



# TEZĂ DE ABILITARE

## MODELAREA UNOR PROCESE FIZICE COMPLEXE ÎN HIPERTERMIA MAGNETICĂ REZUMAT

Conf. univ. dr. Iordana AȘTEFĂNOAEI

Iași 2023



## REZUMAT

Teza de abilitare cu titlul „**Modelarea unor procese fizice complexe în Hipertermia Magnetică**” reprezintă o sinteză a activității de cercetare și a rezultatelor obținute de autoare după acordarea titlului științific de doctor în domeniul FIZICĂ.

Lucrarea de doctorat cu titlul „**Proprietăți globale ale unor structuri spațio-temporale algebrice speciale obținute ca soluții exacte ale ecuațiilor Einstein**” a fost susținută în ședință publică în data de 23 septembrie 2000, la Facultatea de Fizică, Universitatea Alexandru Ioan Cuza din Iași. De la obținerea titlului de doctor și până în prezent am fost implicată în diferite activități de cercetare atât din **domeniul fizicii teoretice, relativității generale și gravitației, cât și al materialelor magnetice cu aplicații biomedicale.**

Această lucrare prezintă realizările profesionale, academice și științifice din perioada 2000 - 2023, rezultate ce sunt concretizate într-un număr de 48 lucrări științifice (42 publicate în reviste indexate Web of Science cu factor de impact ISI și 6 lucrări în Conference Proceedings, de asemenea indexate ISI). Am publicat 3 cărți de specialitate, deosebit de utile în aprofundarea unor noțiuni teoretice din cadrul cursurilor specifice de Mecanică Teoretică, Electrodinamică și Teoria Relativității, Relativitate Generală, predate în anul 2 la Facultatea de Fizică, Universitatea Alexandru Ioan Cuza din Iași. Originalitatea acestor studii a fost validată atât prin publicarea rezultatelor obținute în reviste de impact (zona galbenă Q2 și zona roșie Q1), cât și prin citarea articolelor publicate într-un număr de lucrări științifice cu factor de impact mare. Această lucrare este structurată în cinci capitole, astfel:

**CAPITOLUL I** prezintă într-un mod structurat principalele realizări profesionale, academice și științifice ale autoarei. Sunt evidențiate principalele activități de cercetare (modelare și simulare) realizate încă din anul 1993 de când am terminat Facultatea de Fizică de la Universitatea Alexandru Ioan Cuza din Iași și până în prezent în următoarele domenii de cercetare: **1) Gravitație, 2) Materiale magnetice, 3) Sisteme Quantum Dots, 4) Hipertermia Magnetică.** Cunoștințele dobândite în aceste domenii de cercetare, mi-au facilitat accesul la metodele moderne specifice fizicii teoretice, modelării și simulării proceselor fizice complexe din cercetarea aplicată.

**CAPITOLUL II** al acestei teze de abilitare conține planul de evoluție și dezvoltare al propriei cariere didactice și academice subliniind principalele direcții de cercetare viitoare. Paragraful II.1 intitulat *Activitatea Didactică/Educațională* scoate în evidență principalele obiective pe care mi le-am propus pentru viitor, pe această direcție de dezvoltare. Unul dintre acestea este eficientizarea procesului didactic prin îmbunătățirea dialogului, pe teme de doctorat inovative și interesante, de impact internațional. Un alt obiectiv se referă la atragerea studenților/masteranzilor pe direcții de cercetare cu aplicații directe în societatea noastră. Acest obiectiv poate fi mai ușor implementat prin intensificarea parteneriatelor de colaborare cu diferite universități/centre de cercetare atât la nivel național cât și internațional. Nu în ultimul rând, voi urmări, actualizarea și completarea materialelor suport în format electronic pentru cursuri și seminarii, îndrumarea continuă de lucrări de licență și disertație, activități de tutoriat și coordonarea de studenți doctoranzi. Paragraful II.2 intitulat *Activitatea științifică și de cercetare*, subliniază direcțiile de cercetare și obiectivele ce vor fi urmărite în cadrul activității de cercetare în calitate de viitor conducător de doctorat. Astfel, ca un prim obiectiv am evidențiat mai întâi abordarea unor domenii de interes internațional și apoi valorificarea rezultatelor obținute prin publicarea de lucrări în reviste mari, de impact mare, reviste indexate Web of Science (zona roșie Q1 și zona galbenă Q2). Un aspect important care va fi urmărit în calitate de conducător de



