

Академик НАН Украины А. В. Кириленко,
академик НАН Украины В. Ф. Чехун, И. П. Кондратенко,
А. Д. Подольцев, И. Н. Кучерявая, В. В. Бондар

Компьютерное моделирование и исследование электромагнитных и тепловых процессов при магнитно-жидкостной гипертермии опухолевых клеток

Методом комп'ютерного моделювання на прикладі фізичної моделі миші досліджено електромагнітні та теплові процеси при магнітно-рідинній гіпертермії пухлинних утворень. Враховано розподіл магнітного поля, створюваного індуктором, просторовий розподіл магнітних нанорозмірних часток у зоні пухлини, електромагнітні втрати в магнітній рідині з наночастками, джерела тепла, пов'язані з метаболізмом і кровопостачанням пухлинних тканин. За результатами розрахунків виявлено зв'язок між температурою на поверхні миші та в зоні пухлини. Отримано розподіл магнітних часток, що приводить до більш рівномірного нагріву зони пухлини.

В последнее десятилетие интенсивное развитие нанотехнологий с применением наноразмерных магнитных частиц биомедицинского назначения открыло новые возможности диагностики и лечения ряда заболеваний (см., напр., [1]). Одним из перспективных методов в терапии онкологических болезней является метод магнитно-жидкостной гипертермии. Основан такой метод на эффекте магнитоуправляемого селективного накопления магнитной жидкости в области опухолевого образования и последующего ее нагрева во внешнем высокочастотном магнитном поле [2–4]. В своей основе композиционная структура вводимой в опухоль жидкости содержит магнитные наночастицы.

Реализация метода магнитно-жидкостной гипертермии включает такие этапы: 1) доставка магнитной жидкости в зону опухоли; 2) удержание частиц нанокompозита в этой зоне с помощью внешнего магнитного поля; 3) контролируемый высокочастотный нагрев магнитных наночастиц до температуры 42–45 °С; 4) поддержание температуры на заданном уровне в течение строго определенного промежутка времени. Известно [3, 4], что при нагреве до такой температуры рост раковых клеток останавливается и опухолевая ткань начинает разрушаться. Современный уровень клинического использования метода магнитно-жидкостной гипертермии описан в работах [3, 4].

В качестве магнитных частиц, составляющих основу магнитной жидкости для биологического применения, используются, как правило, частицы сферической формы с диаметром в среднем 6–12 нм. Выбираются частицы, характеризующиеся хорошей биологической совместимостью, низкой токсичностью, высоким удельным поглощением энергии электромагнитного поля и намагниченностью насыщения [5].

При выборе параметров переменного магнитного поля руководствуются условием его безопасного физиологического воздействия на живые организмы. Такому условию удовлетворяет магнитное поле в диапазоне частот $f = 0,05 \div 1,2$ МГц с амплитудой $H_{\max} = 5 \div 15$ кА/м [6].

В зависимости от кристаллической структуры и размеров используемых магнитных частиц, механизмы их нагрева различны и основываются на следующих процессах [7]:

- 1) диссипация магнитной энергии вследствие физического вращения магнитных частиц в жидкой среде под действием момента магнитных сил (броуновской релаксации);
- 2) диссипация магнитной энергии вследствие вращения магнитных моментов доменов в объеме каждой частицы под действием переменного магнитного поля (релаксации Нееля);
- 3) индукционный нагрев частиц вследствие протекания вихревых токов в их объеме (практическое значение этот механизм нагрева имеет только для частиц достаточно больших размеров и изготовленных из электропроводящих материалов, например серебра, золота и т. п.).

Детально механизмы нагрева наночастиц в магнитной жидкости описаны, например, в работах [6–8].

