

بیانگر نكروز قابل برگشت تومور است. ناحیه ۲ دما به بیشتر از 55°C رسیده است که معرف رخ دادن نكروز غیر قابل برگشت است. در ناحیه ۳ مقدار گرمای ایجاد شده از هایفو کم بوده و پرفیوژن خون این رشد دما را خنثی کرده پس عملاً در این ناحیه تخریب بافتی صورت نگرفته است. همچنین اندازه این نواحی بدست آمده از مدل پنس و تأخیر فاز دوگانه در شکل ۱-۱۴-الف تا شکل ۱-۱۴-د مقایسه شده اند.

شکل ۱-۱۴: سه ناحیه مهم پدید آمده پس از تابش هایفو؛ ناحیه (۱) نكروز قابل برگشت، (۲) نكروز غیر قابل برگشت و (۳) ناحیه ای که در آن تخریبی صورت نگرفته است، (الف-د) به ترتیب مربوط به نتیجه حاصل از مد پنس، $DPL(\tau_T = 2.83s)$ و $DPL(\tau_T = 5.66)$ و $DPL(\tau_T = 11.32s)$ هستند [۲۲].

آنها برای بررسی اثر ضرایب تأخیر فاز بر افزایش دما، تغییر دما در نقطه کانونی مورد مطالعه قرار دادند (شکل ۱-۱۵). می توان استنباط کرد که درجه حرارت حاصل از مدل تأخیر فاز دوگانه در مقایسه با مدل موج حرارتی انحراف بیشتری از نتایج فوریه دارد. علاوه بر این، مدل تأخیر فاز دوگانه دمای کمتری را نسبت به مدل موج حرارتی و مدل پنس پیشبینی می کند. آنها در نهایت بر مبنای تابع انتگرالی دوز حرارتی ($\text{CEM}_{43^{\circ}\text{C}}$) میزان تخریب تومور را به کمک مدل های مختلف انتقال حرارت زیستی محاسبه کردند. مدل های غیر فوریه نسبت به مدل پنس سطح تخریب شده کمتری را نشان می دهند و این پدیده باید مورد توجه قرار گیرد زیرا پزشکان ممکن است اشتباهاً در نظر بگیرند که بافت به نكروز برگشت ناپذیر خود رسیده در حالی که به دلیل ساختارهای غیر همگن بافت های زنده، مرگ سلولی تومور پس از تأخیر زمانی اتفاق می افتد.

شکل ۱-۱۵: تغییر دما در نقطه کانونی برحسب زمان و براساس مقادیر مختلف تأخیر زمانی دوم و توان های مختلف (الف) ۳وات، (ب) ۵وات، (ج) ۷وات.

لی^۱ و همکاران [۱۵] با استفاده از هایفو به عنوان منبع حرارتی، زمان آسایش حرارتی (تأخیر زمانی اول) را برای یک فانتوم و کبد گاو بدست آوردند و به دنبال آن پاسخ دمایی را در سطوح مختلف تابش توسط ترموکوپل اندازه گیری کردند. در نهایت آنها نتایج تست آزمایشگاهی راباداده های دمایی بدست آمده از مدل های حرارتی پنس، موج حرارتی و تأخیر فاز دوگانه مقایسه کردند تا متوجه شوند هر مدل در چه شرایطی دقت بیشتری را داراست. مقادیر گزارش شده زمان آسایش حرارتی در پژوهش لی و همکاران [۱۵] به ترتیب برای فانتوم و کبد گاو ۶,۰۸ ثانیه و ۵,۶۶ ثانیه بدست آمدند که مبین این است که انتقال حرارت هدایتی در فانتوم دارای سرعت بیشتری است. علت این پدیده رامی توان در ساختار نسبتاً همگن فانتوم جستجو کرد. سپس آنها در طی تابش هایفو با شدت های مختلف فشار صوت ورودی، تغییرات دمای نقطه کانونی برحسب زمان را بدست آوردند (شکل ۱-۱۶). مقدار تأخیر زمانی اول و دوم برای شبیه سازی مدل تأخیر فاز دوگانه در این مرحله مساوی یکدیگر و برابر ۵,۶۶ ثانیه در نظر گرفته شد. توان مبدل در شکل ۱-۱۶-الف نسبتاً پایین است و تمامی مدل های حرارتی دما را مقداری بیشتر از تست آزمایشگاهی پیشینی کردند. در شکل ۱-۱۶-ب و شکل ۱-۱۶-ج فشار ورودی مبدل به ترتیب دو و چهار برابر گروه قبل است به همین دلیل نرخ رشد دما بسیار بیشتر شده است. با مقایسه رفتار دمایی در این سه حالت می توان ارتباط کرد که حساسیت پیشینی بین هر سه مدل حرارتی زمانی است که مدل زمان تابش هایفو کم باشد یا به عبارتی شار گرمایی زیاد در زمان کم منتقل شود.

