



Estudio del incremento de la temperatura y de la profundidad de penetración óptica en tejidos humanos fotoirradiados

Suren Stolik^{a,b,†}, José A. Delgado^a, Lorenzo Anasagasti^c y Arlene M. Pérez^a

a) Centro de Desarrollo de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear, Calle 30 No. 502. Playa, CP 11300. C. Habana, Cuba.

b) Laboratorio de Láseres. ESIME-IPN. UPALM. Edif. Z-4. Zacatenco. CP 07738. GAM. México D.F.; surenstolik@gmail.com.

c) Instituto de Oncología y Radiobiología, 29 y F. Vedado CP 10400, C. Habana, Cuba

†autor para la correspondencia

Recibido el 15/04/2009. Aprobado en versión final el 11/03/2010.

Resumen. La radiación óptica se aplica ampliamente en el tratamiento y diagnóstico de diferentes patologías. Si la densidad de potencia de la luz incidente es suficientemente alta para inducir un incremento significativo de temperatura en el tejido irradiado, entonces también se necesita conocer las propiedades térmicas del tejido para una comprensión total de los efectos terapéuticos. La penetración térmica de varios tejidos humanos se ha medido aplicando la aproximación de difusión de la ecuación de transferencia radiativa para la distribución de la radiación óptica. Se presentan y discuten el método, montaje experimental y los resultados.

Abstract. Optical radiation is widely applied in the treatment and diagnosis of different pathologies. If the power density of the incident light is sufficiently high to induce a significant temperature rise in the irradiated tissue, then it is also needed the knowledge of the thermal properties of the tissue for a complete understanding of the therapeutic effects. The thermal penetration depth of several human tissues has been measured applying the diffusion approximation of the radiative transfer equation for the distribution of optical radiation. The method, the experimental setup and the results are presented and discussed.

Palabras clave. Light-tissue interaction 87.50.W, Diffusion model 42.25.Bs, Thermal penetration depth 65.90.+i.

1 Introducción

En los últimos años el avance en la aplicación de las fuentes de radiación óptica, particularmente los láseres, en la medicina con fines tanto terapéutico como de diagnóstico ha sido significativo. Estas aplicaciones utilizan amplios intervalos de potencia óptica, longitud de onda, energía y duración del pulso, entre otros parámetros¹.

Los valores de las propiedades físicas de los tejidos irradiados pueden ser disímiles y esto determina qué modelos pueden aplicarse para la descripción de la interacción luz-tejido. Como resultado existen diversos modelos desarrollados para describir la distribución de la radiación óptica incidente dentro del medio irradiado²; desde soluciones a la ecuación de transporte³ con diversas aproximaciones como el modelo de Kubelka-Munk⁴ y el

modelo de difusión^{5,6} hasta la aplicación de la ley de Beer⁷ y el método Monte-Carlo^{8,9}. En los casos donde la densidad de potencia es suficiente para inducir un incremento significativo de la temperatura en el tejido irradiado, como en la Terapia Fotodinámica (TFD), es necesario conocer las propiedades térmicas del tejido para una mejor comprensión de los efectos terapéuticos. Se ha demostrado la dependencia de la efectividad de la TFD *in vitro* con la temperatura, sugiriendo que el efecto terapéutico pudiera ser mejorado calentando la zona del tumor¹⁰.

La evaluación de los efectos térmicos inducidos por la luz en el tejido es importante para el diagnóstico, el tratamiento y la cirugía^{11,12}. En la fototerapia térmica y la cirugía se utilizan intensidades de la radiación más altas. En estos casos se requiere un control del incremento de la temperatura y del daño térmico o termomecánico^{13,14}. Con este propósito se han desarrollado diferentes modelos para describir la distribución de la temperatura fotoinducida para diferentes geometrías y aproximaciones^{15,16}.

Algunas técnicas emergentes han sido desarrolladas sobre la base del efecto térmico fotoinducido en tejidos. El avance recientes en el desarrollo de nanoestructuras de metales nobles con propiedades fotofísicas únicas que explican la resonancia de plasmones superficiales posibilitó el uso de nanopartículas como agentes altamente fotoabsorbentes y permitió el desarrollo de una nueva terapia fototérmica, Terapia Plasmónica Fototérmica (Plasmonic PhotoThermal Therapy, PPTT)¹⁷. También se han realizado intentos para reconstruir con técnicas no invasivas la distribución térmica e incluso las propiedades térmicas de los tejidos para el diagnóstico y el planeamiento y monitoreo de tratamientos térmicos¹⁸.

