

XVII Konferencja Naukowo-Techniczna

TKI2024

TECHNIKI KOMPUTEROWE W INŻYNIERII

15–18 października 2024

Modelowanie matematyczne połączonych efektów termicznych i chemicznych w tkance biologicznej podczas terapii fotodynamicznej

Maria Zadoń¹, Marek Jasiński¹

¹Katedra Mechaniki i Inżynierii Obliczeniowej, Politechnika Śląska
email: maria.zadon@polsl.pl, marek.jasinski@polsl.pl

STRESZCZENIE: Celem pracy jest analiza zjawisk fototermicznych i fotochemicznych zachodzących podczas terapii fotodynamicznej (PDT). W tego typu terapii, pod wpływem lasera, zachodzą reakcje związane z przekształceniem trypletowej formy tlenu w jego formę singletową, która jest cytotoksyczna dla tkanki nowotworowej. Wzrost temperatury wynikający z interakcji lasera z tkanką podczas PDT nie jest duży, jednak może prowadzić do zmian w perfuzji tkanki, które ostatecznie wpływają na dostarczanie tlenu do tkanki. Proponowany model wykorzystuje równanie dyfuzji optycznej, równanie przepływu biociepła w formule Pennesa i równania reakcji fotochemicznych dla PDT. Do symulacji wykorzystano kody własne oparte na odpowiednich wariantach metody różnic skończonych. Główne wyniki analizy pokazują wpływ temperatury na wartość współczynnika perfuzji oraz powiązanej z nim maksymalnej szybkości dostarczaniu tlenu, ostatecznie determinującej koncentrację tlenu trypletowego w obszarze nowotworu.

SŁOWA KLUCZOWE: terapia fotodynamiczna, przepływ biociepła, oddziaływanie lasera na tkankę, metoda różnic skończonych

1. Cel i zakres pracy

Jedną z podstawowych terapii przeciwnowotworowych jest terapia fotodynamiczna (PDT). Podczas zabiegu mikrocząsteczki fotouczulacza (S_0) w tkance biologicznej reagują z podstawową formą tlenu, formą trypletową (3O_2), powodując jej przejście do formy singletowej (1O_2). To właśnie ta ostatnia forma tlenu jest odpowiedzialna za wytworzenie efektu cytotoksycznego dla komórek nowotworowych. Czynnikiem wyzwalającym reakcje tlenu trypletowego i fotouczulacza jest światło, takie jak wiązka laserowa, której interakcja z tkanką biologiczną może również prowadzić do lokalnego wzrostu temperatury tkanki. Chociaż wzrost temperatury tkanki podczas leczenia PDT nie jest na ogół duży, może on jednak wpływać na parametry termofizyczne tkanki, takie jak współczynnik perfuzji, zmiana którego może wpływać na dostarczanie tlenu do leczonego obszaru [1].

Celem pracy jest analiza zjawisk numeryczna zjawisk zachodzących w tkance podczas PDT. Zadanie obejmuje etapy związane z modelowaniem pola temperatury tkanki wynikającego z oddziaływania wiązki lasera na tkankę oraz reakcji fotochemicznych w tkance. Proponowany model wykorzystuje równanie dyfuzji optycznej, równanie przepływu biociepła w formule Pennesa oraz równania reakcji dla PDT. Połączenie między modelami przepływu biociepła i PDT zostało uwzględnione przy użyciu odpowiednich zależności między współczynnikiem perfuzji, prędkością krwi w kapilarze oraz maksymalną szybkością dostarczania tlenu. Ponadto uwzględniono nieregularności tkanki nowotworowej wynikające z nieprawidłowego układu naczyń włosowatych.

