

DISPOZITIV ȘI PROCEDURĂ DE HIPERTERMIE LOCALĂ ÎN ȚESUT BIOLOGIC

Iurie Nica, Serghei Zavrăjnii, Andrei Grițco, Iurie Tiron,
Vladimir Musteață, Andrei Stalbe
Institutul de Inginerie Electronică și Nanotehnologii „Dumitru Ghițu”
tehmed@iieti.asm.md

Abstract. *As is well known, on heating up the tumor over 43 – 44⁰C the tumor cells dies, whereas healthy tissues cells remain alive up to 50⁰C. We propose local overheating malignant morbid growth, with infrared radiation from a laser system, focused on a specific area, forming this way a powerful, dispersed in the space, source of energy. To achieve the therapeutic dose in the body at depth of 10-12 cm is necessary to be used lasers with the radiation between wavelength range of 700nm - 850nm, for which there are seen windows of transparency in biological tissues, and the total power of 5 - 15 W.*

The experimental results confirm the ability of the radiation with a wavelength of 808 nm to penetrate the biological tissue to a depth of up to 90 mm and deeper. The effect evaluation of addition energy in the common point of the lasers beams demonstrate that to achieve the desired temperature of the tissue up to 43-44⁰C to a depth of 9 cm is sufficient 5 ÷ 6 lasers with power emission 4W to wavelength of 808nm. In order to avoid the burning of the surface tissues of the body is necessary to ensure the power flow density not higher than 200mW/cm², which requires collimators or they're systems that provide a uniform flare by each laser corresponding to the area (20cm², in case of 4-watt lasers).

Key-Words: *local hypertermia; laser diodes; crossed rays; near infrared region*

I. Introducere

Problema combaterii afecțiunilor canceroase este una din problemele cele mai stringente ale medicinei contemporane, care trebuie rezolvată la nivel mondial. În lupta cu tumorile canceroase sunt utilizate mai multe strategii: intervențiile chirurgicale, procedurile chimioterapeutice și radiologice, iar mai recent— hipertermia locală sau generală, terapia fotodinamică; ele fiind utilizate solitar sau în diferite combinații. Din punctul de vedere al invazivității în organismul uman, cea mai cruțătoare procedură este hipertermia, care beneficiază de o proprietate specifică a celulelor (proteinelor) afectate de cancer, și anume— modificări ireversibile la temperatura de 43—45⁰C , temperatură care nu afectează celulele adiacente sănătoase. Procedurile de hipertermie pot fi realizate relativ simplu în cazul când neoformațiunilor sunt situate pe suprafața corpului sau a unor organe la care este acces direct. Situația este mai complicată în cazul localizării tumorii în profunzimea țesutului.

Actualmente în practica medicală se cercetează și se implementează câteva variante de hipertermie locală prin metode neinvazive sau miniminvazive pentru încălzirea tumorilor localizate în adâncimea țesutului biologic. Metoda fotocoagulării interstițiale constă în admisiunea fluxului de lumină printr-un ghid optic care este implantat în tumoare. Dezavantajul metodei constă în posibilitatea tratării numai a volumelor mici a țesutului patologic (diametrul regiunilor 1–3 cm). Cauza constă în modificările proprietăților optice ale țesutului biologic încălzit situat în vecinătatea imediată a capului radiant al ghidului optic. Volumul regiunii încălzite poate fi mărit utilizând un

flux cu o iradianță mai mare [1], însă aceasta poate provoca consecințe imprevizibile, de exemplu: temperatura țesutului atinge sau depășește valoarea critică la care începe vaporizarea lichidului intracelular, care poate declanșa procese necunoscute primejdioase ca fierberea sau carbonizarea țesutului [2].

Metoda terapiei fotodinamice, care speculează proprietatea tumorilor maligne de a concentra materialele fotosensibile în celulele patogene, poate fi realizată prin două căi. Cea mai răspândită - fotochimioterapia utilizează fotosensibilizatori, moleculele cărora se excită la absorbirea fotonilor inițiind așa efecte ca: distrucția mitocondriilor; modificări substanțiale ale metabolismului oxigenului prin generarea oxigenului singlet (1O_2), care este extrem de citotoxic, și a unei mari cantități de radicali liberi [3–5]. A doua cale – fototermoterapia, implică fotsensibilizatori care emit o mare cantitate de căldură în procesul absorbției fotonilor. De obicei aceștea sunt structuri nanodimensionale, așa ca: pudra metalică, nanotuburi, nanobare sau nanoscoici cu nucleu dielectric și înveliș metalic[6]. Dezavantajul principal al acestei metode constă în formarea radicalilor liberi și a compușilor chimici, rolul cărora, actualmente, nu este cercetat îndeajuns.

