

Zastosowanie termowizji śródoperacyjnej do oceny metabolizmu i funkcji mózgu.

Wstęp

Na rozkład temperatury w organizmie człowieka wpływa wiele czynników, m.in.: procesy wymiany ciepła, aktywność metaboliczna, naczyniowy rytm okołodobowy oraz aktywność układu współczulnego i przywspółczulnego, itp. Każdy obiekt o temperaturze powyżej zera bezwzględnego (0 K) jest źródłem promieniowania elektromagnetycznego. Promieniowanie podczerwone obejmuje zakres długości fal między światłem widzialnym a falami radiowymi (800 nm – 1 mm). Fale z tego zakresu widma promieniowania elektromagnetycznego są emitowane przez organizmy żywe

Szeroko pojęta diagnostyka obrazowa jest obecnie jedną z najszybciej rozwijających się dziedzin z pogranicza medycyny i techniki. Specjalności takie jak neurochirurgia i intensywne opieka medyczna są szczególnie otwarte na wszelkie innowacje techniczne i nowe metody diagnostyczne oraz terapeutyczne. Integracja wieloparametrowego monitorowania oraz technik obrazowania umożliwiających wizualizację, nie tylko struktur anatomicznych, ale również czynności funkcjonalnych mózgu, jest jednym z głównych wyzwań neuro-diagnostyki obrazowej (1). Obecnie, metodami obrazowania stosowanymi do oceny przedoperacyjnej są przede wszystkim tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny (wraz z opcją traktografii) oraz funkcjonalny rezonans magnetyczny. Badania te umożliwiają oszacowanie położenia guza, jego granic i wymiarów oraz wyznaczenie lokalizacji okolic ważnych funkcjonalnie. Mogą być również zastosowane w trakcie operacji jako obrazy wejściowe w neuronawigacji. Istnieją jednak utrudnienia i ograniczenia wymienionych metod, które wiążą się przede wszystkim z warunkami śródoperacyjnymi. Po zdjęciu kości czaszki oraz upuszczeniu płynu mózgowo – rdzeniowego struktury anatomiczne ulegają przemieszczeniom. Zmieniają się pierwotne współrzędne położenia guza, dlatego wykonane przed operacją obrazowe badania diagnostyczne tracą swoją dokładność i stają się nieaktualne. Obecnie stosuje się również śródoperacyjne badanie CT lub MRI. Jednak metody te są kosztowne i a ich zastosowanie znacznie wydłuża czas trwania zabiegu operacyjnego. Dlatego, dostrzega się konieczność poszukiwania nowych, szybszych, tańszych a przede wszystkim dokładniejszych metod obrazowania śródoperacyjnego struktur anatomicznych oraz dynamiki procesów zachodzących w mózgu (2,3)

Wstępne wyniki badań wykorzystujących kamerę termowizyjną wydają się bardzo obiecujące. Kamera termowizyjna (posiadająca możliwość detekcji promieniowania) pozwala na wizualizację rozkładu temperatury ciała ludzkiego. Chociaż termowizja jest metodą szeroko stosowaną w różnych gałęziach przemysłu oraz przez instytucje wojskowe, jej

wykorzystanie w sferze nauk medycznych jest wciąż ograniczone. Obecnie termografia wykorzystywana jest głównie w diagnostyce nowotworów piersi(4), w dermatologii(5), kardiochirurgii(6). Najistotniejszą jej zaletą jest nieinwazyjność, gdyż nie wymaga naruszania ciągłości tkanek, podawania pacjentowi substancji kontrastujących lub radioaktywnych, co jest szczególnie ważne w wypadku zastosowań metody w zabiegowych specjalnościach medycznych, takich jak neurochirurgia. Wydaje się, że metoda ta może mieć szerokie zastosowanie w medycynie praktycznej i eksperymentalnej. Podjęte zostały próby rejestracji temperatury powierzchni mózgu u zwierząt, mające na celu lokalizację kory funkcjonalnie istotnej oraz lokalizację i określenie granic guzów mózgu.

