УДК 535.33/.34 535.3

DOI: 10.21779/2542-0321-2018-33-2-28-39

Э.Х. Исрапов^{1,2}, К.М. Гираев^{1,2}, М.А. Магомедов^{1,2}, Н.А. Ашурбеков¹

Численное моделирование пространственного распределения температуры в биотканях по мере их лазерного нагрева

¹ Дагестанский государственный университет; Россия, 367001, Махачкала, ул. Гаджиева, 43а; Ed-gar1993@yandex.ru;

² Институт физики им. Х.И. Амирханова ДНЦ РАН; Россия, 367003, г. Махачкала, ул. М. Ярагского, 94

В работе посредством решения нестационарного уравнения теплопроводности рассчитано пространственное распределение температуры в тканях серого вещества головного мозга по мере развития процессов лазерной гипертермии. Обнаружено, что для данных условий лазерного облучения по достижению температуры 60.0 °С наибольший объем фототермического повреждения 1.0 см³ и характеристического расстояния 0.5 мм при экспозиции 6.0 мин. наблюдается на длине волны 1064 нм. На других длинах волн (300 и 1460 нм) эти параметры могут быть в 2–4 раза меньше. Показано, что развитие лазерной термокоагуляции приводит к дополнительному сокращению объема, характеристического рассеяния и времени экспозиции в 1.5–2 раза на всех исследуемых длинах волн.

Ключевые слова: биоткани, уравнение теплопроводности, численное моделирование, лазерная термокоагуляция, экспозиция, объем повреждения.

Введение

Изучение процессов фотонагрева и теплообмена в биологических тканях является важной задачей современной биологической и медицинской физики [1, 2]. Наиболее актуальными эти исследования стали при развитии экспериментальных и теоретических основ различных методов лазерной терапии и диагностики онкологических заболеваний. В частности, для корректного определения параметров дозиметрии лазерного излучения (длины волны и мощности излучения, длительности экспозиции) при проведении процедур радиометрической диагностики и фотодинамической или лазерно-индуцированной термотерапии злокачественных новообразований необходимы сведения о пространственном распределении температуры в биотканях и ее динамике в процессе лазерного нагрева (см., например, [1–5]).

В настоящее время теоретические методы исследования процессов теплообмена базируются преимущественно на математическом моделировании, которое включает в себя различные аналитические и численные методы (см., например, [1–5]). При этом наиболее распространенным и эффективным методом исследования процессов теплопереноса в биотканях является метод конечно-разностных схем, применение которого стало возможным благодаря значительному прогрессу в развитии вычислительных методов и увеличению мощности современных компьютеров [4–7]. В то же время при анализе эффектов лазерной гипертермии необходимо принимать во внимание ряд фи-

физиологических и морфофункциональных характеристик, определяемых индивидуальными особенностями тканевой и внутриклеточной структуры, распределением соединительной и жировой ткани и др., что, в свою очередь, может быть учтено посредством исследования оптических параметров среды – коэффициентов поглощения (μ_a), рассеяния (μ_s) и фактора анизотропии (g).

Данная работа посвящена исследованию процессов переноса тепла и их динамике в ходе лазерного нагрева биологических тканей. С этой целью был разработан алгоритм численного решения уравнения теплопроводности и определено пространственное распределение температуры в биотканях интактного (неизменного) состояния и по мере воздействия мощного лазерного излучения с использованием данных их оптических свойств.

Материалы и методы

Расчет пространственного распределения температуры в биотканях в процессе лазерного зондирования производился при помощи решения нестационарного уравнения теплопроводности (уравнение Фурье–Кирхгофа) (1), записанного в декартовой системе координат, методом конечных разностей (МКР) [8].

$$\rho c \frac{\partial T(x,y,z,t)}{\partial t} = \lambda \left(\frac{\partial^2 T(x,y,z,t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T(x,y,z,t)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T(x,y,z,t)}{\partial z^2} \right) + Q_{abs}(x,y,z,t), \quad (1)$$

