

Akademia Górniczo-Hutnicza
im. Stanisława Staszica w Krakowie

Wydział Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki
i Inżynierii Biomedycznej
Katedra Elektrotechniki i Elektroenergetyki



Autoreferat
rozprawy doktorskiej

**Modelowanie rozkładu temperatury
i pola elektromagnetycznego
w hipertermii o częstotliwości radiowej i mikrofalowej**

mgr inż. Piotr Gas

Promotor: dr hab. inż. Eugeniusz Kurgan

Kraków, 2015

1. Wprowadzenie

Choroby nowotworowe stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów w Polsce i na całym świecie, dlatego istnieje ciągła potrzeba poszukiwania nowych metod leczenia raka, które będą stanowiły alternatywę lub uzupełnienie tradycyjnego leczenia. Obserwowany w ostatnich latach gwałtowny rozwój technologiczny i wzrost wiedzy o właściwościach terapeutycznych pól elektromagnetycznych stał się punktem wyjścia dla rozwoju hipertermii onkologicznej, w której patologiczne tkanki rakowe poddawane są działaniu wysokiej temperatury z zakresu 40 – 45°C. Hipertermia znajduje coraz szersze zastosowanie praktyczne w leczeniu guzów nowotworowych. Może być stosowana samodzielnie, jednak przeprowadzone badania wykazały, że jej skuteczność znacząco wzrasta w połączeniu z innymi metodami leczenia takimi jak radioterapia, chemioterapia, immunoterapia czy terapia genowa.

Problem modelowania zjawiska hipertermii elektromagnetycznej, poruszony w niniejszej rozprawie, jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, który posiada olbrzymie znaczenie w hipertermii onkologicznej i leczeniu guzów nowotworowych. W rozprawie dokonano obszernego przeglądu literatury krajowej i zagranicznej oraz usystematyzowano podstawowe pojęcia dotyczące hipertermii. Posługując się metodą elementów skończonych (MES) przebadano różne modele aplikatorów, w tym dwu- i trój-wymiarowe używane w hipertermii o częstotliwości radiowej i mikrofalowej. Ponadto, autor rozprawy zaproponował wykorzystanie wieloszczelinowej anteny mikrofalowej do leczenia śródmiąższową hipertermią mikrofalową. Dzięki takiej antenie możliwe jest zwiększenie terapeutycznego działania temperatury, a co za tym idzie leczenie guzów nowotworowych o większych rozmiarach. W rozprawie sformułowano podstawowe równania opisujące zjawiska polowe w hipertermii elektromagnetycznej. Dodatkowo, w pracy zostały przeprowadzone wstępne badania eksperymentalne *in vitro* hipertermii cieczy magnetycznej. Co więcej, autor zaproponował pewne modele upraszczające do wyznaczenia współczynnika absorpcji własnej (SAR) wodnej zawiesiny nanocząsteczek magnetytu o średnicy 15 nm. Dzięki zaproponowanym modelom wyznaczenie podstawowych parametrów grzewczych ferrofluidu ulega znacznemu przyspieszeniu, a przy tym błąd, jaki jest popełniany, jest niewielki. Warto podkreślić, że hipertermia cieczy magnetycznej stanowi stosunkowo nowe zagadnienie, które jest intensywnie rozwijane w ośrodkach badawczych na całym świecie i które wymaga prowadzenia dalszych badań.

Cel i tezy pracy

Celem rozprawy doktorskiej jest udowodnienie tez pracy, które autor sformułował w następujący sposób:

- metoda elementów skończonych (MES) jest uniwersalnym i skutecznym narzędziem modelowania zagadnienia sprzężonego pola elektromagnetycznego i pola temperatury w hipertermii elektromagnetycznej,
- metoda ta umożliwia efektywne szacowanie rozkładu temperatury oraz pola elektromagnetycznego w strukturach bioelektromagnetycznych, pochodzących od różnego rodzaju aplikatorów używanych w terapii ciepłem,
- wykorzystanie modeli dwuwymiarowych znacznie upraszcza analizę numeryczną zjawiska hipertermii elektromagnetycznej – skraca czas obliczeń przy jednoczesnym zachowaniu podobnej dokładności obliczeń w stosunku do analogicznych modeli trójwymiarowych,
- istnieje możliwość skutecznego wyznaczania współczynnika absorpcji własnej (SAR) wodnej zawiesiny magnetytu na podstawie pomiarów temperatury cieczy magnetycznej, w oparciu o pewne modele upraszczające.

Przedstawiona dysertacja może stanowić cenne źródło informacji dla badaczy powiązanych z różnymi dziedzinami nauki, których szczególnie interesuje zagadnienie hipertermii.

