

# Politecnico di Torino

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



Tesi di Laurea Magistrale

## Focalizzazione di potenza elettromagnetica e temperatura su regioni tumorali di phantom realistici in trattamenti di ipertermia a microonde

**Relatore:**

Prof. Giuseppe Vecchi

**Candidato:**

Federica Pauciulo

**Correlatori:**

Dott. Rossella Gaffoglio

Dott. Giorgio Giordanengo

Dott. Marco Righero

**A.A. 2020/2021**



† *A mio padre*

## Abstract

L'ipertermia a microonde è un trattamento clinico che utilizza antenne singole o schiere di antenne per innalzare la temperatura dei tessuti di interesse fino all'intervallo 40-44°C. È utilizzato nella cura dei tumori in combinazione con altri trattamenti, solitamente con radioterapia e chemioterapia. Tale associazione consente infatti di ottenere un potenziamento dell'efficacia terapeutica, permettendo di ridurre le dosi di farmaci chemioterapici e di radiazioni, con sensibile diminuzione degli effetti collaterali e senza aumento di tossicità per i tessuti sani circostanti. Nei trattamenti di ipertermia, l'ottenimento di un buon risultato è strettamente legato alla capacità di limitare l'innalzamento della temperatura alla regione tumorale, minimizzando il rischio di surriscaldamenti nei tessuti sani circostanti; a tal fine, è fondamentale scegliere il tipo di applicatore più appropriato. Per il trattamento dei tumori interni, si utilizzano solitamente schiere di antenne, con alimentazioni ottimizzate tramite opportuni software di simulazione. Per fare questo, è necessario acquisire scansioni CT o MRI del paziente nella posizione del trattamento, procedere alla creazione di un modello numerico 3D segmentato, risolvere le equazioni di Maxwell e applicare opportuni algoritmi che permettono di focalizzare la radiazione elettromagnetica sul tumore. Il lavoro presentato in questa tesi comprende: la costruzione e l'analisi di un applicatore per ipertermia a microonde nel software di simulazione Sim4Life, costituito da una schiera circolare di 8 antenne patch che operano coerentemente alla frequenza di 434 MHz; l'ottimizzazione delle alimentazioni della schiera al fine di focalizzare la potenza depositata (SAR) su tumori collocati in un phantom semplice (collo cilindrico modellizzato a strati) e in un phantom realistico (donna adulta di 26 anni); l'analisi delle mappe di temperatura corrispondenti ai profili di SAR ottimizzati, ottenute risolvendo l'equazione biotermica di Pennes in Sim4Life, tenendo conto dello scambio termico tra i diversi tessuti e dell'effetto della perfusione sanguigna.

# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>1 Ipertermia a microonde</b>	<b>3</b>
1.1 Terapie termiche	3
1.1.1 Tecniche ablativo a caldo	4
1.1.2 Crioblazione	9
1.2 Ipertermia	10
1.2.1 Generalità e principi	10
1.2.2 Diverse tipologie di ipertermia	12
1.3 Pianificazione del trattamento ipertermico	17
1.4 Modello Elettromagnetico	19
1.4.1 Equazioni di Maxwell	19
1.4.2 Dominio della frequenza e proprietà dielettriche dei mezzi	20
1.4.3 Tasso di assorbimento specifico (SAR)	21
1.5 Modello Termico	22
1.5.1 Equazione di Pennes	22
1.5.2 Dose elettromagnetica e termica e danni tissutali	24
<b>2 Setup simulativo in Sim4Life</b>	<b>26</b>
2.1 Sim4Life	26
2.2 Design di singola antenna patch	28
2.2.1 Antenna patch	28
2.2.2 Design di antenna patch con porta coassiale	31
2.2.3 Design di antenna patch con porta discreta	36
2.2.4 Antenna in presenza del bolo d'acqua	42
2.3 Schiere di antenne	45
2.3.1 Costruzione del modello semplice	45
2.3.2 Coefficiente di riflessione e campo elettrico	48
<b>3 Ottimizzazione del SAR sul modello semplice</b>	<b>52</b>
3.1 Focalizzazione basata sul SAR	52
3.1.1 Densità volumica e conduttività elettrica	52
3.1.2 Algoritmo di focalizzazione	57
3.2 Mappe di SAR focalizzate	60
3.3 Analisi termica	64
3.3.1 Condizioni al contorno termiche	64
3.3.2 Mappe di temperatura	66

<b>4</b>	<b>Ottimizzazione del SAR sul modello realistico</b>	<b>69</b>
4.1	Yoon-sun ViP model . . . . .	69
4.2	Focalizzazione del SAR su tumore . . . . .	71
4.2.1	Inserimento del tumore nel modello . . . . .	71
4.2.2	Mappe di SAR focalizzate . . . . .	79
4.2.3	Mappe di temperatura focalizzate . . . . .	82
4.2.4	Ottimizzazione di fasi e ampiezze . . . . .	84
4.3	Focalizzazione del SAR su tumore in posizione realistica . . . . .	87
4.3.1	Inserimento del tumore nel modello . . . . .	87
4.3.2	Mappe di SAR focalizzate . . . . .	92
4.3.3	Mappe di temperatura focalizzate . . . . .	94
4.3.4	Ottimizzazione fasi e ampiezze . . . . .	95
	<b>Conclusioni e sviluppi futuri</b>	<b>99</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>101</b>
	<b>Ringraziamenti</b>	<b>105</b>

# Elenco delle figure

1.1	Alcune terapie termiche utilizzate nella pratica clinica [5]. . . . .	3
1.2	Sistema di applicazione dell'RFA [9]. . . . .	4
1.3	Generatore e sonda per MWA[11]. . . . .	6
1.4	MW vs RF: applicatori e onde [12]. . . . .	6
1.5	Sistema di applicazione tecnica HIFU [10]. . . . .	7
1.6	Sistema di applicazione per ablazione laser [13]. . . . .	8
1.7	Crioablazione in caso di fibrillazione atriale [14]. . . . .	9
1.8	Esempio di applicatore tipico per ipertermia BSD 2000 [18]. . . . .	10
1.9	Differenza della vascolarizzazione in tessuto normale (a sinistra) e tumorale (a destra) [22]. . . . .	11
1.10	Applicatori capacitivo (a sinistra) e a guida d'onda (a destra) per ipertermia superficiale [25]. . . . .	13
1.11	Applicatori BSD 2000 Sigma-60 (A) e Sigma-eye (B) [26]. . . . .	14
1.12	Applicatore HYPERCollar [28]. . . . .	15
1.13	Schema di pianificazione del trattamento ipertermico [19]. . . . .	17
1.14	Onda elettromagnetica polarizzata che viaggia nello spazio. . . . .	21
1.15	Condizioni al contorno nel problema termico [35]. . . . .	24
2.1	Schermata principale del software Sim4Life. . . . .	26
2.2	Cella di Yee [40]. . . . .	27
2.3	Antenna patch: vista dall'alto (sopra) e laterale (sotto)[45]. . . . .	29
2.4	Strutture e linee di forza del campo elettrico in un'antenna patch [45]. . . . .	29
2.5	Modello di antenna patch con dimensioni di substrato, ground e patch. . . . .	31
2.6	Dimensioni e componenti della linea di alimentazione coassiale. . . . .	32
2.7	Griglia (a sinistra) e mesh a voxel ( a destra) dell'antenna patch con cavo coassiale. . . . .	33
2.8	Modulo del coefficiente di riflessione $S_{11}$ . . . . .	34
2.9	Rappresentazione del modulo campi elettrici nei tre piani XZ, YZ, XY che tagliano il volume di computazione in corrispondenza del valore massimo del campo in quei piani. . . . .	35
2.10	Modello dell'antenna con porta discreta e dimensioni definite come in <i>tabella 2.2</i> . . . . .	37
2.11	$ S_{11} $ ottenuto dalla simulazione EM di antenna patch con porta discreta e dimensioni riportate in <i>tabella 2.2</i> . . . . .	38
2.12	$ S_{11} $ dopo l'ottimizzazione delle dimensioni dell'antenna patch in CST. . . . .	39
2.13	$ S_{11} $ con valore minimo a 434 MHz. . . . .	39
2.14	Modello di antenna patch e collo semplice con tumore: vista nel piano XZ (sinistra) e dall'alto (destra). . . . .	40

2.15	$ S_{11} $ con valore minimo nell'intorno della frequenza di interesse 434 MHz, per il modello semplice di collo, composto dal cilindro di muscolo con tumore all'interno. . . . .	41
2.16	Modello di antenna, collo e tumore con aggiunta di waterbolus (sinistra) e con ulteriore strato di muscolo al di sotto (destra). . . . .	42
2.17	$ S_{11} $ in presenza di waterbolus introdotto nel modello senza (sinistra) e con strato di muscolo al di sotto (destra). . . . .	43
2.18	$ S_{11} $ per dimensioni finali ottimizzate dell'antenna patch. . . . .	44
2.19	Modello del solo collo semplice a strati. . . . .	45
2.20	Modello completo di phantom semplice con singola antenna patch e relativa griglia discretizzata. . . . .	45
2.21	Modello completo di phantom semplice ed applicatore ad array circolare (a sinistra), modello completo con numerazione delle antenne che costituiscono la schiera (a destra). . . . .	47
2.22	Griglia del sistema e mesh a voxel del modello. . . . .	49
2.23	Modulo del coefficiente di riflessione $S_{11}$ relativo all'antenna 1. . . . .	50
2.24	Modulo del campo elettrico nei tre piani relativi all'antenna 1. . . . .	50
2.25	Modulo del coefficiente di riflessione $S_{11}$ relativo all'antenna 6. . . . .	51
2.26	Modulo del campo elettrico nei tre piani relativi all'antenna 6. . . . .	51
3.1	Densità di corrente relativa all'antenna 1 nei piani XY, XZ e YZ. . . . .	52
3.2	SAR nel piano XY, XZ e YZ relativa all'antenna 1. . . . .	53
3.3	Modulo del campo elettrico generato dall'antenna 2, visualizzato nel piano XY in Sim4Life (a sinistra) e in Matlab (a destra). . . . .	54
3.4	SAR generato dall'antenna 2, visualizzato nel piano XY in Sim4Life (a sinistra) e in Matlab (a destra). . . . .	54
3.5	Modulo della densità di corrente generata dall'antenna 2, visualizzato nel piano XY in Sim4Life (a sinistra) e in Matlab (a destra). . . . .	54
3.6	Densità di volume nei tre piani ricavata estraendo i campi dall'antenna 1. . . . .	55
3.7	Densità di volume nei tre piani ricavata estraendo i campi dall'antenna 2. . . . .	55
3.8	Conduttività elettrica nei tre piani ricavata estraendo i campi dall'antenna 1. . . . .	56
3.9	Conduttività elettrica nei tre piani ricavata estraendo i campi dall'antenna 2. . . . .	56
3.10	SAR ottenuto per il sensore di campo combinato prima dell'ottimizzazione. . . . .	57
3.11	Evoluzione del parametro HTQ per ottimizzazione delle sole fasi $\varphi_n$ . . . . .	60
3.12	Profili di SAR ottimizzato, con potenza totale dell'array di 17.5 W e ottimizzazione delle sole fasi, visualizzati sui piani XY, YZ e XZ passanti per il centroide del tumore. . . . .	61
3.13	Evoluzione del parametro HTQ per ottimizzazione delle sole fasi e di fasi e ampiezze. . . . .	62
3.14	Profili di SAR ottimizzato, con potenza totale dell'array di 15 W e ottimizzazione di fasi e ampiezze, visualizzati sui piani XY, YZ e XZ passanti per il centroide del tumore. . . . .	63
3.15	Condizione al contorno isoterma per il bordo superiore e inferiore del collo. . . . .	64
3.16	Condizione al contorno mista sulla superficie esterna del collo. . . . .	65
3.17	Condizione al contorno mista sulla superficie interna della trachea. . . . .	65
3.18	Mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato usando solo le fasi, visualizzate sui piani XY, YZ e XZ passanti per il centroide del tumore. . . . .	67

3.19	Mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato usando fasi e ampiezze, visualizzate sui piani XY, YZ e XZ passanti per il centroide del tumore. . . . .	68
4.1	Phantom Yoon-sun. . . . .	69
4.2	Modello di phantom realistico con inserimento del tumore nella parte posteriore del collo e mesh a voxel del modello. . . . .	72
4.3	Modello di phantom realistico con tumore nella parte posteriore del collo e applicatore ad array circolare. . . . .	73
4.4	Griglia del modello. . . . .	75
4.5	Mesh a voxel del modello, nello spazio tridimensionale (a sinistra) e su una sezione (a destra). Nell'immagine di destra il target è rappresentato in verde. . . . .	75
4.6	Modulo del coefficiente di riflessione $S_{11}$ relativo alla simulazione con antenna 2 che irradia. . . . .	76
4.7	Modulo del campo elettrico nei tre piani relativo all'antenna 2 che irradia. . . . .	76
4.8	Modulo del coefficiente di riflessione $S_{11}$ relativo alla simulazione con antenna 5 che irradia. . . . .	77
4.9	Modulo del campo elettrico nei tre piani relativo all'antenna 5 che irradia. . . . .	77
4.10	Conduttività elettrica (riga superiore) e densità di volume (riga inferiore) nei tre piani ricavate estraendo i campi dall'antenna 1. . . . .	78
4.11	Evoluzione del parametro HTQ per ottimizzazione delle sole fasi $\varphi_n$ . . . . .	80
4.12	Profili di SAR ottimizzato, con potenza totale dell'array di 50 W e ottimizzazione delle sole fasi, visualizzati sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore. . . . .	81
4.13	Esempio di griglia impostata nella simulazione termica. . . . .	83
4.14	Mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato usando solo le fasi, visualizzate sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore. . . . .	84
4.15	Evoluzione del parametro HTQ per ottimizzazione delle sole fasi e di fasi e ampiezze. . . . .	85
4.16	Profili di SAR ottimizzato, con potenza totale dell'array di 55 W e ottimizzazione di fasi e ampiezze, visualizzati sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore. . . . .	86
4.17	Mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato usando fasi e ampiezze, visualizzate sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore. . . . .	87
4.18	Modello del phantom con inserimento del tumore in posizione realistica, nella parte anteriore del collo, e mesh a voxel. . . . .	88
4.19	Modello completo di phantom realistico con tumore nella parte anteriore del collo di Yoon-sun ed applicatore ad array circolare. . . . .	89
4.20	Griglia del modello di testa e collo (sopra), griglia del solo collo che rappresenta il dominio di interesse (sotto). . . . .	90
4.21	Mesh a voxel del modello. La regione tumorale è evidenziata in verde. . . . .	90
4.22	Modulo del coefficiente di riflessione $S_{11}$ relativo alla simulazione con antenna 3 che irradia. . . . .	91
4.23	Modulo del campo elettrico nei tre piani relativo all'antenna 3 che irradia. . . . .	91
4.24	Evoluzione del parametro HTQ per ottimizzazione delle sole fasi $\varphi_n$ . . . . .	93

4.25	Profili di SAR ottimizzato, con potenza totale dell'array di 80 W e ottimizzazione delle sole fasi, visualizzati sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore. . . . .	94
4.26	Mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato usando solo le fasi, visualizzate sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore. . . . .	95
4.27	Evoluzione del parametro HTQ per ottimizzazione delle sole fasi e di fasi e ampiezze. . . . .	96
4.28	Profili di SAR ottimizzato, con potenza totale dell'array di 72 W e ottimizzazione di fasi e ampiezze, visualizzati sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore. . . . .	97
4.29	Mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato usando fasi e ampiezze, visualizzate sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore. . . . .	98

# Elenco delle tabelle

1.1	Schema delle varie tecniche di ipertermia in base alla posizione e alla dimensione del tumore [24]. . . . .	12
2.1	Dimensioni dell'antenna patch. . . . .	31
2.2	Dimensioni dell'antenna patch con porta discreta. . . . .	36
2.3	Parametri dell'antenna patch con sorgente discreta ottimizzati in CST. . . . .	38
2.4	Dimensioni dell'antenna con minimo valore di $ S_{11} $ a 434 MHz. . . . .	39
2.5	Dimensioni di collo, tumore e valore della distanza dalla patch. . . . .	40
2.6	Parametri dielettrici di muscolo e tumore. . . . .	40
2.7	Nuove dimensioni dell'antenna patch in presenza del cilindro di muscolo con tumore all'interno. . . . .	41
2.8	Dimensioni finali dell'antenna patch con porta discreta. . . . .	44
2.9	Dimensioni e posizioni nello spazio degli strati del phantom semplice del collo. . . . .	46
2.10	Proprietà assegnate ai materiali. . . . .	46
3.1	Fasi ottimizzate delle antenne patch mediante algoritmo PSO. . . . .	60
3.2	Ampiezze e fasi ottimizzate delle antenne patch mediante algoritmo PSO. . . . .	62
3.3	Proprietà termiche degli elementi del modello. . . . .	66
4.1	Caratteristiche phantom realistico. . . . .	70
4.2	Fasi delle antenne patch ottimizzate mediante algoritmo PSO. . . . .	79
4.3	Ampiezze e fasi ottimizzate delle antenne patch mediante algoritmo PSO. . . . .	85
4.4	Fasi ottimizzate delle antenne patch mediante algoritmo PSO. . . . .	92
4.5	Ampiezze e fasi delle antenne patch ottimizzate mediante algoritmo PSO. . . . .	96

# Introduzione

Nonostante i notevoli progressi tecnologici nel trattamento del cancro, la mortalità dovuta a questa malattia è in continuo aumento poichè la società deve affrontare costantemente l'invecchiamento della popolazione. I pazienti che sopravvivono al trattamento risentono dei gravi effetti collaterali indotti dagli attuali trattamenti aggressivi che sono la radioterapia, la chemioterapia o l'applicazione di entrambe. Quindi, è necessario migliorare l'efficacia della terapia del cancro e contemporaneamente ridurre gli effetti collaterali a lungo termine. Una vasta ricerca biologica e innumerevoli studi clinici hanno portato a sviluppare quello che viene definito trattamento termico dei tumori, che consiste nell'applicazione di elevate o basse temperature nella regione target per provocare il danneggiamento del volume tumorale o addirittura la sua completa necrosi [1].

L'ipertermia a microonde consiste nell'aumentare selettivamente la temperatura delle cellule tumorali a 40-44°C mediante l'utilizzo di antenne singole o schiere di antenne con alimentazioni opportunamente ottimizzate. Tra l'applicatore e la pelle del paziente viene inserito il cosiddetto waterbolus, ossia una sacca di acqua circolante alla temperatura costante di 20-25°C, avente la doppia funzione di favorire l'accoppiamento della radiazione elettromagnetica nel corpo umano ed evitare surriscaldamenti cutanei.

L'ipertermia agisce facendo leva su un punto debole delle cellule tumorali, ossia per il fatto che, a causa della loro conformazione anomala, non presentano una circolazione sanguigna regolare ed efficiente: questo impedisce la dispersione del calore come avviene nelle cellule sane. In particolare, l'aumento della temperatura stimola la dilatazione dei vasi sanguigni, riduce le aree lesionate debolmente ossigenate, impedisce alle cellule neoplastiche di recuperare i danni subiti e rende più efficace l'azione delle terapie standard.

La terapia di ipertermia (HT) è un potente sensibilizzatore delle radiazioni ionizzanti [2], migliora notevolmente l'efficacia della chemioterapia e aumenta la sorveglianza immunitaria specifica del tumore; infatti, si è visto in molti studi clinici che l'applicazione del trattamento termico dei tumori aumenta le percentuali di totale remissione e comporta tassi di sopravvivenza molto più elevati rispetto alla sola radioterapia o chemioterapia [3].

Il presente lavoro di tesi è strutturato come segue:

*Capitolo 1:* introduzione generale alle principali terapie termiche utilizzate nella pratica clinica, descrizione dettagliata della pianificazione del trattamento nell'ipertermia a microonde, formulazione matematica dei fenomeni fisici alla base dei trattamenti di ipertermia. Saranno pertanto descritte le equazioni di Maxwell, da cui sono ricavate le espressioni della propagazione delle onde e saranno trattati gli aspetti termici del sistema; in particolare sarà risolta l'equazione biotermica di Pennes, che permette di studiare lo scambio termico che avviene all'interno dei tessuti umani, tenendo conto degli effetti dei capillari sanguigni.

---

*Capitolo 2:* riporta tutti i passaggi eseguiti nel software di simulazione Sim4Life per progettare un applicatore a microonde per il trattamento di tumori interni nella regione collo, ossia una schiera circolare di antenne patch ottimizzate per risuonare alla frequenza di 434 MHz in acqua demineralizzata. La geometria dell'applicatore viene ottimizzata in passi successivi, a partire dalla singola antenna patch immersa in un dominio di acqua fino ad arrivare ad un modello semplificato del collo umano circondato dal waterbolus.

*Capitolo 3:* riporta la procedura di focalizzazione del tasso di assorbimento specifico (SAR) su un tumore collocato all'interno del modello semplificato del collo umano. Tale capitolo riporta i profili di SAR ottimizzati e le corrispondenti mappe di temperatura, ottenute risolvendo l'equazione biotermica di Pennes in Sim4Life.

*Capitolo 4:* la procedura di ottimizzazione del SAR descritta nel capitolo precedente è ripetuta per tumori collocati all'interno del phantom realistico Yoon-sun (donna adulta di 26 anni) [4].

# Capitolo 1

## Ipertermia a microonde

### 1.1 Terapie termiche

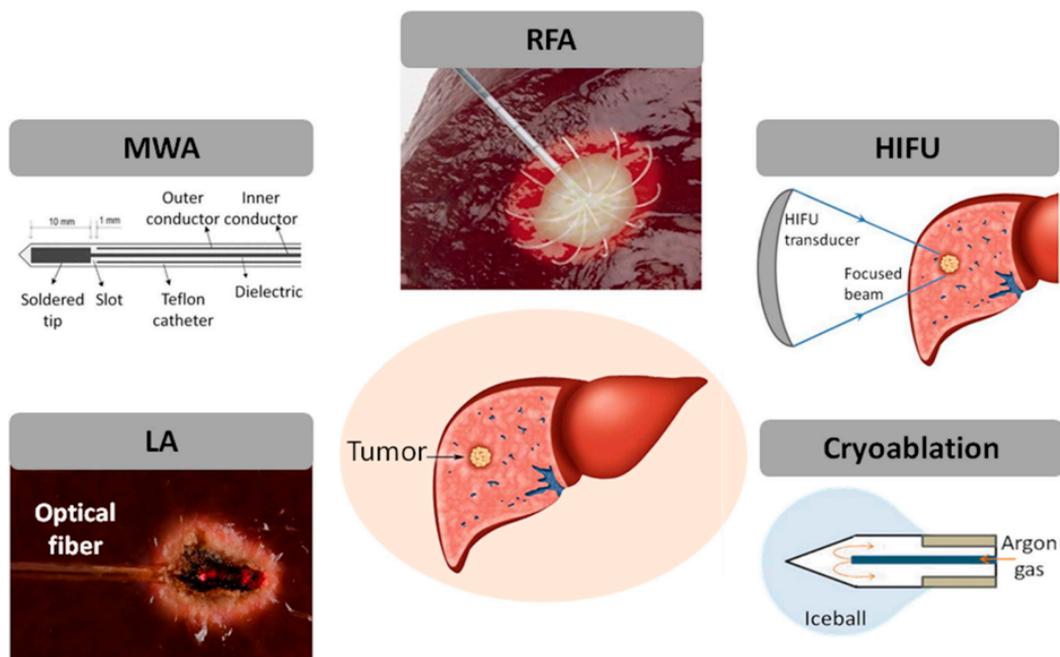


Figura 1.1: Alcune terapie termiche utilizzate nella pratica clinica [5].

Le terapie termiche utilizzate per la cura dei tumori sono molteplici e mostrano progressi sempre più evidenti; esse sono generalmente classificate in base alla temperatura operativa e alla durata del trattamento in: ablazione termica, crioablazione e ipertermia. L'effetto biologico principale dell'azione delle terapie termiche è la modifica della velocità di crescita cellulare; infatti, è sperimentalmente ben noto che essa aumenta con l'aumento della temperatura fino ad un certo intervallo, oltre il quale la crescita delle cellule viene inibita [6]. In particolare, l'intervallo di temperatura accettato per l'ipertermia di 40-44 °C è stato definito all'ESHO 2018. L'innalzamento della temperatura fino ai 50-52°C riduce di molto il tempo necessario per indurre la citotossicità delle cellule (4-6 minuti), mentre tra i 60-100°C c'è un'induzione quasi istantanea della coagulazione delle proteine che danneggia irreversibilmente le membrane cellulari; esse vanno incontro a necrosi coagulativa nel corso di alcuni giorni [7].

### 1.1.1 Tecniche ablative a caldo

L'ablazione consiste nell'applicazione diretta di energia chimica o termica sul tumore con l'obiettivo di indurre necrosi delle cellule tumorali, uccidendole senza danneggiare le strutture vitali adiacenti, attraverso un approccio il meno invasivo possibile che non richiede intervento chirurgico. Questo spesso include il trattamento, oltre che della regione strettamente tumorale, anche di uno spessore adiacente ad essa di 0.5-1 cm che si suppone sia sano; data l'incertezza riguardo la posizione precisa della lesione, si preferisce trattare anche le regioni limitrofe al tumore per questioni sicurezza [8].

Le tecniche ablative possono essere di diverso tipo e possono essere eseguite in diversi modi, tra cui: il tradizionale taglio chirurgico (laparotomia), con piccole incisioni sulla cute necessarie per introdurre gli strumenti chirurgici da utilizzare (videolaparoscopia), oppure con supporto di ecografia o TAC (per via percutanea, tecnica meno invasiva e con recupero clinico del paziente molto rapido).

Di seguito si considerano alcune delle tecniche ablative più diffuse.

#### Ablazione a radiofrequenza (RFA)

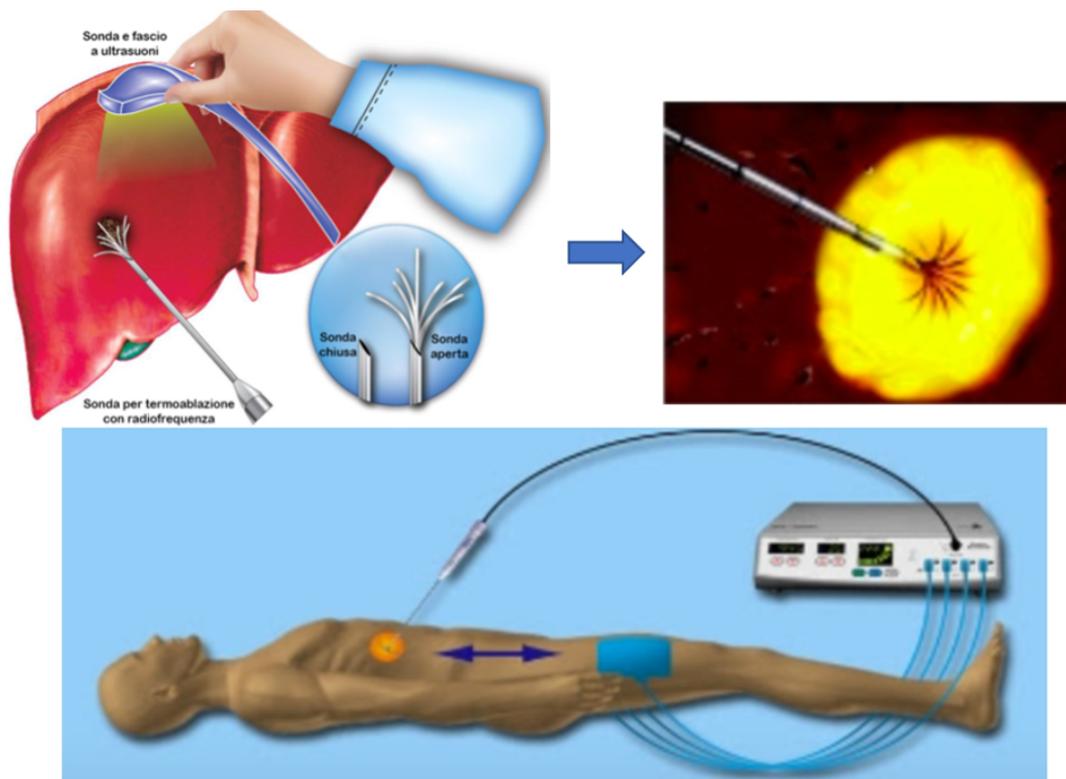


Figura 1.2: Sistema di applicazione dell'RFA [9] .

L'ablazione a radiofrequenza [10] è il trattamento maggiormente utilizzato nel caso di malattia epatica.

La corrente alternata a radiofrequenza, con frequenze tipicamente nell'intervallo 300 Hz - 500 kHz, viene erogata al tumore attraverso un elettrodo dispersivo posto sulla pelle

del paziente. Nello specifico, un ago sottile isolato elettricamente tranne in 1-3 cm viene inserito nel tumore utilizzando un approccio percutaneo.

La corrente a radiofrequenza quando è collegata al generatore appropriato scorre dalla parte esposta e non isolata dell'elettrodo; quando essa fluisce verso la terra provoca l'agitazione degli ioni del tessuto lesionato e viene convertita in calore, inducendo alla morte cellulare.

La RFA può essere di tipo monopolare o bipolare in base al generatore di radiofrequenza utilizzato; per i sistemi monopolari la terra è solitamente un cuscinetto posto sulla schiena o sulla coscia del paziente, mentre nei sistemi bipolari la terra è realizzata mediante l'uso di un secondo elettrodo. Per evitare il surriscaldamento dei tessuti i dispositivi a radiofrequenza sono dotati anche di sensori interni che monitorano la temperatura sulla punta dell'elettrodo.

Gli elettrodi possono essere inseriti direttamente nei tumori utilizzando la guida ecografica: tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM).

Nelle applicazioni cliniche sono generalmente utilizzate due tipi di procedure a radiofrequenza: l'ablazione controllata in potenza e l'ablazione controllata in temperatura.

Nella prima, la corrente applicata all'elettrodo viene regolata in modo tale che la potenza erogata si mantenga costante per tutta la durata della procedura; nella seconda, il generatore a radio frequenza regola la corrente erogata all'elettrodo per mantenere la temperatura della punta, misurata da un termistore, ad un valore impostato.

I pazienti ideali per RFA sono quelli con epatocarcinoma (HCC) o cirrosi avanzata che non sono in grado di tollerare la resezione o il trapianto, quelli in attesa di trapianto epatico e quelli con tumori in posizioni difficoltose. L'RFA è tendenzialmente evitato in pazienti con tumori di grandi dimensioni, per esempio 3 cm o maggiori.

### **Ablazione a microonde (MWA)**

L'ablazione a microonde impiega energia elettromagnetica per riscaldare e distruggere il tessuto tumorale, ad una frequenza che va da 300 MHz a 2.45 GHz circa. La strumentazione utilizzata è costituita da tre principali componenti:

- il generatore di microonde che ha il compito di produrre energia e radiazioni ad una certa frequenza;
- un cavo coassiale che la trasmette all'antenna introdotta a livello del tessuto;
- un'antenna che propaga l'energia trasmessa dal cavo e la porta direttamente a livello tissutale provocando la morte delle cellule tumorali.



Figura 1.3: Generatore e sonda per MWA[11].

L'asimmetria nella distribuzione delle cariche elettriche negative e positive a livello atomico o molecolare del tessuto porta alla formazione di dipoli elettrici, i quali tendono a mantenere l'allineamento con un campo elettrico applicato dall'esterno. In presenza di un campo alternato generato dalle microonde, tali dipoli ruotano di continuo, con conseguente conversione di una parte dell'energia del campo applicato in calore: nasce così il riscaldamento dielettrico.

Questa forma di riscaldamento è particolarmente efficiente in materiali ad elevato contenuto acquoso, perché essendo polari presentano un momento di dipolo elettrico non nullo anche in assenza di campi esterni. Il campo alternato che genera il riscaldamento dielettrico non deve, in tal caso, spendere energia per formare i dipoli molecolari e il rendimento del riscaldamento dovuto alle microonde (rapporto tra energia fornita alla materia per irraggiamento e il conseguente aumento di temperatura) risulta superiore.

### Microonde vs Radiofrequenza

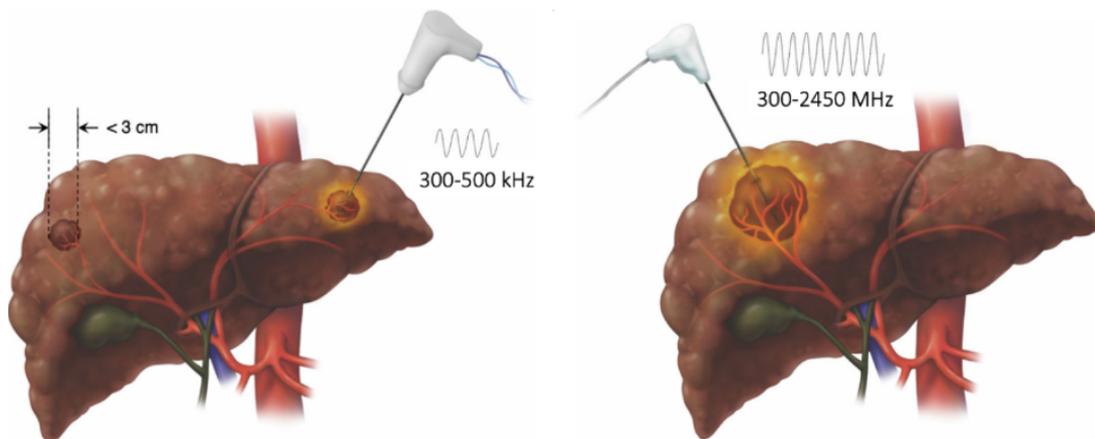


Figura 1.4: MW vs RF: applicatori e onde [12].

La figura 1.4 mostra come l'ablazione a microonde (MWA) rispetto all'ablazione a radiofrequenza (RFA) viene applicata a tumori più grandi che possono essere colpiti durante il trattamento termico anche in sedi perivascolari, mentre l'RFA è tipicamente usata per trattare carcinomi epatocellulari sotto i 3 cm in una sede non perivascolare.

La tecnica ablativa mediante microonde è superiore rispetto all'ablazione a radiofrequenza per molteplici vantaggi:

- le microonde assicurano un riscaldamento del tessuto maggiore e più rapido rispetto alla radiofrequenza, portando ad una durata ridotta del trattamento;
- le microonde permettono di ottenere aree di necrosi delle cellule tumorali più uniformi ed omogenee, avendo un raggio di azione confinato nel tessuto. Nel caso di radiofrequenza, invece, le onde tendono a disperdersi maggiormente nei tessuti in modo disomogeneo.
- le antenne per la MWA possono essere utilizzate in modalità singola o multipla (ossia per trattare più lesioni allo stesso tempo) a differenza della RFA in cui l'uso contemporaneo di più antenne provocherebbe la presenza di troppe interferenze. Le microonde permettono dunque di trattare in meno tempo lesioni di dimensioni maggiori o multifocali, riducendo i tempi e le complicazioni, anche se la progettazione dell'array per MW è un processo molto complesso.

### Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU)

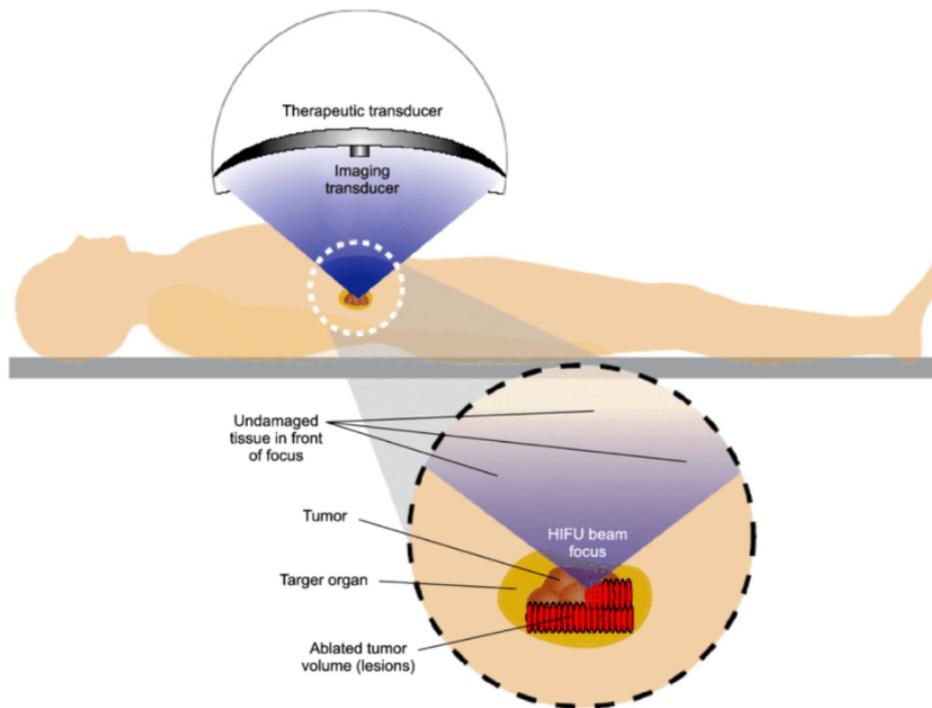


Figura 1.5: Sistema di applicazione tecnica HIFU [10].

L'ultrasuono focalizzato ad alta intensità (HIFU) [10] è una tecnica transcutanea che utilizza un trasduttore parabolico elettromeccanico per focalizzare, mediante una lente acustica, il fascio di energia di ultrasuoni ad una certa distanza e con un'intensità di picco molto elevata.

Durante la propagazione di un'onda acustica, una parte di essa viene assorbita e una parte viene convertita in calore. Quando si raggiunge una temperatura locale compresa nell'intervallo 80-95 °C, il tessuto viene coagulato termicamente mediante la creazione di lesioni fusiformi di alcuni millimetri di diametro e di profondità variabile fino a 10 cm con

tempi di esposizione dell'ordine di 1 s, senza aver bisogno di inserimento di elettrodi o trasduttori nella pelle. Ad esempio, se si utilizza un trasduttore da 4 MHz e un'intensità di  $550 \text{ W/cm}^2$  per 5 s, nel target può essere prodotta una temperatura superiore a  $80^\circ\text{C}$ .

Le aree di necrosi che si vedono attraverso l'esame istologico mostrano una definizione spaziale ben distinta tra le regioni di tessuto sano, per cui, il vantaggio di questa tecnica è che non causa danni ai tessuti circostanti e non è invasiva. La HIFU permette grande flessibilità nella regolazione di forma e dimensione dei punti focali; però, può comportare lievi ustioni sulla pelle dei pazienti, causate dall'alta riflessione acustica delle ossa. Per questa ragione, è consigliabile utilizzare sistemi di monitoraggio e mappatura della temperatura durante il trattamento [8].

### Ablazione Laser (LA)

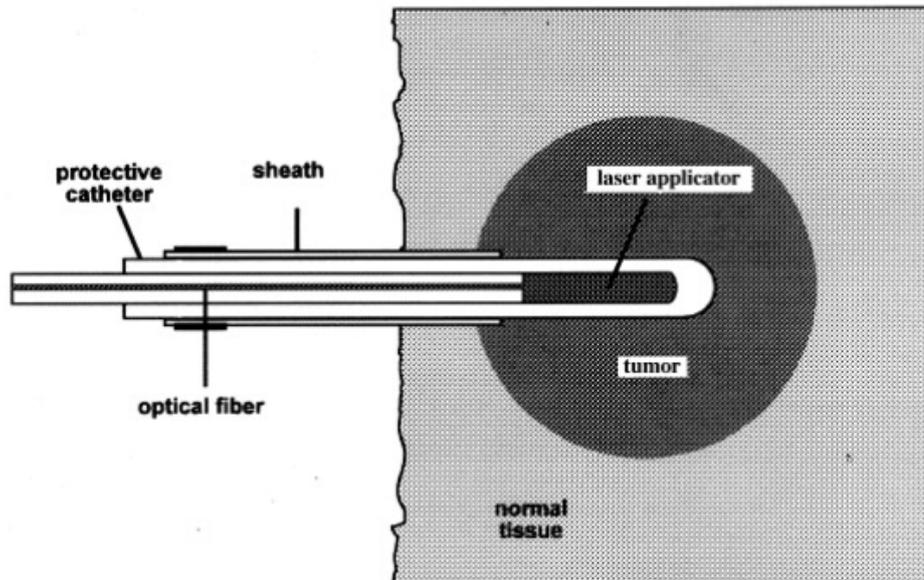


Figura 1.6: Sistema di applicazione per ablazione laser [13].

L'ablazione termica laser (LA) [10] è una tecnica basata sull'utilizzo di un fascio laser guidato da fibre ottiche, accoppiate ad una fonte di energia laser che fornisce potenza al tessuto. Il laser emette una luce a bassa potenza, da 3 a 20 W, con lunghezza d'onda di 1064 nm e in un tempo compreso tra 2 e 20 minuti. I fotoni della luce laser interagiscono direttamente con i cromofori presenti nel tessuto producendo calore, ma a differenza di altre applicazioni laser che si basano su un riscaldamento rapido e intenso, l'ablazione laser utilizza un riscaldamento lento per indurre la coagulazione termica del tumore. Questo evita la vaporizzazione della zona del tessuto vicino alla fibra laser, consente la massima penetrazione nel tessuto (da 10 a 12 mm) e un'espansione della zona riscaldata sufficiente a distruggere il tumore, senza danneggiare l'area circostante. A causa dell'assorbimento della luce, si raggiungono temperature fino a  $150^\circ\text{C}$  e i metodi di applicazione variano dalle terapie superficiali (con contatto o senza contatto) a quelle percutanee.

### 1.1.2 Crioablazione

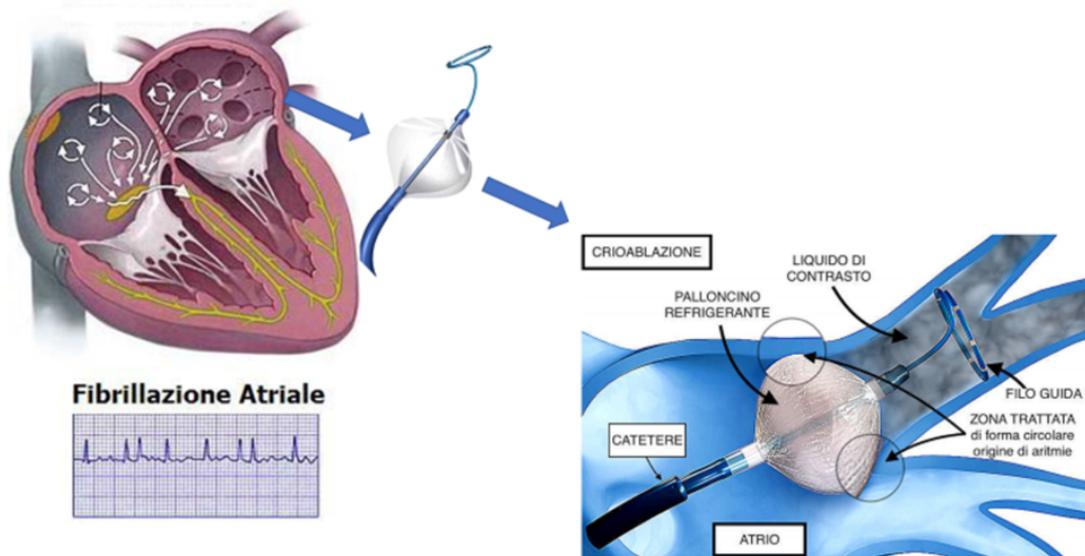


Figura 1.7: Crioablazione in caso di fibrillazione atriale [14].

La Crioablazione [15] è un metodo che giunge alla distruzione del tessuto mediante temperature di congelamento che possono andare dai  $-15^{\circ}\text{C}$  a  $-190^{\circ}\text{C}$ , oppure alternando procedure di congelamento e di scongelamento; in questo modo è possibile ottenere grandi effetti citotossici in aree di tessuto che misurano fino a 8 cm di diametro. Infatti, quando il tessuto è già danneggiato, rende più efficace il congelamento successivo, consentendo di ampliare l'area soggetta a necrosi. La durata delle fasi di congelamento e decongelamento dipende dalle dimensioni della lesione: più il target è esteso, maggiore è il tempo necessario al congelamento dello stesso [16].

Questa tecnica viene generalmente eseguita utilizzando una o più criosonde che sono posizionate in prossimità o all'interno del bersaglio con l'aiuto delle tecniche di imaging.

La maggior parte dei sistemi di crioablazione disponibili utilizzano l'effetto Joule-Thomson, che si basa sull'espansione di un criogeno, che può essere gas argon o azoto liquido, sulla punta della criosonda (sonde superiori ai 3 mm) per causare una fluttuazione interna della temperatura.

La distruzione delle cellule bersaglio può avvenire mediante meccanismi diretti o indiretti. I meccanismi diretti provocano danni alle cellule indotti dalle bassissime temperature a cui il target è sottoposto; quando la criosonda assorbe calore dal tessuto, esso si raffredda, e si formano dei cristalli di ghiaccio nella regione intra ed extra cellulare che assorbono l'acqua dalle cellule e le disidratano. L'aumento della concentrazione dei soluti presenti nell'ambiente intracellulare causa il danneggiamento della membrana delle cellule [17]. I meccanismi indiretti modificano l'ambiente cellulare e compromettono la vitalità dei tessuti, provocando ipossia ischemica.

## 1.2 Ipertermia

### 1.2.1 Generalità e principi



Figura 1.8: Esempio di applicatore tipico per ipertermia BSD 2000 [18].

Nei trattamenti termici in cui si utilizza l'ipertermia, i tessuti vengono portati a temperature comprese nell'intervallo 40-44°C attraverso l'utilizzo di apparati a microonde o radiofrequenza.

