

Modeling of Laser Induced Interstitial Thermotherapy of Laser Tissue Considering Effect of Fat Melting

M. Maerefat^{1*}, M. Mokhtari Dizaji², Z. Haddad Soleymani³

¹ Associated Professor, Mechanical Engineering Group, Engineering School, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

² Professor, Medical Physics Group, Medical sciences School, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran, mokhtarm@modares.ac.ir

³ MSc. Graduated, Mechanical Engineering Group, Engineering School, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran, hadad_z@mapna.com

Abstract

In this paper a comprehensive mathematical model for thermal analysis of liver tissue in thermotherapy of liver cancer by laser is presented. In the present model the diffusion approximation analytical method for radiative heat transfer modeling of heat transfer process in the tissue is used for the first time.

Heat transfer modeling in the biological tissue is carried out using Penes model taking into account the influence of thermal and blood perfusion coefficient fluctuations due to temperature changes as well as the effect of lipid melting on temperature distribution through enthalpy method is taken into account. In the present study the tumor is considered as a sphere with thermo-physical properties different with those of healthy tissue.

Finally, the obtained non-linear equations are solved using the numerical finite volume method. Temperature distribution at several instants during the thermotherapy is calculated. The comparison of the calculated results with those of experimental results indicate a good agreement between the results. Furthermore, the effects of different parameters such as laser specifications and optic coefficient changes (through proper photopherin injection) on laser-affected area are studied using the present analytical method. These results can help the specialists in order to come upon a safe LITT method for destruction of cancerous tissues without harming the healthy ones.

Keywords: Thermal therapy, Diffusion approximation, Laser, Heat transfer, Pennes model, Enthalpy method.

* Corresponding author

Address: Mehdi Maerefat, Mechanical Engineering Group, Engineering School, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
Tel: +98 21 82883360
Fax: +98 21 82883381
E-mail: maerefat@modares.ac.ir

مدلسازی لیزردرمانی بافت کبد با در نظر گرفتن اثر ذوب چربی

مهدی معرفت^{۱*}، منیژه مختاری دیزجی^۲، زهرا حداد سلیمانی^۳

^۱ دانشیار، گروه مکانیک، دانشکده فنی-مهندسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

^۲ استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران mokhtarm@modares.ac.ir

^۳ کارشناس ارشد، گروه مکانیک، دانشکده فنی-مهندسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران hadad_z@mapna.com

چکیده

در این مقاله، مدل ریاضی کاملی برای تحلیل حرارتی بافت کبد در گرمادرمانی سرطان کبد به وسیله لیزر (LITT) ارائه شده است. در مدل ارائه شده، برای اولین بار از روش تحلیلی تقریب انتشار به منظور مدلسازی تشعشعی بافت استفاده شده است. مدلسازی انتقال حرارت در بافت زنده با استفاده از مدل پنس و با لحاظ کردن اثر تغییرات ضرایب حرارتی و ضریب تراوش خون با دما انجام شده، همچنین اثر ذوب چربی بر توزیع دما به وسیله روش انتالی در نظر گرفته شده است. در این محاسبات، بافت تومور به شکل کره‌ای در میان بافت سالم در نظر گرفته شده است.

در نهایت با حل معادلات غیر خطی حاصل با استفاده از روش عددی حجم محدود، توزیع دما در بافت طی گرمادرمانی در زمان‌های مختلف محاسبه شده است. مقایسه نتایج حاصل با نتایج به دست آمده از طریق آزمایش حاکی از دقت قابل قبول محاسبات است. به علاوه با استفاده از نتایج حاصل، اثر پارامترهای مختلف نظیر مشخصات لیزر و تغییرات ضرایب اپتیکی بر محدوده اثرگذاری لیزر بررسی شده است. نتایج حاصل می‌تواند راهگشای پزشکان در یافتن یک روند LITT بدون خطر برای از بین بردن بافت سرطانی بدون آسیب رساندن به بافت سالم باشد.

کلیدواژگان: گرمادرمانی، لیزر، تقریب انتشار، انتقال حرارت، روش آنتالی، معادله پنس.

*عده‌دار مکاتبات

نشانی: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده فنی-مهندسی، گروه مهندسی مکانیک، تبدیل انرژی

تلفن: ۰۲۸۸۳۳۶۰ دورنگار: ۰۲۸۸۳۳۸۱ پیام نگار: maerefat@modares.ac.ir

۱- مقدمه

عملیاتی بسیار وقت‌گیر است. روش‌های دیگری که بدین منظور به‌کار رفته‌اند روش‌های کوبلکامانک^۹ و جمع- دو برابر کردن معکوس هستند که به‌دلیل محدودیت‌های هندسی و محاسبات پیچیده کامپیوتری، بیشتر برای تحلیل تشعشعی پوست مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۲].

در این تحقیق، از روش تحلیلی تقریب انتشار برای حل معادله RTE استفاده شده است. اساس این روش، بسط اجزاء معادله انتقال تابش، به‌وسیله توابع هارمونیک کروی و تبدیل این معادله به یک دستگاه معادلات توسط روش تقریب P_{11} و سپس حل دستگاه به‌دست آمده است [۳]، با به‌کاربردن این روش، دیگر نیازی به استفاده از یک روش آماری نیست، همچنین معادله حاصل محدودیت‌های هندسی روش‌های کوبلکامانک و جمع- دو برابر کردن معکوس را ندارد.

ایده اولیه استفاده از این روش در تحلیل تشعشعی بافت زنده به‌وسیله ایشیمارو^{۱۰} در سال ۱۹۸۹ ارائه شده [۲]، و پس از آن مطالعاتی در مورد حل معادله RTE به‌وسیله این روش انجام شده است [۳]. از جمله مطالعاتی که در این زمینه انجام پذیرفته، می‌توان به محاسبات مچیدا^{۱۱} در سال ۲۰۰۹ اشاره نمود [۴]. به‌رغم مطالعاتی که در این زمینه انجام یافته تاکنون مدل‌سازی مناسبی توسط این روش انجام نگرفته است.