doctorat va fi acela de a extinde colaborările naționale și internaționale cu cercetători/cadre didactice în scopul de a realiza obiectivele de cercetare propuse. Prin întreaga activitate de cercetare viitoare, îmi propun să mă implic și mai mult în **acțiunile grupului de cercetare CARPATH de la Facultatea de Fizică, Universitatea Alexandru Ioan Cuza din Iași**, în cadrul căruia îmi desfășor activitatea științifică începând cu anul 2005. În scopul integrării științei în societate, implementată prin acțiuni de popularizare a subiectelor de importanță științifică din fizică, îmi propun un contact permanent cu cercetarea fundamentală aferentă domeniului FIZICĂ, în scopul îmbunătățirii metodelor de cercetare și diseminare a rezultatelor obținute. Printr-un schimb permanent de informație științifică pe problemele actuale ale cercetării științifice cu cercetători/cadre didactice din universități sau centre de cercetare voi realiza un transfer mai bun al cunoștințelor către viitorii doctoranzi.

Considerând activitatea de cercetare științifică o cale de manifestare a creativității, de cunoaștere sistematică a fenomenelor și proceselor fizice, voi continua, pe parcursul carierei universitare și voi extinde activitățile didactice în strânsă legătură cu studiile de cercetare fundamental – aplicative – punând astfel în valoare permanent competențele acumulate.

**Hipertermia** este o tehnică medicală promițătoare pentru tratamentul țesuturilor anormale (maligne): tumorale sau canceroase. Această terapie primește o considerabilă atenție în studiile teoretice și experimentale. Metoda în sine utilizează căldura din diferite surse pentru a distruge aceste țesuturi. Deteriorarea (distrugerea) termică a țesutului prin utilizarea căldurii terapeutice (altfel spus moartea celulelor tumorale sau canceroase) începe când temperatura acestuia atinge intervalul de temperatură terapeutic (hipertermic):  $40 \div 45^{\circ}\text{C}$ . Controlul câmpului de temperatură în aceste țesuturi este un important obiectiv de rezolvat în această terapie. **Hipertermia Magnetică** utilizează căldura terapeutică dezvoltată de nanoparticulele magnetice injectate într-un țesut tumoral când un câmp electromagnetic de înaltă frecvență este aplicat. În general, țesuturile anormale (maligne) au o rezistență termică foarte mică în comparație cu țesuturile normale (sănătoase). Energia termică depozitată în țesuturi provine din nanoparticulele magnetice (NPM) distribuite ca urmare a fenomenelor de transport ce au loc în țesut după injecția ferrofluidului. Viteza de injecție a ferrofluidului influențează în mod semnificativ distribuția spațială a NPM și în consecință câmpul de temperatură. Eficiența acestor terapii depinde foarte mult și de materialul magnetic utilizat. După cum este demonstrat în lucrare, următorii parametri precum: (i) viteza de injecție a ferrofluidului în țesut, potențialul zeta și dimensiunea particulelor, ii) porozitățile țesuturilor și iii) viteza de perfuzare a sângelui au un rol fundamental în această analiză de temperatură.

**CAPITOLUL III** concentrează principalii parametri și demonstrează rolul lor fundamental în procesul de distrugere termică a țesuturilor anormale (cu structură *intravasculară*). Modelul numeric dezvoltat în acest capitol are avantajul de a descrie atât câmpul de temperatură terapeutic, cât și distrugerea (deteriorarea) termică a acestor țesuturi în corelare cu următorii parametri: i) viteza de injecție a ferrofluidului, potențialul zeta al particulei, dimensiunea nanoparticulei (NPM) (paragraful III.2.1), ii) porozitatea țesutului, (paragraful III.2.2) c) viteza de perfuzare a sângelui în țesuturi (paragraful III.2.3). Distribuția spațială a NPM, câmpul de temperatură și deteriorarea termică a țesutului tumoral (canceros) au fost calculate considerând convecția – difuzia – depunerea particulelor în țesuturi, ecuația de transport a căldurii și formularea lui Arrhenius pentru deteriorarea termică a țesutului tumoral (canceros). Particulele cu viteză mai mare se deplasează pe distanțe mai mari în direcția radială de la punctul de injecție.