2. Model matematyczny

Reakcje zachodzące podczas PDT są opisane przez układ sprzężonych równań różniczkowych związanych ze stężeniem tlenu trypletowego, tlenu singletowego i fotouczulacza [2,3]:

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

gdzie c_{3O_2} , c_{S_0} , c_{1O_2} [mol cm⁻³] to odpowiednio koncentracje tlenu trypletowego, fotouczulacza i tlenu singletowego, parametry β [mol cm⁻³], σ [cm³ mol⁻¹], ξ [cm² mW⁻¹ s⁻¹] i δ [mol cm⁻³] to parametry fotochemiczne charakteryzujące zabieg PDT, ściśle powiązane z rodzajem wykorzystywanego fotouczulacza, ψ_{sup} [mol cm⁻³ s⁻¹] to szybkość dostarczania tlenu, a $\psi_{sup,max}$ [mol cm⁻³ s⁻¹] to maksymalna szybkość dostarczania tlenu, natomiast ϕ [W m⁻²] to całkowite natężenie promieniowania wiązki lasera, będące sumą składowej rozproszonej i nierozproszonej. Część nierozproszonej jest opisana za pomocą prawa absorpcji Beera-Lamberta, podczas gdy oszacowanie części rozproszonej opiera się na równaniu dyfuzji optycznej.

Wartość maksymalnej szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$, jest obliczona na podstawie [2]:

$$\psi_{sup,max} = \frac{1200u_b R_c \left(R_c + \frac{a^2 + M_0^2}{2500 - M_0^2} \right)}{L_t (R_t + b)^2} \quad (2)$$

$$P_b = 100 \text{ mmHg: } a = 100, \quad b = 4.2$$

$$P_b = 50 \text{ mmHg: } a = 50, \quad b = -4.2$$

R_c [μm] to promień kapilary, R_t [μm] to cylinder tkanki wokół promienia kapilary, L_t [μm] to długość kapilary, podczas gdy u_b [cm s^{-1}] oznacza prędkość krwi w kapilarze, M_0 [$\text{mol cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$] to szybkość zużycia tlenu, a P_b [mmHg] to ciśnienie parcjalne $^3\text{O}_2$ w naczyniu krwionośnym. Wartość $P_b = 100$ [mmHg] jest typowa dla zdrowej tkanki, podczas gdy tkanka nowotworowa jest często niedotleniona, przyjmuje się więc, że $P_b = 50$ [mmHg] odnosi się do tego typu tkanki.

Połączenie między modelami przepływu biociepła i PDT wykorzystuje zmienny współczynnik perfuzji w [s^{-1}]. Oznacza to, że prędkość krwi w naczyniach włosowatych, odpowiedzialna za dostarczanie tlenu do tkanek, również musi być zmienna, co można zapisać następująco [4]:

$$w = \frac{\pi R_c^2 u_b}{\pi R_t^2 L_t} \rightarrow u_b = w L_t \frac{R_t^2}{R_c^2} \quad (3)$$

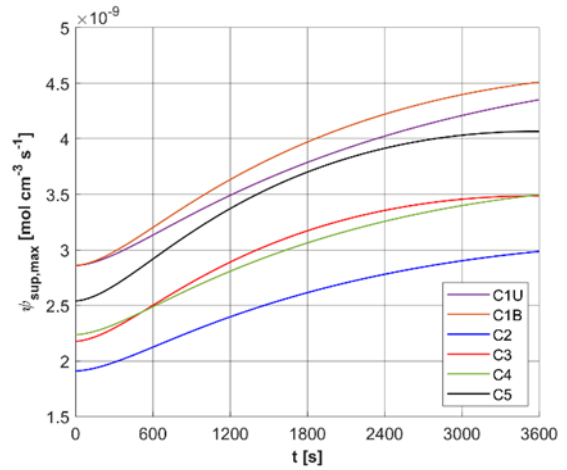
Należy dodać, że w pracy przyjęto, że współczynnik perfuzji w jest zależny od stopnia termicznego uszkodzenia tkanki, tj. pośrednio od temperatury (obliczonej na podstawie równania przepływu biociepła). Oznacza to, że podczas zabiegu PDT prędkość krwi u_b i maksymalna szybkość dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$, są zmienne.