پس از محاسبه حرارت تولیدی در اثر تابش لیزر قدم بعدی مدل‌سازی انتقال حرارت در بافت بیولوژیک است که بدین منظور با توجه به برقراری جریان خون در بافت زنده، باید از معادلات زیست‌گرما^{۱۲} استفاده نمود. متداول‌ترین مدل انتقال زیست‌گرما، مدل پنس^{۱۳} است. این مدل در عین سادگی دارای دقت زیاد است، به‌طوری‌که در اکثر مدل‌سازی‌های انجام شده در بافت زنده از این مدل استفاده شده است. به‌عنوان مثال می‌توان از مدل‌سازی انتقال حرارت در بافت زنده کروی به‌وسیله چنگ^{۱۴} در سال ۲۰۰۹ که بر این اساس انجام شده نام برد [۵].

از عوامل مؤثر بر توزیع دما، تغییر فاز است که شامل ذوب چربی، تبخیر آب و ذوب بافت می‌باشد. هدف در روش LITT رساندن دمای بافت به دمای انعقاد یا 60°C

از شایع‌ترین انواع تومور، تومور کبد است. برداشتن بافت سرطانی از طریق جراحی و پیوند کبد از روش‌های متداول درمان آن به‌شمار می‌رود. با توجه به اینکه این روش‌ها تنها در مورد ۱۰٪ تا ۱۵٪ از بیماران قابل اجراست [۱]، امروزه توجه پزشکان به روش‌های نوین درمانی از جمله گرمادرمانی میان‌بافتی توسط لیزر^۱ (LITT) معطوف شده است. اساس این روش، قراردادن یک اعمالگر^۲ مناسب لیزر درون بافت تومور و گرم کردن سلول‌ها تا دمای انعقاد است که بدین منظور لیزرهایی با عمق نفوذ بالا نظیر لیزر Nd:YAG با طول موج 1064nm مناسب است.

در گرمایش به‌وسیله لیزر به ترتیب پدیده‌های انعقاد، تبخیر، کربنیزاسیون، ذوب و ریشه‌کنی^۳ رخ می‌دهد که گاهی سبب بروز صدماتی جبران‌ناپذیر در بافت می‌شوند. از این رو به‌دست آوردن مدل ریاضی مناسبی که بتوان به‌وسیله آن توزیع دما را در بافت در طول گرمایش محاسبه نمود پزشکان را یاری می‌دهد که بدون آسیب رساندن به بافت زنده سلول‌های سرطانی را از بین ببرند.

اولین گام، مدل‌سازی نحوه توزیع تشعشع در بافت زنده است. بخشی از فوتون‌های وارد شده به بافت، جذب و برخی دچار تفرق می‌شوند. ضرایب جذب و تفرق بافت کبد در مقابل اشعه Nd:YAG، با طول موج 1064nm بیانگر غالب بودن تفرق بر جذب است، بنابراین نمی‌توان از رابطه لامبرت-بیر^۴ برای مدل‌سازی استفاده کرد. همچنین به‌دلیل بزرگی اندازه ذرات کبد در قیاس با طول موج ورودی، تفرق از نوع چندگانه است و نمی‌توان این پدیده را به‌وسیله پراکندگی رایلی^۵ توصیف کرد. از طرفی وابستگی به طول موج در بافت بیولوژیک بیش از مقدار پیش‌بینی شده به‌وسیله تئوری پراکندگی مای^۶ است [۲]. از این رو روش مناسب برای به‌دست آوردن توزیع تشعشع در بافت زنده، حل مستقیم معادله انتقال تابش^۷ (RTE) است.

متداول‌ترین روش برای حل معادله RTE روش مونت کارلو^۸ است که روشی مبتنی بر آمار و احتمال و دارای روند

¹ Laser induced Interstitial ThermoTherapy

² Applicator

³ Ablation

⁴ Lambert-Beer law

⁵ Rayleigh Scattering

⁶ Mie Scattering

⁷ Radiative Transport Equation

⁸ Monte Carlo

⁹ Kubelka Munk

¹⁰ Ishimaru

¹¹ Machida

¹² Bioheat

¹³ Pennes

¹⁴ Cheng

۲- روش

۲-۱- معادلات حاکم بر توزیع تشعشع بر پایه

روش تقریب انتشار

معادله RTE بیانگر انتقال، جذب و تفرق فوتون‌ها در ماده بوده، و به صورت معادله (۱) بیان می‌شود [۸]:

$$\frac{1}{v} \frac{\partial L(r, \hat{\Omega}, t)}{\partial t} + \nabla \cdot L(r, \hat{\Omega}, t) \hat{\Omega} + \mu_r L(r, \hat{\Omega}, t) = \mu_s \int L(r, \hat{\Omega}', t) f(\hat{\Omega}, \hat{\Omega}') d\hat{\Omega}' + S(r, \hat{\Omega}, t) \quad (1)$$

سیستم محوره‌های مختصات در رابطه فوق سیستم مختصات قطبی است. $L(r, \hat{\Omega}, t)$ شدت تشعشع در موقعیت r در جهت $\hat{\Omega}$ و در زمان t با واحد $[Wm^{-2}Sr^{-1}]$ ، $f(\hat{\Omega}, \hat{\Omega}')$ تابع فاز نرمالیزه شده است که نشان دهنده احتمال پراکنده شدن نور از زاویه ورودی $\hat{\Omega}$ به زاویه خروجی $\hat{\Omega}'$ است. v سرعت نور در ماده، μ_r ضریب تضعیف کلی و برابر با $\mu_a + \mu_s$ ، μ_s ضریب جذب و μ_a ضریب تفرق بوده، همچنین $S(r, \hat{\Omega}, t)$ منبع تشعشعی در ماده است که واحد آن $[Wm^{-3}Sr^{-1}]$ است.

