia ciągła) oraz symulacji wspomaganej pomiarem termowizyjnym (linia czerwona) dla dwóch czujników. Przypadek z największym współczynnikiem korelacji R = 0.997 oraz R = 0.999 dla symulacji wspomaganej pomiarem (a) oraz najmniejszym współczynnikiem korelacji R = 0.989 oraz R =0.994 dla symulacji wspomaganej pomiarem (b).

4.3 Dyskusja wyników

Określenie depozycji ciepła w tkance w trakcie procesu termoablacji, ze względu na brak obiektywnej i powszechnie dostępnej metody, stanowi poważny problem we współczesnej terapii nowotworów. Na poziomie badań naukowych istnieje tendencja do szacowania rozkładu temperatury w ogrzewanej tkance metodą symulacji numerycznych. Stosowane w symulacjach uproszczenia będące konsekwencją numerycznego modelu oraz zmieniające się z temperaturą własności tkanki stanowią przeszkodę w uzyskaniu precyzyjnych wyników. W niniejszej pracy przeprowadzono eksperyment oraz symulację mającą na celu numeryczne określenie rozkładu temperatury w tkance z wykorzystaniem termograficznych pomiarów na jej powierzchni.

W pierwszym etapie eksperymentu w celu przetestowania metodyki badań oraz układu pomiarowego zbadano rozkład temperatury w fantomie z ołowiu. Przeprowadzono symulację numeryczną procesu rozchodzenia ciepła, którą zweryfikowano wynikami doświadczalnymi. Zastosowany model numeryczny, wykazał zgodność z wynikami doświadczalnymi, a różnice temperatur doświadczalnych i numerycznych nie przekroczyły 1.3 ^oC.

Drugi etap stanowił eksperyment wykorzystujący możliwie prostą, przystępną do implementacji numerycznej geometrie układu pomiarowego, pozwalająca na stworzenie realistycznego modelu termicznego analizowanej struktury. Symulowano rozprowadzanie ciepła w tkance z użyciem modelowego źródła ciepła o małej wydajności, co znacznie wydłużyło osiągnięcie przez tkankę stanu stacjonarnego. Z drugiej strony użycie takiego elementu grzejnego nie ograniczało wykorzystania termistorów do pomiaru temperatury wewnątrz fantomu. Wyniki symulacji weryfikowano doświadczalnie zmierzonymi rozkładami temperatury na powierzchni badanej tkanki oraz czujnikami umieszczonymi wewnątrz badanej struktury. Rozbieżności pomiędzy wynikami otrzymanymi doświadczalnie i numerycznie przekraczają 10% zarówno wewnątrz tkanki jak i na jej powierzchni. Dodatkowo różnice te na powierzchni fantomu zwiększają się wraz z odległością od środka sondy i przekraczają 3 °C. Zgodność wyników doświadczalnych i numerycznych na powierzchni fantomu dotyczyła odległości mniejszych niż 20 mm od środka źródła ciepła.

Wykorzystane kawałki tkanki charakteryzowały się strukturą niejednorodną ze względu na obecność dużej ilości naczyń. Wydaje się, iż pierwszym z czynników powodujących rozbieżności pomiędzy doświadczalnymi wynikami i numerycznymi na tym etapie są niejednorodności tkanki. Duże naczynia wypełnione powietrzem obecne w tkance watrobowej mogły znacznie wpływać na przepływ ciepła. Z drugiej strony nie zaobserwowano asymetrii w rozkładzie temperatury wynikającej z obecności dużych przestrzeni wypełnionych powietrzem. Można to wytłumaczyć zjawiskiem zapadania się pustych naczyń krwionośnych i przez to minimalizacją obszarów powietrznych. W potencjalnych zastosowaniach in-vivo należy jednak pamiętać o konieczności lokalizacji naczyń, które mają istotny wpływ na proces transportu ciepła. Niezbędne wydaję się więc użycie urządzeń obrazujących.

Drugim czynnikiem stanowiącym źródło rozbieżności uzyskanych wyników jest problem definicji parametrów cieplnych tkanki. W programie symulującym zaimplementowano stałe wartości parametrów cieplnych tkanki. Jednak na skutek zmian strukturalnych, jakie tkanka przechodzi w trakcie ogrzewania wyparowanie wody i koagulacja białka, parametry te także ulegają modyfikacji i stają się zależne od temperatury. Nie bez znaczenia pozostaje także definicja warunków brzegowych (zwłaszcza na powierzchni tkanki) uwzględniająca wszystkie mechanizmy wymiany ciepła. Problem stanowią tutaj także ograniczone dane na temat właściwości struktur tkankowych.

Nie ma jasno określonej zależności podającej zmianę wartości parametrów cieplnych z temperaturą, dlatego zmierzone na powierzchni wartości temperatur (kamera termowizyjna) w połączeniu z wiedzą o wydajności źródła ciepła posłużyły jako warunki brzegowe optymalizujące rozkład temperatury wewnątrz fantomu tkankowego. Zagadnienie to wykorzystano w trzecim etapie eksperymentu, gdzie przeprowadzono numeryczną symulację wspomaganą danymi uzyskanymi z pomiarów rozkładów temperatury na powierzchni badanej próbki. Uzyskano wyniki, które lepiej korelują z wynikami doświadczalnymi (R = 0.994 ÷ 0.999). Maksymalna różnica wartości temperatur pomiędzy wynikami doświadczalnymi i numerycznymi wewnątrz fantomu nie przekraczała 2 °C przy błędzie oszacowanym na wartość 1.5 °C dla fantomu tkankowego. Optymalizacja procesu termoablacji z użyciem numerycznej symulacji wspomaganej pomiarem termowizyjnym poprawia zgodność wyników w niewielkim stopniu w stosunku

do wyników otrzymanych metodą numeryczną. Układ pomiarowy zastosowany w eksperymencie pozwolił na opracowanie realistycznego modelu termicznego analizowanej struktury. Badania przeprowadzano in - vitro, na prostej geometrii, z wykorzystaniem prostego źródła ciepła, bez dodatkowych źródeł konwekcyjnych. Wydaje się, iż w świetle uzyskanych wyników zaproponowana procedura optymalizacji rozkładu temperatury w tkance z wykorzystaniem termo kamery nie spełni oczekiwań na układzie in - vivo. Niska skuteczność (poprawa wyników 5%) na prostym układzie pomiarowym dyskwalifikuje użycie tej metody w potencjalnych zastosowaniach klinicznych. Dodatkowo, efektywność użytej procedury ograniczona jest brakiem możliwości bezpośredniego pomiaru rozkładu temperatury na powierzchni tkanki (zabieg przezskórny).

5. Wykorzystanie termografii w diagnostyce schorzeń alergicznych

Wykorzystanie kamery termowizyjnej oraz procedura analizy termogramów opisana w rozdziale 3.3.1 pozwoliła na uzyskanie czasowo - przestrzennych rozkładów temperatury zmiany powstałej na skórze. Na Rys. 5.1 oraz Rys. 5.2 przedstawiono przykładowe wyniki czasowo - przestrzennych rozkładów temperatury na powierzchni skóry uzyskanych po podaniu odpowiednio histaminy oraz alergenu.



Rys. 5.1 Czasowo – przestrzenny rozkład temperatury na powierzchni skóry po podaniu histaminy.



Rys. 5.2 Czasowo – przestrzenny rozkład temperatury na powierzchni skóry po podaniu alergenu.

Uzyskane wyniki doświadczalne wraz z modelem matematycznym stanowiły integralną część służącą ilościowemu opisowi reakcji alergicznej.

