

Piotr GAS

ZASTOSOWANIE PROMIENIOWANIA ELEKTROMAGNETYCZNEGO W LECZENIU HIPERTERMIAŁ NA PRZYKŁADZIE PROSTEGO MODELU OBLICZENIOWEGO

STRESZCZENIE *Hipertermia jest jedną z metod leczenia nowotworów, w której patologiczne tkanki rakowe poddawane są działaniu wysokiej temperatury. Badania kliniczne wykazały, że grzanie tkanki nowotworowej do temperatury 40 – 44°C może prowadzić do uszkodzenia lub całkowitego zniszczenia komórek rakowych, jednocześnie minimalnie wpływając na zdrowe tkanki otaczające guza. W niniejszej pracy przedstawiono uproszczony model dwuwymiarowy stanowiący prosty przykład zastosowania lokalno-regionalnej hipertermii o częstotliwości radiowej, w której ciało człowieka otoczono przewodem kołowym z wymuszającym prądem, a energia elektromagnetyczna zostaje skupiona w środku guza. Analizowany model stanowi zatem sprzężenie pola elektromagnetycznego i pola temperatury. Posługując się metodą elementów skończonych na wstępie wyznaczono gęstość prądu indukowanego w ciele człowieka, a następnie rozwiązano biologiczne równanie ciepła w przypadku niestacjonarnym zależnym od czasu. Na końcu zestawiono uzyskane wyniki.*

Słowa kluczowe: *hipertermia, biologiczne równanie ciepła, MES.*

mgr inż. Piotr GAS

e-mail: piotr.gas@agh.edu.pl

Akademia Górniczo-Hutnicza,
Katedra Elektrotechniki i Elektroenergetyki

PRACE INSTYTUTU ELEKTROTECHNIKI, zeszyt 249, 2011

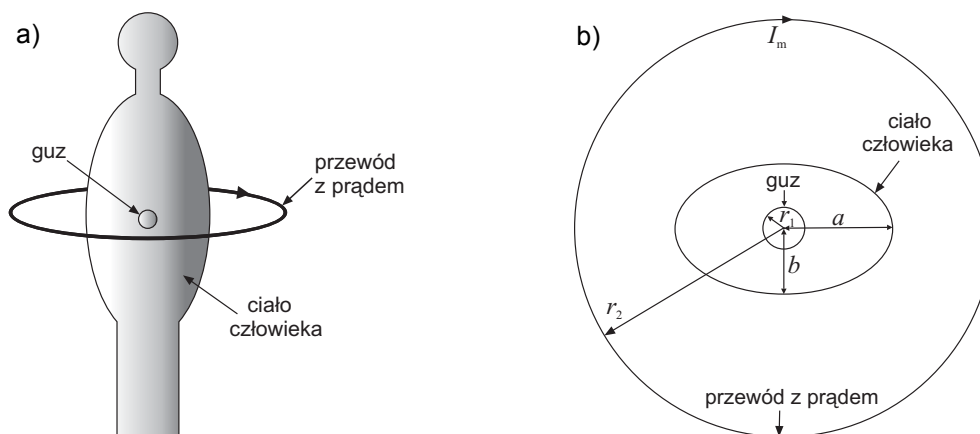
1. WSTĘP

Gwałtowny rozwój technologiczny i wzrost wiedzy o skutkach biologicznych pól elektromagnetycznych stały się punktem wyjścia dla szerokiego zakresu zastosowań biomedycznych. Obok diagnostyki medycznej skupiają się one przede wszystkim na zastosowaniach leczniczych. Terapeutyczne wykorzystanie pól elektromagnetycznych znalazło odzwierciedlenie między innymi w onkologii hipertermicznej w leczeniu zmian nowotworowych. Hipertermia zwana również termoterapią wykorzystuje dobrze znane zjawisko wzrostu temperatury indukowanej wewnątrz tkanek eksponowanych na działanie energii elektromagnetycznej o częstotliwościach radiowych i mikrofalowych. W przypadku, gdy wzrost temperatury nieznacznie przekracza normalną temperaturę ciała człowieka 37°C , jest on w pełni kontrolowany przez mechanizmy termoregulacyjne organizmu. Jednakże, gdy wzrost ten jest większy to może spowodować nieodwracalne zmiany biologiczne z denaturacją białek włącznie [10]. Przeprowadzone badania jasno pokazują, że grzanie elektromagnetyczne guzów nowotworowych do temperatury z przedziału $40 - 44^{\circ}\text{C}$ może prowadzić do częściowego lub całkowitego zniszczenia komórek rakowych jednocześnie nie powodując negatywnych zmian w zdrowych tkankach otaczających guza [9, 19]. Ponadto dowiedziono, że skuteczność hipertermii znacznie wzrasta w połączeniu z innymi metodami leczenia nowotworów takimi jak radioterapia czy chemioterapia [5, 8, 11, 12, 15]. Niezmiernie ważnym zagadnieniem wydaje się kontrola rozkładu temperatury w leczonym obszarze w celu uniknięcia nadmiernego wzrostu temperatury w normalnych tkankach [1]. Należy nadmienić, że istnieje wiele badań dotyczących leczenia nowotworów przy użyciu hipertermii co dowodzi, że aspekt ten jest ciągle ważny i niezbędne są dalsze badania w tej materii [2, 6, 7, 14].