При реализации на практике метода магнитно-жидкостной гипертермии возникают следующие технические задачи, от успешного решения которых зависит возможность скорейшего практического внедрения метода:

определение магнитных свойств наночастиц и особенностей силового воздействия на них внешнего постоянного и переменного магнитных полей;

возможность управления движением магнитных наночастиц в биологических тканях, а также в потоке крови с помощью внешнего магнитного поля, создаваемого специально разработанными магнитными системами;

изучение электромагнитных и тепловых процессов в биологических тканях при наличии магнитной жидкости, выделяющей тепловую энергию;

обеспечение максимальной концентрации наночастиц в зоне опухоли и, соответственно, оптимального ее нагрева до заданной температуры;

измерение и контроль температуры в зоне опухоли, поддержание терапевтического температурного диапазона (42–45 °С) на протяжении всего сеанса лечения.

Решение перечисленных задач требует применения как экспериментальных методов исследования, так и компьютерного моделирования. Нами методом компьютерного моделирования проведено исследование электромагнитных и тепловых процессов в биологических тканях, протекающих при реализации метода магнитно-жидкостной гипертермии, на примере физической модели мыши. Для получения достоверных результатов в работе учитывались такие факторы, как реальная конфигурация распределения в теле мыши магнитного поля, создаваемого индуктором, неравномерное распределение концентрации в зоне опухоли наночастиц, выполненных из магнетита, сложная алгоритмическая зависимость мощности, выделяющейся в тканях при наложении высокочастотного магнитного поля, а также тепломассоперенос в живых тканях с учетом теплопередачи потоком крови.

Решение поставленной задачи включало выполнение следующих этапов: 1) расчет магнитного поля индуктора; 2) расчет величины электромагнитных потерь, выделяемых в магнитной жидкости с наночастицами; 3) задание пространственного распределения магнитных наночастиц в зоне опухоли; 4) расчет тепловых процессов в объеме мыши.

Математическая модель. Моделируются основные физические процессы, протекающие в экспериментальной установке, когда в зону опухоли мыши вводится магнитная жидкость-наноккомпозит, содержащая наноразмерные частицы Fe_3O_4 , и затем осуществляется воздействие высокочастотным магнитным полем, создаваемым цилиндрическим индуктором. Физическая модель такой установки показана на рис. 1, а.

Магнитное поле индуктора. Для расчета магнитного поля индуктора с переменным электрическим током (частота 100 кГц) может рассматриваться полевая задача, которая в общей трехмерной постановке имеет вид [9]

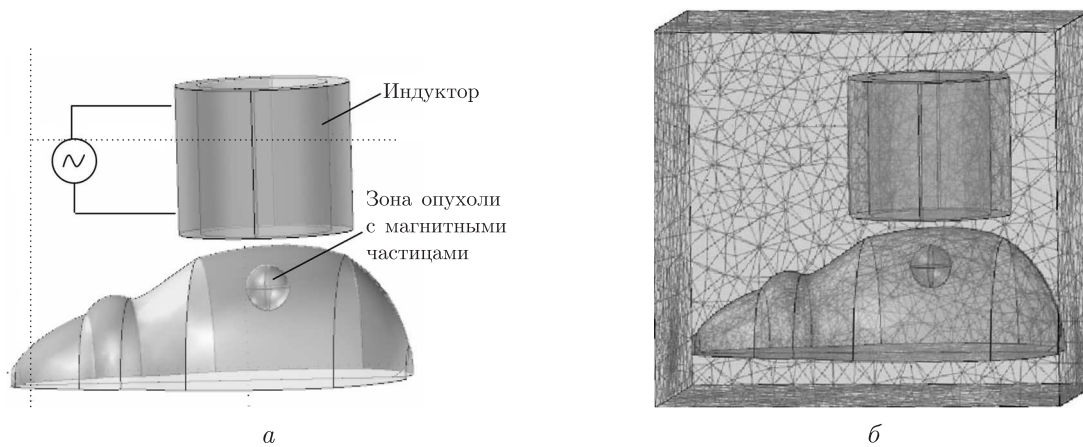


Рис. 1. Физическая модель мышцы с индуктором для моделирования электромагнитных и тепловых процессов при магнитно-жидкостной гипертермии (а) и трехмерная расчетная область с нанесенной конечно-элементной сеткой (б)

$$\Delta \mathbf{A} = -\mu_0 \mathbf{J}_0,$$

где \mathbf{A} — векторный магнитный потенциал, \mathbf{J}_0 — плотность тока в индукторе.

