

DESTRUCTION OF BIOLOGICAL TISSUES
BY CONTROLLED FREEZING

RESEARCH THESIS
SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS
FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE

by

YOED RABIN

Submitted to the Senate of the Technion - Israel Institute of Technology

Elul 5754

Haifa

August 1994

to my wife Dana

The research thesis was supervised by Prof. Avraham Shitzer at the Faculty of Mechanical Engineering.

I wish to thank Prof. Avraham Shitzer for his supervision, for his assistance, and especially for the space he left for me to develop. Professor Shitzer introduced me to the fascinating topic of cryosurgery, which he has been involved in for more than two decades, and proposed the idea of developing a new cryosurgical device. The new cryosurgical device, which was developed in this research, was demonstrated as an efficient surgical tool for the destruction of biological tissues "in vivo". I am looking forward to continue the collaboration that will lead to the utilization of the new device in the clinics.

I would like to thank Professor Raymond Coleman, from the Division of Morphological Sciences, Faculty of Medicine at the Technion, for the medical aspects of cryosurgery that he exposed me to, for the cooperation in the "in vivo" experiments, and for the histological observations resulting from them.

Special thanks are due to Mrs. Pessiah Shenzer for her excellent technical assistance in preparing the histological preparations.

Thanks to Dr. Daniel Mordohovich and to the members of the Animal and Experimental Surgery Unit, Faculty of Medicine at the Technion, for the cooperation and assistance in the "in vivo" experiments.

Thanks to Prof. Rosalie Ber from the Faculty of Medicine at the Technion, for her useful medical suggestions during the research.

I wish to acknowledge Mr. Aryeh Huberman and the workshop workers, and Mr. Orel Klein from the Electronic Laboratory at the Faculty of Mechanical Engineering, for their contribution in constructing the new cryosurgical device.

I would like to thank the Wolf Foundation, and the Miriam and Aaron Gutwirth Memorial Foundation for their generous support. This study was supported, in part, by grants from the Sam Rose Research Fund and from the James H. Belfer Chair in Mechanical Engineering.

TABLE OF CONTENTS

	<u>Page</u>
Abstract	I
Nomenclature	3
1 Biological and Medical Aspects of Cryosurgery	8
1.1 Historical Background	8
1.2 Low Temperatures Destruction of the Biological Tissue	10
1.3 Advantages of the Medical Treatment by Cryosurgery	12
1.4 Experimental Cryosurgery	13
1.5 Cryotreatment Criteria for Success	15
1.6 Standard Cryosurgical Equipment	15
1.7 Methods for Cryoprobe Temperature Control	16
1.8 Freezing Front Tracing Methods	17
1.9 Purpose of the Research - Summary	18
2 The Mathematical Model of Heat Transfer in the Biological Tissue	19
2.1 Relationships between Temperature, Blood Perfusion, and Metabolic Heat Generation	19
2.2 The Heat Balance Equation in the Biological Tissue	19
2.3 The Bio-Heat Equation for the Presentation of Freezing and Thawing Processes	21
2.4 Mathematical Solutions to the Phase Change Problem	24
2.5 Mathematical Innovations in the Present Research	25
3 One-dimensional Exact Solution to the Inverse Stefan Problem in a Biological Tissue	26
3.1 Problem Definition	26
3.2 Solution of the Unfrozen Region	29
3.3 The Solution in Region 1	30
3.4 The Solution in Region 2	32

TABLE OF CONTENTS (CONTINUED)

	<u>Page</u>
3.5 Solution of the Frozen Region	33
3.6 Boundary and Initial Conditions	34
3.7 Freezing Rates at the Freezing Fronts	36
3.8 Comparison of the Proposed Analytical Solution with An Earlier One	38
3.9 Discussion of the Analytical Solution	41
3.10 Non-dimensional Numbers Relating to Blood Perfusion	45
3.11 Summary and Conclusions	47
4 One-dimensional Combined Solution (Numerical and Analytical) of the Inverse Stefan Problem in Biological Tissue	48
4.1 Problem Definition	48
4.2 Problem Formulation in the Unfrozen Region	51
4.3 Numerical Solution in the Unfrozen Region	53
4.4 Approximate Analytical Solution in the Frozen Region	55
4.5 Comparison of the Combined Solution with the Exact One	58
4.6 Discussion of the Combined Solution	61
4.7 Energy Conservation in the Combined Solution	65
4.8 Cryosurgical Application to Stefan Problems in Several Repeated Cycles	68
4.9 Summary and Conclusions	68
5 Multidimensional Numerical Solution of the Ordinary Stefan Problem in a Finite Domain of a Biological Tissue	70
5.1 Problem Definition	70
5.2 Mathematical Formulation	72
5.3 Numerical Solution	72
5.4 Comparison of the Exact and the Numerical Solutions in a One-dimensional Case	74

TABLE OF CONTENTS (CONTINUED)

	<u>Page</u>
5.5 Comparison of One-dimensional Problems in Cartesian and Spherical Coordinates Systems with the Two-dimensional Axisymmetrical Problem in Cylindrical Coordinates System Presenting a Superficial Cryoprobe	78
5.6 Energy Conservation in the Numerical Solution	82
5.7 Summary and Conclusions	85
6 The Experimental Cryosurgical System	86
6.1 The Purpose of the System	86
6.2 The Cryoprobe and the Nitrogen Supply System	86
6.3 Schematic Description of the Experimental System and the Control Loop	89
6.4 Forcing Function and the Heat Transfer Solution in the Tissue	92
6.5 The Control Law	94
6.6 The Microcomputer	95
6.7 Controlling - from Theory to Practice	95
6.8 Cryoprobe Control Program - CCP	97
6.9 Temperature Measurements Unit	100
6.10 Electrical Power Source, Power Resistor, and the Functional Control of the Electrical System	102
6.11 Prediction of the System Performance - A Computer Simulation	103
6.12 Summary and Conclusions	107
7 Cryosurgery Process Simulation: Organic Tissues Experiments (Potatoes)	108
7.1 The Stages of the Experimental Work	108
7.2 Experimental System Characteristics	108
7.3 One-dimensional Freezing Experiments	110
7.4 Two-dimensional Freezing Experiments	114
7.5 Summary and Conclusions	117

TABLE OF CONTENTS (CONTINUED)

	<u>Page</u>
8 Experimental Cryosurgery "in vivo": Rabbits Experiments	118
8.1 The Goal of the "in vivo" Experiments Stage	118
8.2 Considerations in Choosing the Experiments Subject	118
8.3 "in vivo" Cryotreatments	120
8.4 Histological Observations	125
8.5 Discussion of the Histological Observations	128
8.6 Temperature Measurements in the Cryotreated Tissue	130
8.7 Thermal Analysis of the "in vivo" Experiments	134
8.8 Investigation of the Control Quality During the "in vivo" Experiments	141
8.9 A New Criterion for Terminating Cryosurgery - Temperature Measurements at a Critical Point	143
8.10 Summary and Conclusions	145
9 Summary, Conclusions and Recommendation for Research Continuation	147
9.1 The Mathematical Contribution of the Present Work	147
9.2 The New Cryosurgical Device	148
9.3 Cryosurgical Experiments	149
9.4 Histological Observations	150
9.5 Recommendation of the Research Continuation	151
Appendices	153
Appendix 1: Typical Thermophysical Properties of Biological Tissues	154
Appendix 2: Two-dimensional Axisymmetrical Numerical Solution of a Typical Heat Transfer Problem During Cryotreatment Applying a Superficial Cryoprobe	161
Appendix 3: Pulse Power Amplifiers Influence on Rapid Changes in the Cryoprobe Temperature	164
Appendix 4: Electrical Schemes of Thermocouples Amplifiers	166

TABLE OF CONTENTS (CONTINUED)

Appendix 5: The Forcing Function of Typical Cryotreatments in Peripheral Tissues, Using the Exact Solution (Chap. 3)	168
Appendix 6: The Forcing Function of Repeated Freezing/Thawing Cycles, Using the Combined Solution (Chap. 4)	170
References	174

Thesis Chapter(s)	Published in Peer Review Journals
3	Rabin, Y., and Shitzer, A., (1995) “Exact Solution to the One-Dimensional Inverse Stefan Problem in Non-Ideal Biological Tissues,” <i>ASME Journal of Heat Transfer</i> , 117(2):425-431
4	Rabin, Y., and Shitzer, A., (1997) “Combined Solution to the Inverse Stefan Problem for Successive Freezing/Thawing in Non-Ideal Biological Tissues,” <i>ASME Journal of Biomechanical Engineering</i> , 119(2):146-152
5	Rabin, Y., and Shitzer, A., (1998) “Numerical Solution of the Multidimensional Freezing Problem During Cryosurgery,” <i>ASME Journal of Biomechanical Engineering</i> , 120(1):32-37
6-7	Rabin, Y., and Shitzer, A., (1996) “A New Cryosurgical Device for Controlled Freezing, Part I: Setup and Validation Test,” <i>Cryobiology</i> , 33:82-92
8	Rabin, Y., Coleman, R., Mordohovich, D., Ber, R., and Shitzer, A., (1996) “A New Cryosurgical Device for Controlled Freezing, Part II: In Vivo Experiments on Rabbits' Hind Thighs,” <i>Cryobiology</i> , 33:93-105

Presented in conferences:

1. **Rabin, Y.,** and Shitzer, A., (1994) “Combined Solution to the Inverse Stefan Problem in Non-Ideal Biological Tissues,” *in: Fundamentals of Biomechanical Heat Transfer, International Mechanical Engineering Congress and Exposition 1994*, Chicago, Illinois. HTD-Vol. 295, pp. 1-3.
2. **Rabin, Y.,** and Shitzer, A., (1995) “A New Cryosurgical Device for Controlled Freezing, Part I: Setup and Validation Test,” *9th World Congress of Cryosurgery*, Paris (May).
3. **Rabin, Y.,** Coleman, R., Mordohovich, D., Ber, R., and Shitzer, A., (1995) “A New Cryosurgical Device for Controlled Freezing, Part II: In Vivo Experiments on Rabbits' Hind Thighs,” *9th World Congress of Cryosurgery*, Paris, May.
4. **Rabin, Y.,** Shitzer, A., Coleman, R., Mordohovich, D., and Ber, R., (1995) “Experimental Cryosurgery of the Skeletal Muscle of Rabbits' Hindlimbs by Control of the Freezing Rates,” *Modeling of Bioheat and Mass Transfer, International Mechanical Engineering Congress and Exposition 1995*, San-Francisco, California. HTD-Vol. 322/BED-Vol. 32, pp. 131-132.

ABSTRACT

The present research deals with cryosurgery, which is a medical technique for destruction of undesired biological tissues by freezing. The cryo-treatment may be applied superficially, as a penetrating treatment, or synergistically with conventional surgery. Cryosurgery is considered to be an attractive medical technique for the following reasons: (a) limited use of the scalpel and thus low bleeding ; (b) the ability to minimize the damage caused to the surrounding healthy tissues ; (c) very good aesthetic results ; (d) anesthetic effect of low temperatures ; (e) short period of recovery ; and, (f) the simplicity of the cryo-device and its low cost. In addition, there is evidence of stimulation of the immune system due to the application of the cryo-procedure, which helps in the destruction of the tumors and prevents their recurrence.

Cryosurgery is accepted as a medical technique for the destruction of a large variety of tumors, e.g., liver, prostate, bone tumors, vaginal tumors, skin cancer, and hemorrhoids. Despite the high potential of cryosurgery, this medical technique is not widely accepted by surgeons, mainly because of the uncertainty concerning the success of the cryo-treatment.

Several factors are commonly believed by surgeons to be essential for the success of the cryosurgical treatment. The most important one is the cooling rate at the freezing front. From experiments on cells cultures, there is evidence that at very high cooling rates or, alternatively, at very low cooling rates, maximal cell destruction is achieved due to two different destruction mechanisms. These cooling rates are of the order of several hundreds or a few degrees Celsius per minute, at both ends of the spectrum, respectively. An additional important factor for the success of the cryo-treatment is the number of repeated freezing/thawing cycles. As far as is known, there are only preliminary reports concerning the examination of those factors "in vivo". These reports include the rehabilitation and the reconstruction of the cryo-treated tissue and thus they are of a great importance.

The motivation for the present research is to examine the factors effecting for the success of cryosurgery by controlled freezing at low freezing rates, in which the cryo-treatment penetration depth is maximal. A new cryosurgical device for controlled freezing "in vivo" was designed and constructed in this study. The cryoprobe temperature is the controlled variable in the new device. The present work focuses on four aspects: formulation of a mathematical basis for the evaluation of forcing functions for the cryoprobe temperature ; manufacturing a new cryosurgical device for applications of "in vivo" experimental cryosurgery ; examination of

II

the new characteristics of the cryosurgical device on organic tissues as a substitute for biological tissues ; and, analysis of pilot "in vivo" cryosurgical experiments.

Calculations of the transient temperature field in biological tissues during the freezing process, resulting from a given cryoprobe temperature forcing function, is commonly known as the ordinary Stefan problem. Calculations of the cryoprobe forcing function in a situation in which a given cooling rate at the freezing front is required, is known as the inverse Stefan problem. Two different solutions to the inverse Stefan problem are presented in this study: an exact solution and a combined solution in which an analytical solution is obtained for the frozen region while a numerical solution is developed for the unfrozen region. In addition, a new multidimensional finite differences solution to the ordinary Stefan problem is presented. In all these solutions the biological tissue is treated as non-ideal material, in the sense that phase change occurs over a temperature interval. Thermal effects of blood perfusion and metabolic heat generation are included in the solutions. These solutions are applicable to cases of peripheral tissues characterized by low blood perfusion in a dense network of capillary blood vessels.

The new computer controlled cryosurgical device is described in detail. By comparison of the new solutions presented in this work, it was found that the preferred forcing function for the control system is given by the combined solution.

The experimental work was done in two stages: first on organic tissues (potatoes) simulating biological tissues, and second on biological tissues "in vivo", i.e., on rabbits' hind thigh. The organic tissues experiments were done to explore the characteristics of the experimental system, and to verify the mathematical solution of the heat transfer problem in the tissue. A good agreement was found between the calculated results and the experimental data, within the range of uncertainty of the temperature measurements system: $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. The error of the control system was found in the same temperature range.

Results of the "in vivo" pilot experiments verified that the new experimental system is an efficient cryosurgical device for controlled freezing, for both superficial tissues and the skeletal muscles. A cryo-treatment penetration depth of 15 mm was demonstrated in these experiments. The histological changes seen in the skin showed that the region of the cryolesion has resulted in a complete destruction. However, rapid rehabilitation and reconstruction processes were observed 4 days after cryo-treatment. The histological responses of cryo-treatment to the skeletal muscle resulted in effects similar to those resulting from a range of other traumatic treatments

III

including: crush damage, chemical poisoning, surgical excision, and excessive exercise. There is strong evidence that most or all of the blood vessels in the frozen region were definitely frozen, though on thawing they appeared to remain intact and had their functionality restored. The survival of most of the blood vessels appears to be an important factor in the repair and reconstruction processes following slow controlled cryotreatment, and in particular with regard to the skeletal muscle.

The following techniques were developed during the "in vivo" experimental stage of this study: (a) an histological examination technique of biological tissues following freezing trauma ; (b) a temperature measurement technique in biological tissues (using X-rays) ; and, (c) a new criterion for cryo-treatment termination using temperature measurements at a critical point.

הריסת רקמות ביולוגיות באמצעות הקפאה מבוקרת

חיבור על מחקר
לשם מילוי של הדרישות החלקיות לקבלת תואר
דוקטור למדעים

מאת

יועד רבין

הוגש לסנט הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל
אלול תשנ"ד חיפה אוגוסט 1994

לרעייתי דנה

המחקר בוצע בהנחייתו של פרופ' אברהם שיצר בפקולטה להנדסת מכונות.

ברצוני להודות לפרופ' אברהם שיצר על הנחייתו ועל עזרתו במהלך המחקר, ובמיוחד על המרחב אשר הותר לי בכדי להתפתח. פרופ' שיצר הציג בפני את הנושא המרתק של קריוכיורוגיה, אשר אותו הוא מלווה כבר למעלה משני עשורים, והציע את הרעיון לפיתוח מכשיר רפואי חדיש. המכשיר הקריוכיורוגי החדש, אשר פותח במחקר הנוכחי, הודגם בניסויים "in vivo" ככלי רפואי יעיל להריסת רקמות. כעת נותר לי לקוות להמשך שיתוף הפעולה לקראת יישומו של המכשיר בבתי חולים.

ברצוני להודות גם לפרופ' ריימונד קולמן, מהיחידה למדעים מורפולוגיים אשר בפקולטה לרפואה שבטכניון, על ההיבטים הרפואיים של הקריוכיורוגיה אותם חשף בפני ועל שיתוף הפעולה בביצוע הניסויים "in vivo" ובניתוח תוצאותיהם.

תודה מיוחדת לגבי פסיה שנצר, מהפקולטה לרפואה שבטכניון, על העזרה הטכנית המעולה בהכנת הרקמות אשר עברו את הטיפול הקריוכיורוגי לקראת הבחינות ההיסטולוגיות.

תודה לד"ר דניאל מורדכובניץ ולעובדי היחידה לכירורגיה ניסויית ולחיות מעבדה, אשר בפקולטה לרפואה שבטכניון, על שיתוף הפעולה ועל הסיוע הרב בביצוע הניסויים "in vivo".

תודה לפרופ' רוזלי בר, מהפקולטה לרפואה שבטכניון, על עצותיה המועילות בתחום הרפואי במהלך המחקר.

תודה למר אריה הוברמן ואנשי בית המלאכה, ולמר אורל קליין מהמעבדה לאלקטרוניקה, שבפקולטה להנדסת מכונות, על תרומתם בבניית המכשיר הקריוכיורוגי החדש.

ברצוני להודות לקרן וולף ולקרן מרים ואהרון גוטווירט עבור תמיכתם הנדיבה במהלך המחקר. מחקר זה נתמך בחלקו ע"י מענקים מקרן סם רוזה למחקר ומהקתדרה על שם גיימס בלפר בהנדסת מכונות.

תוכן ענינים

עמוד

1	תקציר
3	רשימת סימנים
8	1 היבטים ביולוגיים ורפואיים בקריוכיורוגיה
8	1.1 רקע היסטורי
10	1.2 הפגיעה בריקמה הביולוגית בטמפרטורות נמוכות
12	1.3 יתרונות הטיפול הרפואי בעזרת קריוכיורוגיה
13	1.4 קריוכיורוגיה ניסויית
15	1.5 קריטריונים להצלחת הטיפול הקריוכיורוגי
15	1.6 ציוד קריוכיורוגי סטנדרטי
16	1.7 שיטות לבקרת טמפרטורת גשוש הקפא
17	1.8 שיטות לניטור חזית הקיפאון
18	1.9 מטרת עבודת המחקר - תקציר
19	2 המודל המתמטי של מעבר החום בריקמה הביולוגית
19	2.1 הקשר שבין טמפרטורה, זרימת דם, וייצור חום מטבולי
19	2.2 משוואת מאזן החום בריקמה הביולוגית
21	2.3 משוואת הביו-חום לתאור תהליכי ההקפאה וההפשרה
24	2.4 פתרונות מתמטיים לבעיית שינוי הפאזה
25	2.5 החידושים המתמטיים שבעבודת המחקר הנוכחית
26	3 פתרון מדוייק חד-מימדי לבעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית
26	3.1 הגדרת הבעיה
29	3.2 פתרון הבעיה בתחום הבלתי קפוא
30	3.3 פתרון הבעיה בתחום 1
32	3.4 פתרון הבעיה בתחום 2

תוכן ענינים (המשך)

עמוד

33	פתרון הבעיה בתחום הקפוא	3.5
34	תנאי שפה והתחלה	3.6
36	חישוב קיצבי הקירור על פני חזיתות הקיפאון	3.7
38	השוואת הפתרון המוצע עם פתרון אנליטי קודם	3.8
41	חקירת הפתרון האנליטי	3.9
45	מספרים חסרי מימד לאפיון זרימת הדם	3.10
47	סיכום ומסקנות	3.11
48	פתרון משולב (אנליטי עם נומרי) חד-מימדי לבעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית	4
48	הגדרת הבעיה	4.1
51	ניסוח הבעיה בתחום הבלתי קפוא	4.2
53	פתרון נומרי של הבעיה בתחום הבלתי קפוא	4.3
55	פתרון אנליטי מקורב בתחום הקפוא	4.4
58	השוואת הפתרון המשולב עם הפתרון המדויק	4.5
61	חקירת הפתרון המשולב	4.6
65	שימור אנרגיה בפתרון המשולב	4.7
68	יישומים קריוכירורגיים לבעיית סטפן במספר מחזורים עוקבים	4.8
68	סיכום ומסקנות	4.9
70	פתרון נומרי רב-מימדי לבעיית סטפן הרגילה בתווך סופי של ריקמה ביולוגית	5
70	הגדרת הבעיה	5.1
72	ניסוח הבעיה המתמטית	5.2
72	פתרון נומרי	5.3
74	השוואת הפתרון המדויק עם הפתרון הנומרי במקרה החד-מימדי	5.4
	השוואת בעיות חד-מימדיות בקאורדינטות קרטזיות וכדוריות עם הבעיה	5.5
78	הדו-מימדית והאקסיסימטרית של גשוש לטיפולי שטח בקאורדינטות גליליות	
82	שימור אנרגיה בפתרון הנומרי	5.6

תוכן ענינים (המשך)

עמוד

85	5.7	סיכום ומסקנות
86	6	המערכת הקריוכיורוגית ניסויית
86	6.1	ייעוד המערכת
86	6.2	הגשוש הקריוכיורוגי ומערכת אספקת החנקן
89	6.3	תאור סכמתי של המערכת הניסויית וחוג הבקרה
92	6.4	פונקציית האילוץ ופתרון בעיית מעבר החום בריקמה
94	6.5	חוק הבקרה
95	6.6	המחשב
95	6.7	בקרה - הלכה למעשה
97	6.8	תוכנת הבקרה CCP
100	6.9	יחידות מדידות טמפרטורה
102	6.10	ספק הכח החשמלי, נגד ההספק והביקורת על פעולת המערכת החשמלית
103	6.11	חיזוי ביצועי המערכת הניסויית - הדמיית מחשב
107	6.12	סיכום ומסקנות
108	7	הדמיית התהליך הקריוכיורוגי: ניסויים ברקמות אורגניות (תפוי"א)
108	7.1	שלבי העבודה הניסויית
108	7.2	אפייני המערכת הניסויית
110	7.3	ניסויי הקפאה חד-מימדית
114	7.4	ניסויי הקפאה דו-מימדית
117	7.5	סיכום ומסקנות
118	8	קריוכיורוגיה ניסויית "in vivo": ניסויים בארנבות
118	8.1	מטרת פרק הניסויים "in vivo"
118	8.2	שיקולים בבחירת נשוא הניסויים
120	8.3	הטיפול הקריוכיורוגיים "in vivo"

תוכן עניינים (המשך)

עמוד

125	8.4	אבחנות היסטולוגיות
128	8.5	דיון הקשור באבחנות ההיסטולוגיות
130	8.6	מדידות טמפרטורה בתוך הריקמה המטופלת
134	8.7	ניתוח תרמי של הניסויים "in vivo"
141	8.8	בחינת איכות הבקרה במהלך הניסויים "in vivo"
143	8.9	קריטריון חדש לסיוס הטיפול הכירורגי - הטמפרטורה בנקודה קריטית
145	8.10	סיכום ומסקנות
147	9	סיכום, מסקנות והמלצות להמשך המחקר
147	9.1	התרומה המתמטית שבמחקר זה
148	9.2	המכשיר הקריוכיורוגי החדש
149	9.3	ניסויים קריוכיורוגיים
150	9.4	אבחנות היסטולוגיות
151	9.5	המלצות להמשך מחקר
153		נספחים
154		נספח 1: תכונות תרמופיסקאליות אופייניות של רקמות ביולוגיות
		נספח 2: פתרון נומרי, דו-מימדי ואקסיסימטרי, של בעיית מעבר חום אופיינית
161		במהלך הטיפול הקריוכיורוגי ובעזרת גשוש שטח
164		נספח 3: השפעת פעולת ספק הכח הממותג על שינויים ריגועיים בטמפרטורת הגשוש
166		נספח 4: סכמות חשמליות למגברי הצמדים התרמיים
		נספח 5: פונקציית האילוץ בטיפולים קריוכיורוגיים אופייניים לאיברים פריפריאליים,
168		לפי הפתרון המדוייק (פרק 3)
170		נספח 6: פונקציית האילוץ במחזורי הקפאה/הפשרה עוקבים, לפי הפתרון המשולב (פרק 4)
174		מקורות

תקציר

המחקר הנוכחי דן בקריוכירורגיה, שהיא טכניקה רפואית להריסת רקמות בלתי רצויות ע"י הקפאתן. הטיפול הקריוכירורגי עשוי להתבצע בהצמדה לפני שטח העור, באופן חודרני, או בשילוב עם כירורגיה קונבנציונאלית. בהשוואה לכירורגיה קונבנציונאלית נחשבת הקריוכירורגיה כטכניקת טיפול אטרקטיבית בעיני המנתחים מהסיבות הבאות: שימוש מועט באיזמל המנתחים וכתוצאה מכך מיעוט דימומים; היכולת לצמצם את הפגיעה ברקמות בריאות שכנות; תוצאות אסטטיות טובות; השפעתו המאלחשת של הטיפול בטמפרטורות נמוכות; משך התאוששות קצר של המטופלים; פשטות הציוד ועלותו הנמוכה. בנוסף על כך קיימות עדויות על התעוררות המערכת החיסונית בעיקבות הטיפול הקריוכירורגי, המסייעת בחיסול הגידולים הבלתי רצויים ובחיסון הגוף מפני השנותם.

קריוכירורגיה מקובלת כיום כטיפול רפואי במגוון רחב של גידולים: בכבד, על בלוטת הערמונית, גידולים על עצמות השלד, גידולים תוך רחמיים, סרטן העור, וטחורים. למרות הפוטנציאל הרב הגלום בקריוכירורגיה, טכניקה רפואית זו אינה מקובלת בשימוש נרחב, בעיקר בשל אי וודאות הקשורה בהצלחת הטיפול הקריוכירורגי.

מקובלים על דעת החוקרים מספר קריטריונים להצלחת הטיפול הקריוכירורגי, אשר כנראה החשוב מכולם הוא קצב הקירור בטמפרטורת מעבר הפאזה. קיימות עדויות מניסויים על תרבויות תאים כי בקיצבי קירור גבוהים מאוד ובקיצבי קירור נמוכים מאוד מושג הרס תאים מירבי כתוצאה משני מנגנוני הרס שונים. קצבי קירור אלו הם מסדר גודל של מאות מעלות לדקה ומעלות ספורות לדקה, בשני קצוות הספקטרום, בהתאמה. קריטריון חשוב נוסף להצלחת הטיפול הקריוכירורגי הוא מספר מחזורי ההקפאה העוקבים. למיטב ידיעתנו מצויים בספרות דיווחים ראשוניים בלבד על בחינת הקריטריונים הללו ברקמות ביולוגיות חיות. לדיווח מסוג זה חשיבות רבה ביותר משום שהוא כולל גם את תהליך שיקום והתחדשות הריקמה המטופלת.

הגורם המניע למחקר הנוכחי הינו בחינת הקריטריונים להצלחת הטיפול הקריוכירורגי ע"י הקפאה מבוקרת בקיצבי קירור נמוכים אשר בהם עומק חדירת הטיפול גדול יותר. בכדי לאפשר בחינה זו נבנה מכשיר קריוכירורגי חדש להקפאה מבוקרת, ליישומים של קריוכירורגיה ניסויית "in vivo". המשתנה המבוקר במכשיר החדש הוא טמפרטורת הגשוש הקריוכירורגי. למחקר הנוכחי תרומה מקורית בארבעה תחומים: הכנת תשתית מתימטית להערכת פונקציות האילוץ לטמפרטורת הגשוש; בניית מכשיר קריוכירורגי חדש ליישומים של קריוכירורגיה ניסויית "in vivo"; בחינת אופייני המכשיר הקריוכירורגי החדש על רקמות אורגניות כתחליף לרקמות ביולוגיות; ביצוע ניסויי גישוש קריוכירורגיים "in vivo".

שדה הטמפרטורה המתפתח בריקמה בתהליך ההקפאה, תחת האילוץ של פונקציית טמפרטורת גשוש נתונה, ידוע כפתרון בעיית סטפן הרגילה בריקמה ביולוגית. לעומת זאת, התלות הפונקציונאלית הרצויה של טמפרטורת הגשוש בזמן, תחת האילוץ של קצב קירור נתון על פני חזית הקיפאון (שפה פנימית), ידועה כפתרון בעיית סטפן

ההפוכה בריקמה ביולוגית. בעבודת מחקר זו מוצעים שני פתרונות שונים לבעיית סטפן ההפוכה: פתרון מדוייק ופתרון משולב אשר בו נפתר התחום הקפוא באופן אנליטי והתחום הבלתי קפוא נפתר באופן נומרי ובמצומד. כמו כן מוצע בעבודה זו פתרון נומרי רב מימדי לבעיית סטפן הרגילה המבוסס על שיטת ההפרשים סופיים. שלושת הפתרונות הללו מתייחסים אל הריקמה כחומר לא אידאלי אשר בו מתרחש שינוי הפאזה בתחום טמפרטורות נתון, ומאפשרים את הכללת האפקטים התרמיים של זרימת הדם וייצור החום המטבולי. פתרונות אלו מתאימים לאיברים פריפריאליים המאופיינים ע"י ספיקת דם נמוכה ורשת צפופה של כלי דם קטנים.

בחיבור זה מוצג בפירוט מכשיר קריוכירורגי חדש, מבוקר מחשב, על חלקיו השונים. מהשוואה בין הפתרונות המתמטיים המוצעים במסגרת מחקר זה נמצא כי פונקציית האילוץ המיטבית עבור מערכת הבקרה היא זו המחושבת בעזרת הפתרון המשולב.

סדרת הניסויים הקריוכירורגיים נערכה בשני שלבים: בתחילה על רקמות אורגניות (תפוי"א) כהדמייה לרקמות ביולוגיות, ולבסוף על רקמות ביולוגיות "in vivo" - ירך הרגל האחורית של ארנבת. הניסויים שנערכו על רקמות אורגניות שימשו לבחינת אופייני המערכת הניסויית ולאומות הפתרון המתמטי המתאר את מעבר החום בריקמה. מהשוואה בין התוצאות המחושבות באמצעות הפתרונות המתמטיים לנתונים ניסויים מניסויי ההדמייה על תפוחי האדמה התקבלה התאמה טובה, המצויה בתחום אי ההוודאות אשר במדידות המערכת הניסויית: $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. שגיאת הבקרה אשר נצפתה במהלך הניסויים מצויה אף היא בתחום אי וודאות זה.

התוצאות הראשוניות מניסויים "in vivo" בארנבות מאשרות כי, המערכת הניסויית החדשה היא כלי קריוכירורגי יעיל להריסת רקמות מבוקרת, הן של רקמות חיצוניות כמו האפידרמיס של העור, והן של רקמות פנימיות המצויות מתחת לעור כמו שרירי שלד. בניסויים אלו הודגם עומק חדירה של הטיפול הקריוכירורגי עד כ- 15 mm. מבחינה היסטולוגית נמצא שהעור עבר הרס מוחלט באזור המטופל. יחד עם זאת ניכרו סימני שיקום והתחדשות מהירים שלו כבר אחרי 4 ימים. התגובות ההיסטולוגיות של שרירי השלד לטיפול הקריוכירורגי הניבו תופעות הדומות לאלו הנגרמות ממגוון רחב של פגיעות טראומטיות, הכוללות: מעיכה, הרעלה, חתכים כירורגיים, כריתה, ופעילות יתר של השריר. לא נמצאו עדויות היסטולוגיות לפריצת כלי דם ונראה כי מרבית כלי הדם המשיכו לתפקד לאחר הטיפול הקריוכירורגי. קיימות עדויות מבוססות לכך שמרבית כלי הדם, אם לא כולם, קפאו במהלך הטיפול הקריוכירורגי, ויחד עם זאת נשמרה יכולת התיפקוד שלהם לאחר הפשרתם. נראה כי השרדות מרבית כלי הדם היא גורם חשוב בשיקום ובהתחדשות הריקמה לאחר הטיפול הקריוכירורגי, ובמיוחד בהתייחס לשרירי השלד.

בשלב הניסויים "in vivo" שבמסגרת מחקר זה הוצעו: טכניקה לבחינה היסטולוגית של רקמות שעברו טראומת הקפאה, טכניקה למדידת טמפרטורות בתוך הריקמה החיה (באמצעות צילומי רנטגן), וקריטריון חדש לסיום הטיפול הקריוכירורגי באמצעות מדידות טמפרטורה בנקודה קריטית.

רשימת סימנים

	<u>מינוח</u>
קבוע בפתרון המדוייק לבעיית סטפן ההפוכה (משוואות 3.59 ו-3.62), $1/m^2$	a
שטח פנים, m^2	A
מנת החלוקה של קצב התקדמות חזית הקיפאון בדיפיוזיביות התרמית על פני חזית הקיפאון (משוואות 3.60 ו-3.63), $1/m$	b
אמפליטודה, $^{\circ}C$	B
פרמטר אופייני של גאומטריית תחום הקיפאון (מוגדר בציר 7.5), m	c
חום סגולי ניפחי, $J/m^3 \cdot ^{\circ}C$	C
מקדמי החום הסגולי בפתרון המדוייק לבעיית סטפן ההפוכה בתחום i, $J/m^3 \cdot ^{\circ}C$ כאשר $j=1$ ו- $J/m^3 \cdot ^{\circ}C^2$ כאשר $j=2$	C_{ij}
קוטר כלי דם אופייני, m	d
מקדמי הפתרון המדוייק לבעיית סטפן ההפוכה בתחום הבלתי קפוא, מוגדרים במשוואות (3.10) עד (3.12), $^{\circ}C$ כאשר $i=1, 2, 4$ ו- $1/m$ כאשר $i=3$	D_i
שגיאת בקרה, $^{\circ}C$	e
אנרגיה, J	E
פונקציה התחלתית של הטמפרטורה, $^{\circ}C$	f
מקדם מעבר חום משוקלל ברתחה בתוך גשוש, $W/^{\circ}C^{0.6}$	F
מרחק לוח הצילום ממקור הרנטגן, m	FL
קבועי אינטגרציה בפתרון המדוייק לבעיית סטפן ההפוכה בתחום i, $1/m$ כאשר $j=1$ ו- m כאשר $j=2$	g_{ij}
מקדם צורה של גאומריית כלי הדם	G
אנתלפיה נפחית, J/m^3	h
קצב קירור/חימום, $^{\circ}C/s$	H
קבוע האינטגרציה של חוק הבקרה, $W/s \cdot ^{\circ}C$	I
אופרטור הנותן את החלק השלם של מנה	INT
מספר מרוכב (שורש של -1)	j
מוליכות תרמית, $W/m \cdot ^{\circ}C$	k
קבוע הפרופורציה של חוק הבקרה, $W/^{\circ}C$	K

רשימת סימנים (המשך)

<u>מינור</u>	
I	קוסינוס הכיוון
L	חום שינוי פאזה (החום הכמוס), J/m^3
M	מסה, kg
n	מספר נקודות רשת
\hat{n}	נורמל לשפה המצביע החוצה מהתווך
\tilde{n}	צפיפות זוגות כלי דם החוצים את נפח הבקרה
N	מספר יחידות מניה של מונה הבקר המתארות מחזור בקרה יחיד
NISE	מקדם ביצוע של מערכת הבקרה, $^{\circ}C^2$
Pe	מספר פקליי, $Pe=Re \cdot Pr$
PL	מרחק מישור הגשוש - חיישן הטמפרטורה ממקור הרנטגן, m
\dot{q}	מקור חום ניפחי, W/m^3
\bar{q}	פרמטר של ייצור החום המטבולי בפתרון המשולב לבעיית סטפן ההפוכה, משוואה (4.9), $^{\circ}C/s$
q	הספק החימום של ספק הכח הממותג, W
Q	מקור חום, W
r	קאורדינטה, m
R	התנגדות תרמית למעבר חום, $^{\circ}C/W$
s	מיקום חזית קיפאון, m
Ste	מספר סטפן
t	זמן, s
T	טמפרטורה, $^{\circ}C$
u	מהירות, m/s
U	מקדם מעבר חום, $W/m^2 \cdot ^{\circ}C$
V	נפח, m^3
\dot{w}_b	ספיקת ניפחית של הדם ליחידות נפח רקמה, $1/s$
\bar{w}	פרמטר של ספיקת הדם הניפחית בפתרון המשולב לבעיית סטפן ההפוכה, משוואה (4.8), $1/s$
x, y, z	קאורדינטות, m

רשימת סימנים (המשך)

	<u>מינוח</u>
מספר חסר מימד המאפיין את זרימת הדם בריקמה בתהליך ההקפאה: Z-Stie מוגדר במשוואה (3.72)	Y
מספר חסר מימד המאפיין את זרימת הדם בריקמה בתהליך ההקפאה מוגדר במשוואה (3.70)	Z
דיפוזיביות תרמית, m^2/s	α
גודל חסר מימד בפתרון המשולב לבעיית סטפן ההפוכה, משוואה (4.17)	β
קבוע של התחום הקפוא בפתרון המשולב לבעיית סטפן ההפוכה, משוואה (4.29), $^{\circ}C$	χ
פונקציית דלתא של Kronecker	δ
אינטרוול	Δ
פרמטר תנאי שפה של הפתרון המדויק, משוואה (3.37)	ϵ
קבוע חיובי המשמש לניתוח יציבות הסכמות הנומריות בפרקים 4 ו-5, $1/m$	Φ
גודל חסר מימד בפתרון המשולב לבעיית סטפן ההפוכה, משוואה (4.18)	γ
שפה חיצונית	Γ
קאורדינטה המתארת את תחום i בפתרון המדויק לבעיית סטפן ההפוכה ואשר הראשית שלה עוקבת אחר חזית הקיפאון, i יכול להיות 1 או 2 או f, m	η_i
קבוע של התחום הקפוא בפתרון המשולב לבעיית סטפן ההפוכה, משוואה (4.29), $1/m$	φ
מנת החלוקה של קצב התקדמות חזית הקיפאון במקדמי הדיפוזיביות התרמית בתחום i , מוגדרת במשוואה (3.17), $1/m-^{\circ}C$ כאשר $j=1$ ו- $1/m$ כאשר $j=2$	κ_{ij}
גודל חסר מימד בפתרון המשולב לבעיית סטפן ההפוכה, משוואה (4.16)	λ
פרמטר של הפתרון המשולב לבעיית סטפן ההפוכה, משוואה (4.19), $^{\circ}C$	μ
פרק זמן במחזור הבקרה, משוואה $s, 0$	Π
שגיאה מוחלטת ממוצעת בשיערוך פרמטרים, מוגדרת במשוואה (8.1), $^{\circ}C$	$\bar{\theta}$
ריבוע השגיאה הממוצע בשיערוך פרמטרים, מוגדר במשוואה (8.2), $^{\circ}C^2$	$\hat{\theta}$
משתנה דמיות של גאומטריית תחום הקיפאון, משוואה (7.1)	σ
פרק הזמן עד להיווצרות חזית קיפאון, s	τ
תדר, $1/s$	ω
שימור אנרגיה בפתרון המשולב, משוואה (4.46), ובפתרון הנומרי, משוואה (5.16).	Ω

רשימת סימנים (המשך)

קאורדינטה המתארת את התחום הבלתי קפוא בפתרון המדוייק לבעיית סטפן ההפוכה ואשר הראשית שלה עוקבת אחר חזית הקיפאון m, s_l	ξ
אנתלפיה כוללת ליחידת שטח חתך בתחום הקפוא, בפתרון המשולב לבעיית סטפן ההפוכה, J/m^2	Ψ
מקדם הגבר המשמש לבחינת יציבות הסכמות הנומריות בפרקים 4 ו-5	ζ

אינדקסים

התחלתי	0
התחום בו מתרחש תהליך הקיפאון ואשר הטמפרטורה שלו מעל לטמפרטורת שיא שינוי הפאזה בפתרון המדוייק לבעיית סטפן ההפוכה	1
התחום בו מתרחש תהליך הקיפאון ואשר הטמפרטורה שלו מתחת לטמפרטורת שיא שינוי הפאזה בפתרון המדוייק לבעיית סטפן ההפוכה	2
עורק	a
אנלוגי	analog
ממוצע	av
דס	b
מחושב	calculated
הולכה	cond
בקר	cont
הסעה	conv
דיגיטלי	digital
אפקטיבי	eff
התחום הקפוא	f
מונים במרחב	i,j
התחום הלא קפוא	l
שינוי פאזה	m
מירבי	max
מינימלי	min

רשימת סימנים (המשך)

אינדקסים

מטבולי	met
גבול תחום שינוי הפאזה התחתון	mf
גבול תחום שינוי הפאזה העליון	mℓ
נקודת שיא שינוי הפאזה	m1
תנועת ראשית הצירים	move
בור החום כתוצאה מרתיחת החנקן	N ₂
מונה בזמן	p
גשוש הקפא	probe
קרינה	rad
מורגש	sen
סביבה	surr
צמד תרמי	TC
ריקמה ביולוגית	tissue
התחום הבלתי קפוא והתחום שעובר את תהליך הקיפאון בפתרון המשולב	u
וריד	v
דופן הגשוש הבאה במגע עם הריקמה	wall
שטף, ליחידת שטח	"
ליחידת נפח	"
אין סוף	∞

פרק 1: היבטים ביולוגיים ורפואיים בקריוכיורגיה

1.1 רקע היסטורי

השימוש בטמפרטורות נמוכות לטיפולים רפואיים קיים עוד משחר ימי ההיסטוריה. ככל הנראה התייעוד הראשון ליישום טמפרטורות נמוכות ברפואה נמצא בפפירוסים המצריים מ-2500 לפנה"ס, אשר ממליץ על רטיות קרות כטיפול בשברים בגולגולת ובפצעים מזהמים (Brested 1930).

טמפרטורות נמוכות משפיעות על תהליכי החיים בתא הביולוגי ע"י הקטנת קצב התגובות הכימיות הקשורות בו. בעזרת טמפרטורות נמוכות ניתן לעצור לחלוטין את מעגל החיים בתא הביולוגי ובכך לגרום להריסתו. נראה כי הרס מירבי של התא מושג בטמפרטורות הנמוכות מטמפרטורת הקיפאון. תופעה הרסנית זו הביאה למספר הולך וגובר של מחקרים, במהלך המאות האחרונות, הקשורים בהשפעת ההקפאה על הייצור החי. כבר בשנת 1683 פירסם החוקר Robert Boyle את הסיכום הכתוב הראשון על יישומי טמפרטורות נמוכות במחקר הביולוגי (Rubinsky 1986). בתיאור ניסיונותיו על חומרי מזון, דגים וצפרדעים, הוא הראה כי אלה מסוגלים לשרוד לאחר קיפאון חלקי לפרקי זמן קצרים. בשנת 1777 הראה Spallanzani כי מצב של קירור יתר מזיק לתאים ביולוגיים פחות מאשר הקפאה (Farrant 1971).

בשנת 1845 פירסם החוקר James Arnot לראשונה על השפעתו ההרסנית של תהליך הקיפאון בטיפולים בסרטן (Arnot 1845). באחד מניסוייו של Arnot בשנת 1851 הוא הניח מיכל שהכיל תערובת מלח וקרח על פני גידול סרטני ובכך עצר את התפשטותו (Farrant 1971).

הפיכת האוויר הנוזלי למוצר מסחרי והתפתחות גישות חדשות לאיחסון קריוגני, הובילו בשנות השלושים של המאה הנוכחית לגידול משמעותי במספר המנתחים המשתמשים בקריוכיורגיה, וכפועל יוצא מכך, הריסה מבוקרת של רקמות ביולוגיות (Thomas 1968).

במהלך שנות הארבעים פסק העיסוק בקריוכיורגיה כמעט לחלוטין בגלל הקשר האסוציאטיבי בדעתם של החוקרים עם ניסויים בטמפרטורות נמוכות שערכו הנאצים על עצורים במחנות הריכוז (Thomas 1968). למרות דיווחים על הצלחות משמעותיות של מדענים בשנות החמישים, רק בשנת 1961, כאשר המנתח Irvine Cooper ועמיתו Lee הציעו מכשיר קריוכיורגי חדש, ניתן לאמר כי החלה עת הקריוכיורגיה המודרנית (Orpwood 1981). המכשיר הראשון בדור זה פותח בשיתוף עם חברת Linde, וכלל צינורית מתכת המבודדת באמצעות ריק, אשר חנקן נוזלי זורם דרכה. קצה הצינורית לא היה מבודד וכאשר הוא הובא במגע עם הריקמה התרחש התהליך הקריוכיורגי על פני שטח המגע. Lee ו-Cooper היו מסוגלים לבקר את התהליך הקריוכיורגי באמצעות שליטה על ספיקת החנקן. חוקרים אלו הצליחו להרוס ע"י הקפאה רקמות מח האחראיות על מחלת פרקינסון, גידולים שפירים וגידולים ממאירים.

בתחילה נעשה שימוש בקריוכיורגיה לטיפולי שטח חיצוניים ועל רקמות רכות. בשנת 1964 בוצע בהצלחה

ניתוח העצמות הקריוכירורגי הראשון ע"י המנתח Marcove R., אשר בעקבותיו התרחב במידה ניכרת השימוש בקריוכירורגיה כאמצעי עזר בניתוחי עצמות (Marcove 1982).

לרוע המזל, למרות היתרונות הרבים של השימוש בקריוכירורגיה (שעליהם יורחב בסעיף הבא) בטיפול בגידולים סרטניים ואחרים (Macleod 1982), לעיתים לא התקבלו התוצאות המצופות מהטיפולים הקריוכירורגיים. אי הצלחת הטיפול הקריוכירורגי אינה גורמת נזק כלל ולכן טיפול כזה הוא בדרגת סיכון אפסית. למרות זאת, אי הוודאות לגבי הצלחת הטיפול הקריוכירורגי הביאה לירידת הדרגתית במידת המשיכה שלו בעיני המנתחים. בגלל היתרונות של הטיפול הקריוכירורגי מחד ואי הוודאות לגבי הצלחתו מאידך החלו בשנות השבעים מחקרים רבים במטרה לזהות ולהגדיר את הקריטריונים העיקריים להצלחת הטיפול הקריוכירורגי. מחקרים אלו עסקו בעיקר בהקפאת תרביות תאים אשר גודלו במעבדה (Miller and Mazur 1976, Farrant and) (Walter 1977, Akhtar et al. 1979). מניסויים אלו הסתמנה המגמה כי בקרת התהליך הקריוכירורגי ובעיקר בקרת קצב קירור הריקמה עשויים לשפר במידה ניכרת את אחוז ההצלחה.

תופעת התעוררות המערכת החיסונית כתוצר לוואי של הטיפול הקריוכירורגי דווחה לראשונה ונחקרה בעזרת ניסויים "in vivo" בשנות השבעים (Yantom et al. 1979, Ablin and Fontana 1979, Grana et al. 1981). התופעה של חיסון הגוף מפני הישנותם של הגידולים הבילתי רצויים מצביעה על השפעתו ארוכת הטווח של הטיפול הקריוכירורגי, בנוסף כמובן על ההרס המידי של הריקמה הבילתי רצויה. תופעת התעוררות המערכת החיסונית בעקבות הטיפול הקריוכירורגי מצביעה על הצורך בביצוע ניסויים "in vivo" ועל הצורך במעקב ארוך טווח אחר שיקום הריקמה המטופלת, במחקרים קריוכירורגיים מתקדמים.

בשנות השמונים התפתח המחקר הקריוכירורגי לניסויים "in vivo" על בעלי חיים (Grana et al. 1981,) (Gage et al. 1985, Rand et al. 1985, Augustynowicz and Gage 1985). על סמך התוצאות מניסויים אלו הועלו השערות שונות לגבי הקריטריונים להצלחת הטיפול הקריוכירורגי. מדיווחים אלו נראה כי מבין היתר, קצב הקירור בזמן מעבר הפאזה הוא הקריטריון החשוב ביותר. מסקנה זו מתלכדת עם מסקנות קודמות שהוסקו בשנות השבעים לגבי ניסויים בתרביות תאים. למרות זאת, למיטב ידיעתנו, לא דווח עד כה על ניסויים "in vivo" אשר במהלכם בוצעה בקרת קצב כזו. בבקרה מסוג כזה קיימים קשיים טכניים ומתמטיים רבים שעוד יידונו בהרחבה במסגרת עבודת המחקר הנוכחית.

במהלך שלושים השנה האחרונות הצביעו מחקרים רבים על האפשרות לשימור רקמות ביולוגיות בהקפאה (Cryopreservation), כמו עור, עצמות, כליות, לב, תאי דם, תאי זרע ולאחרונה אף עוברי יונקים בני מספר ימים. הישרדות התאים הביולוגיים תלויה בנוכחות חומרי הגנה כימיים המוחזרים אליהם כמו גם בקצב הקירור שלהם בזמן ההקפאה (Thierry et al. 1977). קצב הקירור המיטבי להישרדות התא בנוכחות חומרי הגנה שייך לתחום אחר של ספקטרום קיצבי הקירור מזה של הקריוכירורגיה. בשל האינרציה התרמית הגבוהה של הריקמה הביולוגית, רק פיסות ריקמה קטנות יחסית ניתנות לשימור בהקפאה.

סקירה היסטורית נוספת על התפתחות היישומים לטמפרטורות נמוכות ברפואה בכלל והקריוכיורוגיה בפרט ניתן למצוא אצל: Pasquale 1981, Orpwood 1981, Shepherd and Dawber 1982, Gage 1988, Gage 1992, Rubinsky and Onik 1991. לקריוכיורוגיה יישומים רבים והשימוש בה הולך ומתפשט. יישומים חדשים, תוצאות ניסויים ועבודות בתחום מתפרסמים באופן קבוע בכתבי העת: Cryobiology, Journal of Cryosurgery, Cancer.

1.2 הפגיעה בריקמה הביולוגית בטמפרטורות נמוכות

הנזק הנגרם לריקמה בטמפרטורות נמוכות הוא תופעה מורכבת מכיוון שבחומרים ביולוגיים קיים צימוד בין התהליכים התרמיים, הכימיים, החשמליים, והמכניים. בתהליך הקפאה לדוגמא, עם ירידת הטמפרטורה עולה ריכוז התמיסות הפנים והחוץ תאיות, משתנה הפוטנציאל החשמלי על פני מעטפת (ממברנת) התא, וקיימת פעולת גומלין בין התא לבין היווצרות גבישי הקרח. הפרעות בשיווי המשקל הכימי, בשדה הפוטנציאל החשמלי, ביציבות התרמית של התמיסות (כתוצאה מתופעת קירור היתר), או הפרעות הגורמות מאמצים מכניים (הימצאות וגידול גבישי הקרח), עשויות לפגוע באחד או יותר מהגורמים הבאים: ממברנת התא, חלבונים, DNA, מבנה הריקמה, וכדו'. היקף הפגיעה עשוי להיות החל מקצה מידה של תאים בודדים וכלה בקנה מידה מקרוסקופי. היקף הנזק בריקמה תלוי בעוצמת ההפרעה התרמית ובמישכה. פגיעה במערכות הגדולות מתא בודד היא מורכבת יותר ומעורבים בה תהליכים שאינם קיימים בתא בודד. יש לשים לב כי נגרם נזק לחומרים ביולוגיים בטמפרטורות נמוכות גם מעל טמפרטורת הקיפאון. סקירה מקיפה של גורמי הנזק בטמפרטורות נמוכות בריקמה ניתן למצוא אצל McGrath 1993.

למרות שההרס הנגרם לריקמה בטמפרטורות נמוכות אך מעל לטמפרטורת הקיפאון, עשוי להיות מאותו סדר הגודל של ההרס הנגרם בתהליך ההקפאה (McGrath 1993), נתמקד בעבודה זו בעיקר במנגנוני ההרס שבתהליך ההקפאה. התמקדות זו מבוססת על העובדה שהנזק הנגרם לריקמה מעל לטמפרטורת הקיפאון תלוי במשך שהייתה בתחום הטמפרטורות ההורסני, ועל העובדה שטיפול קריוכיורוגי אופייני הוא קצר יחסית (בין מספר דקות לכשעה).

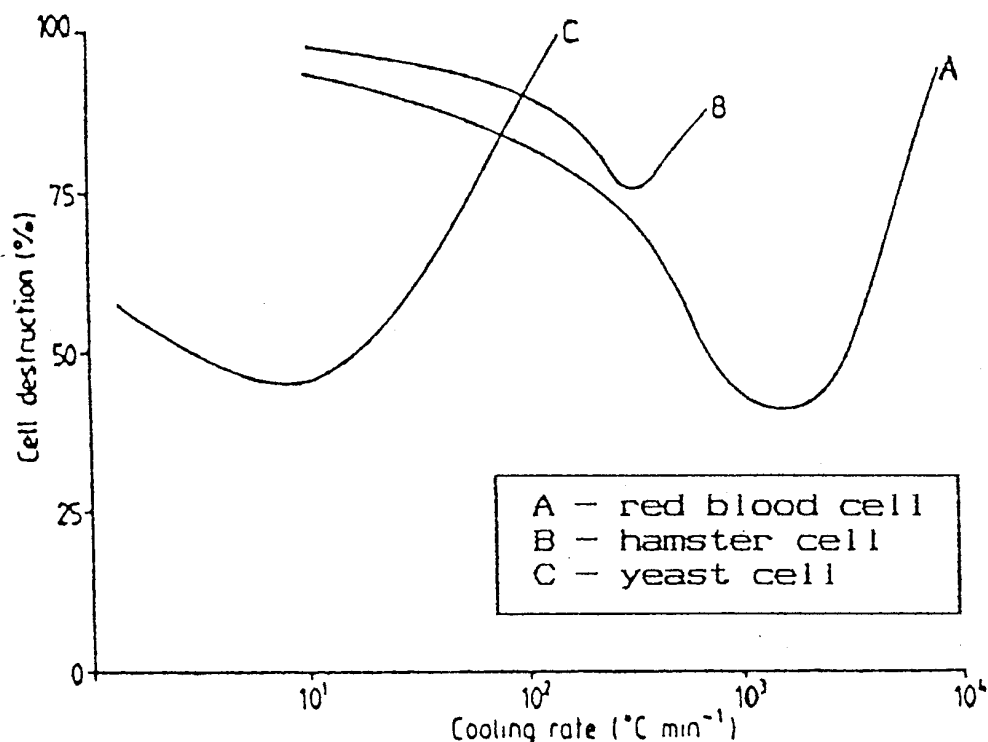
מחקרים הראו כי ניתן לתאר באופן כללי את תגובת החומרים הביולוגיים לתהליכי הקפאה/הפשרה בעזרת מודל בעל שני גורמים הקשורים בקצב הקירור (Mazur et al. 1972). מודל זה מציע קצב קירור אופטימלי בזמן ההקפאה, המאפשר הישרדות תאים מירבית עם סיום ההפשרה. בקיצבי קירור נמוכים יותר גדל הרס התאים בעקבות "אפקט התמיסה", בעוד שבקיצבי קירור גבוהים יותר גדל הרס התאים בעקבות התגבשות התמיסה הפנים תאית. שני מנגנוני הרס התאים הביולוגיים, בקצבי קירור הנמוכים והגבוהים בהתאמה, קשורים בהרכב התמיסות הפנים והחוץ תאיות וביחסי הגומלין אשר ביניהם (Orpwood 1981).

"אפקט התמיסה": נמצא ניסויית כי הודות לעודף מקורות נוקליאציה, המים בתמיסה החוץ-תאית תמיד

קופאים ראשוניים. הקפאה בקצבי קירור נמוכים מאפשרת לתמיסות, הפנים-תאית והחוץ-תאית, להיות בשיווי משקל בכל רגע. כיוון שהוכח כי הקרח החוץ-תאי (Farrant 1971) אינו יכול לפגוע באופן ישיר בממברנת התא, משייכים את הרס התא לרעילות כתוצאה מריכוז מומסים גבוה בתמיסה החוץ-תאית (Fahy 1981). לתופעה זו הוצעו הסברים שונים הקושרים את הרס התא עם ריכוז המומסים, קצב הקירור ומשך הזמן בו מתרחש תהליך ההקפאה בתא. ניתן לאמר כי לא נעשו הרבה ניסויים ולא נעשתה עבודה תיאורטית רבה בכל הקשור לדינמיקה של ההרס בקצבי קירור נמוכים (McGrath 1993).

התגבשות קרח פנים-תאי: בהקפאה בקצבי קירור גבוהים התמיסות אינן יכולות לחדור במהירות מספקת דרך ממברנת התא בכדי לשמור על שיווי משקל כימי. שיווי המשקל מושג ע"י התגבשות פנים-תאית. מעבר התמיסות המהיר, דרך ממברנת התא בקצבי קירור גבוהים, עשוי לגרום לה נזק מכני. מנגנון ההרס כתוצאה מהתגבשות הקרח הפנים-תאית אינו מובן במלואו אך ידוע כי כאשר הוא מתרחש הרס התאים רב יותר לעומת "אפקט התמיסה" (Mazur 1963).

תלות הרס התאים בקצב הקירור מומחשת בציור 1.1. מציור זה ניתן לראות כי עבור קצבי קירור איטיים מאוד ועבור קצבי קירור מהירים מאוד נגרם הרס מירבי לתא, כתוצאה מ"אפקט התמיסה" ומהתגבשות הקרח הפנים תאית, בהתאמה. ניתן לראות כי קיימת דמיון בעקומות ההרס של תאים מסוגים שונים.



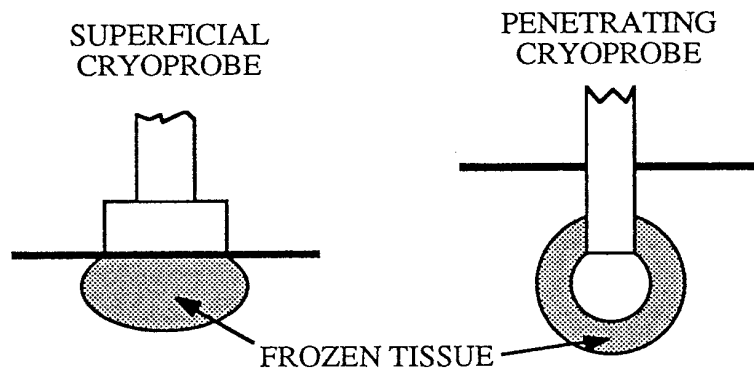
ציור 1.1: תלות הרס התאים בקצב הקירור (Orpwood 1981).

Fig. 1.1: The effect of cooling rate on cell destruction (Orpwood 1981).

תלות הרס התאים בקצב ההפשרה, עם סיום תהליך ההקפאה, כמעט ולא נחקרה בהשוואה לתלות זו בקצב ההקפאה, כפי שהוצגה לעיל. מקובל לחשוב כי קצב הפשרה איטי גורם להגדלת הרס התאים (Miller and Mazur 1976), ובמיוחד כאשר הוא עוקב אחר קצב קירור מהיר (McGrath 1993). ניסויים הראו כי לפעמים קצב חימום מהיר יכול לגרום להרס מירבי כמו במקרה של תאי דם אדומים (Akhtar et al. 1979). מבחינה מעשית קשה יותר לשלוט על קצב החימום מאשר על קצב הקירור בשל התרחקותה של חזית הקיפאון מהגוש בתהליך ההקפאה.

1.3 יתרונות הטיפול הרפואי בעזרת קריוכיורוגיה

מאז המצאתו של המכשיר הקריוכיורוגי המודרני ע"י Cooper ו-Lee, מבוססים המכשירים הקריוכיורוגיים המסחריים על העקרון של הקפאת הריקמה ע"י הצמדת גוש קפא (Cryoprobe) אליה, במקרה של טיפול חיצוני, או ע"י החדרתו לתוכה במקרה של טיפול פנימי (ציור 1.2). במכשירים אלו מבוקרת בדרך כלל הטמפרטורה המינימלית של גוש הקפא, ולעיתים רחוקות מבוקר קצב שינוי טמפרטורת הגוש במהלך הטיפול. השרדות התאים הביולוגיים תלויה באופן חזק בקצב קירורם בזמן ההקפאה. על כן, למכשיר קריוכיורוגי המאפשר לבקר את קצב הקירור בטיפול הקריוכיורוגי בכלל, ואת קצב שינוי הטמפרטורה בזמן מעבר הפאזה בפרט, חשיבות יישומית רבה ביותר (Filippi et al. 1983, Budman et al. 1991a).



ציור 1.2: תאור סכימתי של גוש קריוכיורוגי לטיפול שטח ולטיפולים חדרניים.

Fig. 1.2: Schematic description of cryoprobes for superficial and penetrating cryotreatments.

לטיפול הקריוכיורוגי מספר יתרונות על פני טיפולים באמצעים אחרים:
 א. בהשוואה לכירורגיה קונבנציונאלית נעשה שימוש מועט באיזמל המנתחים. לכן נמנעים דימומים באופן משמעותי ומתוך כך קטנה סכנת התהוותם של זיהומים. לכן גם משך התאוששות המטופלים קצר יותר ומלבד הקלת סבלם של המטופלים קטנה גם עלות הטיפול (Macleod 1982).

- ב. תהליך ההקפאה עשוי לעורר את המערכת החיסונית ובכך לסייע בחיסון הגוף מפני השנותם של הגידולים אשר בעטיים בוצע הטיפול הקריוכיורוגי (Ablin and Fontana 1979, Yantorno et al. 1979, Grana et al. 1981).
- ג. עם ירידת טמפרטורת הריקמה יורדת רמת הפעילות העיצבית. השפעתו המאלחשת של הטיפול הקריוכיורוגי עשויה להקל על המטופל, לצמצם את השימוש בחומרי הרדמה ובכך לקצר את משך התאוששותו מהטיפול (Pasquale 1981).
- ד. הרס הריקמה מוגבל למרבית האזור הקפוא. טיפול קריוכיורוגי עשוי לגרום פגיעה מיזערית ברקמות הבריאות הסובבות את הגידול ולתוצאות אסתטיות טובות (Orpwood 1981).
- ה. אופן הטיפול פשוט, אינו דורש ציוד רב, ולכן יכול להתבצע במרפאות פרטיות ואף במרפאות שדה (Timmerhaus 1989).
- בעזרת הציוד הקריוכיורוגי הקיים קשה לבצע הקפאה בקיצבי הקירור הגבוהים אשר יגרמו להיווצרות קרח פנים-תאי. במקרים בהם יתבצע קירור מהיר, עומק החדירה של הטיפול יהיה קטן. לכן מרוכז כיום המאמץ בפיתוח ציוד קריוכיורוגי לקיצבי קירור איטיים.

1.4 קריוכיורוגיה ניסויית

לעיתים לשימוש בקריוכיורוגיה חסרון של אחוז הצלחה נמוך המצריך טיפולים נישנים. מרבית המחקרים הניסיוניים כיום עוסקים בהעלאת אחוז ההצלחה של הטיפולים הקריוכיורוגיים ובניסיונות לאבחן את המנגנונים המעורבים בתהליך ההקפאה. מכיוון שמנגונוני ההרס של הריקמה אינם מובנים במלואם, מכיוון שעוצמתם עשויה להשתנות בין סוגי ריקמות שונים, ומכיוון שיכולת ניבוי ההרס בעקבות הטיפול הקריוכיורוגי היא כלי הכרחי לכירורג, מתקדם המחקר הקריוכיורוגי באופן ניסויי. להלן יוצגו מספר מחקרים ניסויים והמסקנות העיקריות שהוסקו מהם.

Yantorno ועמיתיו (1979) ערכו ניסויים קריוכיורוגיים בודדים וניסויים קריוכיורוגיים נישנים ב-31 ארנבות. ברב הארנבות התעוררה המערכת החיסונית באופן אופייני לאיבר המטופל. הטיפולים הנישנים הגבירו את פעולת המערכת החיסונית אך לא נמצאה קורלציה בין התגברות התגובה החיסונית לבין היקף הנזק שנגרם לריקמה.

Fahy (1981) ערך מחקר ניסיוני למציאת קצב הקירור האופטימלי של כליות ארנבות לצורך שימורן. בעבודה זו נבחנה השפעת גודל גבישי הקרח הפנים-תאי על הנזק הנגרם לתא. כמו כן נבחנה ההסתברות להיווצרות גבישי קרח בגודל מסויים כתוצאה מקיצבי קירור שונים. בניסיונותיו ביצע Fahy קירור לטמפרטורות גבוהות יחסית של -40°C . במהלך עבודה זו נמצא כי התאוששות הריקמה בזמן ההפשרה אינה תלויה כמעט בקצב ההפשרה.

Grana ועמיתיו (1981) ערכו ניסויים בהקפאת וושט הנגועה בסרטן על מדגם של 28 כלבים בוגרים. בניסויים אלו קורר האזור הנגוע לטמפרטורות של -10°C עד -20°C , לפירקי זמן של 2 עד 10 דקות. דווח על 98% הצלחה

בטיפולים אלו בסרטן הוושט. כאשר נערכו שני מחזורי הקפאה התאוששה המערכת החיסונית מהר יותר. המעקב אחר תוצאות הטיפולים נערך מספר שבועות.

MacLeod (1982) ערך סטטיסטיקה של הצלחות הטיפול הקריוכירורגי בטחורים בהשוואה לטיפולים בזריקות, קשירה, וכריתה. מחקר זה התבסס על מדגם של 528 מטופלים. מסטטיסטיקה זו עולה כי לטחורים במצב מתקדם רק כריתה היא הטיפול המתאים. לעומת זאת, לכל שלושת השיטות אחוזי הצלחה דומים בטיפול בטחורים בשלב הראשוני ובשלב הביניים, כ-75% הצלחה. לטענת החוקר, במיקרים אלו עדיף הטיפול הקריוכירורגי מכיוון שמשך הטיפול הוא הקצר ביותר ואי הנוחות שנגרמה לחולים היא המועטה ביותר.

Gage ו-Augustynowicz (1985) ערכו ניסויים ברקמות עור/שריר של 6 כלבים. החוקרים מצאו כי שדה הטמפרטורה המתקבל השתנה במקצת ממחזור הקפאה אחד למשנהו, תופעה שעשויה להעיד אולי על הרס מצטבר. יחד עם זאת, לא מציינים החוקרים את מהות השינוי ואת ערכו הכמותי.

Gage ועמיתיו (1985) ערכו 6 תוכניות ניסוי שונות לצורך בחינת השפעת קצב ההקפאה, משך ההקפאה וקצב ההפשרה על הרס תאי עור של כלבים. רקמות העור הוקפאו בתחום של 15°C עד 50°C וההקפאה בוצעה בעזרת גושי שטח עגולים. בחינת הרס הרקמות בוצעה בעזרת ביופסיה לאחר שלושה ימים מההקפאה. במחזור הקפאה/הפשרה מהיר ויחיד הטמפרטורה אליה קוררה הריקמה היתה הגורם המשפיע העיקרי על הרס תא העור. משך הקפאה ארוך וקצב הפשרה איטי נמצאו כגורמים המגבירים את הרס התא. קיצבי ההקפאה השפיעו מעט מאוד על התוצאה. עורכי הניסוי מצאו כי:

- א. עבור טכניקות ניתוח המתבצעות היום, אשר בהן מתבצעת הקפאה מהירה, הפשרה איטית ומספר מחזורי הקפאה/הפשרה יש להשהות את התהליך למספר דקות בטמפרטורה המינימלית.
- ב. יש להשלים את ההפשרה לפני תחילת המחזור הבא של ההקפאה.
- ג. הרס הריקמה מושג רק מתחת לטמפרטורה של 10°C או 11°C .
- ד. הרס התאים תלוי בעיקר בקצב ההפשרה, למרות זאת מושם הדגש בפיתוח רוב הציוד הרפואי הקריוכירורגי על קצב הקירור.

Rand ועמיתיו (1985) מצאו במחקר העוסק בסרטן השד כי לביצוע מספר מחזורי הקפאה/הפשרה עוקבים (לפחות שלושה) השפעה רבה על הצלחת הטיפול. החוקרים מציעים לבצע את הטיפול הקריוכירורגי גם בשילוב עם הטיפול הכירורגי הפשוט, כלומר, הסרת הגידול ע"י איזמל ולאחר מכן טיפול קריוכירורגי מונע. בנוסף מציעים החוקרים להסיר את הגידול כאשר הוא קפוא ובכך למנוע דימום.

1.5 קריטריונים להצלחת הטיפול הקריוכירורגי

- בעקבות דיווחים ממחקרים רבים, העוסקים במנגנוני הרס התא הבודד מחד ובקריוכירורגיה ניסויית מאידך, מקובל על דעת החוקרים כי קיימים ארבעה קריטריונים עיקריים להצלחת הטיפול הקריוכירורגי:
- א. הקפאה עמוקה - למרות שקיימים דיווחים על הרס התא החל מטמפרטורה של -10°C בקרוב, דרושה בדרך כלל הקפאה עמוקה יותר להבטחת הצלחת הטיפול הקריוכירורגי (Gage 1982).
 - ב. קצב ההקפאה - מחקרים מראים כי בקצבי קירור גבוהים במיוחד ובקצבי קירור נמוכים במיוחד נגרם הנזק המירבי לריקמה. קיצבי קירור אלו הם מסדר גודל של מאות מעלות בדקה ומעלות ספורות בדקה, בהתאמה. מקריוכירורגיה ניסויית נמצא כי הסף של $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ יכול להחשב כגבול אשר מתחתיו מובטח ההרס המירבי (Orpwood 1981).
 - ג. מספר מחזורי הקפאה/הפשרה - ביצוע מספר מחזורי הקפאה/הפשרה עוקבים, תוך כדי המתנה עד להפשרה מלאה בין מחזור אחד למשנהו מגדיל את הסיכוי להצלחת הטיפול הקריוכירורגי (Smith and Fraser 1974, Fahy 1981, Gage et al. 1985).
 - ד. קצב ההפשרה - לא מוצגת בספרות אחידות דעים בין החוקרים לגבי השפעת קצב ההפשרה על הרס הריקמה. מקובל על דעת מרבית החוקרים כי קצב הפשרה איטי מגביר את הרס הריקמה (עד כדי הפשרה חופשית) (Miller and Mazur 1976).
 - ה. החדרת מומסים - ניתן להגביר את הרס הריקמה ע"י החדרת מומסים מסויימים לאזור המטופל, לפני ההקפאה. מומסים אלו מגבירים את עוצמת מנגנוני ההרס אשר תוארו בסעיף 1.3 (Miller and Mazur 1976).

1.6 ציוד קריוכירורגי סטנדרטי

- את הציוד הקריוכירורגי הסטנדרטי ניתן לסווג לשלושה דורות על פי התפתחותו (Rothenborg 1977). לדור הראשון שייכים מכשירים בהם נטבל גוף קירור בחנקן נוזלי ומיד לאחר מכן מובא במגע עם הריקמה המטופלת. באופן זה מתרחש תהליך הקפאה המושפע בעיקר ממסת הגשוש, ממשך טבילת הגשוש בחנקן וממשך המגע בין הגשוש לריקמה. חסרונותיהם העיקריים של מכשירים מסוג זה הם:
- א. הפסדי חום גדולים מהגשוש לסביבה.
 - ב. היווצרות שכבת קרח מבודדת בין הגשוש לריקמה לפני המגע.
 - ג. חוסר היכולת לבקרת טמפרטורת הגשוש.
 - ד. גידולים גדולים דורשים שימוש בגשושים בעלי מסה גדולה המקשים על הטיפול הכירורגי.
- הדור השני של המכשירים הקריוכירורגיים החל עם המצאתו של המכשיר הקריוכירורגי המודרני ע"י Cooper ו-Lee ב-1961 (Orpwood 1981). לדור זה שייכים מכשירים בהם מתרחש תהליך ההקפאה ע"י הצמדת קריוסטט

לריקמה. הקריוסטט הוא גשוש קפא המאפשר את שינוי הטמפרטורה ע"י תהליך פנימי בתוכו. מכשירים מדור זה מצויים עד היום בשימוש בבתי חולים. באופן כללי מושם הדגש במכשירים מהדור השני על הטמפרטורה המינימלית על פני הקריוסטט ועל גודל האזור הקפוא. ניתן לסווג את הקריוסטטים מהדור השני על פי שיטת הקירור:

- א. קירור עקב התפשטות גז בלחץ גבוה, תופעה הידועה כאפקט ג'אול-תומפסון (JT). קצב ירידת טמפרטורת הגשוש תלויה בסוג הגז המתפשט, ומוגדרת ע"י מקדם JT שהוא יחסי לירידת הטמפרטורה עם הלחץ. הגזים המקובלים לשימוש בבתי חולים הם N_2O, CO_2 וארגון. הספקי הקירור המירביים המושגים בשיטה זו הם נמוכים יחסית ומכאן חסרונותיה העיקריים של השיטה: עומק חדירה קטן וקצב קירור נמוך.
 - ב. קירור כתוצאה מרתיחה של חומר בעל טמפרטורת רתיחה נמוכה בלחץ אטמוספרי, כמו חנקן נוזלי. לשיטה זו יש יתרון בהשגת טמפרטורות נמוכות מאוד (כמעט עד $-196^{\circ}C$). יחד עם זאת, ביישום שיטה זו מתעוררים קשיים טכניים בבידוד המערכת ובהפעלתה באופן יציב לאורך זמן.
- אל הדור השלישי של הציוד הקריוכיורוגי שייכים מכשירים בהם טמפרטורת הגשוש ניתנת לבקרה. לקבוצה זו משתייכים מספר מצומצם של מכשירים, אשר רובם מאפשרים את בקרת הטמפרטורה סביב ערכים קבועים (Filippi 1983). אחד הפיתוחים המתקדמים ביותר של מכשיר מסוג זה הוצע ע"י Budman ועמיתיו (1991b) המאפשר עקיבה של טמפרטורת הגשוש אחר פונקציה רצויה. במכשירים מהדור השלישי עדיין לא נעשה שימוש לצרכים של קריוכיורוגיה נסויית.

1.7 שיטות לבקרת טמפרטורת גשוש הקפא

המכשיר הקריוכיורוגי המודרני נבדל מהמכשיר הקריוכיורוגי הקדום באפשרות לבקר את טמפרטורת הגשוש. למרות זאת, רק בדור השלישי של המכשירים הקריוכיורוגיים יושמה לראשונה אפשרות זאת. קיימות שתי שיטות עיקריות לבקרת טמפרטורת הגשוש: הראשונה ע"י וויסות זרימת החנקן דרכו, והשנייה ע"י הוספת גופי חימום על פניו. שתי שיטות אלו ניתנות גם לשילוב.

מכשיר לבקרת טמפרטורת הגשוש ע"י וויסות ספיקת זורם הקירור דרכו נבנה ע"י Angeloff ועמיתו (1970) בחברת Linde. וויסות הטמפרטורה במכשירים מסוג זה הוא בעייתי בעיקר בגלל פיגור הזמן הגדול שבין שינוי הספיקה בצינורות לשינוי טמפרטורת הגשוש. בנוסף קיימות בעיות של רתיחת זורם העבודה בצינורות ההזנה וקפיאת אדי מים המצויים באוויר על צידם החיצוני. לצורך בקרה מדוייקת יותר הציעו Filippi ועמיתיו (1983) את השימוש במקורות חום המפוזרים על פני הגשוש. חוקרים אלו תכננו מערכת קירור בהתאם ואף חקרו את ביצועיה. מחקרם של Filippi ועמיתיו התמקד בשינויי מדרגה בטמפרטורת הגשוש.

מכשיר המאפשר את עקיבת טמפרטורת הגשוש אחר פונקציה רצויה תוכנן ונבנה לראשונה ע"י Budman

ועמיתיו (1991a). פעולת מכשיר זה נבחנה באופן תיאורטי ואומתה באופן ניסויי על חומרים לא ביולוגיים. למכשיר מסוג זה חשיבות יישומית ראשונה במעלה מכיוון שע"י שימוש נכון בו, בשילוב עם פונקציות טמפרטורה מתאימות, ניתן לקיים את כל הקריטריונים להצלחת הטיפול הקריוכירורגי. למיטב ידיעתנו, לא דווח עד כה בספרות על יישום מכשיר כזה לצרכים של קריוכירורגיה בכלל וקריוכירורגיה ניסויית בפרט.

1.8 שיטות לניטור חזית הקיפאון

לניטור חזית הקיפאון חשיבות רבה ביותר לצורך הריסת הרקמות הבלתי רצויות תוך כדי פגיעה מיזערית ברקמות הבריאות הסובבות אותן. התפתחויות בטכנולוגיית ההדמייה הרפואית במהלך העשור האחרון סיפקו שלוש חלופות לניטור חזית הקיפאון: אולטראסאונד, טומוגרפיה ממוחשבת (CT), ותהודה מגנטית (MRI). שיטות הדמייה אלו עשויות אף לסייע באיבחון ההרס בריקמה לאחר סיום הטיפול הקריוכירורגי. לניטור חזית הקיפאון חשיבות רבה בטיפולים חודרניים בגידולים פנימיים, וחשיבות פחותה בטיפולים לא חודרניים.

דווח בספרות על הצלחות לניטור חזית הקיפאון בעזרת אולטראסאונד, במהלך הטיפול הקריוכירורגי בכבד ובפרוסטטה (Onik et al. 1985, 1988, 1991, Gilbert et al. 1986, Rubinsky and Onik 1991). תחום ההבחנה ע"י מכשיר המבוסס על אולטראסאונד מוגבל ע"י מיקום משדר גלי הקול ועוצמתו. התמונה המתקבלת באמצעות אולטראסאונד היא מאיכות נמוכה יותר מזו המתקבלת באמצעות הטכניקות האחרות שהוזכרו. יחד עם זאת, מכשיר האולטראסאונד אטרקטיבי בשל עלותו הנמוכה יחסית.

השוואה בין יישומים של CT ו-MRI במהלך הטיפול הקריוכירורגי ניתן למצוא בעבודתו של Isodan (1989), אשר בוצעה על רגלי חולדות. באופן כללי, השימוש ב-CT מסוכן בשל כמות הקרינה העשויה להיבלע ברקמות הבריאות במהלך טיפול קריוכירורגי אופייני. דווח בספרות על הצלחות בניטור חזית הקיפאון באמצעות MRI, במהלך הטיפול הקריוכירורגי במוח של ארנבת ובפרוסטטה של כלב (Rubinsky et al. 1993, Gilbert et al. 1993), ובכבד של ארנבת (Matsumoto 1992). להדמייה רפואית בעזרת MRI יש את היתרונות של רזולוציה גבוהה ותמונה תלת מימדית ברורה, ואת החסרון הבולט של עלות גבוהה מאד יחסית. נראה כי מסתמנת מגמה ברורה של פיתוח יישומי MRI בקריוכירורגיה, בעוד שה-CT נדחק הצידה.

1.9 מטרות עבודת המחקר - תקציר

את מטרות עבודת המחקר ניתן לחלק לשלושה חלקים עיקריים:

1. בחינה תיאורטית של תהליך מעבר החום בריקמה הביולוגית החיה והכנת תשתית מתימטית להערכת פונקציות האילוץ לטמפרטורת הגשוש הרצויה (פרקים 2-5).
2. בניית מכשיר קריוכירורגי חדש לשימושים של קריוכירורגיה ניסויית "in vivo" (פרק 6).
3. אימות הפתרונות המתמטיים, בחינת אופייני המכשיר הקריוכירורגי החדש, וביצוע ניסויי גישוש קריוכירורגיים "in vivo" (פרקים 7-8).

פרק 2: המודל המתימטי של מעבר החום בריקמה הביולוגית

2.1 הקשר שבין טמפרטורה, זרימת דם, וייצור חום מטבולי

שיווי המשקל התרמי של כל ריקמה ביולוגית חיה נשלט ע"י יחסי הגומלין שבין האנרגיות המסופקות ותהליכי המעבר המתרחשים בריקמה. מנגנון בקרת חום הגוף של הייצור החי מתפקד כך ששיווי המשקל התרמי יושג בטמפרטורות המתאימות לפעולתו התקינה. לדוגמא, הפרעה חיצונית ע"י ירידת טמפרטורת שפת הריקמה גורמת לייצור חום מטבולי מוגבר בתוך הריקמה. יצור החום המטבולי המוגבר גורם לספיקת דם מוגברת לצורך אספקת חמצן בהתאמה. מכיוון שהדם מגיע ממרכז הגוף, בו שוררות באופן טיבעי טמפרטורות גבוהות יותר, ספיקת הדם המוגברת גורמת בעצמה לחימום הריקמה. רמת הפעילות המטבולית ועוצמת ספיקת הדם מתייצבות מחדש וגורמות לשיווי משקל תרמי ברמה חדשה אשר מאפשרת טמפרטורת ריקמה תקינה למרות קיום ההפרעה.