Per la cura dei tumori, l'ipertermia viene applicata in combinazione con chemioterapia e radioterapia. E' stato infatti dimostrato che le terapie convenzionali utilizzate in associazione a trattamenti di ipertermia possono avere, a parità di dose, una maggiore efficacia, o conservare la stessa efficacia, a dosi inferiori (con conseguente riduzione degli effetti collaterali) [19]. Quando l'ipertermia viene applicata, provoca il danneggiamento delle cellule tumorali denaturando le loro proteine; quando esse, infatti, vengono portate a temperature superiori a 40 °C cominciano a denaturarsi provocando danni alla membrana cellulare e modifiche nel DNA. In realtà non è il DNA che viene danneggiato ma gli enzimi sintetasi e polimerasi necessari alla produzione di nuovi filamenti di DNA, che sono più sensibili alla temperatura e vengono denaturati, con la conseguenza di danneggiamento irreversibile della cellula. Solo a temperature superiori a quelle ipertermiche, oltre i 45°C, si induce la morte cellulare [20].

La necrosi delle cellule non ha origine subito dopo l'inizio del trattamento, ma dopo un certo periodo di tempo, e questo implica che le cellule muoiono solo quando hanno accumulato sufficienti danni termici. In alcune circostanze, tuttavia, il trattamento può

portare le cellule a sviluppare una certa resistenza (termotolleranza) a successivi shock termici e dunque è necessario pianificare adeguatamente la procedura ipertermica in modo da ridurre il più possibile questa eventualità.

In passato, alcuni studi condotti dal biochimico Rossi-Fanelli [21], in cui venivano coltivate cellule tumorali in vitro, dimostrarono una particolare sensibilità delle cellule neoplastiche al calore; in pratica è stata riscontrata una mortalità sempre maggiore delle cellule coltivate quando la temperatura della coltura passava da 37° a 43°C. Questi esperimenti di laboratorio hanno indicato nei 43°C di temperatura la soglia ideale per l'inibizione della crescita tumorale, riuscendo a conservare la crescita delle cellule normali. Al di sopra dei 43°C non vi è più un margine di differenziazione e le cellule tendono tutte, indistintamente, ad andare verso la morte. Il corredo enzimatico di una cellula tumorale è alterato, sia perché le alterazioni genetiche inducono una riduzione dell'attività ripartiva a livello cellulare, sia perché gli enzimi cellulari hanno bisogno dell'integrità dei sistemi metabolici, così da apportare l'energia sufficiente al buon funzionamento della cellula.

Ne consegue che la cellula tumorale quando viene esposta al calore non riesce a sopravvivere; mentre la cellula sana, che presenta un metabolismo integro, tale da garantire un buon apporto di energia, e un sistema enzimatico efficiente, riesce a riparare i danni da calore fino alla soglia dei 43°C.

Durante le prime applicazioni terapeutiche, precedute da sperimentazione in laboratorio sugli animali, un ricercatore americano e chirurgo vascolare, Le Veen, studiando la vascolarizzazione dei tumori, notò come l'assetto dei vasi di un tumore è nettamente diverso da quello dell'organo su cui esso si impianta.

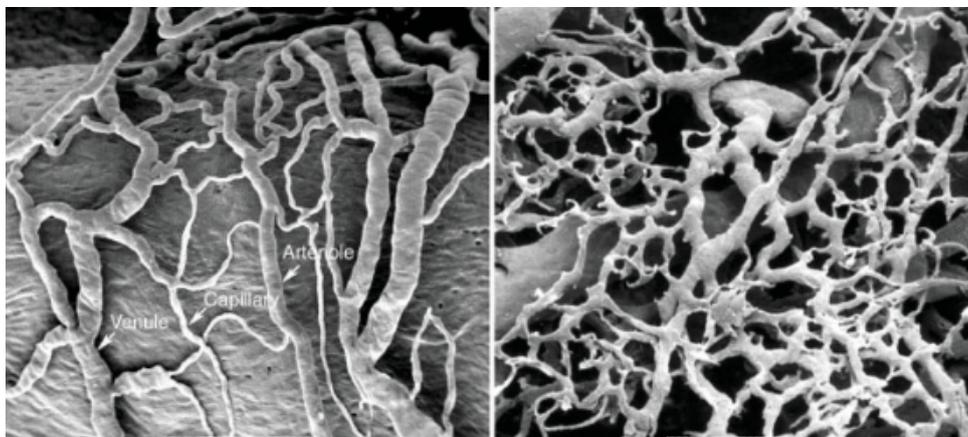


Figura 1.9: Differenza della vascolarizzazione in tessuto normale (a sinistra) e tumorale (a destra) [22].

Dopo aver iniettato nei vasi del tumore una resina che si solidificava, Le Veen esportò con agenti chimici le componenti organiche del tessuto, facendo in modo che rimanesse soltanto l'impalcatura vascolare rappresentata proprio dalla resina solidificata. Questo stampo del sistema vascolare del tumore evidenziava una grande irregolarità della vascolarizzazione intra-tumorale, con molte anastomosi (circuiti di connessione tra sistema arterioso e venoso). Si presentava un albero vascolare ad elevata resistenza con la conseguenza che, anche se la vascolarizzazione del tumore appariva ricca e significativa, l'ostacolo al circolo sanguigno era tale che il sangue all'interno del tumore circolava davvero male e molto più lentamente rispetto ad un tessuto normale [23].

## 1.2.2 Diverse tipologie di ipertermia

La varietà di dispositivi usati nei trattamenti di ipertermia è notevole e rispecchia le differenti modalità di trattamento. Come si può osservare dalla *tabella 1.1*, la scelta della tecnica più appropriata tiene conto della profondità, accessibilità e posizione del tumore:

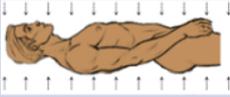
Modalità di riscaldamento	Tipologia di riscaldamento	Frequenza ( $f$ ) e numero di antenne dell'applicatore	Forma dell'applicatore e volume di trattamento (zona a 40-44°C)	Esempi di applicazione
Esterna - Total body	Regionale	$f=200-375$ GHz	Intero corpo (38.5-40.5°C per 3h o 40.5-42°C per 1-2h)	
Esterna - Superficiale	Locale (nelle vicinanze della superficie)	$f=400-1000$ MHz Un solo applicatore (singolo o multi-antenna)	Applicatore a blocco: 10x10 cm <sup>2</sup> . Volume: 200-400 cm <sup>3</sup>	
		$f=400-1000$ MHz Combinazione di applicatori multipli	Applicatore a blocco: 20x30 cm <sup>2</sup> . Volume: 1200-2400 cm <sup>3</sup>	
Esterna - Profonda	Regionale	$f \leq 100$ MHz 4 antenne, guida del calore in direzione radiale	Applicatore ellissoidale: 15-20 cm lungo l'asse principale del paziente. Volume: 1750-4000 cm <sup>3</sup>	
	Loco - regionale	$f=100-300$ MHz 4-12 antenne, guida del calore in direzione radiale e assiale	Applicatore ellissoidale: 8-15 cm lungo l'asse principale del paziente. Volume: 250-1750 cm <sup>3</sup>	
	Locale	$f=300-1000$ MHz $\leq 12$ antenne, guida del calore in direzione radiale e assiale	Applicatore ellissoidale: 1.5-8 cm lungo l'asse principale del paziente. Volume: 15-250 cm <sup>3</sup>	
Interna - Interstiziale (profonda)	Locale	$f=27,434,915$ MHz 3-16 antenne	Volume: 30-120 cm <sup>3</sup>	
Interna - Intracavitaria o intraluminale (profonda)	Locale	$f=27,434,915$ MHz 1 antenna	Volume: 5-30 cm <sup>3</sup>	

Tabella 1.1: Schema delle varie tecniche di ipertermia in base alla posizione e alla dimensione del tumore [24].

In base alla dimensione della regione interessata dall'aumento di temperatura si hanno diverse tipologie di somministrazione della terapia, e in base alla modalità di riscaldamento della zona di interesse l'ipertermia si divide in:

1. *Superficiale*
2. *Profonda con riscaldamento esterno*
3. *Profonda con riscaldamento interno*

1. Le tecniche di **ipertermia superficiale** [24] applicano energia per il riscaldamento di una zona target limitata nelle vicinanze del dispositivo di riscaldamento.

In ipertermia superficiale si utilizzano: le microonde a frequenze più elevate, che forniscono un innalzamento localizzato della temperatura della pelle e dei tessuti superficiali; mentre le frequenze più basse (radiofrequenze) riscaldano le regioni più grandi e profonde del corpo. La profondità di penetrazione dalla superficie della pelle fino all'interno del corpo è di circa 10 cm ad una frequenza di 10 MHz. La profondità di penetrazione termica di 3-4 cm corrisponde ad una frequenza delle microonde di 434 o 915 MHz.

L'energia elettromagnetica viene focalizzata sulla regione di interesse mediante applicatori superficiali il cui accoppiamento con il tessuto è realizzato attraverso un bolo d'acqua ad una temperatura stabilita, e tale da evitare surriscaldamenti dei tessuti sani circostanti. In particolare, per coprire delle zone di dimensioni più grandi si possono utilizzare applicatori combinati in array multi-elemento e controllare la potenza di ognuno di essi separatamente. Gli applicatori maggiormente utilizzati nella tecnica di ipertermia superficiale sono le guide d'onda, gli applicatori capacitivi e gli applicatori basati su elettrodi. Se ne riportano alcuni esempi in *figura 1.10*.

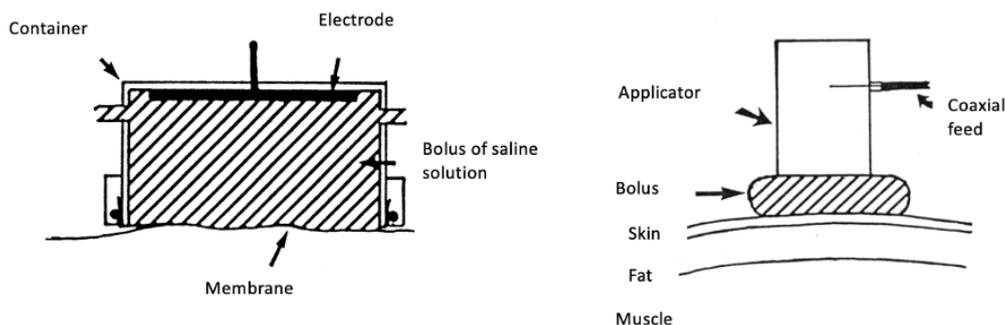


Figura 1.10: Applicatori capacitivo (a sinistra) e a guida d'onda (a destra) per ipertermia superficiale [25].

2. Le tecniche di **ipertermia profonda con modalità di riscaldamento esterno** mirano ad ottenere temperature sul tumore di circa 42-43°C e la durata tipica di un trattamento è di 60 minuti, tuttavia le tecniche elettromagnetiche non invasive non sono in grado di depositare energia selettivamente nei siti tumorali profondi, senza riscaldare anche i tessuti sani adiacenti. Alle alte frequenze (434-915 MHz) c'è

una certa capacità di focalizzazione dell'energia ma la profondità di penetrazione è limitata, mentre a frequenze più basse ( $f < 150\text{MHz}$ ) essa è compromessa da lunghezze d'onda troppo elevate. Per questa ragione le radiazioni a microonde sono più indicate per il trattamento di lesioni superficiali, mentre quelle a RF sono impiegate per il riscaldamento in profondità.

Le tecniche di ipertermia profonda con riscaldamento esterno vengono comunemente classificate in base alla direzione del campo elettrico prodotto: una prima classe comprende gli applicatori che inducono un campo elettrico perpendicolare ai tessuti superficiali e all'asse longitudinale del paziente, tipico dei dispositivi di tipo capacitivo; in un'altra classe di applicatori il campo elettrico prodotto è parallelo ai tessuti superficiali, ma non allineato con l'asse longitudinale del paziente, tipico di un circuito a conduttore che avvolge il corpo del paziente. Al centro della spira, tuttavia, il deposito di energia è nullo, pertanto questi dispositivi si sono dimostrati inefficaci nei trattamenti di tumori profondi localizzati in prossimità dell'asse centrale del corpo del paziente. In una terza classe di dispositivi il campo elettrico è parallelo al corpo del paziente e all'asse longitudinale, questo è tipico di applicatori che sfruttano array anulari di antenne dipolari o dispositivi TEM ad apertura circolare.

Si considerano di seguito alcuni dei sistemi di applicazione per ipertermia più diffusi.

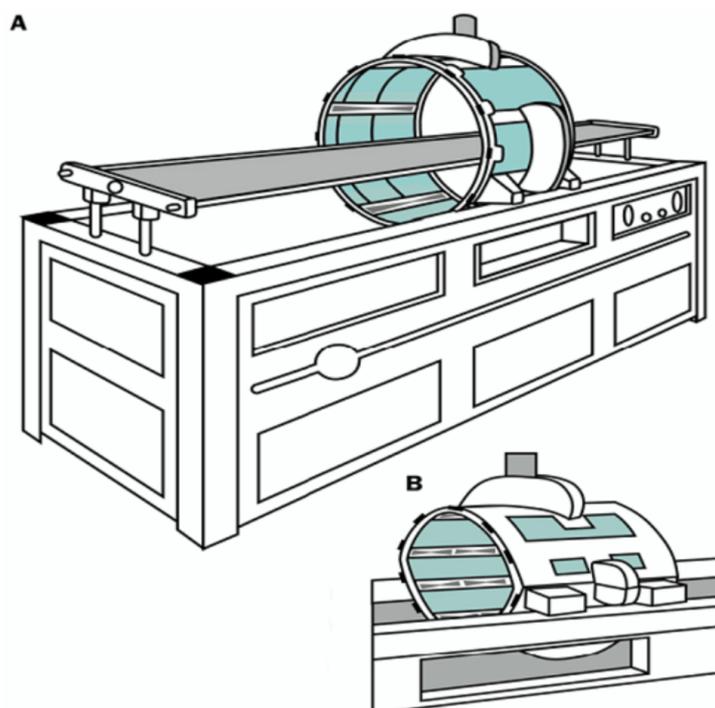


Figura 1.11: Applicatori BSD 2000 Sigma-60 (A) e Sigma-eye (B) [26].

Uno dei sistemi più diffusi di applicazione di ipertermia profonda con riscaldamento esterno è il BSD 2000 Sigma-60 [26]; esso è composto da quattro coppie di antenne dipolari biconiche disposte attorno al paziente su una circonferenza di circa 51 cm, che lavorano alla frequenza di 90 MHz. Il campo elettrico prodotto è cilindrico e polarizzato lungo l'asse longitudinale del paziente. Lo spazio compreso tra la

superficie del corpo e l'array di antenne viene occupato da un bolo d'acqua che realizza l'accoppiamento elettromagnetico e controlla l'assorbimento dell'energia sulla superficie.

La polarizzazione del campo elettrico lungo l'asse longitudinale del corpo permette il deposito di potenza in profondità evitando il surriscaldamento dello strato sottocutaneo. Inoltre, il controllo dei parametri di alimentazione (fase e ampiezza) delle antenne dell'array consente di regolare la distribuzione di potenza nella regione riscaldata consentendone la focalizzazione sul target.

L'applicatore BSD Sigma-eye [26] (*figura 1.11 (B)*) è caratterizzato da una sezione trasversale simil-ellittica, a forma di occhio, e da un set di 12 coppie di antenne distribuite su tre anelli a tre diverse profondità nella direzione dell'asse dell'applicatore. Durante il trattamento, tra il paziente e l'applicatore viene posto il bolo di acqua demineralizzata, che favorisce l'accoppiamento elettromagnetico tra le antenne e il paziente, allo scopo di evitare il fenomeno della riflessione dell'onda da parte dell'aria. Le alimentazioni delle antenne vengono opportunamente variate su ciascun canale in modo da ottenere interferenza costruttiva nella zona del tumore.

Un altro applicatore molto diffuso per il trattamento di tumori interni nella regione testa-collo, che verrà considerato nel presente lavoro di tesi, è l'HYPERcollar [28].

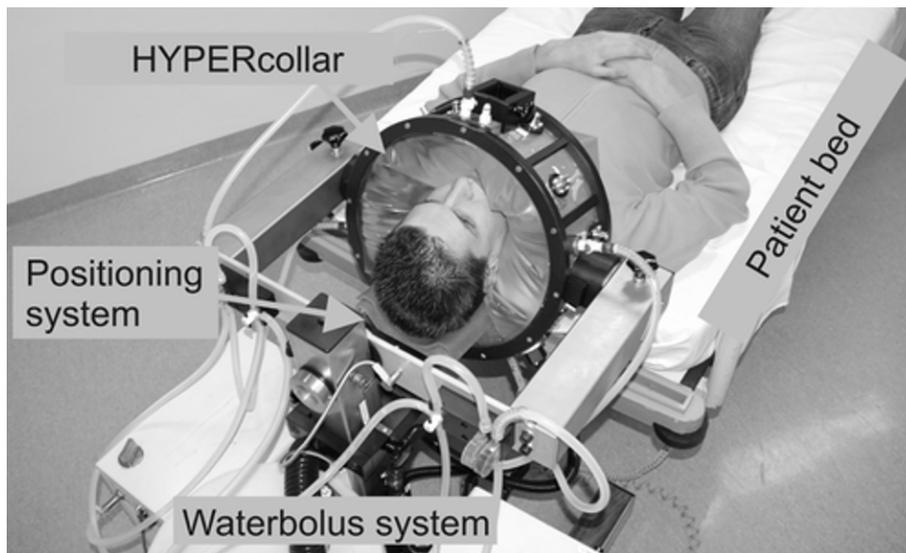


Figura 1.12: Applicatore HYPERCollar [28].

Il sistema di alimentazione fornisce all'applicatore dei segnali ad alta potenza con potenze e fasi accuratamente controllate; in particolare, fornisce dodici segnali coerenti alla frequenza di 433,92 MHz con spostamenti di fase indipendenti. Questi segnali sono amplificati con generatori di potenza anche fino a 150 W. L'applicatore HYPERcollar [28] consiste in un cilindro di perspex trasparente di raggio 40 cm e altezza 15 cm, coperto da un sottile strato conduttivo. Si compone di dodici antenne patch regolarmente disposte lungo le pareti del cilindro in modo da formare due schiere circolari sovrapposte e sfalsate.

L'intero applicatore è attaccato a un carrello mobile e può essere ruotato intorno all'asse del paziente e intorno all'asse x (sinistra-destra) per la massima flessibilità

di posizionamento. Un bolo d'acqua gonfiabile è attaccato al cilindro di perspex per il raffreddamento della pelle e per consentire un trasferimento efficiente delle onde elettromagnetiche dalle antenne al paziente.

L'acqua demineralizzata nel waterbolus viene fatta circolare ad una temperatura controllata da due ricircolatori refrigerati E4850 (Bio-Rad, Microscience Division). I punti di entrata e di uscita sono situati ad ogni quadrante del cerchio per ottenere la massima omogeneità della temperatura nel waterbolus.

Il paziente, che è sdraiato sul letto con la testa oltre il bordo del letto, viene posizionato spostando l'applicatore il più possibile sopra la testa, con uno spazio di un centimetro tra le spalle e l'applicatore. Successivamente, egli viene spostato nella posizione desiderata modificando l'altezza del letto e poi l'altezza del supporto per il collo. A tal fine è stato costruito un dispositivo, comprendente un misuratore d'acqua, che consente di effettuare misurazioni utilizzando l'origine dell'applicatore come riferimento; il quadrato nero in cima all'applicatore (mostrato in *figura 1.12*) è il supporto del dispositivo. Dopo aver gonfiato il waterbolus, il posizionamento del paziente e di tutta l'apparecchiatura viene verificato al fine di ottenere la massima corrispondenza con le posizioni in cui è stata eseguita la pianificazione del trattamento.

3. **L'ipertermia profonda con modalità di riscaldamento interno** [24] può essere applicata utilizzando dispositivi (RF e/o MW) interstiziali, intraluminari o intracavitari, che applicano l'energia all'interno di un volume limitato di tessuto nelle vicinanze dei dispositivi di riscaldamento.

L'ipertermia interstiziale viene spesso utilizzata in combinazione con la brachiterapia, e utilizza un'antenna o un elettrodo a forma di ago che viene impiantato direttamente nel tessuto o inserito in cateteri impiantati nel volume target. A causa del forte calo radiale dell'energia, il riscaldamento è limitato a un raggio di 5–10 mm dall'applicatore. Il riscaldamento interstiziale richiede quindi l'uso di più applicatori ed è un metodo invasivo.

Le tecniche intraluminari e intracavitari utilizzano gli stessi concetti di riscaldamento, ma gli applicatori sono posizionati all'interno di organi tubulari come l'esofago e l'uretra (intraluminare) o all'interno di cavità naturali del corpo come la vescica o la cervice (intracavitaria).

Ci sono diverse tipologie e modelli di applicatori per questa tecnica: antenne a microonde, elettrodi ad accoppiamento capacitivo, elettrodi ad accoppiamento resistivo, sistemi a ultrasuoni e tecniche di sorgenti calde.

### 1.3 Pianificazione del trattamento ipertermico

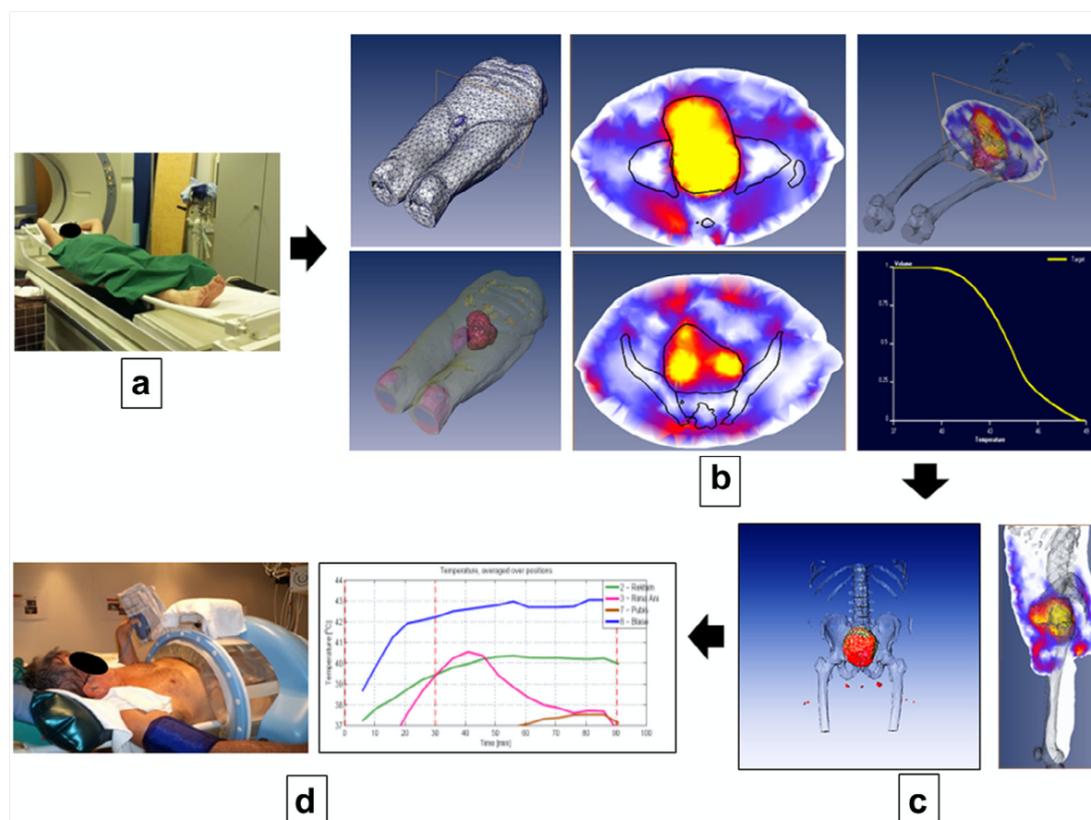


Figura 1.13: Schema di pianificazione del trattamento ipertermico [19].

Un'efficace pianificazione del trattamento dell'ipertermia dedicata al paziente si compone delle seguenti fasi [19]:

1. acquisizione di immagini CT o MRI con il paziente in posizione di trattamento (*figura 1.13 a*);
2. creazione di un modello 3D completo del paziente mediante segmentazione manuale o automatica dei tessuti (*figura 1.13 b*);
3. creazione di un modello 3D di applicatore per il trattamento;
4. il modello del paziente segmentato e il modello dell'applicatore vengono virtualmente inseriti in un software di simulazione basato su metodi FE (finite-element) o FDTD (finite-difference time-domain) (come Sim4Life);
5. i parametri elettromagnetici e termici specifici dei tessuti vengono assegnati ad essi attingendo da opportuni database;
6. la fase e le ampiezze delle antenne dell'applicatore sono opportunamente inserite nel software, dopo averle ottimizzate, per ottenere la focalizzazione del riscaldamento nel volume bersaglio (tumore) ed evitare il surriscaldamento dei tessuti sani circostanti (*figura 1.13 c*);

7. i cateteri termometrici a punta chiusa vengono inseriti in posizione interstiziale, intraluminale o sulla pelle per avere un controllo diretto sulla temperatura in alcuni punti;
8. viene eseguita una TAC per documentare accuratamente le posizioni dei tracciati dei cateteri;
9. nella sala di trattamento dell'ipertermia il paziente viene posizionato rispetto all'applicatore di microonde secondo le posizioni previste precedentemente;
10. le fibre per la termometria ottica (ad esempio le Fibre di Bragg) sono posizionate nei cateteri interstiziali e intraluminari;
11. ulteriori sonde termometriche sono posizionate sulla pelle e all'entrata e all'uscita del bolo d'acqua;
12. il bolo viene riempito con acqua demineralizzata che viene fatta circolare ad una temperatura di circa 20-30 °C;
13. le fasi e le ampiezze ottimizzate delle antenne vengono trasferite all'unità del sistema di ipertermia e applicate al paziente durante la sessione effettiva del trattamento di ipertermia (*figura 1.13 d*);
14. la potenza viene aumentata successivamente;
15. l'irradiazione viene interrotta se le sonde di temperatura rivelano che il limite di tolleranza è stato raggiunto o se il paziente lamenta dolore;
16. se la procedura viene interrotta per la sospetta presenza di un surriscaldamento (hotspot), i coefficienti di ampiezza e fase devono essere riottimizzati.

## 1.4 Modello Elettromagnetico

### 1.4.1 Equazioni di Maxwell

Tutti i fenomeni elettrici e magnetici, a livello macroscopico, sono descritti da un sistema di quattro equazioni differenziali alle derivate parziali, note come equazioni di Maxwell.

Esse esprimono l'evoluzione temporale e i vincoli a cui è soggetto il campo elettromagnetico in relazione alle distribuzioni di carica e corrente elettrica da cui è generato; sono relazioni topologiche nel senso che nella loro scrittura è già definita la geometria dei campi e la loro evoluzione nel tempo. La formulazione matematica delle equazioni di Maxwell è la seguente [29]:

$$\nabla \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (1.1)$$

$$\nabla \times \vec{H} = \vec{J} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \quad (1.2)$$

$$\nabla \cdot \vec{D} = \rho \quad (1.3)$$

$$\nabla \cdot \vec{B} = 0 \quad (1.4)$$

in cui  $\vec{E}$  è il campo elettrico (V/m),  $\vec{D}$  è il campo di induzione elettrica (C/m<sup>2</sup>),  $\vec{B}$  è il campo di induzione magnetica (Wb/m<sup>2</sup>),  $\vec{H}$  è il campo magnetico (A/m),  $\rho$  è la densità di carica elettrica (C/m<sup>3</sup>) e  $\vec{J}$  è la densità di corrente elettrica sorgente del campo (A/m<sup>2</sup>) che è data della densità di carica  $\rho$  in movimento per la velocità di deriva  $\vec{v}$ :

$$\vec{J} = \rho \vec{v} \quad (1.5)$$

Le equazioni di Maxwell descrivono il modo in cui il campo elettrico e magnetico interagiscono tra di loro e come si propagano nei materiali.

Da quello che si può osservare, esse non sono risolvibili scritte in questo modo perché il numero di incognite supera il numero di equazioni, per cui per poterle risolvere si ricorre all'uso di ulteriori equazioni che legano i campi forzanti e i campi indotti nei materiali, conosciute con il nome di relazioni costitutive:

$$\vec{D} = \epsilon \vec{E} \quad (1.6)$$

$$\vec{B} = \mu \vec{H} \quad (1.7)$$

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} \quad (1.8)$$

$$\nabla \cdot \vec{J} = -\frac{\partial \rho}{\partial t} \quad (1.9)$$

L'equazione 1.9 esprime l'equazione di continuità, ossia la legge di conservazione per la carica elettrica in forma differenziale,  $\epsilon$  è la permittività dielettrica (F/m) e  $\mu$  è la permeabilità magnetica (H/m) del materiale in cui i campi si propagano, assumendo tale materiale isotropo e omogeneo.

Dalle equazioni studiate fino ad ora si ricavano le espressioni dei campi elettrici e magnetici di nostro interesse; ma il più delle volte essi vengono ricavati mediante l'uso dei potenziali scalare e vettore ( $V$  e  $\vec{A}$ ) le cui definizioni si ottengono dopo aver applicato alle equazioni di Maxwell opportune trasformazioni di gauge e condizioni di Lorentz [30].

### 1.4.2 Dominio della frequenza e proprietà dielettriche dei mezzi

Se le correnti e i campi sono tutti sinusoidali con la stessa frequenza  $\omega$ , è possibile scrivere e risolvere le equazioni di Maxwell direttamente nel dominio della frequenza sia a partire dalla forma integrale sia da quella differenziale, definite precedentemente [31]. Date le relazioni che esistono tra il dominio del tempo e il dominio della frequenza, utilizzando la notazione fasoriale, si ottiene:

$$\nabla \times \vec{E} = -j\omega\vec{B} \quad (1.10)$$

$$\nabla \times \vec{H} = j\omega\vec{D} + \vec{J} \quad (1.11)$$

$$\nabla \cdot \vec{D} = \rho \quad (1.12)$$

$$\nabla \cdot \vec{B} = 0 \quad (1.13)$$

Per un materiale dielettrico, un campo elettrico applicato causa la polarizzazione degli atomi o delle molecole del materiale per creare momenti di dipolo elettrico che aumentano il flusso di spostamento totale  $D$ . Tale effetto di polarizzazione è rappresentato dal vettore  $\vec{P}_e$  (polarizzazione elettrica):

$$\vec{D} = \epsilon_0\vec{E} + \vec{P}_e \quad (1.14)$$

in cui  $\epsilon_0$  è la costante dielettrica del vuoto e ha valore pari a  $8.8544 \cdot 10^{-12}$  F/m. In un mezzo lineare la polarizzazione elettrica è linearmente legata al campo elettrico incidente secondo la seguente relazione:

$$\vec{P}_e = \epsilon_0\chi_e\vec{E} \quad (1.15)$$

dove  $\chi_e$  è la suscettibilità elettrica e può avere un valore complesso, per cui si ottiene una permittività complessa del mezzo:

$$\epsilon = \epsilon' - j\epsilon'' = \epsilon_0(1 + \chi_e) \quad (1.16)$$

La parte immaginaria di  $\epsilon$  rappresenta la perdita di calore nel mezzo dovuta allo smorzamento dei momenti di dipolo vibranti. La perdita di un materiale dielettrico può anche

essere considerata come una perdita conduttiva, infatti i materiali sono caratterizzati da una conducibilità  $\sigma$  dalla quale si ottiene una densità di corrente di conduzione:

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} \quad (1.17)$$

L'equazione 1.11 di Maxwell diventa:

$$\nabla \times \vec{H} = j\omega \left( \epsilon' - j\epsilon'' - j\frac{\sigma}{\omega} \right) \vec{E} \quad (1.18)$$

dove il secondo e terzo termine in parentesi possono essere considerati unicamente come conduttività effettiva totale.

### 1.4.3 Tasso di assorbimento specifico (SAR)

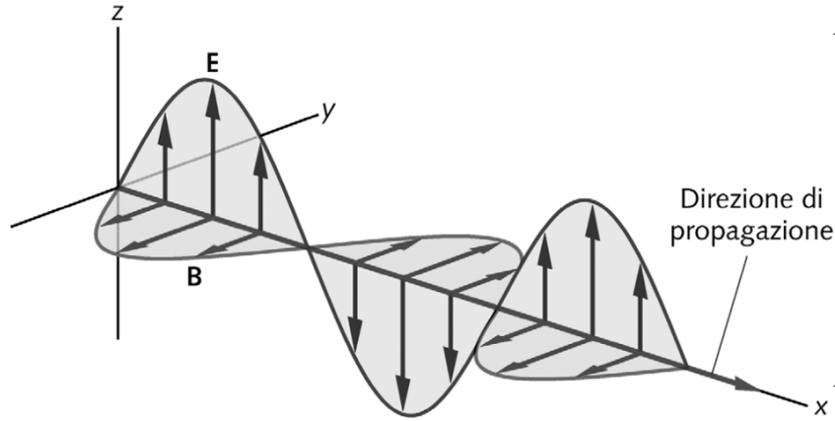


Figura 1.14: Onda elettromagnetica polarizzata che viaggia nello spazio.

Le equazioni caratteristiche delle onde [32] che attraversano i tessuti si definiscono come:

$$\vec{E}(z) = \vec{E}^+(z) e^{-\alpha z} e^{-j\beta z} + \vec{E}^-(z) e^{-\alpha z} e^{-j\beta z} \quad (1.19)$$

$$\vec{H}(z) = \vec{H}^+(z) e^{-\alpha z} e^{-j\beta z} + \vec{H}^-(z) e^{-\alpha z} e^{-j\beta z} \quad (1.20)$$

dove i coefficienti  $\alpha$  e  $\beta$  sono il coefficiente di attenuazione e la costante di fase, dipendenti dalle proprietà dei materiali.

Quando le onde elettromagnetiche attraversano i materiali o quando i campi sono confinati attraverso una guida che cambia forma, una parte della potenza elettromagnetica viene trasmessa e una parte viene riflessa, quindi si definisce uno dei parametri caratteristici che è il rapporto tra il campo riflesso e il campo incidente:

$$\rho_r = \frac{\vec{E}^+}{\vec{E}^-} = \frac{\vec{H}^+}{\vec{H}^-} \quad (1.21)$$

Questo parametro è il coefficiente di riflessione e ha un valore compreso tra 0, totale trasmissione, e 1, totale riflessione. La riflessione dell'onda è un fenomeno che si verifica all'interfaccia tra strati di materiali differenti che compongono i tessuti e quando la geometria del campo si modifica drasticamente.

Un altro parametro importante per valutare l'assorbimento della potenza irradiata nella materia è il SAR (tasso di assorbimento specifico), definito come la quantità di energia elettromagnetica che viene assorbita nell'unità di tempo da un elemento di massa unitaria di un sistema biologico.

Esso viene utilizzato per misurare l'esposizione ai campi elettromagnetici con frequenza portante compresa tra 100 kHz e 10 GHz ed è espresso dalla relazione:

$$SAR = \frac{1}{2\rho} \sigma |\vec{E}|^2 \quad (1.22)$$

In realtà è importante ricordare che il SAR è una misura normalizzata dell'intensità del campo elettrico e come tale è una misura puntuale, di conseguenza per associare il SAR ad un volume si deve considerare la media su tutto il volume:

$$\overline{SAR}_V = \frac{1}{V} \iiint_V \frac{1}{2\rho} \sigma |\vec{E}|^2 dV \quad (1.23)$$

Questi due parametri sono di notevole importanza per questo studio, perché sono quelli attraverso i quali vengono valutate le prestazioni dell'applicatore sviluppato.

Mediante il valore di SAR viene definita la giusta dose di radiazioni elettromagnetiche che porteranno ad una focalizzazione di temperatura sul tumore adeguata a garantire un trattamento ipertermico efficace.

## 1.5 Modello Termico

### 1.5.1 Equazione di Pennes

Si è visto in precedenza come la risposta ad uno stress termico sia profondamente diversa fra tessuti neoplastici e tessuti sani. Infatti, quando si raggiungono temperature superiori a 42-43 °C le cellule neoplastiche, a causa della rete vascolare molto disordinata, presentano un flusso sanguigno pressoché costante; i tessuti sani invece, mostrano un aumento di flusso anche fino a dieci volte il loro valore nominale.

La variazione di flusso sanguigno incide notevolmente sulla distribuzione di temperatura durante un trattamento ed è per questo motivo che l'equazione generale della conduzione termica, tipica della termodinamica, non basta a descrivere il problema termico relativo al corpo umano; il processo di trasmissione del calore nei tessuti tiene conto anche dell'effetto convettivo della perfusione sanguigna diffusa.

Lo scambio termico tra sangue e tessuti si modella attraverso la *Bio-Heat Transfer Equation (BHTE)* di Pennes [33]:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + q_m + q_{HS} + \omega_b \rho_b C_b (T_a - T) \quad (1.24)$$

dove  $\rho$  è la densità volumica del tessuto ( $\text{kg}/\text{m}^3$ ),  $C$  è la capacità termica specifica del tessuto ( $\text{J}/(\text{kg } ^\circ\text{C})$ ),  $q_m$  è il calore prodotto dal metabolismo ( $\text{W}/\text{m}^3$ ),  $k$  è la conduttività termica del tessuto ( $\text{W}/(\text{m } ^\circ\text{C})$ ),  $\omega_b = \rho w$  è il tasso di perfusione del sangue ( $1/\text{s}$ ) e  $w$  è il tasso di perfusione relativo alla densità di massa,  $\rho_b$  è la densità del sangue ( $\text{kg}/\text{m}^3$ ),  $C_b$  è la capacità termica specifica del sangue ( $\text{J}/(\text{kg } ^\circ\text{C})$ ),  $T_a$  (K) è la temperatura del

sangue arterioso e il termine  $q_{HS}$  ( $\text{W}/\text{m}^3$ ) rappresenta la sorgente di calore dovuta ad un'eccitazione esterna come i campi elettromagnetici, e sarà pertanto definita nel nostro caso come  $q_{EM}$ . Quest'ultimo termine è legato al SAR dalla seguente relazione:

$$SAR = \frac{q_{EM}}{\rho} \quad (1.25)$$

Dopo aver raggiunto l'equilibrio, in condizioni stazionarie, il termine relativo alla variazione di temperatura nel tempo si annulla e i termini che restano nell'equazione di Pennes sono il gradiente di temperatura e i termini dovuti al SAR e alla perfusione sanguigna. Con  $T = T_{ss}$  che rappresenta la temperatura allo stato stazionario, l'equazione biotermica diventa [34]:

$$\nabla \cdot (k \nabla T_{ss}) + q_{EM} = -q_{BP} \quad (1.26)$$

ossia:

$$\nabla \cdot (k \nabla T_{ss}) + \rho SAR = \rho_b C_b \omega_b (T_{ss} - T_a) \quad (1.27)$$

In alcuni casi si fa un'approssimazione per cui nella regione di interesse la fonte di calore  $q_{EM}$  è dominante sui gradienti termici, e si ottiene [34]:

$$q_{EM} \gg |\nabla \cdot (k \nabla T_{ss})| \quad (1.28)$$

$$q_{EM} \approx -q_{BP} \quad (1.29)$$

$$\rho SAR = \rho_b C_b \omega_b (T_{ss} - T_a) \quad (1.30)$$

I gradienti, però, possono non essere trascurabili ovunque e tipicamente non lo sono nella regione vicino ai vasi arteriosi. Nel presente lavoro di tesi, in Sim4Life, viene risolta l'equazione 1.26.

Pennes ha considerato alcune semplificazioni nella sua teoria:

- lo scambio di energia fra vasi sanguigni e tessuto avviene a livello capillare; la velocità del flusso risulta molto lenta e da essa deriva una capacità di refrigerazione molto forte;
- il letto del capillare in cui verifica lo scambio termico è assimilato ad un serbatoio contenente sangue ad una temperatura costante  $T_a$  pari a quella dei vasi afferenti;
- il sangue entrante nel serbatoio capillare equilibra la temperatura del tessuto circostante, così che il flusso uscente dalla rete di capillari entri nella circolazione venosa alla temperatura  $T$  propria dei tessuti perfusi;
- l'energia totale scambiata attraverso la perfusione sanguigna è rappresentata con una fonte di calore non direzionale, la cui intensità è proporzionale al volume di sangue e alla differenza di temperatura fra tessuto e sangue arterioso ( $37^\circ\text{C}$ ). Infatti, la direzione del flusso sanguigno e il diametro dell'arteria sono parametri non considerati.

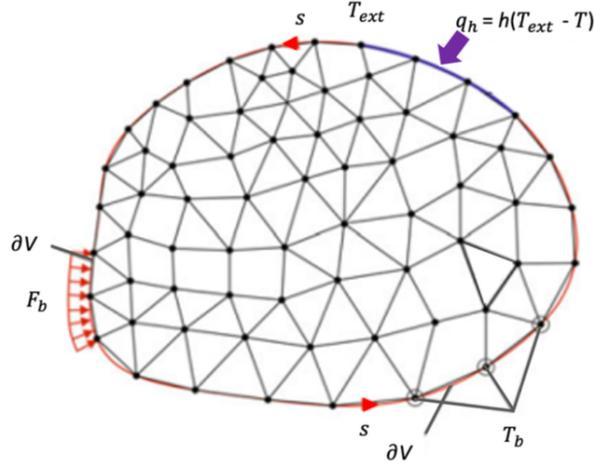


Figura 1.15: Condizioni al contorno nel problema termico [35].

L'equazione biotermica in un dominio  $\mathcal{V}$  si risolve, come tutte le equazioni differenziali imponendo le condizioni iniziali e al contorno [35]. La condizione iniziale che generalmente si impone è:

$$T(\vec{r}, t)|_{t=0} = T_0(\vec{r}) \quad \vec{r} \in \mathcal{V} \quad (1.31)$$

mentre le condizioni al contorno possono essere di tre differenti tipi:

1. Condizione di Dirichlet, in cui la temperatura è fissata al contorno:

$$T|_{\partial\mathcal{V}} = T_b \quad (1.32)$$

dove  $\partial\mathcal{V}$  è la frontiera del dominio  $\mathcal{V}$ .

2. Condizione al contorno di Neumann, dove è il flusso di calore  $F_b$  ad essere fissato al confine:

$$\left(k \frac{\partial T}{\partial n}\right)|_{\partial\mathcal{V}} = F_b \quad (1.33)$$

con  $n$  vettore normale al contorno.

3. Condizione al contorno mista, in cui è applicato un flusso di calore convettivo:

$$\left(k \frac{\partial T}{\partial n}\right)|_{\partial\mathcal{V}} + h(T|_{\partial\mathcal{V}} - T_{ext}) = F_b \quad (1.34)$$

dove  $h$  ( $\text{W}/(\text{m}^2 \text{ } ^\circ\text{C})$ ) è il coefficiente di trasferimento del calore e  $T_{ext}$  la temperatura dell'ambiente esterno.

### 1.5.2 Dose elettromagnetica e termica e danni tissutali

Il termine dosimetria definisce in modo accurato la dose somministrata durante una terapia o un'indagine clinica e, in particolare, nel nostro caso di studio la dosimetria riguarda sia i campi elettromagnetici sia le radiazioni termiche.

La dosimetria dei campi elettromagnetici ha come obiettivo la misura del calcolo delle radiazioni elettromagnetiche assorbite dal corpo quando esposte ai campi radianti e, più precisamente, le grandezze fondamentali che si introducono sono la densità di correnti indotte, l'assorbimento specifico (SA) e il tasso di assorbimento specifico (SAR) [6].

L'unità di dose termica, invece, utilizzata per la valutazione di efficacia del trattamento ipertermico è espressa in numero di minuti equivalenti cumulati (CEM) di esposizione ai 43 °C [36] ed è definita dalla seguente relazione:

$$CEM43 = \sum_{i=1}^n t_i \cdot R^{(43-T_i)} \quad (1.35)$$

dove  $t_i$  è l' $i$ -esimo intervallo di tempo di esposizione,  $R$  è correlato alla dipendenza dalla temperatura del tasso di morte cellulare e  $T$  è la temperatura media nell'intervallo di tempo  $t_i$ . Il concetto di dose termica consente di tenere conto dei punti caldi locali, della durata dell'esposizione, dello sviluppo transitorio della temperatura e della diversa sensibilità dei tessuti.

$CEM43$  è stato indicato come un concetto di dose termica perchè non richiede parametri specifici del tessuto e considera la dipendenza dei danni tissutali dalla temperatura e dal tempo; la sua formulazione indica quanti minuti di riscaldamento a 43 °C sono necessari per ottenere sui tessuti un effetto equivalente all'effetto prodotto da una data traiettoria temporale della temperatura.

$R$  tiene conto della dose termica di isoeffetto e cioè indica quali sono i tempi di esposizione necessari per ottenere uno stesso effetto con un incremento di temperatura di 1°C; in genere i tempi di esposizione sono dimezzati per avere un aumento di 1°C di temperatura:

$$\begin{aligned} R &= 0.25 \text{ per } T < 43^\circ\text{C} \\ R &= 0.5 \text{ per } T > 43^\circ\text{C} \end{aligned}$$

L'accuratezza nella simulazione di un trattamento termico terapeutico è fondamentale per la pianificazione dello stesso e per la dosimetria dei singoli pazienti.

Monitorare la temperatura nel paziente durante i trattamenti di ipertermia solo attraverso delle simulazioni è troppo rischioso, poiché nelle simulazioni rientrano i parametri termici dei diversi tessuti, che sono noti con un elevato grado di incertezza. Questo potrebbe, quindi, portare ad errori nelle mappe di temperatura, e determinare il fallimento della terapia, per cui è fondamentale il controllo della temperatura nelle aree bersaglio mediante strumenti di termometria accurata.

Per ottenere dati certi sulla dose termica durante i trattamenti si utilizzano dei sensori di temperatura, in particolare i sensori in fibra ottica inseriti in cateteri interstiziali; tale metodo risulta, però, invasivo per il paziente.