W 1993 roku Gorbach i in. zastosowali wysokorozdzielczą kamerę termowizyjną do pomiaru rozkładu temperatury na powierzchni czaszki u szczura(7). Wykazali wzrost temperatury w rejonie kory otaczającej wcześniej wszczepione komórki glejowe. W 2002 roku zespół opublikował wyniki badań dotyczących chorych z guzami ośrodkowego układu nerwowego. W pracy wykazano istotną różnicę pomiędzy temperaturą powierzchni tkanek bezpośrednio sąsiadujących z nowotworem, a temperaturą powierzchni kory mózgowej oddalonej od zmiany patologicznej(8). Rozkład temperatur uzależniony był od temperatury samego guza. Do oceny biologicznych podstaw zjawiska niezbędna była ocena przepływu mózgowego krwi. Zmniejszenie korowego przepływu krwi (hipoperfuzja) przyczynia się do zaburzeń neurologicznych spowodowanych przez nowotwór. Natomiast wzrost przepływu krwi do guza może odzwierciedlać właściwości angiogenne guzów(9). Guzy pochodzenia glejowego okazały się hipotermiczne o zmniejszonym mikrokrażeniu. Do przyczyn obniżonej temperatury tkanki patologicznej autorzy zaliczają małą liczbę naczyń mikrokrażenia, martwicę wewnątrz guza oraz obrzęk tkanek mózgu wokół zmiany, co przyczynia się do zmniejszenia perfuzji

Podobne rezultaty uzyskano we wcześniejszych badaniach. Można wnioskować, że tkanka wokół guza, objęta obrzękiem, ma niższą temperaturę, guzy przerzutowe natomiast charakteryzują się wyższą temperaturą w porównaniu z otaczającą tkanką mózgu.(10,11)

Zarówno w modelach zwierzęcych jak i ludzkich stwierdzono, że temperatura pierwotnych guzów mózgu jest niższa od temperatury otaczających zdrowych tkanek(10)

Termografia została zastosowana również w przypadku pacjentów cierpiących na padaczkę. W pracy przedstawiono wyniki badań wskazujące, że obszary o zmienionej aktywności cieplnej ściśle skorelowane są ze strefą anatomiczną patologicznych wyładowań, określoną w przedoperacyjnej encefalografii. U pięciu pacjentów powierzchnia kory mózgowej, z której odbierano nieprawidłowy sygnał EEG miała wyższą temperaturę, natomiast u 2 pacjentów niższą temperaturę. (12)

Opublikowane dotychczas doświadczenia choć obiecujące, są jednak nielicznymi doniesieniami. Dlatego jak najbardziej uzasadnione jest podjęcie dalszych badań z zastosowaniem śródoperacyjnym kamery termowizyjnej w czasie operacji pacjentów ze zmianami patologicznymi w mózgu.

Badania przeprowadzamy we współpracy z Wojskową Akademią techniczną w Warszawie, która użycza nam kamery termowizyjnej. Jednocześnie zespół badawczy z WAT-u uczestniczący w naszych badaniach analizując dane uzyskane z zapisów kamery termowizyjnej.

Cele badania:

