

Analisi di un sistema per Ipertermia MW interstiziale per il fegato

Adina Bianca Barba, Francesco Lestini, Cristina Ranallo, Elisa Simonelli

17 Giugno 2021

1 Introduzione

Il campo delle tecnologie ablative è un settore oggi in rapida espansione, sia per quanto riguarda lo sviluppo tecnico che l'utilizzo clinico. Infatti, sebbene la rimozione chirurgica continui ad essere il trattamento elettivo per la maggior parte dei tumori, la chirurgia classica è traumatica e spesso richiede anestesia generale, diversi giorni di ricovero ospedaliero e settimane di riabilitazione prima che il paziente possa riprendere le normali funzioni quotidiane. Questo comporta elevati costi che gravano sul sistema sanitario, ma soprattutto il fatto che i rischi associati alla rimozione chirurgica del tumore possano, in certi casi, superarne i benefici, e così molti pazienti vengono giudicati non idonei all'intervento [5]. L'ablazione è una tecnologia di grande interesse proprio perché fornisce un'alternativa mininvasiva alla chirurgia tradizionale, che garantisce un buon risultato terapeutico abbattendo i rischi operatori, garantendo un più rapido e meno traumatico recupero post-operatorio, e riducendo notevolmente i costi a carico delle aziende sanitarie. L'ablazione permette di trattare non solo tumori solidi in vari distretti corporei, ma anche tessuti ipertrofici (come noduli benigni e fibromi) e varie patologie cardiovascolari (come aritmie o vene varicose).

In generale le tecnologie ablative comprendono un insieme di tecniche che sfruttano diversi fenomeni fisici (elettromagnetici, meccanici, termici o chimici) allo scopo comune di distruggere masse tissutali patologiche in maniera localizzata e controllata; nel caso di termoablazione la distruzione del tessuto avviene per estrema ipertermia (come nel caso di ipertermia RF e MW) o ipotermia (nel caso di crioablazione). L'obiettivo dell'ablazione termica oncologica è analogo a quello della chirurgia: rimuovere la massa tumorale e un ulteriore spessore di 5-10 mm di tessuto apparentemente sano come margine di sicurezza, in modo da includere eventuali microsatelliti tumorali non visibili all'imaging. Mentre la rimozione chirurgica prevede l'asportazione fisica del tessuto patologico, durante l'ablazione termica esso viene portato a necrosi in situ e successivamente riassorbito dal corpo nel corso del tempo [5]. L'approccio più comune per l'ablazione termica è quello percutaneo, e sia la procedura di inserimento dell'applicatore che il trattamento vengono monitorati dal medico sotto guida ecografica e/o TC.

La seguente trattazione riguarderà in particolare l'analisi di un sistema di ipertermia oncologica interstiziale a MW per il fegato. Il fegato è il sito anatomico più comune per l'ablazione termica. I tumori primari che insorgono nel fegato sono tra le prime cause di morte per cancro nel mondo [9]; il più importante fattore di rischio per il tumore al fegato è la cirrosi epatica, spesso associata ad infezioni croniche da virus dell'epatite B o C, alcolismo, o steatosi epatica. Inoltre, il fegato diventa spesso sede di tumori metastatici da diversi organi, a causa dell'ampio flusso sanguigno e della funzione di filtraggio svolta dal fegato stesso.

2 Ipertermia interstiziale MW

L'ipertermia interstiziale a microonde è una tecnologia termoablativa mininvasiva che prevede l'applicazione locale di campi elettromagnetici ad alta frequenza, nel caso in esame 2.45GHz, per fornire ai tessuti calore in maniera controllata, andando così ad aumentare localmente la temperatura fino ad indurre la necrosi del tessuto tumorale. La strumentazione (fig.1) comprende essenzialmente un generatore a 2.45 GHz collegato tramite cavo coassiale ad un applicatore interstiziale a forma di ago che viene inserito per via percutanea nel corpo del paziente in modo tale che la sua parte radiante si collochi all'interno del tumore. L'applicatore per ipertermia interstiziale consiste in una antenna formata da un cavo coassiale troncato in cui il conduttore interno viene fatto protrudere esternamente di una lunghezza opportuna, rendendo in questo modo la struttura radiante. L'oggetto è poi circondato da un catetere di materiale isolante, in genere un polimero biocompatibile come il teflon, e riempito di acqua deionizzata. La funzione dell'acqua deionizzata è triplice:

1. Essendo collegata a un circuito di ricircolo idraulico permette il raffreddamento dell'ago in modo da non danneggiare i tessuti sani che attraversa;
2. Permette la miniaturizzazione del dispositivo in quanto la dimensione del doppolo è correlata alla lunghezza d'onda della radiazione, la quale, in presenza di acqua, viene riscaldata della radice quadrata della sua costante dielettrica (circa 80) e pertanto notevolmente ridotta;
3. Isola il coassiale rispetto al tessuto circostante evitando che l'applicatore venga cortocircuitato.

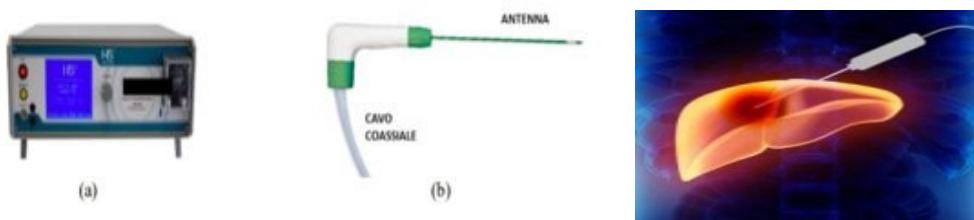


Figura 1: Strumentazione per ipertermia MW

Lavorando in campo vicino l'interazione tra applicatore e tessuto è molto forte. Il campo elettromagnetico irradiato induce il desiderato aumento di temperatura

nel tessuto circostante l'antenna grazie al riscaldamento dielettrico, inducendo cioè l'oscillazione dei dipoli elettrici delle molecole contenute nei tessuti biologici (in particolar modo quelle d'acqua), i quali seguono le alternanze del campo elettrico generando calore per attrito.

Le caratteristiche principali e più vantaggiose dell'ipertermia interstiziale MW sono:

1. La possibilità di indurre un riscaldamento localizzato e controllato direttamente nella zona tumorale;
2. La capacità delle onde elettromagnetiche di penetrare anche nelle aree carbonizzate, il che permette di raggiungere temperature molto elevate, al di sopra della temperatura di carbonizzazione (100°C, meglio definita in seguito) senza perdere di efficacia, riuscendo a scaldare volumi maggiori di tessuto in tempi brevi;
3. La rapidità del riscaldamento fa sì che vi sia una scarsa sensibilità al drenaggio di calore dovuto alla perfusione, principale antagonista del riscaldamento, che tende a ripristinare la temperatura del tessuto;
4. La possibilità di utilizzare molteplici applicatori, per trattare più zone contemporaneamente o per focalizzare meglio il campo irradiato in modo da aumentarne l'intensità nella regione di interesse.

Alcuni aspetti di questa tecnica potenzialmente svantaggiosi, e dunque da tenere sotto controllo, sono invece:

1. L'**impatto del trattamento sul paziente**, perché pur essendo una tecnica meno traumatica rispetto alla chirurgia tradizionale comporta comunque un intervento a cui è associato un certo rischio, dolore, e successivo recupero che vanno gestiti opportunamente;
2. L'**ingombro delle sonde**, che si cerca di ridurre il più possibile sfruttando la funzione di miniaturizzazione dell'acqua inserita nel catetere;
3. Il rischio che l'ago si scaldi troppo a causa di fenomeni dissipativi e vada a danneggiare i tessuti sani con cui entra in contatto nella sua traiettoria, danno che tuttavia può essere prevenuto grazie al circuito idraulico di raffreddamento presente nel catetere.

2.1 Meccanismi di danno termico

Gli effetti dell'ipertermia localizzata dipendono dalla temperatura raggiunta dal tessuto, determinata a sua volta dalla potenza applicata, dalla durata dell'esposizione e dalla sensibilità termica del tessuto. Nelle applicazioni di *ipertermia tradizionale*, utilizzate come coadiuvanti di altri trattamenti antitumorali, si lavora di solito tra i 42 e i 45°C per aumentare la suscettibilità dei tessuti all'effetto di radiazioni e agenti chemioterapici. In **ipertermia ablativa**, invece, si lavora a temperature ben al di sopra dei 45°C, alle quali si iniziano a indurre danni cellulari, reversibili o irreversibili a seconda del tempo di esposizione (appena oltre i 45°C è necessaria

una esposizione di 60 minuti per indurre danno irreversibile, tra i 50 e i 52°C sono sufficienti esposizioni di 4-6 minuti). Oltre la soglia dei 60°C il tempo necessario per indurre un danno cellulare irreversibile decresce esponenzialmente, poiché si attiva la coagulazione proteica che porta i tessuti a necrosi termo-coagulativa quasi immediata; per questo è importante superare i 60°C per avere la sicurezza di un trattamento efficace del tumore. Al di sopra dei 100°C poi si verifica la carbonizzazione dei tessuti, i quali si disidratano completamente a causa della vaporizzazione dell'acqua in essi contenuta, e di conseguenza subiscono una brusca variazione delle loro proprietà fisiche [12].

2.2 Figura di ablazione

Considerando l'antenna isotropa, cioè irradiante con simmetria di rotazione intorno al suo asse, la figura di ablazione che si ottiene in un mezzo omogeneo è di fatto un ellissoide di rotazione, avente come asse di simmetria la direzione dell'antenna stessa. La figura di ablazione è data complessivamente dalla somma di una regione di **riscaldamento attivo** e una di **riscaldamento passivo**. La regione che subisce il riscaldamento attivo/diretto, dovuto al campo elettromagnetico somministrato, si trova nell'immediato intorno dell'applicatore e normalmente raggiunge temperature oltre i 100°C e quindi subisce carbonizzazione; tale regione è circondata dalla regione di riscaldamento passivo/indiretto, dovuto invece alla conduzione di calore conseguente alla generazione del gradiente di temperatura, e raggiunge temperature $< 100^{\circ}\text{C}$ ma $> 60^{\circ}\text{C}$ e pertanto sufficienti ad indurre la necrosi coagulativa del tessuto. Intorno alla figura di ablazione si forma una zona iperemica, sede di processi infiammatori. Il volume di ablazione è caratterizzato geometricamente dalle sue dimensioni lungo la direzione dell'antenna (asse lungo L) e sul piano trasversale (asse corto D).

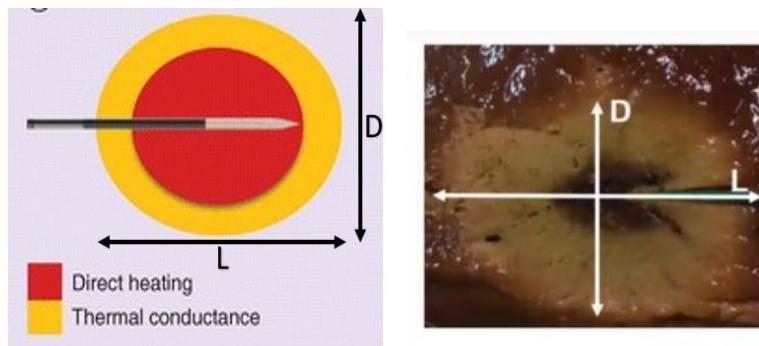


Figura 2: Figura di ablazione

Le dimensioni del volume di ablazione dipendono da diversi fattori: dalla potenza fornita dal generatore, da quanto si riesce a focalizzare il fascio, dal tipo di segnale applicato (continuo o a impulsi) e dalla durata della terapia. Le tabelle in figura 3 mostrano come il volume di ablazione aumenti al crescere della potenza e del tempo di esposizione, e anche come esso possa essere modellato nella forma applicando tipi di segnali diversi: si riesce a passare da una dimensione radiale di 16 mm applicando una potenza di 20W per 3 minuti, ad una dimensione radiale di 56 mm applicando

100W per 15 minuti; si nota, inoltre, come utilizzando un segnale ad impulsi si ottiene un indice di sfericità D/L maggiore rispetto a quello ottenuto applicando un segnale continuo e dunque un volume di ablazione più tendente ad una sfera. Pertanto, lo stesso applicatore, opportunamente modulato, può indurre risultati terapeutici molto diversi.