El estudio de la temperatura fotoinducida en los tejidos es un tema actual de gran importancia para entender los efectos de diversos métodos terapéuticos y de diagnóstico basados en procesos ópticos y térmicos de la interacción luz-tejido. En este trabajo se utiliza un modelo simple unidimensional y una instalación experimental para determinar la profundidad de penetración térmica en algunos tejidos humanos.

2 Materiales y métodos

2.1 Modelo de distribución opto-térmica. Determinación de la profundidad de penetración térmica. El modelo utilizado para determinar la profundidad de penetración térmica ha sido expuesto por los autores¹⁹. Considerando la aproximación de difusión para la ecuación de transporte en el caso estacionario unidimensional, se obtiene la solución para la irradiancia espacial. Sustituyendo esta en la ecuación de biocalor²⁰, como fuente de calor y resolviendo la misma para el caso unidimensional y estacionario se obtiene para el incremento de la temperatura en profundidad la siguiente expresión:

$$T = \frac{(1-\Gamma)I_0}{\delta k \left(\frac{1}{\delta^2} - \frac{1}{\delta_T^2} \right)} \left[\frac{\delta_T}{\delta} \exp\left(-\frac{x}{\delta_T}\right) - \exp\left(-\frac{x}{\delta}\right) \right] \quad (1)$$

donde, se introdujo la profundidad de penetración térmica δ_T . La conductividad térmica para los tejidos humanos es alrededor de $k=0,5$ W/mK.^{23,24}

Como la expresión (5) es una función trascendental respecto a δ_T , la solución puede ser encontrada de modo gráfico definiendo dos funciones F_1 y F_2 dependientes de δ_T :

$$F_1 = T(x)k\delta \left(\frac{1}{\delta^2} - \frac{1}{\delta_T^2} \right)$$

$$F_2 = (1-\Gamma)I_0 \left[\frac{\delta}{\delta_T} \exp\left(-\frac{x}{\delta_T}\right) - \exp\left(-\frac{x}{\delta}\right) \right].$$

El intercepto de estas funciones corresponde al valor de la profundidad de penetración óptica determinada para el punto experimental $T(x)$. Los valores obtenidos para la profundidad de penetración térmica en cada punto x son promediados para cada muestra.

En la ecuación (1) los efectos de convección, radiación, evaporación y del calor metabólico no han sido tomados en cuenta por su despreciable aporte en los casos prácticos. El término de las fuentes se toma estacionario durante el intervalo de calentamiento²¹. Como los experimentos fueron realizados en muestras de tejidos “*ex vivo*” recién extirpadas, la expresión (1) se interpretará de forma diferente en cuanto a la profundidad de penetración térmica δ_T , esta no estará relacionada con la perfusión de la sangre, sino con las pérdidas de calor efectivas en las muestras de tejidos.

Tabla I

Valores de la profundidad de penetración térmica δ_T para todos los tejidos estudiados. Además se muestran la profundidad de penetración óptica δ y la relación de las profundidades de penetración δ_T/δ .

Tejido	δ_T [mm]	δ [mm]	δ_T/δ
Colon	5.3±0.7	2.98	1.78
Mama	5.8±0.5	2.59	2.24
Lipoma	6.4±0.7	2.83	2.26
Axila	7.0±0.6	2.12	3.30
Pulmón	4.0±0.4	0.81	4.94
Hígado	4.5±0.3	0.43	10.47
Sangre	3.7±0.4	0.19	19.47

2.2 Instalación experimental. La instalación experimental para la medición del incremento de temperatura fotoinducido en profundidad es similar a la discutida en un trabajo anterior¹⁹. Se utilizó una lámpara de xenón de 250 W como fuente de luz. Se diseñó un sistema óptico sencillo para obtener una iluminación homogénea de 4cm de diámetro sobre la superficie de las muestras. La radiación óptica fue filtrada para lograr una banda centrada en 630nm con un ancho de banda de 70nm. La

densidad de potencia de la zona iluminada con luz roja fue de $200\text{mW}/\text{cm}^2$.

Para satisfacer la condición del semiplano infinito para la aplicación del modelo de difusión unidimensional, las muestras deben ser gruesas. Esto significa que las dimensiones lineales de la muestra de tejido extirpada y medida en el experimento deben ser mucho mayores que los valores de profundidad de penetración óptica. Asimismo, una condición similar se cumplió para la aproximación unidimensional de la solución de la ecuación (1) de biocalor.

Se utilizó un termopar tipo K insertado en un capilar de vidrio para minimizar la evacuación del calor a través de la punta de medición. La lectura de la temperatura se realizó con un termómetro digital de 0.1°C de precisión. Con ayuda de un micromanipulador se garantizó el desplazamiento de la punta de medición dentro de las muestras estudiadas y este se controló con un micrómetro del tipo reloj de carátula.

