

- формирование набора данных для дальнейшего тестирования.

Внешний вид окна программы с примером трека и совмещения различных данных представлен на *рис. 3*.

В результате первичной обработки данных было сформировано более 6000 файлов для 742 пациентов, содержащих суточные треки КГК и сопутствующую информацию. Несмотря на большой объем данных, было принято решение использовать визуальную оценку полноты информации для осуществления первичного отбора.

В итоге было отобрано 463 дневных трека КГК с полным объемом информации. Тем не менее треки с неполными данными могут быть применены в качестве тестовых входных данных для тестирования устойчивости и корректности работы алгоритма прогнозирования КГК в экстремальных условиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение № 14.578.21.0186, уникальный идентификатор проекта – RFMEFI57816X0186).

Список литературы:

1. *Steil G.M., Rebrin K., Darwin C., Hariri F., Saad M.F.* Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. № 12. PP. 3344-3350.
2. *Kovatchev B.P., Breton M.D., Dalla Man C., Cobelli C.* In silico preclinical trials: A proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes // *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2009. Vol. 3. № 1. PP. 44-55.
3. *Kovatchev B.P., Breton M.D., Dalla Man C., Cobelli C.* In silico model and computer simulation environment approximating the human glucose/insulin utilization / *Food and Drug Administration Master File MAF 1521*. 2008.
4. *Parker R.S., Doyle F.J. 3rd, Peppas N.A.* A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients / *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1999. Vol. 46. № 2. PP. 148-157.

5. *Hovorka R., Canonico V., Chassin L.J. et al.* Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes // *Physiological measurement*. 2004. Vol. 25. № 4. P. 905.
6. *Ruedy K.J., Beck R.W., Xing D., Kollman C.* For the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group Diabetes Research in Children Network: Availability of Protocol Data Sets // *Diabetes Sci. Technol.* 2007. Vol. 1 (5). PP. 738-745.
7. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Lack of Accuracy of Continuous Glucose Sensors in Healthy, Nondiabetic Children: Results of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Accuracy Study // *Pediatr.* 2004. Vol. 144 (6). PP. 770-775.

*Павел Алексеевич Руденко,
аспирант, инженер,*

*Николай Александрович Базаев,
канд. техн. наук, доцент,*

*Кирилл Витольдович Пожар,
аспирант, ассистент,*

*Евгения Львовна Литинская,
аспирант, инженер,*

*Виктор Матвеевич Гринвальд,
д-р техн. наук, ведущий научный сотрудник,*

*Андрей Игоревич Чекасин,
канд. техн. наук, инженер,*

*кафедра биомедицинских систем,
Национальный исследовательский*

*университет «МИЭТ»,
г. Москва, г. Зеленоград,*

e-mail: rudenko.p.a@gmail.com

*Е.Л. Чойнзонов, А.И. Рябова, И.А. Милойчикова, Н.Д. Тургунова,
О.В. Грибова, Ж.А. Старцева, В.А. Новиков, Р.В. Васильев,
А.А. Красных, Ю.М. Черепенников, С.Г. Стучебров*

Измерение температурного поля в фантоме головного мозга с имитацией глиобластомы при транскраниальной высокочастотной гипертермии

Аннотация

Представлены результаты определения температурного сдвига в разработанном на базе агарового геля фантоме головного мозга с элементами, имитирующими опухоль (глиобластома) и спинномозговую жидкость, для оценки безопасности проведения реального курса высокочастотной гипертермии на аппарате «Celsius TCS». Определено, что на границе раздела сред нормальной ткани мозга и ликвора не возникают «горячие точки» и температура не превышает физиологических показателей. Показано, что в модели жизнеспособной опухоли (глиобластоме) создается более высокий уровень температуры и достигаются показатели, необходимые для проведения гипертермической радиосенсибилизации.

Введение

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении злокачественных глиом головного мозга, прогноз пациентов с этой патологией остается неблагоприятным, а выживаемость не превышает двух лет [1], [2]. В ряде клинических исследований было показано, что гипертермия (ГТ) является наиболее универсальным радио- и химиосенсибилизатором, позволяющим увеличить эффективность комбинированного лечения без выраженных побочных эффектов [3]-[6].

