

بررسی عدم قطعیت در گرمایش القایی به وسیله میکرو/نانوذرات مغناطیسی در هایپرترمیا

فرامرز طلعتی*

علی اصغر طاهری

دانشیار، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

چکیده

همیشه بین مقادیر عددی، نظری و آزمایشگاهی کمیت‌های فیزیکی اختلاف وجود دارد که ناشی از خطاهای اندازه‌گیری است. هایپرترمیای الکترومغناطیسی به وسیله ذرات میکرو/نانو از این قاعده مستثنی نیست. این انحرافها می‌توانند توزیع دما در کل ناحیه را تحت تأثیر قرار دهند. در این مطالعه انحراف هر یک از عوامل مؤثر در توزیع دما شامل غلظت، شعاع و ناحیه تزریق میکرو/نانوذرات و همچنین قدرت و فرکانس میدان الکترومغناطیسی در نظر گرفته شده و عدم قطعیت در مورد آن‌ها بررسی شده است. این بررسی بر اساس مطالعه عددی گرمایش القایی به وسیله میکرو/نانوذرات مغناطیسی تحت میدان الکترومغناطیسی در هایپرترمیا و با روش تفاضل محدود صورت گرفته است. نتایج نشان می‌دهند که بایستی در شرایط آزمایشگاهی اندازه‌گیری پارامترهایی نظیر قدرت میدان الکترومغناطیسی، شعاع و ناحیه تزریق میکرو/نانوذرات با دقت زیادی صورت پذیرد.

واژه‌های کلیدی: هایپرترمیا، عدم قطعیت، میدان الکترومغناطیسی، میکرو/نانوذرات مغناطیسی، روش تفاضل محدود.

Uncertainty Analysis in Induction Heating by Magnetic Micro/nanoparticles during Hyperthermia

F. Talati

A. A. Taheri

Faculty of Mechanical Engineering University of Tabriz, Tabriz, Iran

Faculty of Mechanical Engineering University of Tabriz, Tabriz, Iran

Abstract

There is always a difference between the numerical, theoretical and experimental values of a physical quantity which is due to measurement errors. Electromagnetic hyperthermia using micro/nano particles is not an exceptional case. This deviation could affect the temperature distribution of domain. In this paper, the deviation of any effective parameter on temperature distribution, including concentration, injection area and radius of micro/nano particles, power and frequency of electromagnetic field are studied and uncertainty analysis is performed. The study was based on the induction heating by micro/nano particles in an electromagnetic field hyperthermia. The finite difference method was used to solve the equations numerically. Results show that the measurement of parameters such as electromagnetic field power, radius of micro/nano injection region should be done accurately

Keywords: Hyperthermia, Uncertainty, Electromagnetic field, Magnetic Micro/ Nanoparticles, FDM.

۱- مقدمه

یکی از روش‌های نوظهور در درمان سرطان هایپرترمیا^۱ (گرمافزاپی) است. در این روش با بالا بردن دمای بدن و یا بافت‌های محلی به بیش از ۴۲-۴۳ درجه سلسیوس سلول‌های سرطانی یا مستقیماً از بین می‌روند و یا حساس به روش‌های دیگر درمان همانند شیمی‌درمانی و یا پرتودرمانی می‌گردند.

هایپرترمیا به روش‌های مختلفی انجام می‌گیرد که در همه آن‌ها مهم‌ترین چالش به حداقل رساندن آسیب‌دیدگی در بافت‌های سالم و درعین‌حال بالا بودن کافی دما در بافت سرطانی برای رسیدن به اهداف درمانی است. یکی از روش‌های امیدوارکننده در هایپرترمیا استفاده از ذرات میکرو/نانو سوپر پارامغناطیسی^۲ (SPM) به کمک فناوری نانو است. در این روش ذرات نانو در بافت سرطانی تزریق شده و با اعمال میدان الکترومغناطیسی^۳ (EM) تولید گرما می‌نمایند.

دافیرو و کورازا با روش المان محدود و با کمک نرم افزار فلوئنت^۴

گرمایش القایی تومور را شبیه‌سازی کردند[۱]. الوی و همکاران با استفاده از روش مونت کارلو با در نظر گرفتن میدان الکترومغناطیسی شبه پایا و دمای بافت ناپایا در حالت سه‌بعدی به بررسی استفاده از مواد میکرو/نانو در درون بافت زنده پرداختند[۲]. سازگارنیا و همکاران هایپرترمیا در تلفیق با شیمی‌درمانی و با واسطه نانووذرات طلا را مورد بررسی قرار دادند و نتیجه گرفتند که حضور نانووذرات موجب بالا رفتن بازده درمانی می‌شود[۳].

ماچ‌چرزاک و همکاران مدل دو بعدی از بافت زیستی را با اعمال میدان الکترومغناطیسی مورد بررسی قرار دادند[۴]. ماچ‌چرزاک و همکاران مواد نانو مغناطیسی را در مدل خود و در ناحیه تومور وارد نمودند. آنها اندازه و موقعیت الکترودها [۵] و همچنین غلظت و شعاع مواد نانو مغناطیسی [۶] را با روش المان محدود مورد بررسی قرار دادند. آنها ولتاژ میدان الکترومغناطیسی را نیز با الگوریتم تکاملی^۵ و با روش المان محدود مطالعه کردند[۷]. ژائو و همکاران در هایپرترمیا با استفاده از نانووذرات مغناطیسی از موش آزمایشگاهی استفاده کردند. نتایج نشان می‌داد که دمای مرکز تومور به طرز چشم‌گیری بالا می‌رفت[۸]. پاروج با روش

¹Hyperthermia

²Superparamagnetic

³Electromagnetic

⁴ FLUENT

⁵ evolutionary algorithm

$$\begin{aligned}\varphi_1(x,y) &= \varphi_2(x,y), \\ \varepsilon_1 \frac{\partial \varphi_1(x,y)}{\partial q} &= \varepsilon_2 \frac{\partial \varphi_2(x,y)}{\partial q}.\end{aligned}\quad (3)$$

