

Биомедицинские приборы и системы

УДК 616-006.04

В.Э. Орел,¹ д-р биол. наук, Н.А. Николов^{1,2}, канд. техн. наук, В.И. Котовский², канд. техн. наук., В.И. Дунаевский², канд. техн. наук, И.И. Смоланка³, д-р мед. наук., А.Д. Лобода³, И.В. Досенко³, А.В. Романов¹, канд. техн. наук, О.Ю. Ярошенко²

Компьютерный структурный анализ паттернов теплового поля в тканях организма при воздействии радиочастотной умеренной гипертермии

На основе экспериментальных данных и качественной математической модели показано, что при наличии анизотропии перфузии тканей биологических жидкостей, метаболической активности клеток, различных коэффициентов диффузии тепла равномерное в пространстве электромагнитное поле является усилителем собственной пространственной неоднородности тканей. Для увеличения пространственной неоднородности теплового поля опухоли генерацию пространственной неоднородности внешнего электромагнитного поля целесообразно проводить в геометрических масштабах меньших, чем характерные размеры паттернов теплового поля опухоли.

Based on experimental data and qualitative mathematical model shows that the presence of anisotropy tissue perfusion fluids, metabolic activity, the different uniform heat diffusion in space electromagnetic field is amplified own spatial heterogeneity of tissues. To increase the spatial heterogeneity thermal field of tumor generation spatial heterogeneity external electromagnetic field appropriate conduct in geometric scales smaller than the characteristic dimensions of the patterns of the thermal field of tumor.

Ключевые слова: радиочастотная гипертермия, злокачественные опухоли, пространственно-неоднородное поле, термография.

Введение

Одним из перспективных направлений повышения эффективности лечения злокачественных новообразований является синергетическое взаимодействие электромагнитного излучения и химиотерапевтического препарата. В результате многолетних исследований электромагнитного облучения (ЭМО) злокачественных новообразований была показана достаточ-

но высокая эффективность комбинированного лечения при использовании радиочастотной гипертермии (РЧГ) и химио- и/или лучевой терапии [1]. Результаты экспериментальных и клинических исследований действия аппарата «Магнитерм» («Радмир», Украина) свидетельствуют, что при использовании пространственно-неоднородного (ПН) поля при умеренной РЧГ (нагрев тканей не больше чем на 1,5-2°C) на фоне проведения химиотерапии результаты лечения злокачественных опухолей имели существенно большую эффективность [2, 3].

Анализируя известные теоретические и экспериментальные данные, эффективность действия ПН РЧГ можно объяснить следующими положениями: существенно большим повышением перфузии опухоли биологическими жидкостями [4, 5]; изменением самоорганизации опухоли как структурно-динамического образования [6], повышением эффективной поверхности опухоли; изменение нелинейной динамики гетерогенных в пространстве и времени биохимических реакций [7, 8] и усиление активности химиотерапевтического препарата за счет инициации гетерогенных окислительно-восстановительных биохимических реакций с участием свободных радикалов [9, 10].

В данной работе остановимся на рассмотрении первой гипотезы. К причинам существенно большего повышения перфузии новообразования при ПН умеренной РЧГ, по сравнению с более равномерным полем, можно отнести нелинейный характер изменения скорости кровотока под влиянием индуцированной температуры в нормальных и опухолевых тканях. Кроме этого, перфузия каких-либо тканей определяется не только скоростью притока и оттока биологической жидкости в кровеносных и лимфатических сосудах, но и ее способностью проникать в межклеточное пространство. Неравномерно индуцированная температура создает дополнительные перепады гидродинамического давле-

ния, что, возможно, и усиливает перфузию. В свою очередь, увеличение перфузии и ее гетерогенности существенно повышает эффективность действия химиотерапевтического агента в опухолевой ткани.

При рассмотрении индукции температуры в тканях от аппликаторов аппаратов для РЧГ, создающее ПН электромагнитное поле (ЭМП) целесообразно задать вопрос: эквивалентна ли неоднородность распределения напряженности силовых линий ЭМП в тканях распределению тепла? В соответствии с нашими предыдущими работами [11], ответ в целом можно считать положительным. Однако, данный вопрос остается актуальным по той причине, что изучаемый нами рамочный аппликатор аппарата «Магнитерм» применяется не только для лечения неглубоко расположенных в теле злокачественных опухолей. Достаточно хорошие результаты лечения отмечаются и при терапии злокачественных опухолей и метастазов печени, трофобласта, легких [9]. Отметим, что на расстояниях более 5 см от аппликатора пространственное распределение ЭМП закономерно становится су-

щественно более равномерным. Поэтому возникает вопрос, а следует ли ожидать уменьшение эффективности действия синергетической ПН РЧГ на злокачественные опухоли?