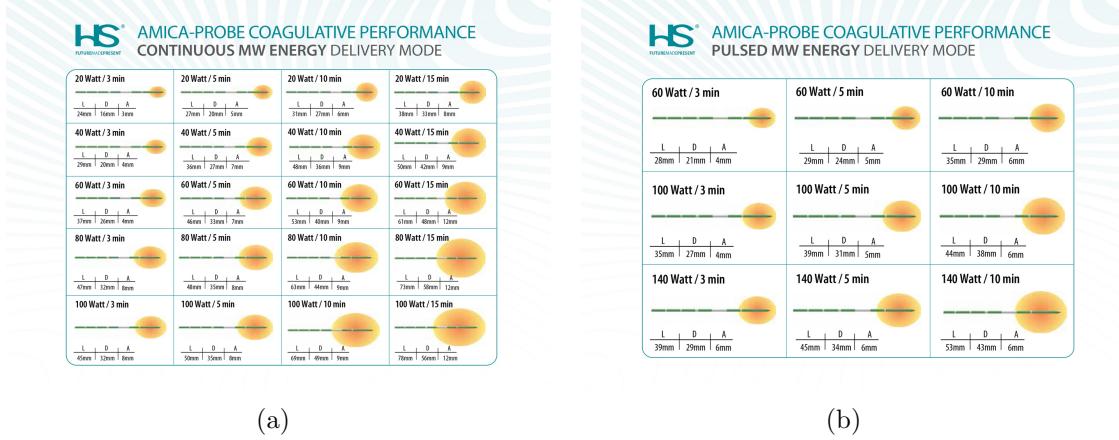


Figura 3: Modulazione del volume di ablazione al variare della potenza applicata e del tempo di esposizione, nel caso di segnale continuo (a) e pulsato (b) ([1])

3 Anatomia e Fisiologia del fegato

Il fegato è il più grande ed importante organo metabolico dell’organismo. Esso svolge un’ampia gamma di funzioni, quali [15]:

- la sintesi dei sali biliari, che facilitano la digestione e l’assorbimento dei lipidi;
- l’elaborazione metabolica delle principali categorie di nutrienti dopo il loro assorbimento nel canale alimentare;
- la detossicazione o degradazione di prodotti di rifiuto dell’organismo, degli ormoni, dei farmaci e di altre sostanze estranee;
- la sintesi delle proteine plasmatiche;
- l’immagazzinamento di glicogeno, lipidi, ferro e molte vitamine;
- l’attivazione della vitamina D (in associazione con i reni);
- la rimozione di batteri ed eritrociti usurati (grazie ai macrofagi residenti);
- l’escrezione del colesterolo e della bilirubina.

Il fegato è una ghiandola intraperitoneale annessa all’apparato digerente dalla forma a cuneo, pesa circa 2 kg, è suddivisibile in quattro lobi (destro, sinistro, quadrato e caudato) ed è localizzato nella cavità addominale superiore, occupando quasi la totalità dell’ipocondrio destro e dell’epigastrio, spingendosi con il lobo sinistro a

occupare anche una parte dell'ipocondrio sinistro. Tramite il peritoneo e la capsula connettivale di Glisson che lo ricopre, il fegato prende contatto superiormente con il diaframma, che lo separa dalle pleure; inferiormente ha rapporti anatomici con colon trasverso, stomaco, rene e ghiandola surrenale destri, e posteriormente con la colecisti (nella quale è convogliata la bile secreta dal fegato), l'esofago e la vena cava inferiore.

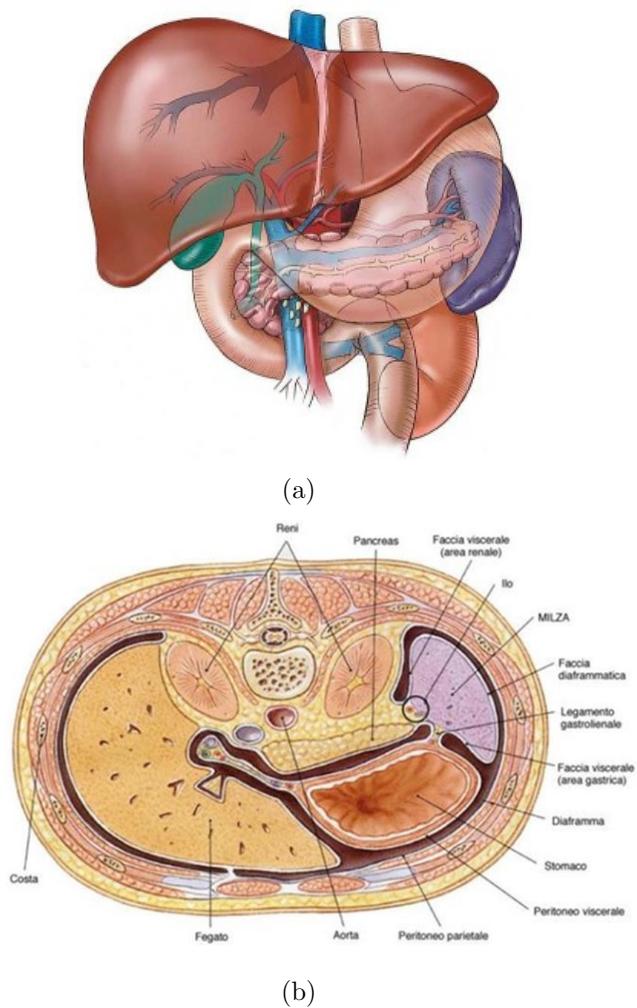


Figura 4: Anatomia del fegato e rapporti con gli organi adiacenti

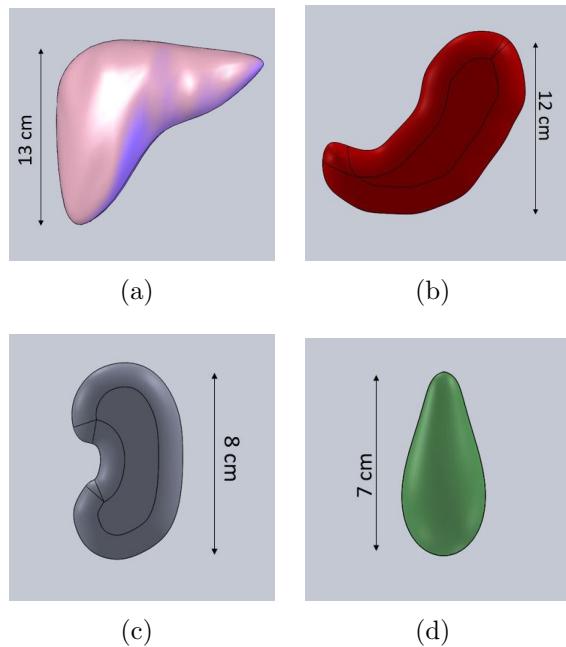
Il fegato è costituito da quattro tipi di cellule. Le cellule principali sono gli epatociti, che svolgono la maggior parte delle funzioni metaboliche e secretorie sudette; oltre agli epatociti si trovano cellule di Kupferr, cioè i macrofagi residenti che svolgono l'attività fagocitaria, le cellule stellate (di Ito) che secernono fattori di crescita responsabili della buona capacità di rigenerazione del fegato in caso di lesioni, e le cellule endoteliali sinusoidali che costituiscono l'endotelio dei sinusoidi venosi fenestrati del fegato.

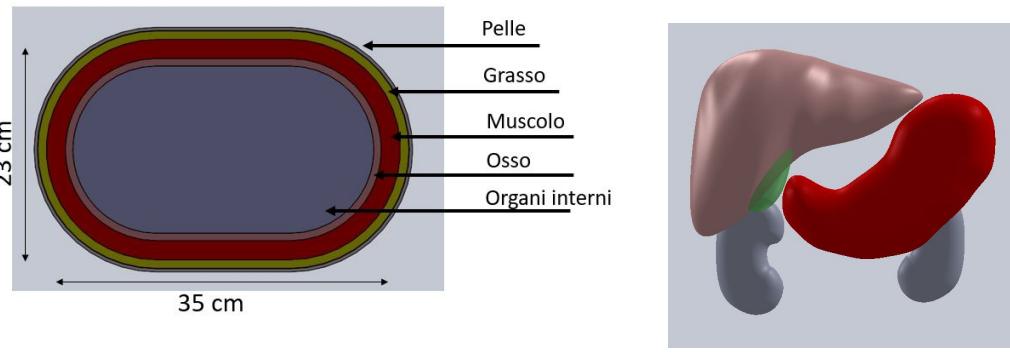
L'organizzazione anatomica del fegato permette a ogni epatocita di essere a contatto diretto con il sangue, sia arterioso proveniente dall'aorta attraverso l'arteria epatica, sia venoso proveniente dal canale alimentare con il quale è collegato mediante

il sistema portale epatico; le vene che drenano il canale alimentare infatti confluiscono nella vena porta epatica, che all'interno del fegato si suddivide in una rete di capillari sinusoidi epatici che permettono gli scambi tra sangue ed hepatociti primi di drenare nella vena epatica che poi confluisce nella vena cava inferiore. Nel fegato scorrono 1.5 l/min di sangue, e la percentuale in peso stimata dell'acqua in esso contenuta è circa il 73-77% [15, 16]. L'elevato contenuto acquoso e l'abbondante perfusione saranno considerati in seguito nell'analisi delle proprietà dielettriche del tessuto epatico.

4 Modello dell'addome

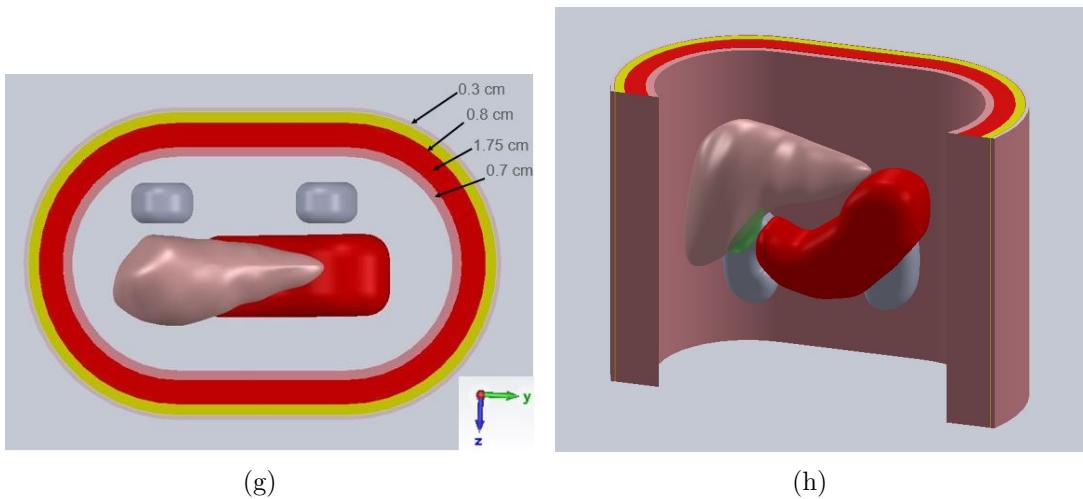
È stato sviluppato in ambiente SOLIDWORKS®, un modello di addome in cui sono stati inseriti il fegato e gli organi interni più a stretto contatto con esso inferiormente e posteriormente, quali: stomaco, reni e cistifellea. Il modello del fegato in particolare è ottenuto da una scansione 3D dell'organo reale (da [2]). Gli organi interni sono stati circondati da quattro cilindri ellittici cavi concentrici che rappresentano gli strati di tessuto osseo, tessuto muscolare, tessuto adiposo, e pelle; gli spazi vuoti rimasti tra gli organi sono stati riempiti di un materiale equivalente, per il quale in seguito si considereranno proprietà medie. Le dimensioni usate nel modello sono dimensioni medie ricavate dalla letteratura.





(e)

(f)



(g)

(h)

Figura 5: Modello semplificato dell'addome, sviluppato in ambiente SOLIDWORKS. Fegato (a), stomaco (b), rene (c), cistifellea (d), strati di tessuto circostanti (e), insieme degli organi interni (f), visione dall'alto (g) e in sezione (h)

NB: Prima di essere importato in CST per le simulazioni elettromagnetiche il modello di addome è stato poi semplificato utilizzando forme geometriche elementari per ottenere una migliore discretizzazione del dominio di calcolo e ridurre l'onere computazionale.

5 Proprietà dielettriche dei tessuti

Prima di applicare l'ipertermia interstiziale a MW al paziente è necessario predire, tramite simulatori numerici che utilizzano modelli fisico-matematici, l'effetto che la radiazione avrà sui tessuti biologici. Lo studio degli effetti dell'interazione tra campi elettromagnetici e corpo umano parte dall'analisi delle proprietà elettriche dei tessuti coinvolti. I tessuti biologici sono intrinsecamente molto complessi a livello microscopico, ma da un punto di vista elettromagnetico possono essere considerati nel complesso come dielettrici capaci di immagazzinare e dissipare l'energia dei campi in gioco, quindi come dielettrici con perdite. La grandezza fisica che tiene conto di

questi meccanismi è la *permittività elettrica complessa* ϵ , costituita da due termini: la permittività relativa ϵ_r , che è una misura della capacità del mezzo di accumulare energia elettrica e da cui dipendono gli effetti di polarizzazione, e la conducibilità σ legata alle dissipazioni e alle perdite nel tessuto. Queste due grandezze fisiche non sono costanti ma dipendono da numerosi fattori, quali: la frequenza di esercizio, la composizione dei tessuti (in particolare il contenuto acquoso e ionico), la temperatura, l'orientamento dei tessuti rispetto ai campi se si considerano le proprietà di anisotropia.