که ε_1 بیانگر ثابت گذردهی دی الکتریک بافت سالم، ε_2 ثابت گذردهی دی الکتریک تومور و φ_1 و φ_2 به ترتیب بیانگر پتانسیل الکتریکی بافت سالم و تومور و q جهت عمود بر مرز مورد نظر است. قدرت میدان الکتریکی نیز از رابطه زیر به دست می آید:

$$E(x,y) = -\nabla \varphi(x,y). \quad (4)$$

تولید گرمای Q_{r1} ناشی از اتلاف قدرت میدان الکترومغناطیس، وابسته به رسانایی بافت سالم σ_1 و قدرت میدان الکتریکی E است. بنابراین گرمای حجمی را می توان تقریباً به صورت زیر و با استفاده از معادله (4) برای میدان الکتریکی E به دست آورد [5]:

$$Q_{r1} = \sigma_1 \frac{|E(x,y)|^2}{2} = \frac{\sigma_1 [E_x^2 + E_y^2]}{2}. \quad (5)$$

گرمای تولیدی در بافت تومور ناشی از القای SPM توسط میدان EM از رابطه زیر محاسبه می شود [5]:

$$Q_{r2} = \left[\frac{3nr^3\chi''}{4\mu_0 r^2} + (1-\eta)\frac{\bar{\sigma}}{2} \right] \cdot [E_x^2 + E_y^2]. \quad (6)$$

که در آن μ_0 ثابت دی الکتریک نفوذپذیری فضای آزاد $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} \text{ T.m.A}^{-1}$ ، f فرکانس میدان الکترومغناطیس، R شعاع حلقه القای مغناطیسی، χ'' پذیرفتاری¹ نانو ذرات مغناطیسی، $\bar{\sigma}$ رسانندگی الکتریکی مؤثر در بافت تومور، $\eta = 4\pi nr^3/3$ نسبت حجم SPM بافت، r شعاع میکرو/نانوذرات SPM و n غلظت میکرو/نانوذرات SPM در بافت تومور است [5].

۲-۲-۲ مدل گرمایی

برای مدل کردن انتقال گرمای بافت های زیستی معادله پنس بکار می رود که با وجود سادگی برای چنین تحلیل هایی نتایج قابل قبولی ارائه می دهد [۱۰]:

$$\begin{aligned}\bar{C} \frac{\partial T(x,y,t)}{\partial t} &= \\ \nabla \cdot (\bar{k}(x,y) \nabla T(x,y,t)) - \omega_b(x,y) C_b T(x,y,t) &+ \omega_b(x,y) C_b T_a + Q_m(x,y,t) + Q_r(x,y,t); (x,y) \in \Omega.\end{aligned}\quad (7)$$

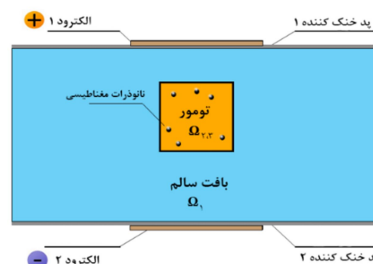
که Ω دامنه حل، $\bar{C}$ و C_b به ترتیب ظرفیت گرمایی مؤثر بافت و ظرفیت گرمایی خون، T_a دمای سرخرگ تأمین کننده که ثابت فرض می شود، T دمای بافت، $\bar{k}$ رسانایی گرمایی مؤثر وابسته به مکان، ω_b پرفیوژن خون تابع مکان، Q_m آهنگ تولید گرما ناشی از سوخت و ساز بدن که تابع مکان فرض می شود و Q_r آهنگ تولید گرمای حاصل از منبع گرمایی وابسته به مکان است. خواص ترموفیزیکی برای بافت های سرطانی پر شده با SPM را می توان از طریق چیدمان متوالی نسبت حجم مربوطه هر ماده به طور تقریبی به دست آورد [۱۰]:

المان محدود به بررسی تومور به وسیله هایپرترمیا به وسیله نانو ذرات و به صورت سه بعدی پرداخت [۹].

رسیدن به مقادیر پیشنهاد شده توسط حل عددی در شرایط آزمایشگاهی بسیار مشکل است. از این رو بایستی انحراف از مقادیر عددی برای رسیدن به درمان مطلوب در نظر گرفته شود. در این مطالعه مدل بررسی شده توسط مایچرزاک و همکاران در نظر گرفته شده و با روش تفاضل محدود عدم قطعیت در مورد پارامترهای مؤثر آن بررسی شده است. برای رعایت اختصار سعی شده است که از تکرار روابط مراجع خودداری شود.

۲-۲ مدل نظری

ناحیه مستطیلی شکل (Ω_1) به ابعاد $0.08 \times 0.04 \text{ m}$ در نظر گرفته شد. ناحیه گرمایش توسط الکترودها Γ_1 ، محدود به $\{0.032 \leq x \leq 0.048 \text{ m}, y=0.04 \text{ m}\}$ و $\{0 \leq x \leq 0.048 \text{ m}, y=0\}$ بوده و ناحیه Ω_2 بیانگر ناحیه تومور برابر با $\{0.032 \leq x \leq 0.048 \text{ m}, 0.16 \leq y \leq 0.032 \text{ m}\}$ همان طور که در شکل ۱ نشان داده شده، است، ذرات میکرو/نانو مغناطیسی در داخل ناحیه تومور توزیع شده اند [۴] (Ω_2).



شکل ۱- ناحیه بافت و تومور و نانو ذرات وارد شده در آن

برای جلوگیری از آسیب رسیدن ناشی از گرمایش بیش از حد به سطح پوست، این سطوح به وسیله دو پد خنک کننده که روی سطح پوست قرار دارند، خنک می شوند.

