

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA	
Wydział PPT	KATEDRA INŻYNIERII BIOMEDYCZNEJ
Laboratorium	PODSTAWY BIOFOTONIKI
Ćwiczenie nr 2	Interstycjalna termoterapia laserowa – symulacje komputerowe

Cel ćwiczenia:

Zapoznanie z ideą interstycjalnej terapii laserowej oraz parametrami mającymi wpływ na wynik zabiegu tej terapii. Przeprowadzenie symulacji komputerowych.

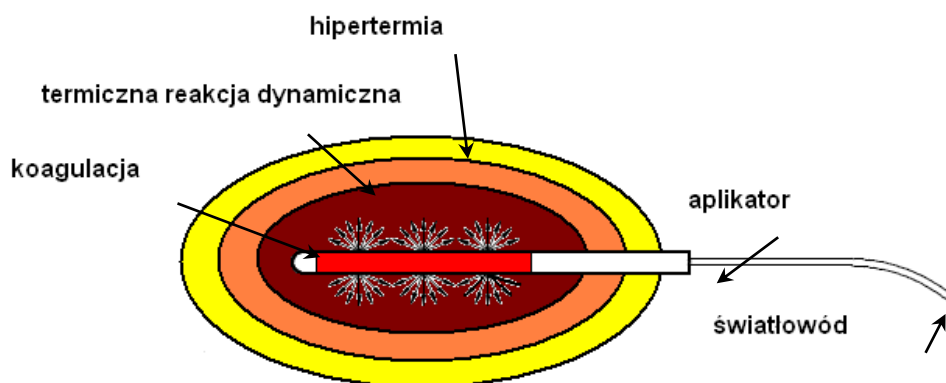
1. Wprowadzenie

Interstycjalna terapia laserowa (LITT - Laser Induced Thermotherapy) jest to minimalnie inwazyjna metoda niszczenia wewnątrznarządowych zmian patologicznych, poprzez dostarczenie włóknem światłowodowym energii promieniowania laserowego do chorej tkanki. Koniec dalszy włókna optycznego może być wyposażony w specjalny aplikator.

Interstycjalna termoterapia laserowa obejmuje następujące metody leczenia:

- indukowana laserowo hipertermia** (LIHT – *Laser Induced Hyperthermia*) przy temperaturach **od 42° do 47°C**. Metoda ta ma umiarkowany wpływ na tkanki, jednak w połączeniu z chemioterapią może zwiększyć skuteczność leczenia.
- termiczna reakcja dynamiczna** (TDR – *Thermic Dynamic Reaction*) w zakresie temperatur pomiędzy **48° a 60°C**. Mechanizmem działania tej metody jest apoptoza (programowana śmierć komórek) lub śmierć komórek z powodu zmian błony komórkowej. Efekt destrukcji tkanki jest opóźniony.
- indukowana laserowo koagulacja** (LIC – *Laser Induced Coagulation*) dla temperatur powyżej 60°C. Efekt destrukcji tkanki może być natychmiastowy.

Zgodnie ze wskazaniem i lokalizacją chorej tkanki stosuje się terapię wewnętrzną lub przezskórną. Efekt temperaturowy zmniejsza się stopniowo od centrum padania promieniowania w kierunku obrzeża obszaru tkanki, w którym zostało zaabsorbowane światło lasera. Rozkład stref LITT przedstawiony jest na schemacie (Rys.1)



Rys. 1. Rozkład stref działania efektów termicznych podczas zabiegu laserowej termoterapii interstycjalnej.

Głębokość przenikania wiązki laserowej przez tkankę zależy od jej rodzaju oraz długości fali aplikowanego promieniowania. Optymalne długości fali promieniowania stosowane w zabiegach LITT przypadają na zakres bliskiej podczerwieni. Światło z zakresu od 600 nm do 1100 nm dość głęboko (na 1 – 2 cm) penetruje ludzkie tkanki, ponieważ absorpcja promieniowania z tego zakresu długości fali przez tkanki jest stosunkowo słaba. Mimo to, w wyniku przewodzenia ciepła w tkance, osiąga się duże strefy koagulacji. W LITT znalazły zastosowanie lasery Nd:YAG (1064 nm) i lasery półprzewodnikowe (800 - 980 nm). Dla typowych mocy wyjściowych 5 – 30 W czas ekspozycji podczas pojedynczego zabiegu wynosi do 25 minut.