где ρ – плотность ткани (кг/м^3); c – удельная теплоемкость ткани ($\text{Дж/кг}^\circ\text{C}$); λ – коэффициент теплопроводности ткани ($\text{Вт/м}^\circ\text{C}$); T – температура ($^\circ\text{C}$) и Q_{abs} – мощность внутренних источников тепла (Вт/м^3). Последний параметр напрямую зависит от оптических коэффициентов исследуемой среды – μ_a , μ_s и g , как:

$$Q_{abs} = \mu_a \frac{P}{4\pi D r} e^{-r\mu_{eff}}, \quad (2)$$

где P – мощность лазерного излучения; $D = \frac{1}{3(\mu_a + (1-g)\mu_s)}$ – коэффициент оптической диффузии; $\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + (1-g)\mu_s)}$ – коэффициент эффективной экстинкции.

Уравнение (1) описывает множество вариантов развития процесса теплопроводности и устанавливает связь между временным и пространственным изменением температуры в любой точке исследуемой среды. Для того чтобы из бесчисленного количества этих вариантов выбрать требуемый и дать его полное математическое описание, к уравнению (1) необходимо добавить условия однозначности, которые содержат геометрические, физические, начальные и граничные условия.

Геометрические условия определяют форму и размеры тела, в котором протекает исследуемый процесс. Физические условия определяются набором теплофизических характеристик тела (λ, ρ, c). Начальные условия описывают распределение температуры в начальный момент времени: $t = 0: T = f(x, y, z)$ – в общем случае. При этом, если считать распределение температуры в теле равномерным, то начальное условие упрощается: $t = 0; T = T_0 = \text{const}$. В качестве граничных условий использовалось условие второго рода, которое задает значение теплового потока для каждой точки границы среды в любой момент времени: $\lambda \left(\frac{\partial T}{\partial n} \right)_w = q_w(x, y, z, t)$, где n – нормаль к поверхности тела. В данной работе считалось, что $q_w = \text{const}$.

Дифференциальное уравнение (1) вместе с граничными условиями, описанными выше, дает полную математическую формулировку краевой задачи теплопроводности. Для решения подобного уравнения наиболее часто используют метод конечных разностей, что обусловлено его точностью и простотой реализации. Идея метода конечных

разностей решения краевых задач видна уже из самого названия: вместо производных в дифференциальном уравнении используются их конечно-разностные аппроксимации. При использовании МКР для задач теплопроводности тело представляют в виде совокупности узлов. Заменяя частные производные уравнения (1) конечными разностями, получают систему линейных алгебраических уравнений для определения температуры как локальной характеристики в каждом узле пространственной сетки:

$$\rho c \frac{T_{i,j,k}^{n+1} - T_{i,j,k}^n}{\tau} = \lambda \left(\frac{T_{i+1,j,k}^{n+1} - 2T_{i,j,k}^{n+1} + T_{i-1,j,k}^{n+1}}{h_x^2} + \frac{T_{i,j+1,k}^{n+1} - 2T_{i,j,k}^{n+1} + T_{i,j-1,k}^{n+1}}{h_y^2} + \frac{T_{i,j,k+1}^{n+1} - 2T_{i,j,k}^{n+1} + T_{i,j,k-1}^{n+1}}{h_z^2} \right) + Q_{i,j,k}^n,$$

где h_x , h_y , h_z – шаги интегрирования по пространственным координатам, τ – шаг интегрирования по временной координате. Такая же конечно-разностная аппроксимация применяется для начальных и граничных условий. Подобные системы линейных алгебраических уравнений легко решаются методом прогонки [9].

Таким образом, располагая данными коэффициентов поглощения (μ_a), рассеяния (μ_s) и фактора анизотропии рассеяния (g) для биотканей в норме и при лазерном нагреве, можно, используя описанную выше численную модель, сформировать картину пространственного распределения температуры и оценить ее динамику по мере развития процессов лазерно-индуцированной гипертермии.