II. Instalatia de hipertermie: blocuri functionale

Cu scopul cercetarii proceselor termice in interiorul corpurilor, amplasate la intersecția razelor laser și rezolvarea problemelor sus-mentionate, in laboratorul "Tehnica Medicala" a Institutului de Inginerie Electronica și Nanotehnologii "D.Ghitu" a fost elaborat o instalatie specializata.

Elementele principale ale instalatiei sunt (Figura 1):

- Set de diode laser, dotate cu echipament de formare a fascicolului optic și orientate într-un punct comun.
- Modul de masurare a temperaturii, dotat cu un set de termotraductori capabili sa realizeze conversia temperatura-semnal electric-cod binar pentru prelucrarea datelor in calculator. În varianta data a instalatiei, in calitate de elemente termosensibile sunt utilizate termocupluri;
- Masa basculanta (X/Y pozitionare) serveste pentru pozitionarea precisa a termocupurilor, in acele regiuni ale probei in care vor fi cercetate procesele termice;
- Calculator - functia caruia este asigurarea legaturii între toate submodulele instalatiei, creând astfel un sistem experimental integru.

Ca surse de radiatie optică coerenta servesc dispozitivele ATC-C4000-500-AMF-808-3-F200, elementele principale ale carora sunt diodele laser cu lungimea de unda 808nm, ce au o dependenta liniara între puterea optica și intensitatea curentului electric ce curge prin dioda laser (puterea optica maximala 4W).

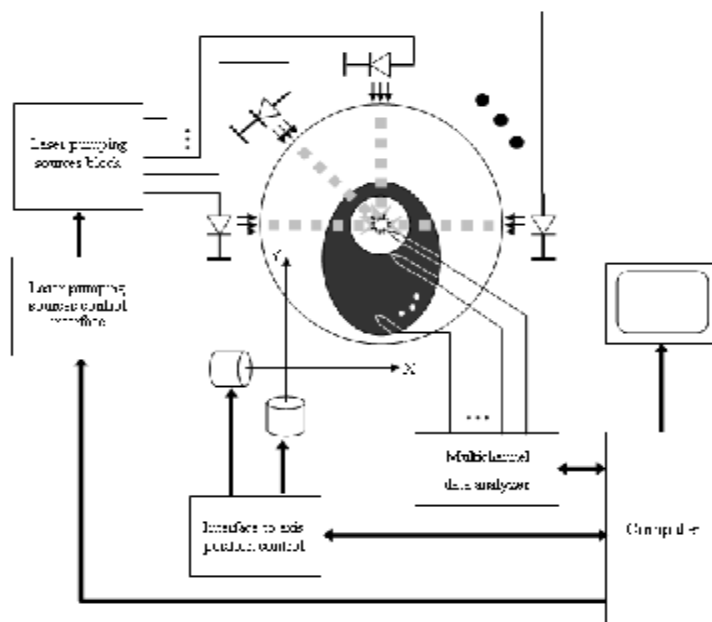


Fig.1 Schema-bloc a instalatiei pentru studiul hipertermiei locale

Masurarea temperaturii în regiunea iradierii se efectuează prin intermediul termocupelor. Tensiunea electro-motoare creată de termocuple este aplicată la borna pozitivă a amplificatorului operațional (CMOS). Semnalul analogic obținut la ieșirea amplificatorului operațional este transmis la intrarea convertorului analogic - digital (ADC). Datele obținute de ADC sunt transmise în calculator, pentru a fi prelucrate și afișate sub formă de imagine a cimpului termic. În cazul în care temperatura curentă în regiunea studiată, nu corespunde așteptărilor (diferența depășește $(0,2 - 0,3)^{\circ}\text{C}$), microcontrollerul în baza comparării masivului de date ce conține informația despre temperaturile necesare cu masivul de date ce conține temperaturile reale, măjorează sau micșorează (prin deconectarea diodei laser) nivelul puterii optice, pînă cînd temperatura va atinge valoarea necesară.