- Rejestracja temperatury skóry, kości, opony twardej przed nacięciem
- Określenie korelacji między stanem klinicznym pacjenta (ciśnienie, tętno, saturacja, temperatura ciała, liczba oddechów) a wahaniami temperatury zdrowej kory mózgowej
- Określenie reakcji organizmu (temperatury kory mózgowej) na podawane leki anestetyczne o znanym mechanizmie wpływającym na metabolizm tkanek mózgu (propofol, tiopental ketamina, flurany, etomidat)
- Rejestracja temperatury kory mózgowej:
 - ✓ Po polaniu solą - zmiana temperatury - czas powrotu do temperatury Pierwotnej
 - ✓ Ocena różnicy temperatur po usunięciu materiału zabezpieczającego korę (pomiędzy korą przykrytą i odkrytą)
 - ✓ Ocena różnicy temperatur pomiędzy korą zdrową przed i po zabiegu
 - ✓ Ocena różnicy temperatur pomiędzy korą zdrową - bez oświetlenia, oświetloną lampą z mikroskopu, oświetloną lampą z góry
- Określenie przydatności kamery termowizyjnej w wyznaczaniu dokładnej lokalizacji oraz granic guzów mózgu.
- Określenie przydatności kamery termowizyjnej określaniu radykalności usuniętych zmian patologicznych
- Określenie zależności pomiędzy poziomem wysycenia zmiany patologicznej kontrastem w obrazowym badaniu przedoperacyjnym (CT, MRI) a temperaturą guza w badaniu śródoperacyjnym (pośrednia ocena stopnia unaczynienia guza)
- Mapowanie kory mózgowej funkcjonalnie istotnej (określenie dokładnej jej lokalizacji) poprzez rejestrację zmiany temperatury przy stymulacji nerwów obwodowych

- Rejestracja zmiany temperatury kory mózgowej w czasie śródoperacyjnego wybudzenia pacjenta

Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przeprowadzono badania wstępne.

Metodyka:

Zadaniem kamery podczas badań był zapis informacji o rozkładzie temperatury powierzchni mózgu. Nośnikiem tej informacji jest fala elektromagnetyczna, która określa ilość energii emitowanej przez organizm. Podczas badań zastosowano kamerę termowizyjną Silver SC5600 firmy FLIR o rozdzielczości przestrzennej 640x512 pikseli i rozdzielczości temperaturowej 25 mK, należąca do Zakładu Termowizji Instytutu Optoelektroniki Wojskowej Akademii Technicznej.

Przy użyciu kamery termowizyjnej odbywała się ciągła rejestracja temperatury powierzchni mózgu w granicach pola operacyjnego. Ustawienie i przygotowanie kamery odbyło się przed wprowadzeniem pacjenta na blok operacyjny. Zabezpieczona sterylnie kamera ustawiona była około 1,5 m za plecami operatora. Nie miała ona bezpośredniego kontaktu ze środowiskiem pola operacyjnego oraz z zespołem operującym. Obraz rejestrowano w sposób ciągły, nie zaburzając przebiegu operacji, nie miało to również wpływu na czas trwania operacji. Pozostały sprzęt niezbędny do obsługi kamery znajdował się poza salą operacyjną. Zapis zmian temperatury mózgu analizował zespół z Instytutu Optoelektroniki WAT.

Następnie wszelkie zmiany temperatury powierzchni mózgu skorelowane zostały z działaniami lekarzy w polu operacyjnym oraz ze stanem klinicznym pacjenta (parametry monitorowane przez anestezjologa tj. ciśnienie, tętno, saturacja, liczba oddechów, podawane leki).

Pomiary wykonano u 12 pacjentów Kliniki Neurochirurgii Szpitala Bielańskiego (3 kobiety i 7 mężczyzn). Średnia wieku pacjentów wynosiła 58 lat. Zostali oni zakwalifikowani do operacji na podstawie objawów klinicznych oraz badań obrazowych. U 3 pacjentów, w zależności od lokalizacji guza oraz ustalonej przed operacją potrzeby monitorowania kory funkcjonalnie istotnej, zastosowano wybudzenie śródoperacyjne. W tym czasie monitorowane były zmiany temperatury stymulowanej kory mózgowej. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym: u 5 pacjentów stwierdzono guzy pierwotne mózgu (glejaki), u 2 pacjentów guzy łagodne – oponiaki, u kolejnych 5 pacjentów guzy przerzutowe. Przedoperacyjne deficyty neurologiczne stwierdzono u 7 pacjentów (58%). Trzech pacjentów miało niedowład połowiczny, trzech pacjentów bóle głowy, natomiast u jednego stwierdzono afazję ruchową. Zmiany temperatury powierzchni kory mózgowej analizowano

śródoperacyjnie przed, podczas i po resekcji zmiany. Do znieczulenia ogólnego pacjenci otrzymywali: midazolam w premedykacji, propofol do indukcji i fentanyl, benzenosulfonian cisatrakurium, tlen, tlenek azotu i izofluranu do podtrzymania znieczulenia ogólnego. Analiza rozkładu temperatury obserwowanej powierzchni prowadzono w sposób ciągły w czasie rzeczywistym.