התאור הפיסיולוגי של יחסי הגומלין בין זרימת הדם, המטבוליזם והטמפרטורה מתועד היטב בספרות. לעומת זאת, הניתוח המתימטי של יחסי גומלין אלו מפגר מאחור (Shitzer 1985b). מרבית הדיווחים על יחסי הגומלין הללו מתאימים לתחום טמפרטורות גוף נורמליות ($35^{\circ}\text{C} + 40^{\circ}\text{C}$), מיעוטם לטמפרטורות גוף נמוכות יחסית של עד 25°C (Lipton 1985, Eberhart 1985). למיטב ידיעתנו לא דווח בספרות על יחסי גומלין אלו בטמפרטורות נמוכות מאוד, מ- 25°C ועד לטמפרטורות הקיפאון. ידוע כי בקירבת טמפרטורות הקיפאון דועכים זרימת הדם וייצור החום המטבולי באופן משמעותי, וכי הם מופסקים לחלוטין עם הקיפאון.

2.2 משוואת מאזן החום בריקמה הביולוגית

תהליך מעבר החום בריקמה הביולוגית מצומד עם תהליך מעבר המסה המיקרוסקופי של תמיסות דרך דופן התא ועם תהליך מעבר המסה המקרוסקופי של דם בכלי הדם. לראשונה הוצע ע"י Rubinsky (1989) מודל המתאר את תהליך ההקפאה המיקרוסקופי בתוך וסביב תאי הריקמה, בהשפעת דיפוזיית הנוזלים הפנים-והחוץ-תאיים. בעבודתו אימת Rubinsky את המודל באמצעות ניסויים ברקמת כבד. בחינה נוספת של מעבר המסה המיקרוסקופי בזמן הקפאת הריקמה הביולוגית ניתן למצוא בעבודתם של Hayes ועמיתיה (1989). מעבר המסה המיקרוסקופי של תמיסות דרך דפנות התא תלוי בטמפרטורה ובקצב הקירור. בחינה מקרוסקופית של תהליך מעבר החום בריקמה מראה כי, מעבר המסה המיקרוסקופי משפיע בעיקר על אופן גידול גבישי הקרח בתהליך ההקפאה ולכן הוא משפיע בעיקר על ערכי התכונות התרמופיסיקאליות הממוצעות בתחום טמפרטורות הקיפאון.

ניסוח משוואת מאזן החום בריקמה הביולוגית מבוסס על חלוקת הריקמה לאלמנטים קטנים מאוד,

הקטנים מספיק בכדי להתייחס אליהם כיחידות נפח איזוטרופיות מחד, אך הגדולים מספיק בכדי לכלול בהם כלי דם אופייניים מאידך, כפי שהוצע לראשונה ע"י החוקר הדני Krogh A. בשנת 1919 (Rubinsky and Cravalho 1982). גישה זו מתאימה במיוחד לאיברים פריפריאליים ובקירבת פני השטח (העור), בהם כלי הדם קטנים, צפופים, וזרימת הדם נמוכה יחסית. בהסתמך על גישה זו ניתן להכליל את האפקט התרמי של זרימת הדם כמקור חום במשוואת מאזן החום הרגילה בהולכה ולקבל את משוואת הביו-חום, כפי שהציע Pennes (1948):

$$C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + \dot{w}_b C_b (T_a - T_v) + \dot{q}_{met} \quad (2.1)$$

כאשר האינדקסים v ו-a מתארים את הדם המגיע ליחידת הנפח דרך העורק והדם העוזב את יחידת הנפח דרך הווריד, בהתאמה. כאשר ספיקת הדם נמוכה, טמפרטורת הדם העוזב את יחידת הנפח היא טמפרטורת יחידת הנפח עצמה בקירוב, ואז ניתן לפשט את משוואת הביו-חום לצורה (Eberhart 1985):

$$C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + \dot{w}_b C_b (T_b - T) + \dot{q}_{met} \quad (2.2)$$

כאשר טמפרטורת הדם המגיע ליחידת הנפח מצויינת ע"י האינדקס b לשם פשטות. מודל מפורט של מעבר החום בריקמה במיקרים של ספיקת דם גדולה יותר או כלי דם בקוטר גדול יותר, המתייחס בנפרד לטמפרטורת העורק, טמפרטורת הווריד וטמפרטורת הריקמה בכל אלמנט נפח בסיסי, ידוע בשם "מודל שלוש הטמפרטורות" (Jiji et al. 1984). מציאת שדה הטמפרטורה בריקמה לפי "מודל שלושת הטמפרטורות" דורשת פתרון מצומד של משוואות מאזן החום בהולכה בריקמה, ומשוואות מאזן החום בזרימה בעורק ובווריד. מודל זה נבחן ע"י חקר פרמטרים וכנגד תוצאות ניסיוניות ונמצא מהימן (Weinbaum et al. 1984). הפשטה חשובה של "מודל שלוש הטמפרטורות" הוצעה ע"י התייחסות לריקמה כחומר מרוכב, בעל כיווניות בתכונת המוליכות התרמית המיוצגת ע"י טנזור (Weinbaum and Jiji 1985). טנזור מוליכות תרמית זה הוא טנזור אפקטיבי, המביא בחשבון את אפקט הסעת החום בזרימה ע"י הדם בצורה:

$$\left(k_{ij} \right)_{eff} = k \left(\delta_{ij} + \frac{\pi^2}{4G_{ij}k^2} \bar{n} d^2 k_b^2 Pe^2 l_i l_j \right) \quad (2.3)$$

מחקר פרמטרים של טנזור המוליכות התרמית (2.3), ניתן לראות כי כאשר קוטר כלי הדם האופייני d קטן מ-50 μm תורמת הסעת החום ע"י הדם כ- 5% למוליכות התרמית האפקטיבית (Weinbaum and Jiji 1985). יישום חשוב של משוואת הביו-חום ניתן למצוא בעבודתם של Song ועמיתיו (1987) אשר הציעו מודל לשימוש במשוואת הביו-חום החד-מימדית באברים פריפריאליים ובמיוחד קרוב לפני העור.

לצורך פתרון בעיית מעבר החום בריקמה הביולוגית, בזמן הטיפול הקריוכירורגי, נבחרה משוואת הביו-חום (2.2) מהשיקולים הבאים:

א. הטיפולים הקריוכירורגיים הנדונים במחקר הנוכחי מבוצעים באברים פריפריאליים בהם ספיקת הדם נמוכה.

ב. תחום ההשפעה של הגשוש הקריוכירורגי קטן יחסית ולכן ניתן להתייחס לדם כמקור חום איזותרופי (רדיוס קיפאון של עד 22 mm).

ג. הטיפולים הקריוכירורגיים המבוצעים הם טיפולי שטח אשר בתחומם כלי הדם קטנים. טנזור המוליכות התרמית האפקטיבית (2.3) משמש בעבודה זו כקריטריון להגדרת ריקמה בעלת כלי דם קטנים.

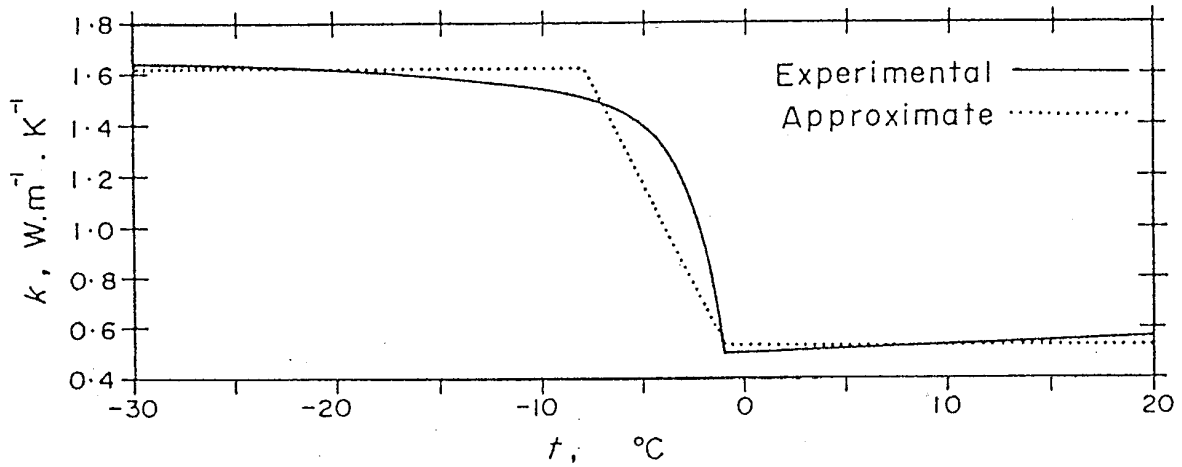
2.3 משוואת הביו-חום לתאור תהליכי ההקפאה וההפשרה

למרות שמשוואת הביו-חום (2.2) נוסחה עבור תחום טמפרטורות גוף נורמליות, מקובל להשתמש במשוואת הביו-חום גם עבור טמפרטורות נמוכות כמו אלו אשר בטיפולים קריוכירורגיים (Terzek 1985). לצורך שימוש זה יש להעריך את תלות התכונות התרמופיסיקאליות וספיקת הדם בטמפרטורה. בתחילה נתייחס לשימוש במשוואת הביו-חום בתהליך ההקפאה ולבסוף נבחן את ההבדלים בין תהליך ההקפאה לתהליך ההפשרה. הריקמה הביולוגית היא תוך לא הומוגני הקופא בתחום טמפרטורות רחב יחסית. תהליך הקיפאון ברוב סוגי הרקמות מתחיל ב-1°C בקירוב ומסתיים ב-8°C בקירוב. על כן, לצורך הדיון המתמטי תחולק הריקמה לשלושה תחומים על פי הטמפרטורה: התחום הבלתי קפוא, $T > T_{mf}$, התחום הקפוא, $T < T_{mf}$, והתחום שעובר את תהליך ההקפאה, $T_{mf} < T < T_{mf}$.

כפי שניתן לראות בציורים 2.1 ו-2.2, המוליכות התרמית והחום הסגולי הם בעלי ערכים קבועים בקירוב בתחום הקפוא ובעלי ערכים קבועים אחרים בתחום הלא קפוא (Patel et al. 1987). בתחום הבניים ניתן להניח כי המוליכות התרמית משתנה באופן ליניארי בקירוב בעוד שאל החום הסגולי יש להתייחס באופן מורכב יותר אשר יוצג בהמשך (Bonacina et al. 1974, Wessling and Blackshear 1973). ציורים 2.1 ו-2.2 מתאימים למעשה לתמיסת "Teylose" על בסיס מים המכילה methylcellulose (23% במשקל), תמיסה הדומה לריקמה ביולוגית מבחינת התכונות התרמופיסיקאליות.

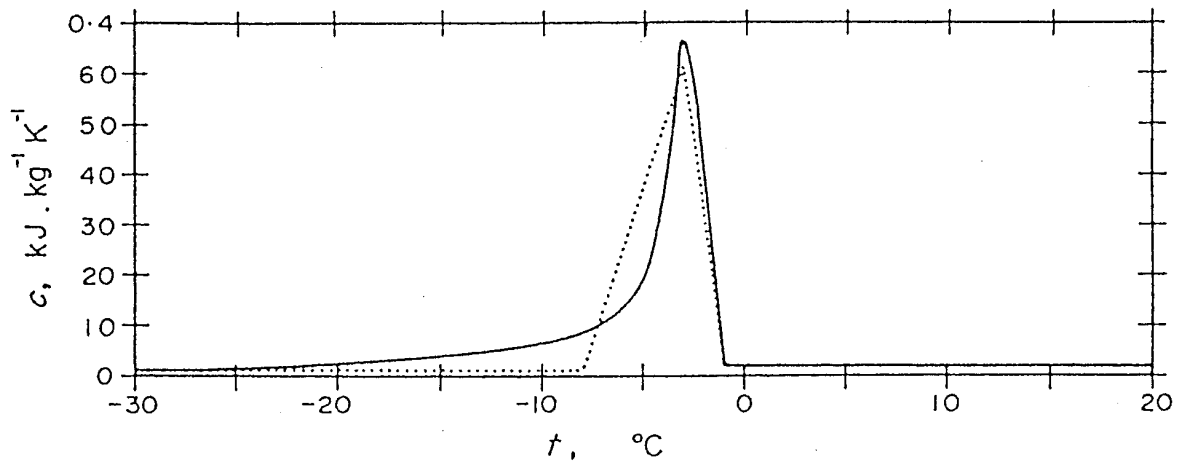
עבור חומר בילתי הומוגני כריקמה ביולוגית, ניתן להמיר את אפקט חום הקיפאון (החום הכמוס) ותכונות החום הסגולי בתכונה חדשה של חום סגולי אפקטיבי לפי שיטת האינטגרל על מאזן החום (Goodman 1958). לפי שיטה זו נדרש כי האינטגרל על החום הסגולי האפקטיבי יהיה שווה לאינטגרל על החום הסגולי האינטרנסי ביחד עם ערך החום הכמוס, בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה. השימוש בשיטת האינטגרל, תוך בחירת פונקציית חום סגולי אפקטיבי מתאימה, יהיה נכון מבחינה פיסיקאלית עבור חומר לא טהור, ויהיה נכון מבחינה מתמטית אך ישמש קירוב מבחינה פיסיקאלית עבור חומר טהור (Rabin and Korin 1993). כפי שניתן לראות מציור 2.2, ניתן לקרב את החום הסגולי האפקטיבי ע"י שני תחומים לינאריים בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה.

טמפרטורת שיא שינוי הפאזה, המוגדרת כטמפרטורה אשר בה לחום הסגולי האפקטיבי ערך מקסימלי, מצויה בסביבות 3°C- ברוב הרקמות הביולוגיות (Wessling and Blackshear 1973, Comini and Del Giudice 1976).



ציור 2.1: תלות המוליכות התרמית בטמפרטורה בתמיסת "Teylose" (23% methylcellulose ו-77% מים),
(Bonacina et al. 1974).

Fig. 2.1: Temperature dependent thermal conductivity of "Teylose" solution (23% methylcellulose and 77% water), (Bonacina et al. 1974).



ציור 2.2: תלות החום הסגולי בטמפרטורה בתמיסת "Teylose" (23% methylcellulose ו-77% מים),
(Bonacina et al. 1974).

Fig. 2.2: Temperature dependent specific heat of "Teylose" solution (23% methylcellulose and 77% water),
(Bonacina et al. 1974).

תלות מקור החום כתוצאה מזרימת דם בטמפרטורה אינה כה מפורשת כמו תלות התכונות התרמופיסיקאליות. מקור החום כתוצאה מזרימת הדם תלוי בספיקת הדם ולכן בעיקר בצמיגותו. יתר על כן, הדם מתנהג כזורם לא ניוטוני ולכן תלוי מקור חום זה בהיסטוריית הקירור של הריקמה. לא קיימים נתונים רבים על התכונות התרמופיסיקאליות של הדם בכלל ועל צמיגותו בפרט בטמפרטורות נמוכות. בעבודה הנוכחית נבחנו קרובים שונים העשויים לתאר את תופעת זרימת הדם בטמפרטורות נמוכות. בקירוב הנדסי, ניתן להתייחס אל זרימת הדם כתלויה לינארית בטמפרטורה עד לטמפרטורת שינוי הפאזה (Comini and Del Guidice 1976).

את תלות מקור החום המטבולי בטמפרטורה ניתן לכתוב בצורה (Eberhart 1985):

$$\dot{q}_{\text{met}} = \dot{q}_{\text{met},0} \cdot 2^{(T-T_0)/10} \quad (2.4)$$

ביטוי זה מתאים לטמפרטורות גבוהות יחסית וקיימת אי בהירות הקשורה בו בטמפרטורות נמוכות. בקירוב הנדסי ניתן להתייחס גם אל ייצור החום המטבולי כתלוי באופן לינארי בטמפרטורה, בטמפרטורות הנמוכות (Comini and Del Guidice 1976). חוסר הבהירות לגבי תלות מקור החום המטבולי בטמפרטורה אינו משפיע השפעה רבה על חישובי מעבר חום, מכיוון שברוב הרקמות הביולוגיות ערכו זניח ביחס למקור החום כתוצאה מזרימת הדם. יתר על כן, הטיפול הקריוכיורגי מבוצע על ריקמה במנוחה (תחת הרדמה), בה רמת הפעילות נמוכה מאוד. בכל מקרה, החל מתחילת תהליך ההקפאה נפסקת הפעילות המטבולית לחלוטין.

תהליך ההפשרה בטיפול הקריוכיורגי איננו היפוך של תהליך ההקפאה, כפי שניתן היה לצפות בחומר הומוגני שאינו ביולוגי. כפי שנצפה במהלך שלב הניסויים "in vivo" שבעבודה זו, בשלב ההפשרה מאבד חלק מהריקמה את מירקמו ונוצר תחום דמוי שלפוחית המלאה בנוזלים באזור המטופל. תחום פגוע זה עשיר בתאים מתים. ניתן לצפות כי בתחום זה תשתננה התכונות התרמופיסיקאליות, כפי שגם נצפה בעקיפין ע"י Augustynowicz ו-Gage (1985). מחוסר מידע מעודכן אין כיום ברירה אלא להניח כי ערכי התכונות התרמופיסיקאליות בתהליך ההפשרה דומים לאלו אשר בתהליך ההקפאה.

הפגיעה הקריוכיורגית באה לידי ביטוי בכלי הדם, כמו גם בתחומים אחרים של הריקמה. לפגיעה בכלי הדם במהלך ההקפאה עשויה להיות השפעה הרסנית על השרדות התאים הביולוגיים סביבם לאחר ההפשרה. הרס כלי דם יגרום לאי-אספקת חמצן ואי-אספקת חומרי מזון לתאים אלו ולכן למיתתם. עם מות התאים, כתוצאה מחוסר אספקת דם או ישירות כתוצאה מתהליך ההקפאה, נפסק כמובן גם ייצור החום המטבולי באזור הפגוע. לצורך ניתוח תרמי ראשוני של תהליך מעבר בריקמה במהלך הטיפול הקריוכיורגי, ניתן להניח כי לאחר ההפשרה לא קיימת זרימת דם ו/או ייצור חום מטבולי באזור שעבר הקפאה. הנחה זו מבוססת על הנחה בסיסית יותר, כי מושג הרס מוחלט באזור שעבר את תהליך ההקפאה. הנחה בסיסית זו עוד דורשת אישוש על סמך תוצאות ניסוייות.

2.4 פתרונות מתימטיים לבעיית שינוי הפאזה

בעיית מעבר החום בזמן שינוי הפאזה ידועה בשם בעיית סטפן, על שם חוקר הקוטב הנודע שחי במחצית השנייה של המאה הקודמת (Stefan 1891). בעיות שינוי פאזה של חומרים טהורים הן בעיות בלתי לינאריות במהותן בשל קיומה והתקדמותה של שפה פנימית (interface) בין הפאזות השונות, אשר על פניה נבלע או משוחרר חום שינוי הפאזה (החום הכמוס). למעט במיקרים פרטיים, מיקום חזית הקיפאון וקצב התקדמותה אינם ניתנים לחיזוי מראש. הטיפול המתימטי בבעיות שינוי פאזה הולך ומסתבך בחומר לא טהורים, בהם התכונות התרמופיסיקאליות תלויות בטמפרטורה, ואשר בהם שינוי הפאזה מתרחש בתחום טמפרטורות. במקרה של חומר לא טהור מקובל להתייחס לשתי חזיתות קיפאון התוחמות את תחום טמפרטורות שינוי הפאזה. בבעיות שינוי פאזה ברקמות ביולוגיות, המתנהגות כחומרים לא טהורים מבחינה תרמית, מתעורר קושי נוסף הקשור בהכללת איברי מקורות החום כתוצאה מזרימת הדם וכתוצאה מייצור החום המטבולי.

בעיות שינוי פאזה בהם מוגדרים תנאי השפה היטב מבחינה מתימטית, ואשר פתרון הוא שדה הטמפרטורה ביחד עם מיקום חזיתות הקיפאון בתלות בזמן, ידועות בשם בעיות סטפן רגילות. לעומת זאת, בעיות שינוי פאזה בהם מוגדרים תנאים מתימטיים רצויים על פני חזיתות הקיפאון (interfaces), ואשר פתרונם הוא שדה הטמפרטורה ביחד עם תנאי השפה החיצוניים אשר יכולים לגרום לאותם התנאים הרצויים, ידועות בשם בעיות סטפן הפוכות (inverse Stefan problem). בהתאם להגדרות אלו, תהליך ההקפאה בזמן הטיפול הקריוכיורוגי, תחת האילוץ של קצב קירור נתון על פני חזיתות הקיפאון, מתואר על ידי בעיית סטפן ההפוכה בחומר לא טהור. בבעיית סטפן ההפוכה, המתאימה לתהליך הקריוכיורוגי הנדון בעבודה זו, נדרש קצב קירור נתון על פני חזיתות הקיפאון. ניתן להראות מבחינה מתמטית כי לבעיית סטפן ההפוכה עשויים להיות פתרונות חד-מימדיים בלבד. במקרה הרב מימדי של בעיית סטפן ההפוכה יידרשו מספר רב מימדי של תנאי שפה מאלו אותם יכולות המשוואות הדיפרנציאליות לקיים. מכיוון שהתהליך הקריוכיורוגי הוא תהליך רב מימדי במהותו, ומכיוון שהרס הריקמה מתעצם עם ירידת קיצבי הקירור בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה, נדרש בכל תחום טמפרטורות זה התנאי המתמטי:

$$\left(\frac{\partial T}{\partial t}\right)_{\max} \leq H \quad (2.5)$$

כאשר דנים בספרות בקצבי קירור הקשורים בתהליך ההקפאה, בזמן הטיפול הקריוכיורוגי, בדרך כלל לא מתייחסים לעובדה שבתחום טמפרטורות שינוי הפאזה קיימים קיצבי קירור שונים. בדרך כלל מתכוונים בספרות לקצב הקירור על פני הסף התחתון של תחום טמפרטורות שינוי הפאזה, האיזותרמה T_{mf} , ולעיתים רחוקות על פני הסף העליון של תחום זה, האיזותרמה $T_{m\ell}$, שהן למעשה חזיתות הקיפאון.

לבעיות שינוי פאזה מספר מצומצם של פתרונות מדוייקים אשר עברו הפשטה ואידאליזציה. פתרונות

Bischof et al. 1992, Alexiades and Solomon 1993 ואחרים.

קיימים בספרות שלושה פתרונות מדוייקים לבעיות סטפן הפוכות, כולם עבור חומרים הומוגניים וטהורים אשר שינוי הפאזה בהם מתרחש בטמפרטורה יחידה. שני פתרונות ניתנו עבור בעיית סטפן ההפוכה ללא מקורות חום כאשר קצב התקדמות חזית קיפאון קבוע או כאשר מכפלת קצב התקדמות החזית במרחקה מהראשית קבוע (Carslaw and Jaeger 1959). פתרון שלישי ניתן עבור בעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית הכוללת את זרימת דם, את ייצור החום המטבולי והמתנהגת כחומר טהור מבחינה תרמית (Rubinsky and Shitzer 1976). פתרון אנליטי מקורב לבעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית המתנהגת כחומר לא טהור, אך ללא זרימת דם וללא ייצור חום מטבולי, ניתן בעבודתם של Budman ועמיתיו (1991c).

2.5 החידושים המתימטיים שבעבודת המחקר הנוכחית

בעבודת המחקר הנוכחית מוצעים שני פתרונות חדשים לבעיית סטפן ההפוכה ופתרון חדש נוסף לבעיית סטפן הרגילה בריקמה ביולוגית. כל הפתרונות הללו מתייחסים אל הריקמה כחומר לא טהור ומאפשרים את הכללת האפקט התרמי של זרימת הדם וייצור החום המטבולי. הפתרון הראשון הוא פתרון מדוייק לבעיית סטפן ההפוכה (Rabin and Shitzer 1993). הפתרון השני הוא פתרון משולב של בעיית סטפן ההפוכה, כאשר התחום הקפוא נפתר באופן אנליטי והתחום הבלתי קפוא נפתר באופן נומרי, במצומד (Rabin and Shitzer 1994a). לפתרון זה חשיבות יישומית רבה לעומת הפתרון המדוייק בשל יכולתו לענות על בעיות עם תנאי התחלה כלשהם ולכן בשל יכולתו לטפל בבעיות בעלות מספר מחזורי הקפאה/הפשרה עוקבים. הפתרון השלישי הוא פתרון נומרי רב מימדי לבעיית סטפן הרגילה המבוסס על שיטת הפרשים הסופיים (Rabin and Shitzer 1994b). כפי שעוד יורחב בפרק 5 המתאר פתרון זה, ובפרק 6 המתאר את בניית המערכת הניסיונית, לפתרון בעיית סטפן הרגילה חשיבות יישומית רבה כחסם עליון לפתרון בעיית סטפן ההפוכה בתנאים מסויימים. חשיבותו ההנדסית של הפתרון הנומרי נובעת מן היכולת להתייחס לריבוי שכבות בעלות תכונות תרמופיסיקאליות שונות כמו עור, רקמות חיבור, רקמות שריר וכדו'. שלושת הפתרונות המוצגים בעבודה זו מבוססים על גישת האנתלפיה (Shamsundar 1975), הנגזרת משיטת האינטגרל על מאזן החום (Goodman 1958).

סיכום היתרונות והחסרונות של שלושת הפתרונות השונים ניתן בפרק 6 המתאר את בניית המערכת הניסיונית,

בסעיף 6.4 העוסק בבחירת פונקציות האילוץ המיטביות לטמפרטורת הגשוש.

פרק 3: פתרון מדוייק חד-מימדי לבעיית סטפן ההפוכה

בריקמה ביולוגית

3.1 הגדרת הבעיה

שינוי הפאזה בריקמה הביולוגית מתרחש בתחום טמפרטורות רחב יחסית כאשר הגבול העליון עשוי להיות בין -0.5°C לבין 1°C והגבול התחתון עשוי להיות בין 5°C לבין 8°C (Altman and Dittmer 1971, Wessling and Blackshear 1973). עבור תחום שינוי פאזה רחב כזה לא ניתן להשתמש בפתרונות אנליטיים קיימים לבעיית סטפן ההפוכה, המתמייחסים אל הריקמה כאל חומר טהור מבחינה תרמית, חומר בעל טמפרטורת שינוי פאזה יחידה (Carslaw and Jeager 1959, Rubinsky and Shitzer 1976, Alexiades and Solomon 1993). קירוב הנדסי של הריקמה הביולוגית לחומר טהור עלול להיות קירוב חלש כפי שעוד נראה בהמשך. לעומת זאת, הפתרון האנליטי המקורב הקיים (Budman et al. 1991c), של ריקמה כחומר לא טהור, אינו מאפשר את הכללת מקור החום המטבולי ואת מקור החום כתוצאה מזרימת הדם. מכאן המוטיבציה לחיפוש אחר פתרון אנליטי שיאפשר את ההתייחסות לריקמה הביולוגית כאל חומר לא טהור מחד ואת ההתייחסות אל מקורות החום בריקמה מאידך.

הפתרון המדוייק מוצע עבור בעיה חד-מימדית בתוך חצי אין-סופי. לצורך הצגת הפתרון נגדיר את טמפרטורת הסף העליון של שינוי הפאזה - $T_{m\ell}$, את טמפרטורת שיא שינוי הפאזה כזו אשר בה לחום הסגולי ערך מירבי - T_{m1} , ואת הסף התחתון של שינוי הפאזה - T_{mf} . איזותרמות אלו מגדירות את שלושת חזיתות הקיפאון שבבעיה. פתרון הבעיה מבוסס על חלוקה לארבעה תחומים המוגדרים באמצעות חזיתות הקיפאון: התחום הבלתי קפוא - ℓ , תחום 1 בו מתרחש שינוי פאזה ואשר הטמפרטורה שלו גבוהה מ- T_{m1} , תחום 2 בו מתרחש שינוי פאזה ואשר הטמפרטורה שלו נמוכה מ- T_{m1} , והתחום הקפוא - f (ציור 3.1). מודגש בזאת כי לחלוקה לשלושה תחומים: הבלתי קפוא, זה אשר בו מתרחש תהליך הקיפאון, והתחום הקפוא, יש משמעות פיסיקאלית, בעוד שהחלוקה הפנימית לתחומים 1 ו-2 נובעת משיקולים מתמטיים בלבד.

הפתרון המדוייק מוצע על בסיס ההנחות הבאות:

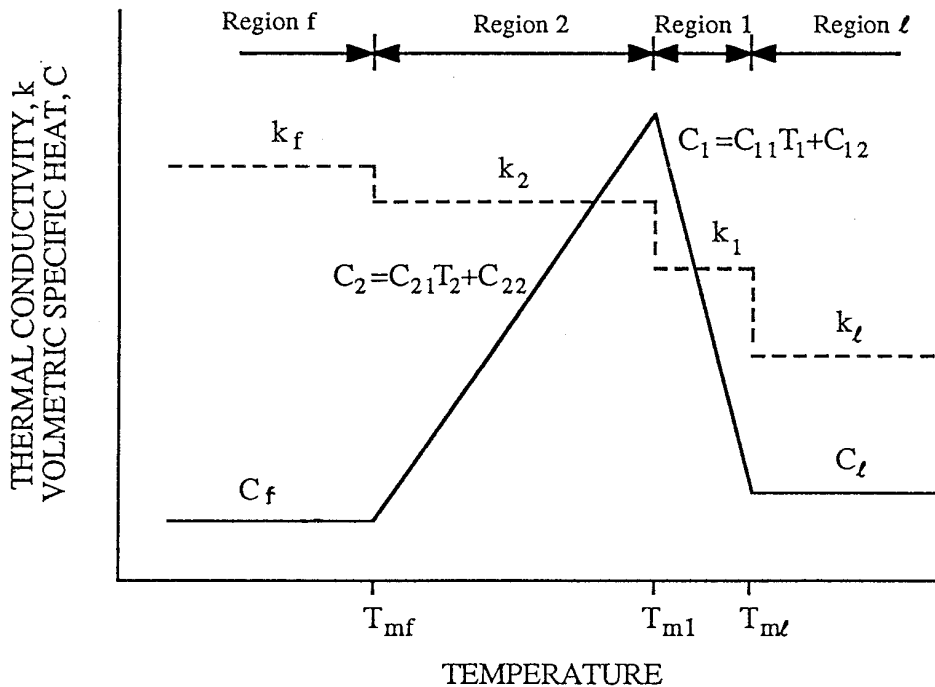
א. מוליכות תרמית המתנהגת כפונקציית מדרגות התלויה בטמפרטורה כפי שמוצג בציור 3.1. בפתרונות אנליטיים קודמים הוצע להתייחס למוליכות התרמית כפונקציה בעלת מדרגה אחת בחומר טהור (Rubinsky and Shitzer 1976), או כפונקציה בעלת שתי מדרגות על שפות התחום שעובר שינוי פאזה (Budman et al. 1991c). בהנחת מוליכות תרמית בעלת שלוש מדרגות יש משום ריכוך השינוי בגרדיאנטי הטמפרטורה על חזיתות הקיפאון השונות, המקרבת אותה יותר לשינוי הרציף למעשה של המוליכות התרמית.

ב. חום סגולי בעל ערך קבוע בתחום הקפוא, ערך קבוע אחר בתחום הבלתי קפוא, והשתנות לינארית בתחומים 1 ו-2, כפי שניתן לראות בציור 3.1. לפי גישת פתרון האנתלפיה, הידועה גם בשם "הפתרון

החלש", מתוך ידיעת טמפרטורת שיא שינוי הפאזה ניתן למצוא את מקדמי הפונקציות הלינאריות של החום הסגולי בתחומים 1 ו-2 (חום סגולי אפקטיבי). לפי גישת פתרון זו, שינוי האנתלפיה, המוגדרת כאינטגרל על החום הסגולי עם הטמפרטורה, צריך להיות שווה לערך נתון (החום הכמוס בקירוב הנדסי)

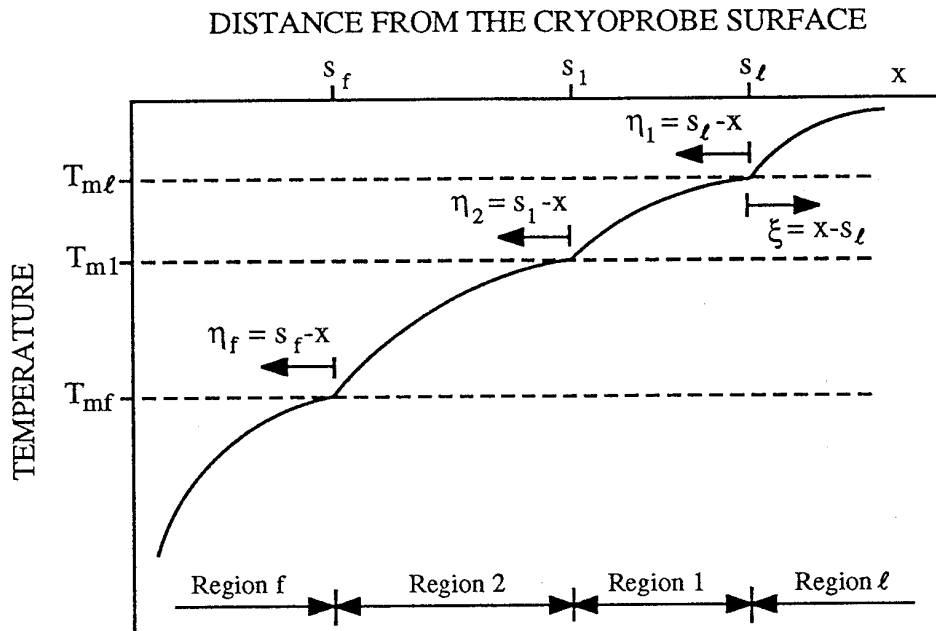
(Goodman 1958, Rabin and Korin 1993).

- ג. קיים שינוי נפח בזמן שינוי הפאזה, כאשר הצפיפות אחידה בכל תחום בנפרד.
- ד. ספיקת הדם קבועה ואיזנטרופית בתחום הבלתי קפוא בריקמה.
- ה. מקור החום מטבולי קבוע בתחום הבלתי קפוא בריקמה.
- ו. הריקמה הביולוגית היא תוך חצי אין סופי והומוגני מבחינה תרמית.
- ז. הטמפרטורה בהתחלת התהליך הינה אחידה בכל מקום.



ציור 3.1: תאור סכימטי של התלות הטמפרטורית של התלות הפונקציונאלית של המוליכות התרמית והחום הסגולי בטמפרטורה, בפתרון המדויק.

Fig. 3.1: Schematic presentation of the temperature dependent thermal conductivity and specific heat functions, in the exact solution.



ציור 3.2: תאור סכימטי של מערכות הצירים העוקבות אחר חזיתות הקיפאון.

Fig. 3.2: Schematic presentation of the various coordinate systems tracing the freezing fronts.

בניגוד להצגה מקובלת של פתרונות אנליטיים דומים, יוצג תחילה פתרון הבעיה במצב מתמיד למחצה (quasi steady state) ורק לאחר מכן תחושב פונקציית האילוץ אשר תגרום להיווצרות מצב מתמיד למחצה זה. המצב המתמיד למחצה מוגדר ע"י קצב התקדמות חזיתות קיפאון קבוע בזמן וזהה בכל החזיתות. לחילופין, ניתן להגדיר את המצב המתמיד למחצה כמצב מתמיד במלואו במערכות צירים העוקבת אחר חזיתות הקיפאון. במצב מתמיד למחצה, כאשר כל החזיתות מתקדמות במהירות קבועה ואחידה, ואך ורק במצב זה, יהיה רוחב תחומי הקפאון 1 ו-2 קבוע. מכאן נגזר כי במצב מתמיד למחצה יהיה קצב הקירור על פני החזיתות השונות קבוע בזמן אך הוא עשוי להשתנות מחזית אחת לשניה, כפי שעוד יוכח מבחינה מתמטית בהמשך. יתר על כן, עשוי להיות שינוי בקצב הקירור על פני חזית קיפאון מסויימת משני צידיה (בכל צד, או תחום, תכונות תרמופיסקאליות שונות). מערכות הצירים השונות, כאשר לכל תחום מערכת צירים משלו, מתוארות בציור 3.2. הבעיה המתמטית מוגדרת היטב בתחום הבלתי קפוא ועל כן ניתנת לפתרון ללא תלות בפתרון הבעיה ביתר התחומים, כפי שיוצג בסעיף הבא. פתרון הבעיה בתחומים 1, 2 ו-f יתבצע לפי סדר זה, מתוך דרישה לרציפות בטמפרטורה ובשטף החום על פני חזיתות הקיפאון, s_f, s_1, s_2 , בהתאמה.

3.2 פתרון הבעיה בתחום הבלתי קפוא

את משוואת הביו-חום (2.2) בתחום הבלתי קפוא ניתן לכתוב בצורה חד מימדית באופן הבא:

$$C_\ell \frac{\partial T_\ell}{\partial t} = k_\ell \frac{\partial^2 T_\ell}{\partial x^2} + \dot{w}_b C_b (T_b - T_\ell) + \dot{q}_{met} \quad s_\ell \leq x \leq \infty \quad (3.1)$$

תהליך הקירור בתחום הבלתי קפוא, במצב מתמיד למחצה, מוגדר היטב מבחינה מתמטית ע"י טמפרטורה נתונה על פני חזית הקיפאון:

$$T_\ell(s_\ell, t) = T_{m\ell} \quad (3.2)$$

ע"י שטף חום נתון באי-סוף:

$$\frac{\partial T_\ell}{\partial t}(\infty, t) = 0 \quad (3.3)$$

וע"י קצב התקדמות חזית הקיפאון:

$$\frac{ds_\ell}{dt} \equiv \dot{s} = \text{const.} \quad (3.4)$$

את משוואה (3.1) ניתן להתמיר למערכת קאורדינטות אשר ראשיתה עוקבת אחר חזית הקיפאון s_ℓ :

$$\xi = x - s_\ell \quad (3.5)$$

את הנגזרת החלקית בזמן, במשוואה (3.1), ניתן להתמיר בצורה:

$$\frac{\partial T_\ell(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial T_\ell(\xi, t)}{\partial t} + \frac{\partial T_\ell(\xi, t)}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial t} \quad (3.6)$$

אשר במצב מתמיד למחצה מתנוונת לצורה:

$$\frac{\partial T_\ell(x, t)}{\partial t} = -\dot{s} \frac{dT_\ell(\xi)}{d\xi} \quad (3.7)$$

לסיכום: משוואת הביו-חום החד מימדית (3.1), לאחר התמרה למערכת קאורדינטות אשר הראשית שלה עוקבת

אחר חזית הקיפאון s_ℓ תקבל את הצורה:

$$0 = k_\ell \frac{d^2 T_\ell}{d\xi^2} + C_\ell \dot{s} \frac{dT_\ell}{d\xi} + \dot{w}_b C_b (T_b - T_\ell) + \dot{q}_{met} \quad 0 \leq \xi \leq \infty \quad (3.8)$$

משוואת הביו-חום במערכת הקאורדינטות החדשה הפכה להיות משוואה דיפרנציאלית רגילה מסדר שני. באמצעות אינטגרציה פשוטה ניתן לקבל את פתרון פרוס הטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא, כפי שהציעו

Rubinsky and Shitzer (1976) בפתרון בעיה דומה בחומר טהור:

$$T_\ell = D_1 + D_2 \exp(-D_3 \xi) \quad (3.9)$$

כאשר המקדמים D_1 ו- D_2 מחושבים לפי תנאי השפה (3.2) ו-(3.3):

$$D_1 = T_b + \frac{\dot{q}_{met}}{\dot{w}_b C_b} \quad (3.10)$$

$$D_2 = T_{m\ell} - T_b - \frac{\dot{q}_{met}}{\dot{w}_b C_b} \quad (3.11)$$

וכאשר המקדם D_3 נמצא מתוך הדרישה לקיום המשוואה הדיפרנציאלית (3.8):

$$D_3 = \frac{\left(\dot{s} + \sqrt{\dot{s}^2 + 4\dot{w}_b C_b \alpha_\ell^2 / k_\ell} \right)}{2\alpha_\ell} \quad (3.12)$$

3.3 פתרון הבעיה בתחום 1

פתרון הבעיה בתחום 1 מתבצע בדרך דומה לזו אשר הוצגה בתחום הבלתי קפוא, ע"י התמרת קאורדינטות

למערכת העוקבת אחר חזית הקיפאון s_ℓ :

$$\eta_1 = s_\ell - x \quad (3.13)$$

לאחר התמרה זו תתקבל משוואת ביו-חום הדומה לזו המוצגת בתחום הבלתי קפוא, משוואה (3.8). מכיוון

שזרימת הדם וייצור החום המטבולי נפסקים לחלוטין בתהליך ההקפאה, ומכיוון שהחום הסגולי בתחום זה תלוי

לינארית בטמפרטורה, ניתן לרשום מחדש את משוואת הביו-חום בתחום 1 בצורה:

$$0 = k_1 \frac{d^2 T_1}{d\eta_1^2} - (C_{11} T + C_{12}) \dot{s} \frac{dT_1}{d\eta_1} \quad 0 \leq \eta_1 \leq \eta_{s_1} \quad (3.14)$$

יש לשים לב כי הקאורדינטה η_1 מצביעה לכיוון הפוך מהקאורדינטה ξ ולכן הסימן השלילי הקודם לנגזרת

הראשונה במשוואה האחרונה. כפי שהוזכר בסעיף הון בהגדרת הבעיה לעיל, על פתרון פרוס הטמפרטורה בתחום

1 לקיים רציפות בטמפרטורה ובשטף החום על פני חזית הקיפאון s_ℓ :

$$T_1(\eta_1 = 0) = T_{m\ell} \quad (3.15)$$

$$-k_\ell \left. \frac{dT_\ell}{d\xi} \right|_{\xi=0} = k_1 \left. \frac{dT_1}{d\eta_1} \right|_{\eta_1=0} \quad (3.16)$$

לצורך הצגת הפתרון בתחום זה ובתחום 2, מוגדר להלן משתנה העזר:

$$\kappa_{ij} \equiv \frac{C_{ij} \dot{s}}{k_i} \quad (3.17)$$

לאחר ביצוע אינטגרציה, עשויים להיות למשוואה (3.14) שני פתרונות אפשריים, טריגונומטרי והיפרבולי:

$$T_1 = \frac{1}{\kappa_{11}} \left\{ g_{11} \tan \left[\frac{g_{11}}{2} (\eta_1 + g_{12}) \right] - \kappa_{12} \right\} \quad (3.18)$$

$$T_1 = \frac{1}{\kappa_{11}} \left\{ g_{11} \tanh \left[-\frac{g_{11}}{2} (\eta_1 + g_{12}) \right] - \kappa_{12} \right\} \quad (3.19)$$

כאשר g_{11} ו- g_{12} הם קבועי האינטגרציה בתחום 1. כפי שעוד יורחב בהמשך, נמצא כי רק הפתרון הטריגונומטרי (3.18) יכול לקיים את תנאי השפה בתחום 1. יש לשים לב כי הפתרונות (3.18) ו-(3.19) אפשריים רק עבור $\kappa_{11} \neq 0$, כלומר, החום הסגולי אינו יכול להיות קבוע בתחום 1.

את הקשר הפונקציונאלי בין קבועי האינטגרציה g_{11} ו- g_{12} ניתן למצוא מהצבת תנאי שפה (3.15) לפתרון פרוס הטמפרטורה (3.18):

$$g_{12} = \frac{2}{g_{11}} \tan^{-1} \left(\frac{\kappa_{11} T_{m\ell} + \kappa_{12}}{g_{11}} \right) \quad (3.20)$$

מהדרישה לקיום תנאי השפה השני, (3.16), תוך שימוש בקשר (3.20) יתקבל:

$$k_\ell D_2 D_3 = \frac{k_1 g_{11}^2}{2 \kappa_{11}} \sec^2 \left[\tan^{-1} \left(\frac{\kappa_{11} T_{m\ell} + \kappa_{12}}{g_{11}} \right) \right] \quad (3.21)$$

את קבוע האינטגרציה g_{11} ניתן למצוא באופן איטרטיבי בלבד ממשוואה (3.21). ניתן לראות כי האיבר השמאלי של משוואה (3.21) הוא שלילי מכיוון שהמקדם D_2 שלילי (ראה משוואה 3.11). ניתן לראות כי גם האיבר הימני במשוואה (3.21) שלילי גם הוא מכיוון ש- κ_{11} שלילי בתחום 1 (החום הסגולי יורד עם עליית הטמפרטורה בתחום זה). מכיוון ששני אברי משוואה (3.21) בעלי אותו הסימן, קיים פתרון ממשי ל- g_{11} . בנקודה זו כדאי לחזור לבחירת הפתרון לתחום 1, לו היה נבחר הפתרון ההיפרבולי (3.19) לתחום זה, לא היה קיים פתרון ממשי ל- g_{11} . בהצבת ערך הקבוע g_{12} ממשוואה (3.20) לפתרון (3.18) ניתן להביע את פתרון פרוס הטמפרטורה בתלות בקבוע g_{11} בלבד:

$$T_1 = \frac{1}{\kappa_{11}} \left[g_{11} \frac{(\kappa_{11} T_{m\ell} + \kappa_{12}) + g_{11} \tan(g_{11} \eta_1 / 2)}{g_{11} - (\kappa_{11} T_{m\ell} + \kappa_{12}) \tan(g_{11} \eta_1 / 2)} - \kappa_{12} \right] \quad (3.22)$$

האיזותרמה T_{m1} תוחמת את תחום 1 ומתוך כך ניתן למצוא את רוחבו של תחום זה. בהצבת T_{m1} למשוואה

(3.22), בתלות בקבוע האינטגרציה g_{11} , יתקבל רוחב תחום 1:

$$s_2 - s_1 \equiv \eta_{s_1} = \frac{2}{g_{11}} \left[\tan^{-1} \left(\frac{\kappa_{11} T_{m1} + \kappa_{12}}{g_{11}} \right) - \tan^{-1} \left(\frac{\kappa_{11} T_{m2} + \kappa_{12}}{g_{11}} \right) \right] \quad (3.23)$$

לסיכום: משוואה (3.22) מציגה את פתרון פרוס הטמפרטורה בתחום 1, אשר רוחבו ניתן לחישוב ממשוואה

(3.23), כאשר המקדם g_{11} נמצא באופן איטרטיבי ממשוואה (3.21).

3.4 פתרון הבעיה בתחום 2

באופן דומה להצגת הבעיה בתחום 1, ניתן להציג את הבעיה בתחום 2, עבור קואורדינטה η_2 אשר הראשית

שלה עוקבת אחר האיזותרמה T_{m1} (צויר 3.2):

$$0 = \frac{d^2 T_2}{d\eta_2^2} - (\kappa_{21} T_2 + \kappa_{22}) \frac{dT_2}{d\eta_2} \quad (3.24)$$

כפי שהוסבר לעיל, משוואת מאון החום (3.24) צריכה לקיים תנאי שפה של רציפות בטמפרטורה ובשטף החום

על פני חזית הקיפאון s_1 :

$$T_2(\eta_2 = 0) = T_{m1} \quad (3.25)$$

$$k_1 \left. \frac{dT_1}{d\eta_1} \right|_{\eta_1 = \eta_{s_1}} = k_2 \left. \frac{dT_2}{d\eta_2} \right|_{\eta_2 = 0} \quad (3.26)$$

מבין שני הפתרונות האפשריים (3.18) ו-(3.19) שהוצגו לעיל, מתאים הפתרון ההיפרבולי לתחום 2:

$$T_2 = \frac{1}{\kappa_{21}} \left\{ g_{21} \tanh \left[-\frac{g_{21}}{2} (\eta_2 + g_{22}) \right] - \kappa_{22} \right\} \quad (3.27)$$

מהצבת תנאי שפה (3.25) לפתרון (3.27) ניתן לראות כי קבוע האינטגרציה g_{22} נתון ע"י:

$$g_{22} = \frac{-2}{g_{21}} \tanh^{-1} \left(\frac{\kappa_{21} T_{m1} + \kappa_{22}}{g_{21}} \right) \quad (3.28)$$

מהצבת הקשר בין קבועי האינטגרציה (3.28) לפתרון פרוס הטמפרטורה (3.27), ומתוך הדרישה לקיום תנאי

השפה (3.26), מתקבל:

$$\frac{k_1 g_{11}^2}{\kappa_{11}} \sec^2 \left[\tan^{-1} \left(\frac{\kappa_{11} T_{m1} + \kappa_{12}}{g_{11}} \right) \right] = - \frac{k_2 g_{21}^2}{\kappa_{21}} \operatorname{sech}^2 \left[\tanh^{-1} \left(\frac{\kappa_{21} T_{m1} + \kappa_{22}}{g_{21}} \right) \right] \quad (3.29)$$

את קבוע האינטגרציה g_{21} ניתן למצוא באופן איטרטיבי בלבד מהשוויון האחרון. ניתן לראות כי האיבר השמאלי של משוואה (3.29) הוא שלילי מכיוון ש- κ_{11} שלילי (החום הסגולי יורד עם עליית הטמפרטורה בתחום 1), עוד ניתן לראות כי האיבר הימני במשוואה (3.29) שלילי (החום הסגולי עולה עם עליית הטמפרטורה בתחום 2 ולכן κ_{21} בעל ערך חיובי). מכיוון ששני אברי משוואה (3.29) בעלי אותו הסימן, קיים פתרון ממשי ל- g_{21} .

מתוך הצבה של (3.28) לפתרון (3.27), ניתן להציג מחדש את פרוס הטמפרטורה בתחום בתלות בקבוע g_{21} בלבד:

$$T_2 = \frac{1}{\kappa_{21}} \left[g_{21} \frac{(\kappa_{21} T_{m1} + \kappa_{22}) + g_{21} \tanh(-g_{21} \eta_2 / 2)}{g_{21} + (\kappa_{21} T_{m1} + \kappa_{22}) \tanh(-g_{21} \eta_2 / 2)} - \kappa_{22} \right] \quad (3.30)$$

האיזותרמה T_{mf} תוחמת את תחום 2 ומתוך כך ניתן למצוא את רוחבו. בהצבת T_{mf} לפתרון פרוס הטמפרטורה, (3.30), בתלות בקבוע האינטגרציה g_{21} יתקבל רוחב תחום 2:

$$s_1 - s_f \equiv \eta_{s2} = \frac{2}{g_{21}} \left[\tanh^{-1} \left(\frac{\kappa_{21} T_{m1} + \kappa_{22}}{g_{21}} \right) - \tanh^{-1} \left(\frac{\kappa_{21} T_{mf} + \kappa_{22}}{g_{21}} \right) \right] \quad (3.31)$$

לסיכום: משוואה (3.30) מציגה את פתרון פרוס הטמפרטורה בתחום 2, אשר רוחבו ניתן לחישוב ממשוואה (3.31), כאשר המקדם g_{21} נמצא באופן איטרטיבי מתנאי שפה (3.29).

3.5 פתרון הבעיה בתחום הקפוא

באופן דומה לפיתוח המשוואות בתחומים 1 ו-2, עבור מערכת קוארדינטות אשר הראשית שלה עוקבת אחר

האיזותרמה T_{mf} , ניתן להראות כי במצב מתמיד למחצה תהיה משוואת מאזן החום השלטת בתחום f:

$$0 = \frac{d^2 T_f}{d\eta_f^2} - \frac{C_f \dot{s}}{k_f} \frac{dT_f}{d\eta_f} \quad (3.32)$$

בדומה לתנאי השפה בשני התחומים הקודמים, משוואת מאזן החום (3.32) צריכה לקיים:

$$T_f(\eta_f = 0) = T_{mf} \quad (3.33)$$

$$k_2 \left. \frac{dT_2}{d\eta_2} \right|_{\eta_2 = \eta_{s2}} = k_f \left. \frac{dT_f}{d\eta_f} \right|_{\eta_f = 0} \quad (3.34)$$

פתרון משוואת מאזן החום (3.32) הוא מפורש ובהצבת תנאי שפה (3.33) ו-(3.34) מתקבל:

$$T_f = D_4 \left[1 - \exp\left(\frac{C_f \dot{s}}{k_f} \eta_f\right) \right] + T_{mf} \quad (3.35)$$

כאשר הקבוע D_4 נתון ע"י:

$$D_4 = \frac{k_2 g_{21}^2}{2 \kappa_{21} C_f \dot{s}} \operatorname{sech}^2 \left[\tanh^{-1} \left(\frac{\kappa_{21} T_{mf} + \kappa_{22}}{g_{21}} \right) \right] \quad (3.36)$$

3.6 תנאי שפה והתחלה

עד כה הוצגו הפתרונות לפרוסי הטמפרטורה במצב מתמיד למחצה, בארבעת התחומים השונים שבבעיה, תחת האילוץ של מהירות התקדמות חזיתות קיפאון קבועה. כעת תוצג פונקציית האילוץ, שהיא התנאי על השפה הקבועה של התווך החצי אין סופי, אשר גורמת להיווצרות מצב מתמיד למחצה זה.

לצורך הדיון המתמטי על פונקציית האילוץ, נניח תחילה כי הבעיה החד-מימדית מתרחשת בתווך אין סופי. פרוס הטמפרטורה במצב מתמיד למחצה במערכת צירים הצמודה לתווך זה יתקבל ע"י הנעת הפתרון שהוצע לעיל (במערכות צירים העוקבות אחר חזיתות הקיפאון) במהירות קבועה, בכיוון החיובי של x , מ- $-\infty$ ל- $+\infty$. כעת נציב משטח ישר בניצב לציר x , בנקודה $x=0$, כך שהתווך האין סופי יחולק לשני תווכים חצי אין סופיים. משטח זה מייצג את השפה של התווך החצי אין סופי בבעיה המקורית. לכן, שינוי טמפרטורת משטח זה עם הזמן, כתוצאה מהנעת הפתרון המוצע במהירות קבועה מ- $-\infty$ ל- $+\infty$, יהיה שווה למעשה לפונקציית האילוץ המבוקשת.

באופן שקול, ניתן לדמות את פונקציית האילוץ המבוקשת כשינוי הטמפרטורה עם הזמן אשר ימדוד צופה הנע במהירות קבועה יחסית לפתרון במצב מתמיד, במערכת הקאורדינטות העוקבות אחר חזיתות הקיפאון, מ- $+\infty$ בכיוון ξ . הפתרון המושג בדרך זו הוא מדוייק אבל לא שימושי מכיוון שדרוש זמן אין סופי לנוע מ- $\xi=+\infty$. על כן, נפנה למצוא פתרון מקורב לפונקציית האילוץ.

תחילה יש להבחין כי פתרון פרוס הטמפרטורה בתחום הלא קפוא (3.9) דועך אקספוננציאלית עם המרחק לערך קבוע. כעת נציב את הצופה, אשר נע במהירות קבועה בכיוון השלילי של ξ , בנקודה התחלתית ξ_0 . את מיקומה של נקודה זו נבחר כך שהאיבר האקספוננציאלי בפתרון פרוס הטמפרטורה בתחום הלא קפוא יהיה בעל גודל קטן אך סופי, ε :

$$\exp(-D_3 \xi_0) = \varepsilon \quad (3.37)$$

בקירוב הנדסי תהיה פונקציית האילוץ החדשה שקולה לשינוי הטמפרטורה עם הזמן אשר ימדוד צופה הנע

במהירות קבועה על פתרון פרוס הטמפרטורה החל מ- ξ_0 ובכיוון ξ - לסיכום: בשימוש בהגדרה ε תהיה פונקציית האילוץ המקורבת:

$$T_\ell(x=0, t) = D_1 + \varepsilon D_2 \exp(D_3 \dot{s} t) \quad (3.38)$$

מחקירת פונקציית האילוץ (3.38) ניתן לראות כי ידרש פרק זמן של:

$$\tau_{m\ell} = \frac{1}{D_3 \dot{s}} \ln \left(\frac{T_{m\ell} - D_1}{\varepsilon D_2} \right) \quad (3.39)$$

עד להגעת טמפרטורת הדופן ל- $T_{m\ell}$, או עד להיווצרות חזית הקיפאון הראשונה.

באופן דומה להצגת פונקציית האילוץ כאשר השפה ($x=0$) שייכת לתחום הבלתי קפוא, ניתן להציג את

פונקציית האילוץ כאשר היא שייכת לתחום 1 ע"י התמרת הקואורדינטה:

$$\eta_1|_{x=0} = s_\ell = \dot{s}(t - \tau_{m\ell}) \quad (3.40)$$

בפתרון פרוס הטמפרטורה בתחום 1, (3.22):

$$T_1(x=0, t - \tau_{m\ell}) = \frac{1}{\kappa_{11}} \left\{ g_{11} \frac{(\kappa_{11} T_{m\ell} + \kappa_{12}) + g_{11} \tan \left[\frac{g_{11} \dot{s}(t - \tau_{m\ell})}{2} \right]}{g_{11} - (\kappa_{11} T_{m\ell} + \kappa_{12}) \tan \left[\frac{g_{11} \dot{s}(t - \tau_{m\ell})}{2} \right]} - \kappa_{12} \right\} \quad (3.41)$$

מחקירת פונקציית האילוץ (3.41) ניתן לראות כי ידרש פרק זמן של:

$$\tau_{m1} = \tau_{m\ell} + \frac{2}{g_{11} \dot{s}} \tan^{-1} \left[\frac{g_{11} \kappa_{11} (T_{m1} - T_{m\ell})}{(\kappa_{11} T_{m1} + \kappa_{12})(\kappa_{11} T_{m\ell} + \kappa_{12}) + g_{11}^2} \right] \quad (3.42)$$

עד להגעת טמפרטורת הדופן ל- T_{m1} , או עד להיווצרות חזית הקיפאון השניה.

באופן דומה ניתן להציג את פונקציית האילוץ כאשר השפה שייכת לתחום 2 ע"י התמרת הקואורדינטה:

$$\eta_2|_{x=0} = s_1 = \dot{s}(t - \tau_{m1}) \quad (3.43)$$

בפתרון פרוס הטמפרטורה בתחום 2 (3.30):

$$T_2(x=0, t - \tau_{m1}) = \frac{1}{\kappa_{21}} \left[g_{21} \frac{(\kappa_{21} T_{m1} + \kappa_{22}) + g_{21} \tanh \left[\frac{-g_{21} \dot{s}(t - \tau_{m1})}{2} \right]}{g_{21} + (\kappa_{21} T_{m1} + \kappa_{22}) \tanh \left[\frac{-g_{21} \dot{s}(t - \tau_{m1})}{2} \right]} - \kappa_{22} \right] \quad (3.44)$$

מחקירת פונקציית האילוץ (3.44) ניתן לראות כי ידרש פרק זמן של:

$$\tau_{mf} = \tau_{m1} - \frac{2}{g_{21} \dot{s}} \tanh^{-1} \left[\frac{g_{21} \kappa_{21} (T_{mf} - T_{m1})}{g_{21}^2 - (\kappa_{21} T_{mf} + \kappa_{22})(\kappa_{21} T_{m1} + \kappa_{22})} \right] \quad (3.45)$$

עד להגעת טמפרטורת הדופן ל- T_{mf} , או עד להיווצרות חזית הקיפאון השלישית.

לבסוף, ניתן להציג את פונקציית האילוץ כאשר השפה שייכת לתחום הקפוא ע"י התמרת הקואורדינטה:

$$\eta_f|_{x=0} = s_f = \dot{s}(t - \tau_{mf}) \quad (3.46)$$

בפתרון פרוס הטמפרטורה בתחום הקפוא (3.35):

$$T_f(x=0, t - \tau_{mf}) = D_4 \left\{ 1 - \exp \left[\frac{C_f \dot{s}^2}{k_f} (t - \tau_{m2}) \right] \right\} + T_{mf} \quad (3.47)$$

לפונקציית האילוץ (3.47) אין חסם תחתון מבחינת מתמטית, כל עוד דרוש המשך תהליך הקיפאון בקצב קבוע. לעומת זאת, לפונקציית האילוץ חסם תחתון מבחינה פיסיקאלית והוא נמצא קרוב לאפס המוחלט עבור המקרה הכללי וקרוב ל- 77K במערכת הניסויית שפותחה במסגרת המחקר הנוכחי, הבוססת על רתיחת חנקן נוזלי.

3.7 חישוב קיצבי הקירור על פני חזיתות הקיפאון

כפי שהוזכר בראשית פרק זה, במצב מתמיד למחצה, כאשר כל חזיתות הקיפאון נעות במהירות קבועה וזהה, יהיו קיצבי הקירור על פניהן קבועים בזמן. את קיצבי הקירור ניתן למצוא ע"י התמרת מערכות הצירים העוקבות אחר חזיתות הקיפאון חזרה ל-x, באופן דומה לזה המוצג במשוואות (3.6) ו-(3.7).

קצב הקירור על פני האיזותרמה $T_{m\ell}$ ומצד התחום הלא קפוא הוא:

$$\frac{\partial T_\ell}{\partial t}(s_\ell, t) = -\dot{s} \frac{dT_\ell}{d\xi}(\xi = 0) = \dot{s} D_2 D_3 \quad (3.48)$$

לעומת זאת, את קצב הקירור על פני האיזותרמה $T_{m\ell}$ ומצד התחום הקפוא:

$$\frac{\partial T_1}{\partial t}(s_1, t) = \dot{s} \frac{dT_1}{d\eta_1}(\eta_1 = 0) \quad (3.49)$$

את קצב זה ניתן למצוא לחילופין מתוך השוואת שטפי החום העוברים את האיזותרמה משני צידיה:

$$k_1 \frac{dT_1}{d\eta_1}(\eta_1 = 0) = -k_\ell \frac{dT_\ell}{d\xi}(\xi = 0) \quad (3.50)$$

ולכן:

$$\frac{\partial T_1}{\partial t}(s_\ell, t) = \frac{k_\ell}{k_1} \dot{s} D_2 D_3 \quad (3.51)$$

מהשוואת קיצבי הקירור (3.48) ו-(3.51) על פני האיזותרמה $T_{m\ell}$ ניתן לראות כי היחס ביניהם שווה ליחס בין ערכי המוליכויות התרמיות בתחומים אלו, בהתאמה.

את קיצבי הקירור על פני האיזותרמה T_{mf} ומצד התחום הקפוא ניתן למצוא כמו בתחום הבלתי קפוא (בשני

תחומים אלו לפרוס הטמפרטורה התנהגות אקספוננציאלית):

$$\frac{\partial T_f}{\partial t}(s_f, t) = \dot{s} \frac{dT_f}{d\eta_f}(\eta_f = 0) = -D_4 \frac{C_f \dot{s}^2}{k_f} \quad (3.52)$$

ומתוך השוואת שיטפי החום העוברים את האיזותרמה T_{mf} משני צדיה:

$$\frac{\partial T_2}{\partial t}(s_f, t) = \dot{s} \frac{k_f}{k_2} \frac{dT_f}{d\eta_f}(\eta_f = 0) = -D_4 \frac{C_f \dot{s}^2}{k_2} \quad (3.53)$$

השימוש במשוואות (3.52) ו-(3.53) עשוי להיות מסובך ומסורבל מכיוון שקצב שינוי הטמפרטורה על פני חזית זו, s_f , תלוי בשני הקבועים g_{11} ו- g_{21} (אותם יש למצוא באופן איטרטיבי). בשל החשיבות היישומית הרבה לקצב הקירור על פני חזית הקיפאון s_f , מוצעת להלן דרך חלופית לחישובו המבוססת על ניתוח אינטגרלי של כל התחומים שעוברים שינוי פאזה. בעזרת הגדרת שני התחומים בהם מתרחש תהליך שינוי הפאזה (תחומים 1 ו-2) כנפח בקרה אחד, ניתן לרשום את ההפרש בין שטף החום היוצא מנפח הבקרה לתחום הבלתי קפוא לזה הנכנס אליו מהתחום הקפוא כשווה לקצב שינוי האנתלפיה בנפח הבקרה (במצב מתמיד למחצה):

$$\left(-k_\ell \frac{\partial T}{\partial x} \Big|_{x=s_\ell}^+ \right) - \left(-k_f \frac{\partial T}{\partial x} \Big|_{x=s_f}^- \right) = \left(h|_{x=s_\ell} - h|_{x=s_f} \right) \frac{ds}{dt} \quad (3.54)$$

כאשר האינדקס '+' מציין את שטף החום המחושב לפי התחום הבלתי קפוא, בעוד שהסימן '-' מציין את שטף החום המחושב לפי התחום הקפוא. לאחר התמרת משתנים למערכות הקואורדינטות העוקבות אחר חזיתות הקיפאון:

$$-k_\ell \frac{dT_\ell}{d\xi} \Big|_{\xi=0} - k_f \frac{dT_f}{d\eta_2} \Big|_{\eta_2=0} = \left(h|_{x=s_\ell} - h|_{x=s_f} \right) \dot{s} \quad (3.55)$$

כפי שהוצג לפני כן במשוואה (3.48), ובהסתמך על המשוואה האחרונה (3.55), ניתן לרשום:

$$\frac{\partial T_f}{\partial t} \Big|_{x=s_f}^- = \dot{s} \frac{dT_f}{d\eta_2} \Big|_{\eta_2=0} = -\frac{k_\ell \dot{s}}{k_f} \frac{dT_\ell}{d\xi} \Big|_{\xi=0} - \frac{\dot{s}^2}{k_f} \left(h|_{x=s_\ell} - h|_{x=s_f} \right) \quad (3.56)$$

שינוי האנתלפיה בנפח הבקרה כתוצאה מחום מורגש קטן בשני סדרי גודל משינוי האנתלפיה כתוצאה מחום כמוס ולכן ניתן לכתוב בקירוב טוב:

$$\frac{\partial T}{\partial t} \Big|_{x=s_f}^- \equiv \frac{1}{k_f} \left(-k_\ell \dot{s} \frac{dT}{d\xi} \Big|_{\xi=0} - \dot{s}^2 L \right) = \frac{k_\ell}{k_f} \frac{\partial T}{\partial t} \Big|_{x=s_\ell}^+ - \frac{\dot{s}^2 L}{k_f} \quad (3.57)$$

כפי שכבר הוזכר לעיל, קצב שינוי הטמפרטורה על s_f ומצד תחום 2 יהיה שווה למכפלת קצב שינוי הטמפרטורה

כפי שחושב ממשוואה (3.57) ביחסי המוליכויות התרמיות של התחומים 2 ו-1. ממשוואה (3.57) ניתן לראות כי, במקרה קיצוני, כאשר לא משתחרר חום כמוס יהיה יחס קצבי הקירור שווה ליחס המוליכויות התרמיות בתחומים המתאימים (במקרה כזה תתלכדנה החזיתות s_f ו- s_l). עוד ניתן לראות כי עם עליית מהירות התקדמות חזית הקיפאון עולה קצב הקירור בתחום הקפוא (יש לזכור כי הסימן של קצב שינוי הטמפרטורה בכל התחומים הוא שלילי).

באופן דומה לחישובי קצבי הקירור על החזיתות s_f ו- s_l , ניתן למצוא את קצבי הקירור על פני חזית הקיפאון המציינת את שיא תהליך שינוי הפאזה, T_{m1} . קצבי הקירור בטמפרטורת שיא שינוי הפאזה נעדרים כל חשיבות יישומית ולכן אינם מוצגים במסגרת הפתרון הנוכחי. מניתוח משוואה (3.57) ניתן לראות כי, בכל מקרה יהיו קיצבי הקירור בתוך תחומים 1 ו-2 נתונים בין ערכי הקיצון המחושבים על חזיתות הקיפאון T_{mf} ו- T_{ml} ומכיוון התחומים הבלתי קפוא והקפוא, בהתאמה.

3.8 השוואת הפתרון המוצע עם פתרון אנליטי קודם

בחינת הפתרון האנליטי המוצע התבצעה ע"י השוואתו עם פתרון אנליטי קודם, אשר התייחס אל הריקמה הביולוגית כאל חומר טהור (Rubinsky and Shitzer 1976). הפתרון האנליטי הקודם התייחס למעבר פאזה בטמפרטורה יחידה, המגדירה את חזית הקיפאון היחידה בבעיה, כאשר התכונות התרמופיסיקאליות משתנות כפונקציית מדרגה בטמפרטורה זו. יש להדגיש כי הפתרון האנליטי הקודם אינו מבוסס על גישת פתרון האנתלפיה ולכן נלקחה בחשבון כל פליטת החום הכמוס על אותה חזית הקיפאון.

מכיוון שהפתרון האנליטי הקודם זהה לפתרון האנליטי המוצע בתחום הבלתי קפוא (סעיף 3.2), נערכה ההשוואה בין הפתרונות האנליטיים השונים בתחומים שעוברים את תהליך שינוי הפאזה ובתחום הקפוא. לצורך ההשוואה נלקחו תכונות תרמופיסיקאליות אופייניות בריקמה ביולוגית ובאיברים פריפריאלים כפי שהם מופיעים בטבלה 3.1 (ריכוז תכונות תרמופיסיקאליות אופייניות מהספרות מצוי בספח 1).

השוואת הפתרונות השונים נערכה עבור ארבעה מקרים שונים, הנבדלים האחד מהשני בתחום הטמפרטורות בו מתרחש תהליך שינוי הפאזה, לפי הפרוט בטבלה 3.2 וכפי שניתן לראות בציור 3.3. המקרה הראשון (ΔT_1) מתאים בקירוב הנדסי לתהליך הקפאה בחומר טהור, המקרה השני (ΔT_2) מתאים לתהליך הקפאה של חומר הנבדל במעט מחומר טהור, המקרים השלישי והרביעי (ΔT_3 ו- ΔT_4 בהתאמה) מתאימים לתהליכי הקפאה ברקמות ביולוגיות אופייניות. כפי שניתן לראות מאופן בחירת תחום שינוי הפאזה בשני המיקרים האחרונים, מקובל לחשוב כי שיא תהליך שינוי הפאזה בריקמה הביולוגית מתרחש בסביבת הטמפרטורה -3°C בעוד שביחס לגבול התחתון של תהליך שינוי הפאזה קיימת אי וודאות רבה ומקובל להניח שהוא מסתיים בין -5°C לבין -8°C .

טבלה 3.1: תכונות תרמופיזיקאליות אופייניות של ריקמה ביולוגית באיברים פריפריאליים.

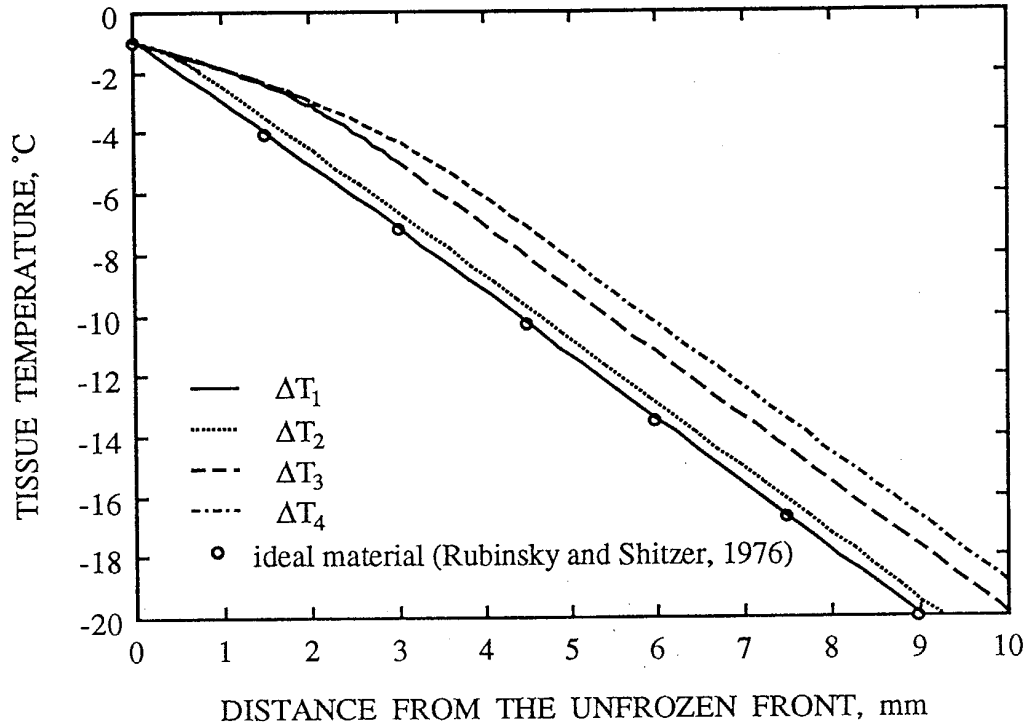
Table 3.1: Typical thermophysical properties of peripheral biological tissue.

37°C	T_0	טמפרטורת ריקמה התחלתית
37°C	T_b	טמפרטורת הדם בכלי דם קטנים
0.5 W/m-°C	k_ℓ	מוליכות תרמית בתחום הלא קפוא
1.7 W/m-°C	k_1	מוליכות תרמית בתחום 1
1.9 W/m-°C	k_2	מוליכות תרמית בתחום 2
2.0 W/m-°C	k_f	מוליכות תרמית בתחום הקפוא
3.6 MJ/m ³ -°C	C_ℓ	חום סגולי בתחום הלא קפוא
1.8 MJ/m ³ -°C	C_f	חום סגולי בתחום הקפוא
233.4 MJ/m ³	L	חום שינוי הפאזה
2.5 kW/m ³ -°C	$\dot{w}_b C_b$	מכפלת ספיקת הדם בחום הסגולי שלו

טבלה 3.2: טמפרטורת חזיתות הקיפאון אשר שימשו להשוואה בין הפתרון הנוכחי לפתרון קיים של ריקמה ביולוגית המתנהגת כחומר טהור (Rubinsky and Shitzer 1976).

Table 3.2: Phase change interfaces temperatures used for the comparison of the present solution with an existing one of an ideal biological tissue (Rubinsky and Shitzer 1976).

T_{mf}	T_{m1}	$T_{m\ell}$	סימון
-1.1°C	-1.05°C	-1.0°C	ΔT_1
-2.0°C	-1.5°C	-1.0°C	ΔT_2
-5.0°C	-3.0°C	-1.0°C	ΔT_3
-8.0°C	-3.0°C	-1.0°C	ΔT_4



ציור 3.3: השוואה של פתרון אנליטי לבעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית המתנהגת כחומר טהור (Rubinsky and Shitzer 1976) עם הפתרון המוצע של ריקמה המתנהגת כחומר לא טהור.

Fig. 3.3: Comparison of a solution to an inverse Stefan problem in biological tissue behaving like a pure material (Rubinsky and Shitzer 1976) with the present solution of a non-ideal biological tissue.

מצויר 3.3 ניתן לראות כי בתחום הקפוא קיים דמיון בפרוס הטמפרטורה בין המיקרים השונים תוך שימוש בפתרון האנליטי הנוכחי. יש לשים לב כי הדמיון קיים גם כאשר נבחרה פונקציית חום סגולי אסימטרית כמו במקרה הרביעי (ΔT_4). למעשה, בקיזוז רוחב התחומים בהם מתרחש תהליך הקיפאון, זהים פרוסי הטמפרטורה המחושבים בארבעת המיקרים. ניתן היה לצפות לתוצאות אלו מכיוון שפרוסי הטמפרטורה בתחומים העוברים שינוי פאזה תלויים בפונקציות החום הסגולי הנבחרות (עבור כל המיקרים נעשה שימוש בתלות לינארית של החום הסגולי בטמפרטורה, צויר 3.1). תלות דומה קיימת גם בין רוחבי תחומי הקיפאון (המרחק בין חזיתות הקיפאון המתאימות) לאופן בחירת פונקציית החום הסגולי. מצויר 3.3 ניתן לראות כי ככל שקטן אינטרוול הטמפרטורה בו מתרחש תהליך שינוי הפאזה קטן גם ההבדל בין הפתרון האנליטי הנוכחי לפתרון האנליטי הקודם. בנקודה זו יש לזכור כי, ניתן לבחור את אינטרוול הטמפרטורה בו מתרחש תהליך שינוי הפאזה קטן כרצוננו אך חייב להיות לו ערך סופי.

3.9 חקירת הפתרון האנליטי

להשלמת ההצגה של הפתרון האנליטי המוצע יש לחקור את התנהגותם הפונקציונאלית של מקדמי הפתרון g_{11} ו- g_{21} , אותם יש למצוא באופן איטרטיבי, עבור תחומים 1 ו-2 בהתאמה. משוואה (3.21) תרשם בצורה הנוחה לניתוח מספרי:

$$2\kappa_{11} \frac{k_\ell}{k_1} D_2 D_3 = g_{11}^2 \sec^2 \left[\tan^{-1} \left(\frac{\kappa_{11} T_{m\ell} + \kappa_{12}}{g_{11}} \right) \right] \quad (3.58)$$

לצורך מציאת המקדם g_{11} והצגתו בצורה גרפית יוגדר האיבר השמאלי במשוואה (3.58) כ- a_1 :

$$a_1 \equiv 2\kappa_{11} \frac{k_\ell}{k_1} D_2 D_3 \quad (3.59)$$

כמו כן תוגדר מנת החלוקה של מהירות חזית הקיפאון בדיפוזיביות התרמית על הגבול העליון של תחום שינוי הפאזה ע"י:

$$b_1 \equiv \kappa_{11} T_{m\ell} + \kappa_{12} \quad (3.60)$$

בהתחשב בערכים אופייניים של התכונות התרמופיסיקאליות בריקמה ביולוגית כפי שהם מופיעים בנספח 1, בהתחשב במהירויות התקדמות אופייניות של חזיתות הקיפאון במהלך הטיפול הקריוכיורוגי (הנמדדות במלימטרים ספורים לדקה), מוצגת בציור 3.4 ההתנהגות הפונקציונאלית של הקבוע g_{11} .

מציור 3.4 ניתן לראות כי קיימת דמיון בין הפתרונות של g_{11} כאשר b_1 מוחזק בערכים קבועים, כאשר ההצגה נעשת בגרף לוגריתמי. ניתן לראות כי כל הפתרונות מתכנסים לאותה הפונקציה עבור ערכי a_1 גדולים. ניתוח דומה ניתן לזה של הקבוע g_{11} ניתן לבצע לקבוע g_{21} ע"י הצגת משוואה (3.29) מחדש בצורה:

$$-\frac{\kappa_{21} k_1 g_{11}^2}{\kappa_{11} k_2} \sec^2 \left[\tan^{-1} \left(\frac{\kappa_{11} T_{m1} + \kappa_{12}}{g_{11}} \right) \right] = g_{21}^2 \sec^2 \left[\tanh^{-1} \left(\frac{\kappa_{21} T_{m1} + \kappa_{22}}{g_{21}} \right) \right] \quad (3.61)$$

האיבר השמאלי במשוואה (3.61) יוגדר ע"י:

$$a_2 \equiv -\frac{\kappa_{21} k_1 g_{11}^2}{\kappa_{11} k_2} \sec^2 \left[\tan^{-1} \left(\frac{\kappa_{11} T_{m1} + \kappa_{12}}{g_{11}} \right) \right] \quad (3.62)$$

כמו כן תוגדר מנת החלוקה של מהירות חזית הקיפאון בדיפוזיביות התרמית על הגבול התחתון של תחום שינוי הפאזה ע"י:

$$b_2 \equiv \kappa_{21} T_{m1} + \kappa_{22} \quad (3.63)$$

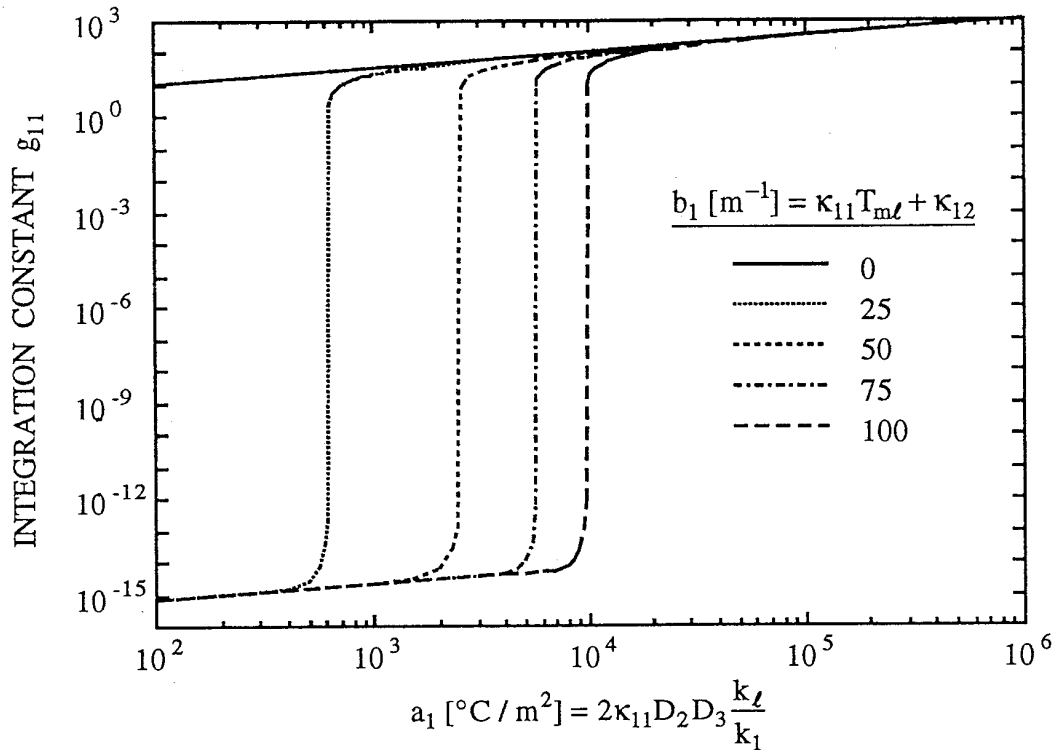
ההתנהגות הפונקציונאלית של g_{21} מוצגת בציור 3.5, בהתחשב בערכים אופייניים של התכונות התרמופיסיקאליות ובתלות בקבועים a_2 ו- b_2 . מציור זה ניתן לראות כי קיימים ערכים קטנים של a_2 בהם

מתכנס g_{21} לערך קבוע התלוי ב- b_2 בלבד, עוד ניתן לראות כי עבור ערכים גדולים של a_2 מתכנס g_{21} לפונקציה לינארית בגרף הלוגריתמי, ללא תלות ב- b_2 .