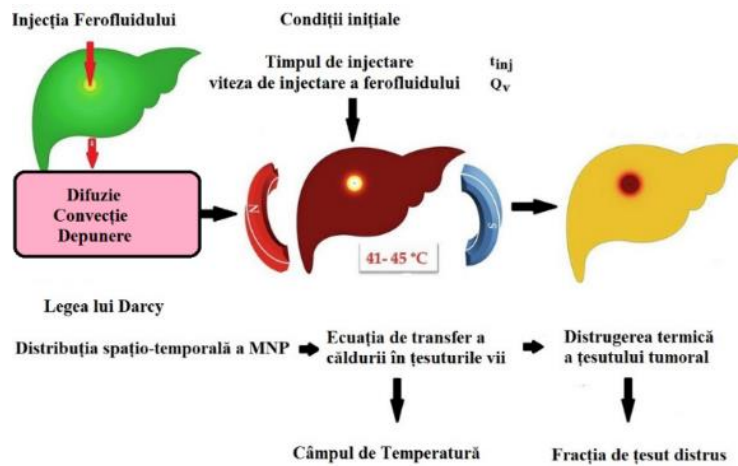


Figura 1.

## Rezumatul grafic al proceselor fizice complexe în Hipertermia Magnetică

Acest efect important determină un câmp de temperatură cu gradienti de temperatură mai mici. Paragraful III.2.2 descrie influența porozității țesuturilor asupra câmpului terapeutic al temperaturilor. Efectul suplimentar de re-distribuire spațială a nanoparticulelor a fost demonstrat și discutat în următoarele cazuri: i) porozitate constantă și ii) porozitate dependentă de deteriorarea termică a țesuturilor. Utilizând date realiste din tomografiile computerizate (2D – CT scan), câmpul de temperatură terapeutic din intervalul (40 ÷ 45°C) a fost analizat utilizând parametri fizici specifici. În formularea Arrhenius, analiza de temperatură care consideră viteza de perfuzare a sângelui dependentă de deteriorarea termică a țesutului a fost comparată cu cea corespunzătoare vitezei de perfuzare a sângelui constantă. Analizând rezultatele din modelul de temperatură, se demonstrează că efectul de răcire în țesutul tumoral este în mod semnificativ mai intens când viteza de perfuzare a sângelui este dependentă de deteriorarea termică a țesutului. O colecție de date (CT-scan data) a fost studiată pentru a recunoaște și reconstrui regiuni tumorale localizate în diferite organe. O analiză de temperatură într-un țesut de ficat a fost dezvoltată utilizând aceste date (CT-scan data). În Hipertermia Magnetică, segmentarea regiunii tumorale ajută în elaborarea unui model de temperatură cu date particulare (formă, dimensiune) specifice fiecărui pacient. Principalul scop a fost să obținem un control bun al temperaturii, calculând dozele de nanoparticule necesare pentru elaborarea unei scheme de tratament (Hyperthermia Planning Therapy - HPT) specifică fiecărui pacient. Astfel, modelul dezvoltat este un instrument de analiză termică care plecând de la datele realiste obținute din tomografiile computerizate (2D CT-scan data) poate evalua distrugerea termică a țesutului malign pentru diferiți parametri de câmp magnetic ( $f$ ,  $H_0$ ). O mică regiune din țesutul sănătos, aproximativ 0.5 mm în jurul țesutului tumoral este distrus în proporție de 10-20% ca un rezultat al temperaturilor hipertermice din imediata vecinătate în țesutul tumoral. Acest studiu concentrează rolul esențial al acestor parametri în calculul dozajului optim de NPM care induce un câmp de temperatură terapeutic. Poziția optimă a locului de injectare (IS – injection site) a ferrofluidului într-un țesut tumoral (care induce un procent maxim de distrugere termică din volumul țesutului tumoral) a fost calculată pentru trei materiale: *maghemită*, *magnetită* și *FePt* (paragraful III. 3). Principalul obiectiv a fost să identificăm cel mai bun material magnetic care induce un interval mai larg de temperatură în regimul hipertermic și maximizează deteriorarea țesutului malign. Capabilitatea materialelor magnetice precum: magnetita, maghemită și FePt de a maximiza distrugerea termică a țesutului malign a fost prezentată și discutată pe larg. Modelul complex dezvoltat calculează poziția optimă a punctelor de injectare a ferrofluidului (în aranjamentul cu 2IS și 4IS) care dau un maxim al distrugerii termice al țesutului tumoral în corelare



