



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**

**Katedra biomedicínské techniky**

**Heterogenní fantom lidské pánevní oblasti pro účely testování  
mikrovlnného hypertermického systému**

**Heterogenous phantom of human pelvic for purpose of testing  
hyperthermic system**

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika  
Studijní obor: Biomedicínský technik

Vedoucí práce: Ing. Ondřej Fišer, Ph.D.

**Michaela Široká**

---

**Kladno 2022**

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Široká** Jméno: **Michaela** Osobní číslo: **491753**  
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**  
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**  
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**  
Studijní obor: **Biomedicínský technik**

## II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

**Heterogenní fantom lidské pánevní oblasti pro účely testování mikrovlnného hypertermického systému**

Název bakalářské práce anglicky:

**Heterogenous Phantom of Human Pelvic for Purpose of Testing Hyperthermic System**

Pokyny pro vypracování:

Ve vhodném segmentačním programu vytvořte z patientských CT snímků numerický 3D anatomický model pánve. V numerickém modelu rozlišujte kosti, měkké tkáně a tuk. Numerický model upravte do takové podoby, aby byl vytisknutelný pomocí technologie 3D tisku. Anatomický model realizujte tak, aby všechny části modelu byly plnitelné tekutými fantomy. Dále připravte tři fantomové materiály reprezentující dielektrické vlastnosti kostí, svalové tkáně a měkkých tkání. Do 3D anatomického fantomu dále umístíte celkem tři cíle pro hypertermickou léčbu. Tyto cíle vyplňte tuhým či gelovým fantomem s možností měření teploty pomocí optických sond. Proveďte měření teploty a přenosových parametrů v případě fantomu vloženého do prototypu hypertermického systému pro léčbu nádorů v pánevní oblasti pracujícím na frekvenci 70 MHz.

Seznam doporučené literatury:

- [1] S. Curto, B. Aklan, T. Mulder et al., Quantitative, Multi-institutional Evaluation of MR Thermometry Accuracy for Deep-Pelvic MR-Hyperthermia Systems Operating in Multi-vendor MR-systems Using a New Anthropomorphic Phantom, *Cancers*, ročník 11, číslo 11, 2019
- [2] S. Curto, H. Mulder, B. Aklan et al., A multi-institution study: comparison of the heating patterns of five different MR-guided deep hyperthermia systems using an anthropomorphic phantom, *International Journal of Hyperthermia*, ročník 37, číslo 1, 2020
- [3] Jan Vrba, *Lékařské aplikace mikrovlnné techniky*, ed. 1 st., ČVUT Praha, 2003, ISBN 80-01-02705-8

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

**Ing. Ondřej Fišer, Ph.D.**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

**Ing. Tomáš Dříždál, Ph.D.**

Datum zadání bakalářské práce: **14.02.2022**

Platnost zadání bakalářské práce: **18.09.2022**

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Heterogenní fantom lidské pánevní oblasti pro účely testování mikrovlnného hypertermického systému“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 11.5. 2022

.....

Michaela Široká

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala svému vedoucímu bakalářské práce Ing. Ondřejovi Fišerovi, Ph.D. za odborné vedení práce a čas, který mi věnoval. Dále bych ráda poděkovala Ing. Tomášovi Dřížd'alovi, Ph.D. za cenné rady.

## **ABSTRAKT**

### **Heterogenní fantom lidské pánevní oblasti pro účely testování mikrovlnného hypertermického systému:**

Cílem bakalářské práce bylo vytvořit anatomický heterogenní fantom pánevní oblasti, který by byl vhodný k testování prototypu systému pro regionální mikrovlnnou hypertermii pánve, vyvinutého na Fakultě biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze. Model byl vytvořen pomocí technologie 3D tisku podle numerického modelu získaného segmentací anonymizovaných CT snímků reálného pacienta. Výsledný model rozlišuje měkké tkáně, kosti a svaly, které jsou spojené s tukem. Pro tyto tkáně byly připraveny tekuté fantomy, jejichž dielektrické parametry jsou platné pro 70 MHz. Model byl zkompletován a následně byl těmito fantomy naplněn. Do modelu byly vloženy cíle pro hypertermickou léčbu, které byly naplněny agarovým fantomem. Do cílů byly zavedeny katetry umožňující měření teploty pomocí optických sond. Kompletní fantom byl vložen do prototypu hypertermického systému a během simulace léčby bylo provedeno měření teploty a přenosových parametrů. Z odrazových parametrů je patrné, že se v jedné rovině většina výkonu odrazela zpět. Jeden z cílů se ohřát nepodařilo, zbylé dva se ohřály o 1 °C za 9 min. Z výsledků však lze konstatovat, že fantom je po menších úpravách (zejména zajištění perfektního naplnění všech částí) vhodný pro testování hypertermických systémů.