Interstycjalną terapię laserową LITT stosuje się zarówno do leczenia nowotworów złośliwych, łagodnych form pierwotnych, jak i przerzutów do innych organów. Metoda LITT jest wykorzystywana w leczeniu naczynek, zniekształceń naczyniowych, nowotworów w różnych organach, przerostu prostaty. LITT może być stosowana w szczególności do leczenia trudnodostępnych guzów w głowie i obszarze szyi, raka wątroby i okrężnicy. Główną korzyścią tej techniki potrzeba jedynie minimalnego nacięcia powłok ciała. Przebiecie tkanki i sprzężonego z laserem aplikatora może być wykonane przy miejscowym znieczuleniu. Dlatego pacjenci z wysokim ryzykiem znieczulenia ogólnego mogą znaleźć w tej metodzie ratunek.

Objętość skoagulowanej tkanki i rozkład temperatury zależą między innymi od:

- optycznych i termicznych właściwości leczonej tkanki,
- rodzaju zastosowanego aplikatora,
- parametrów promieniowania.

1.1 Optyczne właściwości tkanki

- Współczynnik absorpcji μ_a

$$\mu_a = N_{abs} / d$$

to strata natężenia promieniowania na jednostkowej drodze na skutek absorpcji. Oznacza ona głębokość penetracji. W zakresie 600-1300 nm dla większości tkanek miękkich μ_a równe jest 0,01-1 mm⁻¹.

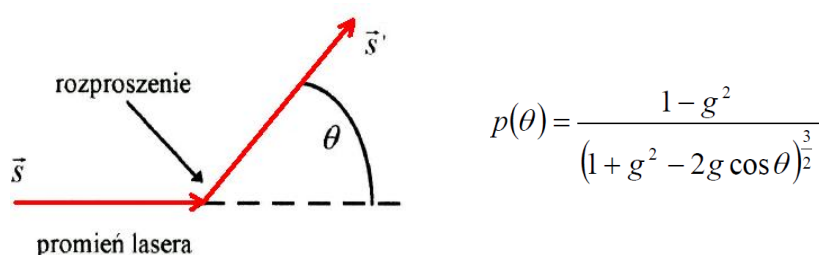
- Współczynnik rozproszenia μ_s

$$\mu_s = N_{roz} / d$$

to strata natężenia promieniowania na jednostkowej drodze na skutek rozpraszania. W zakresie 600-1300 nm dla większości tkanek miękkich μ_s równe jest 10 -100 mm⁻¹.

- Funkcja fazowa rozproszenia $p(\theta)$ z anizotropowym współczynnikiem g

Funkcja $p(\theta)$ określa prawdopodobieństwo tego, że foton poruszający się w kierunku s zostanie rozproszony w kierunku s' - pod kątem θ (Rys. 2).



Rys. 2. Schemat procesu rozpraszania i jego opis za pomocą fazowej funkcji rozpraszania $p(\theta)$.

Współczynnik anizotropii rozpraszania g określa średnią wartość cosinusa kąta rozpraszania.

$$g = \langle \cos \theta \rangle = \int_0^{180} p(\theta) \cos \theta 2\pi \sin \theta d\theta$$

W układach biologicznych światło rozpraszane jest pod niewielkimi kątami ($5 \div 45^\circ$). W większości tkanek miękkich $g = 0,9$, co odpowiada kątowi ok. 29° .

1.2 Termiczne właściwości tkanki

- Przewodność cieplna k (ang. *heat conductivity*) określa zdolność substancji do przewodzenia ciepła. Przewodnictwo cieplne jest głównym mechanizmem, który odpowiada za transport ciepła do naświetlonych warstw tkanki. Ów transport energii wywołany jest różnicą temperatur pomiędzy sąsiadującymi strukturami. Strumień ciepła j_Q jest proporcjonalny do gradientu temperatury ∇T i jest określony równaniem dyfuzyjnym:

$$j_Q = -k \cdot \nabla T$$

Gdzie: k - współczynnik przewodnictwa cieplnego wg Takaty $\left(0,06 + 0,57 \frac{\rho_w}{\rho}\right) \left[\frac{W}{m \cdot K}\right]$

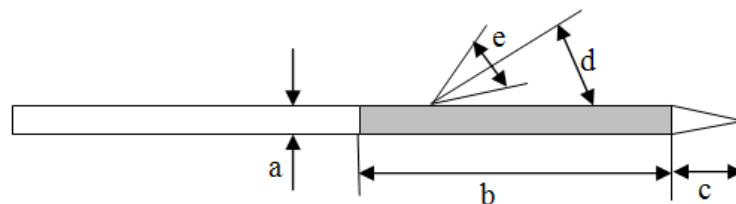
ρ oznacza gęstość badanej tkanki, a ρ_w gęstość wody.