Для определения оптических коэффициентов биотканей в работе проводилась процедура лазерно-индуцированной термокоагуляции, заключающаяся в зондировании мощным лазерным излучением образцов *тканей серого вещества головного мозга* (далее биоткани) в течение 5 и 10 минут. В последующем методом гистоморфологической микроскопии установлено, что термический эффект, вызванный лазерным нагревом с экспозицией 5 минут, при достижении температуры 70.0 ± 2.0 °C классифицировался как *коагуляция средней стадии*, в то время как эффект от последовательного воздействия двух аналогичных актов – как *коагуляция высокой стадии*. При этом под коагулированным образованием в настоящей работе понимается процесс фототермического повреждения биоткани, при котором наблюдаются необратимые повреждения морфологии ткани, гибель клеток или денатурация молекулярных комплексов.

В качестве источника зондирующего излучения в работе использовался твердотельный Nd:YAG лазер LQ529 (*Солар Лазер Систем, Республика Беларусь*) с длиной волны излучения 1064 нм, длительностью импульса 10 нс, частотой следования 100 Гц и средней мощностью 3 Вт.

Определение оптических коэффициентов (μ_a , μ_s и g) биотканей проводилось при помощи метода спектрофотометрии интегрирующих сфер в спектральном диапазоне 250–2000 нм и инверсного метода Монте-Карло, подробно описанного в работе [10, 11]. При этом значения теплофизических величин для исследуемых биотканей принимались близкими к значениям таковых для воды (ткани головного мозга на 80 % состоят из воды), и составили согласно [6, 7]: $\rho = 1,038 - 1,041$ кг/м³, $\lambda = 0,511$ Вт/м°C и $c = 4200$ Дж/кг °C.

Результаты и обсуждение

Результаты численного моделирования пространственного распределения температуры для тканей серого вещества головного мозга по мере развития процессов лазерной термокоагуляции на длинах волн 300, 1064 и 1460 нм показаны на рисунках 1–3,

каждый из которых состоит из трех групп спектральных данных: A – спектр пространственного распределения температуры в биоткани; B – радиальное распределение температуры на различной глубине; C – азимутальное распределение температуры по профилю лазерного пучка. Значения оптических коэффициентов, длительности экспозиции лазерного излучения, необходимые для достижения фототермического повреждения исследуемых биотканей при $t = 65 - 70\text{ }^{\circ}\text{C}$, а также в их динамика по мере развития процессов лазерно-индуцированной термокоагуляции на длинах волн 300, 1064 и 1460 нм приведены в таблице 1.

Таблица 1. Данные оптических коэффициентов поглощения – μ_a и транспортного рассеяния – $\mu'_s = (1 - g)\mu_s$, а также длительности экспозиции* – t , объема повреждения** – V и характеристического расстояния*** – l_{max} на различных длинах волн для тканей серого вещества головного мозга в интактном состоянии и при различных стадиях лазерно-индуцированной термокоагуляции

Состояние биоткани	Длина волны, λ , нм	μ_a , мм^{-1}	μ'_s , мм^{-1}	Экспозиции t , мин	Объем повреждения V , см^3	Характеристическое расстояние l_{max} , мм
Интактное состояние	300	0.59	6.1	1.5	0.3 ± 0.05	0.1 ± 0.05
	1064	0.009	1.24	6.1	1.0 ± 0.2	0.5 ± 0.1
	1460	0.31	0.9	3.26	0.54 ± 0.05	0.3 ± 0.05
Средняя стадия коагуляции	300	0.67	6.83	1.31	0.21 ± 0.03	0.07 ± 0.01
	1064	0.015	1.94	5.2	0.67 ± 0.05	0.4 ± 0.05
	1460	0.29	1.62	2.5	0.32 ± 0.03	0.2 ± 0.05
Высокая стадия коагуляции	300	1.1	9.12	1.18	0.16 ± 0.02	0.05 ± 0.01
	1064	0.04	2.86	4.45	0.56 ± 0.05	0.3 ± 0.05
	1460	0.28	2.24	2.27	0.28 ± 0.03	0.15 ± 0.05

* Длительность экспозиции лазерного излучения, необходимая для осуществления нагрева поверхности биоткани до температуры $70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

** Объем фототермического повреждения биоткани при достижении температуры $60.0 \pm 5.0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

