

## **CAP 1.**

### **INTRODUZIONE E ASPETTI MEDICI**

#### **§1. STORIA DELLA CRIOSURGERIA**

Già nel 2500 A.C. , gli Egiziani usavano il freddo per curare le ferite e le infiammazioni, e Lorrey, un chirurgo al servizio di Napoleone, aveva scoperto che migliorava le operazioni d'amputazione. Soltanto nel 1845 la criochirurgia divenne un trattamento chirurgico in grado di distruggere i tessuti indesiderati, quando James Arnott espose un tumore della pelle ad una soluzione salina parzialmente congelata alla temperatura di -22°C. L'impiego della criochirurgia nel trattamento di patologie a carico degli organi interni si è avuto nel 1961 quando Cooper e Lee presentarono il primo criostato per applicazioni mediche. Il criostato venne definito come una sonda raffreddante in cui un bagno raffreddante viene generato in seno alla sonda, nota oggi col nome di “criosonda” (cryoprobe). La prima criosonda venne impiegata nel 1967 da Lee allo scopo di trattare i tumori cerebrali e il morbo di Parkinson. Col passare degli anni la criochirurgia è stata sperimentata su una larga varietà di tumori e altri tessuti indesiderati. Viene impiegata addirittura nella rimozione dei tatuaggi. Ma il concetto di “criochirurgia minimamente invasiva” venne introdotto nella seconda metà degli anni 80 quando ad una grossa criosonda sene sostituirono molte piccole, le cosiddette “sonde multiple”. Questo miglioramento si ebbe in conseguenza dello sviluppo delle moderne tecniche di

“imaging” come Risonanza Magnetica (MRI) e ecografia. Nel 1993 il trattamento del cancro della prostata mediante criochirurgia fu la prima procedura minimamente invasiva a passare dallo stato sperimentale a quello di operazione di routine. La volontà di rendere la procedura chirurgica minimamente invasiva, ha creato un nuovo livello di difficoltà, in quanto bisognava avere la completa conoscenza della forma del tessuto in tre dimensioni, affinché si potesse preservare i tessuti adiacenti. Per superare questa difficoltà all’ inizio degli anni 90 venne introdotto un sistema che impiegava 5 o 6 criosonde raffreddate ad azoto. Grazie ai recenti progressi nella tecnologia del raffreddamento di Joule-Thomson il diametro della criosonda è stato notevolmente ridotto. Per ottenere un miglior controllo sulla procedura chirurgica, il numero di criosonde è stato ulteriormente incrementato passando da 6 a 12 o più che vengono applicate simultaneamente. Sebbene il raffreddamento per effetto Joule-Thomson abbia un potere refrigerante minore rispetto allo scambio di calore con l’ azoto liquido, il basso potere refrigerante è compensato dall’ incremento del numero di criosonde. Con l’aumento del numero di criosonde una nuova sfida si è presentata: come regolare il calore sottratto al tessuto da ciascuna sonda per ottenere la forma più efficiente della regione congelata, ossia quella forma che consente il congelamento del tessuto oncotico senza danneggiare il tessuto sano. Un buon esempio di un dispositivo che previene il congelamento per preservare i tessuti desiderati durante la criochirurgia della prostata è il riscaldatore uretrale (urethral warmer) che non è nient’altro che uno scambiatore controcorrente ad acqua infilato in un catetere standard [1],[2].

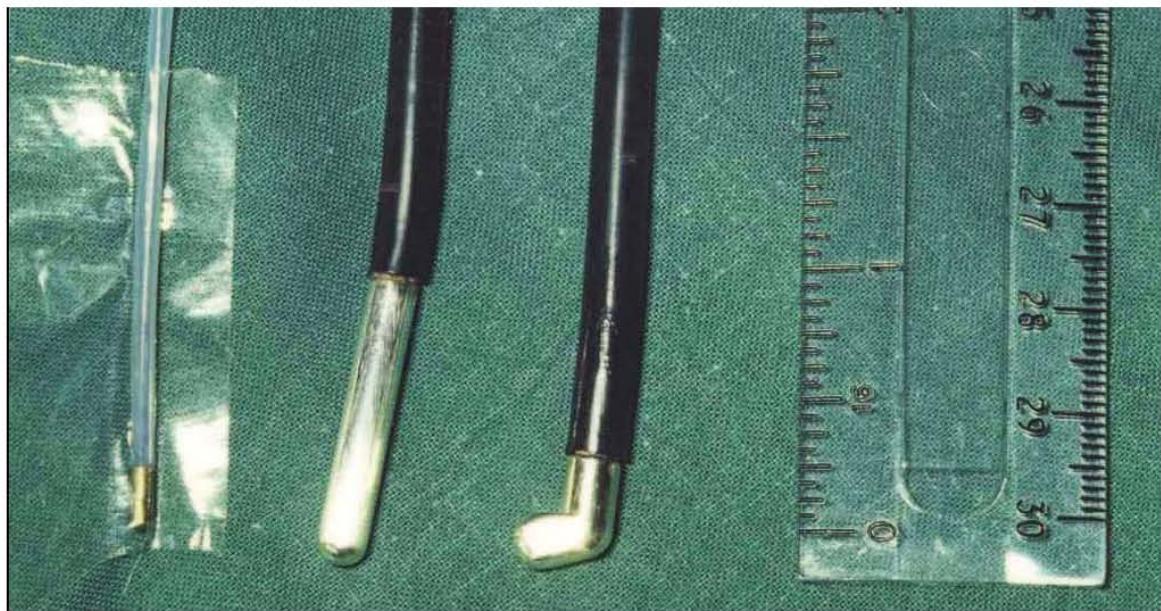
citotossica, ablazione da parte di ormoni e irradiazione. Anche nella terapia criochirurgia si osservano cellule in apoptosi; dopo il congelamento si osservano cellule apoptotiche nella periferia della lesione criogenica, in quanto in questa zona, la temperatura non è sufficientemente bassa da uccidere tutte le cellule. In periferia qualche cellula sopravvive e qualcun'altra muore. Altre ancora restano per qualche giorno in uno stato d'incertezza e dopo muoiono mostrando i segni dell'apoptosi. Esperimenti di cinetica hanno dimostrato che le cellule sono suscettibili ad entrare nello stato di apoptosi fino a otto ore dopo lo scongelamento. La risposta al congelamento varia dall'infiammazione alla distruzione in maniera dipendente dall'entità del congelamento. Un congelamento lieve provoca solo una risposta infiammatoria, il che può anche essere impiegato a livello terapeutico, un congelamento più marcato, provoca la distruzione delle cellule e dei tessuti, che è il primo requisito nel trattamento dei tumori, producendo lo stato di necrosi da coagulazione nel tessuto congelato nei giorni successivi allo scongelamento. Esiste qualche differenza nella sensibilità al freddo da parte dei differenti tipi di cellule, e questa è la base della cosiddetta *crioterapia selettiva*, il cui scopo è quello di distruggere certe cellule e di lasciarne intatte delle altre. La lesione criogenica è caratterizzata da una zona centrale costituita da tessuto necrotico di coagulazione, mentre la periferia in cui solo parte delle cellule andrà incontro alla morte. Questo cambiamento nel tessuto si sviluppa alcuni giorni dopo il congelamento. Subito dopo lo scongelamento il tessuto appare congestiato ed iperemico e in poco tempo diviene edematoso. La progressione della necrosi appare evidente dopo due giorni. Nella regione centrale che contornava la criosonda la morte cellulare è

uniforme, ma alla periferia nella regione in cui la temperatura risultava compresa tra 0 e -20°C, alcune cellule sopravvivono, altre muoiono, altre ancora sono sospese tra la vita e la morte. E' in questa zona che si osservano le cellule apoptotiche. Il processo di riparazione della ferita comincia in periferia nell'area in contatto coi tessuti "vivi". Le cellule infiammatorie si infiltrano negli interstizi e nuovi vasi sanguigni crescono nel tessuto danneggiato. In poche settimane (o mesi) il tessuto morto viene lentamente sostituito da fibroblasti che depositano nuovo collagene. Il risultato è la formazione di un'area contratta guarita [3].

### **§3. ASPETTI CLINICI**

C'è stato un crescente entusiasmo, quando la criochirurgia è stata applicata alla cura dei tumori. Questo è stato possibile quando sono stati introdotti nuovi apparecchi basati sull'utilizzo dell'azoto liquido o argon pressurizzato o ossido nitrico. L'azoto liquido è il più freddo dei liquidi criogenici ( $T_V = -195.8^\circ\text{C}$ ), ma non può essere usato in sonde che abbiano un diametro inferiore ai 3mm. L'argon ( $T_V = -185.7^\circ\text{C}$ , alla pressione di 0.1MPa) , pressurizzato per l'uso in un apparato funzionante secondo il principio di Joule-Thomson permette l'uso di aghi e sonde con un diametro non inferiore a 1.4mm, il che consente di utilizzarlo in applicazioni per cutanee e minimamente invasive. Pertanto questo gas, assieme all'ossido nitrico, che ha caratteristiche molto simili, è molto popolare nelle applicazioni criochirurgiche. Tuttavia più una sonda è piccola, più il suo potere congelante è

ridotto. Pertanto, le applicazioni che utilizzano argon e ossido nitrico richiedono la presenza di più sonde che verranno impiantate grazie a delle guide. Questa procedura è molto usata nella cura del cancro della prostata in cui bisogna stare attentissimi a non toccare le regioni vicine per non causare problemi di infertilità. In quel caso è bene avere tanti piccoli aghi che rendono il campo di temperatura più uniforme e una più bassa temperatura di ablazione nel tessuto bersaglio. Oltre al tumore vero e proprio bisogna congelare un certo spessore di cellule immediatamente vicine al tumore e nel caso della prostata tale spessore deve essere regolato in maniera precisa per non danneggiare i tessuti circostanti.



*Figura 1: probe ad azoto liquido*

L'efficacia della criochirurgia, non è legata solamente alle modalità di congelamento del tessuto, ma al ciclo congelamento-scongelamento. Vari studi hanno dimostrato che i migliori risultati si ottengono mediante un congelamento

molto rapido delle cellule tumorali raggiungendo la temperatura letale il più rapidamente possibile fino al margine di sicurezza che impedisca di danneggiare i tessuti sani, e in seguito provocare lo scongelamento del tessuto tumorale in maniera molto, molto lenta. Inoltre il ciclo congelamento-scongelamento deve essere ripetuto più volte.