Korzystając z informacji o transporcie ciepła w tkankach [61, 62] opracowano matematyczny model reakcji alergicznej opisujący lokalny wzrost temperatury powstający w trakcie testów skórnych. Istotą opisu modelowego jest przyjęcie założeń upraszczających dotyczących IgE zależnej reakcji skórnej. Założenia te uwzględniają jedynie kluczowe etapy procesu. Pełny opis lokalnej odpowiedzi immunologicznej prowadzi do układu równań zawierającego zbyt dużą liczbę parametrów, których wartości nie można jednoznacznie wyznaczyć z danych eksperymentalnych. W trakcie testów skórnych w powierzchniowe warstwy naskórka wprowadzony zostaje roztwór histaminy oraz roztwór potencjalnych alergenów. Związki te indukują w skórze reakcję opisaną powyżej nazywaną powszechnie reakcją lokalnej odpowiedzi immunologicznej. Jeśli pacjent jest uczulony następuje degranulacja komórek tucznych i uwolnienie mediatorów zapalenia alergicznego, z których kluczową rolę odgrywa histamina. Model zakłada, iż reakcja odbywa się w cienkiej warstwie skóry o grubości ~ 1 mm, oraz że podstawowym mediatorem zapalenia alergicznego jest histamina. Wpływ innych mediatorów pominięto. Rozpatrywany jest dwuwymiarowy przypadek o symetrii osiowej. Założono również, iż skóra jest ciałem o skupionej pojemności cieplnej. Uwolniona z komórki tucznej histamina penetruje cienką warstwę skóry i wiąże się z receptorami wywołując typowe objawy, wśród których diagnostycznie najważniejsze jest oddziaływanie z naczyniami krwionośnymi w skórze, co skutkuje zwiększeniem ich średnicy. Rozszerzone naczynia natomiast odpowiedzialne są za zaczerwienienie i lokalny wzrost temperatury. Model rozpatruje reakcje odpowiedzi immunologicznej W aspekcie temperaturowym. Ze względu na długość trwania testów punktowych (nie dłużej niż 20 minut) modelowe ujęcie reakcji późnej pominięto.

Model rozpatruje niezależnie, histaminę podawaną jako kontrolę dodatnią oraz histaminę uwalnianą w wyniku degranulacji mastocytów. Transport podskórnie wprowadzonej histaminy traktowany jest jako złożony proces zależny od perfuzji krwi w skórze. Histamina penetrując skórę łączy się z receptorami sieci naczyń [63, 64], proces ten traktowany jest jako reakcja pierwszego rzędu. Zakładając osiową symetrię procesu, równanie we współrzędnych biegunowych prezentujące koncentrację histaminy po wprowadzeniu do powierzchownej warstwy skóry $c_{\rm H}(r, t)$ przedstawia się następująco:

$$\frac{\partial c_H}{\partial t} = -v \frac{\partial c_H}{\partial r} - \gamma c_H \tag{5.1}$$

gdzie v jest prędkością migracji histaminy w skórze, γ jest współczynnikiem eliminacji histaminy (Rys. 5.3).



Rys. 5.3 Graficzna reprezentacja założeń matematycznego modelu opisującego rozkład temperatury w skórze.

Zakładając warunki brzegowe $c_H (0, 0) = c_{0H}$ i rozwiązując równanie (5.1) uzyskano wyrażenie opisujące lokalne stężenie histaminy wprowadzonej do skóry:

$$c_{H}(r,t) = c_{0H} \delta\left(t - \frac{r}{v}\right) \exp\left(-\gamma \frac{r}{v}\right)$$
(5.2)

gdzie δ jest funkcją delta Diraca.

Lokalny wzrost poziomu histaminy, penetrującej powierzchniowe warstwy skóry, oddziałuje z systemem naczyń krwionośnych aktywując go. Mechanizm indukowanej przez wzrost poziomu histaminy reakcji nie jest do końca poznany [63]. Istnieje kilka możliwych fizjologicznie mechanizmów. W modelu założono, iż indukowane histaminą rozszerzenie naczyń wytwarza dodatkowe źródło ciepła Q_R, którego moc jest proporcjonalna do stężenia histaminy:

$$Q_R(r,t) = \Delta Q_0 c_H\left(r,\frac{r}{v}\right) = \Delta Q_0 c_{OH} \exp\left(-\gamma \frac{r}{v}\right) = \Delta Q_0 c_{OH} E(\gamma)$$
(5.3)

gdzie ΔQ_o jest dodatnią stałą. Intuicyjnie, równanie (5.3) przedstawia mechanizm powstawania na skórze rozkładu temperatury. Przemieszczanie histaminy w warstwie skóry odbywa się z szybkością v i stanowi rodzaj "biochemicznego

przełącznika" aktywującego źródło ciepła. Źródło ciepła pojawia się w punkcie r po czasie t równym t = r/v. Przyrost ciepła jest stały w czasie i zależy liniowo od maksymalnej koncentracji histaminy w punkcie r. Przełączenie źródła ciepła wymaga pewnej wartości progowej histaminy c_{TH}, po której przekroczeniu następuje aktywacja źródła. Maksymalną wartość r (oznaczono jako R_a) dla koncentracji histaminy c_H = c_{TH} można wyznaczyć korzystając z równania (5.2), oraz podstawiając t = r / v :

$$R_a = \frac{v}{\gamma} \ln \left(\frac{c_{OH}}{c_{TH}} \right)$$
(5.4)

Można zauważyć, iż promień "ogrzewanego obszaru" liniowo rośnie w czasie (szybkość migracji v), aż do osiągnięcia maksymalnego promienia R_a opisanego równaniem (5.4).

Rozkład temperatury na powierzchni skóry T(r, t) opisany jest równaniem transportu ciepła w tkance biologicznej. Z uwagi na to, iż współczynnik przewodności cieplnej skóry (λ) ma wartość dużo mniejszą od iloczynu ciepła właściwego skóry (c_{sh}) i jej gęstości (ρ) [62], przyjęto uproszczenie, iż transport ciepła na drodze przewodnictwa jest zaniedbywalny. Przeprowadzono również symulacje numeryczne, które uzasadniły to uproszczenie. Modelowano przepływ ciepła w dwuwarstwowej tkance złożonej z naskórka i skóry właściwej o łącznej grubości 1 mm. Parametry termiczne tkanki wykorzystane w symulacjach komputerowych przedstawiono w tabeli 5.4.

Parametr	ρ [kg/m³]	c [J/kg/K]	λ [W/m/K]
Naskórek	1150	3601	0.21
Skóra właściwa	1116	3224	0.37
Źródło ciepła	1000	4180	0.505

Tabela 5.4 Parametry termiczne tkanek wykorzystanych w symulacji.

Źródłem ciepła w zaproponowanym modelu matematycznym jest zwiększona perfuzja krwi w sieci naczyń podskórnych aktywowanych histaminą, dlatego parametry termiczne źródła odpowiadają parametrom termicznym krwi.

Do generacji siatki wykorzystano 10-cio węzłowe elementy tetrahedralne oraz 20-sto węzłowe elementy heksahedralne. Przykładowy model składał się z 6286

5. Wykorzystanie termografii w diagnostyce schorzeń alergicznych

elementów. Czas symulacji wynosił około 910 s, czyli tyle ile trwał czas trwania testu skórnego.