חשוב לציין כי, עבור תכונות תרמופיסיקאליות אופייניות לריקמה ביולוגית כמו אלו המופיעים בטבלה 3.1, ועבור קיצבי קירור הגבוהים מ- $4^\circ\text{C}/\text{min}$ על פני חזית הקיפאון ובתחום הקפוא, ניתן להציג ביטויים מקורבים ומפורשים לקבועי האינטגרציה g_{11} ו- g_{21} :

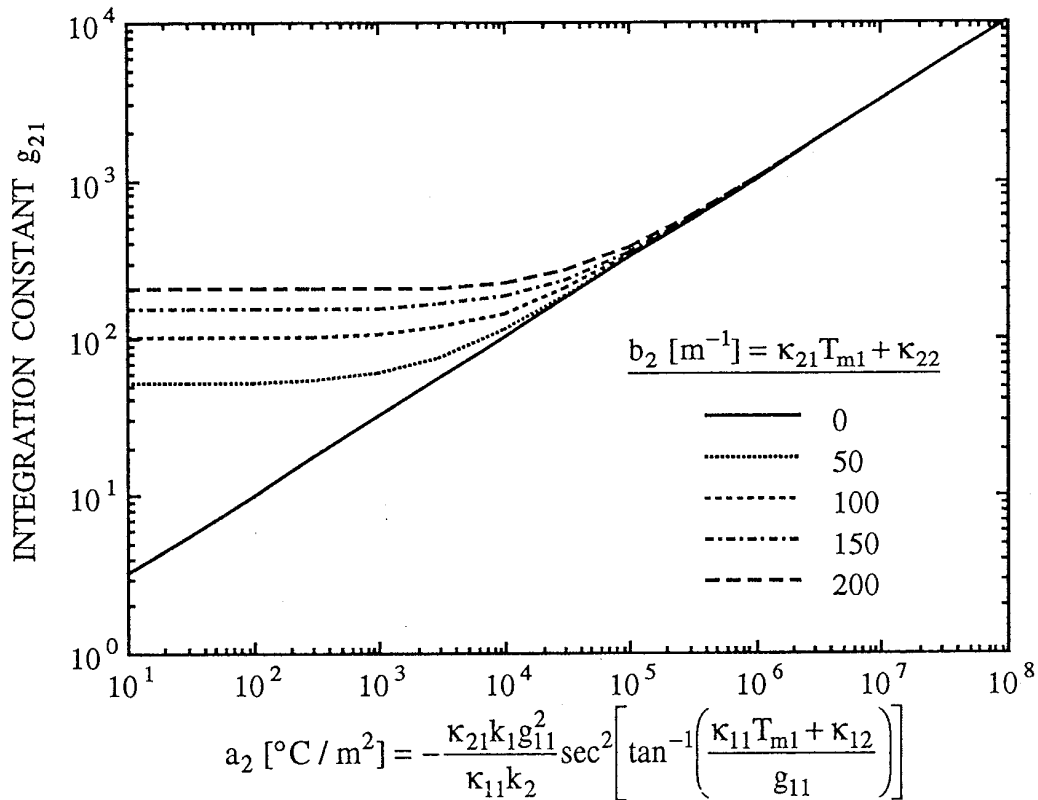
$$g_{i1} = a_i^{0.5} \quad i = 1, 2 \quad (3.64)$$

כאשר חישוב המקדם g_{11} קודם לחישוב g_{21} .



ציר 3.4: ערכים מחושבים של קבוע האינטגרציה g_{11} , משוואה (3.58), בתלות בערכי מקדמים a_1 ו- b_1 המוגדרים ע"י משוואות (3.59) ו-(3.60), בהתאמה.

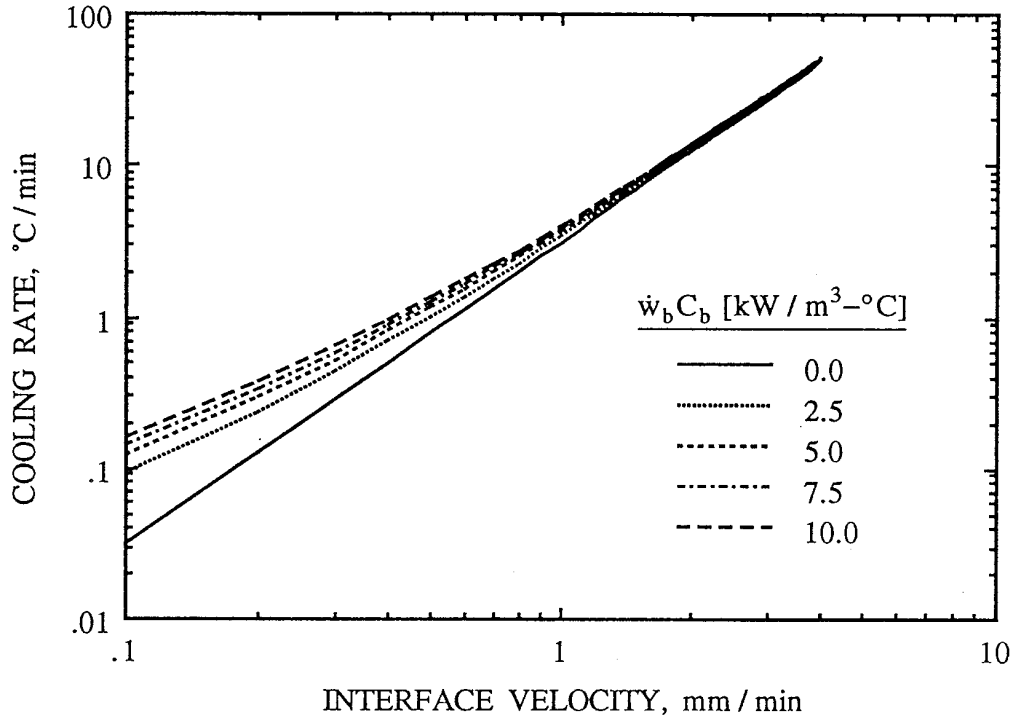
Fig. 3.4: Computed values of the integration constant g_{11} , Eq. (3.58), vs. the coefficients a_1 and b_1 , defined in Eqs. (3.59) and (3.60), respectively.



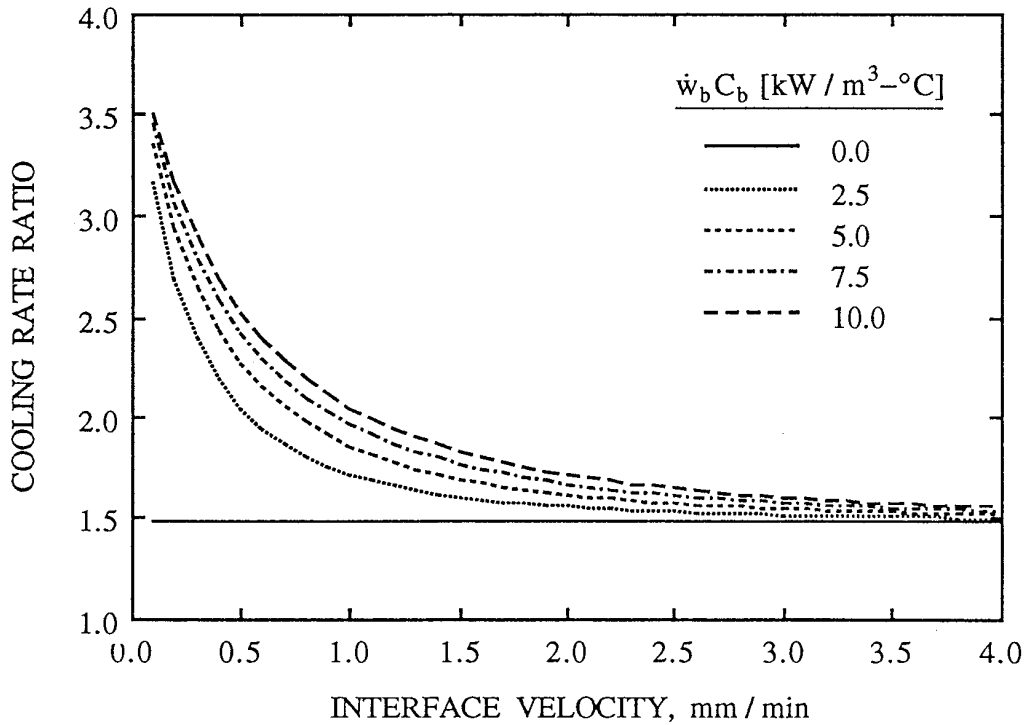
ציר 3.5: ערכים מחושבים של קבוע האינטגרציה g_{21} , משוואה (3.61), בתלות בערכי מקדמים a_2 ו- b_2 המוגדרים ע"י משוואות (3.62) ו-(3.63), בהתאמה.

Fig. 3.5: Computed values of the integration constant g_{21} , Eq. (3.61), vs. the coefficients a_2 and b_2 , defined in Eqs. (3.62) and (3.63), respectively.

אחד הקריטריונים להצלחת הטיפול הקריוכיורוגי הוא אילוץ קצב שינוי טמפרטורה מסויים על פני אחת מחזיתות הקיפאון (בדרך כלל מדובר בקצב הקירור על החזית s_f כאשר החישוב נעשה מכיוון התווך הקפוא). לצורך יישומים של הפתרון המדוייק, מוצג בציר 3.6 הקשר שבין קצב התקדמות חזית הקיפאון s_f לבין קצב שינוי הטמפרטורה על פניה. מצויר זה ניתן לראות כי קצב הקירור תלוי אקספוננציאלית בקצב התקדמות חזית הקיפאון. עוד ניתן לראות כי עם הגברת זרימת הדם עולה קצב הקירור עבור קצב התקדמות חזית קפאון נתון. בציר 3.7 מוצג היחס שבין קצב שינוי הטמפרטורה על פני חזית הקיפאון s_f לקצב שינוי הטמפרטורה על פני חזית הקיפאון s_f בתלות במהירויות החזיתות. קצב שינוי הטמפרטורה על פני חזית הקיפאון s_f ומצד התווך הלא קפוא מחושב בעזרת משוואה (3.48), בעוד שקצב שינוי הטמפרטורה על פני חזית הקיפאון ומצד התווך הקפוא מחושב בעזרת הקשר (3.57). מצויר 3.7 ניתן לראות כי אפקט זרימת הדם דועך עם הגברת קצב התקדמות חזית הקיפאון.



ציור 3.6: קצב הקירור על פני חזית הקיפאון s_f אשר נצפה מכיוון התוך הקפוא, בתלות במהירות החזית.
 Fig. 3.6: Cooling rate at the freezing front s_f as viewed from the frozen region, vs. the freezing front velocity.



ציור 3.7: יחס קצבי הקירור בין התחום הקפוא לתחום הבלתי קפוא, על פני חזיתות הקיפאון, בתלות במהירות התקדמותן.
 Fig. 3.7: Unfrozen to frozen regions cooling rates ratio at the freezing fronts vs. the interfaces velocities.

3.10 מספרים חסרי מימד לאפיון זרימת הדם

ניתן לאפיין את אפקט זרימת הדם מבחינה תרמית ע"י היחס שבין כמות החום המסופקת ליחידת נפח של הריקמה ע"י הדם לבין כמות החום המורגש המשתחררת מאותה יחידת נפח בתהליך ההקפאה. כמויות החום תחושבנה כאשר אותה יחידת נפח מתקררת מהטמפרטורה ההתחלתית עד אל הסף העליון של שינוי הפאזה $T_{m\ell}$, בו נפסקת זרימת הדם לחלוטין. כמות החום המסופקת לאלמנט הנפח ע"י זרימת הדם נתונה ע"י:

$$Q_b''' = \int_{T_0}^{T_{m\ell}} \dot{w}_b C_b (T_b - T_\ell) dt \quad (3.65)$$

לביצוע אינטגרציה ניתן לעבור למערכת קואורדינטות ξ :

$$Q_b''' = -\frac{1}{\dot{s}} \int_{\infty}^0 \dot{w}_b C_b (T_b - T_\ell) d\xi \quad (3.66)$$

שימוש בפרוס הטמפרטורה בתחום הלא קפוא (3.9), בהסתמך על העובדה שמקור החום המטבולי בריקמה זניח בסדר גודל ביחס למקור החום כתוצאה מספיקת הדם (הסבר נוסף בפרק 2), ובהנחה שהטמפרטורה ההתחלתית בריקמה שווה לטמפרטורת הדם, ניתן לפשט את הביטוי (3.66) לצורה:

$$Q_b''' = \frac{1}{\dot{s}} \int_0^{\infty} \dot{w}_b C_b (T_b - T_{m\ell}) \exp(-D_3 \xi) d\xi \quad (3.67)$$

לאחר ביצוע האינטגרציה ובהצבת הקבוע D_3 יתקבל:

$$Q_b''' = \frac{2\alpha_\ell \dot{w}_b C_b (T_b - T_{m\ell})}{\dot{s} \left(\dot{s} + \sqrt{\dot{s}^2 + 4\dot{w}_b C_b \alpha_\ell^2 / k_\ell} \right)} \quad (3.68)$$

כמות החום המורגש המפונה מאלמנט הנפח מחושבת ע"י:

$$Q_{sen}''' = C_\ell (T_b - T_{m\ell}) \quad (3.69)$$

ומכאן שהיחס בין כמות החום המסופקת ע"י הדם לבין כמות החום המורגש המשוחררת, ליחידת נפח, ניתן ע"י הביטוי:

$$Z = \frac{2\alpha_\ell \dot{w}_b C_b}{C_\ell \dot{s} \left(\dot{s} + \sqrt{\dot{s}^2 + 4\dot{w}_b C_b \alpha_\ell^2 / k_\ell} \right)} \quad (3.70)$$

לחילופין ניתן להציג את היחס בין כמות החום המסופקת ע"י הדם לבין כמות החום הכמוס הנבלעת בתהליך

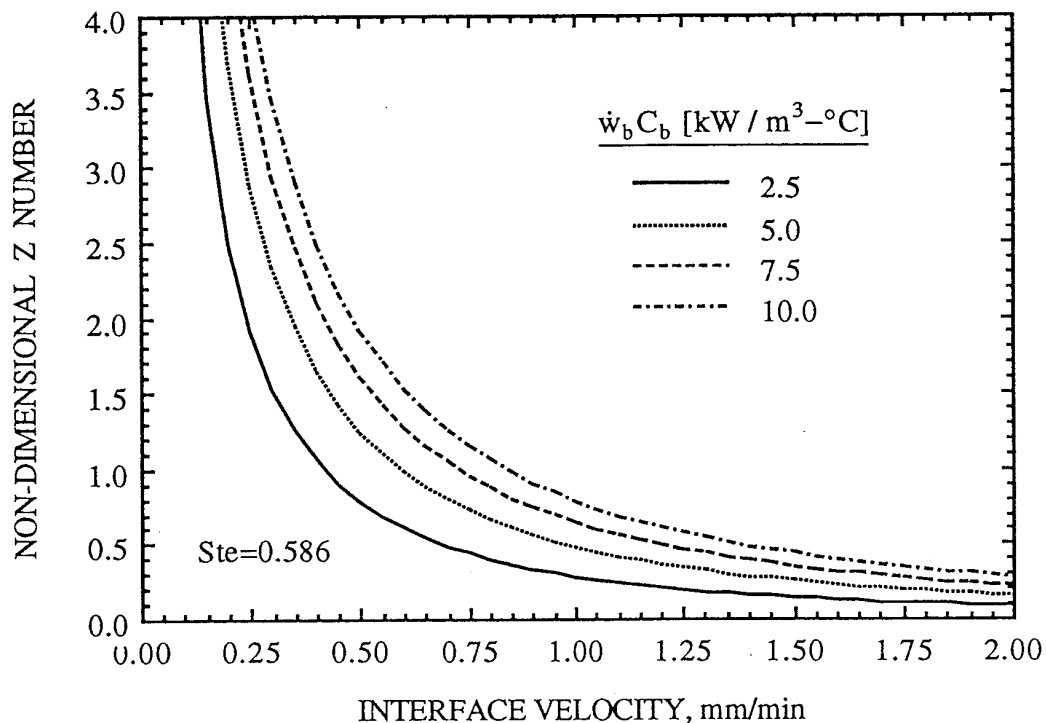
שינוי הפאזה ע"י הכפלת מספר Z במספר סטפן (Ste):

$$\text{Ste} = \frac{C_\ell(T_b - T_{m\ell})}{L} \quad (3.71)$$

$$Y = Z \cdot \text{Ste} = \frac{2\alpha_\ell \dot{w}_b C_b (T_b - T_{m\ell})}{L\dot{s} \left(\dot{s} + \sqrt{\dot{s}^2 + 4\dot{w}_b C_b \alpha_\ell^2 / k_\ell} \right)} \quad (3.72)$$

יש להדגיש כי שני המספרים חסרי המימד Z ו-Y, כפי שהם מופיעים במשוואות (3.70) ו-(3.72) בהתאמה, מתאימים לאפיון זרימת הדם בבעיית סטפן ההפוכה כאשר חזיתות הקיפאון מתקדמות בקצב קבוע. בכדי לא לפגוע בכלליות ההצגה של מיספרים חסרי מימד אלו, כאשר חזיתות הקיפאון ינועו במהירויות משתנות יהיה צורך לחשב מחדש את האינטגרל (3.65).

ציור 3.8 מציג את התלות בין מספרי Z בקצב התקדמות חזיתות הקיפאון. בהתחשב בכך שבטיפולים קריוכיורוגיים קצב התקדמות חזיתות קיפאון אופייני הוא בסדר גודל של 0.5 + 1.0 mm/min, ניתן לראות מצויר 3.8 כי קיבול החום בריקמה הוא מאותו סדר גודל כמו של כמות החום המסופקת ע"י הדם. עוד ניתן לראות מצויר 3.8 כי בקיצבי קירור גבוהים ניתן להזניח את אפקט זרימת הדם, בעוד שבקיצבי קירור איטיים לאפקט תרמי זה השפעה רבה.



ציור 3.8: האפקט התרמי של זרימת הדם בתהליך ההקפאה, Z, המוגדר במשוואה (3.71).

Fig. 3.8: Thermal effect of blood perfusion in the freezing process, Z, defined in Eq. (3.71).

מספר סטפן אופייני לבעייה הוא 0.586, ז"א שכמות החום המושקעת לקירור אלמנט הנפח שווה לכ- 60% מכמות החום הדרושה לו לצורך מעבר הפאזה, ומכאן שהאפקטים התרמיים של קירור הריקמה מהטמפרטורה ההתחלתית ועד לטמפרטורת שינוי הפאזה, של מעבר הפאזה, ושל זרימת הדם הם מאותו סדר גודל.

3.11 סיכום ומסקנות

בפרק זה הוצג פתרון אנליטי חדש לבעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית המתנהגת כחומר לא טהור מבחינה תרמית. למיטב ידיעתנו לא קיים בספרות פתרון מדויק אחר לבעיית סטפן ההפוכה כחומר לא טהור. מהשוואת הפתרון המדויק הנוכחי במצב קיצון, כאשר תחום טמפרטורות שינוי הפאזה צר מאוד, עם פתרון אנליטי קודם המתייחס אל הריקמה כחומר טהור מבחינה תרמית, נמצא כי שני הפתרונות מתלכדים. עוד נמצא כי קיים דמיון רב בין הפתרונות האנליטיים השונים בתחום הקפוא, עבור מיקרים בהם מתרחש שינוי הפאזה בתחום טמפרטורות משמעותי. הרחבת תחום הטמפרטורות בהן מתרחש שינוי הפאזה גורמת להגדלת ההבדל בין הפתרון האנליטי הנוכחי מהקודם (Rubinsky and Shitzer 1976), כפי שניתן היה לצפות.

הפתרון האנליטי הוצג תחילה עבור מצב מתמיד למחצה, כאשר כל חזיתות הקיפאון מתקדמות במהירות קבועה, ובשלב מתקדם יותר הוצגה פונקציית האילוץ אשר גורמת להיווצרות המצב המתמיד למחצה הרצוי. מניתוח תנאי השפה עולה כי לא ניתן לפתור את הבעיה עבור תנאי התחלה הומוגני במדויק, כאשר השגיאה עשויה להיות קטנה כרצוננו אך סופית.

בהמשך הפרק מוצג חקר פרמטרים של קבועי הפתרון האנליטי. כמו כן, מוצג באופן גרפי הקשר שבין מהירות התקדמות חזיתות הקיפאון לקצבי הקירור שעל פניהן.

לסיום הוצגו גדלים חסרי מימד חדשים, Y ו- Z , המאפיינים את האפקט התרמי של זרימת הדם, ביחס לחום הכמוס וביחס לחום המורגש, בהתאמה. מניתוח ערכים אופייניים של מספרים אלו עולה כי האפקטים התרמיים של קירור הריקמה מהטמפרטורה ההתחלתית ועד לטמפרטורת שינוי הפאזה, של שינוי הפאזה, ושל חימום הריקמה ע"י ספיקת הדם הם מאותו סדר גודל.

בנספח 5 מודגמים פונקציית האילוץ, עומק חדירת תהליך ההקפאה, ורוחב תחום שינוי הפאזה, עבור טיפולים קריוכיורגיים אופייניים לאיברים פריפריאליים, לפי הפתרון המדויק אשר הוצג כאן.

פרק 4: פתרון משולב (אנליטי עם נומרי) חד-מימדי לבעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית

4.1 הגדרת הבעיה

אחד הקריטריונים החשובים להצלחת הטיפול הקריוכירורגי הוא קירור הריקמה כך שקצב הקירור בזמן מעבר הפאזה יהיה בעל ערך נתון או נמוך ממנו (פרק 2). הצלחת הטיפול הקריוכירורגי נמדדת בהיקף הנוק, או באחוז ההרס שנגרם לריקמה בעקבות הטיפול. מצויים בספרות תימוכין לכך שטיפול קריוכירורגי במספר מחזורי הקפאה/הפשרה רצופים עשוי להגדיל באופן משמעותי את היקף הנוק בתחום המטופל (Rand et al. 1985). לצורך תכנון ובניית מכשיר קריוכירורגי המאפשר מספר מחזורי הקפאה/הפשרה ברצף, במהלך הטיפול הקריוכירורגי, קיים צורך בפתרון מתמטי מתאים. מבחינה מתמטית ניתן לפרק את התהליך הכולל לרצף של תהליכי ביניים, או לרצף של מחזורי הקפאה/הפשרה בודדים, אשר כל אחד מהם מתחיל מתנאי התחלה אחר (מצב הסיום של תהליך הביניים הקודם למעט המחזור הראשון). הפתרון המדויק המוצג בפרק 3 אינו מאפשר התחשבות בתנאי התחלה כלשהו ולכן אינו מאפשר לנתח תהליך בעל רצף מחזורי הקפאה/הפשרה ומכאן הצורך בפיתוח פתרון כללי יותר.

קושי נוסף בשימוש בפתרון האנליטי המדויק ליישומים קריוכירורגיים קשור בהתייחסות לתלות זרימת הדם בטמפרטורה. קיימת אי וודאות רבה בקשר לתלות ספיקת הדם בטמפרטורה בריקמה ביולוגית מכיוון שהדם הוא זורם לא ניוטוני, מחד, ומכיוון שהגוף הוא למעשה מערכת המבוקרת בחוג סגור, כאשר הזרמת הדם היא אחד האמצעים המאפשרים לגוף לווסת את הטמפרטורה שלו ולהתגבר על הפרעות מקומיות (כמו למשל טיפול קריוכירורגי), מאידך. באופן כללי ניתן לאמר כי קיים מחסור במידע לגבי תלות ספיקת הדם בטמפרטורה אך מקובל על דעת חלק מהחוקרים כי ביטוי תלות זו ע"י פונקציה לינארית, המתחילה בטמפרטורת גוף נורמלית והמסתיימת על הסף העליון של תחום טמפרטורות שינוי הפאזה, עשוי להיות קירוב הנדסי טוב (Comini and Del Giudice, 1976).

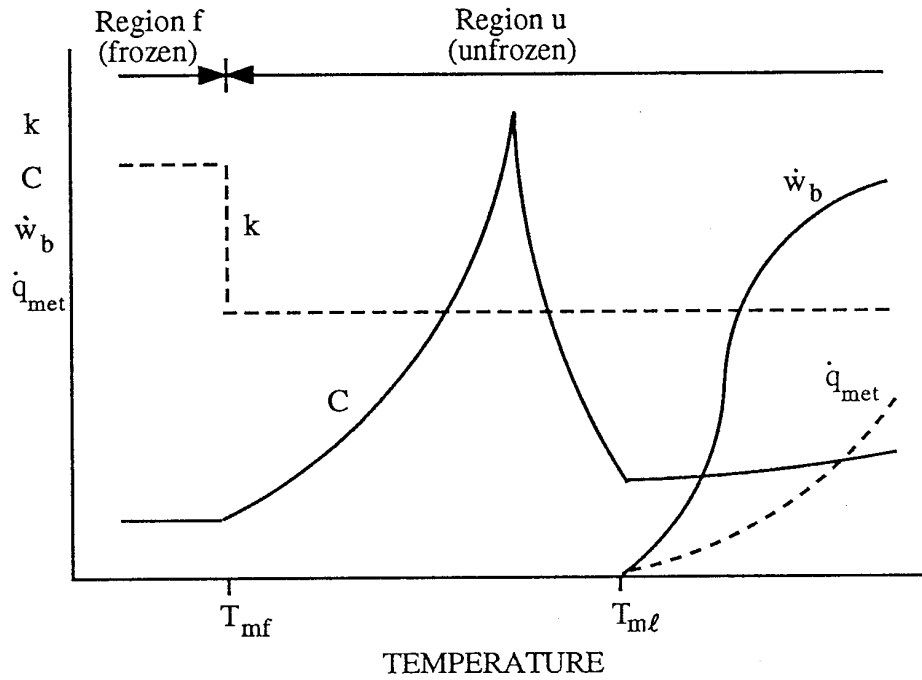
בכדי להתגבר על שתי המכשלות המשמעותיות שהוצגו לעיל מוצג בפרק זה פתרון משולב חדש אשר פותר את בעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית עבור תנאי התחלה כלשהו ועבור תלות פונקציונאלית כלשהי של ספיקת הדם בטמפרטורה. למעשה מאפשר הפתרון החדש להתייחס להתנהגות פונקציונאלית כלשהי של הספק החימום הסגולי של הדם, המוגדרת ע"י מכפלת ספיקת הדם בחום הסגולי שלו. הפתרון המשולב, כמו גם הפתרון האנליטי המדויק שקדם לו (פרק 3), מאפשר התייחסות אל הריקמה כאל חומר לא טהור מבחינה תרמית, כאשר תהליך שינוי הפאזה מתרחש בתחום טמפרטורות נתון. הפתרון המוצג בפרק זה משלב פתרון אנליטי מקורב בתחום הקפוא ופתרון נומרי בכל יתר התווך, כלומר, בתחום הבלתי קפוא ובתחום שעובר את תהליך ההקפאה. פתרון פירוס הטמפרטורה בתחום העובר שינוי פאזה נגזר מגישת האנתלפיה (Shamsundar 1982),

כאשר פונקציית החום הסגולי בתחום זה מתארת גם את החלק היחסי של בליעת החום הכמוס (חום שינוי הפאזה) לפי הטמפרטורה, כך שלשינוי האנתלפיה מתחילת תהליך שינוי הפאזה ועד לסופו יהיה ערך נתון (החום הכמוס בקירוב הנדסי). פתרון פירוס הטמפרטורה בתחום הקפוא מבוסס אף הוא על גישת האנתלפיה, אך כאן מבוצעת הנחה לגבי ההתנהגות הפונקציונאלית של פירוס טמפרטורה (כאשר לחום הסגולי ערך קבוע) ונדרש קיום אינטגרלי של משוואת מאזן החום השלטת (Heat Balance Integral - HBI, Voller 1986). בנקודה זו חשוב להזכיר את עבודתם של Budman ועמיתיו (1991c) שהציעו פתרון אנליטי מקורב המבוסס אף הוא על גישת האינטגרל על מאזן החום, ואשר לא כלל את האפקט התרמי של ספיקת הדם. הפתרון שהוצע ע"י Budman ועמיתיו הוא אנליטי מקורב בכל התוך ולכן מאפשר התייחסות לתנאי התחלה הומוגני בלבד.

לצורך הצגת הפתרון המשולב יוגדר התחום הקפוא ע"י האינדקס f וכל יתר התוך, הכולל את התחום הבלתי קפוא ואת התחום אשר בו מתרחש תהליך הקיפאון, ע"י האינדקס u (תחום u בפתרון המשולב מתאים לתחומים $1, \ell$ ו- 2 בפתרון המדויק שהוצג בפרק 3). בפתרון המשולב מוגדרת חזית קיפאון אחת בלבד, s_f , המציינת את הגבול התחתון של תחום טמפרטורות שינוי הפאזה, ואשר מפרידה למעשה בין הפתרון הנומרי לפתרון האנליטי המקורב.

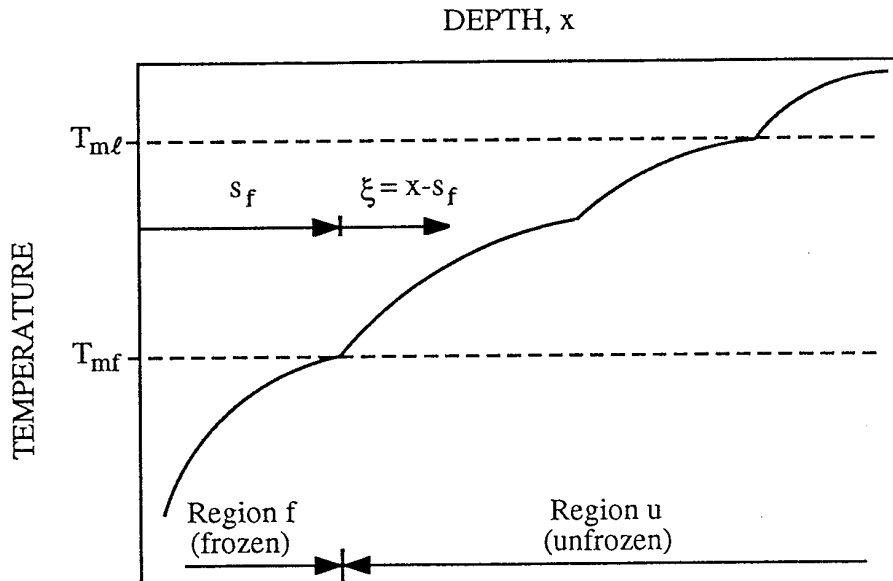
הפתרון המשולב מתאים לבעיה חד-מימדית, בקאורדינטות קרטזיות ובתנאים הבאים (ראה גם ציור 4.1):

- א. מוליכות תרמית המתנהגת כפונקציית מדרגה על חזית הקיפאון, בעלת ערך קבוע בתחום הבלתי קפוא ובעלת ערך קבוע אחר בתחום הקפוא.
 - ב. חום סגולי בעל תלות פונקציונאלית ידועה כלשהי בטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא u , ובעל ערך קבוע בתחום הקפוא.
 - ג. ספיקת דם בעלת תלות פונקציונאלית ידועה כלשהי בטמפרטורה, בתחום הבלתי קפוא בריקמה.
 - ד. טמפרטורת דם, T_b , קבועה ואחידה בכלי הדם המובילים לריקמה. הנחה זו מתאימה לטיפולים בתחומים מצומצמים ובאיברים פריפריאליים.
 - ז. מקור חום מטבולי בעל תלות פונקציונאלית ידועה כלשהי בטמפרטורה, בתחום הבלתי קפוא בריקמה.
 - ה. הריקמה הביולוגית היא תוך חד-מימדי וחצי אין סופי.
 - ו. טמפרטורה התחלתית ידועה כלשהי.
- הרחבה על התלות הפונקציונאלית בטמפרטורה של החום הסגולי, ספיקת הדם, וייצור החום המטבולי, ברקמות ביולוגיות ניתן למצוא בפרק 2 של עבודה זו (סעיף 2.3).



ציור 4.1: תאור סכימטי של התלות הפונקציונאלית של התכונות התרמופיזיקאליות בטמפרטורה, בפתרון המשולב.

Fig. 4.1: Schematic presentation of the temperature dependent thermophysical properties functions, in the combined solution.



ציור 4.2: תאור סכימטי של מערכות הצירים העוקבות אחר חזיתות הקיפאון בפתרון המשולב.

Fig. 4.2: Schematic presentation of the various coordinate systems tracing the freezing fronts in the combined solution.

4.2 ניסוח הבעיה בתחום הבלתי קפוא

משוואת הביו-חום השלטת (2.2) בתחום הבלתי קפוא, u , ובצורה החד מימדית:

$$C_u \frac{\partial T}{\partial t} = k_u \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \dot{w}_b C_b (T_b - T) + \dot{q}_{met} \quad s_f < x < \infty \quad (4.1)$$

כאשר החום הסגולי, C_u , ייצור החום המטבולי, \dot{q}_{met} , והספק החימום הסגולי של הדם, $\dot{w}_b C_b$, עשויים להיות פונקציות של הטמפרטורה בכל מקום (ציור 4.1). תהליך מעבר החום בתחום הבלתי קפוא מוגדר היטב מבחינה מתימטית ע"י טמפרטורות נתונות על פני חזית הקיפאון T_{mf} ובאין-סוף, בהתאמה:

$$T(s_f, t) = T_{mf} \quad (4.2)$$

$$T(\infty, t) = T_\infty \quad (4.3)$$

וע"י תנאי התחלה ידוע כלשהוא:

$$T(x, 0) = T_0(x) \quad (4.4)$$

על כן ניתן למצוא פתרון מתמטי לפירוס הטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא באופן בלתי תלוי בפתרון פירוס הטמפרטורה בתחום הקפוא.

מיקום חזית הקיפאון יימצא מתנאי סטפן של קצב קירור קבוע על פני חזית הקיפאון:

$$\left. \frac{\partial T}{\partial t} \right|_{(s_f, t)}^+ = H_u \quad (4.5)$$

כאשר סימן ה-"+" מציינ את הצד הבלתי קפוא. כפי שעוד יורחב בהמשך, הפתרון המשולב ניתן עבור בעיה בה נוצרת חזית הקיפאון ברגע ההתחלה:

$$s_f(0) = 0 \quad (4.6)$$

עבור תנאי התחלה כלשהו, ועבור תכונות תרמופיסיקליות התלויות באופן כלשהו בטמפרטורה, פתרון פירוס הטמפרטורה והפתרון למיקום חזית הקיפאון יכולים להעשות באופן נומרי בלבד. לצורך הפתרון הנומרי ייעשה שימוש במערכת קואורדינטות אשר הראשית שלה עוקבת אחר חזית הקיפאון (בתחום הבלתי קפוא בלבד, ציור 4.2):

$$\xi = x - s_f \quad (4.7)$$

לצורך פתרון התחום הבלתי קפוא יוגדרו הפרמטרים הבאים:

$$\tilde{w}_u \equiv \frac{\dot{w}_b C_b}{C_u} \quad (4.8)$$

$$\bar{q}_u \equiv \frac{\dot{q}_{met}}{C_u} \quad (4.9)$$

ושדה הטמפרטורה החדש:

$$T(\xi, t) \equiv T(x, t) - T_b \quad (4.10)$$

לאחר התמרת הקואורדינטה (4.7) והצבת פרמטרים (4.8) עד (4.10) ניתן לכתוב את משוואת הביו-חום

השלטת מחדש בצורה:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \alpha_u \frac{\partial^2 T}{\partial \xi^2} + \dot{s}_f \frac{\partial T}{\partial \xi} - \tilde{w}_u T + \bar{q}_u \quad 0 < \xi < \infty \quad (4.11)$$

עם תנאי השפה:

$$T(0, t) = T_{mf} - T_b \quad (4.12)$$

$$T(\infty, t) = T_\infty - T_b \quad (4.13)$$

ועם תנאי ההתחלה:

$$T(\xi, 0) = T_0(x) - T_b \quad (4.14)$$

כאשר בתנאי ההתחלה (4.14) נלקח למעשה בחשבון כי ברגע ההתחלה לא היה קיים תחום קפוא בסמוך לשפה. לפי הפתרון המוצע אין מניעה לקיום אזורים קפואים רחוק מהשפה ברגע ההתחלה. מודגש בזאת כי מבחינה יישומית, לצורך קבלת הרס ריקמה מירבי, יש להפשיר את הריקמה לחלוטין בין מחזור טיפול אחד למשנהו ולכן לא צפוי להיות אזור קפוא ברגע ההתחלה כלל.

תנאי סטפן, של קצב קירור קבוע על פני חזית הקיפאון, במערכת הצירים ξ , יקבל את הצורה:

$$-\dot{s}_f \left. \frac{\partial T}{\partial \xi} \right|_{(0, t)}^+ = H_u \quad (4.15)$$

מתנאי השפה (4.15) ניתן לראות כי במצב מתמיד למחצה, כאשר גרדיאנט הטמפרטורה על פני חזית הקיפאון יהיה קבוע בזמן, הדרישה לקצב קירור קבוע על פני חזית הקיפאון תגרום למהירות התקדמות קבועה של החזית. בנקודה זו מתלכד הפתרון המשולב הנוכחי עם הפתרון המדויק שהוצג בפרק 3.

4.3 פתרון נומרי של הבעיה בתחום הבלתי קפוא

פתרון נומרי חד-מימדי של משוואת הבי-חום השלטת בתחום הבלתי קפוא (4.11) יתבצע בשיטת קרנק-ניקולסון המשופרת. לצורך הפתרון הנוכחי יש להרחיב את שיטת קרנק-ניקולסון המקובלת כך שתכלול גם את הספק החימום הסגולי של הדם ואת מקור החום המטבולי. הפתרון הנומרי יתבצע באמצעות המשתנים הבלתי מימדיים הבאים:

$$\lambda_i^{p-1/2} \equiv \frac{(\alpha_u)_i^{p-1/2} \Delta t}{2(\Delta \xi)^2} \quad (4.16)$$

$$\beta_i^{p-1/2} \equiv \frac{\dot{s}_f \Delta t}{4(\Delta \xi)} \quad (4.17)$$

$$\gamma_i^{p-1/2} \equiv \frac{1}{2} \Delta t (\bar{w}_u)_i^{p-1/2} \quad (4.18)$$

ובאמצעות הפרמטר המימדי ($^{\circ}\text{C}$):

$$\mu_i^{p-1/2} \equiv \Delta t (\bar{q}_u)_i^{p-1/2} \quad (4.19)$$

כאשר p הוא אינדקס הזמן ו- i הוא המונה לנקודות הרשת. בחלוקת התוך לנקודות רשת במירווחים קבועים $\Delta \xi$, ובשימוש במשתנים הבלתי מימדיים λ, β, γ ובפרמטר μ ניתן להציג את משוואת הבי-חום השלטת (4.11) ע"י הפרשים סופיים בנקודה ה- i ית האופיינית:

$$-(\lambda_i^{p-1/2} - \beta_i^{p-1/2})T_{i-1}^p + (1 + 2\lambda_i^{p-1/2} + \gamma_i^{p-1/2})T_i^p - (\lambda_i^{p-1/2} + \beta_i^{p-1/2})T_{i+1}^p = \quad (4.20)$$

$$(\lambda_i^{p-1/2} - \beta_i^{p-1/2})T_{i-1}^{p-1} + (1 - 2\lambda_i^{p-1/2} - \gamma_i^{p-1/2})T_i^{p-1} + (\lambda_i^{p-1/2} + \beta_i^{p-1/2})T_{i+1}^{p-1} + \mu_i^{p-1/2}$$

פירוס הטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא ייתקבל מפתרון סימולטני של משוואה (4.20) בכל נקודות הרשת. עבור n נקודות רשת תתקבלנה n משוואות כדוגמת משוואה (4.20) אשר פתרוןן הסימולטני יחייב שימוש במטריצת מקדמים מסדר n^2 . יחד עם זאת, ניתן לראות כי בחירה הגיונית של נקודות רשת תגרום לקבלת מטריצת מקדמים תלת-אלכסונית אשר פתרונה פשוט יחסית (בעזרת האלגוריתם של Thomas). מכיוון שהתכונות התרמופיסיקאליות בבעיה תלויות באופן חזק בטמפרטורה (בעיקר בזמן שינוי הפאזה), כדאי לפתור את מערכת משוואות זו בשיטת ה-Predictor-Corrector באופן הבא:

א. הערכת שדה הטמפרטורה ברמת זמן p בעזרת התכונות התרמופיסיקאליות ברמת זמן $p-1$ ובעזרת פירוס הטמפרטורה ברמת זמן $p-1$.

ב. הערכת התכונות התרמופיסיקאליות ברמת זמן $p-1/2$ לפי ממוצע הטמפרטורות בין רמות זמן $p-1$ ו- p .

ג. הערכה מחודשת של שדה הטמפרטורות ברמת זמן p באמצעות התכונות התרמופיסיקאליות ברמת זמן $p-1/2$ ובעזרת פירוס הטמפרטורה ברמת זמן $p-1$.

הסכמה הנומרית המתקבלת (4.20) בשיטת ה-Predictor-Corrector היא מסדר שני בזמן ומסדר שני במרחב (Carnahan et al. 1969). ניתוח היציבות של הסכמה הנומרית יוצג להלן בשיטת פון-ניומן. לשם כך, נניח כי בכל צעד זמן, ובהתייחס לרגע ההתחלה, ניתן לבצע הרחבת פוריה (אם באמצעות אינטגרל ואם באמצעות סדרה סופית) לפונקציה התחלתית כלשהי $f(x)$. כמו כן, נניח כי איבר אופייני בהרחבה זו, בהתעלם מהמקדם הקבוע, הוא $\exp(j\Phi\xi)$ כאשר Φ הוא קבוע חיובי. תחת הנחה נוספת כי ניתן לבצע הפרדת משתנים בין זמן ומרחב, יקבל האיבר האופייני את הצורה:

$$T_i^p = B(t)^p \exp(j\Phi\xi) \quad (4.21)$$

את האיבר האופייני ניתן לכתוב עבור כל נקודות הרשת ובכל רמות הזמן, לדוגמא, בנקודת הרשת $i+1$ ובצעד הזמן $p+1$:

$$T_{i+1}^{p+1} = B(t)^{p+1} \exp[j\Phi(\xi + \Delta\xi)] \quad (4.22)$$

מהצבת ביטויים מתאימים כמו (4.21) ו-(4.22) לסכמה הנומרית (4.20) מתקבל מקדם ההגבר ζ , המתאר את התפתחות איבר השגיאה עם צעדי הזמן:

$$\zeta = \left| \frac{B^p}{B^{p-1}} \right| = \left| \frac{1 + 2\lambda_i^{p-1/2} [\cos(\Phi \cdot \Delta\xi) - 1] - \gamma_i^{p-1/2} + 2j\beta_i^{p-1/2} \sin(\Phi \cdot \Delta\xi)}{1 - 2\lambda_i^{p-1/2} [\cos(\Phi \cdot \Delta\xi) - 1] + \gamma_i^{p-1/2} - 2j\beta_i^{p-1/2} \sin(\Phi \cdot \Delta\xi)} \right| \quad (4.23)$$

למרות שזווית המופע Φ איננה ידועה, מתקיים תמיד:

$$[\cos(\Phi \cdot \Delta\xi) - 1] \in [0, -2] \Rightarrow \zeta = \left| \frac{B^p}{B^{p-1}} \right| \leq 1 \quad (4.24)$$

ולכן סכמה נומרית זו יציבה ללא תנאי. ממשוואה (4.23) ניתן לראות כי ככל שגדל הספק החימום הסגולי של הדם, γ , עולה גם יציבות הסכמה הנומרית.

למרות שהסכמה הנומרית הוצגה ונבחנה עבור המקרה של חלוקת המרחב לנקודות רשת במרחקים קבועים, ניתן להשתמש בסכמה זו גם עבור מיקרים בהם מחולק המרחב לנקודות רשת במרחקים משתנים. עוד ניתן להראות כי גם במיקרים אלו תהיה הסכמה יציבה ללא תנאי.

הסכמה הנומרית המוצעת מתכנסת ללא תנאי, ללא תלות באינטרוולי המרחב והזמן. למרות התכנסות ללא תנאי זו, קיים גבול עליון לאינטרוול המרחב המקסימלי אשר מעליו לא תהיה משמעות פיסיקאלית לפתרון הנומרי. אינטרוול המרחב המקסימלי חייב להיות קטן בהרבה מרוחב תחום שינוי הפאזה, כפי שעוד יידון בהרחבה בהמשך הפרק בסעיף 4.7 העוסק בשימור האנרגיה שבפתרון הנומרי.

4.4 פתרון אנליטי מקורב בתחום הקפוא

משוואת הביז-חום בריקמה הביולוגית מתנוונת למשוואת דיפוזיית חום רגילה בתחום הקפוא. בהנחת תכונות תרמופיסיקאליות קבועות ואחידות בתחום הקפוא ניתן לכתוב את משוואת מעבר החום השלטת:

$$C_f \frac{\partial T}{\partial t} = k_f \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \quad 0 < x < s_f \quad (4.25)$$

פתרון פרוס הטמפרטורה בתחום הקפוא יימצא מתוך דרישה לרציפות בטמפרטורה ובשטף החום על פני הזיית הקיפאון:

$$T(s_f, t) = T_{mf} \quad (4.26)$$

$$-k_f \left. \frac{\partial T}{\partial x} \right|_{(s_f, t)}^- = -k_u \left. \frac{\partial T}{\partial x} \right|_{(s_f, t)}^+ \quad (4.27)$$

ועבור תנאי ההתחלה המתאר את רגע היווצרות התחום הקפוא:

$$T(x, 0) = T_{mf} \quad s_f \rightarrow 0 \quad (4.28)$$

פתרון הבעיה בתחום הקפוא מבוצע בשיטת האנטגרל על מאזן החום (HBI), ע"י הנחת התנהגות פונקציונאלית מסויימת של פירוס הטמפרטורה בתחום זה ודרישה לקיום אינטגרלי של משוואת מאזן החום השלטת (4.25), ביחד עם תנאי השפה וההתחלה שלה. במסגרת המחקר הנוכחי נבחר פתרון מהצורה:

$$T = T_{mf} - \chi \{1 - \exp[\varphi(s_f - x)]\} \quad (4.29)$$

תחילה תוצג הדרך למציאת קבועי הפתרון χ ו- φ ולאחר מכן תיבחן התקפות שבבחירת פתרון בעל התנהגות פונקציונאלית כזו.

ניתן בנקל לראות כי פתרון (4.29) מקיים את תנאי שפה (4.26) ואת תנאי התחלה (4.28). מהצבת פתרון (4.29) ותנאי שפה (4.15) לשוויון שיטפי החום (4.27) ניתן לקבל את הקבוע χ בתלות בקבוע השני, φ :

$$\chi = \frac{k_u H_u}{\varphi k_f s_f} \quad (4.30)$$

לצורך מציאת הקבוע φ תוגדר האנתלפיה הכוללת ליחידת שטח, Ψ , של כל התחום הקפוא באופן הבא:

$$\Psi \equiv \int_0^{s_f} C_f (T - T_{mf}) dx \quad (4.31)$$

את השינוי באנתלפיה הכוללת Ψ בכל אינטרוול זמן של הפתרון הנומרי בתחום הקפוא, ניתן לחשב בשתי דרכים חלופיות: הראשונה מתוך הדרישה לקיום אינטגרלי של משוואת מאזן החום השלטת (4.25), והשנייה באופן

מפורש ע"י הצבת פירוס הטמפרטורה הנבחר, משוואה (4.29), לתוך האינטגרל (4.31). השוואת התוצאות משני אופני חישוב אלו תניב את הערך של ϕ .

תחילה יוצג אופן חישוב שינוי האנתלפיה הכוללת מתוך הדרישה לקיום אינטגרלי של משוואת מאזן החום השלטת (4.25):

$$\int_0^{s_f} C_f \frac{\partial T}{\partial t} dx = \int_0^{s_f} k_f \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} dx \quad (4.32)$$

את האינטגרל הימני במשוואה (4.32) ניתן לבצע באופן מפורש. לתוך האינטגרל השמאלי במשוואה (4.32) ניתן להציב את הגדרה (4.31) לאנתלפיה הכוללת ולקבל:

$$\frac{\partial \Psi}{\partial t} = k_f \left[\frac{\partial T}{\partial x}(s_f, t) - \frac{\partial T}{\partial x}(0, t) \right] \quad (4.33)$$

מהצבת פירוס הטמפרטורה (4.29), תוך שימוש בערך של χ ממשוואה (4.30), אל השווייון האחרון יתקבל קצב שינוי האנתלפיה הכוללת:

$$\frac{\partial \Psi}{\partial t} = \frac{k_u H_u}{\dot{s}_f} [\exp(\phi s_f) - 1] \quad (4.34)$$

שינוי האנתלפיה הכוללת בצעד זמן של הפתרון הנומרי יהיה:

$$\Delta \Psi = \int_t^{t+\Delta t} \frac{\partial \Psi}{\partial t} dt \quad (4.35)$$

בהנחה של קצב התקדמות חזית קיפאון קבוע בכל צעד זמן (אם כי הוא יכול להשתנות עם הזמן, מצעד זמן אחד למשנהו), ייתקבל ביטוי מפורש לשינוי האנתלפיה באותו צעד הזמן:

$$\Delta \Psi = \frac{k_u H_u}{\dot{s}_f} \left\{ \frac{1}{\phi \dot{s}_f} \exp(\phi \dot{s}_f t) [\exp(\phi \dot{s}_f \Delta t) - 1] - \Delta t \right\} \quad (4.36)$$

כעת תוצג הדרך החלופית השנייה לשינוי האנתלפיה הכוללת. חישוב שינוי האנתלפיה הכוללת בצעד זמן יכול להתבצע באופן מפורש לפי ההגדרה (4.31), תוך שימוש בפירוס הטמפרטורה (4.29), באופן הבא:

$$\Delta \Psi = \Psi(t + \Delta t) - \Psi(t) = \frac{k_u H_u}{\dot{s}_f \alpha_f \phi} \left\{ \frac{1}{\phi \dot{s}_f} \exp(\phi \dot{s}_f t) [\exp(\phi \dot{s}_f \Delta t) - 1] - \dot{s}_f \Delta t \right\} \quad (4.37)$$

מהשוואת הביטויים ל- $\Delta \Psi$, (4.36) ו-(4.37), אשר נבעו משתי דרכי חישוב שונות, ניתן לראות כי חייב להתקיים הקשר הבא:

$$\varphi = \frac{\dot{s}_f}{\alpha_f} \quad (4.38)$$

ומכאן יתקבל פירוס הטמפרטורה בתחום הקפוא:

$$T = T_{mf} - \frac{k_u H_u}{C_f \dot{s}_f^2} \left\{ 1 - \exp \left[\frac{\dot{s}_f}{\alpha_f} (s_f - x) \right] \right\} \quad (4.39)$$

פירוס הטמפרטורה (4.39) התקבל כפונקציה של המוליכות התרמית וקצב הקירור מצד התחום הבלתי קפוא. ניתן לגזור לפי הזמן את משוואה (4.39) ולקבל את קצב הקירור מצד התחום הקפוא:

$$H_f = \frac{k_u}{k_f} H_u \quad (4.40)$$

לסיכום ניתן לכתוב:

$$T = T_{mf} - \frac{\alpha_f H_f}{\dot{s}_f^2} \left\{ 1 - \exp \left[\frac{\dot{s}_f}{\alpha_f} (s_f - x) \right] \right\} \quad (4.41)$$

כאשר קצב התקדמות חזית הקיפאון עשויה להשתנות מאינטרוול זמן אחד למשנהו.

לאחר שהתקבל הפתרון לפירוס הטמפרטורה בתחום הקפוא יש לבחון את מידת תקפותו. כפי שנדון בהרחבה בפרק 3, במצב מתמיד למחצה, כאשר חזית הקיפאון מתקדמת בקצב קבוע, יהיה קצב הקירור על פניה בשיעור קבוע. מפתרון פירוס הטמפרטורה (4.41) ניתן לראות כי עבור המיקרה של קצב התקדמות חזית קיפאון קבוע הפתרון שהתקבל הוא הפתרון המדוייק ולכן לפתרון זה משמעות פיסיקאלית.

מתוך כך שתנאי השפה של התחום הבלתי קפוא הם מהסוג הראשון וקבועים בזמן, ניתן להסיק כי קיים מצב מתמיד עבור פתרון פירוס הטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא (במערכת קאורדינטות ξ). מתנאי השפה (4.15) ניתן לראות כי כאשר פירוס הטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא יגיע למצב מתמיד זה, תהיה התקדמות חזית הקפאון בעלת קצב קבוע. כאשר התקדמות חזית הקפאון תתכנס לערך קבוע יתלכד הפתרון המשולב עם הפתרון המדוייק.

עבור המיקרה של מהירות חזית קפאון משתנה יהיה פתרון פירוס הטמפרטורה המוצע קרוב בלבד, אך בזכות גישת האנטלפיה ניתן לצפות להערכה טובה של מיקום חזית הקיפאון.

4.5 השוואת הפתרון המשולב עם הפתרון המדוייק

בחינת הפתרון המשולב המוצע נערכה ע"י השוואתו עם הפתרון המדוייק שהוצע בפרק הקודם. הפתרון המדוייק הוא למעשה מקרה פרטי של הפתרון המשולב, בו הבעיה נמצאת במצב מתמיד למחצה, מצב המוגדר ע"י קצב התקדמות חזית קפאון קבוע ביחד עם קצב קירור קבוע על פני חזית הקיפאון. כמו כן, הפתרון המדוייק הוא מקרה פרטי בו הספק החימום הסגולי של הדם קבוע. הבעיה נפתרה עבור שני מיקרי קיצון, הראשון בו אין זרימת דם כלל והשני בו זרימת הדם גבוהה מאוד (אך אפשרית) באברים פריפריאליים. מכפלת ספיקת הדם בחום הסגולי שלו (המוגדרת כהספק החימום הסגולי של הדם) שווה ל-0 ו- $10 \text{ kW/m}^3 \cdot \text{C}^{-1}$ בשני מקרים אלו, בהתאמה. לצורך בחינה זו נפתרה בעיית סטפן ההפוכה אשר בה מתקדמת חזית הקיפאון במהירות קבועה של 1.5 mm/min , ובשימוש בערכי תכונות תרמופיסיקאליות אופייניות המופיעות בטבלה 4.1. מהירות חזית קיפאון קבועה זו מכתובה קצב קירור קבוע על פני חזית הקיפאון ומצד התחום הקפוא בשיעור של $7 - 8 \text{ C/min}$, בהתאמה (ציור 3.6). שני הפתרונות ניתנו עבור ספיקת דם אחידה וקבועה שאינה תלויה בטמפרטורה בכדי שתתאפשר ההשוואה עם הפתרון המדוייק.

תנאי השפה עד להיווצרות חזית הקיפאון s_f נלקח מהפתרון המדוייק, עם פרמטר תנאי ההתחלה $\varepsilon = 3 \cdot 10^{-5}$. הפתרון המשולב בשני המיקרים נמשך עד אשר טמפרטורת השפה הגיעה ל- 196 C שהיא החסם התחתון עבור יישומים של מערכות קריוכיורוגיות בעזרת חנקן נוזלי. מהפתרון המשולב בתחום הבלתי קפוא נמצא כי במשך כל התהליך שמרה מהירות התקדמות חזית הקיפאון על ערכה ההתחלתי בדיוק של 5 ספרות משמעותיות. כפי שהוכח בסעיף 4.4 העוסק בפתרון פירוס הטמפרטורה בתחום הקפוא של הפתרון המשולב, כאשר מהירות חזית הקפאון קבועה, מתלכדים הפתרון המדוייק והמשולב בתחום הקפוא (בלבד). על כן ניתן להתייחס להתאמה בין הפתרון המדוייק לפתרון המשולב בתחום הקפוא כהתאמה מצויינת מבחינה הנדסית.

לעומת זאת, התחום הבלתי קפוא בפתרון המשולב נפתר באופן נומרי, ועל כן, למרות שלא חל שינוי משמעותי במהירות התקדמות חזית הקיפאון במהלך הפתרון, יש טעם רב בהשוואת פירוסי הטמפרטורה המתקבלים מהפתרונות השונים. את השוואת פירוסי הטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא בין הפתרונות השונים ניתן לראות בציור 4.3. מציור זה ניתן לראות כי ניתן להגיע לדיוק רב בשימוש בסכמה הנומריית המוצעת. יש לזכור כי הטמפרטורה ההתחלתית בתחום הבלתי קפוא היתה אחידה, ולכן עבר פירוס הטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא שינוי רב במשך הפתרון.

התחום בו עשויה להיות אי ההתאמה הגדולה ביותר בין הפתרונות השונים הוא תחום טמפרטורות שינוי הפאזה. בתחום זה משתנה החום הסגולי בצורה חריפה מערכים של $3.6 - 1.8 \text{ MJ/m}^3 \cdot \text{C}^{-1}$ בתחומים הבלתי קפוא והקפוא בהתאמה, ועד לערך של $80 - 70 \text{ MJ/m}^3 \cdot \text{C}^{-1}$ בטמפרטורת שיא שינוי הפאזה. בתחום הבלתי קפוא קיימת ספיקת דם של עד כ- $16.7 \text{ ml. blood / min / 100 ml. segment}$ אשר לאחר הכפלתה בחום הסגולי הניפחי של הדם יוצרת מקור חום סגולי בשיעור של $10 \text{ kW/m}^3 \cdot \text{C}^{-1}$. ערכים נוספים לתכונות תרמופיסיקאליות אופייניות

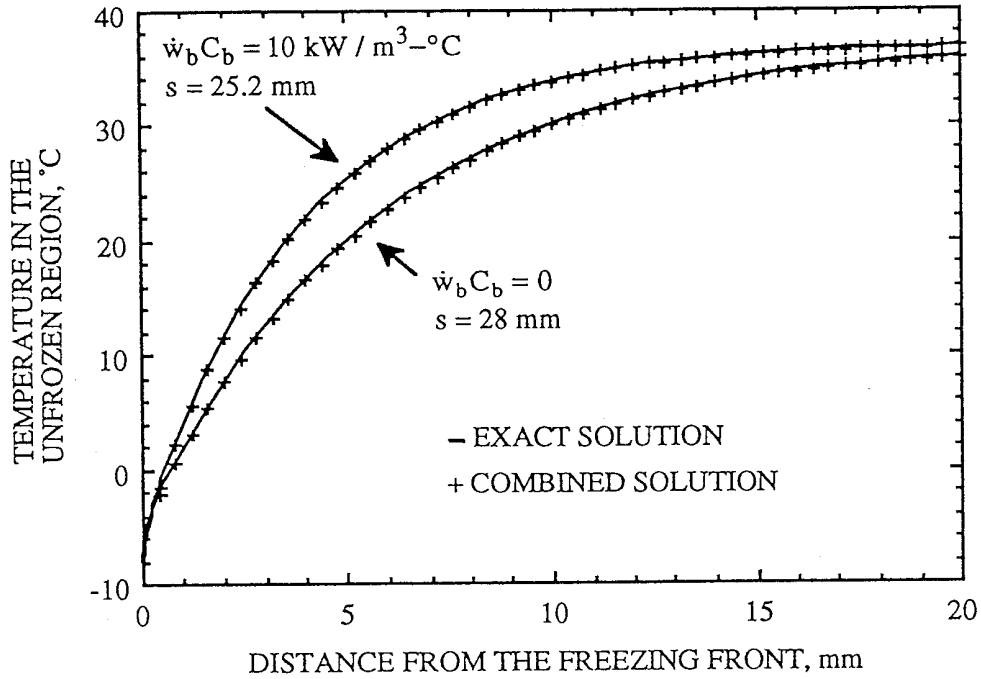
וספיקות דם אופייניות באיברים פריפריאליים ניתן למצוא בנספח 1.

ציור 4.4 מציג את ההשוואה בין הפתרון המדויק לפתרון המשולב בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה. ניתן לראות כי התקבלה התאמה מצויינת לצורך חישובים הנדסיים בין הפתרונות השונים בתחום זה. שגיאת הפתרון הנומרי בתחום זה קטנה מ- 0.1°C בערכה המוחלט, שגיאה זו קטנה מ- 0.2% באופן יחסי להפרש הטמפרטורות המירבי בתחום הבלתי קפוא. סימני ה "+" בציור 4.4 מיצגים את כל נקודות הרשת של הפתרון הנומרי (המרחק בין כל שתי נקודות רשת שכנות של הפתרון הנומרי היה 0.1 mm). ניתן לראות כי מספיק שלפחות 4 עד 5 נקודות רשת תהיינה בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה בכדי שתתקבל התאמה טובה בין הפתרונות השונים.

טבלה 4.1: תכונות תרמופיסיקאליות אופייניות של ריקמה ביולוגית באיברים פריפריאליים אשר שימשו להשוואה בין הפתרון המדויק, פרק 3, עם הפתרון המשולב.

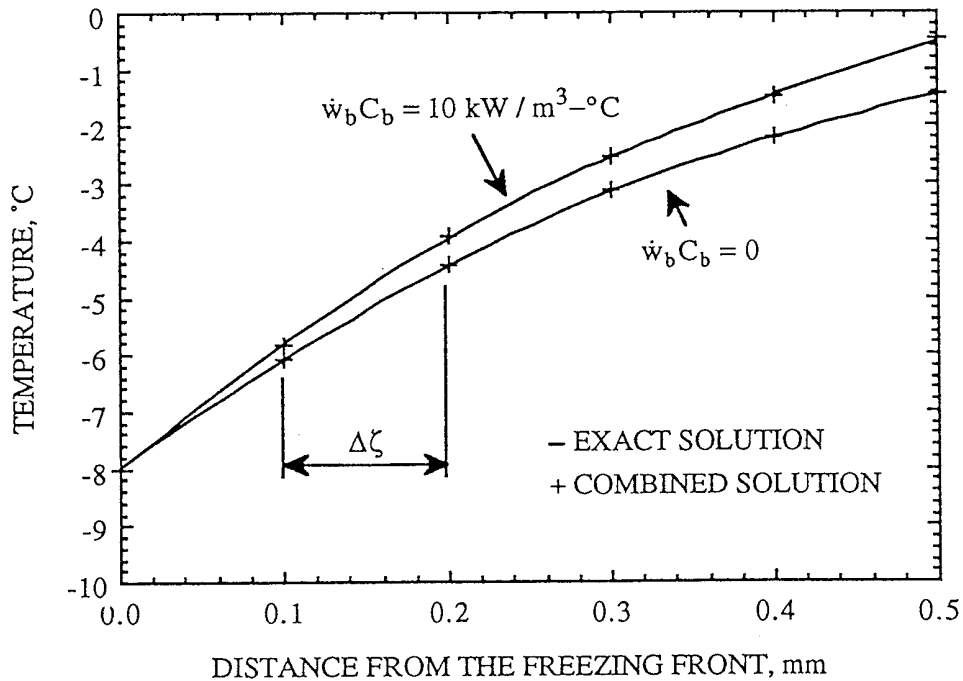
Table 4.1: Typical thermophysical properties of a peripheral biological tissue used for the comparison of the exact solution, presented in chap. 3, with the combined solution.

37°C	T_0	טמפרטורת ריקמה התחלתית (אחידה)
37°C	T_b	טמפרטורת הדם בכלי דם קטנים
-1°C	$T_{m\ell}$	גבול עליון לתחום שינוי הפאזה
-3°C	T_{m1}	טמפרטורת שיא שינוי הפאזה
-8°C	T_{mf}	גבול תחתון לתחום שינוי הפאזה
$0.5 \text{ W/m}^{\circ}\text{C}$	k_{ℓ}	מוליכות תרמית בתחום הבלתי קפוא
$2.0 \text{ W/m}^{\circ}\text{C}$	k_f	מוליכות תרמית בתחום הקפוא
$3.6 \text{ MJ/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	C_{ℓ}	חום סגולי בתחום הבלתי קפוא
$1.8 \text{ MJ/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	C_f	חום סגולי בתחום הקפוא
233.4 MJ/m^3	L	חום היתוך
$0 - 10 \text{ kW/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	$\dot{w}_b C_b$	מכפלת ספיקת הדם בחום הסגולי שלו



ציור 4.3: השוואה של פתרון המדוייק לבעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית (פרק 3) עם הפתרון המשולב בתחום הבלתי קפוא, u .

Fig. 4.3: Comparison of the exact solution to an inverse Stefan problem in biological tissue (Chap. 3) with the combined solution in the unfrozen region, u .



ציור 4.4: השוואה של פתרון המדוייק לבעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית (פרק 3) עם הפתרון המשולב בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה.

Fig. 4.4: Comparison of the exact solution to an inverse Stefan problem in biological tissue (Chap. 3) with the combined solution in the phase change temperature range.

4.6 חקירת הפתרון המשולב

אחד היתרונות הבולטים של השימוש בפתרון המשולב המוצע הוא היכולת להתייחס לתלות ספיקת הדם בטמפרטורה. ידוע כי באופן כללי יורדת ספיקת הדם עם הטמפרטורה, ונפסקת לחלוטין עם תחילת תהליך שינוי הפאזה. למעשה אין נתונים ניסיוניים היכולים ללמד באופן ברור על תלות פונקציונאלית זו. בעבר הוצע כקרום הנדסי לתאר תלות זו ע"י פונקציה לינארית (Comini and Del Giudice 1976). במסגרת חקירת הפתרון המשולב החדש נבחנה השפעת תלות פונקציונאלית זו של ספיקת הדם בטמפרטורה על הפתרון המתקבל. השפעת ספיקת הדם על תהליך הקירור נבחנה בעזרת שני מיקרים אופייניים, האחד בו ספיקת הדם קבועה ואינה תלויה כלל בטמפרטורה והשני בו תלויה ספיקת הדם לינארית בטמפרטורה.

לצורך חקירת הפתרון המשולב נלקחו ערכי תכונות תרמופיסיקאליות אופייניות כפי שהן מופיעות בטבלה 4.1. החום הסגולי הניפחי בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה מתואר ע"י שתי פונקציות לינאריות באופן זהה לזה אשר הוצע בפתרון המדוייק (ציור 3.1), כמו גם בבעיות אשר נבחנו בסעיף הקודם בפרק זה. הפתרונות נבדלים האחד מהשני בהספקי החימום הסגוליים שונים של הדם, כאשר התחום $5 - 2.5 \text{ kW/m}^3\text{-}^\circ\text{C}$ מייצג הספקי חימום סגולי כתוצאה מספיקות דם נורמליות בטמפרטורות גוף רגילות, בעוד ש- $10 \text{ kW/m}^3\text{-}^\circ\text{C}$ מייצג הספק חימום סגולי כתוצאה מספיקות דם גבוהה יחסית אך אפשרית.

כל הפתרונות החלו מטמפרטורת ריקמה אחידה. לשם פשטות נבחר תנאי שפה לינארי בשלב התיחול, מרגע ההתחלה ועד להיווצרות חזית הקיפאון s_f . קצב הקירור על פני חזית הקיפאון ומצד התחום הקפוא נדרש להיות 10°C/min , הנחשב לקצב קירור מירבי אשר עדיין גורם להרס ריקמה מירבי. קצב קירור השפה בשלב התיחול, עד להיווצרות חזית הקיפאון, נבחר להיות 40°C/min שהוא קצב הקירור שיתרחש בפועל מצד התחום הבלתי קפוא ועל פני חזית הקיפאון לאחר היווצרותה. בכל הפתרונות הנומריים נעשה שימוש באינטרוולי מרחק של 0.1 mm ואינטרוולי זמן של 1 s.

ציור 4.5 מציג את תלות מהירות התקדמות חזית הקיפאון בזמן עבור המיקרים בהם תלויה ספיקת הדם באופן לינארי בטמפרטורה. מציור זה ניתן לראות כי ספיקת הדם המירבית יכולה להאט עד כדי 10% את מהירות התקדמות חזית הקיפאון לעומת המקרה בו אין ספיקת דם כלל. ניתן לראות כי קצב קירור קבוע על השפה בשלב התיחול, היחסי ליחסי המוליכויות התרמיות בין התחומים השונים, גורם כבר ברגע ההתחלה למהירות התקדמות חזית קיפאון השווה לכ-85% בקרוב מערכה במצב מתמיד למחצה. כלומר, השימוש בתנאי שפה זה בשלב התיחול גורם לפירוס טמפרטורה בסוף אותו השלב השונה במעט מפירוס הטמפרטורה במצב מתמיד למחצה.

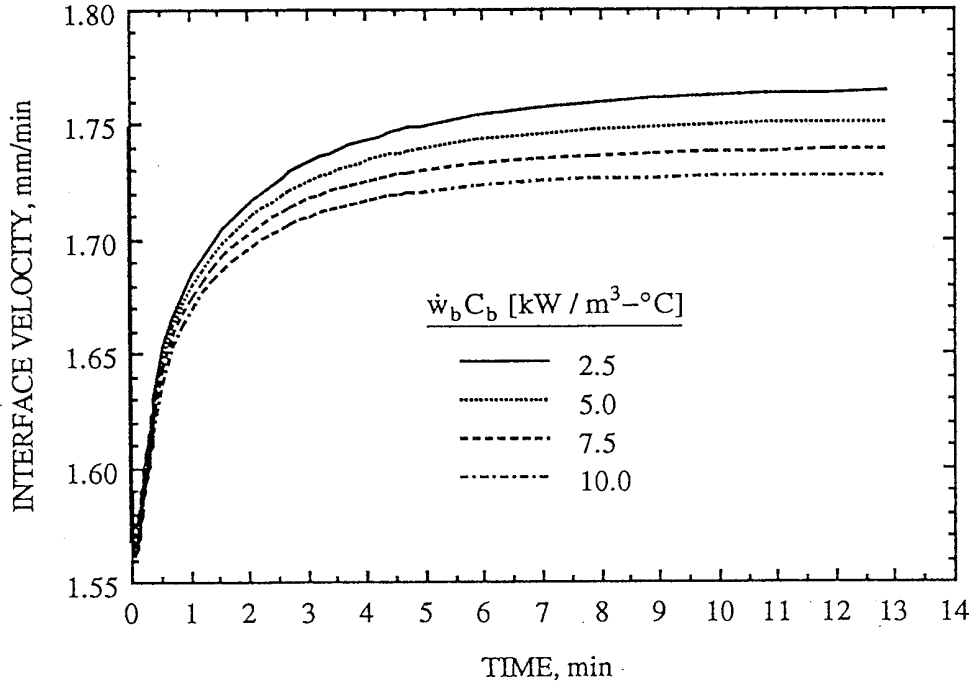
ציור 4.6 מציג את היחס בין קצב התקדמות חזית הקיפאון כאשר ספיקת הדם תלויה באופן לינארי בטמפרטורה לבין קצב התקדמות חזית הקיפאון כאשר ספיקת הדם קבועה ואינה תלויה בטמפרטורה (כמו בפתרון המדוייק שהוצע בפרק 3 וכמו גם אצל Rubinsky and Shitzer 1976). ניתן לראות כי עבור המקרה בו

תלויה ספיקת הדם באופן לינארי בטמפרטורה מתקדמת חזית הקיפאון מהר יותר מאשר במקרה בו ספיקת הדם קבועה. מציור זה ניתן לראות כי באופן כללי עם עליית ספיקת הדם עולה גם יחס המהירויות הנ"ל. יש לשים לב כי ההבדל המירבי בין מהירויות התקדמות חזיתות הקיפאון המתאימות מצוי בתחום של עד 3% ולכך משמעות רבה: תלות ספיקת הדם בטמפרטורה, בתחום ספיקות הדם האופייניות באיברים פריפריאליים ובקיצבי קירור איטיים יחסית, אינה גורם המשפיע באופן משמעותי על קצב התקדמות חזית הקיפאון. ניתן להקיש ממסקנה זו כי המספרים חסרי המימד Z - Y , המתארים את היחס בין האפקט התרמי של ספיקת הדם לבין האפקט התרמי של שינוי הפאזה ולבין האפקט התרמי של קירור הריקמה, בהתאמה, יכולים לאפיין את תהליך ההקפאה בקירוב הנדסי טוב גם כאשר ספיקת הדם תלויה באופן לינארי בטמפרטורה (מספרים חסרי מימד אלו מוגדרים עבור ספיקת דם שאינה תלויה בטמפרטורה, סעיף 3.10).

ניתן להבחין ב-3 קטעים אופייניים בכל העקומות שבציור 4.6, הראשון מתאר את עליית יחסי מהירויות חזיתות הקיפאון באופן מהיר בתחילת התהליך, השני מתאר את ירידת יחסי המהירויות הנ"ל בהמשכו, והשלישי מתאר את עלייתם שוב של יחסי המהירויות עד להתכנסותם לערך קבוע בקרוב בזמנים ארוכים. התנהגות פונקציונאלית זו קשורה בהשתנות החום הסגולי האפקטיבי עם הטמפרטורה, אשר זכור מתואר ע"י שתי פונקציות לינאריות בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה. הקטע האופייני הראשון שייך לפרק הזמן בו טמפרטורת השפה מתחת לגבול העליון של תחום טמפרטורות שינוי הפאזה אך מעל לטמפרטורת שיא שינוי הפאזה, בתחום זה עולה ערך החום הסגולי עם הטמפרטורה. הקטע האופייני השני שייך לפרק הזמן בו טמפרטורת השפה מתחת לטמפרטורת שיא שינוי הפאזה אך מעל לגבול התחתון של תחום טמפרטורות שינוי הפאזה, בתחום זה יורד ערך החום הסגולי עם הטמפרטורה. התחום השלישי שייך לזמנים מתקדמים לאחר היווצרות חזית הקיפאון s_f .

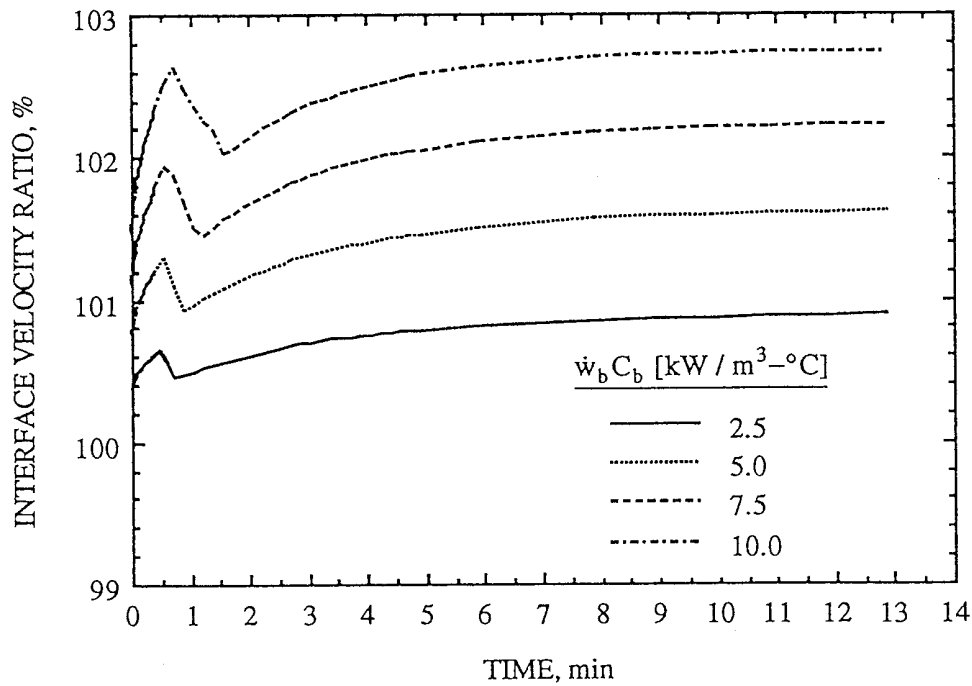
את השפעת ספיקת הדם על פירוס הטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא ניתן לראות בציור 4.7. ציור זה מתאר את פירוס הטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא במצב מתמיד למחצה, כאשר חזית הקיפאון מתקדמת במהירות קבועה. הפתרונות המוצגים בציור 4.7 ניתנו עבור ספיקת דם התלויה לינארית בטמפרטורה. ניתן לראות כי ההפרש המירבי בין פירוסי הטמפרטורה עבור ספיקות הדם השונות עשוי להגיע עד כדי 5°C .

את ההפרש בין פירוסי הטמפרטורה המחושבים עבור ספיקת דם התלויה לינארית בטמפרטורה לבין אלו המחושבים עבור ספיקת דם קבועה ניתן לראות בציור 4.8. גם ציור זה, כמו ציור 4.7, נמתאים למצב מתמיד למחצה, כאשר חזית הקיפאון מתקדמת במהירות קבועה. מציור זה ניתן לראות כי ככל שספיקת הדם גדלה, גדל גם ההפרש בין הפתרונות השונים בהתאמה. ההפרש בין הפתרונות השונים עשוי להגיע עד כדי 1.2°C ולכך השלכות חשובות על מדידת שדה הטמפרטורה בזמן ביצוע ניסויים קריוכירורגיים. ההפרשים המקסימליים בין הפתרונות השונים עשויים להגדיר את תחום אי הוודאות במדידת טמפרטורת הריקמה בתחום הבלתי קפוא כתוצאה מאי וודאות הקשורה בתלות ספיקת הדם בטמפרטורה.



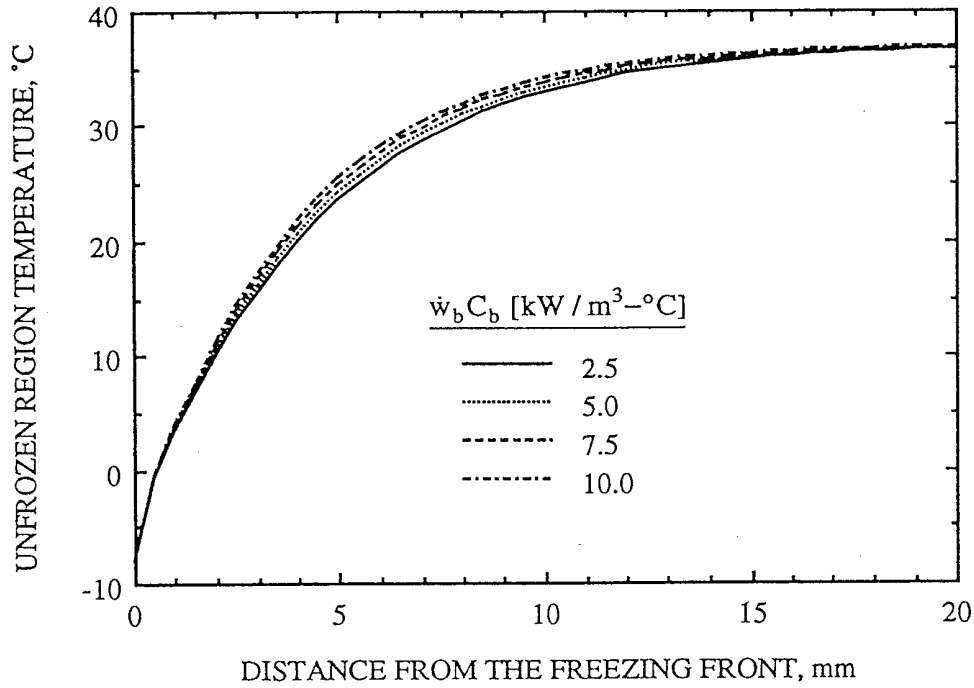
ציור 4.5: תלות מהירות חזית הקיפאון בזמן במקרה של תלות לינארית בין ספיקת דם לטמפרטורה.

