

# MODELOVÁNÍ ROZVOJE TEPLOTNÍHO POLE PO OZÁŘENÍ TKÁNĚ PULSNÍM LASEROVÝM PAPSREM

*J.Urzová<sup>1</sup>, M. Jelínek<sup>1,2</sup>, J. Remsa<sup>1,2</sup>, L.Vajner<sup>3</sup>*

1 ČVUT v Praze, fakulta biomedicínského inženýrství, nám.Sítná 3105, 272 01 Kladno, Česká republika

2 Fyzikální ústav Akademie věd ČR, Na Slovance 1999/2, 182 00 Praha 8, Česká republika

3 2.lékařská fakulta Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika

## Abstrakt

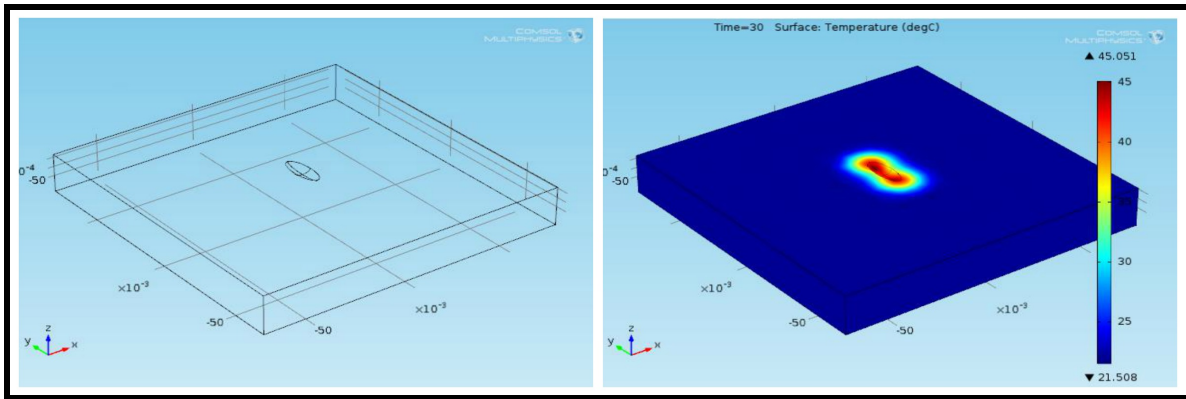
Medicínské lasery pracující v pulsním režimu by mohly být použity jako alternativa konvenční léčby srdečních arytmii ablačním odstraněním arytmogenních ložisek v srdeční tkáni. Jedním z rizikových faktorů vedoucích k nevratnému poškození tkáně je její nadměrné zahřátí. Z tohoto důvodu byl vytvořen a experimentálně ověřen teoretický model, který popisuje rozvoj teplotního pole po ozáření srdeční tkáně. Termofyzikální parametry potřebné pro vytvoření funkčního modelu byly změřeny v laboratořích FBMI a při tvorbě modelu úspěšně použity.

## 1 Laserová léčba srdečních arytmii

V současné době jsou pro odstraňování arytmogenních ložisek používány lasery s kontinuálním režimem. Při jejich použití sice dochází k odstranění tkáně v požadovaném rozsahu, ale zvýšení teploty v okolní tkáni může být příliš vysoké. Takové zahřátí může vést i k trvalému poškození zdravé okolní tkáně v závislosti na dosažené teplotě a době expozice. Teplota je v průběhu zákroku měřena v jícnu a při překročení jisté kritické hodnoty je zákrok okamžitě přerušen. Jednou z možností, jak se vyhnout dlouhodobému nadměrnému zahřátí, je použití pulsních laserů, kdy při vhodné volbě opakovací frekvence dochází k odvodu tepelné energie v takové míře, že k nežádoucímu ohřevu vůbec nedojde. Cílem je vytvořit pro rozvoj teplotního pole v okolí místa dopadu laserového paprsku funkční teoretický model, který by zohlednil prohlubování ablačního kráteru včetně jeho specifické geometrie, tak i eventuální změnu termofyzikálních a dalších parametrů tkáně v průběhu ozařování a umožnil by započítat i další faktory, které by mohly změnu teploty v okolí kráteru ovlivnit.