*** Глубина биоткани, на которую приходится максимальная температура $73.0\text{ }^{\circ}\text{C}$

Анализ результатов моделирования пространственного распределения температуры позволил установить, что для формирования области коагуляционного некроза объемом $V \sim 1.0\text{ см}^3$ при температурном пороге $\sim 60.0 \pm 5.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в интактных тканях серого вещества головного мозга при лазерном облучении с длиной волны 1064 нм и мощностью 3.0 Вт требуется экспозиция длительностью примерно $t \sim 6$ минут. Вместе с этим зондирование биотканей лазерным излучением других длин волн при прочих равных условиях приводит к уменьшению длительности экспозиции и объема фототермического повреждения, что для длины волны 300 нм составляет – $V \sim 0,3\text{ см}^3$ и $t \sim 1.5$ минуты и $V \sim 0,6\text{ см}^3$ и $t \sim 3.3$ минуты – для длины волны 1460 нм

Рис. 1. Пространственное распределение температуры для тканей серого вещества головного мозга в интактном состоянии на длинах волн 300, 1064 и 1460 нм: *A* – карта пространственного распределения температуры в биоткани; *B* – радиальное распределение температуры на различной глубине; *C* – азимутальное распределение температуры по профилю лазерного пучка

Рис. 2. Пространственное распределение температуры для тканей серого вещества головного мозга при средней стадии термокоагуляции на длинах волн 300, 1064 и 1460 нм: *A* – карта пространственного распределения температуры в биоткани; *B* – радиальное распределение температуры на различной глубине; *C* – азимутальное распределение температуры по профилю лазерного пучка

Рис. 3. Пространственное распределение температуры для тканей серого вещества головного мозга при высокой стадии термокоагуляции на длинах волн 300, 1064 и 1460 нм: *A* – карта пространственного распределения температуры в биоткани; *B* – радиальное распределение температуры на различной глубине; *C* – азимутальное распределение температуры по профилю лазерного пучка

Кроме того, по результатам моделирования было выявлено (см. рис. 1–3), что максимум температуры ($73.0 \pm 2.0 \text{ }^{\circ}\text{C}$) приходится не на поверхность среды, как следовало ожидать, а на приповерхностную область на некотором характеристическом расстоянии l_{max} под поверхностью биоткани, и далее монотонно снижается вглубь среды. Наиболее ярко это выражено при воздействии лазерным излучением на длине волны 1064 нм и составляет $l_{\text{max}}^{1064} = 0.5 \pm 0.1 \text{ мм}$, а менее всего – при зондировании на длине волны 300 нм – $l_{\text{max}}^{300} = 0.1 \pm 0.05 \text{ мм}$. Данный факт, по-видимому, связан как с теплообменными процессами на поверхности биоткани с окружающей средой, так и с эффектом усиления интенсивности лазерного излучения в приповерхностном слое среды вследствие влияния процессов светорассеяния, что полностью согласуется с результатами работы [12, 13].

Из рисунков видно, что при зондировании лазерным излучением инфракрасного диапазона (1064 и 1460 нм) наблюдается как максимальная глубина (порядка 4–6 мм), так и объем эффективного прогревания биоткани, что является следствием наибольшей проникающей способности лазерного излучения, обусловленной оптическими свойствами среды (μ_a , μ_s и g) на данных длинах волн. В то же время для УФ области спектра характерны минимальные глубина и объем прогрева, что объясняется высоким уровнем поглощения биотканей, ослабляющем интенсивность лазерного излучения и ограничивающем его распространение.

Сравнительный анализ полученных результатов (см. рисунки и данные таблицы) позволил установить, что по мере развития процессов гипертермии длительность экспозиции лазерного облучения t сокращается примерно на 15–20 % для средней и до 30 % для высокой стадии термокоагуляции, тогда как объем фототермического повреждения V уменьшается соответственно на 30–40 % и 50–60 %. Вследствие этого происходит уменьшение как характеристического расстояния l_{max} , так и области эффективного прогревания в 1.5–2 раза. Однако дальнейшее увеличение экспозиции лазерного облучения приводит не столько к прогрессированию термокоагуляции биотканей, сколько к их обугливанию.