شرط استفاده از روش تقریب انتشار این است که ضریب آلبدو^{۲۱} نزدیک به ۱ باشد. که در این مسئله این شرط برقرار است [۲]:

$$(a = \frac{\mu_a}{\mu_a + \mu_s} = \frac{151}{2 + 151} \approx 1)$$

هدف از حل معادله RTE به دست آوردن شار فوتون است که به صورت معادله (۲) تعریف می‌شود:

$$\Phi(r, t) = \int L(r, \hat{\Omega}, t) d\hat{\Omega} \quad (2)$$

برای حل، ابتدا شدت تشعشع، چشمه تشعشع و تابع فاز تفرق، به وسیله بسط هارمونیک کروی این توابع جایگزین می‌شوند. سپس با استفاده از خاصیت تعامد در توابع هارمونیک کروی، معادله حاصل ساده می‌شود. اگر در معادله به دست آمده جملات بعد از جمله N حذف گردد معادله تقریب P_N به دست می‌آید و در صورتی که $N=1$ قرار داده شود با پاره‌ای عملیات جبری، دستگاه ۲ معادله، ۲ مجهولی تقریب P_1 حاصل می‌شود:

$$\frac{1}{v} \frac{\partial \Phi(r, t)}{\partial t} + \mu_a \Phi(r, t) + \nabla \cdot J(r, t) = S_0(r, t) \quad (3)$$

است. در این دما تبخیر آب و ذوب بافت رخ نخواهد داد ولی با توجه به اینکه نقطه ذوب چربی موجود در کبد $45^\circ C$ است. در نتیجه اثر آن باید در محاسبات لحاظ گردد که بدین منظور از روش آنتالپی^{۱۵} استفاده شده است [۶]. مزیت این روش وارد کردن گرمای نهان در معادلات بقاء، و اعمال آن در تمام میدان حل است. بنابراین دیگر نیازی به در نظر گرفتن مکان وقوع تغییر فاز و سرعت آن نیست. از جمله محاسباتی که با استفاده از این روش انجام گرفته، مدل سازی عددی تغییر فاز جامد-مایع به وسیله براش^{۱۶} در سال ۲۰۰۹ [۷] است.

در صورتی که افزایش دما بیش از $10^\circ C$ باشد باید اثر تغییرات ضرایب حرارتی نیز مد نظر قرارگیرد که بدین منظور از روابط تجربی والوانو^{۱۷} استفاده شده است [۶]. به علاوه ضریب تراوش خون نیز با دما تغییر می‌کند که برای لحاظ کردن آن از روابط تجربی موجود استفاده شده است. به دلیل ناچیز بودن تغییرات حرارت تولیدی در اثر متابولیسم در مقایسه با حرارت تولیدی به وسیله تابش لیزر، در محاسبات از این تغییرات صرف نظر شده و از مقدار پایه آن در کبد ($6/7 W/kg$) استفاده شده است [۱].

در نهایت با در نظر گرفتن توموری در میان بافت، مدل کاملی تدوین شده که با تغییر قطر تومور در آن می‌توان توزیع دما را طی فرایند گرمادرمانی برای بیماران مختلف به دست آورد.

پس از تشکیل معادلات با توجه به غیر خطی بودن آنها می‌توان از یکی از روش‌های حجم محدود یا اجزاء محدود^{۱۸} استفاده نمود. با توجه به اینکه روش حجم محدود^{۱۹} از نظر ارضاء معادلات بقاء روش مناسب‌تریست بنابراین در این تحقیق از روش عددی حجم محدود برای نوشتن برنامه کامپیوتری برای حل معادلات استفاده شده است. شایان ذکر است که برنامه مذکور توسط زبان برنامه نویسی فرترن^{۲۰} نوشته شده است.

¹⁵ Enthalpy method
¹⁹ Finite Volume

¹⁶ Brusche
²⁰ FORTRAN

¹⁷ J. Valvano
²¹ Albedo

¹⁸ Finite Element

شرایط مرزی مذکور به صورت زیر بیان می‌شوند:

$$q''_{rad} = D' \frac{\partial \Phi}{\partial r} \quad \text{at} \quad r = r_i \quad (7)$$

$$\Phi = 0 \quad \text{at} \quad r = r_o \quad (8)$$

$$D'_i \frac{\partial \Phi_i}{\partial r} \Big|_{r=r_i} = D'_o \frac{\partial \Phi_o}{\partial r} \Big|_{r=r_i} \quad (9)$$

$$\Phi_i \Big|_{r=r_i} = \Phi_o \Big|_{r=r_i} \quad (10)$$

r_0 فاصله شعاعی دور از مرکز اعمالگر است که در آن شار تشعشعی برابر با صفر است. برای حل معادله (۶) باید در نظر داشت که در این مسئله، صدور تشعشع وجود نداشته، در نتیجه به طور کلی ترم‌های مربوط به منبع صدور تشعشع (S_0, S_1) نیز برابر با صفر است. به علاوه با توجه به ثابت بودن توان تشعشعی ورودی، جریان فوتون گذرنده از هر نقطه $\Phi(r, t)$ در زمان‌های مختلف تغییر نکرده و ثابت است. ضریب D' در رابطه (۱۰) به صورت رابطه (۱۱) تعریف می‌شود. با شرایط مذکور، معادله (۶) قابل حل است.

$$D' = \frac{1}{3(\mu_a + (1-g)\mu_s)} \quad (11)$$

ضرایب اپتیکی بافت سالم و تومور به شرح مندرج در جدول ۱ است.

۲-۳- معادلات حاکم بر انتقال حرارت بر پایه روش

پنس و آنتالپی

بخشی از تشعشع رسیده به هر جزء حجمی در آن جزء جذب می‌شود. بنابراین حرارت تولیدی در اثر تابش لیزر به صورت معادله (۱۲) زیر قابل محاسبه است [۲]:

$$q_{laser} = \mu_a \cdot \Phi(r) \quad (12)$$

μ_a ضریب جذب است که در مورد کبد برابر با 3 cm^{-1} است.