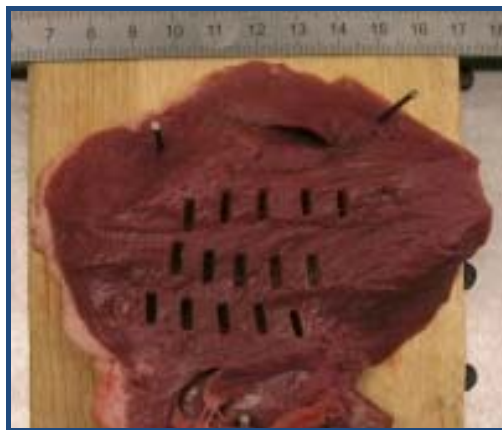
## 2 Určení parametrů pro tvorbu modelu

Teoretický model byl vytvořen pomocí softwaru COMSOL Multiphysics 4.4 s využitím předdefinovaného modulu „Bioheat Transfer“ (viz obr. 1), jako parametry ozařované tkáně byly zadány hodnoty optických a termofyzikálních veličin pro srdeční svalovinu, které byly určeny experimentálně nebo dopočítány. Parametry laserového paprsku (délka jednoho pulsu, opakovací frekvence, hustota výkonu) mohou být zadávány podle potřeby pro konkrétní jednotlivý zákrok a nastavení.



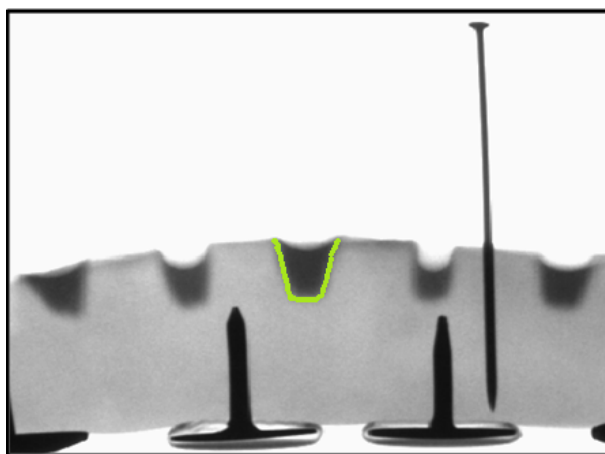
Obr. 1: Model rozvoje teplotního pole vytvořený v programu COMSOL, vlevo geometrie vzorku s ablačním kráterem, vpravo grafický výstup s vyznačením dosažených teplot

Při interakci laserového paprsku a tkáně dochází při hodnotách hustot energií používaných při zákroku ke dvěma typům interakcí, jednak k termální interakci a následně i zahřívání okolní tkáně a jednak k fotoablace, která je požadovanou interakcí a má za následek odstranění nežádoucích arytmogenních ložisek. Protože k oběma interakcím dochází současně, je potřeba řešit v modelu současný ohřev v důsledku tepelné interakce a změnu tvaru ozařované plochy v průběhu fotoablace. Ablací kráter má charakteristický tvar přibližně lichoběžníkového průřezu se zaoblenými okraji a jeho hloubka se v průběhu zákroku zvětšuje. Tím samozřejmě dochází k prohřívání hlubších vrstev tkáně. Při experimentech byla tkáň (vepřová srdeční a kosterní svalovina) ozařována laserovými paprsky s různými hustotami energie ( $700 - 2500 \text{ mJ}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) a s různou opakovací frekvencí (5 – 25 Hz), jako zdroj byl použit excimerový laser KrF (248 nm). Vzniklé ablační krátery byly studovány s dvojnásobným cílem – určení ablační hloubky a popis kráteru z hlediska jeho tvaru a časového rozvoje.