В качестве граничных условий задавалось нулевое значение потенциала \mathbf{A} на границе расчетной области, показанной на рис. 1, б.

Решение поставленной задачи выполнялось численным методом конечных элементов с помощью пакета программ Comsol.

Потери в магнитных наночастицах. Рассмотрим композиционную магнитную среду, содержащую немагнитную жидкую фазу с магнитными наночастицами и помещенную во внешнее переменное магнитное поле $\mathbf{H}_0 e^{j\omega t}$. Концентрация частиц предполагается малой, так что поведение каждой частицы может рассматриваться в приближении уединенной частицы. Величина потерь, выделяемых в единице объема такой магнитной среды, вычисляется на основании следующего выражения [7]:

$$P = \mu_0 \pi \chi'' f H_0^2. \quad (1)$$

Здесь $f = \omega/2\pi$ — частота изменения внешнего магнитного поля, χ'' — мнимая составляющая магнитной восприимчивости среды.

Определим далее значение χ'' в зависимости от параметров магнитной среды.

Предполагаем, что динамический процесс изменения во времени намагниченности магнитной жидкости $\mathbf{M}(t)$ может быть описан уравнением релаксации Шлиомиса [10], которое для случая неподвижной жидкой среды имеет вид

$$\frac{\partial \mathbf{M}(t)}{\partial t} = \frac{1}{\tau} (\mathbf{M}_0 - \mathbf{M}(t)),$$

где τ — постоянная времени релаксации, а \mathbf{M}_0 — равновесное значение намагниченности среды. Отсюда получим следующее выражение для χ'' :

$$\chi'' = \frac{\omega \tau}{1 + (\omega \tau)^2} \chi_0. \quad (2)$$

После подстановки (2) в (1) выражение для потерь запишется в виде

$$P = \pi\mu_0\chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2}. \quad (3)$$

Из последней формулы видно, что потери энергии в среде определяются значением постоянной времени релаксации τ , а также зависят от частоты ω и магнитной восприимчивости χ_0 .

Расчет значения величины τ проводился с помощью выражений, приведенных в [7], с учетом протекания релаксационных процессов Броуна и Нееля.

Магнитная восприимчивость среды χ_0 вычислялась в зависимости от напряженности внешнего магнитного поля с использованием элементов классической теории Ланжевена [11] согласно формуле

$$\chi_0(H_0) = \chi_i \frac{3}{\xi} \left(\operatorname{cth} \xi - \frac{1}{\xi} \right), \quad (4)$$

где $L(\xi) = \operatorname{cth} \xi - 1/\xi$ — функция Ланжевена [11], безразмерный параметр $\xi = \mu_0 M_d H V_P / k_B T$; M_d — доменная намагниченность магнитной частицы; ϕ — объемная концентрация магнитных частиц в тканях; $M_s = \phi M_d$ — намагниченность насыщения среды.

Подстановка выражения $\chi_0(H_0)$ согласно (4) в (3) позволила учесть эффект насыщения при расчете потерь. Выражение для потерь (3) с учетом (4) использовалось далее при расчете потерь в зоне опухоли.

Пространственное распределение магнитных наночастиц в опухоли. Для нагрева опухоли необходимо обеспечить локализацию магнитных наночастиц в этой зоне и достичь требуемого значения их концентрации. Нами предполагалось, что опухоль имеет форму сферы с радиусом $R_{\text{оп}}$ и центром в точке (x_0, y_0, z_0) , а распределение объемной концентрации магнитных наночастиц в зоне опухоли описывается пространственной функцией нормального распределения

$$\phi(x, y, z) = \phi_{\max} \exp\left(-\frac{(x-x'_0)^2 + (y-y'_0)^2 + (z-z'_0)^2}{r_0^2}\right), \quad (5)$$

где r_0 — характерный размер функции распределения частиц, ϕ_{\max} — максимальное значение объемной концентрации. Координаты точки максимума концентрации частиц (x'_0, y'_0, z'_0) в общем случае могут не совпадать с центром опухоли (x_0, y_0, z_0) .