Объяснить подобную зависимость можно следующим образом. Как было показано в работах [6, 7, 10, 14], развитие процессов лазерно-индуцированной термокоагуляции в биотканях сопровождается дегидратацией клеток и денатурацией протеинов, приводящих к уплотнению и гранулированию гистоструктуры среды. Такие нарушения нативной структуры сводятся к увеличению плотности поглощающих и рассеивающих частиц, образующих в биотканях «экранирующий слой» с еще более высоким значением коэффициентов поглощения μ_a и рассеяния μ_s и низкой теплопроводностью. В свою очередь это приводит к дополнительной аккумуляции тепла в биотканях с образованием слоя нагара (карбонизации), препятствующего распространению лазерного излучения и нагреву более глубоких областей.

Заключение

Была проделана следующая работа:

1. Разработан алгоритм численного моделирования уравнения теплопроводности и определена динамика пространственного распределения температуры и параметры, характеризующие температурный и временной порог, а также объем фототермического повреждения для тканей серого вещества головного мозга по мере развития лазерно-индуцированной термокоагуляции.

2. Установлено, что для формирования области коагуляционного некроза объемом $V^{1064} \sim 1.0 \text{ см}^3$ при температурном пороге $\sim 60.0 \pm 5.0 \text{ }^\circ\text{C}$ в биотканях при лазерном облучении на длине волны 1064 нм и мощностью 3.0 Вт требуется экспозиция длительностью примерно $t^{1064} \sim 6$ мин. На других длинах волн (300 и 1460 нм) значения этих параметров сокращаются и составляют соответственно $V^{300} \sim 0.3 \text{ см}^3$ и $t^{300} \sim 1.5$ мин. и $V^{1460} \sim 0.6 \text{ см}^3$ и $t^{1460} \sim 3.3$ мин.

3. Показано, что максимум температуры ($73.0 \pm 2.0 \text{ }^\circ\text{C}$) приходится на приповерхностную область на некотором характеристическом расстоянии под поверхностью биоткани, равном $l_{max}^{1064} = 0.5 \pm 0.1 \text{ мм}$. В то же время на других длинах волн это расстояние сокращается и составляет – $l_{max}^{300} = 0.1 \pm 0.05 \text{ мм}$ и $l_{max}^{1460} = 0.3 \pm 0.1 \text{ мм}$, что объясняется наличием теплообменных процессов на поверхности биоткани с окружающей средой и усилением интенсивности лазерного излучения в приповерхностной области по причине рассеяния света.

4. Обнаружено, что по мере развития процессов гипертермии длительность экспозиции лазерного облучения t сокращается примерно на 15–20 % для средней и до 30 % для высокой стадии термокоагуляции, объем фототермического повреждения V уменьшается, соответственно, на 30–40 % и 50–60 %, а характеристическое расстояние l_{max} и область эффективного прогревания в 1.5–2 раза. При этом дополнительное увеличение экспозиции приводит к обугливанию биотканей.

5. Анализ характера пространственного распределения температуры позволил предположить, что по мере развития процессов фотогипертермии за счет уплотнения структуры в биотканях формируется «экранирующий слой» с высоким уровнем поглощения и рассеяния, приводящий к аккумуляции тепла с образованием слоя нагара, препятствующего распространению лазерного излучения и нагреву более глубоких областей.