Obr. 2: Vzhled ablačních kráterů ve vepřové srdeční svalovině

Určení ablační hloubky je nutné k vytvoření realistického modelu, který v závislosti na zvětšující se hloubce zobrazí rozvoj teplotního pole v hlubších vrstvách tkáně. Při experimentu byly vytvořeny krátery (viz obr. 2) a měřena jejich hloubka různými metodami (přímé měření, zaostřovací metoda, snímkování). Vzhledem k nepravidelnostem dna kráterů a mechanickým vlastnostem tkáně se jako nejvhodnější ukázala nová metoda s využitím CT snímků jejich profilů a výsledky zjištěné dalšími metodami byly použity pouze jako orientační. CT snímky profilů kráterů byly pořízeny rentgenovou jednotkou XR 4.0, PHYWE při anodovém napětí 35 kV a anodovém proudu 1 mA, jako kontrastní látka byl použit jodid draselný. Na obr. 3 je vidět snímek pěti kráterů, špendlík známé délky slouží pro určení jejich hloubky. K přesnému odečtení hloubky kráterů ze snímků byl použit program MATLAB.

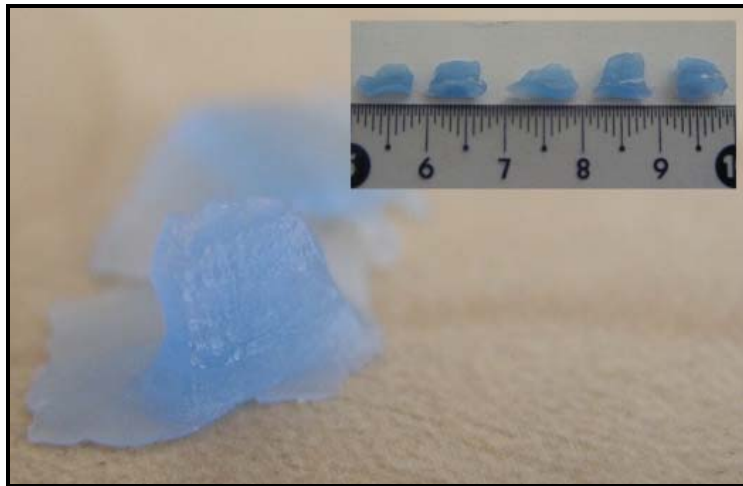


Obr. 3: CT snímek profilu ablačního kráteru (500 pulsů, 1240 mJ.cm<sup>-2</sup>)

Experimentálně zjištěné hodnoty ablační hloubky pro srdeční svalovinu byly porovnány s publikovanými hodnotami, např. E. D. Jensen uvádí průměrnou ablační hloubku 12,5 μm pro CO<sub>2</sub> laser. Námi zjištěná průměrná hodnota (14,0 ± 1,5) μm je tedy v dobré shodě.