۲-۱-۲ مدل میدان الکترومغناطیس

میدان الکترومغناطیسی دو بعدی شبه پایا که توسط دو الکترودها صفحه ای القا می شود به منظور تولید گرما در بافت های زیستی، بایستی به صورت عددی بررسی شود. پتانسیل φ داخل بافت از طریق حل معادله لاپلاس به دست می آید [5]:

$$\nabla \cdot [\varepsilon(x,y) \cdot \nabla \varphi(x,y)] = 0. \quad (1)$$

که $\varepsilon(x,y)$ ثابت گذردهی دی الکتریک بافت است. شرایط مرزی معادله (۱) برای مرزهای بافت به صورت رابطه (۲) بیان می شود [5]:

$$\begin{aligned}\varphi(x,y) &= \pm U & (x,y) \in \Gamma_1, \\ \frac{\partial \varphi(x,y)}{\partial n} &= 0 & (x,y) \in \Gamma_2.\end{aligned}\quad (2)$$

که در آن Γ_1 دامنه الکترودها (ناحیه گرمایش) و U اختلاف پتانسیل الکتریکی اعمالی بر الکترودهاست. در سطح تماس بافت های سالم و تومور بایستی شرایط زیر برقرار باشد [5]:

¹susceptibility

$$\nabla^2 \varphi(x, y) = \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \varphi}{\partial y^2} = 0. \quad (12)$$

با فرض $\Delta x = \Delta y$ و استفاده از ضریب واهلش (Relaxation Factor) معادله بالا به صورت زیر و با خطای مرتبه دو، گسسته‌سازی می‌شود:

$$\overline{\varphi_{i,j}^{n+1}} = (\varphi_{i+1,j}^n + \varphi_{i-1,j}^n + \varphi_{i,j+1}^n + \varphi_{i,j-1}^n) / 4, \quad \text{الف} \quad (13)$$

$$\varphi_{i,j}^{n+1} = \omega \overline{\varphi_{i,j}^{n+1}} + (1 - \omega) \varphi_{i,j}^n. \quad \text{ب} \quad (13)$$

در معادله بالا n بیانگر تکرار و ω ضریب واهلش است که مقدار آن از راه آزمون و خطا به دست می‌آید. مقدار $\overline{\varphi_{i,j}^{n+1}}$ از معادله (۱۳) الف به دست آمده و در معادله (۱۳) ب جایگزین می‌شود. استفاده از ضریب واهلش موجب تسریع در همگرایی می‌گردد.

معادلات مربوط به سطح تماس تومور و بافت سالم پس از گسسته‌سازی به صورت زیر تبدیل می‌شود:

$$\begin{aligned} \varphi_{X1,j}^n &= (\varepsilon_2 \varphi_{X1+1,j}^n + \varepsilon_1 \varphi_{X1-1,j}^n) / (\varepsilon_1 + \varepsilon_2), \\ \varphi_{X2,j}^n &= (\varepsilon_1 \varphi_{X2+1,j}^n + \varepsilon_2 \varphi_{X2-1,j}^n) / (\varepsilon_1 + \varepsilon_2), \\ \varphi_{Y1,i}^n &= (\varepsilon_2 \varphi_{Y1+1,i}^n + \varepsilon_1 \varphi_{Y1-1,i}^n) / (\varepsilon_1 + \varepsilon_2), \\ \varphi_{Y2,i}^n &= (\varepsilon_1 \varphi_{Y2+1,i}^n + \varepsilon_2 \varphi_{Y2-1,i}^n) / (\varepsilon_1 + \varepsilon_2). \end{aligned} \quad (14)$$

که $X1, X2, Y1, Y2$ نشانگر محدوده تومور مورد نظر هستند. شرایط مرزی معادله (۱) یعنی معادله (۲) نیز به صورت زیر گسسته‌سازی می‌شوند:

$$\begin{aligned} \varphi_{i,1} &= -U; \quad y = 0.00 \text{ m}, 0.032 \text{ m} \leq x \leq 0.048 \text{ m}, \\ \varphi_{i,i} &= \varphi_{i,2}; \quad y = 0.00 \text{ m, else,} \\ \varphi_{i,N} &= +U; \quad y = 0.04 \text{ m}, 0.032 \text{ m} \leq x \leq 0.048 \text{ m}, \\ \varphi_{i,N} &= \varphi_{i,N-1}; \quad y = 0.04 \text{ m, else,} \\ \varphi_{1,j} &= \varphi_{2,j}; \quad x = 0.00 \text{ m,} \\ \varphi_{M,j} &= \varphi_{M-1,j}; \quad x = 0.08 \text{ m} \end{aligned} \quad (15)$$

معادله (۴) که بیانگر قدرت میدان الکتریکی است پس از گسسته‌سازی پیشرو و خطای مرتبه اول، به صورت زیر تبدیل می‌شود:

$$E_{i,j} = - \left(\frac{\varphi_{i+1,j} - \varphi_{i,j}}{\Delta x}, \frac{\varphi_{i,j+1} - \varphi_{i,j}}{\Delta y} \right). \quad (16)$$

با فرض $\Delta x = \Delta y$ ، مجذور اندازه میدان الکتریکی، از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$|E_{i,j}|^2 = \left[(\varphi_{i+1,j} - \varphi_{i,j})^2 + (\varphi_{i,j+1} - \varphi_{i,j})^2 \right] / \Delta x^2 \quad (17)$$

بنابراین خطای مرتبه اول گسسته‌سازی معادله (۴) با رسیدن به توان دوم تبدیل به خطای مرتبه دو می‌شود.