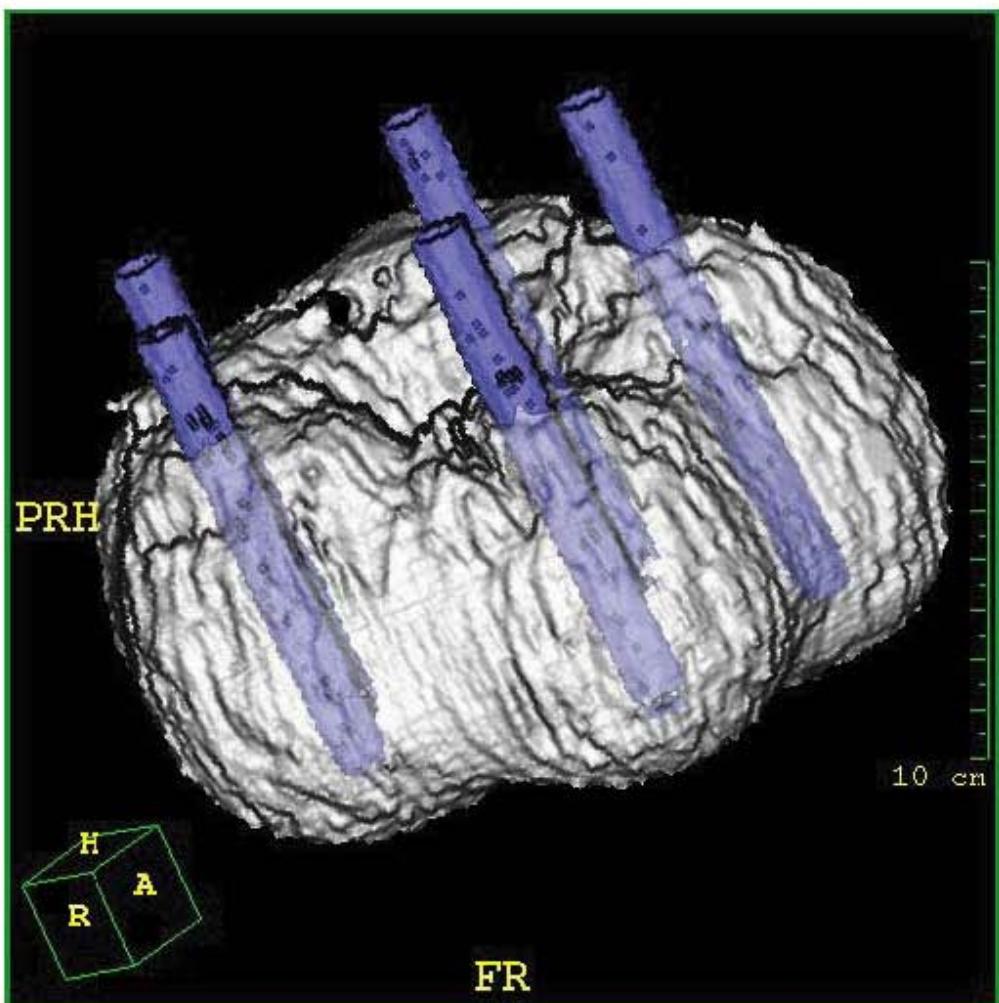


Figura 2: immagine TC di cryoprobe a gas funzionanti secondo il principio di Joule-Thomson. La figura evidenzia la formazione dei cristalli di ghiaccio dalla geometria irregolare e dal profilo rugoso attorno ad ogni probe,

Ogni parte della procedura può provocare danni al paziente: la durata del congelamento, la durata dello scongelamento, la temperatura raggiunta nel tessuto etc. inoltre bisogna tenere conto del fatto che il tessuto vicino alla sonda congela rapidamente, mentre lontano da essa lentamente, e il profilo di temperatura è molto irregolare. In ragione di questo, sarà opportuno analizzare le varie fasi in maniera più approfondita. La fase di congelamento, deve essere la più rapida possibile, perché soltanto un rapido congelamento consente la formazione di ghiaccio *intracellulare*, che è letale per la cellula stessa. Il ghiaccio intracelulare si forma in un largo range di temperature, a condizione che la velocità di congelamento sia almeno di 20-50°C/min. in cellule più strettamente impaccate anche delle velocità più basse inducono il congelamento. Inoltre la sonda criochirurgica deve presentare una temperatura iniziale più bassa possibile prima di essere introdotta nel tessuto. Tuttavia se la distanza tra il cavo e l'ago è molto piccola, la velocità di congelamento sarà ridotta, e pertanto in quel caso, la velocità di congelamento, non potrà essere considerata un fattore primario nel buon esito della tecnica. Affinché la criochirurgia abbia effetto, la temperatura letale deve essere raggiunta in tutte le cellule tumorali. La temperatura a cui si ha la morte cellulare, è compresa tra -5 e 50°C, tuttavia, per avere la certezza dell'efficacia della tecnica si fa in modo che la temperatura sia al limite inferiore e la temperatura che effettivamente si usa in clinica è compresa tra -40 e -50°C e deve essere raggiunta anche in un certo spesso, detto di sicurezza, al di fuori di esso. Tale range di temperatura garantisce la completa distruzione. Le cellule devono restare nello stato congelato per un tempo di almeno 5 minuti per garantire la formazione dei cristalli di ghiaccio e gli effetti di

ricristallizzazione. Tuttavia il tempo migliore di durata del congelamento non è stato ancora trovato. Il fattore più importante nel successo della tecnica criochirurgica, è stato identificato nella velocità di scongelamento. Affinché la tecnica abbia successo, lo scongelamento deve avvenire molto lentamente, meglio se avviene senza il supporto di elementi riscaldanti. La lunga durata dello scongelamento favorisce tutta una serie di eventi che distruggono la cellula: danni dovuti alla dissoluzione delle molecole, danni dovuti alle modifiche strutturali dei cristalli di ghiaccio durante lo scioglimento e stress ossidativi. Durante lo scongelamento infatti, i cristalli di ghiaccio modificano la loro struttura, e causano degli sforzi di taglio che distruggono la cellula. Con gli anni si è scoperto che l'efficacia della tecnica aumentava se il ciclo congelamento-scongelamento veniva ripetuto più volte. La ripetizione del ciclo produce un più rapido e esteso congelamento nel tessuto e la regione di cellule morte si allarga fino al bordo esterno della regione congelata, di modo che tutte le cellule nel volume congelato siano morte. Il primo ciclo di congelamento ha l'effetto di aumentare la conducibilità termica del tessuto, causata dalla distruzione cellulare, il secondo ciclo costringe il tessuto ad estendere quei cambiamenti fisico-chimici mediante il passaggio per la seconda volta attraverso le stesse condizioni di congelamento. Il secondo ciclo aumenta la necrosi del tessuto del 80% nel volume precedentemente congelato. La ripetizione del ciclo ha dato ottimi risultati nel trattamento del cancro della prostata perché alza a temperatura dell' isoterma critica passando da -40°C a -20°C. Anche l'intervallo di ripetizione dei due cicli ha un ruolo importante nello svolgimento della tecnica. Un'ulteriore vantaggio di un lungo tempo di

scongelamento, è che si ha la completa vasocostrizione dei vasi nella regione congelata lasciando il tessuto in uno stato ipotermico. La presenza di un'intervallo tra i due cicli lascia il tempo alla microcircolazione di arrestarsi completamente in modo da non portare più nutrimento al tessuto. Inoltre un intervallo consente la progressione degli stress ossidativi iniziati nella fase di scongelamento. Il processo di congelamento del tessuto deve essere monitorato con una o più tecniche. Montati sugli aghi del cryoprobe ci sono dei termosensori (ad esempio termocoppie) che si sono rivelati abbastanza accurati nel monitoraggio della terapia. Il loro ruolo è quello di evitare il raggiungimento della temperatura critica nelle zone pericolose. Oltre a questo vengono impiegate le più comuni tecniche di “imaging” nel monitoraggio della terapia, ad esempio l’ultrasonografia. L’ultrasonografia ci fornisce immagini in tempo reale del processo di congelamento e ha enormemente facilitato l’uso della criochirurgia nel trattamento di tumori viscerali come quelli di fegato, stomaco e prostata. Il più grande limite di questa tecnica però, consiste nel fatto che non può determinare la temperatura del tessuto congelato e inoltre non ci da immagini tridimensionali. La mancanza di tridimensionalità dell’ultrasonografia può essere superata impiegando tecniche come la CT e la MRI, ma anche queste tecniche hanno delle limitazioni. La CT non ci fornisce immagini in tempo reale; la MRI sembra essere la tecnica migliore quanto può fornire immagini in tempo reale, e utilizzando speciali algoritmi possiamo risalire al campo di temperatura dai campi elettromagnetici. Proprio perché è così difficile ottenere una superficie isoterma nell’area periferica, quella in cui l’apoptosi prevale, è utile abbinare alla tecnica chirurgica una terapia farmacologica in grado di promuovere l’apoptosi. Tale terapia

potrebbe essere effettuata mediante farmaci citotossici chemioterapici, irradiazione, promotori apoptotici o potenziatori immunologici, completerebbero la distruzione delle cellule nella lesione criogenica. Esperimenti suggeriscono che, quando la chemioterapia è data prima del congelamento, anche a temperature non troppo basse (-5°C,-25°C), il risultato è la completa apoptosi del tessuto. La scelta del farmaco citotossico è funzione del tipo di cancro riscontrato nel paziente, e non bisogna escludere la possibilità di applicare i farmaci *in situ*. La difficoltà rimane nella dose da fornire al paziente. Anologo problema si ha con l'irradiazione. Sebbene esperimenti *in vitro* abbiano dimostrato che le cellule congelate abbiano una maggiore sensibilità all'irraggiamento, non si sa nulla circa il tempo d'esposizione ottimale [3].

## **§4 APPLICAZIONI CUTANEE**

Fin ora abbiamo visto la criochirurgia applicata alla distruzione di cellule tumorali nei tessuti interni, ma va detto che questa rappresenta un'applicazione abbastanza recente e comunque non la principale di questa tecnica. L'uso più frequente che si fa di questa tecnica è nelle applicazioni cutanee, ossia nella distruzione di cellule tumorali, ma non solo, che interessano la pelle. Pertanto viene utilizzata per trattare il carcinoma delle cellule basali e squamose della pelle, traendo vantaggio dal fatto che: il trattamento è semplice, non lascia cheloidi, si possono trattare lesioni multiple in una sola visita, e un'enorme velocità di cicatrizzazione, divenendo

anche più apprezzata della terapia mediante radiazioni. Ci sono molti liquidi criogeni utilizzati nel trattamento dermatologico, come il biossido di carbonio, l'ossido nitrico, vari gas al freon, l'azoto liquido che bolle a -196°C, è il più efficace nel trattamento del cancro. Con questo fluido si possono raggiungere temperature di -25°C ÷ -30°C in 30-40s se viene applicata una quantità sufficiente mediante spray o probe. La formazione dei cristalli di ghiaccio causa la rottura e la morte delle cellule, ma un danno maggiore si ottiene durante lo scongelamento. Le cellule pigmentate sono le più sensibili alla distruzione e i cheratinociti quelli meno. Il tessuto connettivo è molto resistente al danno. Mentre capillari e arteriose sviluppano microemboli che contribuiscono alla distruzione del tessuto. I grandi vasi rimangono inerti garantendo in questo modo una rapida rivascolarizzazione e guarigione. All'inizio c'è un tessuto essudativo bagnato, seguito da un tessuto cicatriziale secco, dopo circa un mese e infine la nuova pelle pigmentata. L'uso della punta di cotone imbevuta di azzoto liquido è stato popolare nel trattamento delle lesioni benigne, tuttavia questo metodo è stato soppiantato dall'applicazione dell'azoto liquido mediante spray. Lo spray è facile da usare e con esso si possono trattare lesioni benigne, pre-maligne e maligne. Il continuo congelamento in un sito per un tempo superiore ai 30 secondi, quando si è formata una sfera di ghiaccio di adeguate dimensioni attorno al tessuto, può provoca una distruzione della matrice di collagene. Un leggero congelamento provoca la separazione dermo-epiteliale, che è molto utile nel trattamento di lesioni benigne. Le cellule più sensibili nell'epidermide vengono distrutte, mentre quelle presenti nel derma restano intatte. Complicazioni nel trattamento possono essere dovute all'ipo-pigmentazione ma

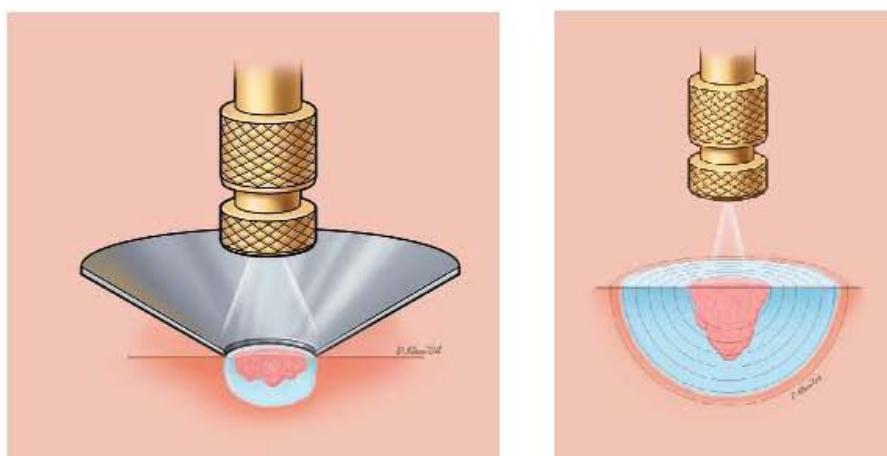
studi e l'esperienza clinica rilevano che la ripigmentazione si presenta dopo qualche mese perché i melanociti non danneggiati all'interno dei follicoli dei peli o a causa della migrazione dei melanociti lontano dal centro della lesione. Tuttavia la predicitività della ripigmentazione per ogni singolo paziente non è predicibile. I metodi in cui vi spruzza l'azoto liquido sulla lesione includono il *timed spot freeze* e il *direct spray technique* con cammino rotatoio o a spirale, e il *paintbrush method*.