زمانی آرامش حرارتی، تأخیر زمانی بین شار گرما و هدایت گرمای مربوطه را توصیف می کند و به شکل آزمایشگاهی قابل اندازه گیری است. پارامتر تأخیر زمانی دوم مربوط به برهمکنش حرارتی ریزساختارهای بافت است و باید از طریق بهینه سازی بدست آید. در ادامه آنها به منظور یافتن مقدار بهینه تأخیر زمانی دوم، داده های دمایی تست آزمایشگاهی گروه سوم (رجوع به شکل ۱-۱۶) را با نتایج

مدل تأخیر فاز دوگانه مقایسه کردند. شکل ۱-۱۷ حاصل این مطالعه بر روی فانتوم و کبد گاو است. ابتدای تابش، گرادیان دمایی در فانتوم نسبت به کبد گاو بیشتر است و مدل موج حرارتی توانسته توصیف بهتری نسبت به مدل تأخیر فاز دوگانه داشته باشد. علت این امر همانطور که بیان شد سرعت بالاتر انتقال حرارت در فانتوم بخاطر ساختار همگن تر آن است. اما این روند دمایی در کبد گاو فرق کرده و به نفع مدل تأخیر فاز دوگانه تمام شده است. بهترین پیشبینی نیز هنگامی است که در شبیه سازی، تأخیر فاز دوم ۳ برابر تأخیر فاز اول ($\tau_J = 3\tau_q$) اعمال شود.

شکل ۱-۱۶: پروفایل دمایی نقطه کانونی در طی زمان تابش اولتراسوند متمرکز به بافت کبد گاو در مدت زمان

تابش و اعمال فشار صوت اولیه (الف) $p_{drive} = 25 \text{ kpa}, t_{expo} = 576 \text{ s}$

(ب) $p_{drive} = 50 \text{ kpa}, t_{expo} = 144 \text{ s}$ ، (ج) $p_{drive} = 100 \text{ kpa}, t_{expo} = 36 \text{ s}$

خط قرمز بیانگر میانگین داده ها در پنج تست آزمایشگاهی است و محدوده صورتی بیانگر خطای استاندارد

است [۱۵].

شکل ۱-۱۷: مقایسه مقادیر پاسخ دمایی اندازه گیری شده آزمایشگاهی و حاصل شده از مدل تأخیر فاز دوگانه به

تابش فراصوت متمرکز به ازای مقادیر مختلف پارامتر تأخیر زمانی دوم برای (الف) فانتوم، (ب) کبد گاو برون

زنده!