Ostateczny projekt obejmuje szczegółową analizę 20 chorych (10 kobiet i 10 mężczyzn w wieku 35-55 lat) z wykrytymi, w badaniach obrazowych, guzami mózgu, którzy zostali zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego. Zostaną oni ocenieni w badaniu podmiotowym i przedmiotowym: internistycznym oraz neurologicznym. Wykorzystując skale Lovetta, Oceny Dynamiki Afazji, test FAST oraz MINIMENTAL ocenione zostaną ewentualne ubytki neurologiczne, takie jak niedowłady, afazja oraz zaburzenia poznawcze

WYNIKI WSTĘPNYCH BADAŃ:

Wszystkie zmiany patologiczne wyróżnia odmienny metabolizm w porównaniu z tkankami zdrowymi, a zatem występuje różnica temperatur, które może być wykorzystane do zidentyfikowania danego obszaru. Różnica ta zależna jest od histologii zmiany nowotworowej, co umożliwia wyznaczenie lokalizacji i dokładnych jej granic. Jest to niezwykle istotne w aspekcie minimalizacji uszkodzeń zdrowych tkanek mózgu otaczających tkankę patologiczną jak i precyzyjnego dotarcia do tej tkanki oraz radykalnego jej usunięcia. Przedstawię w tym miejscu wstępne wyniki badań na przykładzie pojedynczych przypadków obrazowania termicznego guza przerzutowego w okolicy ciemieniowo-potylicznej.

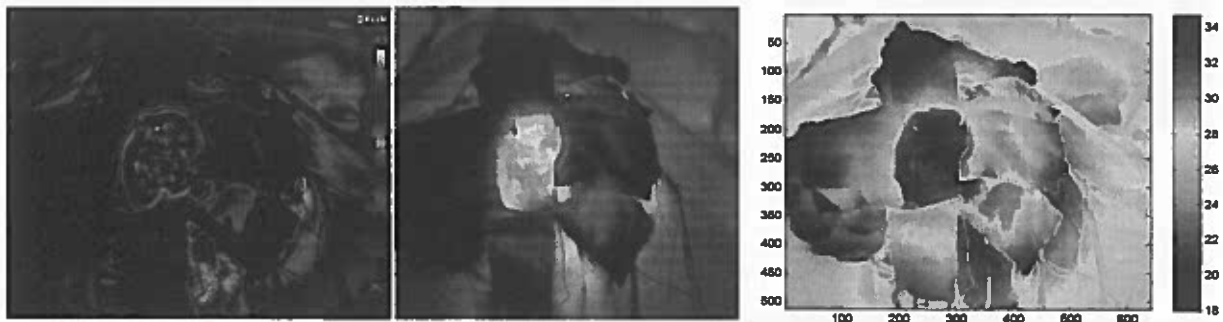
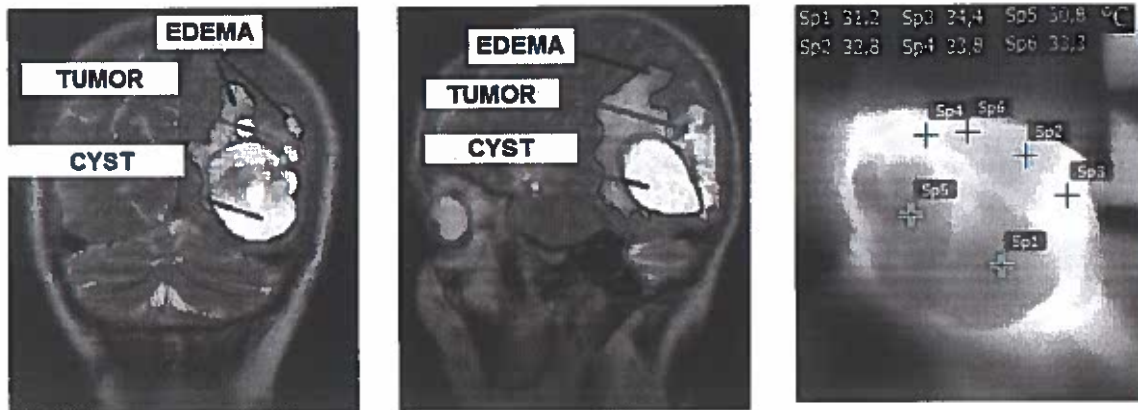