cu parametrii de câmp (frecvența, amplitudinea), caracteristicile și dimensiunile țesutului tumoral. Controlul distrugerii termice a țesutului tumoral poate fi făcută prin controlul poziției locului de injectare, (parametrul  $x_1$ ). Utilizând modelul dezvoltat în lucrare, se poate calcula valoarea optimă a acestui parametru pentru diferite particularități, atât ale materialului magnetic: i) tipul (magnetită, maghemită, FePt, etc), ii) dimensiunea nanoparticulelor, iii) concentrația (dozele de nanoparticule) care dau intervalul de temperatură terapeutic, cât și ale iv) țesutului tumoral: (dimensiune, vascularizație, etc). Particulele de maghemită distrug țesutul tumoral mult mai eficient, oferind prin proprietățile sale magnetice, un interval mai larg al dimensiunilor prin care se poate atinge regimul hipertermic.

**CAPITOLUL IV** analizează efectele de temperatură determinate într-un țesut tumoral de particulele magnetice (pe bază de Fe-Cr-Nb-B) cu temperatura Curie ( $T_c$ ) joasă aflată în intervalul terapeutic când un câmp electromagnetic de înaltă frecvență este aplicat. După cum este demonstrat în lucrare, sistemele magnetice pe bază de Fe-Cr-Nb-B determină un control automat al încălzirii țesutului tumoral. Câmpul de temperatură crește de la 37°C la temperatura Curie a particulelor care devine temperatura maximă în țesutul tumoral. Cantități mici de ferrofluid în intervalul 0.1 - 0.3 cm<sup>3</sup> determină o creștere a temperaturii țesutului tumoral în intervalul terapeutic. Generarea de căldură prin relaxările Néel și Brown a fost modelată utilizând proprietățile termice și magnetice ale particulelor pe bază de Fe-Cr-Nb-B determinate experimental. Interconexiunea dintre parametrii specifici ai particulelor (compoziție, dimensiuni, proprietăți magnetice și termice), dozajul optim de nanoparticule magnetice (NPM) și parametrii ai câmpului magnetic (frecvență și amplitudinea de câmp magnetic) a fost studiată. Sistemele FeCrNbB au o comportare particulară cu frecvența și amplitudinea de câmp magnetic. Gradientii de temperatură induși în țesutul tumoral ca rezultat al încălzirii într-un câmp magnetic sunt mult mai mici decât cei induși de sistemele de magnetită. Ținând seama de rezultatele acestor studii se poate îmbunătăți design-ul pentru noile materiale adaptate acestui tip de aplicație. Câmpul de temperatură dependent de dimensiunea particulelor corespunde celor trei etape: i) temperatura crește cu dimensiunea particulei, ii) temperatura atinge o valoare maximă pentru o valoare specifică a dimensiunii particulei (diametrul  $D_s$ ) și iii) temperatura descrește cu dimensiunea particulei. Mecanismul de relaxare Néel este dominant în etapa i) iar mecanismul de relaxare Brown este dominant în etapa iii). Ambele mecanisme de încălzire sunt prezente în etapa ii) când valoarea maximă a temperaturii este atinsă. Energia absorbită de particulele FeCrNbB în câmpul magnetic conduce la un maxim de temperatură pentru particule având diametrul de 16-20 nm. Această temperatură maximă depinde semnificativ de frecvența câmpului magnetic. Sistemele magnetice pe bază de FeCrNbB au foarte bune proprietăți magnetice și termice pentru a fi utilizate în Hipertermia Magnetică. Aceste sisteme magnetice deschid noi frontiere de cercetare în Hipertermia Magnetică. Sub acțiunea unui câmp electromagnetic de înaltă frecvență, nanosistemele magnetice pe bază de FeCrNbB devin adevărate instrumente inteligente prin care se controlează câmpul de temperatură terapeutic în mod automatic, evitând supraîncălzirea țesuturilor sănătoase din jur. Apoi din cauza proprietăților termice și magnetice excelente, doze mici de particule (aproximativ de 10 ori mai mici decât magnetita) sunt necesare pentru obținerea unui câmp de temperatură terapeutic.