Moltissimi studi sono indirizzati, per questo motivo, alla ricerca di metodi specifici e non invasivi per il monitoraggio della temperatura. Tra questi, uno dei più promettenti prevede di controllare la temperatura mediante risonanza magnetica allo scopo di ottenere una valutazione diretta della dose termica somministrata al paziente [37].

# Capitolo 2

## Setup simulativo in Sim4Life

### 2.1 Sim4Life

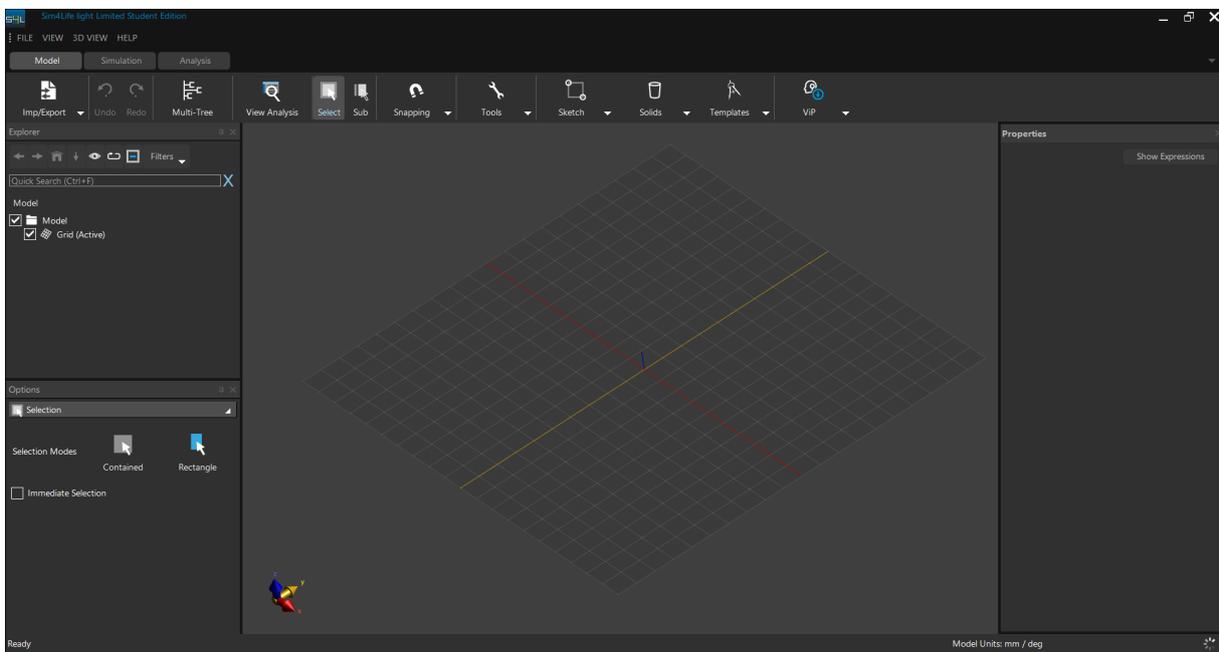


Figura 2.1: Schermata principale del software Sim4Life.

Sim4Life [38] è una piattaforma di simulazione che comprende tutti i passaggi relativi al flusso di lavoro di modellazione: dalla definizione di geometrie, proprietà materiali ed equazioni fisiche per la descrizione di fenomeni specifici, alla discretizzazione e simulazione del modello fino al post-processing, per la visualizzazione dei risultati.

L'uso di un software di simulazione è sicuramente il metodo più adatto per sviluppare e convalidare sperimentalmente i modelli fisici per l'analisi diretta di fenomeni biologici reali, così da poter sostituire l'uso esclusivo di prove fisiche e di prototipi. La modellazione 3D consente un'ottimizzazione più rapida e quasi sempre più efficiente e accurata rispetto ai dispositivi fisici.

Attraverso modelli multifisici accurati si può considerare un'ampia gamma di possibili condizioni operative ed effetti fisici: ecco perché è possibile utilizzare i modelli per la

comprensione, la progettazione e l'ottimizzazione di processi e dispositivi sotto condizioni operative realistiche.

Utilizzare Sim4Life significa poter simulare fenomeni di elettromagnetismo, trasferimento di calore, acustica, fluidodinamica e neuronali, che possono anche essere combinati tra loro.

Nel presente lavoro di tesi, i due fenomeni presi in considerazione per il trattamento mediante ipertermia di un tumore collocato nella regione testa-collo sono quelli elettromagnetico e termico, così come definito nel *capitolo 1*.

Nel caso di risoluzione del problema EM, Sim4Life utilizza il metodo FDTD (Finite-difference time-domain) che è un metodo proposto da Yee nel 1966 [39], mediante cui vengono risolte le equazioni di Maxwell (*paragrafo 1.4.1*) ai rotori nel dominio del tempo, discretizzandole e ottenendone una forma numerica nel dominio della frequenza.

La discretizzazione spaziale prevede che i campi siano posizionati attraverso una griglia per facilitare il calcolo delle derivate parziali delle equazioni; in particolare i campi elettrici vengono posti lungo gli spigoli delle celle di dimensione  $\Delta x, \Delta y, \Delta z$  mentre i campi magnetici sono posizionati al centro della superficie della singola cella (*figura 2.2*). I campi risultano sfalsati di metà cella, questo perché l'algoritmo di Yee adotta l'approccio leap-frog per l'aggiornamento delle componenti di campo elettromagnetico: in un semi-intervallo  $\Delta t/2$  tutte le componenti di campo magnetico sono aggiornate a partire dal campo elettrico e, nel successivo, le componenti di campo elettrico sono aggiornate usando quelle magnetiche; non è pertanto necessario conoscere entrambi i valori dei campi nello stesso istante, ma basta conoscerne uno dal momento in cui l'altro è traslato di metà campione temporale.

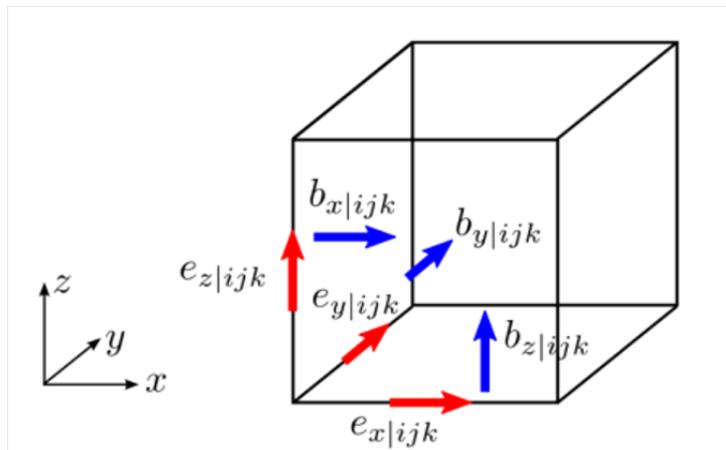


Figura 2.2: Cella di Yee [40].

Ovviamente, affinché questo metodo funzioni e dia una soluzione stabile, il campione temporale  $\Delta t$  utilizzato deve essere limitato e rispettare dei criteri [41].

Questo metodo ha un notevole vantaggio, che è quello di consentire l'analisi su bande di frequenza particolarmente estese.

Le condizioni al contorno utilizzate da Sim4Life per troncare il dominio computazionale sono varie e nei modelli considerati in questo lavoro di tesi vengono utilizzate quelle assorbenti o aperte (ABC); esse fanno in modo che le onde che incidono sul bordo esterno della griglia vengano totalmente assorbite e quindi non riflesse nel dominio di calcolo.

In Sim4Life [38], ogni solido nel modello consiste in una mesh di triangoli di superficie che viene generata da un CAD; essa viene usata insieme alla griglia come input per generare i voxel per ogni solido.

Quando i campi EM interagiscono con i tessuti biologici, le perdite dielettriche portano alla generazione di calore, provocando un aumento della temperatura. La modellazione della distribuzione termica risultante nei tessuti è importante per valutare l'effetto dell'esposizione ai campi.

A tal fine, un solutore termico integrato in Sim4Life viene utilizzato per la risoluzione dell'equazione biotermica del calore di Pennes (*paragrafo 1.5.1*) nel dominio del tempo, definendo il passo temporale massimo per il quale è garantita la stabilità della simulazione mediante il metodo di Von Neumann. Nei casi studiati in questo lavoro di tesi, però, viene utilizzato il risolutore termico stazionario, assumendo un gradiente temporale nullo e ignorando la capacità termica dei tessuti.

Come sorgente della simulazione termica, viene utilizzato il solo SAR ed è necessario specificare fasi e fattori di scala dei vari campi irradiati dalle antenne, dopo aver ottimizzato opportunamente il SAR.

Tutte le caratteristiche elettriche e termiche dei tessuti sono presenti nel database di IT'IS [42] che viene costantemente aggiornato.

Un punto di forza del software Sim4Life è dato dai modelli anatomici umani 3D che costituiscono la Virtual Population (ViP) di Sim4Life [43], creati da immagini di risonanza magnetica di soggetti volontari. Essi sono modelli di corpo umano ad alta risoluzione, selezionati con cura per rappresentare completamente le variazioni globali dell'anatomia; i tessuti e gli organi sono identificati con precisione, tant'è che questi modelli includono più di 120 caratteristiche anatomiche e più di 300 tessuti e organi. Nel caso di studio viene utilizzato il modello di una donna asiatica di nome Yoon-Sun che sarà descritto in modo approfondito nei capitoli successivi.

## 2.2 Design di singola antenna patch

### 2.2.1 Antenna patch

Un'antenna patch, realizzata mediante le tecniche dei circuiti stampati, presenta una struttura costituita da due piani conduttori paralleli separati da un singolo e sottile strato di dielettrico con costante dielettrica  $\epsilon_r$  e spessore  $h \ll \lambda$ , in genere  $0.003\lambda \leq h \leq 0.05\lambda$ , con  $\lambda$  lunghezza d'onda nello spazio libero [44].

Il conduttore inferiore ha la funzione di un piano di massa (ground plane) e nel caso ideale può essere assunto di dimensioni infinite, ma nelle applicazioni pratiche è necessario che le due dimensioni siano sufficientemente maggiori delle dimensioni del conduttore superiore; quest'ultimo è un conduttore a striscia attraversato dal segnale applicato nel punto di alimentazione. Il conduttore superiore prende il nome di patch ed è l'elemento radiante del sistema ottenuto mediante la tecnica dei circuiti stampati (*figura 2.3*).

Per la realizzazione del substrato si possono utilizzare molti tipi di materiali con costanti dielettriche che appartengono all'intervallo  $2.2 \leq \epsilon_r \leq 12$ ; solitamente si scelgono substrati spessi con costante dielettrica bassa per avere l'efficienza e la larghezza di banda dell'antenna elevate; se troppo spessi, però, possono provocare la presenza di onde superficiali nel materiale dielettrico.

Infine, è presente l'alimentazione (feed) che può essere realizzata con diverse tecniche: a cavo risonante, mediante linea di trasmissione o con guida d'onda .

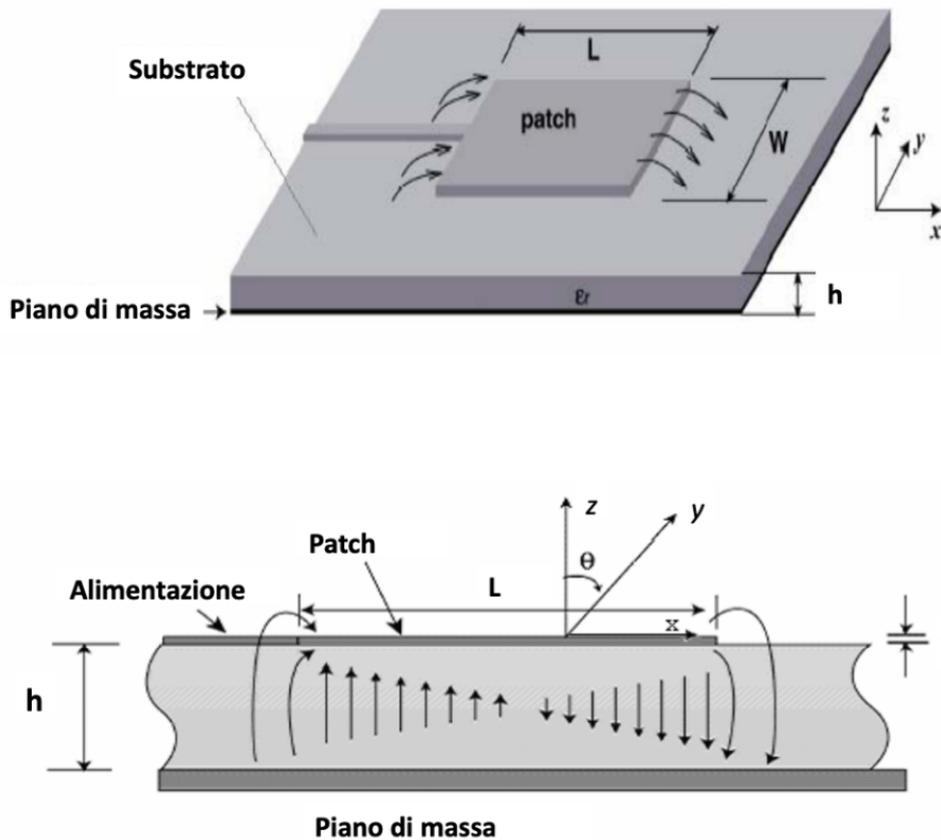


Figura 2.3: Antenna patch: vista dall'alto (sopra) e laterale (sotto)[45].

Il piano di massa e la patch formano una struttura risonante.

Il campo elettrico che si genera, non simmetrico, è concentrato tra la striscia e il piano di massa, ma vi sono delle linee di campo che percorrono un tratto in aria prima di richiudersi nel dielettrico (figura 2.4). L'intervallo di frequenze di lavoro delle antenne patch [45] è molto ampio e varia tra i 100MHz e i 100GHz.

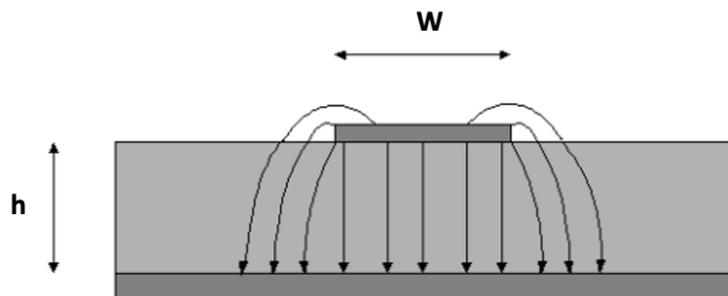


Figura 2.4: Strutture e linee di forza del campo elettrico in un'antenna patch [45].

Le antenne patch presentano una serie di vantaggi che sono [45]:

- peso contenuto, volume ridotto, basso profilo;
- alta versatilità e robustezza meccanica;
- basso costo di fabbricazione, facilità di produzione in serie;
- possibilità di polarizzazioni lineari e circolari con semplici alimentazioni;
- semplice integrazione nei circuiti integrati alle microonde;
- le linee di alimentazione e le reti di adattamento possono essere realizzate facilmente e all'interno della struttura stessa dell'antenna.

Tra i limiti, invece, si presentano [45]:

- banda stretta e problemi di tolleranza;
- guadagno piuttosto basso ( $\sim 6$  dB);
- perdite ohmiche elevate nella rete di alimentazione degli array;
- rete di alimentazione complessa per le schiere di antenne patch;
- bassa efficienza di radiazione;
- radiazioni spurie dalle alimentazioni e dalle giunzioni;
- alti livelli di correlazione mutua e di mutuo accoppiamento alle alte frequenze;
- eccitazione di onde superficiali.

## 2.2.2 Design di antenna patch con porta coassiale

### Modellizzazione

Nel presente lavoro di tesi in Sim4Life, il primo passo è quello di creare il modello dell'antenna patch, riportato in *figura 2.5*. La geometria utilizzata inizialmente è quella derivante da un'ottimizzazione effettuata con il software di simulazione CST MWS [46].

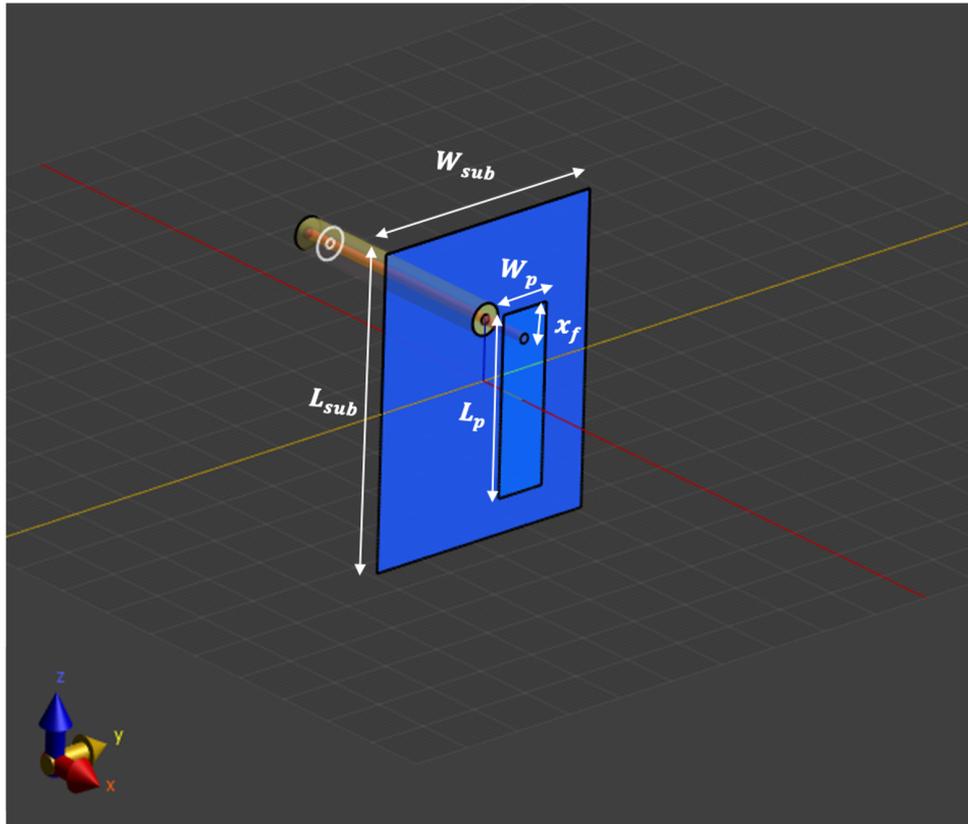


Figura 2.5: Modello di antenna patch con dimensioni di substrato, ground e patch.

Per prima cosa vengono definite le dimensioni dei vari componenti dell'antenna e successivamente i materiali assegnati ad ognuno di essi:

$W_{sub}$ (mm)	$L_{sub}$ (mm)	$W_p$ (mm)	$L_p$ (mm)	$x_f$ (mm)	$h_{sub}$ (mm)	$h_{coax}$ (mm)	$d_{in}$ (mm)	$d_{out}$ (mm)
40	50	8.41	28.75	4.77	8.81	40	1.5	5

Tabella 2.1: Dimensioni dell'antenna patch.

dove  $x_f$  distanza del punto di applicazione dell'alimentazione dal bordo superiore della patch e  $h_{sub}$  è la distanza della patch dal ground lungo la coordinata  $X$ .

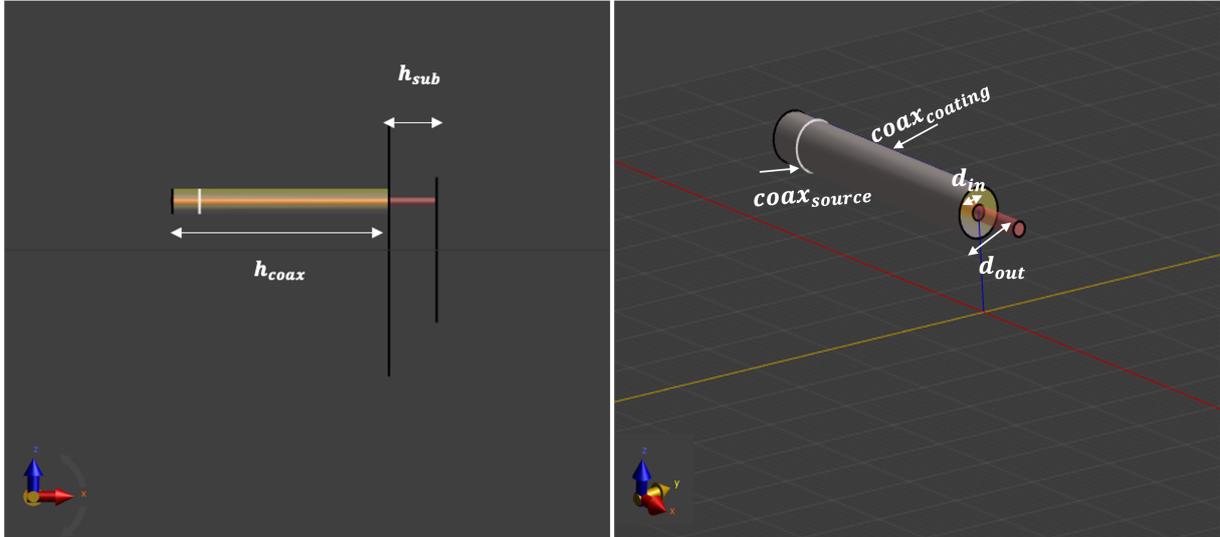


Figura 2.6: Dimensioni e componenti della linea di alimentazione coassiale.

Il dominio in cui l'antenna è immersa, che ne costituisce anche il substrato, è formato da acqua distillata, avente le seguenti caratteristiche:

1. permittività relativa  $\epsilon_r=78$
2. conduttività elettrica  $\sigma = 0.04 \text{ S/m}$
3. densità di volume  $\rho = 997 \text{ kg/m}^3$

L'alimentazione a cavo coassiale presenta il rivestimento esterno (*coax\_coating*) e il filo interno in materiale conduttore elettrico perfetto (PEC), mentre il dielettrico intermedio è realizzato in Teflon, avente le seguenti caratteristiche:

1. permittività relativa  $\epsilon_r = 2.1$
2. conduttività elettrica  $\sigma = 1.5 * 10^{-5} \text{ S/m}$
3. densità di volume  $\rho = 2200 \text{ kg/m}^3$

L'antenna patch presenta ground e patch in materiale conduttore elettrico perfetto (PEC).

## Simulazione

Dopo la modellizzazione viene effettuata la simulazione per verificare il corretto funzionamento dell'antenna, mediante i seguenti passaggi:

- impostazione del setup di simulazione pari a 50 periodi,
- impostazione dei materiali, come definiti in precedenza,
- impostazione della sorgente come porta coassiale (Waveguide Source) con frequenza centrale  $f= 434\text{MHz}$ , Banda= $100\text{MHz}$  ed eccitazione del modo fondamentale (TEM),
- impostazione dei sensori di tutto il campo e quello relativo alla porta coassiale,
- condizioni al contorno su tutto il dominio definite come condizioni di assorbimento utilizzando il metodo ABC globale UPML/CPML, adatte all'assorbimento di campi altamente non uniformi. Le condizioni al contorno possono essere impostate con differenti livelli di assorbimento in base ai diversi confini del dominio. Nel caso specifico esse vengono definite con un livello medio su tutte le facce del dominio e con un livello di assorbimento maggiore sul confine dove è diretta la maggior parte dell'energia, quindi dove è presente la sorgente (lungo il piano X-).
- impostazione delle caratteristiche della griglia di discretizzazione del dominio computazionale:
  - discretizzazione della griglia manuale con impostazione di step massimo a  $0.6 \times 0.3 \times 0.3 \text{ mm}$  per il coassiale interno, esterno e per la sorgente, e risoluzione geometrica pari a  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}$
  - discretizzazione della griglia automatica con impostazione di infittimento fine della mesh per tutti gli altri elementi del modello,
- priorità di creazione dei voxel uguale per tutti gli elementi del modello.

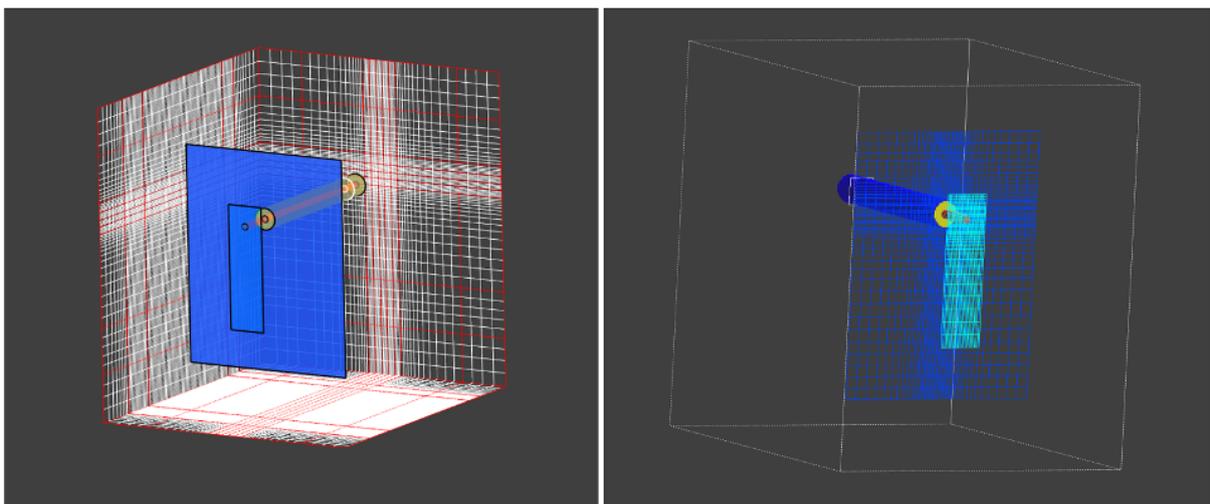


Figura 2.7: Griglia (a sinistra) e mesh a voxel ( a destra) dell'antenna patch con cavo coassiale.

## Analisi

Dopo la fase di simulazione si passa alla fase di analisi in cui si va a vedere effettivamente se l'antenna è stata ben progettata e ottimizzata, considerando l'andamento del coefficiente di riflessione e dei campi elettrici generati dall'antenna.

L'impostazione della griglia descritta sopra è quella definitiva, ottenuta dopo aver effettuato numerose prove per trovare il giusto compromesso tra tempo computazionale e inaffidabilità della mesh affinché l'antenna risuonasse a 434MHz, come si vede dal grafico del parametro  $S_{11}$  (figura 2.8). Il parametro  $S_{11}$  è indice di quanta potenza viene riflessa dall'antenna ed è anche noto come coefficiente di riflessione. Qualora il valore di  $|S_{11}|$  fosse pari a 0 dB, vorrebbe dire che tutta la potenza viene riflessa indietro dall'antenna e nulla è irradiato.

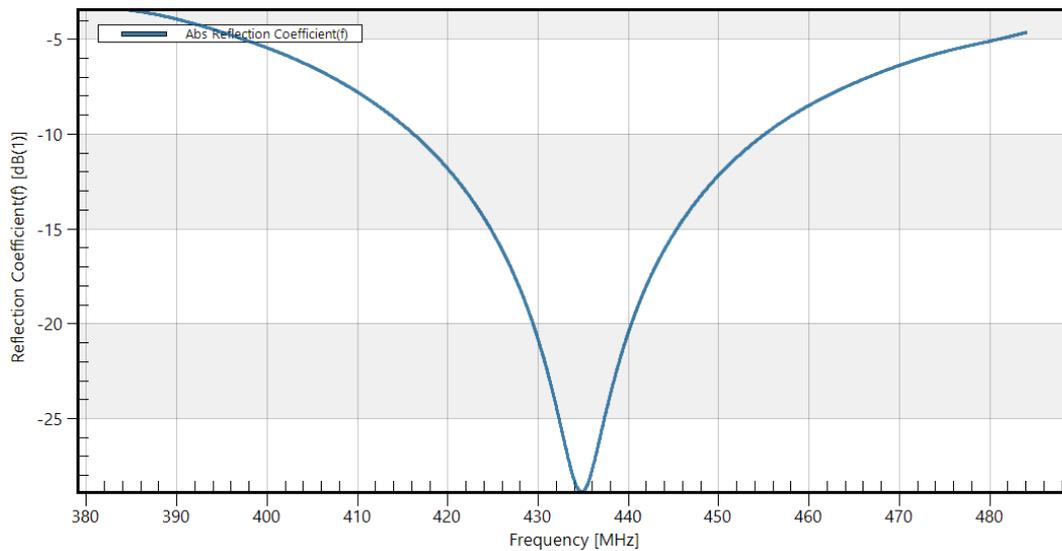


Figura 2.8: Modulo del coefficiente di riflessione  $S_{11}$ .

Come si può osservare dalla figura 2.8, la curva del parametro  $S_{11}$  presenta un minimo in corrispondenza della frequenza di risonanza desiderata (ossia 434 MHz). Inoltre, la banda di frequenze intorno al valore centrale con  $S_{11} < -10$  dB varia dai 416 MHz ai 454 MHz, fornendo quindi una larghezza di banda soddisfacente (circa 40 MHz).

Il modulo del campo elettrico  $\vec{E}(x, y, z, f_0)$  relativo all'antenna è riportato di seguito nei tre piani principali:

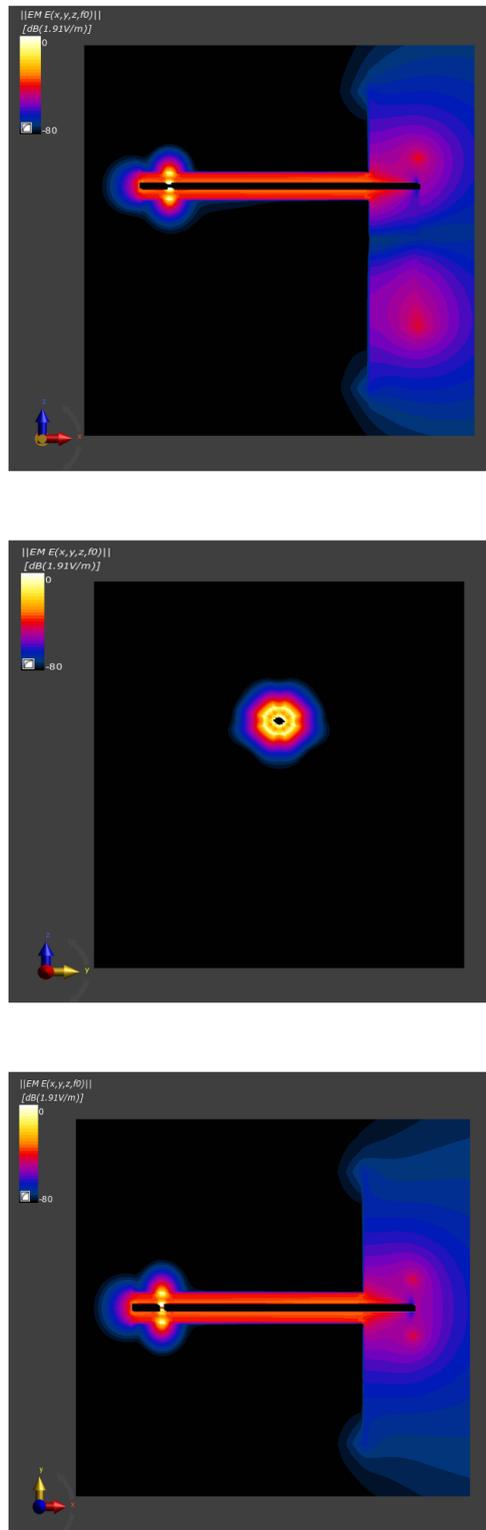


Figura 2.9: Rappresentazione del modulo campi elettrici nei tre piani XZ, YZ, XY che tagliano il volume di computazione in corrispondenza del valore massimo del campo in quei piani.

### 2.2.3 Design di antenna patch con porta discreta

L'applicatore finale per il trattamento termico mediante ipertermia è una schiera di antenne patch costituita da 8 elementi singoli tutti uguali e semplicemente ruotati e traslati a formare un array circolare. Esso è posizionato intorno al collo del paziente che, per le prove iniziali, viene modellizzato come un cilindro semplice di muscolo con un tumore sferico inserito all'interno.

Prima di proseguire lo studio con l'antenna con alimentazione a cavo coassiale descritta prima, si nota che Sim4Life permette di assegnare una sorgente a guida d'onda solo a quelle antenne che sono allineate con le quattro pareti di confine del dominio di calcolo, ma non permette di assegnare una sorgente coassiale anche alle porte disposte in diagonale. Anche la possibilità di inserire un'ulteriore sorgente di bordo (a filo) tra conduttore interno ed esterno del coassiale, in modo tale da generare i campi in direzione radiale, non è possibile.

Per cui si sostituisce completamente il cavo coassiale con una porta discreta inserita tra il ground e la patch, modellizzata attraverso una linea e, quindi, l'antenna viene rimodellata in Sim4Life. La porta discreta è definita da un punto di inizio di applicazione dell'alimentazione ed uno di arrivo e questi due punti sono connessi da un filo di conduttore elettrico perfetto; al centro del filo è situato il generatore di corrente o di tensione. Una sorgente di questo tipo applica un'intensità di campo elettrico su un singolo bordo della griglia Yee primaria (*figure 2.2*).

In particolare in Sim4Life, per il presente lavoro di tesi, viene impostata una sorgente di tensione con una resistenza interna definita. Il vantaggio di questo tipo di sorgente è che gli impulsi di eccitazione decadono più velocemente e lo stato stazionario viene raggiunto dopo un tempo di simulazione breve.

Le dimensioni e i materiali di questa nuova antenna modellizzata sono uguali al caso precedente e  $h_{sub}$  è la lunghezza del filo tra ground e patch che rappresenta la sorgente di alimentazione. Le dimensioni sono riportate in tabella:

$W_{sub}$ (mm)	$L_{sub}$ (mm)	$W_p$ (mm)	$L_p$ (mm)	$x_f$ (mm)	$h_{sub}$ (mm)
40	50	8.41	28.75	4.77	8.81

Tabella 2.2: Dimensioni dell'antenna patch con porta discreta.

Il ground e la patch dell'antenna sono realizzate con uno strato di materiale conduttore elettrico perfetto.

Il background è costituito da acqua distillata con le stesse caratteristiche dielettriche del caso precedente, riportate al *paragrafo 2.2.2*.

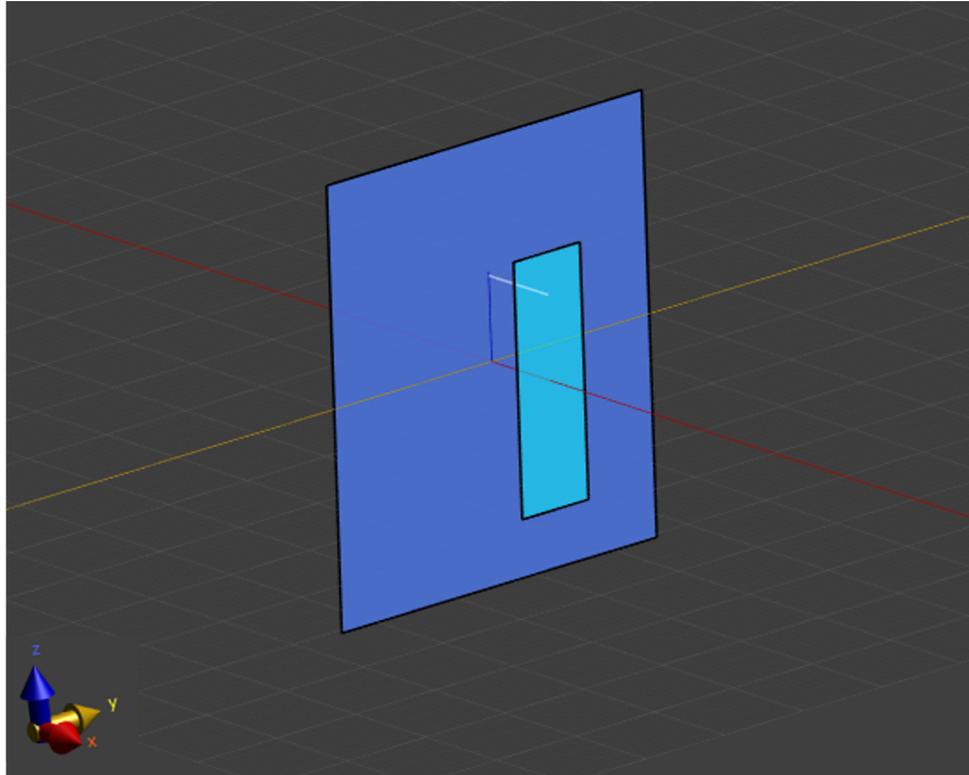


Figura 2.10: Modello dell'antenna con porta discreta e dimensioni definite come in *tabella 2.2*.

Sulla base del modello dell'antenna realizzato come in *figura 2.10*, viene effettuata la simulazione elettromagnetica EM-FDTD con modalità a singola porta, con le stesse impostazioni del caso precedente ma con le modifiche relative alla sorgente discreta e non più coassiale, avente frequenza centrale  $f=434\text{MHz}$ , banda  $B=100\text{MHz}$  e impedenza  $R=50\ \Omega$ .

La prima prova viene condotta impostando una discretizzazione della mesh molto fitta e una condizione al contorno di assorbimento ABC globale con forza media per tutti i confini del dominio.

Nella successiva fase di analisi si visualizza l'andamento del coefficiente di riflessione  $S_{11}$  ottenuto:

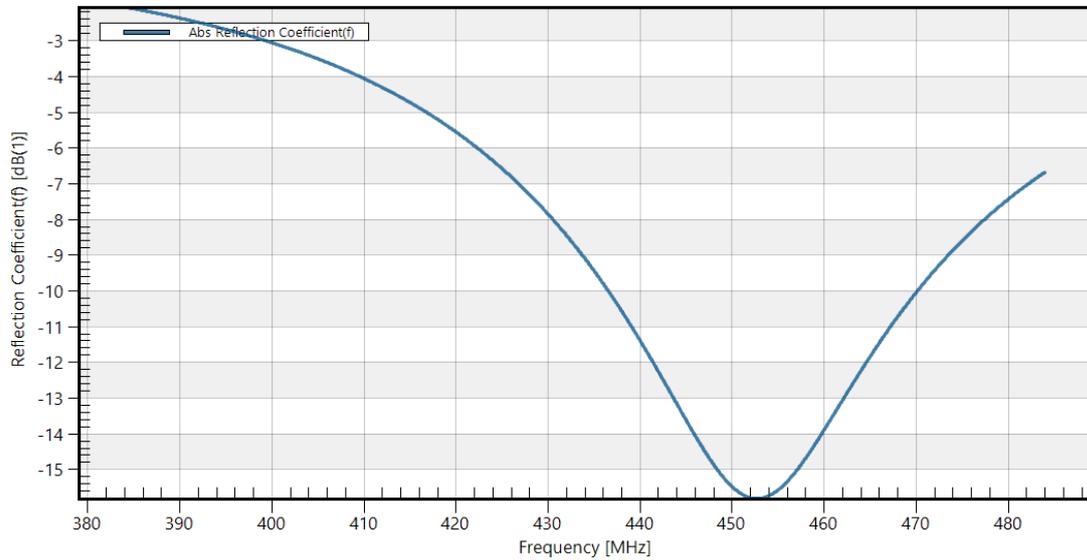


Figura 2.11:  $|S_{11}|$  ottenuto dalla simulazione EM di antenna patch con porta discreta e dimensioni riportate in *tabella 2.2*.

Come si può ben notare dalla *figura 2.11*, il coefficiente  $S_{11}$  risuona intorno a delle frequenze troppo distanti da quelle di nostro interesse, per cui il modello con porta discreta viene riprodotto e ottimizzato in CST MWS [46] al fine di ottenere i nuovi parametri dell'antenna patch; essi sono riportati in *tabella 2.3*:

$W_{sub}$ (mm)	$L_{sub}$ (mm)	$W_p$ (mm)	$L_p$ (mm)	$x_f$ (mm)	$h_{sub}$ (mm)
40	50	6	33.44	5.14	7.66

Tabella 2.3: Parametri dell'antenna patch con sorgente discreta ottimizzati in CST.

Vengono effettuate diverse simulazioni variando le impostazioni della griglia per trovare il giusto compromesso tra infittimento della mesh e tempo computazionale. In post-processing, però, non si ottiene il risultato sperato:

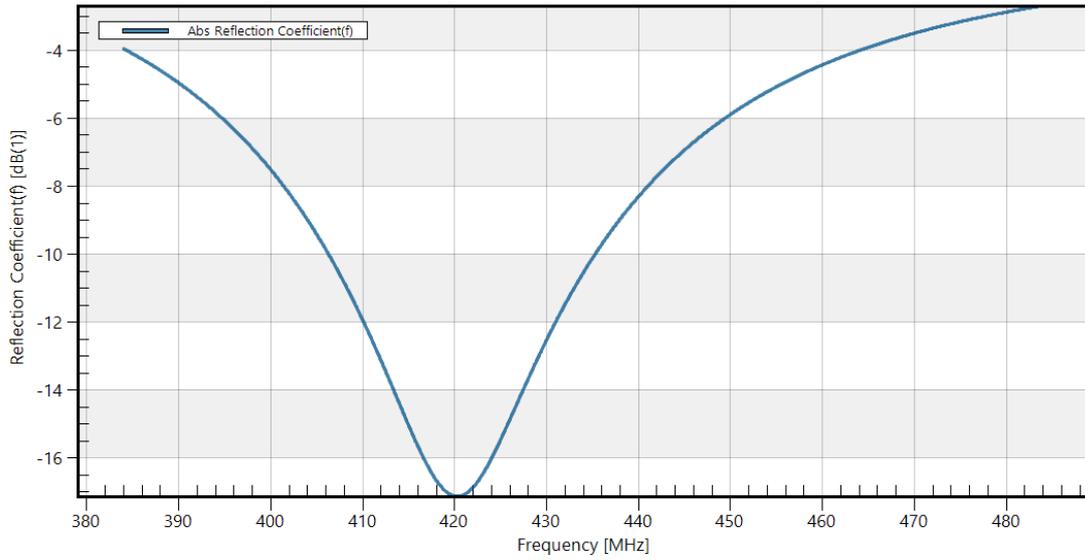


Figura 2.12:  $|S_{11}|$  dopo l'ottimizzazione delle dimensioni dell'antenna patch in CST.

Come si può osservare dalla *figura 2.12*, il modulo dell' $S_{11}$  risuona a frequenze questa volta troppo basse e non in un intorno di 434 MHz.

Per cui, vengono effettuate diverse prove in Sim4Life per ottimizzare le dimensioni della patch in modo da centrare la risonanza alla frequenza desiderata. Le dimensioni per cui si verifica questa condizione sono:

$W_{sub}$ (mm)	$L_{sub}$ (mm)	$W_p$ (mm)	$L_p$ (mm)	$x_f$ (mm)	$h_{sub}$ (mm)
40	50	7.21	31	4.96	9.835

Tabella 2.4: Dimensioni dell'antenna con minimo valore di  $|S_{11}|$  a 434 MHz.

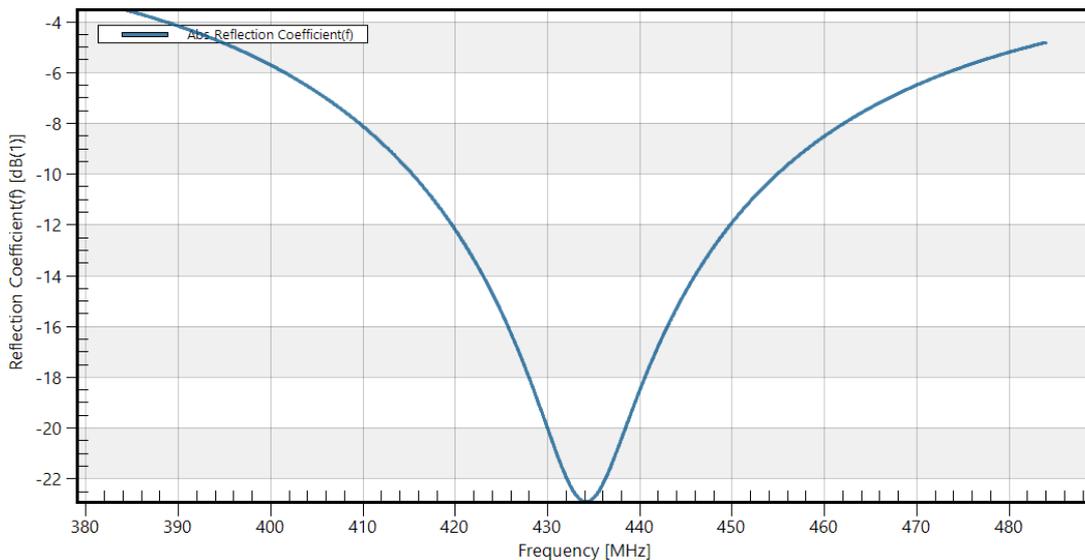


Figura 2.13:  $|S_{11}|$  con valore minimo a 434 MHz.

Il passaggio successivo, dopo aver trovato le dimensioni ottimali dell'antenna patch, è inserire nel modello un cilindro di muscolo con tumore sferico all'interno, per rappresentare nella maniera più semplice possibile il collo di un paziente con lesione all'interno.

Viene costruito un cilindro centrato a  $(0,0,0)$  di raggio  $R_{neck}$  e altezza  $H_{neck}$ , con dentro una sfera (lesione) di raggio  $R_{tum}$ . L'antenna viene spostata ad una distanza  $dist$  dall'estremità del cilindro e il background di acqua non viene modificato.