### **Klíčová slova**

Mikrovlnná hypertermie, fantom, pánevní oblast, 3D tisk

## **ABSTRACT**

### **Heterogenous phantom of human pelvic for purpose of testing hyperthermic system:**

The aim of the bachelor thesis was to create an anatomical heterogeneous phantom of the pelvic area for purpose of testing a prototype system for regional microwave pelvic hyperthermia, developed at the Faculty of Biomedical Engineering CTU in Prague. The model was created using 3D printing technology according to a numerical model obtained by segmenting anonymized CT images of a real patient. The model distinguishes soft tissues, bones and muscles that are associated with fat. Liquid phantoms with dielectric parameters valid for 70 MHz were prepared for these tissues. The model was completed and subsequently filled with these phantoms. Hyperthermic treatment targets were inserted into the model and filled with an agar phantom. Catheters were implemented into the targets, enabling temperature measurement using optical probes. The finished phantom was inserted into a prototype hyperthermic system. Temperature and transmission parameters were measured during the treatment simulation. It is clear from the reflection parameters that most of the power was reflected back in one plane. One of the targets failed to heat up, the other two warmed up by 1 ° C in 9 minutes. However, the results show that the phantom is suitable for testing hyperthermic systems after minor modifications (especially ensuring perfect filling of all parts).

### **Keywords**

Microwave hyperthermia, phantom, pelvic, 3D printing

# Obsah

<b>Seznam symbolů a zkratk</b> .....	<b>8</b>
<b>Seznam obrázků</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Úvod</b> .....	<b>12</b>
<b>2 Přehled současného stavu</b> .....	<b>13</b>
2.1 Hypertermie.....	13
2.1.1 Výhody hypertermie .....	14
2.1.2 Základní technické principy hypertermie .....	15
2.2 Fantomy lidských tkání .....	17
2.2.1 Složení fantomů.....	18
2.3 Anatomie pánve.....	19
2.4 Dielektrické vlastnosti tkání v oblasti pánve.....	21
2.5 Technologie 3D tisku .....	21
2.5.1 Využití v biomedicině .....	21
2.5.2 Technologie 3D tisku .....	22
2.5.3 Technologie FFF .....	23
2.5.4 Materiály pro 3D tisk.....	24
<b>3 Cíle práce</b> .....	<b>26</b>
<b>4 Metody</b> .....	<b>27</b>
4.1 Tvorba numerického modelu .....	27
4.2 Tvorba 3D modelu .....	30
4.2.1 Příprava modelu k tisku.....	31
4.2.2 3D tisk .....	33
4.3 Příprava fantomů .....	34
4.3.1 Příprava kapalných fantomů.....	34
4.3.2 Způsob měření dielektrických parametrů.....	35
4.3.3 Výroba agarového fantomu .....	36
4.3.4 Statistické zpracování .....	37
4.4 Kompletace celého fantomu.....	37
4.5 Měření teploty a odrazových parametrů.....	38
<b>5 Výsledky</b> .....	<b>41</b>
<b>6 Diskuse</b> .....	<b>51</b>
<b>7 Závěr</b> .....	<b>53</b>
<b>Seznam použité literatury</b> .....	<b>54</b>

# Seznam symbolů a zkratek

## Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
$T$	°C	Teplota
$\epsilon_r$	-	Relativní permitivita
$\epsilon$	F·m <sup>-1</sup>	Komplexní permitivita
$\epsilon_0$	F·m <sup>-1</sup>	Permitivita vakua
$\vec{D}$	C·m <sup>-2</sup>	Elektrická indukce
$\vec{E}$	V·m <sup>-1</sup>	Intenzita elektrického pole
$\vec{j}$	A·m <sup>-2</sup>	Proudová hustota
$\sigma$	S·m <sup>-1</sup>	Měrná elektrická vodivost
$f$	Hz	Frekvence
$\mu$	l·mol <sup>-1</sup> ·m <sup>-1</sup>	Absorpční koeficient tkáně
$\mu_{\text{vody}}$	l·mol <sup>-1</sup> ·m <sup>-1</sup>	Absorpční koeficient vody
$HU$	-	Hounsfieldovy jednotky
$Z$	$\Omega$	Impedance
$ S_{11} $	dB	Koeficient odrazu
$C$	F	Kapacita
$\omega$	Hz	Úhlová frekvence
$t$	s	Čas
$V$	l	Objem
$m$	kg	Hmotnost
$j$	-	Imaginární jednotka
$\bar{x}$	-	Aritmetický průměr
$x_i$	-	Naměřená hodnota
$n$	-	Počet opakování měření
$u_A$	-	Nejistota měření typu A
$u_B$	-	Nejistota měření typu B
$u_C$	-	Rozšířená nejistota typu C
$k$	-	Koeficient rozšíření nejistoty
$P$	W	Výkon
$\rho$	°	Fáze



## Seznam zkratek

Zkratka	Význam
CT	Výpočetní tomografie (Computed Tomography)
HT	Hypertemie
MR	Magnetická rezonance
UZV	Ultrazvuk
RTG	Rentgen
BSA	Hovězí sérový albumin
FFF	Fused filament fabrication
SLA/STL	Stereolitografie
SLS	Selective laser sintering
ABS	Akrylonitributadienstyren
PLA	Polymléčná kyselina
PET	Polyethylenftalát
PETG	Polyethylenftalátglykol
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine

## Seznam obrázků

Obrázek 2.1: Průběh teploty ve zdravé a v nádorové tkáni při stejných podmínkách během ohřevu elektromagnetickým polem. Převzato z [7] .....	13
Obrázek 2.2: Blokové uspořádání termoterapeutické soupravy, převzato z [7] .....	16
Obrázek 2.3: Hybridní systém BSD-2000 3D/MRI pro hlubokou mikrovlnnou regionální hypertermii. převzato z [20].....	16
Obrázek 2.4: Kostí pánve, převzato z [27] .....	19
Obrázek 2.5: Řez mužskou pánví, převzato z [28] .....	20
Obrázek 2.6: Tisková hlava FFF tiskáren: 1 – teflonová trubička, 2 – chladič, 3 – ventilátor, 4 – heat break, 5 – heater block, 6 – tryska, převzato z [31] .....	23
Obrázek 4.1: Grafické rozhraní programu Materialise Mimics.....	28
Obrázek 4.2: Segmentace jednoho snímku v axiální rovině.....	29
Obrázek 4.3: Tvorba koule v programu Sim4Life light .....	30
Obrázek 4.4: Grafické uživatelské rozhraní programu 3D Builder .....	31
Obrázek 4.5: Okno „Zobrazení 3D editoru“ v programu PrusaSlicer .....	32
Obrázek 4.6: Vliv výšky na kvalitu tisku, převzato z [35] .....	32
Obrázek 4.7: Kapacitní model koaxiální sondy s otevřeným koncem (a) a jeho náhradní zapojení (b), převzato z [9] .....	35
Obrázek 4.8: Použité katetry sloužící k zavedení optické sondy pro měření teploty .....	36
Obrázek 4.9: Fantom vložený do hypertermického systému – pohled ze strany .....	38
Obrázek 4.10: Fantom vložený do hypertermického systému – pohled zespodu.....	39
Obrázek 4.11: Matice LED diod vložená do hypertermického systému .....	39
Obrázek 4.12: Zavedení optických sond do cílů léčby .....	40
Obrázek 5.1: Výsledek segmentace v programu Materialise Mimics .....	41
Obrázek 5.2: Rozdělení kostí na části v programu v 3D Builder .....	41
Obrázek 5.3: Rozdělení tuku na části v programu 3D Builder – pohled zepředu .....	42
Obrázek 5.4: Rozdělení tuku na části v programu 3D Builder – pohled zezadu.....	42
Obrázek 5.5: Rozdělení tuku na části v programu 3D Builder – pohled z boku .....	42
Obrázek 5.6: Rozložení všech částí modelu kostí .....	43
Obrázek 5.7: Umístění modelu kostí v celkovém modelu – pohled zezadu.....	43

Obrázek 5.8: Vytvořené cíle pro hypertermickou léčbu.....	44
Obrázek 5.9: Umístění cílů v numerickém modelu .....	44
Obrázek 5.10: Umístění cílů v celkovém modelu.....	45
Obrázek 5.11: Výsledný fantom – pohled zepředu.....	45
Obrázek 5.12: Výsledný fantom – pohled ze strany .....	46
Obrázek 5.13: Výsledný fantom – pohled zezadu .....	46
Obrázek 5.14: Výsledný fantom – pohled shora.....	47

# 1 Úvod

Incidence zhoubných novotvarů se v České republice neustále zvyšuje, podle statistik Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR každý třetí obyvatel během svého života onemocní rakovinou [1]. Zlepšující se úroveň zdravotnictví má za následek prodlužující se délku života a tím také stoupá pravděpodobnost vzniku zhoubného nádoru. Vliv na zvyšující se incidenci onkologických onemocnění má mimo jiné výskyt fyzikálních a chemických karcinogenů, které mohou být způsobené znečištěním životního prostředí, nebo také zvýšený záchyt onemocnění (zlepšující se diagnostika či preventivní prohlídky). Podle České onkologické společnosti díky povinným onkologickým screeningům, včasné stanovené diagnóze a stále lepším technologiím mortalita stagnuje, u některých diagnóz dokonce klesá. Stále jsou však v České republice zhoubné novotvary po kardiovaskulárních chorobách druhou nejčastější příčinou úmrtí. Muže nejčastěji postihuje rakovina prostaty, zatímco u žen je to rakovina prsu. [1, 2]

V současné době existuje několik konvenčních a běžně používaných postupů v léčbě nádorových onemocnění. Mezi ně můžeme zařadit např. chirurgii, radioterapii či chemoterapii a jejich vzájemné kombinace. Bohužel jsou ale často na určité typy pokročilých nádorů již ne tolik efektivní, mají velké množství vedlejších účinků a zhoršují následnou kvalitu života pacienta. To vede ke snaze vyvinout nové či vylepšené metody léčby, které budou účinnější nebo pomohou snížit negativní dopady léčby. Mezi takové metody můžeme zařadit také hypertermickou onkologickou léčbu. [3]