2. PODSTAWOWE RÓWNANIA

Dla uproszczenia przyjęto model dwuwymiarowy stanowiący przekrój poprzeczny przez ciało człowieka, jak to pokazano na rysunku 1b. Ciało człowieka przybliżono elipsą o półosiach wynoszących odpowiednio $a = 20$ cm i $b = 12$ cm. Również dla uproszczenia wokół ciała umieszczono nieskończenie cienki przewód o promieniu $r_2 = 50$ cm, przez który przepływa prąd sinusoidalnie zmienny o amplitudzie $I_m = 13,5$ A i częstotliwości $f = 100$ MHz. Prąd taki

wytwarza sinusoidalne pole elektromagnetyczne, które indukuje prądy wirowe w ciele człowieka. Prądy wirowe są źródłem ciepła, którego rozkład ustala się po pewnym czasie. W analizowanym modelu mamy zatem do czynienia ze sprzężeniem pola elektromagnetycznego z polem temperatury.



Rys. 1. Uproszczony model ciała człowieka z guzem:

a) schemat poglądowy b) model dwuwymiarowy z podanymi wymiarami geometrycznymi i wymuszeniem prądowym

W dziedzinie częstotliwości równania Maxwella dla pola elektromagnetycznego w ciele człowieka dane są przez:

$$\nabla \times \mathbf{H} = \mathbf{J}_i + \mathbf{J}_c + j\omega \mathbf{D} \quad (1)$$

$$\nabla \times \mathbf{E} = -j\omega \mathbf{B} \quad (2)$$

gdzie \mathbf{E} i \mathbf{H} są odpowiednio natężeniami pola elektrycznego i magnetycznego, \mathbf{J}_i jest gęstością prądu wymuszającego, który traktowany jest jako źródło pola elektromagnetycznego, \mathbf{J}_c jest gęstością prądu przewodzenia powstałego w wyniku istnienia pola elektrycznego zgodnie z prawem Ohma

$$\mathbf{J}_c = \sigma \mathbf{E} \quad (3)$$

Ponadto, σ jest przewodnością elektryczną ciała, a \mathbf{D} i \mathbf{B} są odpowiednio wektorami indukcji elektrycznej i magnetycznej danymi w postaci zależności materiałowych

$$\mathbf{D} = \varepsilon \mathbf{E}, \quad \mathbf{B} = \mu \mathbf{H} \quad (4)$$

oraz ε i μ są odpowiednio przenikalnościami elektryczną i magnetyczną danego ośrodka.

Wykorzystując zależność wektora indukcji elektrycznej \mathbf{B} od magnetycznego potencjału wektorowego \mathbf{A} wyrażoną wzorem

$$\mathbf{B} = \nabla \times \mathbf{A} \quad (5)$$

można zapisać

$$\nabla \times \left(\frac{1}{\mu} \nabla \times \mathbf{A} \right) + (j\omega\sigma - \omega^2 \varepsilon) \mathbf{A} = \mathbf{J}_i \quad (6)$$