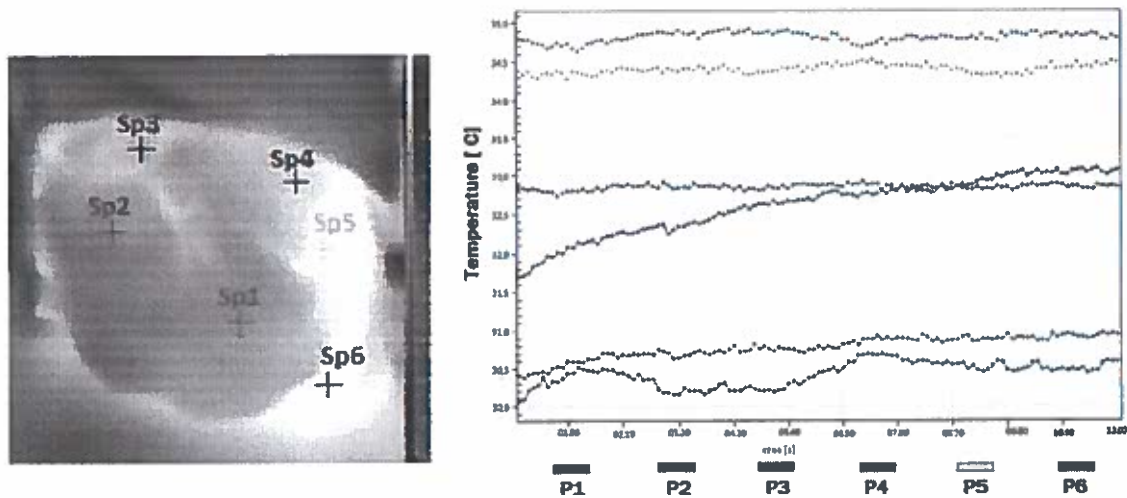
Fig 2 przedstawia początkowy zapis rozkładu temperatury na powierzchni opony twardej oraz bezpośrednio po otwarciu opony. Na każdym etapie zabiegu rejestrowano względny rozkład temperatury ponieważ niemożliwe było ustalenie wartości bezwzględnej temperatury (temperatura bezwzględna danego punktu ulega ciągłej zmianie poprzez czynniki zewnętrzne)

Guzy przerzutowe charakteryzuje obrzęk tkanki otaczającej, oraz ich

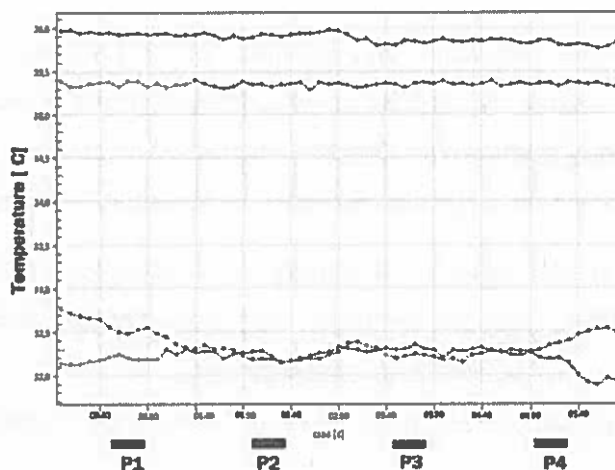
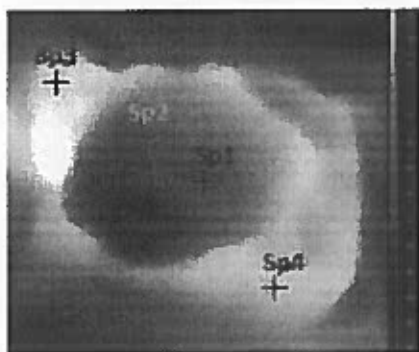
niejednorodność (występowanie torbieli w tkance patologicznej). Miało to miejsce również w przypadku moich pomiarów.