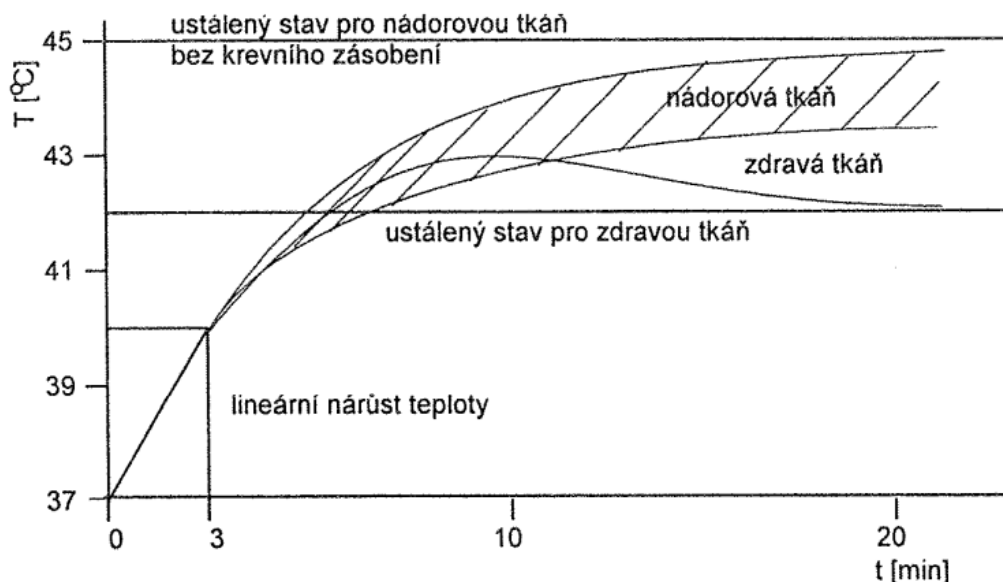
Léčba pomocí tepla (slunce, ohně) byla známa a hojně využívána již ve starověku, kdy antičtí lékaři věřili, že pomocí tepla lze vyléčit jakoukoliv nemoc. První dokument popisující pozitivní vliv hypertermie byl publikován v roce 1866 německým chirurgem Carl D. W. Buschem a pojednával o případě 43leté ženy s pokročilým sarkomem na obličeji, jehož regresi způsobila její vysoká horečka. Stoupající zájem o tuto metodu ale později ukončil objev rentgenového záření a znovu byl obnoven až v 70. letech 20. století. [4] V současnosti je pomocí hypertermie léčeno stále více pacientů a pozitivní výsledky v klinických studiích vedou k vývoji nových hypertermických systémů, během kterého je mimo jiné bezpodmínečně nutné ověřit jejich bezpečnost a efektivitu. [5] V takových fázích vývoje je nutné využít fantomy, tedy modely napodobující vlastnosti lidského těla.

Prototyp systému pro regionální hypertermii je vyvíjen také týmem Bioelektromagnetismu na Fakultě biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze. Jeho správnou funkčnost je v rámci vývoje nyní zapotřebí otestovat na anatomickém heterogenním fantomu pánevní oblasti. Cílem této práce je návrh, příprava a výroba takového fantomu. Dalším cílem je takový fantom otestovat, provést měření teploty a přenosových parametrů v případě jeho vložení do tohoto systému.

## 2 Přehled současného stavu

### 2.1 Hypertermie

Hypertermie (HT) je léčebná metoda, při které je zvyšována teplota tkáně do rozmezí 41–45 °C. Samostatně nemá výrazně významné účinky narušující makroskopickou strukturu tkání (jako např. při ablaci, kdy je teplota vyšší a cílem je dosažení nekrózy v léčené oblasti). Klinické studie však ukazují, že pokud zvýšenou teplotu udržíme po delší dobu (30 minut a více), zvyšuje se tím při léčbě rakoviny citlivost tumorů na ostatní typy léčby. Z tohoto důvodu se hypertermie vždy kombinuje zejména s radioterapií (zvyšuje se účinnost léčby při snížených dávkách) a chemoterapií (zvyšuje se dávka v léčené oblasti, umožňuje také cílenou léčbu s využitím teplotně citlivých lipozomů, tedy tepelně spouštěné uvolňování léčiv a extravazace). [6, 7] Hypertermie využívá odlišené reakce zdravé a nádorové tkáně na zvýšení teploty - zdravé buňky teplotě do 45 °C díky lepšímu krevnímu zásobení odolávají. Tkáň se teplotnímu poškození v dané oblasti brání zvýšením průtoku krve, čímž dojde ke snížení teploty. Oproti tomu jsou nádorové buňky na teplo náchylnější, jelikož cévní řečiště nádoru tvoří pouze kapiláry, které nejsou vazodilatace ani vazokonstrikce schopné. Proto při této teplotě může u některých z nich docházet k apoptóze. Průběh teplot ve zdravé i nádorové tkáni během ohřevu je znázorněn na obrázku 2.1. [7, 8, 9]



Obrázek 2.1: Průběh teploty ve zdravé a v nádorové tkáni při stejných podmínkách během ohřevu elektromagnetickým polem. Převzato z [7]

Klinické studie ukazují, že HT je účinná i u jinak velmi rezistentních nádorů, limitace jsou způsobené pouze technickou nedostatečností. Z výsledků randomizovaných studií v otázce přidání hypertermie k radioterapii vyplývá, že se kompletní odpověď na léčbu zvyšuje průměrně o 15–20 %, u některých typů nádorů dokonce až o 50 %. [10] Zatímco ošetření ablací může vyvolat přímé poškození DNA, ošetření nižší teplotou primárně ovlivňuje buněčné makromolekulární funkce. Dosud však nebyl stanoven žádný jasný a podrobný mechanismus zabíjení buněk ani posilování konvenční léčby. Nicméně hlavním konsenzem je, že největší vliv má poškození proteinů. Narušení funkce proteinů zapojených do replikace DNA má za následek její poškození, a to se stává kritickým pro celou buňku. [11, 12]

V oblasti pánve se v současné době provádí studie zejména na přidání hypertermie k chemoterapii v léčbě rakoviny prostaty [13] nebo rekta [14], zatímco kombinace s radioterapií se využívá k léčbě rakoviny močového měchýře [15] či děložního čípku [16].