Le dimensioni sono definite di seguito:

$dist$ (mm)	$R_{neck}$ (mm)	$H_{neck}$ (mm)	$R_{tum}$ (mm)
60	60	80	10

Tabella 2.5: Dimensioni di collo, tumore e valore della distanza dalla patch.

e i parametri assegnati per il muscolo e il tumore sono:

	Densità volumica $\rho$ (kg/m <sup>3</sup> )	Conduttività elettrica $\sigma$ (S/m)	Permittività Relativa $\epsilon_r$
<b>Muscolo</b>	1090	0.805	56.9
<b>Tumore</b>	1050	0.89	59

Tabella 2.6: Parametri dielettrici di muscolo e tumore.

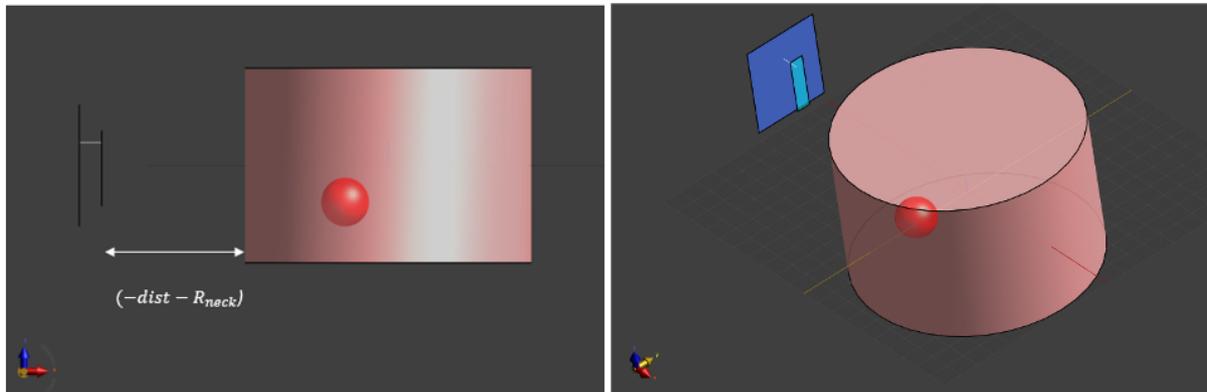


Figura 2.14: Modello di antenna patch e collo semplice con tumore: vista nel piano XZ (sinistra) e dall'alto (destra).

Viene effettuata la simulazione EM con impostazioni definite come in precedenza e con:

- discretizzazione della griglia manuale con definizione di step massimo  $0.6 \times 0.6 \times 0.6$  mm e risoluzione geometrica pari a  $1 \times 1 \times 1$  mm per il piano di massa, la patch e la sorgente;
- discretizzazione della griglia automatica con impostazione di infittimento fine della mesh per muscolo e tumore.

Si ottiene un coefficiente di riflessione, nella fase di analisi, che non risuona alla frequenza desiderata. Per cui, come per il caso precedente le dimensioni dell'antenna vengono ulteriormente ottimizzate affinché questo accada. Le dimensioni ottenute per l'antenna sono riportate in *tabella 2.7*:

$W_{sub}$ (mm)	$L_{sub}$ (mm)	$W_p$ (mm)	$L_p$ (mm)	$x_f$ (mm)	$h_{sub}$ (mm)
40	50	7.21	31	4.96	9.4

Tabella 2.7: Nuove dimensioni dell'antenna patch in presenza del cilindro di muscolo con tumore all'interno.

Nella *figura 2.15* si riporta il coefficiente di riflessione  $S_{11}$ :

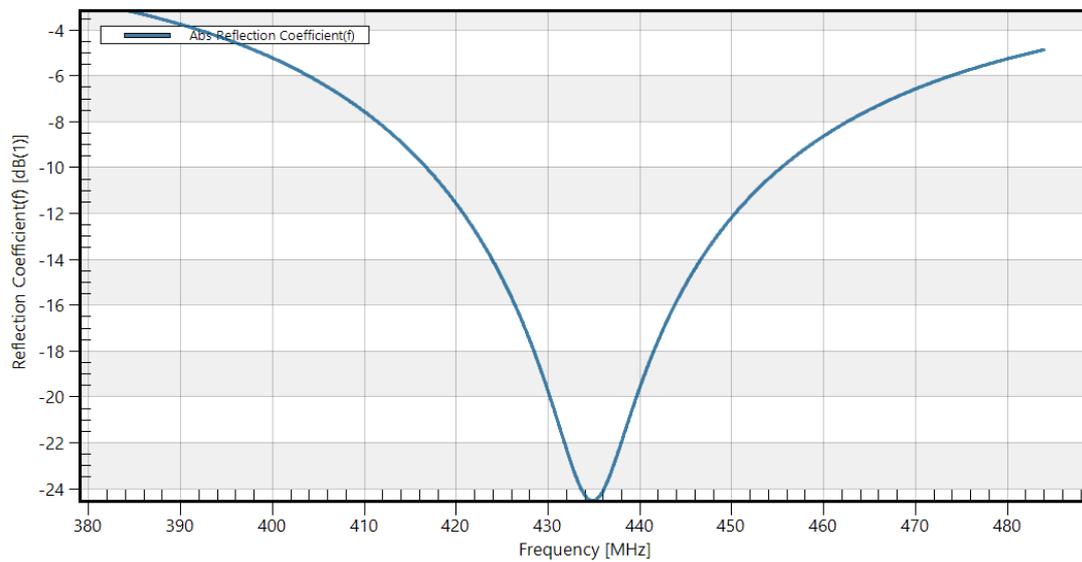


Figura 2.15:  $|S_{11}|$  con valore minimo nell'intorno della frequenza di interesse 434 MHz, per il modello semplice di collo, composto dal cilindro di muscolo con tumore all'interno.

### 2.2.4 Antenna in presenza del bolo d'acqua

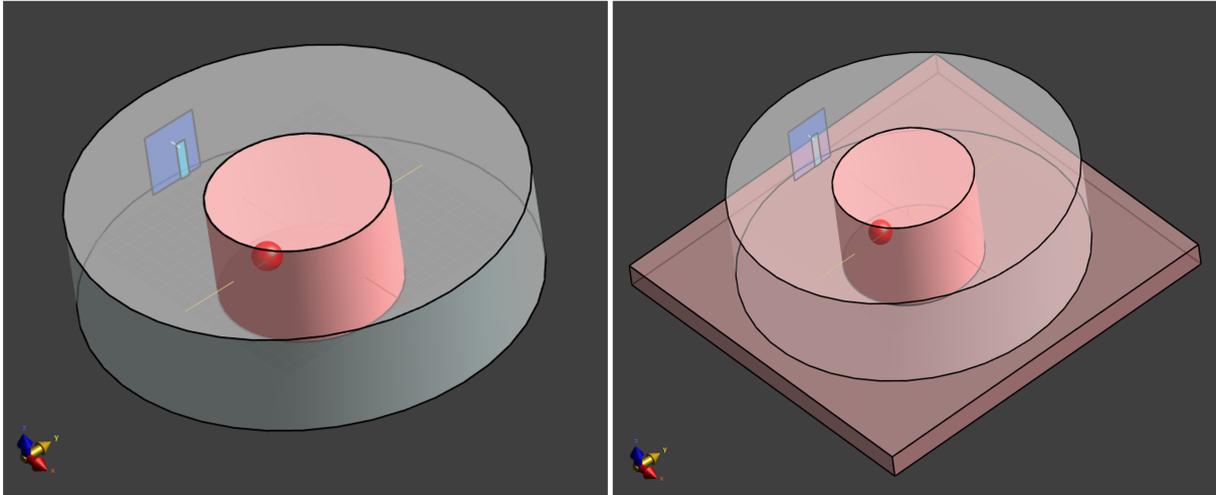


Figura 2.16: Modello di antenna, collo e tumore con aggiunta di waterbolus (sinistra) e con ulteriore strato di muscolo al di sotto (destra).

Il sistema che viene utilizzato come applicatore per il trattamento ipertermico dei tumori [27] è costituito, come detto in precedenza, da un array circolare di antenne patch, dal modello del collo del paziente e da una sacca di acqua circolante (waterbolus). L'acqua presente nel waterbolus favorisce l'accoppiamento della radiazione elettromagnetica nel corpo del paziente. Inoltre, il waterbolus è utilizzato come sistema di raffreddamento per evitare il surriscaldamento della pelle [28]. La temperatura impostata per esso è circa tra i 20 e i 30°C in base al tipo di applicazione, alla zona e al tipo di tumore.

In Sim4Life viene realizzato il modello del waterbolus come un cilindro di acqua distillata collocato intorno al collo di semplice muscolo con il tumore all'interno.

Tutti gli elementi già presenti nel modello vengono clonati e sottratti al cilindro d'acqua con un'operazione booleana, altrimenti il waterbolus andrebbe a coprire l'antenna, il collo e il tumore rendendoli invisibili.

Al di sotto viene creato uno strato di muscolo quadrato, con caratteristiche dielettriche definite come in precedenza e di dimensioni:

- $h_{layer} = 20$  mm
- $L_{layer} = 340$  mm

in cui  $h_{layer}$  è lo spessore dello strato di muscolo e  $L_{layer}$  è la lunghezza del lato.

Al waterbolus vengono assegnate, quindi, tutte le caratteristiche dielettriche dell'acqua distillata come in precedenza e le dimensioni sono:

- $H_{wb} = 80$  mm
- $d_{wb} = 300$  mm

in cui  $H_{wb}$  è l'altezza del cilindro di acqua e  $d_{wb}$  è il diametro del cilindro d'acqua.

Viene effettuata la simulazione impostando il materiale del background come aria e non più acqua, le cui caratteristiche sono:

1. permittività relativa  $\epsilon_r = 1$
2. conduttività elettrica  $\sigma = 0$  S/m
3. densità di volume  $\rho = 1.164$  kg/m<sup>3</sup>

La discretizzazione della mesh viene impostata in modalità automatica con infittimento di tipo grossolano per tutti gli elementi del modello tranne che per gli elementi costituenti dell'antenna (piano di massa, patch e sorgente) per cui viene impostata una discretizzazione manuale con step massimo 1x1x1 mm e risoluzione geometrica pari a 2x2x2 mm.

Tutte le altre impostazioni della simulazione sono lasciate uguali al caso precedente (paragrafo 2.2.2).

Vengono effettuate due simulazioni, in presenza e in assenza dello strato di muscolo e dall'analisi dei risultati si ottengono i seguenti coefficienti di riflessione:

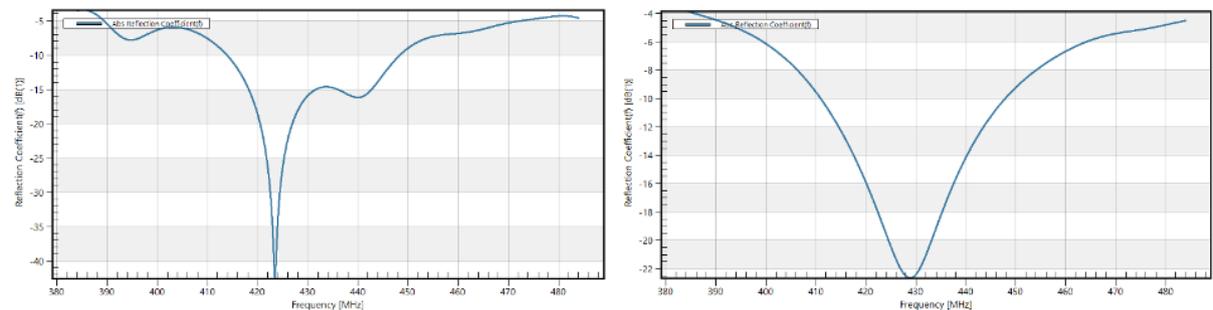


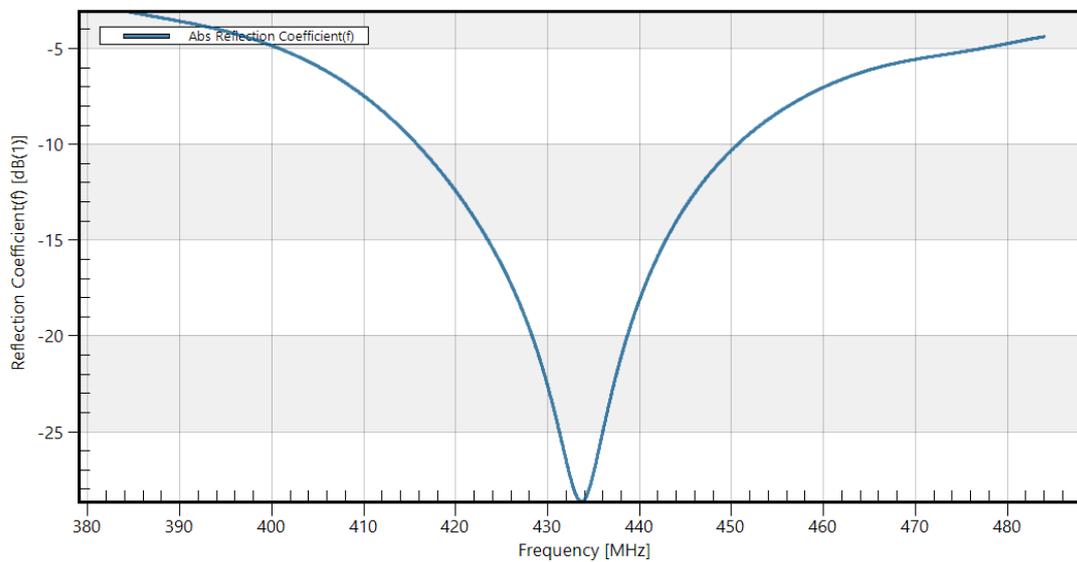
Figura 2.17:  $|S_{11}|$  in presenza di waterbolus introdotto nel modello senza (sinistra) e con strato di muscolo al di sotto (destra).

La curva che viene fuori nel caso di assenza dello strato di muscolo è abbastanza irregolare (figura 2.17, sinistra). Questo si verifica perché la funzione del layer muscolare è quella di simulare la presenza delle spalle e del busto del soggetto e diminuire da un punto di vista numerico l'influenza del passaggio tra i domini di acqua e aria.

Inoltre, durante la fase di simulazione e analisi del caso specifico con aggiunta del waterbolus, con le dimensioni dell'antenna ottenute nel caso precedente (tabella 2.7) si nota che il coefficiente di riflessione si sposta a frequenze minori rispetto a quella desiderata (figura 2.17, destra) e quindi l'antenna patch viene nuovamente ottimizzata, modificando la lunghezza della sorgente lineare  $h_{sub}$ , e definendo le dimensioni finali che verranno poi utilizzate fino alla fine dello studio nel lavoro qui presentato. Tali dimensioni finali sono riportate nella tabella 2.8.

$W_{sub}$ (mm)	$L_{sub}$ (mm)	$W_p$ (mm)	$L_p$ (mm)	$x_f$ (mm)	$h_{sub}$ (mm)
40	50	7.21	31	4.96	8.4

Tabella 2.8: Dimensioni finali dell'antenna patch con porta discreta.

Figura 2.18:  $|S_{11}|$  per dimensioni finali ottimizzate dell'antenna patch.

## 2.3 Schiere di antenne

### 2.3.1 Costruzione del modello semplice

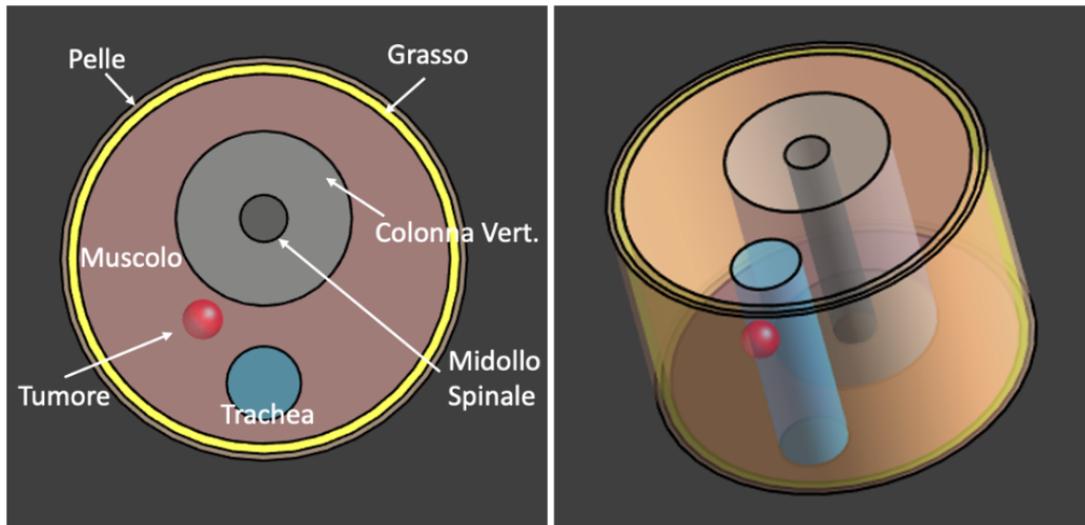


Figura 2.19: Modello del solo collo semplice a strati.

Una volta trovate le dimensioni finali dell'antenna patch singola, in Sim4Life viene realizzato un modello per il collo del paziente che si avvicina, un pò di più, al caso realistico e si crea così il phantom semplice (figura 2.19). Esso è avvolto dal waterbolus e all'interno vi è posizionato il tumore sferico, alla stessa distanza definita in precedenza è posizionata l'antenna patch e al di sotto è collocato lo strato quadrato di muscolo, come mostrato in figura 2.20.

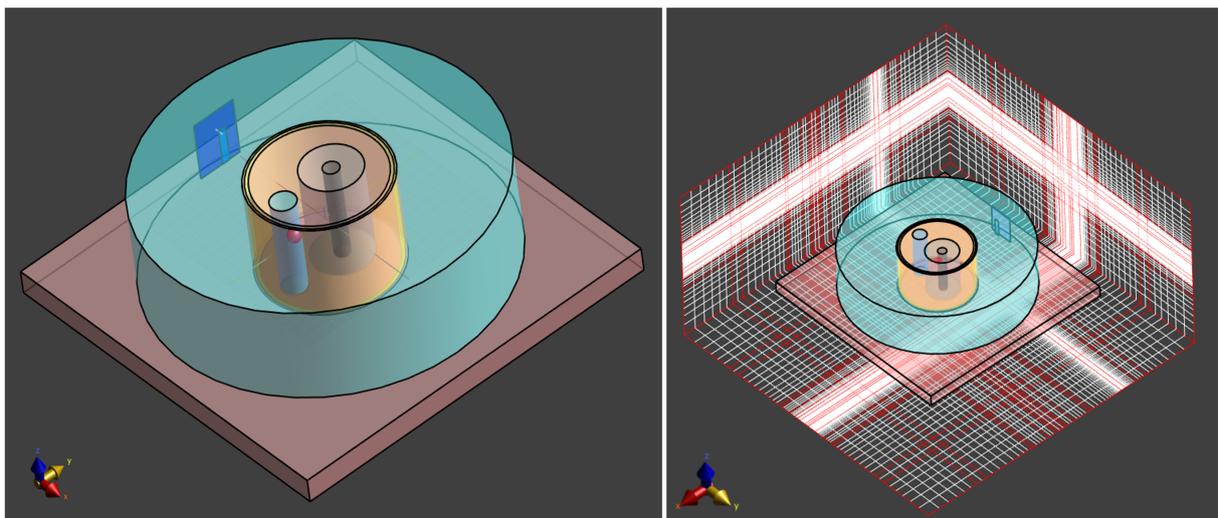


Figura 2.20: Modello completo di phantom semplice con singola antenna patch e relativa griglia discretizzata.

Nelle tabelle 2.9 e 2.10 definiamo tutti i parametri caratteristici dei materiali che compongono il phantom semplice, le dimensioni e le posizioni nello spazio:

	Diametro d (mm)	Coordinate nel piano (x, y, z)
Pelle	120	(0,0,0)
Grasso	116	(0,0,0)
Muscolo	110	(0,0,0)
Colonna vertebrale	52	(0,12,0)
Midollo Spinale	14	(0,12,0)
Trachea	22	(0,-37,0)
Tumore	12	(-18,-18,-15)

Tabella 2.9: Dimensioni e posizioni nello spazio degli strati del phantom semplice del collo.

	Densità volumica $\rho$ (kg/m <sup>3</sup> )	Conduttività elettrica $\sigma$ (S/m)	Permittività relativa $\epsilon_r$
Osso corticale	1908	0.094	13.1
Aria interna alla trachea	1.164	0	1
Midollo spinale	1075	0.456	35.0
Muscolo	1090	0.805	56.9
Grasso	911	0.082	11.6
Pelle bagnata	1109	0.681	49.4
Acqua distillata	1000	5*e-5	76.7
Tumore	1050	0.89	59

Tabella 2.10: Proprietà assegnate ai materiali.

Dopo aver effettuato la simulazione con le stesse identiche impostazioni del caso precedente (*paragrafi 2.2.2 e 2.2.4*), nella fase di analisi si osserva un coefficiente di riflessione risonante alla frequenza di 434 MHz.

A questo punto, per completare il modello si costruisce l'array circolare di antenne patch che costituisce l'applicatore per ipertermia.

In Sim4Life per realizzare la schiera si utilizza un apposito tool 'templates' in cui si seleziona l'opzione phased array, esso crea un layout per il posizionamento delle singole antenne patch nell'array. La singola antenna del modello precedente ottimizzata viene clonata tante volte quanti sono gli elementi che compongono la schiera e poi traslata e ruotata opportunamente.

A questo punto vengono definiti i parametri dell'array:

- tipo di array = circolare,

- frequenza di lavoro = 434 MHz,
- numero di elementi dell'array= 8,
- raggio dell'array =128.4mm,

al fine di ottenere il modello completo riportato in *figura 2.21*.

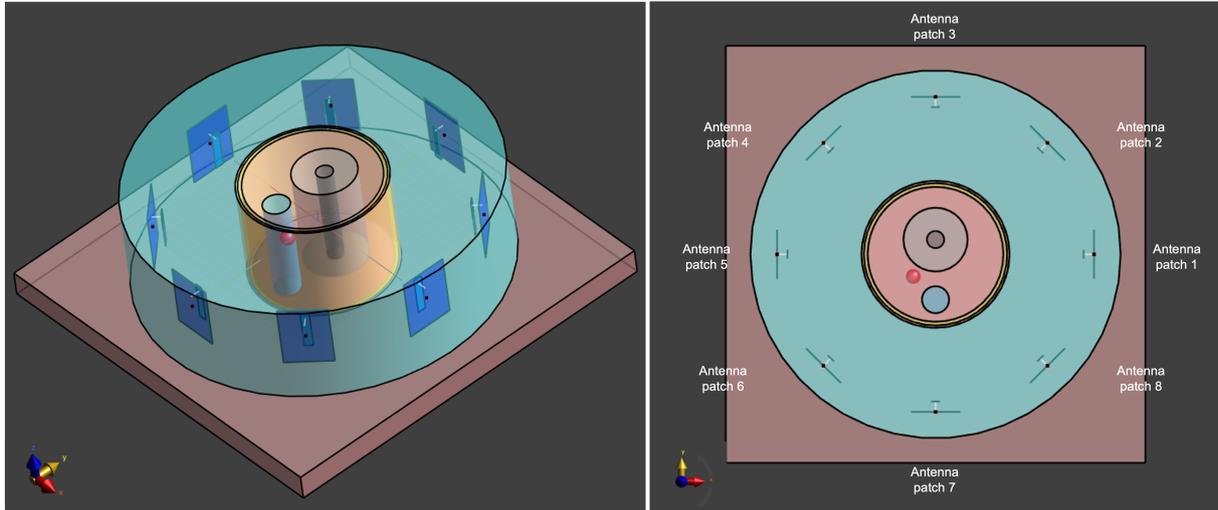


Figura 2.21: Modello completo di phantom semplice ed applicatore ad array circolare (a sinistra), modello completo con numerazione delle antenne che costituiscono la schiera (a destra).

Affinchè il sistema sia efficace, le alimentazioni delle antenne devono essere scelti opportunamente come sarà fatto successivamente nel lavoro di tesi, però devono essere ottimizzati anche una serie di parametri geometrici in modo da ottenere l'effettiva focalizzazione di potenza elettromagnetica desiderata sul target.

Tra questi parametri c'è il raggio dell'array [28], cioè la distanza tra il collo del paziente e le antenne della schiera, perchè se si considera la potenza elettromagnetica trasmessa dalle antenne al soggetto, che quindi corrisponde alla capacità dell'array di focalizzare, essa è inversamente proporzionale a questa distanza. Minore è la distanza paziente-array e maggiore sarà il trasferimento di potenza.

Un altro parametro che si considera è la distanza tra le antenne della schiera, una variazione di essa comporta una variazione della sovrapposizione delle componenti elettriche e magnetiche dei campi irradiati correlata allo sfasamento  $\Delta\varphi_n$  delle singole alimentazioni [28].

### 2.3.2 Coefficiente di riflessione e campo elettrico

Si passa alla fase di simulazione e analisi per verificare l'andamento del modulo del coefficiente di riflessione ( $|S_{11}|$ ) e dei campi elettrici generati dalle singole antenne.

In questo caso la simulazione EM-FDTD effettuata è di tipo multi-porta, la differenza rispetto alla simulazione a singola porta sta nell'avere molte sorgenti discrete invece che soltanto una.

Per quanto riguarda il setup di simulazione, infatti, esso è molto simile a quello della simulazione singola ma con qualche differenza:

- il tempo di simulazione è definito pari a 50 periodi,
- i materiali assegnati ad ogni elemento del modello sono esattamente gli stessi del caso precedente a frequenza  $f= 434\text{MHz}$ ,
- la definizione delle sorgenti (porte) è ciò che varia perché si hanno 8 sorgenti lineari di tipo discreto,
- di conseguenza, sarà generato un sensore di tipo discreto costituito dalle 8 sorgenti delle antenne,
- le condizioni al contorno restano invariate, ABC Global di forza media per tutti i confini,
- la discretizzazione della mesh è impostata come nel caso precedente, di tipo automatica e con infittimento grossolano per tutti gli elementi del modello tranne che per gli 8 piani di massa, le 8 patch e le 8 sorgenti per cui la discretizzazione della mesh è definita manualmente con step massimo  $1\times 1\times 1\text{mm}$  e risoluzione geometrica  $2\times 2\times 2\text{mm}$ ,
- per la creazione dei voxel, ogni elemento del modello ha la stessa priorità.

Il tempo computazionale è maggiore rispetto alla simulazione a singola porta (17-20 minuti) ed è circa pari a 08:33:00 h.

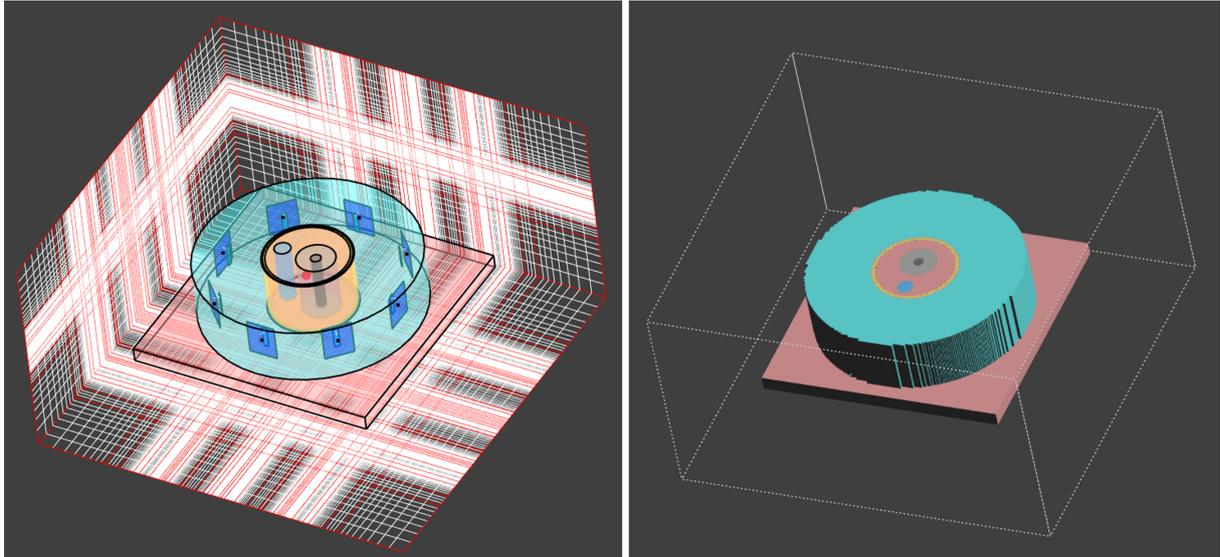


Figura 2.22: Griglia del sistema e mesh a voxel del modello.

La simulazione multiporta ripete la simulazione per ogni antenna della schiera, accendendone una alla volta e tenendo tutte le altre spente. Il campo combinato si ottiene poi ricombinando i campi relativi alle singole antenne alimentate.

Infatti nella fase di analisi, dopo una simulazione multiporta, si possono estrarre due tipologie di risultati e cioè sia i risultati relativi alle singole porte come se fossero stati elaborati da singole simulazioni per ogni antenna, oppure i risultati totali ottenuti dalla combinazione dei sensori di campo delle singole porte in un unico sensore di campo combinato.

Per quest'ultimo caso, quando si estraggono i risultati c'è il vantaggio che si possono impostare per ciascun canale fase e ampiezza in post-processing senza preoccuparsi di doverlo fare in pre-processing con il rischio di non sapere ancora se i risultati grossolani possano essere accettabili o meno. Le intensità di campo di ciascun canale vengono ridimensionate in base alla potenza normalizzata che viene definita a monte. Di default, prima di effettuare l'ottimizzazione basata sul SAR, le fasi delle antenne sono impostate a 0 gradi e la potenza target disponibile per ogni canale è impostata pari a 1W.

Di seguito vengono riportati i grafici dei parametri  $S_{11}$  e dei campi elettrici irradiati da alcune delle antenne patch sul collo del soggetto, quando tutte le altre antenne sono spente.

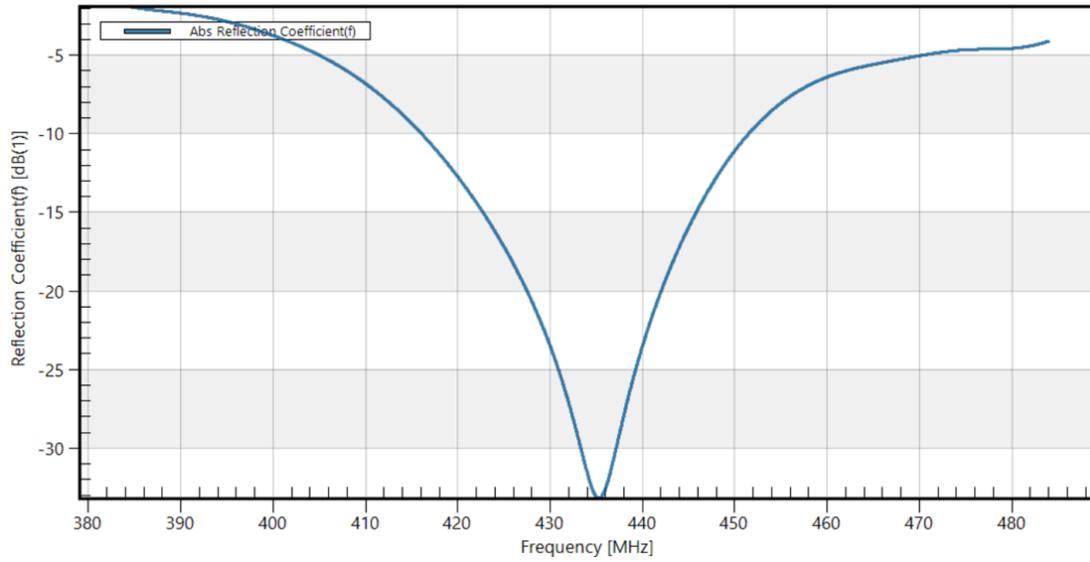


Figura 2.23: Modulo del coefficiente di riflessione  $S_{11}$  relativo all'antenna 1.

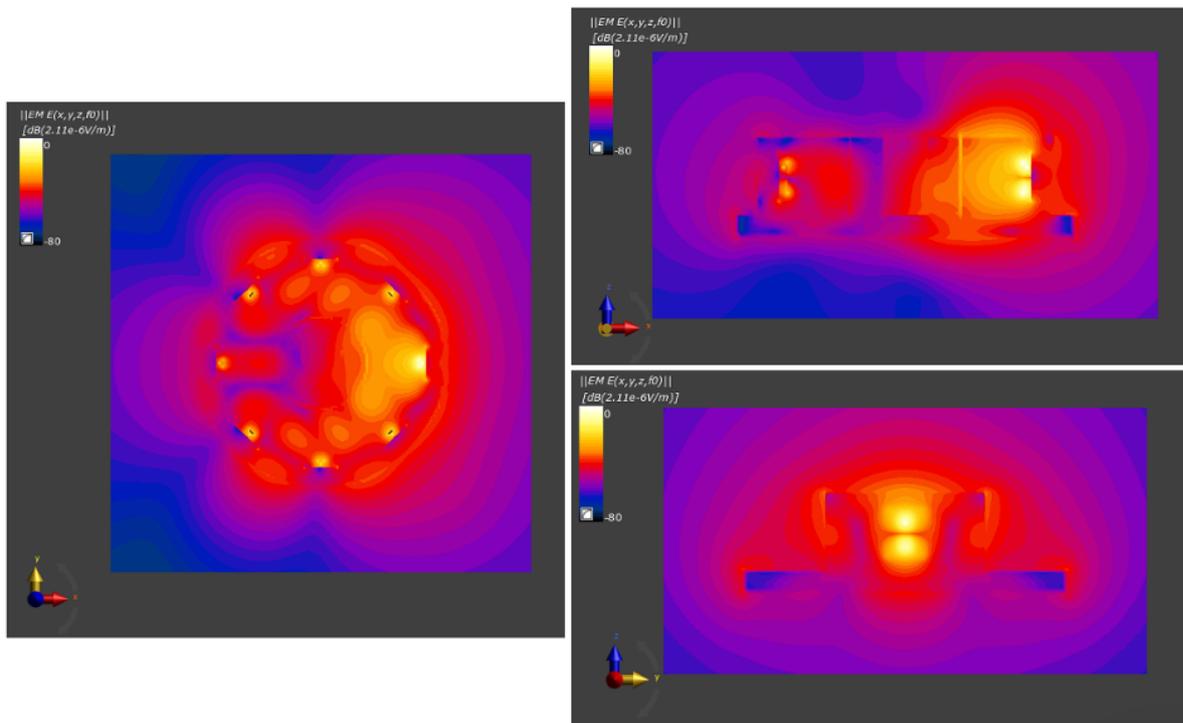


Figura 2.24: Modulo del campo elettrico nei tre piani relativi all'antenna 1.

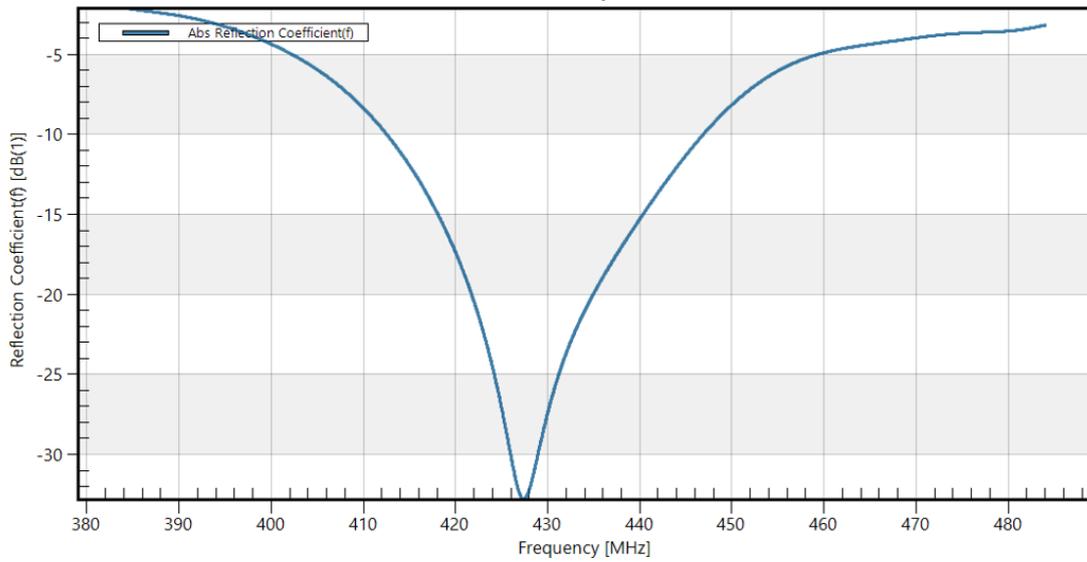


Figura 2.25: Modulo del coefficiente di riflessione  $S_{11}$  relativo all'antenna 6.

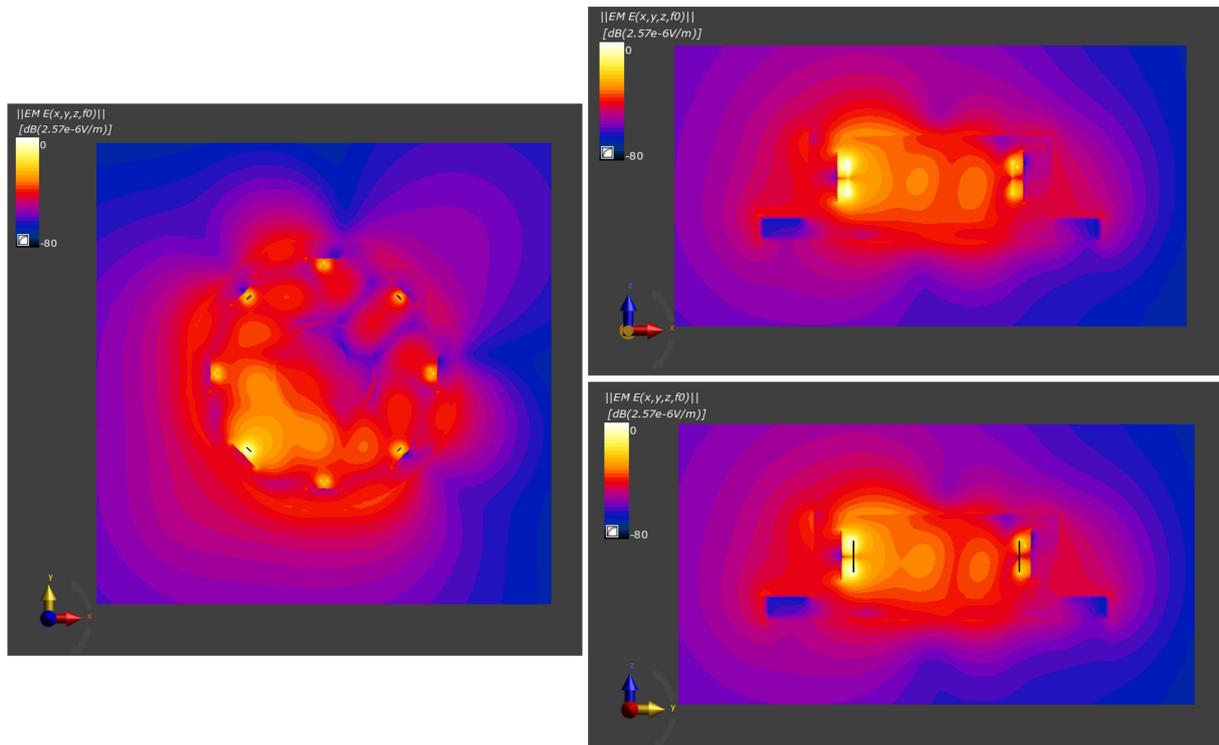


Figura 2.26: Modulo del campo elettrico nei tre piani relativi all'antenna 6.

Come si può osservare i parametri  $S_{11}$  relativi alle due antenne sono leggermente differenti anche se entrambi risonanti in un'intorno della frequenza 434MHz (vale anche per tutte le altre), questo è dovuto al fatto che il sistema in questione non è simmetrico rispetto all'asse dell'array. Alcune variazioni possono inoltre essere riconducibili alla mesh, che risulta leggermente diversa per antenne collocate ad angoli differenti.

# Capitolo 3

## Ottimizzazione del SAR sul modello semplice

### 3.1 Focalizzazione basata sul SAR

#### 3.1.1 Densità volumica e conduttività elettrica

Dalla simulazione elettromagnetica per il modello di phantom semplice descritto nel capitolo 2, si estraggono le mappe di densità di corrente e di SAR per ognuna delle 8 antenne.

Di seguito se ne riportano i profili nel caso dell'antenna 1; analoghe immagini si ottengono per le altre antenne della schiera.

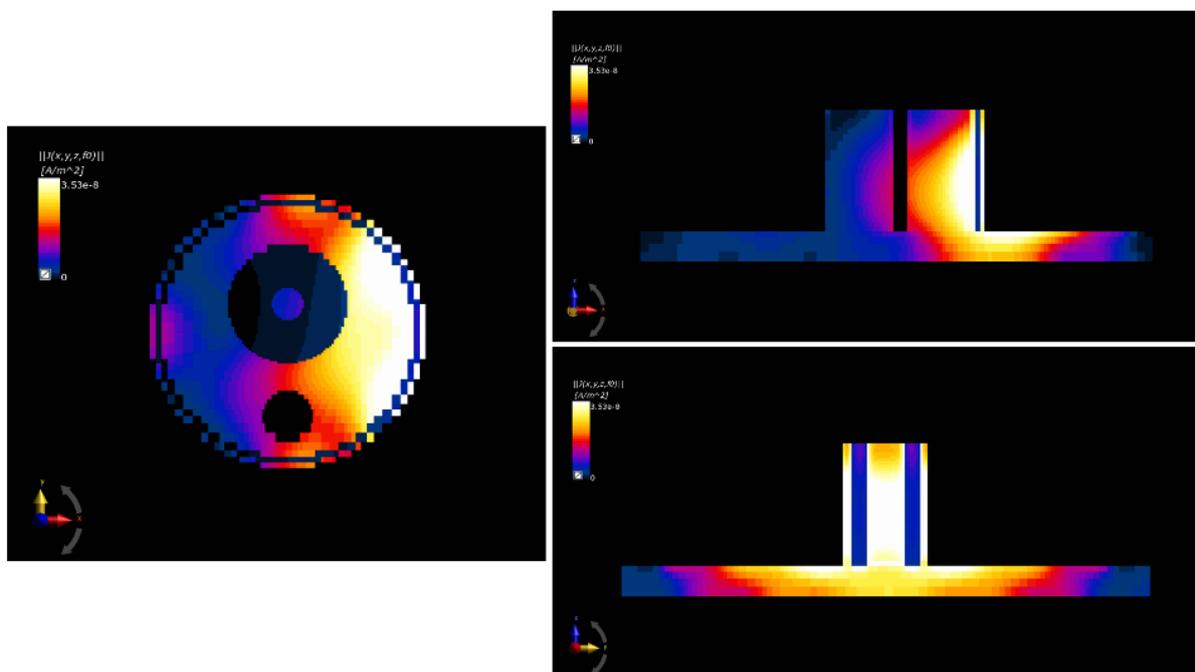


Figura 3.1: Densità di corrente relativa all'antenna 1 nei piani XY, XZ e YZ.

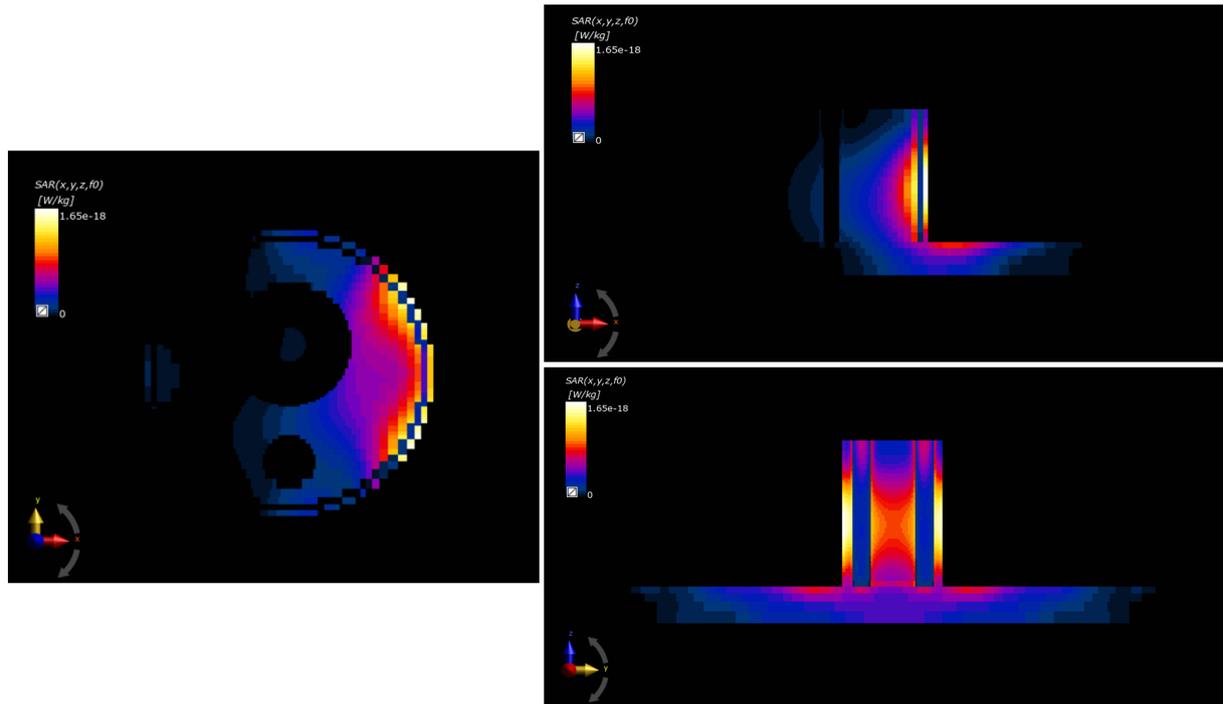


Figura 3.2: SAR nel piano XY, XZ e YZ relativa all'antenna 1.