Il grafico 6 riporta l'andamento dei due parametri dielettrici nel caso del fegato al variare della frequenza, in un range che va dai 10 Hz ai 100 GHz [3]. Da un punto di vista generale, per tutti i tessuti, all'aumentare della frequenza la permittività relativa ha un andamento monotono decrescente mentre la conducibilità elettrica ha un andamento monotono crescente. Lo spettro dielettrico di un tessuto è caratterizzato da tre regioni principali di rilassamento [10]:

- **Il rilassamento α** a basse frequenze è un rilassamento associato a processi di polarizzazione elettrica di interfaccia in prossimità delle membrane cellulari, zone di discontinuità;
- **Il rilassamento β** nella regione delle centinaia di kHz, è un processo di dispersione che deriva principalmente da due fenomeni (motivo per il quale si osserva un doppio contributo a questo rilassamento), e cioè la polarizzazione delle membrane cellulari che agiscono come barriera al flusso di ioni tra gli spazi intra ed extra cellulari (da cui le proprietà capacitive delle membrane stesse), e la polarizzazione di macromolecole organiche tra cui le proteine;
- **Il rilassamento γ** centrato intorno a circa 20 GHz, dovuto alla polarizzazione delle molecole d'acqua libere all'interno del tessuto (la frequenza di 20 GHz è infatti prossima a quella di rilassamento per l'acqua pura).

In aggiunta a questi tre rilassamenti principali, possono esistere altri rilassamenti minori (come il δ a frequenze superiori ai GHz, rilassamento associato a molecole più piccole). Data l'eterogeneità dei tessuti biologici, tuttavia, i vari rilassamenti si sovrappongono in frequenza determinando nel tessuto un'ampia dispersione dielettrica, per cui non sempre le regioni di rilassamento risultano nettamente distinguibili.

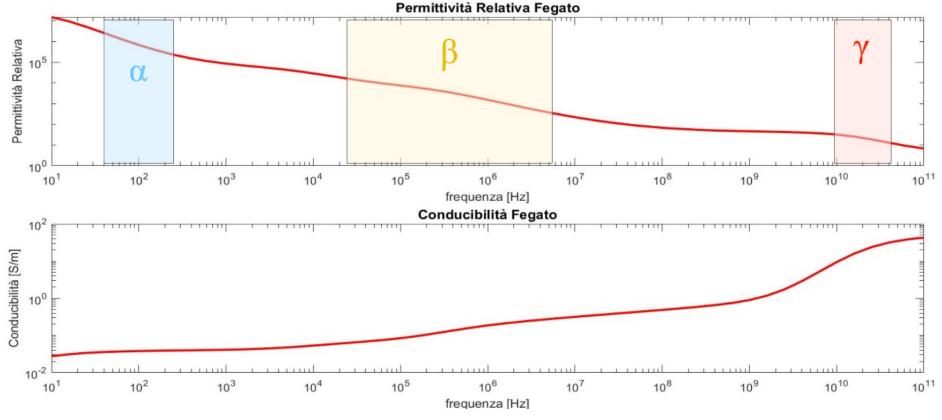


Figura 6: Proprietà dielettriche del tessuto epatico in funzione della frequenza tra 10Hz e 100GHz ([3])

Il grafico in Figura 7 mostra un confronto tra gli andamenti della permittività relativa dei diversi tessuti considerati nel modello dell'addome, in un range di frequenze da 100kHz a 100GHz. Si osservano nuovamente l'andamento monotono decrescente e le diverse regioni di rilassamento caratteristiche. La variabilità nei valori di permittività relativa assunti dai tessuti è in larga parte attribuibile al loro diverso contenuto acquoso. Infatti, le molecole d'acqua presentano un momento dipolare permanente che tende ad orientarsi secondo la direzione del campo quando questo viene applicato; pertanto, ci si aspetta che i tessuti con un maggior quantitativo d'acqua presentino una permittività dielettrica più elevata. La tabella in figura 8 riporta la percentuale stimata di acqua contenuta all'interno di ciascun tessuto considerato [14]; dal confronto di tale tabella con il grafico si verifica che i tessuti con un maggiore contenuto acquoso, quali gli organi interni (tra cui fegato), il muscolo e la pelle, assumano valori di permittività relativa più elevati rispetto al grasso e all'osso aventi un contenuto di acqua inferiore. Questa differenza è particolarmente evidente per frequenze superiori alle centinaia di MHz, quando l'orientazione dei dipoli delle molecole d'acqua diventa il meccanismo di polarizzazione dominante per tutti i tessuti.

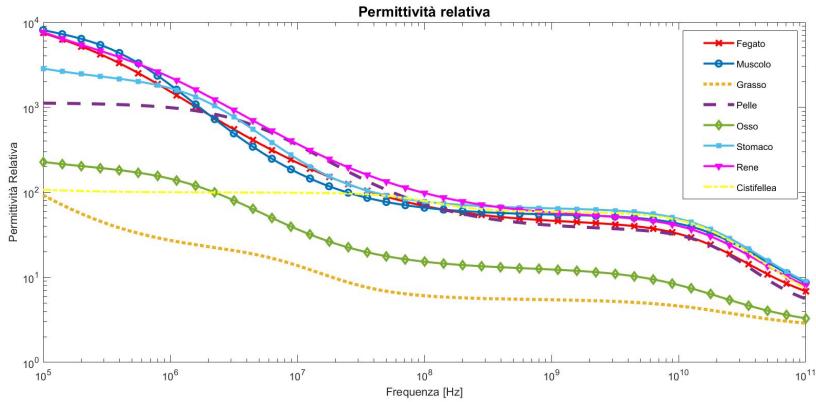


Figura 7: Permittività relativa dei tessuti presenti nel modello in funzione della frequenza tra 100 kHz e 100 GHz (dati da [3])

TESSUTO	% STIMATA ACQUA CONTENUTA (in peso)
Pelle	60-76
Grasso	5-20
Muscolo	73-78
Osso	44-55
Fegato	73-77
Stomaco	60-82
Rene	78-79

Figura 8: Percentuale in peso d’acqua contenuta nei tessuti (dati da [14])

Il grafico in figura 9 mostra gli andamenti in frequenza della conducibilità dei diversi tessuti considerati tra 100 kHz e 100 GHz. Si riconosce per tutti i tessuti il tipico andamento monotono crescente all’aumentare della frequenza. Le differenze nei valori assunti dai vari tessuti nel caso della conducibilità sono riconducibili all’entità e alla natura del loro contenuto ionico. Si nota, infatti, come valori più elevati di conducibilità siano associati ai tessuti come fegato, rene, stomaco, cistifellea, muscolo, i quali presentano un maggior contenuto elettrolitico nella loro composizione, perché sono organi particolarmente perfusi dal sangue, ma anche per la presenza, ad esempio, dei succhi gastrici nello stomaco, della bile nel fegato e nella cistifellea e delle urine nei reni. Valori minori di conducibilità sono associati invece all’osso e soprattutto al grasso, tessuti caratterizzati da ridotto contenuto d’acqua e di ioni disciolti.

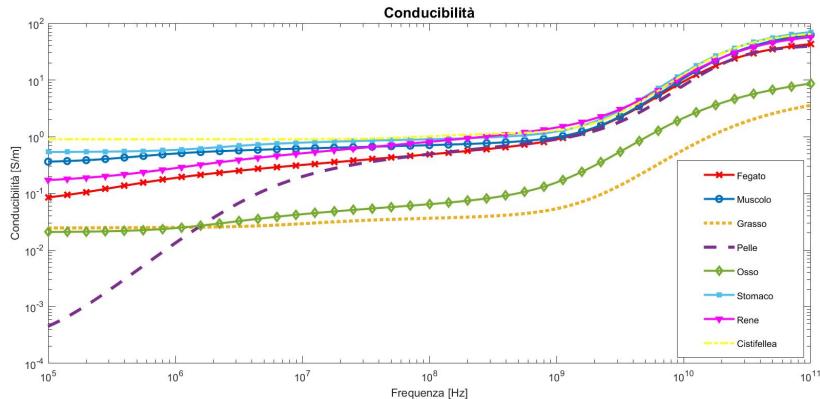


Figura 9: Conducibilità dei tessuti presenti nel modello in funzione della frequenza tra 100 kHz e 100 GHz (dati da [3])

La conducibilità è un parametro fondamentale per la valutazione del **SAR** (Specific Absorption Rate) [W/kg], definito come la potenza dissipata nel tessuto per unità di massa. Questa è la grandezza dosimetrica di base per lo studio quantitativo degli effetti biologici dell’esposizione elettromagnetica. La dissipazione di potenza è legata all’incremento di temperatura che si vuole imporre mediante l’applicazione del campo elettromagnetico a MW. Si dimostra che per tempi brevi l’aumento di temperatura nel tessuto è proporzionale al SAR attraverso il calore specifico c del

tessuto. Tale legame viene sfruttato nell’ipertermia a fini terapeutici.

I grafici in figura 10 mostrano l’andamento delle proprietà dielettriche dei tessuti discusse in precedenza in un intervallo più ristretto centrato nella frequenza di esercizio dell’applicatore in esame, pari a 2.45GHz. Si nota come nell’intorno di tale frequenza la variazione di entrambi i parametri sia molto lenta, essendo sufficientemente lontani dalle regioni di rilassamento. Questo garantisce una buona stabilità dei tessuti intorno alla frequenza progettata per l’applicatore: piccoli scostamenti eventuali dalla frequenza di lavoro attesa non comportano differenze sostanziali nel comportamento dielettrico dei tessuti biologici.

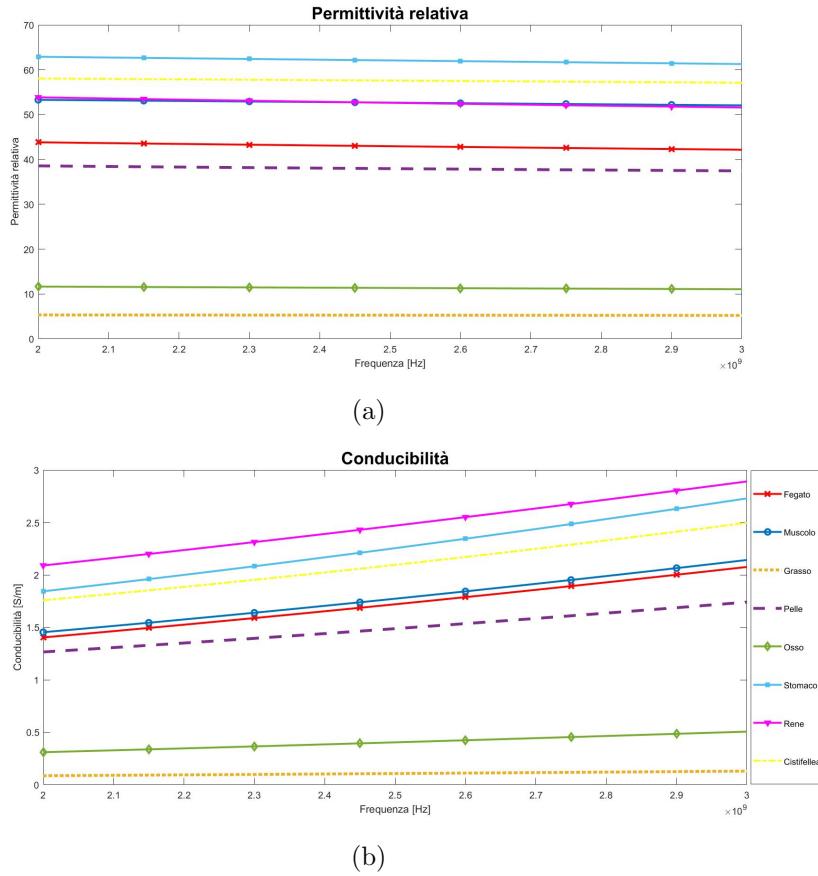


Figura 10: Permittività relativa (a) e conducibilità (b) dei tessuti presenti nel modello in funzione della frequenza tra 2 e 3 GHz (dati da [3])

La tabella in figura 11 riassume le proprietà dielettriche dei tessuti considerati alla frequenza di esercizio di 2.45GHz, evidenziando quelle relative al fegato, organo bersaglio dell’applicazione oggetto dell’analisi. Oltre alla conducibilità e alla permittività relativa già discusse, si considerano anche angolo di perdita ($\tan\delta = \sigma/\omega\epsilon'$), lunghezza d’onda e profondità di penetrazione in ciascun tessuto.

$\tan\delta$, dipendente da frequenza, conducibilità e permittività relativa, fornisce una misura del comportamento dispersivo del materiale, come rapporto tra l’energia persa e l’energia immagazzinata in esso, ed è dunque un fattore correlato all’attenuazione dell’onda elettromagnetica che lo attraversa. La lunghezza d’onda all’interno dei

tessuti risulta essere inferiore rispetto a quella che si avrebbe nel vuoto in corrispondenza della stessa frequenza, pari a $\lambda_0 = c/f \approx 12\text{cm}$, essendo quest'ultima riscalata della radice quadrata della permittività relativa del mezzo. La profondità di penetrazione rappresenta lo spessore di tessuto, a partire dalla superficie, entro il quale si può considerare esaurita l'azione del campo elettromagnetico, in quanto la densità di corrente si riduce al 37% del suo valore superficiale massimo.