### 2.1.1 Výhody hypertermie

Synergie s jinými typy léčby je jen jedna z mnoha výhod hypertermie. Cílem všech léčebných modalit je poskytnout co největší terapii s co nejmenší toxicitou pro pacienta. Toxicita hypertermie je velmi nízká, což je nesporně velkou výhodou. V současné době nejsou známy výrazné vedlejší účinky hypertermie, její využití naopak terapeutický účinek onkologické léčby významně zvyšuje. Správnou kontrolou průběhu hypertermie lze dosahovat cílené specifické léčby v určené oblasti. Kontrolovat lze lokalizaci, dodané množství tepla za jednotku času a dobu působení, přičemž přesnost ohřevu je až 0,1 °C. Léčba hypertermií je vhodná dokonce i pro dětské onkologické pacienty. Nevhodná je však pro pacienty s implantovanými cizorodými kovovými předměty, jako jsou třeba kardiostimulátory nebo kloubní náhrady, protože by mohlo docházet k jejich přehřívání a tím ke vzniku závažných komplikací. [17] Na rozdíl od radioterapie má hypertermie nejvyšší účinek ve středu nádoru, který jinak bývá velmi kritickou zónou. Rozdíly mezi hypertermií a radioterapií zaznamenává tabulka 2.1. [7]

**Tabulka 2.1: Komplementární účinky hypertermie a radioterapie při léčbě nádorových onemocnění.**  
Převzato z [7]

	Léčebná metoda	
	Hypertermie	Radioterapie
Velikost nádoru	Větší nádory se snadněji ohřívají a déle kumulují teplo	Velké nádory jsou obecně odolnější vůči radioterapii
Střed nádoru	Nejvyšší účinek	Kritická zóna
Periferie nádoru	Pro lepší prokrvení se hůře ohřívá	Nejvyšší účinek

Mimo onkologii je léčba teplem využívána také v: [7]

- urologii – ohřev na teploty vyšší než 45 °C, tzv. mikrovlnná koagulace, léčba např. benigní hyperplazie prostaty;
- fyzioterapii – ohřev zpravidla na teploty do 41 °C, tzv. mikrovlnná diatermie, léčba bolesti u některých revmatických a degenerativních onemocnění nebo chronických zánětů rezistentních na antibiotika;
- kardiologii – léčba arytmií a fibrilace pomocí ablace.

### 2.1.2 Základní technické principy hypertermie

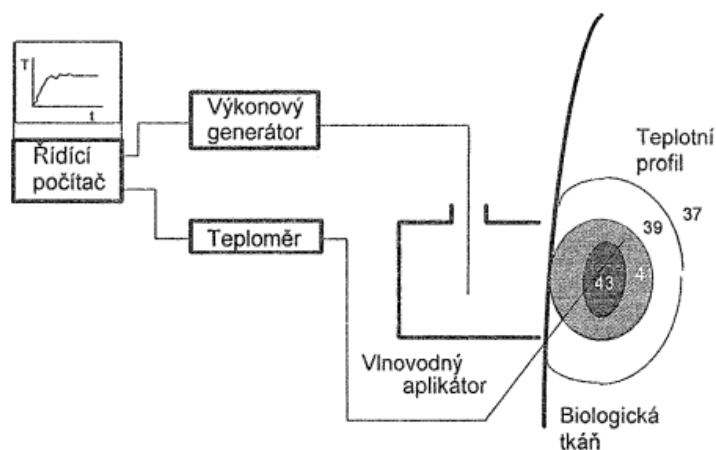
Ohřev tkání může být realizován několika fyzikálními principy, v současnosti se používá hlavně ohřev pomocí mikrovln. Využití vysokofrekvenční elektromagnetické energie je velmi efektivní, protože je schopna dobře pronikat do biologické tkáně a zároveň umožňuje rovnoměrný ohřev. Nejčastěji používané frekvence jsou 27, 70, 434, 915 a 2450 MHz. Zvolená frekvence elektromagnetické vlny určuje efektivní hloubku ohřevu, společně ještě s velikostí apertury aplikátoru a prostorovým rozložením biologických tkání jsou to tři základní parametry. Vlny s nižší frekvencí pronikají hlouběji do těla, ale zároveň se zhoršuje schopnost fokusace do jednoho místa. [7] Podle léčené oblasti a objemu ohřevu můžeme hypertermii dělit na: [10]

- povrchovou – ohřev tkání uložených do 4 cm pod povrchem těla, nejvýznamnější je léčba karcinomu prsu, nádorů hlavy a krku a maligního melanomu;
- regionální – ohřev hluboce uložených tkání, používá se pro léčbu v oblasti pánve a retroperitonea;
- intrakavitární – aplikátory jsou zaváděny do dutého orgánu, v současné době se používá pouze pro léčbu nádorů močového měchýře;
- intersticiální – aplikátory jsou zaváděny přímo do tkání, např. do mozku.