Ponieważ potencjał wektorowy w dziedzinie czasu $\mathbf{A}(\mathbf{r}, t)$ jest powiązany z amplitudą zespoloną $\hat{\mathbf{A}}(\mathbf{r})$ poprzez równanie

$$\mathbf{A}(\mathbf{r}, t) = \text{Re} \left[\hat{\mathbf{A}}(\mathbf{r}) e^{j\omega t} \right] \quad (7)$$

zatem ostatecznie równanie (6) przyjmuje postać

$$\nabla \times \left(\frac{1}{\mu} \nabla \times \hat{\mathbf{A}} \right) + (j\omega\sigma - \omega^2 \hat{\varepsilon}) \hat{\mathbf{A}} = \hat{\mathbf{J}}_i \quad (8)$$

gdzie $\hat{\varepsilon}$ jest zespoloną przenikalnością elektryczną określoną zależnością

$$\hat{\varepsilon} = \varepsilon - j \frac{\sigma}{\omega} \quad (9)$$

Rozwiązanie quasi-stacjonarnego równania (8) wymaga określenia warunku brzegowego dla magnetycznego potencjału wektorowego \mathbf{A} . W przedstawionej symulacji założono zerową wartość potencjału na brzegu obszaru obliczeniowego, umieszczonego w znacznie, ale skończonej odległości od analizowanego obiektu.

Drugim zasadniczym równaniem wykorzystywanym w przedstawionej symulacji jest tzw. biologiczne równanie ciepła (*bioheat equation*) podane przez Pennesa w połowie XX wieku [13, 16, 18]. Opisuje ono zjawisko transportu i wymiany ciepła w tkankach biologicznych. Zakłada ono, że wymiana ciepła z krwi odbywa się wyłącznie na drodze perfuzji kapilarnej zaniedbując wymianę ciepła pochodzącą od większych naczyń krwionośnych. Takie uproszczenie jest jednak w pełni wystarczające przy analizie cieplnej danej sytuacji ekspozycji. Dla problemu niestacjonarnego zmiennego w czasie t biologiczne równanie ciepła wyraża się następującym wzorem:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla(-k \nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{ext} + Q_{met} \quad (10)$$

gdzie:

- T – temperatura ciała [K],
- T_b – temperatura krwi w naczyniach krwionośnych [K],
- k – przewodność cieplna tkanki [W/(m·K)],
- ρ – gęstość tkanki [kg/m³],
- ρ_b – gęstość krwi [kg/m³],
- C – ciepło właściwe tkanki [J/(kg·K)],
- C_b – ciepło właściwe krwi [J/(kg·K)],
- ω_b – prędkość przepływu krwi [1/s],
- Q_{met} – ciepło wytwarzane przez procesy metaboliczne komórek [W/m³],
- Q_{ext} – ciepło wytworzone przez zewnętrzne źródła ciepła [W/m³].

Jak widać, opisany model uwzględnia zarówno ciepło metabolizmu Q_{met} jak również ciepło pochodzące od zewnętrznych źródeł ciepła Q_{ext} , które odpowiada za zmianę temperatury wewnątrz eksponowanego ciała zgodnie z równaniem

$$Q_{ext} = \frac{1}{2} \sigma \mathbf{E} \cdot \mathbf{E}^* = \sigma |\mathbf{E}|^2 \quad (11)$$

Biologiczne równanie ciepła pozwala ocenić zarówno odpowiedź przejściową jak i stan ustalony zmiany temperatury w ciele człowieka. Ponieważ jest to równanie różniczkowe w czasie i przestrzeni jego rozwiązanie wymaga sprecyzowania zarówno warunków początkowych jak i warunków brzegowych. Temperaturę początkową w ciele człowieka założono jako $T_0 = 37^\circ\text{C}$, natomiast temperaturę powietrza otaczającego ciało jako $T_{air} = 293,15$ [K] co odpowiada temperaturze pokojowej 20°C . Ponadto, warunek brzegowy wyjaśniający wymianę ciepła między powierzchnią ciała a środowiskiem zewnętrznym określa równanie [4, 17]:

$$\mathbf{n} \cdot (-k \nabla T) = h(T_{air} - T) \quad (13)$$

gdzie:

- h – współczynnik wymiany ciepła [W/(m²·K)],
- T_{air} – temperatura powietrza otaczającego ciało [K],
- \mathbf{n} – wektor normalny prostopadły do powierzchni ciała.

Warto dodać, że człon po prawej stronie powyższego równania opisuje straty ciepła spowodowane konwekcją, dlatego stałą h również określa się mianem współczynnika konwekcji.