Do numerycznego modelowania rozkładu temperatury na powierzchni skóry założenia upraszczające odpowiadające założeniom modelu przyjęto matematycznego oraz oparte na wiedzy i publikacjach z zakresu tematyki przepływu ciepła w tkankach [69, 70]. Przykładowy rozkład temperatury oszacowany numerycznie przedstawiono na Rys. 5.5. Na powierzchni naskórka uwzględniono procesy oddawania ciepła na drodze konwekcji oraz promieniowania. Temperature otoczenia ustalono na 25 °C. Temperature na powierzchni skóry uzyskano z pomiarów termograficznych i wynosiła ona 33 ± 1 $^{0}C.$





Podstawowym założeniem modelu jest potraktowanie skóry jako ciała o skupionej pojemności cieplnej. Wynika to z oszacowania liczby Biota dla skóry:

$$Bi = \frac{\overline{\alpha}}{\lambda} L \approx 0.017 \tag{5.5}$$

gdzie α jest średnim współczynnikiem wnikania ciepła wyrażonym [W/m²/K], λ jest współczynnikiem przewodnictwa ciepła dla skóry wyrażonym [W/m/K], L jest grubością warstwy w której odbywa się przepływ ciepła (~ 1 mm) wyrażoną w [m].
Wartości liczby Biota mniejsze od 0.1 implikują założenie o braku przepływu ciepła na drodze przewodnictwa [71]. Potwierdzenie powyższego założenia stanowi Rys 5.6 na którym przedstawiono porównanie wyniku symulacji dla punktowego źródła ciepła - półsfera o promieniu 1 mm oraz źródła ciepła powstałego na skutek migracji z prędkością v wprowadzonej histaminy. W symulacji dla aktywowanego źródła ciepła wykorzystano średnie wartości parametrów $\langle v \rangle$ oraz $\langle R_a \rangle$ uzyskane w eksperymencie. Wyniki symulacji przedstawiono kreśląc profil przyrostu temperatury przez środek źródła w funkcji odległości Rys. 5.6.



Rys. 5.6 Profile temperatury w funkcji odległości od źródła.

Niskie wartości współczynnika przewodności cieplnej skóry powodują, iż rozchodzenie ciepła od punktowego źródła na drodze przewodnictwa cieplnego jest zaniedbywalnie małe (max $\Delta T \sim 0.2$ °C). Wkład do wielkości obszaru o podwyższonej temperaturze obserwowanego na powierzchni skóry jest wynikiem źródła ciepła powstałego na skutek zwiększonej perfuzji krwi wymuszonej przez przemieszczającą się w skórze histaminę. Powyższy wynik symulacji potwierdza słuszność założenia traktującego medium jakim jest tkanka skórna jako ciała o skupionej pojemności cieplnej.

Matematyczny model oparty jest na zmodyfikowanym równaniu transportu ciepła w tkankach [65]. Zaniedbując w równaniu (2.1) transport ciepła przez przewodnictwo oraz definiując nową zmienną:

$$\Delta T(r,t) = T(r,t) - T_S$$

gdzie T_s jest temperaturą skóry przed podaniem histaminy, oraz zakładając, że energia wytwarzana przez procesy metaboliczne równa jest zeru, otrzymano równanie rozkładu temperatury w postaci:

$$\frac{d(\Delta T)}{dt} + \tau \Delta T = S_H$$
(5.6)

Przyjmując warunek brzegowy $\Delta T(r,0) = 0$ oraz definiując:

$$\tau = \frac{1}{\rho c_{sh}} (\omega \rho_b c_b + \alpha)$$
(5.7)

$$S_{H} = \frac{1}{\rho c_{sh}} (\omega \rho_{b} c_{b} (T_{b} - T_{a}) - \alpha (T_{s} - T_{a}) + Q_{R}) = S_{0} + \frac{Q_{R}}{\rho c_{sh}} = S_{0} + \Delta Q E(\gamma)$$
(5.8)

gdzie c_{sh} jest ciepłem właściwym skóry, ρ jest gęstością skóry, ω jest perfuzją krwi, ρ_b jest gęstością krwi, c_b jest ciepłem właściwym krwi oraz α jest współczynnikiem wnikania ciepła. T_b jest temperaturą krwi (przyjęto jako wartość stałą), T_a jest temperaturą powietrza w otoczeniu (przyjęto jako wartość stałą) i Q_R jest aktywowanym źródłem ciepła powstałym na skutek rozszerzenia naczyń (5.3). Rozwiązaniem równania (5.6) jest:

$$\Delta T(r,t) = \frac{S_H(r)}{\tau} (1 - e^{-\tau t})$$
(5.9)

Powyższe równania dotyczą histaminy podawanej jako kontrola dodatnia.

Model reakcji skórnej opisujący oddziaływanie warstwy skórnej na wprowadzony alergen oparty jest na reakcji nadwrażliwości typu I. Skutkiem takiej reakcji po związaniu dwóch fragmentów przeciwciała IgE na powierzchni mastocytów jest ich aktywacja i degranulacja, co z kolei wywołuje uwolnienie do tkanek otaczających głównego mediatora, wywołującego symptomy zapalenia alergicznego – histaminy.

Większość alergenów jest białkami lub substancjami białkowymi których masa molekularna osiąga wartość od 15 000 do 40 000 Da [52]. W modelu zaniedbano transport alergenu, ze względu na jego dużą masę.

Ogólny mechanizm reakcji skórnej z alergenem składa się z dwóch kroków. W pierwszym kroku nieaktywne mastocyty aktywowane są przez powiązanie z molekułami alergenów, powstają wówczas zaktywowane mastocyty (oznaczane jako B). Zakładając, że aktywacja mastocytów jest bardzo szybkim procesem zastosowano przybliżenie:

$$B(t) \approx M_0$$

gdzie M_0 jest całkowitą liczbą aktywowanych mastocytów. Drugim krokiem jest uwalnianie histaminy z aktywowanych mastocytów na skutek ich degranulacji. Założono, iż proces degranulacji jest także szybkim procesem. W rezultacie ilość uwalnianej histaminy zawartej w komórkach tucznych c_{0A} w wyniku ich aktywacji alergenem jest stała.

Przyjmując zatem, że:

$$S_{A} = S_{0} + \Delta Q_{0} \frac{c_{0A}}{\rho c_{sh}} = S_{0} + \Delta Q_{A} E(\gamma)$$
(5.10)

gdzie c_{0A} jest koncentracją histaminy w aktywowanych komórkach tucznych oraz rozwiązując równanie transportu ciepła (5.6) z nową wartością $S_H = S_A$ otrzymano rozwiązanie:

$$\Delta T_A(r,t) = \frac{S_A(r)}{\tau} (1 - e^{-\tau t})$$
(5.11)

Ostatecznie zachowanie alergenu jest podobne do zachowania histaminy kontrolnej, za wyjątkiem wartości S_A zależnej od ilości histaminy uwolnionej z komórek tucznych.

5.1 Analiza reakcji histaminowej

Analiza zaproponowanego modelu reakcji skórnej w powiązaniu z danymi eksperymentalnymi pozwala na wyznaczenie szeregu parametrów ilościowo opisujących proces reakcji alergicznej. Model reakcji alergicznej rozpatruje proces przemieszczania wprowadzonej histaminy w warstwie skóry z prędkością v, po czasie t = r / v w dowolnym punkcie r skóry pojawia się źródło ciepła. Przyrost ciepła jest stały i zależy liniowo od maksymalnej koncentracji histaminy w punkcie r. Zależność wielkości zmiany r wywołanej podwyższoną temperaturą od czasu t pokazano na Rys. 5.7. Liniowe dopasowanie do danych eksperymentalnych funkcji r = v t dla t < t_R oraz r = R_a dla t ≥ t_R pozwala wyznaczyć dwa parametry: maksymalny promień obszaru aktywowanego progową wartością koncentracji histaminy R_a oraz prędkość migracji wprowadzonej podskórnie histaminy v (Rys. 5.7). Wielkość zmiany r kreślono dla stałego przyrostu temperatury $\Delta T = 0.9$ ^oC \cong 3dT. Czas t_R określa osiągnięcie maksymalnego promienia zmiany.