La medición de temperatura se realizó garantizando el estado estacionario de la distribución térmica. La instalación experimental se colocó al lado del quirófano y las muestras se estudiaron recién extirpadas.

3 Resultados

Queda demostrado que el incremento de temperatura observado en diferentes tejidos corresponde a alcanzar el estado de hipertermia ($>41^\circ\text{C}$) en los tejidos irradiados bajo las condiciones especificadas a profundidades mayores a 5mm .

Las Figuras 1, 2 y 3 muestran la distribución térmica medida experimentalmente en las muestras de tejido fotoirradiadas de colon, axila y mama. Las líneas sólidas corresponden a la solución (1) tomando los valores de profundidad de penetración óptica reportados¹⁹ y los de profundidad de penetración térmica obtenidos en el experimento y la densidad de potencia utilizada. Los valores de profundidad de penetración térmica δ_T obtenidos para todos los tejidos estudiados se presentan en la Tabla 1, junto a los valores de la profundidad de penetración óptica δ reportados¹⁹. La tercera columna muestra los valores de la relación de las profundidades de penetración δ_T/δ .

4 Discusión

Se describe la interacción luz-tejido con un modelo sencillo para explicar el incremento de la temperatura. Los gráficos de incremento de temperatura en dependencia de la distancia a la superficie indican que un volumen relativamente extenso alcanza el estado de hipertermia. Esto apunta a la necesidad de considerar el efecto térmico durante la aplicación de la Terapia Fotodinámica o de otros tratamientos con radiación óptica con una densidad de potencia del orden o mayor a los $100\text{mW}/\text{cm}^2$ cuando se discutan los efectos terapéuticos.

Se observa una buena coincidencia entre el incremento de temperatura medido experimentalmente a diferentes distancias de la superficie irradiada y el modelo utilizado para la descripción de la distribución térmica dado por la solución (1).

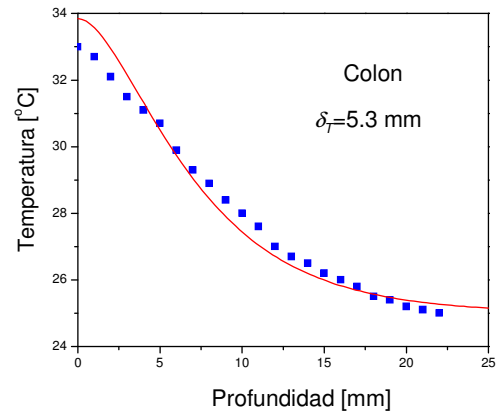


Figura 1. Distribución térmica medida experimentalmente en colon.

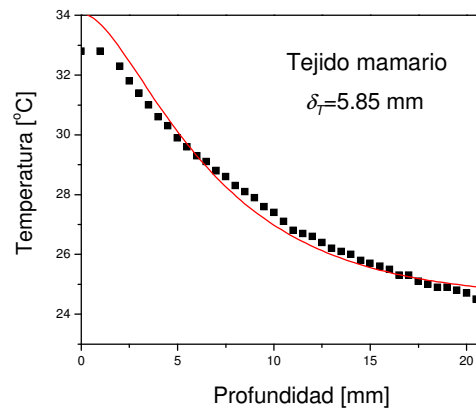


Figura 2. Distribución térmica medida experimentalmente en mama.

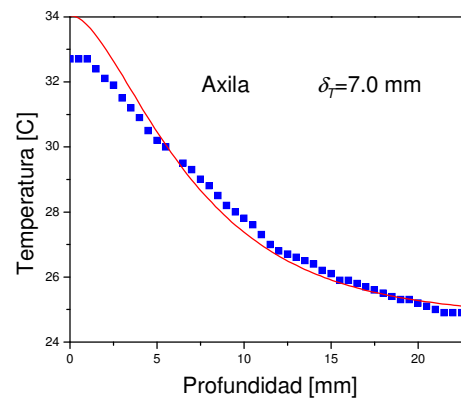


Figura 3. Distribución térmica medida experimentalmente en axila

En los casos donde la superficie del tejido es irradiada

con un haz ancho este modelo puede ser utilizado para evaluar el incremento de temperatura en profundidad para exposiciones suficientemente largas.

De los valores de las profundidades de penetración térmica y óptica para todos los tejidos estudiados podemos concluir que en todos los casos el volumen donde tiene lugar el incremento de la temperatura debido a la absorción de la radiación óptica, es mayor que el volumen del tejido donde la luz es absorbida. O sea, la zona del efecto fototérmico es mayor que la zona del efecto fotoquímico.