۳-۲- معادله زیست گرمایی

معادله زیست گرمایی پنس، معادله (۷)، با خطای مرتبه دو و به صورت معادله (۱۸) گسسته‌سازی می‌شود:

$$\begin{aligned} \overline{T_{i,j}^{n+1}} &= [T_{i+1,j}^n + T_{i-1,j}^n + T_{i,j+1}^n + T_{i,j-1}^n \\ &+ \frac{\Delta x^2}{k} (\omega_b C_b T_a + Q_m + Q_{r,i,j})] / [4 + \frac{\Delta x^2}{k} \omega_b C_b] \end{aligned} \quad \text{الف} \quad (18)$$

$$T_{i,j}^{n+1} = \omega \overline{T_{i,j}^{n+1}} + (1 - \omega) T_{i,j}^n. \quad \text{ب} \quad (18)$$

$$\begin{aligned} \bar{C} &= (1 - \eta) C_2 + \eta C_3; \quad (x, y) \in \Omega_2, \\ \bar{k} &= 1 / \left(\frac{1 - \eta}{k_2} + \frac{\eta}{k_3} \right); \quad (x, y) \in \Omega_2, \end{aligned} \quad (8)$$

که C_2 و C_3 به ترتیب ظرفیت گرمایی بافت تومور و ظرفیت گرمایی نانوذرات SPM، k_2 و k_3 به ترتیب رسانایی گرمایی بافت تومور و رسانایی گرمایی نانوذرات SPM و همچنین σ_2 و σ_3 به ترتیب رسانایی الکتریکی بافت تومور و رسانش الکتریکی نانوذرات SPM می‌باشند. شرایط مرزی معادله (۷) به صورت زیر تعریف می‌شود [۱۰]:

$$-\bar{k} \frac{\partial T}{\partial y} = h_f (T_f - T); \quad y = 0.0, 0.04 \text{ m}, \quad \text{الف} \quad (9)$$

$$-\bar{k} \frac{\partial T}{\partial x} = 0; \quad x = 0.0, 0.08 \text{ m}.$$

که h_f ضریب انتقال گرمای جابجایی بین سطح پوست و آب و T_f دمای اولیه آب است. در سطح تماس بافت‌های سالم و تومور بایستی شرایط زیر برقرار باشد [۱۰]:

$$\begin{aligned} T_1(x, y) &= T_2(x, y), \\ k_1 \frac{\partial T_1(x, y)}{\partial q} &= k_2 \frac{\partial T_2(x, y)}{\partial q}. \end{aligned} \quad \text{ب} \quad (9)$$

که k_1 بیانگر رسانایی گرمایی بافت سالم، k_2 رسانایی گرمایی تومور و T_1 و T_2 به ترتیب بیانگر دمای بافت سالم و تومور است.

۳-۲- بررسی عدم قطعیت

نتایج حاصل از حل تحلیلی و عددی به دلایل مختلف مانند خطای اندازه‌گیری، نمی‌توانند به صورت دقیق با نتایج به دست آمده در شرایط آزمایشگاهی یکسان باشند. در حالت کلی بر اساس مدل انتقال گرما، دما در بافت در طول هاپیتریمیای الکترومغناطیس از رابطه زیر به دست می‌آید [۱۱]:

$$T = f(w_1, w_2, \dots, w_M). \quad (10)$$

که $w_1, w_2, \dots, w_M$ پارامتر مستقل شامل آهنگ پرفیوژن خون، آهنگ تولید گرمای حاصل از سوخت‌وساز، ظرفیت گرمایی و رسانایی گرمایی بافت، فرکانس و قدرت میدان الکترومغناطیس، غلظت و اندازه میکرو/نانوذرات و غیره است. با استفاده از ریشه مجموع مربعات، عدم قطعیت کلی دمای بافت از رابطه زیر به دست می‌آید [۱۱]:

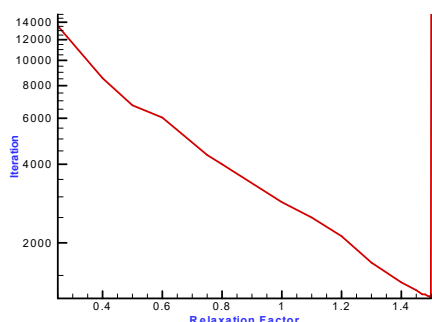
$$\Delta T = \sqrt{\left(\frac{\partial f}{\partial w_1} \Delta w_1 \right)^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial w_2} \Delta w_2 \right)^2 + \dots + \left(\frac{\partial f}{\partial w_M} \Delta w_M \right)^2}. \quad (11)$$

که $\frac{\partial f}{\partial w}$ و Δw به ترتیب ضریب حساسیت و عدم قطعیت پارامتر w هستند. معادله (۱۱) توصیف دقیقی از عدم قطعیت است که به طور گسترده در تحلیل‌های عدم قطعیت مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۳-۲- گسسته‌سازی معادلات

۳-۱- معادله پتانسیل

معادله (۱)، با توجه به ثابت بودن ثابت دی‌الکتریک برای هر کدام از نواحی تومور و سالم، به صورت زیر بازنویسی می‌شود:

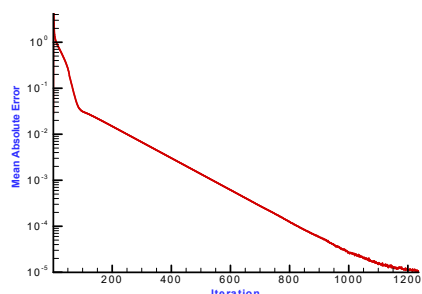


ب) تعیین ضریب واهلش در معادله زیست گرمایی
شکل ۲- تغییر تعداد تکرارها به ازای تغییر ضریب واهلش

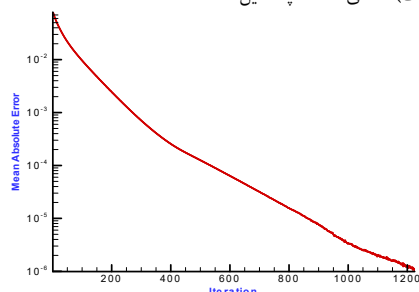
میانگین قدر مطلق خطای محاسبه در هر تکرار، مطابق با رابطه زیر محاسبه می شود [۱۲]:

$$\varepsilon^n = \frac{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N |\varphi^{n+1} - \varphi^n|}{M \times N} \quad (21)$$

اگر مقدار این خطا از معیار همگرایی که در اینجا برابر با 10^{-6} فرض شده است، کمتر شود محاسبه متوقف می شود شکل ۳ چگونگی تغییر این خطا از شروع تا پایان تکرارها را به ازای $\Delta x = \Delta y = 0.0008$ m نشان می دهد.