Целью данной работы является компьютерный анализ пространственного распределения индуцированной гетерогенности температуры в тканях после РЧГ.

Компьютерный анализ паттернов теплового поля

Для исследования и оценки образования паттернов теплообразования были проведены ряд термографических измерений у трех пациентов больных раком грудной железы после проведения сеанса умеренной РЧГ на аппарате «Магнитерм» (рис. 1). Исследования были проведены при помощи термографа FLIR Therma CAM™ E 300 (США) со спектральным диапазоном измерения 7–14 мкм с матрицей 320x240 пикселей и температурной чувствительностью 0,1°C.

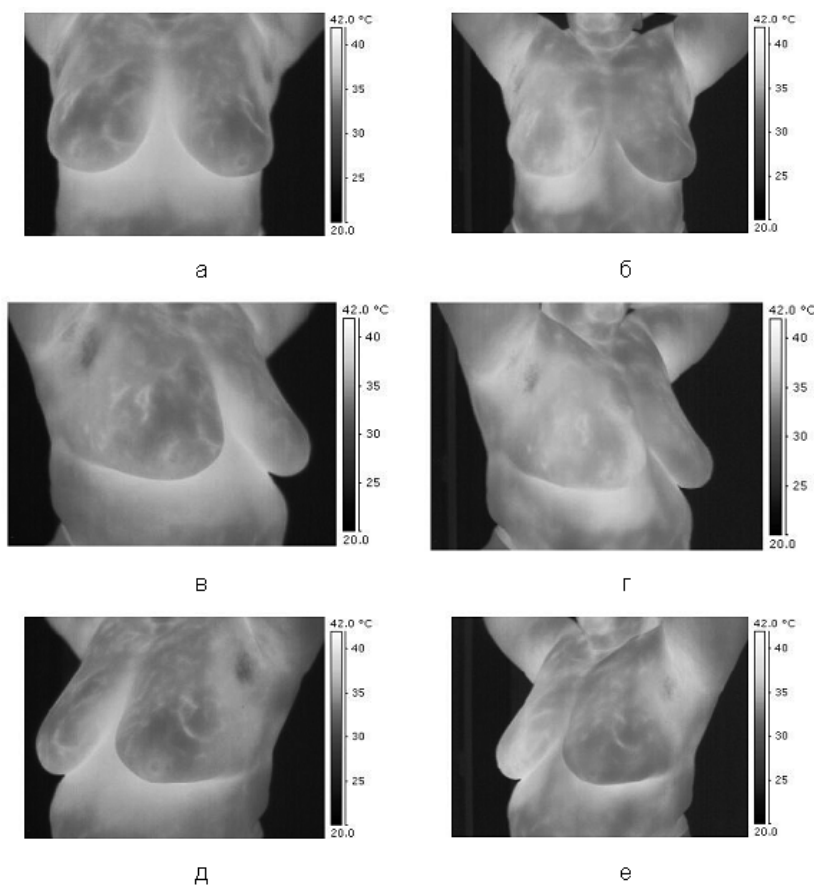


Рис. 1. Термограммы больной раком правой грудной железы до (а, в, д) и после (б, г, е) проведения сеанса умеренной РЧГ пораженной железы: а, б – прямая проекция; в, г – правая косая проекция; д, е – левая косая проекция

Качественный визуальный анализ полученных изображений показывает, что максимальная интегральная температура на поверхности кожи грудной железы изменилась не более на 0,2 °С, тогда как средняя температура увеличилась на 1,5 °С.

Для количественной оценки ПН температуры был использован оригинальный алгоритм, в основе которого лежит соотношение:

$$\Psi(S_i) = \frac{1}{N_L} \sum_{j=\Delta L}^1 N_p(S_i)(1-L_j) \sqrt{1 - \frac{(S_{\Sigma S_i} - S_0/2)^2}{(S_0/2)^2}}$$

где Ψ – параметр ПН поля температур, S – площадь паттернов температуры (масштаб неоднородности), N_p – количество паттернов, имеющие площадь S ; L – уровень бинаризации изображения ($0 < L \leq 1$); ΔL – шаг бинаризации изображения; N_L – количество уровней бинаризации изображения; S_0 – общая площадь «полезной» зоны облучения; S_{Σ} – суммарная площадь паттернов, имеющие площадь S .