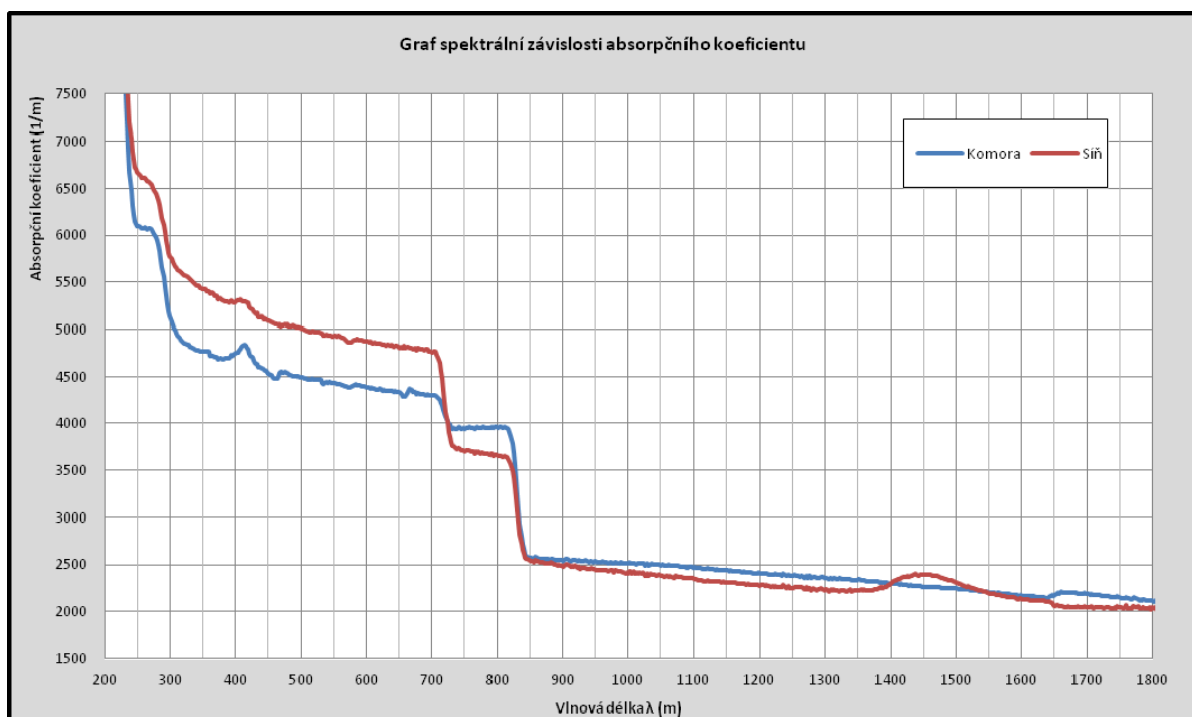
Ablační hloubka se u jednotlivých typů tkání liší z důvodu rozdílnosti jejich struktury a tedy i různé vazebné energie mezi částicemi tvořícími tkáň. Pro ověření metody určování ablační hloubky byl experiment zopakován i pro kosterní svalovinu a získané hodnoty pak byly následně porovnány s hodnotami uváděnými v literatuře. Haffner publikuje ve své studii ablační hloubku 6,3 μm pro příčně pruhovanou svalovinu při použití excimerového laseru a hustotu energie 800 mJ.cm<sup>-2</sup>. Při našich experimentech byla určena ablační hloubka pro kosterní svalovinu (7,1 ± 0,8) μm při 810 mJ.cm<sup>-2</sup> a (8,0 ± 1,2) μm při 760 mJ.cm<sup>-2</sup>, což je v obou případech vynikající shoda, proto se domnívám, že použitá metoda určování ablační hloubky CT snímkováním je korektní.

Při zadávání geometrie kráteru do modelovacího programu COMSOL je potřeba mít k dispozici co nejpresnější matematický popis jeho profilu při zachování co nejmenšího počtu ostrých hran, které při vyhodnocení způsobují nepřesnosti, získané hodnoty se pak od skutečného průběhu změn teploty mohou lišit. Tvar kráteru byl zkoumán jednak tzv. odlitkovou metodou, kdy je ze vzniklého kráteru vytvořen voskový odlitek (viz obr. 4), aniž by docházelo ke znehodnocení vzorku, jednak pomocí rentgenové jednotky XR 4.0, PHYWE podobně jako při zjišťování ablační hloubky s tím rozdílem, že jsou vytvořeny dva snímky téhož kráteru v navzájem kolmých směrech shodných s osami souměrnosti stopy paprsku. Pomocí odlitků je možné studovat kromě tvaru kráteru i změny tkáně na jeho stěnách. Při experimentech byl touto metodou zjištěn charakteristický vzhled svalové tkáně po interakci s laserovým paprskem při hustotách energie nad ablačním prahem, kdy má zasažená tkáň „potrhaný“ vzhled, dochází ke vzniku nepravidlostí povrchu kráteru, a tím i ke změnám v absorpci energie. Mikroskopickým pozorováním bylo ověřeno, že k tomuto jevu dochází především u kosterní svaloviny, v minimální míře u svaloviny srdeční, je tedy proto možné při našem studiu jev pominout, pokud by ovšem došlo k požadavku rozšíření modelu i pro zákroky na kosterní svalovině, bylo by nutné zahrnout i toto do změn geometrie modelu a dále pak vhodně modifikovat absorpční koeficient zkoumané tkáně.