۲-۲ معادلات حاکم

۲-۲-۱ معادله غیرخطی موج (وسترولت)

از معادله وسترولت برای مدل سازی انتشار موج غیرخطی استفاده شد. این مدل پدیده های مهم موج اعم از اثر غیرخطی، انکسار^۱ و پراکندگی^۲ را در نظر می گیرد. همچنین اثر ترموویسکوز بافت بر پراکندگی موج در این مدل دیده می شود (معادله (۱-۲)) [۲۳].

$$\nabla^2 p - \frac{1}{c_t^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \frac{\partial}{\partial t} \frac{\partial^3 p}{\partial t^3} + \frac{\beta}{\rho_t c_t^4} \frac{\partial^2 p^2}{\partial t^2} = 0 \quad (۱-۲)$$

$$\delta = \frac{2\alpha c^3}{\omega^2} \quad (۲-۲)$$

P فشار آکوستیک، ρ_t چگالی بافت، δ که از معادله (۲-۲) بدست می آید بیانگر نفوذ صوت در بافت است که خود وابسته به ضریب جذب بافت (α)، سرعت صوت در بافت (c_t) و فرکانس زاویه ای ($\omega = 2\pi F$) است. پارامتر غیرخطی در معادله وسترولت برابر $\beta \left(1 + \frac{B}{2A}\right)$ است که در آن A و B ضریب دو ترم اول بسط تیلور در رابطه غیرخطی فشار آکوستیک و چگالی بافت هستند.

ضریب جذب یک پارامتر ذاتی است که باعث کاهش انرژی گرمایی می شود. در معادله (۳-۲)، F_0 فرکانس مرجع برابر ۱ مگاهرتز، F فرکانس مبدل برابر ۳ مگاهرتز است. η بیانگر توان نسبت فرکانسی است که برای آب برابر ۲ و برای تومور تیروئید برابر ۱ انتخاب می شود.

$$\alpha = \alpha_0 (F/F_0)^\eta \quad (۳-۲)$$

۲-۲-۲ معادله انتقال حرارت

مدل تأخیر فاز دوگانه که شامل تأخیر زمانی شار حرارتی (τ_q) و تأخیر زمانی گرادیان دما (τ_T) است در معادله (۴-۲) آورده شده است [۲۴].

$$(1 + \tau_T \frac{\partial}{\partial t}) k_t \nabla^2 T_i = (1 + \tau_q \frac{\partial}{\partial t}) [\rho_t C_t \frac{\partial T_i}{\partial t} + w_b \rho_b C_b (T_i - T_b) - Q_m - Q_{ext}] \quad (۴-۲)$$

پایین نویس t و b به ترتیب مبین بافت و خون است. C_t ظرفیت گرمایی ویژه بافت، k_t ضریب انتقال حرارت هدایتی بافت و w_b پارامتر پرفیوژن خون است. دو ترم منبع گرمایی Q_m و Q_{ext} به ترتیب گرمای متابولیک و گرمای حاصل از منبع خارجی (در این پژوهش، هایفو) هستند. منبع حرارتی خارجی جمع مقادیر حرارتی تولید شده در هر هارمونیک موج است و براساس معادله (۵-۲) محاسبه می شود [۲۵]. در این معادله n برابر تعداد هارمونیک موج، p_n فشار صوتی در هارمونیک n ام است.

$$Q_{ext}(r, z) = \frac{1}{c_t \rho_t} \sum_{n=1}^{n=N} \alpha(nF_0) |p_n|^2 \quad (۵-۲)$$

با جایگذاری کردن پارامترهای تأخیر زمانی به ترتیب $\tau_T = 0, \tau_q = \tau_T = 0$ در معادله DPL ، معادلات پنس و موج حرارتی دوباره تولید می شوند. معادله DPL برای فایق آمدن بر محدودیت عدم لحاظ شدن انتقال حرارتی هدایت خون، فرض دمای ثابت برای خون و همچنین سختی محاسبه پارامترهای تأخیر زمانی به معادله (۶-۲) تعمیم داده شد (مدل GPD). در این معادله ضریب انتقال حرارت هدایتی مؤثر (k_{eff}) و انرژی ذخیره شده در بافت $(\rho C)_{eff}$ توسط معادله (۷-۲) و معادله (۸-۲) بدست می آیند که تابعی از ضریب تخلخل بافت (ε) هستند [۶].