In post-processing, i campi ottenuti di  $\vec{E}$ ,  $\vec{J}$  e SAR per le singole antenne vengono esportati in Matlab [47] in strutture costituite dai tre vettori di coordinate x, y, z, il cui prodotto cartesiano fornisce i nodi della mesh e dalla matrice dei valori dei campi calcolati nei punti della griglia.

In realtà, i valori effettivi dei campi calcolati da Sim4Life sono determinati in corrispondenza dei centroidi delle celle della griglia. Pertanto, in Matlab, vengono calcolati i centroidi, viene creata una nuova griglia e i campi vengono rimodellati in base ad essa. In questo modo, è possibile verificare di ottenere in Matlab le stesse mappe visualizzate con il simulatore e, quindi, di manipolare correttamente i campi estrapolati con Sim4Life. Le figure 3.3, 3.4 e 3.5 riportano alcuni esempi, in cui appare evidente come le mappe rappresentate nei due software siano identiche come ci si aspetta.

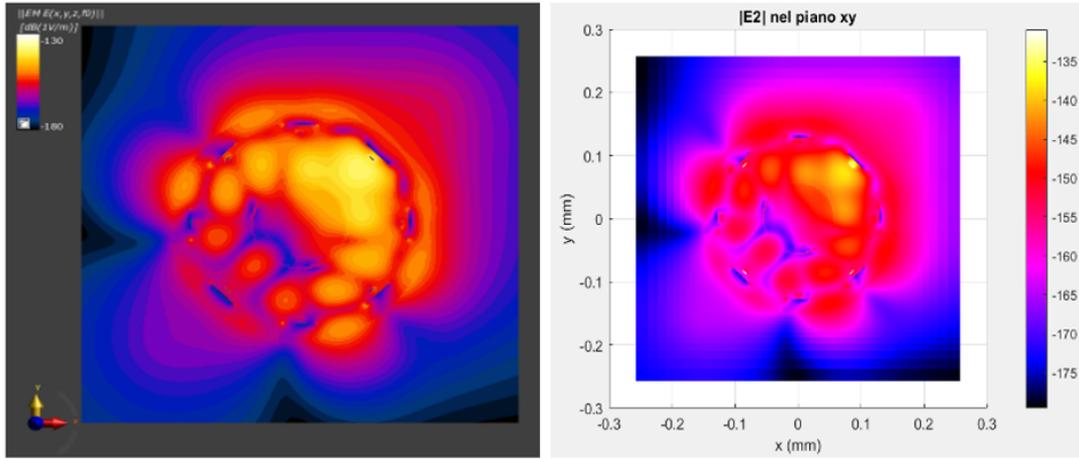


Figura 3.3: Modulo del campo elettrico generato dall'antenna 2, visualizzato nel piano XY in Sim4Life (a sinistra) e in Matlab (a destra).

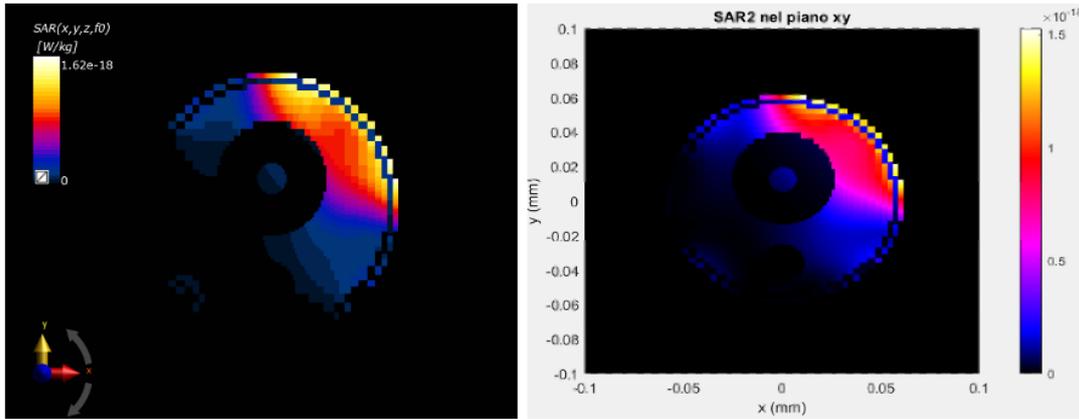


Figura 3.4: SAR generato dall'antenna 2, visualizzato nel piano XY in Sim4Life (a sinistra) e in Matlab (a destra).

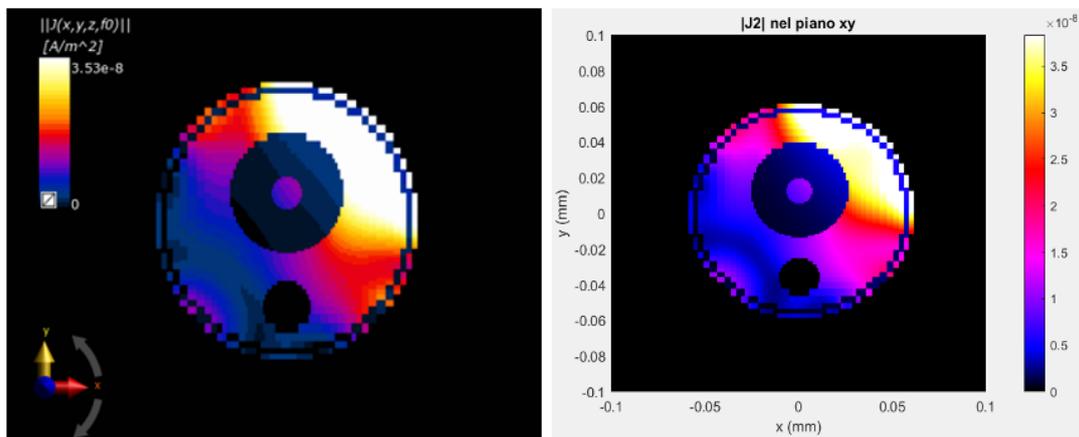


Figura 3.5: Modulo della densità di corrente generata dall'antenna 2, visualizzato nel piano XY in Sim4Life (a sinistra) e in Matlab (a destra).

Dai valori dei campi estratti per ogni antenna (*figure 3.3, 3.4 e 3.5*) vengono calcolati i valori della conduttività elettrica ( $\sigma$ ) e della densità di massa ( $\rho$ ) in Matlab, mediante le seguenti formule:

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} \rightarrow \sigma = \frac{|\vec{J}|}{|\vec{E}|} \quad (3.1)$$

$$SAR = \frac{1}{2\rho} \sigma |\vec{E}|^2 \rightarrow \rho = \frac{1}{2SAR} \sigma |\vec{E}|^2 \quad (3.2)$$

Le *figure 3.6 - 3.9* riportano le corrispondenti mappe di  $\sigma$  e  $\rho$  visualizzate nei tre piani che tagliano il volume di computazione in corrispondenza del centro del cilindro che riproduce la struttura del collo:

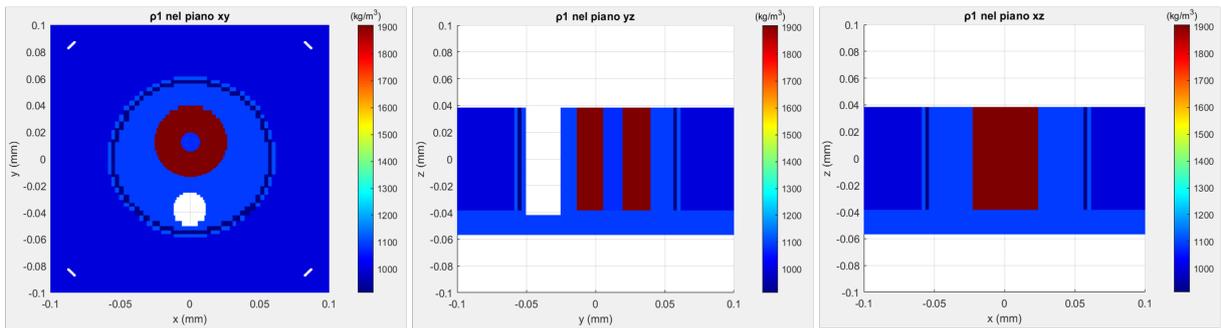


Figura 3.6: Densità di volume nei tre piani ricavata estraendo i campi dall'antenna 1.

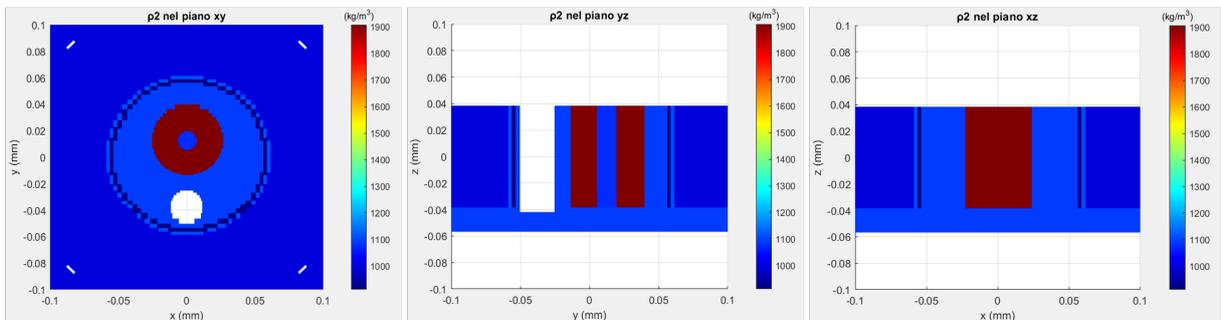


Figura 3.7: Densità di volume nei tre piani ricavata estraendo i campi dall'antenna 2.

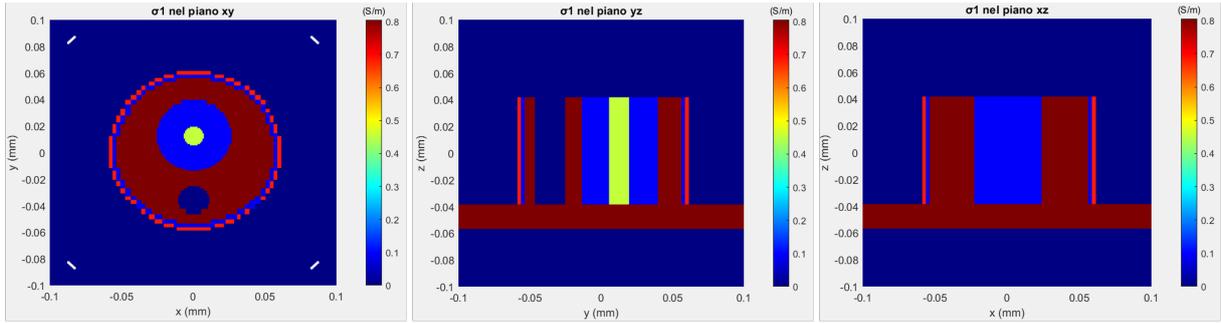


Figura 3.8: Conduttività elettrica nei tre piani ricavata estraendo i campi dall'antenna 1.

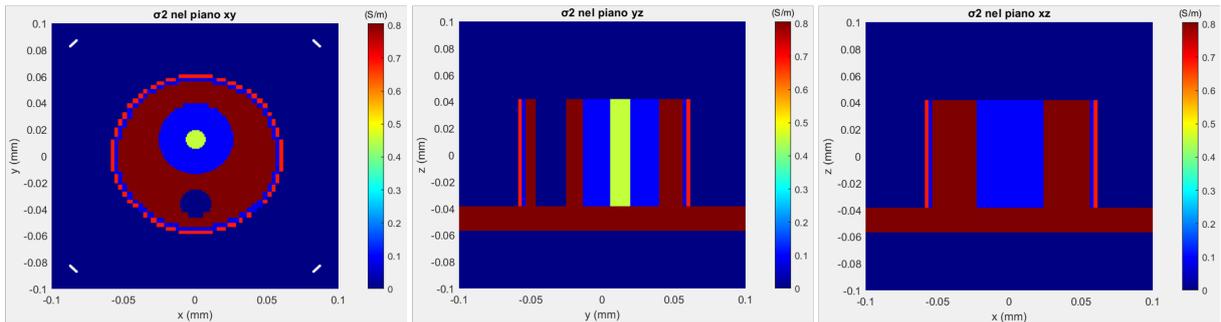


Figura 3.9: Conduttività elettrica nei tre piani ricavata estraendo i campi dall'antenna 2.

Come si può osservare dalle colormap dei grafici ottenuti in Matlab, i limiti tra cui variano  $\sigma$  e  $\rho$  sono i minimi e i massimi caratteristici dei materiali assegnati agli elementi del modello realizzato in Sim4Life (tabella 2.10);  $\sigma$  varia tra 0 S/m e 0.89 S/m (conduttività elettrica dell'aria e del tumore),  $\rho$  varia tra 911 kg/m<sup>3</sup> e 1908 kg/m<sup>3</sup> (densità del grasso e dell'osso corticale).

Le mappe ottenute sono ragionevoli e sono assolutamente identiche per le due antenne (così come per le restanti) perché, se pure i valori delle densità di corrente, dei campi elettrici e del SAR sono differenti per ogni antenna, il loro rapporto nelle formule 3.1 e 3.2 risulta lo stesso.

### 3.1.2 Algoritmo di focalizzazione

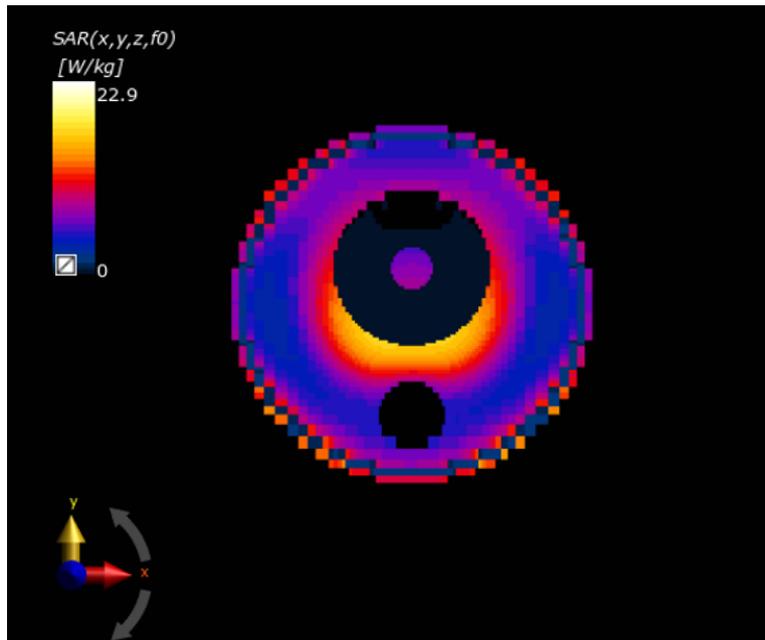


Figura 3.10: SAR ottenuto per il sensore di campo combinato prima dell'ottimizzazione.

Nella simulazione elettromagnetica descritta nel *capitolo 2*, il tasso di assorbimento specifico (SAR) che si ottiene, rappresentato in *figura 3.10*, è quello relativo alle impostazioni automatiche del software per le alimentazioni delle singole antenne, vale a dire 1W di potenza disponibile e fase pari a  $0^\circ$  per ognuna. Con queste impostazioni di ampiezze e fasi, come si può osservare dalla *figura 3.10*, l'array di antenne non focalizza la potenza sulla regione di interesse ed è per questo che le singole alimentazioni devono essere ottimizzate.

L'ottimizzazione delle alimentazioni avviene in diverse fasi, prima in Sim4Life e poi in Matlab. Si lavora prima sui campi delle antenne singole e successivamente sul sensore di campo combinato totale per ottenere la focalizzazione della potenza elettromagnetica sul tumore.

Una volta ottenuti i campi di interesse per le singole antenne è possibile manipolarli mediante uno degli strumenti di Sim4Life, che fa parte dei Field Data Tools, il 'Mask Filter'. Attraverso questo strumento si va a "filtrare" un generico campo 3D, assegnando uno 0 oppure una quantità desiderata ai valori esterni ad una certa regione di interesse (maschera). Nel caso del presente lavoro di tesi viene assegnato il valore 0 agli elementi esterni alla maschera considerata.

Vengono create due maschere, una che comprende solo il tumore,  $mask_{tum}$  e una che comprende gli altri elementi del collo che rappresentano la regione sana non lesionata,  $mask_{healthy}$ . Questa operazione viene effettuata per ognuno dei campi interessati e per tutte le 8 antenne.

A questo punto, i campi "filtrati" vengono esportati in Matlab come matrici di dati, pronti per essere manipolati numericamente. In Matlab viene eseguita un'ottimizzazione

delle fasi  $\varphi_n$  e delle ampiezze  $\xi_n$  delle antenne patch, mediante un algoritmo di ottimizzazione chiamato Particle Swarm Optimization (PSO) [48], che consente di ottenere i valori delle fasi che garantiranno la giusta focalizzazione sul target.

Il SAR, come definito nel *paragrafo 1.4.3 del capitolo 1* ha la seguente espressione:

$$SAR(\vec{r}) = \frac{1}{2\rho(\vec{r})}\sigma(\vec{r})|\vec{E}(\vec{r})|^2 \quad (3.3)$$

dove  $\vec{E}(\vec{r})$  è il campo elettrico totale generato dall'array di antenne e definito, a sua volta, dall'espressione:

$$\vec{E}(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N \tilde{\nu}_n \cdot \vec{E}_n(\vec{r}) \quad (3.4)$$

Nell'espressione 3.4,  $\vec{E}_n(\vec{r})$  è il campo elettrico generato dall' $n$ -esima antenna dell'array quando tutte le altre sono spente e chiuse su un carico a impedenza  $50 \Omega$ .

Per focalizzare il SAR sul tumore, minimizzando la potenza depositata nei tessuti sani circostanti, si minimizza il quoziente hotspot to target (HTQ), definito come il rapporto tra il SAR medio in V1, cioè l'1% del volume sano con il SAR più alto, e il SAR medio nella regione bersaglio [49]:

$$HTQ = \frac{\langle SAR_{V1}^H \rangle}{\langle SAR^T \rangle} \quad (3.5)$$

Il quoziente hotspot to target è la funzione obiettivo dell' algoritmo di ottimizzazione implementato in Matlab in cui si ottimizzano le fasi ( $\varphi_n$ ) delle singole antenne e successivamente anche le ampiezze ( $\xi_n$ ); in particolare ciò che viene ottimizzato per minimizzare l'HTQ sono i coefficienti  $\tilde{\nu}_n$  presenti nell'espressione del campo elettrico totale (3.4).

Per l'ottimizzazione delle sole fasi,  $\tilde{\nu}_n$  è espresso come:

$$\tilde{\nu}_n = C \cdot \nu_0 \cdot e^{(i\varphi_n)} \quad (3.6)$$

dove  $\varphi_n$  sono le fasi delle antenne, comprese nell'intervallo  $[0, 2\pi]$ ,  $\nu_0 = \sqrt{2R_0P_0}$ , con  $R_0 = 50\Omega$  e  $P_0 = 1 \text{ W}$ , mentre:

$$C = \frac{1}{\sqrt{N}} \quad (3.7)$$

con  $N$  numero delle antenne della schiera, è un coefficiente introdotto per normalizzare la potenza totale della schiera ad  $1 \text{ W}$ .

Per ottimizzare anche le ampiezze delle antenne, oltre che le fasi, il coefficiente  $\tilde{\nu}_n$  può essere scritto come:

$$\tilde{\nu}_n = C \cdot \nu_0 \cdot \xi_n \cdot e^{(i\varphi_n)} \quad (3.8)$$

$$C = \frac{1}{\sqrt{\sum_n \xi_n^2}} \quad (3.9)$$

In questo caso, l'algoritmo di ottimizzazione andrà a variare sia le fasi  $\varphi_n$  nell'intervallo  $[0, 2\pi]$ , che i coefficienti  $\xi_n$  nell'intervallo  $[0, 1]$ , per tutte le antenne della schiera.

### 3.2 Mappe di SAR focalizzate

L'algoritmo di focalizzazione PSO eseguito in Matlab fornisce in output le fasi per le 8 antenne, riportate in *tabella 3.1*:

	Fasi $\varphi_n$ (rad)	Fasi $\varphi_n$ (deg)
Antenna patch 1	0.6430	36.84
Antenna patch 2	2.9559	169.36
Antenna patch 3	5.8775	336.76
Antenna patch 4	6.2831	359.99
Antenna patch 5	5.5857	320.04
Antenna patch 6	5.5952	320.58
Antenna patch 7	5.0713	290.57
Antenna patch 8	0	0

Tabella 3.1: Fasi ottimizzate delle antenne patch mediante algoritmo PSO.

Per un numero totale di iterazioni dell'algoritmo pari a 71 e un tempo computazionale di ottimizzazione pari a 323.58 s, si ottiene l'evoluzione del fattore di qualità riportata in *figura 3.11*:

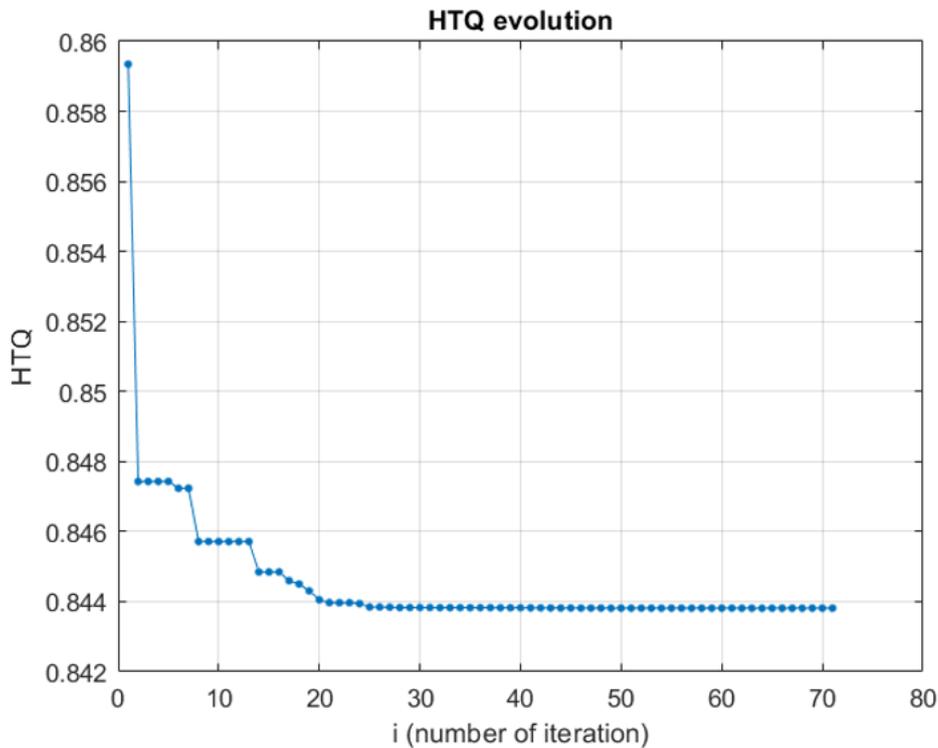


Figura 3.11: Evoluzione del parametro HTQ per ottimizzazione delle sole fasi  $\varphi_n$ .

Dal grafico ottenuto per il rapporto HTQ (*figura 3.11*) si può già dedurre come l'ottimizzazione del SAR sul tumore abbia prodotto buoni risultati: la curva, infatti, decresce come ci si aspetta, fino a tendere ad un valore costante per cui si appiattisce.

Le fasi  $\varphi_n$  ottenute dall'ottimizzazione vengono inserite nel combinatore di simulazione di Sim4Life, in corrispondenza di ciascuna antenna. La potenza target dell'array viene normalizzata inizialmente a  $P = 1W$ , così facendo per ogni antenna la potenza disponibile risulta essere  $0.125W$ . A questo punto si estrae il sensore di campo combinato e si visualizza il SAR sui tre piani che tagliano il tumore in corrispondenza del suo centroide. Con questo valore di potenza normalizzata, l'energia depositata non permetteva l'aumento di temperatura desiderato, ed è per questo che il SAR è stato ottimizzato.

In *figura 3.12* si riportano i risultati per  $P=17.5W$ , valore di potenza totale che consentirà una corretta focalizzazione della temperatura sul tumore.

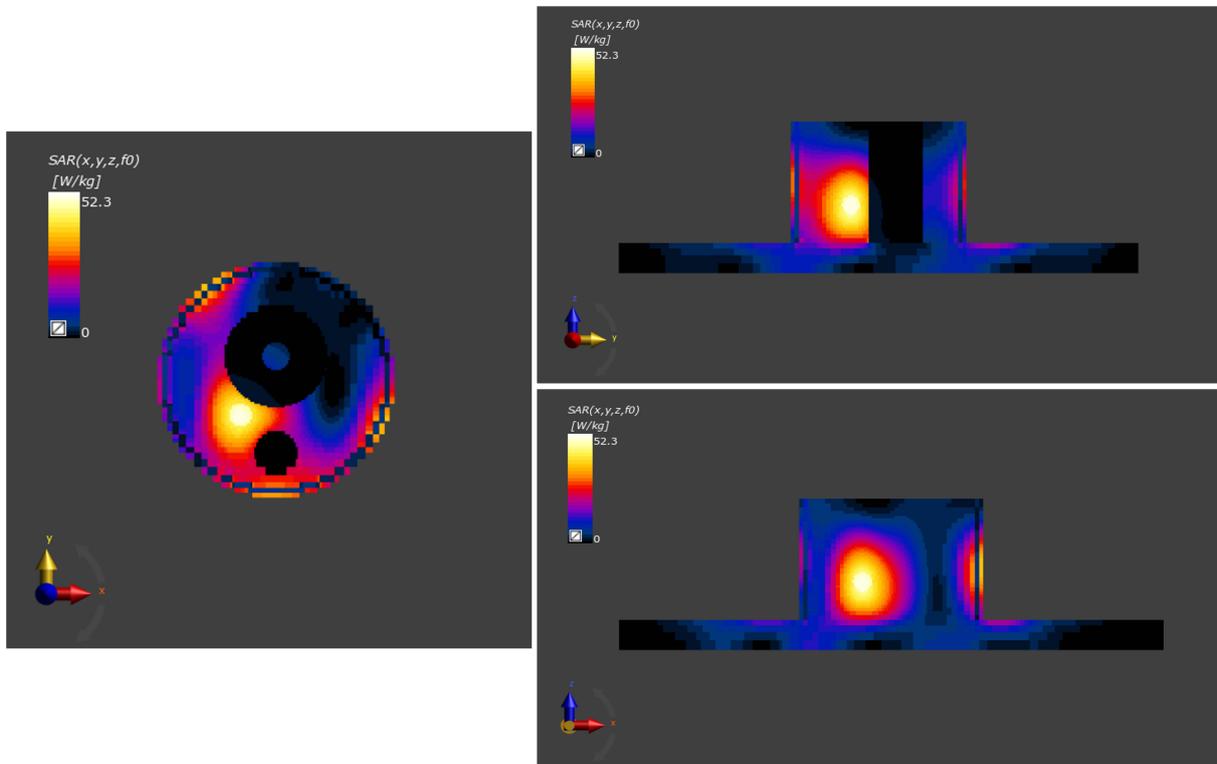


Figura 3.12: Profili di SAR ottimizzato, con potenza totale dell'array di 17.5 W e ottimizzazione delle sole fasi, visualizzati sui piani XY, YZ e XZ passanti per il centroide del tumore.

Dai risultati ottenuti con l'algoritmo PSO, con ottimizzazione delle sole fasi  $\varphi_n$ , l'applicatore focalizza abbastanza bene la potenza sul tumore, anche se sono presenti dei punti caldi (hotspots) nel tessuto sano che circonda la lesione che non si vorrebbero avere. Essi nascono nel momento in cui la radiazione elettromagnetica attraversa il corpo e la pelle, e verranno attenuati dalla presenza dell'effetto di raffreddamento del waterbolus.

L'algoritmo di focalizzazione PSO viene rieseguito in Matlab per ottimizzare anche i coefficienti di ampiezza  $\xi_n$  delle antenne, oltre che le fasi  $\varphi_n$ . I risultati si riportano in

tabella 3.2:

	Fasi $\varphi_n$ (deg)	Coefficienti di potenza $\xi_n^2$ (W)
Antenna patch 1	100.91	0.9918
Antenna patch 2	1.28	0
Antenna patch 3	1.93*e-03	0.0312
Antenna patch 4	47.98	0.9998
Antenna patch 5	26.17	0.6551
Antenna patch 6	341.63	0.3369
Antenna patch 7	7.29 *e-05	0.3827
Antenna patch 8	59.62	0.4563

Tabella 3.2: Ampiezze e fasi ottimizzate delle antenne patch mediante algoritmo PSO.

Per un numero totale di iterazioni dell'algoritmo pari a 212 e una durata dell'ottimizzazione pari a 1601.42 s, si ottiene l'evoluzione del fattore di qualità HTQ riportata in figura 3.13:

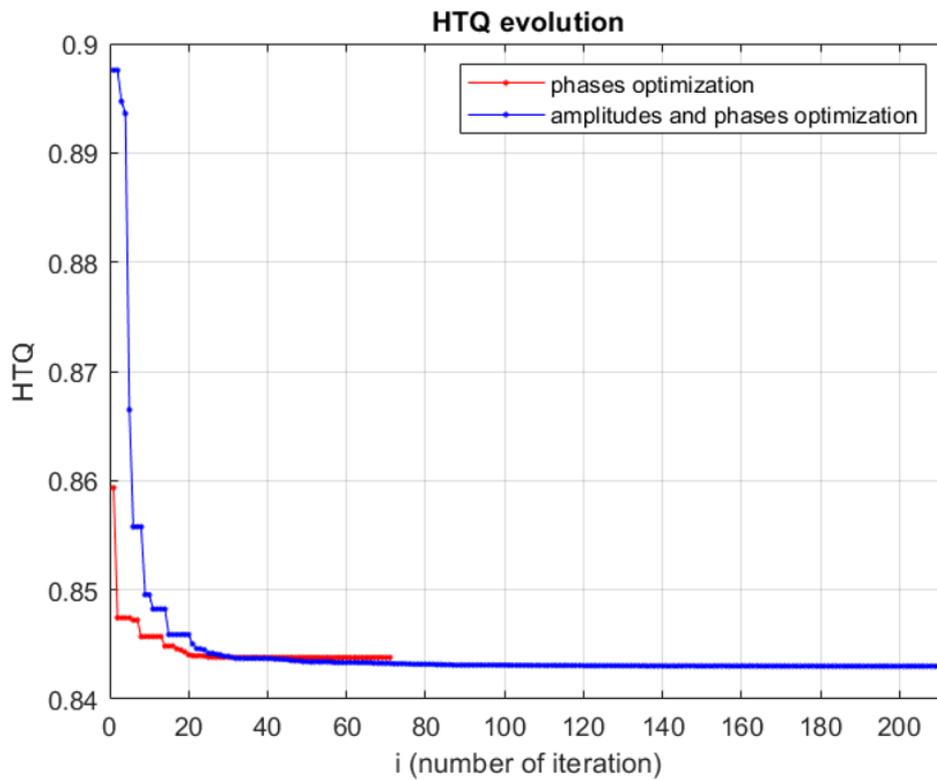


Figura 3.13: Evoluzione del parametro HTQ per ottimizzazione delle sole fasi e di fasi e ampiezze.

La curva di ottimizzazione delle ampiezze e fasi fornisce un HTQ leggermente più basso della curva con ottimizzazione delle sole fasi, come ci si aspetta.

Le ampiezze  $\xi_n$  e le fasi  $\varphi_n$  ottenute si inseriscono, nuovamente, nel combinatore di simulazione di Sim4Life, in corrispondenza delle alimentazioni dei singoli canali; la potenza target totale dell'array viene normalizzata inizialmente a  $P=1W$ , questa volta però per ogni antenna la potenza disponibile non è più pari alla potenza totale diviso il numero delle antenne dell'array (0.125W), ma influisce su di essa il valore del rispettivo coefficiente di potenza  $\xi_n^2$ , e per questo motivo la potenza a disposizione su ogni singola antenna è differente per ogni antenna.

A questo punto si estrae il sensore di campo combinato e si visualizza il SAR in corrispondenza dei tre piani che tagliano il tumore (figura 3.14).

Per la stessa motivazione del caso precedente vengono fatte diverse prove di normalizzazione della potenza target della schiera di antenne, fino ad ottenere la potenza necessaria per generare la temperatura desiderata al passo successivo della focalizzazione.

In figura 3.14 si mostrano i risultati ottenuti per  $P=15W$ .

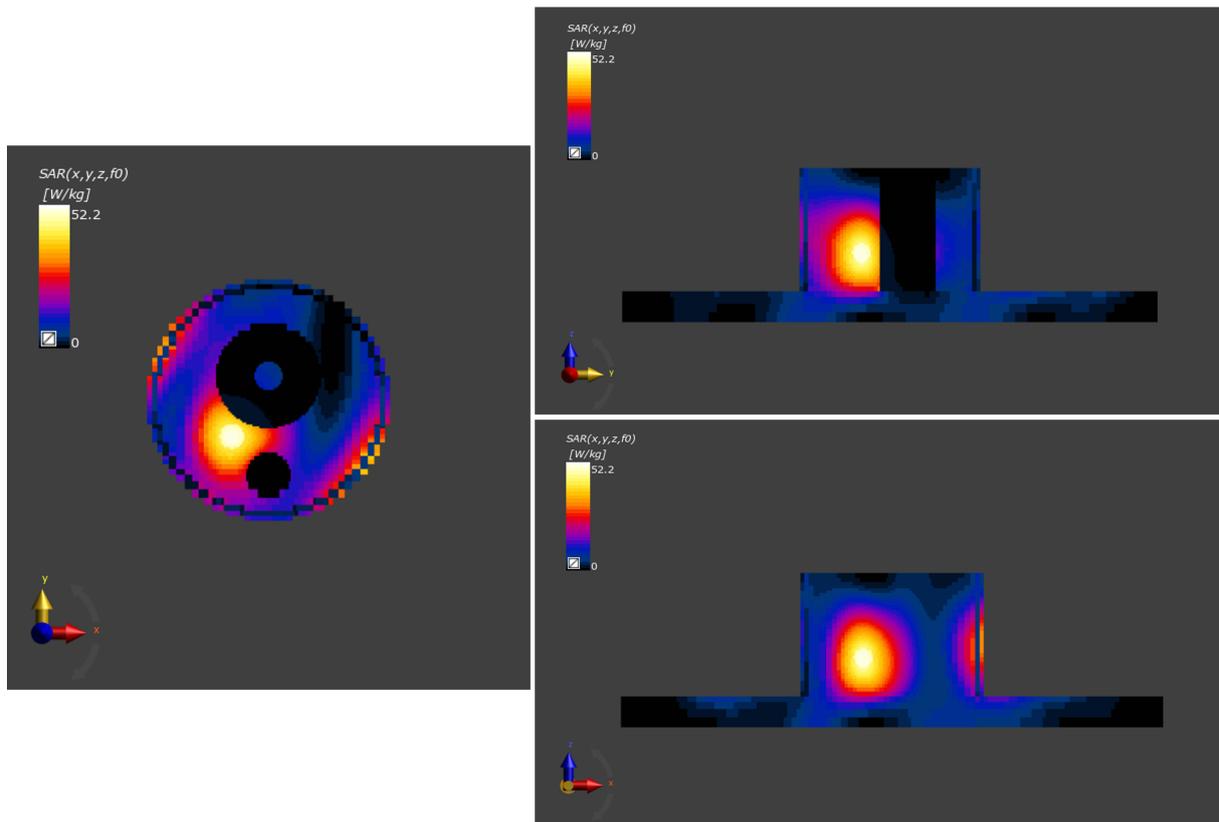


Figura 3.14: Profili di SAR ottimizzato, con potenza totale dell'array di 15 W e ottimizzazione di fasi e ampiezze, visualizzati sui piani XY, YZ e XZ passanti per il centroide del tumore.

I risultati derivati mediante ottimizzazione di ampiezza e fasi delle antenne sono molto simili a quelli del caso precedente (figura 3.12) mostrando una soddisfacente focalizzazione del SAR sulla regione tumorale e alcuni hotspot nelle regioni esterne del collo.

### 3.3 Analisi termica

#### 3.3.1 Condizioni al contorno termiche

Una volta ottenuti i risultati della simulazione elettromagnetica, si passa alla simulazione termica in Sim4Life per ottenere le mappe di temperatura corrispondenti ai profili di SAR ottimizzati (per la teoria si veda al *paragrafo 1.5.1 del capitolo 1*).

La simulazione termica è necessaria perché il risultato clinico del trattamento di ipertermia è collegato alla dose termica, quindi, è necessario fornire delle previsioni affidabili di temperatura sia nella regione target che nei tessuti sani adiacenti.

La simulazione termica è impostata in modo tale da trovare la distribuzione di temperatura allo stato stazionario; lo stato stazionario presuppone che tutti gli elementi del modello abbiano una conduttività termica diversa da zero o una velocità di trasferimento del calore diversa da zero e che il sistema sia in grado di raggiungere un equilibrio energetico e termico.

L'aspetto fondamentale per la risoluzione del problema termico riguarda le condizioni al contorno per la temperatura che specificano come il sistema interagisce con l'ambiente esterno e come avviene lo scambio termico tra i vari strati di tessuto. Le condizioni al contorno termiche, in Sim4Life, vengono impostate sulle superfici degli elementi del modello che non fanno parte del dominio di simulazione specificato (modello attivo), e agiscono su tutti i domini adiacenti. Più precisamente, per dominio attivo si intende la parte del modello i cui elementi sono inseriti nella definizione dei materiali nella sezione relativa alla simulazione termica.

Per il presente lavoro di tesi è stato possibile identificare due tipi di condizioni al contorno:

- condizione isoterma di Dirichlet in cui una temperatura costante e omogenea  $T_b$  viene impostata al confine di una superficie, *formula 1.32*.

Essa è appropriata quando il corpo è in contatto con un buon conduttore di calore mantenuto ad una temperatura costante.

Considerando il modello di phantom semplice costruito, la condizione di Dirichlet è stata applicata sulla superficie superiore e inferiore del collo (come si vede in *figura 3.15*) e, quindi, all'interfaccia tra collo-aria (background) e tra collo-strato di muscolo inferiore con  $T_{ext}=37^\circ\text{C}$  [50].

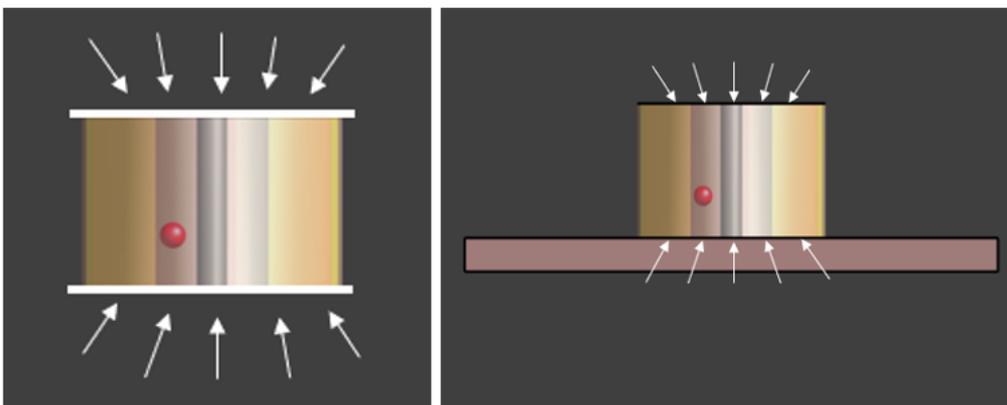


Figura 3.15: Condizione al contorno isoterma per il bordo superiore e inferiore del collo.

- la condizione mista in cui il flusso di calore convettivo dipende dal coefficiente di trasferimento di calore ( $h$ ) moltiplicato per la differenza di temperatura locale tra la superficie del dominio e una temperatura esterna al contorno specificata ( $T_{ext}$ ). A questo flusso di calore convettivo può essere aggiunto un flusso di calore costante, formula 1.34.

La condizione descritta è appropriata per modellare gli effetti del flusso di calore convettivo, ad esempio l'effetto del raffreddamento del sangue nei principali vasi sanguigni o di un fluido che raffredda la superficie del corpo.

Nel modello con phantom semplice (figura 2.21) vengono applicate due condizioni al contorno miste, a due elementi che però non fanno parte del dominio attivo della simulazione termica: una sulla superficie esterna del collo e, quindi, all'interfaccia tessuto-waterbolus con  $T_{ext} = 20^{\circ}\text{C}$ ,  $h = 82 \text{ W}/(\text{m}^2 \text{ K})$  [50]

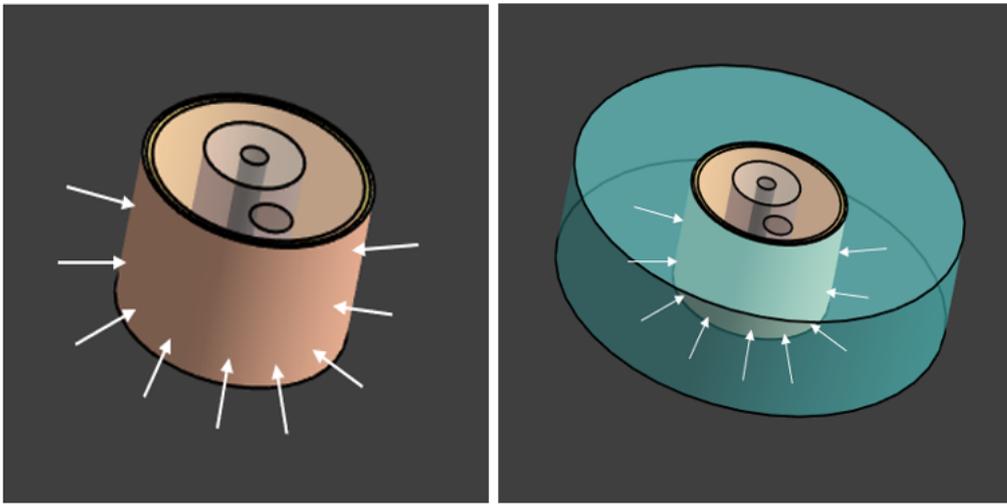


Figura 3.16: Condizione al contorno mista sulla superficie esterna del collo.

e una sulla superficie interna del condotto tracheale, con  $T_{ext}=30^{\circ}\text{C}$ ,  $h = 50 \text{ W}/(\text{m}^2 \text{ K})$  [50]

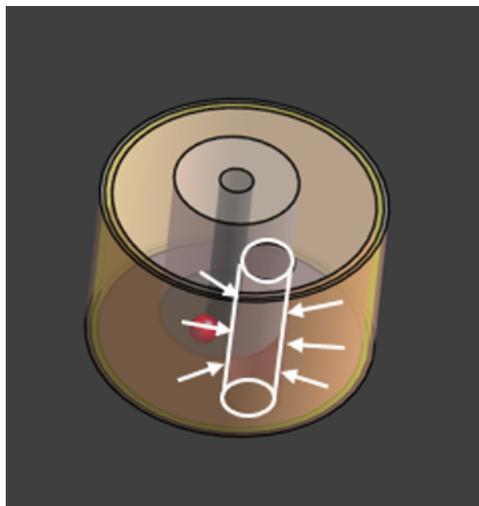


Figura 3.17: Condizione al contorno mista sulla superficie interna della trachea.

### 3.3.2 Mappe di temperatura

La simulazione termica stazionaria è impostata come segue:

- nel setup viene definito il modello termico scelto per risolvere il problema termico, ossia l'equazione di Pennes;
- i materiali sono assegnati agli elementi del modello che costituiscono il dominio attivo, ossia il collo centrale del soggetto, formato da pelle, grasso, muscolo, vertebre, midollo spinale e tumore. Attingendo dallo stesso database del caso elettromagnetico [42], si assegnano le proprietà termiche ai materiali:

	Capacità termica specifica C (J/(kg K))	Conduttività Termica k (W/(m K))	Tasso di perfusione $\omega$ (ml/(min kg))
Osso corticale (vertebre)	1312.83	0.32	10
Midollo spinale	3630	0.5132	160.333
Muscolo	3421.2	0.4949	36.7383
Grasso	2348.33	0.2114	32.7093
Pelle bagnata	3390.5	0.3722	106.381
Tumore	3950	0.51	0

Tabella 3.3: Proprietà termiche degli elementi del modello.

- le condizioni iniziali sono la temperatura dei tessuti impostata a  $T=37^{\circ}\text{C}$  e la temperatura circostante impostata a  $T=25^{\circ}\text{C}$ ;
- le condizioni al contorno sono definite come al *paragrafo 3.3.1*;
- il sensore di campo complessivo è creato in modo predefinito dal simulatore;
- la discretizzazione della griglia è impostata automaticamente con definizione molto fitta per tutti gli elementi del modello, attivi e non;
- la creazione dei voxel è impostata con la stessa priorità per tutti gli elementi del modello;
- la definizione della sorgente è il passo fondamentale della simulazione termica. La sorgente di calore selezionata per le simulazioni termiche è il SAR ottimizzato (*figure 3.12 e 3.14*), ottenuto in output dalla simulazione elettromagnetica nella sezione di analisi dello stesso studio.