Fiecare dioda laser este controlată individual de sistem. Datele care definesc regimurile termice sunt transmise prin intermediul interfeței seriale RS232 la modulele executive, care transformă datele în putere optică, producînd la rîndul lor temperaturi necesare în interiorul obiectului. Crearea și menținerea regimului de lucru a fiecărei diode laser se efectuează în baza comparării datelor recepționate de la calculator și a datelor obținute de către bucla de monitorizare a puterii optice. În componenta buclei de monitorizare a puterii optice se află o fotodiodă, iradiată cu o parte a fluxului electromagnetic produs de dioda laser. Nivelul semnalului produs de fotodiodă este direct proporțional cu intensitatea radiației. Modulul de control al puterii optice prelucrează datele recepționate de la calculator și bucla de monitorizare după un anumit algoritm, după ce aplică un semnal electric corectat submodulelor, funcția cărora este crearea puterii optice corespunzătoare acestui semnal.

III. Realizarea procedurii de hipertermie locală în țesut biologic

Scopurile experiențelor sunt:

1. Confirmarea penetrării profunde a țesuturilor biologice de către radiația laser cu lungimea de undă 808 nm.
2. Monitorizarea și aprecierea efectului compunerii energiilor fluxurilor de radiație infraroșie coerentă care se intersectează în profunzimea țesutului biologic.

. Analiza posibilităților determinării constantelor care descriu caracteristicile termice și optice ale țesuturilor biologice cu scopul pronosticării proceselor termice în țesuturile iradiate.

Organizarea experiențelor: O mostră izotropă de țesut biologic (albuș de ou) umple partea de jos a unui cilindru de sticlă cu pereții foarte subțiri. Cilindrul are diametrul de 100 mm. În mostră sunt implantate termocupluri care formează o cruce cu brațele perpendiculare. Vârful termosensibile se află într – un plan orizontal paralel fundului cilindrului. Termocuplurile sunt situate pe brațele crucii la distanța de 20 mm unul de altul. Termocuplul central este situat la intersecția brațelor care se află pe axa longitudinală a cilindrului. (Figura 2)

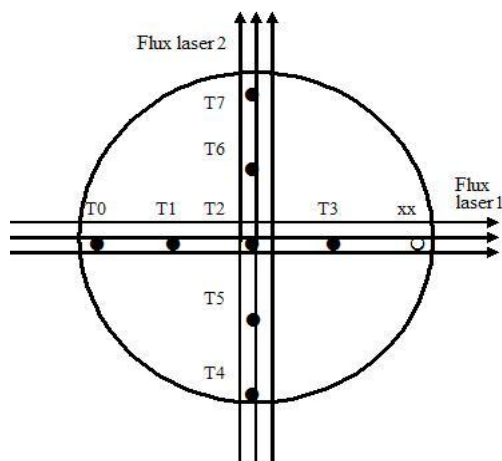


Fig.2 Fluxurile emise de lasere sunt reciproc perpendiculare. Termocuplurile sunt situate pe axele fluxurilor

În experiență au fost utilizate două lasere (diode laser) cu aceeași putere optică de emisie în infraroșu (808nm) fluxurile cărora se propagă de-a lungul celor două rânduri de termocupluri intersectându-se în poziția termocuplului central T_2 . Puterea optică de emisie a diodelor laser W_{opt} era de 250 mW. Pereții cilindruului de sticlă absorb circa 0,05% din iradianță, deci absorbția poate fi neglijată. Regimul de înregistrare a temperaturii este indicat în descrierea măsurătorului cu 8 canale. Laserile funcționau în așa regimuri încât existau intervale de timp de absență a iradierii, iradiere concomitentă a ambelor lasere, iradiere a unui laser sau a celuilalt (Figura 3). Pentru evidențierea a câtor mai multe nuanțe (detalii) ale procesului, intervalele de funcționare a laserelor erau destul de lungi (30").