	Conducibilità [S/m]	Permittività Relativa	$\tan \delta$	Lunghezza d'onda [m]	Profondità di penetrazione [m]
Pelle	1.46	38.01	0.28	0.02	0.02
Grasso	0.10	5.28	0.15	0.05	0.12
Muscolo	1.74	52.73	0.24	0.02	0.02
Osso	0.39	11.38	0.25	0.04	0.05
Fegato	1.69	43.04	0.29	0.02	0.02
Cistifellea	2.06	57.63	0.26	0.02	0.02
Stomaco	2.21	62.16	0.26	0.02	0.02
Rene	2.43	52.74	0.34	0.02	0.02

Figura 11: Proprietà dielettriche dei tessuti nel modello (dati da [3])

6 Applicatore

L'applicatore per ipertermia, già descritto nel paragrafo 2, è un dispositivo complesso. Si considera un modello (fig. 12) costituito da un cavo coassiale troncato di lunghezza h_b e dalla protrusione di lunghezza h_a del conduttore interno, il tutto circondato da acqua deionizzata e poi racchiuso da una guaina di materiale isolante. L'irradiazione nei tessuti avviene per mezzo delle correnti che scorrono sul conduttore interno (I_2) e in parte sulla guaina del conduttore esterno (I_1) del coassiale, e in particolare si ha che $I_1 \neq I_2$. Stante questa relazione, tra i punti A e B si crea una differenza di potenziale che si può pensare come il termine di alimentazione di un semplice dipolo lungo $L = h_b + h_a$. Tale configurazione è quindi equivalente ad un dipolo asimmetrico avente $h_b \neq h_a$, circondato da acqua deionizzata, il tutto racchiuso da un cilindro di materiale isolante. Ai fini della trattazione è stato scelto come conduttore il rame e come materiale isolante il teflon. Il dipolo è alimentato da una porta (generatore) con un'impedenza Z_G avente parte reale 50Ω e parte immaginaria nulla. Le proprietà dielettriche e le densità dei diversi materiali e tessuti considerati nel seguito sono riportate nella tabella in figura 13.

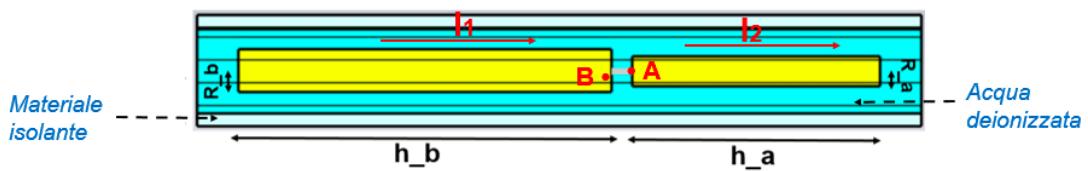


Figura 12: Modello dell'applicatore e parametri geometrici caratteristici

	Tumor	Liver	Deionized Water	Copper	Teflon
Relative permittivity ϵ_r	60	43.03	80	-	2.1
Electrical conductivity σ (S/m)	2.09	1.69	0	5.8×10^7	0
Density ρ (kg/m ³)	1045	1060	997	8930	2200

Figura 13: Proprietà di tessuti e materiali a 2.45 GHz

Il trasferimento di potenza reale da un generatore reale di tensione, di impedenza interna Z_G , a un carico Z_A è massimo quando le due impedenze sono l'una il coniugato dell'altra. Inoltre, se P_{av} è la massima potenza che il generatore è in grado di erogare, la potenza reale effettivamente ceduta all'applicatore è pari a $P = (1 - |S|^2) \cdot P_{av}$, dove S è il coefficiente di riflessione legato all'impedenza d'antenna dall'equazione: $S = \frac{(Z_A - Z_G)}{(Z_A + Z_G)}$. L'impedenza d'ingresso e quindi anche il coefficiente di riflessione, fissati i materiali, dipendono dai parametri geometrici che caratterizzano l'applicatore (fig. 12); pertanto, sono state eseguite varie simulazioni in ambiente CST per ottenere, attraverso parameter sweep, un dimensionamento dell'applicatore che garantisse un buon adattamento tra antenna e generatore alla frequenza di lavoro di 2.45 GHz, ovvero una impedenza d'ingresso reale di 50 Ohm e $|S|$ minore possibile.

La prima risonanza per un'antenna filare si ha per $L \simeq \frac{\lambda}{2}$. Essendo il dipolo circondato d'acqua, alla frequenza di lavoro $f = 2.45$ GHz si ha pertanto:

$$L = \frac{\lambda}{2} = \frac{\lambda_0}{2\sqrt{\epsilon_{eff}}} = \frac{c}{2f\sqrt{\epsilon_{eff}}} \simeq 6.8mm$$

con $c = 2.99 \cdot 10^8 m/s$, $\epsilon_{eff} = 80$ permittività dell'acqua.

Le dimensioni di partenza dell'applicatore, scelte in prima approssimazione sulle basi della teoria, sono riportate in figura 14. Per semplicità si è partiti da un dipolo simmetrico con $R_a = R_b$, con l'inserimento di un cilindretto di teflon attorno all'alimentazione per non rischiare di cortocircuitarla.

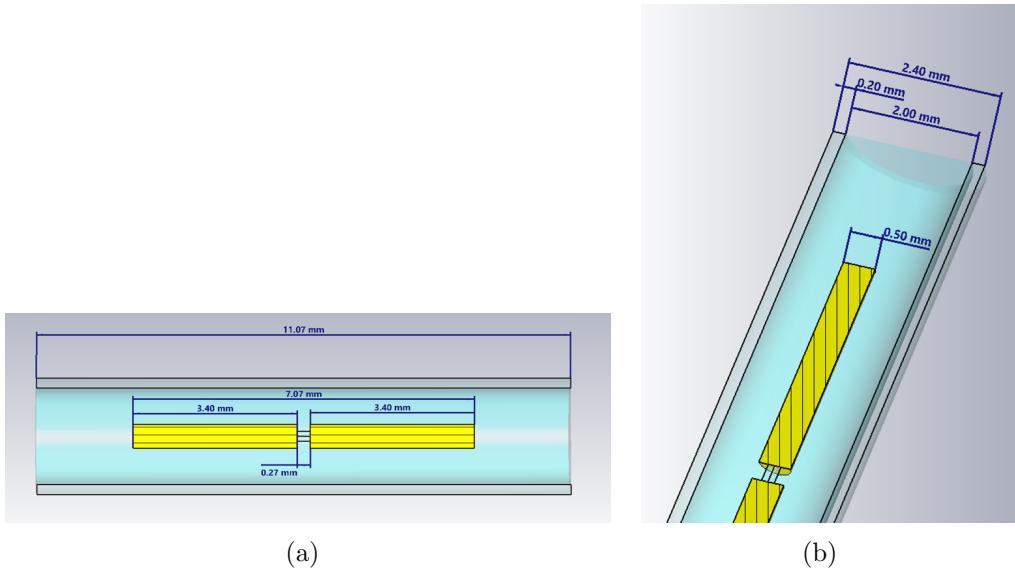


Figura 14: Dipolo di partenza dimensionato

Con tali dimensioni l'andamento del modulo del coefficiente di riflessione ottenuto è riportato in figura 15. Si nota che la frequenza di risonanza si discosta da quella di lavoro attesa.

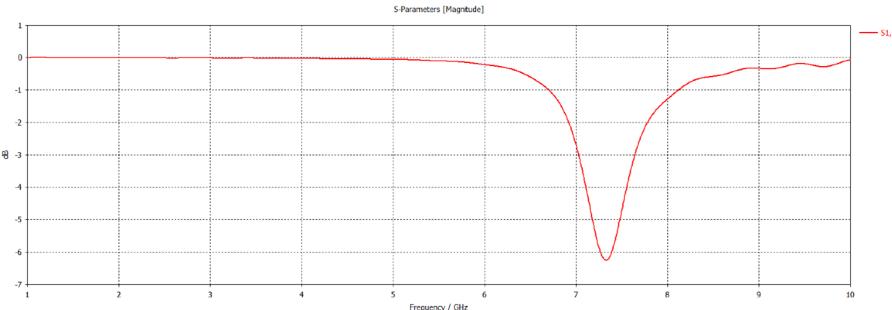
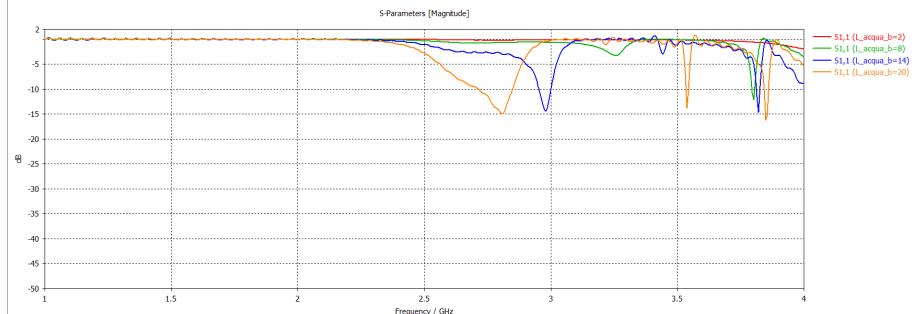


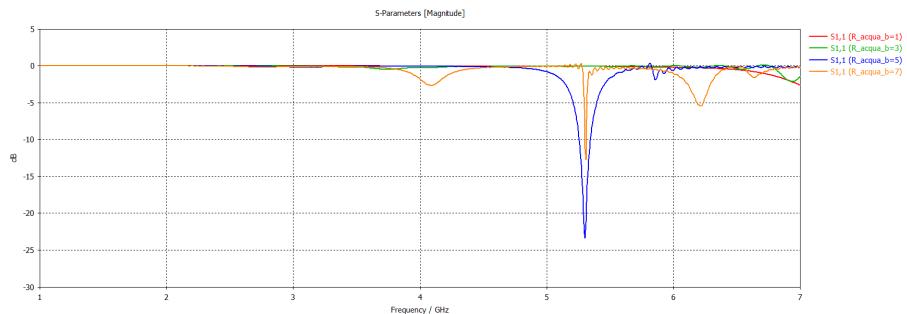
Figura 15: Coefficiente di riflessione

Per sintonizzare l'applicatore a 2.45GHz sono state prese in considerazione due possibili strategie:

- A) Mantenere fissi i parametri geometrici del dipolo, variando la quantità di acqua circostante in modo tale che il dipolo fosse uniformemente circondato da acqua e la ϵ_{eff} da considerare fosse soltanto quella di quest'ultima;
 - B) Variare i parametri geometrici del dipolo aumentando in particolare la lunghezza L e inserendo un minor quantitativo di acqua.
- A) Nel primo caso, per abbassare la frequenza di risonanza è stato necessario aumentare il volume d'acqua. In particolare, aumentando la lunghezza L_{acqua_b} la frequenza di risonanza si sposta verso sinistra, mentre variando il raggio dell'acqua circostante R_{acqua_b} , cambia il $|S|$ (fig. 16).



(a)



(b)

Figura 16: Modulo del coefficiente di riflessione al variare di L_{acqua_b} (a) e R_{acqua_b} (b)

La risonanza a 2.45 GHz è stata ottenuta con i seguenti valori dei due parametri:
 $R_{acqua_b} = 7.91$ mm e $L_{acqua_b} = 22$ mm.

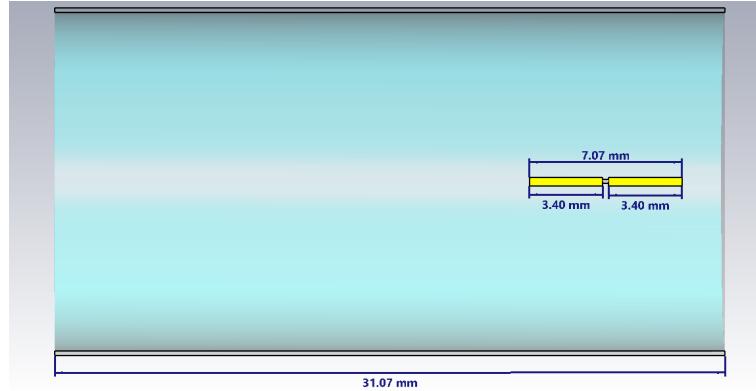


Figura 17: Applicatore con $L_{acqua_b} = 22$ mm, $R_{acqua_b} = 7.91$ mm

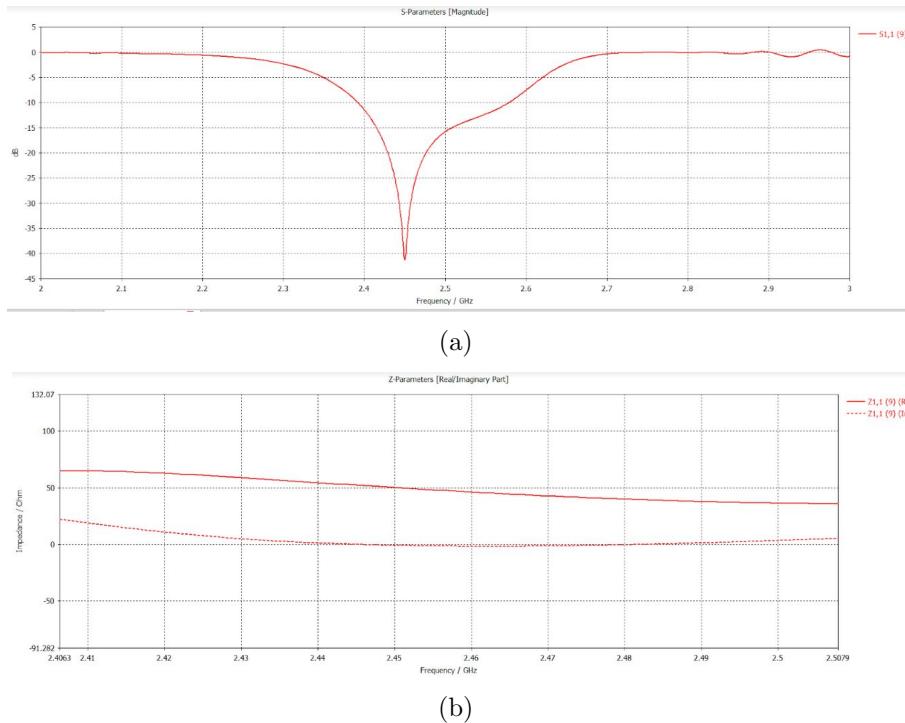


Figura 18: Modulo del coefficiente di riflessione (a) e impedenza (b) dell'applicatore in fig. 17

B) Nel secondo caso si è osservato che (fig. 19):

- Aumentando la lunghezza L del dipolo la frequenza di risonanza si sposta verso sinistra (a);
- Diminuendo il raggio R_a diminuisce il $|S|$ (b);
- Cambiando la posizione dell'alimentazione L_feed varia notevolmente il $|S|$ mentre la frequenza di risonanza subisce un leggero shift (c).