Fig. 4.5: Freezing front velocity vs. time in the case of linear dependent blood perfusion with temperature.



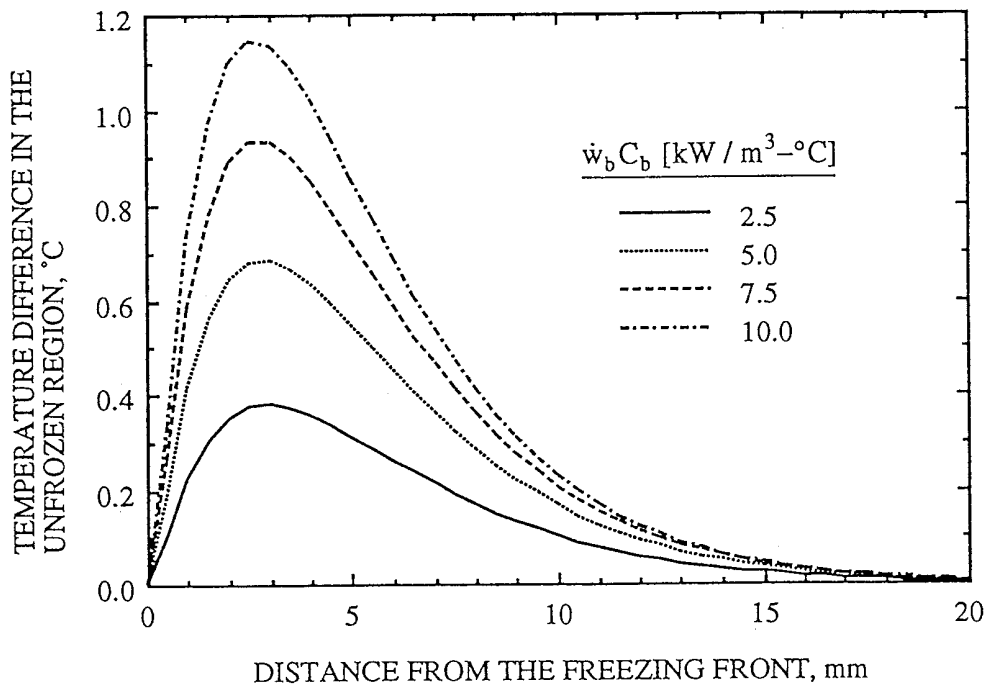
ציור 4.6: תלות יחס מהירויות חזיות הקיפאון בזמן בין המיקרים של ספיקת דם התלויה לינארית בטמפרטורה לבין ספיקת דם קבועה בתחום הבלתי קפוא.

Fig. 4.6: Freezing fronts velocities ratio vs. time between the cases of linear dependent blood perfusion with temperature and constant blood perfusion in the unfrozen region.



ציור 4.7: פרוס הטמפרטורת התחום הבלתי קפוא במצב מתמיד למחצה, במקרה של תלות לינארית של ספיקת הדם בטמפרטורה.

Fig. 4.7: Unfrozen region temperature distribution in a quasi-steady state, in the case of linear dependent blood perfusion with temperature.



ציור 4.8: הפרש פרוסי הטמפרטורה בין המיקרים של תלות לינארית של ספיקת הדם בטמפרטורה וספיקת דם קבועה, במצב מתמיד למחצה.

Fig. 4.8: Temperature distribution difference between the cases of linear dependent blood perfusion with temperature and a constant blood perfusion, in a quasi-steady state.

4.7 שימור אנרגיה בפתרון המשולב

בחינת שימור האנרגיה בפתרון הנומרי מהווה מדד לאיכותו וכלי עזר נוסף לאימותו. מכיוון שהפתרון הנבחן הוא אנליטי למחצה, ומכיוון שחלקו האנליטי של הפתרון מבוסס על שיטת האינטגרל על מאזן החום בו מתקיים שימור אנרגיה לפי הגדרה, ייבחן במסגרת זו רק חלקו הנומרי של הפתרון המשולב בתחום הבלתי קפוא. את שימור האנרגיה בתחום הבלתי קפוא בשלב התיחול (לפני היווצרות חזית הקיפאון) ובאופן יחסי למצב ההתחלתי ניתן להביע במילים בצורה:

$$\left(\begin{array}{l} \text{energy changes} \\ \text{in the unfrozen} \\ \text{region} \end{array} \right) = \left(\begin{array}{l} \text{energy removal from} \\ \text{the unfrozen region} \\ \text{by conduction through} \\ \text{surface } (x = 0) \end{array} \right) + \left(\begin{array}{l} \text{energy supply by} \\ \text{blood perfusion and} \\ \text{metabolic heat generation} \\ \text{to the entire region} \end{array} \right)$$

בעוד שלאחר היווצרות חזית הקיפאון יש להוסיף את התרומה של תנועת ראשית הצירים למאזן האנרגיה. את שימור האנרגיה בתחום הבלתי קפוא לאחר היווצרות חזית הקיפאון ובאופן יחסי למצב ברגע הופעת חזית הקיפאון ניתן להביע במילים בצורה:

$$\left(\begin{array}{l} \text{energy changes} \\ \text{in the unfrozen} \\ \text{region since} \\ \text{the initiation} \\ \text{of the freezing} \\ \text{front} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{l} \text{energy added} \\ \text{to the unfrozen} \\ \text{region due to} \\ \text{interface} \\ \text{movement} \end{array} \right) = \left(\begin{array}{l} \text{energy removal from} \\ \text{the unfrozen region by} \\ \text{conduction through the} \\ \text{freezing front since the} \\ \text{initiation of the} \\ \text{freezing front} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{l} \text{energy supply by blood} \\ \text{perfusion and metabolic} \\ \text{heat generation to the} \\ \text{entire region since} \\ \text{the initiation of the} \\ \text{freezing front} \end{array} \right)$$

את שינוי האנרגיה בתחום הבלתי קפוא לאחר היווצרות חזית הקיפאון ניתן לחשב מתוך אינטגרציה על ההפרש בין פירוס הטמפרטורה בזמן נתון לבין פירוס הטמפרטורה ההתחלתי:

$$E_{\text{sens}}'' = \int_0^{\infty} C_u (T - T_0) d\xi \quad (4.42)$$

כאשר הסימון " בא לציין את החישוב ליחידת שטח (בעיה חד-מימדית). האנרגיה המוספת לתחום הבלתי קפוא כתוצאה מתזוזת ראשית הצירים החל מרגע היווצרות חזית הקיפאון נתונה ע"י:

$$E_{\text{move}}'' = \int_0^t \dot{s}_f \int_{T_{mf}}^{T_0} C_u dT dt = s_f (h_0 - h_{mf}) \quad (4.43)$$

הארגיה המפונה מהתחום הבלתי קפוא דרך חזית הקיפאון החל מרגע היווצרות חזית הקיפאון נתונה ע"י:

$$E_{\text{cond}}'' = \int_0^t k_u \left. \frac{\partial T}{\partial \xi} \right|_{\xi=0} dt \quad (4.44)$$

הארגיה המסופקת ע"י ספיקת הדם ומקור החום המטבולי, החל מרגע היווצרות חזית הקיפאון נתונה ע"י:

$$E_{\text{b+met}}'' = \int_0^t \int_0^\infty [\dot{w}_b C_b (T_b - T) + \dot{q}_{\text{met}}] d\xi dt \quad (4.45)$$

בשלב התיחול, שלפני היווצרות חזית הקיפאון, ניתן להחליף את ξ עם x בביטויים (4.42), (4.44) ו-(4.45). בשלב התיחול לא מתרחשת תזוזת הראשית ולכן הביטוי (4.43) שווה זהותית ל-0.

לצורך בחינה מספרית מוגדר שימור הארגיה Ω ע"י היחס:

$$\Omega = \frac{E_{\text{sens}}'' + E_{\text{move}}''}{E_{\text{cond}}'' + E_b''} \quad (4.46)$$

בחינה מספרית של שימור הארגיה נערכה על הבעייה האופיינית הבאה: טמפרטורה התחלתית אחידה בכל מקום ושווה ל- 37°C , שינוי טמפרטורת שפה לינארי בשלב התיחול - עד להיווצרות חזית הקיפאון, קצב קירור נדרש של $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ על פני חזית הקיפאון ומצד התחום הקפוא, ספיקת דם היורדת לינארית עם הטמפרטורה עד לגבול העליון של תחום טמפרטורות שינוי הפאזה, הספק חימום סגולי של הדם בשיעור $5 \text{ kW}/\text{m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$ ותכונות תרמופיסיקאליות אופייניות המופיעות בטבלה 4.1. הבחינה נערכה תוך שימוש ב-400 נקודות רשת, מתוכן 300 נקודות רשת באינטרוולי מרחק קבועים $\Delta\xi$ ו-100 נקודות רשת באינטרוולי מרחק קבועים אחרים של $3\Delta\xi$. מספר רב זה של נקודות רשת נועד לדמות היטב תוך חצי אין סופי תוך שימוש במספר סופי של נקודות. מספר נקודות הרשת המסויים הזה נבחר כך ששינוי הטמפרטורה במרכז התווך הסופי למעשה (ובמקרה זה הנקודה ה-300) לא יעלה על יותר מ- 0.1°C בסוף התהליך. טבלה 4.2 מציגה את ערכי שימור הארגיה Ω באחוזים כפי שחושבו ממשוואה (4.46) תוך כדי שימוש באינטרוולי מרחק ואינטרוולי זמן שונים.

ערכי Ω מוצגים בטבלה 4.2 לאחר שני פרקי זמן אופייניים. פרק הזמן הראשון כולל את תהליך הקירור עד לתחילת תהליך שינוי הפאזה, כלומר, פרק הזמן בו התכונות התרמופיסיקאליות של הרקמה קבועות. פרק הזמן השני כולל את תהליך שינוי הפאזה עד להגעת טמפרטורת שפת התווך החצי אין סופי ל- -196°C , שהיא הטמפרטורה המינימלית אליה ניתן להגיע באמצעים מקובלים בטיפולים קריוכיורוגיים (יש לשים לב כי האפס המוחלט הוא חסם תחתון לכל התהליך). שלבים אלו מסומנים בטבלה 4.2 באותיות a ו-b, בהתאמה. בכל הפתרונות התכנס שימור הארגיה Ω לערך קבוע בטמפרטורות שפה גבוהות בהרבה מ- $T_{m\ell}$ בפרק הזמן הראשון, ומ- -196°C בפרק הזמן השני, ולכן פרקי זמן אלו מאפשרים ללמוד על שימור הארגיה האופייני בתהליך.

טבלה 4.2: שימור האנרגיה Ω בפתרון המשולב, המוגדר במשוואה (4.46), לפני היווצרות חזית הקיפאון (a) וכאשר טמפרטורת פונקציית האילוץ מגיעה ל- -196°C (b).

Table 4.2: Energy conservation Ω in the combined solution, defined in Eq. (4.46), before the freezing front formation (a) and when the forcing function temperature reaches -196°C (b).

$\Delta\xi=10\text{ mm}$		$\Delta\xi=1\text{ mm}$		$\Delta\xi=0.1\text{ mm}$		
a	b	a	b	a	b	
103.2 %	18 %	102.0 %	46 %	95.8 %	∞	$\Delta t=10\text{ s}$
100.34 %	20 %	100.34 %	47 %	100.33 %	100.48 %	$\Delta t=1\text{ s}$
100.04 %	20 %	100.03 %	47 %	100.03 %	100.44 %	$\Delta t=0.1\text{ s}$

מטבלה 4.2 ניתן לראות כי עם סיום שלב התיחול, כאשר טמפרטורת הדופן הגיע לגבול העליון של תחום טמפרטורות שינוי הפאזה $T_{m\ell}$, התקבלו ערכי Ω הקרובים יחסית ל-100%. ניתן לראות כי בשלב זה שימור האנרגיה בפתרון הנומרי מתקרב ל-100% עם הקטנת אינטרוולי המרחק ועם הקטנת אינטרוולי הזמן. בשלב התיחול גורמת הקטנת אינטרוול הזמן בסדר גודל להקטנת השגיאה בשימור האנרגיה בסדר גודל, בעוד שלהקטנת אינטרוול המרחק בסדר השפעה שולית על שימור האנרגיה.

עוד ניתן לראות מטבלה 4.2 כי בפרק הזמן השני, הכולל את תהליך שינוי הפאזה עד להגעת טמפרטורת שפת התוף החצי אין סופי ל- -196°C , לא בהכרח מתקיים שימור אנרגיה. כפי שניתן היה לראות מציור 4.4, המציג את פירוס הטמפרטורה בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה בבעייה האופיינית הנדונה (סעיף 4.5), רוחבו של תחום שינוי הפאזה נמדד בסדר גודל של עשיריות מילימטר. על כן, לבחירת אינטרוולי מרחק הגדולים מרוחב תחום שינוי הפאזה השפעה קריטית על שימור האנרגיה ולכן גם על תקפות הפתרון. מציור 4.4 מחד ומתוצאות שימור האנרגיה בטבלה 4.2 מאידך, ניתן לראות כי בבחירת אינטרוולי מרחק קטנים מספיק, הגורמים להמצאות של לפחות 4 נקודות רשת בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה, מתקבל פתרון נומרי בעל משמעות פיסיקאלית. שימוש יעיל בפתרון המשולב מחייב הערכה מוקדמת של רוחב תחום שינוי הפאזה לצורך בחירת אינטרוולי מרחק מתאימים, הערכה היכולה להסתמך על הפתרון המדוייק שהוצג בפרק הקודם. לחילופין ניתן לקיים את הדרישה לגודל אינטרוולי המרחק המקסימליים בדרך של ניחוש וטעיה. בהערכת רוחב תחום שינוי הפאזה בעזרת הפתרון המדוייק יש לזכור כי במצב שאינו מתמיד למחצה מתקדמת חזית הקיפאון במהירות גבוהה יותר או נמוכה יותר ממהירותה במצב מתמיד למחצה, לכן עשוי רוחב תחום שינוי הפאזה להיות צר יותר או רחב יותר, בהתאמה.

באופן כללי התקבלו ערכי שימור אנרגיה טובים פחות בפרקי הזמן הכוללים את תהליך שינוי הפאזה, אך גם

כאן להקטנת אינטרוולי הזמן והקטנת אינטרוולי המרחק השפעה רבה על שימור האנרגיה.

4.8 יישומים קריוכירורגיים לבעיית סטפן במספר מחזורים עוקבים

עד כה הוצגה הדרך לפתרון בעיית סטפן ההפוכה בתהליך הקפאה יחיד אך למעשה הותוותה התשתית ליישומים קריוכירורגיים במספר מחזורי הקפאה/הפשרה. את הטיפול הכולל של מספר מחזורי הקפאה/הפשרה ניתן לחלק מבחינה מתמטית למספר טיפולי ביניים עוקבים של מחזור הקפאה/הפשרה יחיד. בכל טיפול ביניים שלב ההקפאה מחושב מפתרון בעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית, כפי שהוצגה בפרק זה, עד להגעת חזית הקיפאון לעומק הדרוש לצורך הטיפול המסויים.

אין בנמצא קריטריונים ברורים לגבי השפעת קצב ההפשרה על מידת ההרס אך מקובל על דעת מרבית החוקרים כי הפשרה איטית גורמת להרס הנוסף על ההרס שנגרם בזמן ההקפאה (Miller and Mazur 1976). מקובל על דעת החוקרים כי הפשרה "טבעית" של הריקמה, בעיקר כתוצאה מהזרמת דם לאזור הקפוא וכתוצאה מהסעת חום מפני העור לסביבה, היא הפשרה איטית דיה בכדי לקבל את ההרס הנוסף האמור. את שלב ההפשרה ניתן לתאר מבחינה מתמטית כבעיית סטפן רגילה בתוך חצי אין סופי. תנאי ההתחלה בשלב זה הוא פירוס הטמפרטורה הסופי של שלב ההקפאה. תנאי השפה הוא בדרך כלל חימום מהיר עד לטמפרטורה הגבוהה מתחום טמפרטורות שינוי הפאזה לצורך הפרדת הגוש מהריקמה ולאחר מכן תנאי השפה הופך להיות תנאי של הסעה טבעית. את שלב ההפשרה ניתן לפתור מבחינה מתימטית באופן נומרי מלא, בכל התווך החצי אין סופי, לפי הסכמה הנומריית ששימשה לפתרון התחום הבלתי קפוא ואשר הוצגה בסעיף 4.3.

בביצוע מספר מחזורי הקפאה/הפשרה יכולות להיווצר מספר חזיתות קיפאון בעלות אותה הטמפרטורה בעקבות הפשרה לא מלאה של כל התווך לפני תחילת המחזור העוקב. לצורך יישומים קריוכירורגיים דרוש להקפיד על הפשרת כל התווך בין מחזורי ההקפאה על מנת לקבל הרס ריקמה מירבי.

4.9 סיכום ומסקנות

בפרק זה הוצג פתרון משולב חדש לבעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית בתהליך הקפאה. בשלב התיחול, עד להיווצרות חזית הקיפאון s_f , ניפתרת הבעיה באופן נומרי מלא בכל התווך החצי אין סופי. בשלב ההקפאה מחולק התווך לשני תחומים לפי הטמפרטורה, כאשר התחום הקפוא נפתר באופן אנליטי מקורב המבוסס על שיטת האינטגרל על מאזן החום, והתחום הבלתי קפוא (הכולל את תחום טמפרטורות שינוי הפאזה) נפתר באופן נומרי המבוסס על שיטת האצתלפיה. לצורך הפתרון הנומרי נעשה שימוש בשיטת אויילר המשופרת, שהותאמה במסגרת מחקר זה לייצוג מתאים של ספיקת הדם ומקור החום המטבולי בריקמה, ואשר מבוצעת בשני שלבים: הערכה ותיקון (Predictor - Corrector).

התקבלה התאמה טובה לצורך חישובים הנדסיים בין הפתרון המשולב לבין הפתרון המדויק שהוצג בפרק 3, במקרים פרטיים של בעייה אופיינית ביישומים קריוכירורגיים. באופן כללי, הפתרון המדויק הוא מקרה פרטי של

הפתרון המשולב. יחד עם זאת יש לזכור כי הפתרון המשולב הוא פתרון מקורב בלבד. היתרונות הבולטים של הפתרון המשולב על פני הפתרון המדוייק הם היכולת להתייחס לתלות פונקציונאלית כלשהי של ספיקת הדם, מקור החום המטבולי והחום הסגולי בטמפרטורה, והיכולת להתייחס לתנאי התחלה כלשהו. יתרונות אלו באים לידי ביטוי בנספח 6 המדגים את השימוש של הפתרון המשולב במספר מחזורי הקפאה/הפשרה עוקבים. מחקירת הפתרון המשולב במיקרים בהם ספיקת הדם קבועה עם אלו בהם ספיקת הדם יורדת לינארית עם הטמפרטורה התקבל כי להתנהגות הפונקציונאלית של ספיקת הדם השפעה נמוכה מאוד על מהירות התקדמות חזית הקיפאון (שינויים של אחוזים בודדים) ועל פירוס הטמפרטורה בתחום הבלתי הקפוא (הבדלים בסדר גודל של עד 1.2°C).

מבחינת שימור האנרגיה של הפתרון הנומרי נמצא כי שימור האנרגיה עולה עם הקטנת אינטרוולי הזמן ואינטרוולי המרחק. עוד נמצא כי להקטנת אינטרוולי הזמן על שימור האנרגיה השפעה גדולה בסדר גודל מזו של הקטנת אינטרוולי המרחק. עוד נמצא כי למרות שהסכמה הנומרית יציבה ללא תנאי (כפי שהוכח בסעיף הדין בפתרון הנומרי), בבחירת אינטרוולי מרחק הגדולים מרוחב תחום שינוי הפאזה אין לפתרון משמעות פיסיקאלית.

פרק 5: פתרון נומרי רב-מימדי לבעיית סטפן הרגילה בתווך סופי של ריקמה ביולוגית

5.1 הגדרת הבעיה

אל מעבר החום במהלך הטיפול הקריוכיורוגי באמצעות גשוי שטח ניתן להתייחס בשלב הראשוני כאל תהליך חד-מימדי בתווך חצי אין סופי מהבחינה התרמית. בפרקים 3 ו-4 הוצגו פתרונות שונים המתארים את תהליך מעבר החום החד-מימדי תחת האילוץ של קצב קירור קבוע על פני חזית הקיפאון, שהוא קריטריון חשוב להצלחת הטיפול הקריוכיורוגי. בשלבים מתקדמים של הטיפול הקריוכיורוגי הופך תהליך מעבר החום להיות רב-מימדי במהותו. במקרים בהם הטיפול הקריוכיורוגי אינו מתרחש בסביבה של כלי דם גדולים ניתן לתאר את התהליך כבעיה אקסיסימטרית מהבחינה המתמטית. את הבעיה האקסיסימטרית נח לתאר בדרך כלל במערכת קאורדינטות גלילית או כדורית (בהתאם לצורת גשוי הקפא).

ניתן בנקל לראות כי לא ניתן למצוא פתרון כללי לבעיית סטפן ההפוכה בבעיה הרב-מימדית בשל ריבוי הדרישות המתמטיות על השפה הפנימית (או השפות הפנימיות). יחד עם זאת, ניתן לראות כי פונקציית האילוץ המחושבת מפתרון בעיית סטפן ההפוכה והחד-מימדית עשויה לשמש כחסם עליון בפתרון הבעיה הרב-מימדית מבחינת קצב הקירור על פני חזית הקיפאון, או לחילופין, מבחינת קצב התקדמות חזית הקיפאון. כלומר, כאשר יאולץ תנאי השפה המחושב מפתרון הבעיה החד-מימדית על תהליך מעבר חום רב-מימדי, תמיד יהיה קצב הקירור בפועל על פני חזית הקיפאון נמוך מזה המחושב בבעיה החד-מימדית. לחילופין, תמיד יהיה קצב התקדמות חזית הקיפאון בבעיה הרב-מימדית נמוך מזה המחושב בבעיה החד-מימדית. את ההסבר לתופעה זו ניתן לבסס על העובדה ששטח הגשוי קבוע בעוד ששטח המישור העקום המתאר את חזית הקיפאון גדל עם הזמן ויחד עם זאת מתרחקת חזית הקיפאון מהגשוי. לכן, עם התקדמות התהליך הקריוכיורוגי יורדת השפעת טמפרטורת הגשוי על מהירות התקדמותה של חזית הקיפאון. הסבר מתמטי רחב יותר לתופעה זו ניתן למצוא אצל Budman (1987). לשימוש בחסם עליון, לתנאי שפה אשר יגרום לקצב קירור נמוך מערך נתון על פני חזית הקיפאון, חשיבות יישומית רבה שכן עם הקטנת קצב הקירור עולה ההסתברות להצלחה הרפואית של הטיפול.

בתהליך הקפאה בתווך חצי אין סופי וללא מקורות חום תמשיך התקדמות חזית הקיפאון תמיד, אם כי מהירותה תדעך עם הזמן. לעומת זאת, בתווך עם מקורות חום כמו אלו אשר בריקמה הביולוגית (מקור החום המטבולי ומקור החום כתוצאה מספיקת הדם) תגיע חזית הקיפאון למרחק סופי מהגשוי, מרחק אשר בו ישווה שטף החום מהריקמה אל הגשוי לשטף החום הנובע מסך כל מקורות החום בריקמה, והעובר דרך חזית הקיפאון אל התחום הקפוא.

הפתרונות המתמטיים לבעיית סטפן ההפוכה שהוצגו בפרקים הקודמים עשויים לשמש כאמור כחסם עליון לפונקציית האילוץ (תנאי השפה) בזמן הטיפול הקריוכיורוגי. יחד עם זאת, לפתרונות אלו חסרון משמעותי לצורך

יישומים קריוכירורגיים והוא חוסר היכולת בחיזוי מיקום חזית הקיפאון בשלב מתקדם של התהליך. חוסר יכולת זה עשוי להוות מכשול משמעותי להצלחת הטיפול כאשר קיימת הסכנה לגידול מחדש של הריקמה הלא רצויה מחד, או הריסת רקמות בריאות וחשובות מאידך. לחוסר יכולת זה שני גורמים, כאשר הראשון קשור בכך שהבעיה המתמטית הנפתרת היא חד-מימדית במהותה בעוד שתהליך מעבר החום הוא למעשה רב-מימדי, או לפחות דו-מימדי ואקסיסימטרי. הגורם השני קשור בכך שתהליך מעבר החום בטיפולי שטח מתרחש דרך שכבות של רקמות מסוגים שונים כמו עור, ריקמות חיבור, שומן, שרירים, גידולים וכדו'. הרקמות השונות נבדלות האחת מהשנייה, בין היתר, בתכונות התרמופיסיקאליות (בעיקר במקדם המוליכות התרמית), ובמקורות החום שבהם (ספיקת הדם על פני העור זניחה ביחס לספיקת הדם בשרירים).

לצורך הערכת שדה הטמפרטורה במקרה הרב-מימדי, ביחד עם מיקום חזית הקיפאון, מוצג בפרק זה פתרון רב-מימדי לבעיית סטפן הרגילה בריקמה ביולוגית. הפתרון המוצע הוא פתרון נומרי בשיטת ההפרשים הסופיים המבוסס על גישת האנתלפיה, כמו גם הפתרונות הקודמים שהוצגו במסגרת עבודת מחקר זו. הפתרון המוצע הוא הרחבה של פתרון קודם (Rabin and Korin 1993) אשר לא כלל את מקור החום המטבולי ואת האיבר המתאר את מקור החום כתוצאה מספיקת הדם. הפתרון הנומרי החדש מוצע עבור תווך סופי, יכולת בעלת חשיבות רבה בטיפולים באיברים פריפריאליים הקטנים ביחס לנפח הריקמה הבלתי רצויה המטופלת.

בפתרון הנוכחי, בניגוד לפתרונות שהוצעו בפרקים 3 ו-4, אין חלוקה לתחומים שונים לפי הטמפרטורה ולכן אין גם התייחסות מפורשת למיקום חזית (או חזיתות) הקיפאון. הפתרון המתקבל הוא שדה הטמפרטורה בנקודות רשת קבועות במרחב ולכן ניתן למצוא מתוכו את מיקום חזית הקיפאון ע"י אינטרפולציה בלבד. הפתרון הנומרי מוצע עבור בעיה רב-מימדית בתנאים הבאים:

א. מוליכות תרמית בעלת תלות פונקציונאלית ידועה כלשהי במרחב ובעלת תלות פונקציונאלית ידועה כלשהי בטמפרטורה.

ב. חום סגולי בעל תלות פונקציונאלית ידועה כלשהי במרחב ותלות פונקציונאלית ידועה כלשהי בטמפרטורה. תלות החום הסגולי בטמפרטורה מאפשרת להביא לידי ביטוי גם את אפקט החום הכמוס (או, חום שינוי הפאזה), המתרחש בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה, לפי גישת האנתלפיה וכפי שכבר הוצע בפרקים 3 ו-4. באופן כללי ניתן להראות כי גם עבור חומרים טהורים, אשר להם טמפרטורת שינוי פאזה יחידה, קיימת משמעות פיסיקאלית לפתרון שדה הטמפרטורה באמצעות בחירה מדומה של תחום טמפרטורות שינוי פאזה (Rabin and Korin 1993).

ג. ספיקת דם בעלת תלות פונקציונאלית ידועה כלשהי במרחב ובעלת תלות פונקציונאלית ידועה כלשהי בטמפרטורה.

ד. טמפרטורת דם, T_b , קבועה ואחידה בכלי הדם המובילים לאזור המטופל. הנחה המתאימה לטיפולים בתחומים מצומצמים ובאברים פריפריאליים.

- ה. מקור חום מטבולי בעל תלות פונקציונאלית ידועה כלשהי במרחב ובעלת תלות פונקציונאלית ידועה כלשהי בטמפרטורה.
- ו. שדה טמפרטורה התחלתי נתון כלשהו.

5.2 ניסוח הבעיה המתמטית

משוואת הביו-חום השלטת בבעיה הרב-מימדית היא בצורה:

$$C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + \dot{w}_b C_b (T_b - T) + \dot{q}_{met} \quad (5.1)$$

כאשר התנאי על שפת התוך הוא מהסוג הראשון באזור אשר במגע עם הגוש:

$$T = T_{prob} \quad \in \quad \Gamma_{prob} \quad (5.2a)$$

התנאי על שפת התוך בתוך הריקמה ובמרוחק מהאזור המטופל הוא מהסוג הראשון במידה והאיבר גדול מספיק. על פני האיבר המטופל החשופים לסביבה תנאי השפה עשוי להיות משולב מהסוג השני ומהסוג השלישי:

$$-k \frac{\partial T}{\partial \hat{n}} = U(T - T_{surr}) + q_{rad}'' \quad \in \quad \Gamma_{surr} \quad (5.2b)$$

כאשר U הוא מקדם מעבר החום בהסעה מהריקמה ו- q_{rad}'' הוא שטף החום כתוצאה מקרינה תרמית. למעשה, בהפרכי טמפרטורות נמוכים בין פני הריקמה לסביבה, כמו באלו אשר במהלך הטיפול הקריוכיורוגי, ניתן לכלול את האפקטים של הסעת חום ושל קרינה במקדם מעבר החום משוקלל U .

5.3 פתרון נומרי

את משוואת הביו-חום השלטת (5.1) ניתן להציג באמצעות הפרשים סופיים, בנקודת רשת אופיינית, בצורה:

$$C_i \frac{T_i^{p+1} - T_i^p}{\Delta t} = \frac{1}{\Delta V_i} \sum_j \frac{T_j^p - T_i^p}{R_{ij}} + \dot{w}_{b,i} C_{b,i} (T_b - T_i^{p+1}) + \dot{q}_{met,i} \quad (5.3)$$

כאשר האינדקס i מציין את נקודת הרשת האופיינית, האינדקס j מציין את כל נקודות הרשת השכנות לנקודה i , ו- R_{ij} מציין את ההתנגדות התרמית למעבר חום בין נקודת הרשת i לנקודת הרשת השכנה j . במקרה של נקודת רשת על שפת התוך החשופה למעבר חום בהסעה יחליף האינדקס $surr$ (סביבה) את האינדקס j בכיוון המתאים, וההתנגדות התרמית למעבר חום תהיה של הסעה. את אופן החישוב של ההתנגדויות תרמיות למעבר חום בהולכה ובהסעה, במערכות קאורדינטות קרטזיות, גלילית וכדורית ניתן למצוא אצל Holman (1986).

את משוואת ההפרשים הסופיים (5.3) ניתן להציג מחדש באופן המתאים לפתרון מפורש של שדה הטמפרטורה:

$$T_i^{p+1} = \frac{\Delta t}{\Delta V_i (C_i + \Delta t \dot{w}_{b,i} C_{b,i})} \sum_j \frac{T_j^p - T_i^p}{R_{ij}} + \frac{\Delta t (\dot{w}_{b,i} C_{b,i} T_b + \dot{q}_{met,i}) + C_i T_i^p}{C_i + \Delta t \dot{w}_{b,i} C_{b,i}} \quad (5.4)$$

יש לשים לב כי התכונות התרמופיסיקאליות כמו גם מקורות החום עשויים להיות פונקציות גם של הטמפרטורה ועל כן יש להעריכם מחדש בכל צעד זמן. כאשר תכונות אלו משתנות במהירות עם הטמפרטורה ניתן לעבוד בשיטת ההערכה-תיקון (Predictor-Corrector), כלומר: לחשב את שדה הטמפרטורה בסיום צעד זמן אחד בהסתמך על ערכי התכונות התרמופיסיקאליות ומקורות החום בתחילתו; להעריך מחדש את ערכם הממוצע של התכונות התרמופיסיקאליות ומקורות החום במשך אותו צעד הזמן; ולבסוף, לחשב מחדש את שדה הטמפרטורה בהסתמך על ערכי התכונות התרמופיסיקאליות ומקורות החום הממוצעים:

הסכמה הנומרית שהתקבלה (5.4) היא מסדר ראשון בזמן ומסדר שני במרחב. בשיטת ההערכה-תיקון ניתן לקבל הערכה טובה יותר של שדה הטמפרטורה אך סדר הסכמה לא ישתנה (Carnahan et al. 1969). ניתוח היציבות של הסכמה הנומרית יוצג להלן בשיטת פון-ניומן עבור המקרה החד-מימדי בלבד. לשם כך, נניח כי בכל צעד זמן, ובהתייחס לרגע ההתחלה, ניתן לבצע הרחבת פוריה (אם באמצעות אינטגרל ואם באמצעות סדרה סופית) לפונקציה התחלתית כלשהי $f(x)$. כמו כן, נניח כי איבר אופייני בהרחבה זו, בהתעלם מהמקדם הקבוע, הוא $\exp(j\Phi x)$ כאשר Φ הוא קבוע חיובי. תחת הנחה נוספת כי ניתן לבצע הפרדת משתנים בין זמן ומרחב, יקבל האיבר האופייני את הצורה:

$$T_i^p = B(t)^p \exp(j\Phi x) \quad (5.5)$$

את האיבר האופייני ניתן לכתוב עבור כל נקודות הרשת ובכל רמות הזמן, לדוגמא, בנקודת הרשת $i+1$ ובצעד הזמן $p+1$:

$$T_{i+1}^{p+1} = B(t)^{p+1} \exp[j\Phi(x + \Delta x)] \quad (5.6)$$

מהצבת ביטויים מתאימים כמו (5.5) ו- (5.6) לסכמה הנומרית (5.4) מתקבל מקדם ההגבר ζ , המתאר את התפתחות איבר השגיאה עם צעדי הזמן:

$$\zeta = \left| \frac{B^{p+1}}{B^p} \right| = \left| \frac{1}{C_i + \dot{w}_{b,i} C_{b,i} \Delta t} \left\{ C_i + \frac{\Delta t}{\Delta V_i} [\cos(\Phi \Delta x) - 1] \sum_j \frac{1}{R_{ij}} \right\} \right| \quad (5.7)$$

הסכמה הנומרית יציבה תמיד איס ורק איס $\zeta \leq 1$. מכיוון שזווית המופע Φ אינה ידועה, ניתן למצוא רק את החסם לתנאי יציבות זה:

$$\left. \begin{aligned} \zeta = \left| \frac{B^{p+1}}{B^p} \right| < 1 \\ [\cos(\Phi\Delta x) - 1] \in [-2, 0] \end{aligned} \right\} \Rightarrow \Delta t \leq \left[\sum_j \frac{\Delta V_i C_i}{R_{ij}} \right]_{\min} \quad (5.8)$$

עוד ניתן לראות ממשוואה (5.7) כי ככל שספיקת הדם בריקמה תהיה גבוהה יותר, כך תהיה הסכמה הנומרית יציבה יותר. הקריטריון ליציבות (5.8) יקבל בדיוק את אותה הצורה גם מניתוח בעיה תלת מימדית, כאשר האינדקס j מתייחס לנקודות הרשת השכנות לנקודה i בכל הכיוונים האפשריים.

בנקודה זו כדאי לחזור ולבחון את אופן ניסוח מקור החום כתוצאה מספיקת הדם במשוואת הביו-חום בעזרת הפרשים סופיים (5.3). ניתן לראות כי מקור החום כתוצאה מספיקת הדם מחושב ברמת זמן $p+1$ בעוד שמקור החום המטבולי ושיטפי החום בהולכה ובהסעה מחושבים ברמת זמן p . מניתוח יציבות הסכמה הנומרית עולה כי חישוב מקור החום כתוצאה מספיקת הדם ברמת זמן $p+1$ מגביר את יציבותה בעוד שחישובו ברמת זמן p גורע ממנה. מצד אחד, קריטריון היציבות (5.8) גורם לפתרון נומרי בצעדי זמן קצרים מאוד יחסית, ומצד שני, לספיקת הדם תלות חלשה בטמפרטורה, ולכן, לרמת הזמן בה מחושב מקור החום כתוצאה מספיקת הדם חשיבות משנית בלבד.

5.4 השוואת הפתרון המדוייק עם הפתרון הנומרי במקרה החד-מימדי

את השוואת הפתרון הנומרי המוצע כנגד פתרונות אחרים, במקרה של בעיות מעבר חום עם שינוי פאזה בחומרים לא ביולוגיים, ניתן למצוא בעבודה של Rabin and Korin (1993). בעבודה ההיא נעשה שימוש בסכמה נומרית שהיא למעשה מקרה פרטי של הסכמה הנומרית (5.4) כאשר $\dot{w}_b = 0$ וכאשר מקור החום המטבולי מחליף את מקור החום הניפחי. בעבודה ההיא נבחנה הסכמה הנומרית כנגד שני פתרון מדוייקים של בעיית סטפן הרגילה, האחד כתוצאה משינוי מדרגה בטמפרטורת הדופן בתוך חצי אין סופי ובקאורדינטות קרטזיות, והשני כתוצאה מבור חום בראשית בתוך אין סופי ובקאורדינטות פולריות. בעבודה ההיא נערכה גם השוואה בין הסכמה הנומרית המוצעת לסכמות נומריות אחרות המבוססות על הפרשים סופיים ועל אלמנטים סופיים, בבעיות דו-מימדיות, בקאורדינטות קרטזיות, תחת אילוצים של תנאי שפה והתחלה שונים. בחינה נוספת של הסכמה הנומרית בחומרים לא ביולוגיים ובמערכת קאורדינטות גלילית ניתן למצוא אצל Rabin (1991). מהשוואת הפתרון הנומרי עם הפתרונות המדוייקים ועם הפתרונות הנומריים האחרים, במקרים החד- והדו-מימדיים ובמערכות הקאורדינטות השונות, התקבלה התאמה טובה והוכחה נכונות הפתרון.

מכיוון שהסכמה הנומרית נבחנה במגוון רחב מאוד של מיקרים, נערכה במסגרת העבודה הנוכחית בחינה אחת נוספת הקשורה בחידוש שבהכללת איבר מקור החום כתוצאה מספיקת הדם בריקמה. במסגרת בחינה זו נערכה השוואה בין פרוס הטמפרטורה המתקבל בעזרת הסכמה הנומרית המפורשת לבין פרוס הטמפרטורה המתקבל

מהפתרון המדוייק שהוצע בפרק 3. מכיוון שהפתרון המדוייק מתאים לבעיית סטפן ההפוכה, בעוד שהפתרון הנומרי המפורש מתאים לבעיית סטפן הרגילה, שימש תנאי השפה המתקבל מהפתרון המדוייק כאילוץ חיצוני בפתרון הנומרי.

לצורך הבחינה נפתרה בעיית מעבר חום אופיינית לפי התכונות התרמופיסיקאליות המופיעות בטבלה 5.1. בניגוד לפתרון המדוייק, ובהסתמך על גישת האנתלפיה שהוזכרה בפרקים 3 ו-4, נלקח החום הסגולי בפתרון הנומרי כבעל ערך ממוצע קבוע בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה. ערכו של החום הסגולי הממוצע שווה למעשה לערך שינוי האנתלפיה מתחילת תהליך שינוי הפאזה ועד לסופו המחולק בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה עצמו, ובהתאם לערכים המופיעים בטבלה 5.1: $C(T_{mf} > T) = 36.657 \text{ MJ/m}^3 \cdot ^\circ\text{C}$. המרת הפונקציות הלינאריות של תלות החום הסגולי בטמפרטורה בערך ממוצע של החום הסגולי בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה, מאפשרת שימוש באינטרוולי מרחב גדולים יחסית בפתרון הנומרי ולכן שימוש במספר מועט יחסית של נקודות רשת. לשימוש באינטרוולי מרחק גדולים חשיבות יישומית רבה מכיוון שהסכמה הנומרית אינה יציבה ללא תנאי ומכיוון שצעדי הזמן המירביים האפשריים גדלים ביחס ישר לאינטרוולי המרחק (משוואה 5.8).

לצורך הפתרון הנומרי חולק התוך החצי אין סופי לאינטרוולי מרחק של 0.5 mm עד לעומק של 75 mm מהשפה, עומק היכול להחשב כחצי אין סופי מהבחינה התרמית במשך כל התהליך (מבחינת ארבע ספרות משמעותיות). לצורך הפתרון הנומרי נבחרו צעדי זמן של 0.1 s בהתאם לקריטריון ליציבות הסכמה הנומרית. תנאי השפה חושב מהפתרון האנליטי, בהתאם לתכונות התרמופיסיקליות המוצגות בטבלה 5.1, כך שחזיתות קפאון מתקדמה בקצב של 1.5 mm/min, וכך שקצב הקירור על פני חזית הקיפאון T_{mf} יהיה קטן מ- $10^\circ\text{C}/\text{min}$. ציור 5.1 מציג את מיקום חזיתות הקיפאון השונות כפי שחושבו מהפתרון המדוייק ועיי אינטרפולציה לינארית מהפתרון הנומרי של שדה הטמפרטורה. מציור זה ניתן לראות כי השגיאה בהערכה למיקום חזית הקיפאון בפתרון הנומרי היא בתחום של עד 0.2 + 0.3 mm, שהיא כמחצית אינטרוול מרחק. ניתן לראות כי התקבלו קצבי התקדמות חזיתות קיפאון של 1.5 mm/min בדיוק של שלוש ספרות משמעותיות, כנדרש עיי הפתרון המדוייק.

ציור 5.2 מציג את פרוס הטמפרטורה בסיום התהליך, כאשר טמפרטורת הדופן הגיע ל -196°C שהיא טמפרטורת רתיחת החנקן והיא גם החסם התחתון לעבודת המערכת הניסויית. ניתן לראות כי קיימת התאמה טובה בין הפתרון המדוייק ובין הפתרון הנומרי. ציור 5.3 הוא למעשה הגדלה של ציור 5.2 בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה. בציור 5.3 מתוארות כל נקודות הרשת בתחום שינוי הפאזה (אינטרוול מרחק של 0.5 mm). בהתחשב בעובדה כי הפתרון המדוייק מתייחס באופן שונה לתלות החום הסגולי בטמפרטורה בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה, ניתן לראות כי התקבלה התאמה טובה בין הפתרונות השונים. בנקודה זו יש לשים לב כי אינטרוול מרחק בודד הוא מסדר גודל של רוחב תחום שינוי הפאזה כולו ועדיין התקבלה התאמה טובה בין הפתרונות השונים. ציור 5.3 ממחיש את השגיאה האפשרית בהערכת מיקום חזית הקיפאון עיי אינטרפולציה

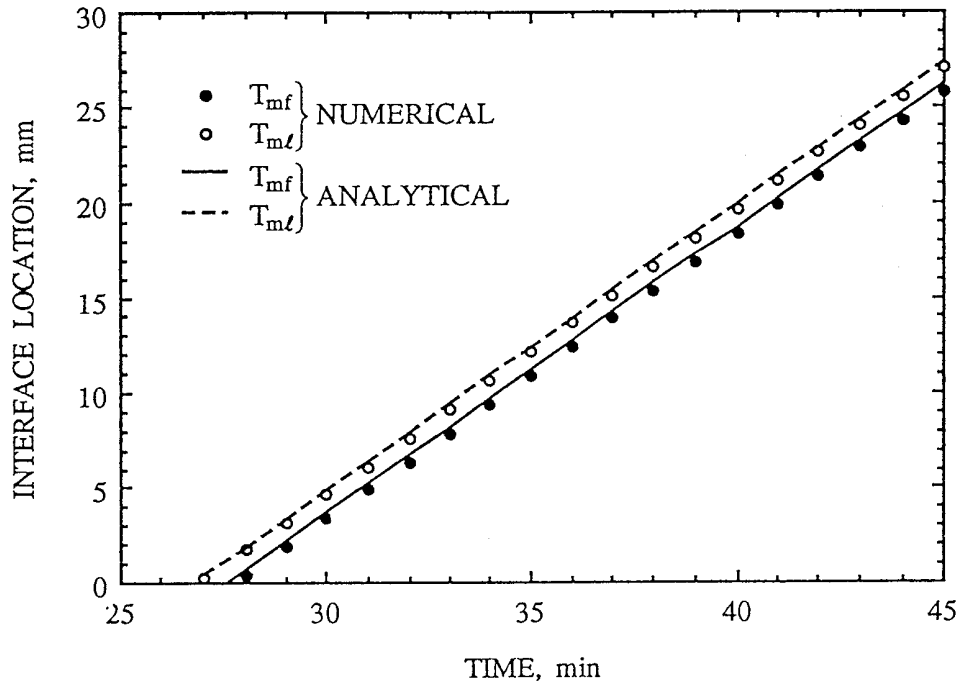
לינארית, אותה ניתן להקטין כמובן ע"י אינטרפולציה מסדר גבוה יותר.

ההשוואה הנוכחית בין הפתרון המדויק לפתרון הנומרי נערכה על מנת לבחון את החידוש שבהרחבת הסכמה הנומרית כך שתכלול את אפקט זרימת הדם בתחום הבלתי קפוא שבריקמה. מציור 5.2 ניתן לראות כי קיימת התאמה טובה, בין הפתרונות השונים, בפרוס הטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא בו קיימת זרימת הדם. מודגש בזאת כי ניתן לפתור בעיות בעזרת הסכמה הנומרית בהן תלויים ספיקת הדם ויצור החום המטבולי במרחב וגם בטמפרטורה (המקרה הכללי ביותר).

טבלה 5.1: תכונות תרמופיסיקאליות אופייניות של ריקמה ביולוגית באיברים פריפריאליים אשר שימשו להשוואת הפתרון המדויק, פרק 3, עם הפתרון הנומרי.

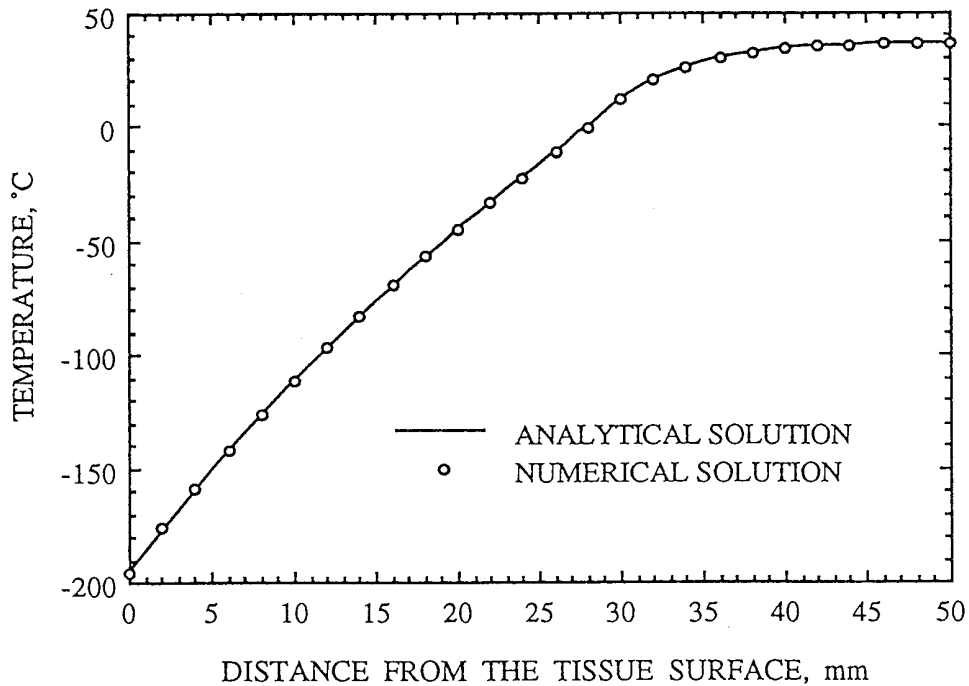
Table 5.1: Typical thermophysical properties of a peripheral biological tissue used for the comparison of the exact solution, presented in chap. 3, with the numerical solution.

37°C	T_0	טמפרטורת ריקמה התחלתית
37°C	T_b	טמפרטורת הדם בכלי דם קטנים
-1°C	$T_{m\ell}$	גבול עליון לתחום שינוי הפאזה
-3°C	T_{m1}	טמפרטורת שיא שינוי הפאזה
-8°C	T_{mf}	גבול תחתון לתחום שינוי הפאזה
0.5 W/m·°C	k_ℓ	מוליכות תרמית בתחום הבלתי קפוא
1.25 W/m·°C	k_m	מוליכות תרמית בתחום שינוי הפאזה
2.0 W/m·°C	k_f	מוליכות תרמית בתחום הקפוא
3.6 MJ/m ³ ·°C	C_ℓ	חום סגולי בתחום הבלתי קפוא
1.8 MJ/m ³ ·°C	C_f	חום סגולי בתחום הקפוא
233.4 MJ/m ³	L	חום היתוך
2.5 kW/m ³ ·°C	$\dot{w}_b C_b$	מקור החום הסגולי של הדם



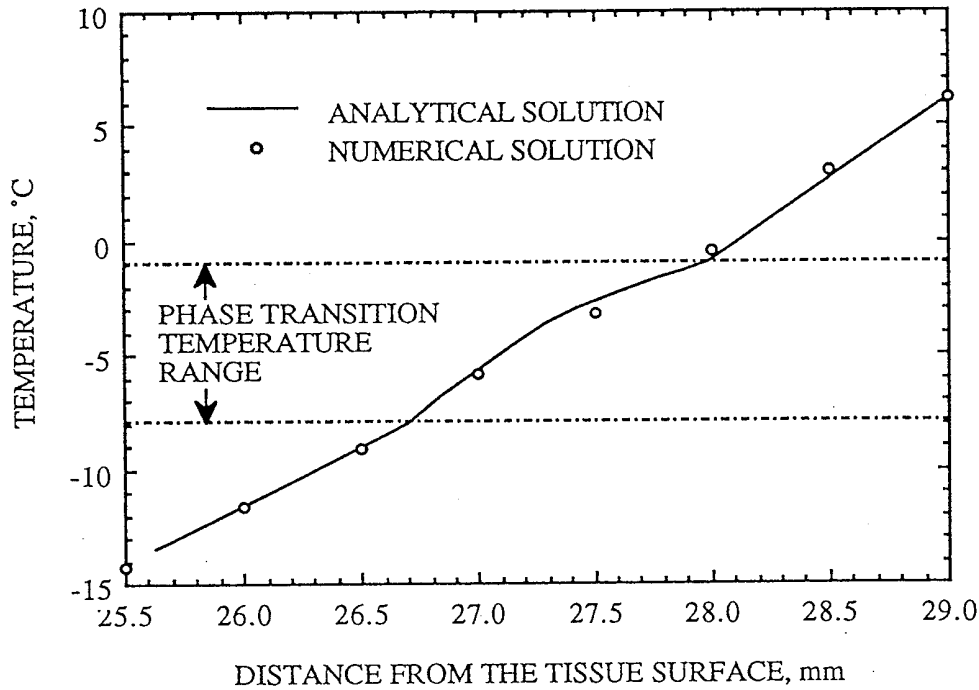
ציור 5.1: מיקום חזית הקיפאון עם הזמן: השוואה בין הפתרון המדוייק (פרק 3) של בעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית לבין הפתרון הנומרי.

Fig. 5.1: Interface location vs. time: comparison of the exact solution to an inverse Stefan problem in a biological tissue (Chap. 3) with the numerical solution.



ציור 5.2: פרוס הטמפרטורה כאשר פונקציית האילוץ הגיעה ל- -196°C : השוואה בין הפתרון המדוייק של בעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית (פרק 3) לבין הפתרון הנומרי.

Fig. 5.2: Temperature distribution when the forcing function reaches -196°C : comparison of the exact solution to an inverse Stefan problem in a biological tissue (Chap. 3) with the numerical solution.



ציור 5.3: פרוס הטמפרטורה כאשר פונקציית האילוץ הגיעה ל- -196°C : השוואה בין הפתרון המדויק של בעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית (פרק 3) לבין הפתרון הנומרי. (הגדלה של ציור 5.2)

Fig. 5.3: Temperature distribution when the forcing function reaches -196°C : comparison of the exact solution to an inverse Stefan problem in a biological tissue (Chap. 3) with the numerical solution. (details from Fig. 5.2)

5.5 השוואת בעיות חד-מימדיות בקאורדינטות קרטזיות וכדוריות עם הבעיה הדו-מימדית

והאקסיסימטרית של גשוש לטיפולי שטח בקאורדינטות גליליות

היתרון המשמעותי של השימוש בפתרון הנומרי המוצע בפרק זה על פני השימוש בפתרונות הקודמים שהוצעו במסגרת עבודה זו (פרקים 3 ו-4) טמון ביכולת להתייחס לבעיית מעבר חום רב-מימדית. כפי שניתן לראות ממשוואה (5.4), הסכמה הנומרית היא כללית ואינה תלויה במערכת קאורדינטות כלשהי. לעומת זאת, אופני החישוב של ההתנגדויות התרמיות למעבר חום R_{ij} , ושל ניפחי האלמנטים ΔV_j , המצויינים בסכמה הנומרית תלויים במערכת הקאורדינטות הנבחרת ובחלוקת המרחב לנקודות רשת. את אופן חישוב ההתנגדויות התרמיות השונות למעבר חום, במערכות קאורדינטות שונות ובכיוונים שונים, ניתן למצוא גם אצל Holman (1986).

לצורך חקירת תהליך מעבר החום בזמן הטיפול הקריוכירורגי נערכה השוואה בין פתרון בעיה חד-מימדית בקאורדינטות קרטזיות, פתרון בעיה חד-מימדית בקאורדינטות כדוריות, ופתרון בעיה אקסיסימטרית בקאורדינטות גליליות המתאימה לגשוש המערכת הניסויית אשר נבנתה במסגרת עבודת המחקר הנוכחית. את גאומטריית שלושת בעיות מעבר החום השונות ניתן לראות בציור 5.4, כאשר קוטר הגשוש במקרים הכדוריים

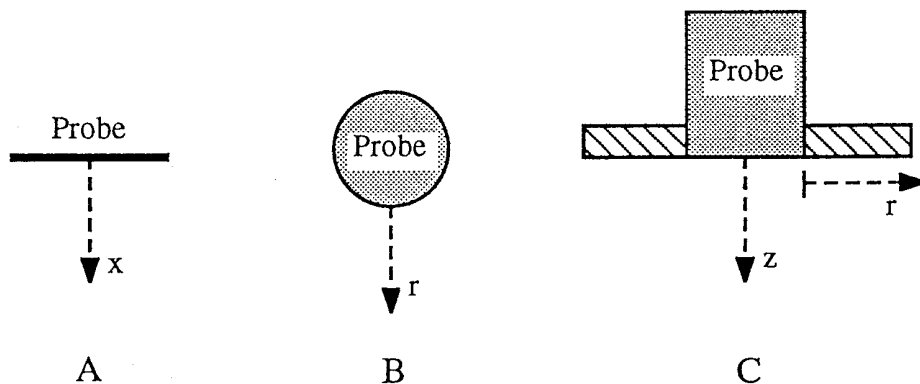
והגלילי הוא 14 mm והוא מתאים למימדי הגשוש במערכת הניסויית. שלושת הבעיות נפתרו בהתאם לתכונות התרמופיסיקאליות האופייניות המוצגות בטבלה 5.1. בכל שלושת הפתרונות נעשה שימוש בתנאי שפה זהה המחושב מהפתרון המדוייק, המתאים לקצב התקדמות חזית קיפאון מירבי של 1.5 mm/min, והמתאים למעשה לקיצבי קירור הנמוכים מ $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ על פני חזית הקיפאון ובתחום הקפוא (ציור 3.6).

ציור 5.5 מציג את מיקום חזיתות הקיפאון עם הזמן במערכות הצירים השונות בהתאם לכיוונים המוצגים בציור 5.4. יש לשים לב כי במערכת צירים הכדורית נמדד מיקום חזית הקיפאון מפני הגשוש (ולא מראשית הצירים). במערכת הצירים הגלילית נמדד מיקום חזית הקיפאון בשני כיוונים, האחד בכיוון העומק והחל מפני השטח, והשני על פני השפה העליונה בכיוון הרדיוס והחל מרדיוס הגשוש החיצוני.

מציור 5.5 ניתן לראות כי, בתחילת תהליך ההקפאה מתקדמות חזיתות הקיפאון בקצב זהה בכיוון העומק, ללא תלות בגאומטריית הגשוש. בבעיה הקרטזית מתקדמות חזיתות הקיפאון בקצב קבוע כפי שנדרש בפתרון המדוייק. ניתן לראות כי מיקום חזיתות הקיפאון בבעיה הכדורית נבדל במעט מזה אשר בבעיה הקרטזית, בעוד שבמערכת הגלילית הבדל זה רב יותר. ניתן לראות כי קצב התקדמות חזיתות הקיפאון בבעיה הגלילית, על פני השטח ובכיוון הרדיוס, נמוך בהרבה מזה אשר בכיוון העומק (לפי פקטור 0.5 לערך). ניתן לראות כי הפתרון המדוייק למיקום חזיתות הקיפאון מהווה חסם עליון למיקום חזיתות הקיפאון המחושבות מהבעיה הכדורית ומהבעיה הגלילית. חזיתות הקיפאון במערכת הקאורדינטות הכדורית רחוקות יותר מאלו אשר במערכת הקאורדינטות הגלילית מכיוון שפני הגשוש הכדורי דרכם מתבצע מעבר החום גדולים פי שניים מפני הגשוש הגלילי המתאימים.

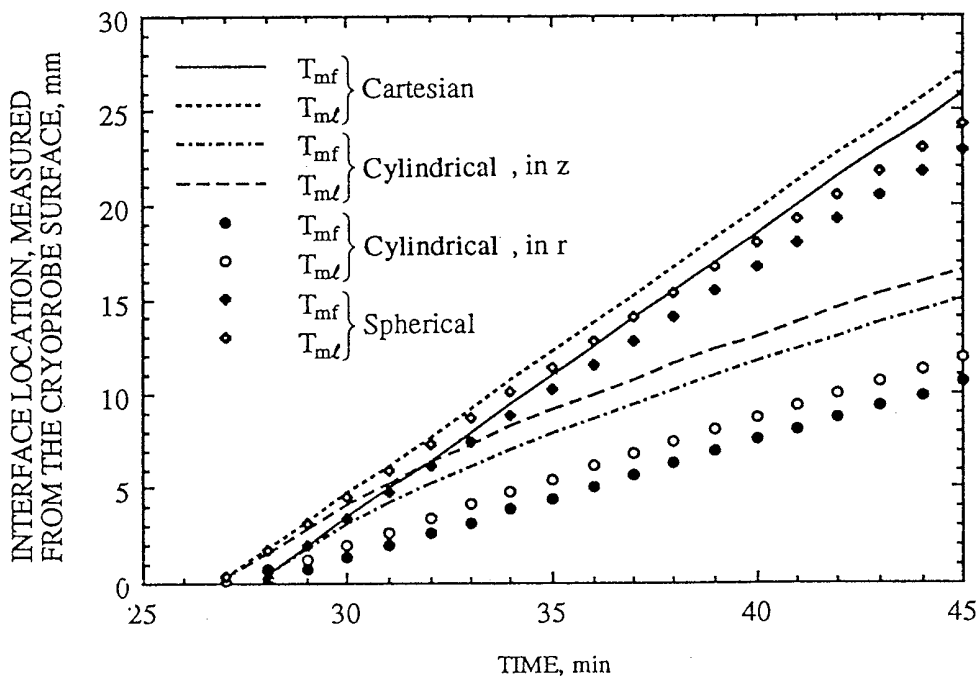
מציור 5.5 ניתן לראות כי קצב התקדמות חזיתות הקיפאון (שיפוע הגרף של מיקום חזית הקיפאון) יורד בצורה מונוטונית עם הזמן בבעיות הכדורית והגלילית. את ירידה זו ניתן להסביר בכך ששטח פני הגשוש החשופים למעבר חום קבוע, בעוד ששיטחי המישורים העקומים המתארים את חזיתות הקיפאון גדלים עם הזמן. כמו כן, מישורים עקומים אלו הולכים ומתרחקים מהגשוש עם הזמן. לכן יורדת עם הזמן השפעת הגשוש על חזיתות הקיפאון ולכן גם יורדת מהירות התקדמותן. את קצב התקדמות חזיתות הקיפאון בסיום תהליך ההקפאה, כאשר טמפרטורת האילוץ מגיעה ל- 196°C , ניתן לראות בטבלה 5.2. מציור 5.5 ומטבלה 5.2 ניתן לראות כי קצב התקדמות חזית הקיפאון בבעיה הקרטזית החד-מימדית, מהווה חסם עליון לקצב התקדמות חזיתות הקיפאון בבעיה הכדורית ובבעיה הגלילית, בכל זמן שהוא. ומכיוון שכך, ניתן להשתמש בפונקציית האילוץ המחושבת מהפתרון המדוייק שהוצג בפרק 3 כחסם עליון עבור בעיות רב-מימדיות.

שדה הטמפרטורה הדו-מימדי, המתקבל בסיום תהליך ההקפאה בעזרת הגשוש הגלילי, מוצג בציור 5.6. מציור זה ניתן לראות כי הגרדיאנטים הגדולים ביותר בשדה הטמפרטורה נוצרים על שפת הגשוש. ניתן לראות כי במרחקים גדולים יחסית מהגשוש מתקבלות איזותרמות הדומות בצורתן לקטעי מעגלים. ניתן לצפות כי עם הקטנת קוטר הגשוש תדמנה יותר ויותר האיזותרמות לחלקי מעגלים, או בצורה מרחבית לכיפות כדורים.



ציור 5.4: תאור סכימטי של גאומטריית בעיות מעבר החום אשר שימשו להשוואת פתרונות במערכות הצירים השונות: קרטזית (A), כדורית (B), וגלילית (C). הקווים המקווקווים מציגים את הראשיתות ואת הכיוונים לחישוב מיקום חזית הקיפאון.

Fig. 5.4: Schematic presentation of the heat transfer problems geometry used for the comparison of solutions in various coordinate systems: Cartesian (A), Spherical (B), and Cylindrical (C). Dashed lines present the origins and the directions for interfaces location calculations.



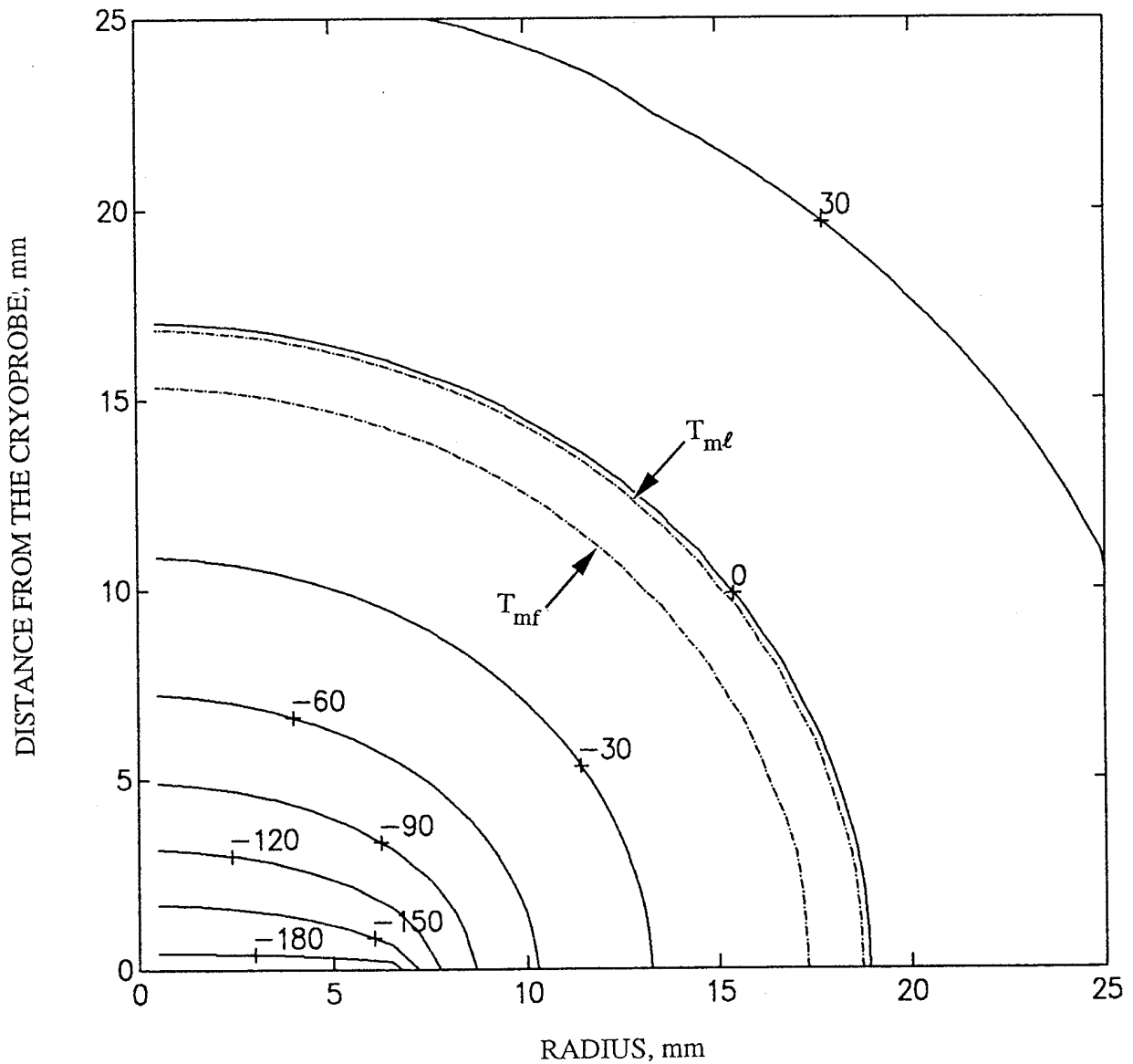
ציור 5.5: מיקום חזיתות הקיפאון מפתרון בעיות מעבר החום המוגדרות בציור 5.4.

Fig. 5.5: Interfaces location from the solutions of the heat transfer problems defined in Fig. 5.4.

טבלה 5.2: מהירות חזית הקיפאון mm/min כאשר פונקציית האילוף מגיעה ל- -196°C .

Table 5.2: Interface velocity mm/min when the forcing function reaches -196°C .

מהירות הגבול העליון, $s\ell$	מהירות הגבול התחתון, sf	מערכת הצירים
1.5	1.5	A - מערכת קרטזית
1.25	1.2	B - מערכת כדורית
0.68	0.66	C - מערכת גלילית, בכיוון העומק, z
0.72	0.65	C - מערכת גלילית, בכיוון הרדיוס, r



ציור 5.6: שדה הטמפרטורה בסיום תהליך ההקפאה, בבעיה הגלילית והאקסיסימטרית (מקרה C בציור 5.4).

Fig 5.6: The temperature field at the end of the freezing process, in the cylindrical axi-symmetric problem (case C in Fig. 5.4).

כזכור, שדה הטמפרטורה המוצג בציור 5.6 שייך לפתרון בעיית מעבר חום בתווך הומוגני עם בידוד על השפה שאינה צמודה לגשוש. בעייה זו נפתרה על מנת שתתאפשר ההשוואה עם בעיות מעבר חום חד-מימדיות אחרות. בכדי להמחיש את היכולת הרבה של השימוש בפתרון הנומרי המוצע, מוצגת בנספח 2 בעיית מעבר חום אופיינית לדוגמא, בתווך חצי אין סופי, עם הסעת חום מפני התווך לסביבה, ועם שכבות ריקמה בעלות תכונות תרמופיסיקאליות שונות. השכבות השונות בבעיה מייצגות את העור, ריקמת החיבור, השומן התת-עורי, והשרירים אשר מתחת לעור, והן אופייניות לאיברים פריפריאליים. בעיית מעבר החום האופיינית בנספח 2 נפתרה עם אילוץ תנאי שפה הזהה לזה אשר שימש ביתר הפתרונות בפרק זה, ואשר מחושב מהפתרון החד-מימדי המדויק.

5.6 שימור אנרגיה בפתרון הנומרי

בחינת שימור האנרגיה במהלך הפתרון הנומרי יכולה לשמש מדד לאמינות הסכמה הנומרית ולאיכות פתרון המחשב. חוסר שימור אנרגיה בפתרון המחשב עשוי לנבוע משני מקורות עיקריים: מבנה הסכמה הנומרית וטעויות עיגול מספרים של המחשב. חוסר שימור האנרגיה זה יתבטא בכך שכמות החום החוצה את מעטפת התווך הנדון, מתחילת התהליך ועד לרגע מסויים, ייבדל מהשינוי באנרגיה הפנימית של התווך באותו פרק הזמן. שימור האנרגיה בסכמה הנומרית ובפתרון המחשב נבחן בשלושה שלבים: ללא שינוי פאזה וללא מקורות חום, ללא שינוי פאזה ועם ספיקת דם, ותהליך כולל של שינוי פאזה עם ספיקת דם בתחום הבלתי קפוא. בשלב הראשון נבחנו בעיית הולכת חום חד-מימדית ללא שינוי פאזה וללא מקורות חום פנימיים כלשהם. לצורך בחינה זו נבחרה חלוקה מיוחדת לנקודות רשת כך שהתקיים:

$$\Delta V_i C_i = 1 \quad (5.9a)$$

$$R_{ij} = 1 \quad (5.9b)$$

בחירה מסויימת זו באה להקל על החישובים בזמן ניתוח שימור האנרגיה. לפי הקריטריון ליציבות (5.8), תוך שימוש בחלוקה לנקודות הרשת לפי (5.9a) ו-(5.9b), התקבל צעד הזמן המירבי המותר:

$$\Delta t = \frac{1}{2} \quad (5.9c)$$

מהצבת ערכים (5.9a), (5.9b) ו-(5.9c) לסכמה הנומרית (5.4) מתקבל כי, ניתן להביע את הטמפרטורה בנקודות רשת אופיינית i ובצעד הזמן $p+1$ בתלות בטמפרטורת שתי נקודות הרשת הסמוכות ל- i ובצעד הזמן הקודם p , כפי שמוצג בשורה העליונה במשוואה הבאה:

$$T_i^{p+1} = \begin{cases} \frac{1}{2}(T_{i+1}^p + T_{i-1}^p) \\ \frac{1}{4}(T_{i+2}^{p-1} + 2T_i^{p-1} + T_{i-2}^{p-1}) \\ \frac{1}{8}(T_{i+3}^{p-2} + 3T_{i+1}^{p-2} + 3T_{i-1}^{p-2} + T_{i-3}^{p-2}) \\ \frac{1}{2^p}(T_{i+p}^0 + pT_{i+p-2}^0 + \dots + pT_{i-p+2}^0 + T_{i-p}^0) \end{cases} \quad (5.10)$$

בדרך דומה, ניתן להמשיך ולהביע את הטמפרטורה בנקודת רשת אופיינית i ובצעד הזמן $p+1$ בתלות בטמפרטורת נקודות הרשת הסמוכות ל- $i+1$ ול- $i-1$ ובצעד הזמן שלפני צעד הזמן הקודם, $p-1$, כפי שמוצג בשורה השניה במשוואה (5.10). באופן כללי ניתן לראות כי כאשר לא מתרחש שינוי פאזה ניתן להציג את פרוס הטמפרטורה בכל רגע נתון כפונקציה של ערכי הטמפרטורה בנקודות הרשת המתאימות וברגע ההתחלה, כפי שמוצג בשורה התחתונה של משוואה (5.10). מכאן ניתן להסיק כי כאשר אין מקורות חום פנימיים, בתהליך מעבר חום ללא שינוי פאזה, הסכמה הנומרית (5.4) היא סכמה משמרת אנרגיה במהותה. על כן, חוסר שימור האנרגיה בפתרון בעיית מעבר חום מסוג זה עשוי להיות נעוץ בטעויות עיגול מספרים של המחשב בלבד. בשימוש במחשבים בעלי אורך מילה ארוך יחסית (32 או 64 ביט - מחשב אישי מצוי) ובשימוש במספר לא רב במיוחד של צעדי זמן (בסדר גודל של אלפים) ניתן להזניח אפקט שגיאת העגלה זו.

בשלב השני נבחנה בעיה דומה לבעיה האחרונה אך בתווך בו מתרחשת ספיקת דם. ושוב, בכדי להקל על החישובים נבחרה ספיקת דם מסויימת כך שהתקיים הקשר:

$$\Delta V_i \dot{w}_{b,i} C_{b,i} \Delta t = 1 \quad (5.11)$$

ע"י הצבת הערכים (5.9) ו- (5.10) לסכמה הנומרית (5.4), ניתן להביע את הטמפרטורה בנקודת רשת אופיינית i ובצעד זמן מסויים בתלות בטמפרטורת שתי נקודות הרשת הסמוכות ל- i ובצעד הזמן הקודם, ובתלות בטמפרטורת הדם החדר לריקמה, כפי שמוצג בשורה העליונה במשוואה הבאה:

$$T_i^{p+1} = \begin{cases} \frac{1}{4}(T_{i+1}^p + T_{i-1}^p) + \frac{1}{2}T_b \\ \frac{1}{16}(T_{i+2}^{p-1} + 2T_i^{p-1} + T_{i-2}^{p-1}) + \frac{3}{4}T_b \\ \frac{1}{64}(T_{i+3}^{p-2} + 3T_{i+1}^{p-2} + 3T_{i-1}^{p-2} + T_{i-3}^{p-2}) + \frac{7}{8}T_b \\ \frac{1}{4^p}(T_{i+p}^0 + pT_{i+p-2}^0 + \dots + pT_{i-p+2}^0 + T_{i-p}^0) + \frac{2^p-1}{2^p}T_b \end{cases} \quad (5.12)$$

באופן דומה לזה שהוצג במקרה הראשון, ניתן לראות כי כאשר לא מתרחש שינוי פאזה וכאשר קיימת ספיקת דם, ניתן להציג את פרוס הטמפרטורה בכל רגע נתון כפונקציה של ערכי הטמפרטורה בנקודות הרשת המתאימות וברגע ההתחלה, ובתלות במקור החום של הדם ובמשך הזמן מתחילת התהליך, כפי שמוצג בשורה התחתונה של משוואה (5.12). ממשוואה (5.12) ניתן לראות כי בזמן ארוך מאוד ובנקודות רשת רחוקות מהשפה שואפת טמפרטורת הריקמה לטמפרטורת הדם החודר אליה, כפי שניתן היה לצפות גם מציתוח משוואת הביו-חום בצורתה הדיפרנציאלית (5.1).

בשלב השלישי נבחן שימור האנרגיה בפתרון בעיית מעבר חום עם שינוי פאזה ועם מקורות חום בעזרת הסכמה הנומרית המוצעת. לאחר שהוכח שהסכמה הנומרית היא סכמה משמרת אנרגיה במהותה במקרה של מעבר חום ללא שינוי פאזה, נבחן בשלב זה למעשה שימור האנרגיה בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה. את שימור האנרגיה הכולל בתוך נתון בתהליך מעבר החום עם שינוי פאזה ניתן להביע במילים בצורה:

$$\left(\begin{array}{l} \text{energy changes in} \\ \text{the domain relative} \\ \text{to its initial} \\ \text{condition} \end{array} \right) = \left(\begin{array}{l} \text{energy removal from} \\ \text{the domain through} \\ \text{its outer surface since} \\ \text{the beginning of the} \\ \text{process} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{l} \text{energy supply by blood} \\ \text{perfusion and metabolic} \\ \text{heat generation to the} \\ \text{entire domain since the} \\ \text{beginning of the process} \end{array} \right)$$

את שינוי האנרגיה בתהליך מעבר חום בתוך חצי אין סופי ניתן להביע בצורה:

$$Q_{sens}'' = \int_0^{\infty} \int_{T_0}^T C(T) dT dx \quad (5.13)$$

ומכיוון ש- $C(T)$ הוא חום סגולי אפקטיבי בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה, כולל האינטגרל (5.13) גם את חום שינוי הפאזה. את האנרגיה המפונת מהתוך דרך שפתו החיצונית ניתן להביע בצורה:

$$Q_{cond}'' = \int_0^t k \left. \frac{\partial T}{\partial x} \right|_{x=0} dt \quad (5.14)$$

ואת האנרגיה המסופקת ע"י הדם ניתן להביע בצורה:

$$Q_b'' = \int_0^t \int_0^{\infty} \dot{w}_b C_b (T_b - T) dx dt \quad (5.15)$$

שימור האנרגיה מוגדר כאן לפי היחס:

$$\Omega = \frac{Q_{sens}''}{Q_{cond}'' + Q_b''} \quad (5.16)$$

לצורך הבחינה המספרית נבחרה בעיית מעבר החום החד-מימדית האופיינית אשר שימשה גם לצורך ההשוואה בין הפתרון המדויק לפתרון הנומרי המוצע בסעיף 5.4. מפתרון המחשב התקבל ערך שימור אנרגיה $\Omega=100\%$ (תוך שימוש ב-11 ספרות משמעותיות במחשב) החל מרגע ההתחלה ועד לרגע היווצרות חזית הקיפאון הראשונה. לאחר היווצרות חזית הקיפאון הראשונה התקבלו ערכי שימור אנרגיה בתחום $\Omega=100\pm 0.5\%$. מבחינת שימור האנרגיה בבעיה אופיינית זו נמצא כי התקבל פתרון באיכות טובה, בשימוש בסכמה הנומרית (5.4). את תנודות השגיאה בערך שימור האנרגיה ניתן לתלות בעובדה שנקודות הרשת קבועות במרחב בעוד שחזיתות הקיפאון נעות בינהן (כפי שניתן לראות גם בציור 5.3).

בבניית תוכנית המחשב המבוססת על הסכמה הנומרית המוצעת יש להקפיד שלא יוכל להתקיים מצב בו משתנה הטמפרטורה בנקודה מסויימת ממעל לתחום טמפרטורות שינוי הפאזה אל מתחת לתחום זה בצעד זמן יחיד. במקרה כזה לא יתקיים שימור אנרגיה מכיוון שלא תבוא לידי ביטוי בליעת החום הכמוס.

5.7 סיכום ומסקנות

בפרק זה הוצגה סכמה נומרית מפורשת חדשה המאפשרת את פתרון בעיית סטפן הרגילה בריקמה ביולוגית. הסכמה הנומרית מאפשרת את פתרון הבעיה הרב-מימדית, בתחום סופי ובמערכת קאורדינטות כלשהי. לסכמה הנומרית המוצעת קריטריון יציבות המגביל את צעדי הזמן המירביים המותרים בה. הסכמה הנומרית החדשה נבחנה כנגד הפתרון המדויק המוצג בפרק 3 ונמצאה ככלי יעיל ליישומים הנדסיים. בחינת החלפת פונקציות החום הסגולי הלינאריות בערכן בממוצע בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה הראתה כי ניתן לפשט את חישוב תהליך מעבר הפאזה עצמו, ע"י כך להקטין את מספר נקודות הרשת הדרושות לחישוב, ולכן להגדיל את צעד הזמן המותר.

מהשוואת תוצאות בין המיקרים: החד-מימדי קרטזי, החד-מימדי כדורי, והדו-מימדי גלילי ואקסיסימטרי, נמצא כי ניתן להתייחס לפתרון החד-מימדי קרטזי כחסם עליון מבחינת מיקום חזיתות הקיפאון, קצב התקדמותם, וקצב הקירור על פניהן.

בנספח לפרק זה (נספח 2 בחיבור זה), מוצגת בעיה לדוגמא הממחישה את היכולת הרבה לפתרון בעיות מעבר חום הכוללות שינוי פאזה בעזרת הסכמה הנומרית המוצעת. הבעיה המוצגת לדוגמא היא דו-מימדית ואקסיסימטרית, בתווד חצי אין סופי, תחת האילוץ של גשוש שטח עגול. בדוגמא זו נלקחו בחשבון שכבות ריקמה בעלות תכונות תרמופיסיקאליות שונות, מקורות חום שונים והפסדי חום בהסעה לסביבה.

מבחינת שימור האנרגיה בסכמה הנומרית נמצא כי בבעיות מעבר חום ללא שינוי פאזה מתקיים שימור אנרגיה באופן זהותי. בבעיות מעבר חום עם שינוי פאזה תלוי שימור האנרגיה בגודל אינטרוולי המרחק בעיקר, שימור האנרגיה גדל עם ציפוף נקודות הרשת.