Rys. 5.7 Zależność wielkości zmiany o podwyższonej temperaturze od czasu dla $\Delta T = 0.9$ °C. Linia ciągła przedstawia dopasowania funkcji liniowych do danych eksperymentalnych. Błąd r jest równy wielkości jednego piksela.

Przykładowy przyrost temperatury w czasie dla 3 różnych promieni zmiany dla histaminy przedstawiono na Rys. 5.8.



Rys. 5.8 Przyrost temperatury ΔT_H w funkcji czasu dla trzech różnych promieni zmiany 1.62 (\blacksquare), 4.32 (\bullet) oraz 6.48 mm (\blacktriangle). Liniami ciągłymi przedstawiono modelową krzywą teoretyczną opisaną równaniem (5.9).

Wykres 5.8 ilustruje powtarzalność zachowania się przyrostu temperatury w funkcji czasu z odległością od miejsca wstrzyknięcia histaminy. Z dopasowania modelowych krzywych teoretycznych uzyskano parametry charakteryzujące zachowanie wstrzykniętej podskórnie histaminy. Średnie wartości tych parametrów oraz ich zakres zmienności przedstawiono w tabeli 5.9. Zestaw parametrów uzyskano na podstawie trójwymiarowego dopasowania równania modelowego (5.9). Równanie (5.9) dopasowano metodą najmniejszych kwadratów do pełnych danych eksperymentalnych zestawu $\Delta T(r,t)$ przedstawionych na Rys. 5.1. Otrzymano wartości współczynników determinacji (R^2) mieszczące się w granicach od 0.86 do 0.98.

Tabela 5.9 Parametry modelu uzyskane z dopasowania krzywych modelowych dla histaminy.

Parametr	Średnia ± SD	Min ÷ Max
۷ [mm/s]	0.022 ± 0.014	$0.007 \div 0.055$
t _R [s]	456 ± 127	$270 \div 790$
γ [s ⁻¹]	0.0027 ± 0.0018	$0.0008 \div 0.0087$
$\tau [s^{-1}]$	0.0058 ± 0.0023	$0.0031 \div 0.012$
R _a [mm]	10.0 ± 5.1	3.2 ÷ 19.9
$S_0 [K/s]$	0.0024 ± 0.0023	$0.001 \div 0.009$
$\Delta \mathrm{Q}_{\mathrm{OH}} \mathrm{[K/s]}$	0.013 ± 0.006	$0.004 \div 0.025$

Analiza uzyskanych parametrów pozwala na stwierdzenie, iż lokalna odpowiedź alergiczna na wprowadzoną histaminę dla poszczególnych pacjentów jest różna. Odmienna jest dynamika przyrostu temperatury w czasie co obrazuje Rys. 5.10, na którym przedstawiono zależność $\Delta T_{\rm H}$ (t) dla histaminy dla 3 różnych pacjentów.

Intensywność reakcji skórnej, zakres parametrów modelowych, a także wielkość obszaru aktywowanego na skutek działania histaminy z lokalną siecią naczyń wykazują różnorodność. Pozwala to na stwierdzenie, iż reakcja histaminowa jest reakcją osobniczą zależną od danego pacjenta. Histogram maksymalnego promienia dla obszaru aktywowanego przez histaminę przedstawia Rys. 5.11.



Rys. 5.10 Zależność ΔT_H (t) dla histaminy dla 3 różnych pacjentów dla r = 3.1 mm (1 - ■ R² = 0.98, 2 - ● R² = 0.98, 3 - ▲ R² = 0.97).



Rys. 5.11 Histogram maksymalnego obszaru Ra aktywowanego przez histaminę.

Rys. 5.11 ilustruje zakres zmienności wielkości odczynu histaminowego dla analizowanych pacjentów. Wyraźnie wyróżniają się trzy grupy pacjentów z różną odpowiedzią na histaminę. Pierwsza grupa wykazująca najmniejszy aktywowany przez histaminę obszar z $R_a < 7$ mm, druga grupa z R_a pomiędzy 7 mm a 15 mm, oraz najmniej liczna grupa dla której zanotowano bardzo silny efekt $R_a > 15$ mm. Przy badaniu stwierdzono także, iż istniała grupa pacjentów (~ 20 %), która nie

wykazywała żadnej reakcji na histaminę, w związku z czym, w dalszych analizach pacjentów tych pominięto.

5.2 Analiza reakcji na wprowadzony alergen

Zaproponowany matematyczny model reakcji alergicznej prowadzi do przejścia alergenu za pośrednictwem mastocytu do podstawowego mediatora reakcji alergicznej jakim jest histamina. Ostatecznie zachowanie alergenu jest podobne do zachowania histaminy za wyjątkiem wartości parametru S_A zależnego od całkowitej ilości histaminy uwolnionej z komórek tucznych. Analiza reakcji alergenowej sprowadza się zatem do analizy równania (5.11), a zwłaszcza składowych parametru S_A dających informację o koncentracji uwolnionej z komórek tucznych histaminy, a tym samym o wielkości efektu jej działania na naczynia podskórne. Założenie modelu traktujące histaminę jako podstawowy mediator reakcji alergicznej nakładają konieczność wykorzystania wartości kinetycznych parametrów histaminy kontrolnej dla danego pacjenta w analizie reakcji na wprowadzony alergen. Rys. 5.12 przedstawia przykładowe dopasowanie dwuwymiarowych krzywych modelowych określonych równaniem (5.9) oraz (5.11) (r = 3 mm) dla histaminy oraz dwóch alergenów.



Rys. 5.12 Dopasowanie krzywych modelowych (linia ciągła) opisanych równaniem (5.9) oraz (5.11) do zależności $\Delta T_{H,A}$ (t) dla histaminy i dwóch alergenów.

Wartość parametru τ otrzymano z analizy reakcji histaminowej. Przy każdej krzywej podano wartości parametru dla histaminy S_H oraz dla alergenów S_A. Warto zauważyć, iż przebieg krzywych doświadczalnych jest podobny zarówno dla histaminy jak i dla alergenów, co potwierdza słuszność założenia traktującego histaminę jako podstawowego mediatora odczynu alergicznego oraz dowodzi faktu, iż reakcja alergiczna jest reakcją osobniczo zależną. Dodatkowo warto zwrócić uwagę na różnicę w odpowiedzi dla obu alergenów. Jest ona niemożliwa do zaobserwowania przy użyciu standardowych metod oceny wyników.

Opierając rozważania na wyżej zaproponowanym modelu reakcji alergicznej wartość parametru ΔQ_{OA} wskazuje na ilość uwolnionej z komórek tucznych histaminy, a zatem wydaje się naturalne, że parametr ten dla reakcji alergicznej jest diagnostycznie najbardziej użyteczny. Wartość parametru ΔQ_{OA} uzyskano poprzez dopasowanie krzywej modelowej opisanej równaniem (5.11) do danych doświadczalnych $\Delta T(r,t)$ uzyskanych z pomiaru termowizyjnego i poddanych analizie. Wartości parametrów S₀, τ , ν oraz γ otrzymano na drodze analizy reakcji histaminowej dla poszczególnych pacjentów. Równanie (5.11) dopasowano metodą najmniejszych kwadratów. Na Rys. 5.13 przedstawiono przykładowe dopasowanie równania (5.11) (powierzchnia) do danych eksperymentalnych (\bullet).



Rys. 5.13 Dopasowanie rówania (5.11) do danych ekperymentalnych (\bullet) R²=0.88.

80

Otrzymano wartości współczynników determinacji (R^2) mieszczące się w granicach od 0.81 do 0.99.