الف) خطای معادله پتانسیل



ب) خطای معادله زیست گرمایی

شکل ۳- قدر مطلق خطای میانگین در هر تکرار و چگونگی همگرایی

به دلیل اهمیت توزیع دما در این مطالعه، استقلال از شبکه بر روی این متغیر بررسی شده است. سه شبکه متفاوت در نظر گرفته شد و توزیع دما در این شبکه ها محاسبه گردید. نتایج بدست آمده به واحد سلسیوس در شکل ۴ نشان داده شده است. همان طور که مشخص است نتایج بدست آمده مستقل از شبکه هستند.

شرایط مرزی مربوط به معادله (۷) یعنی معادله (۹)، پس از گسسته سازی به صورت زیر نوشته می شود:

$$\begin{aligned} T_{i,1}^n &= \left(h_f \cdot \Delta x \cdot T_f / \bar{k} + T_{i,2}^n \right) / \left(1 + h_f \cdot \Delta x \cdot T_f / \bar{k} \right), \\ T_{i,N}^n &= \left(h_f \cdot \Delta x \cdot T_f / \bar{k} + T_{i,N-1}^n \right) / \left(1 + h_f \cdot \Delta x \cdot T_f / \bar{k} \right), \\ T_{1,j}^n &= T_{2,j}^n, \\ T_{M,j}^n &= T_{M-1,j}^n. \end{aligned} \quad (19)$$

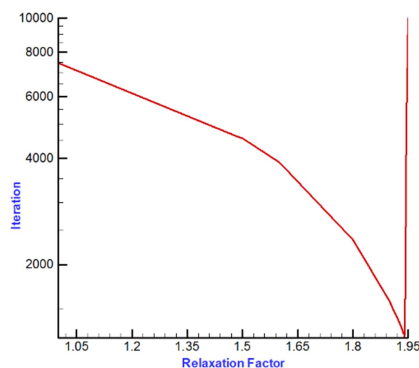
همچنین در سطح تماس بافت سالم و تومور باید روابط زیر برقرار باشند:

$$\begin{aligned} T_{X1,j}^n &= \left(k_2 T_{X1+1,j}^n + k_1 T_{X1-1,j}^n \right) / (k_1 + k_2), \\ T_{X2,j}^n &= \left(k_1 T_{X2+1,j}^n + k_2 T_{X2-1,j}^n \right) / (k_1 + k_2), \\ T_{i,Y1}^n &= \left(k_2 T_{i,Y1+1}^n + k_1 T_{i,Y1-1}^n \right) / (k_1 + k_2), \\ T_{i,Y2}^n &= \left(k_1 T_{i,Y2+1}^n + k_2 T_{i,Y2-1}^n \right) / (k_1 + k_2). \end{aligned} \quad (20)$$

۴- حل عددی

دامنه حل مستطیلی به ابعاد $0.08 \text{ m} \times 0.04 \text{ m}$ است که با انتخاب $\Delta x = \Delta y = 0.0008 \text{ m}$ تعداد گره های محاسباتی در راستای محور x و y به ترتیب برابر با $N = 0.04 / \Delta x + 1 = 51$ و $M = 0.08 / \Delta y + 1 = 101$ خواهند بود. به منظور بررسی استقلال از شبکه $1 = 51$ و $\Delta x = \Delta y = 0.0004 \text{ m}$ نیز در نظر گرفته شده است که به ترتیب متناظر با $M = 51, N = 26$ و $M = 201, N = 101$ است.

شکل ۲ نحوه تغییرات تکرار در محاسبات را در مقابل ضریب واهلش و به ازای $\Delta x = \Delta y = 0.0008 \text{ m}$ نشان می دهد. با توجه به شکل ۲ مقدار ضریب واهلش بهینه برای معادله مربوط به پتانسیل $\omega = 1.9399$ و برای معادله مربوط به دما $\omega = 1.4981$ تعیین می شود.



الف) تعیین ضریب واهلش در معادله پتانسیل

$Q_{m1} = 4200 \text{ [W/m}^3\text{]}$ ، دمای خون $T_a = 37^\circ\text{C}$ و ظرفیت گرمایی خون $C_b = 4.2 \text{ [MJ/m}^3\text{K]}$.

اثبات شده است که حضور تومور بدخیم در بافت، موجب پرفیوژن خون بسیار متفاوت و همچنین ظرفیت گرمایی و گرمای سوخت‌وساز غیرعادی در ناحیه تومور می‌گردد. مقادیر مقابل مربوط به تومور قرار گرفته روی پوست و پر شده با عروق است: رسانایی گرمایی $k_2 = 0.6 \text{ [W/mK]}$ ، آهنگ پرفیوژن خون $\omega_{b2} = 0.002 \text{ [1/s]}$ ، آهنگ تولید گرمای حاصل از سوخت‌وساز $Q_{m2} = 42000 \text{ [W/m}^3\text{]}$ ، ضریب جابجایی آب خنک‌کننده $h_f = 45 \text{ [W/(m}^2\text{K)]}$ و دمای آن $T_f = 20^\circ\text{C}$ در نظر گرفته شده است [۵]. خواص مغناطیسی و گرمایی نانوذرات مغناطیسی (اکسید آهن) به صورت مقابل است: رسانایی گرمایی $C_3 = 20.72 \text{ [MJ/m}^3\text{K]}$ ، ظرفیت گرمایی $k_3 = 40.0 \text{ [W/mK]}$ ، شعاع حلقه القای مغناطیسی $R = 0.01 \text{ [m]}$ ، رسانایی الکتریکی $\sigma_3 = 25000 \text{ [S/m]}$ و پذیرفتاری نانوذرات مغناطیسی $\chi'' = 18$ است [۵]. دیگر داده‌های ورودی به برنامه کامپیوتری در جدول ۱ گردآوری شده است.