2. Podstawowe równania

Podstawowe równania pola elektromagnetycznego używane w terapii ciepłem zostały wyprowadzone z równań Maxwella oraz znanych zależności materiałowych wykorzystując formalizm zespolony dla pól harmonicznym oraz zakładając, że analizowane ośrodki są jednorodne, liniowe i izotropowe. W przypadku hipertermii o częstotliwości radiowej obowiązuje następujące równanie:

$$\nabla \times \left(\frac{1}{\mu_r} \nabla \times \underline{\mathbf{A}} \right) - \omega^2 \epsilon_0 \mu_0 \left(\epsilon_r - j \frac{\sigma}{\omega \epsilon_0} \right) \underline{\mathbf{A}} = \mu_0 \underline{\mathbf{J}} \quad (1)$$

gdzie $\underline{\mathbf{A}}$ stanowi magnetyczny potencjał wektorowy [Wb/m], a $\underline{\mathbf{J}}$ jest gęstością prądu wymuszającego [A/m²], który traktowany jest jako źródło pola elektromagnetycznego.

Pozostałe wielkości posiadają swoje tradycyjne znaczenia. Ponadto, dla hipertermii mikrofalowej obowiązują następujące równania:

$$\nabla \times [\underline{\varepsilon}_r^{-1} \nabla \times \underline{\mathbf{H}}] - \omega^2 \varepsilon_0 \mu_0 \underline{\mathbf{H}} = 0 \quad (2)$$

lub

$$\nabla \times [\underline{\mu}_r^{-1} \nabla \times \underline{\mathbf{E}}] - \omega^2 \varepsilon_0 \underline{\varepsilon}_r \underline{\mathbf{E}} = 0 \quad (3)$$

gdzie $\underline{\mathbf{H}}$ i $\underline{\mathbf{E}}$ są odpowiednio natężeniami pola magnetycznego [A/m] i elektrycznego [V/m], a $\underline{\varepsilon}_r$ jest względną przenikalnością elektryczną danego ośrodka zdefiniowaną jako:

$$\underline{\varepsilon}_r(\omega) = \varepsilon'_r - j\varepsilon''_r = \varepsilon_r - j \frac{\sigma}{\omega \varepsilon_0} \quad (4)$$

Część rzeczywista zespolonej względnej przenikalności elektrycznej ε'_r nosi nazwę stałej dielektrycznej i jest związana z magazynowaniem energii, natomiast część urojona ε''_r to tzw. współczynnik strat dielektrycznych, który określa straty energii w dielektryku na skutek zjawiska polaryzacji dielektrycznej.

W analizie zjawiska hipertermii elektromagnetycznej równanie PEM jest sprzężone z tzw. równaniem Pennesa, określającym przepływ ciepła w strukturach biologicznych zgodnie z równaniem:

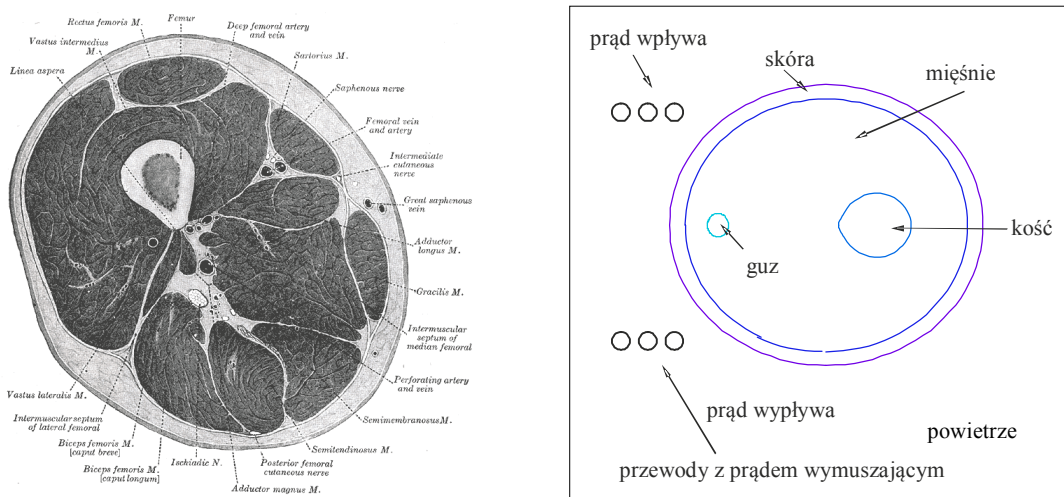
$$\underbrace{\rho C \frac{\partial T}{\partial t}}_{\text{akumulacja ciepła}} + \underbrace{\nabla \cdot (-k \nabla T)}_{\text{przewodzenie ciepła}} = \underbrace{\rho_b C_b \omega_b (T_b - T)}_{\text{straty ciepła spowodowane perfuzją}} + \underbrace{Q_{\text{ext}} + Q_{\text{met}} + Q_{\text{nano}}}_{\text{generacja ciepła}} \quad (5)$$