Fig 3: diversi utilizzi dell'azzoto liquido

La *Timed spot freeze* permette il rilascio in maniera standard dell'azzoto liquido. L'uso di questa tecnica massimizza l'abilità di distruggere una lesione col minimo tasso di morbidità. Il tempo di congelamento viene regolato con variabili come lo spessore della pelle, vascularizzazione, tipo di lesione etc. La tecnica viene impiegata mediante una bomboletta spray che può contenere 300-500 mL di azzoto liquido. L'apertura dell'ugello è variabile e in questo modo si può regolare l'ampiezza del getto. Per le applicazioni standard l'ugello è posizionato ad 1-1.5 cm dalla superficie della pelle e punta al centro della lesione. Il grilletto dello spray è

depressurizzato, e lo spray viene spruzzato finché una palla di ghiaccio non ingloba la lesione fino ai margini desiderati. I margini dipendono dallo spessore della lesione e dal fatto che essa sia maligna o benigna. Per la maggior parte delle lesioni benigne, i margini si possono estendere tra 1-2mm, per quelle pre-maligne tra 2 e 3mm, mentre per quelle maligne richiedono un margine di 5mm per assicurare la rimozione del tessuto. L'ampiezza dei margini permette di assicurare all'interno delle lesioni, temperature di  $-50^{\circ}\text{C}$  ad una distanza di 4-5mm. Una volta che la sfera di ghiaccio ha riempito i margini specifici, lo spray deve essere mantenuto col grilletto della bomboletta per un determinato periodo di tempo che può variare da 5 a 30 secondi dall'istante iniziale. Se si richiede più di un ciclo congelamento-scongelamento, il completo scongelamento deve essere assicurato prima di cominciare il prossimo ciclo, all'incirca 2 o 3 minuti. La tecnica raggiunge temperature adeguate alla distruzione del tessuto in lesioni inferiori ai 2cm di diametro, per lesioni di dimensioni superiori bisognerà sovrapporre diversi trattamenti.



*Fig 4: (a) applicazione della tecnica spray mediante l'applicazione di un cono per dirigere l'azoto,  
(b) visualizzazione della formazione della sfera di ghiaccio all'interno del tessuto*

Variazioni della *Timed spot* includono l'applicazione rotatoria o a spirale, e il metodo *paintbrush*. Queste tecniche possono essere utilizzate per il trattamento di lesioni benigne più grandi non sono ancora standardizzate e quindi non possono assicurare una corretta temperatura per la distruzione del tessuto. Mentre la tecnica spray può essere utilizzata per la maggior parte delle lesioni facilmente accessibili dall'esterno, un cryoprobe attaccato alla bomboletta spray di azoto può fornire una maggior versatilità. In funzione della posizione e del tipo della lesione. Sono disponibili vari tipi e varie grandezze di cryoprobe. In genere si usa un interfaccia gelatinosa tra la pelle e il cryoprobe. I cryoprobes si usano in genere nel trattamento di piccole lesioni a carico del volto, (come per esempio negli occhi) dove la diffusione dello spray deve essere evitata. Sono utili anche nel trattamento delle lesioni vascolari, dove la pressione del probe può essere utilizzata per rimuovere il sangue dal tessuto [4].

La re-distribuzione di soluto aumenta quando c'è mescolamento nel liquido (Fig12). C'è una piccola o quasi nulla segregazione davanti al bordo dei dendriti perché la principale partizione è data dal soluto intrappolato tra le braccia laterali dei dendriti. La scala di questa segregazione può essere ridotta incrementando la velocità di solidificazione perché lo spazio tra le braccia dei dendriti diminuisce. Una spiegazione approssimativa di questo fenomeno sta nel fatto che un grande sottoraffreddamento permette la creazione di una superficie maggiore e quindi un minore spazio tra i dendriti [5].

## **§2 SOLUZIONI NOTE**

Acqua si trova inizialmente alla temperatura uniforme di  $37^{\circ}\text{C}$  più alta della temperatura di solidificazione ( $T_0 = 0^{\circ}\text{C}$ ). Il liquido sia confinato in uno spazio semi-infinito con  $x > 0$ . al tempo  $t=0$  la temperatura sulla parete  $x=0$  si trova ad una temperatura  $T_{\text{probe}}$  inferiore alla temperatura di solidificazione  $T_0$  e viene mantenuta questa temperatura per tutti gli istanti di tempo  $t > 0$ . Il risultato è che il processo di solidificazione comincia sulla faccia  $x=0$  e l'interfaccia solido liquido si muove lungo le  $x > 0$ . questo è un problema bifase perché le temperature sono incognite sia nella fase liquida che in quella solida. Nell'analisi che segue determineremo i campi di temperatura sia per la fase liquida che della fase solida e determineremo la posizione del fronte di ghiaccio. La soluzione di questo problema è conosciuta come Soluzione di Neumann. Prenderemo in considerazione il

↑  
abbiamo visto la soluzione  
di Stefan

problema sia con una geometria cilindrica che piana. I dati del problema sono i seguenti:

$$\begin{aligned}
 \rho_l &= 998.2 \text{ kg/m}^3 \\
 c_{pl} &= 4182 \text{ J/kg * K} \\
 k_l &= 0.6 \text{ W/m * K} \\
 \alpha_l &= kl/(rhol * cpl) m^2/s \\
 \rho_s &= 916.2 \text{ kg/m}^3 \\
 c_{ps} &= 2000 \text{ J/kg * K} \\
 k_s &= 2.23 \text{ W/m * K} \\
 \alpha_s &= kg/(rhog * cpg) m^2/s \\
 L_h &= 335000 \text{ J/kg}
 \end{aligned}$$

### Problema piano

La formulazione matematica di questo problema per la fase solida è data da

$$\alpha_s \frac{\partial^2 T_s}{\partial x^2} = \frac{\partial T_s}{\partial t} \quad \{0 \leq x \leq s(t); t > 0\} \quad (20)$$

$$T_l(x, t) = T_{probe}; \{x > 0, t = 0\} \quad (21)$$

Per la fase liquida

$$\alpha_l \frac{\partial^2 T_l}{\partial x^2} = \frac{\partial T_l}{\partial t} \quad \{s(t) \leq x < +\infty; t > 0\} \quad (22)$$

$$\lim_{x \rightarrow \infty} T_l(x, t) = T_{blood}; t > 0 \quad (23)$$

Le condizioni di accoppiamento all'interfaccia  $x = s(t)$  sono

$$T_s(x, t) = T_l(x, t) = T_m; \{x = s(t), t > 0\} \quad (24)$$

$$k_s \left. \frac{\partial T_s}{\partial x} \right|_{x=s(t)} - k_l \left. \frac{\partial T_l}{\partial x} \right|_{x=s(t)} = \rho_s L_h \frac{ds}{dt}; t > 0 \quad (25)$$

Non è necessario sapere queste equazioni!

(Potrebbe essere una domanda da orale sul problema di Stefan o Neumann)

In questo caso stiamo solo valutando come è stata trovata la soluzione a questo problema, simile a quello che abbiamo utilizzato noi.

Poiché il problema riguarda la propagazione del calore in un corpo semi-infinito, le soluzioni trovate saranno delle combinazioni lineari di costanti ed error function. Si ricordi che la funzione di Green per il problema piano è la seguente

$$G_p(x, t | x', \tau) = \frac{1}{2\sqrt{\pi\alpha(t-\tau)}} e^{-\frac{(x-x')^2}{4\alpha(t-\tau)}} \quad (26)$$

Si ricordi inoltre che l'error function è espressa dalla seguente equazione:

$$\operatorname{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{\alpha t}}\right) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{\frac{x}{2\sqrt{\alpha t}}} e^{-\zeta^2} d\zeta \quad (27)$$

Ipotizziamo che le soluzioni abbiano i seguenti andamenti

$$T_s(x, t) = T_{probe} + A \operatorname{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{\alpha_s t}}\right) \quad (28)$$

Per la fase solida

$$T_l(x, t) = T_{blood} + B \left( \operatorname{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{\alpha_l t}}\right) - 1 \right) \quad (29)$$

Per la fase liquida.

Con tali scelte le condizioni al contorno e le condizioni iniziali sono soddisfatte, ora restano da determinare i coefficienti A e B. Posto

$$\lambda = \frac{s(t)}{2\sqrt{\alpha_s t}} \quad (30)$$

imponiamo le condizioni all'interfaccia

$$T_{probe} + A \operatorname{erf}(\lambda) = T_{blood} + B \left( \operatorname{erf}\left(\lambda \sqrt{\frac{\alpha_s}{\alpha_l}}\right) - 1 \right) \quad (31)$$

Si noti che per definizione i coefficienti dell'integrale generale di un'equazione differenziale devono essere costanti, e poiché la temperatura di solidificazione è

sempre la stessa questo implica che anche il coefficiente  $\lambda$  è costante e non varia nel tempo. Ma questo a sua volta implica che:

$$s(t) = 2\lambda\sqrt{\alpha_s t} \quad (32)$$

Il fronte di ghiaccio si sosta in maniera proporzionale alla radice quadrata del tempo mediante una costante di proporzionalità che dipende dalle caratteristiche del materiale. Per quanto riguarda i coefficienti A e B si ricava

$$A = \frac{[T_m - T_{probe}]}{\operatorname{erf}(\lambda)} \quad (33)$$

$$B = \frac{[T_m - T_{blood}]}{\left[ \operatorname{erf}\left(\sqrt{\frac{\alpha_s}{\alpha_l}}\lambda\right) - 1 \right]} \quad (34)$$

Adesso sfruttando la seconda condizione d'interfaccia possiamo trovare l'incognita  $\lambda$

$$k_s \frac{[T_m - T_{probe}]}{\operatorname{erf}(\lambda)} e^{-\lambda^2} + k_l \sqrt{\frac{\alpha_s}{\alpha_l}} \frac{[T_m - T_{blood}]}{\left[ \operatorname{erf}\left(\sqrt{\frac{\alpha_s}{\alpha_l}}\lambda\right) - 1 \right]} e^{-\frac{\alpha_s}{\alpha_l}\lambda^2} = 2\sqrt{\pi} \rho_s L_h \alpha_s \lambda \quad (35)$$