- Pojemność cieplna c_p (ang. *heat capacity*) określa energię potrzebną do podniesienia temperatury jednej jednostki masy ciała o jedną jednostkę temperatury $[J/(g \cdot K)]$.
- Gęstość tkanki ρ (ang. *density*) – masa właściwa, masa jednostki objętości określana jako stosunek masy m do objętości V

$$\rho = m/V [g/cm^3]$$

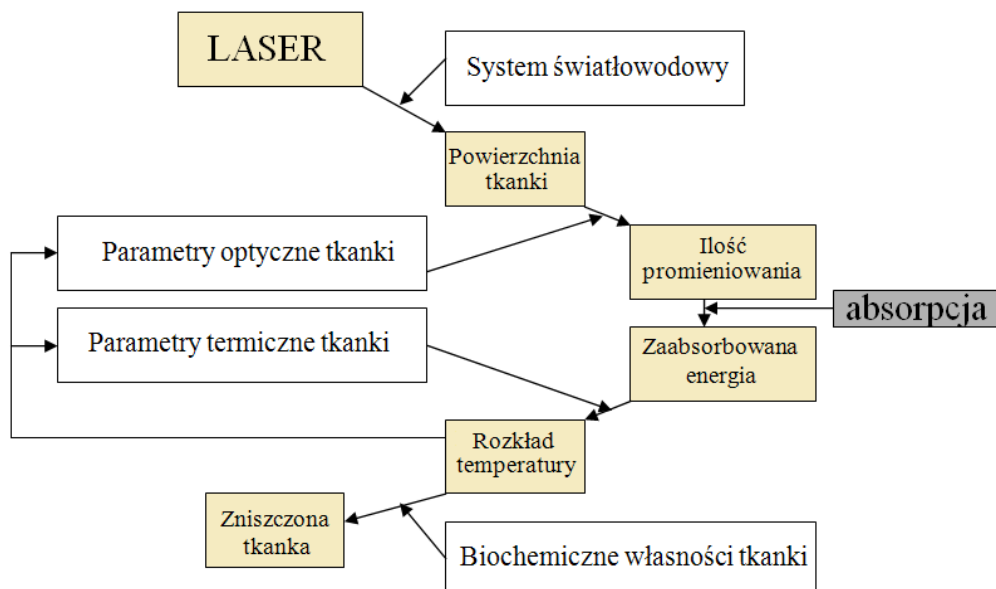
1.3 Parametry aplikatora

- średnica ϕ (a),
- aktywna długość d (b),
- długość końcówki (c),
- kierunek rozchodzenia się promieniowania α (d),
- kąt otwarcia (e),
- apertura numeryczna światłowodu.