פרק 6: המערכת הקריוכיורוגית ניסויית

6.1 יעוד המערכת

אחד הקריטריונים החשובים ביותר להצלחת הטיפול הקריוכיורוגי הוא קצב הקירור בזמן מעבר הפאזה, בתהליך ההקפאה. כפי שמוסבר בהרחבה בפרק 1, ניתן לצפות לגידול בהרס הריקמה עם האטת קצב הקירור בזמן מעבר הפאזה. מניסויים "in vitro" (Orpwood 1981) נמצא כי ניתן לצפות לנזקים מירביים לריקמה כתוצאה מקירור בקצבים של מעלות ספורות לדקה (ציור 1.2). קריטריון חשוב נוסף להצלחת הטיפול הקריוכיורוגי קשור בביצוע מספר מחזורי הקפאה/הפשרה עוקבים (Rand et al., 1985).

המערכת הניסויית מיועדת לאפשר בחינה מעשית של הקריטריונים השונים להצלחת הטיפול הקריוכיורוגי באמצעות ניסויים "in vivo" ברקמות ביולוגיות. במערכת הניסויית הושם הדגש על בקרת קצב הקירור על פני חזית הקיפאון בתהליך ההקפאה. בשלב מתקדם יותר של המחקר מיועדת המערכת הניסויית לשמש לבחינה ניסויית של גושים קריוכיורוגים שונים ואבזרים נילווים אחרים.

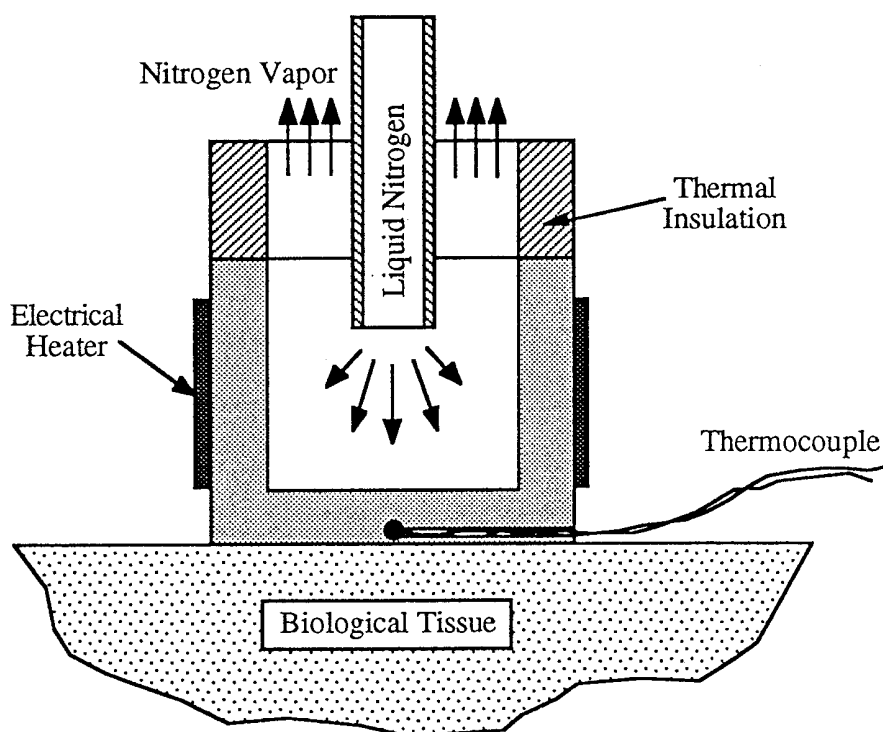
בנוסף על היעוד העיקרי, שימשה המערכת הניסויית לאימות מעשי של הפתרונות המתמטיים שהוצגו בשלושת הפרקים הקודמים. בפרק זה יפורט מבנה המערכת הניסויית על חלקיה העיקריים ואופן הפעלתה. בפרק 7 תוצג הבחינה המעשית של המערכת הניסויית לאימות הפתרונות המתמטיים ולחקירת אופייני המערכת. בפרק 8 תוצגנה התוצאות מניסויים "in vivo" ביחד עם טכניקה חדשה למדידת טמפרטורה בתוך הריקמה המטופלת במהלך הניסוי.

6.2 הגשוש הקריוכיורוגי ומערכת אספקת החנקן

בחינת הקריטריונים הקשורים בהצלחת הטיפול הקריוכיורוגי מבוצעת ע"י בקרת טמפרטורת הגשוש הקריוכיורוגי הבא במגע עם הריקמה המיועדת להרס. מבנה המערכת הניסויית נגזר מאופן פעולת הגשוש הקריוכיורוגי ולכן ניתן לאמר כי המערכת הניסויית נבנתה "סביב" הגשוש. על כן יוצג תחילה הגשוש הקריוכיורוגי ומערכת אספקת החנקן הנוזלי שלו ורק בשלב מתקדם יותר יוצג התאור הסכמטי הכולל של המערכת הקריוכיורוגית הניסויית.

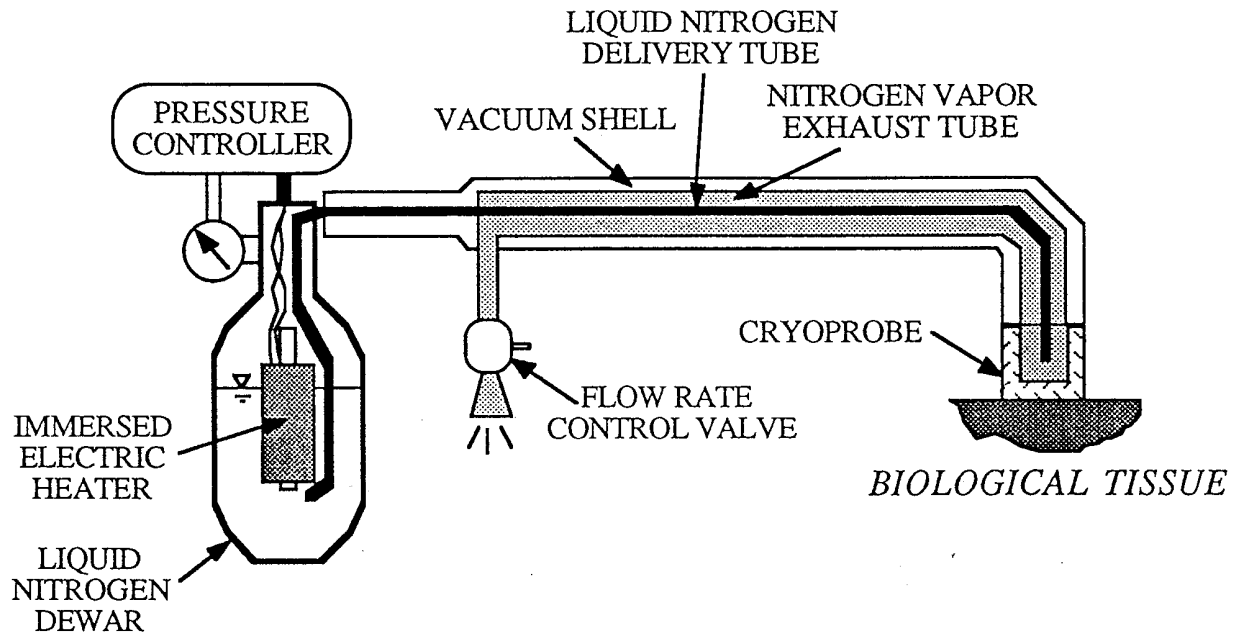
בשנת 1976 נרכשה המערכת הקריוכיורוגית, מודל CS-13, ממפעל RICOR אשר בקיבוץ עין חרוד לשימושים של קריוכיורוגיה ניסויית. הגשוש הקריוכיורוגי במערכת זו מבוקר טמפרטורה: סילוק החום מבוצע ע"י רתיחת חנקן בתוכו ובקרת הטמפרטורה מושגת באמצעות וויסות זרימת החנקן הנוזלי אל הגשוש ע"י בקר אנלוגי. לבקר המערכת היתה היכולת לייצב את טמפרטורת הגשוש סביב ערך קבוע בלבד, בתחום $\pm 5^{\circ}\text{C}$ מהערך הרצוי. המערכת כללה מיכל חנקן המבודד ע"י ריק (Dewar), צינור בידוד מיוחד בעל שרולים פנימיים להזרמת חנקן נוזלי

אל הגשוש ולפינוי אדי חנקן ממנו, בקר אצלוגי ולוח שסתומים הנשלט על ידו, וסידרה של גששים קריוכיורוגיים. במסגרת עבודת דוקטורט קודמת של Budman (1989) שופרה המערכת המקורית CS-13 כך שתאפשר בקרת טמפרטורת הגשוש לפי פונקציות שונות התלויות בזמן. במערכת המשופרת שונתה שיטת בקרת טמפרטורת הגשוש לחלוטין, מבקרת ספיקת החנקן אל הגשוש, לבקרת שיטפי חום על פני הגשוש, כפי שהוצע לראשונה ע"י Filippi ועמיתיו (1983). במערכת המשופרת מיוצר בור החום בגשוש בהספק קבוע ע"י רתיחת חנקן בספיקה קבועה. בקרת הטמפרטורה מבוצעת ע"י חימום הגשוש באמצעות תייל התנגדות חשמלית, המלוף סביב גזע הגשוש, והנשלט ע"י בקר ממוחשב. המשתנה המבוקר הוא הספק החימום על פני הגשוש עצמו, לעומת ספיקת החנקן בדרך אליו במערכת המקורית. שינוי שיטת הבקרה מאפשר בקרה ברמת דיוק גבוהה ובזמן תגובה קצר. במערכת המשופרת נבחנו בעיקר פונקציות אילוץ לינאריות ועבורן התקבלה שגיאת עקיבה בתחום $\pm 1^{\circ}\text{C}$ במשך מרבית התהליך. המערכת הניסויית נבחנה ע"י Budman בתמיסת תפוחי אדמה כהדמיה לריקמה ביולוגית הומוגנית מבחינת התכונות התרמופיסיקאליות. במסגרת עבודת הדוקטורט של Budman נכלל ניתוח מקיף ומעמיק של בחינת חוקי בקרה שונים המתאימים למערכת המשופרת, בחירת הבקר המיטבי, וניתוח מספרי של קבועי הבקר בהתאמה.



ציור 6.1: תאור סכימתי של גשוש קריוכיורוגי לטיפול שטח.

Fig. 6.1: Schematic description of a cryoprobe for superficial cryotreatments.



ציור 6.2: תאור סכימטי של יחידת אספקת החנקן במערכת הניסויית.

Fig. 6.2: Schematic description of the Nitrogen supply unit in the experimental system.

המערכת הניסויית החדשה אשר נבנתה במסגרת עבודת המחקר הנוכחית מבוססת על המערכת המשופרת, כפי שהוצעה ע"י Budman, בכל הקשור למערכת החנקן ופעולת הגשוש הקריוכימורוגי. החידושים במערכת הניסויית החדשה קשורים בשימוש במיקרו מחשב כבקר, בעיבוד נתונים בזמן אמיתי, בשיפור ביצועי המערכת המקורית, ובהתאמתה לטיפולים "in vivo" בחדר הניתוחים. החידושים בבקרת המערכת הניסויית קשורים בהכללת האפקטים התרמיים של ספיקת הדם ומקור החום המטבולי וביכולת להתייחס למספר שכבות ריקמה שונות בפתרונות המתמטיים היוצרים את פונקציות הבקרה, כפי שהוצגו בשלושת הפרקים הקודמים. פירוט החידושים שבמערכת הניסויית החדשה יורחב בהמשך פרק זה.

ציור 6.1 מציג באופן סכימטי את המבנה של הגשוש הקריוכימורוגי לטיפולי שטח. הגשוש עשוי כוסית מסגסוגת נחושת אשר על היקפה מלופף תייל התנגדות חשמלית המהווה את מקור החום בגשוש. אל מרכז חלל הכוסית מגיעה צינורית עשויה נירוסטה המובילה חנקן נוזלי, אשר רתיחתו מהווה בור חום קבוע בגשוש. טמפרטורת נקודת המגע של הגשוש עם הריקמה נמדדת ע"י צמד תרמי המקובע בתוך קדח בבסיס הכוסית. בקרת טמפרטורת הגשוש מתבצעת ע"י שינוי הספק החימום המסופק לגשוש, בעקבות מדידת הטמפרטורה בעזרת הצמד התרמי.

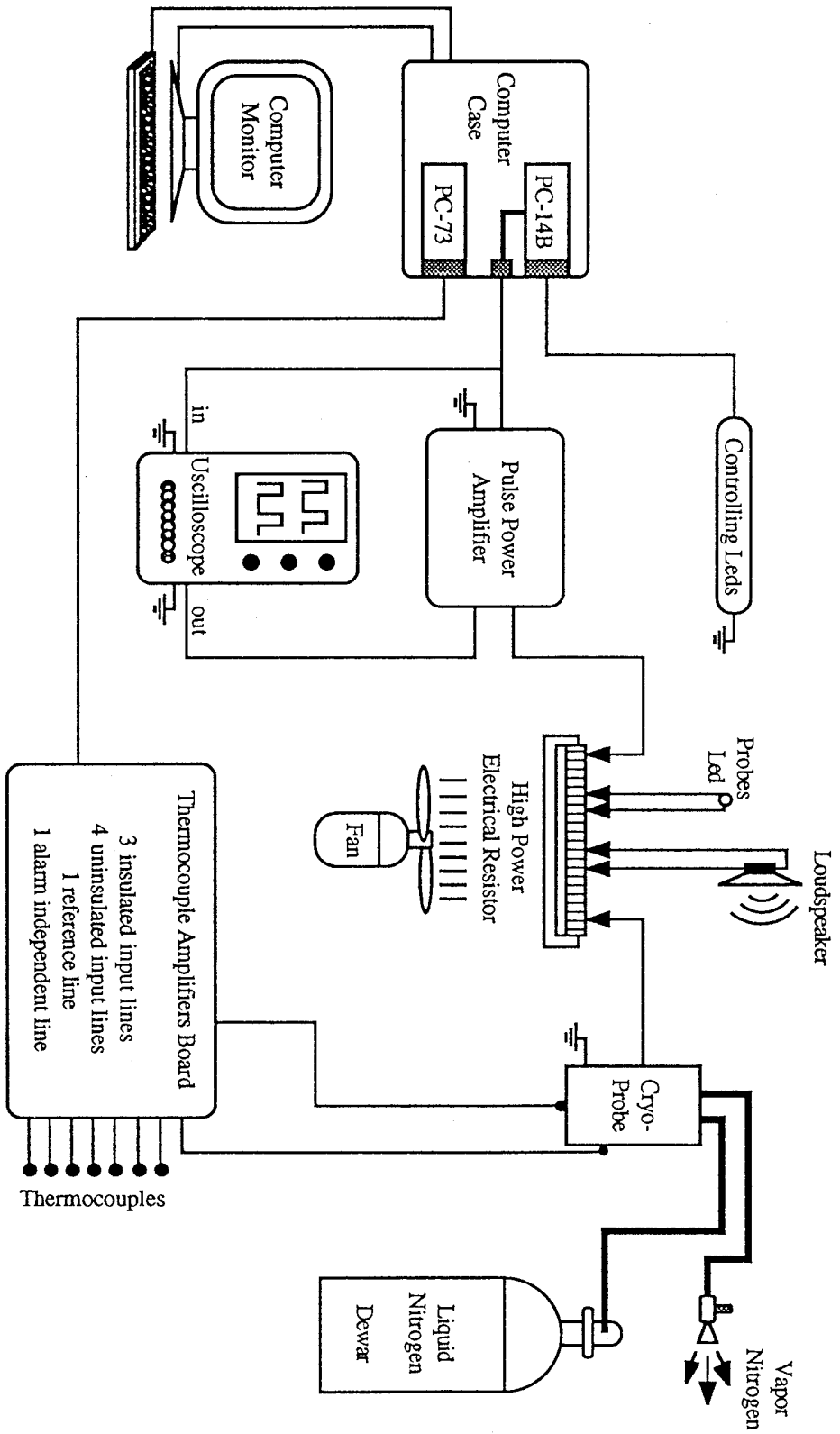
ציור 6.2 מציג באופן סכימטי את מבנה יחידת אספקת החנקן של המערכת הניסויית, הבנויה על בסיס המערכת CS-13 למעט בקר ספיקת החנקן המקורי. הזרמת החנקן מהמיכל אל הגשוש מתבצעת ע"י העלאת

הלחץ במיכל הנגרמת ע"י הרתחת כמות קטנה מאוד של חנקן בתוכו. הרתחת החנקן מתבצעת בעזרת גוף חימום חשמלי בעל ספק כח עצמאי (פעולת חימום זו מתבצעת בפועל לעיתים רחוקות). קצב זרימת החנקן הנוזלי אל הגשוש נקבע ע"י קצב שיחורור החנקן הגזי אשר עבר את תהליך הרתחה בגשוש, ע"י ווסת ספיקה. ספיקת החנקן הנוזלי אל הגשוש קובעת את הספק בור החום בגשוש ולכן קובעת למעשה את קצב הקירור המירבי האפשרי של הגשוש. השינויים שבוצעו באביזרי יחידת אספקת החנקן במערכת החדשה שיפרו את קצב הקירור המירבי מתחום של $7.5 + 7$ °C/min, כפי שדווח בעבודתו של Budman, לתחום של $35 + 50$ °C/min, כפי שנוסה בפועל בטיפולים קריוכיורוגיים.

6.3 תאור סכמתי של המערכת הניסויית וחוג הבקרה

על אופן פעולת המערכת הניסויית ניתן לעמוד בעזרת התאור הסכמטי שבציור 6.3:

- א. במשך הטיפול הקריוכיורוגי מוזרם חנקן נוזלי בספיקה קבועה בקירוב, ממיכל החנקן אל הגשוש. לחץ החנקן במיכל החנקן נשמר קבוע בעזרת בקר לחץ. רתיחת החנקן מהווה את בור החום בגשוש הקריוכיורוגי אשר במגע עם הריקמה המטופלת. בתוך הגשוש, בקרבת נקודת המגע בינו ובין הריקמה, מצוי חיישן טמפרטורה מסוג צמד תרמי נחושת-קונסטנטן המודד את טמפרטורת משטח המגע עם הריקמה. מכיוון שמימדי הגשוש קטנים (מימדים אופייניים בתחום $10 + 20$ mm) ומכיוון שהגשוש עשוי מתכת בעלת מוליכות תרמית גבוהה (סגסוגת נחושת), מייצג הצמד התרמי בקירוב הנדסי את טמפרטורת הגשוש כולו.
- ב. הצמד התרמי שעל פני הגשוש מחובר ליחידת מדידות הטמפרטורה הכוללת 9 ערוצי מדידה וערוץ התראה מפני חימום יתר של הגשוש. ביחידת מדידת הטמפרטורות מוגבר המתח החשמלי המתקבל מהצמד התרמי, אשר נמדד במיליוולטים בודדים, עד לרמה המאפשרת קריאה ע"י המחשב. אותות המתח המוגברים מהצמדים התרמיים מותמרים לאותות דיגיטליים בעזרת מתמר A/D לינארי פשוט המצוי על אחד מכרטיסי ההרחבה של המיקרו מחשב. כרטיס ההרחבה כולל גם בורר (מולטיפלקסר) ל-9 ערוצי המדידה. האות הדיגיטלי מתורגם באמצעות התוכנה לטמפרטורה.
- ג. במחשב מחושבת תחילה טמפרטורת שפת הריקמה הרצויה, לפי אחד הפתרונות המתמטיים שהוצגו בפרקים הקודמים בעבודה זו, כך שיתקיימו הקריטריונים הרצויים להצלחת הטיפול הקריוכיורוגי. מתוך ההפרש שבין ערך הטמפרטורה הרצוי בגשוש לבין הערך הנמדד, ובעזרת חוק בקרה מתאים, מחושב ערך הספק החימום הדרוש לגשוש.
- ד. הספק החימום הדרוש לגשוש מועבר בצורת אותות דיגיטליים, דרך כרטיס יציאות/כניסות דיגטליות במיקרו מחשב, לספק הכוח הממותג של הגשוש. אופן השימוש בספק הכח הממותג ואופן השליטה בו באמצעות המחשב יוסבר בהרחבה בהמשך הפרק.



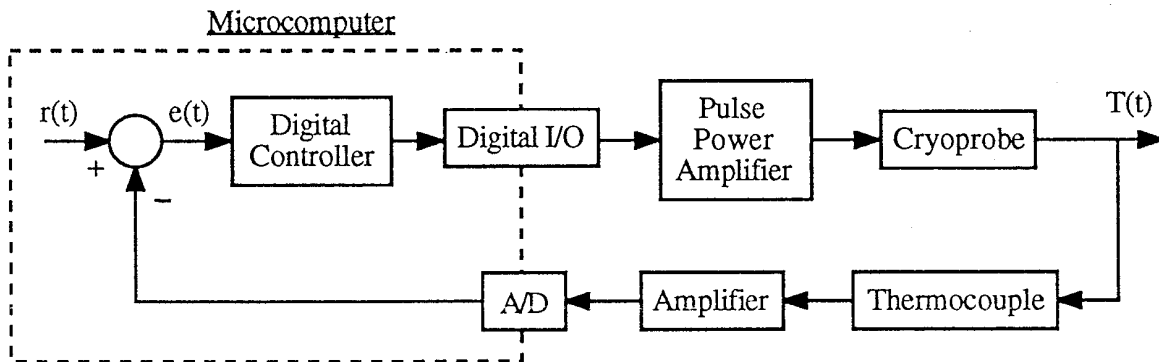
צילום 6.3: תיאור סכימטי של המערכת הניסויית.
Fig. 6.3: Schematic description of the experimental system.



ציור 6.4: מבט כללי על המערכת הקריוכימורגית הניסויית מהחזית (למעלה) ומכיוון יחידת אספקת החנקן (למטה).

Fig. 6.4: General view on the cryosurgical experimental system from the front (above) and from the direction of the Nitrogen supply unit (below).

ה. חלק מההספק החשמלי המיוצר ע"י ספק הכח מבוזבז בנגד ההספק, המשמש כמתאם לגשושים במימדים שונים והמתוכננים לתנאי עבודה שונים. ההספק החשמלי שמועבר לתייל ההתנגדות אשר על פני הגשוש הוא ההספק המועיל המשמש לחימום הגשוש, ובכך נסגר מעגל הבקרה. כפי שניתן לראות בציור 6.3, קיימות במערכת הניסויית יחידות בקרה ובקורת, בעזרת נוריות ובעזרת רמקול, אשר אופן פעולתן יפורט במקומות המתאימים בהמשך. במקביל לתהליך הבקרה מבוצע עיבוד נתונים בזמן אמיתי הכולל: קריאות טמפרטורה בנקודות מדידה שונות, הדמיית מחשב של תהליך מעבר החום בריקמה להערכת מיקום וקצב התקדמות חזיתות הקיפאון, והצגה גרפית ומספרית של פרמטרים חשובים המתארים את התקדמות תהליך הניסוי.



ציור 6.5: תאור סכימטי של חוג הבקרה של מערכת הניסויית.

Fig. 6.5: Schematic description of Control Loop of the experimental system.

6.4 פונקציית האילוץ ופתרון בעיית מעבר החום בריקמה

במסגרת עבודת המחקר הנוכחית פותחו שלושה פתרונות מתימטיים שונים לתאור מעבר החום ברקמות ביולוגיות בתהליך ההקפאה תחת אילוצים שונים. בטבלה 6.1 מוצגים היתרונות והחסרונות של השימוש בפתרונות הללו ליישומים קרויכורוגיים. כפי שניתן לראות מטבלה 6.1, הפתרון המשולב מסוגל לענות על בעיית מעבר חום כללית יותר מאשר הפתרון המדוייק, ולטפל במספר מחזורי הקפאה/הפשרה עוקבים. לכן, הפתרון המשולב מתאים יותר ליישום במערכת הניסויית, למרות שפונקציית האילוץ המחושבת בעזרתו אינה ניתנת לחיזוי מראש לפני ביצוע הניסוי עצמו. פונקציית האילוץ במערכת הניסויית מוגדרת כתנאי המאולץ ע"י הגשוש על פני השפה הקבועה, הזהה לתלות טמפרטורת הגשוש בזמן. לעומת שני הפתרונות האחרים המוצגים כאן, הפתרון הנומרי אינו מסוגל לענות כלל על בעיית סטפן ההפוכה. יחד עם זאת, לפתרון הנומרי חשיבות רבה בשל היכולת להעריך את מיקום חזיתות הקיפאון ואת שדה הטמפרטורה בבעיה הרב-מימדית ובריקמה לא הומוגנית.

טבלה 6.1: יתרונות וחסרונות ליישום הפתרונות המתמטיים השונים בבקרת המערכת הניסויית.

Table 6.1: Advantages and Disadvantages in the application of the various mathematical solutions for the controlling of the experimental system.

חסרונות	יתרונות	הפתרון
1 חד מימדי 2 תוך חצי אין סופי 3 תנאי התחלה אחיד - מתאים למחזור הקפאה יחיד 4 תכונות תרמופיסיקאליות לא תלויות במרחב - ריקמה ביולוגית הומוגנית 5 ספיקת הדם ומקור החום המטבולי אינם תלויים בטמפרטורה	1 מדוייק 2 תנאי השפה הקבועה ידוע מראש	מדוייק, בעיית סטפן ההפוכה (פרק 3)
1 חד מימדי 2 מוליכות תרמית לא תלויה בטמפרטורה 3 תכונות תרמופיסיקאליות לא תלויות במרחב - ריקמה ביולוגית הומוגנית 4 תנאי השפה הקבועה אינו ידוע מראש 5 פתרון מתימטי סתום בתחום הבלתי קפוא	1 תנאי התחלה כלשהו - מתאים ליישום במספר מחזורי הקפאה/הפשרה רב 2 חום סגולי תלוי בטמפרטורה 3 ספיקת הדם ומקור החום המטבולי תלויים בטמפרטורה 4 פתרון אפשרי עבור תוך סופי	משולב, בעיית סטפן ההפוכה (פרק 4)
1 אינו מאפשר את חישוב תנאי השפה הקבועה הדרוש לקיום קצב קירור קבוע על פני חזיתות הקיפאון 2 פתרון שאינו יציב ללא תנאי	1 תנאי התחלה כלשהו - מתאים למספר מחזורי הקפאה/הפשרה רב 2 פתרון בעיה תלת-מימדית בכל מערכת קאורדינטות שהיא 3 פתרון בתוך סופי 4 תכונות תרמופיסיקאליות התלויות בטמפרטורה ובמרחב - ריקמה ביולוגית לא הומוגנית 5 ספיקת הדם ומקור החום המטבולי תלויים בטמפרטורה ובמרחב 6 פתרון מתימטי מפורש	נומרי, בעיית סטפן הרגילה (פרק 5)

כפי שהוכח והודגם בפרק 5, בסעיף 5.5, הפתרון החד-מימדי מהווה חסם עליון לקצב הקירור על פני הזיתות הקיפאון ולקצב התקדמותן, ביחס לפתרון הרב-מימדי. מסקנה חשובה זו מתאימה לדרישה לקצב קירור הנמוך מסף נתון במערכת הניסויית. יישום הפתרונות המתמטיים במערכת הניסויית מתבצע בכל מחזור בקרה באופן הבא:

- א. פונקציית האילוץ, או, טמפרטורת הגשוש הרצויה מחושבת באמצעות הפתרון המשולב.
- ב. שדה הטמפרטורה בריקמה ביחד עם מיקום הזיתות הקיפאון מחושבים באמצעות הפתרון הנומרי, תחת האילוץ של טמפרטורת הגשוש אשר הנמדדת בפועל על משטח המגע שבין הגשוש והריקמה.

6.5 חוק הבקרה

מניתוח בקרה מקיף של מערכת ניסויית דומה, אשר בוצע במסגרת עבודת הדוקטורט של Budman (1989), נמצא כי חוק הבקרה המיטבי כולל קבוע פרופורציה אחד ושני אינטגרטורים, PI^2 . יחד עם זאת נמצא ע"י Budman כי מערכת הנשלטת ע"י חוק בקרה כזה תהיה יציבה בתחום צר מאוד של ערכי קבועי הבקרה. על כן הציע Budman להשתמש בבקר פרופורציונאלי אינטגרלי רגיל, PI . חוק בקרה זה מיושם בתוכנת הבקרה ע"י משוואת קצב באופן הבא:

$$q^{p+1} = q^p + \frac{1}{2} \Delta t I (e^p + e^{p-1}) + K(e^p - e^{p-1}) \quad (6.1)$$

באופן ניסיוני נמצא כי שיפור של אופן ביצוע האינטגרציה במשוואה (6.1), משיטת המלבן לשיטת סימפסון, מוביל לשיפור בביצועי מערכת הבקרה:

$$q^{p+1} = q^p + \frac{1}{4} \Delta t I (e^p + 2e^{p-1} + e^{p-2}) + K(e^p - e^{p-1}) \quad (6.2)$$

השיפור בביצועי המערכת בא לידי ביטוי בהקטנת משרעת שגיאת העקיבה.

ניתוח יציבות המערכת הניסויית בעבודתו של Budman בוצע באופן תאורטי. ניתוח זה התבסס על חלוקת מחזור ההקפאה לרצף של שלבי ביניים, אשר בכל אחד מהם מצוייה המערכת במצב שיווי משקל, מצב המוגדר ע"י שיטפי חום קבועים מהגשוש לריקמה ומהגשוש לסביבה. לעומת זאת, יציבות מערכת הבקרה בעבודה הנוכחית נבחנה ע"י הדמיית מחשב של פעולת הבקר ביחד עם הדמיית פעולת המערכת הניסויית כולה. חיזוי ביצועי מערכת הבקרה ע"י הדמיית המחשב מתואר בהרחבה בהמשך הפרק, בסעיף 6.11.

6.6 המחשב

במערכת הקרויכירורגית המשופרת, המיקרו-מחשב השולט על המערכת הניסויית הוא תואם IBM-PC הכולל

את רכיבי החומרה הבאים:

1. מעבד ראשי מסוג 80486/33MHz.
 2. כרטיס A/D, מדגם PC-73 של חברת Eagle Electric, לדגימת אותות אנלוגיים מ-9 ערוצי כניסה ולהתמרתם לאותות דיגיטליים בני 12 Bit.
 3. כרטיס Digital I/O, מדגם PC-14B של חברת Eagle Electric, בן 16 Bit, הכולל 48 ערוצי כניסה/יציאה דיגיטליים, 3 מונים, ושעון פולסים עצמאי בתדר 2MHz.
- תפקידו העיקרי של המחשב השולט על המערכת הניסויית הוא בקרת טמפרטורת הגשוש בתהליך הקירור, בהתאם לקריטריונים השונים להצלחת הטיפול הקרויכירורגי. תפקידים נוספים של המחשב קשורים בהצגה גרפית, בהצגה מספרית ובתיעוד של פרמטרים חשובים במהלך הניסוי. הפרמטרים החשובים במהלך הניסוי נובעים משלושה מקורות שונים:

1. מדידה - טמפרטורות החיישנים מהערוצים השונים.
 2. שליטה - ביצוע חוק הבקרה והפעלת ספק הכוח הממותג.
 3. עיבוד נתונים בזמן אמיתי - הדמיית תהליך מעבר החום בריקמה להערכת מיקום וקצב התקדמות חזיתות הקיפאון.
- בסעיפים הבאים מפורט אופן שליטת המחשב בפריטי המערכת הניסויית, הן מבחינת חומרה והן מבחינת תוכנת הבקרה השלטת CCP (Cryoprobe Control Program).

6.7 בקרה - הלכה למעשה

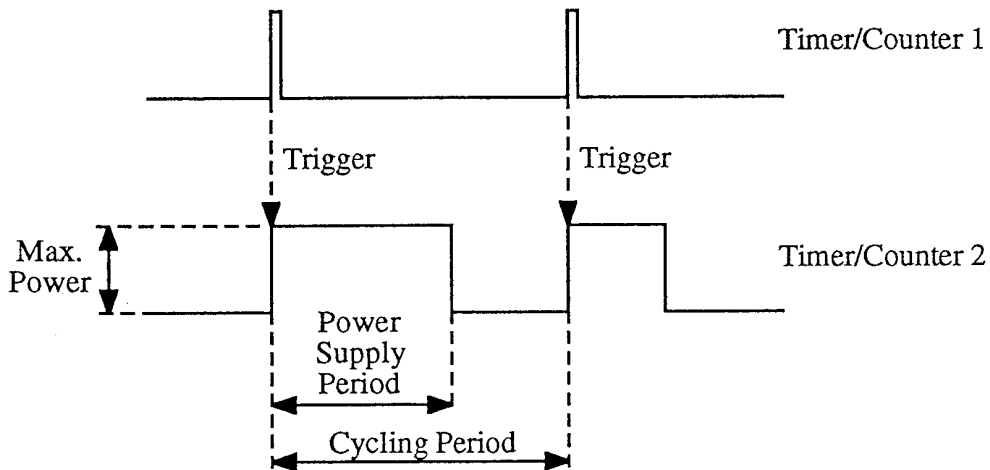
ספק הכח הממותג מסוגל לפעול באחד משני המצבים: הספקת הספק מירבי או אפס. הספק מתוכנן לעבוד במחזורים קצרים ובעלי משך קבוע, כאשר בחלק מכל מחזור מסופק ההספק המירבי וביתרת המחזור לא מסופק הספק כלל. ההספק האפקטיבי המתקבל בגשוש שווה למעשה למכפלת ההספק המירבי בחלק הזמן היחסי מתוך כל מחזור בו הוא מסופק. ציור 6.6 מציג באופן סכמטי את מחזור פעולת ספק הכח ואת אופן חישוב ההספק האפקטיבי.

ספק הכח הממותג נשלט ישירות ע"י כרטיס ה-Digital I/O אשר במחשב. לצורך הבקרה נעשה שימוש בשני מונים בני 16 Bit המצויים על כרטיס ההרחבה. המונה הראשון (Timer/Counter 1 בציור 6.6) אחראי על משך המחזור הכולל, אשר אורכו ניתן לשליטה בעזרת תוכנת הבקרה. משך המחזור הכולל נשאר קבוע במהלך כל הניסוי. המונה השני (Timer/Counter 2 בציור 6.6) אחראי על החלק היחסי מהמחזור בו ניתן ההספק המירבי ע"י

ספק הכח. המונה השני מופעל ע"י המונה הראשון אחת למחזור באופן קבוע. ערך המניה של המונה השני משתנה מפעם לפעם ע"י התוכנה לפי דרישות הניסוי. אות היציאה מהמונה השני הוא אות הכניסה לספק הכח הממותג. יש להדגיש כי המונים עצמאיים לחלוטין ולכן דרושה התערבות המעבד הראשי של המחשב רק לצורך שינוי ערכיהם לפרקים. יכולת זו חיונית לעיבוד נתונים בזמן אמיתי המתאפשרת בזמנים הפנויים אשר בין ביצוע לולאת בקרה אחת לשניה.

בשל אורך מחזור הבקרה הקצר (בסדר גודל של 0.1 עד 25 מילישניות) ובשל האינרציה התרמית הגדולה יחסית של הגשוש מתקבל כי שנויי ההספק במהלך מחזור הבקרה מתבצעים בתדר מהיר מאוד יחסית ולכן אינם יכולים להיות מורגשים ע"י מערכת מדידת הטמפרטורה. בנספח 3, המציג את השפעת פעולת ספק הכח הממותג על שינויים ריגעיים בטמפרטורת הגשוש, ניתן לראות כי המשרעת האפשרית בטמפרטורת הגשוש ניתנת להזנחה מבחינה הנדסית.

ניתן היה לבחור דרך חלופית ומקובלת לשליטה על הספק החימום, ע"י המרת ערך ההספק המחושב הדרוש לאות אנלוגי ושימוש בספק כח יחסי, בו הספק המוצא יחסי למתח הכניסה האנלוגי. הדרך החלופית היתה מייקרת את המערכת הניסויית בשל הצורך בשימוש בספק כח משוכלל יותר, ובשל הצורך במתמר D/A שאינו קיים במערכת. היישום של הדרך החלופית היה מוסיף פיגור זמן נוסף במערכת ובכך היה פוגם באיכות הבקרה.



$$\text{Effective Power per Cycle} = \frac{\text{Power Supply Period}}{\text{Cycling Period}} \cdot \text{Maximum Power}$$

ציור 6.6: הצגה סכמטית של מחזור פעולת ספק הכח הממותג הנשלט ע"י מוני כרטיס ה-Digital I/O.

Fig. 6.6: Schematic description of Digital Power Amplifier cycle, controlled by the Digital I/O board Counters.

6.8 תוכנת הבקרה CCP

תוכנת המחשב (CCP) Cryoprobe Control Program, המיועדת לשליטה על המערכת הניסויית בזמן הפעלתה, משמשת באופן סימולטני לבקרה, להדמיית מעבר החום בריקמה במהלך הניסוי, להצגת נתונים בצורה גרפית ומספרית, ולתיעוד. תוכנת המחשב CCP נכתבה בשפת התיכנות Turbo Pascal 5.0. ציור 6.7 מציג את תרשימ הזרימה של תוכנת המחשב CCP, ולמעשה הוא מציג את תרשימ הזרימה של הפעלת המערכת הניסויית מתיחול המערכת ועד לסיום הטיפול הקריוכיורוגי. ממעקב אחר תרשימ הזרימה ניתן לראות כי לאחר שלב ראשוני של תיחול נתונים, מלווה התוכנה את הכירורג לאורך 4 שלבים עיקריים בהפעלת המערכת הניסויית, לצורך ביצוע הטיפול הקריוכיורוגי המבוקר (השלבים A, B, C ו-D המפורטים בהמשך מתאימים לסימנים המוקפים בעיגול בציור 6.7).

A, תיחול : קירור ראשוני של מערכת החנקן, ויסות ספיקת החנקן, חימום ספק הכח וחימום יחידת מדידת הטמפרטורה. שלב זה אינו מבוקר וכולל רק הצגת נתונים נמדדים. בשלב זה, במקביל להרצת המערכת הניסויית, נערכת הכנת בעל החיים לטיפול הקריוכיורוגי: הרדמה, גילוח פרווה, סימון נקודת הטיפול, החדרת חיישני טמפרטורה מינאטוריים לאזור הטיפול וכדו'.

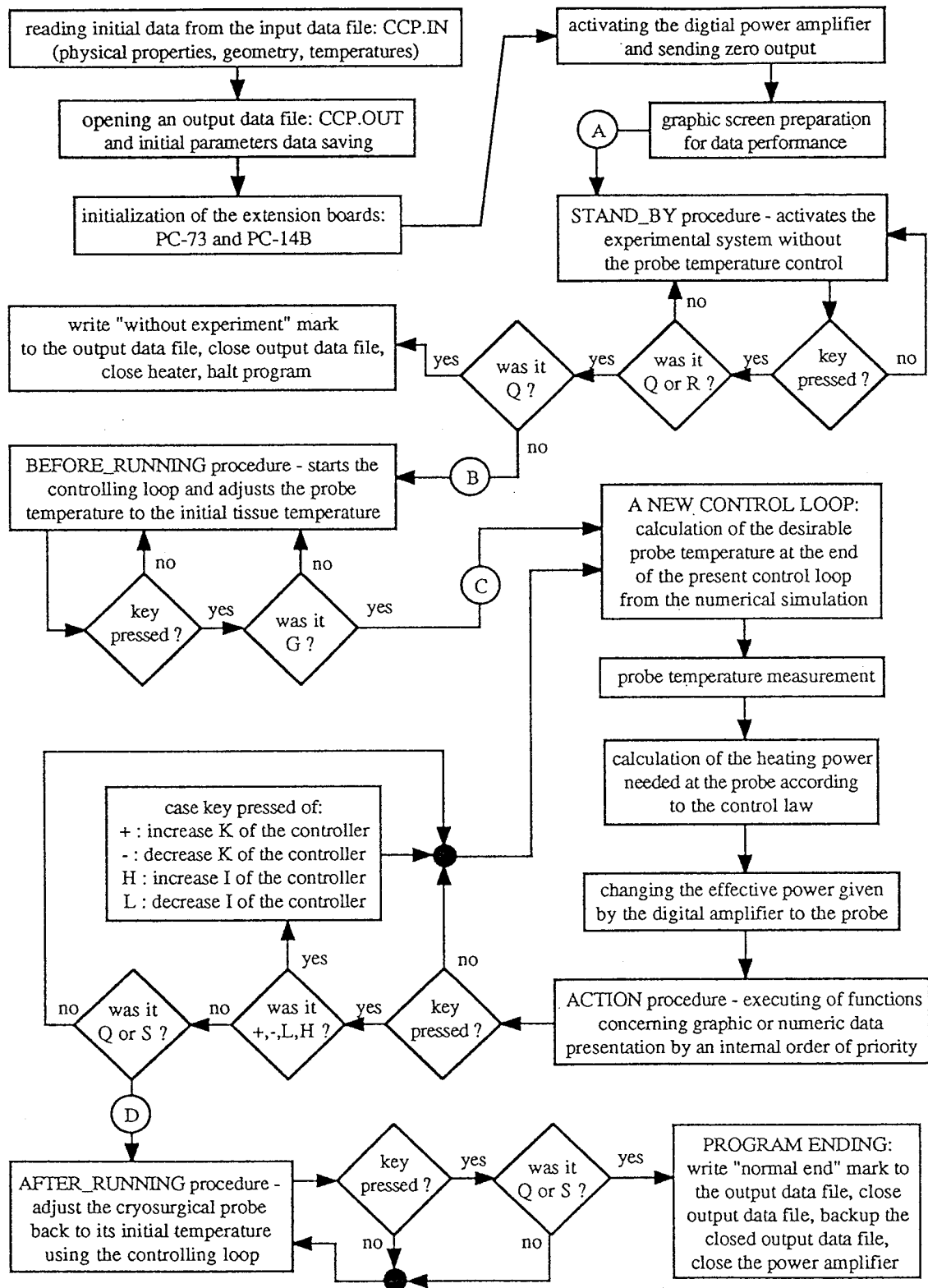
B, המתנה : חימום הגשוש הקריוכיורוגי לטמפרטורת הריקמה התחילית. בשלב זה מופעלת מערכת הבקרה לייצוב הטמפרטורה סביב ערך קבוע. בשלב זה מוצמד הגשוש לריקמה בנקודת הטיפול המיועדת. בשלב זה מקובע האיבר המטופל לשולחן הטיפולים.

C, טיפול : ביצוע הטיפול הקריוכיורוגי. שלב זה הוא מבוקר מחשב באופן מלא. יחד עם זאת, ניתן לשנות את קבועי הבקרה בזמן הטיפול. בשלב זה יכולים להתרחש מספר מחזורי הקפאה/הפשרה עוקבים. במשך שלב זה מבוצעת הדמיית מחשב של תהליך מעבר החום בריקמה המשמשת להערכת גאומטריית ומימדי האזור המטופל.

D, הפרדה : חימום הגשוש מחדש לטמפרטורה התחילית של הריקמה לצורך הפרדתו מהאיזור המטופל. בשלב זה מופעלת מערכת הבקרה על מנת לייצב את טמפרטורת הגשוש סביב ערך קבוע, בדומה לשלב ההמתנה B.

בביצוע מספר טיפולים קריוכיורוגיים ברצף, ניתן לדלג על שלב A לאחר הטיפול הראשון.

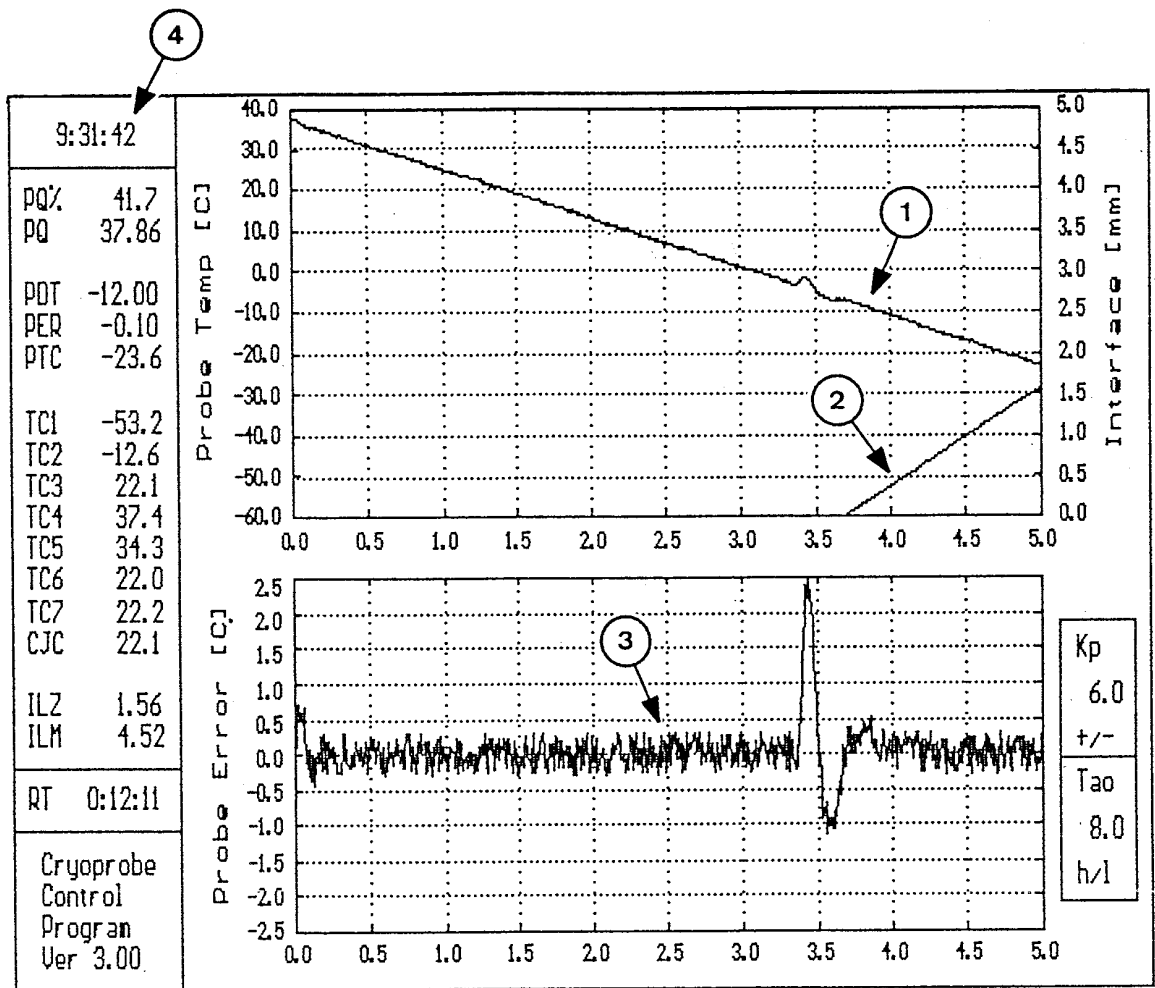
לתיחול תוכנת המחשב CCP דרושים נתונים רבים מאוד הקשורים בתכונות התרמופיסיקאליות של הריקמה, בתנאי העבודה הרצויים במהלך הטיפול, בחוק הבקרה, באופן ביצוע התצוגה הגרפית והמספרית בזמן הטיפול, ובאופן תיעוד תוצאות הניסוי. תיחול הנתונים ע"י CCP מתבצע מקובץ קלט ובכך מפושט תהליך כתיבת הנתונים ונמנעות טעויות הקלדה. השימוש בקובץ קלט מאפשר חזרה מדוייקת על הניסוי המסויים במועד אחר. תיעוד פעולת המערכת הניסויית מבוצע ע"י רישום נתונים בקובץ פלט בזמן הטיפול. בראש קובץ הפלט נרשמים כל הנתונים שנקראו מקובץ הקלט ולכן מהווה קובץ הפלט תיעוד שלם של ביצוע הניסוי.



ציור 6.7: תרשים זרימה של פעולת תוכנת הבקרה CCP במהלך הניסוי, החל משלב תיחול המערכת וכלה

בהפרדת הגוש הקריוכירורגי מהריקמה: תיחול - A, המתנה - B, טיפול - C, הפרדה - D.

Fig. 6.7: Flow chart of the Cryoprobe Control Program (CCP) during the experiment, from the initialization of the system to the separation of the Cryoprobe from the tissue: A - initialization, B - waiting, C - cryotreatment, D - separation.



- | | |
|---|---|
| 1 Cryoprobe Temperature v.s. Time | 2 Interface Location v.s. Time, Defined by T_{mf} |
| 3 Controlling Loop Error v.s. Time | 4 Clock |
| Tao Integration Gain of The Controller | Kp Proportional Gain of The Controller |
| PQ Electrical Power Supplied to The Cryoprobe | PDT Cryoprobe Cooling Rate |
| PER Controlling Loop Error | PTC Cryoprobe Temperature |
| TCn The Temperature of Thermocouple No. n | CJC Cold Junction Compensation Temperature |
| ILZ Interface Location Defined by T_{mf} | ILM Interface Location Defined by T_{ml} |
| RT Running Time of Operation | |

ציור 6.8: המידע המוצג על מסך המחשב ע"י תוכנת הבקרה CCP.

Fig. 6.8: The information presented on the microcomputer monitor by the Cryoprobe Control Program (CCP).

במהלך פעולת המערכת הניסויית, מציגה CCP בצורה גרפית ומספרית מידע הקשור בניסוי. מידע זה כולל תוצאות מדידות, פרמטרים הקשורים בהפעלת ספק הכח וגוף החימום, ותוצאות הדמיית המחשב במהלך הניסוי. סדר הפעולות להצגת המידע נקבע על פי סדר קדימויות פנימי. באופן כללי, לביצוע חוק הבקרה ולהדמיית מעבר החום בריקמה קדימות גבוהה יותר מאשר לתצוגת המידע. וברמה נמוכה יותר, לתצוגה הגרפית עדיפות על פני התצוגה המספרית. ציור 6.8 מציג את המידע המסופק ע"י תמונת מסך המחשב בזמן הטיפול הקריוכירורגי.

6.9 יחידת מדידות טמפרטורה

יחידת מדידות הטמפרטורה כוללת 3 ערוצי מדידה מבודדים חשמלית, 4 ערוצי מדידה שאינם מבודדים חשמלית, ערוץ כניסה לא מוגבר לשימושים כלליים, ערוץ למדידת טמפרטורת הסביבה וערוץ עצמאי להתראה מפני חימום יתר של הגוש. יחידת מדידות הטמפרטורה מחולקת לשלושה חלקים: חיישני הטמפרטורה (צמדים תרמיים), מערכת מגברים ומסננים, ומתמר אות המדידה האנלוגי לאות המחשב הדיגיטלי ביחד עם בורר ל-9 ערוצים (מולטיפלקסר). יחידת מדידות הטמפרטורה מסוגלת לעבוד עם כל סוגי הצמדים התרמיים המסחריים (B, E, J, K, N, R, S, T). עבור המערכת הניסויית נבחרו צמדים תרמיים מסוג נחושת-קונסטנטן (T) המתאימים במיוחד לתחומי עבודה קריוגניים.

מערכת המגברים מיועדת להגברת האותות המתקבלים מהצמדים התרמיים, הנמדדים במיליוולטים בודדים, לתחום מתחי עבודת המחשב, $\pm 4V$. המגברים תוכננו ליחס הגברה של 1:500 אשר בשימוש בצמדים תרמיים מסוג נחושת-קונסטנטן מאפשר קריאות טמפרטורה בתחום $195^{\circ}C + 267^{\circ}C$. המגברים של הערוצים המבודדים חשמלית הם מגברים לינאריים באיכות מעולה (0.1% שגיאה בהגבר הלינארי) הפועלים על עיקרון הבידוד גלווני. מגברים מבודדים אלו (MISC) הותאמו במיוחד לתחומי עבודת המערכת ע"י היצרן: חברת "מגטרון" הישראלית. בשל עלותם הגבוהה יחסית, נעשה שימוש במגברים מבודדים רק בשלושה ערוצי המדידה העיקריים: הערוץ המחובר לגוש הקריוכירורגי ושני ערוצים של חיישני טמפרטורה מינאטוריים המוחדרים לריקמה. הצמדים התרמיים המינאטוריים הם בקוטר 0.1 mm, ומוחדרים לריקמה באמצעות מחט מזרק באופן שיוסבר בהרחבה בפרק 8 העוסק בקריוכירורגיה ניסויית "in vivo".

המגברים על הערוצים שאינם מבודדים חשמלית הם מגברים לינאריים אשר נבנו בבניה עצמית, מרכיבים זולים בהרבה מאלו של המגבר המבודד, ואשר תוכננו לעבוד באותו יחס הגברה כמו זה של המגברים המבודדים. בנספח 4 מוצגת סכמה חשמלית של מגבר בלתי מבודד אשר נבנה עבור המערכת הניסויית. השגיאה בהגבר הלינארי של המגברים הבלתי מבודדים מוערכת בכפי 4 מזו של המגברים המבודדים (0.4% שגיאה בהגבר הלינארי). הארכת חיישן הטמפרטורה בערוצים שאינם מבודדים עשויה לשבש את איכות המדידה כתוצאה מזירמי קרקע אקרעיים. על כל ערוצי המדידה הורכבו מסננים המיועדים להנחתת הפרעות הנובעות מחשמל

סטטי ומתהליך הדיגימה של האותות הדיגיטליים.

להתמרת האות האנלוגי, המתקבל מ-9 הערוצים השונים, לאות דיגיטלי נעשה שימוש בכרטיס הרחבה ל-IBM PC מתוצרת חברת Eagle Electronic מדגם PC-73. על כרטיס הרחבה זה מותקן מתמר בן 12 Bit, בעל הגבר 1:1, ביחד עם בורר (מולטיפלקסר). קריאת הערך הדיגיטלי המתקבל ותרגומו לערך מספרי של טמפרטורה מתבצע בעזרת שיגרה בתוכנת השליטה CCP. תרגום המתח החשמלי לטמפרטורה מבוסס על קירוב מתח המוצא מהצמד התרמי לפולינום ממעלה שמינית, ובכך מושגת תוצאה מדוייקת ביותר ביחד עם מהירות חישוב גבוהה. יחידת מדידות הטמפרטורה כוללת מערכת התראה מפני חימום יתר של הגשוש הקרויוכירורגי. למערכת זו חשיבות רבה בשל הספקי החימום הגבוהים בגשוש (עד 160 W). מערכת ההתראה מתוכננת לעבוד גם במקרים של נפילת חלק מהמערכת הקרויוכירורגית ולכן היא ניוונה ממקור מתח עצמאי (סוללות). חיישן הטמפרטורה של מערכת זו מותקן על גוף החימום של הגשוש הקרויוכירורגי, בנקודה החמה ביותר. את סף הפעלתה של מערכת ההתראה ניתן לכוון לכל נקודה בתחום עבודת הצמד התרמי, להגנה על הריקמה מפני כוויות, להגנה על המטופל מפני התחשמלות, כמו גם להגנה על הגשוש (היתוך הלחמות, שריפת תיל החימום). בנספח 4 מוצגת הסכמה החשמלית של מערכת ההתראה.

אי הוודאות במדידת הטמפרטורות יכולה לשמש מדד לאיכות יחידת מדידות הטמפרטורה. אי הוודאות ביחידת מדידות הטמפרטורה נובעת מחיישני הטמפרטורה עצמם, מהשימוש ברכיבים החשמליים להגברה, מהתמרת האות האנלוגי לאות דיגיטלי ומהערכת טמפרטורת הסביבה (שכן הטמפרטורות נמדדות יחסית לטמפרטורת הסביבה). את אי הוודאות הכוללת ניתן להעריך לפי שורש סכום ריבועי אי הוודאיות כתוצאה מכל אחד מהגורמים המשפיעים הללו (Moffat 1985, 1988). טבלה 6.2 מציגה את אי הוודאות במדידת הטמפרטורות כתוצאה מכל אחד מהגורמים המשתתפים, ובשורה התחתונה את אי הוודאות המשוקללת לפי שורש סכום ריבועי אי הוודאיות.

מטבלה 6.2 ניתן לראות כי אי הוודאות במדידת הטמפרטורה בערוצי המדידה המבודדים (כמו זה של הגשוש הקרויוכירורגי), מצויה בתחום $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ עבור מדידות טמפרטורה גבוהות מ- 100°C ובתחום $\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ עבור מדידות טמפרטורה נמוכות יותר. הערכים המספריים של אי הוודאות בהערכת הטמפרטורה של הגשוש הקרויוכירורגי עשויים לשמש חסם תחתון לדרישה משגיאת העקיבה של מערכת הבקרה.

כאשר באים לבחון את איכות הבקרה לפי אי הוודאות בהערכת טמפרטורת הגשוש, יש לזכור כי המערכת הניסויית נבנתה על מנת לבקר את קצב שינוי הטמפרטורה על פני חזית הקיפאון. יש לקחת בחשבון כי עם התרחקות חזיתות הקיפאון מהגשוש יורדת השפעת הפרעות ריגעיות בטמפרטורת הגשוש על קצב הקירור שעל פני חזיתות הקיפאון. כמו כן, יש לקחת בחשבון כי לשגיאה קבועה בערך הטמפרטורה הנמדד אין השפעה על קצב הקירור הנמדד.

טבלה 6.2: אי הוודאות במדידות הטמפרטורה במערכת הניסויית.

Table 6.2: Temperature measurements uncertainty in the experimental system.

ערוץ לא מבודד		ערוץ מבודד		תחום מדידה
T<-100°C	T<-100°C	T<-100°C	T>-100°C	
1.0°C	0.5°C	1.0°C	0.5°C	צמד תרמי נחושת-קונסטנטן
* 0.8°C	* 0.4°C	0.2°C	0.1°C	מגבר אות אנלוגי
0.2°C	0.1°C	0.2°C	0.1°C	מתמר A/D : PC-73
0.1°C	0.1°C	0.1°C	0.1°C	שימוש בפולינום אינטרפולציה
				ממעלה שמינית
* ±1.3°C	* ±0.7°C	±1.0°C	±0.5°C	אי הוודאות משוקלת

* הארכת חיישן הטמפרטורה עשויה להגדיל ערך זה.

יש לשים לב כי מגע חשמלי טוב של הצמד התרמי עם הארכת המגבר הבלתי מבודד עשויה להגדיל במידה ניכרת את אי הוודאות שבמדידות הטמפרטורה. ההתנגדות של ריקמה ביולוגית למעבר זרם דרכה היא גבוהה ביותר ולכן במדידות טמפרטורה של בעל החיים אין סכנה של הארכת חיישני הטמפרטורה. טמפרטורת הסביבה נמדדת באמצעות טרנזיסטור מיוחד המותקן על כרטיס ה- PC-73. אי הוודאות שבמדידת טמפרטורת הסביבה מוערכת ע"י יצרן הכרטיס בתחום של $\pm 1.0^{\circ}\text{C}$. אי הוודאות זה יגרום להסחת ערך כל הטמפרטורות הנמדדות בניסוי מסויים בערך קבוע.

6.10 ספק הכח החשמלי, נגד ההספק והביקורת על פעולת המערכת החשמלית.

החסם העליון להספק החימום הדרוש לצרכי בקרה רגילה יכול להיות מוערך ע"י מכפלת הספיקה המסית של החנקן דרך הגשוש בחום הכמוס הנבלע בתהליך הרתיחה. עבור ספיקה מסית אופיינית של 0.4 gr/s וחום כמוס של 200 kJ/kg ייתקבל הספק החימום הדרוש של 80 W. בכדי לאפשר חימום גשוש מהיר בסיום תהליך ההקפאה, לצורך הפרדת הגשוש מהריקמה (הגשוש נדבק לריקמה מיד עם תחילת תהליך הקיפאון), תוכנן ספק הכח להספק מירבי של 160 W. הספק החימום בגשוש תלוי למעשה בצורתו הגאומטרית, במימדיו ובספיקת החנקן דרכו. מעבודה ניסיונית נמצא כי הספק של כ-90 W מספק בהחלט לפעולת מערכת תקינה. הגשוש הקרויוכורוגי הוא מוצר ראשוני שעדיין לא עבר תהליך מיטוב, ניתן לצפות כי עבור גשושים משופרים יידרש הספק חימום נמוך יותר. מסיבות בטיחותיות דרוש לספק את ההספק החשמלי במתחים נמוכים ועל כן תוכנן ספק הכח במערכת לעבוד במתחים של 25 עד 50 וולט.

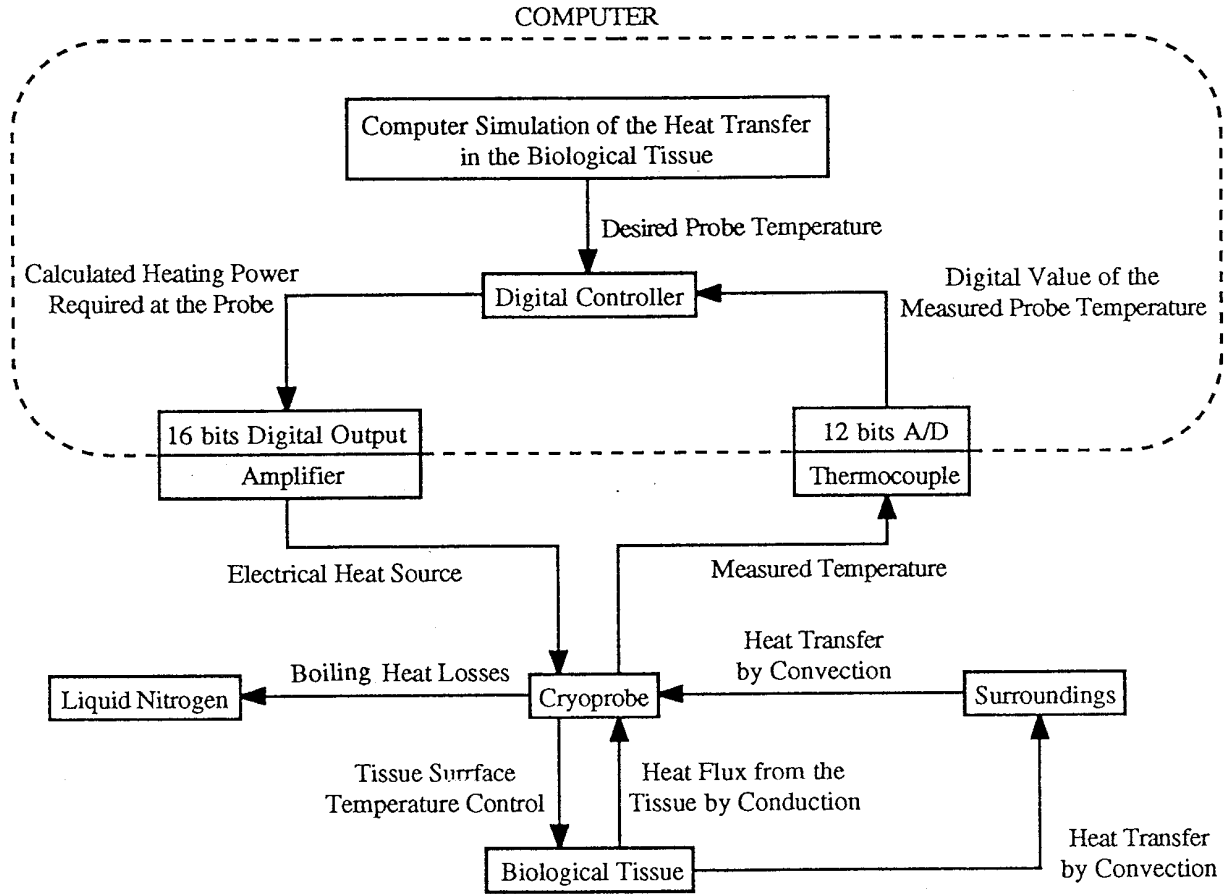
ספק הכח הממותג תוכנן ל-3 רמות הספק מירבי: 100 W, 75 W ו-160 W. ע"י האותות הדיגיטליים הנשלחים ע"י המחשב ניתן לשלוט על ההספק האפקטיבי המתקבל בגשוש (כפי שהוסבר בהרחבה בסעיף 6.7). בכדי להעלות את הרזולוציה של האותות הדיגיטליים נעשה שימוש בנגד הספק המחובר בטור לספק (ציור 6.1). ע"י הפחתת ההספק המירבי המסופק לגשוש בעזרת אמצעי חיצוני כמו נגד הספק, קטן הערך היחסי של כל אות מוצא דיגטלי הגורם למחזור המיתוג בספק הכח. על כן ידרשו מספר רב יותר של אותות דיגיטליים ליצירת ההספק האפקטיבי הדרוש ולכן תעלה גם הרזולוציה. כאמור, נגד ההספק תוכנן להספקים של עד 160 W, להתנגדות מירבית של $0 + 30 \text{ Ohm}$ ולהתאמה במדרגות של 1 Ohm . ההספק המוזבז מפונה מנגד ההספק במנגנון של הסעה מאולצת לסביבה (ציור 6.1).

בנוסף על היעוד העיקרי של הקטנת ההספק החשמלי האפקטיבי בגשוש, משמש נגד ההספק כעזר לביקורת על פעולת מעגל הכח במערכת הניסויית. מכיוון שמעגל הכח הוא מעגל טורי, הותקנו שני אמצעי עזר על נגד ההספק הפועלים רק כאשר המעגל סגור, או, רק כאשר מקבל הגשוש את ההספק החשמלי הנדרש. אמצעי ראשון הוא נורית ביקורת פשוטה (Led). אמצעי שני הוא רמקול (עם מערכת נגדים לתאום) המופעל כתוצאה מפעולת המיתוג לסרוגין של ספק הכח. לשימוש בצליל כאמצעי ביקורת חשיבות רבה מכיוון שכך מתפנה אצל המפעיל זמן נוסף למעקב ולצפיה בתהליך הקרויכירורגי בריקמה. יש לשים לב כי תדר פעולת הרמקול קבוע אך גוון הצליל משתנה ביחד עם השינוי היחסי של ההספק האפקטיבי.

אמצעי ביקורת נוסף במערכת הניסויית מתייחס לשליטת המחשב על ספק הכח. אמצעי ביקורת זה מבוסס על מספר ערוצי יציאה דיגיטליים של הכרטיס PC-14B אשר עליהם הותקנו נוריות מיניאטוריות (Leds). נוריות אלו מייצגות את ההספק האפקטיבי הנדרש מספק הכח הממותג. הנוריות נשלטות ע"י תוכנת הבקרה CCP וממותגות עם כל שינוי בערך ההספק האפקטיבי. יש לשים לב כי אמצעי ביקורת זה אינו מלמד על פעולת המערכת בפועל אלא רק על פעולת המחשב. לאמצעי ביקורת זה יש את היתרונות החשובים שבתצוגה אנלוגית (ולא סיפרתית). אמצעי ביקורת זה זעיר, פשוט ונח להתקנה בכל מקום בחדר הטיפולים (בעזרת פתיל רגיל). יש להזכיר כי אמצעי הביקורת האחרון הוא אמצעי הנוסף על התצוגה שעל מסך המחשב (הספק רגעי והספק יחסי, סעיף 6.8).

6.11 חיזוי ביצועי המערכת הניסויית - הדמייית מחשב

חקירה ראשונית של פעולת המערכת הניסויית לצורך בחירת קבועי חוק הבקרה המיטביים בוצעה באמצעות הדמייית מחשב. התוכנית להדמייית פעולת המערכת הניסויית נכתבה בשפת התיכנות Turbo Pascal 5.0 לפי הסכמה המוצגת בציור 6.9.



ציור 6.9: תאור סכמתי של תוכנית המחשב להדמיית הטיפול הקריוכימורוגי ע"י המערכת הניסויית.
 Fig. 6.9: Schematic description of the computer program for the simulation of the cryotreatment by the experimental system.

בהנחת קיבול חום מקובץ ניתן לכתוב את קצב שינוי האנרגיה בגוש בצורה:

$$\left[VC \frac{\partial T}{\partial t} \right]_{\text{probe}} = k_{\text{tissue}} A_{\text{cond}} \frac{\partial T}{\partial x} \Big|_{x=0} + UA_{\text{conv}} (T_{\infty} - T_{\text{probe}}) + Q_{N_2} + Q_{\text{cont}} \quad (6.3)$$

כאשר V הוא נפח הגוש. האיבר הראשון משמאל במשוואה (6.3) מייצג את קצב שינוי האנרגיה בגוש, האיבר השני מייצג את מעבר החום מהריקמה לגוש בהולכה, האיבר השלישי מייצג את מעבר החום מהסביבה לגוש בהסעה, האיבר הרביעי מייצג את בור החום כתוצאה מרתיחת החנקן בתוך הגוש, והאיבר החמישי מייצג את מקור החום החשמלי על פני הגוש. בור החום כתוצאה מרתיחת החנקן קשה לתאור מתימטי בגלל אי וודאות הקשורה במשטר זרימת החנקן בתוך הגוש בזמן התהליך. בעבודת הדוקטורט של Budman (1989) הוצע להתייחס לתהליך הרתיחה בגוש כבעל התנהגות פונקציונאלית הדומה לזו של רתיחה בפילם יציב. במקרה זה

ניתן לייצג את בור החום כתוצאה מרתיחת החנקן בצורה (Ruch and Holman 1974, Awonorin 1993):

$$Q_{N_2} = -F(T_{\text{probe}} - T_{N_2})^{0.6} \quad (6.4)$$

כאשר המקדם F תלוי במשטר זרימת החנקן בגוש ובספיקתו המסית. מעבודתו הניסיונית של Budman נמצא כי מקדם זה הוא בעל ערך של $0.8 \text{ W/}^\circ\text{C}^{0.6}$ בקירוב עבור ספיקת חנקן ממוצעת בגוש המערכת הניסויית. מקדם זה עשוי להגיע לערך מירבי של $3.5 \text{ W/}^\circ\text{C}^{0.6}$ במערכת הניסויית המשופרת החדשה. את מעבר החום בריקמה ניתן לחשב בעזרת הסכמה הנומרית המפורשת המוצגת בפרק 5. בכל צעד זמן של ההדמייה מחושב מעבר החום בריקמה תחת האילוץ של טמפרטורת הגוש על חלק משפת הריקמה והסעה לסביבה מיתר השפה. בסיומו של כל אינטרוול זמן מחושב שטף החום מהריקמה לגוש בהולכה. את התמרת טמפרטורת הגוש הנמדדת מאות אנלוגי לאות דיגיטלי, ע"י המתמר A/D בן ה-12 Bit, ניתן לדמות באופן הבא:

$$T_{\text{digital}} = \text{INT} \left(\frac{T_{\text{analog}} - T_{\text{min,TC}}}{T_{\text{max,TC}} - T_{\text{min,TC}}} \cdot 2^{12} \right) \cdot \frac{T_{\text{max,TC}} - T_{\text{min,TC}}}{2^{12}} + T_{\text{min,TC}} \quad (6.5)$$

כאשר INT הוא אופרטור המציין את החלק השלם של הפעולה החשבונית, וכאשר $T_{\text{min,TC}}$ ו- $T_{\text{max,TC}}$ מציינים את הערך הנמוך ביותר ואת הערך הגבוה ביותר הניתנים למדידה ע"י הצמד התרמי, בהתאמה. באופן דומה ניתן לדמות את הפעולה הדיגיטלית של המונים בני ה-16 Bit, היוצרים את אות הכניסה לספק הכח הממותג:

$$Q_{\text{cont}} = \text{INT} \left(\frac{Q_{\text{calculated}}}{Q_{\text{max}}} \cdot N^2 \right) \cdot \frac{Q_{\text{max}}}{N^2} \quad ; \quad N = 2^1 \dots 2^{16} \quad (6.6)$$

כאשר Q_{max} הוא ההספק המירבי, Q_{cont} הוא ההספק האפקטיבי בגוש, ו- $Q_{\text{calculated}}$ הוא ההספק הנדרש לפי חוק הבקרה. המספר N מייצג את המונה הראשון היוצר את משך המחזור הכולל של ספק הכח. המספר N עשוי להשתנות בין ערכי הקיצון 2^2 ו- 2^{16} לפי דרישת המפעיל בזמן תיחול המערכת. החזקה הריבועית של N במשוואה (6.6) מייצגת את פעולתם של שני המונים המכתיבים את הספק הגוש (ציור 6.6).

חישוב פונקציית אילוץ הטמפרטורה על הגוש מתבצע בעזרת הפתרון המשולב אשר הוצג בפרק 4. שגיאת הבקרה מחושבת כהפרש שבין ערך רצוי זה לבין הערך הנמדד שהוא טמפרטורת הגוש כפי שחושבה ממשוואה (6.3) לאחר שעבר התמרה לפי משוואה (6.5).

לצורך חקירת התנהגות מערכת הבקרה, בשימוש בקבועי בקרה שונים ובתנאי עבודה שונים, הוגדר מקדם הביצוע המנורמל NISE (Normalized Integral of Square Errors) לפי:

$$\text{NISE} \equiv \frac{1}{t} \int_0^t e^2 dt \quad (6.7)$$

בהגדרת מקדם ביצוע כזה ניתן משקל רב יותר לשגיאות בקרה גדולות ומשקל זהה לשגיאות חיוביות ושליליות. מקדם הביצוע מנורמל לפי הזמן ולכן ניתן לאפיין בעזרתו את התנהגות המערכת במצב מתמיד ע"י ערך מספרי יחיד.

חקר פרמטרים של מקדם הביצוע NISE בעזרת תוכנית ההדמייה, עבור ערכי תכונות תרמופיסיקאליות אופייניות לריקמה ביולוגית, בקיצבי קירור אופייניים לטיפוליים קריוכיורוגיים, ולפי תכונות ומימדי המערכת הניסויית, הראה כי:

1 הנקודה הקריטית הראשונה במהלך הניסוי היא ברגע ההתחלה. לשגיאת טמפרטורת הגשוש ברגע ההתחלה חשיבות הנדסית מועטה מכיוון שברגע זה לא קיימות חזיתות קיפאון כלל. יתר על כן, שגיאת הבקרה מגיעה למצב מתמיד לפני היווצרות חזית הקיפאון הראשונה.

2. הנקודה הקריטית השנייה במהלך הניסוי היא בתחילת תהליך הקיפאון. ברגע זה משתנה בפתאומיות שיפוע פונקציית האילוץ המלווה בשגיאת בקרה גדולה יחסית. בנקודה זו גדלה שגיאת הבקרה עד כדי פי 4 מערכה במצב המתמיד, אשר התרחש לפני היווצרות חזית הקיפאון הראשונה. לנקודה קריטית זו חשיבות יישומית מועטה בשל תופעת קירור היתר המתרחשת בטמפרטורה זו אך אינה יכולה להכלל בהדמיית המחשב. לכן, ברגע היווצרות חזית הקיפאון אין התאמה בין המודל המתמטי עליו מבוססת ההדמייה לבין התהליך הפיסיקאלי. ניתן לצפות כי תופעת קירור היתר תגרום לשגיאת בקרה גדולה ברגע היווצרות חזיתות הקיפאון. התייחסות נוספת לתופעת קירור היתר ולערכים מיספריים של שגיאת הבקרה בנקודה זו תוצג בפרק 7, בסעיף העוסק בחקירה ניסויית של אופייני מערכת הבקרה, ובפרק 8 ביחד עם הצגת תוצאות ניסיוניות "in vivo". בחירת קבועי בקרה מיטביים תקצר את פרק הזמן עד להגעת שגיאת הבקרה למצב מתמיד, לאחר התרחשות התופעה של קירור יתר.

3. שגיאת הבקרה מגיעה למצב מתמיד מיד לאחר תחילת תהליך הקפאון, ונשמרת במצב זה עד לתחום הטמפרטורות $-120^{\circ}\text{C} \div -135^{\circ}\text{C}$. לאחר מעבר תחום טמפרטורות זה עולה שגיאת הבקרה בצורה מונוטונית ובצורה מתונה ביותר.

4. המערכת יציבה בתחום רחב מאוד של הגברים K כאשר קבוע האינטגרציה I נבחר כך שמשך ההתייצבות כתוצאה מהפרעות פתאומיות יהיה קטן ככל האפשר. עבור פעולת מערכת מיטבית, סביב כל הנקודות הקריטיות, נמצא כי המקדמים המועדפים מצויים בתחומים: $K=6+10 \text{ W}^{\circ}\text{C}$ ו- $I=3+6 \text{ W}^{\circ}\text{C-s}$.

מבחינה ניסויית של אופייני המערכת הניסויית, אשר תוצג בפרק הבא, נמצא כי קבועי הבקרה המיטביים הם $K=6 \text{ W}^{\circ}\text{C}$ ו- $I=3 \text{ W}^{\circ}\text{C-s}$. ערכים ממוצעים אלו שימשו לביצוע מרבית הניסויים. מכיוון שבתחומי טמפרטורת גשוש שונים עשויים להשתנות קבועי הבקרה המיטביים, הוספה לתוכנית הבקרה CCP האפשרות של שינוי קבועי

הבקרה באופן הדרגתי בזמן פעולת המערכת, דרך לוח המקשים של המחשב.

6.12 סיכום ומסקנות

בפרק זה הוצגה המערכת הניסויית על חלקיה השונים: הגשוש הקריוכיורוגי ומערכת אספקת החנקן, המחשב, יחידת מדידות הטמפרטורה, ספק הכח הממותג, נגד ההספק והביקורת על פעולת המערכת החשמלית. בתחילה הוצגו המערכות השונות אשר היוו את הבסיס למערכת החדשה ולאחר מכן הוצג המבנה הטכני של המערכת.

בתאור המערכת הניסויית הושם הדגש על בקרת המערכת: חוג הבקרה, חוק הבקרה, יישום חוק הבקרה, ותוכנת הבקרה CCP. מסקירה של הפתרונות המתמטיים המוצעים במסגרת מחקר זו נמצא כי פונקציית האילוץ המיטבית עבור מערכת הבקרה היא זו המחושבת בעזרת הפתרון המשולב. את המסקנה האחרונה ניתן לאמץ כל עוד אין הבדלים משמעותיים בתכונות התרמופיסיקאליות בריקמה (כמו שכבות עור, שומן וכדו''). עבור המקרים בהם יש שינוי משמעותי בתכונות התרמופיסיקאליות בין אזורים שונים בריקמה לא קיים פתרון אנליטי לבעיית סטפן ההפוכה. יחד עם זאת, ניתן להשתמש בחסם מחמיר עוד יותר של קביעת קצב הקירור של הגשוש לפי קצב הקירור המירבי המותר על פני חזית הקיפאון. זאת מכיוון שנקודת המצע של הריקמה עם הגשוש היא זו המתקררת בקצב המהיר ביותר בכל התווך.

לצורך חיזוי ביצועי המערכת הניסויית נכתבה תוכנת הדמייה לפעולתה. תוכנת ההדמייה מבוססת על הדמיית מעבר החום בריקמה בבעיה דו-מימדית, אקסיסימטרית, עם הפסדי חום לסביבה בהסעה. בהדמיית המחשב נלקחים בחשבון כל רכיבי המערכת הניסויית. מהדמיית המחשב נמצאו נקודות הבקרה הקריטיות ונמצא כי

קבועי הבקרה הממוצעים המועדפים מצויים בתחומים: $K=6+10 \text{ W/}^\circ\text{C}$ ו- $I=3+6 \text{ W/}^\circ\text{C-s}$.

פרק 7: הדמיית התהליך הקריוכיורוגי: ניסויים ברקמות אורגניות (תפוי"א).

7.1 שלבי העבודה הניסויית

- את העבודה הניסויית שבמסגרת המחקר הנוכחי ניתן לחלק לשני שלבים עיקריים:
- א. הדמיית התהליך הקריוכיורוגי: עבודה ניסויית על רקמות אורגניות (תפוי"א) כתחליף לרקמות ביולוגיות חיות. שלב זה שימש כשלב מכין לקראת ביצוע ניסויים "in vivo". בשלב זה נבחנו באופן ניסויי:
1. אופייני המערכת הניסויית ובמיוחד איכות מערכת הבקרה.
 2. הפתרון הנומרי לבעיית מעבר החום תוך כדי תהליך הקיפאון.
- ב. קריוכיורוגיה ניסויית "in vivo": ניסויי גישוש ברקמות ביולוגיות חיות. שלב זה התמקד בבחינת הנזק הנגרם לריקמה הביולוגית החיה בעקבות הטפול הקריוכיורוגי. בשלב זה פותחו:
1. טכניקת השימוש במכשיר הקריוכיורוגי החדש.
 2. טכניקה למדידות טמפרטורה בתוך הריקמה הביולוגית החיה.
 3. טכניקת בחינת תוצאות הטיפול בריקמה (בחינה היסטולוגית).
- הפרק הנוכחי עוסק בשלב א' של העבודה הקריוכיורוגית הניסויית. שלב ב' של העבודה הניסויית יוצג בפרק הבא, פרק 8.