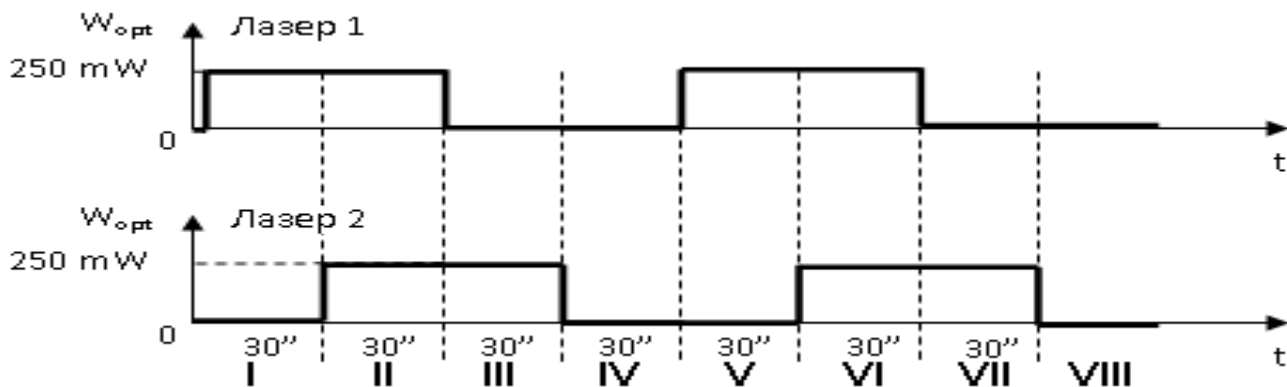


Fig. 3 Diagramele temporale ale alternanței regimurilor de funcționare a laserelor

IV. Rezultatele experimentului

În Figura 4 sunt rezentate graficele dependenței de timp a semalelor înregistrate de termocupluri în regimurile descrise de lucru ale laserilor.

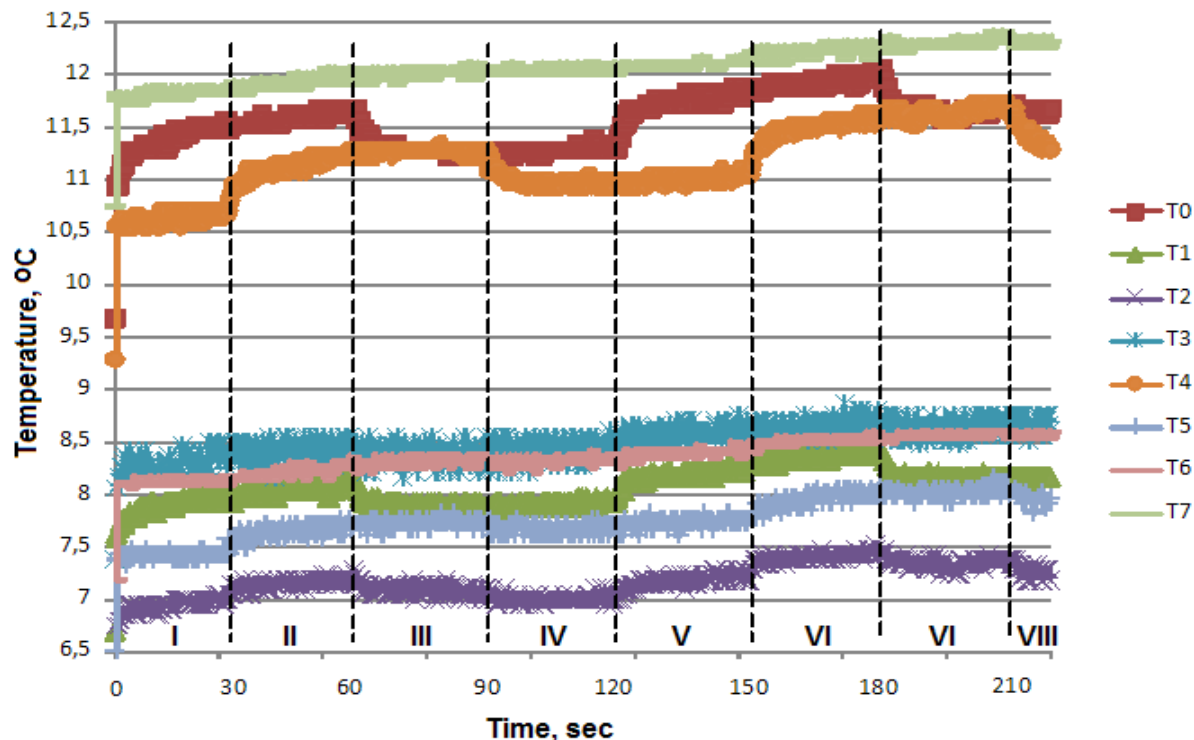


Fig.4 Dependenta de timp a semalelor înregistrate de termocupluri

Variațiile sinfazice ale valorilor semnalelor înregistrate împreună cu regimurile de funcționare ale laserilor demonstrează înregistrarea influenței asupra mostrei iradierii modelate. Se observă variații sinfazice la toate termocuplurile, inclusiv la cele situate cel mai profund în mostra biologică (90 mm). Aceasta confirmă capacitatea de penetrare profundă a țesutului biologic de către radiația infraroșie 808 nm.