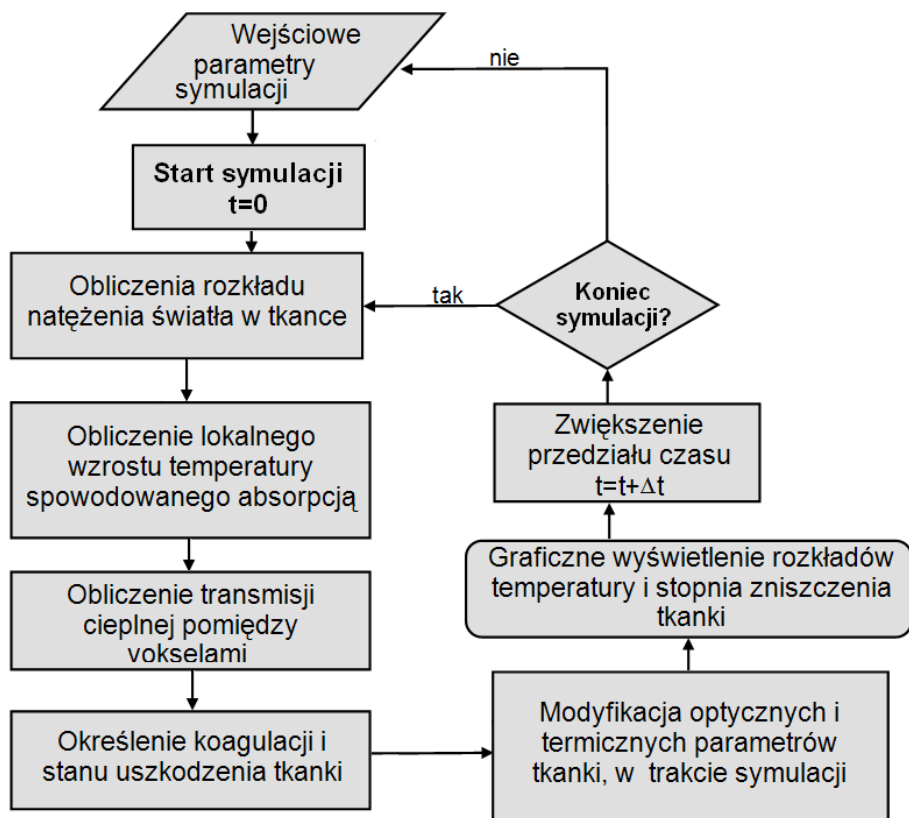


Rys. 3. Parametry aplikatora istotne z punktu widzenia LITT.

Komputerowe symulacje przeprowadzane są za pomocą specjalnego programu LITCIT. Za jego pomocą można obliczyć i zilustrować rozkład temperatury w tkance po zastosowaniu wybranego aplikatora, natężenia promieniowania oraz czasu trwania zabiegu.



Rys. 5. Schemat działania LITT.



Rys. 6. Model dozowania promieniowania.

1.4 Metody obliczania efektów cieplnych w tkance

Wzrost temperatury w wokselu spowodowany absorpcją fotonów:

$$\Delta T = \frac{\Delta E_{\text{całkowita}}}{\rho c_p V_{\text{voksel}}}$$

Zmiana temperatury wywołana przewodnictwem cieplnym:

$$\Delta T_{x,y,z,\Delta t} = \frac{\Delta t}{2\Delta x^2 \rho(x,y,z) c_p(x,y,z)} \cdot \left\{ \begin{aligned} &\lambda_{x+} T_{x+\Delta x,y,z,t} - (\lambda_{x+} + \lambda_{x-}) T_{x,y,z,t} + \lambda_{x-} T_{x-\Delta x,y,z,t} + \\ &+ \lambda_{y+} T_{x,y+\Delta y,z,t} - (\lambda_{y+} + \lambda_{y-}) T_{x,y,z,t} + \lambda_{y-} T_{x,y-\Delta y,z,t} + \\ &+ \lambda_{z+} T_{x,y,z+\Delta z,t} - (\lambda_{z+} + \lambda_{z-}) T_{x,y,z,t} + \lambda_{z-} T_{x,y,z-\Delta z,t} \end{aligned} \right\}$$

Obliczenia stanu uszkodzenia tkanki - całka pozwalająca ocenić stopień koagulacji:

$$\Omega(T,t) = A \int_{t_1}^{t_2} \exp\left(-\frac{E}{RT}\right) dt$$

gdzie A jest stałą Arrheniusa charakterystyczną dla danej reakcji, E - energią aktywacji, a R - uniwersalną stałą gazową (8314 J/kmol·K)

$\Omega = 0,6 \rightarrow$ próg uszkodzeń

$\Omega = 1 \rightarrow$ denaturacja 63% białek i śmierć 100% komórek

Metody obliczania dynamicznie zmieniających się wartości parametrów

Parametry optyczne tkanki:

$$\mu_a = \mu_{a,pocz} + \frac{\Omega}{\ln 2 + \Omega} (\mu_{a,koag} - \mu_{a,pocz}),$$

$$\mu_s = \mu_{s,pocz} + \frac{\Omega}{\ln 2 + \Omega} (\mu_{s,koag} - \mu_{s,pocz}),$$

$$g = g_{pocz} + \frac{\Omega}{\ln 2 + \Omega} (g_{koag} - g_{pocz}),$$

Parametry termiczne tkanki:

$$\lambda(T) = \lambda_{37^\circ C} (1 + 0,0025 (T - 37)),$$

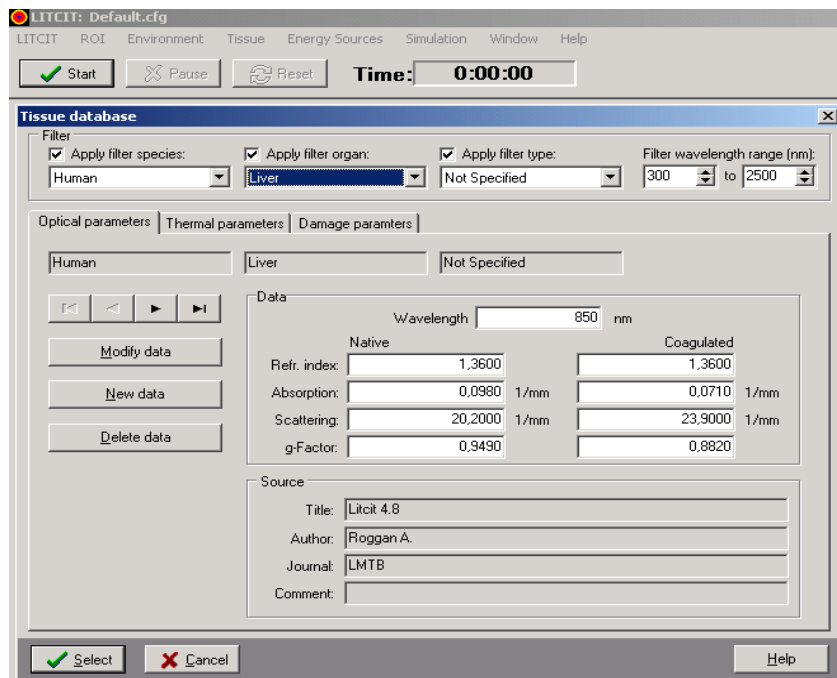
$$\rho(T) = \rho_{37^\circ C} (1 + 0,0005 (T - 37)).$$

W programie zastosowano metodę symulacji Monte Carlo, w której wielkości termodynamiczne obliczane są przy wykorzystaniu elementów stochastycznych. Metoda ta opiera się na koncepcjach teorii prawdopodobieństwa i mechaniki statystycznej. Istotną rolę w metodzie MC odgrywa losowanie (wybór przypadkowy) wielkości charakteryzujących proces, przy czym losowanie dotyczy rozkładów znanych z innych źródeł. Fotony rozpatruje się tu jako cząstki emitowane ze źródła i rozprzestrzeniające się w ośrodku. Każdy foton jest przemieszczany prostoliniowo o odcinki losowej długości pomiędzy zdarzeniami rozpraszania i absorpcji. W wyniku rozproszeń, kierunek ruchu fotonu ulega zmianie (zgodnie z zasadami rozchodzenia się światła w badanym ośrodku) i nadal przemieszcza się prostoliniowo aż do zajścia kolejnego rozproszenia lub absorpcji. Proces ten jest powtarzany dopóki energia fotonu nie zostanie zaabsorbowana do tego stopnia, iż foton ten uznaje się za całkowicie zaabsorbowany.

2. Praca z programem LITCIT

2.1. Wybór tkanki

Należy wybrać zakładkę **Tissue** a następnie opcję **Tissue database**. Należy wybrać odpowiednią tkankę korzystając z rozwijanego menu. Ponieważ każdą z nich charakteryzują inne parametry optyczne, termiczne i uszkodzeniowe, po wyborze tkanki należy zapisać wszystkie jej parametry:



- parametry optyczne (optical parameters) dla tkanki nie naświetlanej (**native**) i skoagulowanej (**coagulated**): długość fali (**wavelength**), współczynnik załamania (**refractive index**), absorpcji (**absorption**) i rozpraszania (**scattering**) oraz współczynnik g (**g-Factor**);
- parametry termiczne (thermal parameters): zawartość wody (**water content**), współczynnik przewodnictwa cieplnego (**heat conductivity**), pojemność cieplna (**heat capacity**), gęstość tkanki (**density**);
- parametry uszkodzeniowe (damage parameters): próg uszkodzeniowy Ω (**damage threshold**), energia aktywacji (**activation energy**), parametr A [1/s].