جدول ۱- خواص اپتیکی بافت کبد در مقابل اشعه لیزر

با طول موج 1064 nm

نوع بافت	μ_a [cm^{-1}]	μ_s [cm^{-1}]	g
بافت کبد سالم	$2/0 \pm 0/3$	151 ± 6	$0/948 \pm 0/005$
بافت تومور	$2/5 \pm 0/5$	180 ± 10	$0/952 \pm 0/005$

$$\frac{1}{v} \frac{\partial}{\partial t} J(r, t) + \mu_i^{(1)} J(r, t) + \frac{1}{3} \nabla \Phi(r, t) = S_i(r, t) \quad (4)$$

در اینجا $S_0(r, t)$ و $S_1(r, t)$ به ترتیب منبع تشعشع تک قطبی^{۲۲} و دوقطبی^{۲۳} بوده و منظور از J شار تشعشع در جهت Ω است که با رابطه (۵) تعریف می‌شود:

$$J(r, t) = \int d\Omega L(r, \Omega, t) \hat{\Omega} \quad (5)$$

مشاهده می‌شود که J را می‌توان بر حسب Φ نوشت، بنابراین می‌توان دو معادله تقریب P_1 را ادغام نموده معادله نهایی معادله تقریب P_1 به صورت رابطه ۶ به دست می‌آید:

$$-D\nabla^2 \Phi(r, t) + v\mu_a \Phi(r, t) + \frac{\partial \Phi(r, t)}{\partial t} + \frac{3D}{v} \left[\mu_a \frac{\partial \Phi(r, t)}{\partial t} + \frac{1}{v} \frac{\partial^2 \Phi(r, t)}{\partial t^2} \right] \quad (6)$$

$$= vS_0(r, t) + \frac{3D}{v} \frac{\partial S_0}{\partial t} - 3D\nabla \cdot S_1(r, t)$$

$$D = \frac{v}{3(\mu_a + (1-g)\mu_s)}$$

در رابطه فوق، D ضریب پخش فوتون بوده [۲] و g ضریب ناهمسانگردیست.

۲-۲- شرایط مرزی و حل معادله تقریب انتشار

به دلیل همگن بودن کبد و ضریب تفرق بالای آن در مقابل طول موج 1064 nm ، اشعه خارج شده از اعمالگر به صورت کروی در بافت پخش می‌شود [۲]. از این رو سیستم مختصات کروی برای حل معادله انتشار فوتون مناسب است. حجم کنترل به صورت یک کره توخالی با قطر داخلی برابر با قطر سر اعمالگر و قطر خارجی بی‌نهایت در نظر گرفته می‌شود. تومور به صورت کره‌ای در میان بافت در نظر گرفته می‌شود که سر اعمالگر در مرکز آن قرار گرفته است. به دلیل وجود اختلاف بین ضرایب اپتیکی بافت سالم و تومور باید میدان حل به دو قسمت تقسیم شود. بنابراین در مجموع چهار شرط مرزی باید تعریف شود. در مرز داخلی فرض می‌شود که کل توان خروجی از اعمالگر (q''_{rad}) از این کره وارد بافت می‌شود. همچنین در فاصله بی‌نهایت از سر اعمالگر لیزر، شار تشعشعی برابر با صفر است. به علاوه در مرز مشترک تومور و بافت سالم کل توان تشعشعی و کل شار فوتون خروجی از تومور وارد بافت سالم می‌شود.

²² Monopole

²³ Dipole

سلول‌های هپاتوسیت^{۲۴} پخش شده‌است. همچنین نقطه ذوب لیپیدهای کبد در حدود 45°C است و فرض می‌شود در این دما تمام این چربی ذوب شده است.

با افزایش دما رگ‌ها بزرگ‌تر شده، علاوه بر اینکه نرخ دبی خون به دلیل افزایش قطر رگ افزایش می‌یابد، نفوذپذیری رگ‌ها نیز افزایش یافته در نتیجه در مجموع نرخ تراوش خون نیز افزوده می‌شود. تغییرات نرخ تراوش خون با دما به وسیله رابطه تجربی سافنات^{۲۵} [۱] در محاسبات لحاظ شده‌است:

$$\omega_{\text{iver}} = \begin{cases} 5 & T < 37^{\circ}\text{C} \\ 4.88 + 25.12 \exp\left[\frac{-(T-45)^2}{12}\right] & 37 \leq T \leq 45 \\ 300 - 6T & T > 45 \end{cases} \quad (16)$$

جریان خون در تومور برخلاف بافت سالم، با افزایش دمایی اندک قطع می‌شود، بنابراین می‌توان از ابتدا در محاسبات، از اثر جریان خون در تومور صرف‌نظر کرد [۷]. نکته حائز اهمیت، متغیر بودن ضرایب حرارتی بافت کبد با دماست [۱۰] که به صورت معادلات (۱۸) و (۱۹) بیان می‌شود:

$$K = 4.692 + 0.0061T \quad [mW/cm^{\circ}\text{C}] \quad (17)$$

$$\alpha = 0.00127 + 0.00036T \quad [Cm^2/sec] \quad (18)$$

K ضریب هدایت حرارت و α ضریب پخش حرارت است. روابط فوق مربوط به بافت سالم کبد است درحالی‌که در مورد بافت تومور رابطه‌ای برای محاسبه تغییرات ضرایب حرارتی با دما ارائه نشده است. به همین دلیل از مقادیر ثابت موجود در منابع استفاده شده است [۱۱]. البته از نظر علمی نیز می‌توان ثابت بودن ضرایب حرارتی را توجیه نمود. زیرا یکی از دلایل عمده تغییر ضرایب حرارتی با دما، افزایش میزان خون موجود در بافت با دماست درحالی‌که در بافت تومور جریان خون به سرعت قطع شده، سبب تغییر ضرایب حرارتی نمی‌شود.

۴-۲- شرایط اولیه و مرزی

در زمان $t=0$ تمام بافت در یک دمای ثابت قرار دارد. در شرایط واقعی این دما برابر با 37°C است. فرض می‌شود که در شعاع داخلی، شار حرارتی برابر با صفر باشد. همچنین در

حین تشعشع‌های طولانی‌مدت، جریان خون با پخش حرارت تولید شده سبب خنک شدن بافت می‌شود که اثر آن به وسیله معادله زیست‌گرمایی پنس لحاظ می‌گردد.