3. WYNIKI SYMULACJI

W analizowanym przykładzie ciało człowieka jest rozpatrywane jako ośrodek jednorodny z uśrednionymi parametrami materiałowymi. W poniższych tabelach 1 i 2 zestawiono parametry fizyczne tkanek i krwi użyte w modelu [3, 4]. Jak już wspomniano wymuszeniem jest prąd sinusoidalnie zmienny $I_m = 13,5$ A o częstotliwości $f = 100$ MHz płynący w przewodzie. Ponadto założono współczynnik wymiany ciepła $h = 10$ [W/(m²·K)].

TABELA 1

Parametry fizyczne tkanek uwzględnione w modelu numerycznym

Tkanka	ϵ_r	σ [S/m]	k [W/(m K)]	ρ [kg/m ³]	C [J/(kg K)]	Q_{met} [W/m ³]
ciało człowieka	29,6	0,053	0,22	1050	3700	300
guz	160	0,64	0,56	1050	3700	480

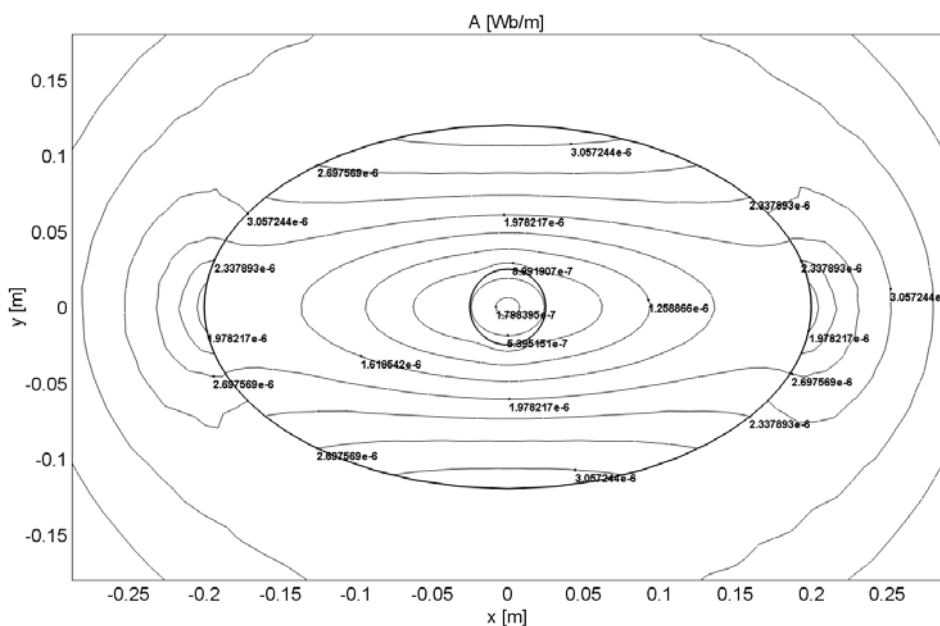
TABELA 2

Parametry fizyczne krwi wzięte do biologicznego równania ciepła

Tkanka	T_b [K]	ρ_b [kg/m ³]	C_b [J/(kg K)]	ω_b [1/s]
krew	310,15	1020	3640	w ciele 0,005
				w guzie 0,0004

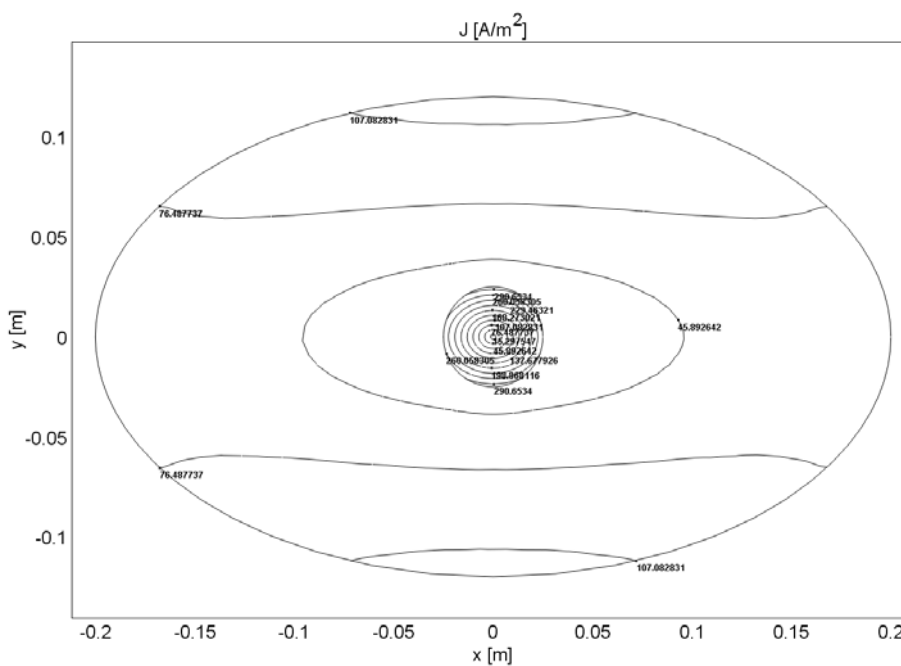
Równania (8) i (10) wraz z odpowiednimi warunkami początkowymi i brzegowymi rozwiązano za pomocą metody elementów skończonych (MES). Wyniki symulacji zestawiono na rysunkach 2 – 7.