Моделирование тепловых процессов. Для расчета нестационарного теплового процесса в объеме мышцы применительно к задаче магнитно-жидкостной гипертермии использовалось уравнение тепломассопереноса в живых тканях [12]:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \lambda \nabla T + c_b \rho_b \omega_b (T_a - T) + Q_{\text{met}} + P, \quad (6)$$

где T — локальная температура биологической ткани, изменяющаяся во времени t ; ρ , C , λ — соответственно плотность, удельная теплоемкость и теплопроводность ткани, зависящие в общем случае от координаты; c_b , ρ_b — теплоемкость и плотность крови; ω_b — скорость кровотока; T_a — температура артериальной крови; Q_{met} — источник тепла, вызванный процессами метаболизма; P — мощность, выделяемая в единице объема ткани за счет механизма поглощения электромагнитной энергии, величина P рассчитывалась на основании выражения (3) с учетом (4).

Уравнение (6) учитывает передачу тепла в биологической среде за счет теплопроводности и теплообмена, вызванного кровоснабжением тканей, а также включает источники тепла, связанные с метаболизмом и поглощением магнитными наночастицами электромагнитной энергии. В качестве граничных условий принималось условие теплоотдачи в окружающую среду вида

$$-\lambda \frac{\partial T}{\partial n} = \alpha(T - T_{\text{окр}}), \quad (7)$$

где $T_{\text{окр}}$ — температура окружающей среды; \mathbf{n} — единичный вектор внешней нормали к границе; α — коэффициент теплоотдачи.

В качестве начального условия принималась нормальная температура тела мыши $T|_{t=0} = T_0 = 37^\circ\text{C}$.

Описанная тепловая задача (6), (7) решалась численно методом конечных элементов с помощью пакета Comsol. Конечно-элементная сетка, использованная для расчетов, показана на рис. 1, б.

Результаты компьютерных расчетов. Исходные параметры для компьютерных расчетов выбирались согласно [13–15] и соответствовали следующим значениям:

Индуктор

Диаметр внутренний/внешний, мм	30 / 40
Высота, мм	32
Расстояние до поверхности мыши, мм	3
Число витков	5
Действующее значение тока (I), А	350
Частота тока (f), кГц	100

Магнитные наночастицы (магнетит)

Радиус частицы (R), нм	6
Плотность (ρ), кг/м ³	5180
Удельная теплоемкость (C), Дж/(кг · К)	670
Максимальное значение концентрации (ϕ_{max})	0,017; 0,03; 0,06

Теплофизические характеристики

Начальная температура (T_0), °С	37
Температура окружающей среды ($T_{\text{окр}}$), °С	25
Коэффициент теплоотдачи (α), Вт/(м ² · К)	3,5
Температура артериальной крови (T_a), °С	37
Мощность тепловыделения за счет метаболизма (Q_{met}), Вт/м ³	540
<i>Зона опухоли</i>	
Радиус сферы, моделирующей зону опухоли ($R_{\text{оп}}$), м	0,005
Расстояние от поверхности мыши до центра сферы, м	0,009
Плотность (ρ), кг/м ³	1100
Теплопроводность (λ), Вт/(м · К)	0,55
Удельная теплоемкость (C), Дж/(кг · К)	4200
Произведение $c_p \rho \omega_b$, Вт/(м ³ · К)	112
<i>Вне зоны опухоли</i>	
Плотность тканей (ρ), кг/м ³	1000
Теплопроводность тканей (λ), Вт/(м · К)	0,502
Удельная теплоемкость (C), Дж/(кг · К)	4200
Произведение $c_p \rho \omega_b$, Вт/(м ³ · К)	4200