Современные системы для высокочастотной ГТ используют электромагнитное поле с частотой 13,56 МГц и основаны

на принципе емкостного сопряжения, когда тело пациента выполняет функцию диэлектрика между пластинами конденсатора, роль которых играют электроды [7].

Особенностью применения ГТ для радиосенсибилизации в послеоперационном периоде является наличие в головном мозге как остаточной жизнеспособной опухоли, так и послеоперационной полости, заполненной кистозной жидкостью. В результате на границах раздела тканей формируется вторичное электрическое поле, создаваемое накоплением заряда, и возникают «горячие точки», что приводит к сложному пространственному распределению температуры в головном мозге [8], [9]. Превышение допустимой температуры в головном мозге

может вызвать появление или усугубление неврологического дефицита и ухудшить результаты лечения.

Целью описываемого исследования было проведение термометрических измерений в разработанном на базе агарового геля фантоме головного мозга с элементами, имитирующими опухоль и спинномозговую жидкость, для оценки безопасности проведения реального курса локальной гипертермии на аппарате «Celsius TCS» и контроля «горячих точек».

Современные подходы к проведению термометрии емкостных систем для глубокой гипертермии

Для проведения корректных термометрических измерений Европейское общество гипертермической онкологии рекомендует размещать по меньшей мере один датчик внутри или вблизи опухоли [10]. Однако при проведении ГТ головного мозга это неприменимо вследствие высокого риска осложнений. Для истинной оценки глубокого пространственного распределения температуры наилучший потенциал для клинического применения имеет метод магнитно-резонансной термометрии [3], [11]. Использование данного метода в режиме реального времени требует применения специализированных гибридных систем для ГТ (например BSD-2000 [11]) или дорогостоящих усовершенствований гипертермического оборудования, которые невозможны при использовании систем емкостной высокочастотной ГТ. Исследование возможностей емкостных систем для глубокой ГТ с применением однородных фантомов показало линейное повышение температуры в фантоме, которое уменьшалось с увеличением расстояния от активного электрода [12], [13].

Формирование неоднородного электромагнитного поля в головном мозге при высокочастотной ГТ предполагает необходимость использования фантома с «объемным процессом», включающим в себя фантом жизнеспособной опухоли и пост-резекционной полости. Хотя подобные фантомы являются статичными и в них отсутствуют механизмы регулирования температуры живого мозга, полученные результаты измерений дают представление о наибольшей температуре тканей, которая возможна у пациентов с нарушенным кровотоком или скомпрометированной теплорегуляцией [14]. Подобный фантом был разработан и протестирован на базе НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук и Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Гетерогенный биоэквивалентный фантом головы

В рамках исследования был создан гетерогенный фантом головы, моделирующий реальные электрические свойства нормальных тканей головного мозга, опухоли и ликвора. Для этих целей на основе агарового геля был получен тканеэквивалентный материал мозговой ткани и глиобластомы [8], на основе солевого раствора был получен эквивалент спинномозговой жидкости [9], методом послойного наплавления была изготовлена черепная коробка из ударопрочного полистирола [15]. Данные элементы были размещены в имитаторе черепной коробки, который после этого герметично закрывался. На рис. 1а, б представлены внешний вид фантома и аксиальная

проекция на уровне середины фантома, полученная методом магнитно-резонансной томографии.

Для каждого элемента фантома было измерено удельное сопротивление с помощью анализатора импеданса AD5933 [16], [17], которое составляло $(1,75 \pm 0,08)$ Ом·м для мозговой ткани, $(4,2 \pm 0,2)$ Ом·м для глиобластомы (жизнеспособной опухоли) и $(54 \pm 0,5)$ Ом·м для спинномозговой жидкости, что соответствует реальным значениям этих структур *in vivo* [8], [9].