معادله پنس با فرض برقراری تعادل گرمایی بین خون و بافت نوشته شده است و اثر خون به‌عنوان یک چشمه یا چاه حرارتی در نظر گرفته شده است. این معادله به شکل رابطه (۱۳) نوشته می‌شود [۱]:

$$\rho_t \cdot c_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial t} = K_t \cdot \nabla^2 T_t - \omega_b \cdot (\rho c)_b (T_t - T_b) + q_m \quad (13)$$

در رابطه فوق اندیس t نشان دهنده بافت و b نشان دهنده خون است. ω نرخ تراوش خون با واحد $\frac{Kg}{cm^3}$ ، q_m نرخ تولید حرارت متابولیک و T_a دمای خون در شریان اصلی است.

معادله (۱۳) را با استفاده از روش انتالی به صورت معادله (۱۴) می‌توان نوشت [۶]:

$$\frac{\partial h_t}{\partial t} = K_t \cdot \nabla^2 T_t - \omega_b \cdot (\rho c)_b (T_t - T_b) + q_m \quad (14)$$

در این رابطه h انتالی بوده، ترم سمت چپ بیانگر تغییرات انرژی ناشی از هر دو پارامتر تغییر دما و تغییر فاز است.

انتالی در معادله فوق به سه قسمت تقسیم می‌شود. بخش اول تابع تغییر دما در بافتی است که از بخش جامد کبد به همراه لیپید جامد و مایعاتی نظیر آب میان‌بافتی و لیپید مایع تشکیل شده است. قسمت دوم مربوط به زمان ذوب لیپیدهای جامد بوده، گرمای نهان ذوب باید در آن لحاظ گردد و بخش سوم مربوط به زمانبست که ذوب چربی به‌طور کامل انجام گرفته، بافت کبد شامل بخش جامد کبد و مایعات آب و لیپیدهای مایع است.

$$\begin{cases} (\rho c)_t^{pre} (T_t - T_0) & T_0 \leq T_t < 45^{\circ}\text{C} \\ h_t(45) + h_{\text{melt}} \cdot C_{\text{lipid}} \cdot \frac{T_t - T_0}{46 - 45} & 45 \leq T_t \leq 46^{\circ}\text{C} \\ h_t(46) + (\rho c)_t^{post} (T_t - 46) & T_t > 46^{\circ}\text{C} \end{cases} \quad (15)$$

اندیس‌های pre و $post$ نشان‌دهنده قبل و بعد از تغییر فازند. h_{melt} انتالی ذوب یا گرمای نهان ذوب است که در مورد لیپیدهای جامد موجود در بافت کبد، مقدار آن برابر با 170 J/g است [۹]. C_{lipid} درصد چربی در بافت است.

مقدار لیپید جامد موجود در کبد حدوداً برابر با ۲۰٪ است [۹] که فرض شده است که به‌صورت همگن در میان

²⁴ Hepatocyte

²⁵ Safnat

حاصل برای گام زمانی ۰/۱۲۵ و ۰/۰۶۲۵ بسیار به هم نزدیک بودند، ۰/۱۲۵ به عنوان گام زمانی در محاسبات برگزیده شد. شرط توقف برنامه در هر گام زمانی، رسیدن مقدار بیشینه باقیمانده به 10^{-8} است.

۶-۲- اعتبار و دقت نتایج

در ابتدا صحت عملکرد روش انجام این پژوهش از طریق مقایسه نتایج، با داده‌های آزمایشی که به وسیله مختاری و همکاران [۱۲] انجام شد؛ مورد بررسی قرار گرفته است. بدین منظور نتایج برای شرایط مشابه با شرایط آزمایش محاسبه شده است. در این آزمایش لیزر Nd:YAG با طول موج ۱۰۶۴nm به مدتی ۷۰۰s با توان خروجی ۱W به وسیله اعمالگر با قطر ۶۰۰μm به بافت سالم کبد که خارج از بدن و در دمای اولیه 25°C قرار دارد تابانده شده است. برای بررسی صحت محاسبات، دقت نتایج حاصل در نقاط و زمان‌های مختلف به دست آمده است که در جداول ۲ مشاهده می‌شود. اختلاف ناچیز بین نتایج نظری و داده‌های آزمایش دلالت بر دقت قابل قبول محاسبات داشته، از طرفی مؤید مناسب بودن تئوری تشعشع، صحیح بودن حل آن و مناسب بودن روش پنس و آنتالپست.

جدول ۲- درصد خطا در فواصل مختلف از سر اعمالگر و در زمان‌های مختلف

درصد خطا	دما ($^{\circ}\text{C}$)		زمان (s)	فاصله از سر اعمالگر لیزر (cm)
	اندازه گیری	نظری		
۰/۰۵۷	۶۹/۷	۶۹/۷۴	۶۰۰	۰/۲۵
۴/۹۴	۶۵/۰۳	۶۸/۳۳	۴۰۰	۰/۲۵
۳/۳۴	۳۸/۹۵	۳۷/۶۷	۳۰۰	۰/۷
۱/۱۸	۴۱/۵۵	۴۱/۰۶	۶۰۰	۰/۷
۰/۹	۳۱/۶	۳۱/۹	۳۵۰	۱
۰/۷	۳۲/۶	۳۲/۸۳	۴۰۰	۱
۸/۸۱	۲۳/۲	۲۵/۳۴	۱۰۰	۱/۵
۴/۲۶	۲۷/۷۵	۲۸/۹۶	۶۰۰	۱/۵

شعاع به اندازه کافی بزرگ r_0 نیز شار حرارتی برابر با صفر است. در مرز بین بافت سالم و تومور، شار حرارتی خروجی از تومور با شار حرارتی ورودی به بافت سالم برابر است و همچنین دمای تومور و بافت سالم نیز برابر است. معادلات (۱۹) - (۲۳) بیانگر شرایط مرزی و اولیه است:

$$T(r) = T_0^{\circ}\text{C} \quad \text{at} \quad t = 0 \quad (18)$$

$$\frac{\partial T}{\partial r} = 0 \quad \text{at} \quad r = r_i \quad (19)$$

$$\frac{\partial T}{\partial r} = 0 \quad \text{at} \quad r = r_0 \quad (20)$$

$$K_t \frac{\partial T_l}{\partial r} = K_l \frac{\partial T_l}{\partial r} \quad \text{at} \quad r = r_i \quad (21)$$

$$\frac{\partial T_l}{\partial r} = 0.0 \quad \text{at} \quad r = r_0 \quad (22)$$

با توجه به غیرخطی بودن معادلات باید برای حل آنها از روش عددی و برنامه‌نویسی توسط زبان برنامه‌نویسی فترن استفاده شود.