Оценка пространственной неоднородности (1) заключалась в определении количества областей, где распределение поля физического фактора можно считать относительно равномерным, приходящихся на облучаемый объем, их геометрических размеров и характерного градиента между ними. Такая оценка паттернов производится по бинарному изображению. Однако, поскольку размеры паттернов (зон не-

связности) зависят от уровня бинаризации (L), то алгоритм предусматривает перебор уровня порога бинаризации от минимального значения до максимального с шагом ΔL . Используя данное соотношение, можно заметить, что геометрические размеры паттернов могут быть совершенно различны, а их размер определяет масштаб: микро- и макро- неоднородность. Очевидно, что при сложном распределении поля в пространстве неоднородность следует рассматривать как спектр от площадей паттернов $\Psi=f(S)$. Так же следует учитывать, что если площадь паттерна (S) приближается к размерам полезной области облучения (S_0), то неоднородность должна уменьшаться. Это же справедливо, если суммарная площадь паттернов ($S_{\Sigma S}$) несоизмеримо мала по сравнению с облучаемой областью, даже если количество таких зон велико ($n > 1$); неоднородность поля на микро ($S/S_0 \rightarrow 0$) уровне должна определяться $n \gg 1$ ($S_{\Sigma S}/S_0 \gg 0$). Это приводит к необходимости введения весовых коэффициентов, которые характеризуются подкоренным выражением в (1).

Типичные результаты количественного анализа ПН поля интегральных температур на поверхности кожи пациентки до и после проведения сеанса умеренной РЧГ представлены на рис. 2.

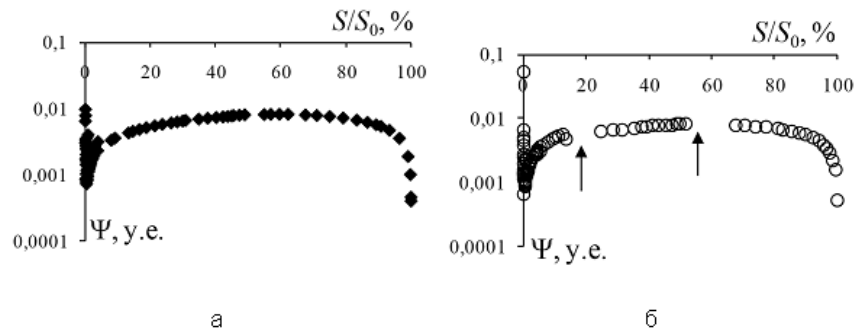
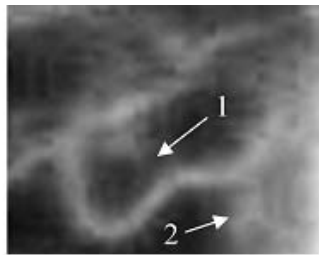


Рис. 2. Типичные спектры $\Psi(S)$ теплового поля грудной железы до (а) и после (б) сеанса умеренной РЧГ. Стрелки показывают на спектральные поддиапазоны, где неоднородность распределения яркости пикселей (температуры) исчезает.

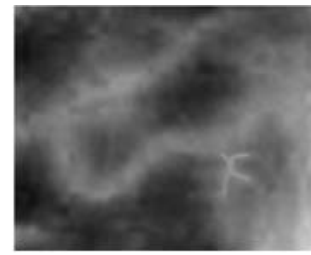
Анализ полученных данных показывает, что на качественном уровне как по форме так и по амплитуде спектральные зависимости ПН теплового поля грудной железы $\Psi(S)$ до и после сеанса РЧГ фактически полностью совпадают. Наблюдается некоторая разница по амплитуде $\Psi(S)$ между пораженной грудной железой и контралатеральной. При этом у всех пациенток после облучения проявляются эффекты, заключающиеся в исчезновении спектральных полос

преимущественно при характерных площадях тепловых паттернов $S/S_0 \rightarrow 0,5$. В большей степени данный эффект проявляется на облученной грудной железе с опухолью. Данное наблюдение характеризует тот факт, что при РЧГ тепловые паттерны несколько увеличиваются в размерах и способны интегрироваться. Как следствие, исходные паттерны исчезают на спектральной зависимости $\Psi(S)$. Однако, такое объединение неизбежно должно приводить к