gdzie: t to czas [s], T – temperatura [K], T_b – temperatura krwi [K], k – przewodność cieplna tkanki [W/(m·K)], ρ – gęstość tkanki [kg/m³], ρ_b – gęstość krwi [kg/m³], C – ciepło właściwe tkanki [J/(kg·K)], C_b – ciepło właściwe krwi [J/(kg·K)], ω_b – przepływ krwi przez tkankę (perfuzja) [1/s]. Ponadto, $Q_{\text{ext}} = 0.5 \sigma_{\text{eff}} |\underline{\mathbf{E}}|^2$ [W/m³] oznacza moc wytworzoną przez zewnętrzne źródła pola elektromagnetycznego, Q_{met} [W/m³] jest mocą generowaną przez procesy metaboliczne komórek oraz Q_{nano} [W/m³] to moc wytworzona w nanocząsteczkach magnetycznych. Powyższe równanie zostało wyprowadzone z klasycznego prawa przewodnictwa cieplnego Fouriera. Podstawowym ograniczeniem równania Pennesa jest założenie, że wymiana ciepła między krwią a tkanką odbywa się wyłącznie na drodze perfuzji kapilarnej zaniebując wymianę ciepła pochodzącą od większych naczyń krwionośnych.

Równania (1) – (5) wraz z odpowiednimi warunkami brzegowymi i początkowymi rozwiązano za pomocą metody elementów skończonych (MES). Wszystkie stałe materiałowe zaczerpnięto z bieżącej literatury przedmiotu.

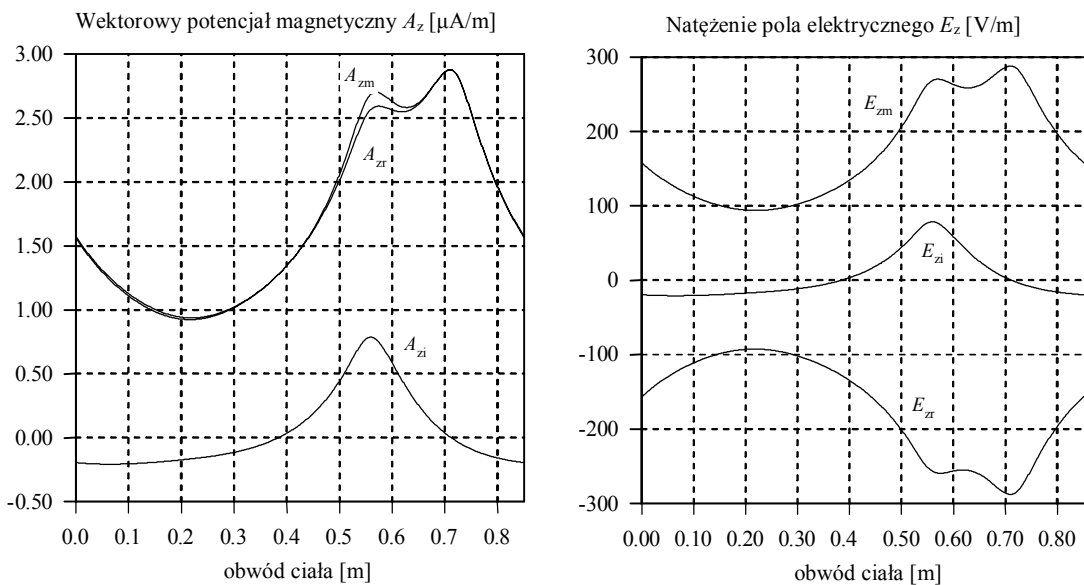
3. RF hipertermia

Jako przykład zastosowania hipertermii o częstotliwości radiowej rozważono terapię guza umiejscowionego w udzie człowieka, jak to pokazuje Rys. 1. Dla uproszczenia, problem wymiany ciepła jest rozpatrywany w dwóch wymiarach dla półnieskończonego modelu tkanek, stanowiącego przekrój poprzeczny przez udo ludzkie.