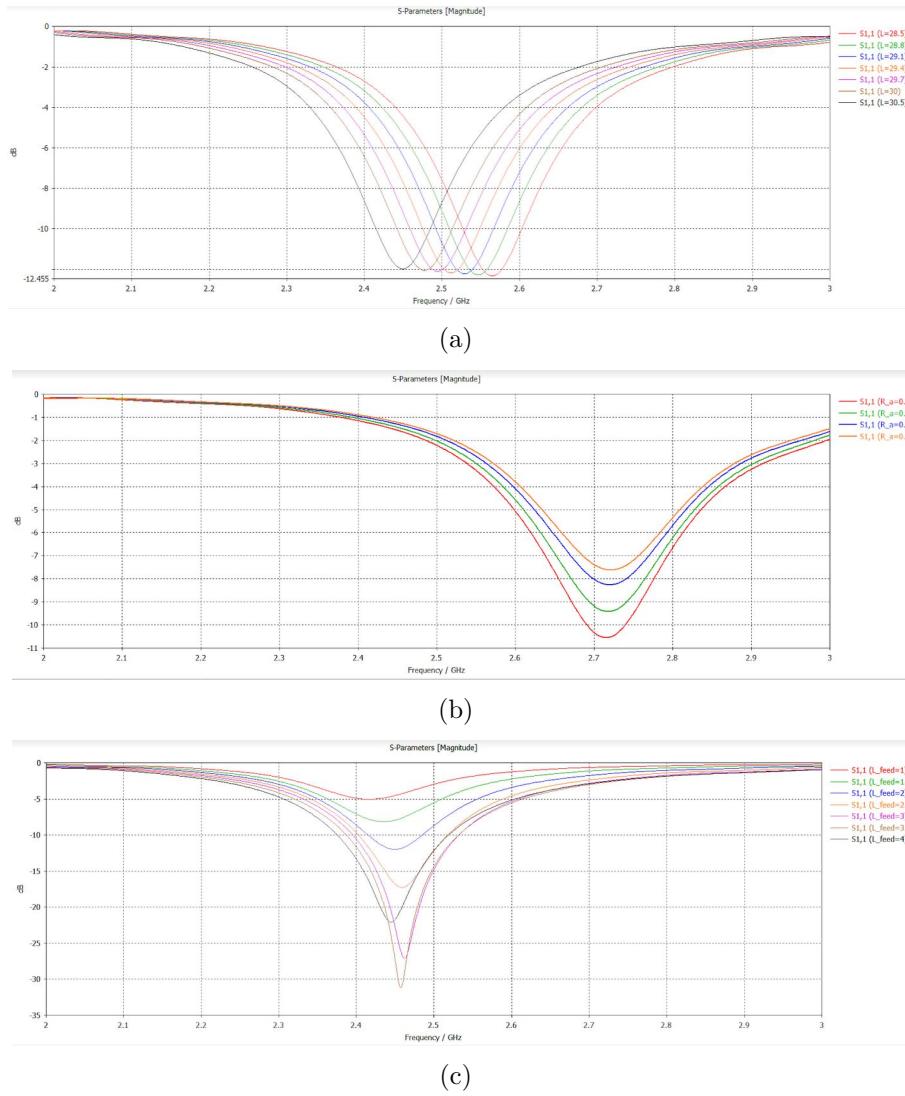


Figura 19: Modulo del coefficiente di riflessione al variare di L (a), R_a (b), e L_feed (c)

I valori dei tre parametri ottimali per la risonanza sono $L=30.62$ mm, $L_feed=3.5$, $R_a=0.1$ mm (fig. 20) per i quali il coefficiente di riflessione e l'impedenza ottenuti sono riportati in figura 21.

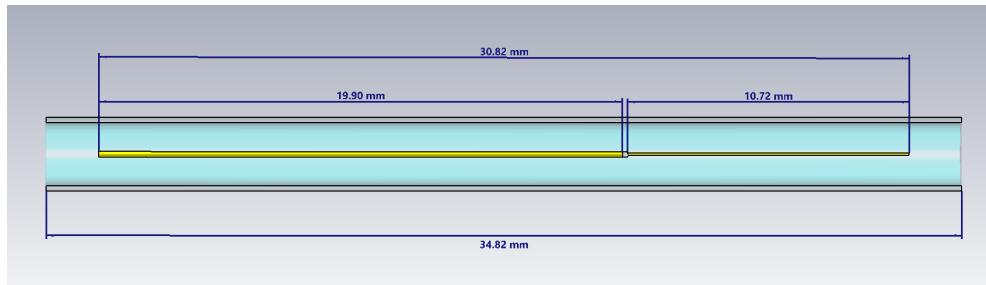


Figura 20: Applicatore con $L = 30.62$ mm, $L_feed=3.5$, $R_a=0.1$ mm

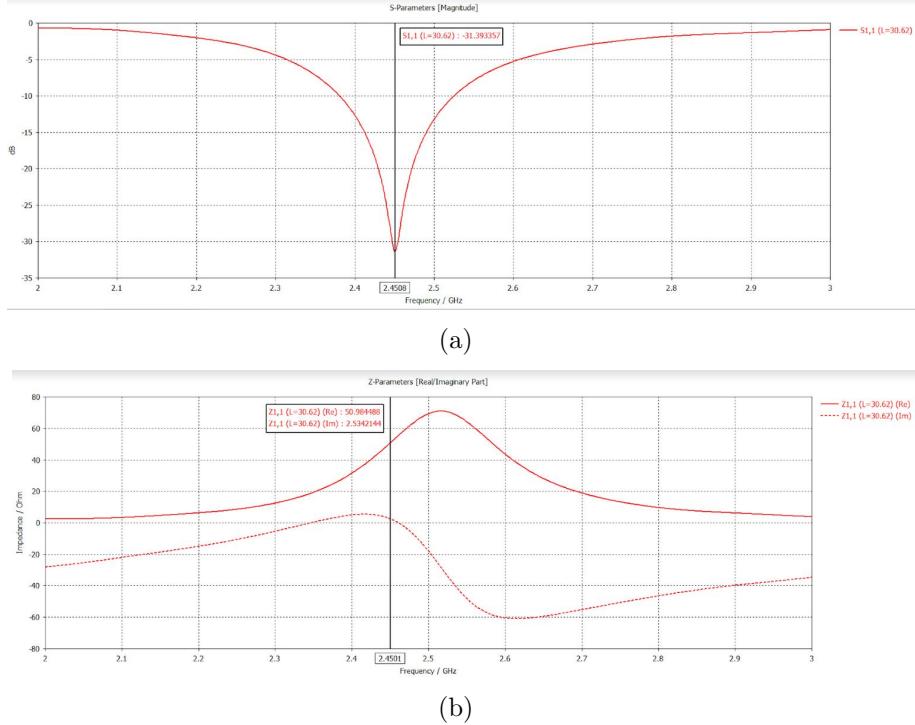


Figura 21: Modulo del coefficiente di riflessione (a) e impedenza (b) dell'applicatore in fig. 20

Tra le due possibili soluzioni ottenute per l'applicatore (fig. 17 e fig. 20) la scelta è ricaduta sulla seconda, progettualmente più verosimile.

Le simulazioni condotte fino a questo punto sono state eseguite con una mesh di circa 2.5×10^5 celle; per avere un risultato più accurato il numero di celle è stato aumentato a circa 5.5×10^5 , il che ha comportato un notevole aumento dei tempi computazionali con uno scostamento trascurabile dai precedenti risultati: in figura 22 sono riportati i risultati di un parameter sweep eseguito sulla lunghezza L del dipolo e si nota come, passando dalla prima alla seconda mesh il valore ottimale della lunghezza del dipolo è passato da $L=30.62\text{mm}$ a $L=30.94\text{mm}$. Pertanto anche nelle successive simulazioni sono state prevalentemente utilizzate mesh con un numero di celle dell'ordine di 10^5 .

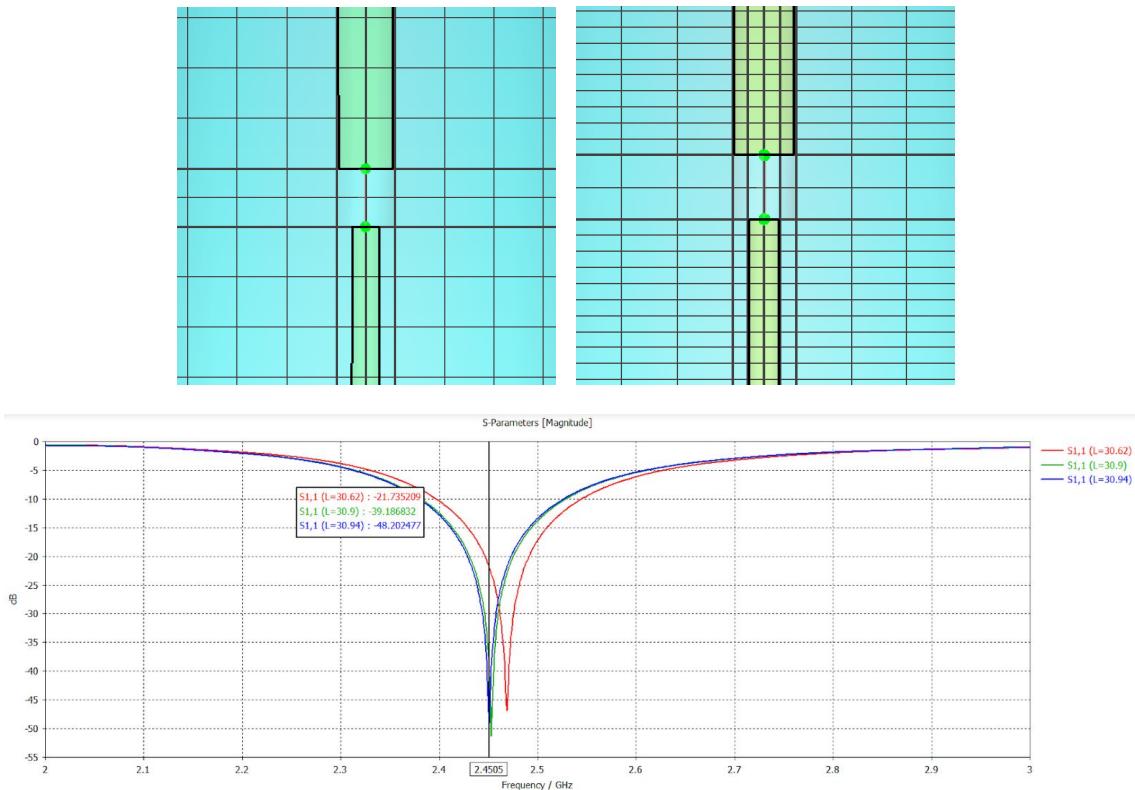


Figura 22: Modulo del coefficiente di riflessione al variare di L , usando una mesh più fitta

6.1 Applicatore nel tumore

Dopo aver progettato e sintonizzato l'applicatore in aria, sono state condotte nuove simulazioni considerando l'applicatore inserito all'interno di masse tumorali sferiche di diverse dimensioni. In figura 23 sono riportati i tumori di raggio rispettivamente 0.7 cm, 1 cm, 2 cm con applicatore inserito, e il coefficiente di riflessione ottenuto. Si può osservare come la presenza della massa tumorale impatti sulla frequenza di risonanza dell'applicatore, un risultato in accordo con [13]. Si può notare inoltre che, nonostante al variare delle dimensioni del tumore cambia la posizione del picco di risonanza, in corrispondenza di 2.45 GHz si ha ancora un $|S_{11}|_{dB} < 10$ e quindi ancora una condizione di risonanza.