Il valore di  $\lambda$  resta tuttavia incognito, perché l'equazione che si ottiene è fortemente non lineare. Pertanto per poter ottenere la soluzione implementeremo un metodo iterativo, ad esempio il metodo

di Gauss-Newton. Poniamo:

$$g(\lambda) = 2\sqrt{\pi} \rho_s L_h \alpha_s \lambda - k_s \frac{[T_m - T_{probe}]}{\operatorname{erf}(\lambda)} e^{-\lambda^2} - k_l \sqrt{\frac{\alpha_s}{\alpha_l}} \frac{[T_m - T_{blood}]}{\left[ \operatorname{erf}\left(\sqrt{\frac{\alpha_s}{\alpha_l}}\lambda\right) - 1 \right]} e^{-\frac{\alpha_s}{\alpha_l}\lambda^2} = 0 \quad (36)$$

Ora poiché

$$g(\lambda_{i+1}) = g(\lambda_i) + \left. \frac{\partial g}{\partial \lambda} \right|_{\lambda_i} (\lambda_{i+1} - \lambda_i) + o(\|\lambda_{i+1} - \lambda_i\|) \quad (37)$$

Imponendo

$$g(\lambda_{i+1}) = 0; o(\|\lambda_{i+1} - \lambda_i\|) = 0 \quad (38)$$

otteniamo

$$\lambda_{i+1} = \lambda_i - \left( \left. \frac{\partial g}{\partial \lambda} \right|_{\lambda_i} \right)^{-1} g(\lambda_i) \quad (39)$$

$$\begin{aligned} \left. \frac{\partial g}{\partial \lambda} \right|_{\lambda_i} &= 2\sqrt{\pi} \rho_s L_h \alpha_s - k_s \frac{[T_m - T_{probe}]}{(erf(\lambda_i))^2} \frac{e^{-2\lambda_i^2}}{\sqrt{\pi}} - k_l \frac{\alpha_s}{\alpha_l} \frac{[T_m - T_{blood}]}{\left[ erf\left(\sqrt{\frac{\alpha_s}{\alpha_l}}\lambda_i\right) - 1 \right]^2} \frac{e^{-2\frac{\alpha_s}{\alpha_l}\lambda_i^2}}{\sqrt{\pi}} + \\ &+ 2\lambda_i k_s \frac{[T_m - T_{probe}]}{erf(\lambda_i)} e^{-\lambda_i^2} + 2\lambda_i k_l \sqrt{\frac{\alpha_s}{\alpha_l}} \frac{[T_m - T_{blood}]}{\left[ erf\left(\sqrt{\frac{\alpha_s}{\alpha_l}}\lambda_i\right) - 1 \right]} e^{-\frac{\alpha_s}{\alpha_l}\lambda_i^2} \end{aligned}$$

(39)

Dal metodo iterativo ricaviamo per  $\lambda$  il seguente valore:  $\lambda = 0.4355$  g=1.1369e-013

[6].

Con il metodo analitico si trovano questi profili di temperatura.

Supposto che la sonda fosse a  $-100^{\circ}\text{C}$  e la temperatura di fusione  $0^{\circ}\text{C}$ .

Si vede come all'aumentare del tempo il profilo che era uno scalino fino a  $37^{\circ}\text{C}$  e poi orizzontale si ottiene una funzione errore con un asintoto molto alto che rappresenta l'andamento della temperatura nella zona congelata. Mentre si vede meglio nella zona liquida.

Si vede come nel punto di congelamento a  $0^{\circ}\text{C}$  c'è una discontinuità della tangente dovuta proprio alla condizione al contorno dove i  $k$  non sono uguali e la loro differenza è legata al calore latente.

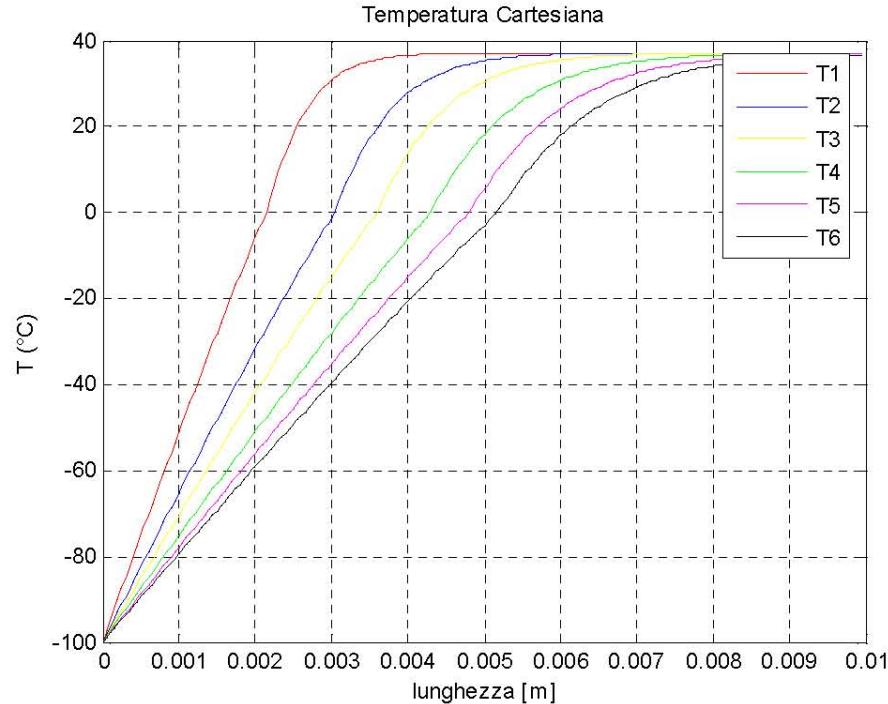


Fig13: campo di temperature cartesiane

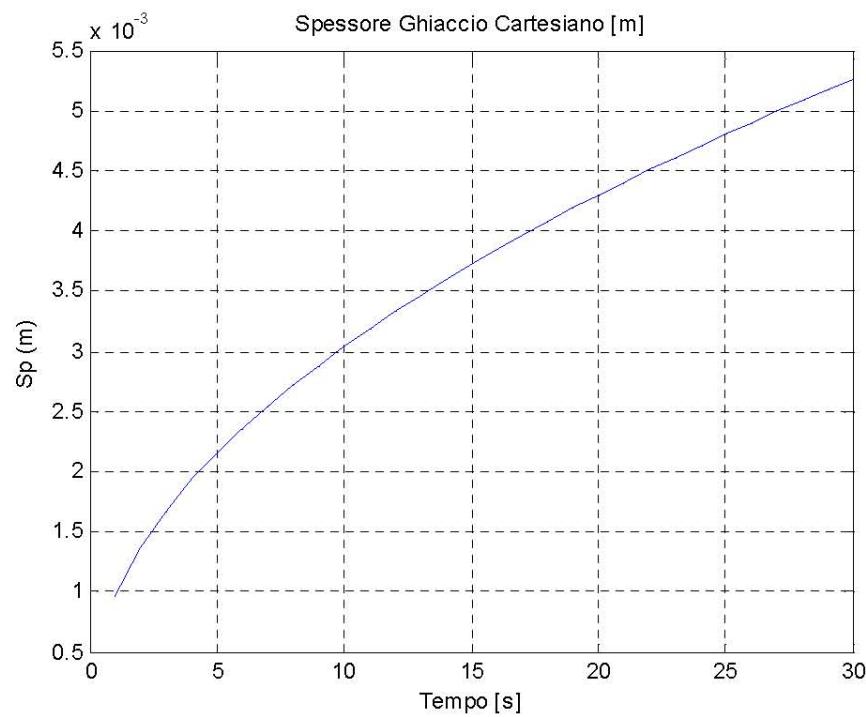


Fig14: Spessore del ghiaccio nel tempo

Lo stesso problema viene anche descritto in coordinate cilindriche nel caso in cui la criosonda fosse una sonda cilindrica.  
Questo solo per sapere (non per l'esame).

### Problema in coordinate cilindriche

Una sonda del tipo “line heat source” è posizionata all’ascissa  $x=0$  di un sistema di riferimento di coordinate cilindriche. La potenza erogata per unità di lunghezza è  $Q$ .  
Le equazioni che governano il fenomeno sono:

$$\alpha_s \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial T_s}{\partial r} \right) = \frac{\partial T_s}{\partial t} \quad \{0 \leq r \leq s(t), t > 0\} \quad (40)$$

$$\lim_{r \rightarrow 0} 2\pi r k_s \frac{\partial T_s}{\partial r} = Q \quad (41)$$

Per la fase solida

$$\alpha_l \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial T_l}{\partial r} \right) = \frac{\partial T_l}{\partial t} \quad \{s(t) \leq r \leq +\infty; t > 0\} \quad (42)$$

$$\lim_{r \rightarrow +\infty} T_l = T_{blood}; t > 0 \quad \text{e} \quad T_l = T_{blood}; t = 0 \quad (43)$$

Per la fase liquida

Le condizioni di accoppiamento all’interfaccia sono:

$$T_s(r, t) = T_l(r, t) = T_m; \quad \{r = s(t), t > 0\} \quad (44)$$

$$k_s \frac{\partial T_s}{\partial r} \Big|_{r=s(t)} - k_l \frac{\partial T_l}{\partial r} \Big|_{r=s(t)} = \rho_s L_h \frac{ds}{dt}; \quad t > 0 \quad (45)$$

Poiché il problema riguarda la propagazione del calore in un corpo semi-infinito, le soluzioni trovate saranno delle combinazioni lineari di costanti e della funzione esponenziale integrale. Si ricordi che l’esponenziale integrale è espressa dalla seguente equazione:

$$Ei\left(-\frac{r^2}{4\alpha t}\right) = - \int_{\frac{r^2}{4\alpha t}}^{+\infty} \frac{e^{-u}}{u} du \quad (46)$$

Ipotizziamo che le soluzioni abbiano i seguenti andamenti

$$T_s(r,t) = A - BEi\left(-\frac{r^2}{4\alpha_s t}\right) \quad (47)$$

Per la fase solida

$$T_l(x,t) = T_{blood} - CEi\left(-\frac{r^2}{4\alpha_l t}\right) \quad (48)$$

Per la fase liquida.