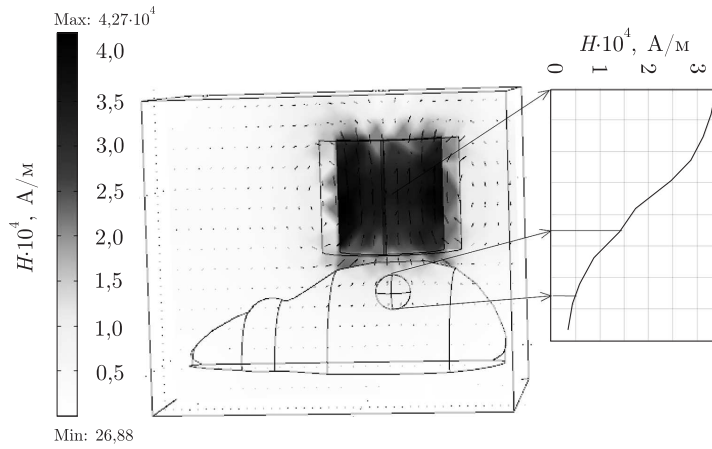


Рис. 2. Распределение напряженности магнитного поля расчетной области в оттенках цвета и в виде стрелок, $H_{\max} = 4,27 \cdot 10^4$ А/м. На вставке показано изменение напряженности поля H вдоль вертикальной линии, проходящей через центр опухоли

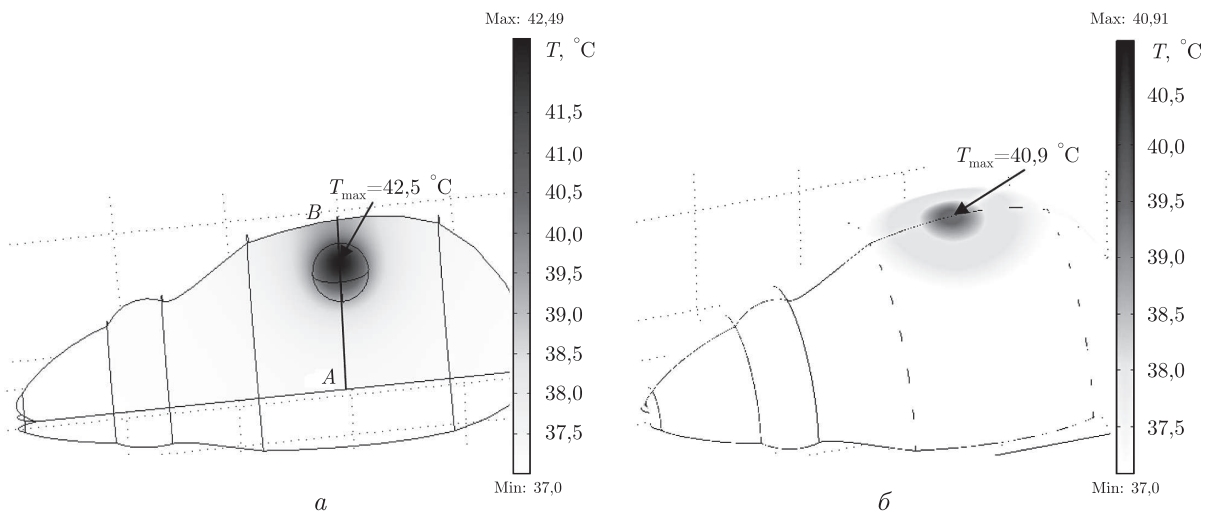


Рис. 3. Распределение температуры в момент времени $t = 1200$ с в центральной плоскости (а) и на поверхности мышцы (б). $\phi_{\max} = 0,03$, $r_0 = 5$ мм

Расчетное распределение магнитного поля цилиндрического индуктора в зоне опухоли показано на рис. 2. Видно, что при выбранном расположении индуктора над мышью, напряженность поля на верхней границе опухоли равна 15 кА/м, тогда как на нижней границе — 5 кА/м.