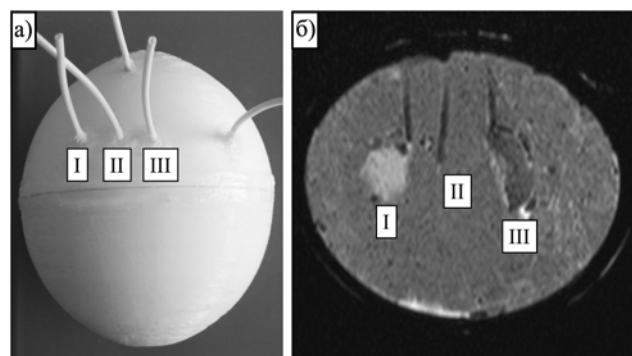


Рис. 1. Внешний вид фантома (а); МРТ-изображение центрального среза фантома (б):

I – спинномозговая жидкость; II – мозговая ткань; III – опухоль

Термометрические измерения гетерогенного биоэквивалентного фантома головы для реального курса ГТ

После изготовления разработанный фантом был использован для проведения тестовых измерений нагрева различных тканей при проведении реального курса ГТ. Для проведения термометрических измерений фантом помещали между электродами (диаметр 250 мм) устройства для локальной гипертермии «Celsius TCS» [7]. Согласно рекомендациям производителя по проведению ГТ для лечения новообразований головного мозга, во время каждого сеанса ГТ применялся пошаговый нагрев посредством гибкого повышения мощности в течение 7 сеансов, при последующих сеансах мощность не повышалась. Температурные данные фиксировались для каждой отдельной ступени сеанса ГТ, датчики размещались таким образом, чтобы оценить нагрев в каждой области фантома (рис. 1). Для предотвращения термических ожогов кожных покровов поверхность электродов во время сеанса охлаждалась циркуляцией деионизированной воды, в эксперименте температура охлаждения составляла 16 °С для каждого сеанса.

Для иллюстрации полученных данных ниже приведены результаты термометрических измерений 3-го, 5-го и 7-го сеансов реального курса ГТ [7] для новообразований головного мозга. Данные сеансы были выбраны как наиболее информативные, включающие в себя гибкое повышение мощности. В табл. 1 приведены протоколы проведения данных сеансов ГТ (t – длительность нагрева; P – мощность) и измеренное приращение температуры в каждой области фантома: Δ_T – для спинномозговой жидкости, °С; Δ_{II} – для тканей мозга, °С; Δ_{III} – для

Таблица 1

Результаты термометрических измерений гетерогенного биоэквивалентного фантома головы для трех сеансов реального курса ГТ

| Сеанс № 3 | | | | | Сеанс № 5 | | | | | Сеанс № 7 | | | | |
|-----------|----------|-----------------|--------------------|---------------------|-----------|----------|-----------------|--------------------|---------------------|-----------|----------|-----------------|--------------------|---------------------|
| t , мин | P , Вт | Δ_I , °С | Δ_{II} , °С | Δ_{III} , °С | t , мин | P , Вт | Δ_I , °С | Δ_{II} , °С | Δ_{III} , °С | t , мин | P , Вт | Δ_I , °С | Δ_{II} , °С | Δ_{III} , °С |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 30 | 0,6 | 0,5 | 0,5 | 10 | 55 | 0,9 | 0,7 | 0,6 | 10 | 60 | 1,5 | 1,5 | 2,6 |
| 20 | 40 | 0,9 | 0,8 | 1 | 20 | 55 | 1,9 | 1,8 | 2,3 | 20 | 60 | 3,3 | 3,5 | 4,1 |
| 30 | 50 | 1,5 | 1,4 | 1,7 | 30 | 70 | 3,3 | 3,6 | 4,1 | 30 | 80 | 4,9 | 4,7 | 5,1 |
| 35 | 60 | 1,8 | 1,8 | 2,3 | 40 | 80 | 4,5 | 5,2 | 6,1 | 40 | 100 | 6,5 | 6,1 | 6,8 |
| 40 | 70 | 2,3 | 2,2 | 2,6 | 50 | 90 | 7,3 | 7 | 7,7 | 50 | 120 | 6,8 | 7,6 | 9,3 |
| – | – | – | – | – | 55 | 100 | 7,6 | 7,4 | 8,3 | 60 | 140 | 8 | 8 | 10 |

опухоли, °С. На рис. 2, 3 табличные данные представлены в графическом виде. Погрешность измерений составляла 5 %.