3. Wyniki symulacji i ich analiza

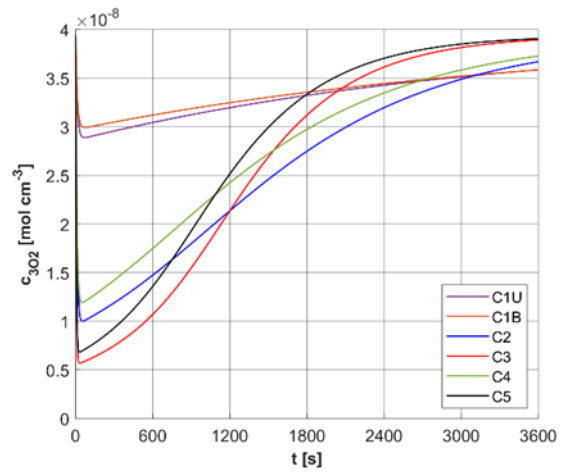
Symulacji dokonano dla obszaru 3D tkanki biologicznej, a wykorzystano w niej własne kody stworzone w środowisku Matlab 2023b oparte na odpowiednich wariantach metody różnic skończonych. W obszarze nowotworu losowo rozmieszczono pięć typów kapilar (oznaczonych jako C1-C5) różniących się wymiarami, mających odzwierciedlać nieregularny układ naczyń włosowatych. Obszary tkanki zdrowej i nowotworowej zostały też zróżnicowane poprzez wartości $c_{30,2init}$ oraz M_0 .

Przyjęte parametry impulsu lasera powodują wzrosty temperatury tkanki do około 40°C , co związane jest ze wzrostem współczynnika perfuzji w podczas całej symulacji. Wartość współczynnika perfuzji, poprzez równania (2) i (3), wpływa na przebiegi szybkości dostarczania tlenu $\psi_{sup,max}$ (rys. 1). Widoczny jest również wpływ typów kapilar na kształt poszczególnych przebiegów.

Na rysunku 2 przedstawiono z kolei przebiegi koncentracji tlenu trypletowego c_{302} . Charakterystyczną cechą, jest tu gwałtowny spadek koncentracji na początku symulacji, powiązany z największą początkową koncentracją fotouczulacza $c_{s0,init}$. Następnie koncentracja c_{302} rośnie, by pod koniec symulacji osiągnąć wartości zbliżone do początkowych.



Rys. 1. Przebiegi $\psi_{sup,max}$ dla wybranych kapilar



Rys. 2. Przebiegi c_{302} dla wybranych kapilar

4. Podsumowanie

Na podstawie przeprowadzonych symulacji można stwierdzić, że:

- 1) Nawet małe wzrosty temperatury tkanki prowadzą do wzrostu współczynnika perfuzji, który ostatecznie wpływa na szybkość dostarczania tlenu,
- 2) Reakcje fotochemiczne mają najbardziej gwałtowny przebieg na początku symulacji, przy wysokiej koncentracji fotouczulacza.

Badania są finansowane z projektu Politechniki Śląskiej, Wydziału Mechanicznego Technologicznego.

Literatura

- [1] ABDEL-KADER M.H., *Photodynamic therapy: from theory to application*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2016.
- [2] ZHU T.C., LIU B., PENJWEINI R., *Study of tissue oxygen supply rate in a macroscopic photodynamic therapy singlet oxygen model*, Journal of Biomedical Optics, 2015, 20(3), 038001.
- [3] JASIŃSKI M., ZADOŃ M., *Mathematical modeling of the phenomena that occur in a biological tissue containing a photosensitizer*, Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics, 2022, 21(4), 40–51.
- [4] MCGUIRE B.J., SECOMB T.W., *A theoretical model for oxygen transport in skeletal muscle under conditions of high oxygen demand*, Journal of Applied Physiology, 2001, 91(5), 2255–2265.