появлению паттернов с характерными размерами $S/S_0 \rightarrow 0$, имеющие малые температурные перепады. Так же следует ожидать образование новых центров неоднородности в температурном поле. Образование таких центров, по-видимому, зависит от гетерогенности тканей на клеточном уровне и неоднородности микроциркуляции биологической жидкости. Данная гипотеза подтверждается начальным участком на $\Psi(S)$ (рис. 3): в целом спектральные зависимости до и после РЧГ повторяют друг друга, с тенденцией к уменьшению неоднородности после РЧГ, однако на 2-4 дискретных поддиапазонах S/S_0 (для представленных изображений в окрестности 0,3 и 0,5 %) наблюдаются дискретное повышение параметра неоднородности. С другой стороны образование новых тепловых паттернов при РЧГ может быть связано с нелинейными тепловыми эффектами в биологических тканях во времени и пространстве.



а



б

Рис. 4. Термограммы эквивалентных участков грудной железы до (а) и после (б) проведения сеанса умеренной РЧГ

Визуальный анализ, представленных термограмм показывает, что после проведения РЧГ проявляется увеличение и объединение границ тепловых паттернов, например, как показывает область (1) на рис. 4. Следует ожидать, что после окончательного формирования новой границы на термограмме будет визуализироваться два паттерна, в данном случае в виде восьмерки. В то же время в окрестности (2) изначально размытое тепловое пятно после РЧГ приобретает более четкую ветвистую структуру. Однако, представленные зависимости на рис. 3-4, требуют более детального анализа и измерений, поскольку стохастическое поведение тепловых паттернов при $S/S_0 \rightarrow 0$ может быть частично обусловлено конечной пространственной разрешающей способностью термографа.

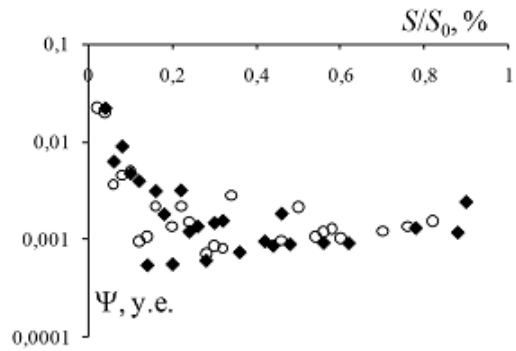


Рис. 3. Типичные начальные участки спектров $\Psi(S)$ теплового поля грудной железы:

◆ - до сеанса умеренной радиочастотной гипертермии;
 ° - после сеанса умеренной радиочастотной гипертермии

Для подтверждения вышесказанного проанализируем термограммы идентичных относительно небольших участков (3-4 см²) грудной железы до и после РЧГ (рис. 4).

Математическая модель

Объясняя результаты вышеприведенного компьютерного анализа термографических изображений до и после РЧГ, была разработана качественная математическая модель гетерогенного теплообразования в биологических тканях. Необходимо отметить, что по своей природе биологические ткани крайне неоднородны по своей структуре, микроокружению и метаболической активности образующих их клеток [12]. При опухолевом процессе данная ситуация усугубляется индивидуальными особенностями как пациента, так и нелинейными динамическими изменениями новообразования. Количественно оценить параметры биологических тканей, ответственные за преобразование электромагнитной энергии в тепло, перфузию тканей в элементарном объеме, теплопроводность и т.д.

не представляется на сегодняшний день возможным. В связи с этим, математическая модель и ее решение, рассмотренные в данной работе, являются качественными, направленными для объяснения в соответствии с классическими представлениями медицинской физики полученных экспериментальных данных. В свою очередь это позволяет использовать условные единицы физических величин и избежать решения обратных задач по экспериментальным данным.

Общий вид анализируемого дифференциального уравнения:

$$\frac{dT}{dt} = a_1 E + D \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} - a_2 (T - T_0) V + T_m \quad (2)$$

где T – температура тканей в данной точке пространства; E – энергия электромагнитного поля; V – скорость кровотока, перфузии, в данной точке пространства; D – коэффициент диффузии температуры; T_0 – начальное распределение температуры тканей; T_m – индукция температуры за счет метаболической активности тканей; a_1 – коэффициент превращения электромагнитной энергии в тепловую; a_2 – коэффициент передачи температуры от биологической жидкости в ткани и наоборот.

T , E , V , D – функции пространственных координат x .

Численное решение уравнения (2) анализировалось в одномерном пространстве.