Si noti che valgono le seguenti eguaglianze:

$$\frac{\partial T_s(r,t)}{\partial r} = -\frac{2B}{r} e^{-\frac{r^2}{4\alpha_s t}} \quad (49)$$

$$\frac{\partial T_l(r,t)}{\partial r} = -\frac{2C}{r} e^{-\frac{r^2}{4\alpha_l t}} \quad (50)$$

Da cui si ottiene

$$B = -\frac{Q}{4\pi k_s} \quad (51)$$

Imponiamo adesso le condizioni all'interfaccia

$$T_m = A + \frac{Q}{4\pi k_s} Ei\left(-\frac{s(t)^2}{4\alpha_s t}\right) = T_{blood} - CEi\left(-\frac{s(t)^2}{4\alpha_l t}\right) \quad (52)$$

Per quanto osservato in precedenza otteniamo:

$$\lambda = \frac{s(t)}{2\sqrt{\alpha_s t}} \quad (53)$$

$$s(t) = 2\lambda\sqrt{\alpha_s t} \quad (54)$$

Otteniamo:

$$A = T_m - \frac{Q}{4\pi k_s} Ei(-\lambda^2) \quad (55)$$

$$C = \frac{T_{blood} - T_m}{Ei\left(-\lambda^2 \frac{\alpha_s}{\alpha_l}\right)} \quad (56)$$

Pertanto otteniamo infine dalle seguenti espressioni i valori delle funzioni cercate:

$$T_s(r, t) = T_m - \frac{Q}{4\pi k_s} \left( Ei\left(-\lambda^2\right) - Ei\left(-\frac{r^2}{4\alpha_s t}\right) \right) \quad (57)$$

$$T_l(x, t) = T_{blood} - \frac{T_{blood} - T_m}{Ei\left(-\lambda^2 \frac{\alpha_s}{\alpha_l}\right)} Ei\left(-\frac{r^2}{4\alpha_l t}\right) \quad (58)$$

Il valore di  $\lambda$  resta tuttavia incognito, perché l'equazione che si ottiene è fortemente non lineare. Pertanto per poter ottenere la soluzione implementeremo un metodo iterativo, ad esempio il metodo

di Gauss-Newton. Poniamo:

$$g(\lambda) = \rho_s L_h \alpha_s \lambda^2 - \frac{Q}{4\pi} e^{-\lambda^2} - k_l \frac{(T_{blood} - T_m)}{Ei\left(-\lambda^2 \frac{\alpha_s}{\alpha_l}\right)} e^{-\lambda^2 \frac{\alpha_s}{\alpha_l}} = 0 \quad (59)$$

Ora poiché

$$g(\lambda_{i+1}) = g(\lambda_i) + \left. \frac{\partial g}{\partial \lambda} \right|_{\lambda_i} (\lambda_{i+1} - \lambda_i) + o(\|\lambda_{i+1} - \lambda_i\|) \quad (60)$$

Imponendo

$$g(\lambda_{i+1}) = 0; o(\|\lambda_{i+1} - \lambda_i\|) = 0 \quad (61)$$

otteniamo

$$\lambda_{i+1} = \lambda_i - \left( \left. \frac{\partial g}{\partial \lambda} \right|_{\lambda_i} \right)^{-1} g(\lambda_i) \quad (62)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial g}{\partial \lambda} &= 2\rho_s L_h \alpha_s \lambda + 2\lambda \frac{Q}{4\pi} e^{-\lambda^2} + 2\lambda \frac{\alpha_s}{\alpha_l} k_l \frac{(T_{blood} - T_m)}{Ei\left(-\lambda^2 \frac{\alpha_s}{\alpha_l}\right)} e^{-\lambda^2 \frac{\alpha_s}{\alpha_l}} + \\ &- 2 \frac{k_l}{\lambda} \frac{(T_{blood} - T_m)}{\left(Ei\left(-\lambda^2 \frac{\alpha_s}{\alpha_l}\right)\right)^2} e^{-2\lambda^2 \frac{\alpha_s}{\alpha_l}} \end{aligned} \quad (63)$$

Da cui si ricava:  $\lambda = -j0.16843$ , dove  $j$  è l'unità immaginaria.  $g = -3.908e-014$

Da questa equazione si ricava che per un calore totale scambiato  $Q=450W/m$  per un tempo di 30 sec

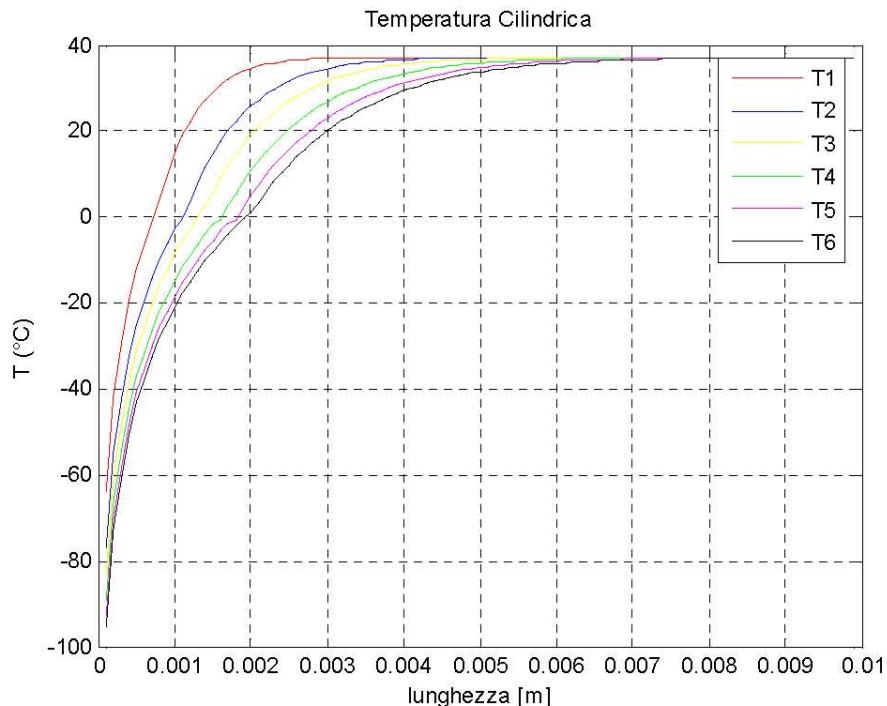


Fig15: Campo di temperature cilindriche

Non è possibile effettuare un confronto diretto tra le due condizioni perché le condizioni al contorno sono estremamente differenti. Si è cercato di trovare i valori di temperatura imposta e flusso termico imposto che rendessero più simili i risultati.

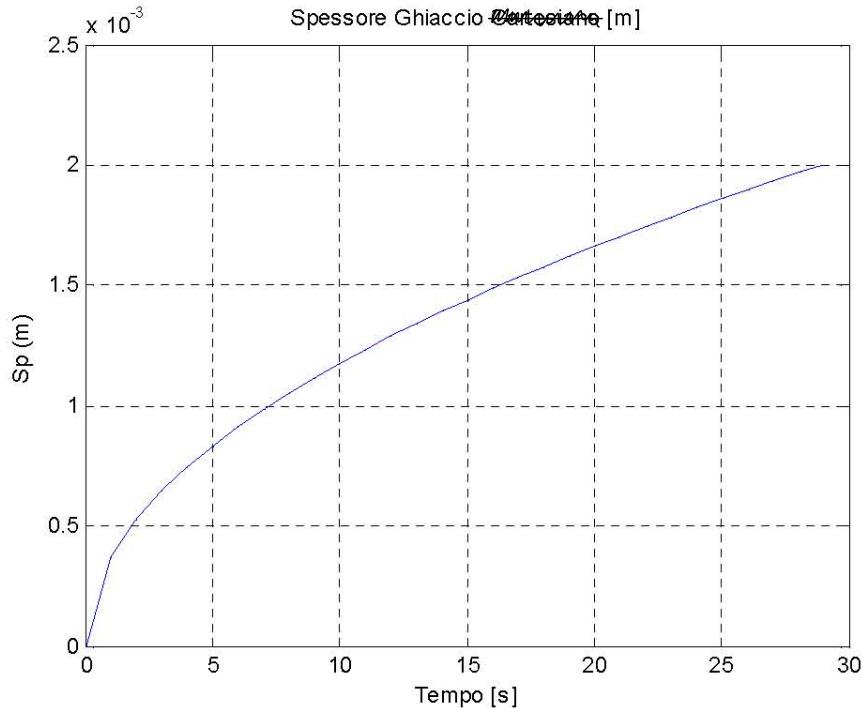


Fig16: spessore del ghiaccio coordinate cilindriche

Alla luce di questo si può affermare che per la geometria cilindrica il fronte di ghiaccio si propaga più lentamente che in quella piana, la velocità è circa la metà [6].

### §3 “MUSHY REGION”

La ““mushy region”” è una mistura di elementi solidi e liquidi che coesistono in equilibrio termodinamico e che tipicamente prende la forma di una matrice porosa di una fase solida immersa in una fase liquida. La “mushy region” si forma in una grande varietà di metalli tra cui ferro, acciai al carbonio, leghe rame-zinco 

 solo per sapere  
che esiste

## CAP 4.

### CRYOPROBES

*CRIOSONDE*

#### §1 PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO

Come abbiamo precedentemente detto, esistono molti tipi di cryoprobe a seconda dei principi di funzionamento e delle applicazioni per cui vengono progettati. Il primo cryoprobe fu introdotto da Cooper nella pratica clinica, e l'effetto congelante era dato dal cambiamento di fase dell'azoto liquido, che passava allo stato gassoso. Un altro tipo di apparato, più moderno, si basava sull'effetto Joule-Thomson, in cui l'effetto congelante si otteneva facendo passare un gas ad alta pressione attraverso un piccolo orifizio. L'espansione del gas, che poteva essere ossido nitrico, diossido di carbonio e argon, provocava il raffreddamento del probe per effetto Joule-Thomson. Il vantaggio di un sistema Joule-Thomson consiste in una veloce risposta nel tempo, ma la sua capacità di raffreddamento è modesta. Un altro apparato si può ottenere utilizzando l'effetto Peltier, il cosiddetto "raffreddamento termo-elettrico". Il metodo termo-elettrico raffredda a causa del passaggio di una corrente continua in una giunzione costituita da due materiali differenti saldati alle estremità. A seconda del verso della corrente si ha una cessione o una sottrazione di calore. Tuttavia l'efficienza termica di questo tipo di apparato è davvero modesta. Per il trattamento del cancro viene impiegato l'azoto liquido in quanto ha il maggiore potere raffreddante, mentre liquidi con un potere minore possono essere impiegati

nel trattamento di varie patologie infiammatorie. In questo paragrafo illustreremo brevemente il principio di funzionamento di un cryoprobe ad azoto liquido, un vecchio modello molto più grande di quelli in circolazione, e quindi molto invasivo. Il cryoprobe in questione funziona utilizzando un ciclo di congelamento di tipo Linde.

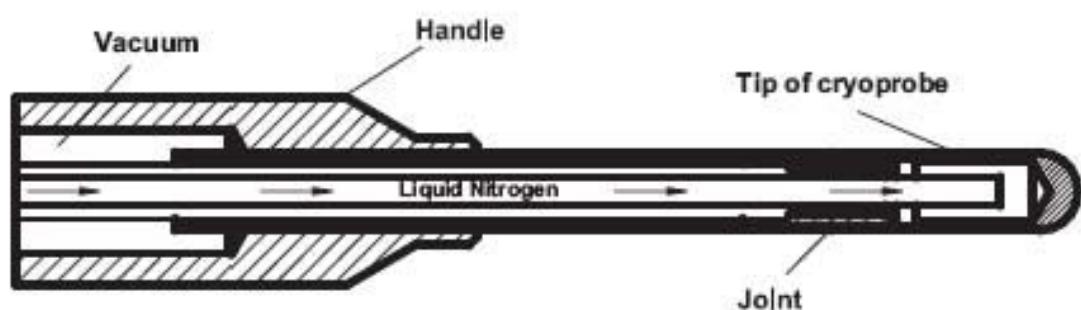


Figura 30: cryoprobe ad azoto liquido

Il probe consiste di tre tubi concentrici di acciaio inox. Dopo l'attivazione, l'azoto fluisce da una camera pressurizzata nel condotto centrale verso l'ago emisferico del probe. Alla fine del tubo interno sono praticati dei fori circolari di diametro molto piccolo (inferiore a 0.3mm) per permettere all'azoto liquido di arrivare alla punta del probe rivestita da un manicotto di rame, che ha lo scopo di *incrementare* lo scambio termico. L'anello formato tra il tubo più interno e quello centrale, permette all'azoto, passato allo stato di vapore a seguito dello scambio termico, di tornare verso l'ambiente esterno. Il tubo più esterno viene evacuato per mezzo di una pompa a vuoto che ha lo scopo di fornire l'isolamento termico attraverso le pareti del probe. Il diametro di un probe di questo tipo si aggira attorno ai 5mm, cioè all'incirca il diametro di una matita. Da questo possiamo avere l'idea di quanto