اگرچه میدان الکترومغناطیس شبه پایا فرض شده است؛ تأثیر فرکانس موج نیز در نظر گرفته شده است. همان طور که از جدول ۱ برمی‌آید خواص الکتریکی بافت بدن انسان وابسته به فرکانس است.

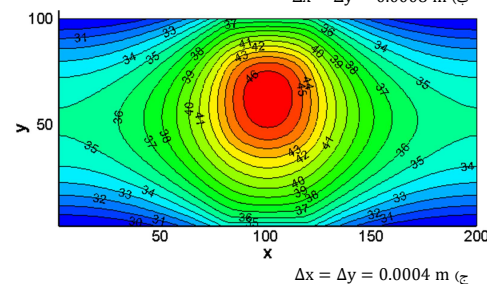
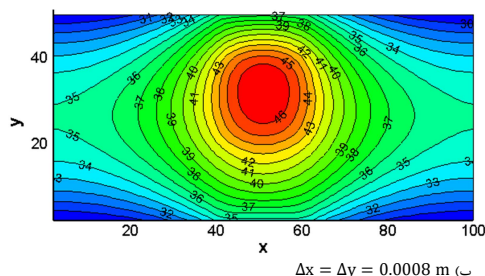
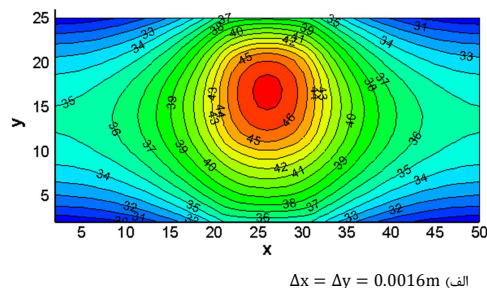
جدول ۱- خواص الکتریکی مورد استفاده در محاسبات

$[\epsilon] (\epsilon_0 = 8.85 \times 10^{-12} \text{ [C}^2/(\text{Nm}^2)\text{])}$				
فرکانس $f[\text{MHz}]$	گذردهی دی‌الکتریک ϵ_1 $[\text{C}^2/(\text{Nm}^2)]$	رسانایی الکتریکی σ_1 $[\text{S/m}]$		
0.1	$20000 \epsilon_0$	$1.2 \epsilon_1$	σ_2	σ_1
1.0	$2000 \epsilon_0$	$1.2 \epsilon_1$	$1.2 \sigma_1$	0.192
10	$100 \epsilon_0$	$1.2 \epsilon_1$	$1.2 \sigma_1$	0.625

با توجه به معادله (۵) مقدار گرمای تولیدی ناشی از اعمال میدان الکترومغناطیس در بافت سالم و با توجه به معادله (۶) مقدار گرمای تولیدی توسط نانوذرات در بافت تومور به دست می‌آید که وارد معادله پنس می‌گردد.

شکل ۶ توزیع دمای در بافت با نانوذرات مغناطیسی را نشان می‌دهد که مربع سیاه رنگ نشان‌دهنده ناحیه تومور است. با توجه به شکل ۶ با وارد کردن نانوذرات در ناحیه تومور نه تنها دما در حدود ۶ درجه سلسیوس بالاتر می‌رود، بلکه مرکز بیشینه دما نیز در مرکز تومور قرار می‌گیرد. بنابراین استفاده از نانو ذرات مغناطیسی موجب تمرکز انرژی در ناحیه تومور می‌شود و با تمرکز انرژی در داخل ناحیه تومور، بافت سرطانی با آسیب حداقل به بافت‌های سالم از بین می‌رود. در واقع این جنبه یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های هایپرترمیای الکترومغناطیس با استفاده از میکرو/نانوذرات مغناطیسی است.

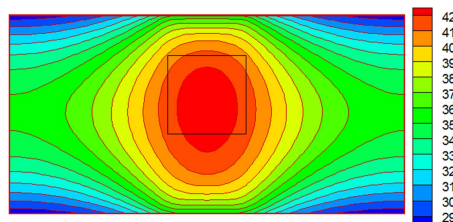
به منظور دستیابی به توزیع دمای مطلوب، تحلیل عدم قطعیت بر روی دما مورد نیاز است. در مطالعه حاضر، عدم قطعیت در مورد ناحیه پخش، اندازه و غلظت میکرو/نانوذرات، فرکانس و قدرت میدان الکترومغناطیس مورد بررسی قرار گرفته است.



$U = 8 \text{ V}$ ، $f = 1 \text{ MHz}$ ، $r = 10 \text{ nm}$ ، $n = 1E19$ ، $\chi'' = 18$ ،
 $h_f = 45 \text{ W/(m}^2\text{K)}$ ، $T_f = 20^\circ\text{C}$.

شکل ۴- استقلال از شبکه بر روی توزیع دما در بافت

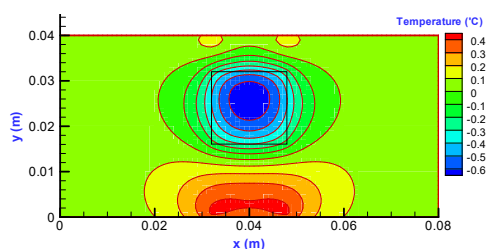
برای صحت‌سنجی نتایج بدست‌آمده فرضیات انجام گرفته در مرجع [۴] انجام شد. نتیجه و مقادیر وارد شده به برنامه در شکل ۵ نشان داده شده‌اند. همانطور که مشخص است نتایج بدست‌آمده همخوانی خوبی با نتایج مرجع [۴] دارد.