Semnalul înregistrat de termocuplul central (T_2) ilustrează compunerea energiilor fluxurilor în regiunea de intersecție a lor.

La comutarea lasreilor, creșterea și descreșterea iradianței demonstrează un caracter brusc și se manifestă, în cel mai rău caz, pe parcursul a 25 ms, ceea ce este mult mai rapid decât variațiile prezentate de grafice. Pe grafice variația mărimii înregistrate de la valoarea inițială până la valoarea de saturație are loc în 3,75 sec, ceea ce depășește cam de 150 ori intervalul de creștere a iradianței. Acelaș comportament se manifestă și în cazul descreșterii iradianței. Deci, termocuplul nu înregistrează influența câmpului electromagnetic (curenții Foucault). Inerțialitatea termică a termocuplelor, măsurată separat (2,5 ms/ °C...8,4 ms/ °C) este mult mai mică decât variațiile temporale prezentate pe graficele prezentate. Deci, presupunerile că graficele demonstrează încălzirea sau răcirea nemijlocită a termocuplurilor nu sunt fondate. Rămâne concluzia că sunt înregistrate variațiile temperaturii mostrei biologice în care sunt implantate termocuplurile. Temperatura T a mediului cu surse interne, care sunt regiunile absorbante de energie de – a lungul fluxurilor de radiație, se desctie de ecuația:

$$c * \rho * \frac{dT}{dt} = \beta * V^2 T + D * \frac{W_0}{S} * e^{-D*r} , \quad (1)$$

unde c – este capacitatea termică specifică a mediului, r – densitatea, b – termoconductibilitatea, D – absorbția, W_0 – puterea optică la intrarea fluxului în mediu, S – aria secțiunii transversale a fluxului iradiant, r – modulul razei vectoriale a regiunii cercetate.

Ecuția (1) descrie intervalele de timp I,II,V,VI pentru termocuplurile T_0, T_1, T_3 sau II,III,VI,VII pentru termocuplurile T_4, T_5, T_6 și T_7 . Aceeași ecuație este valabilă și pentru termocuplul T_2 pentru intervalele de timp I,III,V și VII.

Pentru intervalele de timp II și VI valoarea lui W_0 trebuie să fie egală cu suma puterilor optice inițiale ale ambelor lasere.

Pentru sectoarele neiradiate sau în intervalele de timp când laserele nu funcționează, deci când $W_0 = 0$, este valabilă ecuația:

$$c * \rho * \frac{dT}{dt} = \beta * \nabla^2 T \quad (2)$$

Aceasta se referă la intervalele de timp III,IV,VII,VIII pentru termocuplurile T_0, T_1, T_3 sau I,IV,V,VIII pentru termocuplurile T_4, T_5, T_6 și T_7 . Temperatura în regiunea T_2 este descrisă de această ecuație în intervalele de timp IV și VIII. Se observă intervale de încălzire rapidă când gradientul de temperatură în regiunea observată dV nu este mare și disiparea căldurii $\beta * \nabla^2 T * dV$ nu poate egala acumularea căldurii care provine din absorbția energiei degajate $D * \frac{W_0}{S} * e^{-D*r} * dV$.

În cazurile când încălzirea regiunilor iradiate ale mostrei biologice este mai rapidă decât încălzirea regiunilor neiradiate, crește gradientul de temperatură în regiunile iradiate și deci, se mărește evacuarea căldurii din aceste regiuni. În acest caz se observă o micșorare pronunțată a vitezei creșterii temperaturii.

Micșorarea temperaturii ce intervine la „stingerea” laserilor demonstrează procesul de redistribuire a căldurii pentru stabilirea echilibrului termic în volumul mostrei și este descrisă foarte bine de expresia (2). Fiecare următoare stare de echilibru termic se instalează la o temperatură mai înaltă decât cea de la care s-a început încălzirea precedentă, ceea ce demonstrează procesul de acumulare a căldurii în mostra biologică.