possa essere invasivo un oggetto di questo tipo se pensiamo di infilare una “matita” ad esempio nell’addome. La temperatura del fluido viene regolata in base alla velocità del flusso, pertanto la regolazione della temperatura viene effettuata regolando la portata di fluido. Oltre al probe bisogna tener conto delle termocoppie infilate all’interno del paziente per effettuare il monitoraggio della temperatura. La sfera di ghiaccio che si vuole ottenere da un probe che ha un’area di  $\pi \cdot 2.5\text{mm} \cdot 2.5\text{mm}$  è di circa  $30\text{mm} \cdot 25\text{mm}$ , ossia circa 75 volte superiore [11]. Un nuovo tipo di cryoprobe del tipo ad azoto liquido, è stato sviluppato per combattere la nevralgia del trigemino, e può essere ragionevolmente impiegato in tutte quelle applicazioni in cui si voglia controllare il dolore. Questo cryoprobe ha un diametro di 2,7 mm ed è pensato per evitare le dissezioni del tessuto. Il sistema usa azoto liquido attraverso uno spray alla pressione di 0,4mPa. Un sistema di controllo consente un aggiustamento del tempo di raffreddamento. Le seguenti caratteristiche del cryoprobe vengono misurate con termosensori: la temperatura della punta, velocità di congelamento, intervallo di tempo di congelamento e massimo diametro della sfera di ghiaccio che circonda il probe. I seguenti dati criobiologici e criofisici vengono registrati: temperature inferiori a -158°C alla punta in acqua, range di temperatura compreso tra -40°C e -120°C raggiunto al nadir dopo 60s; velocità di crescita di 100K/min; e in acqua la sfera di ghiaccio raggiunge il diametro di un centimetro nella gelatina di 4-5mm. Questo intervento ha dato buoni risultati, il dolore si riduceva in 5 giorni e spariva del tutto tra 10-14 giorni. Inoltre l’intervento è semplice e di breve durata e non causa stress al paziente. Si osserva una perdita di

sensibilità per 3-4 mesi e il dolore può tornare dopo 6, questo però dipende dalla temperatura che si è raggiunta durante l'operazione.

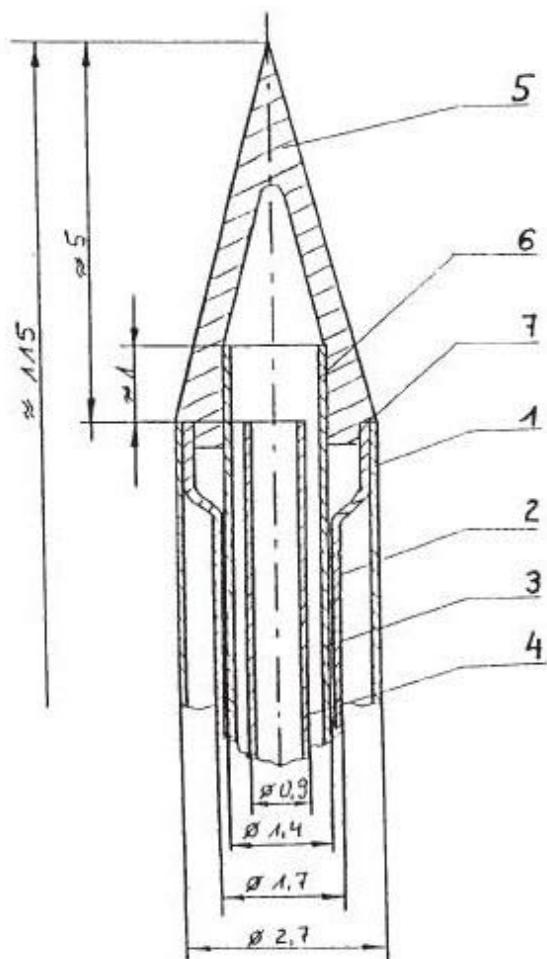
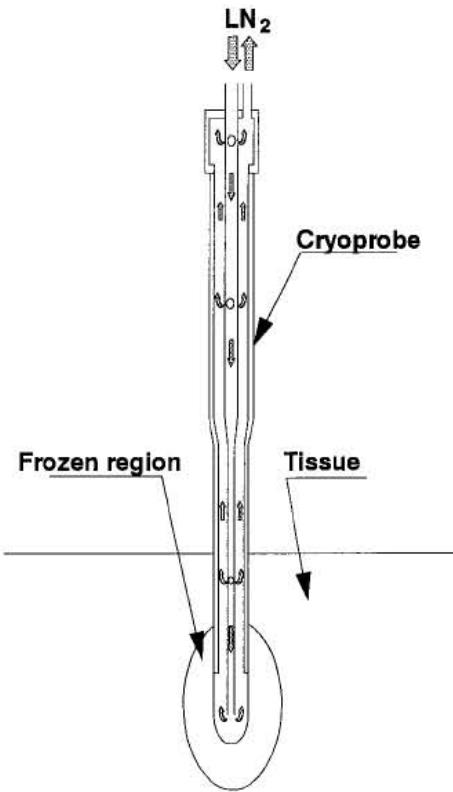
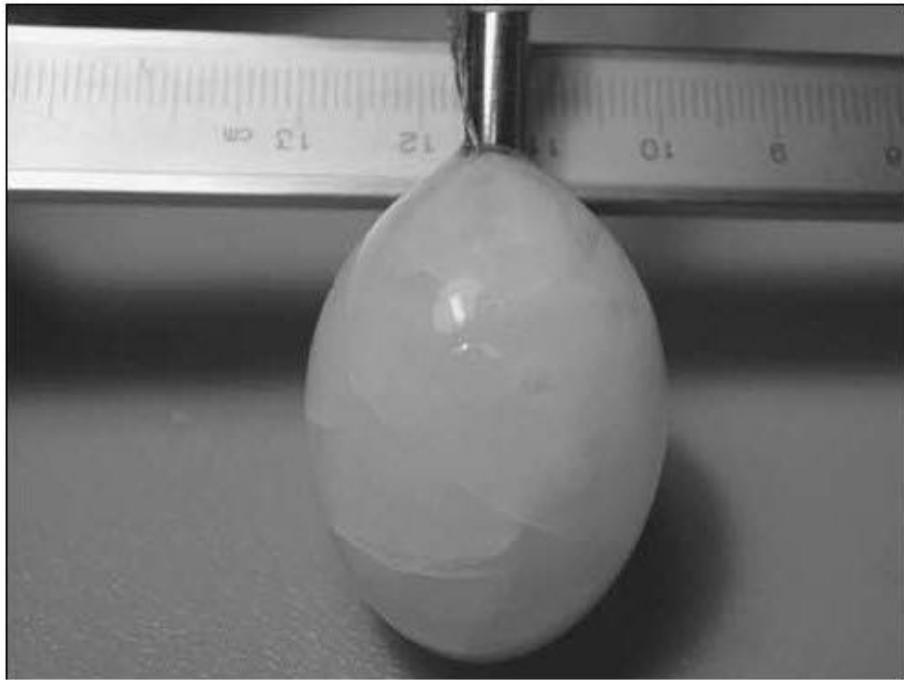


Fig.31: Costruzione della punta del cryoprobe: 1, isolamento esterno mediante il vuoto (cromo, nichel, stronzio); 2, isolamento interno dal vuoto; 3, tubo di ritorno dell'azoto miscela liquido-gas; 4, tubo di mandata per l'azoto liquido; 5, punta di rame; 6, giunzione saldata a freddo; 7, giunzione fusa col laser.

cryoprobe che impiega l'effetto Joule-Thomson come principio di funzionamento ha il vantaggio di non avere parti mobili, se non nel compressore, che risulta separato da una distanza ragionevole dalla parte finale del ciclo. Questa semplicità permette la miniaturizzazione, che è estremamente importante nella procedura criochirurgica dove le dimensioni dei probes sono direttamente correlate con l'invasività della procedura chirurgica. Recenti vantaggi nei sistemi Joule-Thomson si sono avuti utilizzando come fluido refrigerante una miscela di liquido e gas anziché gas puro.



*Fig.33: Diagramma di flusso di un cryoprobe di piccolo diametro in cui circola azoto liquido all'interno della camera di ebollizione sulla punta.*



*Fig. 34: sfera di ghiaccio creata dal cryoprobe*

## **CAP 5.**

# **PREVISIONE DELLA LESIONE PRODOTTA NEL TESSUTO**

Non ci interessa la soluzione numerica ma ci basta sapere che è stato elaborato in Fortran

## **§1 IL METODO NUMERICO**

Nei precedenti paragrafi si è fatto cenno al fatto che, essendo difficile monitorare in tempo reale l'avanzamento del fronte di congelamento prodotto nel tessuto mediante le tecniche di “imaging”, si possono estrarre le informazioni circa la temperatura raggiunta nel tessuto con metodi indiretti, ad esempio estraendo le informazioni termiche dal campo elettromagnetico. Per far questo abbiamo bisogno di algoritmi di calcolo, ovvero procedimenti che risolvano le equazioni della termocinetica numericamente. Molti autori hanno proposto nel corso degli anni degli algoritmi di calcolo per prevedere l'avanzamento del fronte di ghiaccio. In questo paragrafo, esporremo uno studio affrontato dal Prof. Gori nel 1980. Va sottolineato il fatto che in tale studio ci si riferiva alle sonde che impiegavano il raffreddamento ad azoto liquido, mentre oggi, per i motivi sopra esposti si utilizza un' altro tipo di sonda, quella che impiega l'effetto Joule-Thomson, ma questo non influenza la trattazione dello scambio termico tra tessuto e sonda, semmai tra sonda

e tessuto. Lo scopo di tale lavoro era quello di mettere a punto un metodo numerico per la previsione della crescita della lesione prodotta nel tessuto mettendo in particolare rilievo un' aspetto fino ad allora trascurato dai precedenti lavori: la variazione con la temperatura della conducibilità termica del tessuto. Inoltre veniva discussa l'importanza che la perfusione sanguigna aveva sulla lesione prodotta. Le condizioni al contorno che si possono adottare nello studio di un tale problema sono essenzialmente di tre tipi: flusso di calore costante, temperatura della sonda costante, temperatura del criofluido costante. La terza condizione sembra quella che descrive meglio la realtà fisica. Tuttavia questa condizione ha il difetto di necessitare la conoscenza delle caratteristiche della sonda per poter essere applicata, ossia materiale di cui è costituita e spessore. Poiché i parametri che caratterizzano il problema sono numerosi, si è ritenuto di adottare una semplificazione del problema imponendo come condizione al contorno quella di temperatura della sonda costante, trascurando quindi il gradiente di temperatura tra la superficie della sonda e il criofluido. In conclusione nello studio preso in considerazione si è fatto riferimento ad una geometria con temperatura superficiale costante. L'altra condizione al contorno presa in considerazione è quella per cui la temperatura del tessuto a sufficiente distanza dal tessuto sia pari a quella media corporea ossia  $37^{\circ}\text{C}$ . tale ipotesi risulta plausibile quando si sottoponga ad esame una porzione di tessuto abbastanza più grande di quella interessata al congelamento; comunque nel lavoro viene mostrato che tale ipotesi non influenza in maniera significativa ovvero che il metodo numerico adottato risulta indipendente da tale condizione al contorno. Un parametro controverso nell' elaborazione di un modello matematico di previsione è