W tabeli 5.14 przedstawiono doświadczalnie uzyskane średnie wartości prametru ΔQ_{OA} dla poszczegółnych alergenów.

Tabela 5.14 Wartości parametru ΔQ_{OA} oraz zakres ich zmienności dla wszystkich alergenów.

Alergen	Średnia ± SD	Min ÷ Max
Roztocza I	0.0081 ± 0.0037	$0.0023 \div 0.015$
Roztocza II	0.0076 ± 0.0047	$0.0013 \div 0.016$
Pierze	0.0047 ± 0.0019	$0.002 \div 0.007$
Pleśnie	0.0052 ± 0.0033	$0.0009 \div 0.0091$
Pyłki traw	0.0089 ± 0.0055	$0.0039 \div 0.019$
Pyłki drzew	0.0078 ± 0.0035	$0.0049 \div 0.016$
Pyłki chwastów	0.0055 ± 0.0025	$0.0032 \div 0.010$

Na skutek analizy obrazów termograficznych uzyskano parametry odpowiadające za działanie histaminy jako kontroli dodatniej ΔQ_{OH} oraz histaminy uwolnionej z komórek tucznych na skutek działania alergenu ΔQ_{OA} . Osobnicza swoistość interakcji histaminy wymusza porównanie obu tych parametrów względem siebie, podobnie jak oceny stopnia uczulenia w testach skórnych dokonuje się porównując wielkość wywołanego alergenem bąbla do wielkości bąbla powstałego z kontroli dodatniej. W oparciu o równania (5.9) i (5.11) wyznaczono stosunek $\Delta Q_{OA} \setminus \Delta Q_{OH}$:

$$\frac{\Delta Q_{OA}}{\Delta Q_{OH}} = \frac{\Delta Q_0 \frac{c_{0A}}{\rho c_{sh}}}{\Delta Q_0 \frac{c_{0H}}{\rho c_{sh}}} = \frac{c_{0A}}{c_{0H}} = P_A$$
(5.12)

Stosunek obu tych parametrów sprowadza się do uzyskania zależności pomiędzy koncentracją histaminy uwolnionej z komórek tucznych do koncentracji histaminy wstrzykniętej bezpośrednio. Wydaje się, iż wartość w ten sposób otrzymanego parametru P_A najlepiej ilościowo oddaje stopień uczulenia na dany alergen.

5.3 Dyskusja wyników

Wykorzystanie techniki termowizyjnej w połączeniu z modelem reakcji alergicznej może stanowić wiarygodne narzędzie służące ilościowemu określeniu stopnia uczulenia pacjenta na dany alergen. Technika ta pozwala na precyzyjne określenie wielkości, temperatury zmiany, a także kinetyki reakcji alergicznej.

Wyniki uzyskane z analizy reakcji histaminowej pokazują, iż podstawowym parametrem odpowiedzialnym za wielkość powstałego na skórze obszaru o podwyższonej temperaturze jest migracja histaminy w skórze v, która koreluje (współczynnik korelacji R= 0.851) z maksymalnym promieniem R_a obszaru aktywowanego przez histaminę (Rys. 5.14).



Rys. 5.14 Maksymalny promień obszaru aktywowanego przez histaminę w funkcji prędkości migracji histaminy w skórze.

Liniową zależność powyższych parametrów przewiduje zaproponowany model reakcji alergicznej (równanie (5.4)). W świetle uzyskanych wyników, wydaje się, iż migracja v jest parametrem, który determinuje wielkość powstałego odczynu.

Na podstawie wielkości odczynu histaminowego (Rys. 5.11) wyróżniono grupę pacjentów słabo, silnie oraz bardzo silnie reagujących na histaminę, co pozwala stwierdzić, iż reakcja alergiczna ma charakter osobniczy. Analizując wartości parametru v (Tabela 5.9) zaobserwowano, ośmiokrotne różnice osobnicze pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Ma to istotne znaczenie w trakcie oceny

odczynu alergicznego przy zastosowaniu rutynowych metod opisu, gdzie nie znane są wartości tego parametru, a tylko wynik jego działania (odczyn). Może to wprowadzać błędne oceny odczynu.

Parametr τ będący kombinacją parametrów cieplnych skóry oraz perfuzji krwi pacjenta nie wykazuje statystycznie istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów, obrazuje jedynie nieznaczne różnice wynikające z cech osobniczych (p = 0.31 dla α = 0.05).

Zaproponowany model reakcji alergicznej zawiera dużo uproszczeń, pomijając niektóre etapy procesu zapalenia alergicznego. W zasadzie upraszcza reakcję alergiczną do działania podstawowego mediatora jakim jest histamina. Słuszność powyższego założenia potwierdzono wysokim współczynnikiem determinacji wynikającym z dopasowania ($R^2 \sim 0.8$) krzywych modelowych do danych doświadczalnych. Wyznacznikiem jakości dopasowania modelu do danych eksperymentalnych może być zależność parametrów równania (5.11)przedstawiona na Rys. 5.15. Modelowe równanie (5.11) przewiduje liniową zależność pomiedzy maksymalnymi wartościami różnicy temperatur eksperymentalnych ΔT_{max} , a iloczynem parametrów S_A oraz τ .



Rys. 5.15 Liniowa zależność parametrów równania (5.11) (R = 0.99).

Jednocześnie analiza reakcji histaminowej dostarcza szeregu parametrów (v, t_R , τ , γ) stanowiących podstawę analizy właściwej reakcji na alergen, charakteryzuje poszczególne etapy reakcji, a także dynamikę procesu oddziaływania histaminy

w skórze pacjenta. Należy również podkreślić, iż w stosowanych do tej pory metodach opisu alergii określa się łącznie efekty aktywacji mastocytów, uwalniania mediatorów, ich transportu w skórze i reakcji mediatorów z układem naczyniowym w relacji do kontroli którą stanowi histamina.

W oparciu o równanie (5.12) wyznaczono ilościowy parametr określający stopień uczulenia na dany alergen $P_A = c_{OA}/c_{OH}$. Uzyskana wartość parametru ilościowo określa lokalną koncentrację histaminy uwolnionej na skutek oddziaływania alergenów na komórkę tuczną do koncentracji histaminy wstrzykniętej jako kontrola dodatnia. Średnia wartość parametru koreluje z wynikami testów otrzymanymi metodą klasyczną (R = 0.98). Rys. 5.16 przedstawia średnią wartość parametru w zestawieniu z wynikami otrzymanymi metodą klasyczną.

Dla odczynów określonych metodą klasyczną na "zero", kamera termowizyjna również nie zarejestrowała podwyższonej wartości temperatury wokół miejsca wprowadzenia alergenu. Dla uzyskanych danych wartość ilościowego parametru przyjmuje minimum różne od zera (Rys. 5.16). Wartość parametru A z dopasowania prostej $P_A = A+B \cdot Diagnoza na Rys. 5.16$ równa jest $A= 0.25 \pm 0.04$ Wynika to z faktu, iż do aktywacji dodatkowego źródła ciepła zgodnie z modelem wymagana jest progowa wartość koncentracji histaminy c_{TH}.



Rys. 5.16 Średnia wartość parametru P_A (równanie (5.12)) w zestawieniu z wynikami otrzymanymi metodą klasyczną.

Weryfikacja zaproponowanej metody oceny testów skórnych przy pomocy klasycznej metody opartej na manualnej planimetrii zdaje egzamin. Wydaje się jednak, iż najbardziej wiarygodną metodą sprawdzającą poprawność wyników zaproponowanych metod obrazowych byłoby oznaczenie stężeń w surowicy immunoglobuliny E zarówno całkowitej jak i alergenowi - swoistych. Jest powszechnie przyjęte [52], iż testy IgE i sIgE są bardzo czułymi metodami diagnozowania schorzeń atopowych. Są one powszechnie stosowane przy ograniczeniach w stosowaniu testów skórnych i są uznawane za potwierdzenie alergicznego tła choroby.