Rysunek 2 pokazuje linie ekwipotencjalne modułu magnetycznego potencjału wektorowego \mathbf{A} . Wektor ten leży w płaszczyźnie x - y , najmniejszą wartość niezerową przyjmuje w środku guza, natomiast największą wartość w pobliżu przewodu z wymuszającym prądem. Na brzegu obszaru obliczeniowego wartość potencjału wynosi zero.



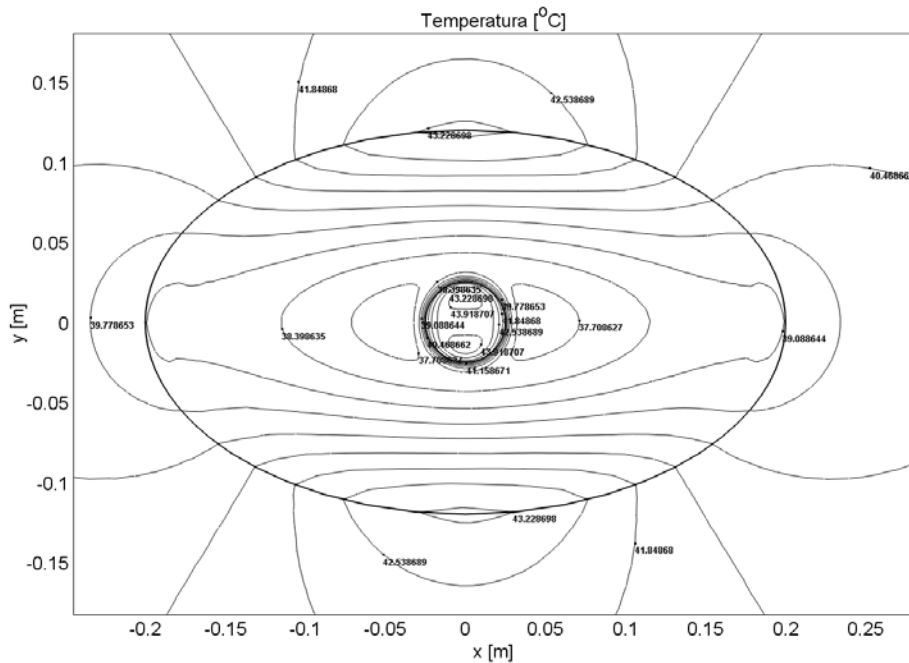
Rys. 2. Wykres konturowy modułu magnetycznego potencjału wektorowego

Na kolejnym rysunku 3 przedstawiono linie ekwipotencjalne modułu wektora gęstości prądu indukowanego w ciele człowieka \mathbf{J} . Zgodnie z przewidywaniami jego największa wartość pojawia się wewnątrz guza.