Le mappe di temperatura che si riportano in *figura 3.18* sono quelle ottenute solo dopo aver ottimizzato il SAR della simulazione elettromagnetica. La potenza target dell'array di antenne, impostata nel simulatore di combinazione nella fase di post-processing della simulazione EM, è stata opportunamente modificata e normalizzata in modo tale da garantire l'innalzamento di temperatura voluto per il trattamento ipertermico.

In figura 3.18 si riportano le mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR della figura 3.12, ottenuto ottimizzando solo le fasi e usando una potenza totale  $P=17.5W$ .

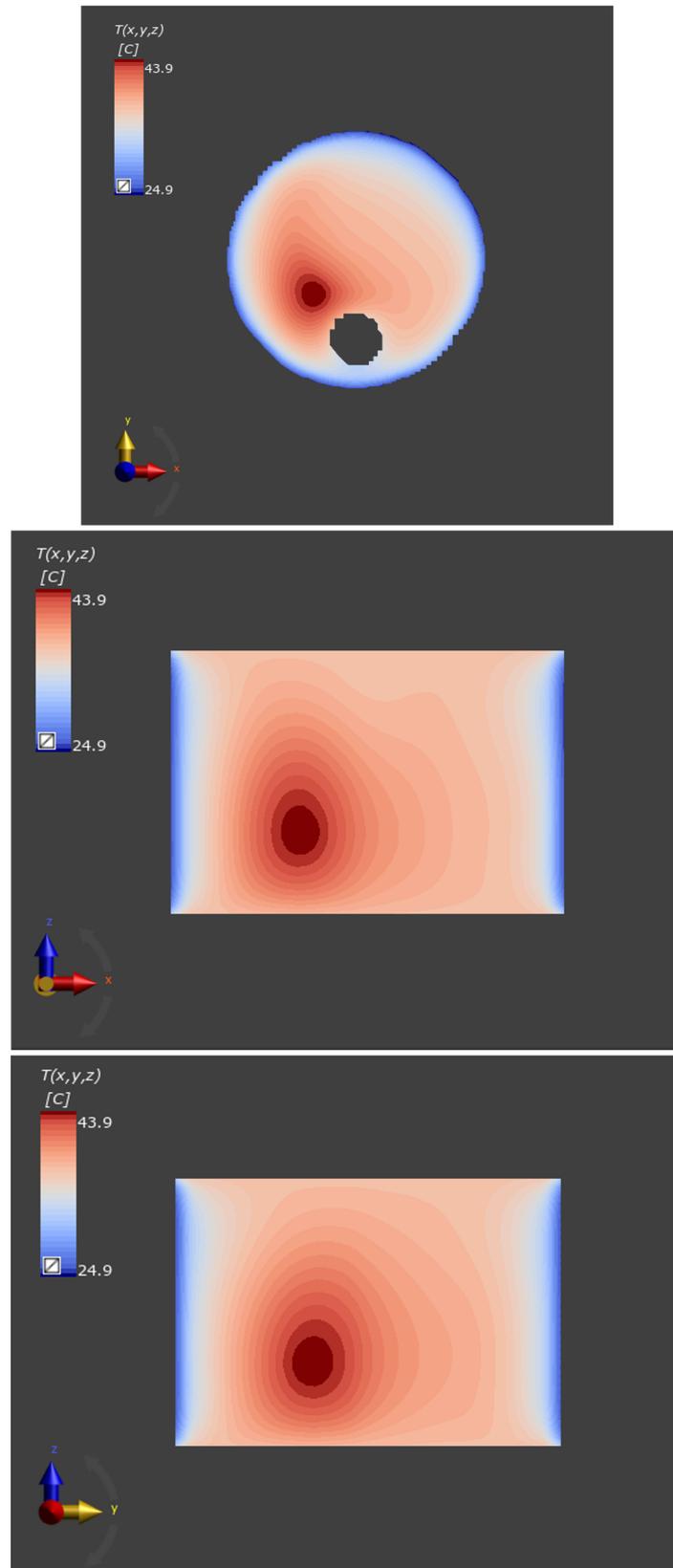


Figura 3.18: Mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato usando solo le fasi, visualizzate sui piani XY, YZ e XZ passanti per il centroide del tumore.

Si riportano, inoltre, le mappe di temperatura ottenute avendo come sorgente il SAR ottimizzato dalla simulazione EM, con ottimizzazione delle fasi  $\varphi_n$  e delle ampiezze  $\xi_n$  (figura 3.14), usando una potenza totale pari a  $P=15W$ .

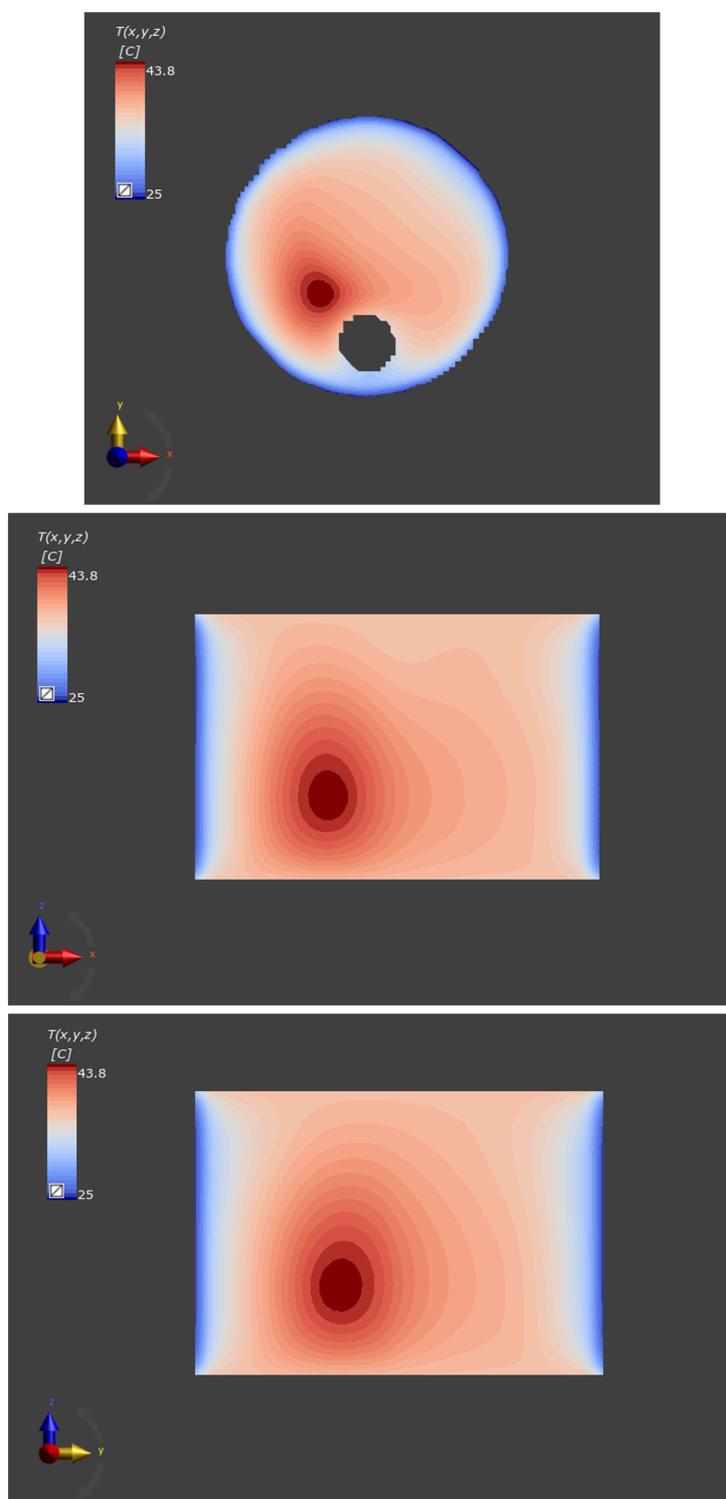


Figura 3.19: Mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato usando fasi e ampiezze, visualizzate sui piani XY, YZ e XZ passanti per il centroide del tumore.

## Capitolo 4

# Ottimizzazione del SAR sul modello realistico

### 4.1 Yoon-sun ViP model

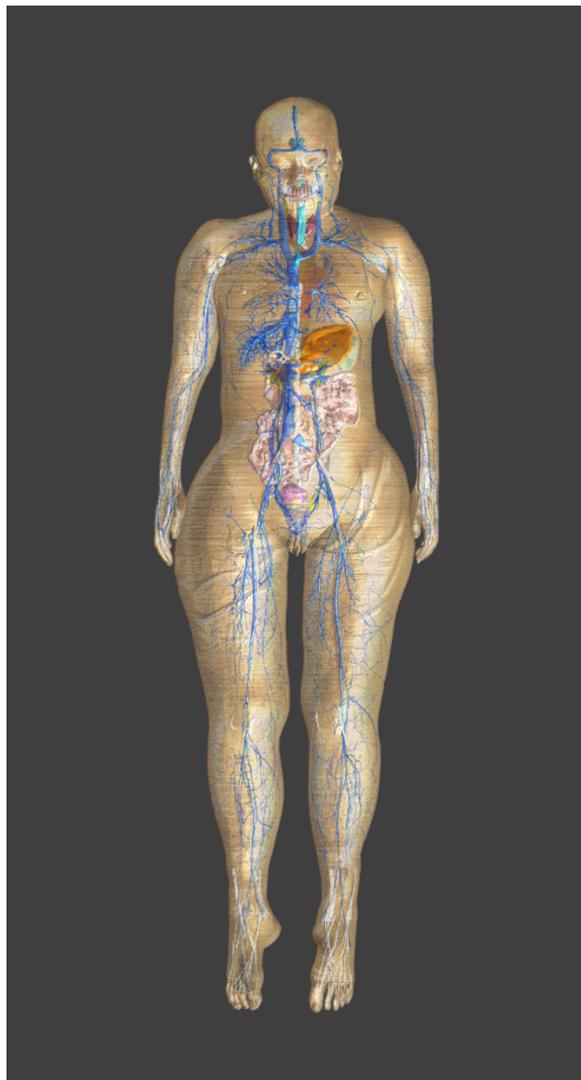


Figura 4.1: Phantom Yoon-sun.

I modelli della Virtual Population (ViP) [43] di Sim4Life sono un insieme di modelli anatomici dettagliati ad alta risoluzione, creati sulla base di dati estrapolati da immagini di risonanza magnetica di soggetti volontari. Essi sono diventati di fondamentale importanza per le applicazioni di modellizzazione biofisica.

I modelli dei phantom utilizzati in Sim4Life portano le simulazioni computazionali delle anatomie 3D a un livello di dettaglio e accuratezza senza eguali, con oltre 300 tessuti e organi per il singolo modello e più di 120 caratteristiche anatomiche con una risoluzione di  $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ mm}^3$  su tutto il corpo. Questi modelli anatomici ad alta risoluzione vengono utilizzati in presenza di solutori fisici (fluidodinamico, elettromagnetico, termico, acustico e computazionale) e sono potenziati dai modelli tissutali. Inoltre, lo strumento "poser" di Sim4Life consente di modificare le posizioni degli elementi del modello per simulare le varie configurazioni di esposizione riproducendo delle situazioni reali.

Il phantom che si utilizza nel presente lavoro di tesi è una donna di nome Yoon-sun. Il modello di Yoon-sun è stato creato in un progetto svizzero-coreano, NEUROMAN, nato da una collaborazione tra IT'IS Foundation e il team coreano di Korea Institute for Advancement of Technology (KIAT) [51]. L'obiettivo di NEUROMAN è stato quello di creare un phantom anatomico computazionale neurofunzionalizzato per studiare i meccanismi e l'ottimizzazione dei trattamenti di neurostimolazione e garantire la sicurezza dei dispositivi corrispondenti.

La massima forza di questi modelli risiede nella dettagliata segmentazione dei tessuti e dei nervi periferici, dal cranio e dal midollo spinale agli organi interni e ai muscoli principali, grazie all'esclusiva qualità e risoluzione dell'immagine.

In Sim4Life sono disponibili diverse generazioni del modello di Yoon-sun, che si differenziano per il progressivo aumento di tessuti segmentati, organi e funzionalità.

Nel lavoro di tesi usiamo la versione ViP 3.1, che include un set di 382 tessuti, con caratteristiche riportate nella tabella 4.1:

<b>Nome</b>	Yoon-sun
<b>Sesso</b>	femmina
<b>Etnicità</b>	coreana
<b>Tipo</b>	giovane adulta
<b>Età</b>	26 anni
<b>Altezza</b>	1.52 m
<b>Peso</b>	54.6 kg
<b>Indice di massa corporea (BMI)</b>	23.6 kg/m <sup>2</sup>
<b>Funzionalità</b>	statica

Tabella 4.1: Caratteristiche phantom realistico.

## 4.2 Focalizzazione del SAR su tumore

### 4.2.1 Inserimento del tumore nel modello

Nel presente lavoro di tesi, è stato effettuato lo studio descritto nei *capitoli 2 e 3* sostituendo al modello del collo semplice, il phantom realistico Yoon-sun.

Viene importato il phantom dalla ViP di Sim4Life, viene costruito il modello del tumore e inserito nel collo di Yoon-sun.

Il tumore viene modellizzato con forma ellissoidale, modificando mediante lo strumento 'stretch' di Sim4Life la sfera di raggio 10 mm che lo rappresentava nel modello di collo semplice (*paragrafo 2.3.1*), per fare in modo che anche il tumore potesse assumere una forma più vicina a quella realistica.

Il tumore viene posizionato all'interno del collo nella parte posteriore, in corrispondenza delle coordinate (-48, 9, -70) mm.

La scelta di posizionare il tumore nella parte posteriore del collo per le prime simulazioni di questa fase dello studio (*figura 4.2*), è dovuta al fatto di poter avere una maggiore visuale di quest'ultimo e di evitare che vada a sovrapporsi all'albero vascolare, al sistema scheletrico o al canale tracheale.

Dato che nel caso con phantom realistico, i tessuti presenti nel modello sono davvero molti, trovare una giusta posizione per il tumore può risultare difficile. Per questa ragione, si è partiti da una posizione del target più "comoda", in modo tale da ottenere dei buoni risultati per la focalizzazione della potenza nella fase di analisi senza l'influenza eccessiva della perfusione sanguigna.

Questa posizione non è molto realistica, e per questa ragione, nelle successive fasi del lavoro di tesi, il tumore verrà posizionato nella parte anteriore del collo, non troppo vicino ai confini del phantom in modo tale che la focalizzazione non risenta troppo della presenza del waterbolus.

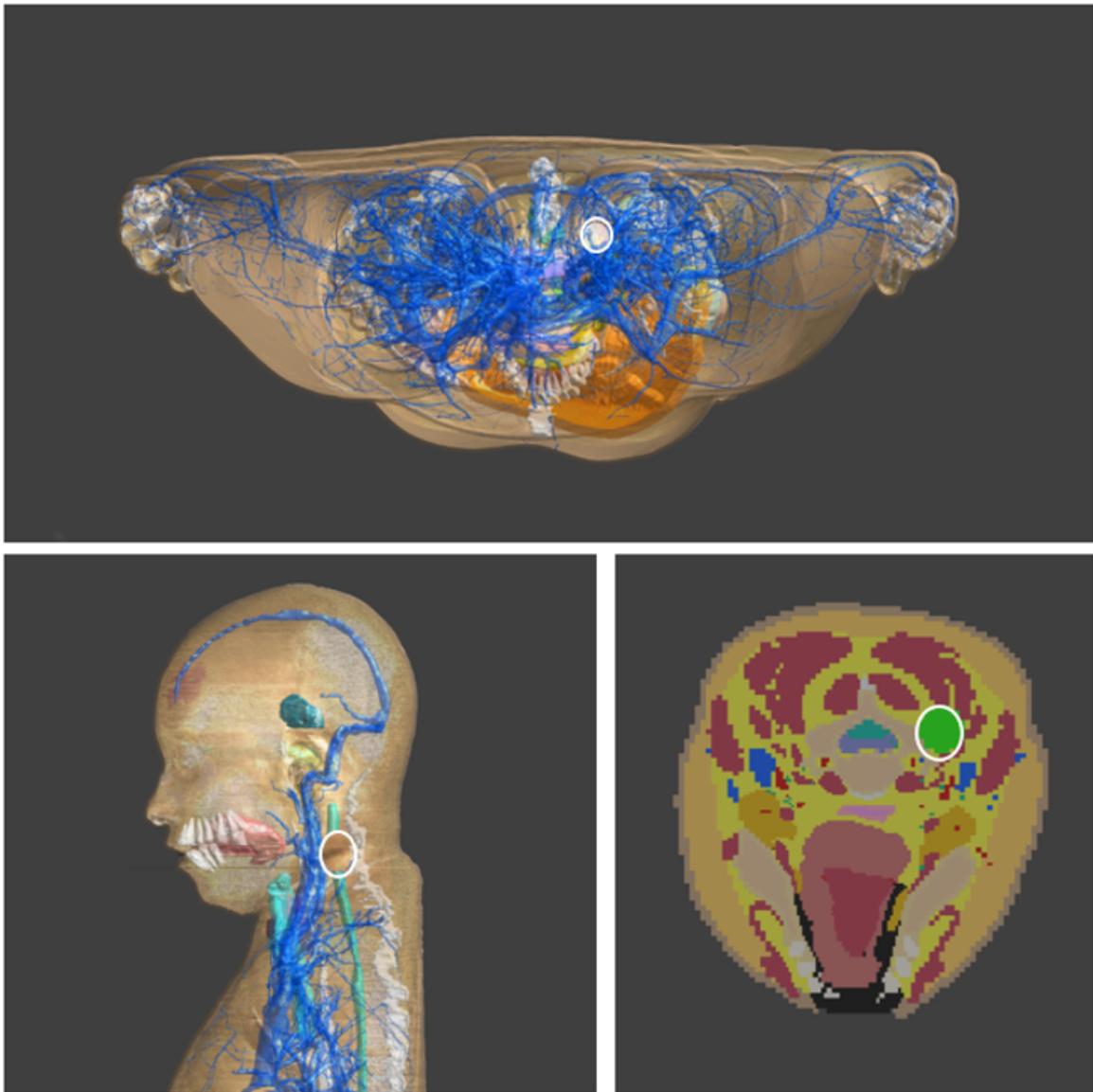


Figura 4.2: Modello di phantom realistico con inserimento del tumore nella parte posteriore del collo e mesh a voxel del modello.

A questo punto si inserisce il modello dell'antenna patch, le cui caratteristiche geometriche sono quelle riportate in *tabella 2.8*. La distanza delle antenne dal collo è 140 mm, essa viene aumentata rispetto al caso di collo semplice per evitare che le antenne entrino fisicamente nelle spalle di Yoon-sun.

L'antenna singola viene clonata tante volte quante sono le antenne della schiera, traslata e ruotata opportunamente, costituendo così l'array di antenne totale. L'array presenta le seguenti caratteristiche:

- tipo di array = circolare
- frequenza di lavoro = 434 MHz
- numero di elementi dell'array = 8
- raggio dell'array = 148.4 mm

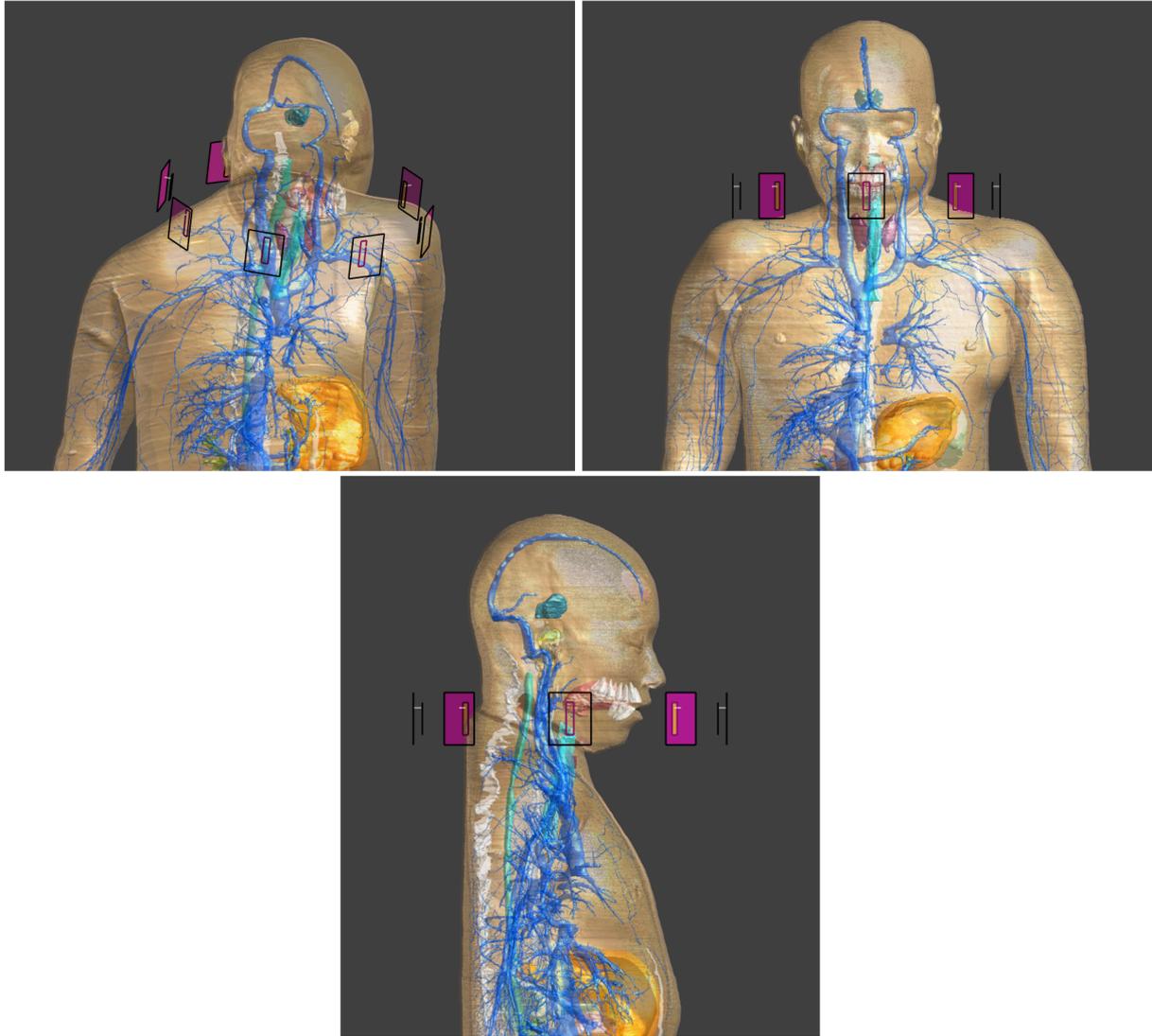


Figura 4.3: Modello di phantom realistico con tumore nella parte posteriore del collo e applicatore ad array circolare.

Dopo la modellizzazione, si passa alla fase di simulazione e analisi per verificare l'andamento dei parametri  $S_{11}$  e dei campi elettrici generati dalle singole antenne. La simulazione EM-FDTD effettuata è di tipo multi-porta.

Il setup di simulazione è impostato come segue:

- il tempo di simulazione è definito pari a 50 periodi;
- i materiali sono assegnati ad ogni elemento che costituisce il phantom Yoon-sun dal database IT'IS interno al software a frequenza  $f= 434\text{MHz}$ . Agli 8 piani di massa e alle 8 patch viene assegnato come materiale il conduttore elettrico perfetto (PEC); al tumore vengono assegnate le caratteristiche dielettriche come nel caso semplice (tabella 2.10). Per semplificare il modello, ed evitare di riprodurre la struttura del waterbolus (ottenendo però risultati realistici), si è deciso di assegnare al background le caratteristiche termiche e dielettriche dell'acqua distillata e non più dell'aria;

- sono introdotte 8 sorgenti (porte) di tipo discreto con frequenza  $f=434$  MHz, banda  $B=100$  MHz e  $R=50 \Omega$ ;
- le condizioni al contorno sono impostate di tipo ABC Global con forza media per tutti i confini del dominio;
- la discretizzazione della griglia per Yoon-sun è impostata manualmente con step massimo  $2 \times 2 \times 2$  mm e risoluzione geometrica  $10 \times 10 \times 10$  mm; per gli 8 piani di massa, le 8 patch e le 8 sorgenti è impostata manualmente con step massimo  $1 \times 1 \times 1$  mm e risoluzione geometrica  $1 \times 1 \times 1$  mm; per il tumore è impostata automaticamente con infittimento fine della mesh.

Nella simulazione con phantom Yoon-sun, per impostazione predefinita, la griglia copre l'intero modello umano virtuale e ciò vuol dire che l'intero modello anatomico viene suddiviso negli elementi di mesh e considerato nel dominio di computazione. Questo significa, però, avere un tempo computazionale molto alto e, allora, si può decidere di simulare solo una regione specifica del modello: ad esempio la testa o un arto del corpo; nel caso del presente lavoro di tesi la regione di nostro interesse è la testa e soprattutto il collo del soggetto dove è posizionato il tumore. Il modo per simulare solo questa regione consiste nell'aggiungere un riempimento negativo all'impostazione principale della griglia (Top e Bottom padding), in modo tale che il dominio di calcolo si riduca alla regione d'interesse considerata;

- creazione della mesh a voxel con uguale priorità sul phantom e la schiera di antenne, e priorità superiore sul tumore. Il tumore presenta una priorità maggiore perché si sovrappone agli elementi che costituiscono il phantom quando viene inserito in esso e, se avesse la stessa priorità degli altri elementi, sparirebbe dopo la creazione della mesh.

Il tempo computazionale totale (per tutte le 8 antenne) è notevolmente maggiore rispetto al caso con phantom semplice (08:33:00 h), ed è circa pari a 24-26:00 h.

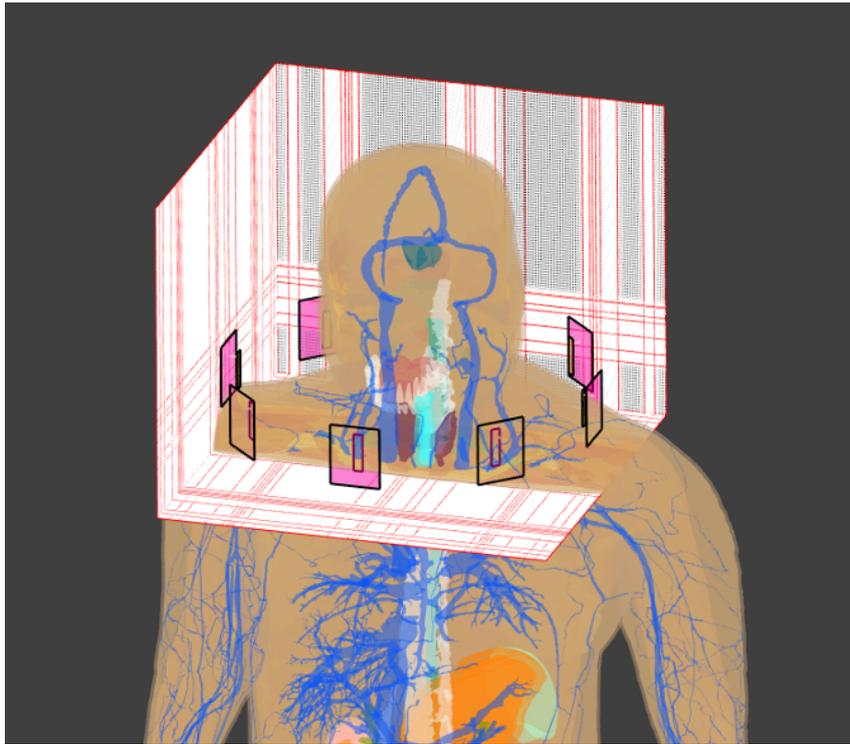


Figura 4.4: Griglia del modello.

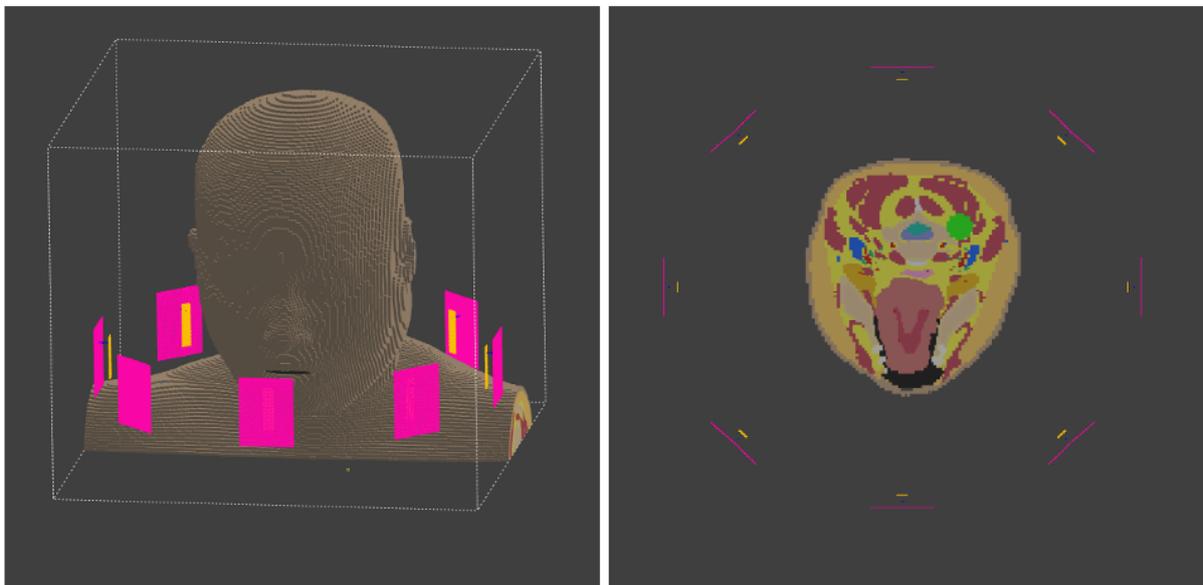


Figura 4.5: Mesh a voxel del modello, nello spazio tridimensionale (a sinistra) e su una sezione (a destra). Nell'immagine di destra il target è rappresentato in verde.

Nella fase di analisi si estraggono i risultati relativi alle simulazioni per ogni singola antenna, accendendone una sola alla volta e tenendo spente tutte le altre, chiuse su un carico con impedenza  $50 \Omega$ .

Di default, prima di effettuare l'ottimizzazione basata sul SAR, le fasi delle antenne sono impostate a  $0^\circ$  e la potenza disponibile per ogni canale è impostata pari a 1W.

Di seguito viene riportato il grafico del parametro S di una singola porta e del campo elettrico irradiato da essa sul collo del phantom Yoon-sun.

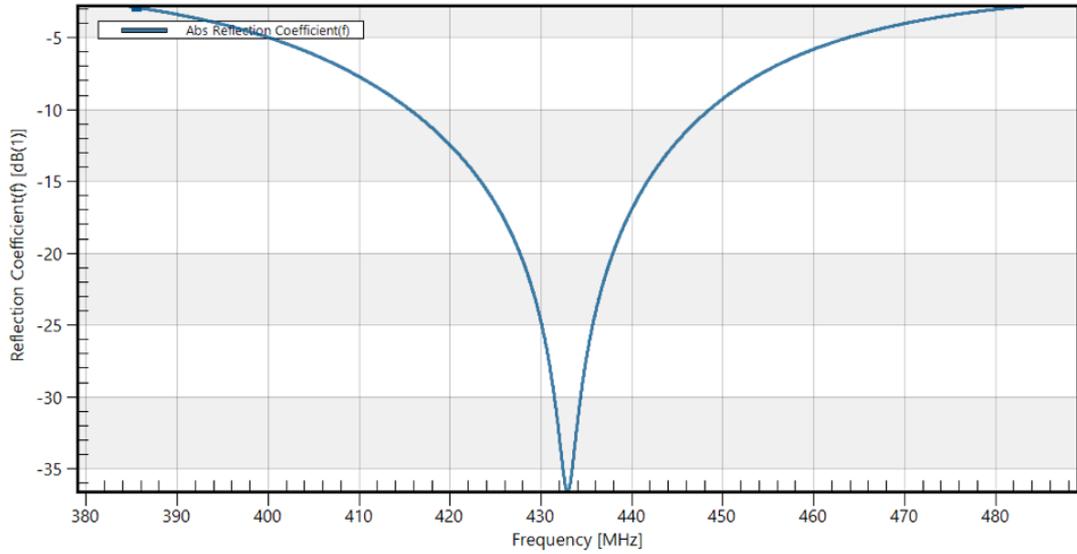


Figura 4.6: Modulo del coefficiente di riflessione  $S_{11}$  relativo alla simulazione con antenna 2 che irradia.

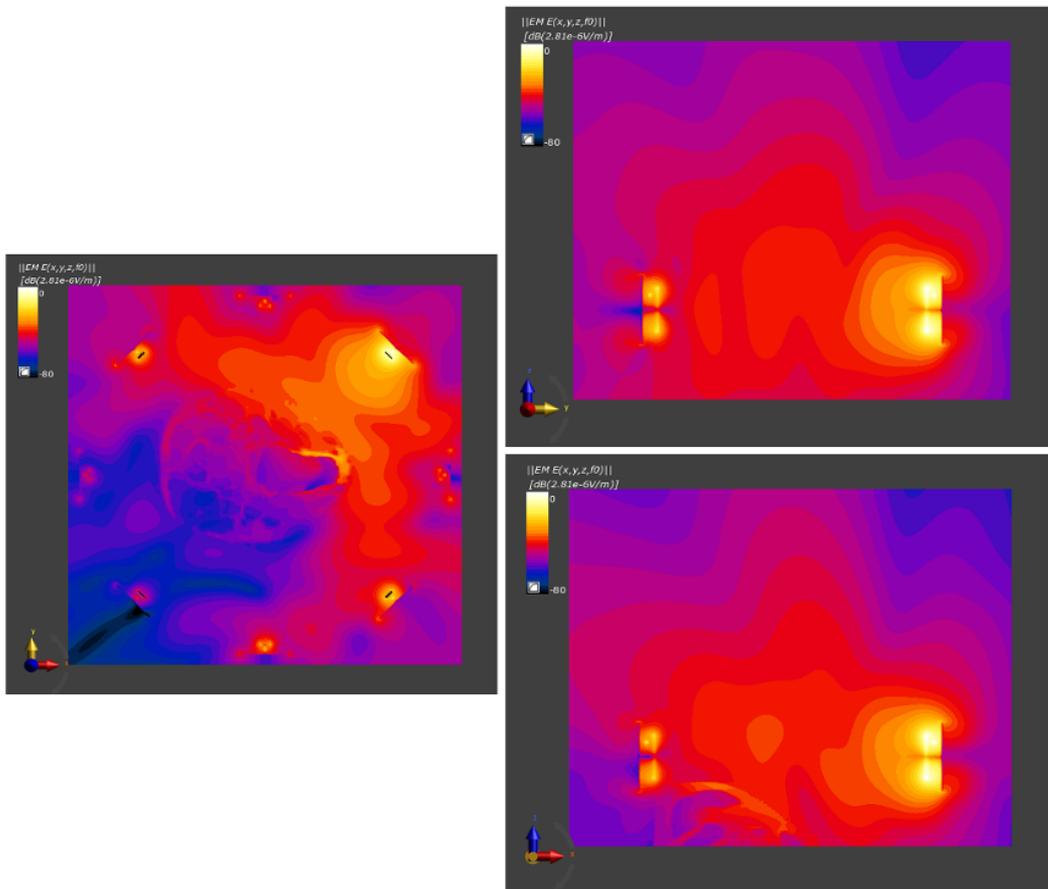


Figura 4.7: Modulo del campo elettrico nei tre piani relativo all'antenna 2 che irradia.

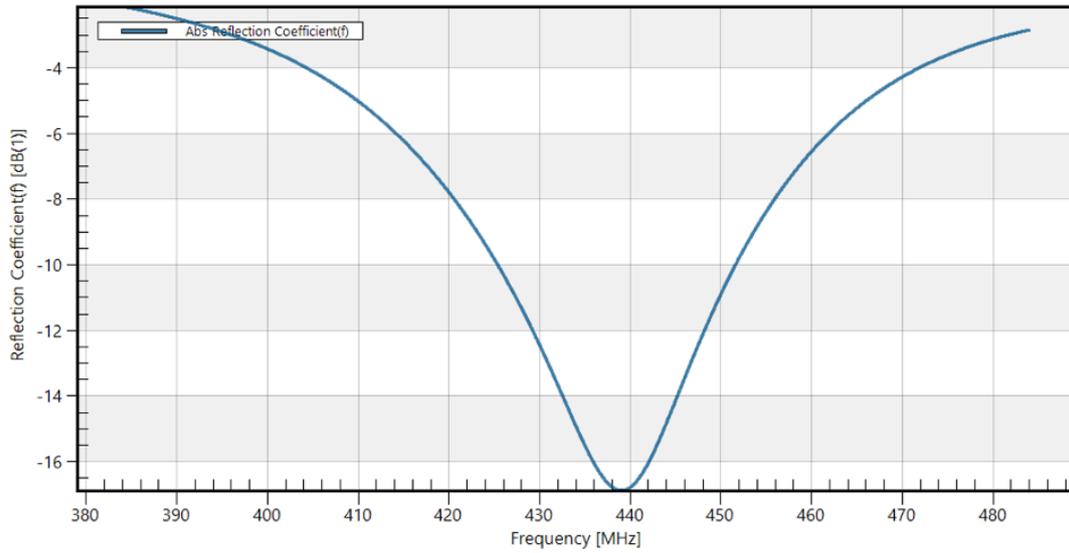


Figura 4.8: Modulo del coefficiente di riflessione  $S_{11}$  relativo alla simulazione con antenna 5 che irradia.

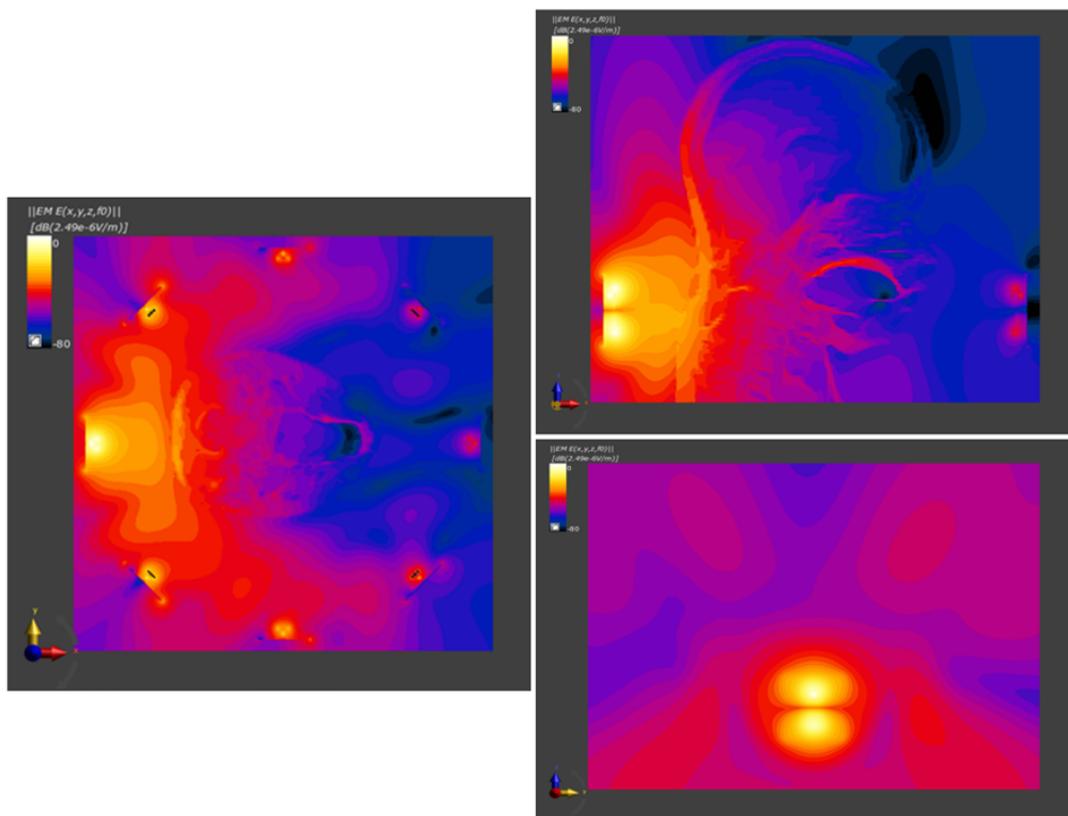


Figura 4.9: Modulo del campo elettrico nei tre piani relativo all'antenna 5 che irradia.

I risultati riportati nelle *figure 4.6 - 4.9* sono assolutamente ragionevoli e relativi alle antenne 2 e 5 della schiera; sia per i parametri  $S_{11}$  che per i campi elettrici si ottengono ottimi risultati anche per le altre antenne dell'array. In particolare, i coefficienti di rifles-

sione ottenuti mostrano tutti correttamente il minimo ad una frequenza compresa in un intorno di quella desiderata (434 MHz).

Dalla simulazione elettromagnetica in Sim4Life vengono estratte, inoltre, le mappe di densità di corrente e di SAR per ognuna delle antenne in modo tale da essere esportate in Matlab, ed esattamente allo stesso modo del caso semplice, mediante le *formule 3.1* e *3.2*, vengono calcolati  $\sigma$  e  $\rho$  per ognuna. Vengono costruite successivamente le mappe della conduttività elettrica e della densità volumica; di seguito si riportano quelle relative ad una sola antenna, le altre sono identiche per la stessa motivazione spiegata nel *paragrafo 3.1.1*.

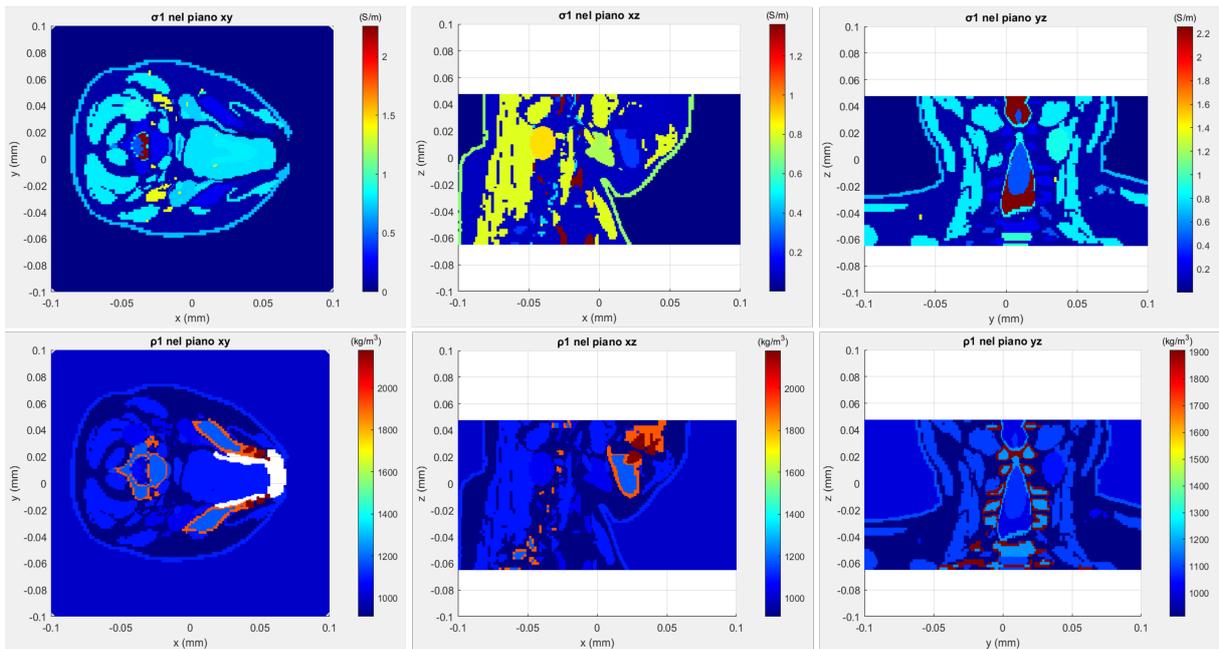


Figura 4.10: Conduttività elettrica (riga superiore) e densità di volume (riga inferiore) nei tre piani ricavate estraendo i campi dall'antenna 1.

Da notare che il dominio di computazione è stato tagliato nel verso positivo dell'asse  $z$  perché la regione effettiva di nostro interesse è solo il collo del paziente in cui è posizionato il tumore e non tutta la testa.

Si tiene a precisare che, prima di effettuare la simulazione EM-FDTD multiporta, viene sempre effettuata la simulazione a singola porta (durata della simulazione 16:00 h circa) per verificare il corretto funzionamento della singola antenna.

### 4.2.2 Mappe di SAR focalizzate

Come è già noto, le alimentazioni delle singole antenne dell'applicatore a schiera sono impostate di default in Sim4Life a 1W di potenza disponibile e  $0^\circ$  per la fase, per cui è necessario ottimizzarle al fine di ottenere un'effettiva focalizzazione di potenza e, successivamente, di temperatura sul tumore interno al collo di Yoon-sun. Si procede all'ottimizzazione dell'alimentazione delle antenne della schiera allo stesso modo del caso semplice, la cui teoria di base è riportata nel *paragrafo 3.1.2*, mediante alcuni step effettuati in Sim4Life e altri in Matlab con applicazione dell'algoritmo PSO.

La differenza rispetto al caso semplice, è che oltre a creare le due maschere per la regione tumorale e per la regione sana attraverso lo strumento di Sim4Life 'Mask filter', si utilizza un ulteriore strumento del simulatore ('Crop') che permette di tagliare il dominio di computazione delimitandolo alla sola zona di interesse, il collo. Tutti i campi elettrici, le densità di corrente e i SAR di tutte le antenne vengono prima filtrati attraverso le maschere, poi tagliati lungo l'asse  $z$  e solo successivamente i dati vengono estrapolati ed esportati in Matlab sotto forma di matrici. A questo punto viene applicato l'algoritmo PSO per l'ottimizzazione delle fasi delle antenne.