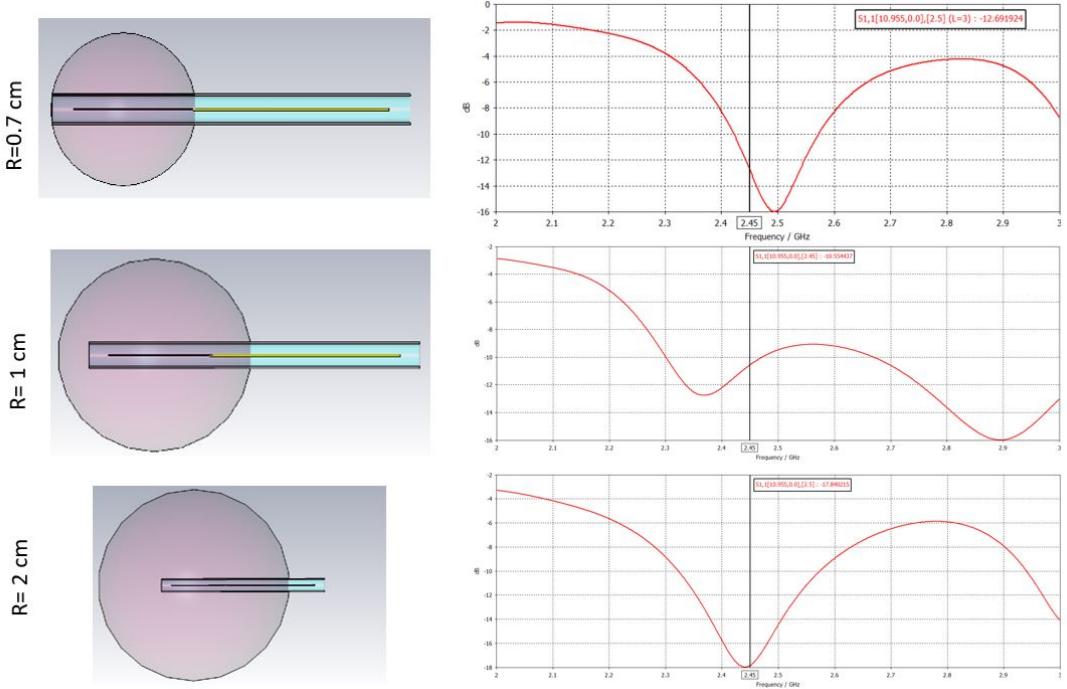


Figura 23: Modulo del coefficiente di riflessione al variare del raggio del tumore

6.2 Applicatore e tumore nel fegato

A questo punto è stato importato in CST un modello del fegato (semplificato rispetto al primo modello sviluppato in Solidworks per ridurre l'onere computazionale) e sono state eseguite simulazioni considerando il tumore all'interno del fegato (fig. 24). È stato necessario risintonizzare l'applicatore impostando i parametri geometrici ottimali risultanti da analisi condotte con parameter sweep, in particolare accorciando il dipolo, poiché la presenza del tessuto epatico e del tessuto tumorale modifica la ϵ_{eff} complessiva, quindi la lunghezza d'onda e di conseguenza la lunghezza del dipolo diminuiscono. Sono riportate in figura 25 le masse tumorali considerate, di raggio rispettivamente 0.7 cm, 1cm e 2 cm, con la dimensione finale della lunghezza del dipolo interno all'applicatore ed i corrispondenti andamenti del parametro S_{11}

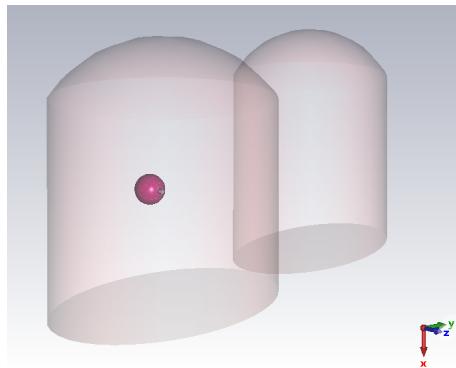


Figura 24: Modello semplificato del fegato con tumore e applicatore inserito in ambiente CST

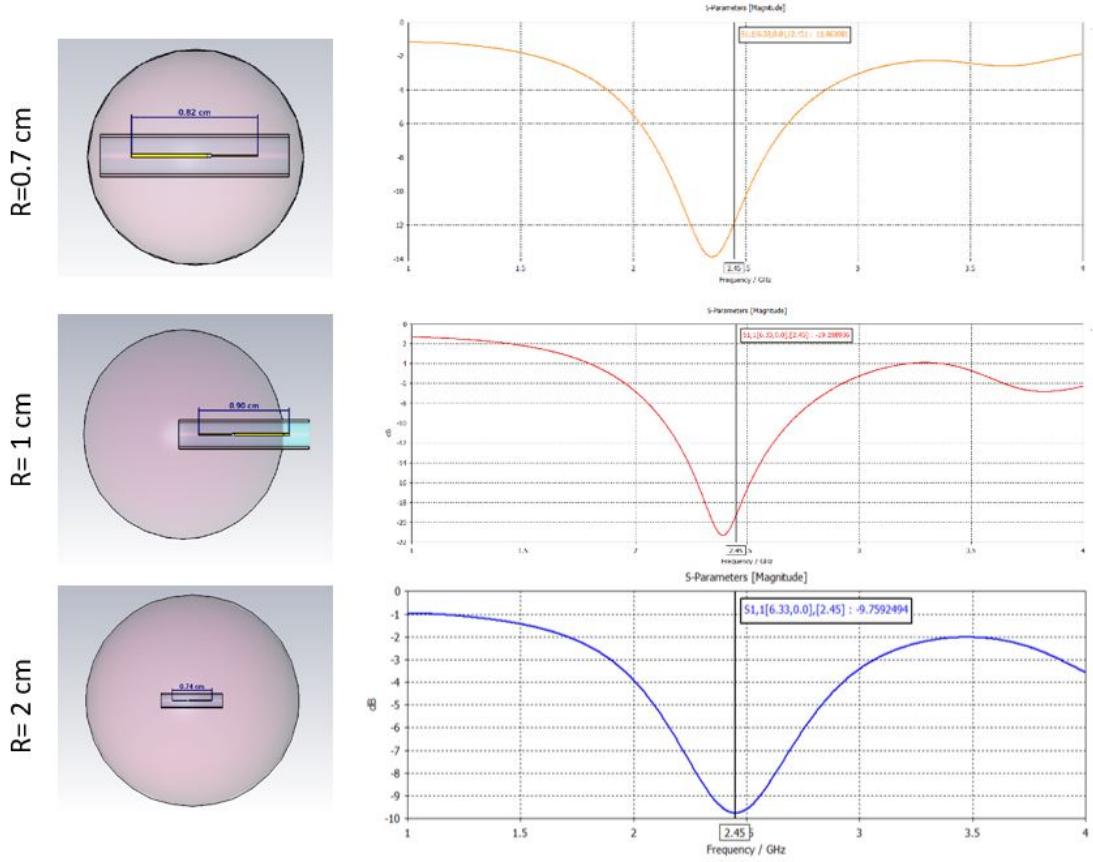


Figura 25: Dimensione dell'applicatore e modulo del coefficiente di riflessione all'interno del fegato al variare del raggio del tumore

7 Valutazione del SAR

Il **SAR** [W/kg] è definito come la derivata della densità di potenza assorbita per unità di massa:

$$SAR = \frac{\partial P}{\partial m} = \frac{1}{2\rho} \sigma |\vec{E}|^2$$

Questa grandezza dosimetrica, designata nel 1981 dal *National Council on Radiation Protection and Measurements*, quantifica, alle alte frequenze ($> 10 - 100 MHz$), gli effetti biologici dell'esposizione, intenzionale o non, ai campi EM. La densità di potenza assorbita da un tessuto biologico dipende da numerosi fattori, quali [7]:

- Le proprietà dielettriche del tessuto, ovvero costante dielettrica e conducibilità, parametri fortemente dipendenti dal contenuto di acqua di ciascun tessuto;
- La geometria e le dimensioni dei tessuti esposti;
- L'orientazione del tessuto e la polarizzazione del campo incidente, in particolare è stato dimostrato sperimentalmente [11] che il SAR in un soggetto esposto è massimo quando l'asse lungo del corpo è parallelo alla direzione di propagazione del campo elettrico esterno uniforme incidente;

- Le caratteristiche della sorgente del campo EM;
- Le condizioni di esposizione, ovvero se il corpo esposto si trova per esempio nello spazio libero, nelle vicinanze di riflettori metallici, ecc..

La potenza dissipata (ovvero quella assorbita) dai tessuti biologici esposti a campi EM, dovuta alle correnti indotte da questi ultimi, è legata in maniera diretta all'aumento di temperatura. Dall'equazione di Pennes, per tempi molto brevi (impulsi), si ha che

$$SAR \simeq c \frac{\partial T}{\partial t}, \quad \text{per } t \rightarrow 0$$

Ciò significa che l'assorbimento di potenza provoca nei tessuti un aumento di temperatura proporzionale al SAR con costante di proporzionalità c , calore specifico del tessuto considerato. La valutazione della distribuzione e dei valori di SAR raggiunti nei tessuti risulta cruciale per il presente lavoro per la determinazione dell'efficacia dell'ablazione dei tessuti target.

Inizialmente è stata valutata la distribuzione di SAR mediato su 10g, usando quattro potenze di stimolazione differenti (20W, 40W, 75W, 100W) nei casi riportati in figura 26, ovvero:

- Applicatore inserito tra fegato e stomaco;
- Applicatore inserito all'interno del fegato senza massa tumorale;
- Massa tumorale, di raggio 2cm, inserita all'interno del fegato con due applicatori

In tutti i casi sotto esame gli applicatori sono stati sintonizzati per risuonare alla frequenza di 2.45GHz. Dai risultati ottenuti si può notare come all'aumentare della potenza di stimolazione la distribuzione del SAR aumenti.

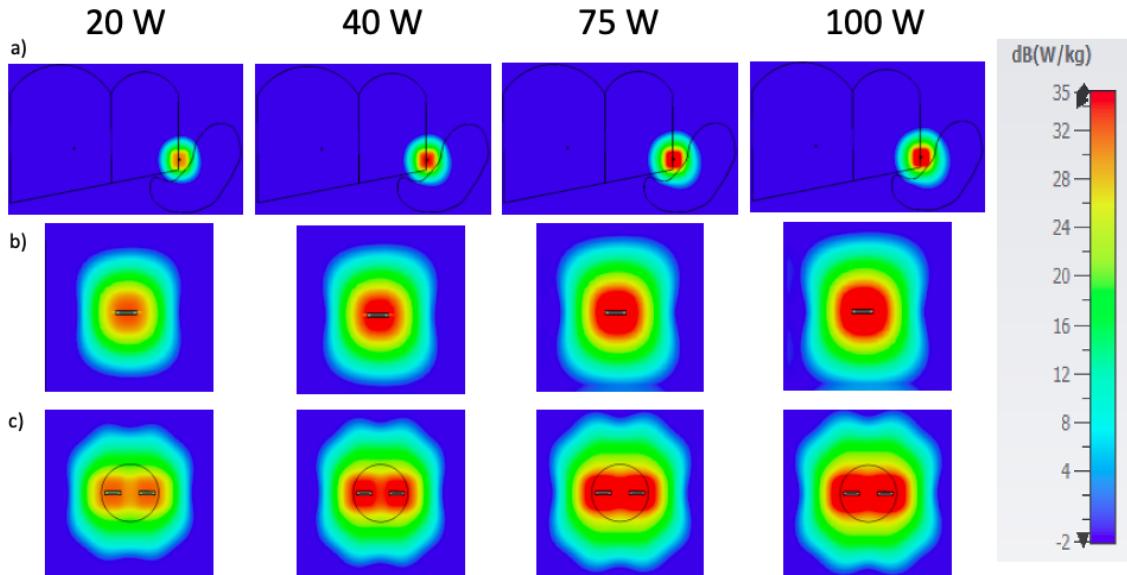


Figura 26: Distribuzione del SAR nei casi a., b., c.

Il passo successivo è stato valutare la distribuzione di SAR per le diverse masse tumorali inserite all'interno del fegato come riportato in figura 27. In accordo con [13] si nota che, quando le dimensioni del tumore aumentano, il SAR risulta meglio concentrato all'interno della massa tumorale, il che permette di ottenere un'ablazione più localizzata della regione tumorale di interesse.

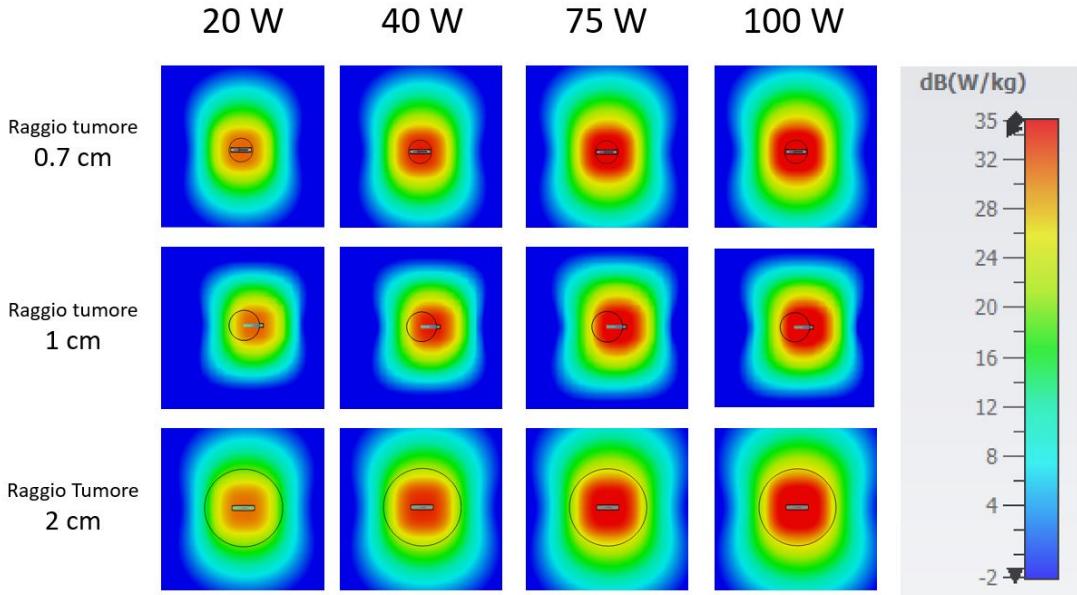


Figura 27: Distribuzione del SAR al variare della potenza applicata e del raggio del tumore

Questi risultati sono in accordo con [6] dove un'antenna a microonde è stata inserita all'interno di un cilindro di tessuto muscolare e come si vede in figura 28 i valori di SAR in prossimità dell'antenna sono confrontabili con quelli ottenuti nel presente lavoro.