7.2 אופייני המערכת הניסויית

- לדימוי הריקמה הביולוגית החיה נבחרה ריקמה אורגנית של תפוח אדמה. לתפוח האדמה תכונות תרמופיסיקאליות דומות לריקמה הביולוגית, כפי שניתן לראות בטבלה 7.1 ובהרחבה בנספח 1. כאשר באים להשוות את ערכי התכונות התרמופיסיקאליות הללו יש לשים לב כי תפוח האדמה הינו תוך הומוגני בקירוב מבחינה תרמית בעוד שלרוב הרקמות הביולוגיות כיווניות בהולכת החום. כמו כן, יש להדגיש כי לא ניתן ליצג את האפקטים התרמיים של ספיקת הדם וייצור החום המטבולי בריקמה בזמן ביצוע הניסוי בתפוח האדמה.
- אופייני המערכת הניסויית נבחנו ע"י 24 ניסויי הקפאה מבוקרים בתפוחי אדמה ששימשו כהדמיה לטיפולים קריוכיורוגיים בריקמה הביולוגית. ניסויים אלו נערכו בתנאי עבודה שונים כפי שיורחב בהמשך, בסעיפים 7.3 ו-7.4. מהבחינה הניסיונית נמצאו אופייני המערכת הניסויית הבאים:
- א. טמפרטורת הגשוש המינימלית אליה ניתן להגיע בזמן הטיפול הקריוכיורוגי היא -195°C .
 - ב. קצב הקירור המירבי של הגשוש יורד עם ירידת הטמפרטורה שלו. קצב קירור גשוש מירבי במגע עם הריקמה הינו כ- $50 + 35^{\circ}\text{C}/\text{min}$, עד אשר טמפרטורת הגשוש יורדת לכדי -165°C . מתחת לסף זה דועך קצב

- הקירור המירבי ומגיע לכדי $4^{\circ}\text{C}/\text{min}$ כאשר טמפרטורת הגשוש מגיעה ל- 190°C . קצב מירבי לקירור גשוש כאשר הוא חשוף לאוויר בלבד ואינו במגע עם הריקמה הינו כ- $500^{\circ}\text{C}/\text{min}$.
- ג. קצב החימום המירבי של הגשוש ע"י גוף החימום מטפרטורה התחלתית של 165°C - ועד לטמפרטורת הסביבה, כאשר ספיקת החנקן מירבית, וכאשר הספק החימום האפקטיבי הניתן ע"י ספק הכח הממוגן שווה ל- 90 W , הינו כ- $300^{\circ}\text{C}/\text{min}$. באופן ניסויי נמצא כי הספק אפקטיבי מירבי של 90 W מתאים לטיפולים באמצעות הגשוש הקריוכיורוגי הקיים.
- ד. קירור ראשוני של צנרת החנקן, לפני תחילת ביצוע ניסויים, אורך כ-30 דקות. הקירור הראשוני של הצנרת מקטין את הפסדי החום לאורכה ובכך מעלה את קצב הקירור המירבי האפשרי בגשוש. מיכל החנקן (Dewar) הוא בעל תכולה של 8 ליטרים ומאפשר משך טיפולים רציף מירבי של כ-3 שעות (כולל משך הקירור הראשוני). טיפול קריוכיורוגי אופייני אורך כ-10 עד 25 דקות. בין טיפול אחד למשנהו ניתן להאט את זרימת החנקן לצורך שמירת טמפרטורת צנרת החנקן בלבד ובכך לקבל משך עבודה ארוך יותר של המערכת. מילוי מחדש של מיכל החנקן והכנה חוזרת של המערכת לפעולה אורכת כ-20 דקות.
- ה. קבועי הבקרה המיטביים למשך כל מהלך הניסוי: $K=6\text{ W}/^{\circ}\text{C}$ ו- $I=3\text{ W/s-}^{\circ}\text{C}$. לאחר היווצרות תחום קפוא בריקמה בצמוד לגשוש, עבור טיפולים בקיצבי קירור גבוהים, נמצא שכדאי להגדיל את ערך קבועי הבקרה לכדי: $K=9\text{ W}/^{\circ}\text{C}$ ו- $I=9\text{ W/s-}^{\circ}\text{C}$.

טבלה 7.1: השוואת תכונות תרמופיסיקאליות של תפוח אדמה (Bonacina et al. 1974) ושל ריקמה ביולוגית בריאה (Chato 1969).

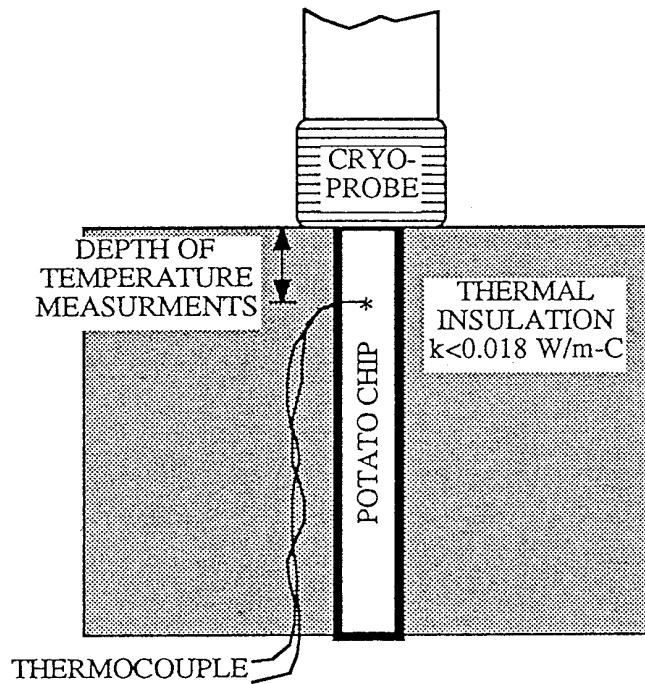
Table 7.1: Comparison of thermophysical properties of a potato (Bonacina et al. 1974) and a healthy biological tissue (Chato 1969).

בריאה ביולוגית בריאה healthy biological tissue	תפוח אדמה potato	סימון	התכונה
-1°C	-1°C	$T_{m\ell}$	גבול עליון לתחום שינוי הפאזה
-3°C	-3°C	T_{m1}	טמפרטורת שיא שינוי הפאזה
-8°C	-8°C	T_{mf}	גבול תחתון לתחום שינוי הפאזה
$0.48\text{ W/m-}^{\circ}\text{C}$	$0.45\text{ W/m-}^{\circ}\text{C}$	k_{ℓ}	מוליכות תרמית בתחום הבלתי קפוא
$1.68\text{ W/m-}^{\circ}\text{C}$	$2.0\text{ W/m-}^{\circ}\text{C}$	k_f	מוליכות תרמית בתחום הקפוא
$3.16\text{ MJ/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	$3.52\text{ MJ/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	C_{ℓ}	חום סגולי בתחום הבלתי קפוא
$1.80\text{ MJ/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	$1.84\text{ MJ/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	C_f	חום סגולי בתחום הקפוא
233.4 MJ/m^3	268 MJ/m^3	L	חום היתוך
$2.5\text{ kW/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	---	$\dot{w}_b C_b$	מקור החום הסגולי של הדם

- ג. לפני תחילת תהליך ההקפאה מצויה שגיאת הבקרה, או ההפרש בין הטמפרטורה הרצויה לנמדדת בגשוש, בתחום $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$. לאחר היווצרות חזיתות הקיפאון גדלה שגיאת הבקרה לתחום של $\pm 0.6^{\circ}\text{C}$. יש לשים לב כי הערכים שהוצגו כאן מתארים את שגיאת הבקרה כפי שהיא נמדדה ע"י המחשב ואינם מתייחסים במפורש לאי הוודאות שבמידת טמפרטורת הגשוש. יחד עם זאת, מהשוואת הערכים שהוצגו כאן עם אלו המוצגים בטבלה 6.1, ניתן לראות כי שגיאת הבקרה היא מאותו סדר הגודל של אי הוודאות שבמידת הטמפרטורות במערכת.
- ז. תגובת יתר (Overshoot) של $+1.5^{\circ}\text{C}$ המלווה בתגובת חסר (Undershoot) של -1.0°C נצפתה כאשר טמפרטורת הגשוש חצתה את הגבול התחתון של תחום טמפרטורות שינוי הפאזה. תגובה יוצאת דופן זו נובעת מהתופעה הפיסיקאלית של קירור יתר הקודם לגיבוש הקרח, עם היווצרות חזית הקיפאון. משך התייצבות שגיאת הבקרה לאחר תופעה זו הוא עד 20 s.

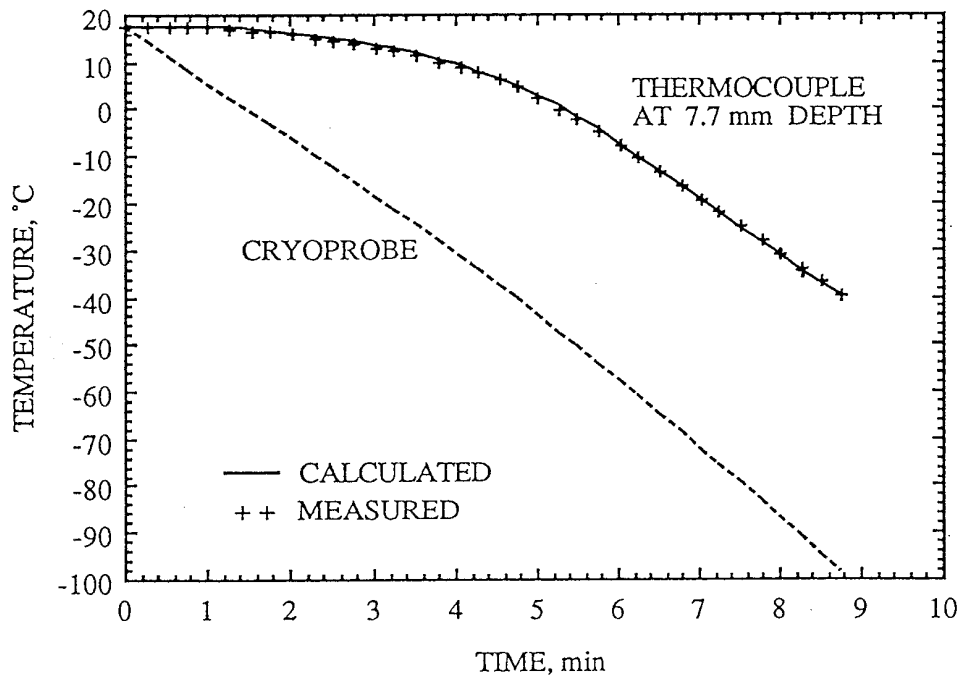
7.3 ניסויי הקפאה חד-מימדית

- אימות הפתרון הנומרי של בעיית מעבר החום בריקמה בוצע ע"י השוואתו עם תוצאות ניסוייות של תהליך הקפאה חד-מימדי. ציור 7.1 מציג באופן סכימטי את התאמת המערכת הניסויית והריקמה האורגנית המטופלת כך שיתקבל מעבר חד-מימדי בקירוב הנדסי. הפתרון הנומרי של בעיית מעבר החום החד-מימדית בוצע בעזרת הסכמה הנומרית המפורשת המוצגת בפרק 5, לפי הפרמטרים הבאים:
- חלוקת המרחב, בכיוון מעבר החום, לאינטרוולי מרחק של 0.125 mm.
 - תכונות תרמופיסיקליות של תפוח אדמה כפי שהן מופיעות בטבלה 7.1.
 - מוליכות תרמית בעלת ערך קבוע בתחום הקפוא, ערך קבוע אחר בתחום הבלתי קפוא, והתלויה לינארית בטמפרטורה בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה.
 - חום סגולי ניפחי בעל ערך קבוע בתחום הקפוא, ערך קבוע אחר בתחום הבלתי קפוא, והתלוי לינארית בטמפרטורה בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה לפי שני שיפועים שונים מעל ומתחת לטמפרטורת שיא שינוי הפאזה. חום סגולי זה הוא אפקטיבי והוא כולל בתוכו את אפקט החום הכמוס.
 - אילוץ תנאי השפה של הפתרון הנומרי נלקח כטמפרטורת הגשוש אשר נמדדה במהלך הניסוי.
- סה"כ בוצעו 15 ניסויים של הולכת חום חד-מימדית בקיצבי קירור שונים ולעומקי חדירה שונים, כמתואר בציור 7.1. בציורים 7.2 עד 7.4 מוצגות תוצאות אופייניות מניסוי בקצב קירור של 12.5 מעלות לדקה על פני חזית הקיפאון. ציור 7.2 מציג את טמפרטורות הגשוש, טמפרטורות חיישן טמפרטורה במרחק 7.7 mm מהגשוש, וטמפרטורות מחושבות בנקודת המדידה לפי הפתרון הנומרי.



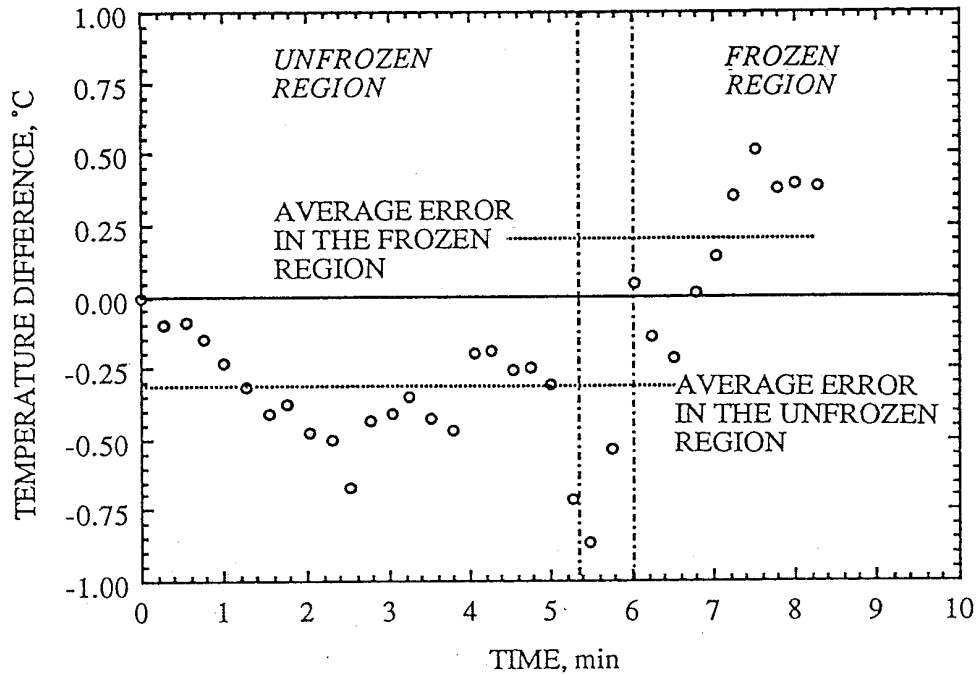
ציור 7.1: תאור סכימטי של המערכת הניסויית והריקמה האורגנית המטופלת אשר שימשו לניסוי מעבר חום חד-מימדי.

Fig. 7.1: Schematic description of the experimental system and the cryotreated organic tissue that were used in the one-dimensional heat transfer experiments.



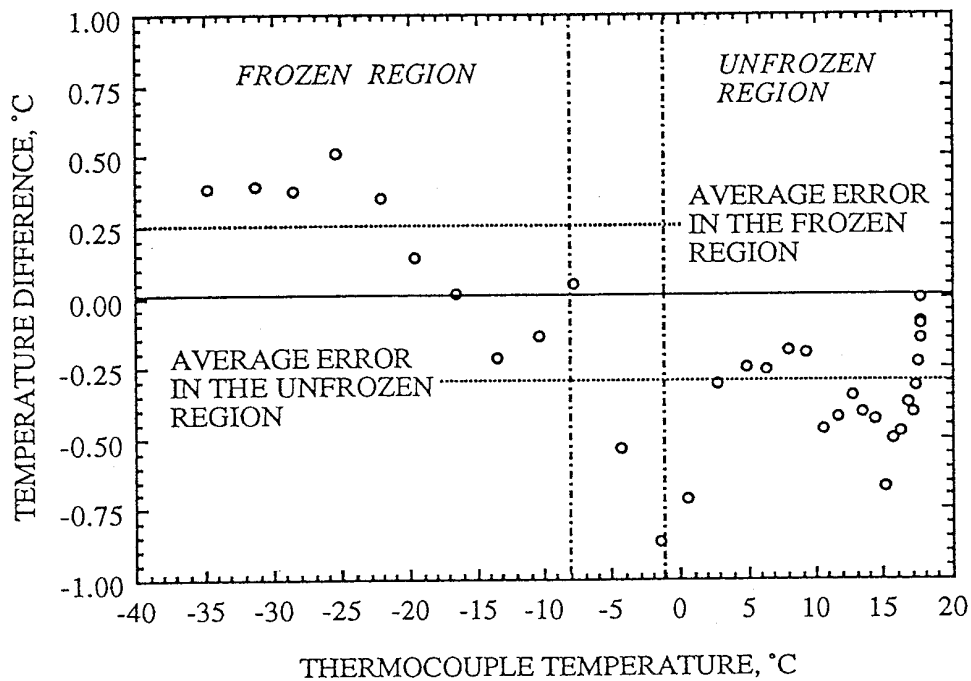
ציור 7.2: השוואת הטמפרטורות המחושבות באמצעות הפתרון הנומרי עם תוצאות מדודות בעומק 7.7 mm, מניסוי בקצב קירור של $12.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ על פני חזית הקיפאון.

Fig. 7.2: Comparison of temperatures calculated by the numerical solution and measured data at 7.7 mm depth, from an experiment of $12.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ cooling rate at the freezing front.



ציור 7.3: הפרש הטמפרטורות בין הנתונים המדודים לערכים המחושבים בעומק 7.7 mm, בתלות בזמן, מניסוי בקצב קירור של $12.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ על פני חזית הקיפאון.

Fig. 7.3: Temperature difference between measured data and calculated values at 7.7 mm depth, vs. time, from an experiment of $12.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ cooling rate at the freezing front.



ציור 7.4: הפרש הטמפרטורות בין הנתונים המדודים לערכים המחושבים בעומק 7.7 mm, בתלות בטמפרטורת נקודת המדידה, מניסוי בקצב קירור של $12.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ על פני חזית הקיפאון.

Fig. 7.4: Temperature difference between measured data and calculated values at 7.7 mm depth, vs. measuring point temperatures, from an experiment of $12.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ cooling rate at the freezing front.

מצויר 7.2 ניתן לראות כי שינוי טמפרטורת הגשוש עם הזמן לינארי בקירוב עבור קצב קירור קבוע על פני חזית הקיפאון. עוד ניתן לראות כי הפתרון הנומרי מתאר בקירוב טוב את שינוי הטמפרטורה בנקודה המסויימת עם הזמן.

ציורים 7.3 ו-7.4 מציגים את הפרשי הטמפרטורות בין הפתרון הנומרי לתוצאות הניסוייות, בתלות בזמן ובתלות בטמפרטורת נקודת המדידה, בהתאמה. מציורים אלו ניתן לראות כי הפרש הטמפרטורות מצוי בדרך כלל בתחום $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, שהוא מאותו סדר הגודל של אי הוודאות במדידות הטמפרטורה במערכת הניסויית. תחום שגיאה של $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ שווה למעשה לכ- $\pm 0.8\%$ מכל תחום המדידה בנקודה הנדונה. ניתן לראות כי ההבדלים המירביים, של עד 0.8°C , מתגלים בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה. עוד ניתן לראות כי בתחום הבלתי קפוא קיים הפרש ממוצע של -0.3°C בעוד שבתחום הקפוא קיים הפרש ממוצע של $+0.3^{\circ}\text{C}$.

כאשר באים להשוות בין הפתרון הנומרי לתוצאות הניסוייות יש לקחת בחשבון את הגורמים הבאים:

א. קיימת אי וודאות במדידת הטמפרטורות בתחום של $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. אי וודאות זו היא תכונה של המערכת הניסויית ואינה קשורה בניסוי החד-מימדי המסויים שבוצע.

ב. לצורך הדמיית המחשב של תהליך מעבר החום בריקמה נלקחה טמפרטורת הגשוש כמדוייקת. למעשה קיימת אי וודאות לגבי טמפרטורת הגשוש כמו זו שלגבי נקודת המדידה בתוך הריקמה. לכן, שגיאות אקראיות בטמפרטורת הגשוש הנמדדת עשויות לגרום לשינויים מתאימים בשדה הטמפרטורה המחושב. יחד עם זאת, בהנחה ששגיאות המדידה מפולגות באופן סימטרי סביב האפס, תתקזז תרומתן המצטברת לשדה הטמפרטורה.

ג. התכונות התרמופיסיקאליות בטבלה 7.1 נתונות ברמת וודאות של $\pm 10\%$. אי הוודאות הרבה ביותר קשורה בערכי המוליכות התרמית. הקירוב הלינארי של תלות המוליכות התרמית בטמפרטורה, בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה, הוא קירוב הנדסי בלבד.

ד. תפוח האדמה הינו תוך הומוגני בקירוב בלבד.

ה. בקיצבי קירור גבוהים תלוי רוחב תחום טמפרטורות שינוי הפאזה, בין היתר, גם בקצב הקירור בזמן מעבר הפאזה.

ו. אי הוודאות במדידת הטמפרטורה מושפעת מאי הוודאות במיקום חיישן הטמפרטורה. שגיאה סבירה של

$\pm 0.1 \text{ mm}$ במיקום חיישן הטמפרטורה עשויה לתרום אי וודאות של $\pm 0.7^{\circ}\text{C}$ בערך הטמפרטורה הנמדד.

בהסתמך על ששת הגורמים הללו, ניתן לראות כי התקבלה התאמה טובה לצורך חישובים הנדסיים בין התוצאות המחושבות לתוצאות המדודות. יתר על כן, מכיוון שההפרשים בין התוצאות המחושבות לתוצאות המדודות נעים סביב האפס, ניתן לצפות לדיוק גבוה בהערכת מיקום חזית הקיפאון.

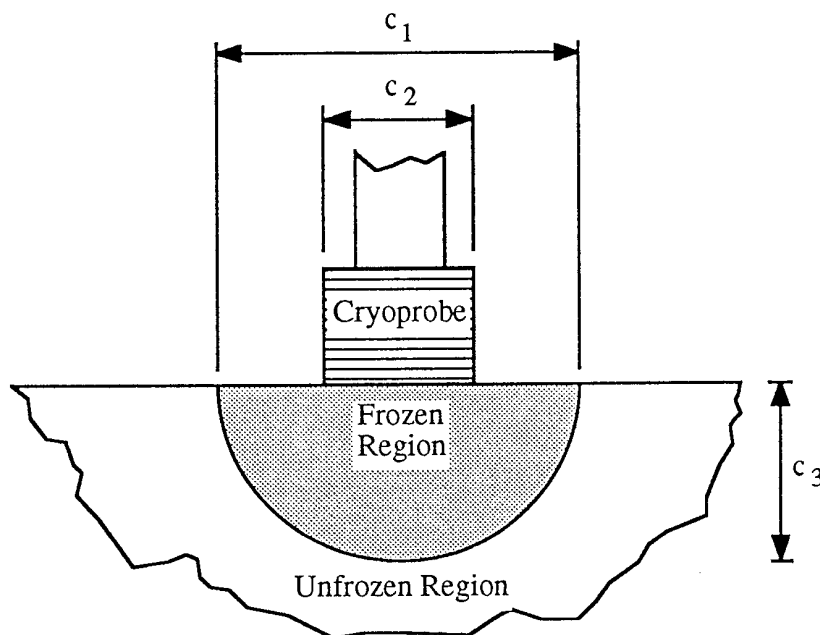
7.4 ניסויי הקפאה דו-מימדית

בחינה איכותית של הטיפול הקריוכימורגי הרב מימדי בוצעה ע"י הפעלת המערכת הניסויית על חצי תפוח אדמה כמתואר בציור 7.5. נערכו מספר ניסויים כאלו אשר בסופם נמדדו מימדי התחום שעבר הקפאה. מדידות אלו בוצעו מתוך צילומים מוגדלים (שקופיות) של האזור שעבר את תהליך ההקפאה, כפי שניתן לראות בציורים 7.6 עד 7.9. מדידות אלו בוצעו באופן עקיף מתוך שיקופיות מכיוון שתפוח האדמה הינו תוך לא קשיח ובמיוחד באזור שעבר את תהליך ההקפאה.

מביצוע 6 ניסויים כמו זה המתואר בציור 7.5, בקצבי קירור בתחום של $15 + 6$ °C/min, ולעומקי חדירה שונים של חזיתות הקיפאון בתחום של $22 + 7$ mm, נמצא כי קיים קשר קבוע בקירוב בין הקוטר המירבי של התחום הקפוא, c_1 , קוטר הגוש, c_2 , ועומק החדירה, c_3 :

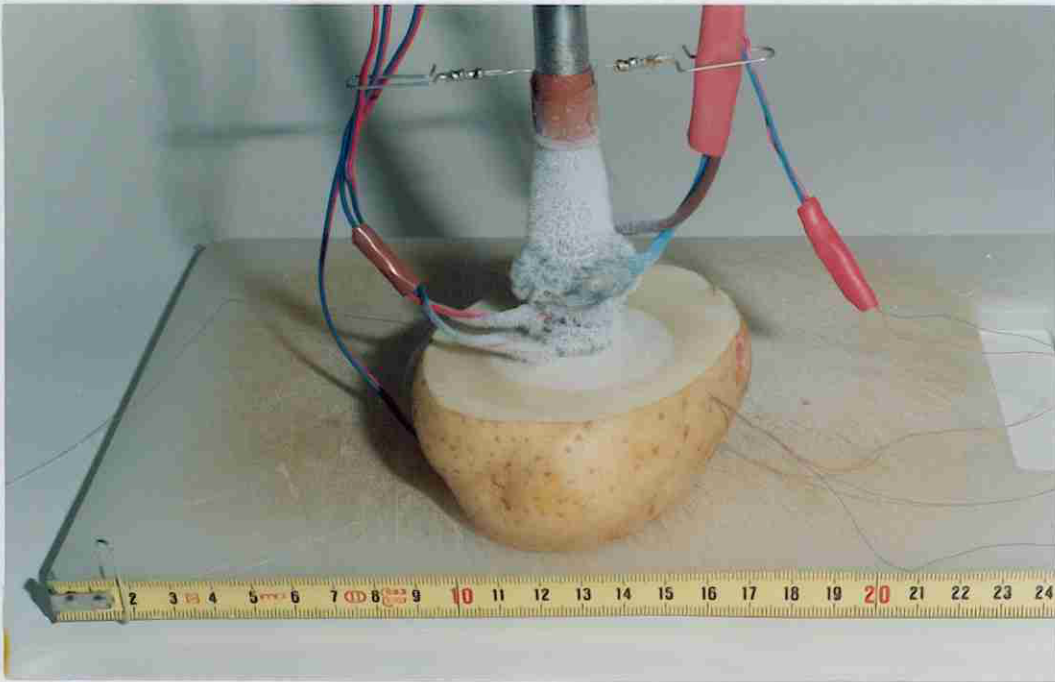
$$\sigma = \frac{c_1 - c_2}{2c_3} = 0.831 \pm 0.036 \quad (7.1)$$

כלומר, ההפרש בין רדיוס התחום הקפוא לרדיוס הגוש שווה בקירוב ל-83% מעומק התחום הקפוא. אי הוודאות בחישוב ערכו של יחס זה היא כ- $\pm 3.6\%$. רמת וודאות גבוהה זו מלמדת כי משתנה הדמיות σ הוא אכן משתנה דמיות אופייני לתהליך ההקפאה במערכת הניסויית, בניסויים בתוך הומוגני בקירוב, ובקיצבי קירור ועומקי חדירה האופייניים לטיפולים קריוכימורגיים.



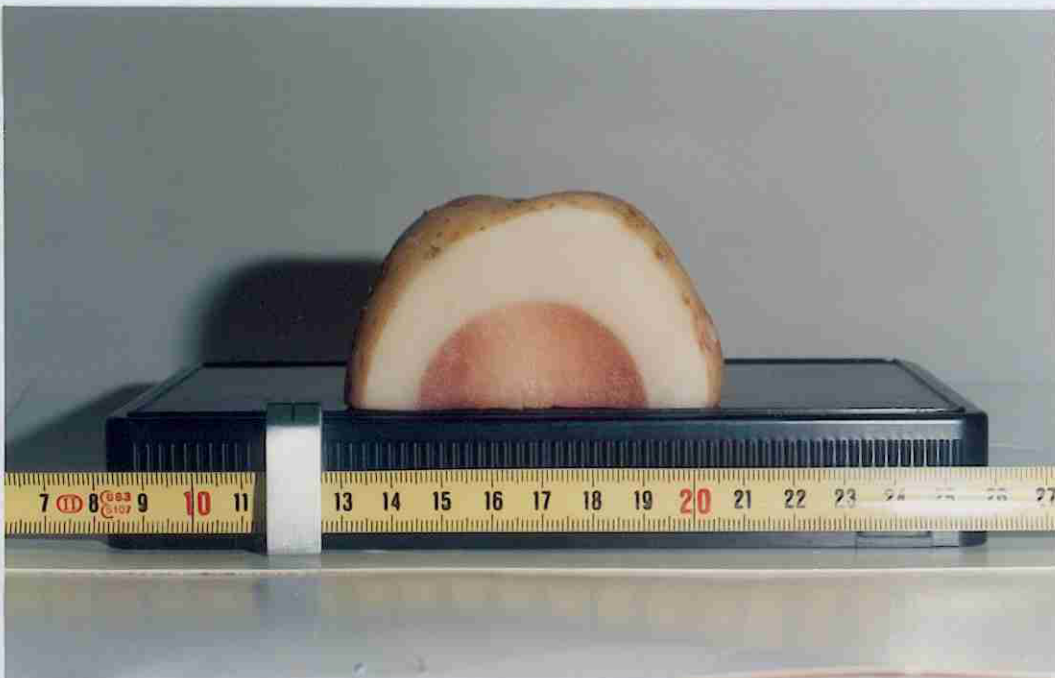
ציור 7.5: תאור סכימטי של הטיפול הקריוכימורגי הדו-מימדי בריקמה האורגנית (תפוח"א).

Fig. 7.5: Schematic description of the two-dimensional cryotreatment in the organic tissue (potato).



ציור 7.6: הדמיית טיפול קריוכיורוגי על תפוח"א. שים לב לחיישן הטמפרטורה המינאטורי אשר הוחדר לתפוח"א מהצד.

Fig. 7.6: Cryotreatment simulation on a potato. Note the miniature thermocouple which was inserted into the potato through its side.



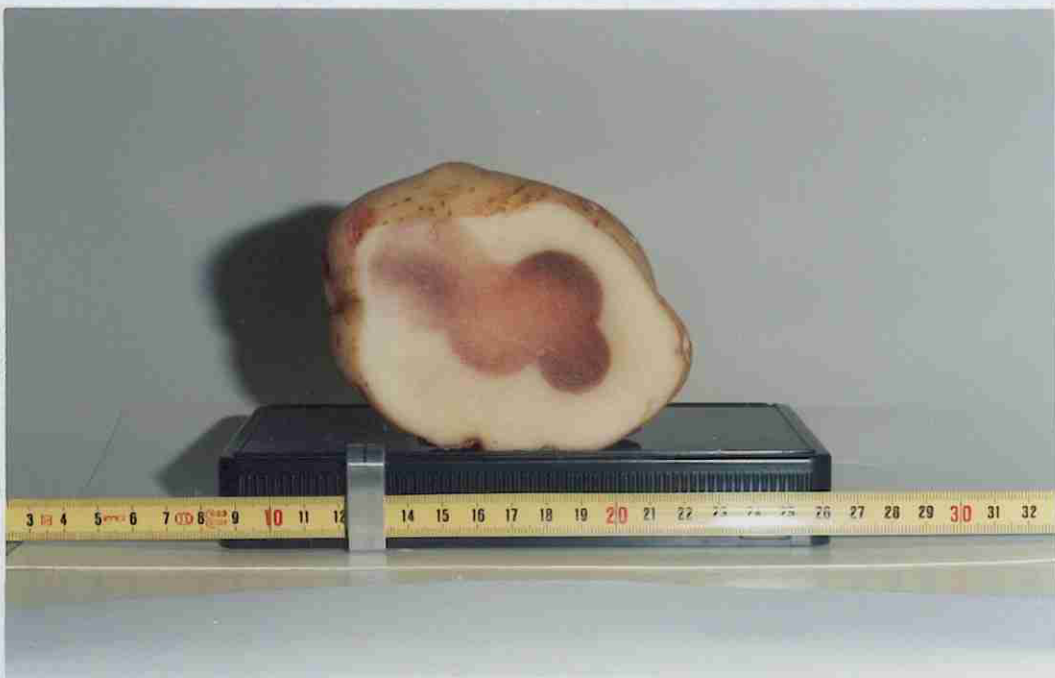
ציור 7.7: מבט על פני השטח המטופלים, מהטיפול המתואר בציור 7.6. התפוח"א שינה את ציבעו לחום בכל האזור שעבר הקפאה, כרבע שעה לאחר ההפשרה. קוטר התחום הקפוא הוא כ-47 mm.

Fig. 7.7: A view on the cryotreated surface, from the cryotreatment in Fig. 7.6. The potato changed its color to brown in the cryotreated region, about 15 minutes after thawing. The frozen diameter is about 47 mm.



ציור 7.8: חתך של תפויא בניצב לפני השטח המתוארים בציור 7.6. למישור חזית הקיפאון צורה חצי כדורית בקירוב.

Fig. 7.8: Cross section in perpendicular to the surface in Fig. 7.6. The interface plain is almost semi-spherical.



ציור 7.9: המחשה של טיפול בצורה לא רגילה, באמצעות מספר מחזורי הקפאה עוקבים.

Fig. 7.9: Illustration of non-regular cryotreatment, using several successive freezing cycles.

ציור 7.9 ממחיש טיפול בגידול בעל צורה לא רגילה (לא כדורית) ע"י ביצוע מספר מחזורי הקפאה עוקבים, כאשר הגשוש מוסח בין המחזורים. ביצוע יעיל יותר של טיפול מסוג זה עשוי להתאפשר באמצעות מכשיר קריוכיורוגי מרובה גששים. הקפאה מבוקרת באמצעות מכשיר מרובה גששים היא תהליך מסובך יותר הדורש דיון מתמטי נפרד.

7.5 סיכום ומסקנות

בפרק הנוכחי הוצגה בחינת המערכת הניסויית ע"י ניסויים בתפוחי אדמה כהדמייה לרקמות ביולוגיות. מבחינת אופייני המערכת נמצא כי קצב הקירור המירבי של הגשוש הוא $50^{\circ}\text{C}/\text{min}$ עבור טמפרטורות גשוש הגבוהות מ- 165°C , קבועי הבקרה המיטביים הם $K=6\text{ W}^{\circ}\text{C}$ ו- $I=3\text{ W/s}^{\circ}\text{C}$, ושגיאת הבקרה האופיינית היא מאותו סדר גודל של אי הוודאות במדידת הטמפרטורות במערכת הניסויית.

לצורך אימות הפתרון הנומרי המתאר את מעבר החום בריקמה, והמתואר בהרחבה בפרק 5, נערכה השוואה בין תוצאות ניסיוניות ופתרון מחשב של תהליכי מעבר חום חד-מימדיים. מבחינה זו נמצאה התאמה טובה לצורך חישובים הנדסיים בין פתרון המחשב לתוצאות הניסיוניות. ההפרש בין התוצאות המחושבות לנתונים המדודים מצוי בדרך כלל בתחום אי הוודאות שבמדידת הטמפרטורות במערכת הניסויית. חוסר ההתאמה הגדול ביותר נמצא בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה, תחום בו קיימת אי וודאות רבה לגבי התכונות התרמופיסיקאליות. השימוש בפתרון הנומרי מאפשר הערכה מהימנה של מיקום חזית הקיפאון, שהוא הנתון החשוב ביותר עבור הכירורג במהלך הטיפול הקריוכיורוגי.

מבחינת תהליך מעבר החום הדו-מימדי והאקסיסימטרי בתפוחי אדמה נמצא כי קיים קשר דמיות בין הפרש הרדיוסים של התחום הקפוא ושל הגשוש, לבין עומק חדירת חזית הקפאון המירבי. ברקמות ביולוגיות בעלות ספיקת דם נמוכה ניתן לצפות לקשר דמיות דומה. עבור תפוחי האדמה נימצא כי ההפרש בין הרדיוסים שווה לכ- 83% מעומק החדירה.

פרק 8: קריוכירורגיה ניסויית "in vivo": ניסויים בארנבות.

8.1 מטרת פרק הניסויים "in vivo"

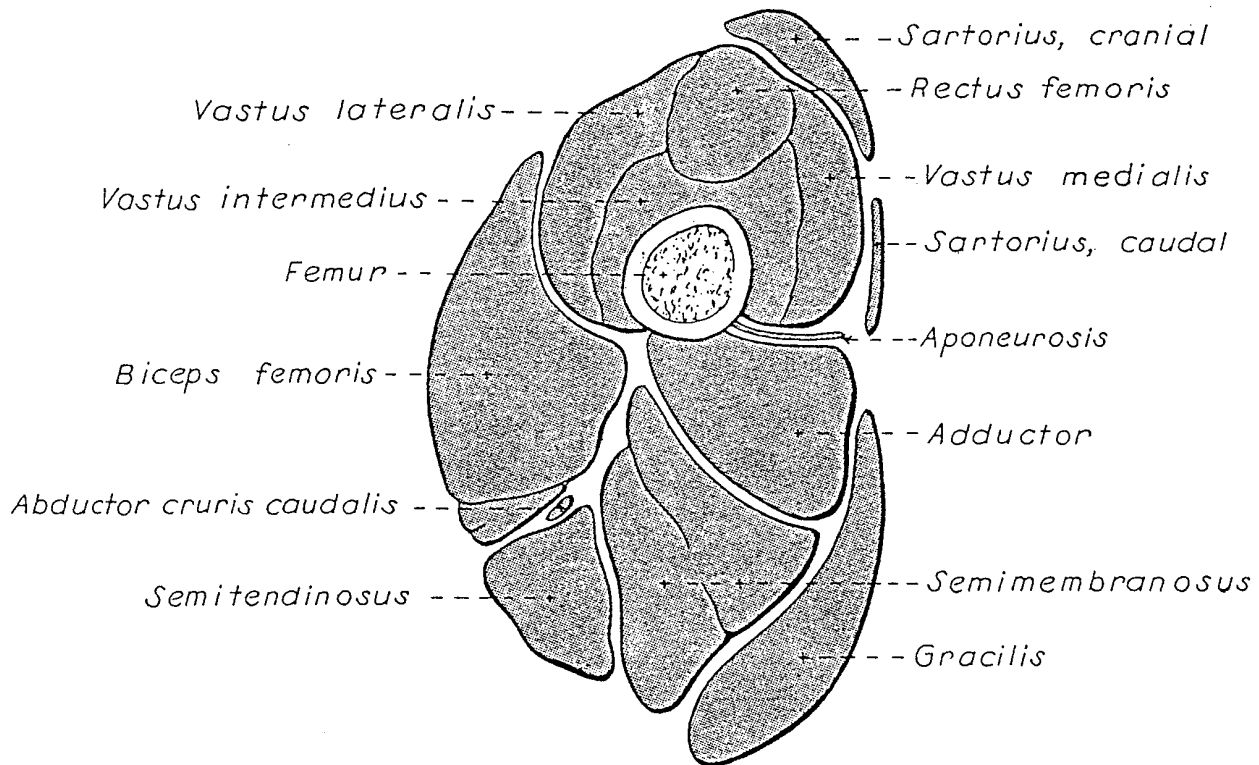
פרק הניסויים "in vivo" הוא השלב השני בעבודה הניסויית שבמסגרת המחקר הנוכחי. בשלב זה בוצעו ניסויי גישוש לבחינת יכולת הריסת הריקמה הביולוגית הן מבחינת ההיבטים הרפואיים והן מבחינת ההיבטים ההנדסיים. ההיבטים הרפואיים הקשורים בניסויים "in vivo" כוללים: בחירת נושא הניסויים הן מבחינת סוג בעל החיים והן מבחינת סוג הריקמה המטופלת, ביצוע טיפולים קריוכירורגיים הלכה למעשה, ובחינה היסטולוגית של תוצאות הטיפול הקריוכירורגי. ההיבטים ההנדסיים הקשורים בניסויים "in vivo" כוללים: מדידת טמפרטורות בתוך הריקמה החיה בזמן הניסויים, חיזוי שדה הטמפרטורה ומיקום חזית הקיפאון במהלך הטיפול, ובחינת איכות מערכת הבקרה. בשלב הנוכחי של המחקר הוחלט להתרכז בטיפולים ברקמות בריאות. בהסתמך על הניסיון שהצטבר במהלך ניסויי הגישוש, מוצע בהמשך פרק זה קריטריון חדש לסיום הטיפול הקריוכירורגי והצעות להמשך המחקר הניסויי.

8.2 שיקולים בבחירת נושא הניסויים

המכשיר הקריוכירורגי החדש מיועד לטיפולים חיצוניים, או, להרס רקמות לא רצויות בקירבת פני השטח. הרקמות הלא רצויות הן בדרך כלל גידולים (Tumors), אשר חלקם מכילים כלי דם רבים ואף מושכים אליהם כלי דם נוספים מהרקמות הבריאות הסובבות אותם. עבודת המחקר הנוכחית מתמקדת רק ברקמות לא רצויות בעלות כלי דם קטנים וספיקות דם נמוכות, תנאים המתאימים למשוואת הביו-חום של Pennes (1948), ואשר עבורם פותחו פתרונות מתימטיים מתאימים (פרקים 3, 4 ו-5). מבחינה תרמית אין הבדל בין רקמות בריאות באיברים פריפריאליים לרקמות לא רצויות בעלות כלי דם קטנים וספיקת דם נמוכה. על כן נבחרו שרירי השלד בגפיים, ביחד עם העור ורקמות החיבור העוטפים אותם, כיעד לניסויים במסגרת עבודת המחקר הנוכחית. עבור מחקר הקשור ברקמות עשירות בכלי דם גדולים יש לפתח פתרונות מתימטיים חדשים המבוססים על מודלים מתימטיים מורכבים יותר. יחד עם זאת, יש להדגיש כי המכשיר הקריוכירורגי החדש מתאים לכל סוגי הרקמות ובלבד שהן בקירבת פני השטח.

משיקולים כלכליים, אתיים ואחרים נדרש לבצע את הניסויים על בעל חיים קטן ככל האפשר. משיקולים תרמיים נדרש כי תחום הריקמה המטופל יהיה גדול מפעמיים קוטר הגשוש הקריוכירורגי הקיים במערכת הניסויית, המתאים לטיפולים קריוכירורגיים בבני אדם (14 mm קוטר הגשוש). בהתאם לשיקולים אלו נבחרו רגלי הארנבת האחוריות כיעד מועדף לניסויים, ובמיוחד איזור שרירי הירך החיצוניים: Biceps femoris, Semimembranosus, Semitendinosus. ציור 8.1 מציג את חתך השרירים בירך הרגל האחורית שמאלית של חולדה.

חתך זה דומה מאוד לחתך השרירים בירך הארנבת, למעט העובדה כי שלושת השרירים המצויינים לעיל גדולים יותר באופן יחסי ליתר השרירים ברגל הארנבת (כמו גם אצל יונקים אחרים המצטיינים ביכולת ניתור רבה). נשקלה האפשרות לקביעת אזור נוסף כיעד לניסויים, באיזור שרירי הגב התחתון של הארנבת. גם שרירים אלו הם שרירים מפותחים מאוד וגדולים יחסית אצל יונקים המתקדמים בעזרת ניתורים. לאחר מספר ניסויי גישוש נפסלה אפשרות זו בשל שכבות שומן עבות יחסית ורקמות חיבור גדולות יחסית, המפרידות בין השרירים לבין העור, והמהוות התנגדות תרמית חזקה מאוד יחסית למעבר חום.



ציור 8.1: חתך סכימטי של שרירי הירך האחורית והשמאלית של חולדה (Greene 1968).

Fig. 8.1: Schematic cross section through the left thigh of a rat (Greene 1968).

8.3 הטיפולים הקריוכירורגיים "in vivo"

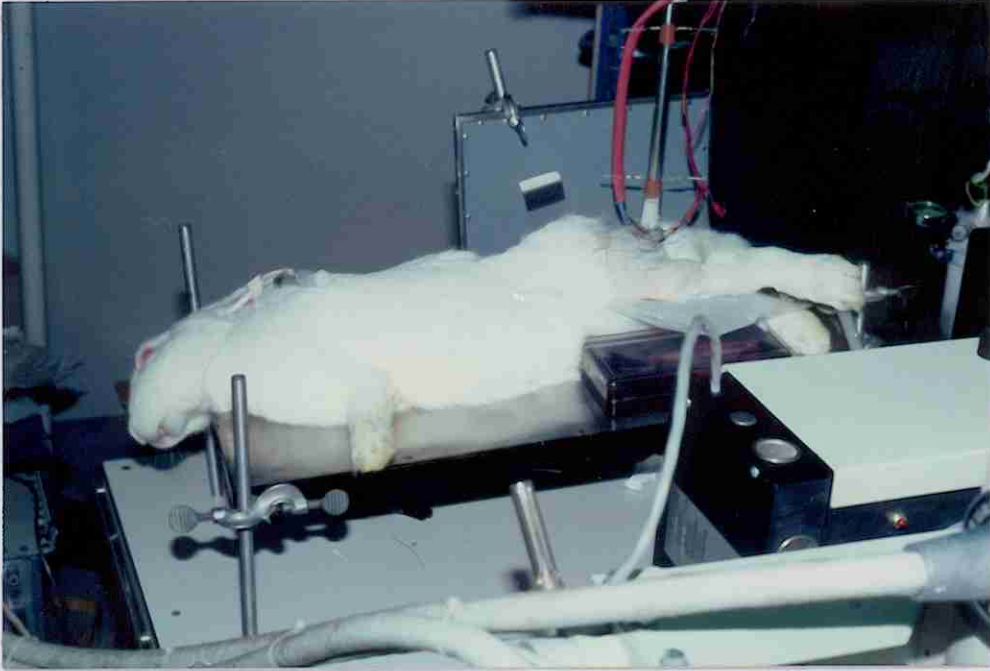
במסגרת עבודת מחקר זו נעשו 13 ניסויי גישוש קריוכירורגיים על 5 ארנבות בוגרות, 4 נקבות וזכר אחד. לצורך הניסויים נבחרו ארנבות גדולות יחסית במשקל של 4.2 + 0.3 kg. בעלי החיים אשר נערכו בהם ניסויים הוחזקו וטופלו בהתאם ל-Guiding Principles in the Care and Use of Animals of the American Physiological Society, פרוטוקול הניסויים קיבל את האישור של ועדת צער בעלי חיים ואתיקה של הפקולטה לרפואה שבטכניון. הניסויים בוצעו ביחידה לחיות מעבדה ולכירורגיה ניסויית אשר בפקולטה לרפואה שבטכניון.

בשלב מכין לקראת הניסויים גולחה הפרווה מהאזור המטופל. הניסויים נערכו תחת הרדמה מלאה, אשר בוצעה באמצעות הזרקת Ketamine Hydrochloride (VMD, Veendaal, The Netherlands), ביחס של 30 mg תמיסה לכל 1 kg של משקל הארנבת. נערכו 10 ניסויים קריוכירורגיים על ירך הרגל האחורית מהצד החיצוני. התחום שהושפע ע"י הטיפול הקריוכירורגי כלל את העור (skin), השיכבה התת עורית (hypodermis), רקמות החיבור אשר בין העור לשרירי השלד (connective tissue), ואת שרירי השלד (skeletal muscle). עומק חדירת הטיפול הקריוכירורגי היה בתחום 7 + 15 mm בהתאם לניסוי המסויים. ציורים 8.2 ו-8.3 מציגים תמונות מטיפול קריוכירורגי אופייני בירך הרגל האחורית של הארנבת.

נערכו שלושה ניסויים נוספים באזור שרירי הגב התחתונים. ניסויים אלו הראו כי איזור הגב התחתון אינו מהווה יעד מתאים לקריוכירורגיה ניסויית במתכונת הנוכחית בעטיין של רקמות חיבור ושומן עבות יחסית המהוות התנגדות תרמית חזקה יחסית למעבר חום בין הגישוש הקריוכירורגי לשרירי השלד. יחד עם זאת, האבחנות ההיסטולוגיות מאזור הגב התחתון ומהירך הראו כי ההרס הנגרם לשיכבת העור עקב הטיפול הקריוכירורגי הוא דומה.

בחינות היסטולוגיות, של הרקמות שעברו את הטיפול הקריוכירורגי, בוצעו ביחידה למדעים מורפולוגיים שבפקולטה לרפואה של הטכניון. בניסויים הראשונים הוקרבו בעלי החיים עם סיום הטיפול הקריוכירורגי, כ-15 דקות מסיום הפשרת הריקמה. בניסויים מאוחרים יותר הוקרבו בעלי החיים 4 ו-7 ימים לאחר הטיפול הקריוכירורגי. ההקרבה בוצעה באמצעות הזרקת מנת יתר של חומר ההרדמה Ketamine Hydrochloride. בשימוש באיזמל מנתחים חד (scalpel) ובמספרים נכרת התחום שעבר את הטיפול הקריוכירורגי ביחד עם שוליים בריאים, ברדיוס של כ- 2 + 3 cm מציר הגישוש ובעומק של כ- 1.5 cm. לאחר הכריתה נטה העור לאבד את אחיזתו בשריר אשר מתחתיו.

התחום שעבר הקפאה שינה את ציבעו לאדמדם וניתן היה להבחין בו בנקל, ציור 8.4. מייד לאחר ההפשרה ניכרה תופעה של הצטברות נוזלים (edema) בתחום שעבר את תהליך ההקפאה, ואשר הגיעה לשיאה כעבור שעותיים עד שלוש שעות מתום הטיפול. תופעה זו היתה מלווה בנפיחות קלה על פני השטח. עוצמת תופעה זו היתה גדולה יותר ככל שהתחום הקפוא היה גדול יותר. בתופעות של שינוי צבע וריכוז נוזלים ניתן היה להבחין גם ברקמות שהמשיכו לחיות 7 ימים לאחר הטיפול הקריוכירורגי, אם כי בעוצמה פחותה.



ציור 8.2: תמונה של טיפול קריוכיירורגי אופייני בירך הרגל האחורית של ארנבת. הטיפול מבוצע על שולחן הטיפולים של מכשיר הרנטגן.

Fig. 8.2: A picture of typical cryosurgical treatment in the rabbits hind thigh. The cryotreatment is performed on the operation table of an X-ray machine.



ציור 8.3: תמונה של הגשוש הקריוכיירורגי בטיפול אופייני בירך הרגל האחורית של ארנבת. ניתן להבחין בתחום הקפוא על פני העור, סביב הגשוש.

Fig. 8.3: A picture of the cryoprobe in a typical cryosurgical treatment in the rabbits hind thigh. The frozen region can be observed on the skin, around the cryoprobe.



ציור 8.4: תמונות האזור שעבר טיפול קריוכיורוגי - ירך הרגל האחורית של ארנבת חיה, לאחר 3 ימים (למעלה) ולאחר 7 ימים (למטה) מתום הטיפול.

Fig. 8.4: A pictures of the cryotreated region - the hind thigh of a live rabbit, 3 days (above) and 7 days (below) following cryotreatment.



ציור 8.5: חתכי אורך של התחום הכרות, אשר עבר את הטיפול הקריוכיורוגי - ירך הרגל האחורית של ארנבת, לאחר השרייה בתמיסת קיבוע (פיקסטיב), כהכנה לקראת הבחינה ההיסטולוגית; למעלה: מבט מכיוון פני השטח, למטה: חתך של העור עם השריר.

Fig. 8.5: Longitudinal cross sections of the cut, cryotreated region, after immersion in a fixation solution, as a preparation for the histological examination; above: a view from the direction of the outer surface, below: a cross section of the skin and the muscle.



ציור 8.6: קוביית פרפין עם ריקמה כרותה אשר עברה את הטיפול הקריוכיורוגי - ירך הרגל האחורית של ארנבת, כהכנה לקראת הבחינה ההיסטולוגית.

Fig. 8.6: A wax block containing a cut, cryotreated tissue - the rabbits hind thigh, as a preparation towards the histological examination.

הריקמה הכרותה הוכנסה במהירות לתמיסת הקיבוע 10% neutral buffered formaldehyde למשך יומיים. תמיסה זו גרמה להקשיית הריקמה ובכך הקלה על תהליך החיתוך והפריסה שלאחר מכן. בשימוש באיזומל מנתחים, נחתך התחום הפגוע לשני חלקים לאורך סיבי השריר, כהכנה לבחינה היסטולוגית של חתכי אורך, ציור 8.5. אחד מהחלקים נחצה שוב לשניים בניצב לסיבי השריר. פיסות הריקמה הושרו בתמיסת אתנול (ethanol) לשם הוצאת המים מתוכן, נשטפו בתמיסת xylene, ולבסוף קובעו בגושי פרפין (paraffin wax) תוך כדי שימוש בשיטות היסטולוגיות סטנדרטיות, ציור 8.6. גושי הפרפן נפרסו ע"י microtome לפרוסות בעובי $7 \mu\text{m}$. הפרוסות הוכנו לבחינה היסטולוגית תוך שימוש בשיטת Hematoxylin and Eosin. התוצרים הסופיים של תהליך הכנת הריקמה לקראת הבחינה ההיסטולוגית, אשר תואר לעיל, הם פרוסות ריקמה מיובשות בעובי $7 \mu\text{m}$ המקובעות על לוחות זכוכית והמצופות בחומר פלסטי שקוף.

פעולת החיתוך היתה בלתי אפשרית ברקמות אשר נכרתו זמן קצר לאחר הטיפול הקריוכיורוגי (כ-15 דקות לאחר הפשרה). במקום פרוסות ריקמה התקבל חומר דמוי אבקה באזור הפגוע. תופעה זו נגרמה כנראה מפגיעת ההקפאה והרס מבנה הריקמה הביולוגית, אשר מנע את חדירת הפרפין לתוכה. פיסות ריקמה אשר נלקחו לביקורת (מהירך הנגדית), ואשר לא טופלו בהקפאה, היו תקינות ולא גרמו לקשיים טכניים דומים. לעומת זאת, לא התגלו קשיים טכניים בפריסה של פיסות ריקמה אשר נלקחו מהארנבת 4 ו-7 ימים לאחר הטיפול הקריוכיורוגי, כאשר תהליך שיקום הרקמות הפגועות היה בעיצומו. כתוצאה מהקשיים הטכניים הקשורים

בעיבוד הריקמה מייד לאחר הטיפול הקריוכימורוגי, כל האבחנות ההיסטולוגיות נעשו על רקמות שנלקחו 4 ו-7 ימים לאחר הטיפול. לא התגלו הבדלים מהותיים באבחנות ההיסטולוגיות מרקמות אשר נלקחו 4 ימים לאחר הטיפול לאלו שנלקחו לאחר 7 ימים.

8.4 אבחנות היסטולוגיות

בחינה היסטולוגית של האפידרמיס (epidermis) - השיכבה החיצונית ביותר של העור, אשר היתה במגע ישיר עם הגוש) הראתה נזק פתולוגי חמור לאחר 4 ימים מהטיפול הקריוכימורוגי, כמו גם לאחר 7 ימים. מבנה האפידרמיס השתנה בצורה לא רגילה - הוא התעבה ושפתו הפכה להיות משוננת. האפידרמיס איבד את מבנה התאים הנורמלי שלו כפי שניתן לראות בציר 8.7. שיכבת ה-keratin (המעטפת החיצונית של האפידרמיס) היתה חסרה לחלוטין והיו שיירים מועטים בלבד של שערות או של מרכיבי שערות. ניתן להבחין היטב בהסתננות של תאי polymorphonuclear leucocytic לתחום הפגוע (תאים אלו קשורים בנזק הריקמה או בדלקת בריקמה). ייתכן שהשיכבה האפידרמית, אשר נצפתה 4 ימים לאחר הטיפול הקריוכימורוגי, היא שיכבת ריקמה אשר שוחזרה מתאי המעטפת החיצונית של הרקמות הבריאות הסובבות את התחום הפגוע.

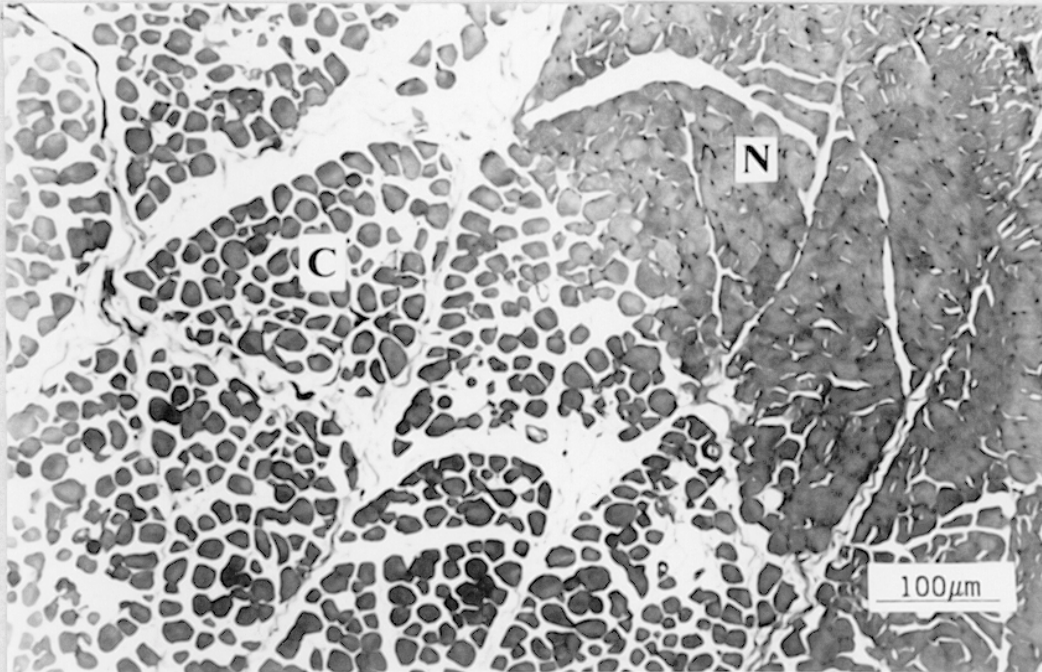
שרירי השלד הראו סימנים ברורים לנזק היסטולוגי 4 ו-7 ימים לאחר הטיפול הקריוכימורוגי, כאחד. ניתן בקלות לזהות את התחום הפגוע בהגדלה בעוצמה נמוכה. ניתן להבחין בקלות בתחום הביניים (interface region) בין הרקמות הפגועות והרקמות הבריאות המקיפות של השריר, ציור 8.8. רוחבו של תחום הביניים זה הוא מסדר גודל של 0.5 mm. בתחום הביניים סיבי השריר נראים קטנים, דחוסים ומצומקים, עם תחום ריק המקיף אותם. תופעה זו היתה ברורה יותר במרכז התחום הניזוק, ציורים 8.9 ו-8.10. התחום הריק אשר מסביב לסיבים נוצר כנראה כתוצאה מריכוז נוזלים (edema) הנגרם מפגיעה בשריר. ריקמת החיבור המקיפה כל סיב (endomysium) היתה מאוד בולטת, כמו גם ריקמת החיבור המקיפה קבוצת סיבי שריר (perimysium), כפי שניתן לראות בציור 8.10. בהגדלה בעוצמה רבה יותר, ניכר נזק ההקפאה היטב במבנה הפנימי של סיבי השריר אשר בתחום הביניים, ציור 8.11. נזק ההקפאה אינו הומוגני בתוך הסיב עצמו.

תאי הלווין (satellite cells) הקשורים בבניית הריקמה מחדש, macrophages הקשורים בניקוי האזור הפגוע, ו-polymerphuclear leucocytic הקשורים בדלקת בריקמה, היו כולם שכיחים ברקמות החיבור. בתחום הפגוע ובתחום הביניים המקיף אותו ניכרו סימני התפתחות של שרשרות תאים (myotubes) אשר נוצרו לאחרונה ושל התחלקות גרעיניים. שרשרות תאים אלו נוצרו מהתקבצות של תאי הלווין, הדומים במבנה שלהם ובאופן תפקודם לתאים עובריים. קיום של שרשרות תאים אלו מאפיין שלב ראשוני של שיקום ריקמות השריר. האבחנות ההיסטולוגיות של השריר ושל רקמות החיבור, לאחר 4 ימים ולאחר 7 ימים מהטיפול הקריוכימורוגי, לא היו שונות באופן מהותי.



ציור 8.7: ה-epidermis של הירך האחורית ימנית 4 ימים לאחר הטיפול הקריוכיורוגי. אובחן נזק פתולוגי חמור הכולל אובדן המבנה הרגיל והעדר שכבת העור העליונה - keratin, התחום הכהה. אין סימנים לשיער או למבנים הקשורים בו בתחום הפגוע.

Fig. 8.7: Epidermis of the right hind thigh 4 days after cryotreatment. Severe pathological damage is found including the loss of the normal stratification and absence of keratin layer, the dark area. There is no signs of hair or associated structures in the cryoinjured area.



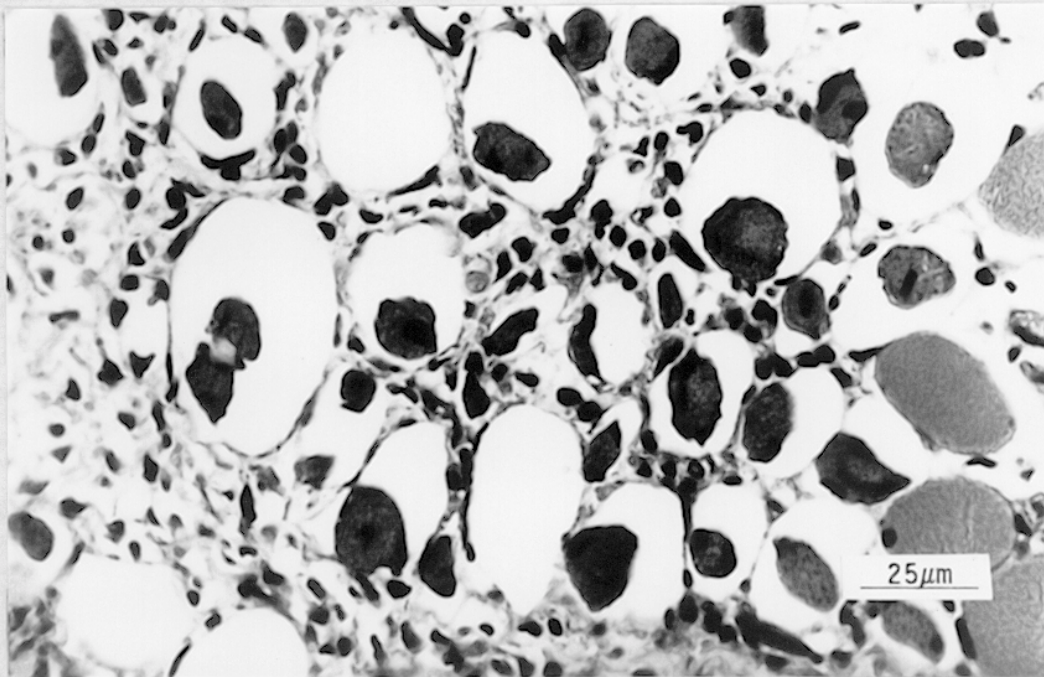
ציור 8.8: חתך רוחבי של השריר 7 ימים לאחר הטיפול הקריוכיורוגי. הגדלה בעוצמה נמוכה של תחום הבניים (interface region) שבין התחום בו סיבי השריר נורמליים, N, לבין התחום בו נפגעו הסיבים מהטיפול הקריוכיורוגי, C.

Fig 8.8: Histological appearance of muscle (transverse sections) 7 days after cryotreatment: Low power view of interface between normal, N, and cryodamaged fibers, C.



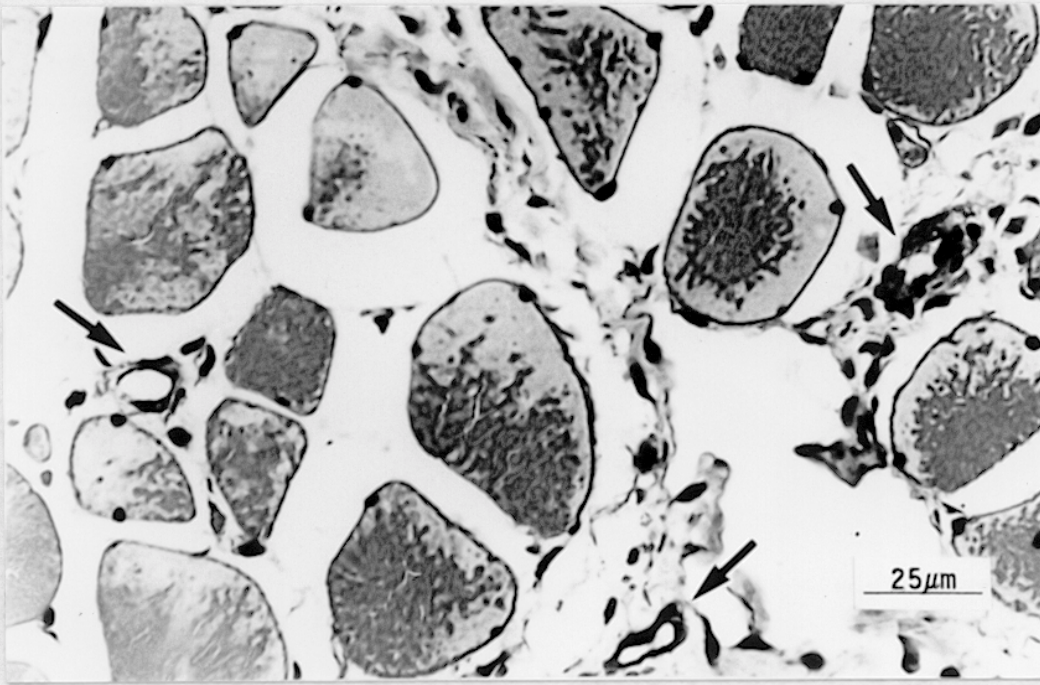
ציור 8.9: חתך רוחבי של השריר 7 ימים לאחר הטיפול הקריוכיורוגי: תחום ההקפאה העיקרי עם נזק חמור לסיבים, M, ותחום הביניים בו נפגעו סיבי השריר פחות, C, וריקמת החיבור, P.

Fig. 8.9: Histological appearance of muscle (transverse sections) 7 days after cryotreatment: Main cryoinjured region with severely damaged fibers, M, and interface region with less damaged, more intact, fibers, C, and connective tissue, P.



ציור 8.10: חתך רוחבי של השריר 7 ימים לאחר הטיפול הקריוכיורוגי: הגדלה של צילום 8.9 בתחום הנזק העיקרי. ניתן להבחין בהצטמקות סיבי השריר ובמעטפת טבעתית ריקה סביבם האופיינית להתכווץ נוזלים (edema).

Fig. 8.10: Histological appearance of muscle (transverse sections) 7 days after cryotreatment: Details of portion of fibers of the main cryoinjured region seen in picture 8.9. The fibers show marked shrinkage with a clear surrounding zone, typical of edematous tissue.



ציור 8.11: חתך רוחבי של השריר 7 ימים לאחר הטיפול הקריוכיורוגי: הגדלה בעוצמה רבה של תחום הביניים (interface region). הסיבים עדיין קיימים אך עקבות נוק ההקפאה ניכרים היטב במבנה הפנימי שלהם. הסיבים נפרדו האחד מהשני ונוצרה מעטפת טבעתית ריקה סביבם (edema). שים לב לכלי הדם הקטן (חיצים) אשר נותר פעיל לאחר ההפשרה.

Fig. 8.11: Histological appearance of muscle (transverse sections) 7 days after cryotreatment: Details of cryodamaged muscle fibers in the interface region. The fibers still intact, though their internal structure shows clear signs of cryodamage. The fibers have become separated from each other and surrounding clear spaces have developed (edema). Note the small blood vessel (arrows), which remains intact.

בכל הבחינות ההיסטולוגיות של פרוסות שרירי השלד מהתחום הפגוע ע"י הטיפול הקריוכיורוגי, אובחנו כלי דם פעילים ולא ניכרו סימני דימום סביבם. יחד עם זאת, כלי דם רבים קיבלו צורה לא רגילה (צורת מעטפת לא חלקה). סימנים דומים אובחנו אף בעור וברימות החיבור.

8.5 דיון הקשור באבחנות ההיסטולוגיות

התוצאות הראשוניות מניסויים "in vivo" בארנבות מאשרות כי, המערכת הניסויית החדשה היא כלי קריוכיורוגי יעיל להריסה מבוקרת של רקמות חיצוניות, כמו האצידרמיס של העור, ושל רקמות פנימיות המצויות מתחת לעור, כמו שרירי שלד. בניסויים אלו הודגם עומק חדירה של הטיפול הקריוכיורוגי עד כ-15 mm (לאורך ציר הסימטריה של הגוש).

מתוצאות ניסויים אלו נמצא כי קיים תחום ביניים ברור בין איזור הריקמה הפגועה ובין הרקמות הבריאות הסובבות אותו. תחום ביניים זה ניתן להבחנה בנקל, הן מבחינה מקרוסקופית, מיד לאחר סיום תהליך ההפשרה,

והן מבחינה מיקרוסקופית, מתוך חתכים היסטולוגיים של הריקמה הפגועה אשר נלקחו במהלך תהליך השיקום. תחום ביניים זה צר יחסית והוא מסדר גודל של 0.5 mm.

השינויים ההיסטולוגיים אשר אובחנו באפידרמיס הראו הרס מוחלט של הריקמה בתחום המטופל. אובחנה התחדשות מהירה של תאי המעטפת החיצונית (epithelial cells), אשר נדדו כנראה מהרקמות הבריאות הסובבות את התחום הפגוע. על תאים אלו לכסות את התחום הפגוע מהר ככל האפשר בכדי להגן באופן פעיל על הריקמה ובמיוחד בכדי למנוע איבוד נוזלים. גם לאחר 7 ימים מתום הטיפול הקריוכיורוגי לא חזרו עדיין תאי ה-epithelium למבנה המקורי שלהם. יתר על כן, השערות ובלוטות הקשורות בהן לא התחדשו במהלך 7 הימים הראשונים שלאחר הטיפול הקריוכיורוגי. המצאותם של מספר רב של תאים מסתננים באפידרמיס, ובמיוחד polymorphonuclear leucocytes, היא תופעה שכיחה ברקמות אשר עברו טראומה. תופעה זו היא אחד ממנגוני ההגנה של הגוף כתגובה להרס ולפוטנציאל זיהומי. תאים אלו מלווים בדרך כלל ב-macrophages אשר תפקידם הוא ניקוי הריקמה מתאים הרוסים או מחלקי תאים. מכיוון שהאפידרמיס מורכב מתאי epithelium אשר קצב התחדשותם מהיר ביותר (תכונה הנגזרת מתפקיד המפתח שלהם בהגנת הגוף), ניתן להניח בסבירות גבוהה כי לאחר תקופת התאוששות ארוכה יותר ישוב האפידרמיס למבנהו המקורי, ובכלל זה השערות שבו ובלוטות הקשורות בהן.

התגובות ההיסטולוגיות של שרירי השלד לטיפול הקריוכיורוגי הניבו תופעות הדומות לאלו הנגרמות ממגוון רחב של פגיעות טראומטיות, הכוללות: מעיכה, הרעלה, חתכים כירורגיים, כריתה, ופעילות יתר של השריר (Carlson and Faulkner 1983, Fisher et al. 1990, Papadimitriou et al. 1990, Grounds 1991). נראה כי תגובת שרירי השלד לפגיעה טראומטית אינן תלויות בגורם הפגיעה. כבר לאחר 4 ימים מהפגיעה הקריוכיורוגית ניכרים סימנים מוקדמים להתחדשות הריקמה ובכלל זה היווצרות שרשרות תאים (Myotubes). קיימים בספרות דיווחים מועטים בלבד על ניסויים הקשורים בפגיעות הקפאה בשרירי השלד, והם מוגבלים להקפאה מהירה ולא מבוקרת (Vracko and Benditt 1972, Papadimitriou et al. 1990).

אחד היתרונות הבולטים ביותר של הטיפול הקריוכיורוגי על פני טיפולים כירורגיים אחרים נובע מהעדר דימום באזור המטופל. הטיפולים הקריוכיורוגיים בעבודה הניסויית הנוכחית בוצעו באזורים נבחרים בהם כלי הדם קטנים יחסית. הימצאות כלי דם גדולים בסביבה המטופלת היתה עשויה להשפיע על האבחנות ההיסטולוגיות. ידוע כי כלי הדם העיקריים מוגנים כאשר מתרחשת בהם זרימת דם במהלך הטיפול הקריוכיורוגי (Onik et al. 1991). תופעה זו עשויה להיות חשובה ביותר בטיפולים קריוכיורוגיים להריסת גידולים המצויים בקירבת כלי דם גדולים, מבלי להקריב את כלי הדם עצמם. בניסויים אשר נערכו במסגרת המחקר הנוכחי ניכרו ניזקי הקפאה מועטים בלבד בכלי הדם הקטנים: ורידים, עורקים, ונימים המצויים בעור (בשכבת dermis) ובשרירי השלד. בחתך הרוחבי, תאי השפה היוצרים את כלי הדם יצרו מעטפת לא רגילה (לא חלקה). יחד עם זאת, נראה כי מרבית כלי הדם המשיכו לתפקד לאחר הטיפול הקריוכיורוגי. מכיוון שאין עדות היסטולוגית לפריצת כלי דם,

ניתן להניח כי הסיבה להצטברות הנוזלים (edema) אשר אובחנה מייד לאחר הטיפול הקריוכיורוגי היא כנראה בפריצה זמנית של נימי הדם, אשר אופיינית ברוב מקרי הטראומה. קיימות עדויות מבוססות לכך שמרבית כלי הדם, אם לא כולם, קפאו במהלך הטיפול הקריוכיורוגי, ויחד עם זאת נשמרה יכולת התיפקוד שלהם לאחר הפשרתם. נראה כי מרבית כלי הדם שרדו לאחר ההקפאה, אך לא ניתן לדעת בוודאות את אחוז כלי הדם אשר נהרסו. נראה כי השרדות מרבית כלי הדם היא גורם חשוב בשיקום ובהתחדשות הריקמה לאחר הטיפול הקריוכיורוגי, ובמיוחד בכל הקשור לשרירי השלד.

8.6 מדידות טמפרטורה בתוך הריקמה המטופלת

למדידות טמפרטורה בתוך הריקמה, במהלך הטיפול הקריוכיורוגי, שני שימושים שונים:

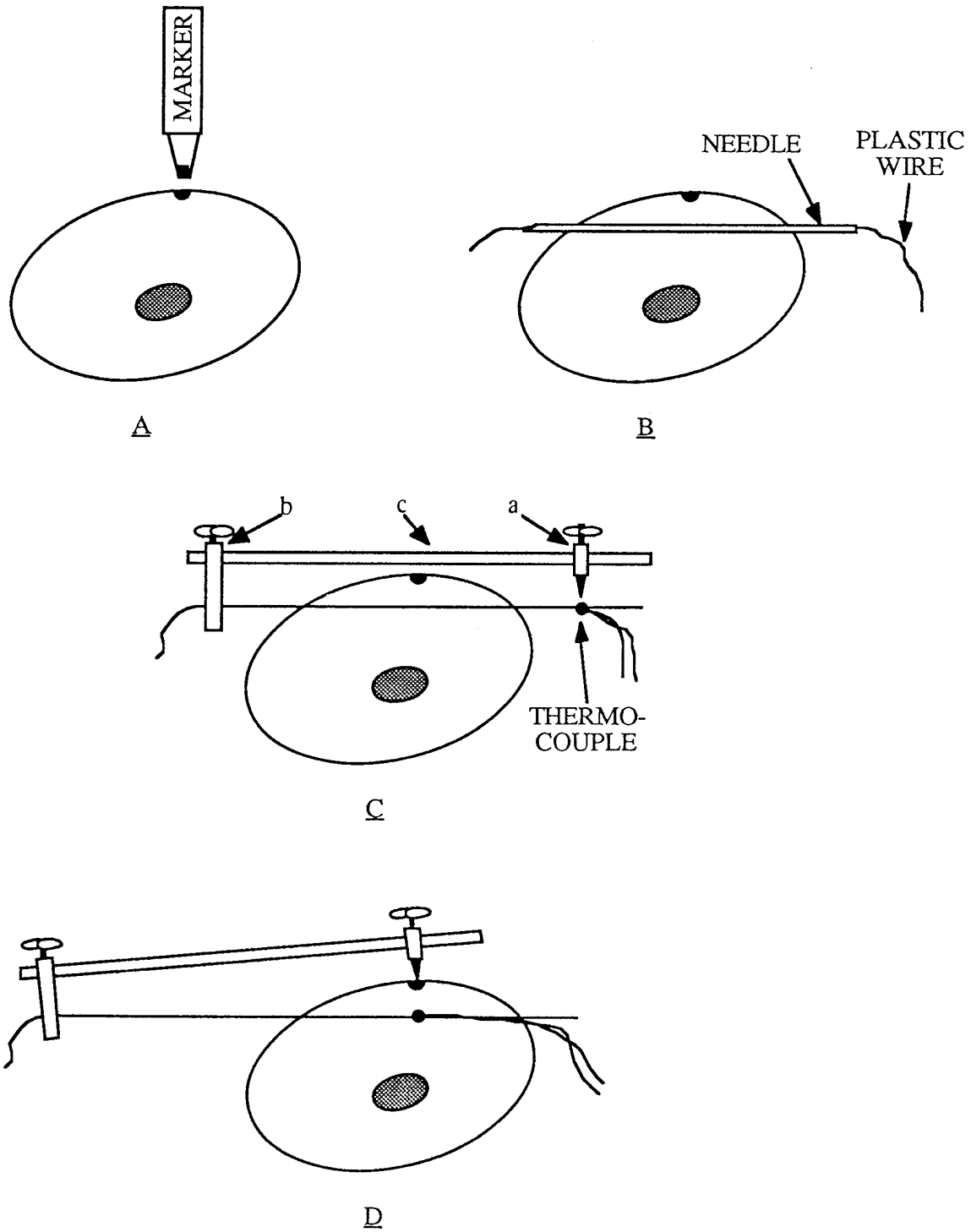
- א. ניתוח תרמי - אימות המודל המתמטי ביחד עם הפתרונות המתמטיים של מעבר החום בריקמה.
 - ב. כקריטריון לסיום הטיפול הקריוכיורוגי - כפי שפורט בסעיף 8.9.
- תחילה תוצג הבעיות שבמדידות טמפרטורה בריקמה הביולוגית ולאחר מכן תוסבר השיטה שפותחה בכדי לקבל מדידות אלו ברמת וודאות גבוהה. טכניקת מדידת הטמפרטורות המוסברת להלן משמשת לצורך אימות המודל והפתרונות המתמטיים (סעיף א' לעיל). טכניקת מדידה זו קשורה בעקיפין לקריטריון לסיום התהליך הקריוכיורוגי (סעיף ב' לעיל).