$f = 1.0 \text{ [MHz]}$ ، $U = 10 \text{ [V]}$ ،
 $h_f = 45 \text{ [W/(m}^2\text{K)]}$ ، $T_f = 20^\circ\text{C}$
شکل ۵- توزیع دما در حالت جابجایی در سطح پوست

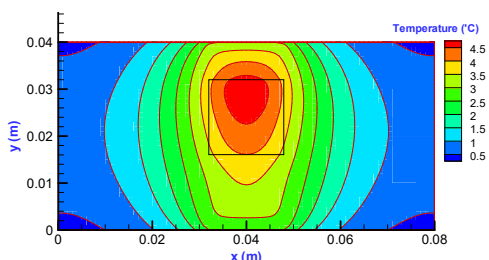
۵- نتایج

برای بافت سالم مقادیر عددی استفاده‌شده در محاسبات عبارت‌اند از: رسانایی گرمایی $k_1 = 0.5 \text{ [W/mK]}$ ، آهنگ پرفیوژن خون $\omega_{b1} = 0.0005 \text{ [1/s]}$ ، آهنگ تولید گرمای حاصل از سوخت‌وساز



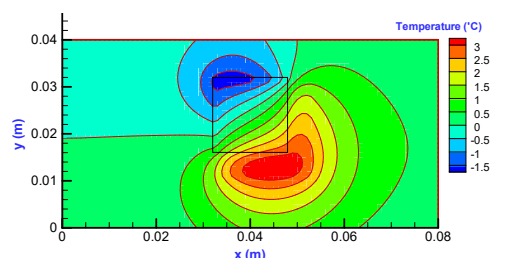
شکل ۹- عدم قطعیت توزیع دما از فرکانس میدان الکترومغناطیس

عدم قطعیت در اندازه گیری قدرت میدان الکترومغناطیس در شکل ۱۰ نشان داده شده است. این شکل نشان می دهد که انحراف ۲۰ درصد از مقادیر عددی در شرایط آزمایشگاهی چه تأثیری در توزیع دما دارد. افزایش دما در بافت های سالم به حدی است که می تواند موجب آسیب در این بافت ها شود. برآورد دقیق قدرت میدان الکترومغناطیس در شرایط آزمایشگاهی و تطبیق آن با مقدار نظری دارای اهمیت بالایی است.

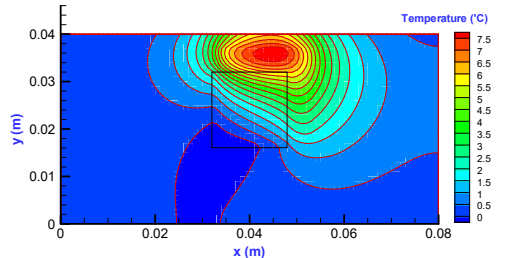


شکل ۱۰- عدم قطعیت توزیع دما از قدرت میدان الکترومغناطیس

عدم قطعیت در مورد ناحیه تزریق میکرو/نانوذرات به ازای دو حالت مختلف در شکل ۱۱ نشان داده شده است که Ω'_2 ناحیه تزریق میکرو/نانوذرات است. با توجه به این شکل افزایش دما در بافت های سالم به اندازه ای است که موجب آسیب دیدن این بافت ها شود. بنابراین در شرایط آزمایشگاهی تزریق میکرو/نانوذرات باید با دقت بالا و در ناحیه تومور انجام پذیرد.

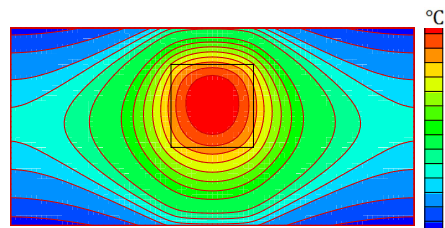


$$\Omega'_2 = \{0.034 \text{ m} \leq x \leq 0.053 \text{ m}, 0.11 \text{ m} \leq y \leq 0.030 \text{ m}\} \text{ (الف)}$$



$$\Omega'_2 = \{0.034 \text{ m} \leq x \leq 0.053 \text{ m}, 0.18 \text{ m} \leq y \leq 0.037 \text{ m}\} \text{ (ب)}$$

شکل ۱۱- عدم قطعیت توزیع دما در ناحیه تزریق میکرو/نانوذرات



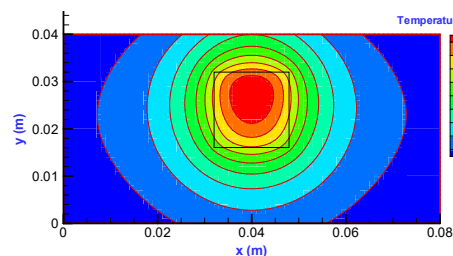
$$U = 8 \text{ V}, f = 1 \text{ MHz}, r = 10 \text{ nm}, n = 1\text{E}19, \chi'' = 18 \\ h_f = 45 \text{ W/(m}^2\text{K)}, T_f = 20 \text{ }^\circ\text{C}$$

شکل ۶- توزیع دما در بافت در حضور نانوذرات

برای دستیابی به هدف روشن تر، عدم قطعیت برای پارامترهای مختلف به صورت زیر در نظر گرفته شده است:

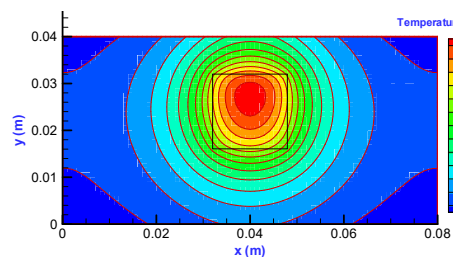
$$\Delta\Omega_2 / \Omega_2 = \Delta r / r = \Delta n / n = \Delta f / f = \Delta U / U = 20\%. \quad (19)$$

عدم قطعیت توزیع دما در اندازه گیری شعاع میکرو/نانوذرات در شکل ۷ نشان داده شده است. همان طور که از این شکل مشخص است این عدم قطعیت می تواند دمای بافت های سالم اطراف بافت سرطانی را در حدود ۳/۵ درجه سلسیوس بالا ببرد. این اندازه افزایش دما نیز می تواند موجب آسیب رسیدن به بافت های سالم گردد. بنابراین محاسبه دقیق شعاع میکرو/نانوذرات از اهمیت بالایی برخوردار است.