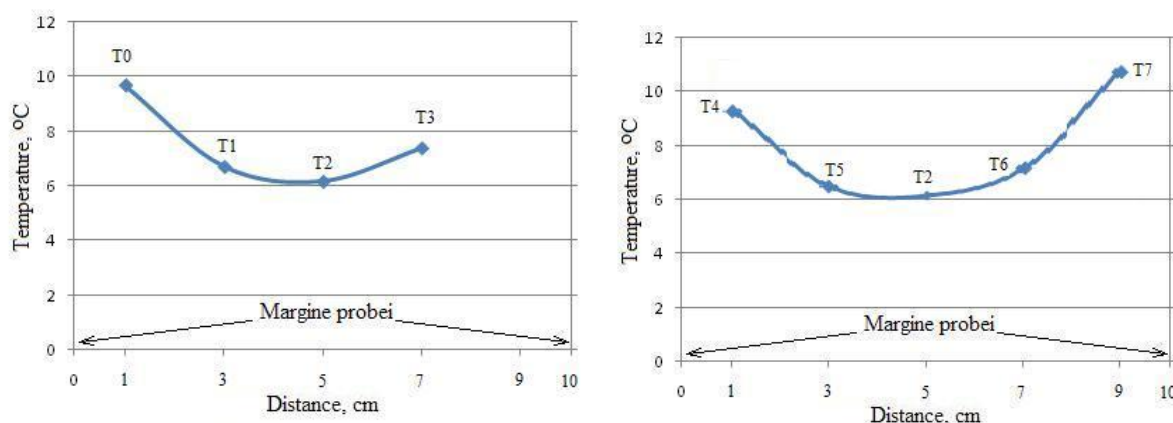


Fig. 5 Câmpul de temperatură format în mostra biologică din schimbul de căldură cu mediul ambiant. În stânga – indicațiile termocuplurilor T_0, T_1, T_2 și T_3 ; în dreapta – indicațiile termocuplurilor T_4, T_5, T_6 și T_7 .

În intervalele de timp corespunzătoare funcționării ambelor lasere (II și VI) curbele arată o mică supracreștere (în comparație cu creșterea temperaturii provocată de iradierea „propriului” laser) cauzată de pătrunderea prin mecanismele de împrăștiere a fotonilor și difuzie a căldurii a unei cantități de energie provenită din regiunire vecine iradiate. Erodarea curbelor este cauzată de

dispersia datelor înregistrate și se determină de capacitatea de rezoluție a întregului canal de înregistrare a temperaturii $\sim \pm 0,05^\circ\text{C}$.

Valorile diferite ale temperaturilor inițiale în Figura 4 se datorează deosebiri temperaturilor mostrei biologice ($6,5^\circ\text{C}$) și mediului (27°C), care provoacă transportul de căldură prin pereții cilindrului de sticlă și stratificarea mostrei biologice după temperatură (Figura 5).

V. Prelucrarea și analiza rezultatelor experimentelor

Variațiile temperaturii $\Delta T = T - T_0$ (T_0 - temperatura mediului biologic înainte de „aprinderea” laserilor; T - temperatura mediului biologic în momentul măsurării) în punctele unde sunt situate termocuplurile, înregistrate în procesul iradierii mediului biologic cu radiație cu lungimea de 808 nm sunt indicate în Figura 6.