Obr. 4: Voskové odlitky ablačních kráterů

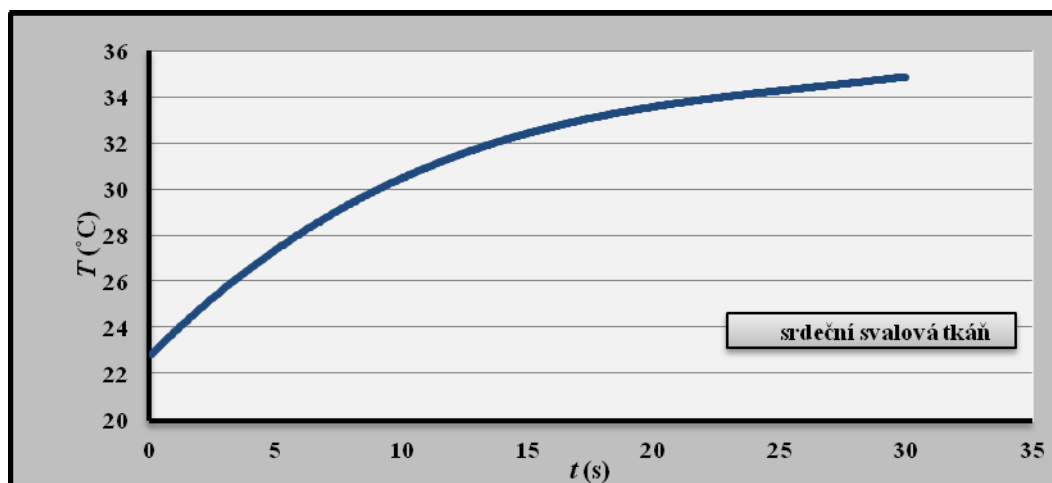
Dalším z parametrů potřebných pro tvorbu simulačního modelu je absorpční koeficient srdeční tkáně. Spektrofotometrem Shimadzu UV-VIS-NIR 3600 byly proměřeny hodnoty transmitance pro hovězí myokard v širokém pásmu vlnových délek 185 až 3300 nm. Pro měření byly použity vzorky o tloušťce 50  $\mu\text{m}$ , tato tloušťka je dostatečně velká, aby bylo možné zanedbat místní nehomogenity tkáně, a současně i dostatečně malá, aby zůstala zachována požadovaná přesnost měření. Z hodnot transmitance byl vypočítán absorpční koeficient pro jednotlivé vlnové délky (viz graf 1). Ze získaných výsledků vyplývá, že hodnoty pro síňový i komorový myokard se prakticky neliší a je možné je pro potřeby modelu považovat za stejný typ tkáně, není tedy potřeba řešit změny vedení tepla na rozhraní mezi nimi.



Graf 1: Spektrální závislost absorpčního koeficientu pro srdeční svalovinu pro vybranou oblast vlnových délek