la perfusione sanguigna, nei confronti della quale possiamo adottare due ipotesi: andamento lineare tra un valore nullo in corrispondenza della temperatura di congelamento e valore massimo in corrispondenza della temperatura media corporea, a seguito degli effetti che il congelamento ha sulla viscosità del sangue, oppure per fusione costante durante il raffreddamento e nulla alla temperatura di congelamento. La prima ipotesi corrisponde ad una situazione in cui il sangue nelle arterie più grosse non coagula quando esse vengono riscaldate dopo il congelamento e il flusso sanguigno viene così ristabilito. La seconda corrisponde ad una situazione in cui, a seguito del rapido raffreddamento, i vasi sanguigni non avevano il tempo di contrarsi e di conseguenza il sangue continuava a fluire fino a quando, alla temperatura di fusione, esso congelava assieme al tessuto. Entrambe queste situazioni sono state rilevate sperimentalmente da diversi autori. Nel lavoro che stiamo considerando si è studiato gli effetti che ambedue queste ipotesi hanno sulle soluzioni ottenute. Viene inoltre messa in evidenza l'importanza che tali ipotesi possono avere in confronto a quella di conducibilità termica variabile. Viene trascurato il termine di generazione di calore metabolica all'interno del tessuto in quanto non influenza molto il campo di temperatura, tuttavia la sua introduzione non comporta difficoltà nel metodo numerico. La densità del tessuto e il calore specifico sono stati supposti costanti, per semplicità, e perché non sono stati trovati in letteratura dati relativi a tale variazione. Un altro vantaggio del metodo impiegato nel presente lavoro riguarda il fatto che è possibile implementare una legge qualsiasi per la variazione di conducibilità termica con la temperatura. La maggior parte degli autori considera la conducibilità termica dei tessuti biologici costante a

tratti, ma poiché tali tessuti sono costituiti per la maggior parte di acqua, e la conducibilità termica dell'acqua varia con la temperatura, e lo stesso quella del ghiaccio, è sembrato giusto supporre che anche la conducibilità termica del tessuto variasse con la temperatura. In tale studio viene presa in considerazione una porzione di tessuto circostante la sonda notevolmente più grande di essa. Tale tessuto viene idealmente suddiviso in parti infinitesime che per simmetria avranno la stessa geometria della sonda. Si ipotizza che la sonda sia abbastanza estesa in modo da poter trascurare gli effetti di bordo che essa produrrà sulla distribuzione di temperatura. Viene inoltre fatta l'ipotesi che le superfici simmetriche alla sonda siano isoterme, ovvero che il materiale sia omogeneo e isotropo. All'inizio il tessuto si trova alla temperatura corporea ( $37^{\circ}\text{C}$ ), la sonda viene immersa nel tessuto e si ha trasmissione di calore per conduzione nel tessuto. In base alle ipotesi semplificative già discusse, le equazioni di bilancio energetico possono essere scritte nel modo seguente . per la zona di tessuto congelato si ha

$$\rho_l c_{p,l} \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{1}{r^{ige0}} \frac{\partial}{\partial r} \left( k_l(T) r^{ige0} \frac{\partial T}{\partial r} \right) + \dot{q}_g \quad (99)$$

Si noti che la geometria può essere piana, cilindrica o sferica a seconda che il parametro  $ige0$  assuma rispettivamente i valori 0, 1, 2. esplicitiamo le derivate nell'equazione precedente:

$$\rho_l c_{p,l} \frac{\partial T}{\partial t} = k_l(T) \left( \frac{\partial^2 T}{\partial r^2} + \frac{ige0}{r} \frac{\partial T}{\partial r} \right) + \frac{\partial k_l(T)}{\partial T} \left( \frac{\partial T}{\partial r} \right)^2 + \dot{q}_g \quad (100)$$

Dove  $\rho, c_p$  sono costanti. Per la conducibilità termica , k, si assume una relazione del tipo

$$k_l(T) = k_{f,l} \left(1 + B_l(T - T_f)\right) \quad \leftarrow \text{considerata variabile linearmente con la temperatura} \quad (101)$$

Dove  $k_{f,l}$  è il valore della conducibilità termica alla temperatura di riferimento  $T_f$ , che può essere una qualsiasi. Nel programma è stata scelta la temperatura di fusione. Il termine di generazione energetica ,  $\dot{q}_g$ , dovuto alla per fusione sanguigna, viene considerato come l'effetto della convezione del calore dal sangue al tessuto. Si ipotizza che il sangue entri nel tessuto alla temperatura media corporea ed esca alla temperatura del tessuto in quella posizione particolare. Pertanto esso è dato da:

$$\dot{q}_g = P \rho_b c_b (T_b - T) \quad \leftarrow \text{bio-heat equations, dovuta al ricercatore Pennes} \quad (102)$$

Dove P è la perfusione sanguigna misurata in  $s^{-1}$ . Tale termine può essere trattato in vari modi. Ad esempio si può assumere che la perfusione sia una sia una funzione lineare della differenza di temperatura

$$P = G_v \frac{(T - T_f)}{(T_b - T_f)} \quad (103)$$

E in tal modo il termine  $\dot{q}_g$  viene espresso da

$$\dot{q}_g = G_v \rho_b c_b \frac{(T_b - T)(T - T_f)}{(T_b - T_f)} \quad (104)$$

Oppure si può supporre il termine P costante che si annulla solo in corrispondenza della temperatura di congelamento. Per la zona di tessuto congelato, l'equazione di bilancio energetico diventa

$$\rho_s c_{p,s} \frac{\partial T}{\partial t} = k_s(T) \left( \frac{\partial^2 T}{\partial r^2} + \frac{ige0}{r} \frac{\partial T}{\partial r} \right) + \frac{\partial k_s(T)}{\partial T} \left( \frac{\partial T}{\partial r} \right)^2 \quad (105)$$

Avendo assunto per la conducibilità termica del tessuto congelato l'equazione (100), la per fusione sanguigna nulla, ed essendo  $\rho_g, \hat{c}_{pg}$  i valori che competono al tessuto congelato. Per semplicità affronteremo uno studio monodimensionale del problema, mantenendo comunque la dipendenza dal tempo. Pertanto le equazioni scritte per il bilancio termico si modificano in

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = k_l \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{dk_l}{dT} \left( \frac{\partial T}{\partial x} \right)^2 + \dot{q}_g \quad \leftarrow \text{Equazione del bilancio termico in geometria monodimensionale piana, nel tessuto ancora non congelato dove c'è ancora il sangue che scorre} \quad (106)$$

$$\rho_g \hat{c}_{pg} \frac{\partial T}{\partial t} = k_g \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{dk_g}{dT} \left( \frac{\partial T}{\partial x} \right)^2 \quad \leftarrow \text{nel tessuto congelato si blocca anche la perfusione sanguigna e non c'è il termine di perfusione} \quad (107)$$

Dove x è la coordinata normale alla superficie della sonda. Le condizioni al contorno sono le seguenti

$$T = T_s \text{ per } x=0; \quad T = T_b \text{ per } x=+\infty \quad (108)$$

Mentre sulla superficie di separazione tra la zona congelata e quella non congelata, vale un'equazione di bilancio energetico del tipo:

$$k_s \frac{\partial T}{\partial r} \Big|_s - k_l \frac{\partial T}{\partial r} \Big|_l = L \rho_l \frac{d\hat{R}}{dt} \quad (109)$$

Dove  $k_s, k_l, L, \rho_l$  sono rispettivamente, conduttività termica del tessuto congelato, conduttività termica del liquido, calore latente di fusione e densità del liquido. Da un punto di vista fisico, tale equazione che esprime il bilancio di quantità infinitesime, si può ricavare da un bilancio energetico su un volume arbitrario di controllo comprendente l'interfaccia di separazione tra solido e liquido che in forma integrale si esprime:

$$\dot{Q} = \oint_{\Omega} \vec{q} \cdot \hat{n} dA = L \frac{dM}{dt} = L \rho \frac{d}{dt} \int_{\Omega} dV = L \rho \oint_{\Omega} \vec{v} \cdot \hat{n} dA \quad (110)$$

Con  $\vec{v} = \frac{d\vec{R}}{dt}$ , velocità di avanzamento del fronte di ghiaccio. Le equazioni vengono adimensionalizzate assumendo

$$\Theta = \frac{(T - T_b)}{(T_s - T_b)}; \tau = \frac{t}{t_r}; R = \frac{r}{r_t} \quad (111)$$

E ponendo inoltre

(Possiamo anche ignorare questa parte)

Viene mostrato come vengono adimensionalizzate le equazioni (cosa che oggi non si fa più)

$$C = \frac{\frac{k_l(T_b)}{k_{l,f}} - 1}{\Theta_f}; M = \frac{k_{l,f} t_r}{\rho_l c_{p,l} r_t^2}; N = \frac{G_v t_r \rho_b c_b}{\rho_l c_{p,l}}; CC = \frac{\frac{k_s(T_s)}{k_{s,f}} - 1}{\Theta_s - \Theta_f};$$

$$M1 = \frac{k_{s,f} t_r}{\rho_s c_{p,s} r_t^2}; H = \frac{k_{s,f}}{k_{l,f}}; W = \frac{L \rho_l r_t^2}{t_r k_{l,f} (T_s - T_b)} \quad (112)$$

Le equazioni (106) e (107) diventano rispettivamente

**È importante ricordare la differenza tra il congelamento dell'acqua e quella di un tessuto vivente che ha anche un calore proprio dovuto alla perfusione che obbedisce alla bio heat equation di Pennes**

# **CAP 6.**

## **RISULTATI**

### **§1 CASI STUDIATI**

Il programma viene fatto girare per un prefissato periodo di tempo allo scopo di prevedere lo spessore del ghiaccio. Abbiamo preso in considerazione 4 casi:  
*come il congelamento dell'acqua*  
conducibilità termica costante e assenza di perfusione, conducibilità termica variabile e assenza di perfusione, conducibilità termica costante e presenza di perfusione, conducibilità termica variabile e presenza di perfusione. L'ultimo caso è quello che più si avvicina alla realtà. Nei risultati vengono mostrati i campi di temperatura per le rispettive geometrie e l'andamento dello spessore del ghiaccio in funzione del tempo. Il passo di integrazione spaziale per le varie geometrie e per i vari tipi di problema non è lo stesso, viene scelto quello ottimale in funzione del problema. Questo fa sì che non sia possibile mettere a confronto problemi diversi nello stesso grafico o per lo meno che è difficile farlo. Per quanto riguarda lo spessore del ghiaccio una complicazione aggiuntiva riguarda il fatto che la dimensione del vettore dei dati non è conoscibile a priori.