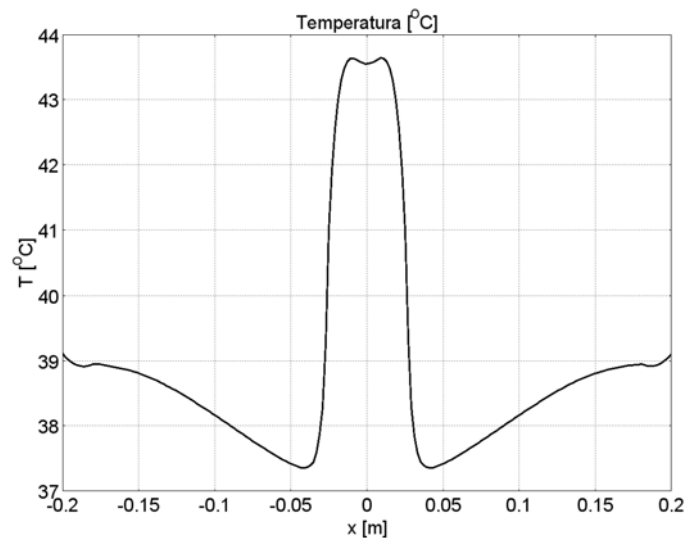


Rys. 3. Wykres konturowy modułu gęstości prądu indukowanego w ciele człowieka

Rysunek 4 pokazuje rozkład izoterm w analizowanym modelu dla stanu ustalonego, który zaobserwowano po czasie $t = 6000$ s.



Rys. 4. Izotermi w ciele człowieka dla stanu ustalonego

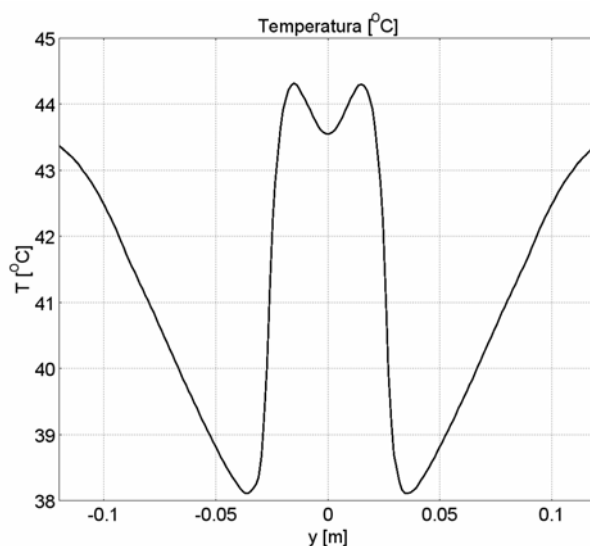


Rys. 5. Zależność temperatury dla przekroju podłużnego ciała człowieka (stan ustalony)

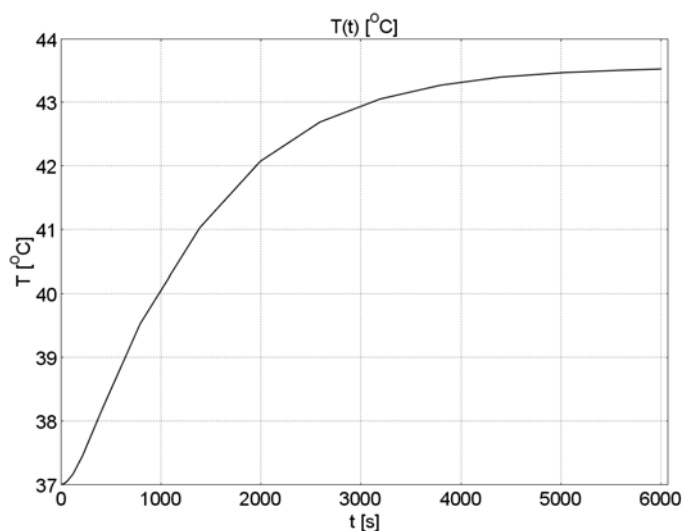
Rozkład temperatury wzdłuż osi podłużnej i poprzecznej przekroju ciała człowieka dla stanu ustalonego przedstawiono na rysunkach 5 i 6. Jak oczekiwano, najwyższa temperatura występuje wewnątrz guza. Można również

zaobserwować lokalne maksima temperatury w pobliżu powierzchni ciała, co wynika z faktu, że w rejonie tym występuje największa wartość gęstości mocy, która maleje w głąb ciała i gdyby nie guz osiągnęłaby wartość najmniejszą w środku ciała. W celu uniknięcia oparzeń powierzchniowych pojawiających się podczas hipertermii, w praktyce medycznej na powierzchni ciała umieszcza się bolusy z zimną wodą.