۵-۲- حل عددی

با توجه به اینکه روش حجم محدود از نظر ارضاء قوانین بقاء مناسب‌تر از روش اجزاء محدود است در نتیجه انفصال معادلات به روش حجم محدود انجام یافته، و در تبدیل معادلات دیفرانسیل به معادلات جبری، از روش کاملاً ضمنی نسبت به زمان استفاده شده است. همچنین فرض شده که دما در یک گره بر حجم کنترلی که آن را احاطه کرده، حاکم است. شبکه‌بندی از شبکه غیریکنواخت استفاده شده است. به طوری که در نزدیکی سر اعمالگر، شبکه‌ها ریزتر و هرچه دورتر می‌شویم، بزرگ‌تر می‌شوند. بدین منظور یک گره روی مرز داخلی و یک گره روی مرز خارجی با $r=5\text{cm}$ در نظر گرفته شده و بین آنها توسط رابطه تصاعد هندسی با نسبت $1/0.2$ به n گره تقسیم شده است. برای انتخاب تعداد مناسب گره، محاسبات با تعداد گره‌های ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ تکرار شده و به دلیل نزدیک بودن جواب‌ها برای $n=200$ و $n=400$ نهایتاً محاسبات بر اساس ۲۰۰ عدد گره انجام شده است. برای حل معادلات از روش تکرار و روش TDMA^{۲۶} استفاده شده است. در این باره محاسبات برای گام‌های زمانی ۰/۲۵، ۰/۱۲۵ و ۰/۰۶۲۵ انجام شده و با توجه به اینکه نتایج

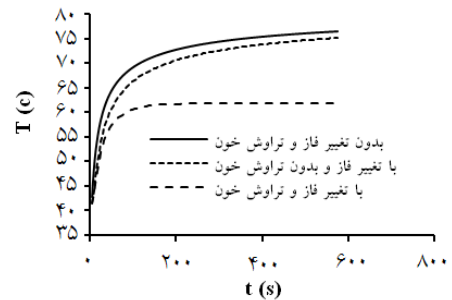
²⁶ Tridiagonal Matrix Algorithm

۳- نتایج و بحث

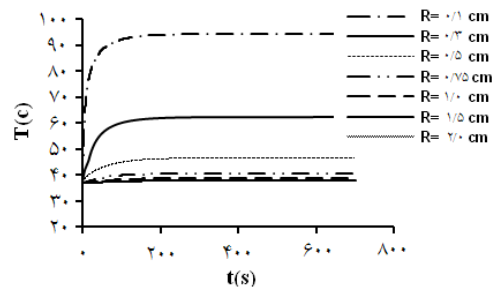
در شکل ۱، تأثیر در نظر گرفتن اثر ذوب چربی و جریان خون نشان داده شده است. نتایج حاکی از کاهش دمای نهایی در اثر ذوب چربی است. همچنین اثر خنک کنندگی جریان خون نیز به خوبی در نمودارها مشهود است. به طوری که در نقاط نزدیک به سر اعمالگر، حدود 20°C - 30°C کاهش دما دیده می شود. برخلاف جریان خون در تومور که با اندک افزایش دما قطع می شود، در بافت سالم شاهد افزایش جریان خون با افزایش دما و در نتیجه افزایش اثر خنک کنندگی آن هستیم. اثر خنک کنندگی جریان خون در بافت سالم به روند درمانی LITT کمک می کند.

در شکل ۱ مشاهده می شود که با گذشت زمان، در اثر افزایش دما، جریان خون در بافت سالم به حدی افزوده می شود که اثر خنک کنندگی قابل توجهی روی بافت دارد. به طوری که سرعت افزایش دما در اثر تابش لیزر پس از گذشت مدت زمانی بسیار کندتر از زمان های اولیه می شود.

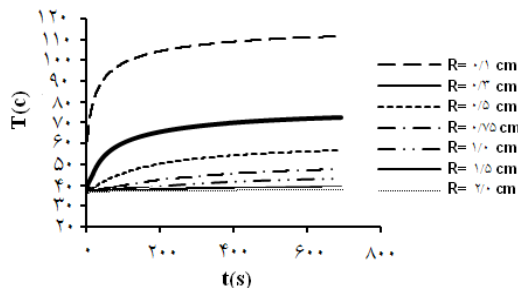
شکل های ۲ و ۳ نشان دهنده اثر قطر تومور بر توزیع دما هستند. مشاهده می شود که با افزایش قطر تومور، دمای نهایی در نقاط نزدیک به سر اعمالگر بالاتر از نقاط دورتر خواهد بود. ولی هنگامی که شعاع تومور از حد خاصی بیشتر شود. دیگر دما از یک حد بیشینه فراتر نمی رود.



شکل ۱- بررسی اثر جریان خون و ذوب چربی بر توزیع دما



شکل ۲- تغییرات دما در حالت بدون وجود تومور



شکل ۳- توزیع دما در حالت وجود تومور در بافت

علت افزایش دما با بالا رفتن قطر تومور به این شرح است:

۱. بالاتر بودن ضریب جذب و تفرق در تومور

۲. قطع جریان خون در تومور به افزایش دما در آن منجر

می شود. درحالی که در بافت سالم جریان خون با افزایش دما

افزایش می یابد که دارای اثر خنک کنندگی روی بافت است.