Wielorakość parametrów uzyskanych na drodze analizy reakcji alergicznej w zestawieniu z różnym przedziałem wiekowym badanych pacjentów (20 ÷ 58) lat stworzyła możliwość oceny punktowych testów skórnych w zależności od reaktywności skóry. Obniżona reaktywność skóry u starszych pacjentów jest istotnym problemem w testach skórnych i zasadność wykonywania standardowej diagnostyki dla tej grupy wiekowej jest tematem aktualnie prowadzonych badań [72, 73]. Kluczowym parametrem opisującym oddziaływanie histaminy ze skórą jest jej prędkość migracji v. Dodatkowo parametr ten odpowiedzialny jest za wielkość odczynu. Zestawienie tego parametru z wiekiem badanych pacjentów pokazano na Rys. 5.17.



Rys. 5.17 Zależność prędkości migracji histaminy v z wiekiem badanych pacjentów.

Na Rys. 5.17 wśród badanych pacjentów można wyodrębnić dwie grupy charakteryzujące się: większą wartością prędkości migracji histaminy \blacksquare ($<v> = 0.045 \pm 0.004$ mm/s) oraz drugą grupę o mniejszej wartości parametru \blacktriangle ($<v> = 0.015 \pm 0.008$ mm/s). W obu grupach można wyróżnić trend do spadku wartości prędkości migracji histaminy z wiekiem, co potwierdza fakt spadku ukrwienia skóry u osób starszych. Zakres zmienności parametru v z wiekiem badanych pacjentów wskazuje na wysoką czułość zaproponowanej metody, co może mieć istotne znaczenie w diagnostyce pacjentów w wieku powyżej 60 lat.

6. Podsumowanie

W pracy podjęto próbę wykorzystania termografii w dwóch aspektach: jako narzędzia weryfikującego i wspomagającego numeryczną symulację procesu termoablacji tkanki oraz optymalizacji i sprawdzenia w praktyce klinicznej nowej metody ilościowej oceny punktowych testów skórnych.

W pierwszej części pracy pokazano możliwość wykorzystania MES do numerycznej symulacji przepływu ciepła w tkance. Stworzono prosty układ symulujący warunki termoablacji oraz układ pomiarowy pozwalający określić temperaturę wewnątrz badanej struktury i rozkład na jej powierzchni. Matematyczny model badanych struktur weryfikowano punktowym pomiarem temperatury oraz termowizyjnym pomiarem na powierzchni. Przeprowadzono symulację numeryczną wspomaganą wynikami termograficznego pomiaru rozkładu temperatury. Wyniki punktowych pomiarów dobrze korelują z wynikami symulacji w przypadku fantomu z ołowiu, gorsza korelacja wystąpiła w badaniach na tkance czego główną przyczyną był najprawdopodobniej brak określenia relacji parametrów cieplnych tkanki w stosunku do temperatury oraz problem definicji warunków brzegowych na powierzchni fantomu. Symulacja i pomiary rozkładu temperatury na powierzchni badanych obiektów pokazały zgodność wyników tylko w pobliżu sondy. Uzyskane rezultaty pokazuja, iż zastosowana metoda numeryczna w optymalizacji termoablacji tkanki posiada ograniczenia. Dla symulacji wspomaganej wynikami doświadczalnymi poprawiono zgodność wartości temperatur wewnątrz tkanki. Uzyskano korelacje niewiele przekraczającą zakres granicy błędu pomiarowego. Doświadczenia przeprowadzono in vitro na układach modelowych. Pozostaje kwestia pytania czy pomiar rozkładu temperatury na powierzchni mógłby posłużyć jako warunek brzegowy wspomagający symulacje termiczne szacujące trójwymiarową depozycję ciepła w tkance in vivo? Wydaje się, iż w świetle uzyskanych wyników oraz zastosowanych uproszczeń układu modelowego powyższa procedura zastosowana do klinicznej techniki termoablacji nie spełniałaby postawionych wymagań. Pomiar rozkładu temperatury na powierzchni skóry pacjenta jest metodą nieinwazyjną, ale fakt lokalizacji narządu pod tkanką skórną oraz różnej grubości tkanką tłuszczową komplikuje możliwość bezpośredniego pomiaru rozkładu temperatury na powierzchni tkanki poddanej termoablacji, a tym samym wprowadza dodatkowe trudności związane z uwzględnieniem tłumienia promieniowania przechodzącego przez te tkanki. Powyższe fakty oraz niewielka skuteczność zastosowanej procedury czyni zaproponowaną metodę optymalizacji rozkładu temperatury w tkance z użyciem kamery termowizyjnej nieprzydatną w praktyce klinicznej.

W drugiej części badań przeprowadzono termograficzne badania w grupie 24 pacjentów poddanych punktowym testom skórnym. Po zakropleniu prób kontrolnych (histamina, rozpuszczalnik) i ekstraktów z alergenami oraz nakłuciu naskórka wykonano skanowanie przedramion pacjenta kamerą termowizyjną. Zestaw termogramów zarejestrowanych dla każdego pacjenta poddano procedurom analizy obrazu, pozwalającym na wyznaczenie rozkładów przyrostu temperatury w funkcji czasu i odległości od miejsca wprowadzenia alergenu. W oparciu o mechanizm reakcji IgE - zależnej opracowano matematyczny model lokalnej odpowiedzi immunologicznej w aspekcie temperaturowym. Dopasowanie analitycznych rozwiązań równań modelu do wyznaczonych eksperymentalnie rozkładów temperatury pozwoliło wyznaczyć lokalne stężenia histaminy zarówno w próbie kontrolnej jak i histaminy powstałej w wyniku działania alergenu. Otrzymano parametr ilościowo opisujący reakcje alergiczną. Wyniki skorelowano z klasyczną oceną uzyskiwaną na podstawie planimetrii odczynu skórnego, co dało pozytywny rezultat.

Analiza zestawu parametrów uzyskanych w wyniku reakcji histaminowej dowiodła bardzo dużej osobniczej zależności poszczególnych czynników odpowiedzialnych za powstawanie odczynu skórnego (na przykład prędkość migracji). Powoduje to, szczególnie w przypadkach bardzo wolnego transportu, błędne oceny odczynu alergicznego przy zastosowaniu rutynowych metod opisu. Technika termograficzna połączona z opracowanym modelem eliminuje ten problem.

Wysoka czułość metody stwarza także możliwość oceny punktowych testów skórnych dla pacjentów o obniżonej reaktywności skóry. Jest to problem szczególnie istotny dla pacjentów starszych, co także wykazano w pracy.

W dalszej części badań planowana jest optymalizacja termograficznej oceny testów alergicznych w aspekcie dawki alergenu oraz schematu czasowego badania. Potwierdzeniem użyteczności klinicznej techniki będzie weryfikacja wyników badań termograficznych przez porównanie z testami całkowitego i swoistego IgE. Ponadto planowane są badania na większej grupie pacjentów oraz u pacjentów z grupy wiekowej powyżej 60 lat.

Wydaje się, iż zaproponowana metoda doprowadzi do poprawy skuteczności oceny alergii, ujednolici sposób oceny testów, co może mieć wpływ na skuteczność leczenia. Wdrożenie termograficznej metody ilościowej oceny testów alergicznych będzie, co najmniej alternatywną techniką, którą można wykorzystać w praktyce klinicznej.