Результаты измерения показывают, что достигаемая температура в областях фантома, соответствующих спинномозговой жидкости и нормальным тканям мозга, отличается незначительно и колеблется от 0 до 0,4 °С, что говорит об отсутствии возникновения «горячих точек» на границе раздела сред.

Из рис. 2 видно, что область, соответствующая фантому глиобластомы (жизнеспособной опухоли), нагрелась на 0,4 °С больше, чем нормальные ткани, в течение 3-го сеанса и на 0,9 °С в течение 5-го сеанса.

Протокол проведения 7-го сеанса ГТ составлен таким образом, чтобы достичь максимально возможной и необходимой для терапевтических целей разности температур в очаге при условии нормальной переносимости теплового воздействия пациентом. Из рис. 3 видно, что максимальное приращение температуры для областей спинномозговой жидкости и нормальных тканей мозга одинаково и равно 8 °С. Приращение температуры за 7-й сеанс ГТ в области фантома глиобластомы составило 10 °С.

Разработанный биоэквивалентный фантом является статичным, и в нем отсутствуют механизмы регулирования температуры живого мозга. Известно, что в живых тканях, нагреваемых более нескольких минут, вблизи кровеносных сосудов диаметром более 0,2 мм происходят конвекционные потери [18]. Эти кровеносные сосуды действуют как теплоотвод, и можно ожидать падения достигнутой температуры до 50 % [19]. Поэтому на основе полученных данных (табл. 1) нельзя говорить о том, что при проведении сеанса по 7-му протоколу для живого пациента достигается максимальная температура 47 °С.

Принимая во внимание данные работы [19] и полученные результаты измерений, предельный нагрев, достигаемый во время сеанса ГТ головного мозга, для опухоли составляет 41...42 °С, а для нормальных тканей мозга 39...40 °С, что соответствует необходимой температуре для терапевтического воздействия на опухоль [19], [20] и не превышает допустимого уровня для головного мозга.

Заключение

В настоящее время нет опубликованных исследований распределения температуры в головном мозге во время высокочастотной ГТ с емкостным сопряжением после удаления злокачественных глиом головного мозга. Гипертермия проводится по протоколам, рекомендованным производителем, опираясь на клинические симптомы и результаты. Особенности проведения электромагнитной ГТ предъявляют высокие требования к безопасности с целью предупреждения возникновения «горячих точек» в нормальном веществе головного мозга. Данное исследование, моделирующее ситуацию адьювантного (послеоперационного) проведения ГТ, показало на основе использования созданного реалистичного фантома, что в нормальном веществе головного мозга и спинномозговой жидкости температура не превышает физиологических показателей. При этом в модели жизнеспособной опухоли (глиобластоме) создается более высокий уровень нагрева и достигаются показатели, необходимые для проведения гипертермической радиосенсибилизации.

Авторы выражают благодарность программе развития конкурентоспособности Томского политехнического университета за поддержку данной работы.