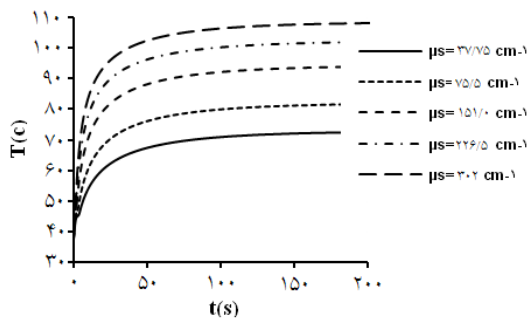
در عمل با تزریق مواد رنگی مناسب به نام فتوفرین^{۲۷}

می توان ضرایب اپتیکی بافت و در نتیجه حرارت تولیدی در اثر

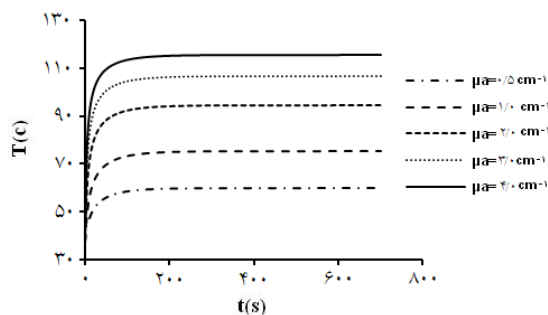
تابش لیزر را تغییر داد (شکل های ۴ و ۵). با استفاده از نتایج

حاصل از این تحقیق می توان براساس دمای نهایی مورد نظر،

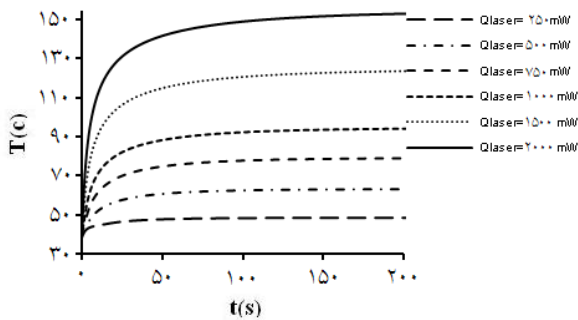
مقدار و نوع ماده فتوفرین را انتخاب نمود.



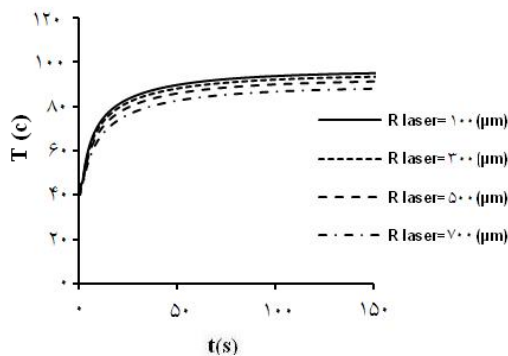
شکل ۴- تأثیر ضریب تفرق بر پاسخ دمایی در $r=0.1\text{ cm}$.



شکل ۵- تأثیر ضریب جذب بر پاسخ دمایی در $r=0.1\text{ cm}$



شکل ۶- بررسی تأثیر توان تشعشعی لیزر بر پاسخ دمایی در $r=0/1\text{cm}$



شکل ۷- بررسی تأثیر قطر اعمالگر لیزر بر پاسخ دمایی در $r=0/1\text{cm}$

در گرمادرمانی به روش LITT هدف رساندن دمای بافت تومور به دمای انعقاد یعنی 60°C است اما درعین حال باید به بافت سالم صدمه نرسد. بنابراین با توجه به ابعاد تومور باید مشخصات لیزر اعم از قطر سر اعمالگر، توان و مدت زمان تابش به نحوی تعیین شود که ضمن از بین بردن بافت تومور، تا حد امکان از رسیدن دمای بافت سالم به 60°C که دمای انعقاد است جلوگیری شود. همچنین برای متمرکز کردن تشعشع در بافت به منظور جلوگیری از افزایش دمای بافت زنده به هنگام گرمادرمانی بافت تومور، می توان با استفاده از تزریق مواد فتوفرین، ضرایب اپتیکی بافت را تغییر داد. نتایج ارائه شده در قسمت قبل می تواند راهگشای انتخاب صحیح پارامترهای یادشده باشد.

در عین حال نتایج محاسبات حاکی از این است که در گرمادرمانی بافت کبد، دمای نقاط سر اعمالگر به بالاتر از 60°C می رسد. از این رو برای رسیدن به نتیجه درمانی مطلوب، پیشنهاد می شود که پس از گذشت مدتی از تاباندن اشعه لیزر، مدت زمانی به بافت استراحت داده شود تا دمای

همچنین رسیدن به توزیع دمای مطلوب، مستلزم انتخاب لیزر مناسب است. از مهمترین پارامترها برای انتخاب لیزر مناسب؛ توجه به قطر سر اعمالگر لیزر و توان خروجی آن است (شکل های ۶ و ۷). نتایج این تحقیق می تواند ابزاری برای انتخاب لیزر مناسب باشد. همان طور که مشاهده می شود که افزایش دما در نقاط مختلف رابطه ای کاملاً غیرخطی با افزایش توان تشعشعی دارد. به علاوه مشاهده می شود با کاهش قطر اعمالگر لیزر، دما در نقاط، بالا می رود زیرا در واقع برای یک اعمالگر با توان خروجی مشخص کاهش قطر اعمالگر، بیانگر افزایش چگالی انرژی خروجی است.