Uzyskane wyniki zostały opublikowane [68, 74, 75] jak i zaprezentowane na kilku konferencjach [76 ÷ 78].

7. Literatura

- [1] Woodhead GS, Varrier Jones PS. Clinical Thermometry. Lancet. 1916;
- [2] Lawson R. Implications of surface temperatures in the diagnosis of breast cancer. Canadian Medical Association Journal. 1956; 75:309-310.
- [3] Roemer RB. Engineering aspects of hyperthermia therapy. Annual Review of Biomedical Engineering. 1999; 1:347 – 376.
- [4] Qi H. Thermography. Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation. 2nd ed. John Wiley & Sons, New York, 2006.
- [5] Nowakowski A. Postępy termografii Aplikacje Medyczne. Wydawnictwo Gdańskie, Gdańsk, 2001.
- [6] Astheimer RW, Wormser EM. High speed infrared radiometers. Journal of the Optical Society of America. 1959; 49:179-183.
- [7] Astheimer RW, Wormser EM. Instrument for thermal photography. Journal of the Optical Society of America 1959; 49:184-187.
- [8] Houghton J, Smith SD. Fizyka Podczerweni. PWN, Warszawa; 1975.
- [9] Seib DH, Aukerman LW. Photodetectors for the 0.1 to 1.0 μm spectral region. Advances in Electronics and Electron Physics. 1973; 34:95-221.
- [10] Rogalski A. Infared Detectors. Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam; 2000.
- [11] Minkina W, Rutkowski P, Wild W. Podstawy pomiarów termowizyjnych. Pomiary, Automatyka, Kontrola. 2000; 46:7–14.
- [12] Cholewka A, Drzazga Z, Kajewski B, Sieroń A, Wiśniowska B. Termograficzna ocena skutków krioterapii ogólnoustrojowej. VI Krajowa konferencja Termografia i Termometria w Podczerwieni Ustroń-Jaszowiec; 2004.
- [13] Renkielska A, Nowakowski A, Kaczmarek M, Dobke MK, Grudziński J, Karmolinski A, Stojek W. Static thermography revisited - An adjunct method for determining the depth of the burn injury. Burns. 2005; 31:768-775.
- [14] Pietrzyk J A, Korohoda P, Krawentek L, Drożdż D, Zachwieja K, Miklaszewska M. Termografia jako wstępna metoda diagnostyki dostępu naczyniowego u chorych hemodializowanych. Przegląd Pediatryczny. 2003; 34:119-124.

- [15] Wojaczyńska-Stanek K, Marszał E, Krzemien-Gabriel A, Mniszek J, Sitek-Gola M. Monitorowanie termowizyjne terapii przewlekłego zapalenia zatok przynosowych u dzieci leczonych antybiotykami oraz laserem biostymulacyjnym. Acta Bio-Optica et Informatica Medica. 2004; 10:75-82.
- [16] Ring EFJ, Ammer K. The technique of Infra red Imaging In Medicine. Thermology International. 2000; 10:7-14.
- [17] Strasberg SM, Linehan D. Radiofrequency ablation of Liver Tumors. Current Problems in Surgery. 2003; 40:449 – 448.
- [18] McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. Investigative Radiology. 1990; 25:267-270.
- [19] Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques European Journal of Ultrasound. 2001; 13:129-147.
- [20] Haemmerich D, Chachati L, Wright AS, Mahvi DM, Lee FT, Webster JG. Hepatic radiofrequency ablation with internally cooled probes: effect of coolant temperature on lesion size. IEEE Transactions On Biomedical Engineering. 2003; 50:493-500.
- [21] Haemmerich D, Staelin S T, Tungjitkusolmun S, Mahvi D M, Lee FT, Webster JG. Hepatic bipolar radio-frequency ablation between separated multiprong electrodes. IEEE Transactions On Biomedical Engineering. 2001; 48:1145-1152.
- [22] Nott KP, Hall DL. Temperature measurements by magnetic resonance. In: Webb, Graham A. editors. Modern Magnetic Resonance. Springer; 2006.
- [23] Germain D, Chevalier P, Laurent A, Saint-Jalmes H. MR monitoring of tumor thermal therapy. Magnetic Resonace Materials in Physics, Biology and Medicine. 2001; 13:47-59.
- [24] Chen X, Barkauskas KJ, Nour SG, Duerk JL, Abdul-Karim FW, Saidel GM. Magnetic resonance imaging and model prediction for thermal ablation of tissue. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2007; 26:123-132.
- [25] Breen MS, Breen M, Butts K, Chen L, Saidel GM, Wilson DL. MRI-guided Thermal Ablation Therapy Model and Parameter Estimates to Predict Cell Death from MR Thermometry Images. Annals of Biomedical Engineering. 2007; 35:1391-1403.
- [26] Santos I, Haemmerich D, Pinheiro C, Rocha AF. 2008 Effect of variable heat transfer coefficient on tissue temperature next to a large vessel during

radiofrequency tumor ablation. Biomedical Engineering Online. 2008; 7:21-33.

- [27] Chang IA, Nguyen UD. Thermal modeling of lesion growth with radiofrequency ablation devices. Biomedical Engineering Online. 2004; 3: 27-46.
- [28] Chang I. Finite element analysis of hepatic radiofrequency ablation probes using temperature-dependent electrical conductivity. Biomedical Engineering Online. 2003; 2:12-30.
- [29] Berjano EJ. Theoretical modeling for radiofrequency ablation: state-of-theart and challenges for the future. Biomedical Engineering Online. 2006; 5:24-41.
- [30] Barauskas R, Gulbinas A, Barauskas G. Investigation of radiofrequency ablation process in liver tissue by finite element modeling and experiment. Medicina. 2007; 43:310-325.
- [31] Wiley JD, Webster JG. Analysis and control of current distribution dunder circular dispersive electrodes. IEEE Transactions On Biomedical Engineering. 1982; 31:381-385.
- [32] Haines DE Watson DD. Tissue heating during radiofrequency catheter abaltion: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused panine Wright ventricular free wall. Pacing and Clinical Electrophysiology. 1989; 12:962-976.
- [33] Berjano EJ, Hornero F. Thermal-electrical modeling for epicardial atrial radiofrequency ablation. IEEE Transactions On Biomedical Engineering. 2004; 51:1348-1357.
- [34] Ekstrand V, Wiksell H, Schultz I, Sandstedt B, Rotstein S, Eriksson A. Influence of electrical and thermal properties on RF ablation of breast cancer: is the tumor preferentially heated? Biomedical Engineering Online. 2005; 4:41-57.
- [35] Tungjitkusolmin S, Cao H, Tsai JZ, Webster JG. Using ANSYS for threedimesnional electrical-thermal models for radio-frequency catheter ablation. Engineering in Medicine and Biology society Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE 161-164; 1997.