Литература

1. Optical-Thermal Response of Laser Irradiation Tissues / Ed. A.J. Welch and M.J.C. Van Gemert // Springer Science+Business Media B.V. – 2011. – 958 p.
2. Тучин В.В. Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике. – М.: Физматлит, 2013. – 811 с.
3. Ghosh S., Hanson W., Abdollahzadeh N. and Han B. Effects of light-tissue interaction on quantum dot mediated fluorescence thermometry // Meas. Sci. Technol. – 2012. – V. 23 045704. – P. 13.
4. Saccomandi P., Schena E., Giurazza F., Riccardo Del Vescovo et al. Temperature monitoring and lesion volume estimation during double-applicator laser-induced thermotherapy in ex vivo swine pancreas: a preliminary study // Lasers Med Sci. – 2013. – V. 29 (2). – 607 p.
5. Sazgarnia A., Naghavi N., Mehdizadeh H. et al. Investigation of thermal distribution for pulsed laser radiation in cancer treatment with nanoparticle-mediated hyperthermia// J. of Thermal Biology. – 2015. – V. 47. – P. 32–41.
6. Marqa M.-F., Colin P., Nevoux P., Mordon S.R., Betrouni N. Focal laser ablation of prostate cancer: numerical simulation of temperature and damage distribution // Biomedical Engineering Online. – 2011. – V. 10. – P. 45.
7. Marqa M.-F., Mordon S.R., Betrouni N. Laser interstitial thermotherapy of small breast fibroadenomas: Numerical simulations // Lasers in Surgery and Medicine. – 2012. – V. 44. – P. 832–839.
8. Кузнецов Г.В., Шеремет М.А. Разностные методы решения задач теплопроводности. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2007. – 172 с.
9. Вержбицкий В.М. Основы численных методов. – М.: Высшая школа, 2002. – 840 с.
10. Гираев К.М., Ашурбеков Н.А., Магомедов М.А. и др. Влияние гипертермии на динамику спектров поглощения и светорассеяния нормальных и опухолевых биологических тканей // Вестник ДГУ. Естественные науки. – 2013. – Вып. 6. – С. 56–64.
11. Гираев К.М., Ашурбеков Н.А., Магомедов М.А. и др. Влияние патологических процессов на оптические спектры поглощения и рассеяния проб желчи и панкреатического сока // Оптика и спектроскопия. – 2015. – Т. 119. – С. 162–160.
12. Исрапов Э.Х., Магомедов М.А., Гираев К.М. и др. Численное моделирование пространственного распределения интенсивности лазерного излучения в биотканях в зависимости от степени их лазерного нагрева методом Монте-Карло // Вестник ДГУ. Сер.: Естественные науки. – 2017. – Т. 32. – С. 7–19.
13. Li Y., Sun Ch., Ji Ch., Liang X., Huang L., Kuang J., Wu J. Comparison of Photothermal Effects on In-Vivo Tissue between Moxibustion Therapy and Laser Irradiation // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2018. – V. 65, № 5. – P. 1181–1192.
14. Гираев К.М., Ашурбеков Н.А., Расулов М.Т. и др. Исследование влияния термо-индуцированной коагуляции на структурные и спектральные свойства нормальных

и опухолевых биотканей методом светооптической и флуоресцентной микроскопии // Известия вузов. Сев.-Кав. регион. Сер.: Естественные науки. – 2011. – № 6. – С. 92–97.

Поступила в редакцию 15 февраля 2018 г.

UDC 535.33/.34 535.3

DOI: 10.21779/2542-0321-2018-33-2-28-39

Numerical modeling of the temperature spatial distribution in biological tissues throughout the process of laser heating

Israpov Ed.Kh.^{1,2}, Giraev K.M.^{1,2}, Magomedov M.A.^{1,2}, Ashurbekov N.A.¹

¹ Dagestan State University; Russia, 367001, Makhachkala, M. Gadzhiev st., 43a; ed-gar1993@yandex.ru;

² Institute of Physics, Dagestan Scientific Center, Russian Academy of Sciences; Russia, 367003, Makhachkala, Yaragskiy st., 94

The spatial distribution of temperature in the tissues of the brain gray matter as the laser hyperthermia processes develop is calculated by solving the non-stationary heat conduction equation. It was found that for the given conditions of laser irradiation upon reaching a temperature of 60.0 degree C the largest volume of photothermal damage 1.0 cm³ and the characteristic distance 0.5 mm at exposure 6.0 min are observed at a wavelength of 1064 nm. At other wavelengths (300 and 1460 nm), these parameters can be 2–4 times smaller. It is shown that the development of laser thermocoagulation leads to an additional reduction of the damage volume, distance and exposure 1.5–2 times at all the investigated wave lengths.

Keywords: *biotissue, heat conduction equation, numerical simulation, laser thermocoagulation, exposure, damage volume.*

Received 15 February, 2018