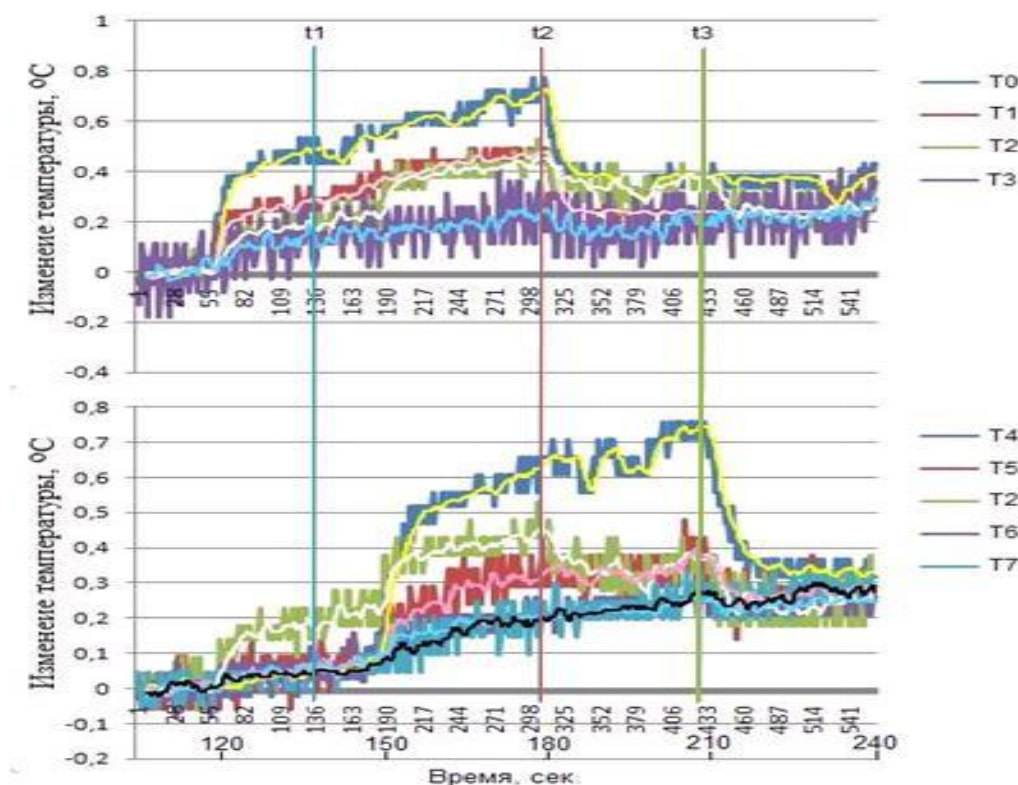


Fig.6 Variațiile temperaturii ΔT într-un ciclu de iradiere a mostrei biologice cu radiație infraroșie 808 nm. Sus – valorile de-a lungul fascicolului laserului 1, jos – valorile de-a lungul fascicolului laserului 2.

Pentru analiza reacției mediului biologic la iradiația aplicată, vom cerceta repartizarea câmpului variațiilor temperaturii $\Delta T = T - T_0$ pentru câteva momente temporale caracteristice. Vom selecta următoarele momente:

- t_1 – laserul 1 funcționează în regim stabil, laserul 2 nu funcționează;
- t_2 – ambele lasere funcționează stabil, în momentul următor laserul 1 va fi „stins”;
- t_3 – laserul 2 funcționează în regim stabil și procesele de relaxare cauzate de „stingerea” laserului 1 s-au terminat.

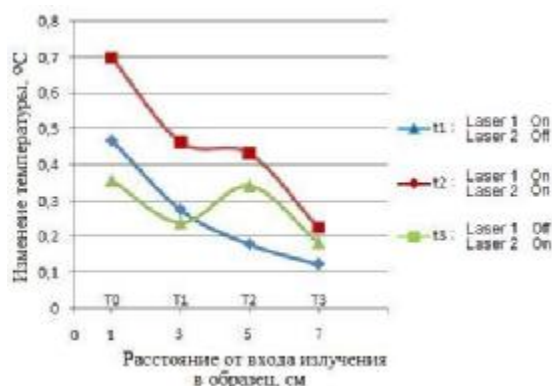


Fig. 7 a

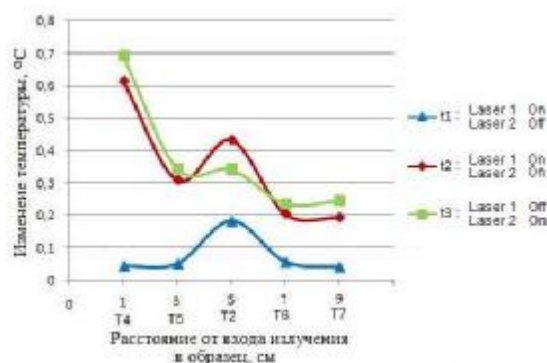


Fig. 7 b

Fig. 7 Repartizarea variațiilor temperaturii ΔT în mostra biologică în momentele selectate: a) de-a lungul fascicolului laserului 1, b) de –a lungul fascicolului laserului 2.

Momentul t_1 :

Figura 7 a)

Repartizarea exponențială a variațiilor temperaturii în direcția T_0, T_1, T_2, T_3 în conformitate cu $(x,1)$

Figura 7 b)

Variația temperaturii exclusiv în regiunea T_2 care este comună fluxurilor ampelor lasere. În punctele T_4, T_5, T_6, T_7 variații substanțiale ale temperaturii nu se înregistrează deoarece laserul 2 nu funcționează

Momentul t_2 :

Figura 7 a)

Continuă creșterea exponențială a temperaturii în conformitate cu $(x,1)$; în centru (T_2) se observă o încălzire semnificativă, deoarece factorul W_0 în termenul ce descrie absorbția energiei este suma puterilor optice care pătrund în mediu din radiația ambelor lasere

Figura 7 b)

Similar cu 7 a).