$$(\rho C)_{eff} \frac{\partial T_t}{\partial t} - k_{eff} \nabla^2 T_t = \quad (۶-۲)$$

$$-(\rho C)_{eff} \tau_q \frac{\partial^2 T_t}{\partial t^2} + k_{eff} \tau_t \frac{\partial}{\partial t} (\nabla^2 T_t) + G(T_b - T_t) \\ + \left(1 + \frac{\varepsilon \rho_b C_b}{G} \frac{\partial}{\partial T} \right) [(1 - \varepsilon) Q_m + Q_{ext}]$$

$$k_{eff} = \varepsilon k_b + (1 - \varepsilon) k_t \quad (۷-۲)$$

$$(\rho C)_{eff} = \varepsilon \rho_b C_b + (1 - \varepsilon) \rho_t C_T \quad (۸-۲)$$

بافت و خون یک پدیده ی گذرا برای رسیدن به تعادل حرارتی طی می کنند که این مهم در مدل GDPL لحاظ شده است. ارتباط دمایی بافت و خون در این فرایند غیر تعادلی در معادله (۹-۲) آورده شده است. میزان تبادل انرژی بافت و خون اعم از ترم پرفیوژن خون و انتقال حرارت جابجایی خون در ضریب کوپلینگ G گنجانده شده است (معادله (۱۰-۲)). قطر رگ تومور (d_b) در این پژوهش ۳ میلی متر در نظر گرفته شده است [۲۶].

$$\varepsilon \rho_b C_b \frac{\partial T_b}{\partial t} = G(T_t - T_b) \quad (۹-۲)$$

$$G = \frac{4\varepsilon k_b}{d_b^2} Nu + \rho_b w_b C_b \quad (۱۰-۲)$$

مطابق معادلات (۱۱-۲) و (۱۲-۲)، مقادیر تأخیرهای زمانی از روابط مرتبط با تداخل بافت تعیین می شود. نسبت مقادیر انرژی ذخیره شده بافت به خون و ضریب انتقال حرارت بافت به خون با $k_{tb} = k_t/k_b$ و $C_{tb} = \rho_t C_t/\rho_b C_b$ نشان داده شده اند.

$$\tau_q = \frac{\varepsilon(1-\varepsilon)}{\left[\frac{\varepsilon}{C_{tb}} + (1-\varepsilon)\right]} \frac{\rho_b C_b}{G} \quad (11-2)$$

$$\tau_T = \frac{\varepsilon(1-\varepsilon)}{\left[\frac{\varepsilon}{k_{tb}} + (1-\varepsilon)\right]} \frac{\rho_b C_b}{G} \quad (12-2)$$

معادله دوز حرارتی ۲-۲-۳

تابع دوز حرارتی (TD) توسط ساپارتو و دوی [۲۷] برای محاسبه آسیب حرارتی وارده به بافت در طی تابش هایفو معرفی شد. دمای بافت و مدت زمان تابش از پارامترهای مهم در تخریب بافت توموری است که در تابع TD لحاظ شده است (معادله (۲-۱۳)) [۲۷]. شدت دما در این تابع با نماد R معرفی شد. با توجه به معادله (۲-۱۴)، مقدار R بین ۰,۲۵ و ۰,۵ متغیر است که به دمای زمانی بافت بستگی دارد. مقدار دوز حرارتی بالای ۲۴۰ دقیقه سبب دناتوراسیون پروتئین و نکروز غیر قابل برگشت بافت می شود [۲۸].

$$TD(t) = \int_0^t R^{[43^\circ C - T(r,z,t)]} dt \quad (13-2)$$

$$R = \begin{cases} 0.25 & 37^\circ C < T_t(r, z, t) < 43^\circ C \\ & T_t(r, z, t) \geq 43^\circ C \end{cases} \quad (14-2)$$