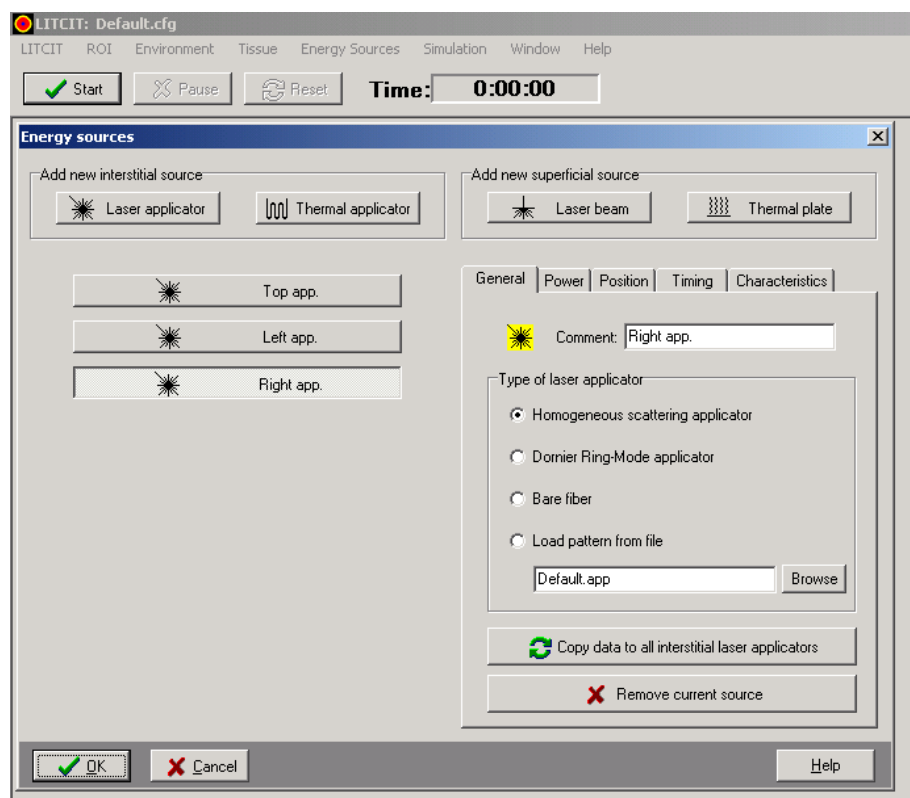
Powyższe parametry mogą zostać wprowadzone ręcznie lub wczytane z bazy danych.

2.2. Definiowanie parametrów promieniowania

Należy wybrać zakładkę **Energy Sources** i opcję **Set and modify parameters**. Teraz pojawia się możliwość wybrania źródła energii (**Laser applicator**, **Thermal applicator**) i określenia jego parametrów:

- wyboru rodzaju aplikatora w zakładce **General**: jednorodnie rozpraszający (Homogenous scattering applicator), o modzie pierścieniowym (**Dornier Ring-Mode applicator**) lub gołe włókno (**Bare fiber**),
- mocy źródła promieniowania w zakładce **Power** przez zdefiniowanie **Fixed Power**,

- c) pozycji xy aplikatora w zakładce **Position** pamiętając, że do dyspozycji jest obszar o wielkości 40x40mm,
- d) długości czasu naświetlania w zakładce **Timing** przez zadanie liczby sekund przy **Total interval energy will be applied**,
- e) parametrów aplikatora w zakładce **Characteristics**: średnicy, aktywnej długości, długości wierzchołka, kierunku, wokół którego fotony są wysyłane oraz kąta w jakim się zawierają.



UWAGA!

Należy pamiętać, że po dołączeniu kolejnego aplikatora (przez ponowne naciśnięcie przycisku **Laser applicator**) program automatycznie ustawi nowe włókno w pozycji środkowej. Jednak **aplikatory nie mogą znajdować się w tym samym miejscu!** Problem ten można rozwiązać na dwa sposoby:

- a) ręcznie rozsunać aplikatory, wyznaczając każdemu z osobna odpowiednią pozycję w zakładce **Position** lub
- b) w zakładce **Energy Sources** wybrać opcję **Select predefined interstitial** i zaznaczyć odpowiednią opcję w ramce **Geometry** (1, 2, 3 lub 4 aplikatory).

Należy pamiętać o zapisaniu pozycji aplikatorów w protokole ćwiczenia.

Należy pamiętać, że zmieniając aplikowaną moc promieniowania lub/i czas naświetlania należy te **parametry zdefiniować z osobna dla każdego aplikatora!**

2.3. Definiowanie parametrów czasowych symulacji

Należy wybrać zakładkę **Simulation** i opcję **Global Timing Parameters**. Następnie należy ustawić odpowiedni czas naświetlania (**Total simulation time**). Czynność tę należy wykonać za każdym razem, gdy czas naświetlania jest zmieniany!