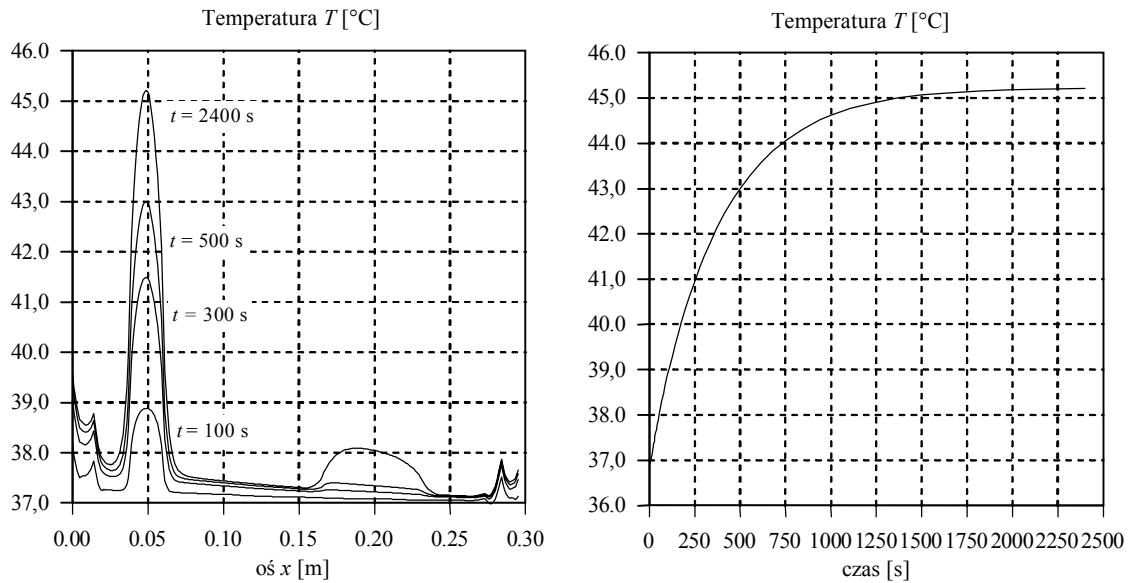


Rys. 1. Anatomiczny przekrój przez udo człowieka (po lewej) oraz jego model geometryczny z uwzględnieniem guza i cewki wymuszającej (po prawej).

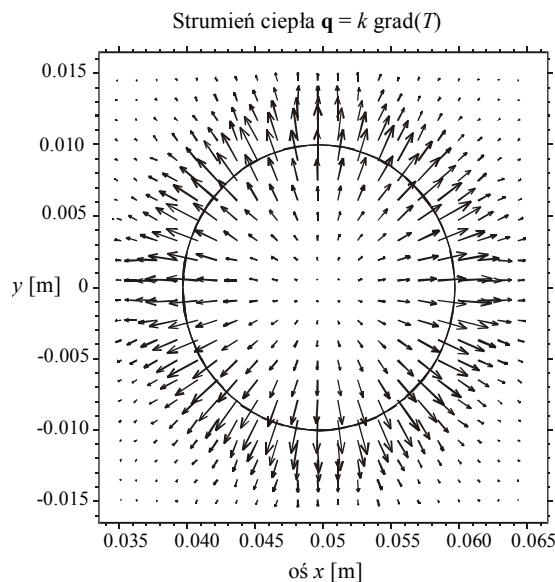
Wyniki symulacji zostały przedstawione na rysunkach 2 – 4.



Rys. 2. Rozkłady magnetycznego potencjału wektorowego \underline{A} (po lewej) oraz natężenia pola elektrycznego \underline{E} (po prawej) wzdłuż obwodu uda człowieka z uwzględnieniem części rzeczywistych, urojonych i modułów.



Rys. 3. Rozkłady temperatury wewnątrz uda człowieka (po lewej) oraz zależność temperatury od czasu w centralnym punkcie guza (po prawej).

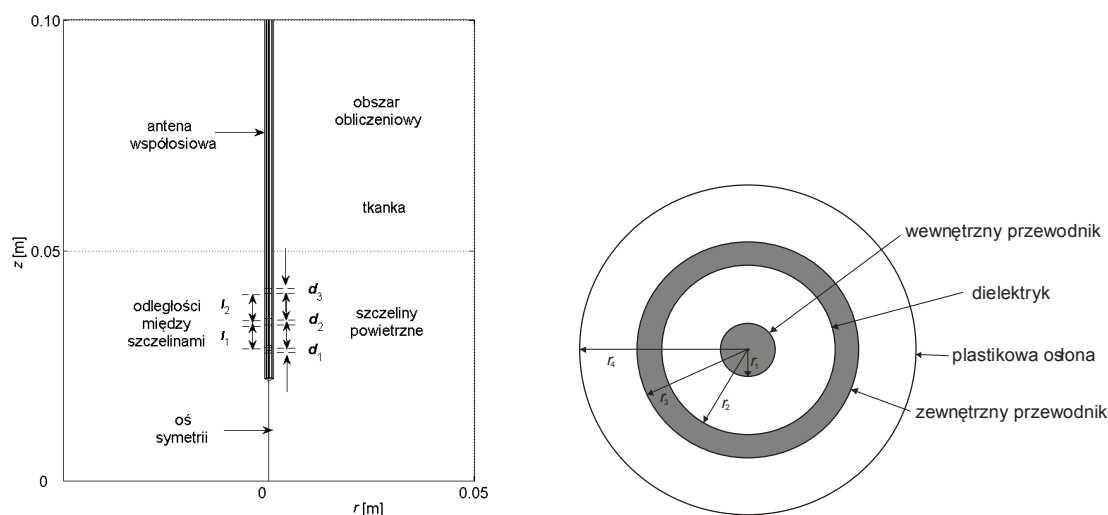


Rys. 4. Wykres wektorowy strumienia ciepła w obrębie tkanki nowotworowej.