Как можно заметить, уравнение (2) использует следующие основные ограничения: не учитывается изменение температуры за счет теплоизлучения (например, инфракрасного); превращение электромагнитной энергии в тепловую не зависит от температуры и кровотока, то есть считается, что акцепторами внешнего ЭМП являются растворенные в водной среде ионы, концентрация которых не зависит от кровотока; не рассматривается векторная природа кровотока; биологические ткани не имеют границ раздела сред; передача тепла от крови в ткань и наоборот происходит мгновенно и не зависит от предистории. Кроме того, в рассматриваемой модели не акцентируется внимание на автоволновые процессы образования теплового фронта, реверберации.

Начальные условия уравнения (2) моделировали анизотропию тканей по отношению к перфузии и коэффициенту диффузии (теплопроводности), а так же по отношению к метаболической активности тканей.

Температурная анизотропия метаболической активности тканей T_m моделировалась и задавалась по синусоидальному закону:

$$T_m(x) = 0,02 \sin(0,5\pi x) + 0,02. \quad (3)$$

Исходная начальная температура тканей выбиралась как

$$T_0(x) = T_a + T_m, \quad (4)$$

где T_a – температура крови в организме в целом (артериальный приток), равная 37 у.е. температуры;

Распределение коэффициента диффузии тканей в пространстве выбиралось по модельной функции:

$$d(x) = \sin(x)/(x^2 + 0,3);$$

$$D(x) = [d + |\min(d)| + 2 \times 10^{-6}] \times 10^{-1}. \quad (5)$$

Изначальная функция, описывающая распределение кровотока в пространстве ($t=0$), выбиралась следующей:

$$v(x) = 50 \cos(2\pi x);$$

$$V_0(x) = [v + |\min(v)| + 5 \times 10^{-6}] \times 10^{-2}. \quad (6)$$

Изменение перфузии тканей в пространстве в процессе их умеренной РЧГ при моделировании делилось на две независимые составляющие: переменную (V_{ac}) и постоянную (V_{dc}) (7)-(9).

$$V(x) = V_{ac} + V_{dc}; \quad (7)$$

$$v_{ac} = a_3 V_0(\bar{T} - \bar{T}_0);$$

$$V_{ac}(x) = v_{ac} + |\min(v_{ac})|; \quad (8)$$

$$\frac{dV_{dc}}{dt} = a_4 (T - T_0)(V_{max} - V_{dc}), \quad (9)$$

где \bar{T} – средняя температура тканей; \bar{T}_0 – средняя исходная температура тканей; V_{max} – предельное значение V_{dc} .

Параметры уравнений (2)-(9) выбирались в соответствии с адекватностью результатов моделирования: $a_1=1$; $a_2=90$; $a_3=1$; $a_4=100$; $E=500$.

Решение уравнения (1) искалось в пространстве $x \in [-3,3]$, границы которого являются непроницаемыми для температуры.

Поскольку начальное распределение перфузии тканей, диффузии температуры и метаболической активности являются неоднородными в пространстве, перед моделированием

действия РЧГ и непосредственным решением уравнений (2)-(9), необходимо найти установившийся процесс при $E=0$. Для достижения данной цели перфузия тканей принималась как $V \neq f(t)$.

Установившийся температурный процесс до воздействия внешнего ЭМП характеризовался графическими зависимостями на рис. 5.

Результаты численного моделирования кинетики температуры тканей под действием умеренной РЧГ представлены на рис. 6-7. Подчеркнем, что внешне ЭМП (E) распределено в пространстве равномерно, т.е. не зависит от x

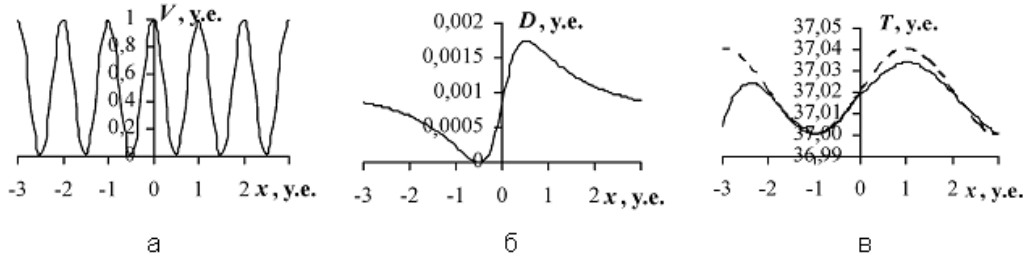


Рис. 5. Начальное распределение перфузии тканей (а), коэффициента температурной диффузии (б) и температуры (в): пунктирная линия – начальные условия распределения температуры; сплошная линия – установившийся процесс