Esso fornisce in output le fasi per le 8 antenne, riportate in *tabella 4.2*:

	Fasi $\varphi_n$ (rad)	Fasi $\varphi_n$ (deg)
Antenna patch 1	4.084	234.37
Antenna patch 2	3.273	187.52
Antenna patch 3	0.496	28.42
Antenna patch 4	4.694	268.96
Antenna patch 5	5.904	338.27
Antenna patch 6	2.446	140.15
Antenna patch 7	4.303	246.53
Antenna patch 8	4.671	267.66

Tabella 4.2: Fasi delle antenne patch ottimizzate mediante algoritmo PSO.

Per un numero totale di iterazioni dell'algoritmo pari a 85 e un tempo di ottimizzazione pari a 1672.00 s, si ottiene l'evoluzione del fattore di qualità riportata in *figura 4.11*:

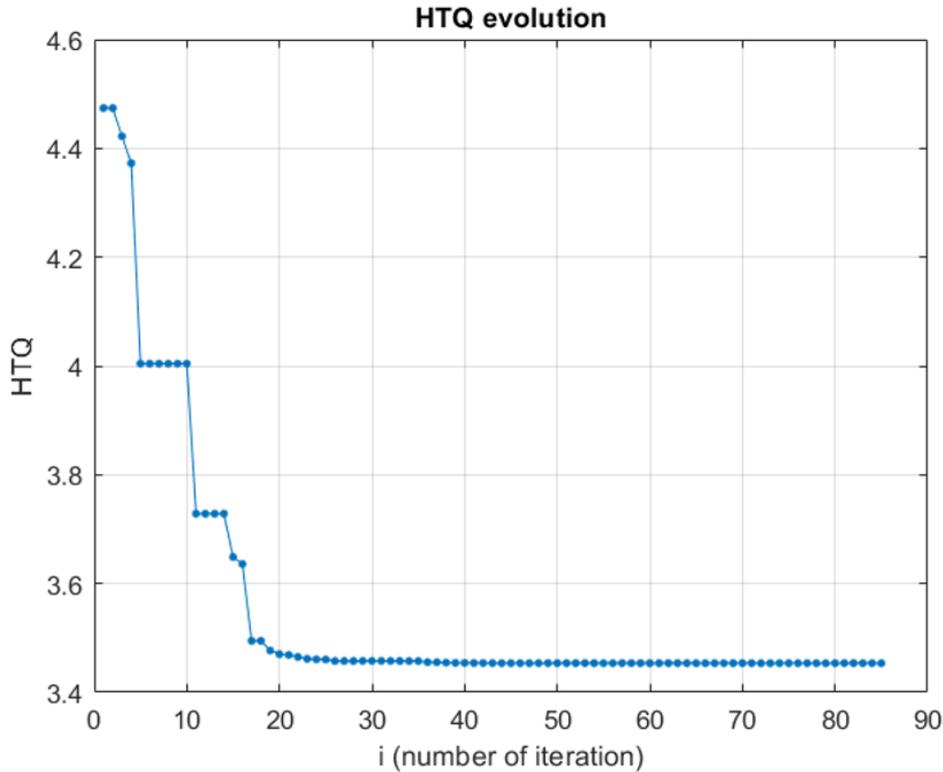


Figura 4.11: Evoluzione del parametro HTQ per ottimizzazione delle sole fasi  $\varphi_n$ .

L'HTQ decresce come ci si aspetta fino a tendere ad un valore costante per cui la curva si appiattisce.

Le fasi  $\varphi_n$  ottenute dall'ottimizzazione vengono inserite nel combinatore di simulazione di Sim4Life in corrispondenza delle alimentazioni dei singoli canali, e lasciando l'ampiezza per ognuno di essi pari a  $1W$ . La potenza target dell'array viene normalizzata a  $P = 1W$  e per ogni antenna si ha una potenza disponibile pari a  $0.125W$ ; a questo punto si estrae il sensore di campo combinato e si visualizza il SAR nei tre piani in corrispondenza della sezione di piano che taglia il tumore. Questo valore di potenza normalizzata non permette l'aumento di temperatura desiderato sul target, quindi il SAR viene ottimizzato.

La potenza totale dell'array viene ottimizzata per fare in modo di ottenere un valore di potenza depositata (SAR) sul tumore tale da permettere un aumento di temperatura sufficiente al trattamento di ipertermia.

La prova con potenza più elevata è stata fatta per  $P = 70W$  e con potenza disponibile per le singole antenne pari a  $8.75W$  e la prova definitiva, invece, per una potenza totale dell'array pari a  $P = 50W$ , con potenza disponibile per ogni antenna pari a  $6.25W$ .

Di seguito si riportano i risultati per  $P=50W$ :

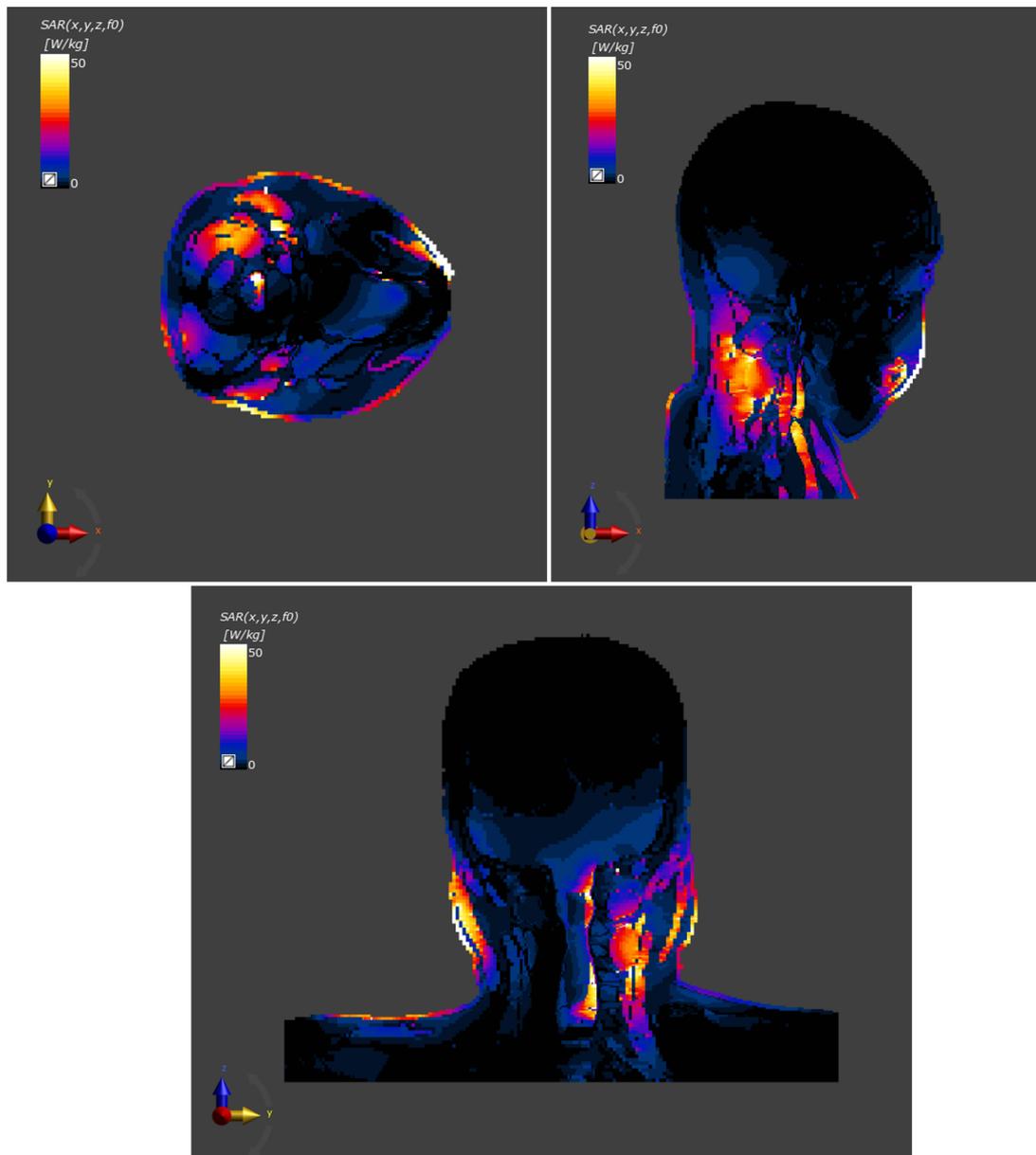


Figura 4.12: Profili di SAR ottimizzato, con potenza totale dell'array di 50 W e ottimizzazione delle sole fasi, visualizzati sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore.

### 4.2.3 Mappe di temperatura focalizzate

Dopo aver ottenuto i risultati della simulazione elettromagnetica, si passa alla simulazione termica in Sim4Life per la focalizzazione in temperatura, la cui teoria è descritta nel *paragrafo 1.5.1* del *capitolo 1*. Sulla base di quanto spiegato al *paragrafo 3.1.1* per la simulazione termica nel caso semplice, anche nel caso realistico con il phantom Yoon-sun vengono impostate le condizioni al contorno termiche ai confini del dominio attivo e successivamente create le mappe di temperatura.

Le condizioni al contorno termiche vengono impostate sulle superfici degli elementi del modello che non fanno parte dei materiali definiti nelle impostazioni della simulazione termica. Per il caso in esame è possibile identificare una sola condizione limite utilizzata (*formula 1.34*) che è la condizione mista, essa viene applicata due volte a tre elementi del modello.

Una condizione viene applicata al background e quindi all'interfaccia tessuto-bolo d'acqua con  $T_{ext} = 20$  °C,  $h = 82$  W/(m<sup>2</sup> K) e una viene applicata all'interfaccia tessuto-aria interna, e quindi al polmone e al condotto tracheale, con  $T_{ext} = 30$  °C,  $h = 50$  W/(m<sup>2</sup> K) dove  $T_{ext}$  è la temperatura all'esterno del confine considerato e  $h$  è il coefficiente di scambio termico [50].

Le simulazioni termiche nel caso realistico con phantom Yoon-sun sono di tipo stazionario e hanno durata molto breve.

La simulazione termica è impostata come segue:

- Setup, definizione del modello termico: equazione di Pennes.
- Materiali: il dominio attivo comprende il tumore e tutti gli elementi che compongono il phantom Yoon-sun a meno della trachea e dei polmoni ai quali sono applicate le condizioni al contorno. Le proprietà termiche vengono assegnate ai materiali attingendo dal database IT'IS.
- Condizioni iniziali: la temperatura iniziale degli elementi del phantom e del tumore è impostata a  $T=37$ °C e la temperatura circostante è impostata a  $T=25$ °C.
- Condizioni al contorno: definite come sopra.
- Sensore: un sensore di campo complessivo è creato per impostazione predefinita dal simulatore.
- Discretizzazione della griglia: è impostata in maniera automatica con definizione fitta per il tumore, e manualmente con step massimo pari a 2x2x2 mm e risoluzione geometrica pari a 10x10x10 mm per Yoon-sun. Le impostazioni di riempimento della mesh sono di tipo manuale (Top e Bottom padding) con tagli del dominio lungo l'asse verticale ( $z$ ), per fare in modo che l'unico volume attivo di simulazione termica sia quello di interesse, ovvero il collo del phantom.

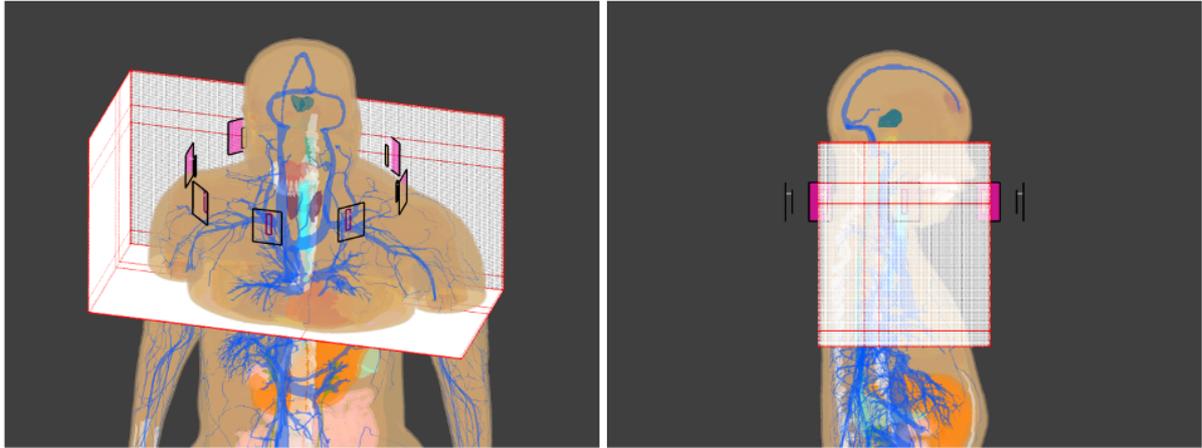


Figura 4.13: Esempio di griglia impostata nella simulazione termica.

- Settaggio dei voxel: per ogni elemento del modello è impostata un'uguale priorità tranne che per il tumore, il quale presenta una priorità maggiore;
- Sorgente: come sorgente di calore viene selezionato il SAR, ottenuto in output nella fase di post-processing della simulazione elettromagnetica per lo stesso caso di studio (figura 4.12).

Le mappe di temperatura, che si riportano in figura 4.14, sono quelle ottenute solo dopo aver ottimizzato il SAR della simulazione EM. La potenza target dell'array di antenne nel simulatore di combinazione di Sim4Life viene opportunamente modificata e normalizzata, così da garantire l'innalzamento di temperatura desiderato per il trattamento ipertermico.

In figura 4.14 sono riportate le mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato di figura 4.12, ottenuto con ottimizzazione delle sole fasi  $\varphi_n$  e potenza totale dell'array  $P = 50W$ .

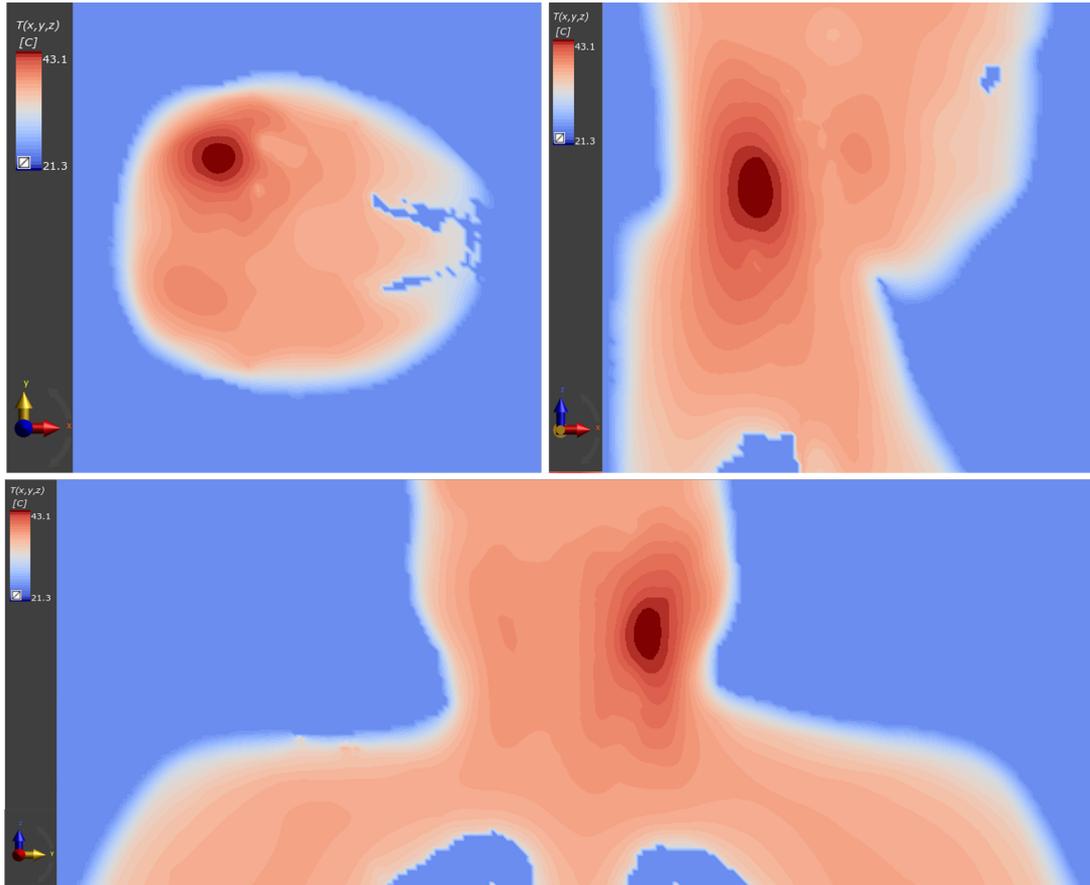


Figura 4.14: Mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato usando solo le fasi, visualizzate sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore.

#### 4.2.4 Ottimizzazione di fasi e ampiezze

Dai risultati ottenuti con l'algoritmo PSO, con ottimizzazione delle sole fasi  $\varphi_n$ , si osserva come l'applicatore non focalizzi molto bene la potenza sul tumore: sono infatti presenti diversi hotspot nel tessuto sano circostante.

L'algoritmo di focalizzazione PSO viene rieseguito in Matlab per ottimizzare anche le ampiezze  $\xi_n$  delle antenne, oltre che le fasi  $\varphi_n$  (paragrafo 3.1.2). I risultati sono riportati in *tabella 4.3*:

	Fasi $\varphi_n$ (deg)	Coefficienti di potenza $\xi_n^2$ (W)
Antenna patch 1	100.66	0.0353
Antenna patch 2	117.07	0.0697
Antenna patch 3	289.24	0.7572
Antenna patch 4	159.31	0.0359
Antenna patch 5	245.29	0.1746
Antenna patch 6	39.48	0.1152
Antenna patch 7	150.36	0.5147
Antenna patch 8	152.37	0.1466

Tabella 4.3: Ampiezze e fasi ottimizzate delle antenne patch mediante algoritmo PSO.

Per un numero totale di iterazioni dell'algoritmo pari a 150 e un tempo di ottimizzazione pari a 2945.35 s, si ottiene l'evoluzione del fattore di qualità riportata in *figura 4.15*:

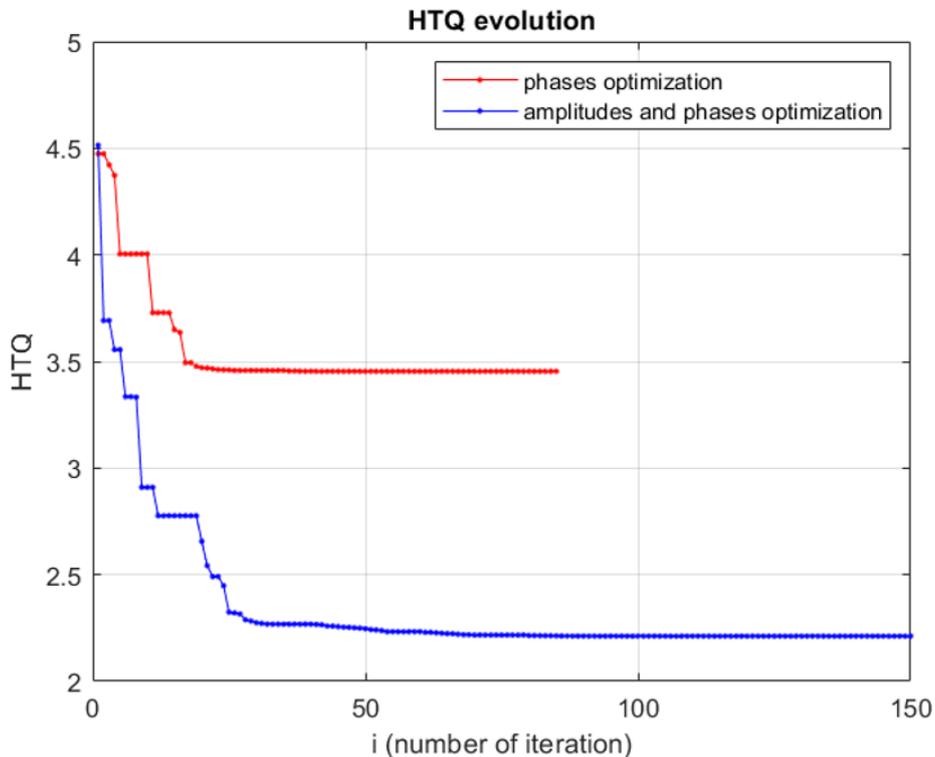


Figura 4.15: Evoluzione del parametro HTQ per ottimizzazione delle sole fasi e di fasi e ampiezze.

Le ampiezze  $\xi_n$  e le fasi  $\varphi_n$  ottenute si inseriscono, nuovamente, nel combinatorio di simulazione di Sim4Life, in corrispondenza delle alimentazioni dei singoli canali e la potenza target totale dell'array viene normalizzata inizialmente a  $P=1W$ .

A questo punto si estrae il sensore di campo combinato e si visualizza il SAR nei tre piani in corrispondenza della sezione di piano che taglia il tumore.

Per la stessa motivazione del caso precedente vengono fatte diverse prove di normalizzazione della potenza totale  $P$  dell'array fino ad ottenere la potenza necessaria per generare un sufficiente aumento di temperatura.

In figura 4.16 si riportano i risultati ottenuti per  $P=55W$ :

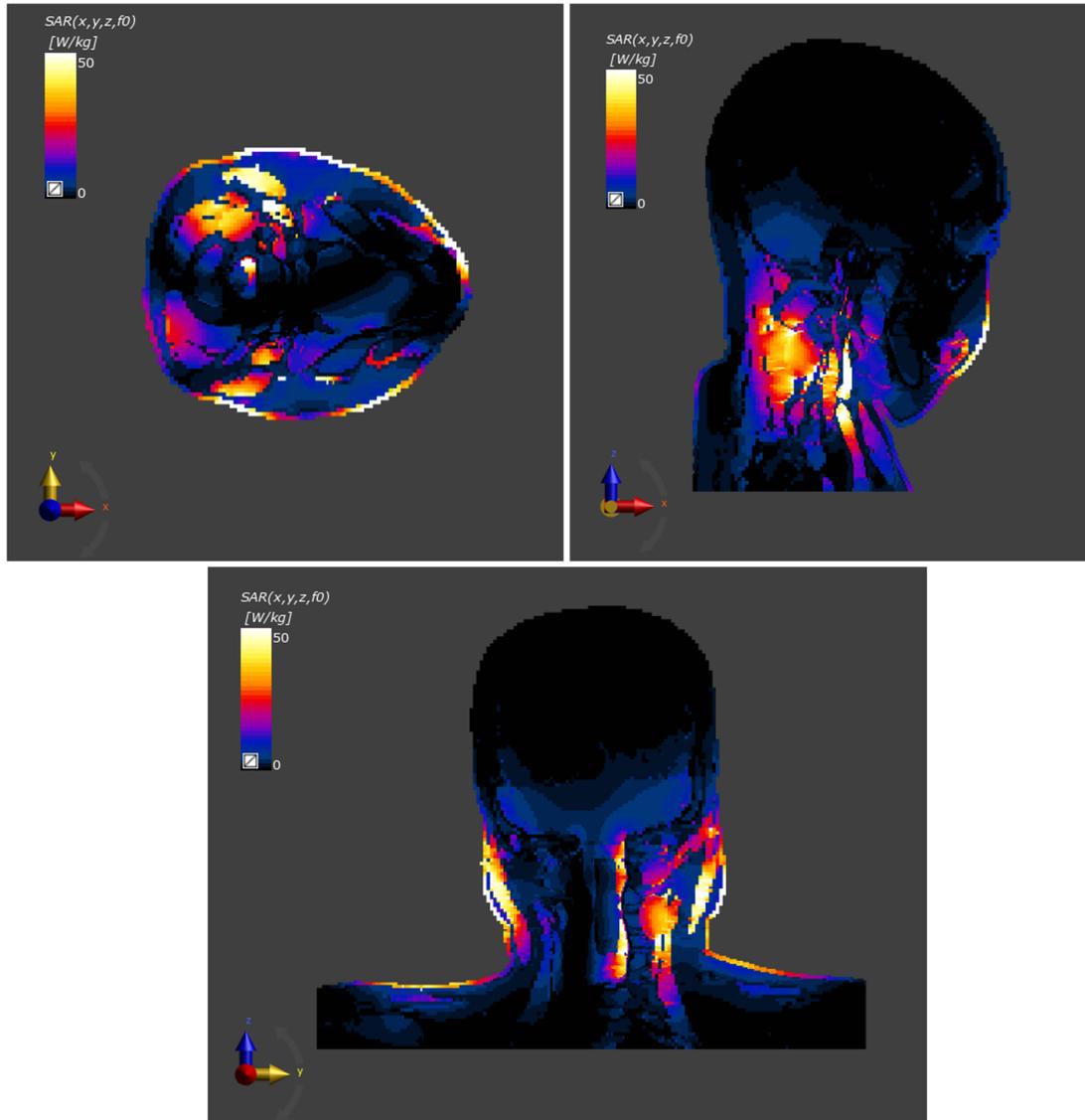


Figura 4.16: Profili di SAR ottimizzato, con potenza totale dell'array di 55 W e ottimizzazione di fasi e ampiezze, visualizzati sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore.

Il SAR ottimizzato (figura 4.16) viene dato in input come sorgente al simulatore termico, mentre il resto delle impostazioni è uguale al caso con ottimizzazione delle sole fasi (paragrafo 4.2.3). Le mappe di temperatura ottenute sono riportate in figura 4.17.

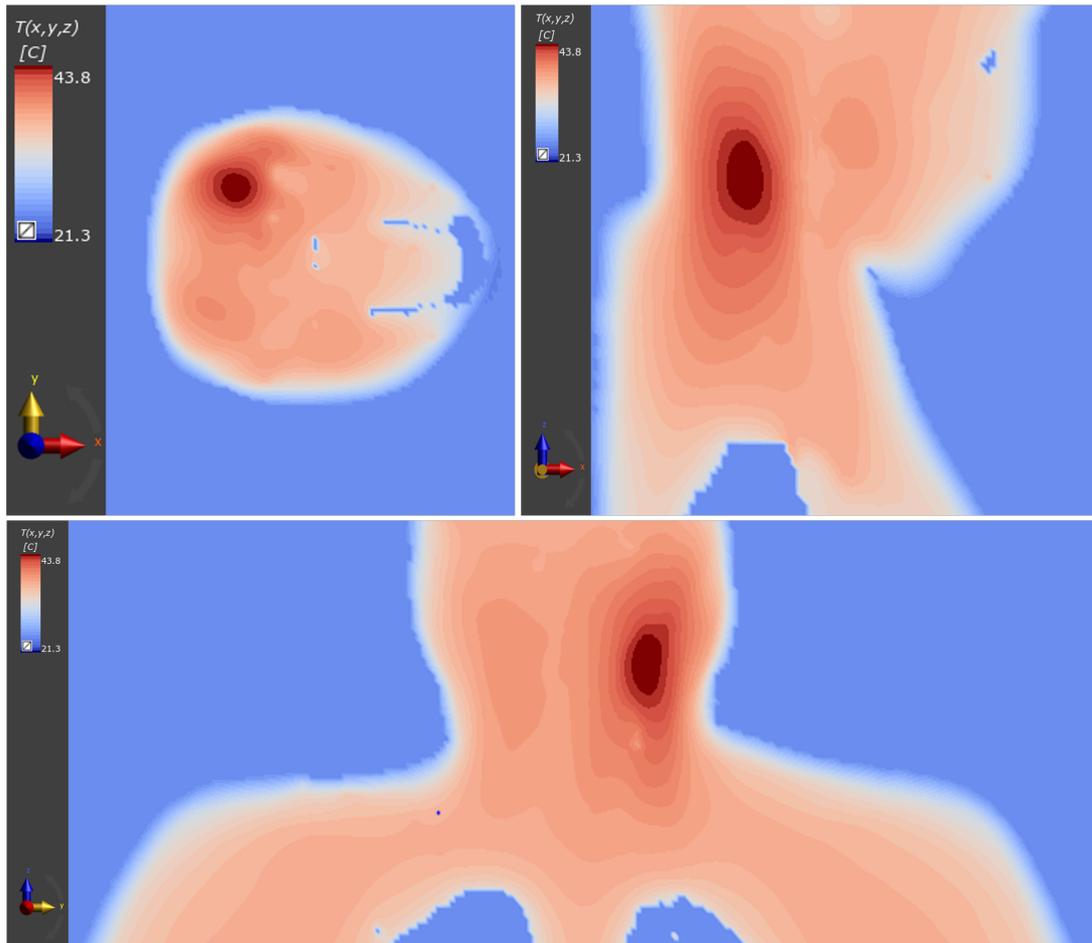


Figura 4.17: Mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato usando fasi e ampiezze, visualizzate sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore.

L'ottimizzazione basata sul SAR fa sì che si ottengano delle ottime mappe di temperatura in entrambi i casi (con ottimizzazione di sole fasi o di ampiezze e fasi) e focalizza molto bene sul tumore come ci si aspetta.

### 4.3 Focalizzazione del SAR su tumore in posizione realistica

#### 4.3.1 Inserimento del tumore nel modello

L'ultimo caso di studio del presente lavoro di tesi riguarda il posizionamento del tumore all'interno del collo del phantom Yoon-sun in una posizione più realistica.

Esso viene modellizzato di forma ellissoidale e viene posizionato nella parte anteriore del collo di Yoon-sun in corrispondenza delle coordinate  $(-15, -42, -86)$  mm.

In questo caso si vuole verificare che, posizionando il tumore all'interno del collo in un punto più vicino a quello reale, il sistema sia ancora più efficace e che il trattamento ipertermico funzioni ancora meglio. È necessario prestare molta attenzione al sito in cui si colloca il target in modo tale da evitare di sovrapporlo ai vasi sanguigni e alle ossa.

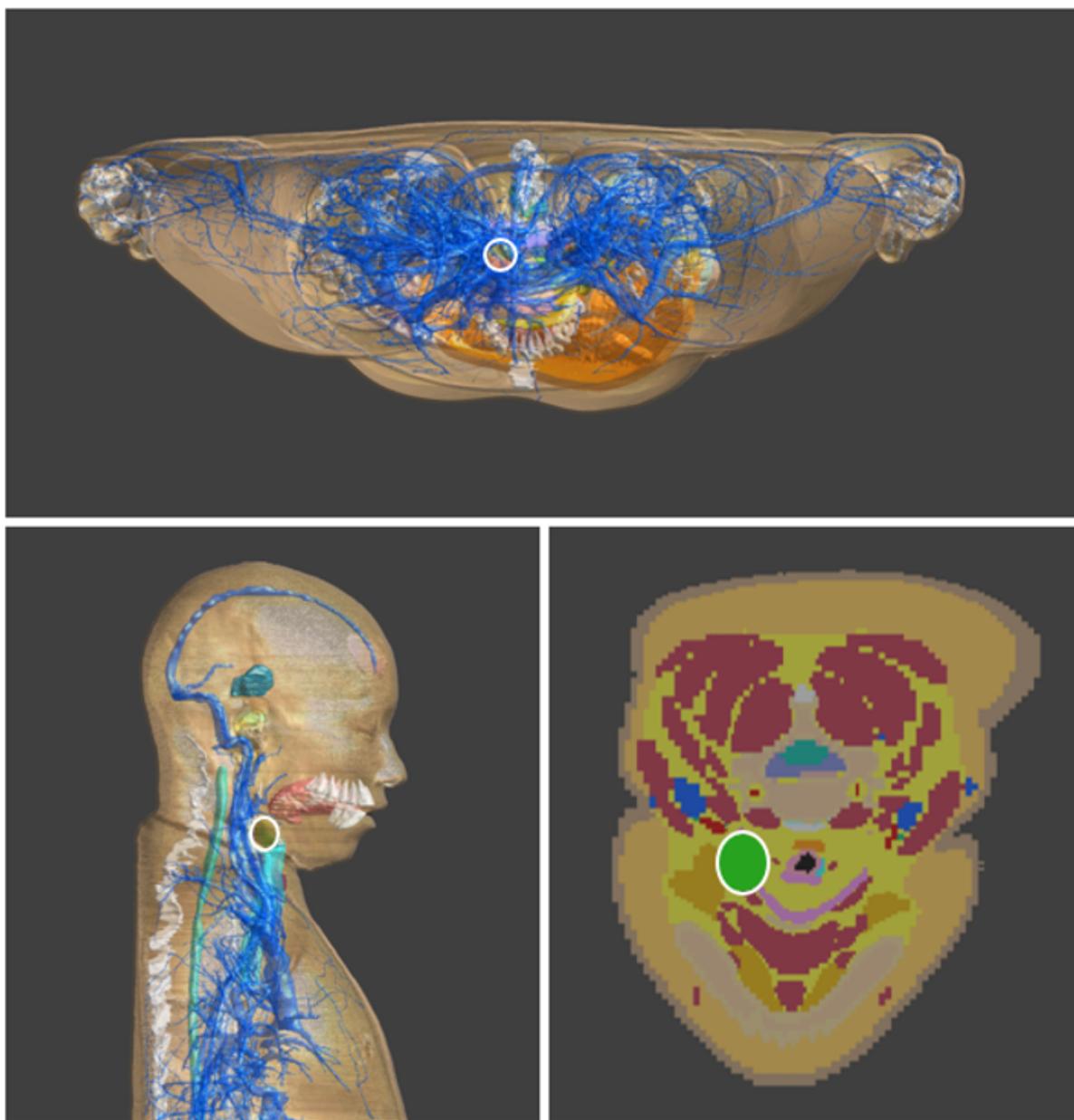


Figura 4.18: Modello del phantom con inserimento del tumore in posizione realistica, nella parte anteriore del collo, e mesh a voxel.

A questo punto si aggiunge il modello dell'antenna patch posizionato ad una distanza dal collo di Yoon-sun pari a 140 mm, mentre le caratteristiche geometriche dell'antenna sono definite e ottimizzate come in *tabella 2.8*. Viene costruito nuovamente l'array di antenne allo stesso modo e con le stesse caratteristiche del caso precedente (*paragrafo 4.2.1*)

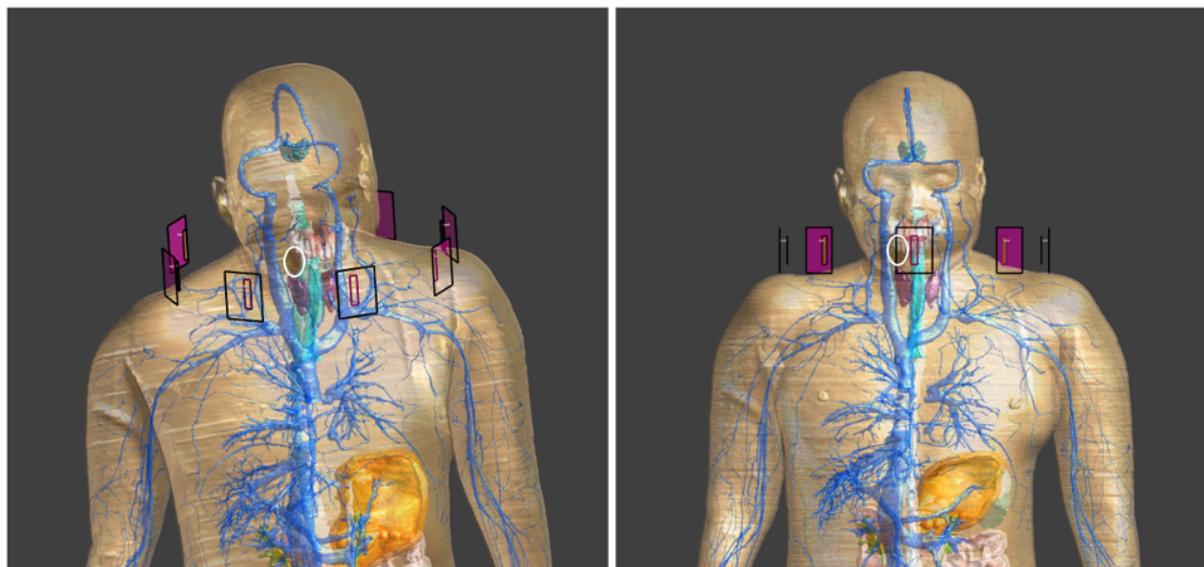
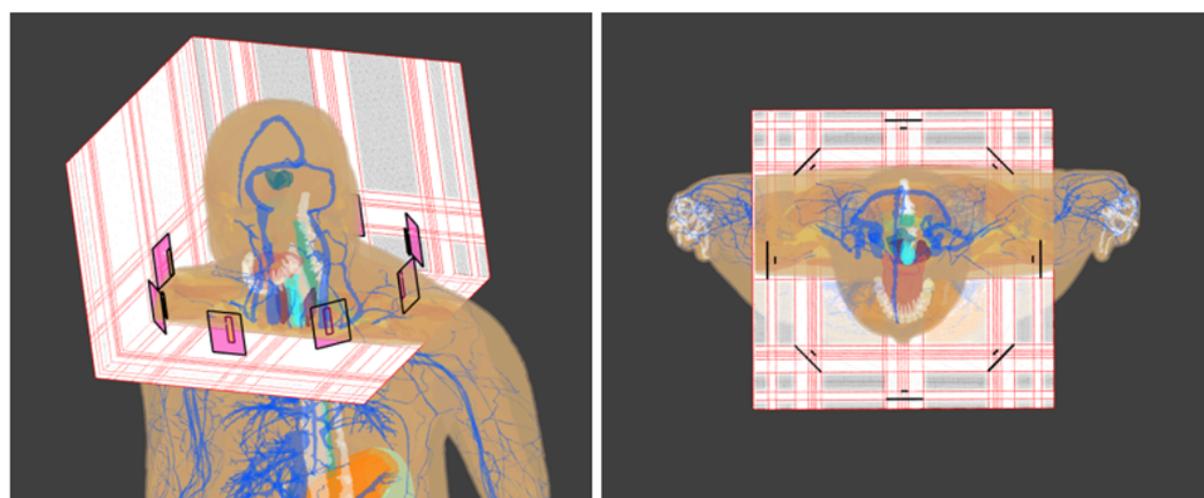


Figura 4.19: Modello completo di phantom realistico con tumore nella parte anteriore del collo di Yoon-sun ed applicatore ad array circolare.

Si passa alla fase di simulazione e analisi per verificare l'andamento dei parametri  $S_{11}$  e dei campi elettrici generati dalle singole antenne. La simulazione EM-FDTD effettuata è di tipo multi-porta e il setup di simulazione è impostato esattamente come nel caso in cui il tumore era posizionato nella parte posteriore del collo (*paragrafo 4.2.1*).

Gli ultimi due casi di studio del presente lavoro di tesi si distinguono unicamente per il sito del target. Il tempo di simulazione totale è molto elevato ed è circa pari a 26:00 h.



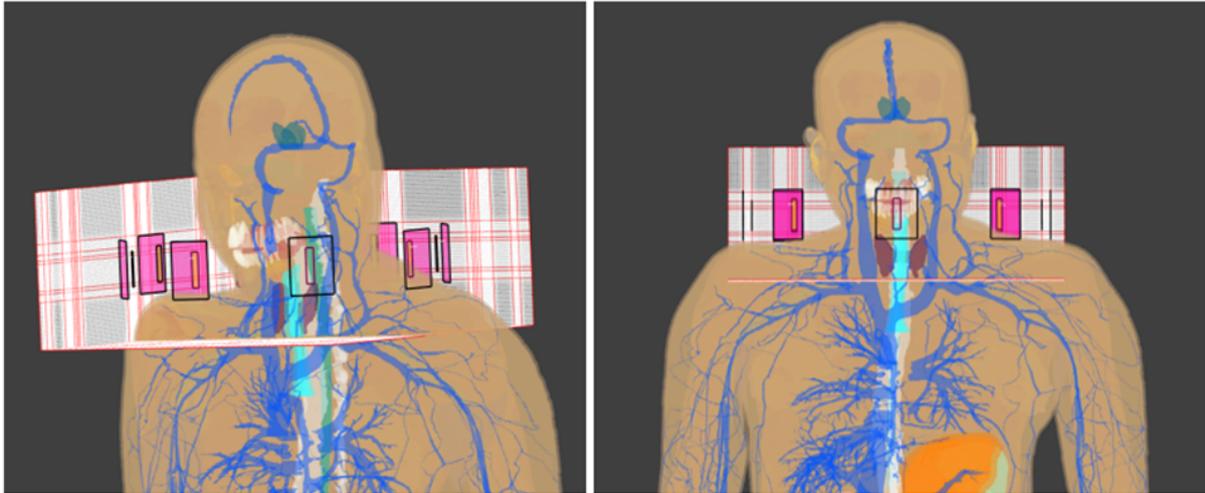


Figura 4.20: Griglia del modello di testa e collo (sopra), griglia del solo collo che rappresenta il dominio di interesse (sotto).

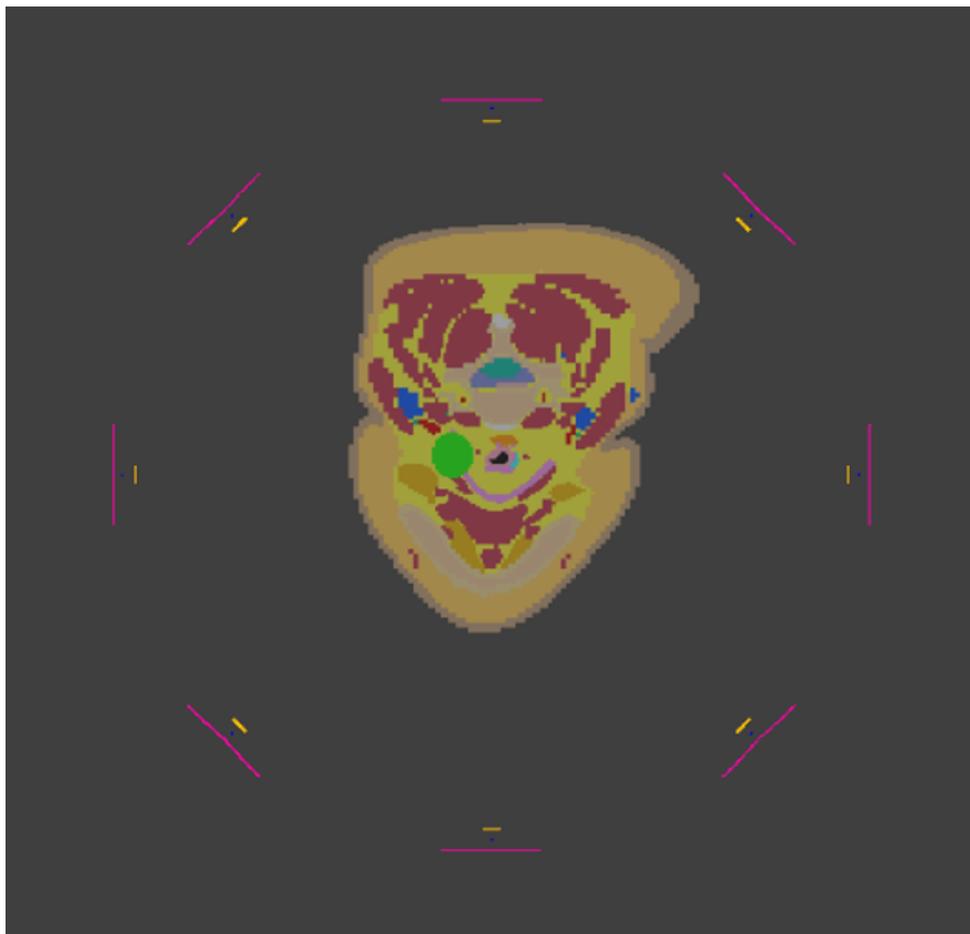


Figura 4.21: Mesh a voxel del modello. La regione tumorale è evidenziata in verde.

Nella fase di analisi si estraggono i risultati relativi alle simulazioni per ogni singola antenna, accendendone una sola alla volta e tenendo spente tutte le altre, chiuse su un

carico con impedenza  $50 \Omega$ . Le fasi delle antenne sono impostate a 0 gradi e la potenza disponibile per ogni canale è fissata a 1W.

Nelle figure 4.22 e 4.23, sono riportati il grafico del parametro  $S_{11}$  di una singola porta e del campo elettrico irradiato da essa sul collo del phantom Yoon-sun:

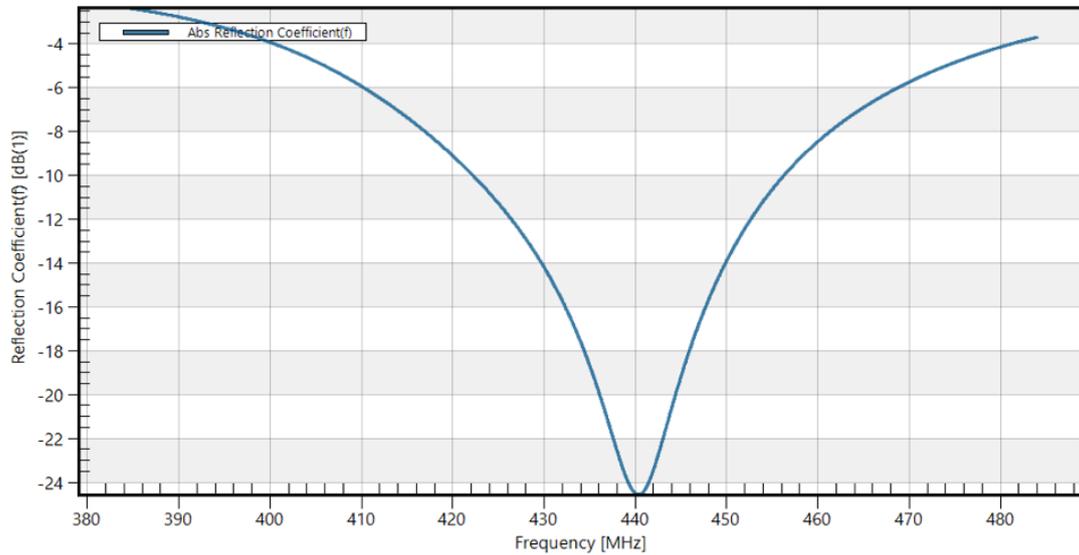


Figura 4.22: Modulo del coefficiente di riflessione  $S_{11}$  relativo alla simulazione con antenna 3 che irradia.