Najwyższe wartości temperatury występują w modelowanym guzie, ze względu na specyficzne właściwości elektro-ciepne tkanki nowotworowej. Rozkład temperatury w guzie nie jest jednorodny. Najbardziej intensywnie ciepło jest odprowadzane w pobliżu brzoju guza, co powoduje nadmierne obniżenie jego temperatury w tym obszarze. RF hipertermia najbardziej odpowiada leczeniu guzów zlokalizowanych w odległości od 6 – 7 cm pod powierzchnią skóry. Leczenie głębszych guzów wymaga użycia wyższych mocy, co może się wiązać z niebezpieczeństwem przegrzania powierzchni skóry. Utrzymanie stałej temperatury w leczonej tkance w czasie całego zabiegu stanowi poważne wyzwanie współczesnej hipertermii.

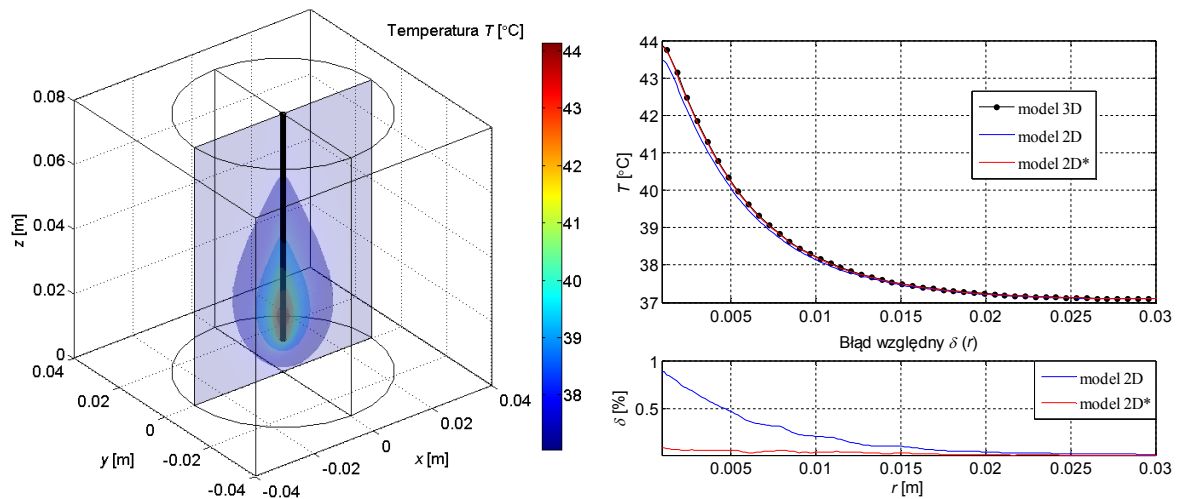
4. Śródmiąższowa hipertermia mikrofalowa

Śródmiąższowa hipertermia mikrofalowa jest metodą inwazyjną, która polega na grzaniu guzów nowotworowych głęboko umiejscowionych w ciele człowieka, przy użyciu specjalnych sond wytwarzających mikrofałe, które wbija się bezpośrednio w miejsce patologicznych tkanek. Przykładem takiego aplikatora może być wieloszczelinowa współosiowa antena mikrofalowa (patrz Rys. 5). Ciepło utrzymywane na odpowiednim wysokim poziomie może doprowadzić do martwicy komórek nowotworowych znajdujących się w odległości 1-2 cm od źródła ciepła. Dla uproszczenia problem wymiany ciepła w czasie śródmiąższowej hipertermii mikrofalowej jest rozpatrywany w dwóch wymiarach dla osiowosymetrycznego modelu antena-tekanka. Model 3D otrzymano przez obrót modelu 2D wokół osi symetrii.



Rys. 5. Schemat wieloszczelinowej anteny współosiowej (po lewej) oraz jej przekrój poprzeczny (po prawej).