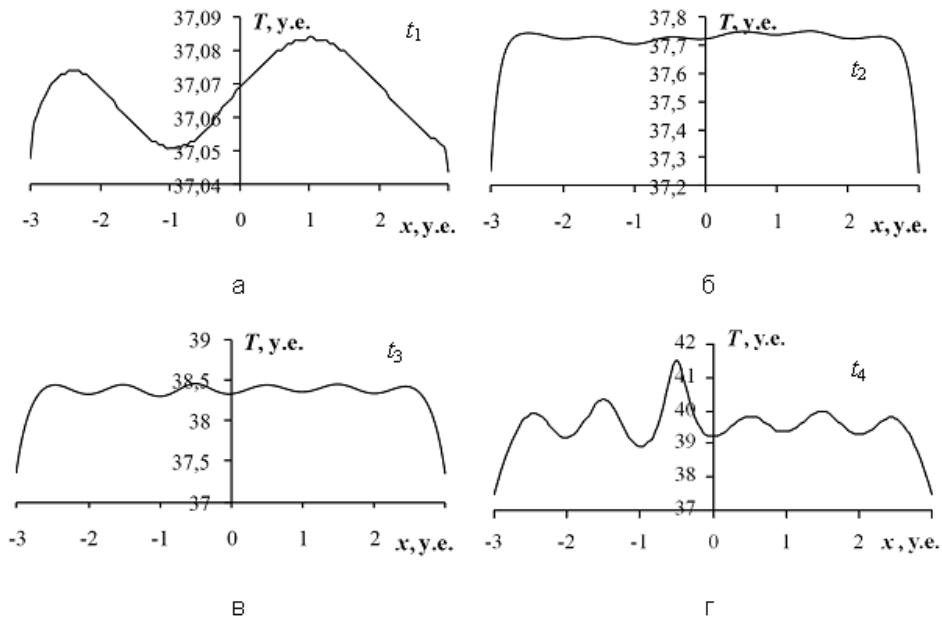


Рис. 6. Распределение температуры тканей в разные моменты времени облучения $t_1 < t_2 < t_3 < t_4$: а – t_1 ; б – t_2 ; в – t_3 ; г – t_4

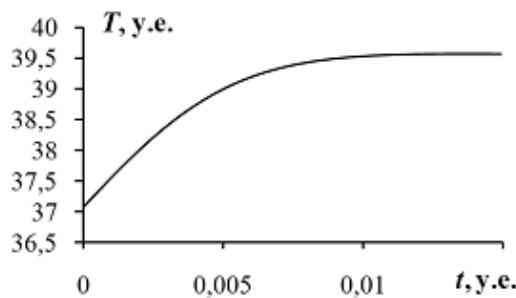


Рис. 7. Кинетика усредненной температуры тканей во время умеренной РЧГ

Анализ полученных данных показал, что в процессе умеренной РЧГ в начальные моменты времени (t_2) происходит некоторое выравнивание неоднородности температуры. По мере роста температуры (t_3) начинает сказываться неоднородность распределение перфузии тканей. При достаточном времени облучения (t_4) и некоторой температуре неоднородность перфузии усиливается, вызывая увеличение в размерах и амплитуде новообразованных тепловых паттернов. Подобные результаты можно получить и при учете различных значений и нелинейных свойств коэффициента теплопроводности (диффузии) тканей в зависимости от температуры [13]. Однако, учитывая, что в работе рассматривается случай умеренной РЧГ в физиологически допустимых изменениях температуры, едва ли можно ожидать выраженное усиление неоднородности теплового поля за счет теплопроводности.

Таким образом, даже при квазиравномерном фронте ЭМП, воздействующее на некоторый объем биологических тканей, где изначально распределение температуры также равномерное, но имеет место неоднородность распределения коэффициентов диффузии температуры (теплоемкости и плотности тканей) и неравномерность перфузии жидкости, в процессе облучения на фоне роста среднего уровня температуры проявляются тепловые неоднородности.

Для подтверждения представленных результатов качественного математического моделирования изменения перфузии тканей под действием умеренной РЧГ и как следствие образование в них пространственно-неоднородного теплового поля приведем данные комплексного ультразвукового исследования пациентки с раком грудной железы (рис. 8) [14].