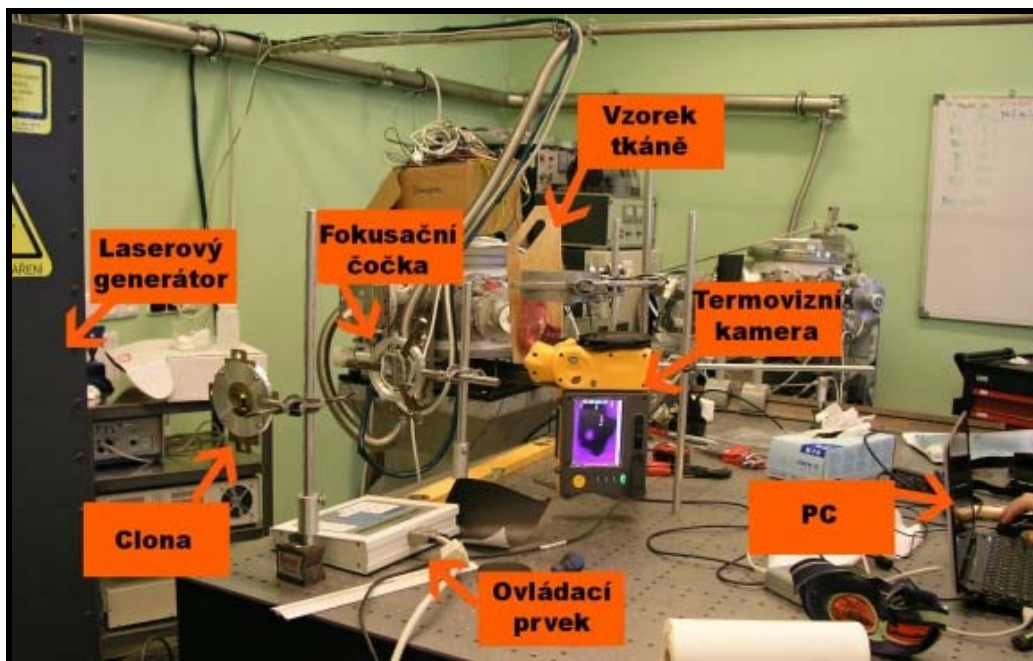
Pro vytvoření modelu šíření tepla srdeční tkáně je nezbytné znát její hodnoty termofyzikálních parametrů (hustota, měrná tepelná kapacita, tepelná vodivost a tepelná difuzivita), které se ovšem při zahřívání tkáně mění v závislosti na teplotě tkáně a obsahu vody v ní. Počáteční hodnoty všech

termofyzikálních parametrů je možné určit jednak experimentálně, jednak početně z poměru chemických složek proteiny-sacharidy-lipidy-popeloviny a obsahu vody, který hodnoty termofyzikálních parametrů ovlivňuje nejvýrazněji. Při tvorbě modelu je toto řešeno časovou závislostí při znalosti změny maximální teploty v průběhu zákroku, typická závislost je zobrazena v grafu 2 pro opakovací frekvenci 5 Hz a plošnou hustotu energie 80 mJ.cm<sup>-2</sup>. Tato závislost byla experimentálně proměřena s využitím termovizní kamery FLUKE TI55/20FT, která umožňuje snímat teplotní pole s rozlišením 320 ×240 teplotních bodů a teplotní citlivostí 0,05 °C, data jsou zaznamenávána s frekvencí 60 Hz a je možné je následně vyhodnotit při použití vhodného softwaru. Kromě časové závislosti maximální teploty byla experimentálně určována doba jejího působení na tkáň a bylo zjištěno, že nedochází k překročení doby potřebné k ireverzibilním změnám tkáně v povrchových vrstvách. V hlubších vrstvách tkáně už sice nedochází k tepelné výměně volnou konvekcí, ale její absence je vyrovnávána krevní perfúzí, i toto lze v navrhovaném matematickém modelu zohlednit. Při zákroku dochází vlivem tepelného působení k poklesu množství vody obsažené v tkáni, v důsledku čehož klesá jak měrná tepelná kapacita, tak tepelná vodivost. Pro potřeby funkčního modelu je třeba vždy aktuálně posoudit, do jaké míry dochází k vysušování a zda je nutné tyto změny započítat.