Распределение температуры в центральной плоскости и на поверхности мышцы в установившемся режиме проиллюстрировано на рис. 3. Здесь рассмотрен случай, когда максимальная концентрация частиц находится в центре опухоли и параметры функции распределения (5) составляют: $\phi_{\max} = 0,03$, $r_0 = 5$ мм. Как видно, точка с максимальной температурой ($T_{\max} = 42,5$ °С) находится выше центра опухоли, что обусловлено неравномерным распределением магнитного поля по высоте и, как следствие, неравномерным распределением электромагнитных потерь, выделяемых в магнитных частицах. Температура поверхности мышцы в установившемся режиме достигает значения 40,9 °С (см. рис. 3, б).

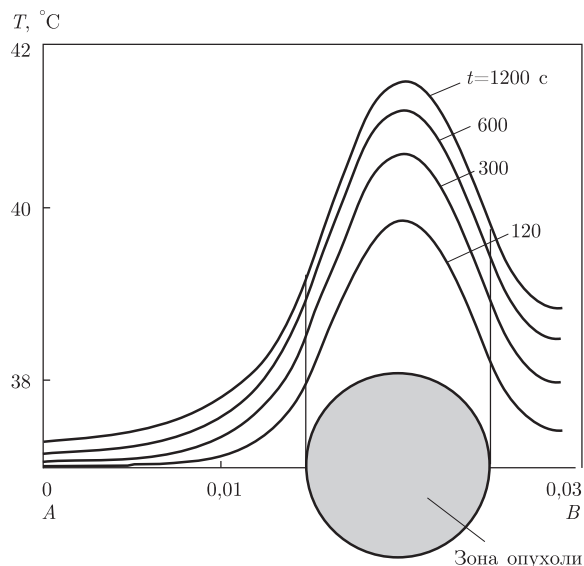


Рис. 4. Пространственное изменение температуры (вдоль линии AB , см. рис. 3, a) в различные моменты времени t при смещении точки с максимальной концентрацией частиц вниз на 2 мм

На практике стремятся получить равномерный нагрев зоны опухолевого образования. Одним из возможных механизмов управления степенью неравномерности температуры является изменение распределения пространственной концентрации частиц в опухоли.

На рис. 4 показано изменение температуры при смещении кривой распределения концентрации частиц в тело мышцы на 2 мм, что обеспечивает более равномерное распределение температуры в зоне опухоли. При этом концентрация частиц, задаваемая формулой (5), характеризуется параметрами $\phi_{\max} = 0,03$, $r_0 = 0,005$. Максимальная температура ($T_{\max} = 41,47$ °C) достигается при $t = 1200$ с.

Таким образом, предложена математическая модель для исследования электромагнитных и тепловых процессов в биологических тканях применительно к задачам, возникающим при реализации на практике метода магнитно-жидкостной гипертермии. Изучены процессы нагрева зоны опухоли в теле мышцы при наличии в ней жидкости с магнитными частицами под воздействием высокочастотного магнитного поля, создаваемого цилиндрическим индуктором.

Проведен сравнительный анализ изменения во времени температуры в зоне опухоли и на поверхности мышцы. В исследуемом случае температура на поверхности на 1–2 °C ниже температуры в зоне опухоли. Полученная информация может служить основой для создания аппаратно-программного комплекса, позволяющего средствами компьютерного моделирования определять распределение температуры в зоне опухоли по измеренным значениям температуры на поверхности мышцы.

Исследован вопрос неравномерности нагрева зоны опухоли при различном характере распределения объемной концентрации частиц в этой зоне. Показано, что при заданном расположении индуктора для повышения равномерности нагрева опухоли необходимо обеспечить смещение точки с максимальной концентрацией частиц вглубь опухоли.