Analiza zarejestrowanych obrazów termicznych wykazała, że temperatura powierzchni torbieli (punkty 1 i 2, rys. 4) jest średnio o 2 ° C niższa niż temperatura otaczających tkanek (prawdopodobnie objętych obrzękiem) i o 4 ° C niższa niż temperatura tkanki nowotworowej. Podobne pomiary oraz analizę zmian temperatury na powierzchni kory mózgowej dokonano (w wybranych punktach) podczas resekcji guza.



Analiza rozkładu temperatury pozwoliła na identyfikację granicy między tkanką nowotworową a tkanką patologiczną. Podczas resekcji guza a tym samym odcinaniu jego unaczynienia zaobserwowano znaczący spadek temperatury nowotworu (Fig. 5)



Obraz w czasie usuwania guza.

Średnie wartości temperatury obliczono także dla wybranych obszarów, a wyniki przedstawione są w tabeli poniżej.

ROI	T_{min} [°C]	T_{max} [°C]	T_{mean} [°C]	STD [°C]
1	29.45	33.25	30.96	0.78
2	31.61	33.94	32.56	0.52
3	32.25	34.95	34.09	0.49

Najniższą temperaturę odnotowano w obszarze torbieli. Szczytowa wartość różnicy temperatur pomiędzy torbielą i tkanką nowotworową wyniósł 5,5 °C. Powodem tego jest wzmożony metabolizm w tkance nowotworowej, co w termowizji objawia się wahaniami temperatury.

Finalnie po zweryfikowaniu wyżej wymienionych parametrów, analizie i korelacji wyników zostaną określone najbardziej optymalne warunki śródoperacyjne, tak aby zminimalizować wszelkie błędy pomiarowe. Zostaną również zdefiniowane preferowane warunki panujące na bloku operacyjnym w czasie rejestracji temperatury, między innymi:

- miejsce i sposób ustawienia kamery nie zakłócający przebiegu operacji,
- odpowiednie ułożenie chorego, wygodne dla operatora jak i umożliwiające rejestrację temperatury powierzchni pola operacyjnego,
- optymalny czas potrzebny do rejestracji temperatury powierzchni kory mózgowej.

PODSUMOWANIE

Stwierdzenie skuteczności kamery termowizyjnej w obrazowaniu śródoperacyjnym zarówno guzów mózgu jak i funkcjonalnie istotnej kory mózgowej poszerzy możliwości monitorowania śródoperacyjnego mózgu stając się szybkim, opłacalnym i nieinwazyjnym sposobem dokładnej lokalizacji zarówno kory mózgowej, której nie można w żaden sposób naruszyć, jak i zmiany rozrostowej w mózgu, którą należy w całości usunąć. Bogata wiedza na temat homeostazy, czyli złożonych mechanizmów kontrolujących równowagę ustrojową, której szczególnym elementem jest termodynamiczny stan organizmu oraz praw fizyki, na których bazuje termografia, czynią tę metodę bardzo obiecującym i prostym narzędziem śródoperacyjnego obrazowania powierzchni kory mózgowej.

Zgodnie z prognozą "Global Thermal Imaging Market 2012-2016", opublikowaną przez firmę Infiniti Research Ltd. [3], termografia w najbliższej przyszłości odegra istotną rolę w diagnostyce medycznej, w tym również w diagnostyce schorzeń ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na liczne zalety termografii (nieinwazyjność, wyłącznie detekcja promieniowania elektromagnetycznego, łatwość w ustawieniu i w obsłudze urządzenia, niskie koszty) jest ona niezwykle przyszłościowa metodą diagnostyczną.