Aby byl zajištěn co nejlepší výsledný efekt, je velmi důležité monitorovat teplotu tkání. V současné době je vývoj zaměřen spíše na systémy využívající k měření invazivní teplotní sondy. Jejich nevýhodou je, že poskytují údaje o teplotě pouze s určitým prostorovým a časovým rozlišením. Jejich využití je spojené také s rizikem krvácení, infekce a je časově náročné. Další možností je sledování teploty pomocí magnetické rezonance (MR), která má výhodu v neinvazivním sledování teplotních změn. Takové systémy nazýváme hybridní, jejich vývoj začal na konci 90. let. Jediné současné komerční aplikátory hluboké hypertermie kompatibilní s MR v klinickém použití jsou určeny pro léčbu nádorů pánve a končetin u dospělých, snahou je však vyvinout hybridní systémy i pro další lokalizace nádorů, např. pro oblast hlavy a krku. [18]

Obecné schéma systému pro mikrovlnnou hypertermii je na obrázku 2.2, konkrétní komerční aplikace pak na obrázku 2.3. Systém má obecně následující hlavní části: [19]

1. řídicí počítač;
2. generátor energie;
3. koaxiální vedení, které přenáší vysokofrekvenční energii;
4. mikrovlnný aplikátor spojený s biologickou tkání;
5. systém pro kontrolu teploty.



Obrázek 2.2: Blokové uspořádání termoterapeutické soupravy, převzato z [7]



Obrázek 2.3: Hybridní systém BSD-2000 3D/MRI pro hlubokou mikrovlnnou regionální hypertermii. převzato z [20]

Momentálně se hypertermie využívá v několika klinických výzkumných centrech a soukromých klinikách, a to hlavně v Nizozemku, Švýcarsku nebo Severní Americe. V ČR léčba pomocí hypertermie zatím není zcela běžnou praxí, jedním z mála pracovišť, které u nás tuto metodu nabízí, je FN Na Bulovce nebo FN v Hradci Králové. [5] Zájem o tuto metodu ale neustále roste. To vede k vývoji nových technologií, během kterého jsou potřeba materiály, na kterých je možné nové postupy testovat – tzv. fantomy. [18, 21]



## 2.2 Fantomy lidských tkání

Pro proces technologického vývoje systémů (mikrovlnných, UZV, RTG) je validace jejich výkonu, správné funkčnosti a bezpečnosti naprosto zásadní. V laboratorním či klinickém testování mají nezastupitelnou roli fantomy. Ty lze definovat jako modely napodobující určité vlastnosti lidské tkáně, kterou mají představovat. [8, 22] Ačkoliv můžeme systémové prostředí ideálně simulovat pomocí numerických modelů, nedokážeme se přiblížit prostředí reálnému. Testování aplikací na lidských subjektech nebo materiálech souvisejících s lidmi je velmi vážná etická otázka, mimo jiné protože dopředu nelze rozumně odhadnout a stanovit úroveň rizika s tím spojenou. Hlavní výhodou fantomů je, že umožňují opakovaně provádět testy stále ve stejných podmínkách, což umožňuje kalibraci a verifikaci zkoumaných postupů. [23]

Pokročilé typy fantomů jsou vyráběny na základě 3D struktur naplněných různými chemickými směsmi. Homogenní fantomy napodobují svými vlastnostmi pouze jednu tkáň, např. svaly nebo tuk, heterogenní zase určitou část těla, např. pánev. [9, 20, 21] Heterogenní lze dále rozdělit na antropomorfní a anatomické. Antropomorfní modely sice rozlišují jednotlivé struktury, ale na rozdíl od anatomických nemají i reálné tvary. Anatomické rozložení je důležité hlavně u testování zařízení, která jsou velmi závislá na konstituci dané části těla. [23]

V současné době není v odborné literatuře zmíněn žádný reálný fantom celého lidského těla, který by byl vhodný pro testování jakékoliv metody. Proto existuje široké množství druhů, které se zásadně liší výrobou, použitým materiálem, cenou či možnostmi aplikace. [8, 19]

V případě mikrovlnné hypertermie je třeba provádět měření na fantomech, které by se svými dielektrickými vlastnostmi co nejvíce přibližují daným lidským tkáním a tudíž interagují s elektromagnetickým vlněním podobně jako lidské tělo. Dielektrickými vlastnostmi se rozumí zejména elektrická vodivost a relativní permitivita, důležitá je hlavně jejich přesnost napříč sledovaným pásmem. Je třeba poznamenat, že se jednotlivé vlastnosti mohou u každého člověka lišit, záleží mimo jiné na věku, rozdíly jsou ale minimální. [23]

## 2.2.1 Složení fantomů

Fantomy můžeme dělit podle materiálu do 3 základních skupin [19]:

- vodné;
- pevné;
- gelové.

Dále je můžeme dělit podle podílu vody – to záleží na typu tkáně, které napodobují, a jejich vlastnostech. Fantomy pak mají specifická složení [19]:

- vysoký obsah vody – svaly, mozek, kůže, vnitřní orgány;
- nízký obsah vody – kosti, tuk.

Vodné fantomy využívají vlastnosti vody jako rozpouštědla látek. Ta tvoří většinu tkání a je tudíž ideální z hlediska tepelné vodivosti. Do ní se pak přidávají další látky jako soli, agarové prášky, alkoholy nebo oleje, čímž dochází k úpravě dielektrických vlastností. Výhodou je hlavně snadná příprava. [9, 19, 21]

Výhodou pevných fantomů je hlavně jejich trvanlivost, tomu také odpovídá složitější výroba a vyšší cena. Mohou být vyrobeny např. ze směsi polyuretanového kaučuku, grafitového prášku a acetonu. [19, 24] Využívají se také termochromické materiály, které při dosažení určité teploty změni barvu. Změny mohou být trvalé, nebo reverzibilní. Trvalé změny způsobují proteiny, které se přidávají do gelových modelů. Při vysoké teplotě dochází k jejich denaturaci. Nejčastěji je to BSA protein či vaječný bílek. Takové modely velmi dobře umožňují pozorovat šíření tepla v tkáni. [6]