מדידת הטמפרטורה בתוך הריקמה המטופלת עלולה להיות בעייתית מהבחינות הבאות:

- א. חיישני הטמפרטורה (צמדים תרמיים) עשויים מתכות בעלות מוליכות תרמית גבוהה בסדר גודל אחד לפחות מזו של הריקמה. החדרת חיישני טמפרטורה אלו לריקמה עשויה להשפיע על שטף החום בריקמה מחד, ועשויה להגדיל את אי הוודאות שבמדידת הטמפרטורה מאידך.
 - ב. בכדי להקטין את אי הוודאות שבמדידת הטמפרטורה, כתוצאה מאי הוודאות שבמיקום חיישני הטמפרטורה, משתמשים בדרך כלל במתקני עזר לקיבוע חיישני טמפרטורה (Budman et al. 1991c). אמצעים אלו הם קשיחים ובעלי מימדים גדולים יחסית המהווים הפרעה לשטף החום בריקמה מחד, והעשויים לעוות את גאומטריית הריקמה הרכה מאידך.
 - ג. החדרת חיישני טמפרטורה לריקמה עשוי לפצוע את הריקמה, לגרום לדימום, ולכן אף להשפיע על ההרס הנגרם לריקמה.
- טכניקת מדידת הטמפרטורות המוצגת להלן מבוססת על גישה הפוכה ביחס לשיטות מקובלות למדידת טמפרטורות בריקמה (Augustynowicz and Gage 1985, Budman et al. 1991c). בשיטה המוצעת מוחדר תחילה חיישן הטמפרטורה לריקמה, לסביבת איזור המדידה המיועד, ולבסוף מאותר מיקומו המדויק של חיישן הטמפרטורה באמצעות צילומי רנטגן. חיישן הטמפרטורה הוא צמד תרמי מסוג נחושת - קונסטנטן, בקוטר

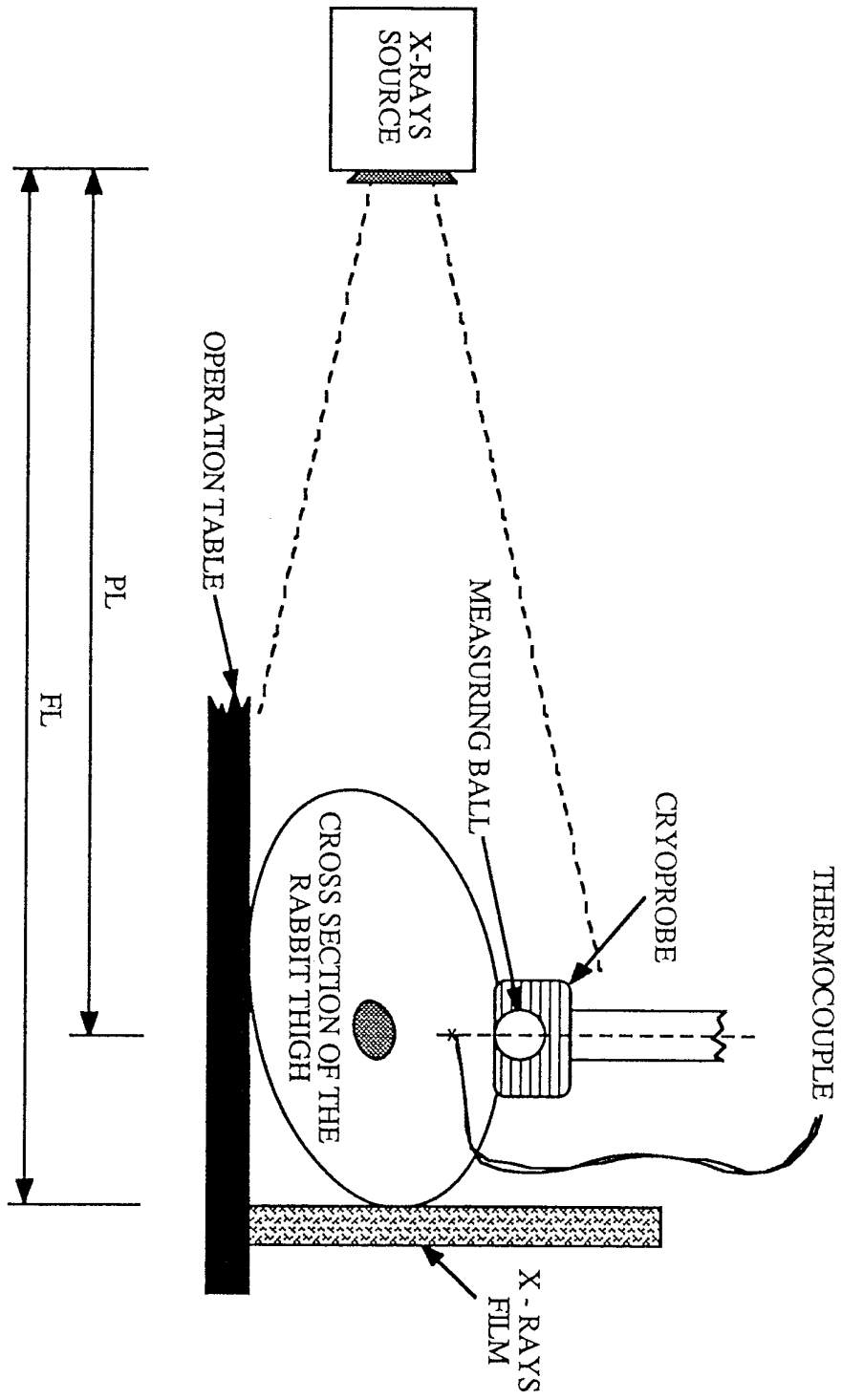
0.1 mm, המודבק על חוט נילון דק (חוט דייג). לאחר שלב מכין של הרדמת הארנבת וגילוח השיער באיזור המיועד לטיפול מתבצעת החדרת חיישן הטמפרטורה לריקמה בשלבים, כפי שמתואר בציור 8.12 (מספרי הסעיפים להלן מתאימים למספרים בציור 8.12):

1. איתור האזור המיועד לטיפול וסימון נקודת הטיפול הדרושה על פני העור.
 2. החדרת מחט ארוכה ללא בסיס דרך נקודת המדידה הדרושה. דרך המחט מעבר חוט הנילון. הקוטר החיצוני של המחט כ-1.2 mm ואורכה כ-1.0 cm.
 3. הוצאת המחט מצידה השני של הריקמה ורתימת חוט הנילון למתקן עור. מתקן העזר עשוי מוט גלילי אשר על פניו יכולים לנוע חבק ומחט סימון. חוט הנילון נרתם לחבק והמחט מכוונת כך שתצביע על מיקום הצמד התרמי.
 4. משיכת חוט הנילון בעזרת מתקן העזר עד אשר מצביעה המחט על הנקודה המסומנת שעל פני העור. בביצוע פעולה זו יש לקחת בחשבון שהריקמה אלסטית מאוד.
- בנקודה זו יש להדגיש כי לכיוון החדרת חיישן הטמפרטורה חשיבות רבה. באמצעות המחט המובילה מוחדר חיישן הטמפרטורה במקביל למישור המשיק לריקמה בנקודת הטיפול המיועדת, כפי שמתואר בציור 8.12. כפי שניתן לראות ממפת הטמפרטורות הדו-מימדית של טיפול קריוכיורוגי אופייני באיברים פריפריאליים, אשר מוצגת בנספח 2 (בציור A.2.2), כיוון החדרת חיישן הטמפרטורה הוא הכיוון בו צפויים גרדיאנטי הטמפרטורה הנמוכים ביותר בקירבת נקודת המדידה הרצויה. בכיוון זה מהווה חיישן הטמפרטורה את ההפרעה התרמית הקטנה ביותר בשדה הטמפרטורה בקירבת נקודת המדידה, מחד, וקטנה אי הוודאות אשר במדידת הטמפרטורה, מאידך. עם סיום פעולת החדרת חיישן הטמפרטורה לריקמה, מקובעת רגל הארנבת לשולחן הטיפולים בתנוחה המתאימה לטיפול הקריוכיורוגי המסויים. בעבודה הנוכחית נבחרה תנוחת רגל בה השרירים המטופלים רפויים.
- צילום הרנטגן לאיתור חיישן הטמפרטורה מתבצע באופן דומה לתאור הסכימטי שבציור 8.13. איתור חיישני הטמפרטורה בצילום הרנטגן הוא בעייתי, למרות אי-חדירות המתכות נחושת וקונסטנטן לקרני x, בעטיים של הקטרים הקטנים של החוטים הדקים (0.1 mm). מעבודה ניסויית נמצא כי צילומי רנטגן באיכות סבירה ניתן לקבל בתנאים הבאים: מרחק לוח הצילום ממקור הקרינה $FL=60$ cm, מרחק חיישן הטמפרטורה (כמו גם ציר הגשוש הקריוכיורוגי) $PL=57$ cm, הספק המכשיר 65 kVA וזרם בתחום $1.0 + 1.5$ Amp. צילום רנטגן בתנאים הללו הוא צילום בעוצמה נמוכה מאוד יחסית המאפשר הבחנה בחלק מפרטי הריקמה הרכה. כקנה מידה לצילומי הרנטגן שימש כדור מדידה בעל קוטר 12.7 ± 0.01 mm אשר מוקם על מישור חיישן הטמפרטורה - ציר הגשוש. מדידות מצילום הרנטגן התבצעו באמצעות הגדלת תמונת הרנטגן ע"י מטול שקפים, ביחס של כ-1:15. מדידות הנעשות מתוך תמונה מוגדלת הן מדוייקות יותר וניתן להבחין בהן בפרטים רבים יותר. אי הוודאות במדידות אורכים בטכניקה המתוארת לעיל מוערכת בכפי שניים עד פי שלושה מעובי הצמד התרמי, כלומר, $+0.2$



ציור 8.12: תאור סכימטי של השלבים להחדרת חיישן הטמפרטורה המיניאטורי לריקמה.

Fig. 8.12: Schematic description of the steps for the insertion of the miniature temperature sensor into the tissue.



צורך 8.13: תאור סכימטי של צילום רנטגן לאיתור היישן הטמפרטורה המינימלית בריקמה.
 Fig. 8.13: Schematic description of the X-rays photo for the location of the miniature temperature sensor.

8.7 ניתוח תרמי של הניסויים "in vivo".

הניתוח התרמי בוצע בהתאם לעשרת הניסויים אשר בוצעו בירך הרגל האחורית של הארנבת, ואשר בוצעו בקיבצי קירור שונים. במסגרת הניתוח התרמי הנוכחי תוצגנה תוצאות משני ניסויים אופייניים, אשר בהם קיימת הוודאות הרבה ביותר לגבי מיקום חיישני הטמפרטורה. שני ניסויים אלו בוצעו באותה הארנבת במועדים שונים. הניסויים בוצעו בארנבת בוגרת ממין נקבה בת כ-12 חודשים ובמשקל של כ-4.2 kg. הניסויים המוצגים להלן מסומנים ב-ER ו-EL עבור ירך הרגל האחורית ימנית וירך הרגל האחורית שמאלית של הארנבת הנדונה, בהתאמה. בניסויים אלו על פני הגוש הקריוכירורגי קצב קירור קבוע של $9^{\circ}\text{C}/\text{min}$. הניסויים ER ו-EL החלו כאשר טמפרטורת הריקמה בנקודת המדידה הפנימית היתה 36.8°C ו- 34.5°C , בהתאמה. הניסויים ER ו-EL הסתיימו כאשר טמפרטורת הגוש ירדה עד ל- -97°C ול- -126°C , בהתאמה. בשני הניסויים נבחרו קבועי הבקרה $I=3 \text{ W/s}^{\circ}\text{C}$ ו- $K=6 \text{ W}^{\circ}\text{C}$.

חיזוי שדה הטמפרטורה והערכת מיקום חזית הקיפאון בריקמה המטופלת מתבסס על התכונות התרמופיזיקאליות של הריקמה ועל זרימת הדם בתוכה. התכונות התרמופיזיקאליות של הריקמה תלויות באופן חזק בסוג הריקמה, כפי שניתן לראות בנספח 1. הערכה טובה של התכונות התרמופיזיקאליות בריקמה מסויימת צריכה להעשות באופן ניסויי ועל בסיס סטטיסטי רחב. למיטב ידיעתנו, לא מצויים בספרות התכונות התרמופיזיקאליות של ריקמת שריר, ריקמת חיבור ורקמות עור, המתאימות לרגלי הארנבת האחוריות בתחום הטמפרטורות של הטיפול הקריוכירורגי. יחד עם זאת, הכנת בסיס נתונים להערכה סטטיסטית של התכונות התרמופיזיקאליות הוא מעבר להיקף עבודת מחקר זו. על כן, במסגרת עבודת המחקר הנוכחית, נעשה ניסיון לשיערוך פרמטרים של התכונות התרמופיזיקאליות של הריקמה, על סמך מדידות הטמפרטורה שנקראו בתוך הריקמה ובזמן הטיפול הקריוכירורגי.

לצורך שיערוך הפרמטרים הוגדרה פונקציית השגיאה הממוצעת בערכה המוחלט, $\bar{\Theta}$, עבור p דגימות טמפרטורה בצעדי זמן קבועים, ונקודות המדידה של הצמד התרמי, באופן הבא:

$$\bar{\Theta} = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p |e^i| = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p |T_{\text{calculated}}^i - T_{\text{TC}}^i| \quad (8.1)$$

באופן דומה הוגדרה פונקציית ריבוע השגיאה הממוצע, $\hat{\Theta}$, בצורה:

$$\hat{\Theta} = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p (e^i)^2 = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p (T_{\text{calculated}}^i - T_{\text{TC}}^i)^2 \quad (8.2)$$

שהיא למעשה פונקציית המטרה בשיערוך פרמטרים לפי שיטת הריבועים הפחותים.

שיערוך הפרמטרים התבסס על פתרון נומרי דו-מימדי ואקססימטרי של מעבר החום בתוך הריקמה, המוסבר בהרחבה בפרק 5. אילוץ תנאי השפה של הפתרון הנומרי, בשטח המגע אשר בין הגוש לריקמה, נלקח כטמפרטורת הגוש אשר נמדדה במהלך הניסוי. מתוך הפתרון הנומרי חושבה הטמפרטורה בנקודת המדידה של

הצמד התרמי, בכל נקודת זמן בה נמדדה הטמפרטורה במהלך הניסוי. עם השלמת הפתרון הנומרי חושבו פונקציות המטרה $\bar{\theta}$ ו- $\hat{\theta}$. באופן זה חושבו פתרונות נומריים רבים של אותה הבעיה תוך כדי שינוי הדרגתי של ערכי התכונות התרמופיסיקאליות מפתרון אחד למשנהו. לבסוף שוערכו הפרמטרים מתוך הדרישה למינימום של הפונקציות $\bar{\theta}$ ו- $\hat{\theta}$.

לפי משוואת הביו-חום (2.2) (Pennes 1948), עשויים להיות 8 פרמטרים עיקריים לשיערוך: עוצמת מקור החום המטבולי, ספיקת הדם הממוצעת בריקמה, החום הסגולי הניפחי של הדם, החום הסגולי הניפחי של הריקמה הבלתי קפואה, החום הסגולי הניפחי של הריקמה הקפואה, המוליכות התרמית של הריקמה הבלתי קפואה, המוליכות התרמית של הריקמה הקפואה, וחום שינוי הפאזה. במטרה לפשט את התהליך צומצם מספר הפרמטרים המשוערכים בהסתמך על ההנחות הבאות:

א. האפקט התרמי של ייצור החום המטבולי בריקמה קטן בכסדר גודל אחד לפחות מהאפקט התרמי של ספיקת הדם ולכן מקור החום המטבולי ניתן להזנחה.

ב. ספיקת הדם והחום הסגולי שלו מופיעים כמכפלה בלבד, במשוואת הביו-חום (2.2), ולכן ניתן לשערך רק את מכפלה זו ולא את מרכיביה.

ג. בתחום הקפואה, אשר בו לא קיימת ספיקת דם, ניתן לשערך רק את הדיפוזיביות התרמית ולא את המוליכות התרמית ואת החום הסגולי במפורש.

לפיכך, הפרמטרים הנותרים לשיערוך הם מקור החום הסגולי של הדם המוגדר ע"י מכפלת ספיקת הדם בחום הסגולי הניפחי שלו - $\dot{w}_b C_b$, הדיפוזיביות התרמית של התחום הבלתי קפוא - α_f , החום הסגולי בתחום הבלתי קפוא - C_f , הדיפוזיביות התרמית של התחום הקפוא - α_f , וחום שינוי הפאזה - L. שיערוך הפרמטרים הסתמך על הנחות היסוד הבאות:

א. ספיקת הדם בריקמה תלויה כפונקציית מדרגה בטמפרטורה ומשתנה מערך מקסימלי ל-0 עם תחילת תהליך הקיפאון.

ב. המוליכות התרמית בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה היא הערך הממוצע בין זה של התחום הלא קפוא לזה של התחום הקפוא.

ג. תהליך שינוי הפאזה מתרחש בתחום הטמפרטורות 1°C עד 8°C , ומגיע לשיאו ב- 3°C .

עם סיום שיערוך הפרמטרים נבחנה רגישות הפרמטרים להנחות יסוד אלו ובכך למעשה נבחנה מידת תקפותן. מצילומי רנטגן אשר בוצעו במהלך הניסוי ER, הוערך מיקום חיישן הטמפרטורה בעומק של 5.5 mm מפני הריקמה וברדיוס של 0.7 mm מציר הגשוש. הפרמטרים המשוערכים המתאימים לניסוי זה מוצגים בטבלה 8.1, וערכי פונקציות המטרה עבור הערכים המשוערכים מוצגים בטבלה 8.2. ציור 8.14 מציג את התוצאות הניסוייות לעומת התוצאות המחושבות בעזרת הפרמטרים המשוערכים. ציור 8.14 מציג גם את הטמפרטורות המחושבות בעומק 5.2 mm ובעומק 5.8 mm, המתאייחסות לאי הוודאות שבמיקום חיישן הטמפרטורה כתוצאה מהמדידות

שמתוך צילום הרנטגן. ציור 8.15 מציג את השגיאה שבין הערך המדוד לערך המחושב. כמו כן מציג ציור 8.15 בקירוב את שגיאת החישוב שהיתה נגרמת כתוצאה ממיקום חיישן הטמפרטורה בעומק 5.8 mm (מסומן ב-b), ובעומק 5.2 mm (מסומן ב-c). מציורים 8.14 ו-8.15 ניתן לראות כי קיימת התאמה טובה יחסית בין הערכים המדודים לבין הפתרון הנומרי בעזרת הערכים המשוערכים. ההפרש הגדול ביותר התקבל בזמנים ארוכים, כאשר טמפרטורת נקודת המדידה ירדה מתחת ל-18°C.

מצילומי רנטגן אשר נערכו במהלך הניסוי EL, הוערך מיקום חיישן הטמפרטורה בעומק של 4.6 mm מפני הריקמה וברדיוס של 0.5 mm מציר הגשוש. הפרמטרים המשוערכים המתאימים מוצגים בטבלה 8.1, וערכי פונקציות המטרה עבור ערכים אלו מוצגים בטבלה 8.2. ציור 8.16 מציג את טמפרטורת הגשוש הקריוכירורגי במהלך הטיפול, קריאות חיישן הטמפרטורה, והטמפרטורות המחושבות ע"י הפתרון הנומרי בעזרת הפרמטרים המשוערכים. ניתן לראות כי גם כאן, כמו בניסוי ER, התקבלה התאמה טובה בין הערכים המחושבים למדודים. יש לשים לב כי שני הניסויים נערכו על רקמות שונות ובמועדים שונים ולמרות זאת לצורך החישוב הנומרי נעשה שימוש באותם הפרמטרים המשוערכים.

עם סיום שיערוך הפרמטרים נערך מבחן רגישות הפתרון לשלושת ההנחות הבסיסיות שהוזכרו לעיל, ואשר עליהן התבסס תהליך השיערוך. מבחינה זו נמצא כי:

- א. החלפת תלות ספיקת הדם בטמפרטורה, מפונקציית מדרגה לפונקציה לינארית, בפתרון הנומרי, לא גרמה לשינוי משמעותי בערכי הפרמטרים המשוערכים. החלפה זו גרמה לשינוי קל בפרוס הטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא אך לא השפיעה כלל על פרוס הטמפרטורה בתחום הקפוא או על מיקום חזית הקיפאון.
- ב. החלפת תלות המוליכות התרמית בטמפרטורה בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה, מערך ממוצע לתלות לינארית, לא גרמה לשינוי משמעותי בערכי הפרמטרים המשוערכים.
- ג. שינוי טמפרטורת שיא שינוי הפאזה בתוך תחום הטמפרטורות המתאים לא שינה כלל את ערכי הפרמטרים המשוערכים. הרחבת גבולות תחום שינוי הפאזה ל-0°C עד 10°C- לא גרם לשינוי משמעותי בערכי הפרמטרים המשוערכים.

מחקר רגישות זה ניתן להסיק כי שלושת הנחות היסוד שצויינו לעיל מספקות לצורך שיערוך הפרמטרים. כאשר בוחנים את איכות שיערוך הפרמטרים יש לקחת בחשבון כי הפרמטרים המשוערכים הם תכונות תרמופיסקאליות ממוצעות של כל האזור המטופל, אזור בו נכללות רקמות שריר, רקמות עור, ורקמות חיבור (בניתוח לכריתת התחום המטופל מניסויים ER ו-EL לא אובחנו שכבות שומן). יתר על כן, המודל המתמטי מתייחס לאזור בעל כלי דם קטנים בלבד בעוד ששיערוך הפרמטרים מוביל למעשה לשיערוך ספיקת הדם הממוצעת ברגל הארנבת כולה.

טבלה 8.1: הפרמטרים המשוערכים מהניסויים הקריוכיורוגיים ER ו-EL.

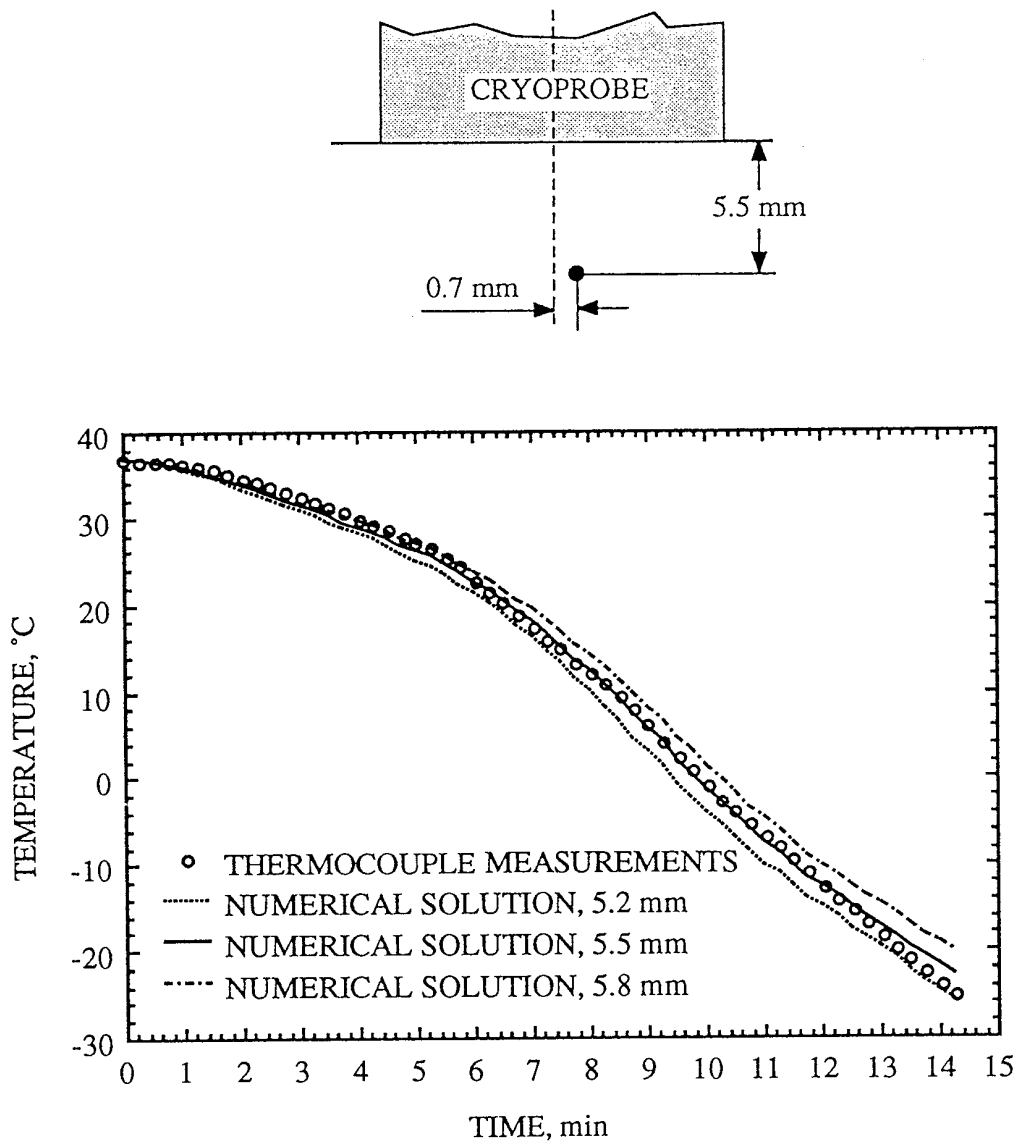
Table 8.1: Estimated parameters from ER and EL cryosurgical experiments.

תחום ערכים מהספרות (ראה גם נספח 1)	ערכים משוערכים	סימון	התכונה
$0.385 + 0.63 \text{ W/m}^{\circ}\text{C}$	$0.63 \text{ W/m}^{\circ}\text{C}$	k_l	מוליכות תרמית בתחום הבלתי קפוא
$1.64 + 2.25 \text{ W/m}^{\circ}\text{C}$	$1.51 \text{ W/m}^{\circ}\text{C}$	k_f	מוליכות תרמית בתחום הקפוא
$3.0 + 5.14 \text{ MJ/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	$3.16 \text{ MJ/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	C_l	חום סגולי בתחום הבלתי קפוא
$1.133 + 2.0 \text{ MJ/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	$1.93 \text{ MJ/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	C_f	חום סגולי בתחום הקפוא
$1 \cdot 10^{-7} + 2 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$	$1.99 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$	α_l	דיפוזיביות תרמית בתחום הבלתי קפוא
$8.7 \cdot 10^{-7} + 20 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$	$7.82 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$	α_f	דיפוזיביות תרמית בתחום הקפוא
$233 + 330 \text{ MJ/m}^3$	300 MJ/m^3	L	חום שינוי הפאזה
$2.5 + 25 \text{ kW/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	$20 \text{ kW/m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	$\dot{w}_b C_b$	מקור החום הסגולי של הדם

טבלה 8.2: ערכי פונקציות המטרה עבור הפרמטרים המשוערכים מהניסויים הקריוכיורוגיים ER ו-EL.

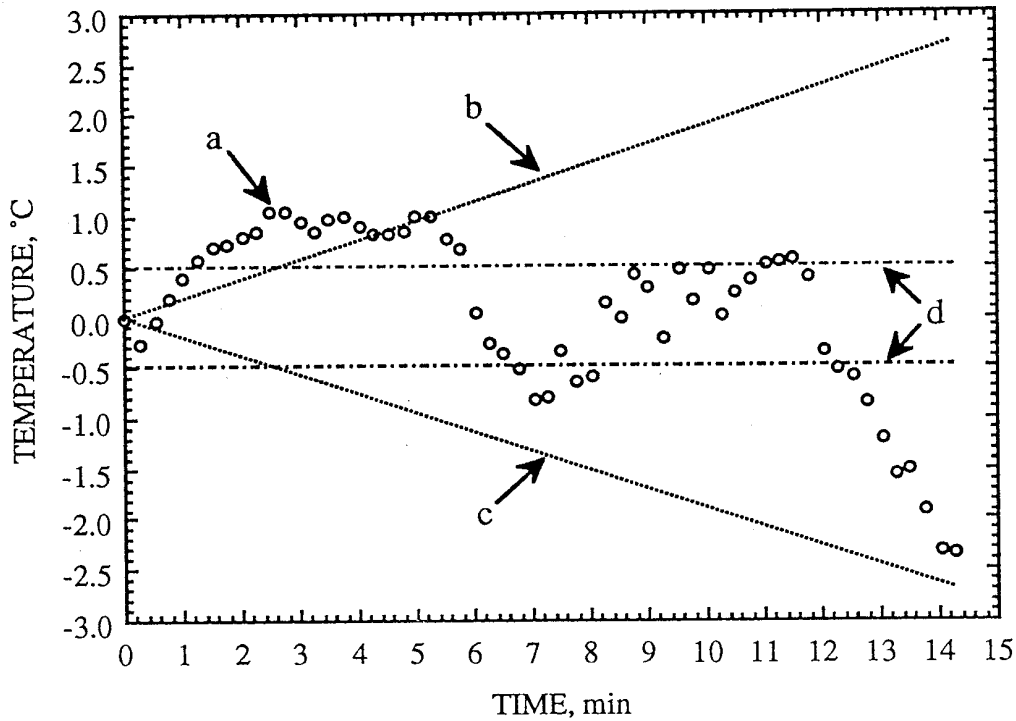
Table 8.2: Target functions values for the estimated parameters from ER and EL cryosurgical experiments.

EL	ER	
1.05	0.695	$\bar{\theta}$
1.22	0.73	$\hat{\theta}$



ציור 8.14: השוואת פתרון נומרי המבוסס על פרמטרים משוערים עם תוצאות מדידות מהניסוי ER. הערכת מיקום חיישן הטמפרטורה: בעומק של 5.5 mm וברדיוס של 0.7 mm מציר הגוש.

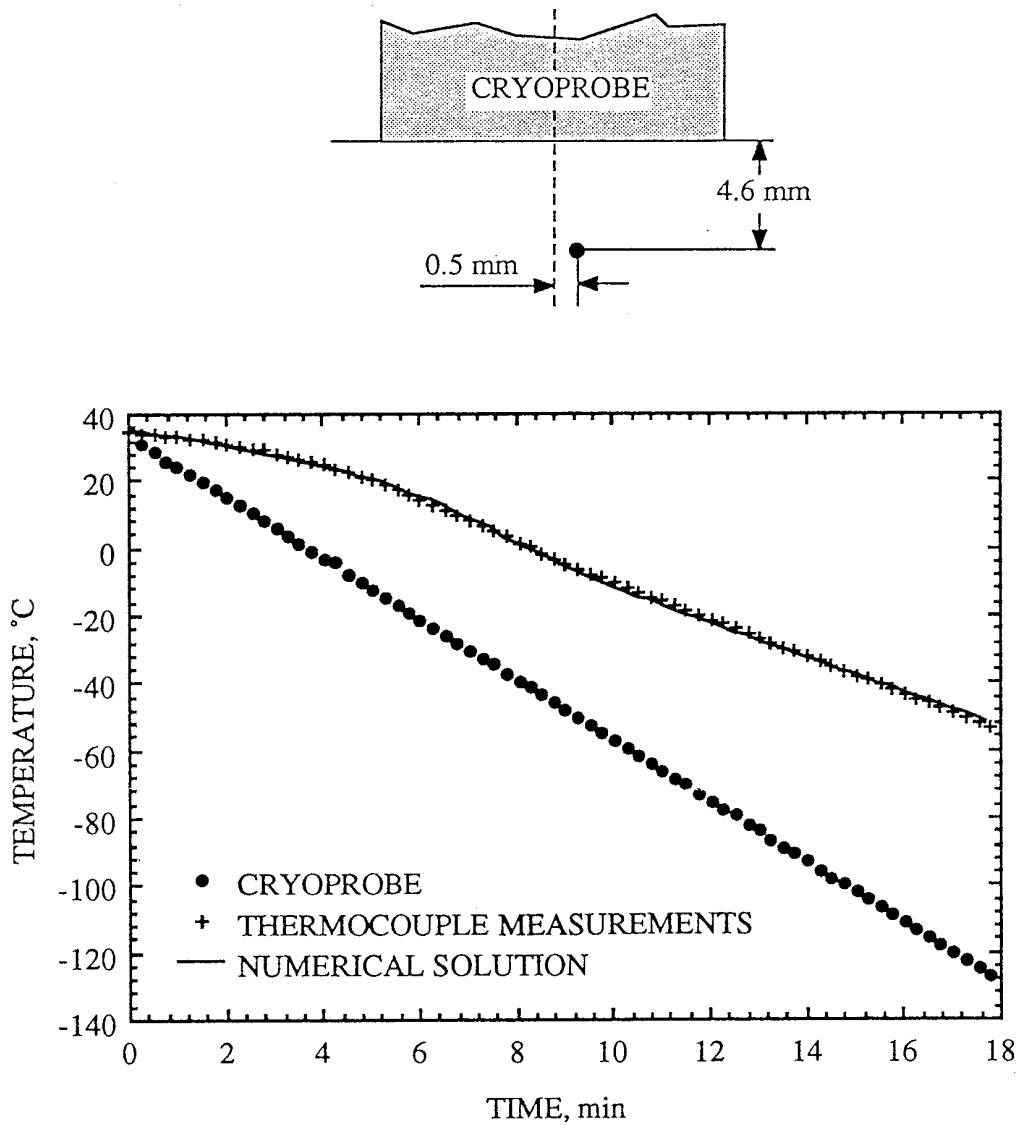
Fig. 8.14: Comparison of the numerical solution based on estimated variables and measured data from the ER experiment. Approximate temperature sensor location: 5.5 mm depth and 0.7 mm radius from the centerline of the cryoprobe.



ציור 8.15: ההפרש שבין הפתרון הנומרי המבוסס על פרמטרים משוערכים לבין תוצאות מדידות מהניסוי ER. הערכת מיקום חיישן הטמפרטורה: בעומק של 5.5 mm וברדיוס של 0.7 mm מציר הגוש.
 (a) הפרש טמפרטורות בין נתוני ניסוי ופתרון נומרי בעומק 5.5 mm.
 (b) הפרש טמפרטורות בין פתרונות נומריים בעומק 5.8 mm ובעומק 5.5 mm.
 (c) הפרש טמפרטורות בין פתרונות נומריים בעומק 5.2 mm ובעומק 5.5 mm.
 (d) תחום אי הוודאות במדידות הטמפרטורה הניסיוניות.

Fig. 8.15: The difference between the numerical solution based on estimated variables and measured data from the ER experiment. Approximate temperature sensor location: 5.5 mm depth and 0.7 mm radius from the centerline of the cryoprobe.

- (a) Temperature differences between the experimental data and the numerical solution at 5.5 mm depth.
- (b) Temperature difference between numerical solutions in 5.8 mm depth and 5.5 mm depth.
- (c) Temperature difference between numerical solutions in 5.2 mm depth and 5.5 mm depth.
- (d) Uncertainty temperature interval of experimental temperature measurements.



ציור 8.16: השוואת פתרון נומרי המבוסס על פרמטרים משוערכים עם תוצאות מדודות מהניסוי EL. הערכת מיקום חיישן הטמפרטורה: בעומק של 4.6 mm וברדיוס של 0.5 mm מציר הגוש.

Fig. 8.16: Comparison of the numerical solution based on estimated variable and measured data from EL experiment. Approximate temperature sensor location: 4.6 mm depth and 0.5 mm radius from the centerline of the cryoprobe.

תופעה נוספת אשר לא באה לידי ביטוי במודל המתימטי היא התכווצות הריקמה במהלך הטיפול. להתכווצות זו שני גורמים: התופעה הפיסיקאלית של שינוי צפיפות הריקמה בזמן שינוי הפאזה, והתופעה הפיסיולוגית של התכווצות הריקמה כתגובה לקירור. התופעה השנייה נשלטת ע"י מערכת בקרת חום הגוף של בעל החיים והיא עשויה להיות בעלת השפעה רבה.

עם סיום הניתוח התרמי כדאי להזכיר ולהדגיש את מטרות השימוש במודל המתימטי, בפתרונות המתימטיים, ובפרמטרים המשוערכים. המודל המתימטי משמש לשתי מטרות שונות: הערכת פונקציות האילוץ אשר יגרמו להרס ריקמה מירבי, והערכת מיקום חזית הקיפאון במהלך הטיפול הקריוכיורוגי. בשימוש מתוחכם בחסמים ניתן להעריך את פונקציות האילוץ, אשר יגרמו להרס ריקמה מירבי, גם מבלי לדעת את ערכי התכונות התרמופיסיקאליות במדוייק. לעומת זאת, לצורך הערכת מיקום חזית הקיפאון, שהוא מידע חיוני ביותר לכירורג, יש חשיבות רבה לערכי התכונות התרמופיסיקאליות.

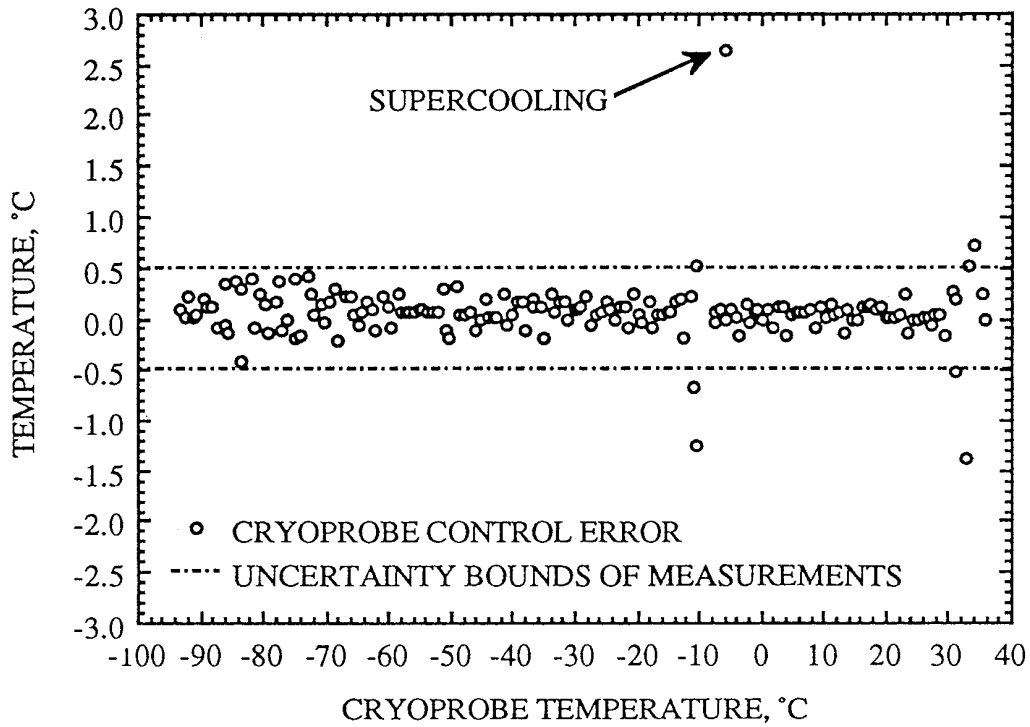
בשיטה שהודגמה בסעיף זה ניתן לשערך את התכונות התרמופיסיקאליות הדרושות להערכת מיקום חזית הקיפאון. יתר על כן, ניתן לכתוב תוכנית מחשב לומדת, המשערכת את הפרמטרים הללו בגמר כל טיפול קריוכיורוגי וע"י כך מרחיבה את בסיס הנתונים הסטטיסטי של התכונות התרמופיסיקאליות, לקראת הטיפול הקריוכיורוגי הבא.

8.8 בחנת איכות הבקרה במהלך הניסויים "in vivo"

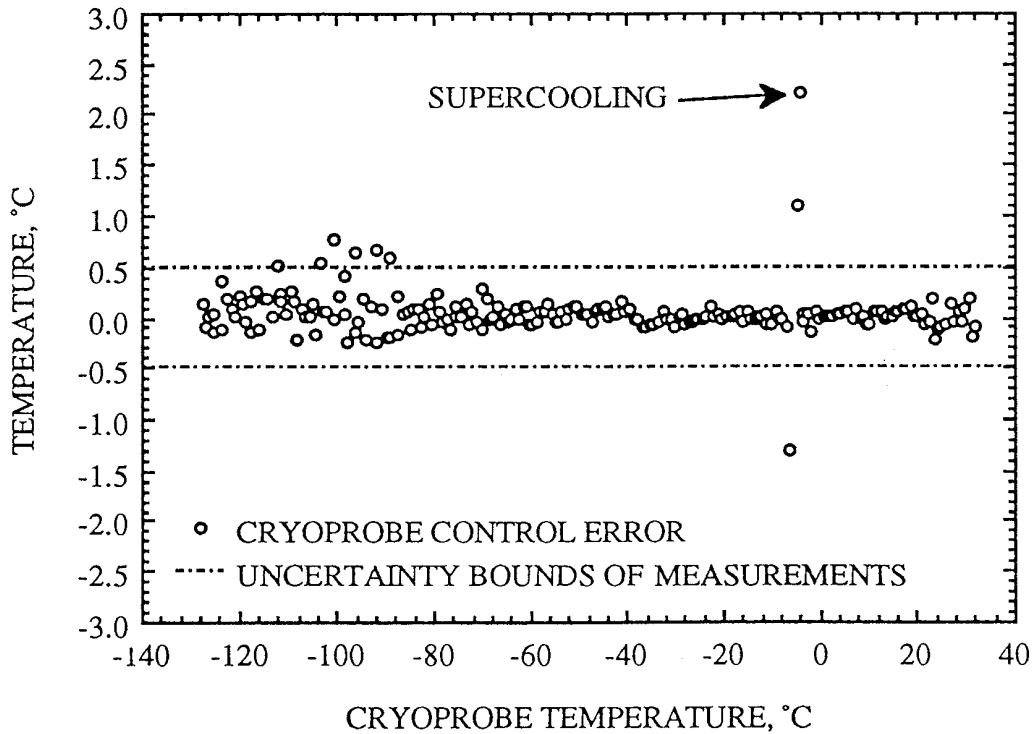
ציורים 8.17 ו-8.18 מציגים את שגיאת הבקרה הדגומה אחת ל-2.5 sec, במהלך הניסויים ER ו-EL, בהתאמה. שגיאת הבקרה מוגדרת כאן כהפרש בין הטמפרטורה הנמדדת לטמפרטורה הרצויה בבסיס הגוש (בנקודת מדידת הטמפרטורה בגוש, ראה גם סעיף 6.2). שגיאת הבקרה מחושבת בפועל אחת למחזור בקרה אשר אורכו 125 msec.

בציורים 8.17 ו-8.18 מתוארת אי הוודאות שבמדידת הטמפרטורות סביב ערך השגיאה הממוצע, ע"י הקווים המקווקים (ראה גם סעיף 6.9). למרות שאי הוודאות שבמדידת הטמפרטורה שייכת לכל נקודת מדידה בנפרד, מהווים הקווים הללו גודל מאפיין. קווים אלו באים להדגיש כי דרישה אפשרית לשגיאת בקרה הקטנה מתחום אי הוודאות שבמדידת הטמפרטורות היא דרישה חסרת בסיס פיסיקאלי. את שגיאת הבקרה ניתן לאפיין לפי 5 תחומים:

א. ברגע ההתחלה עשויה להיות שגיאת בקרה גדולה כתוצאה מהצמדת הגוש הקריוכיורוגי לריקמה. ניתן להקטין שגיאה זו ע"י המתנה ארוכה עד להתייצבות טמפרטורת הגוש על ערך טמפרטורת תוך הריקמה, לפני ההצמדה ביניהם, כפי שבוצע בהצלחה גדולה יותר בניסוי EL. מכל מקום, לשגיאת הבקרה בתחום זה אין השפעה על הטיפול הקריוכיורוגי כלל.



ציור 8.17: שגיאת הבקרה הדגומה בתלות בטמפרטורת הגשוש, ניסוי ER.
 Fig. 8.17: Sampled control loop error vs. cryoprobe temperature, ER experiment.



ציור 8.18: שגיאת הבקרה הדגומה בתלות בטמפרטורת הגשוש, ניסוי EL.
 Fig. 8.18: Sampled control loop error vs. cryoprobe temperature, EL experiment.

- ב. לאחר התחלת הקירור ולפני תחילת תהליך הקיפאון. בתחום זה התקבלה שגיאת הבקרה המינימלית.
- ג. בזמן מעבר הפאזה נצפתה תופעת קירור יתר ע"י שגיאת בקרה גדולה של כ- $2.6^{\circ}\text{C} + 2.3$. תופעה זו נובעת מחוסר מקורות גיבוש בעת היווצרות חזית הקיפאון לראשונה. שגיאת הבקרה החיובית בזמן קירור היתר מלווה בשגיאת בקרה שלילית עם היווצרות חזית הקיפאון. משך פרק זמן זה הוא מסדר גודל של שניות בודדות. מבחינה מיקרוסקופית עשויה להיות תופעת קירור יתר בתוך התאים עצמם גם לאחר היווצרות חזית הקיפאון (McGrath 1993), אשר אינה יכולה לבוא לדי ביטוי במדידות הטמפרטורה הנ"ל.
- ד. לאחר היווצרות חזית הקיפאון ועד להגעת טמפרטורת הגשוש ל- $-80^{\circ}\text{C} + -70$. בתחום זה קטנה יחסית שגיאת הבקרה, כמו בתחום הטמפרטורות אשר מצויין בסעיף ב'.
- ה. כאשר יורדת טמפרטורת הגשוש מתחת ל- $-80^{\circ}\text{C} + -70$ גדלה שגיאת הבקרה באופן משמעותי. בבחינת תופעה זו יש להתחשב בגורמים הבאים:
- * משטר זרימת החנקן מתערער בטמפרטורות נמוכות (Rauch 1974).
 - * אי הוודאות שבמדידות הטמפרטורה היא יחסית הפוכה לערך הנמדד, ולכן היא גדלה עם ירידת טמפרטורת הגשוש. אי הוודאות מוערכת בכ- $\pm 1^{\circ}\text{C}$ מתחת ל- 100°C (ראה גם סעיף 6.9).
 - * מחיזוי ביצועי המערכת הקריוכיורוגית באמצעות הדמיית מחשב, אשר הוצג בסעיף 6.11, נמצא כי יציבות מערכת הבקרה יורדת עם ירידת טמפרטורת הגשוש לטמפרטורות נמוכות מאוד.
- מציורים 8.17 ו-8.18 ניתן להסיק כי במערכת הניסויית מושגת בקרה מאיכות טובה בה שגיאת הבקרה קטנה מאוד יחסית, והתגובה להפרעות חיצוניות קצרה יחסית. על כן, מובטחת שליטת בקר המערכת הניסויית על קצב הקירור הדרוש להרס ריקמה מירבי.

8.9 קריטריון חדש לסיום הטיפול הכירורגי - הטמפרטורה בנקודה קריטית

עבודת המחקר הנוכחית התבססה על ההנחה כי קצב הקירור על פני חזית הקיפאון הוא הקריטריון החשוב ביותר להצלחת הטיפול הקריוכיורוגי. בהמשך לכך הונח כי ריבוי מחזורי הקפאה/הפשרה תחת האילוץ הראשוני, של קצב קירור נתון על פני חזית הקיפאון, ישפר את הצלחת הטיפול הקריוכיורוגי. יחד עם זאת, מובן מאליו כי הקפאה מלאה של כל הריקמה הבלתי רצויה הוא קריטריון הכרחי להצלחת הטיפול הקריוכיורוגי.

את הקפאתה המלאה של הריקמה הבלתי רצויה ניתן לוודא באמצעות אחת משלוש דרכים חלופיות: הדמיית מחשב של תהליך מעבר החום, ניטור חזית הקיפאון באמצעי הדמייה רפואית, ומדידות טמפרטורה בנקודה קריטית באופן אשר יבואר להלן. הדרך הראשונה, בה נעשה שימוש בהדמיית מחשב של תהליך מעבר החום במקביל לביצוע הטיפול הקריוכיורוגי לצורך הערכת מיקום חזית הקיפאון, היא הדרך שנבחרה במסגרת המחקר הנוכחי. שיטה זו יושמה בבניית המערכת הניסויית ולצורך כך אף פותחו שלושה פתרונות מתימטיים שונים.

היתרון העיקרי של השימוש בשיטה זו נובע מהעדר הצורך בשימוש באמצעי מדידה חיצוניים. יתרון זה מאפשר למזער ולהוזיל את המערכת הניסויית בשלב הפיכתה למוצר מסחרי. החסרון העיקרי של שיטה זו נובע מהצורך בבסיס נתונים סטטיסטי רחב של התכונות התרמופיסיקאליות של הריקמה המסויימת, לצורך חיזוי מיקום חזית הקיפאון ברמת וודאות גבוהה.

במהלך העשור האחרון הולך ומתפשט השימוש במכשירי הדמייה רפואית לניטור חזית הקיפאון במהלך הטיפול הקריוכירורגי, ביחד עם התפתחותם הטכנולוגית. בתחילה נעשה שימוש במכשיר על-קולי (אולטרא סאונד), בשלב מאוחר יותר נעשה שימוש מוגבל מאוד בטומוגרפיה ממוחשבת (CT), וכיום מופנים מרבית המשאבים לניטור חזית הקיפאון באמצעות תהודה מגנטית (MRI). סקירה רחבה יותר של יישומי ההדמייה הרפואית בקריוכירורגיה ניתן למצוא בסעיף 1.8 של עבודה זו. היתרון העיקרי של השימוש באמצעי ההדמייה הרפואית נובע מיכולת המדידה הישירה של מיקום חזית הקיפאון. לעיתים מאפשרים מכשירי ההדמייה הרפואית להציג את גאומטריית הריקמה הבלתי רצויה עצמה, לפני ובמהלך הטיפול הקריוכירורגי. החסרונות העיקריים של אמצעים אלו נעוצים במימדיהם הגדולים ויותר מכל בעלותם הגבוהה.

השיטה השלישית להבטחת הקפאתה המלאה של הריקמה הבלתי רצויה, המבוססת על מדידות טמפרטורה בנקודה קריטית, מוצעת בדרך הבאה:

- א. הגדרת גאומטריית הריקמה הבלתי רצויה מתוך שיקולים רפואיים.
- ב. הערכת מיקום הנקודה שתקפא אחרונה בתחום הנדון על בסיס ניתוח תרמי ראשוני. נקודה זו תיקרא להלן הנקודה הקריטית.
- ג. הצבת חיישן טמפרטורה בנקודה הקריטית. הצבה זו עשויה להיות בשיטה שתוארה בסעיף 8.6 לעיל.
- ד. שימוש בקריאות הטמפרטורה מהנקודה הקריטית כמשוב נוסף בחוג הבקרה של הגשוש הקריוכירורגי. משוב זה יגרום לפתיחת מעגל הבקרה כאשר טמפרטורת הנקודה הקריטית תרד מתחת לסף מסויים (כמו הסף התחתון של תחום טמפרטורות שינוי הפאזה). משוב זה יגרום לסגירה מחדש של מעגל הבקרה כאשר טמפרטורת הנקודה הקריטית תעלה מעל סף מסויים אחר, במקרה של טיפול קריוכירורגי בריבוי מחזורי הקפאה/הפשרה.

השילוב של שיטת מדידת הטמפרטורה בנקודה הקריטית במערכת הניסויית הקיימת הוא מיידי. שיטה זו באה להוסיף מידע לתוכנת הבקרה CCP ובכך לשפר אותה. מכיוון שניסויי הגישוש אשר בוצעו במסגרת המחקר הנוכחי, נערכו על רקמות בריאות, לא היתה לנקודה הקריטית משמעות כלשהי עד כה. יחד עם זאת, עם סיום שלב הניסויים במסגרת עבודת המחקר הנוכחית, נראה כי הקרקע מוכשרת לשלב הבא של קריוכירורגיה ניסויית ברקמות חולניות ובאיברים פריפריאליים, הן מבחינת מבנה המערכת הניסויית, הן מבחינת טכניקת הבחינה ההיסטולוגית, והן מבחינת התשתית המתמטית. על כן, כדאי לשלב בשלב הניסויים הבא את שיטת מדידת הטמפרטורה בנקודה הקריטית, כפי שתוארה לעיל.

8.10 סיכום ומסקנות

התוצאות הראשוניות מניסויים "in vivo" בארנבות מאשרות כי, המערכת הניסויית החדשה היא כלי קריוכיורוגי יעיל להריסה מבוקרת הן של רקמות חיזוניות, כמו האפידרמיס של העור, והן של רקמות פנימיות המצויות מתחת לעור, כמו שרירי שלד. בניסויים אלו הודגם עומק חדירה של הטיפול הקריוכיורוגי עד כ-15 mm. יחד עם זאת, עומק החדירה המירבי של הטיפול הקריוכיורוגי מוערך בכ-25 mm ברקמות בריאות. ברקמות לא רצויות, העשירות בכלי דם ובאספקת דם, עשוי עומק חדירה זה להיות קטן יותר.

לא ניתן לבצע בחינה היסטולוגית מיידית של ריקמה שעברה הקפאה איטית. בחינה היסטולוגית של הריקמה המטופלת אפשרית רק לאחר תקופת התחדשות ושיקום ראשונית של התחום שעבר טראומת הקפאה. בחינה היסטולוגית זו אפשרית כבר לאחר 4 ימים מתום הטיפול הקריוכיורוגי.

מהבחינה ההיסטולוגית נמצא כי העור עבר הרס מוחלט באזור המטופל. יחד עם זאת ניכרו סימני שיקום והתחדשות מהירים שלו כבר אחרי 4 ימים. התגובות ההיסטולוגיות של שרירי השלד לטיפול הקריוכיורוגי הניבו תופעות הדומות לאלו הנגרמות ממגוון רחב של פגיעות טראומטיות, הכוללות: מעיכה, הרעלה, חתכים כירורגיים, כריתה, ופעילות יתר של השריר. כבר לאחר 4 ימים מהפגיעה הקריוכיורוגית ניכרים סימנים מוקדמים להתחדשות הריקמה.

בכלי הדם הקטנים: ורידים, עורקים, ונימים המצויים בעור (בשכבת ה-demis) ובשרירי השלד ניכרו נזקי הקפאה מועטים בלבד. לא נמצאו עדויות היסטולוגיות לפריצת כלי דם ונראה כי מרבית כלי הדם המשיכו לתפקד לאחר הטיפול הקריוכיורוגי. מרבית כלי הדם, אם לא כולם, קפאו במהלך הטיפול הקריוכיורוגי, ויחד עם זאת נשמרה יכולת התיפקוד שלהם לאחר הפשרתם. נראה כי השרדות מרבית כלי הדם היא גורם חשוב בשיקום ובהתחדשות הריקמה לאחר הטיפול הקריוכיורוגי, ובמיוחד בהתייחס לשרירי השלד.

בפרק הניסויים "in vivo" שמסגרת המחקר הנוכחי הוצעו: טכניקה לבחינה היסטולוגית של רקמות שעברו טראומת הקפאה, טכניקה למדידת טמפרטורות בתוך הריקמה החיה, קריטריון חדש לסיוס הטיפול הקריוכיורוגי באמצעות מדידת טמפרטורות בנקודה קריטית. לאחר שהוכח כי המערכת הניסויית החדשה היא כלי קריוכיורוגי יעיל להריסה מבוקרת של רקמות, נראה כי הקרקע מוכשרת לשלב הבא של קריוכיורוגיה ניסויית "in vivo" ברקמות חולניות ובאיברים פריפריאליים. שלב זה צריך להיות מבוסס על ביצוע מספר רב של ניסויים באופן דומה לזה שהוצג כאן, בקיצבי קירור שונים, ובמספר רב של מחזורי הקפאה/הפשרה. לקראת שלב הניסויים הבא יש מקום לשקול את השימוש בעל חיים גדול מארנבת, בכדי להקטין ככל האפשר את היחס בין הקוטר האופייני של התחום המטופל לקוטר האופייני של הריקמה הבריאה הסובבת אותו. בחירת בעל חיים גדול יותר תדמה טוב יותר את הטיפול הקריוכיורוגי העתידי בבני אדם. בבחירה זו יש לקחת בחשבון כי לכל סוג בעל חיים גידולים לא רצויים האופייניים לו, ולעיתים לו בלבד.

מהניתוח התרמי של תהליך מעבר החום בזמן הטיפול הקריוכיורוגי הוכח כי ניתן לשערך ברמת וודאות גבוהה

את התכונות התרמופיסיקאליות החשובות ביותר של הריקמה הביולוגית. שיערוך זה התבסס על תכונות ממוצעות ואחידות בתחום הבלתי קפוא, בתחום הביניים, ובתחום הקפוא, בהתאמה. שיערוך הפרמטרים מניסויים שונים הוביל לערכי תכונות תרמופיסיקאליות זהות. יחד עם זאת, רצוי להרחיב את הבסיס הסטטיסטי עליו מבוסס שיערוך הפרמטרים. בעזרת שיערוך התכונות התרמופיסיקאליות ניתן להעריך את התקדמות חזית הקיפאון במהלך הטיפול הקריווכירורגי.

במהלך הניסויים התקבלה בקרה מאיכות טובה בה קטנה שגיאת הבקרה מתחום אי הודאות שבמידת הטמפרטורות. מרבית הזמן ובמרבית הניסויים היתה שגיאת הבקרה בתחום $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. לשגיאת הבקרה היתה נטיה להתגבר בטמפרטורות גשוש הנמוכות מ- 80°C . עם היווצרות חזית הקיפאון לראשונה נצפתה תופעת קירור היתר שהתבטאה בשגיאת בקרה של כ- $2.6^{\circ}\text{C} + 2.3$. שגיאת הבקרה החיובית בזמן קירור היתר לוותה בשגיאת בקרה שלילית של כ- 1.3°C עם היווצרות חזית הקיפאון. משך תופעות אלו הוא מסדר גודל של שניות בחדות.

פרק 9: סיכום, מסקנות והמלצות להמשך המחקר

הגורם המניע למחקר הנוכחי היה בחינת הקריטריונים להצלחת הטיפול הקריוכירורגי ע"י הקפאה מבוקרת בקיצבי קירור נמוכים. בכדי לאפשר בחינה זו נבנה מכשיר קריוכירורגי חדש להקפאה מבוקרת, ליישומים של קריוכירורגיה ניסויית "in vivo". המשתנה המבוקר במכשיר החדש הוא טמפרטורת הגשוש הקריוכירורגי. התלות הפונקציונאלית הרצויה של טמפרטורת הגשוש בזמן היא פתרון בעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית, במטרה לאלץ קצב קירור הנמוך מסף מסויים על פני חזית הקיפאון.

למחקר הנוכחי תרומה מקורית בארבעה תחומים:

1. הכנת תשתית מתימטית להערכת פונקציות האילוץ לטמפרטורת הגשוש הרצויות (פרקים 3-5).
2. בניית מכשיר קריוכירורגי חדש ליישומים של קריוכירורגיה ניסויית "in vivo" (פרק 6).
3. בחינת מוקדמת של המכשיר הקריוכירורגי החדש על רקמות אורגניות כתחליף לרקמות ביולוגיות (פרק 7).
4. ביצוע ניסויי גשוש קריוכירורגיים "in vivo" (פרק 8).

9.1 התרומה המתימטית שבמחקר זה

בעבודת מחקר זו מוצעים שני פתרונות שונים לבעיית סטפן ההפוכה ופתרון נוסף לבעיית סטפן הרגילה, בריקמה הביולוגית ובאיברים פריפריאליים, המיועדים לשמש כפונקציות האילוץ של טמפרטורת הגשוש הקריוכירורגי ולהערכת שדה הטמפרטורה בריקמה, בהתאמה. שלושת הפתרונות הללו מתייחסים אל הריקמה כחומר לא אידאלי, אשר בו מתרחש שינוי הפאזה בתחום טמפרטורות נתון, ומאפשרים את הכללת האפקטים התרמיים של ספיקת הדם ומקור החום המטבולי. הפתרון הראשון הוא פתרון מדוייק לבעיית סטפן ההפוכה (Rabin and Shitzer 1993), המתאים לטיפול קריוכירורגי במחזור הקפאה/הפשרה יחיד. הפתרון המדוייק שימש גם כאבן בוחן לשני הפתרונות המתימטיים האחרים אשר הוצעו במסגרת עבודה זו. על בסיס ניתוח מתימטי של הפתרון המדוייק הוצגו גדלים חסרי מימד חדשים, Z ו- Y , המאפיינים את האפקט התרמי של ספיקת הדם ביחס לחום הכמוס וביחס לחום המורגש, בהתאמה. מניתוח ערכים אופייניים של מספרים אלו עולה כי האפקטים התרמיים של קירור הריקמה מהטמפרטורה ההתחלתית ועד לטמפרטורת שינוי הפאזה, של שינוי הפאזה, ושל חימום הריקמה ע"י ספיקת הדם הם מאותו סדר גודל.

הפתרון השני הוא פתרון משולב של בעיית סטפן ההפוכה, כאשר התחום הקפוא נפתר באופן אנליטי והתחום הבלתי קפוא נפתר באופן נומרי במצומד (Rabin and Shitzer 1994a). הפתרון המשולב מתאים לטיפולים קריוכירורגיים במספר מחזורי הקפאה/הפשרה עוקבים, ומכאן חשיבותו היישומית הרבה. מחקירת הפתרון המשולב במיקרים בהם ספיקת הדם קבועה בתחום הבלתי קפוא, ואלו בהם יורדת ספיקת הדם לינארית עם

הטמפרטורה, התקבל כי להתנהגות הפונקציונאלית של ספיקת הדם השפעה נמוכה מאוד על מהירות התקדמות חזית הקיפאון (שינויים של אחוזים בודדים) ועל פירוס הטמפרטורה בתחום הבלתי קפוא (הבדלים בסדר גודל של עד 1.2°C). מבחינת שימור האנרגיה של הפתרון הנומרי הכלול בפתרון המשולב נמצא כי שימור האנרגיה עולה עם הקטנת צעדי הזמן ומירווחי המרחק בסכמה הנומרית. עוד נמצא כי השפעת הקטנת צעדי הזמן על שימור האנרגיה גדולה בכסדר גודל מזו של הקטנת מירווחי המרחק. עוד נמצא כי למרות שהסכמה הנומרית יציבה ללא תנאי, אין לבחור מרווחי מרחק הגדולים מרוחב תחום שינוי הפאזה משום שאז אין לפתרון משמעות פסיקאלית. הפתרון השלישי הוא פתרון נומרי רב-מימדי לבעיית סטפן הרגילה (Rabin and Shitzer 1994b). לפתרון זה חשיבות יישומית רבה בחיזוי מיקום חזית הקיפאון בתחומים בהם משפיע הטיפול הקריוכירורגי על רקמות מסוגים שונים כמו עור, רקמות חיבור, רקמות שריר וכדו'. מהשוואת פתרונות נומריים בין המיקרים: החד-מימדי קרטזי, החד-מימדי כדורי, והדו-מימדי גלילי ואקסיסימטרי, נמצא כי ניתן להתייחס לפתרון החד-מימדי קרטזי כחסם עליון מבחינת מיקום חזיתות הקיפאון, קצב התקדמותם, וקצב הקירור על פניהן. מבחינת שימור האנרגיה בסכמה הנומרית נמצא כי בבעיות מעבר חום ללא שינוי פאזה מתקיים שימור אנרגיה באופן זהותי. בבעיות מעבר חום עם שינוי פאזה תלוי שימור האנרגיה בגודל מירווחי המרחק בעיקר - מידת שימור האנרגיה גדלה עם ציפוף נקודות הרשת.

פירוט היתרונות והחסרונות של שלושת הפתרונות הללו מוצג בהרחבה בפרק 6 של חיבור זה, בסעיף 6.4. שלושת הפתרונות המוצגים בעבודה זו מבוססים על גישת האנתלפיה (Shamsundar 1975), הנגזרת משיטת האינטגרל על מאזן החום (Goodman 1958).

9.2 המכשיר הקריוכירורגי החדש

בחיבור זה הוצג בפירוט המכשיר הקריוכירורגי החדש על חלקיו השונים: הגשוש הקריוכירורגי ומערכת אספקת החנקן הנוזלי, המחשב, יחידת מדידות הטמפרטורה, ספק הכח החשמלי, נגד ההספק והבקרה על פעולת המערכת החשמלית. בתחילה הוצגו המערכות השונות אשר היוו את הבסיס למכשיר החדש ולאחר מכן הוצג המבנה הטכני של המערכת.

בתיאור המכשיר הקריוכירורגי הושם הדגש על בקרת המערכת: חוג הבקרה, חוק הבקרה, יישום חוק הבקרה, ותוכנת הבקרה CCP. מהשוואה בין הפתרונות המתמטיים המוצעים במסגרת מחקר זה נמצא כי פונקציית האינולף המיטבית עבור מערכת הבקרה היא זו המחושבת בעזרת הפתרון המשולב. מסקנה זו ניתנת לאמץ כל עוד אין הבדלים משמעותיים בתכונות התרמופיסיקאליות בריקמה (כמו שכבות עור, שומן וכדו'). עבור המקרים בהם יש הבדל משמעותי בתכונות התרמופיסיקאליות, בין אזורים שונים בריקמה, לא קיים פתרון אנליטי לבעיית סטפן ההפוכה. יחד עם זאת, ניתן להשתמש בחסם מחמיר עוד יותר של קביעת קצב הקירור של הגשוש

לפי קצב הקירור המירבי המותר על פני חזית הקיפאון. זאת מכיוון שנקודת המגע של הריקמה עם הגוש היא זו המתקררת בקצב המהיר ביותר בכל התוך.

חיזוי ביצועי המכשיר הקריוכיורוגי החדש בוצע ע"י הדמיית מחשב. תוכנת ההדמייה מבוססת על הדמיית מעבר החום בריקמה בבעיה דו-מימדית, אקסיסימטרית, עם הפסדי חום לסביבה בהסעה. בהדמיית המחשב נלקחים בחשבון כל רכיבי המערכת הניסויית. מהדמיית המחשב נמצאו נקודות הבקרה הקריטיות ונמצא כי קבועי הבקרה הממוצעים המועדפים מצויים בתחומים: $K=6+10 \text{ W}^{\circ}\text{C}$ ו- $I=3+6 \text{ W/s}^{\circ}\text{C}$.

מבחינה ניסויית של אופייני המכשיר הקריוכיורוגי החדש, בשלב ראשון על רקמות אורגניות ובשלב מתקדם יותר על רקמות ביולוגיות, נמצא כי קצב הקירור המירבי של הגוש הוא $50^{\circ}\text{C}/\text{min}$ עבור טמפרטורות גשש הגבוהות מ- 165°C , קבועי הבקרה המיטביים הם $K=6 \text{ W}^{\circ}\text{C}$ ו- $I=3 \text{ W/s}^{\circ}\text{C}$, ושגיאת הבקרה האופיינית היא מאותו סדר גודל של אי הוודאות שבמידות הטמפרטורה, $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

9.3 ניסויים קריוכיורוגיים

הניסויים הקריוכיורוגיים נערכו בשני שלבים: בתחילה על רקמות אורגניות (תפוי"א) כהדמייה לרקמות ביולוגיות, ולבסוף על רקמות ביולוגיות "in vivo" (ירך הרגל האחורית של הארנבת). הניסויים שנערכו על רקמות אורגניות שימשו לבחינת אופייני המערכת הניסויית, לאימות הפתרון המתמטי המתאר את מעבר החום בריקמה, ולבחינת הקשר שבין תהליך הקפאה חד-מימדי לתהליך הקפאה דו-מימדי ואקסיסימטרי, כמו זה המתרחש מתחת לגשש הקריוכיורוגי שבמכשיר החדש.

אימות הפתרון הנומרי המתאר את מעבר החום בריקמה בוצע ע"י השוואתו עם תוצאות ניסויית מתהליכי מעבר חום חד-מימדיים. מבחינה זו נמצאה התאמה טובה לצורך חישובים הנדסיים בין פתרון המחשב לתוצאות הניסויית. ההפרש בין התוצאות המחושבות לנתונים המדודים מצוי בדרך כלל בתחום אי הוודאות שבמידות הטמפרטורות במערכת הניסויית, $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. חוסר ההתאמה הגדול ביותר נמצא בתחום טמפרטורות שינוי הפאזה, איזור בו קיימת אי וודאות גדולה יחסית לגבי התכונות התרמופיסיקאליות. השימוש בפתרון הנומרי מאפשר הערכה מהימנה של מיקום חזית הקיפאון, שהוא הנתון החשוב ביותר עבור הכירורג בזמן הטיפול הקריוכיורוגי.

מבחינת תהליך מעבר החום הדו-מימדי והאקסיסימטרי בתפוחי אדמה נמצא כי קיים יחס קבוע בקירוב בין רדיוס התחום הקפוא אשר נמדד על השפה החיצונית, רדיוס הגוש, ועומק חדירת חזית הקפאון בניצב לשפה החיצונית. נימצא ניסויית כי ההפרש בין רדיוס התחום הקפוא אשר נמדד על השפה החיצונית ורדיוס הגוש שווה לכ-83% מעומק חדירת חזית הקיפאון. ברקמות ביולוגיות בעלות ספיקת דם נמוכה ניתן לצפות ליחס קבוע דומה.

התוצאות הראשוניות מניסויים "in vivo" בארנבות מאשרות כי, המערכת הניסויית החדשה היא כלי

קריוכיורוגי יעיל להרסת רקמות מבוקרת, הן של רקמות חיזוניות כמו האפידרמיס של העור, והן של רקמות פנימיות המצויות מתחת לעור כמו שרירי שלד. בניסויים אלו הודגם עומק חדירה של הטיפול הקריוכיורוגי עד כ-15 mm. יחד עם זאת, עומק החדירה המירבי של הטיפול הקריוכיורוגי מוערך בכ-25 mm ברקמות בריאות. עומק חדירה זה עשוי להיות קטן יותר ברקמות חולניות העשירות בכלי דם ובאספקת דם.

בשלב הניסויים "in vivo" שמשגרת מחקר זה הוצעו: טכניקה לבחינה היסטולוגית של רקמות שעברו טראומת הקפאה, טכניקה למדידת טמפרטורות בתוך הריקמה החיה (באמצעות צילומי רנטגן), קריטריון חדש לסיום הטיפול הקריוכיורוגי באמצעות מדידות טמפרטורה בנקודה קריטית.

מהניתוח התרמי של תהליך מעבר החום בזמן הטיפול הקריוכיורוגי "in vivo" הוכח כי ניתן לשערך ברמת וודאות גבוהה את התכונות התרמופיסיקאליות החשובות ביותר של הריקמה הביולוגית. שיערוך זה התבסס על תכונות ממוצעות ואחידות בתחום הבלתי קפוא, בתחום הביניים, ובתחום הקפוא, בהתאמה. שיערוך הפרמטרים מניסויים שונים הוביל לערכי תכונות תרמופיסיקאליות זהים. יחד עם זאת, כדאי להרחיב את הבסיס הסטטיסטי עליו מבוסס שיערוך הפרמטרים. בעזרת שיערוך התכונות התרמופיסיקאליות ניתן להעריך את התקדמות חזית הקיפאון במהלך הטיפול הקריוכיורוגי.

במהלך הניסויים "in vivo" התקבלה בקרה מאיכות טובה בה קטנה שגיאת הבקרה מתחום אי הוודאות שבמדידות הטמפרטורה. מרבית הזמן ובמרבית הניסויים היתה שגיאת הבקרה בתחום $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. לשגיאת הבקרה היתה נטיה להתגבר בטמפרטורות גשוש הנמוכות מ- 80°C . עם היווצרות חזית הקיפאון לראשונה נצפתה תופעת קירור היתר שהתבטאה בשגיאת בקרה של כ- $2.6^{\circ}\text{C} + 2.3$. שגיאת הבקרה החיובית בזמן קירור היתר לוותה בשגיאת בקרה שלילית של כ- 1.3°C . עם היווצרות חזית הקיפאון. משך תופעות אלו הוא מסדר גודל של שניות בחדות ואין להן השפעה משמעותית על התהליך הקריוכיורוגי הכולל.

9.4 אבחנות היסטולוגיות

במחקר זה נמצא באופן ניסיוני כי לא ניתן לבצע בחינה היסטולוגית מיידית של ריקמה שעברה טראומת הקפאה איטית. בחינה היסטולוגית של הריקמה המטופלת אפשרית רק לאחר תקופת שיקום והתחדשות ראשונית. בחינה היסטולוגית זו אפשרית כבר לאחר 4 ימים מתום הטיפול הקריוכיורוגי.

מהבחינה ההיסטולוגית נמצא העור עבר הרס מוחלט באזור המטופל. יחד עם זאת ניכרו סימני שיקום והתחדשות מהירים שלו כבר אחרי 4 ימים. התגובות ההיסטולוגיות של שרירי השלד לטיפול הקריוכיורוגי הניבו תופעות הדומות לאלו הנגרמות ממגוון רחב של פגיעות טראומטיות, הכוללות: מעיכה, הרעלה, חתכים כירורגיים, כריתה, ופעילות יתר של השריר. כבר לאחר 4 ימים מהפגיעה הקריוכיורוגית ניכרים סימנים מוקדמים להתחדשות הריקמה.

בכלי הדם הקטנים: ורידים, עורקים, ונימים המצויים בעור (בשכבת ה-dermis) ובשרירי השלד ניכרו ניזקי הקפאה מועטים בלבד. לא נמצאו עדויות היסטולוגיות לפריצת כלי דם ונראה כי מרבית כלי הדם המשיכו לתפקד לאחר הטיפול הקריוכיורוגי. קיימות עדויות מבוססות לכך שמרבית כלי הדם, אם לא כולם, קפאו במהלך הטיפול הקריוכיורוגי, ויחד עם זאת נשמרה יכולת התיפקוד שלהם לאחר הפשרתם. נראה כי השרדות מרבית כלי הדם היא גורם חשוב בשיקום ובהתחדשות הריקמה לאחר הטיפול הקריוכיורוגי, ובמיוחד בהתייחס לשרירי השלד.

9.5 המלצות להמשך מחקר

לאחר שהוכח כי המכשיר הקריוכיורוגי החדש הוא כלי יעיל להרסת רקמות מבוקרת בקיצבי קירור נמוכים, נראה כי הקרקע הוכשרה לקראת השלב הבא של קריוכיורוגיה ניסויית "in vivo" ברקמות חולניות ובאיברים פריפריאליים.

בטיפול בגידולים לא רצויים יש להבחין בין אלו אשר אינם עשירים בכלי דם ואשר תחומם מוגדר היטב לאלו אשר מכילים כלי דם רבים ואשר שפתם לעיתים אינה מוגדרת היטב. הטיפול בסוג הראשון של גידולים פשוט יותר מכיוון שקל יותר להגדיר את תחום המטרה. כמו כן, בשל ספיקת הדם הנמוכה ניתן לטפל בגידולים מהסוג הראשון גם כאשר הם גדולים יותר ללא כל הכנות נוספות. יחד עם זאת, בטיפולים קריוכיורוגיים בגידולים העשירים בכלי דם ניתן לחסום באופן זמני אספקת הדם לאיבר כולו (לחסימת זרימת הדם באיברים פריפריאליים, לפרקי זמן קצרים כמו משך הטיפול הקריוכיורוגי, אין השפעות לוואי משמעותיות).

הניסויים "in vivo" אשר נכללו בעבודה זו הוגדרו כניסויי גישוש בכדי לבחון את המכשיר הקריוכיורוגי החדש, את טכניקת העבודה איתו, את טכניקת מדידות הטמפרטורה בתוך הריקמה, ואת אופן ביצוע הבחינות ההיסטולוגיות. על כן, משיקולים אתיים ואחרים, בוצעו מספר מצומצם של ניסויים, ובכל פעם על בעל חיים אחד. מחקר מתקדם יותר של קריוכיורוגיה ניסויית "in vivo" צריך להיות מבוסס על מספר בעלי חיים בכל ניסוי, העוברים טיפול זהה, ביחד עם קבוצת ביקורת, כמקובל במחקרים רפואיים. על קבוצת ניסוי למנות 4 פרטים לפחות, ורצוי מאוד אף 6 פרטים. הסיבה העיקרית לגודל קבוצת הניסוי היא התגובה הפיסיולוגית השונה, אצל פרטים שונים, לאותו הטיפול הרפואי.

למרות שהוגדר מספר מחזורי ההקפאה/הפשרה כקריטריון אפשרי להצלחת הטיפול הקריוכיורוגי, לא נבחן קריטריון זה באופן ניסויי. מהיקף הנזק שאובחן בריקמה כבר לאחר מחזור ההקפאה/הפשרה הראשון ניתן להקיש כי למספר המחזורים חשיבות משנית בטיפולים קריוכיורוגיים בקיצבי קירור נמוכים. יחד עם זאת דרושה עדיין בחינה ניסויית של האפקטים הנגרמים כתוצאה מריבוי המחזורים.

בעבודת מחקר עתידית מומלץ לעקוב אחר שיקום הריקמה בעיקבות הטיפול הקריוכיורוגי. מקובל לחשוב כי

תהליך שיקום הריקמה מצוי בשיאו בטווח 4 עד 7 ימים לאחר הטיפול הקריוכיורוגי. מלבד ניסויי הגיטוש שנערכו בעבודה זו, אין אימות ניסויי למחשבה זו. כמו כן, אין עדויות על שינוי המבנה ההיסטולוגי של הריקמה המשוקמת בזמנים ארוכים לאחר הטיפול הקריוכיורוגי. חקירת תהליך שיקום הריקמה בעיקבות הטיפול הקריוכיורוגי עשויה להיות מעניינת ביותר לצורך תכנון טיפולים עתידיים. חקירת תהליך שיקום הריקמה עשויה להתבצע בעזרת אמצעי הדמייה רפואית סטנדרטיים, ובמיוחד באמצעות תהודה מגנטית - MRI. מכשיר מסוג זה מצוי בבי"ח רמב"ם ולאחרונה אף ניתנה ע"י הגורמים המתאימים הסכמה עקרונית לשימוש בו בניסויים על בעלי חיים.

לקראת שלב הניסויים הבא כדאי לשקול את השימוש בבעל חיים גדול מארנבת, בכדי להקטין ככל האפשר את היחס בין הרדיוס האופייני של התחום המטופל לרדיוס האופייני של הריקמה הבריאה הסובבת אותו. בחירת בעל חיים גדול יותר תדמה טוב יותר את הטיפול הקריוכיורוגי העתידי בבני אדם. בבחירה זו יש לקחת בחשבון כי לכל סוג בעל חיים גידולים לא רצויים האופייניים לו, ולעיתים לו בלבד. לדוגמא: ידוע רק על סוג אחד של גידול המתפתח בארנבות המעבדה. גידול זה הוא מהיר ואלים מאוד, התוקף כל סוג של רקמות, בעל גאומטריה לא מוגדרת, ומושך אליו כלי דם רבים מאוד.

תחום נוסף במחקר עתידי עשוי להיות קשור במיזעור ובמיטוב המכשיר הקריוכיורוגי החדש. מיזעור המערכת נראה כבעיה הנדסית טכנית בלבד, אשר מומלץ שתפתר רק עם גמר ביצוע כמות מספקת של ניסויים "in vivo", כאשר יוצג בסיס רחב של תוצאות ניסוייות, וכאשר ייצבר נסיון נוסף בעבודה ניסויית. למיטוב המערכת, לעומת זאת, חשיבות רבה כבר בשלב המחקר הבא. במיטוב זה ניתן לכלול תיכון תרמי של גושים לטיפול שטח, תיכון תרמי של גושים חודרניים, יישומים סימולטניים של מספר גושים, ועוד. יש לזכור כי, למרות שקיימים גושים מסחריים רבים ומסוגים שונים, גוש המכשיר הקריוכיורוגי החדש הוא ייחודי בשל גוף החימום החשמלי המותקן עליו המצריך בניה עצמית.

נספחים

נספח 1: תכונות תרמופיסיקאליות אופייניות של רקמות ביולוגיות

טבלה A.1.1: ערכי דיפוזיביות תרמית מהספרות, $\alpha \text{ m}^2/\text{s} \times 10^{-6}$.

Table A.1.1: Thermal Diffusivity values from the literature, $\alpha \text{ m}^2/\text{s} \times 10^{-6}$.

Material	Temp. °C	α	Error §	Reference
Fresh Bovine Muscle	23	0.134	(0.012)	Newman and Lele 1985
Fresh Bovine Muscle	23	0.112	(0.038)	Bowman et al. 1975
Perfused Rat Flank	37	0.123	(0.003)	Newman and Lele 1985
Perfused Rat Flank	37	0.112	(0.038)	Bowman et al. 1975
Perfused Rat Kidney	37	0.154	(0.009)	Newman and Lele 1985
Perfused Rat Kidney	37	0.143	(0.024)	Bowman et al. 1975
Nonperfused Human Brain, gray matter	37	0.143	(0.009)	Cooper and Trezek 1970
Nonperfused Cat Brain, gray matter	37	0.101	(0.011)	Newman and Lele 1985
Nonperfused Cat Brain, white matter	37	0.184	(0.052)	Newman and Lele 1985
Nonperfused Cat Brain, white matter	37	0.134	(0.010)	Bowman et al. 1975
Perfused Cat Brain, white matter	37	0.120	(0.018)	Newman and Lele 1985
Perfused Cat Brain, white matter	37	0.119	(0.005)	Touloukian et al. 1985
Cancellous Bone		0.0787	± 6.5%	Kohr 1988
Skull Bone		0.202		Comini et al. 1976
Water	37	0.152		Holman 1986
Water	15	0.142		Holman 1986
Water	0	0.132		Holman 1986
Ice	0	1.986		Rubinsky 1989
Potatoes	T<-8	1.087		Bonacina et al. 1974
Potatoes	T>-1	0.142		Bonacina et al. 1974
Living Underarm Skin, 0 + 0.9 mm		0.1		Chato 1969
Living Underarm Skin, 0 + 1.3 mm		0.13		Chato 1969
Blood	-10	0.87		Chato 1969
Blood	-20	1.04		Chato 1969
Blood	-40	1.36		Chato 1969
Blood	-60	1.69		Chato 1969
Blood	-80	2.04		Chato 1969
Blood	-100	2.37		Chato 1969

§ standard deviation presented by "()"

טבלה A.1.2: ערכי מוליכות תרמית מהספרות, k, W/m-°C.