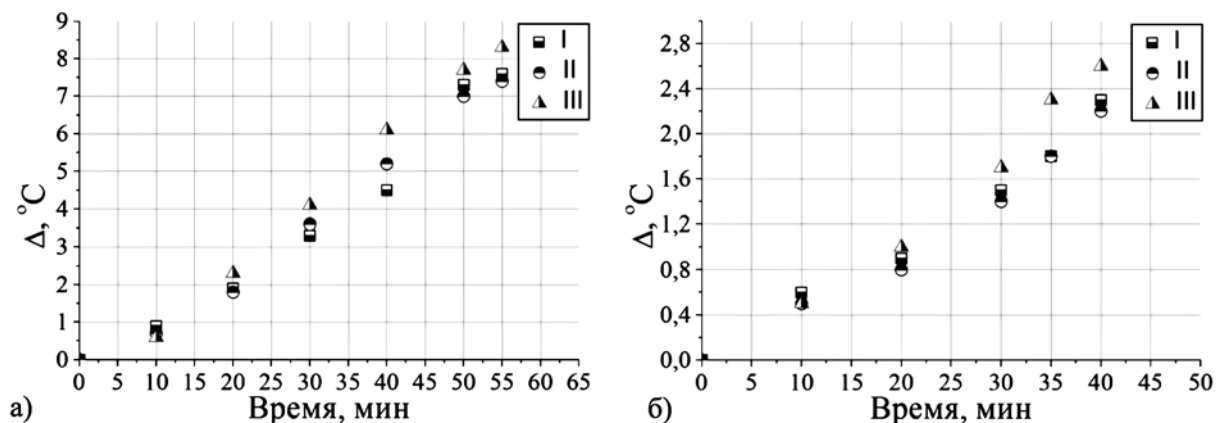


Рис. 2. Приращение температуры в биоэквивалентном фантоме для: а) 3-го сеанса; б) 5-го сеанса (б) реального курса ГТ (I – спинномозговая жидкость; II – мозговая ткань; III – опухоль)

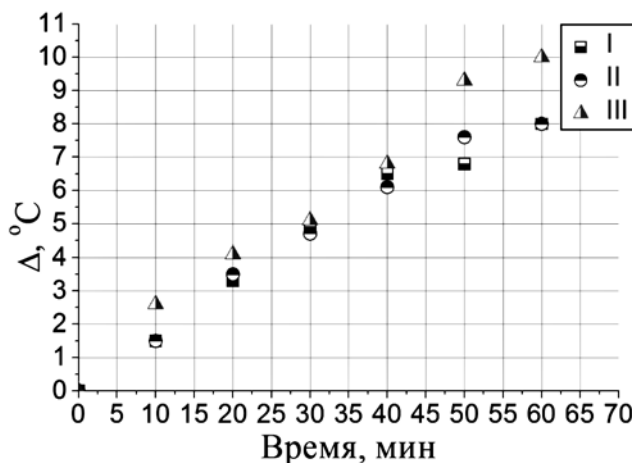


Рис. 3. Приращение температуры в биоэквивалентном фантоме для 7-го сеанса реального курса ГТ: I – спинномозговая жидкость; II – мозговая ткань; III – опухоль

Список литературы:

1. Кобяков Г.Л., Смолин А.В., Бекашев А.Х., Абсалямова О.В., Кобякова Е.А., Поддубский А.А., Иноземцева М.В. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? // Опухоли головы и шеи. 2014. № 3. С. 12-20.
2. Bush N.A.O., Chang S.M., Berger M.S. Current and future strategies for treatment of glioma // Neurosurgical review. 2017. Vol. 40 (1). PP. 1-14.
3. Behrouzkiya Z., Joveini Z., Keshavarzi B., Eyvazzadeh N., Aghdam R.Z. Hyperthermia: How can it be used? // Oman Medical Journal. 2016. Vol. 31 (2). PP. 89-97.
4. Ryabova A.I., Novikov V.A., Choinzonov E.L., Gribova O.V., Startseva Z.A., Bober E.E., Frolova I.G., Baranova A.V. Concurrent thermochemoradiotherapy for brain high-grade glioma // AIP Conference Proceedings. 2016. Vol. 1760 (1). P. 020058.
5. Lv F., Yu Y., Zhang B., Liang D., Li Z.M., You W. Inhibitory effects of mild hyperthermia plus docetaxel therapy on ER(+/-) breast cancer cells and action mechanisms // Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]. 2013. Vol. 33 (6). PP. 870-876.
6. Рябова А.И., Новиков В.А., Грибова О.В., Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Бобер Е.Е. Адьювантная химиолучевая терапия на фоне локальной гипертермии в комбинированном лечении первичных глиобластом: предварительные результаты // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16 (1). С. 32-38.
7. Celsius TCS Hyperthermia System. Specification. PP. 1-9 [электронный ресурс] / http://www.celsius42.de/PDFs/Celsius42_Brosch_EN.pdf (дата обращения: 24.08.2017 г.).
8. Miranda P.C., Mekonnen A., Salvador R., Bassar P.J. Predicting the Electric Field Distribution in the Brain for the Treatment of Glioblastoma // Physics in medicine and biology. 2014. Vol. 59 (15). PP. 4137-4147.
9. Wenger C., Salvador R., Bassar P.J., Miranda P.C. The electric field distribution in the brain during TTFields therapy and its dependence on tissue dielectric properties and anatomy: A computational study // Physics in medicine and biology. 2015. Vol. 60 (18). PP. 7339-7357.
10. Bruggmoser G., Bauchowitz S., Canters R., Crezee H., Ehmann M., Gellermann J. et al. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia // Strahlentherapie und Onkologie. 2012. Vol. 188 (2). PP. 198-211.
11. Bour P., Marquet F., Ozenne V., Toupin S., Dumont E., Aubry J.F., Lepetit-Coiffe M., Quesson B. Real-time monitoring of tissue displacement and temperature changes during MR-guided high intensity focused ultrasound // Magnetic resonance in medicine. 16 Jan. 2017.
12. Nagy G., Meggyeshazi N., Szasz O. Deep Temperature Measurements in Oncothermia // Conference Papers in Science (Hindawi Publishing Corporation). 2013. Vol. 2013. PP. 1-6.
13. Sahinbas H., Rosch M., Demiray M. Temperature measurements in a capacitive system of deep loco-regional hyperthermia // Electromagnetic Biology and Medicine. 2017. Vol. 36. PP. 1-11.
14. Graedel N.N., Polimeni J.R., Guerin B., Gagoski B., Wald L.L. An anatomically realistic temperature phantom for radiofrequency heating measurements // Magnetic resonance in medicine. 2015. Vol. 73 (1). PP. 442-450.
15. Полистирол (HIPS). Технические характеристики [электронный ресурс] / <http://3dtoday.ru/wiki/polystyrol/> (дата обращения: 24.08.2017 г.).
16. Precision impedance converter system – AD5933. Data Sheet. PP. 1-48 [электронный ресурс] / <http://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/AD5933.pdf> (дата обращения: 24.08.2017 г.).
17. Turgunova N.A., Aleinik A.A., Hlubik J. Development of the device for study of the skin characteristics // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2015. Vol. 93 (1). P. 012069.
18. Paulides M.M., Stauffer P.R., Neufeld E., Maccarini P.F., Kyriakou A., Canters R.A., Diederich C.J., Bakker J.F., Van Rhoon G.C. Simulation techniques in hyperthermia treatment planning // International Journal of Hyperthermia. 2013. Vol. 29 (4). PP. 346-357.
19. Ruano M.G., Duarte H.S. Time-spatial ultrasound induced temperature evaluation on perfused phantoms // The International Conference on Health Informatics. – Springer International Publishing, 2014. PP. 88-91.
20. Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R., Samulski T.V., Vijaskovic Z., Yu D., Sanders L.L., Dewhurst M.W. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors // Journal of Clinical Oncology. 2005. Vol. 23 (13). PP. 3079-3085.

Евгений Лхамцыренович Чойнзонов,
д-р мед. наук, профессор, директор,
Томский НИМЦ,
зав. кафедрой онкологии,
ФГБУ ВПО «Сибирский государственный
медицинский университет»,
академик РАН,
Анастасия Игоревна Рябова,
мл. научный сотрудник,
отделение опухолей головы и шеи,
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
Ирина Алексеевна Милойчикова,
инженер, отделение радиологии,
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
ассистент, кафедра прикладной физики,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»,
Наталья Джурабоевна Тургунова,
инженер, отделение радиологии,
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
инженер, кафедра прикладной физики,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»,
Ольга Вячеславовна Грибова,
канд. мед. наук, ст. научный сотрудник,
отделение радиологии,
Жанна Александровна Старцева,
профессор РАН, д-р мед. наук,
зав. отделением радиологии,
Валерий Александрович Новиков,
д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник,
отделение опухолей головы и шеи,
Руслан Валерьевич Васильев,
аспирант, отделение опухолей головы и шеи,
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
Ангелина Александровна Красных,
аспирант, кафедра прикладной физики,
Юрий Михайлович Черепенников,
канд. техн. наук, инженер,
кафедра прикладной физики,
Сергей Геннадьевич Стучебров,
канд. физ.-мат. наук, ст. научный сотрудник,
кафедра прикладной физики,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»,
г. Томск,
e-mail: miloichikova@gmail.com