Opracowanie technologii umożliwiającej pomiar zmian temperatury na powierzchni kory mózgowej oraz korelację tych zmian ze zmianami mózgowego przepływu krwi wspomogą wykonywanie zabiegów operacyjnych oraz zapewni optymalizację granic resekcji bądź biopsji guzów mózgu. Przedstawiona metoda tym samym ma szansę przyczynić się do podwyższenia skuteczności prowadzonych procedur neurochirurgicznych oraz minimalizacji ryzyka powikłań w postaci deficytów neurologicznych, dzięki dokładnej ocenie umiejscowienia korowych ośrodków funkcjonalnych względem tkanki patologicznej. Obraz termowizyjny pozwoli również na precyzyjne wyznaczenie drogi dostępu do guza, kontrolę resekcji guza oraz monitorowanie powikłań śródoperacyjnych. Całkowite usunięcie tkanki

patologicznej bez powodowania ubytków neurologicznych jest nadrzędnym celem każdego zabiegu neurochirurgicznego.

Jednocześnie ocena wpływu czynników zewnętrznych na zmiany temperatury zdrowej kory mózgowej, otaczającej tkankę patologiczną, nie była do tej pory opisywana w literaturze. Zarówno temperatura na bloku operacyjnym, temperatura stosowanej soli, materiał zabezpieczający zdrową kore mózgową, leki podawane podczas zabiegu – wszystko to ma wpływ na temperaturę powierzchni mózgu a tym samym na jego metabolizm co dokładnie przeanalizuję w mojej pracy

Bibliografia:

1. Saxena, A.K., Willital, G.H., 2008. Infrared thermography: experience from a decade of pediatric imaging. *Eur. J. Pediatr.* 167, 757–764
2. Fahlbusch, R., Samii, A., 2007. A review of cranial imaging techniques: potential and limitations, clinical neurosurgery. *Congress Neurol. Surg.* 54 (17), 100–104
3. Schulder, M., Carmel, P.W., 2003. Intraoperative magnetic resonance imaging: impact on brain tumor surgery. *Cancer Control* 10 (2), 115–124
4. C. Amalu, W.B. Hobbins, F.J. Head, R.L. Elliott: *Infrared Imaging of the Breast An Overview in Medical devices and Systems*, Ed. Joseph D. Bronzino, CRC Press Taylor and Francis Group, 2006, Section 111, Chap. 25, p. 1-21]
5. Cetingul M P and Herman C 2011 Quantification of the thermal signature of a melanoma *Int. J. Therm. Sci.* 50 421–31)
6. Robicsek F, Masters TN, Svenson RH et al. The application of themography in the study of coronary blood flow. *Surgery*, 1978; 84: 858–864)
7. Gorbach AM: Infrared imaging of brain function. *Adv Exp Med Biol* 333:95–123, 1993
8. R. Ecker, S. Goerss, F.Meyer,: Vision of the future: initial experience with intraoperative real-time high-resolution dynamic infrared imaging *J Neurosurg* 97:1460–1471, 2002
9. Schlageter KE, Molnar P, Lapin GD, et al: Microvessel organization and structure in experimental brain tumors: microvessel populations with distinctive structural and functional properties. *Microvasc Res* 58:312–328, 1999
10. Koga H, Mori K, Ono H, et al: Intraoperative regional thermography during surgery of brain tumors. *Neurol Med Chir* 27: 1033–1038, 1987

11. Behrens PF, Ostertag CB, Warnke PC: Regional cerebral blood flow in peritumoral brain edema during dexamethasone treatment: a xenon-enhanced computed tomographic study. *Neurosurgery* 43:235–241, 1998
12. J JOSEPH C. ,WATSON Real-time detection of vascular occlusion and reperfusion of the brain during surgery by using infrared imaging, *Neurosurg* 96:918–923, 2002

Jebela Mark