۴- جمع بندی و نتیجه گیری

در این پژوهش، مدلی برای تحلیل حرارتی بافت کبد در گرمادرمانی به وسیله لیزر با در نظر گرفتن توموری در میان بافت ارائه شد. در این مدل از روش تقریب انتشار برای مدلسازی انتشار اشعه لیزر در بافت بیولوژیکی و ترکیبی از روش های انتالپی و پنس برای مدلسازی انتقال حرارت با لحاظ کردن اثر جریان خون و ذوب چربی استفاده شد و اثرات تغییرات ضرایب حرارتی و ضریب تراوش خون با استفاده از روابط تجربی موجود در محاسبات لحاظ شد. برای حل معادلات غیرخطی حاصل با توجه به غیرخطی بودن آنها، از روش حجم محدود استفاده شد.

مقایسه داده های تجربی با نتایج حاصل از محاسبات در شرایط آزمایشگاهی، حاکی از دقت قابل قبول محاسبات است. علاوه بر دقت قابل قبول محاسبات، استفاده از روش تقریب انتشار در مدلسازی تشعشعی از مزایای مدل ارائه شده است که از محاسن آن حجم بسیار کمتر محاسبات در قیاس با روش مونت کارلوست. تطبیق نتایج نظری و تجربی همچنین بیانگر صحت روابط پنس و انتالپی به کاررفته در مدلسازی انتقال حرارت است و نشان می دهد که لحاظ کردن اثر ذوب چربی سبب افزایش دقت محاسبات می شود. در روش انتالپی نیازی به تعیین دقیق محل تغییر فاز نیست و به وسیله این روش به سادگی می توان گرمای نهان را وارد معادلات بقاء کرده، آن را در تمام میدان حل اعمال نمود.

مراجع

- [1] Safnat N., Numerical Modeling of Ferromagnetic Embolisation Hyperthermia in the Treatment of Liver Cancer; Graduate School of Biomedical Engineering, University of New South Wales; A Thesis Submitted in Fulfillment of the Requirement for the Degree of Doctor of Philosophy, 2005.
- [2] Niemz M. H., Laser-Tissue Interactions, Fundamentals and Applications; Springer-Verlag, 1996.
- [3] Klose V. and Larse E. W., Light Transport in Biological Tissue Based on the Simplified Spherical Harmonics Equations; Journal of Computational Physics, 2006; 220: 441-470.
- [4] Machida M., Panasyuk G., Schotland J., Diffusion Approximation Revisited; Journal of Optical Communications & Networking, 2009; 26: 1291-1300
- [5] Cheng, P. & Chi Lui, K., Numerical Analysis of Bio-Heat Transfer in Spherical Tissue; Journal of Applied Sciences, 2009; 42: 1638-1644.
- [6] Abraham J. P. and Sparrow E. M., A Thermal-Ablation Model Including Liquid-to-Vapor Phase Change, Pressure-and Necrosis-Dependent Perfusion, and Moisture Dependent Properties; International Journal of Heat & Mass Transfer, 2007; 50: 2537-2544.
- [7] Brusche, J.H., Segal A., Vuik C., An Efficient Numerical Method for Solid-Liquid Transitions in Optical Rewritable Recording; International Journal for Numerical Method in Engineering, 2009; 77: 702-718.
- [8] Siegel R. and Howell J., Thermal radiation heat transfer, 4th edition; Taylor & Francis, Washington; 2002: 663-703.
- [9] Theis E., The Lipid Distribution in Normal and Abnormal Liver Tissue; Journal of Biological Chemistry, 2008; 127: 107-114.
- [10] Valvano J.W., Bioheat Transfer; Biomedical Engineering Program, Department of Electrical and Computer Engineering, The University of Texas at Austin; Thesis Submitted for the Degree of Doctor of Philosophy, 1990.
- [11] Dock F. A., Physical Properties of Tissue; Academic Publisher, London, 1990.
- [12] Mokhtari M., Gorjiara T. and Chanaati H., Assessment of Pixel Shift in Ultrasound Images due to Local Temperature Changes During the LITT of Liver in Vitro Study; Ultrasound in Med. & Bio, Tehran, Iran, 2006; 33.

آن کمی افت کند و سپس دوباره گرمایش بافت آغاز گردد. بنابراین لازم است که در مطالعات بعدی مدت زمان آسایش حرارتی بر اساس نیازهای پزشکی تعیین گردد.

علائم اختصاری

متغیر	واحد	پارامتر
a	بدون بعد	ضریب آلبدو
C_{lipid}	بدون بعد	درصد چربی در بافت
D	$m^2 \cdot sec^{-1}$	ضریب پخش فوتون
$f(\hat{\Omega}, \hat{\Omega}')$	بدون واحد	تابع فاز نرمالیزه شده
g	بدون بعد	ضریب ناهمسنگردی
h_t	$kJ \cdot kg^{-1}$	انتالپی بافت
h_{melt}	$kJ \cdot kg^{-1}$	گرمای نهان ذوب چربی
K	$W \cdot cm^{-1} \cdot C^{-1}$	ضریب هدایت حرارتی
$L(r, \hat{\Omega}, t)$	$Wm^{-2} \cdot Sr^{-1}$	شدت تشعشع در موقعیت r در جهت $\hat{\Omega}$ و در زمان t
T	C	دما
q'_{rad}	W	توان خروجی از اعمالگر لیزر
q_{laser}	$W \cdot m^{-3}$	حرارت تولیدی در اثر تابش لیزر
q_m	$W \cdot kg^{-1}$	نرخ تولید حرارت متابولیک
r	m	موقعیت
$s(r, \hat{\Omega}, t)$	$Wm^{-2} \cdot Sr^{-1}$	منبع تشعشعی در ماده
t	sec	زمان
α	$m^2 \cdot sec^{-1} \cdot C^{-1}$	ضریب پخش حرارت
μ_a	m^{-1}	ضریب جذب
μ_s	m^{-1}	ضریب تفرق
μ_t	m^{-1}	ضریب تضعیف کلی
ν	$m \cdot sec^{-1}$	سرعت نور در ماده
$\Phi(r, t)$	Wm^{-2}	شار فوتون
$\hat{\Omega}$	Sr	زاویه نور
ω	$kg \cdot m^{-3} \cdot sec^{-1}$	نرخ تراوش خون