W przeprowadzonych symulacjach założono, że antena działa na częstotliwości $f = 2,45$ GHz a moc wejściowa anteny na wejściu dielektryka wynosi $P_{in} = 1$ W. Analizie poddano model dwuwymiarowy (2D) i trójwymiarowy (3D) o tych samych parametrach siatki elementów skończonych oraz model dwuwymiarowy (2D^{*}) z dwukrotnie zagęszczoną siatką elementów. Założono, że model 3D stanowi model odniesienia, w stosunku do którego odnoszono pozostałe modele. Wyniki przeprowadzonych symulacji dla tkanki płuc przedstawiono na Rys. 6, a szczegóły zestawiono w Tabeli 1. Symulacja potwierdziła przypuszczenia, że mniejsze błędy obliczeń występują dla modelu 2D^{*} z dwukrotnie zagęszczoną siatką elementów skończonych. Ze względu na symetrię modelu, zaleca się wykorzystanie dwuwymiarowych modeli osiowosymetrycznych, które pozwalają na zmniejszenie mocy obliczeniowej komputera, a tym samym umożliwiają skrócenie czasu obliczeń.

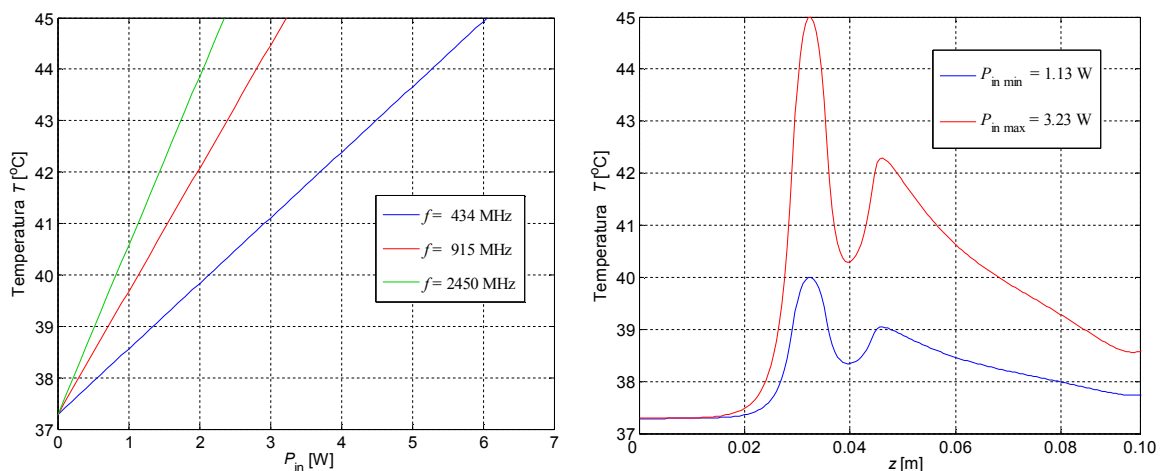


Rys. 6. Rozkłady temperatury wewnątrz tkanki płuc na przekroju $y = 0$ modelu 3D (po lewej) oraz porównanie rozkładów temperatury w stanie ustalonym wzdłuż ścieżki $z = 16$ mm dla modeli 2D, 2D* i 3D uwzględniające błąd względny między modelami (po prawej) dla $f = 2,45$ GHz oraz $P_{in} = 1$ W.

Tabela 1. Ilościowe porównanie między analizowanymi modelami.

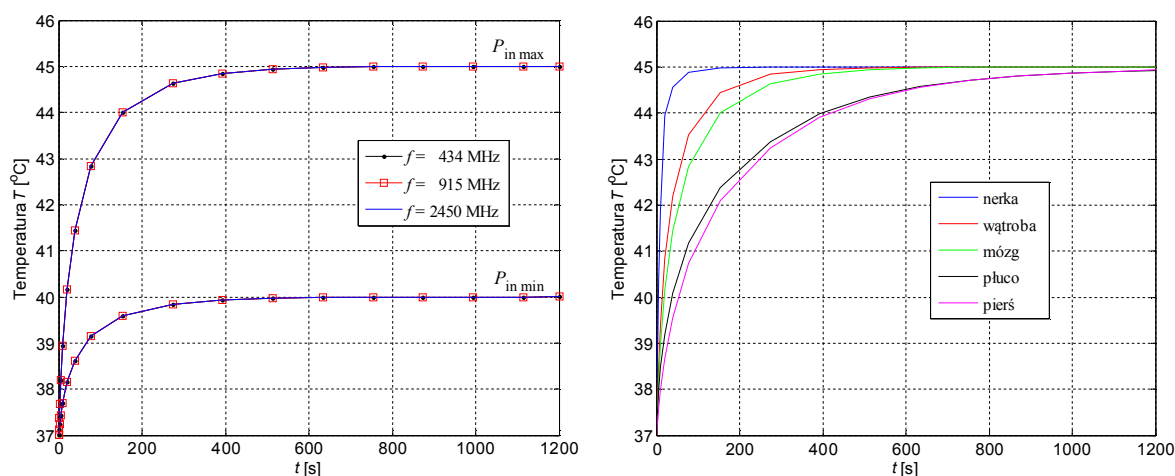
Parametry modelu	model 2D	model 2D*	model 3D
stacjonarny model Pennesa			
średni czas rozwiązania [s]	9,30	32,80	263,80
średni błąd względny [%]	0,66	0,11	model odniesienia
niestacjonarny model Pennesa			
średni czas rozwiązania [s]	51,60	130,80	1 464,70
średni błąd względny [%]	0,60	0,10	model odniesienia