1. Горбик П. П., Чехун В. Ф., Шпак А. П. Физико-химические и медико-биологические аспекты создания полифункциональных нанокомпозитов и нанороботов // Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології: Матеріали конф., Київ, 21–23 лист. 2007 р. – Київ, 2007. – С. 422.

2. Jordan A., Wust P., Scholz R. et al. Magnetic Fluid Hyperthermia / Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers / Ed. by U. Hafeli, W. Schütt, J. Teller, M. Zborowski. – New York: Plenum Press, 1997. – 569 p.
3. Thiesen B., Jordan A. Clinical application of magnetic nanoparticles for hyperthermia // Int. J. Hyperthermia. – 2008. – **24**, Iss. 6. – P. 467–474.
4. Magnetism in Medicine: A Handbook / Ed. by A. Wilfried, H. Nowak. – 2nd ed. – Weinheim: Wiley-VCH, 2007. – 96 p.
5. Hergt R., Dutz S. Magnetic particle hyperthermia – biophysical limitations of a visionary tumour therapy // J. Magn. and Magn. Mater. – 2007. – **311**, Iss. 1. – P. 187–192.
6. Pankhurst Q. A., Connolly J., Jones S. K., Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. Topical review // J. Phys. D: Appl. Phys. – 2003. – **36**. – P. R167-R181.
7. Rosensweig R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field // J. Magn. and Magn. Mater. – 2002. – **252**. – P. 370–374.
8. Hergt R., Andra W., d'Ambly C. G. et al. Physical limits of hyperthermia using magnetite fine particles // IEEE Trans. Magnetics. – 1998. – **34**, No 5. – P. 3745–3754.
9. Подольцев А. Д., Кучерявая И. Н. Элементы теории и расчета электромагнитных процессов в проводящих средах. – Киев: Ин-т электродинамики НАН Украины, 1999. – 363 с.
10. Шлюмис М. И. Магнитные жидкости // Успехи физ. наук. – 1974. – **112**, вып. 3. – С. 427–458.
11. Боровик Е. С., Еременко В. В., Мильнер А. С. Лекции по магнетизму. – Москва: Физматлит, 2005. – 512 с.
12. Pennes H. H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm // J. App. Physiol. – 1948. – No 1. – P. 93–122.
13. Кучерявая И. Н. Компьютерное исследование тепловых процессов при магнито-жидкостной гипертермии // Электрон. моделирование. – 2009. – **31**, № 2. – С. 95–106.
14. Maenosono S., Saita S. Theoretical assessment of FePt nanoparticles as heating elements for magnetic hyperthermia // IEEE Trans. Magnetics. – 2006. – **42**, No 6. – P. 1638–1642.
15. Trakic A., Liu F., Crozier S. Transient temperature rise in a mouse due to low-frequency regional hyperthermia // Phys. Med. and Biol. – 2006. – No 51. – P. 1673–1691.

*Институт электродинамики НАН Украины, Киев
Институт экспериментальной патологии, онкологии
и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, Киев*

Поступило в редакцию 18.04.2009

Academician of the NAS of Ukraine **A. V. Kyrilenko**,
Academician of the NAS of Ukraine **V. F. Chekchun, I. P. Kondratenko**,
A. D. Podoltsev, I. N. Kucheryavaya, V. V. Bondar

Computer modeling and investigation of electromagnetic and thermal processes at magnetic fluid hyperthermia of tumour cells

The electromagnetic and thermal processes taking place at magnetic fluid hyperthermia of tumour are studied, using computer modeling by example of a physical model of mouse. The distribution of a magnetic field induced by an inductor, space distribution of magnetic nano-sized particles in the zone of tumour, electromagnetic losses in a magnetic fluid with nanoparticles, and heat sources associated with metabolism and blood flow in tumour tissues are taken into consideration. The computational results reveal the relation between the temperature on the mouse body surface and the tumour temperature. The distribution of magnetic particles that gives a more uniform heating of tumour is obtained.