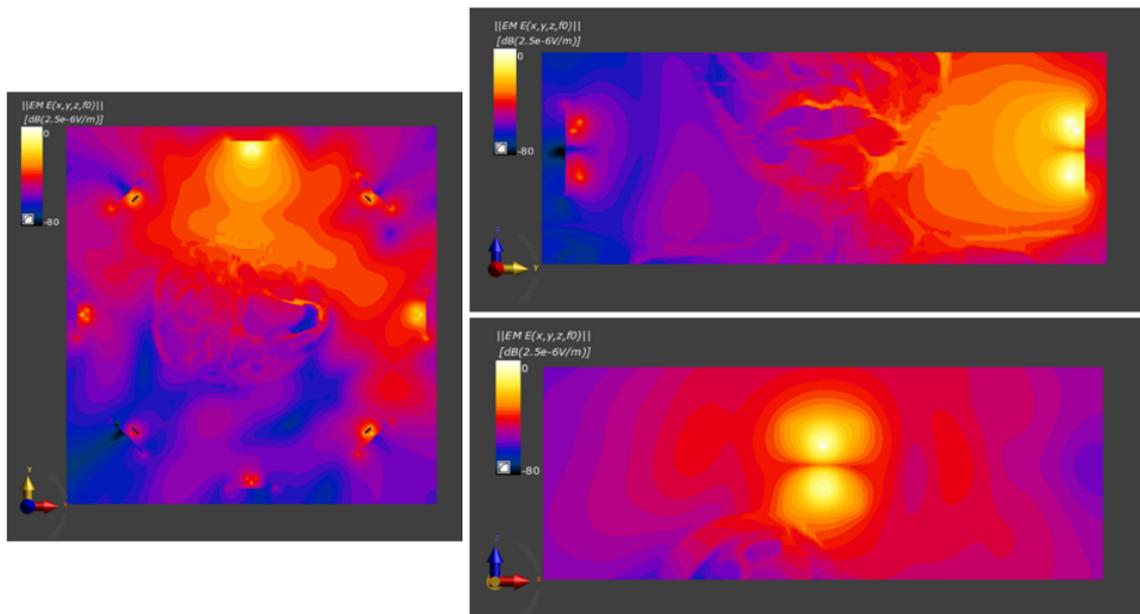


Figura 4.23: Modulo del campo elettrico nei tre piani relativo all'antenna 3 che irradia.

Sia per i parametri  $S_{11}$  che per i campi elettrici si ottengono ottimi risultati e questo vale anche per tutte le altre antenne dell'array. I coefficienti di riflessione presentano tutti il minimo ad una frequenza compresa in un intorno di quella desiderata (434 MHz).

Dalla simulazione elettromagnetica in Sim4Life vengono estratte, inoltre, le mappe di densità di corrente e di SAR per ognuna delle antenne in modo tale da essere esportate in Matlab, e mediante le *formule 3.1 e 3.2* vengono calcolati i coefficienti  $\sigma$  e  $\rho$  per ognuna. Vengono costruite successivamente le mappe della conduttività elettrica e della densità volumica, che, come ci si aspetta, risultano uguali indipendentemente dall'antenna considerata per l'estrazione dei campi.

### 4.3.2 Mappe di SAR focalizzate

Si procede all'ottimizzazione delle alimentazioni delle antenne della schiera allo stesso modo del caso semplice e del caso con posizione del target nella parte posteriore del collo di Yoon-sun.

Si creano le due maschere per la regione tumorale e per la regione sana attraverso lo strumento di Sim4Life 'Mask filter' e si utilizza lo strumento 'Crop' che permette di tagliare il dominio di computazione delimitandolo alla sola zona di interesse. Tutti i campi elettrici, le densità di corrente e le mappe di SAR delle antenne vengono prima filtrati attraverso le maschere, poi tagliati lungo l'asse z, e successivamente i dati vengono estrapolati ed esportati in Matlab.

A questo punto viene applicato l'algoritmo PSO per l'ottimizzazione delle 8 fasi delle antenne, riportate in *tabella 4.4*:

	Fasi $\varphi_n$ (rad)	Fasi $\varphi_n$ (deg)
Antenna patch 1	0.4718	27.032
Antenna patch 2	0.4737	27.14
Antenna patch 3	6.2832	360
Antenna patch 4	6.1254	350.96
Antenna patch 5	5.0766	290.87
Antenna patch 6	5.1958	297.70
Antenna patch 7	5.2154	298.82
Antenna patch 8	0	0

Tabella 4.4: Fasi ottimizzate delle antenne patch mediante algoritmo PSO.

Per un numero totale di iterazioni dell'algoritmo pari a 98 e una durata dell'algoritmo pari a 2029.36 s, si ottiene l'evoluzione del fattore di qualità riportata in figura 4.24:

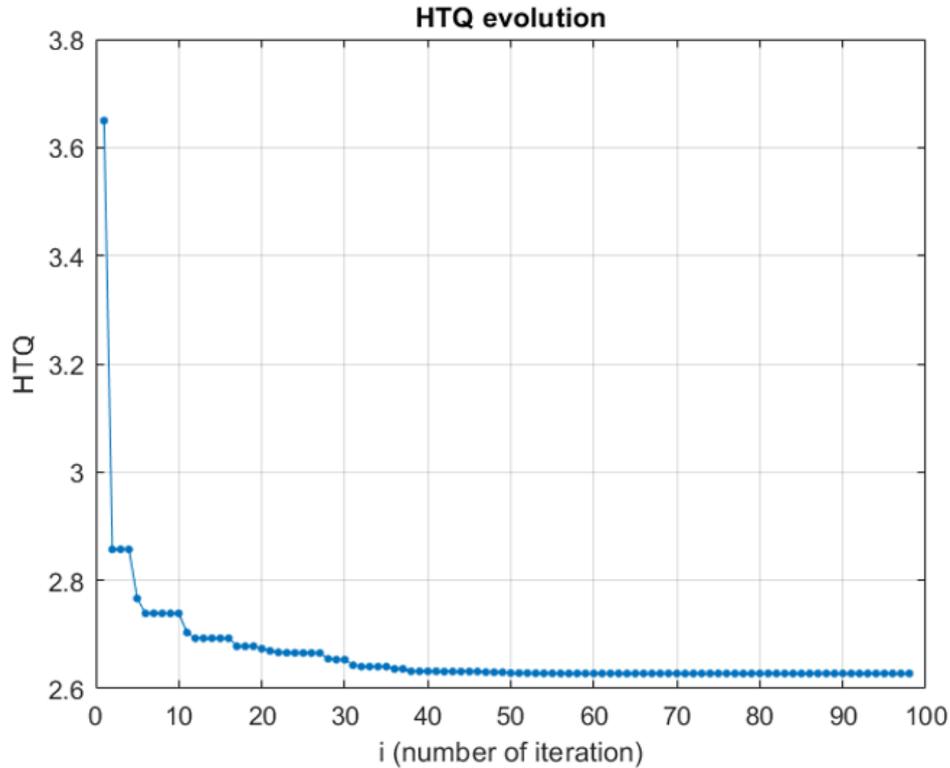


Figura 4.24: Evoluzione del parametro HTQ per ottimizzazione delle sole fasi  $\varphi_n$ .

L'HTQ decresce come ci si aspetta fino a tendere ad un valore costante per cui la curva si appiattisce, questo fa sperare in buoni risultati per la focalizzazione.

Le fasi  $\varphi_n$  ottenute dall'ottimizzazione sono state inserite nel combinatorio di simulazione di Sim4Life, con potenza totale dell'array normalizzata a  $P=1W$ . La potenza resa disponibile per le singole antenne dopo la normalizzazione non permetteva l'aumento di temperatura desiderato sul tumore, ed è per questo che il SAR è stato ottimizzato.

La prova con potenza più elevata è stata fatta per  $P = 80W$ , con potenza disponibile per le singole antenne pari a  $10W$  e questo è risultato essere il valore ottimale.

Di seguito si riportano i risultati per  $P=80W$ :

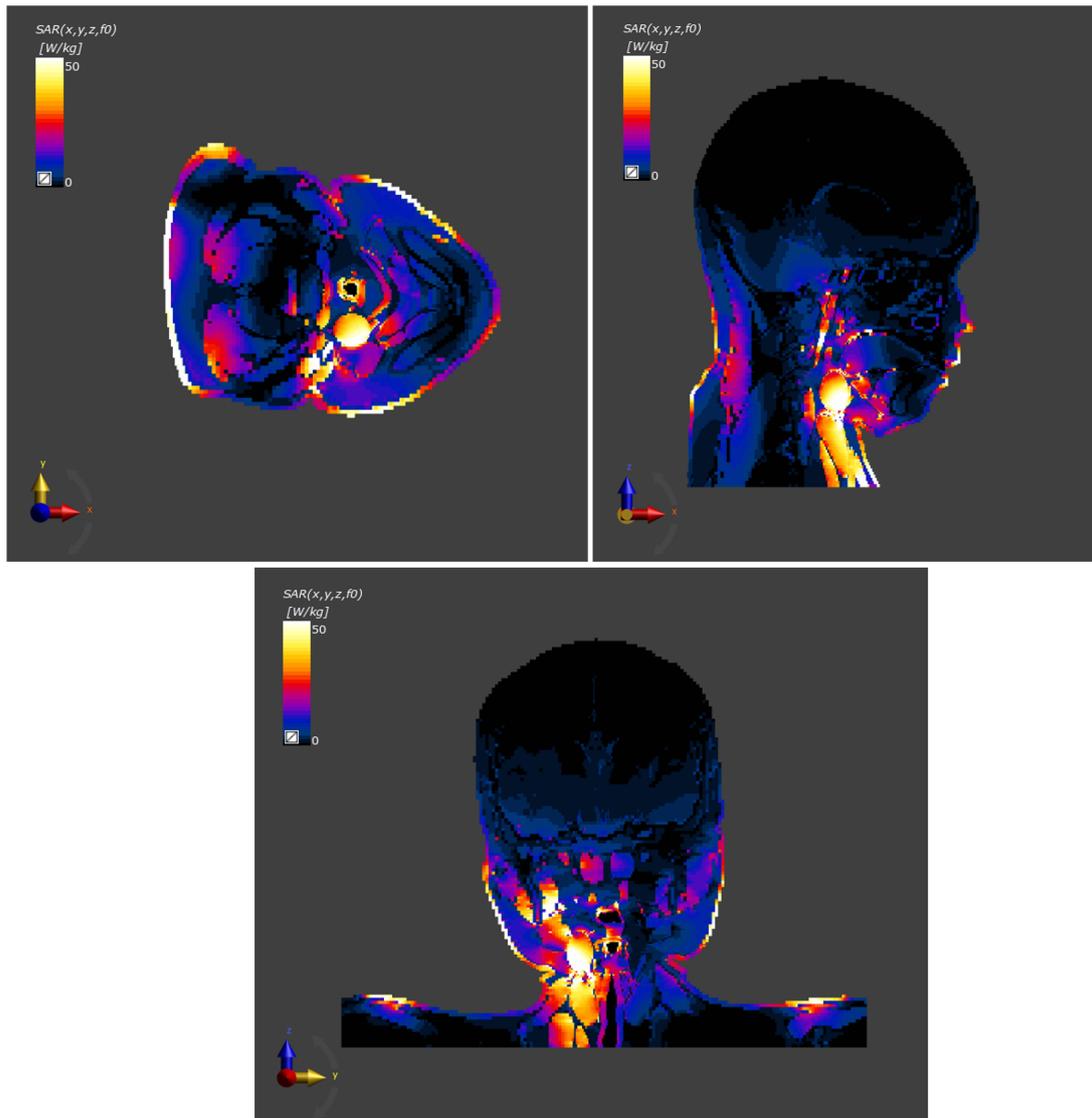


Figura 4.25: Profili di SAR ottimizzato, con potenza totale dell'array di 80 W e ottimizzazione delle sole fasi, visualizzati sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore.

### 4.3.3 Mappe di temperatura focalizzate

Dopo aver ottenuto i risultati della simulazione elettromagnetica, si passa alla simulazione termica per la focalizzazione in temperatura, la cui teoria è descritta nel *paragrafo 1.5.1* del *capitolo 1*. Sulla base di quanto spiegato al *paragrafo 3.3.1* vengono impostate le condizioni al contorno termiche ai confini del dominio attivo e successivamente create le mappe di temperatura. Le impostazioni per la simulazione di temperatura sono esattamente uguali al caso con tumore posizionato nella parte posteriore del collo, *paragrafo 3.3.2*.

Le mappe di temperatura che si riportano in *figura 4.26* sono quelle ottenute dopo aver ottimizzato il SAR della simulazione elettromagnetica con normalizzazione della potenza a  $P = 80W$  (*figura 4.25*):

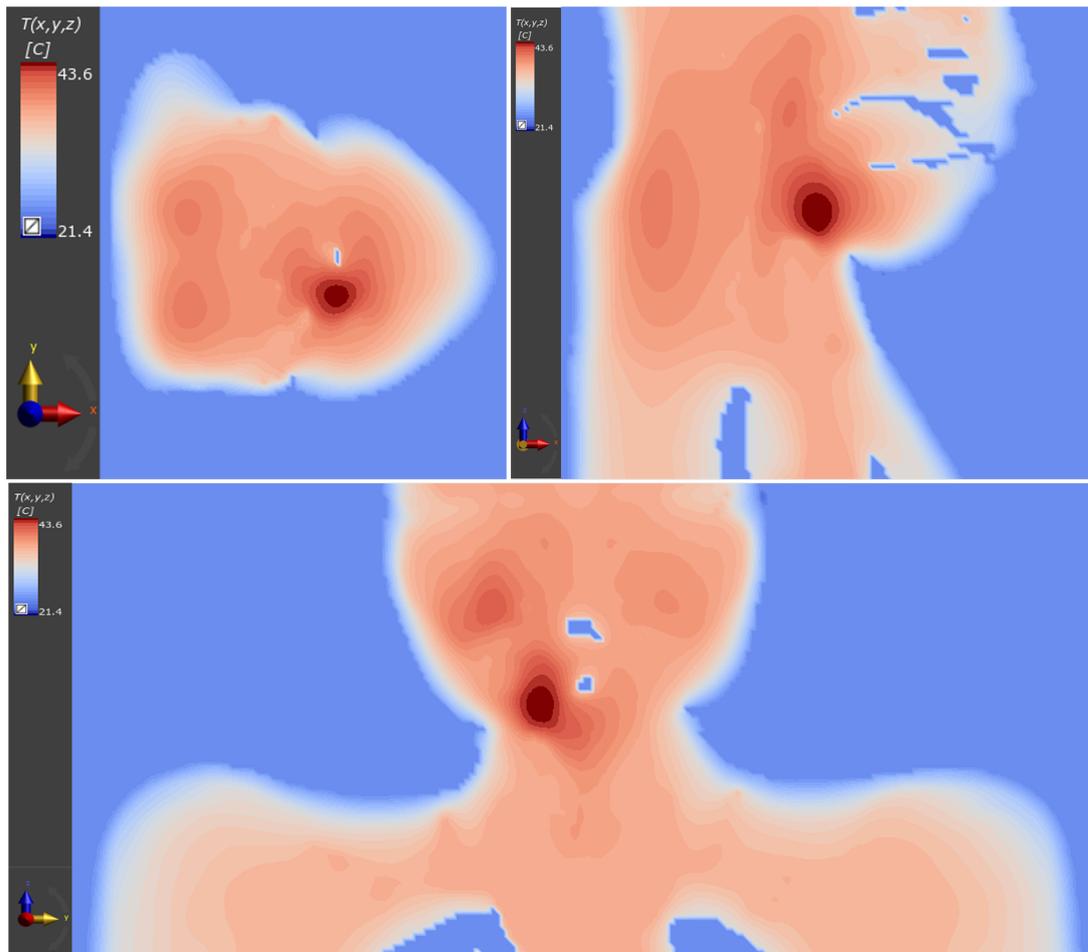


Figura 4.26: Mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato usando solo le fasi, visualizzate sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore.

#### 4.3.4 Ottimizzazione fasi e ampiezze

L'algoritmo di focalizzazione PSO viene rieseguito in Matlab per ottimizzare anche i coefficienti di ampiezza  $\xi_n$  delle antenne, oltre che le fasi  $\varphi_n$  (trattazione teorica al paragrafo 3.1.2). I risultati sono riportati in tabella 4.5.

	Fasi $\varphi_n$ (deg)	Coefficienti di potenza $\xi_n^2$ (W)
Antenna patch 1	26.59	0.8896
Antenna patch 2	32.06	0.7811
Antenna patch 3	360	0.6132
Antenna patch 4	324.16	0.0312
Antenna patch 5	305.62	0.3993
Antenna patch 6	292.71	0.3869
Antenna patch 7	310.82	1
Antenna patch 8	0	0.7644

Tabella 4.5: Ampiezze e fasi delle antenne patch ottimizzate mediante algoritmo PSO.

Per un numero totale di iterazioni dell'algoritmo pari a 137 e un tempo di ottimizzazione pari a 2656.86 s, si ottiene l'evoluzione del fattore di qualità riportata in *figura 4.27*.

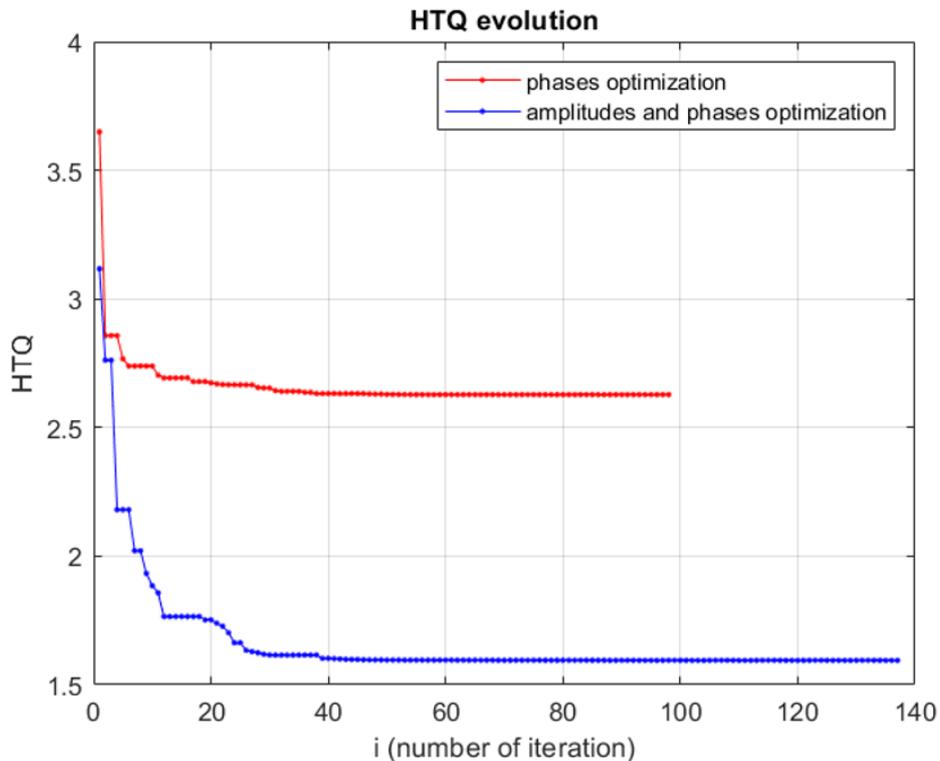


Figura 4.27: Evoluzione del parametro HTQ per ottimizzazione delle sole fasi e di fasi e ampiezze.

Le ampiezze e le fasi ottenute si inseriscono, nuovamente, nel combinatore di simulazione di Sim4Life, in corrispondenza delle alimentazioni dei singoli canali; la potenza target totale dell'array viene normalizzata fino al valore che ottimizza il SAR definitivamente.

Di seguito si riportano le mappe di SAR ottenute per  $P=72W$ :

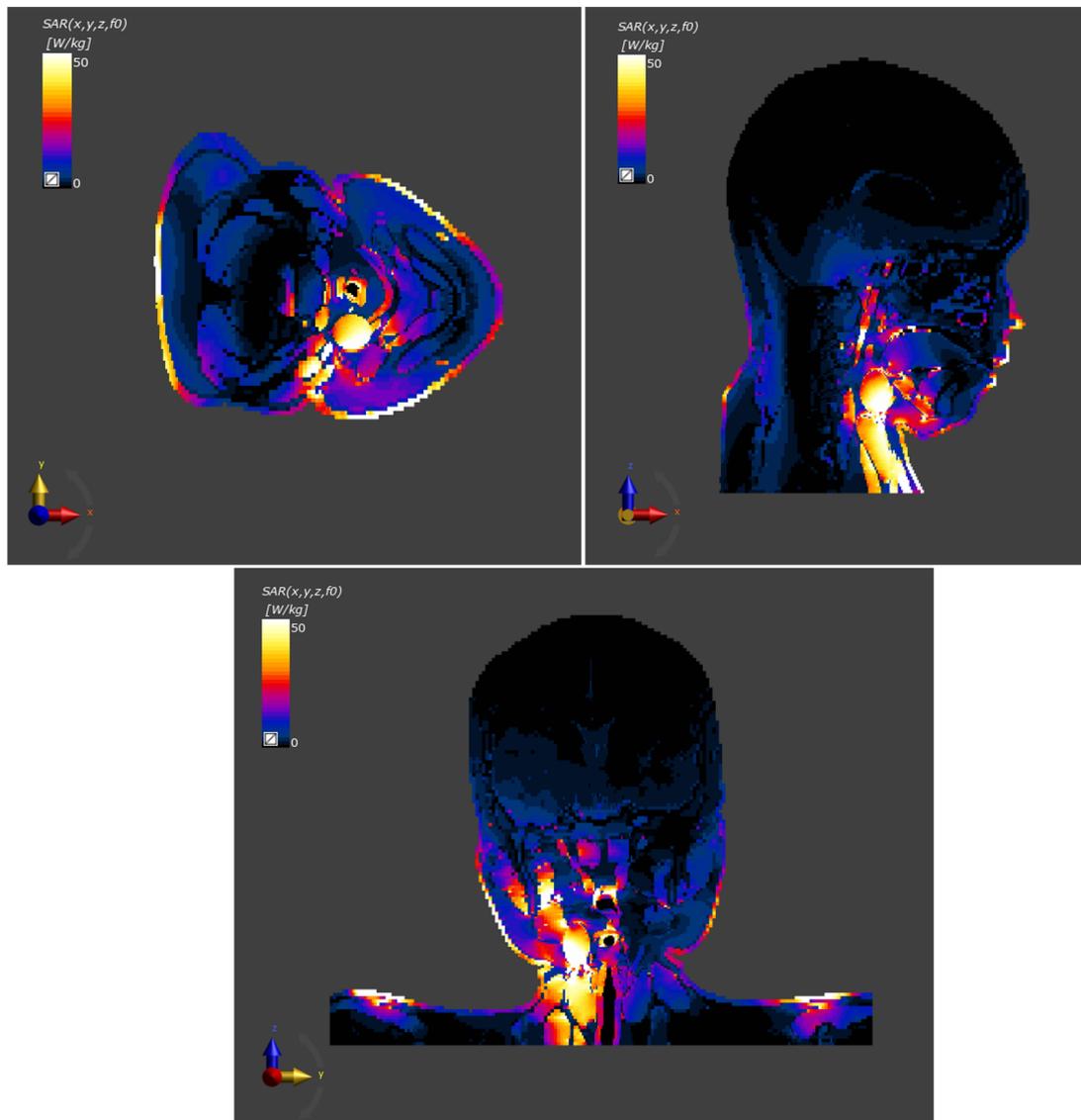


Figura 4.28: Profili di SAR ottimizzato, con potenza totale dell'array di 72 W e ottimizzazione di fasi e ampiezze, visualizzati sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore.

Il SAR ottimizzato (figura 4.28) viene dato in input come sorgente al simulatore termico, mentre il resto delle impostazioni di simulazione non si modifica (paragrafo 4.2.3). Le mappe di temperatura corrispondenti sono riportate in figura 4.29.

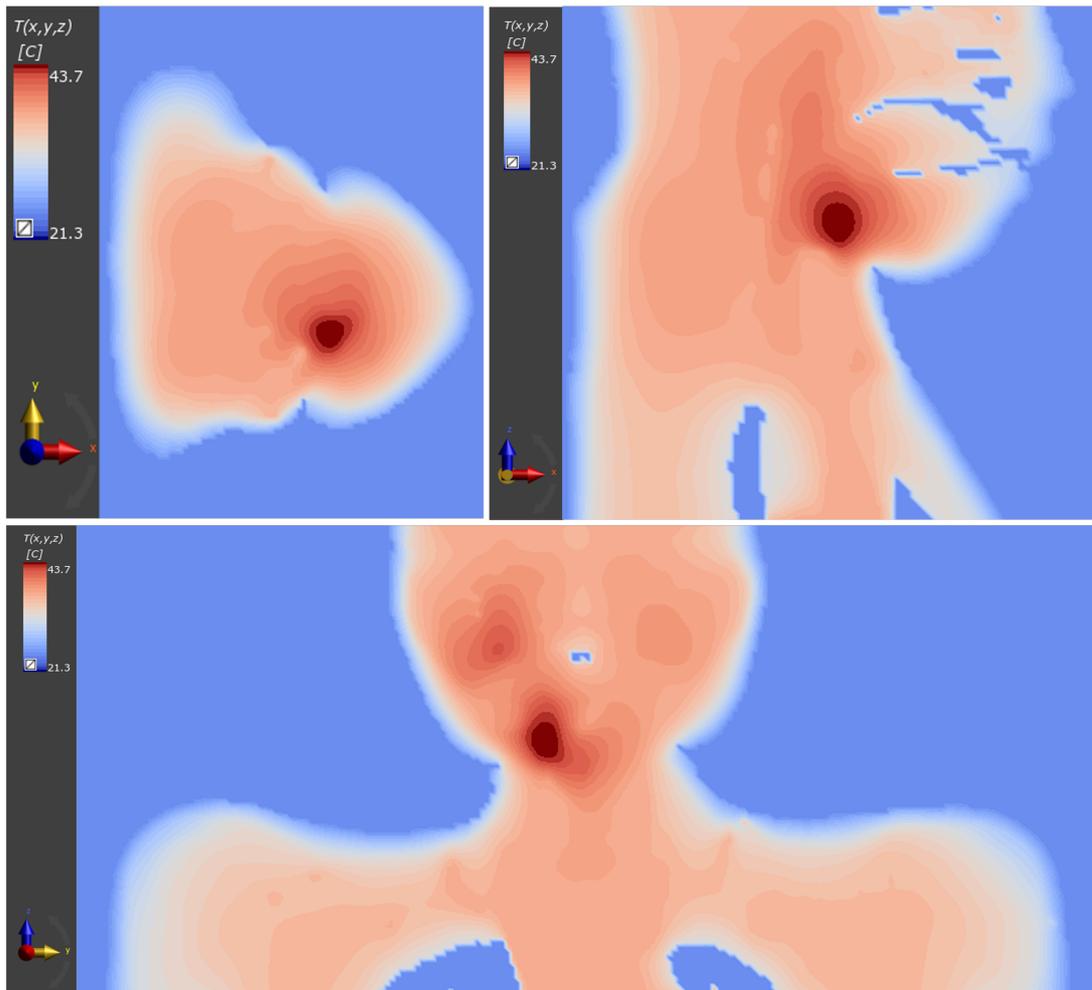


Figura 4.29: Mappe di temperatura corrispondenti al profilo di SAR ottimizzato usando fasi e ampiezze, visualizzate sui piani XY, XZ e YZ passanti per il centroide del tumore.

Le mappe di temperatura ottenute mostrano buoni risultati in entrambi i casi (con ottimizzazione di sole fasi o di ampiezze e fasi) e la focalizzazione basata sul SAR focalizza effettivamente la potenza depositata sul tumore come ci si aspetta.

# Conclusioni e sviluppi futuri

Nel presente lavoro di tesi si è trattato un argomento di particolare rilevanza negli ultimi tempi: l'ipertermia, una terapia sempre più utilizzata nella pratica clinica nell'ambito della cura del cancro, in combinazione ai trattamenti di radioterapia e/o chemioterapia. In questa tesi, sono stati trattati gli aspetti relativi alle diverse fasi del trattamento ipertermico e i fenomeni fisici alla base di esso: il fenomeno elettromagnetico con risoluzione delle equazioni di Maxwell e quello termico con risoluzione dell'equazione di Pennes, che permette di studiare lo scambio termico che avviene all'interno dei tessuti umani.

I risultati principali ottenuti in questo lavoro di tesi hanno portato a:

1. riprodurre un modello semplificato di un applicatore a schiera per il trattamento di tumori nella regione testa-collo nel software di simulazione Sim4Life;
2. interfacciare il software Sim4Life con algoritmi di ottimizzazione scritti in Matlab per ottimizzare il SAR su regioni target poste in phantom semplificati;
3. verificare la correttezza delle procedure implementate su un modello realistico del corpo umano (phantom Yoon-sun), analizzando sia i profili di SAR ottimizzato che le corrispondenti mappe di temperatura.

Sono state effettuate una serie di simulazioni numeriche per la verifica dell'irradiazione del campo elettrico all'interno del tessuto biologico e per l'analisi del comportamento in frequenza dell'antenna. Il lavoro ha permesso di appurare in che modo la posizione in cui viene collocato il dispositivo e, in particolare, la geometria dell'applicatore influenzino il funzionamento dell'antenna. E' emerso come questi fattori siano in grado di spostare la frequenza di risonanza, modificando sensibilmente il funzionamento dell'applicatore. Pertanto i parametri delle antenne patch che costituiscono la schiera sono stati ottimizzati affinché la frequenza di risonanza fosse quella desiderata, ossia 434 MHz. Il coefficiente di riflessione ( $|S_{11}|$ ) relativo al sistema finale ha mostrato il raggiungimento della risonanza a 434 MHz, con una larghezza banda al di sotto dei -10 dB di circa 40 MHz.

Inizialmente, il collo del soggetto è stato costruito mediante una struttura a strati semplificata (pelle, grasso, muscolo, colonna vertebrale, midollo spinale e condotto tracheale) con tumore sferico posizionato all'interno e circondato da un bolo d'acqua demineralizzata.

A questo punto è stata applicata la procedura di focalizzazione del tasso di assorbimento specifico (SAR) sul tumore, mediante l'algoritmo PSO eseguito in Matlab, che ha come funzione obiettivo la minimizzazione del rapporto hotspot-to-target (HTQ). Tale procedura fornisce i profili di SAR ottimizzati e le corrispondenti mappe di temperatura, ottenute risolvendo l'equazione biotermica in Sim4Life.

I risultati ottenuti mostrano una focalizzazione sul modello semplificato: in corrispondenza del SAR ottimizzato per un valore di potenza totale dell'array normalizzata a 15W,

con ottimizzazione sia delle ampiezze che delle fasi delle antenne della schiera, si ottiene una focalizzazione del riscaldamento sul tumore ad una temperatura pari a  $43.8^{\circ}\text{C}$ .

La stessa procedura di ottimizzazione del SAR è stata successivamente ripetuta per tumori collocati all'interno del phantom realistico Yoon-sun, che fa parte della Virtual population del software di simulazione Sim4Life.

I profili di SAR e le mappe di temperatura ottenute hanno fornito ottimi risultati: la focalizzazione è infatti concentrata sulla regione tumorale come atteso.

In corrispondenza del SAR ottimizzato per un valore di potenza totale dell'array normalizzata a  $55W$ , con ottimizzazione sia delle ampiezze che delle fasi delle antenne dell'array, si ottiene una focalizzazione del riscaldamento sul tumore ad una temperatura pari a  $43.8^{\circ}\text{C}$ , nel caso di posizionamento del tumore nella parte posteriore del collo di Yoon-sun. Invece, nel caso di posizionamento del tumore nella parte anteriore del collo di Yoon-sun, in corrispondenza del SAR ottimizzato per un valore di potenza totale dell'array normalizzata a  $72W$ , con ottimizzazione sia delle ampiezze che delle fasi delle antenne, si ottiene una focalizzazione del riscaldamento sul tumore ad una temperatura pari a  $43.7^{\circ}\text{C}$ .

In conclusione, il lavoro implementato in questa tesi ha contribuito a costruire le basi simulative e matematiche per successivi studi nell'ambito dell'ipertermia a microonde per la cura del cancro. Il modello implementato e l'interfaccia Matlab che permette di focalizzare il SAR (e quindi il riscaldamento) su una regione di interesse potranno infatti essere utilizzati per verificare tecniche numeriche volte a migliorare la qualità della focalizzazione e l'attendibilità delle mappe di temperatura (che dipendono fortemente dai parametri termici coinvolti). La possibilità di testare metodi numerici innovativi su un phantom realistico, come quelli appartenenti alla Virtual Population di Sim4Life, si rivela infatti di cruciale importanza, poiché permette di studiare l'eventuale efficacia delle tecniche implementate su sistemi che cercano di riprodurre nel modo più realistico possibile la complessità del corpo umano.

# Bibliografia

- [1] M. Dewhirst, P. R. Stauffer, S. Das, O. I. Craciunescu, and Z. Vujaskovic, *Clinical Radiation Oncology*, Chapter 21: Hyperthermia, 4th ed. Elsevier, 2015.
- [2] A. Bakker, J. Van der Zee, G. van Tienhoven, H. P. Kok, C. R. N. Rasch, and H. Crezee, "Temperature and thermal dose during radiotherapy and hyperthermia for recurrent breast cancer are related to clinical outcome and thermal toxicity: A systematic review", *Int. J. Hyperthermia*, vol. 36, no. 1, pp. 1024–39, 2019.
- [3] N. Cihoric et al., "Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the clinicaltrials.gov registry," *Int. J. Hyperthermia*, vol. 31, no. 6, pp. 609-14, 2015.
- [4] Yoon-sun cV4.0. [Online] Available: <https://itis.swiss/virtual-population>, 2020, DOI: 10.13099/ViP11016-04-0.
- [5] E. Schena, et al. "Fiber optic sensors for temperature monitoring during thermal treatments: an overview." *Sensors* 16.7, p. 1144, 2016.
- [6] U. Lucia. *Elementi di Ingegneria delle Terapie Termiche*, CLUT, Torino, pp. 1-144, 2017. ISBN 978-88-7992-415-3
- [7] S. N. Goldberg. Overview of thermal ablation therapy for focal hepatic neoplasms. *In Matching the Energy Source to the Clinical Need: A Critical Review* International Society for Optics and Photonics. (Vol. 10297, pp. 102970D), January 2020.
- [8] [Online]. Available: <https://www.centropiaggio.unipi.it/sites/default/files/course/-material/7.pdf>
- [9] [Online]. Available: <http://www.enterologia.it/rfa.html>
- [10] C. Brace. Thermal tumor ablation in clinical use. *IEEE pulse*, 2(5), pp. 28-38, 2011.
- [11] [Online]. Available: <http://www.fegatochirurgia.com/index.php/terapie-offerte/tecniche-termoablative/item/333-tecniche-termoablative>
- [12] N. Voizard, et al. "Assessment of hepatocellular carcinoma treatment response with LI-RADS: a pictorial review." *Insights into imaging* 10.1, pp. 1-22, 2019.
- [13] A. Fasano, D. Hömberg, D. Naumov. On a mathematical model for laser-induced thermotherapy. *Applied Mathematical Modelling*, 34(12), pp. 3831-3840, 2010.
- [14] [Online]. Available: <https://www.sulpanaro-archivio.net/2019/07/aritmie-cardiache-al-policinico-si-sperimentano-le-ablazioni-freddo/>

- [15] M. Ahmed, et al. "Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria—a 10-year update." *Radiology* 273.1, pp. 241-260, 2014.
- [16] R. C. Ward, A. P. Lourenco, and M. B. Mainiero. "Ultrasound-guided breast cancer cryoablation." *American Journal of Roentgenology* 213.3, pp. 716-722, 2019.
- [17] J. P. Erinjeri, and Timothy W.I. Clark. "Cryoablation: mechanism of action and devices." *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 21.8, pp. S187-S191, 2010.
- [18] [Online]. Available: <https://www.temasinerjie.it/product/bsd-2000/>
- [19] N.R. Datta et al., "Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future," *Cancer Treat. Rev.*, vol. 41, pp. 742–753, 2015.
- [20] J. van der Zee, "Heating the patient: a promising approach?." *Annals of oncology* 13.8, pp. 1173-1184, 2002.
- [21] R. Cavaliere, A. Rossi-Fanelli, et al. "Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies." *Cancer* 20.9, pp. 1351-1381, 1967.
- [22] M. M. Paulides. Electromagnetics for Care Cure (EM4CC) Eindhoven University of Technology, NL Hyperthermia group; dept. Radiation oncology; Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, NL. Dispense del corso di "Applicazioni Biomedicali dei campi Elettromagnetici", Politecnico di Torino, 2020.
- [23] D.W. Siemann, and M. R. Horsman. "Modulation of the tumor vasculature and oxygenation to improve therapy." *Pharmacology therapeutics* 153, pp. 107-124, 2015.
- [24] M. M. Paulides, et al. "Recent technological advancements in radiofrequency-andmicrowave-mediated hyperthermia for enhancing drug delivery." *Advanced drug delivery reviews* 163, pp. 3-18, 2020.
- [25] [Online]. Available: [http://www.pervasive.ing.uniroma2.it/DIDATTICA/Radio\\_Sistemi\\_Medicali/02%20Ipertermia.pdf](http://www.pervasive.ing.uniroma2.it/DIDATTICA/Radio_Sistemi_Medicali/02%20Ipertermia.pdf)
- [26] P. Wust, et al. "Hyperthermia in combined treatment of cancer." *The lancet oncology* 3.8, pp. 487-497, 2002.
- [27] M.M. Paulides, et al. "A patch antenna design for application in a phased-array head and neck hyperthermia applicator." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54.11, pp. 2057-2063, 2007.
- [28] M. M. Paulides, et al. "The HYPERcollar: a novel applicator for hyperthermia in the head and neck." *International Journal of Hyperthermia* 23.7, pp. 567-576, 2007.
- [29] J. D. Jackson, Classical Electrodynamics, 3rd ed. Wiley, 1999.
- [30] D. M. Pozar, Microwave Engineering 4th edition, John Wiley Sons, 2011
- [31] G. Franceschetti, (2013). *Electromagnetics: theory, techniques, and engineering paradigms*. Springer Science Business Media.

- [32] A. C. Metaxas, and, and Roger J. Meredith. Industrial microwave heating. No. 4. IET, 1983.
- [33] H.H. Pennes, "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm." *Journal of applied physiology* 1.2, pp. 93-122, 1948.
- [34] G. Vecchi. Dispense del corso di "Applicazioni Biomedicali dei campi Elettromagnetici", 2020, Antenna and EMC Lab, Politecnico di Torino, Torino, IT.
- [35] R.F. Verhaart, et al. "Accurate 3D temperature dosimetry during hyperthermia therapy by combining invasive measurements and patient-specific simulations." *International Journal of Hyperthermia* 31.6, pp. 686-692, 2015.
- [36] M.W. Dewhurst, et al. "Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia." *International journal of hyperthermia* 19.3, pp. 267-294, 2003.
- [37] E. Neufeld, et al. "Rapid method for thermal dose-based safety supervision during MR scans." *Bioelectromagnetics* 36.5, pp. 398-407, 2015.
- [38] Sim4Life, version 6.2.1.4972. <https://zmt.swiss/sim4life/>, 2021.
- [39] K. Yee, "Numerical solution of initial boundary value problems involving Maxwell's equations in isotropic media." *IEEE Transactions on antennas and propagation* 14.3, pp. 302-307, 1966.
- [40] C.A. Bauer, G.R. Werner, and J. R. Cary. "A fast multigrid-based electromagnetic eigensolver for curved metal boundaries on the Yee mesh." *Journal of Computational Physics* 251, pp. 524-534, 2013.
- [41] D.M. Sullivan, *Electromagnetic simulation using the FDTD method*. John Wiley Sons, 2013.
- [42] P. A. Hasgall et al., IT'IS database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues, 2018. [Online]. Available: <http://www.itis.ethz.ch/database>
- [43] ViP 3.1 - Computable Human Phantoms - IT'IS Foundation [Online]. Available: <https://itis.swiss/virtual-population/>
- [44] C. A. Balanis, *Antenna Theory*, 4th edition, John Wiley Sons, Inc., 2016.
- [45] R. Garg, et al. *Microstrip antenna design handbook*. Artech house, 2001.
- [46] CST StudioSuite. <https://www.cst.com>, 2018
- [47] MATLAB. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2021.
- [48] M. N. Alam, "Particle swarm optimization: Algorithm and its codes in matlab." *ResearchGate*, 8, 2016: 1-10.
- [49] Z. Rijnen, P. Togni, R. Roskam, S. G. van de Geer, R. H. Goossens, and M. M. Paulides, "Quality and comfort in head and neck hyperthermia: A redesign according to clinical experience and simulation studies," *Int. J. Hyperthermia*, vol. 31, no. 8, pp. 823-30, 2015.

- [50] R. Gaffoglio, M. Righero, G. Giordanengo, M. Zucchi and G. Vecchi, “Fast Optimization of Temperature Focusing in Hyperthermia Treatment of Sub-Superficial Tumors”, *IEEE Journal of Electromagnetics, RF and Microwaves in Medicine and Biology*, vol. 5, no. 3, pp. 286-93, 2021.
- [51] NEUROMAN – Functionalized Anatomical Models for Studying EM-Neuronal [Online]. Available: <https://itis.swiss/news-events/international-projects/international-projects/neuroman/>

# Ringraziamenti

Vorrei concludere col ringraziare chi mi ha dato l'opportunità di poter lavorare a questo progetto di tesi. Grazie al professor Vecchi, a lui va la mia gratitudine.

Ringrazio coloro che mi hanno seguito e consigliato in tutto il mio percorso. Grazie a Rossella Gaffoglio, Giorgio Giordanengo e Marco Righero.

Grazie nuovamente a Rossella Gaffoglio che ha avuto la pazienza di seguirmi quotidianamente in questi lunghi mesi, spiegandomi con estrema calma e gentilezza tutto quello di cui avevo bisogno, facendomi capire gli errori fatti durante il lavoro ed arricchendomi sempre di più di conoscenza. Dal profondo del mio cuore, a lei va il mio più sentito Grazie.

Ringrazio te papà, che oggi purtroppo non potrai essere fisicamente qui insieme a me a godere di questo traguardo, anche se so che in fondo ci sei. Sei sempre stato il mio fan numero uno e tutta la forza che ho e che ho avuto in questi anni la devo solo a te. Quindi grazie per avermi reso la persona che sono, spero oggi di aver reso te un papà fiero. Esattamente un anno fa il mio cuore si è frantumato, la mia vita è andata in pezzi e nessuno potrà mai restituirmi quel sorriso che solo tu mi sapevi donare, quella grinta che solo tu riuscivi a tirarmi fuori e quel coraggio che solo tu sapevi infondermi. Sappi papà che questo giorno è per te, questo traguardo è solo nostro. Te l'avevo promesso.

Ringrazio mia madre, donna coraggiosa e forte. Lei mi ha insegnato tutto. Grazie mamma per ogni cosa, sei la mia metà del cuore. Grazie per avermi permesso di essere qui oggi, per avermi permesso di studiare fuori, per avermi incoraggiata, per avermi donato tutto sempre e incondizionatamente, grazie per non avermi mai fatto sentire piccola ma sempre troppo grande, grazie per non avermi mai permesso di arrendermi e grazie a te per non esserti mai arresa. Senza di te non ce l'avrei mai fatta.

Ringrazio mio fratello Vincenzo per l'amore incondizionato, il supporto e la fiducia. Si o core mio.

Ringrazio tutta la mia famiglia, per ogni cosa. Siete il bene più prezioso.

Ringrazio zia Rosa, mia spalla forte. Per me lei è casa, è porto sicuro, è amore, è ogni cosa bella. Grazie per non esserti mai risparmiata. Senza di te non sarei qui. Spero di averti regalato una soddisfazione, più di qualsiasi cosa. Grazie.

Ringrazio Alessio, raro e prezioso. Compagno di vita, a te va la mia immensa gratitudine per avermi supportato e sopportato più di chiunque altro. Grazie per ogni cosa, infinitamente. Per aver condiviso tutto, ogni successo o insuccesso, per aver gioito e pian-

to, per avermi dato una pacca sulla spalla o una scossa quando ce n'era bisogno. Grazie, per ogni respiro. Tu sai.

Ringrazio le mie amiche di vita, non c'è bisogno che vi dica nulla. Immenso amore e stima, fiducia e lealtà. Grazie per essere quello che siete, la mia certezza.

Ringrazio Rosa, amica sincera e pura. Un bene incondizionato al di là del tempo e delle distanze. Questo bellissimo viaggio a Torino, che oggi si conclude, non sarebbe mai stato lo stesso senza di te. Ti sono immensamente grata per ogni cosa dal giorno 0.

Ringrazio i miei compagni di viaggio, unici. Grazie per ogni sorriso, ogni lacrima, ogni consiglio e per esserci supportati sempre durante questi anni di studio.