## Risultati per conducibilità termica variabile in presenza di perfusione

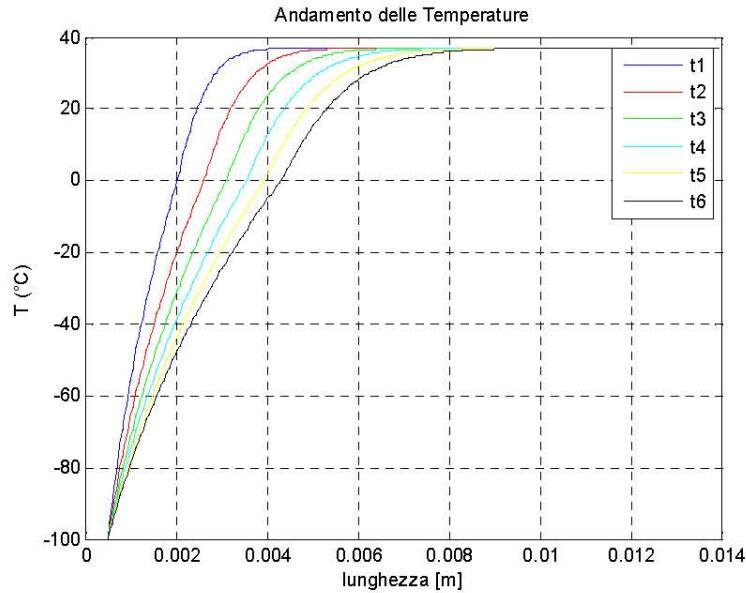


Fig. 65: geometria cartesiana

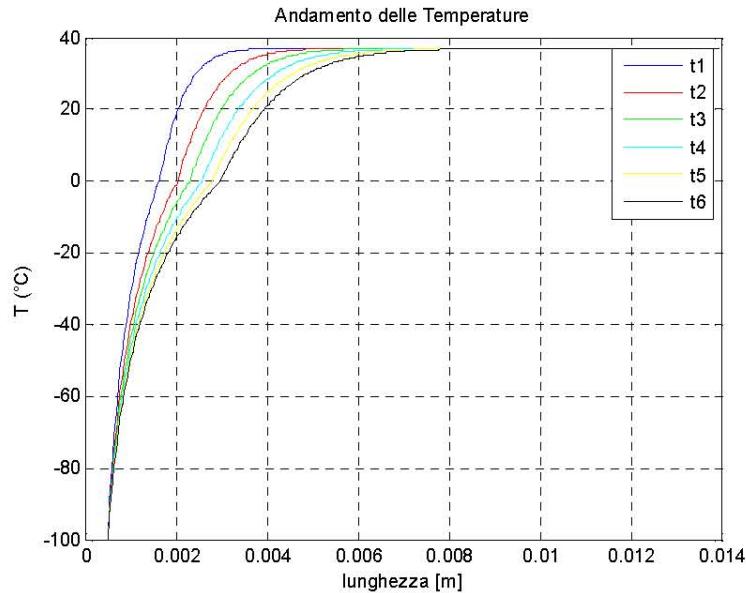


Fig. 66: geometria cilindrica

Questi risultati sono per l'ultimo caso il più complicato e vicino alla realtà. Presente sempre una formula simile all'andamento del congelamento dell'acqua (la differenza la si ha sopra il punto di congelamento dove c'è il calore generato). Sotto il congelamento la situazione è la stessa.

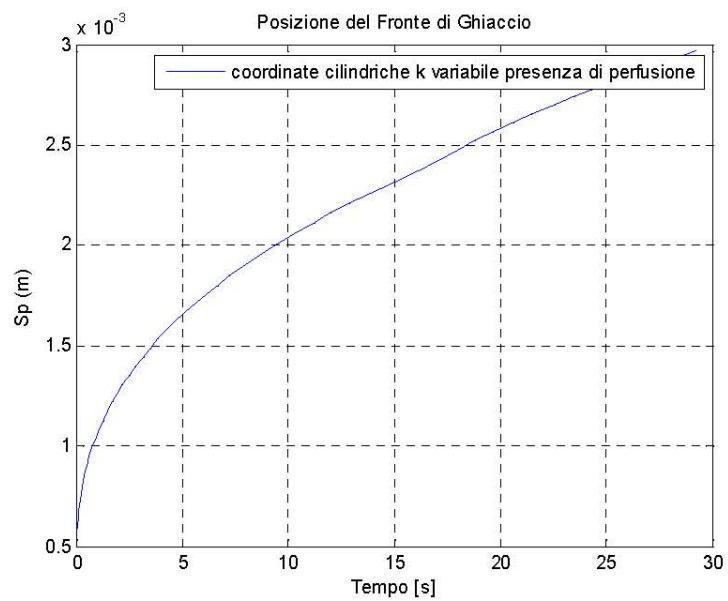


Fig. 69: geometria cilindrica

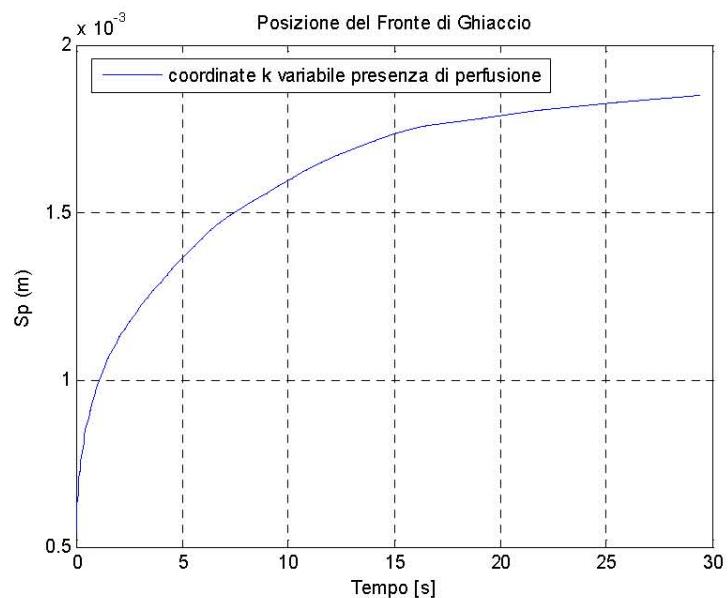
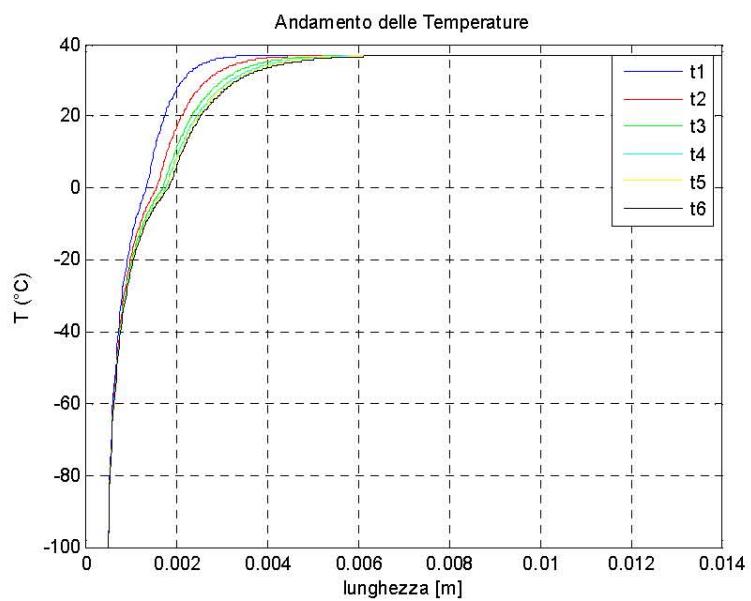
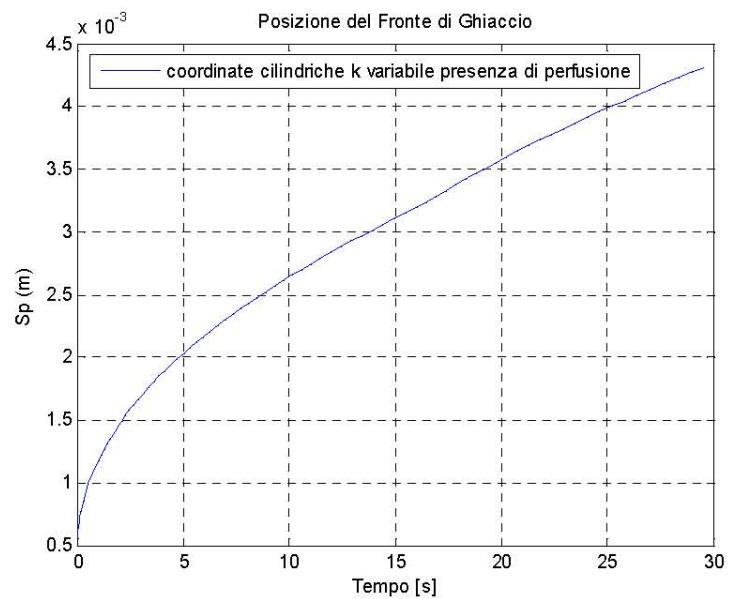


Fig. 70: geometria sferica



*Fig. 67: geometria sferica*



*Fig. 68: geometria cartesiana*

## **§2 CONFRONTO E SVILUPPI FUTURI**

Il software 2008\_Nuovo\_Crio\_Surgery© conferma sostanzialmente i risultati trovati da Gori in [25]. Dai risultati in nostro possesso si deduce che, la variabilità di conducibilità termica ha un effetto negativo sulla propagazione del fronte di ghiaccio, e questo rispecchia l'effetto conosciuto in clinica come “heat-sink” cioè quel fenomeno per cui l'effetto congelante si riduce durante la propagazione del fronte di ghiaccio come riportato anche in [25].

La perfusione invece ha un effetto positivo sulla propagazione del fronte di congelamento come è stato discusso da Gori in [25]. Questo può essere dovuto al fatto che la perfusione provoca complessivamente un'aumento di scambio termico.

Facendo un confronto tra le figure è inoltre possibile notare che l'effetto della variabilità della conducibilità termica è molto importante, non considerarla comporta sovrestimare lo spessore del ghiaccio di circa mezzo millimetro, un valore significativo per un tessuto biologico, senza contare inoltre che non stiamo considerando la presenza della “mushy region”.

Facendo un confronto invece tra le diverse geometrie nell'ambito di una specifica configurazione, la prima cosa che si nota osservando i risultati è che nel caso di sonda piana si propaga più velocemente di quella cilindrica e quest'ultima, più velocemente di quella sferica. La ragione è semplice: virtualmente nella geometria piana abbiamo un mezzo di superficie infinita che si trova alla temperatura del fluido criogeno e quindi abbiamo un maggior flusso termico

sottratto. Nel caso di geometria cilindrica, abbiamo un cilindro in cui l'area di base è fissata, ma l'altezza può essere virtualmente infinita. Anche questo implica una superficie di scambio infinita e quindi un flusso termico grande, ma non tanto quanto quella piana in cui abbiamo 2 gradi di libertà mentre qui uno solo. Infine nel caso di geometria sferica la presenza di un raggio finito, implica una superficie della sonda finita e quindi un flusso termico minore nei vari casi.

Appare evidente che i risultati più attendibili sembrano quelli forniti dalla geometria sferica. Tuttavia questo comporta anche delle difficoltà numeriche.  
*maglia in cui è suddiviso il dominio*  
Infatti, essendo piccolo il flusso termico che attraversa le maglie, ci vorrà una risoluzione spaziale maggiore per risolvere correttamente il problema in coordinate cilindriche. Se l'incremento spaziale non è ragionevolmente grande, per come è strutturato il programma, il ghiaccio non penetrerà per nulla all'interno della maglia, qualunque sia l'intervallo di tempo preso in considerazione. Questo tuttavia non è fisicamente ragionevole, in quanto la soluzione dell'eqauzione differenziale, se ammette asintoto, convergerà alla temperatura della sonda.

Si noti inoltre che per ragioni di stabilità, l'aver utilizzato un incremento spaziale molto piccolo, implica la presenza di un passo di integrazione temporale piccolo, con notevole aumento del tempo di calcolo. Questa difficoltà potrebbe essere risolta in futuro mediante un software con un'accuratezza spaziale e temporale maggiore. Infatti la parte critica del processo, è proprio la propagazione del fronte di ghiaccio, con un'accuratezza del primo ordine soltanto. Oltre a questo il software si potrebbe complicare in modo da tenere in conto la presenza della “mushy region”, e quindi il

calcolo andrebbe diviso in tre zone, una per il liquido, una per il solido, ed una per la “mushy region”. Infine per poter essere utile dal punto di vista clinico, bisogna che il software sia esteso ad un caso tridimensionale in cui venga utilizzato come dominio un’immagine di TAC MRI o altro di un paziente reale. A quel punto il software potrà essere utilizzato in clinica.