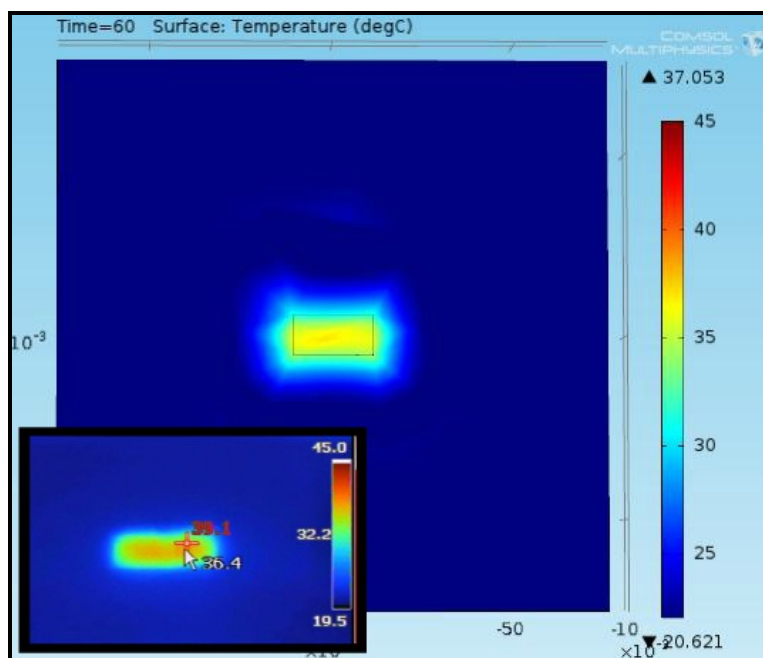


Graf 2: Časová závislost maximální dosažené teploty (frekvence 5 Hz, plošná hustota energie 80 mJ.cm<sup>-2</sup>)

Součástí ověření funkčnosti navrhovaného modelu bylo porovnání teoreticky vypočítaného povrchového teplotního pole se snímkem vytvořeným termovizní kamerou, která snímala povrch tkáně v průběhu celého ozařování (viz obr. 5). Z obr. 6 je zřejmé, že dochází k velmi dobré shodě mezi modelem a experimentem, což funkčnost navrženého modelu potvrzuje. Pro potřeby tohoto experimentu nebyla do teoretického modelu zahrnuta krevní perfúze ani metabolické teplo a jako počáteční teplota byla zadána skutečná teplota vzorku, odvod tepla volnou konvekcí z povrchu zahrnut byl.



Obr. 5: Aparatura pro snímání povrchového teplotního pole



Obr. 6: Porovnání teoretického modelu se snímkem z průběhu experimentu (vlevo dole) pořízeným termovizní kamerou

Pokud bude povrch tkáně během zákroku snímán termokamerou, bude možné okamžitě provést porovnání aktuálního rozvoje teplotního pole s teoreticky předpovězeným průběhem a podle potřeby upravit opakovací frekvenci laseru bez toho, že by bylo nutné zákrok přerušit.

### 3 Závěr

Vytvořený model umožňuje předpovídat změny teploty v průběhu zákroku, kdy jsou pulsním laserovým paprskem odstraňována arytmogenní ložiska. S jeho využitím lze vybrat typ laseru a zvolit jeho parametry (hustotu energie, frekvenci), které jsou pro daný zákrok nejvhodnější.

## Poděkování

Děkujeme doc. J. Hozmanovi z FBMI ČVUT za pomoc při zhotovení snímků ablačních kráterů rentgenovou jednotkou XR 4.0, PHYWE a Grantové komisi ČVUT za umožnění naší práce udělením grantů SGS14/097/OHK4/1T/17 a SGS14/168/OHK4/2T/17.

## Reference

- [1] H. S. Carslaw, J. C. Jaeger. *Conduction of Heat in Solids*. Oxford University press, 2007.
- [2] M. Niemz. *Laser-Tissue interactions*. Berlin Springer-Verlag, 1996
- [3] L. Goldman, R. J. Rockwell. *Lasers in medicine*. Ronald Waynant. CRC press, 2002

---

Jana Urzová  
jana.urzova.ga@seznam.cz  
+420 728 975 113