W celu poprawy parametrów terapeutycznych hipertermii niezbędne jest wyznaczenie wartości granicznych mocy wejściowych anteny mikrofalowej, dla których grzanie tkanek nie przekracza zakresu terapeutycznego temperatury przy leczeniu hipertermią, czyli $40 - 45^{\circ}\text{C}$. Algorytm postępowania ilustrują kolejne wykresy przedstawione na Rys. 7.



Rys. 7. Zależności temperatury od mocy wejściowej anteny wyznaczone na styku antena-tkanka ($r_4 = 0.895$ mm, z_m) dla różnych częstotliwości pracy anteny (po lewej) oraz rozkłady temperatury dla $f = 915$ MHz (po prawej) pochodzące od anteny trójszczelinowej umieszczonej w tkance mózgu.

Wyniki symulacji dla różnych częstotliwości pracy anteny i różnych leczonych tkanek dla wcześniej ustalonych wartości granicznych P_{in} zestawiono na Rys. 8.



Rys. 8. Przykładowe zależności temperatury od czasu w punkcie (r_4, z_m) pochodzące od anteny trój-szczelinowej umieszczonej w tkance piersi dla różnych częstotliwości pracy i granicznych wartości mocy wejściowej anteny (po lewej) oraz podobne rozkłady temperatury dla różnych tkanek i wartości mocy P_{in} oraz dla częstotliwości pracy anteny mikrofalowej $f = 2,45$ GHz (po prawej).

Na przedstawionych wykresach widać, że temperatura najszybciej osiąga stan ustalony w przypadku tkanki nerki, a najwolniej dla tkanki piersi. Co więcej, dla pojedynczej częstotliwości i wewnątrz tej samej modelowanej tkanki różnice w akumulacji ciepła są pomijalnie małe, co objawia się nałożeniem rozkładów $T(t)$ dla różnych częstotliwości anteny mikrofalowej z tą samą liczbą szczelin powietrznych.

5. Hipertermia cieczy magnetycznej

Najnowsze trendy w onkologii kładą szczególny nacisk na wykorzystanie nanotechnologii w leczeniu guzów nowotworowych. Tak zwana hipertermia cieczy magnetycznej (ang. *magnetic fluid hyperthermia*) budzi wielkie nadzieje i jest obecnie w czasie intensywnych badań. W rozdziale przedstawiono wstępne wyniki badań eksperymentalnych *in vitro* cieczy magnetycznej stanowiącej wodną zawiesinę cząsteczek magneytu o średnicy 15 nm.

Definicja podstawowych wielkości

Podstawową wielkością określającą narażenie obiektów biologicznych na pola elektromagnetyczne wysokich częstotliwości jest tzw. współczynnik absorpcji własnej (SAR – *specific absorption rate*), który określa ilość energii elektromagnetycznej pochłoniętej przez jednostkową masę ciała w jednostkowym czasie. Ponieważ pochłonięta przez obiekt energia elektromagnetyczna zamieniana jest na ciepło, dlatego w badaniach doświad-

czalnych współczynnik SAR często określa się metodą kalorymetryczną mierząc przyrost temperatury obiektu w czasie, zgodnie ze wzorem:

$$\text{SAR} = C \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=t_0} \left[\frac{\text{W}}{\text{kg}} \right] \quad (6)$$

gdzie C oznacza ciepło właściwe obiektu [$\text{J}/(\text{kg}\cdot\text{K})$], T – temperaturę [K], t – czas [s], a $dT/dt|_{t=t_0}$ nachylenie krzywej $T(t)$ w chwili początkowej t_0 . Przy wyznaczaniu SAR dla cieczy magnetycznej (indeks MF) należy uwzględnić udział wagowy elementu magnetycznego (indeks Fe) badanej próbki ϕ_{Fe} :