**CAPITOLUL V** descrie modelarea matematică (analitică) a câmpului de temperatură dezvoltat de nanoparticulele magnetice, când țesutul tumoral este considerat mai întâi un mediu continuu nedeformabil (rigid) (cazul 1) (paragraful V.1) și apoi un mediu continuu deformabil (poroelastic) (cazul 2) (paragraful V.2). În funcție de dimensiuni, tipuri și particularități, în ambele situații s-a studiat distribuția nanoparticulelor magnetice (NPM) necesare pentru distrugerea țesuturilor tumorale. Injectia ferrofluidului (care conține nanoparticulele magnetice) într-un țesut a fost modelată utilizând ecuația lui Darcy iar distribuția spațială a nanoparticulelor și câmpul de temperatură au fost calculate



În corelație cu următorii parametri: i) viteza de injectare a ferrofluidului în țesut și ii) parametrii de câmp magnetic aplicat: frecvența  $f$ (kHz) și amplitudinea câmpului  $H$ (kA/m). O analiză comparativă între cele două cazuri a fost realizată, iar rezultatele au fost prezentate în detaliu. S-au considerat diferiți parametri de câmp magnetic:  $f$  (kHz) și  $H(1\div 7\text{kA/m})$  iar printr-o analiză comparativă cu țesuturile nedeformabile (rigide, datorită vascularității pronunțate) s-a studiat (din punct de vedere analitic) repartiția particulelor în țesutul tumoral. Distribuția nanoparticulelor în țesutul malign a fost mult îmbunătățită considerând acest efect de deformare elastică a țesutului datorită injectării ferrofluidului. Mai mult, ca un rezultat al acestui efect – intervalul de temperatură hipertermic este atins în aproximativ 85% din volumul tumoral comparativ cu 10% într-un model clasic (corespunzător unui țesut rigid). Diferența de temperatură între centrul și marginea țesutului tumoral este în cazul clasic de  $5^{\circ}\text{C}$  iar în modelul de temperatură  $2^{\circ}\text{C}$ . Pentru acest studiu a fost dezvoltat un model analitic complex în contextul unor țesuturi deformabile. Pentru comparație – a fost dezvoltat un alt model analitic (intitulat modelul clasic) în care țesutul este nedeformabil (rigid). Pentru calculul distribuției spațiale în volumul tumoral – au fost utilizate funcțiile speciale HEUN (în modelul nou) și respectiv funcțiile Bessel (în modelul clasic) iar pentru câmpul de temperatură, soluțiile conțin funcțiile hiperbolice  $\sinh$  și  $\cosh$ . *Modelele analitice sunt adevărate instrumente de etalon, (de verificare) a modelelor numerice.* Plecând de la acest aspect, **în paragraful V. 3** a fost prezentat un alt model analitic (dezvoltat) care ia în considerare transportul ferrofluidului, distribuția spațială a nanoparticulelor magnetice și transferul de căldură într-un țesut tumoral *cu structură intravasculară*. Câmpul de temperatură dezvoltat prin încălzirea acestor nanosisteme magnetice (în calitate de surse termice ale țesutului tumoral), sub acțiunea unui câmp electromagnetic de înaltă frecvență a fost analizat, ținând seama atât de caracteristicile NPM cât și de structura intravasculară a țesutului tumoral. Câmpul de temperatură terapeutic și deteriorarea (distrugerea) țesutului malign prin intermediul căldurii depind puternic de vascularizarea țesutului tumoral și de dimensiunea acului seringii utilizată pentru injectarea ferrofluidului în interiorul țesutului tumoral.