La relación de las profundidades de penetración térmica sobre la óptica (δ_T/δ) es máxima para la sangre. Esto sugiere que aunque el coeficiente de absorción para 630nm en sangre es alto, de modo que la profundidad de penetración óptica es pequeña en comparación con el resto de los tejidos, el incremento de temperatura en profundidad es similar al resto de los tejidos estudiados. Podemos inferir que en tejidos porosos, tales como el hígado y el pulmón, la presencia de sangre permite una mayor penetración del calor.

El experimento se realizó utilizando una banda espectral de 70 nm de ancho y centrada en 630nm. Los valores de las profundidades de penetración térmica para los diferentes tejidos fueron determinadas utilizando los valores de la profundidad de penetración óptica para la longitud de onda utilizada. Por tanto, la profundidad de penetración térmica es dependiente de la longitud de onda.

Referencias

1. Q. Peng, A. Juzeniene, J. Chen, L. O Svaasand, T. Warloe, K. Giercksky and J. Moan, "Lasers in medicine", Rep. Prog. Phys. 71, 056701, (2008).
2. A. Ishimaru, "Wave Propagation and Scattering in Random Media", (Academic Press, New York, 1978).
3. S. Chandrasekhar, "Radiative Transfer", (Dover, New York, 1960).
4. W.M. Star, J.P.A. Marijnissen, M.C. van Gemert, "Light dosimetry in optical phantoms and tissues I. Multiple flux and transport theory", Phys. Med. Biol. 33 (4), 437-454, (1988).
5. J.L. Karagiannes, Z. Zhang, B. Grossweiner, L. Grossweiner, "Applications of the 1-D diffusion approximation to the optics of tissues and tissue phantoms", Appl. Optics 28 (12), 2311-2317, (1989).
6. B.W. Pogue, M.S. Patterson, "Frequency domain optical absorption spectroscopy of finite tissue volumes using diffusion theory", Phys. Med. Biol. 39, 1157-1180, (1994).
7. A. Sagi, A. Shitzer, A. Katzir, and S. Akselrod, "Heating of biological tissue by laser irradiation: theoretical model", Opt. Eng. 31(7), 1417, (1992).
8. S.L Jacques and L.Wang, "Monte Carlo modeling of light transport in tissues", in *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*, Welch, A.J. and van Gemert, M.J.C., Eds., (Plenum Press, New York, , chap. 4, 1995).
9. R. Graaff, M.H. Koelnik, F.F.M. de Mul, W.G. Zijlstra, A.C.M. Dassel, and J.G. Aarnoudse, "Condensed Monte Carlo simulations for description of light transport", Appl. Optics 32 (4), 426-434 ,(1993).
10. A. Juzeniene, P. Juzenas, I. Bronshtein, A. Vorobey and J. Moan, "The influence of temperature on photodynamic cell killing in vitro with 5-aminolevulinic acid", Journal of Photochemistry and photobiology B: Biology 84, 161-166, (2006).
11. A.J. Welch and M.J.C. van Gemert, Eds., "Optical-Thermal Response of Laser Irradiated Tissue", (Plenum Press, New York, 1995).
12. M. H. Niemz. "Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications", (Springer-Verlag, Berlin, 1996).
13. G. Müller and A. Roggan, , Eds., "Laser-Induced Interstitial Thermo-therapy", (SPIE Press, Bellingham, WA, 1995).
14. D.R. Vij and K. Mahesh. Eds., "Lasers in Medicine", (Kluwer, Boston, 2002).
15. W. Dai, A. Bejan, X. Tang, L. Zhang and R. Nassar, "Optimal temperature distribution in a three dimensional triple-layered skin structure with embedded vasculature", Journal of Applied Physics 99, 104702, (2006).
16. J. Roeder and B. Birngruber, "Solution of the heat conduction equation", in *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*, Welch, A.J. and van Gemert, M.J.C., Eds., (Plenum Press, New York, chapter 12, 1995).
17. X. Huang, P. K. Jain, M. A. El-Sayed and I. H. El-Sayed, "Plasmonic photothermal therapy using gold nanoparticles", Lasers Med. Sci. 23(3), 217-228, (2008).
18. C. Sumi and H. Yanagimura, "Reconstruction of thermal property distributions of tissue phantoms from temperature measurements- Thermal conductivity, thermal capacity and thermal diffusivity". Phys. Med. Biol. 52, 2845-2863, (2007).
19. S. Stolik, J. A. Delgado, L. Anasagasti y A. M. Pérez, "Determinación de la profundidad de penetración térmica en sangre", Revista Cubana de Física vol.25, No.2ª, 95-98, (2008).
20. H. H. Pennes, "Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the resting Human Forearm", Journal of Applied Physiology 85, 5-34, (1998).
21. V. V. Tuchin, "Light-Tissue Interactions", in Biomedical Photonics Handbook. Editor-in-Chief Tuan Vo-Dinh. (CRC Press LLC, 2003).