2.4. Włączenie podglądu symulacji

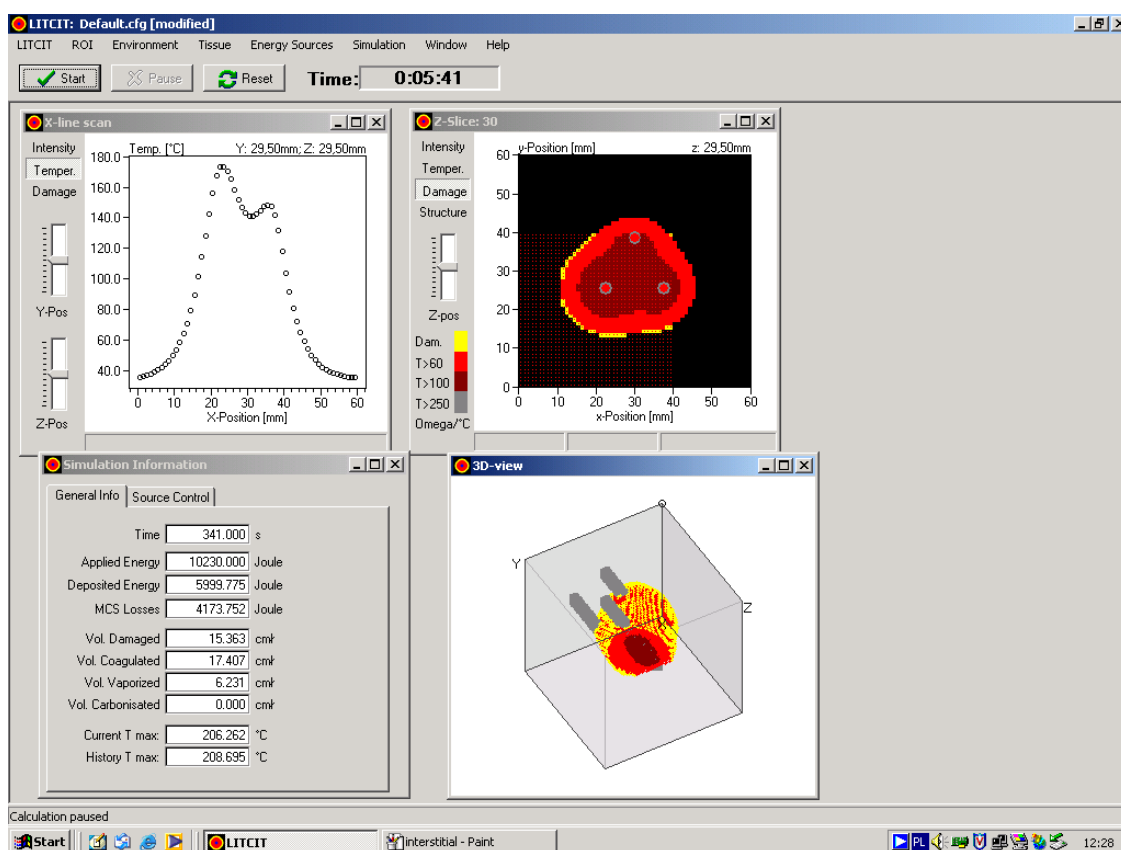
Należy wybrać zakładkę **Window**, a następnie po kolei wybierać opcje **New1D**, **New2D**, **New3D** oraz **New Info**.

2.5. Zebranie wyników symulacji

Symulację należy uruchomić przyciskiem **Start**. Przebieg symulowanego zabiegu można obserwować w oknach **X-line scan**, **Z-slice**, **3D view**. Po zakończeniu symulacji z okna **Simulation Information** należy spisać:

- objętość tkanki skoagulowanej (**Vol. Coagulated**) w cm^3 ,
- objętość tkanki skarbonizowanej (**Vol. Carbonised**) w cm^3 ,
- temperaturę maksymalną (**Current T max**) w $^{\circ}\text{C}$.

Po wpisaniu wyników do protokołu należy przycisnąć **Reset** i ustawić wszystkie parametry dla nowej symulacji.