Table A.1.2: Thermal Conductivity values from the literature, k, W/m-°C.

Material	Temp. °C	k, W/m-°C	Error	Reference
Bone		0.53		Hayes and Diller, 1983
Beef Bone	0 + 100	0.293		Clattenburg and Chohen 1975
Skull Bone		0.38		Comini and Del Giudice 1976
Cancellous Bone		0.353	± 2.8%	Kohr 1988
Fat		0.2		Hayes and Diller 1983
Animal Fat		0.14		Chato 1969
Beef Fat		0.21		Chato 1969
Beef Fat	-9	2.27		Chato 1969
Human Fat		0.2		Chato 1969
Brain	T<-8	2.0		Comini and Del Giudice 1976
Brain	T>-1	0.52		Comini and Del Giudice 1976
Brain		0.528		Hayes and Diller 1983
Angioma	T<-7	2.22		Comini and Del Giudice 1976
Angioma	T>-1	0.56		Comini and Del Giudice 1976
Healthy Tissue	T<-8	1.68		Comini and Del Giudice 1976
Healthy Tissue	T>-1	0.48		Comini and Del Giudice 1976
Muscle		0.385		Hayes and Diller 1983
Muscle		0.46		Chato 1969
Animal Muscle		0.412		Chato 1969
Beef Muscle		0.528		Chato 1969
Human Muscle		0.41		Chato 1969
Skin		0.209		Chato 1969
Epidermis		0.209		Chato 1969
Dermis		0.37		Chato 1969
Viscera		0.56		Hayes and Diller 1983
Blood	-10	1.64		Chato 1969
Blood	-20	1.74		Chato 1969
Blood	-40	1.92		Chato 1969
Blood	-60	2.14		Chato 1969
Blood	-80	2.38		Chato 1969
Blood	-100	2.66		Chato 1969

טבלה A.1.2: ערכי מוליכות תרמית מהספרות, k , $W/m\text{-}^{\circ}C$ - המשך.

Table A.1.2: Thermal Conductivity values from the literature, k , $W/m\text{-}^{\circ}C$ - continued.

Material	Temp. $^{\circ}C$	k , $W/m\text{-}^{\circ}C$	Error	Reference
Human Blood	$T < -21.2$	1.9		Wessling and Blackshear 1973
Human Blood	-3	1.7		Wessling and Blackshear 1973
Human Blood	$T > -0.5$	0.5		Wessling and Blackshear 1973
Human Blood		0.57	± 0.012	Chato 1969
Hamburger	$T < -6.5$	1.2		Bonacina et al. 1974
Hamburger	$T > -1$	0.43		Bonacina et al. 1974
Potatoes	$T < -8$	2.003		Bonacina et al. 1974
Potatoes	$T > -1$	0.498		Bonacina et al. 1974
Water		0.552		Rubinsky 1989
Water	37	0.630		Holman 1986
Water	15	0.595		Holman 1986
Water	0	0.566		Holman 1986
Partially Frozen Water		0.775		Rubinsky 1989
Ice		2.25		Rubinsky 1989

טבלה A.1.3: ערכי אנתלפיה נפחית מהספרות, h , MJ/m^3 .

Table A.1.3: Volumetric Enthalpy values from the literature, h , MJ/m^3 .

Material	Temp. $^{\circ}C$	h , MJ/m^3	Reference
Human Blood	-30	-385	Wessling et al. 1973
	-21.2	-300	
	-3	-220	
	-0.5	0	
	5	20	

טבלה A.1.4: ערכי חום סגולי נפחי מהספרות, C, MJ/m³-°C.Table A.1.4: Volumetric Specific Heat values from the literature, C, MJ/m³-°C.

Material	Temp. °C	C, MJ/m ³ -°C	Reference
Bone		1.65	Hayes and Diller 1983
Beef Bone	0 + 100	3.60 + 3.94	Clattenburg and Chohen 1975
Fat		2.27	Hayes and Diller 1983
Brain	T<-8	1.93	Comini and Del Giudice 1976
Brain	-3	79.3	Comini and Del Giudice 1976
Brain	T>-1	3.60	Comini and Del Giudice 1976
Brain		3.85	Hayes and Diller 1983
Angioma	T<-7	2.01	Comini and Del Giudice 1976
Angioma	-3	103	Comini and Del Giudice 1976
Angioma	T>-1	3.89	Comini and Del Giudice 1976
Healthy Tissue	T<-8	1.80	Comini and Del Giudice 1976
Healthy Tissue	-3	64.7	Comini and Del Giudice 1976
Healthy Tissue	T>-1	3.16	Comini and Del Giudice 1976
Muscle		5.14	Hayes and Diller 1983
Viscera		4.00	Hayes and Diller 1983
Canine Liver		3.25	Chen et al. 1981
Myocardium		3.00	Chen et al. 1981
Rabbit Perirenal Fat		1.59	Chen et al. 1981
Hamburger	T<-6.5	2.079	Bonacina et al. 1974
Hamburger	T>-1	3.069	Bonacina et al. 1974
Potatoes	T<-8	1.842	Bonacina et al. 1974
Potatoes	T>-1	3.517	Bonacina et al. 1974
Water		4.22	Rubinsky 1989
Water	37	4.174	Holman 1986
Water	15	4.186	Holman 1986
Water	0	4.225	Holman 1986
Partially Frozen Water		3.346	Rubinsky 1989
Ice		1.133	Rubinsky 1989

טבלה A.1.5: ערכי צפיפות מהספרות, ρ , kg/m^3 .

Table A.1.5: Density values from the literature, ρ , kg/m^3 .

Material	Temp. °C	ρ , kg/m^3	Reference
Human Blood	T<-21.2	980	Wessling and Blackshear 1973
Human Blood	-3	995	Wessling and Blackshear 1973
Human Blood	T>-0.5	1057	Wessling and Blackshear 1973
Hamburger		990	Bonacina et al. 1974
Potatoes		1000	Bonacina et al. 1974
Water		998	Rubinsky 1989
Partially Frozen Region		990	Rubinsky 1989
Ice		921	Rubinsky 1989

טבלה A.1.6: ערכי ייצור חום מטבולי מהספרות, \dot{q}_{met} , kW/m^3 .

Table A.1.6: Metabolic Heat Generation values from the literature, \dot{q}_{met} , kW/m^3 .

Material	Temp. °C	\dot{q}_{met} , kW/m^3	Reference
Brain	T>0	33.8	Comini and Del Giudice 1976
Angioma	T>0	33.8	Comini and Del Giudice 1976
Healthy Tissue	T>0	33.8	Comini and Del Giudice 1976
Maximum Heat Generation		21.6	Shitzer 1985a

טבלה A.1.7: ערכי חום כמוס מהספרות, L, MJ/m^3 .

Table A.1.7: Latent Heat values from the literature, L, MJ/m^3 .

Material	Temp. °C	L, MJ/m^3	Reference
Muscle		233.4	Hayes and Diller 1983
Fat		66.7	Hayes and Diller 1983
Bone		66.7	Hayes and Diller 1983
Viscera		266.8	Hayes and Diller 1983
Brain		250.0	Hayes and Diller 1983
Hamburger	-3	199	Bonacina et al. 1974
Potatoes	-3	267.96	Bonacina et al. 1974
Water	0	331.74	Kuzman 1976

טבלה A.1.8: ערכי ספיקת דם מהספרות, *, **, \dot{w}_b , ml. blood / min / 100 ml. segment, ומקור החום הסגולי שלו, $\dot{w}_b C_b$, kW/m³-°C.

Table A.1.8: Blood Perfusion values from the literature, **, *, \dot{w}_b , ml. blood / min / 100 ml. segment, and its Specific Heat Source, $\dot{w}_b C_b$, kW/m³-°C.

Material	Temp. °C	\dot{w}_b 1/100 min	$\dot{w}_b C_b$ kW/m ³ -°C	Reference
Brain	T>0	67.2	40.3	Comini et al. 1976
Angioma	T>0	80.8	48.5	Comini et al. 1976
Healthy Tissue	T>0	40.3	24.2	Comini et al. 1976
Fat		0.0	0.0	Hayes and Diller 1983
Bone		0.0	0.0	Hayes and Diller 1983
Maximum Blood Perfusion		30.2	18.14	Shitzer 1985a
Forearm (Bath Temperature)	2	4.6	2.76	Altman and Dittmer 1971
Forearm (Bath Temperature)	10	2.4	1.44	Altman and Dittmer 1971
Forearm (Bath Temperature)	14	1.1	0.66	Altman and Dittmer 1971
Forearm (Bath Temperature)	17	0.7	0.42	Altman and Dittmer 1971
Forearm (Bath Temperature)	18	0.9	0.54	Altman and Dittmer 1971
Forearm (Bath Temperature)	26	1.5	0.90	Altman and Dittmer 1971
Forearm (Bath Temperature)	28 + 30	1.6	0.96	Altman and Dittmer 1971
Forearm (Bath Temperature)	32	1.9	1.14	Altman and Dittmer 1971
Forearm (Bath Temperature)	34	3.7	2.22	Altman and Dittmer 1971
Forearm (Bath Temperature)	35	4.2	2.52	Altman and Dittmer 1971
Forearm (Bath Temperature)	42 + 45	13.2	7.92	Altman and Dittmer 1971
Forearm Average, §		2.5	1.5	Altman and Dittmer 1971
Hand (Bath Temperature)	5	4.3	2.58	Altman and Dittmer 1971
Hand (Bath Temperature)	10 + 14	2.5	1.50	Altman and Dittmer 1971
Hand (Bath Temperature)	15	0.9	0.54	Altman and Dittmer 1971
Hand (Bath Temperature)	20	1.3	0.78	Altman and Dittmer 1971
Hand (Bath Temperature)	25	2.7	1.62	Altman and Dittmer 1971
Hand (Bath Temperature)	32	3.5	2.10	Altman and Dittmer 1971
Hand (Bath Temperature)	35	5.9	3.54	Altman and Dittmer 1971
Hand (Bath Temperature)	40	7.5	4.50	Altman and Dittmer 1971
Hand (Bath Temperature)	45	22	13.2	Altman and Dittmer 1971
Hand Average, §		3	1.79	Altman and Dittmer 1971

טבלה A.1.8: ערכי ספיקת דם מהספרות, *, **, \dot{w}_b , ml. blood / min / 100 ml. segment, ומקור החום הסגולי שלו, $\dot{w}_b C_b$, kW/m³-°C - המשך.

Table A.1.8: Blood Perfusion values from the literature, **, *, \dot{w}_b , ml. blood / min / 100 ml. segment, and its Specific Heat Source, $\dot{w}_b C_b$, kW/m³-°C - continued.

Material	Temp. °C	\dot{w}_b 1/100 min	$\dot{w}_b C_b$ kW/m ³ -°C	Reference
Leg (Bath Temperature)	10 + 14	1.2	0.72	Altman and Dittmer 1971
Leg (Bath Temperature)	32	1.4	0.84	Altman and Dittmer 1971
Leg (Bath Temperature)	35	4.1	2.46	Altman and Dittmer 1971
Leg (Bath Temperature)	45	3.6	2.16	Altman and Dittmer 1971
Leg Average, §		1.72	1.03	Altman and Dittmer 1971
Foot (Bath Temperature)		1.6	0.96	Altman and Dittmer 1971
Foot (Bath Temperature)	18 + 23	0.4	0.24	Altman and Dittmer 1971
Foot (Bath Temperature)	30 + 34	3.1	1.86	Altman and Dittmer 1971
Foot (Bath Temperature)	32	3.9	2.34	Altman and Dittmer 1971
Foot (Bath Temperature)	38	8.6	5.16	Altman and Dittmer 1971
Foot (Bath Temperature)	45	16	9.60	Altman and Dittmer 1971
Calf (Bath Temperature)		2.8	1.68	Altman and Dittmer 1971
Calf (Bath Temperature)	32	2.5	1.50	Altman and Dittmer 1971
Calf (Diathermy)		6.4	3.84	Altman and Dittmer 1971
Gracilis Muscle - Dog		4.9 + 6.4	2.94 + 3.84	Marcus et al. 1981
Skeletal Muscle - Pig ***		3-14	1.8 + 8.4	Tranquilli et al. 1982
Skeletal Muscle - Human ***		2.7	1.62	Chato 1969
Resting Thigh - Human ***		2-2.2	1.2 + 1.32	Lessan et al. 1964
Resting Thigh - Human ***				Skins et al. 1980
at 1.5 cm depth		1.1 + 1.8	0.66 + 1.08	
at 3.0 cm depth		1.3 + 2.6	0.78 + 1.56	

* not anestheized if not otherwise specified.

** of human if not otherwise specified.

*** anestheized

§ calculated from reference data

נספח 2: פתרון נומרי, דו-מימדי ואקסיסימטרי, של בעיית מעבר חום אופיינית במהלך הטיפול הקריוכיורוגי ובעזרת גשוש שטח.

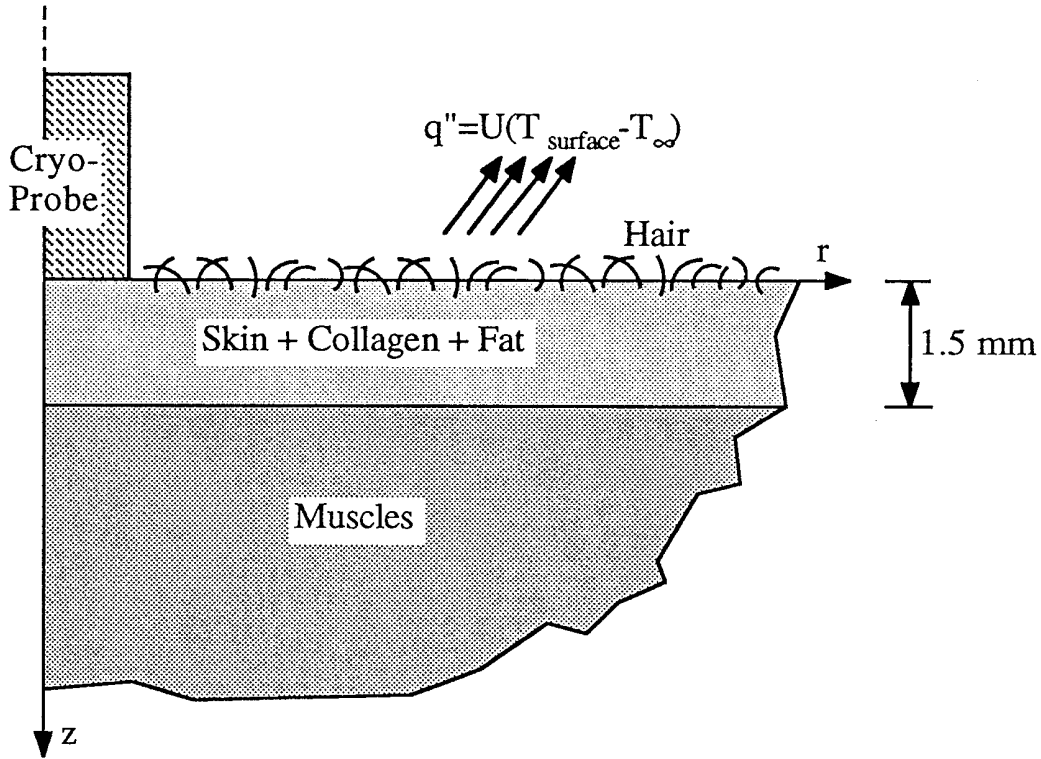
בפרק 5 הוצגה סכמה נומרית לפתרון רב-מימדי של בעיית מעבר חום עם שינוי פאזה בריקמה הביולוגית. בהסתמך על סכמה זו, ובכדי להשוות את הבעייה הדו-מימדית והאקסיסימטרית עם בעיות חד-מימדיות שונות, הוצג בפרק 5 פתרון של בעיית הקפאה בריקמה ביולוגית הומוגנית, המבדדת על שפתה מהסביבה. על מנת להראות את היכולת הרבה של פתרון הנומרי המוצע ליישומים קריוכיורוגיים, מוצגת בנספח זה בעיית מעבר חום אופיינית במהלך הטיפול הקריוכיורוגי באמצעות גשוש שטח, בריקמה לא הומוגנית החשופה להפסדי חום לסביבה.

בעיית מעבר החום הנדונה מתרחשת בתוך חצי אין סופי המורכב משתי שכבות ריקמה בעלות תכונות תרמופיסיקאליות שונות, כפי שניתן לראות בציור A.2.1. שכבת הריקמה הקרובה לגשוש מייצגת את העור, ריקמת החיבור ושכבת השומן התת-עורית, ואשר ניתן להניח כי אין בה זרימת דם. שכבת הריקמה השניה מייצגת את השרירים אשר מתחת לעור ואשר בהם זרימת דם משמעותית. באופן זהה לזה המוצג בפרק 5, תנאי השפה המאולץ על הריקמה ע"י הגשוש מחושב מהפתרון החד-מימדי המדוייק, המהווה חסם עליון לקצב הקירור המירבי בריקמה. בבעיית מעבר החום הנדונה נלקחים בחשבון הפסדי חום בהסעה מהשפה אשר אינה במגע עם הגשוש, כאשר מקדם מעבר החום בהסעה הוא $10 \text{ W/m}^2\text{-}^\circ\text{C}$ וטמפרטורת הסביבה 20°C . טבלה A.2.1 מציגה את התכונות התרמופיסיקאליות האופייניות אשר שימשו לפתרון בעיית מעבר החום.

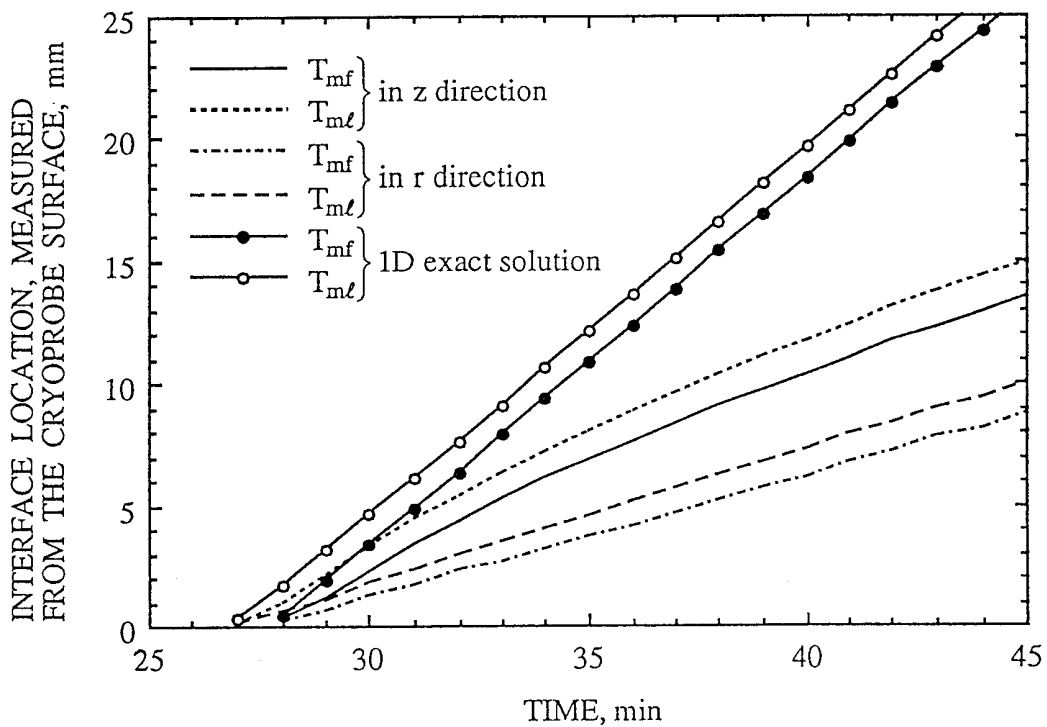
טבלה A.2.1: תכונות תרמופיסיקאליות אופייניות של ריקמה ביולוגית באיברים פריפריאליים.

Table A.2.1: Typical thermophysical properties of a peripheral biological tissue.

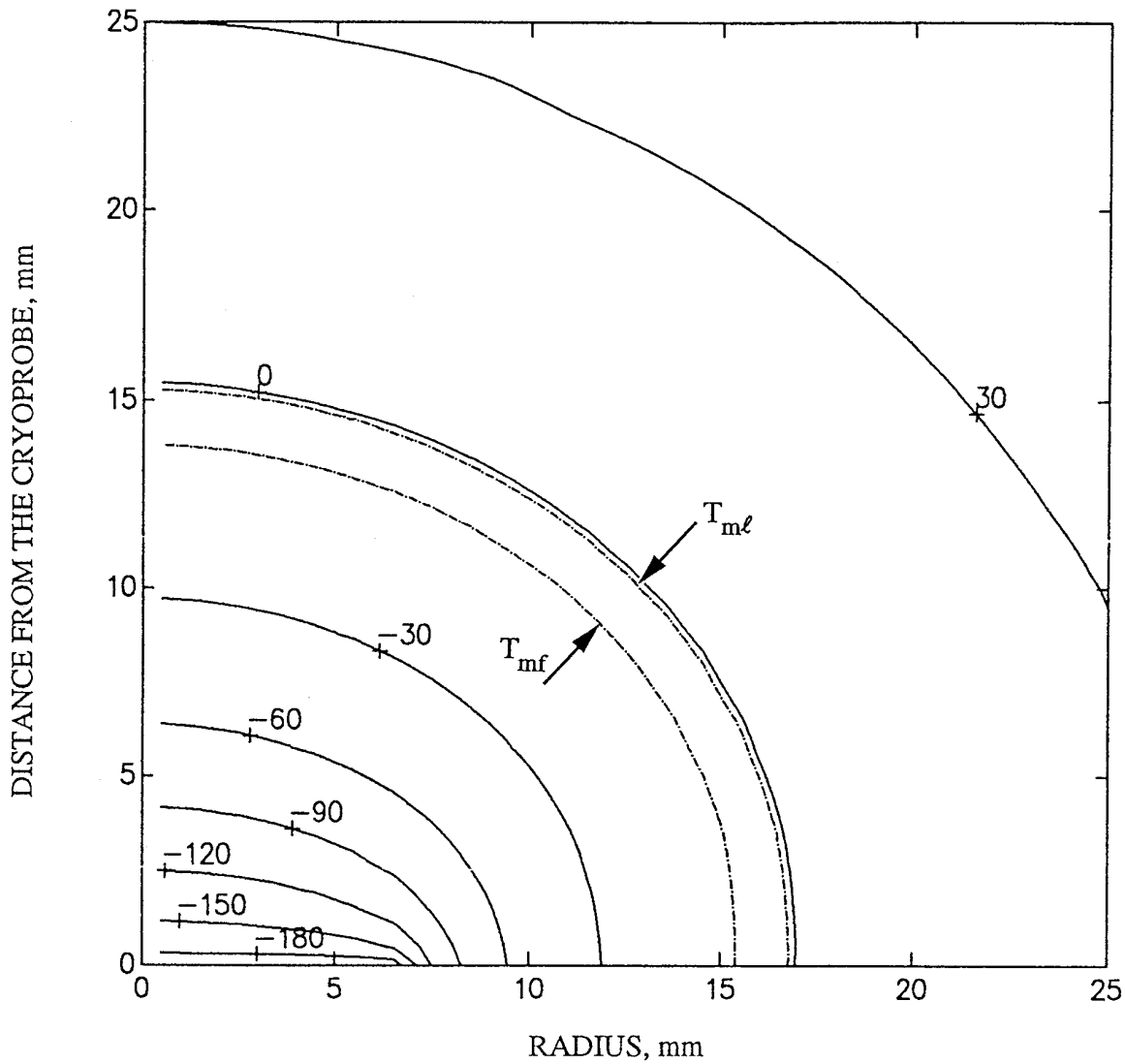
התכונה	סימון	עור, חיבור ושומן	שריר
טמפרטורת ריקמה התחלתית	T_0	37°C	37°C
טמפרטורת הדם בכלי דם קטנים	T_b	37°C	37°C
גבול עליון לתחום שינוי הפאזה	$T_{m\ell}$	-1°C	-1°C
טמפרטורת שיא שינוי הפאזה	T_{m1}	-3°C	-3°C
גבול תחתון לתחום שינוי הפאזה	T_{mf}	-8°C	-8°C
מוליכות תרמית בתחום הבלתי קפוא	k_ℓ	$0.2 \text{ W/m-}^\circ\text{C}$	$0.48 \text{ W/m-}^\circ\text{C}$
מוליכות תרמית בתחום שינוי הפאזה	k_m	$0.7 \text{ W/m-}^\circ\text{C}$	$1.08 \text{ W/m-}^\circ\text{C}$
מוליכות תרמית בתחום הקפוא	k_f	$1.2 \text{ W/m-}^\circ\text{C}$	$1.68 \text{ W/m-}^\circ\text{C}$
חום סגולי בתחום הבלתי קפוא	C_ℓ	$2.3 \text{ MJ/m}^3\text{-}^\circ\text{C}$	$3.16 \text{ MJ/m}^3\text{-}^\circ\text{C}$
חום סגולי בתחום הקפוא	C_f	$2.3 \text{ MJ/m}^3\text{-}^\circ\text{C}$	$1.8 \text{ MJ/m}^3\text{-}^\circ\text{C}$
חום שינוי הפאזה (חום כמוס)	L	233.4 MJ/m^3	233.4 MJ/m^3
מקור החום הסגולי של הדם	$\dot{w}_b C_b$	0	$2.5 \text{ kW/m}^3\text{-}^\circ\text{C}$



ציור A.2.1: תאור סכימטי של בעיית שינוי הפאזה הדו-מימדית ובעלת הסימטריה הצירית.
 Fig. A.2.1: Schematic description of the two-dimensional axisymmetric phase change problem.



ציור A.2.2: מיקום חזיתות הקיפאון המחושב מהפתרון הנומרי.
 Fig. A.2.2: Interfaces location calculated by the numerical solution.



ציור A.2.3: שדה הטמפרטורה בסיום תהליך ההקפאה, טמפרטורת הגוש: -196°C .

Fig. A.2.3: Temperature field at the end of the freezing process, cryoprobe temperature: -196°C

מציור A.2.2, המציג את קצב התקדמות חזיתות הקיפאון, ניתן לעמוד על האטת קצב ההתקדמות כתוצאה מהימצאותה של השכבה העליונה, בעלת הדיפוזיביות התרמית הנמוכה. את שדה הטמפרטורה הדו-מימדי המתקבל בסיום התהליך, כאשר טמפרטורת פני הגוש מגיע לטמפרטורת רתיחת החנקן, ניתן לראות בציור A.2.3. מציור זה ניתן לראות את השפעה הרבה של המצאות שכבת עור, שומן וריקמת חיבור על מעבר החום מהתחום המטופל לגוש. ניתן לראות את ההבדלים בגרדיאנטי הטמפרטורה על פני השטח בין הבעיה הנוכחית, בה קיימים הפסדי חום לסביבה בהסעה, לבין הבעייה הקודמת שהוצגה בפרק 5, בה היה בידוד מתמטי על השפה.

נספח 3: השפעת פעולת ספק הכח הממותג על שינויים ריגועיים בטמפרטורת הגשוש

כפי שהוסבר בהרחבה בפרק 6, בסעיף 6.7 (בקרה - הלכה למעשה), הספק החימום המסופק לגשוש הקריוכיורוגי הוא בצורת גל ריבועי בעל משך מחזור קבוע, אך בעל יחס משתנה בין משך השיא למשך השפל. בשלב השיא מסופק הספק מירבי בעוד שבשלב השפל לא מסופק הספק כלל. ההספק האפקטיבי המסופק לגשוש שווה למכפלת ההספק המירבי בפרק הזמן היחסי בו הוא מסופק ביחס לאורך המחזור הכולל. בכדי לקבל מדד המאפיין את איכות שיטת הבקרה במערכת הניסויית דרושה ההערכה להשפעת פעולת ספק הכח הממותג על מדידות הטמפרטורה בגשוש. השפעת פעולת ספק הכח על תנודות הטמפרטורה בגשוש תהיה מירבית כאשר משך ההספק המירבי שווה למשך מחצית המחזור, ועל כן נתמקד כאן בצורת גל זו.

מכיוון שהגשוש הקריוכיורוגי עשוי מתכת בעלת מוליכות תרמית גבוהה מאוד (סגסוגת נחושת), ומכיוון שההתנגדויות התרמיות למעבר חום מהגשוש לסביבה ומהגשוש לריקמה גבוהות מאוד יחסית (של הסעה טיבעית ושל הולכת חום דרך קרח בהתאמה), ניתן להתייחס אל הגשוש מבחינה תרמית כאל בעל קיבול חום מקובץ:

$$q = \frac{dE}{dt} = VC \frac{dT}{dt} \quad (\text{A.3.1})$$

כאשר V הוא נפח הגשוש. מכיוון שהספק החימום קבוע בכל משך שיא הגל הריבועי, יהיה שינוי הטמפרטורה המירבי במחצית מחזור הגל הריבועי:

$$\Delta T_{\max} = \frac{q_{\max} \Delta t}{2VC} = \frac{q_{\max}}{2VC\omega} \quad (\text{A.3.2})$$

כאשר Δt הוא משך מחזור מיתוג יחיד ו- ω הוא תדר המיתוג. עבור תכונות תרמופיסיקאליות של נחושת, הספק חימום מועיל של עד 100 W, תדר מיתוג של 40 Hz, ונפח גשוש אופייני מסדר גודל של $1.5 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3$, יתקבל כי שינוי הטמפרטורה המירבי האפשרי במחצית מחזור הוא מסדר גודל של עד 0.05°C . ניתן להתייחס לערך שהתקבל כחסם עליון של משרעת הטמפרטורה על שפת הגשוש אשר במגע עם הריקמה, מכיוון שלריקמה אנרציה תרמית גבוהה ולכן היא משמשת כגורם מווסת.

תדר מיתוג של 40 Hz הוא התדר האיטי ביותר האפשרי עבור בקרת המערכת. במטרה להקטין את משרעת הטמפרטורה ניתן להעלות את תדר מיתוג ספק הכח וגוף החימום. ללא פגיעה משמעותית באיכות הבקרה, ניתן להעלות את תדר העבודה עד ל-7.8 kHz ובכך להקטין את משרעת הטמפרטורה האפשרית לכדי אפס מבחינה הנדסית. למעשה ניתן להעלות את תדר העבודה עד כדי 62.5 kHz, אך עם קיצור משך מחזור המיתוג עולה משקלה היחסי של כל יחידת מניה במונים שעל כרטיס ה-Digital I/O (ציור 6.6) ולכן יורדת רגישות השליטה על

גוף החימום. ניתן להתייחס ל-7.8 kHz כתדר מיתוג מיטבי.

עד כה הוצגו שינויי הטמפרטורה בעקבות מיתוג ספק הכח אך לא נילקחה בחשבון אנרציית מערכת מדידות הטמפרטורה. במיקרים בהם משך תגובת מערכת המדידה ארוך מאוד ביחס למחזור מיתוג ספק הכח, יקרא ע"י מערכת המדידה ערך הטמפרטורה הממוצע בלבד. בטבלה A.3.1 מוצגים קבועי זמן אופייניים במערכת המדידה. במיקרים בהם זמן תגובת מערכת המדידה קצר מדי ניתן להוסיף פיגור זמן על ערוץ המדידה, ע"י שילוב של קבל ונגד, ובכך לבטל שינויי טמפרטורה ריגעיים העלולים להגרם ע"י ספק הכח או ע"י כל מקור אחר. יש לקחת בחשבון כי הגדלת פיגור הזמן במדידת הטמפרטורות פוגעת בביצועי מערכת הבקרה. על כן, יש לבחור פיגור זמן מיטבי כך שיהיה ארוך מספיק בכדי לבטל את ההפרעות הריגעיות, מצד אחד, וקצר מספיק בכדי שלא יפגע ביכולת העקיבה של מערכת הבקרה, מצד שני.

טבלה A.3.1: קבועי זמן אופייניים במערכת המדידה.

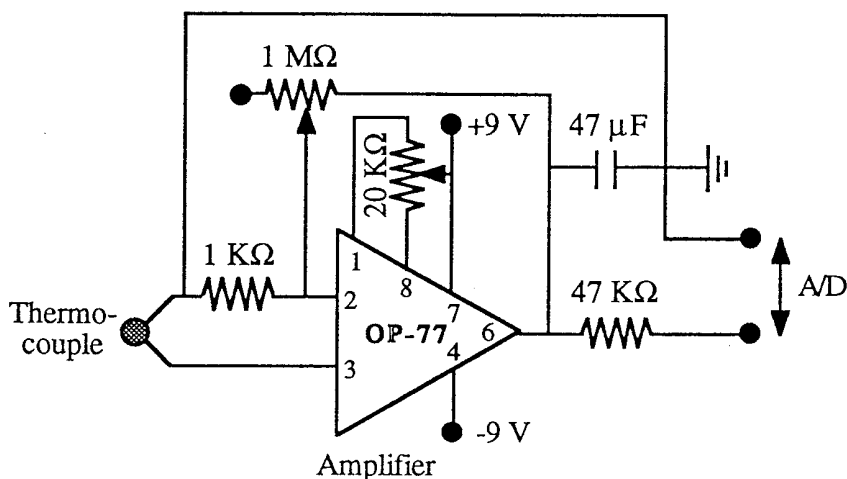
Table A.3.1: Typical time constants of the measurements system.

קבוע הזמן ב-msec	הרכיב
125	צמד תרמי רגיל (בקוטר 0.5 mm)
1	צמד תרמי מיוחד (בקוטר 0.1 mm)
5	המגבר המבודד MISC
30	המתמר A/D ביחד עם בורר הערוצים

נספח 4: סכמות חשמליות למגברי הצמדים התרמיים

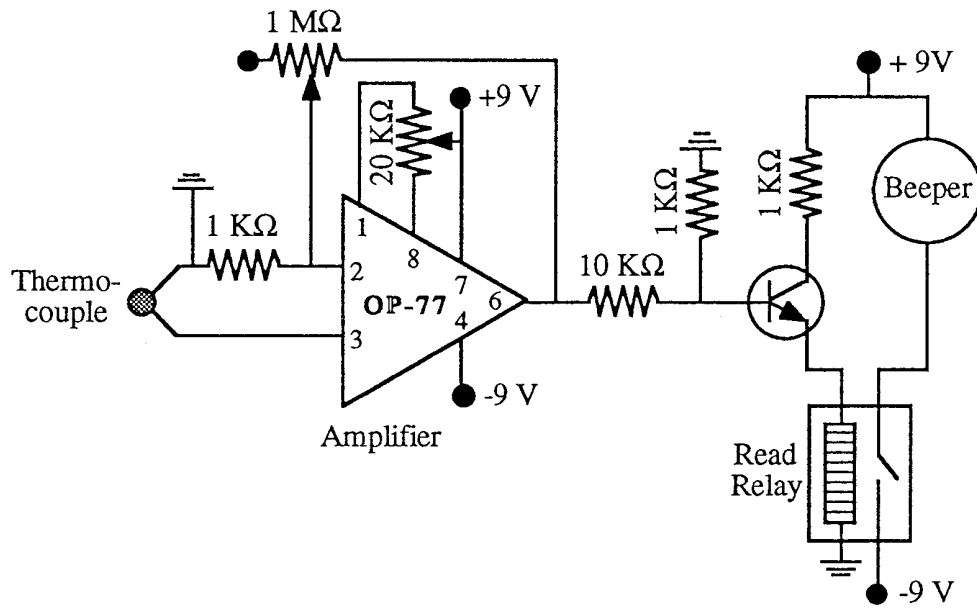
בציור A.4.1 מוצג מעגל הגברה בלתי מבודד לצמדים תרמיים. למעגל זה הגבר הניתן לכיוונון החל מ- 1:1 וכלה ב- 1:1000, באמצעות הנגד המשתנה $1\text{ M}\Omega$. הנגד המשתנה $20\text{ k}\Omega$ משמש לאיפוס מעגל ההגברה (offset). הנגד $47\text{ k}\Omega$ והקבל $47\text{ }\mu\text{F}$ תורמים פיגור זמן מסדר ראשון למעגל, ולכן משמשים להנחתת הפרעות ריגועות בקריאות הטמפרטורה. קבוע הזמן של פיגור זה שווה למכפלת קיבוליות הקבל בהתנגדות הנגד. מקור המתח למעגל זה הוא עצמאי (סוללות) ועליו להיות מעל $\pm 6\text{ V}$.

בציור A.4.2 מוצג מעגל התראה מפני חימום יתר של הגוש. מעגל זה מבוסס על מעגל ההגברה A.4.1 בתוספת טרנזיסטור ו-Read Relay הגורמים להפעלת זמזום מעל אות מוגבר מסויים. בעזרת כיוונון ההגבר ניתן לכייל את המעגל להתראה החל מטמפרטורת הסביבה. חיישן הטמפרטורה של מעגל זה מוצב בנקודה החמה ביותר אשר בגוש - על פני גוף החימום.



ציור A.4.1: מעגל הגברה בלתי מבודד לצמדים תרמיים.

Fig. A.4.1: Uninsulated amplifier circuit for thermocouples.



צור 4.2.A: מעגל התראה מפני חימום יתר של הגשוש.

Fig. A.4.2: Alarm circuit for overheated cryoprobe.

נספח 5: פונקציית האילוץ בטיפולים קריוכיורגיים אופייניים לאיברים פריפריאליים, לפי הפתרון המדויק (פרק 3).

בפרק 3 הוצג פתרון מדויק לבעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית המתנהגת כחומר לא טהור מבחינה תרמית. פתרון זה מתאים במיוחד לאיברים פריפריאליים המאופיינים ע"י רשת צפופה של כלי דם קטנים, וע"י ספיקת דם נמוכה. בגוף הפרק הוצגו הקשרים שבין קצב התקדמות חזיתות הקיפאון לקצבי הקירור על פניהן. כמו כן, נבחן האפקט התרמי של הדם בתהליך ההקפאה.

בנספח זה מודגמת פונקציית האילוץ המחושבת באמצעות הפתרון המדויק. פונקציה זו מחושבת עבור 5 מיקרים של שילובים בין ייצור החום המטבולי ומקור החום הסגולי של הדם, טבלה A.5.1, ולפי תכונות תרמופיסיקאליות אופייניות לאיברים פריפריאליים, טבלה 3.1. הפתרון מוצג עבור קצב קירור של $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ בתחום הקפוא ועל פני חזית הקיפאון, המתאים למהירות חזיתות קיפאון של $1.6 \text{ mm}/\text{min}$ (ציור 3.6). פונקציית האילוץ חושבה תוך שימוש בפרמטר תנאי התחלה: $\varepsilon=0.05$. טמפרטורת רתיחת החנקן, -196°C , נבחרה כסף תחתון לפונקציות האילוץ.

פונקציות האילוץ המתאימות ל-5 מיקרים אלו מוצגות בציור A.5.1. מישכי הטיפולים האופייניים, עומקי החדירה שלהם (המוגדרים לפי מיקום חזית הקיפאון s_f), ורוחבי תחום שינוי הפאזה (המוגדרים לפי המרחק בין חזיתות הקיפאון s_f ו- s_f), מוצגים בטבלה A.5.1.

ניתן לראות כי תלות פונקציית האילוץ במקור החום המטבולי הוא חלש יחסית. עוד ניתן לראות כי עם הגדלת ספיקת הדם, שיפוע פונקציית האילוץ גדל, קטן עומק החדירה, כמו גם רוחב תחום שינוי הפאזה. ספיקת דם ומקור חום מטבולי מירביים (מקרה 5) מקטינים את משך הטיפול הקריוכיורגי בכ-20%, מקטינים את עומק החדירה בכ-15%, ומקטינים את רוחב תחום שינוי הפאזה בכ-37%, הכל ביחס לריקמה ללא מקורות חום (מקרה 1).

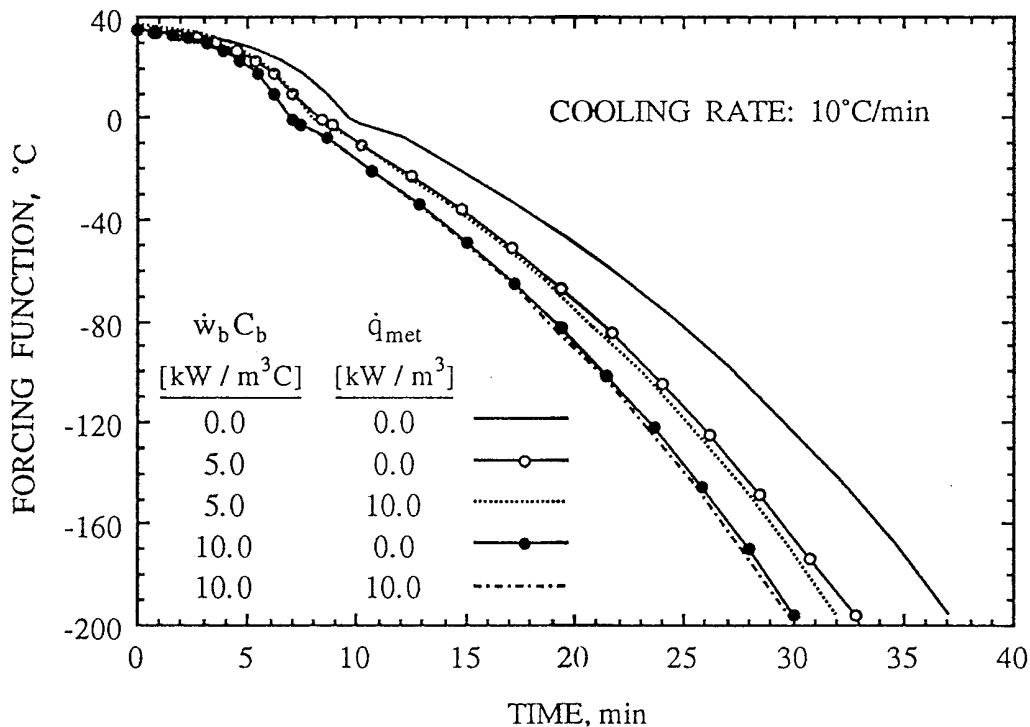
מודגש בזאת כי עוצמת מקור חום סגולי של הדם של $10 \text{ kW}/\text{m}^3$ נחשבת כגבוהה באיברים פריפריאליים.

כמו כן, עוצמת ייצור חום מטבולי של $10 \text{ kW}/\text{m}^3$ נחשבת כגבוהה ביחס לספיקת הדם המוצגת כאן.

טבלה A.5.1: משך ועומק חדירה של טיפולים קריוכיורוגיים, בקצב קירור של $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ על פני חזית הקיפאון s_f , עבור 5 מיקרים של שילובים בין מקור החום המטבולי ומקור החום הסגולי של הדם.

Table A.5.1: Duration and depth of penetration of cryotreatments, for a cooling rate of $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ at the frozen front s_f for 5 cases of various combinations of metabolic heat generation and specific heat source of the blood.

Case No.	$\dot{w}_b C_b$, $\text{kW}/\text{m}^3\text{-}^{\circ}\text{C}$	\dot{q}_{met} , kW/m^3	Duration of cryotreatment, min	Depth of penetration, mm	Phase transition width, mm
1	0.0	0.0	37.1	40.1	3.8
2	5.0	0.0	32.7	36.7	2.9
3	5.0	10.0	32.1	35.8	2.8
4	10.0	0.0	30.1	34.5	2.5
5	10.0	10.0	29.8	34.1	2.4



ציור A.5.1: פונקציית האילוץ בפתרון בעיית סטפן ההפוכה עבור קצב קירור של $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ על פני חזית הקיפאון s_f , עבור 5 מיקרים של שילובים בין מקור החום המטבולי ומקור החום הסגולי של הדם. נתונים מוצגים בטבלאות A.5.1 ו-3.1.

Fig. A.5.1: Forcing function of the inverse-Stefan problem, for a cooling rate of $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ at the frozen front s_f for 5 cases of various combinations of metabolic heat generation and specific heat source of the blood. Parameters are presented in Tables A.5.1 and 3.1.

**נספח 6: פונקציית האילוך במחזורי הקפאה/הפשרה עוקבים,
לפי הפתרון המשולב (פרק 4).**

בפרק 4 הוצג פתרון משולב לבעיית סטפן ההפוכה בריקמה ביולוגית המתנהגת כחומר לא טהור מבחינה תרמית. פתרון זה מתאים במיוחד לבעיה של ריבוי מחזורי הקפאה/הפשרה עוקבים, כפי שנדון בפרק 4 וכפי שמדגם בנספח זה. לצורך ההדגמה נבחרו מחזורי הקפאה/הפשרה בעלי 4 שלבים:

- א. קירור הגוש הקריוכירוגי בקצב קבוע מתחילת המחזור ועד להיווצרות חזית הקיפאון.
 - ב. שלב ההקפאה אשר בו פונקציית האילוך היא הפתרון המשולב.
 - ג. חימום הגוש הקריוכירוגי בקצב קבוע חזרה לטמפרטורה ההתחלתית.
 - ד. שמירת טמפרטורת הגוש על ערך קבוע (הטמפרטורה ההתחלתית) עד אשר מושגת הפשרה מלאה.
- הפשרה מלאה מוגדרת כאן כטמפרטורות מעל הסף העליון של תחום שינוי הפאזה, $T_{m\ell}$, בכל הריקמה. בעיית מעבר החום בשלבים א', ג' ו-ד' היא בעיית סטפן הרגילה בריקמה ביולוגית. הפתרון לבעיה זו בוצע באמצעות סכמה נומרית הדומה לזו של התחום הבלתי קפוא אשר בפתרון המשולב, משוואה (4.20). חזית הקיפאון אינה פרמטר של בעיית סטפן הרגילה ולכן מתנוונת הסכמה הנומרית למקרה בו $\beta=0$. יתר על כן, בהסתמך על ההנחה כי ספיקת הדם וייצור החום המטבולי מופסקים עם ההקפאה, מתנוונים המקדמים γ ו- μ של הסכמה הנומרית ל-0 בתחום הקפוא.

לצורך ההדגמה הנוכחית נבחרו שני מיקרי קיצון: כאשר אין מקור חום כתוצאה מספיקת הדם וכאשר מקור החום הסגולי של הדם גבוה יחסית לאיברים פריפריאליים, $10 \text{ kW/m}^3 \cdot ^\circ\text{C}$. לצורך ההדגמה מונחת ההנחה כי מתרחש הרס מוחלט של כלי הדם בתהליך ההקפאה. על כן, פתרון המקרה השני אינו מתייחס לספיקת דם בתחום שעבר הפשרה. הנחה זו מדגישה את הגמישות שבשימוש בפתרון נומרי בתחום הבלתי קפוא. מכיוון שלמקור החום המטבולי השפעה קטנה ביותר על פונקציית האילוך (נספח 5), הוזנח איבר זה לחלוטין בפתרון הנוכחי. פרמטרים נוספים של הפתרון:

- א. קצב קירור של $40^\circ\text{C}/\text{min}$ מתחילת המחזור ועד להיווצרות חזית הקיפאון.
- ב. קצב קירור של $10^\circ\text{C}/\text{min}$ בתחום הקפוא ועל פני חזית הקיפאון בשלב ב'.
- ג. סיום שלב ב' עם הגעת פונקציית האילוך לטמפרטורת רתיחת החנקן, -196°C .
- ד. קצב חימום של $50^\circ\text{C}/\text{min}$ על שפת התוך בשלב ג' (קצב המתאים למערכת הניסויית).
- ה. טמפרטורה התחלתית של 37°C .
- ו. ספיקת דם התלויה לינארית בטמפרטורה.
- ז. תכונות תרמופיסיקאליות אופייניות לרקמות ביולוגיות, טבלה 4.1.

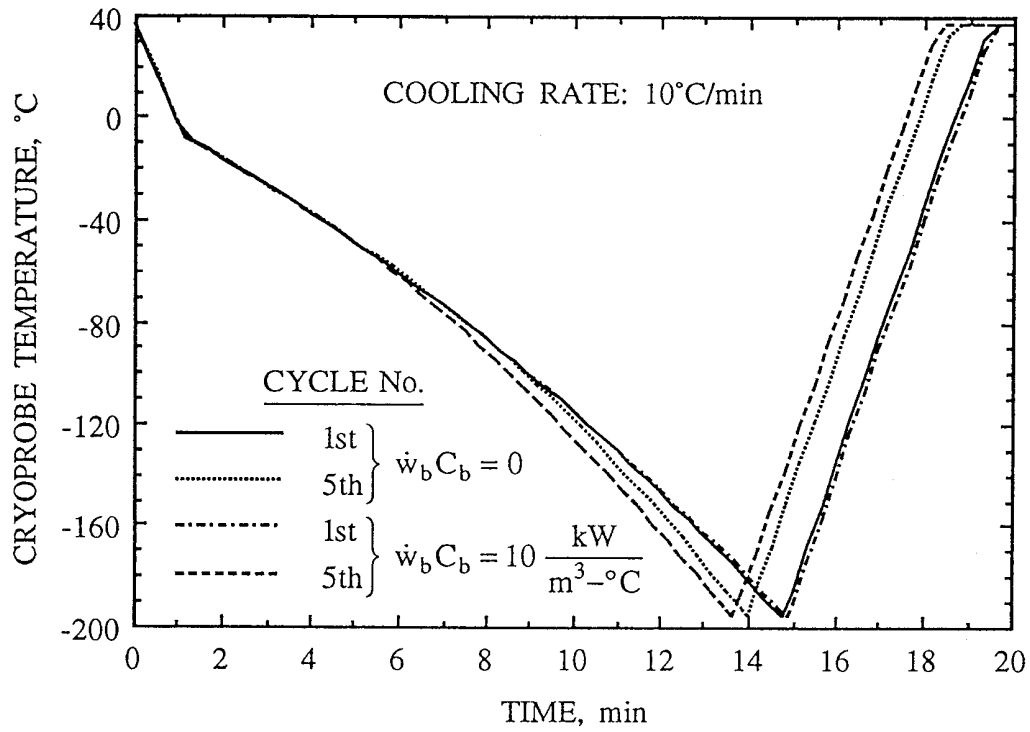
ציורים A.6.1 עד A.6.3 מציגים את התוצאות עבור 5 מחזורי ההקפאה/הפשרה הראשונים. מציור A.6.1 ניתן לראות כי קיימים הבדלים קטנים בלבד בפונקציית האילוף בין תהליך הקירור (שלב א' ו-ב') של המחזור הראשון לתהליך הקירור של המחזור החמישי. יתר על כן, ניתן לראות כי קיימים הבדלים קטנים בלבד בתהליך הקירור בין שני המיקרים השונים. תהליך הקירור של המחזור החמישי קצר ב-5% וב-9% מזה של המחזור הראשון, עבור המקרה ללא ספיקת דם ועבור המקרה של ספיקת דם מירבית, בהתאמה.

מציור A.6.2 ניתן לראות כי מהירות חזית הקיפאון תלויה לינארית בקירוב בזמן, במחזור הראשון כמו גם במחזור החמישי. בחירת קצב הקירור בשלב א' כמו זה אשר יהיה בשלב ב' ומצד התחום הבלתי קפוא (לפי יחסי המוליכויות התרמיות, משוואה 4.40) מאפשרת את התלות הלינארית הזו כבר מרגע התחלת תהליך הקיפאון. נראה כי מיקום חזית הקיפאון בתהליך ההקפאה אינו תלוי במקור החום הסגולי של הדם, בהספקי חימום האופייניים לאיברים פריפריאליים. יחד עם זאת, חזית הקיפאון מתקדמת עמוק יותר בתחילת תהליך ההפשרה במקרה שללא ספיקת הדם ובמחזור החמישי. התקדמות חזית הקיפאון בתחילת תהליך ההפשרה נובעת מהתופעה של אנרציה תרמית. חדירת חזית הקיפאון במחזור החמישי עמוקה יותר בכ-10% ובכ-5% מאשר במחזור הראשון, עבור המקרה ללא ספיקת דם ועבור המקרה של ספיקת דם מירבית, בהתאמה.

ציור A.6.3 מציג את משכי מחזורי ההקפאה/הפשרה ואת משכי תהליכי ההפשרה, של 5 המחזוריים הראשונים. משך המחזור כמו גם משך תהליך ההפשרה אינם תלויים כמעט במספר המחזור, במקרה של ספיקת דם מירבית. לעומת זאת, משך תהליך ההפשרה מתארך ממחזור אחד למשנהו במקרה שללא ספיקת הדם. ניתן לצפות כי עם הגדלת מספר המחזוריים, ילך ויתייצב משך תהליך זה על ערך קבוע.

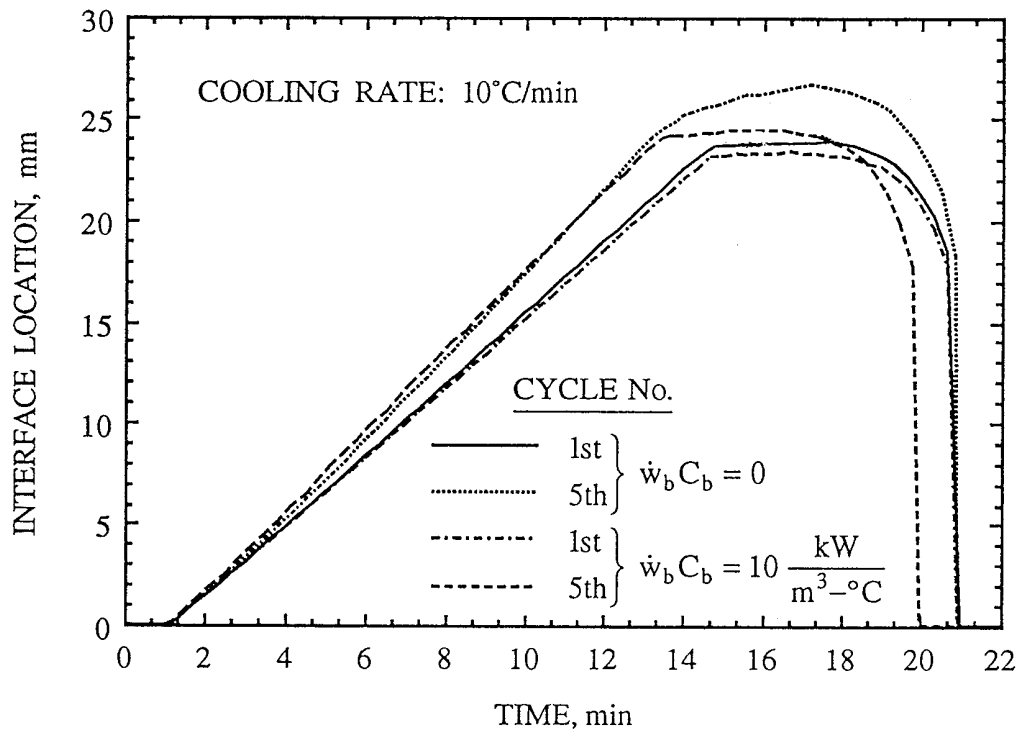
משלושת הציורים המוצגים בנספח זה ניתן לראות כי קיימים הבדלים מיטניים בלבד בפונקציית האילוף ובמיקום חזית הקיפאון, עם הגדלת מספר המחזוריים. ההבדל המירבי נמצא בין המחזור הראשון והשני, בכל מקרה בנפרד. לאפקט התרמי של ספיקת הדם השפעה מועטה על פונקציית האילוף ועל מיקום חזית הקיפאון. לעומת זאת, לאפקט זה השפעה רבה על משך המחזוריים ובמיוחד על משך תהליך ההפשרה.

נבחן גם מקרה שלישי עם ספיקת דם גבוהה כמו זו אשר במקרה השני אך בהנחה כי קיימת התאוששות מלאה של כלי הדם עם ההפשרה. כלומר, ספיקת הדם חוזרת לתחום המופשר. התוצאות מהמקרה השלישי מצויות בין אלו של המקרה הראשון לאלו של המקרה השני ולכן אינן מוצגות כאן.



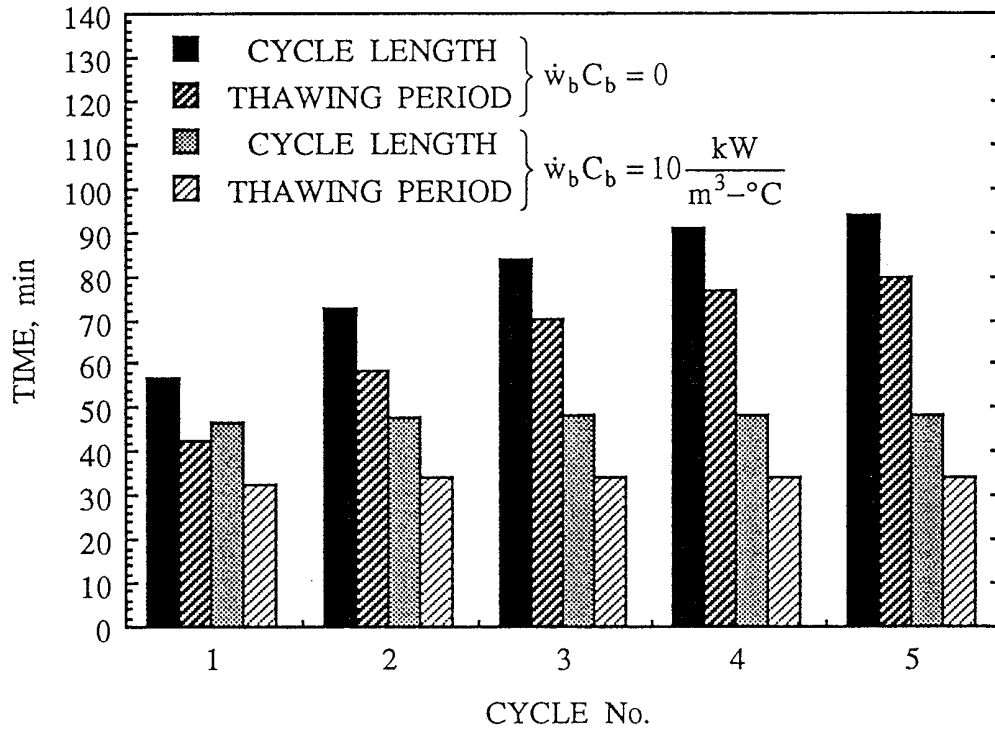
ציור A.6.1: פונקציית האילוץ התהליך ההקפאה, במחזורים הראשון והחמישי.

Fig. A.6.1: The forcing function during the freezing process, in the 1st and the 5th cycles.



ציור A.6.2: מיקום חזית הקיפאון במחזורים הראשון והחמישי.

Fig. A.6.2: Freezing front location during the 1st and the 5th cycles.



ציור A.6.3: משכי מחזורים ותהליכי הפשרה בחמשת המחזוריים הראשונים.

Fig. A.6.3: Cycles and thawing processes length of the first 5 cycles.

מקורות

- Ablin J. R. and Fontana G., 1979, "Cryoimmunotherapy: Continuing Studies toward Determining a Rational Approach for Assessing the Candidacy of the Prostatic Cancer Patient for Cryoimmunotherapy and Postoperative Responsiveness.", European Surgical Research, Vol. 11, pp. 223-233.
- Akhtar T., Pegg D. E. and Foreman J., 1979, "The Effect of Cooling and Warming Rates on the Survival of Cryopreserved L-Cells.", Cryobiology, Vol. 16, pp. 424-429.
- Alexiades V. and Solomon A. D., 1993, *Mathematical Modeling of Melting and Freezing Processes*, Hemisphere Publishing Corporation.
- Altman P. L. and Dittmer D. S., 1971, *Respiration and Circulation*, Federation of American Societies for Experimental Biology (Data Handbook), Bethesda, Maryland.
- Angeloff L. G. and Henderson I. W. D., 1970, "Programmed Freezing", Cryobiology, Vol. 6, pp. 368-371.
- Augustynowicz S. D. and Gage A. A., 1985, "Temperature and cooling rate variations during cryosurgical probe testing.", International Journal of Refrigeration, Vol. 8, No. 4, pp. 198-208.
- Awonorin S. O., 1993, "Analysis of the Heat Transfer Coefficient for Liquid Nitrogen Droplets in Cryogenic Freezing of Foods", International Journal of Refrigeration, Vol. 16, No. 2, pp. 143-151.
- Arnot J., 1845, "On the Present State of Therapeutic Inquiry", Journal Churchill, p. 35 ff, London. (Referenced by Rubinsky 1986)
- Bischof J. C., Bastacky J., and Rubinsky B., 1992, "An Analytical Study of Cryosurgery in the Lung", ASME Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 114, pp. 467-472.

- Bonacina C., Comini G., Fasano A. and Primicerio M., 1974, "On the Estimation of Thermophysical Properties in Nonlinear Heat Conduction Problems.", International Journal of Heat and Mass Transfer, Vol. 17, pp. 861-867.
- Bowman H. F., Cravalho E. G. and Woods M., 1975, "Theory, Measurement and Application of Thermal Properties of Biomaterials.", Annual Review of Biophysics and Bioengineering, Vol. 4, pp. 43-80.
- Budman H. M., 1987, *Temperature Control With Phase Change in A Cryosurgical Model*, D.Sc. thesis, Fac. of Mech. Eng., Technion, Haifa. (in Hebrew)
- Budman H. M., Dayan J. and Shitzer A., 1991a, "Controlled Freezing of Non-Ideal Solutions with Application to Cryosurgical Processes", ASME Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 113, No. 4, pp. 430-437.
- Budman H. M., Dayan J. and Shitzer A., 1991b, "Control of the Cryosurgical Process in Non-Ideal Materials", IEEE Transactions of Biomedical Engineering, Vol. 38, No. 11, pp. 1141-1153.
- Budman H. M., Shitzer A. and Dayan J., 1991c, "Freezing and Thawing of A Binary Solution with Application to Cryosurgical Processes", submitted for publication.
- Brested J. H., 1930, *The Edwin Smith Surgical Papyrus translated and annotated by J. H. Brested*, The University of Chicago Oriental Institute Publications, Vol. 2, plate IV, pp. 217-224 and pp. 374-391. (Referenced by Rubinsky 1986)
- Carlson B. M. and Faulkner J. A., 1983, "The Regeneration of Skeletal Muscle Fibers Following Injury: A Review", Medicine and Science in Sports and Exercise, Vol. 15, pp. 187-198.
- Carnahan B., Luther H. A. and Wileks J. O., 1969, *Applied Numerical Methods*, Wiley, U.S.A..
- Carslaw H. and Jaeger J., 1959, *Conduction of Heat in Solids*, Oxford, Chap. 11, pp. 282-286.

- Chato J. C., 1969, "Heat Transfer in Bioengineering" in *Advanced Heat Transfer*, Chao B. T. Editor, University of Illinois Press.
- Comini G. and Del Giudice S., 1976, "Thermal Aspects of Cryosurgery.", ASME Journal of Heat Transfer, pp. 543-549.
- Chen M. M., Holmes K. R. and Rupinkas V., 1981, "Pulse-Decay Method for Measuring the Thermal Conductivity of Living Tissues.", ASME Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 103, pp. 253-260.
- Clattenburg R. and Cohen J., 1975, "Thermal Properties of Cancellous Bone.", Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 9, pp. 169-182.
- Cooper T. E. and Trezek G. J., 1970, "A Probe Technique for Determining the Thermal Conductivity of Tissue.", ASME Paper No. 70-WA/HT-18.
- Comini G. and Del Giudice S., 1976, "Thermal Aspect of Cryosurgery.", ASME Journal of Heat Transfer, pp. 543-549.
- Eberhart R. C., 1985, "Thermal Models of Single Organs" in *Heat Transfer in Medicine and Biology*, Shitzer A. and Eberhart R. C., Eds., pp. 261-324, Plenum Press.
- Fahy G. M., 1981, "Analysis of Solution Effect Injury: Cooling Rate Dependence of the Functional and Morphological Sequellae of Freezing in Rabbit Renal Cortex Protecxted with Dimethyl Sulfoxide", Cryobiology, Vol. 18, pp. 550-570.
- Farrant J., 1971, "Cryobiology: The Basis of Cryosurgery", in *Cryogenics in Surgery*, H. von Leden and W. G. Cahan, Eds., (London: Lewis), pp. 15-42.
- Farrant J. and Walter C. A., 1977, "Cryobiological Basis for Cryosurgery", Journal of Dermatologic Surgery and Oncology, Vol. 3 (4), pp. 403-407.

- Filippi M., Baret C. and Mourghlia M., 1983, "Hypothese de Thermoregulage dans Sondes pour Cryophtalmologie a Protoxide d'Azote", 16th Int. Congress Refrigeration, Paris.
- Fisher B. D., Baracos V. E., Shnitka T. K., Mendryk S. W., and Reid D. C., 1990, "Ultrastructural Events Following Acute Muscle Trauma", Medicine and Science in Sports and Exercise, Vol. 22, pp. 185-193.
- Gage A. A., 1982, "Critical Temperature for Skin Necrosis in Experimental Cryosurgery", Cryobiology, Vol. 19, pp. 273-281.
- Gage A. A., Guest K., Montes M., Caruna J. A. and Whalen D. A. Jr., 1985, "Effect of Varying Freezing and Thawing Rates in Experimental Cryosurgery.", Cryobiology, Vol. 22, pp. 175-182.
- Gage A. A., 1988, "Current Progress in Cryosurgery", Cryobiology, Vol. 25, pp. 483-486.
- Gage A. A., 1992, "Progress in Cryosurgery", Cryobiology, Vol. 29, pp. 300-304.
- Gilbert J. C., Onik G. M., Hoddick W. K., Rubinsky B., and Ferrell L. D., 1986, "Ultrasound Monitoring Hepatic Cryosurgery: Longevity Study on An Animal Model", Cryobiology, Vol. 23, pp. 277-285.
- Gilbert J. C., Rubinsky B., Roos M. S., Wong S. T. S., and Brennan K. M., 1993, "MRI-Monitored Cryosurgery in the Rabbit Brain", Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 11, pp. 1155-1164.
- Goodman T. R., 1958, "The Heat Balance Integral and its Application to Problems Involving a Change of Phase", Transactions of the ASME, Vol. 80, pp. 335-342.
- Grana L., Ablin R. J., and Goldman S., 1981, "Freezing of the Esophagus: Histological Changes and Immunological Response", International Surgery, Vol. 66, pp. 295-301.
- Greene E. C., 1968, *Anatomy of the Rat*, Trans. of Am. Physiology Science, Hafner Publication Company N.Y., Vol. 27, p. 256.

Grounds M. D., 1991, "Towards Understanding Skeletal Muscle Regeneration", Path. Research Practice, Vol. 187, pp. 1-22.

Hayes L. J., Chang H. J. and Diller K. R., 1989, "Coupled Heat and Mass Transfer During Dendritic Solidification in Tissue Freezing.", ASME AMD (Symposia Series), Vol. 98, pp. 145-148.

Hayes L. J. and Diller K. R., 1983, "A Finite Element Model for Phase Change Heat Transfer in a Composite Tissue with Blood Perfusion.", ISA Transactions, Vol. 4, pp. 33-37.

Holman P., 1986, *Heat Transfer*, McGraw Hill, 6th Ed..

Isoda H., 1989, "Sequential MRI and CT Monitoring in Cryosurgery - An Experimental Study in Rats", Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, Nippon Acta Radiologica, Vol. 49, pp. 1499-1508. (in Japanese)

Jiji L. M., Weinbaum L. M. and Lemons D. E., 1984, "Theory and Experiment for the Effect of Vascular Microstructure on Surface Tissue Heat Transfer. Part II: Model Formulation and Solution", ASME Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 106, pp. 331-341.

Keele C. A. and Neil E., 1971, *Samson Wright's Applied Physiology*, p. 62, Ed. 12, Oxford Univ. Press, Oxford and London.

Kohr O. A., 1988, "Measurement of the Thermal Diffusivity of Cancellous Bone Using the Thermal Decay Method.", ASME Advances in Bioengineering, pp. 115-118.

Kuzman R., 1976, *Handbook of Thermodynamics Tables and Charts*, McGraw-Hill.

Lessan N. A., Lindbjerg J., and Munck O., 1964, "Measurement of Blood Flow Through Skeletal Muscle by Intramuscular Injection of Xenon-133.", Lancet, Vol. 1, pp. 686-689.

- Lipton J. M., 1985, "Thermoregulation in Pathological State" in *Heat Transfer in Medicine and Biology*, Shitzer A. and Eberhart R. C., Eds., Vol. 1, pp. 79-105, Plenum Press, N. Y..
- Marcove R., 1982, "A 17-Year Review of Cryosurgery in the Treatment of Bone Tumors.", Clinical Orthopedics and Related Research, Vol. 163, pp. 231-233.
- Marcus M. L., Bischof C. J., Heisted D. D., 1981, "Comparison of Microsphere and Xenon-133 Clearance Method in Measuring Skeletal Muscle and Cerebral Blood Flow.", Circulation Research, Vol. 48, pp. 748-761.
- Macleod J. H., 1982, "In Defense of Cryotherapy for Hemorrhoids: A Modified Method.", Diseases of the Colon and Rectum, Vol. 25, pp. 332-335.
- Matsumoto R., Oshio K., Jolesz F. A., 1992, "Monitoring of Laser and Freezing-Induced Ablation in the Liver with T₁-weighted MR Imaging", Journal Magnetic Resonance Imaging, Vol. 2, pp. 555-562.
- Mazur P., 1963, "Kinetics of Water Loss from Cells at Subzero Temperatures and the Likelihood of Intracellular Freezing.", The Journal of General Physiology, Vol. 47, pp. 347-369.
- Mazur P., Leibo S., and Chu E. H. Y., 1972, "A Two-Factor Hypothesis of Freezing Injury", Experimental Cell Research, Vol. 71, pp. 345-355.
- McGrath J. J., 1993, "Low Temperature Injury Processes", ASME Advances in Bioheat and Mass Transfer, HTD-Vol. 268, pp. 125-132.
- Miller R. H., Mazur P., 1976, "Survival of Frozen-Thawed Human Red Cells as a Function of Cooling and Warming Velocities.", Cryobiology, Vol. 13, pp. 404-414.
- Moffat J. R., 1985, "Using Uncertainty Analysis in The Planning of An Experiments.", ASME Journal of Fluid Engineering, Vol. 107, pp. 173-178.

- Moffat J. R., 1988, "Describing The Uncertainties in Experiments Results.", Experimental Thermal and Fluid Science, Vol. 1, pp. 3-17.
- Newman W. H. and Lele P. P., 1985, "A Transient Heating Technique for the measurements of Thermal Properties of Perfused Biological Tissue.", ASME Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 107, pp. 219-227.
- Onik G., Gilbert J., Hoddick W., Filly R., and Callen P., 1985, "Sonographic Monitoring of Hepatic Cryosurgery in An Experimental Animal Model", American Journal of Roentgenology, Vol. 144, pp. 1043-1047.
- Onik G., Cobb C., Cohen J., Zabkar J., and Porterfield B., 1988, "US Characteristics of Frozen Prostate", Radiology, Vol. 168, pp. 629-631.
- Onik G., Rubinsky B., Zemel R., Weaver L., Diamond D., Cobb C., and Porterfield B., 1990, "Ultrasound Hepatic Cryosurgery in the Treatment of Metastatic Colon Carcinoma", Cancer, Vol. 67, pp. 901-907.
- Onik G., Rubinsky B., Zemel R., Weaver L., and Diamond D., 1991, "Ultrasound-Guided Hepatic Cryosurgery in the Treatment of Metastatic Colon Carcinoma, Preliminary Results", Cancer, Vol. 67, pp. 901-907.
- Orpwood R. D., 1981, "Biophysical and Engineering Aspects of Cryosurgery", Physics in Medicine and Biology, Vol. 26, No. 4, pp. 555-575.
- Papadimitriou J. M., Roberston T. A., Mitchell C. A., and Grounds M. D., 1990, "The Process of New Plasmalemma Formation in Focally Injured Skeletal Muscle Fibers", Journal of Structural Biology, Vol. 103, pp. 124-134.
- Pasquale D., 1981, "Cryosurgery: the present and the future.", ASME paper no. 81-WA/HT-54.

- Patel P. A., Valvano J. W., Pearce J. A., Prah S. A. and Denham C. R., 1987, "A Self-Heated Thermistor Technique to Measure Effective Thermal Properties From the Tissue Surface.", ASME Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 109, pp. 330-335.
- Pennes H. H., 1948, "Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperature in the Resting Human Forearm", Journal of Applied Physiology, Vol. 1, pp. 93-122.
- Rabin Y., 1991, *Long Term Energy Storage in the Ground Using Heat Storage Elements Containing Phase Change Elements*, M.Sc. Thesis, Fac. of Tech., Ben-Gurion Univ. of the Negev, Israel. (In Hebrew)
- Rabin Y. and Korin E., 1993, "An Efficient Numerical Solution for the Multidimensional Solidification (or Melting) Problem Using A Micro-Computer", International Journal of Heat and Mass Transfer, Vol. 36, No. 3, pp. 673-683.
- Rabin Y. and Shitzer A., 1993, "Exact Solution of the One-dimensional Inverse Stefan Problem in Non-Ideal Biological Tissues", in press, ASME Journal of Heat Transfer.
- Rabin Y. and Shitzer A., 1994a, "Combined Solution (Numerical and Analytical) for the Inverse Stefan Problem in Non-Ideal Biological Tissue", submitted for publication.
- Rabin Y. and Shitzer A., 1994b, "Efficient Numerical Solution of Freezing (or Thawing) Problem in Non-Ideal Biological Tissue", submitted for publication.
- Rand R. W., Rand R. P., Eggerding F. A., Field M., Denbesten L., King W., and Camici S., 1985, "Cryolumpectomy for Breast Cancer: An Experimental Study", Cryobiology, Vol. 22, pp. 307-318.
- Rothenborg H. W. and Frazer J., 1977, "Third Generation Cryotherapy", Journal of Dermatologic Surgery and Oncology, Vol. 3, pp. 408-412.

- Rubinsky B. and Shitzer A., 1976, "Analysis of a Stefan-Like Problem in a Biological Tissue Around a Cryosurgical Probe.", ASME Journal of Heat Transfer, Vol. 98, pp. 514-519.
- Rubinsky B. and Cravalho E. G., 1982, "Transient Mass Transfer Processes during the Perfusion of a Biological Organ with a Cryopylactic Agent Solution", Cryobiology, Vol. 19, pp. 70-82.
- Rubinsky B., 1986, "Recent Advances in Cryopreservation of Biological Organs and in Cryosurgery.", Proceedings of IHTC-9, pp. 307-316.
- Rubinsky B., 1989, "The Energy Equation for Freezing of Biological Tissue.", ASME Journal of Heat Transfer, Vol. 111, pp. 988-998.
- Rubinsky B. and Onik G., 1991, "Cryosurgery: Advances in The Application of Low Temperatures to Medicine.", International Journal of Refrigeration, Vol. 14, pp. 1-10.
- Rubinsky B., Gilbert J. C., Onik G. M., Roos M. S., Wong S. T. S., and Brennan K. M., 1993, "Monitoring Cryosurgery in the Brain and in the Prostate with Proton NMR", Cryobiology, Vol. 30, pp. 191-199.
- Rauch M. A. and Holman J. P., 1974, "Boiling Heat Transfer to Freon-113 Jet Impinging Upward onto a Flat Heated Surface", International Journal of Heat and Mass Transfer, Vol. 18, pp. 51-60.
- Shamsundar N., Sparrow E. M., 1975, "Analysis of Multidimensional Conduction Phase Change Via the Enthalpy Model", ASME Journal of Heat Transfer, Vol. 97, No. 3, pp. 333-340.
- Shamsundar N., 1978, "Comparison of Numerical Methods for Diffusion Problems with Moving Boundaries" in Moving Boundary Problems, Wilson D. G., Solomon A. D., and Boggs P. T., Eds., Academic Press N.Y..
- Shepherd J. and Dawber R. P. R., 1982, "The Historical and Scientific basis of Cryosurgery.", Clinical and Experimental Dermatology, Vol. 7, pp. 321-328.

- Skins K. M., Dundore D., Emery A. F., Lehmann J. F., McGarth P. W., and Nelp W. B., 1980, "Muscle Blood Flow Changes in Response to 915 MHz diathermy with Surface Cooling as Measured by Xe133 Clearance.", Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Vol. 61, pp. 105-113.
- Shitzer A., 1985a, "General Analysis of the Bioheat Equation" in *Heat Transfer in Medicine and Biology*, Shitzer A. and Eberhart R. C., Eds., Vol. 1, pp. 231-244, Plenum Press, N. Y..
- Shitzer A., 1985b, "On the Relationship Between Temperature, Blood Flow, and Tissue Heat Generation", in *Heat Transfer in Medicine and Biology*, Shitzer A. and Eberhart R. C., Eds., Vol. 1, pp. 395-409, Plenum Press, N. Y..
- Smith J. J. and Fraser J., 1974, "An Estimation of Tissue Damage and Thermal History in the Cryolesion", Cryobiology, Vol. 11, pp. 139-147.
- Song J. W., Weinbaum S. and Jiji L. M., 1987, "A Theoretical Model for Peripheral Tissue Heat Transfer Using the Bioheat Equation of Weinbaum and Jiji.", ASME Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 109, pp. 72-78.
- Stefan J., 1891, "Uber die Theorie der Eisbildung, Insbesondere uber die Eisbildung in Polameere", Annals of Physical Chemistry, Vol. 42, pp. 269-286. (Referenced by Goodman 1958)
- Timmerhaus K. D., 1989, "Trends in Miniature Cryogenic Refrigeration Systems and Components.", International Journal of Refrigeration, Vol. 12, pp. 246-254.
- Thomas C., 1968, *Cryosurgery*, Rand R. W., Rinfert A. P., and Von Leden, Eds., pp. 3-18, Charles, Springfield, IL.
- Thierry C., Turc J. M., Valles H., and Serrou B., 1977, "Routine Technique of Lymphocyte Cryopreservation Evaluated by In Vitro Tests of Immune Response", European Journal of Cancer, Vol. 13, No. 4-5, pp. 367-371.

- Touloukian Y. S., Powell R. W., Ho C. V. and Nicokou M. D., 1973, "The Thermophysical Properties of Matter.", TPRC Data Series, Vol. 10, Plenum Press. (Referenced by Newman and Lele 1985)
- Tranquilli W. J., Parks C. M., Thurmon J. C., Benson G. J., Koritz G. D., Manohar M., and Theodorakis M. C., 1982, "Organ Blood Flow and Distribution of Cardiac Output in Nonanesthetized Swine.", American Journal of Veterinary Research, Vol 43, pp. 895-897.
- Trezek G. J., 1985, "Thermal Analysis for Cryosurgery" in *Heat Transfer in Medicine and Biology*, Shitzer A. and Eberhart R. C. Eds., Vol. 2, pp. 239-259, Plenum Press, N. Y..
- Voller V. R., 1986, "A Heat Balance Integral Based on the Enthalpy Formulation.", International Journal of Heat and Mass Transfer, Vol. 30, pp. 604-606.
- Vracko R. and Benditt E. P., 1972, "Basal Lamina: The Scaffold for Orderly Cell Replacement. Observations on Regeneration of Injured Skeletal Muscle Fibers and Capillaries", Journal of Cell Biology, Vol. 55, pp. 406-419.
- Waldorn H. A., 1980, "Investigation into the Temperature Field Produced During Endometrial Cryosurgery of the Perfused Human Uterus.", Physical and Medical Biology, Vol. 25, No. 2, pp. 323-331.
- Weinbaum S., Jiji L. M. and Lemons D.E., 1984, "Theory and Experiment for the Effect of Vascular Microstructure on Surface Tissue Heat Transfer. Part I: Anatomical Foundation and Model Conceptualization", ASME Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 106, pp. 321-330.
- Weinbaum S. and Jiji L. M., 1985, "A new Simplified Bioheat Equation for the Effect of Blood Flow on Local Average Tissue Temperature.", ASME Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 107, pp. 131-139.
- Wessling F. C. and Blackshear P. L., 1973, "The Thermal Properties of Human Blood during the Freezing Process.", ASME Journal of Heat Transfer, Vol. 95, pp. 246-249.

Yantorno C., Riera C. M. and Faillaci M. G., 1979, "Immunopathological Studies on Cryoimmunisation of the Rabbit Male Accessory Glands.", Journal of Pathology, Vol. 114, No. 1, pp. 39-46.