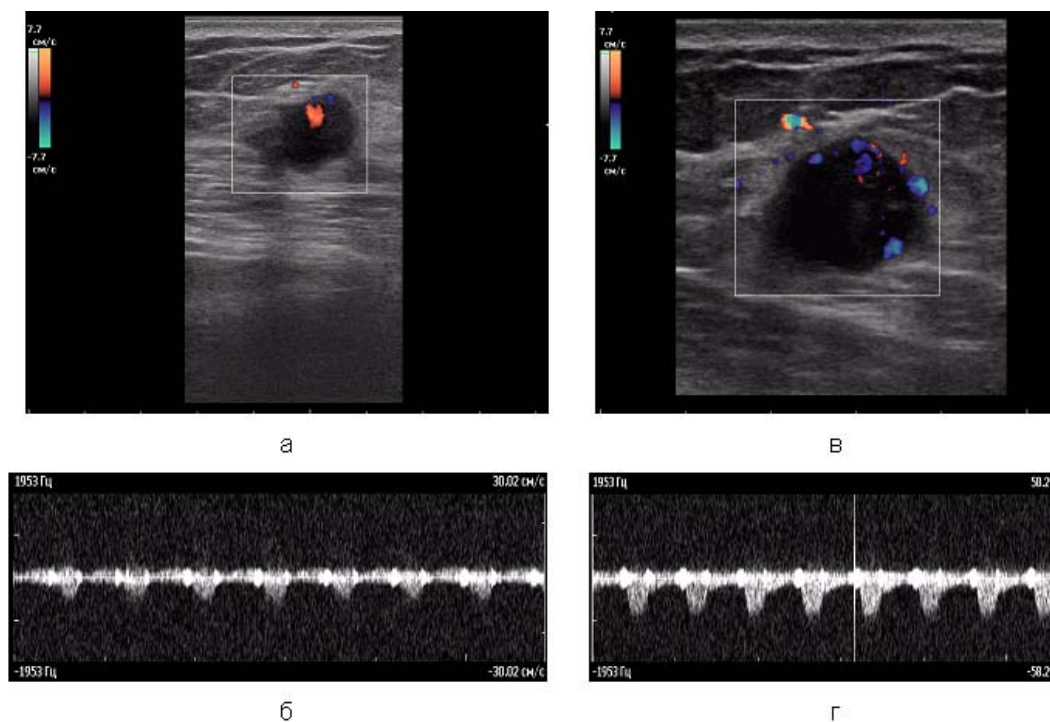


Рис. 8. Типичные изменения внутриопухолевого кровотока больной раком грудной железы стадии IIIA П-ко В.К., первичная история болезни № 3234 от 21.02.2011р., после проведения РЧГ. а, б – ультразвуковое изображение опухоли в В режиме с цветным картированием до и после РЧГ соответственно; в, г – доплерограмме кровотока до и после проведения сеанса РЧГ соответственно.

Представленные ультразвуковые изображения в целом можно охарактеризовать следующим: после проведения РЧГ существенно возросло количество цветных паттернов, характеризующие интенсивность кровотока в сосудах; после проведения сеанса ЭМО систолический кровотоки в среднем увеличился в 3,5 раза, диа-

столический – в 1,45 раз; на фоне общего увеличения перфузии и скорости кровотока после сеанса РЧГ цветные паттерны опухолевого кровотока способны увеличиваться и уменьшаться. Последнее можно объяснить гетерогенностью и хаотичностью кровеносных сосудов опухоли, что в свою очередь может приводить не только

к увеличению скорости тока крови под действием внешних факторов, но и к перераспределению объемного кровотока в пространстве.

В свою очередь, не смотря на то, что рамочный аппликатор аппарата «Магнитерм» создает неравномерного ЭМП облучения в масштабах региона облучения – вся грудная железа в режиме умеренной неравновесной гипертермии общая структура теплового поля фактически не изменяется. Она в большей степени зависит от исходной ПН перфузии органа, метаболической активности клеток, плотностью и теплоемкостью среды. В макромасштабе умеренная РЧГ является усилителем собственной ПН теплового поля тканей. Для генерации ПН или ее преобразования, генерируемая неоднородность должна быть соизмерима с размерами ПН новообразования. ПН и мощность ЭМП должна быть такой, что бы на фоне усиления тепловых исходных паттернов возникали условия возникновения новых. Это обуславливает необходимость использования наряду с основным аппликатором аппарата «Магнитерм», имеющий размер эллипса 14 x 22 см, вспомогательного аппликатора, имеющий размеры, соизмеримые с опухолью.