- [36] Tungjitkusolmun S, Haemmerich D, Cao H, Tsai JZ, Choy YB, Vorperian VR, Webster JG. Modeling bipolar phase-shifted multielectrode catheter ablation. IEEE Transactions On Biomedical Engineering. 2002; 49(1):10-17.
- [37] Berjano EJ, Alio JL, Saiz J. Modeling for radio-frequency conductive keratoplasty: implications for the maximum temperature reached in the cornea. Physiological Measurement. 2005; 26:157-172.
- [38] Tungjitkusolmin S, Woo EJ, Cao H, Tsai JZ, Vorperian VR, Webster JG. Finite element analyses of uniform current density electrodes for radiofrequency cardiac ablation. IEEE Transactions On Biomedical Engineering. 2000; 47:32-40.
- [39] Berjano EJ, Hornero F. A cooled intraesophageal balloon to prevent thermal injury during endocardial surgical radiofrequency ablation of the left atrium: a finite element study. Physics in Medicine and Biology. 2005; 50:269-279.
- [40] Haemmerich D, Wright AS, Mahvi DM, Lee FT, Webster JG. Hepatic bipolar radiofrequency ablation creates coagulation zones close to blood vessels: a finite element study. Medical and Biological Engineering and Computing. 2003; 41:317-323.
- [41] Haemmerich D, Webster JG. Automatic control of finite element models for temperature –controlled radiofrequency. Biomedical Engineering Online. 2005; 4:42-50.
- [42] Woo EJ, Tungjitkusolmun S, Cao H, Tsai JZ, Webster JG, Vorperian VR, Will JA. A new catheter design using needle electrode for subendocardial RF ablation of ventricular muscles: finite element analysis and in vitro experiments. IEEE Transactions On Biomedical Engineering. 2000; 47:23-31.
- [43] Haemmerich D, Lee FT Jr, Schutt DJ, Sampson LA, Webster JG, Fine JP, Mahvi DM. Large-volume radiofrequency ablation of ex vivo bovine liver with multiple cooled cluster electrodes. Radiology. 2005; 234:563-568.
- [44] Haemmerich D, Schutt DJ, Will JA, Striegel RM, Webster JG, Mahvi DM. A device for radiofrequency assisted hepatic resection. Engineering in Medicine and Biology Society EMBC 2004. Conference Proceedings 26th Annual International Conference. 2503-2506; 2004.
- [45] Cheng YC, Brown RW, Chung YC, Duerk JL, Fujita H, Lewin JS, Schuele DE, Shvartsman S. Calculated RF electric field and temperature distributions

in RF thermal ablation: comparison with gel experiments and liver imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 1998; 8:70-76.

- [46] Breen MS, Lazebnik RS, Fitzmaurice M, Nour SG, Lewin JS, Wilson DL. Radiofrequency thermal ablation: correlation of hyperacute MR lesion images with tissue response. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2004; 20:475-486.
- [47] Lazebnik RS, Breen MS, Lewin JS, Wilson DL. Automatic model based evaluation of magnetic resonance-guided radio frequency ablation lesions with histological correlation. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2004; 19:245-254.
- [48] Valentina D'Ambrosio V, Dughiero F Gorzan M. Numerical models of RFthermal ablation treatments. International Journal of Applied Electromagnetics and Mechanics. 2007; 25:429–433.
- [49] Van Moerbeke D. European Allergy white Paper Allergic Diseases as a Public Health Problem in Europe. UCB Intitute of Allergy Bruksela; 1997.
- [50] Hałuszka J. Uwarunkowania chorób alergicznych w środowisku miejskim poglądy i dowody. Medycyna Środowiskowa. 2005; 8:1-7.
- [51] Braback L, Kalvesten L. Urban living as a risk factor for atopic sensitization in swedish school- children. Pediatric Allergy and Immunology. 1991; 2:14-19.
- [52] Goldsby R A, Kindt T J, Osborne B A, Kuby J. Immunology. WH Freeman & Company, New York; 2007.
- [53] Jutel M, Blaser K, Akdis CA. The role of histamine in regulation of immune response. Chemical Immunology and Allergy. 2006; 91:174-187.
- [54] White MV, Slater JE, Kaliner MA. Histamine and Astma. The American Review of Respiratory Disease. 1987; 135:1165-1176.
- [55] de Weck AL, Gluck U, Derer T. Thermografic analysis of allergic reactions in the skin. Journal of Allergy and Clinical Immunology News. 1990; 2:7-10.
- [56] de Weck A L, Gluck U, Bahre M. Investigation of the anti-allergic activity of azelastine on the immediate and late phase reactions to allergens and histamine using telethermography. Clinical and Experimental Allergy. 2000; 30:283-287.

- [57] Siebennaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheel volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009; 123:672-679.
- [58] Larbig M, Burtin B, Martin L, Stamm H, Luetting B, Hohlfeld JM, Krug N. Facial thermography is a sensitive tool to determine antihistaminic activity: comparison of levocetrizine and fexofenadine. British Journal of Clinical Pharmacology. 2006; 62:158-164.
- [59] Clark AT, Mangat JS, Tay SS, King Y, Monk CJ, White PA, Ewan PW. Facial thermography is a sensitive and specific method for assessing food challenge outcome. Allergy. 2007; 62:744-749.
- [60] Seppey M, Hensler C, Bruchem M, Savary M, Pecold A. Facial thermography during nasal provocation tests with histamine and allergen. Allergy. 1993; 48:314-318.
- [61] Kuznetsov AV. Optimization problem for bioheat equation. Heat and Mass Transfer. 2006; 33:537-543.
- [62] Gowrishankar TR, Stewart DA, Martin GT, Weaver JC. Transport lattice models of heat transport in skin with spatially heterogenous, temperaturedependent perfusion. Biomedical Engineering Online. 2004; 3:42-59.
- [63] Krestos K, Kasting GB. A geometrical model of dermal capillary clearance. Mathematical Biosciences. 2007; 208:430-453.
- [64] Scherer K, Grize L, Schindler C, Surber C, Bircher AJ. Reaction pattern to histamine and codeine in a human intra-dermal skin test model. Clinical and Experimental Allergy. 2000; 37:39-46.
- [65] Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperature in resting human forearm. Journal of Applied Physiology. 1948; 2:93-122.
- [66] Mattingly M, Roemer RB, Devasia S. Exact temperature tracking for hyperthermia a model – based approach. IEEE Transactions On Control Systems Technology. 2000; 8:979-992.
- [67] Reddy JN, Gartling DK. The Finite Element Method in Heat Transfer and Fluid Dynamics 2nd ed. CRC Press, New York, 2001.

- [68] Taton G, Rok T, Rokita E. Estimation of temperature distribution with the use of thermo-camera. Polish Journal of Medical Physics and Engineering. 2008; 14:45-59.
- [69] Shang D. Free Convection Film Flows and Heat Transfer. Springer, Berlin; 2006.
- [70] Kaczmarek M. Termografia w diagnostyce oparzeń. VI Krajowa konferencja Termografia i Termometria w Podczerwieni. Ustroń-Jaszowiec; 2004.
- [71] Incropera FP. Fundamentals of Heat and Mass Transfer. John Wiley & Sons, New York, 2006.
- [72] King MJ, Lockey RF. Allergen prick-puncture skin testing in the elderly. Drugs and Aging. 2003; 20:1011-1017.
- [73] King MJ, Tamulis T, Lockey RF. Prick puncture skin tests and serum specific IgE as predictors of nasal challenge response of dermatophagoides pteronyssinus in older adults. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2008; 101:12-17.
- [74] Tatoń G, Rok T, Rokita E. Temperature distribution assessment during radiofrequency ablation. International Federation for Medical and Biological Engineering Proceedings. 22:2672-2676; 2008.
- [75] Rokita E, Rok T, Tatoń G. Application of thermography for the assessment of allergen-induced skin reactions. Medical Physics. W druku.
- [76] Rokita E, Kulig J, Rok T, Tatoń G. Thermographic imaging in the assessment of radiofrequency ablation treatment adequacy. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering Seoul. Book of Abstracts 4456; 2006.
- [77] Rokita E, Rok T, Tatoń G. Use of thermography for evaluation of skin prick test results. X EFOMP Congress Pisa Book of Abstracts 38; 2007.
- [78] Tatoń G, Rok T, Rokita E. Temperature distribution assessment during radiofrequency ablation. 4th European Congress for Medical and Biomedical Engineering Antwerpia Belgia. Book of Abstracts 47; 2008.