3. Program ćwiczenia

3.1. Zadania pomiarowe

Wszystkie symulacje należy przeprowadzić przy użyciu aplikatorów laserowych jednorodnie rozpraszających o parametrach predefiniowanych przez program.

1. Należy przeprowadzić symulacje zabiegów LITT dla tkanki wątrobowej człowieka (**Human Liver**) przy użyciu jednego aplikatora w zależności od czasu trwania naświetlania (1min, 3min, 5 min i 20 min):
 - dla mocy promieniowania $P = 15W$,
 - dla mocy promieniowania $P = 25W$.
2. Należy ręcznie **zwiększyć** / **zmniejszyć** przewodność k tkanki wątrobowej do wartości **0,0051 W/cm·K** / **0,0035 W/cm·K** i przeprowadzić symulacje zabiegu przy użyciu jednego aplikatora w zależności od czasu naświetlania (1min, 3min, 5 min i 20 min) przy mocy promieniowania 15W.
3. Należy przeprowadzić symulacje zabiegu LITT dla tkanki wątrobowej człowieka przy użyciu kolejno jednego, dwóch i trzech aplikatorów dla mocy promieniowania $P = 15 W$ i czasu naświetlania 3min.

Grupa I i III: należy zwiększyć przewodność k tkanki do wartości 0,0051 W/cm·K.

Grupa II i IV: należy zmniejszyć przewodność k tkanki do wartości 0,0035 W/cm·K.

Numer grupy odpowiada kolejności, w której zespół wykonuje niniejsze ćwiczenie. (Jeżeli symulacje komputerowe zabiegu LITT są trzecim z kolei ćwiczeniem wykonywanym przez grupę, to jest to grupa III.)

3.2. Opracowanie wyników pomiarów

Wyniki symulacji należy zebrać w postaci odpowiednich tabel i zamieścić w sprawozdaniu.

Wykonać wykresy:

- 1) zależności objętości skoagulowanej tkanki od czasu naświetlania dla różnych mocy promieniowania P i różnych wartości przewodności tkanki k . Na tym samym wykresie należy umieścić dane z symulacji przeprowadzonych przy użyciu dwóch i trzech aplikatorów (zad nr 3).
- 2) zależności maksymalnej temperatury osiąganej przez tkankę podczas zabiegu od czasu naświetlania dla różnych mocy promieniowania P i różnych wartości przewodności tkanki k . Na tym samym wykresie należy umieścić dane z symulacji przeprowadzonych przy użyciu dwóch i trzech aplikatorów (zad nr 3).

Zestaw przyrządów

Komputer PC z oprogramowaniem LITCT

Literatura

- [1] Helfmann J.: Thermal effects, Applied Laser Medicine ed. Berliner H-P, Muller G., Springer Verlag, Chapter I-3, s. 112-117, (2003).
- [2] Podbielska H.: Metody optyczne w fizyce środowiska, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław (1996).
- [3] Niemz M.H.: Laser-Tissue Interactions, Fundamentals and Applications, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg (1996).
- [4] Diagnostyka i terapia fotodynamiczna. Pod redakcją: Podbielska H., Sieroń A., Stręk W, Urban & Partner, Wrocław (2004).
- [5] Liebert A., Maniewski R.: Badania właściwości optycznych tkanek, Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000. Tom 2 Biopomiary. Pod redakcją: Torbicz W., Filipczyński L., Maniewski R., Nałęcz M., Stolarski E., Polska Akademia Nauk, Akademicka Oficyna Wyd. EXIT, s. 795-800, Warszawa (2001).
- [6] Philipp C.M., Berlien H.-P.: Laser-Induced Thermotherapy (LITT), Basics, Applied Laser Medicine ed. Berliner H-P, Müller G., Chapter II-5, s. 235-249, (2003).
- [7] Krasicka-Rohde E., Roggan A., Müller G., Podbielska H.: Interstycjalna termoterapia laserowa, Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Vol.6, 1-2: 51-58 (2000).
- [8] Hermann D.W.: Podstawy symulacji komputerowych w fizyce, WNT (1997)
- [9] LITCIT: Therapy planning system for thermal laser applications, instrukcja obsługi programu, wersja 1.4, Laser- und Medizin-Technologie GmbH, Berlin.

Opracowała: dr inż. Iwona Hołowacz

Instytut Inżynierii Biomedycznej i Pomiarowej Wydziału PPT Politechniki Wrocławskiej