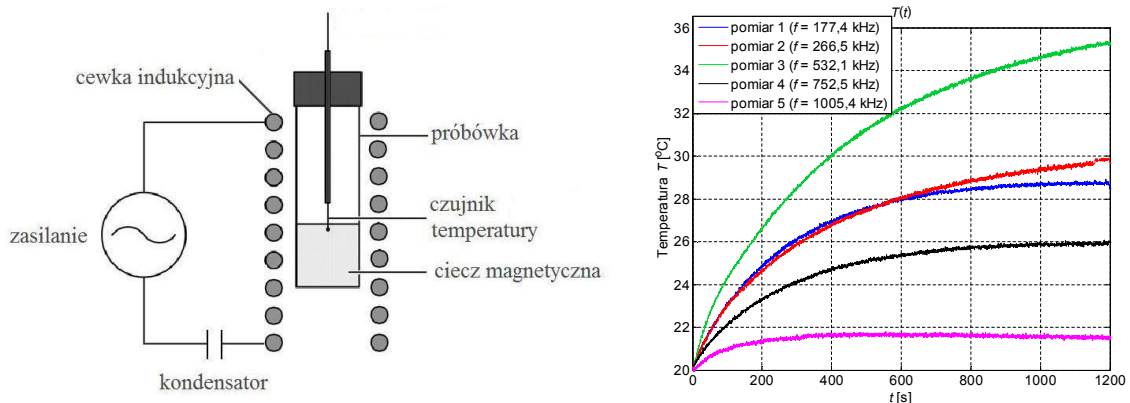
$$\text{SAR} = C_{\text{MF}} \frac{\Delta T}{\Delta t} \frac{1}{\phi_{\text{Fe}}} \quad (7)$$

gdzie C_{MF} oznacza wypadkowe ciepło właściwe ferrofluidu [$\text{J}/(\text{kg}\cdot\text{K})$], a ΔT oraz Δt odpowiednie przyrosty temperatury i czasu, dla których krzywa $T(t)$ przebiega w sposób liniowy począwszy od chwili początkowej t_0 . Ponieważ, ze względu na niską zawartość materiału magnetycznego w próbce, wypadkowe ciepło właściwe ferrofluidu jest zbliżone do jego odpowiednika dla wody, dlatego można przyjąć, że:

$$\text{SAR}^* \approx C_{\text{H}_2\text{O}} \frac{\Delta T}{\Delta t} \frac{1}{\phi_{\text{Fe}}} \quad (8)$$

Opis badania *in vitro*

Wydajność cieplną ferrofluidu użytego w doświadczeniu oceniono w różnych warunkach ekspozycji na zmienne pole elektromagnetyczne w układzie pomiarowym, którego schemat przedstawiono na Rys. 9.



Rys. 9 Schemat układu pomiarowego i zmierzone przebiegi temperatury badanych próbek dla różnych częstotliwości wymuszającego pola.

Badaniu poddano pięć próbek cieczy magnetycznej (patrz Rys. 9). Regulując nastawami elementów L i C zmieniano wartości częstotliwości rezonansowej obwodu, a tym samym wpływano na wypadkowe pole w środku cewki. Szukane wartości współczynnika absorpcji własnej SAR zestawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Parametry ferrofluidu wyznaczone na podstawie pomiarów.

Pomiar	SAR [W/kg]	SAR* [W/kg]	δ_{SAR}^* [%]
1	30 777	30 896	0,3886
2	31 236	31 358	0,3886
3	48 412	48 600	0,3886
4	22 791	22 880	0,3886
5	9 810	9 848	0,3886

Model podstawowy (bez *) jest najdokładniejszy, ale wymaga znajomości udziałów objętościowych i masowych poszczególnych składników ferrofluidu. Model pierwszy (*) prowadzi do uzyskania wyższych wartości szukanych parametrów SAR, co wynika bezpośrednio z przyjęcia za wypadkowe ciepło właściwe ferrofluidu, pojemności cieplnej wody $C_{MF} \approx C_{H_2O}$ o wyższej wartości. Błąd, jaki popełniamy przy takim postępowaniu jest niewielki i nie przekracza $\delta_{\%} = 0,39\%$.

Zakończenie

W ramach prac badawczych związanych z powstaniem niniejszej dysertacji autor zrealizował następujące zadania:

- dokonał obszernego przeglądu literatury dotyczącej zjawiska hipertermii,
- zapoznał się z biologicznymi mechanizmami hipertermii oraz znaczeniem terapii ciepłem w leczeniu guzów nowotworowych,
- dokonał numerycznej analizy wybranych przypadków hipertermii o częstotliwości radiowej i mikrofalowej,
- sformułował równania opisujące zjawiska polowe w hipertermii elektromagnetycznej,
- porównał otrzymane wyniki symulacji dla wybranych modeli 2D i 3D,
- przeprowadził wstępne badania eksperymentalne *in vitro* cieczy magnetycznej.

Ponieważ przedstawione we wstępie pracy tezy rozprawy zostały udowodnione, tym samym można uznać, że cel pracy został osiągnięty.