شکل ۷- عدم قطعیت توزیع دما از اندازه میکرو/نانوذرات

شکل ۸ عدم قطعیت توزیع دما را در اندازه گیری غلظت نشان می دهد. افزایش دما در بافت های سالم کمتر از ۱ درجه سلسیوس است.



شکل ۸- عدم قطعیت توزیع دما از غلظت میکرو/نانوذرات

در شکل ۹ عدم قطعیت توزیع دما ناشی از اندازه گیری فرکانس نشان داده شده است. این عدم قطعیت موجب افزایش دما در بافت سالم و کاهش دما در بافت سرطانی می گردد. با توجه به شکل ۵ این افزایش دما در بافت سالم نمی تواند موجب بروز مشکل در این بافت ها گردد. از طرف دیگر کاهش دما در بافت سرطانی نیز در مقایسه با دمای آن محسوس نیست. بنابراین عدم قطعیت در اندازه گیری فرکانس میدان الکترومغناطیس اهمیت چندانی ندارد.

IEEE Transactions on NanoBioscience, Vol. 4, No. 4, pp.284-294, 2005.

[۳] سازگارنیا آ. بحرینی طوسی س.م.ح. حاجی قهرمانی ف. رجیبی ا. آل داود س.ا. اسماعیلی ح. تاثیر هایپرترمیا در حضور نانوذرات طلا همراه با شیمی-درمانی روی رده سلولی Saos-2، مجله فیزیک پزشکی ایران، دوره ۸، شماره ۱، ۱۳۹۰.

[4] Majchrzak E., Dziatkiewicz G. and Paruch M, The modelling of heating a tissue subjected to external electromagnetic field. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, Vol. 10, No. 2, pp.29-37, 2008.

[5] Majchrzak E. and Paruch M, Numerical modelling of temperature field in the tissue with a tumor subjected to the action of two external electrodes. *Scientific Research of the Institute of Mathematics and Computer Science*, pp.1-8, 2009.

[6] Majchrzak E. and Paruch M, Application of evolutionary algorithms for identification of number and size of nanoparticles embedded in a tumor region during hyperthermia treatment. *Evolutionary methods for design, optimization and control*, pp.1-6, 2011.

[7] Majchrzak E. and Paruch M, Identification of electromagnetic field parameters assuring the cancer destruction during hyperthermia treatment. *Inverse Problems in Science and Engineering*, Taylor & Francis, Vol.19, No. 1, pp.45-58, 2011.

[8] Zhao Q. Wang L. Cheng R. Mao L. Arnold RD. Howerth EW. Chen ZG. Platt S., Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for head & neck cancer in mouse models. *Theranostics*. Vol.2, No.1, pp.113-121, 2012.

[9] Paruch M., Hyperthermia process control induced by the electric field in order to destroy cancer. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. Vol. 16, No. 4, pp. 123-130, 2014.

[10] Lv Y., Zou Y. and Yang L., Theoretical model for thermal protection by microencapsulated phase change micro/nanoparticles during hyperthermia. *Heat and Mass Transfer*, Vol. 48, No. 4, pp. 573-584, 2012.

[11] Deng Z.S and Liu J., Uncertainties in the Micro/nano-Particles Induced Hyperthermia Treatment on Tumor Subject to External EM Field. In *Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems*, China, 2006.

[12] Ferziger J.H and Peric M., *Computational Methods for Fluid Dynamics*. 3rd edn. Springer, Berlin, 2002.

۶- نتیجه گیری

در این مطالعه عدم قطعیت توزیع دما در هایپرترمیای الکترومغناطیس به وسیله میکرو/ نانوذرات سوپر پارامغناطیس بررسی گردید. نتایج نشان می دهند که عدم قطعیت در اندازه گیری برخی از پارامترها نظیر قدرت میدان الکترومغناطیس، شعاع و ناحیه تزریق میکرو/ نانوذرات شدیداً می توانند توزیع دما در بافت را تحت تأثیر قرار دهند. در نتیجه انجام تحلیل عدم قطعیت در طراحی برنامه درمانی به وسیله میکرو/ نانوذرات ضرورت دارد. انتظار می رود که تحلیل عدم قطعیت صورت گرفته در این مطالعه در طراحی برنامه درمانی هایپرترمیای منطقه ای مفید باشد. این طراحی بایستی به گونه ای باشد که با آسیب حداقل به بافت های سالم، کل ناحیه تومور در دمای بالای ۴۲ درجه سلسیوس قرار بگیرند.

E	شدت میدان الکتریکی (V/m)
U	ولتاژ الکتریکی (V)
f	فرکانس (Hz)
R	شعاع حلقه القای مغناطیسی (m)
T	دما (°C)
r	شعاع نانوذرات (m)
n	غلظت نانوذرات
C	ظرفیت گرمایی (J/m ³ K)
k	رسانایی گرمایی (W/mK)
Q	آهنگ تولید گرما (W/m ³)
h	ضریب انتقال گرما جابجایی (W/(m ² K))
w	پارامترهای مستقل
f	تابع وابسته

علائم یونانی

ε	ثابت گذردهی دی الکتریک ((C ² /(Nm ²))
φ	توزیع پتانسیل (V)
μ₀	ثابت دی الکتریک فضای آزاد (T.m.A ⁻¹)
χ''	پذیرفتاری نانوذرات مغناطیسی
σ	رسانایی الکتریکی (S/m)
η	نسبت حجم نانوذره در بافت
ω	پرفیوژن خون (1/s)
Ω	ناحیه بافت یا مواد نانو

زیر نویس ها

f	آب خنک کننده
۱	بافت سالم
۲	بافت سرطانی

۷- مراجع

- [1] Dughiero F. and Corazza S., Numerical simulation of thermal disposition with induction heating used for oncological hyperthermic treatment. *Medical and Biological Engineering and Computing*, Vol. 43, No. 1, pp. 40-46, 2005.
- [2] Lv Y.G, Deng Z.S and Liu J., 3-D numerical study on the induced heating effects of embedded micro/nanoparticles on human body subject to external medical electromagnetic field.