Выводы

Закономерные изменения температуры тканей при умеренной радиочастотной гипертермии зависят от их параметров теплообмена и кровотока, несмотря на то, что равновесная температура для каждой точки анализированного пространства может быть практически одинаковой.

При наличии анизотропии перфузии тканей, метаболической активности клеток и различных коэффициентов диффузии тепла квазиравномерное в пространстве электромагнитное поле является усилителем собственной пространственной неоднородности тканей.

Для увеличения пространственной неоднородности теплового поля опухоли генерацию пространственной неоднородности внешнего электромагнитного поля целесообразно проводить в геометрических масштабах меньших, чем характерные размеры паттернов теплового поля опухоли.

Литература

1. Орел В.Э., Смоланка И.И., Коровин С.И. и др. Электромагнитное поле радиоволн в онкологии. – К.: «Книга плюс», 2005. – 152 с.
2. Орел В.Е., Дзятковська І.І., Ніколов М.О. та інш. Вплив просторово-неоднорідного

электромагнитного поля на протипухлинну активність цисплатину при дії на резистентний до нього підштам карциноми легені «Льюїс» // УРЖ. – 2009. – № 17. – С. 72–77.

3. Nikolov N.A, Orel V.E., Smolanka I.I. at al. Apparatus for short-wave inductothermy "Magnetotherm"// IFMBE Proceedings. – 2008. – Vol. 20, Part 4. – P. 294–298.
4. Song C.W., Park H.J., Lee C.K., Griffin R. Implications of increased tumor flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment // Int J Hyperthermia. – 2005. – Vol. 21, No. 8. – P. 761-767.
5. Ніколов М.О. Експериментальна оцінка зміни кінетики ^{99m}Tc -МІБІ в карциносаркомі Уокер-256 під впливом просторово-неоднорідного електромагнітного поля // Український радіологічний журнал. Матеріали IV з'їзду Українського товариства фахівців з ядерної медицини. 26-27 вересня 2011 р., м. Одеса. – Т. XIX, вип. 3. – С. 312 – 315.
6. Ніколов Н.А., Донскова Т.В. Математическое моделирование роста злокачественных новообразований под синергетическим действием пространственно-неоднородного внешнего физического фактора и химиотерапевтического препарата // Электроника и связь. – 2010. – № 2. – С. 142 – 146.
7. Лаєрова А.І., Постникова Е.Б., Романовський Ю.М. Брюсселятор – абстрактна хімічна реакція? // Успехи физических наук. – 2009. – Т. 179, № 12. – С. 1327–1327.
8. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. – М.: Прогресс, 1986, 432 с.
9. Орел В.Э., Щепотин И.Б., Смоланка И.И. и др. Радиочастотная гипертермия злокачественных новообразований, нанотехнологии и динамический хаос. – Тернополь: ТГМУ, 2012. – 448 с.
10. Kokura S., Yoshikawa T., Kaneko T. et al. Efficacy of hyperthermia and polyunsaturated fatty acids on experimental carcinoma // Cancer Res. – 1997. – Vol. 57. – P. 2200–2202.
11. Орел В.Э., Ніколов Н.А., Дзятковская Н.Н. и др. Влияние изменения пространственной неоднородности электромагнитного поля на трансформацию радиоволн и тепловые характеристики фантомов и карциномы легкого Льюис // Физика живого. – 2008. – Т. 16, №2. – С. 92–98.

12. *Осинский С.*, Ваупель П. Микрофизиология опухолей – К.: «Наукова думка», 2009. – 256 с.
13. *Шепель Д.А.*, Марков А.Б. Нагрев мишени с микроскопическими включениями второй фазы низкоэнергетическим сильноточным электронным пучком // Письма в ЖТФ. – 2011. – Т. 37, вып. 16. – С. 63–70.
14. *Орел В. Е.*, Головки Т. С., Смоланка І. І. и др. Ультразвукова візуалізація підвищення внутрішньопухлинного кровотоку у хворих на рак грудної залози під впливом локальної радіочастотної гіпертермії // Променева діагностика, променева терапія. – 2011. – № 3/4. – С. 43–47.

¹ *Научно-исследовательская лаборатория медицинской физики и биоинженерии Национального института рака*

² *Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт»*

³ *Научно-исследовательское отделение опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака*

Поступила в редакцию 10 октября 2012 г.