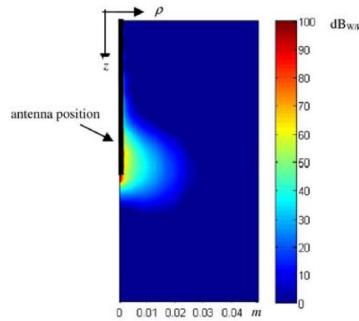


Figura 28: Distribuzione del SAR intorno ad un'antenna inserita in un cilindro di muscolo, da [6]

Nella tabella in figura 29 sono riportati i valori massimi di SAR mediato su 10 g ottenuti in simulazione, per le diverse masse tumorali inserite all'interno del fegato e alle diverse potenze di stimolazione.

Valore massimo di SAR mediato su 10 g in dB (W/kg)				
	20 W	40 W	75 W	100 W
Raggio tumore 0.7 cm	31.1	34.1	36.8	38.1
Raggio tumore 1 cm	31.2	34.3	37.0	38.3
Raggio tumore 2 cm	30.7	33.7	36.5	37.7

Figura 29: Valore di SAR massimo

Il confronto tra i valori ottenuti può essere condotto considerando il diverso adattamento tra applicatore e generatore che si ha con la presenza delle diverse masse tumorali. Dai grafici in figura 30 si nota in particolare come l'adattamento migliore si ha per l'applicatore inserito all'interno della massa tumorale di raggio 1cm, e di conseguenza anche la *Power accepted* è la più elevata dei tre casi considerati. Ciò spiega il fatto che per la massa di raggio 1cm i valori di SAR ottenuti sono i più elevati.

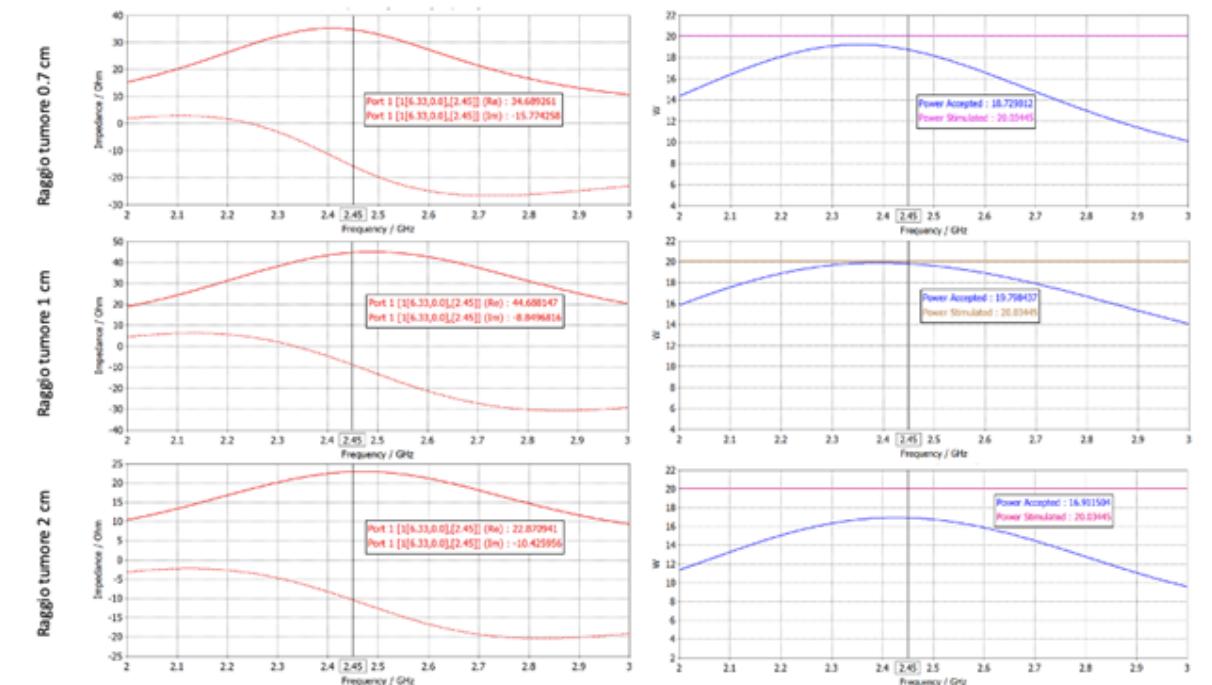


Figura 30

8 Analisi Termica

8.1 Equazione di Pennes

L'equazione di Pennes, o Bioheat equation, rappresenta il modello fisico-matematico di riferimento per tutto ciò che riguarda la termo-ablazione.

$$\rho_t C_t \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k_t \nabla T) + w\rho_b C_b(T - T_b) + \rho SAR + Q_m \quad (1)$$

Dove ogni termine ha un significato fisico specifico. Il termine a primo membro descrive l'immagazzinamento del calore nel tessuto bersaglio, il primo termine a secondo membro descrive invece il meccanismo di conduzione del calore nei tessuti, cioè il **riscaldamento indiretto o passivo**, il secondo termine è legato alla **perfusione sanguigna**, un fattore importantissimo nell'ambito dell'ipertermia medica che ha effetto refrigerante. Gli ultimi due termini rappresentano il **riscaldamento diretto o attivo** dovuto alla sorgente elettromagnetica e il calore derivante dal metabolismo.

8.2 Parametri per la simulazione

Il nostro obiettivo era quello di determinare la variazione di temperatura e la geometria della figura di ablazione durante l'ipertermia MW di un tumore localizzato nel fegato. Per questa ragione sono stati impostati tutti i parametri termici necessari a CST per risolvere la Bioheat equation secondo la seguente tabella [17]:

Property	Liver	Blood	Tumor
Relative permittivity (ϵ_r)	43.03	58.30	48.16
Electrical conductivity (σ)	1.69	2.54	2.09
Density (ρ)	1060	1000	1045
Specific heat capacity (c_b)	3600	4180	4200
Thermal conductivity (k)	0.512	0.49	0.60
Blood flow coefficient	68000	1e+006	3400
Basal Metabolic rate	12000	-	12000*

* Initial value of BMR for tumor

Figura 31: Proprietà termiche dei materiali a 2.45 GHz

Da sottolineare che qui abbiamo riportato anche i valori del sangue, la cui presenza all'interno del fegato non è stata simulata per motivi di complessità di calcolo. Va però detto che il suo elevatissimo coefficiente di perfusione abbasserebbe notevolmente le temperature leggermente più elevate di quelle sperimentali che abbiamo rilevato tramite le simulazioni. Inoltre è interessante osservare come la perfusione del fegato sia di un ordine di grandezza più grande di quella del tessuto tumorale, questo è dovuto principalmente al fatto che la rete capillare dei tumori è molto disordinata e quindi ha una capacità di refrigerazione notevolmente inferiore a quella del tessuto sano.

8.3 Premesse alle simulazioni

Prima di analizzare nel dettaglio i risultati delle varie simulazioni vanno fissate alcune informazioni preliminari, alcune delle quali possono, in un certo senso, rafforzare il lavoro svolto.

- In tutte le simulazioni il tempo di esposizione è stato fissato a 10 minuti;
- Per simulare l'effetto refrigerante dell'acqua, la sua temperatura è stata fissata a 37°C.
- **Non è stato considerato il processo di evaporazione dell'acqua e la presenza dei vasi sanguigni all'interno di fegato e tumore;**

Quest'ultima approssimazione ha un impatto fortissimo sui risultati ottenuti, per vari motivi. Innanzitutto ricordiamo che la tecnologia MW, differentemente dalla RF, punta al riscaldamento dei tessuti tramite la messa in rotazione delle molecole d'acqua ivi presenti[8], è quindi chiaro che, se non si considera l'evaporazione dell'acqua, la sorgente EM produce una quantità di calore decisamente superiore a quella che invece si avrebbe nella realtà o in simulazioni più accurate. Infatti, secondo uno studio condotto da Yang et al, nel 2007 [8], se si risolve la Bioheat equation senza considerare i fenomeni di cui abbiamo appena discusso, la temperatura nei tessuti può superare facilmente i 250° dopo appena 150 s con una potenza in ingresso di 75W.

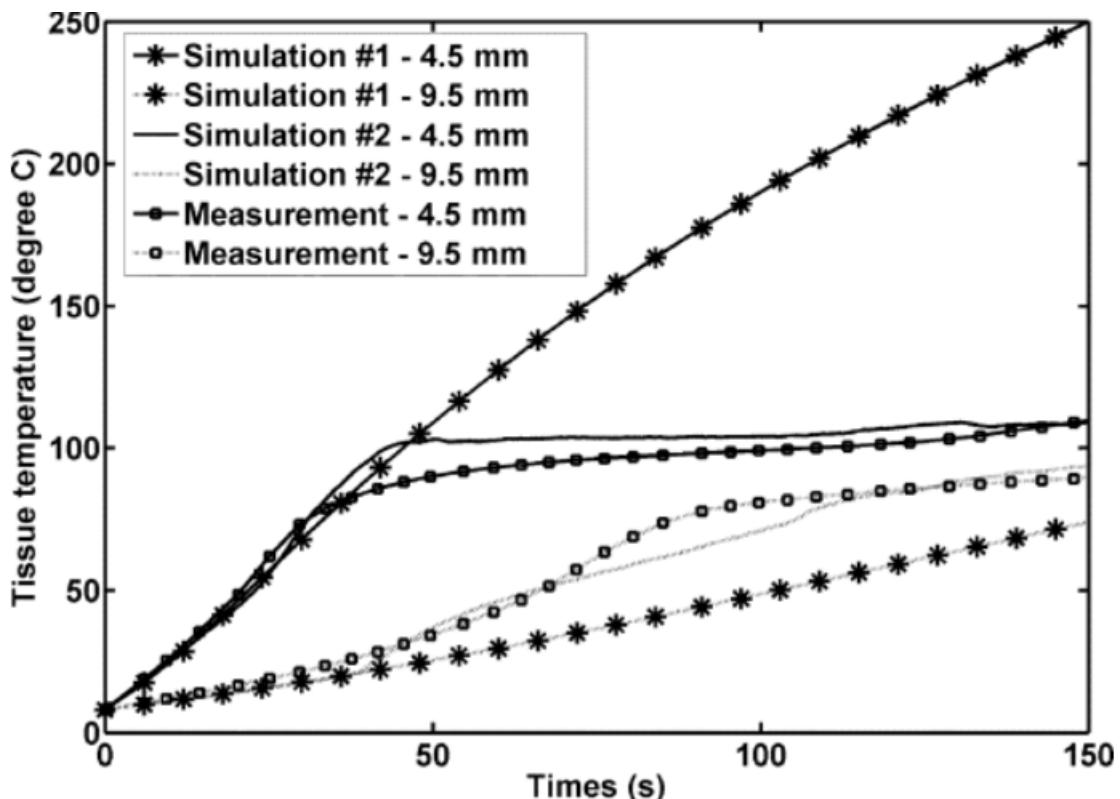


Figura 32: Andamento della T nei tessuti ignorando i meccanismi di evaporazione e condensazione dell'acqua

Da questo grafico si osserva anche che non si raggiunge una fase di plateau, quindi è ragionevole pensare che esponendo il tessuto alla radiazione per 600s possa portare a temperature ancora più elevate. Non sono poi stati inseriti i vasi sanguigni, per ovvi motivi di onere computazionale, che con il loro elevatissimo coefficiente di perfusione avrebbero contribuito a raffreddare la zona ablata, inoltre ciò non consente di tenere in conto del fenomeno di coagulazione. Tutto ciò, però, non ha un effetto così rilevante sulla geometria della figura di ablazione e sui fenomeni che ci aspettiamo avvengano aumentando la potenza del generatore o il numero di applicatori. Ad esempio, nell'immagine che segue, si può osservare come il coefficiente di perfusione sia un fattore dominante dei fenomeni di riscaldamento descritti dalla Bioheat equation.