Gelové fantomy mají tu výhodu, že představují širokou škálu tepelných, elektrických, akustických i optických vlastností. Dalším plusem je také jejich snadná tvarovatelnost. Jsou vyráběné z agaru, želatiny nebo akrylamidu. Agar je želatinový polysacharid získávaný z buněčných membrán některých druhů mořských řas. Fantomy s nízkou koncentrací agaru modelují měkké tkáně, oproti tomu vysoké koncentrace napodobují mikrostruktury, např. kosti. Díky vysokému bodu tání lze tento typ využít v aplikacích vyžadujících vysoké teploty, a to až do 80 °C. Jsou však relativně křehké a opticky neprůhledné, což může způsobovat problémy při vizuálním pozorování. Želatina je směs peptidů a proteinů produkovaných fyzickou, tepelnou nebo chemickou degradací kolagenu extrahovaného z kůže, šlach, chrupavek, kostí a střev některých zvířat. Výhodou želatinových fantomů je dlouhá trvanlivost, levná a snadná výroba. Hlavní limitací je jejich nízká mechanická odolnost a nižší bod tání. Pro úpravu vlastností se mohou přidávat další látky. [25]

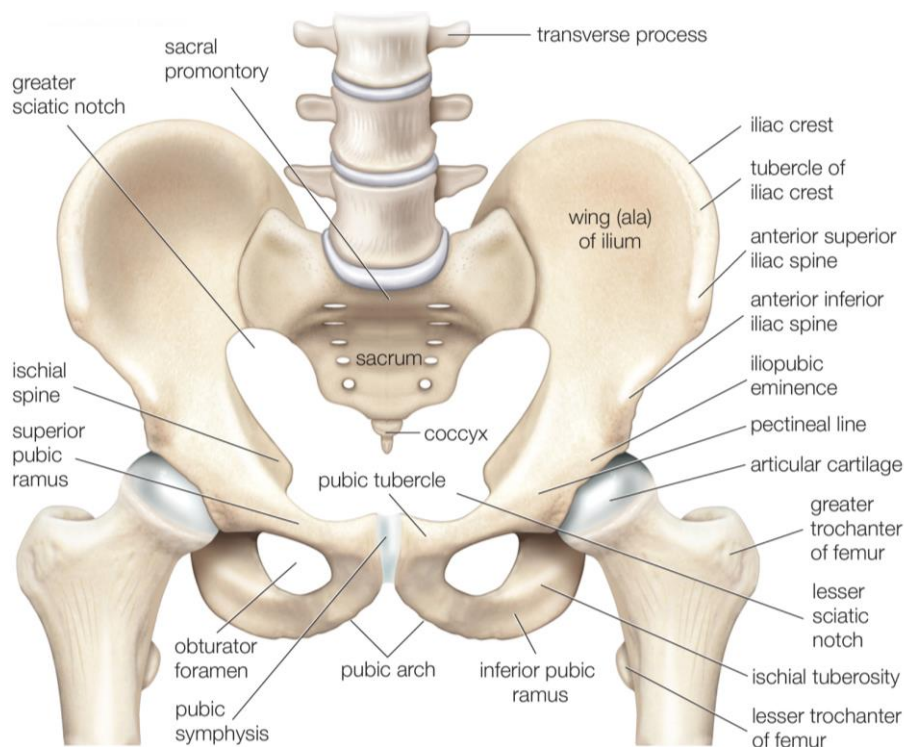
Tabulka 2.2 zaznamenává některé látky používané pro výrobu fantomů a jejich vlastnosti.

Tabulka 65.2: Některé látky používané pro tvorbu fantomů a jejich funkce při výrobě fantomů [17]

Látka	Funkce
Destilovaná voda	Zvyšuje relativní permitivitu, výroba fantomů s vysokým obsahem vody
Propylenglykol	Snižuje relativní permitivitu
Chlorid sodný	Zvyšuje vodivost
Azid sodný	Konzervační látka
Agar a želatina	Želírovací činidlo
Olej	Snižuje relativní permitivitu, výroba fantomů s nízkým obsahem vody