Menționăm, că până la „aprinderea” laserului 2, în punctul T_1 era mai multă căldură decât în T_2 . Deci, procesul de încălzire în T_2 întârzie în raport cu încălzirea în T_1 . În cazul b) pentru termocuplurile T_5 și T_2 procesul este inversat. Cu aceasta se explică deosebirea graficelor a) și b) în momentul t_2 .

Momentul t_3 :

Figura 7 a)

Are loc procesul de răcire în conformitate cu (2) în afară de centru (T_2) unde are loc acumularea căldurii care provine de la laserul 2. Micșorarea temperaturii în centru (T_2) în comparație cu valoarea ei în momentul t_2 se explică prin reducerea fluxului comun din cauza „stingerii” laserului 1. Acum în această regiune vine mai puțină radiație, și deci, se acumulează mai puțină căldură. Pentru echilibrarea termodinamică este necesară o mai mică viteză de evacuare a surplusului de căldură, deci, un gradient de temperatură mai mic.

Figura 7 b)

Este prezentată repartizarea temperaturii pe direcția T_4, T_5, T_2, T_6, T_7 (referitor la variația temperaturii în centru vezi comentariile la Figura 5.8 a). Pentru o durată mai lungă a regimului de iradiere a mostrei curba va păstra tendința exponențială, în conformitate cu (1).

VI. Concluzii

A fost confirmată penetrarea profundă a țesuturilor biologice de către radiația laser cu lungimea 808 nm. Variații ale temperaturii au înregistrat toate termocuplurile implantate în mostra biologică, inclusiv cele mai depărtate, situate la 90 mm de locul intrării fascicolului în mostră.

Semnalul înregistrat de termocuplul central T₂ demonstrează efectul compunerii energiilor fluxurilor de radiație infraroșie coerentă care se intersectează în profunzimea țesutului biologic.

Analiza efectului compunerii energiilor fluxurilor de radiație coerentă infraroșie care se intersectează în profunzimea mostrei biologice sugerează necesitatea măririi considerabile a numărului laserilor cu caracteristici energetice echivalente celor utilizate (250 mW) și a colimatoarelor ($\varnothing_{\text{fluxului}} = 7,14\text{mm}$) pentru încălzirea cu $\Delta T \sim 7 \div 10^0\text{C}$ la adâncimi de 90 mm.

În cazul utilizării diodelor laser mai puternice (4 W) pot fi suficiente 5 ÷ 6 bucăți, însă atunci pentru obținerea iradianței de 200mW/cm² (suportabilă pentru țesuturile de la suprafață) sunt necesare colimatoare sau sisteme care asigură iradierea uniformă a suprafețelor cu aria de circa 20 cm².

O ieșire din situație ar fi utilizarea regimului impulsiv de iradiere (50-200 ns cu frecvența (v) 1-50000 Hz) cu lasere mai puternice.

Orice abordare este posibilă, deoarece la elaborarea instalației a fost utilizată concepția bloc – modulară care este foarte flexibilă și permite orice reconfigurare a instalației.

Lucrarea este executată în cadrul proiectului 11.817.05.07A finanțat de Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Republicii Moldova

VII. Bibliografie

1. M. Prudhomme, J. Tang, S. Rouy, G. Delacretaz, R. Salathe, G. Godlewski, Diode laser and interstitial hyperthermia against colonic cancer. Effect of power settings on necrosis size, *Proc. SPIE*, **2327**, 1994, pp. 283-286.
2. D. Wyman, W. Whelan, B. Wilson, Interstitial laser photocoagulation: Nd:YAG 1064 nm optical fibre source compared to point heat source, *Lasers Surg. Med.*, 12, 1992, pp.659-664; D. Wyman, W. Whelan, Basic optothermal diffusion theory for interstitial laser photocoagulation, *Med. Phys.*, 21, 1994, pp.1651-1656.
3. М.Л. Гельфонд. Фотодинамическая терапия в онкологии. *Практическая Онкология*, Т.8., №4, 2007.
4. B.W. Henderson, T.J. Dougherty, How does photodynamic therapy work? *Photochem. Photobiol.* Vol.55, 1992, pp.145-157.
5. G.Jori, E.Reddi, The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photosensitizers, *Int. J. Biochem.* Vol.25, 1993, pp.1369-1375.
6. Y.Feng, et al. Optimal Design of Laser Surgery for Cancer Treatment Through Nanoshell – Mediated Hyperthermia Therapy, *Nanotech*, Vol.1, 2005, pp.39 – 42.
7. Х.П. Берлиен, Г.Й. Мюллер, *Прикладная лазерная медицина*, М: Интерэксперт, 1997.