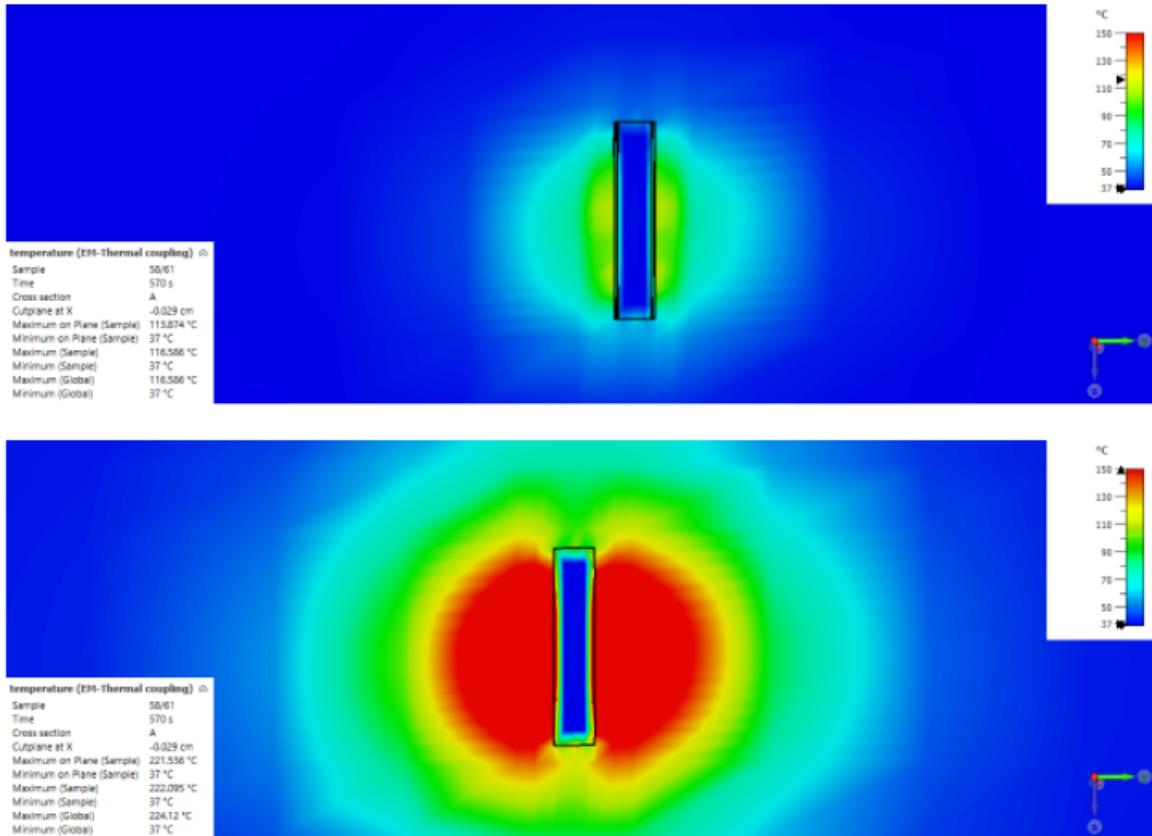


Figura 33: Confronto tra ipertermia MW con e senza perfusione

Prima di analizzare i risultati ottenuti, è bene fare un'ultima considerazione. Secondo quanto riscontrato in [4] l'andamento della temperatura durante un processo di termoablazione è il seguente:

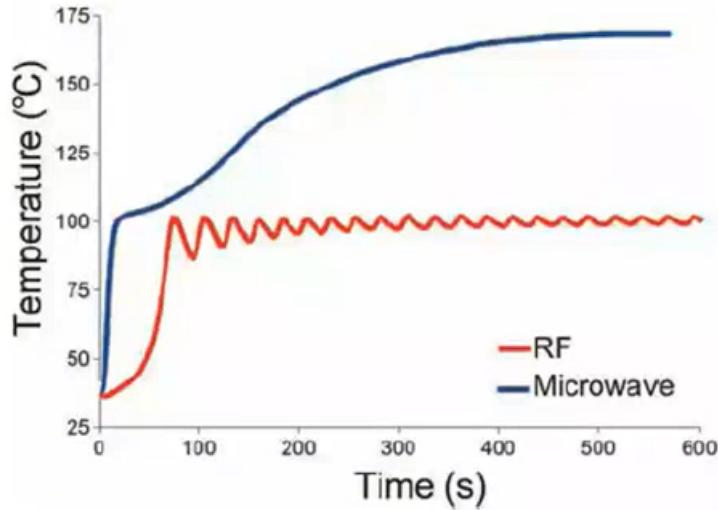


Figura 34: Andamento della temperatura

Il plateau che si raggiunge dopo circa 400s è stato riscontrato anche nelle nostre simulazioni, così come la tipica regione di ablazione nell'immagine seguente:

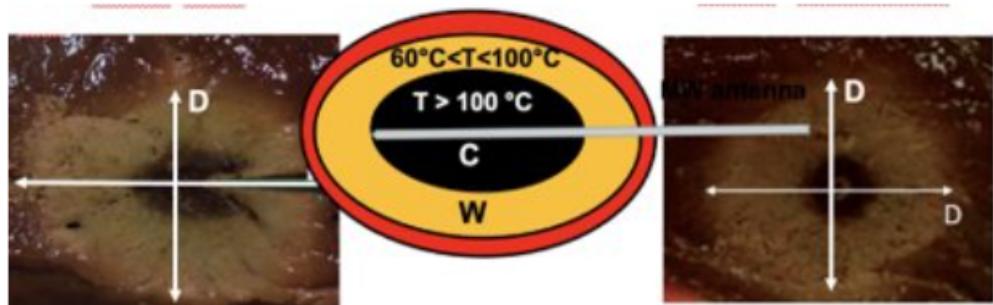


Figura 35: Regione di ablazione attesa

8.4 Risultati delle simulazioni

Per quanto riguarda le simulazioni nel dettaglio, si rimanda al Power Point allegato per la visione di tutti i risultati ottenuti a seguito dell'inserzione dell'applicatore nel fegato.

Interessante è invece osservare cosa succede quando l'applicatore è posto sulla superficie esterna del fegato, in prossimità dello stomaco.

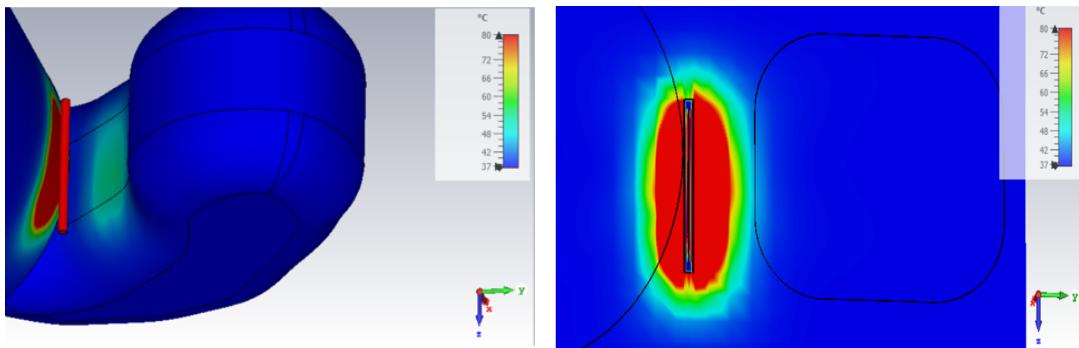


Figura 36: Andamento della temperatura in presenza dello stomaco

Innanzitutto va detto che i risultati ottenuti nella figura di cui sopra sono stati ottenuti variando le caratteristiche del "background" di CST (di default questo rappresenta il vuoto), sia per i parametri elettromagnetici che per quelli termici, inserendo delle proprietà medie indicate nella tabella sottostante.

	ϵ	$\sigma [S/m]$	$k [W/K/m]$	$c [J/Kg/K]$	$\rho [Kg/m^3]$	Bloodflow coefficient [$W/K/m^3$]
Tessuto interposto	48.9	1.81	0.5	4000	1050	34694

Figura 37: Proprietà medie del tessuto interposto

I risultati evidenziano come la temperatura sia molto elevata sulla superficie del fegato (come è giusto che sia), ma raggiunge anche valori intorno ai 55-60 °C sulla superficie dello stomaco. Per quanto le simulazioni effettuate non siano del tutto attendibili, in letteratura nessuno ha ancora provato a simulare una situazione del genere e quindi i risultati potrebbero essere interessanti dato che evidenziano un fenomeno di cui bisogna tener conto quando si pianifica il trattamento.
Di notevole interesse è anche ciò che succede quando si utilizzano più applicatori.

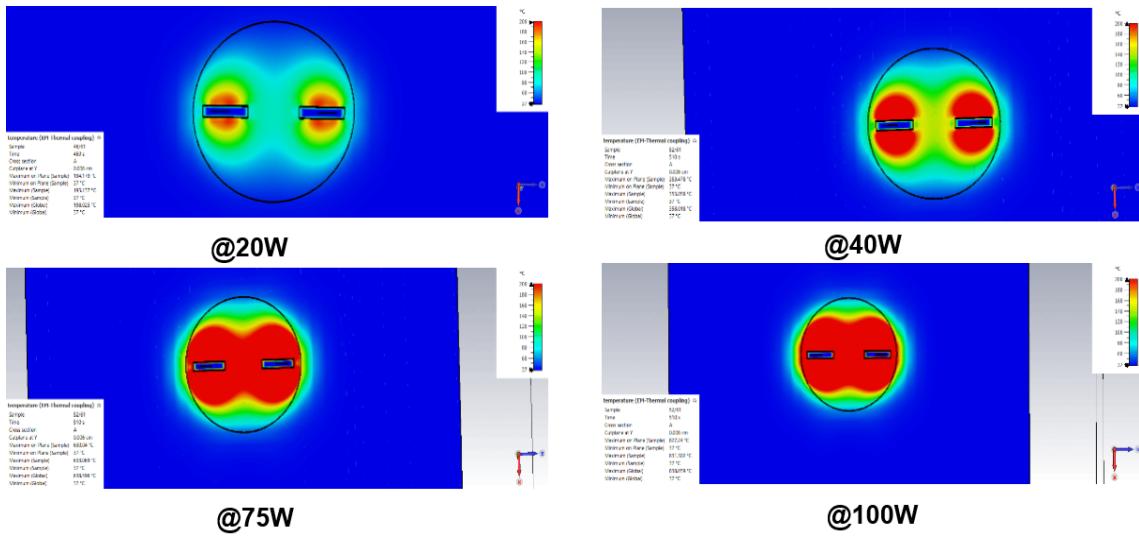


Figura 38: Introduzione di un doppio applicatore

Come si può notare dalla figura sopra, più applicatori consentono di allargare la regione di ablazione, coprendo un volume più grande e con temperature maggiori. Questo è in linea con ciò che ci aspettavamo sulla base di quanto detto finora.

Riferimenti bibliografici

- [1] URL: <https://www.hshospitalservice.com/prodotti/amica-gen/>.
- [2] URL: <https://www.onshape.com/en/>.
- [3] URL: <http://niremf.ifac.cnr.it/>.
- [4] URL: http://www.radiofrequency.it/Radiofrequency/Masterclass_2017_files/Tosoratti_Stato%20dell%27arte.pdf.
- [5] Chris Brace. «Thermal Tumor Ablation in Clinical Use». In: *IEEE Pulse* 2.5 (2011), pp. 28–38. DOI: 10.1109/MPUL.2011.942603.
- [6] Marta Cavagnaro et al. «A minimally invasive antenna for microwave ablation therapies: design, performances, and experimental assessment». In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 58.4 (2010), pp. 949–959.
- [7] C Kc Chou et al. «Radio frequency electromagnetic exposure: Tutorial review on experimental dosimetry». In: *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association* 17.3 (1996), pp. 195–208.
- [8] Fahaa Mohammed Eltigani et al. «Numerical Analysis of Basal Metabolic Rate Heating Effect in Hepatic Microwave Hyperthermia». In: *2019 International Conference on Computer, Control, Electrical, and Electronics Engineering (ICCCEEE)*. 2019, pp. 1–4. DOI: 10.1109/ICCCEEE46830.2019.9070813.

- [9] Jacques Ferlay et al. «Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012». In: *International journal of cancer* 136.5 (2015), E359–E386.
- [10] Camelia Gabriel, Sami Gabriel e y E Corthout. «The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey». In: *Physics in medicine & biology* 41.11 (1996), p. 2231.
- [11] Om P Gandhi, Edward L Hunt e John A D'Andrea. «Deposition of electromagnetic energy in animals and in models of man with and without grounding and reflector effects». In: *Radio Science* 12.6S (1977), pp. 39–47.
- [12] S Nahum Goldberg, G Scott Gazelle e Peter R Mueller. «Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance». In: *American journal of roentgenology* 174.2 (2000), pp. 323–331.
- [13] Caner Murat et al. «Microwave Probe Design for ISM Band Microwave Ablation Systems». In: *2018 Medical Technologies National Congress (TIPTEK-NO)*. IEEE. 2018, pp. 1–4.
- [14] Ronald Pethig e Douglas B Kell. «The passive electrical properties of biological systems: their significance in physiology, biophysics and biotechnology». In: *Physics in Medicine & Biology* 32.8 (1987), p. 933.
- [15] Lauralee Sherwood. *Human physiology: from cells to systems*. Cengage learning, 2015.
- [16] Susan Standring. *Gray's anatomy E-Book: the anatomical basis of clinical practice*. Elsevier Health Sciences, 2020.
- [17] Deshan Yang et al. «Expanding the Bioheat Equation to Include Tissue Internal Water Evaporation During Heating». In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54.8 (2007), pp. 1382–1388. DOI: 10.1109/TBME.2007.890740.