Ostatni rysunek 7 pokazuje zależność czasową temperatury w środku guza. Jak widać zależność ta charakteryzuje się bardzo długą stałą czasową, co powoduje, że temperatura wewnątrz guza może ustalać się nawet przez kilkadziesiąt minut.



Rys. 6. Zależność temperatury dla przekroju poprzecznego ciała człowieka (stan ustalony)



Rys. 7. Zależność temperatury od czasu dla centralnego punktu guza

4. WNIOSKI

Regionalna hipertermia o częstotliwości radiowej jest skutecznym sposobem grzania guzów nowotworowych. Pozytywne efekty lecznicze tej metody zależą od użytej temperatury, czasu ekspozycji oraz wielkości tkanek poddanych działaniu pola elektromagnetycznego. Skuteczność leczenia ciepłem można znacznie zwiększyć łącząc hipertermię z innymi metodami leczenia raka takimi jak radioterapia, chemioterapia, immunoterapia czy terapia genowa.

Metody numeryczne są często i chętnie stosowane do obliczeń dozymetrycznych dla wielu istotnych problemów bioelektromagnetycznych. Analiza cieplna omawianego problemu przy pomocy metody elementów skończonych pozwala na oszacowanie wpływu różnych parametrów modelu na wzrost temperatury w badanym obszarze.

Przyjęty model dwuwymiarowy stanowi znaczne uproszczenie rzeczywistości (prosta geometria, uśrednione parametry materiałowe modelu, nieskończenie cienki przewód z prądem wymuszającym), ale w pełni oddaje ideę leczenia guzów nowotworowych przy użyciu hipertermii i może być wykorzystany do oceny rozkładu temperatury w rzeczywistym przypadku trójwymiarowym.

W rozważanym modelu założono niezależność zagadnień elektromagnetycznych i cieplnych. Przeprowadzona symulacja pokazała, że procesy elektromagnetyczne i cieplne są różnego rzędu. Podczas gdy pole elektromagnetyczne osiąga stan ustalony w czasie kilku mikrosekund to temperatura wewnątrz tkanki nowotworowej może ustalać się nawet przez kilkadziesiąt minut. Z tego powodu zabiegi hipertermii trwają około godziny i zwykle wykonuje się je raz lub dwa razy w tygodniu. W tym miejscu warto dodać, że hipertermia znalazła zastosowanie w leczeniu nowotworów piersi, skóry, głowy i szyi, mózgu, przełyku, prostaty, szyjki macicy i pęcherza moczowego.

Mimo, że hipertermia nie jest stosowana do leczenia wszystkich rodzajów nowotworów i ciągle nie jest powszechnie dostępna w Polsce, to wyniki przeprowadzonych badań są obiecujące i mogą uczynić kliniczną hipertermię bardziej użyteczną w przyszłości. Wydaje się konieczne dalsze doskonalenie technik hipertermii oraz nieinwazyjnego monitorowania temperatury w celu uczynienia hipertermii bezpieczną, prostszą, bardziej efektywną i powszechnie stosowaną metodą leczenia raka.

LITERATURA

1. Chou C.K.: Therapeutic heating applications of radio frequency energy, Biological and Medical Aspects, Barnes, F.S., Greenebaum, B. (Ed.), Taylor&Francis, Boca Raton, FL, Chapter 12, 2006.
2. Dębicki P.: Hipertermia mikrofalowa w leczeniu gruczołu krokowego. Problemy fizyczne i techniczne, Politechnika Gdańska, Gdańsk 1999.
3. Esho Taskgroup Comettee, Treatment planning and modeling in hyperthermia, a task group report of the European Society of Hyperthermic Oncology, Rome, 1992.
4. Gordon R.G., Roemer R.B., Horvath S.M.: A mathematical model of the human temperature regulatory system—transient cold exposure response, IEEE Trans. Biomed. Eng., 23, 434, 1976.
5. Hiraoka M., Mitsumori M., Hiroi N., Ohno S., Tanaka Y., Kotsuka Y., Sugimachi K.: Development of RF and microwave heating equipment and clinical applications to cancer treatment, Japan, IEEE Trans. Microwave Theory Technol., 48, 1789, 2000.
6. Kurgan E., Gas P.: Distribution of the Temperature in Human Body in RF Hyperthermia, Przegląd Elektrotechniczny, nr 12, str. 96 – 99, 2009.
7. Kurgan E., Gas P.: Estimation of Temperature Distribution Inside Tissues in External RF Hyperthermia, Przegląd Elektrotechniczny, nr 01, 100 – 102, 2010.
8. Kuwano, H., Sumiyoshi, K., Watanabe, M., Sadanaga, N., Nozoe, T., Yasuda, M., and Sugimachi, K., Preoperative hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for the treatment of patients with esophageal carcinoma, Tumorigenesis, 81, 18, 1995.
9. Lin J.C.: Hyperthermia therapy; Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering, vol. 9, Webster, J.G. (Ed.), Wiley, New York, 450 – 460, 1999.
10. McPhee S.J.: Current Medical Diagnosis and Treatment 2009, McGraw-Hill, 2008.
11. Nakajima T., Roberts D.W., Ryan T.P., Hoopes P.J., Coughlin C.T., Tremblay B.S., Strohbehn J.W.: Pattern of response to interstitial hyperthermia and brachytherapy for malignant intracranial tumour: a CT analysis, Int. J. Hyperthermia, 9, 491, 1993.
12. Overgaard J., Gonzalez D.G., Hulshof M., Arcangeli G., Dahl O., Mella O., Bentzen S.M.: Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma, Lancet, 345, 540, 1995.
13. Pennes H.H.: Analysis of tissue and arterial blood temperatures in resting forearm, J. Appl. Physiol., 1, 93, 1948.
14. Pisa S., Cavagnaro M., Piuze E., Bernardi P., Lin J.C.: Power density and temperature distributions produced by interstitial arrays of sleeved-slot antennas for hyperthermic cancer therapy, IEEE Trans. Microwave Theory Technol., 5, 2418, 2003.
15. Sneed P.K., Stauffer P.R., McDermott M.W., Diederich C.J., Lamborn K.R., Prados M.D., Chang S., Weaver K.A., Spry L., Malec M.K., Lamb S.A., Voss B., Davis R.L., Wara W.M., Larson D.A., Phillips T.L., Gutin P.H: Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost p hyperthermia for glioblastoma multiforme, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 40, 287, 1998.
16. Spiegel R.J.: A review of numerical models for predicting the energy deposition and resultant thermal responses of humans exposed to electromagnetic fields, IEEE Trans. Microwave Theory Technol., 32, 730, 1984.
17. Stauffer P.R., Rossetto F., Prakash M., Neuman D.G., Lee T.: Phantom and animal tissues for modelling the electrical properties of human liver, Int. J. Hyperthermia 19(1), 89 – 101, 2003.

18. Stolwijk J. A. J., Hardy J.D.: Control of body temperature; Handbook of Physiology-Reaction to Environmental Agents, Lee D.H.K. (Ed.), Am. Physiol. Soc. Bethesda, MD, 45, 1977.
19. Van der Zee J.: Heating the patient: A promising approach?, Annals of Oncology, 13, 1173– 1184, 2002.

Rękopis dostarczono, dnia 19.10.2010 r.

APPLICATION OF THE ELECTROMAGNETIC RADIATION IN THE HYPERTERMIA THERAPY FOR A SIMPLE COMPUTATIONAL MODEL

Piotr GAS

ABSTRACT *Hyperthermia is one way to treat malignant tumors in which cancerous pathological tissues are exposed to high temperature. Clinical studies have shown that heating the tumor to temperatures 40 – 44°C can lead to damage or completely destruction of cancers cells simultaneously minimally affecting normal tissues surrounding the tumor. In this paper a simplified 2-D model which is an example of local-regional RF hyperthermia is presented. Human body is surrounded by a circular wire with exciting current and the electromagnetic energy is concentrated within the tumor. The analyzed model is therefore a coupling of the electromagnetic field and the temperature field. Using the finite element method exciting current density in human body has been calculated, and then bioheat equation in time-dependend nonstationary case has been resolved. At the and obtained results are presented.*



Mgr inż. Piotr GAS – absolwent Wydziału Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki i Elektroniki Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie na kierunku Elektrotechnika (2007). Od roku 2008 asystent w Katedrze Elektrotechniki i Elektroenergetyki AGH. Swoje zainteresowania naukowe związał z tematyką oddziaływania pól elektromagnetycznych na obiekty biologiczne, zastosowaniami biomedycznymi i terapeutycznymi pól oraz aspektem ich normalizacji.