## 2.3 Anatomie pánve

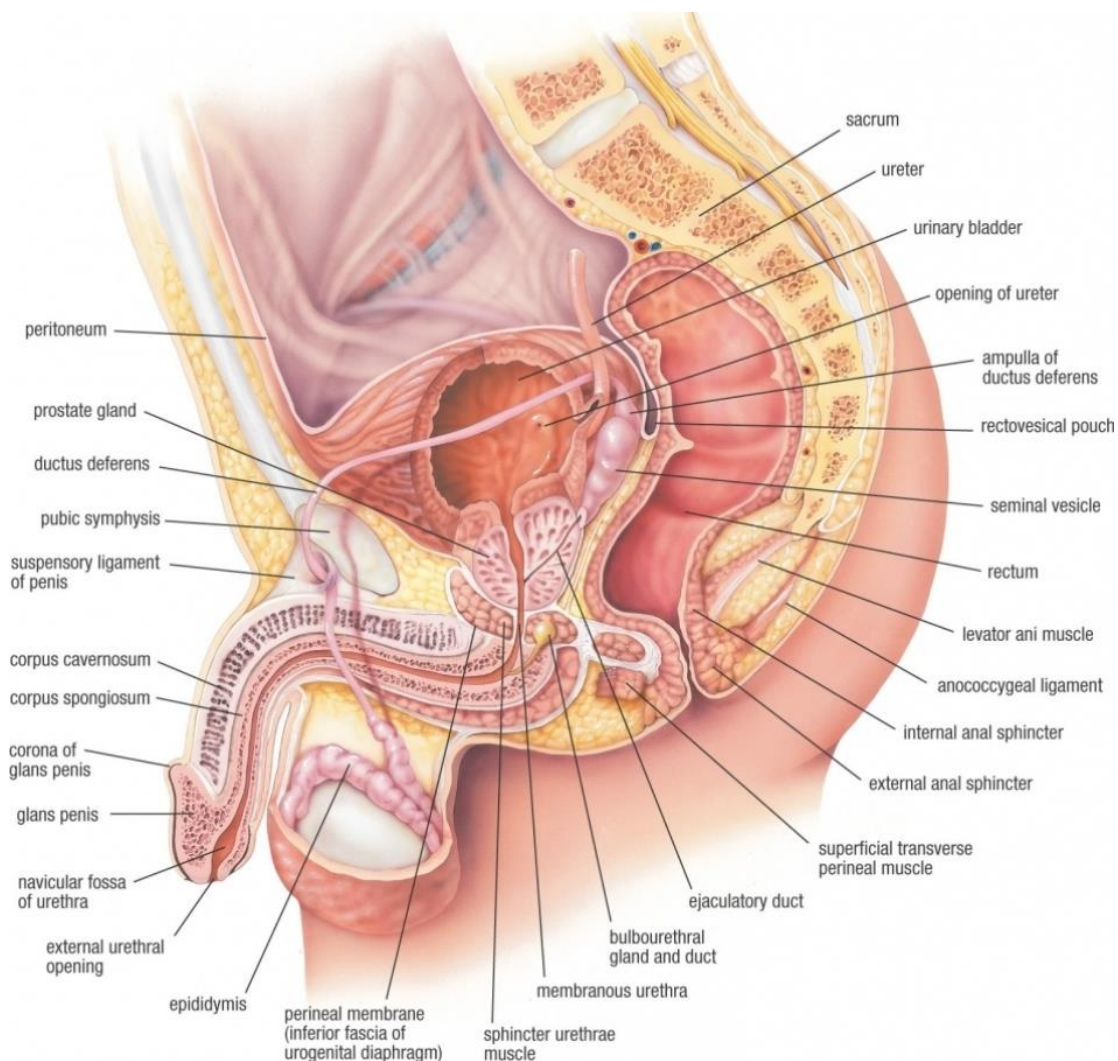
Tato práce se zabývá výrobou anatomického heterogenního fantomu pánevní oblasti. Je tedy nutné rozlišovat jednotlivé tkáně a struktury. Anatomie kostí pánve je zobrazena na obrázku 2.4. Pánev tvoří pletenec dolní končetiny a skládá se z pravé a levé pánevní kosti a křížové kosti, přičemž křížová kost vzniká srůstem křížových obratlů a je součástí páteře. Na ni navazuje ještě kostrč, kranialně pokračuje bederními obratli. Do jamek pánevní kosti pak zapadají hlavice stehenních kostí, které jsou součástí kostí volných dolních končetin. [26]



Obrázek 2.4: Kostí pánve, převzato z [27]

Pánev je dělena na velkou a malou pánev. Součástí velké pánve je tenké a tlusté střevo. Malá pánev se nachází v nejnižší části břišní dutiny, přičemž nástěnná pobřišnice ji rozděluje na pobřišnicovou dutinu a oblast pod pobřišnicí. Pobřišnicová dutina kraniálně pokračuje do břišní části pobřišnicové dutiny a nachází se v ní část konečníku, u žen děloha, vejcovody, vaječníky a část pochvy. V podpobřišnicovém prostoru se nachází zbývající část konečníku, močový měchýř, močovody, u žen zbývající část pochvy, u mužů chámovody, předstojná žláza (prostata) a měchýřkové žlázy. U mužů tvoří vnější pohlavní orgány šourek a penis. V šourku jsou uložena varlata, nadvarlata a části semenných provazců. [26] Řez mužskou pávní je na obrázku 2.5.

Mezi největší svaly v oblasti kyčelního kloubu patří bedrokyčlostehenní sval či hýžd'ové svaly, na pánev se upínají také veškeré svaly stehna, např. čtyřhlavý sval stehenní, dvojhavý sval stehenní nebo sval krejčovský. [26]



Obrázek 2.5: Řez mužskou pávní, převzato z [28]

## 2.4 Dielektrické vlastnosti tkání v oblasti pánve

Pro výsledný fantom jsou z hlediska mikrovlnné hypertermie nejdůležitější dielektrické vlastnostmi, kterými se rozumí zejména relativní permitivita a měrná elektrická vodivost.

Relativní permitivita je bezrozměrná veličina označovaná jako  $\varepsilon_r$ , která vyjadřuje poměr absolutní permitivity prostředí  $\varepsilon$  a permitivity vakua  $\varepsilon_0$ . Absolutní permitivita se udává v jednotkách ( $F \cdot m^{-1}$ ) a lze ji vyjádřit ze vztahu: [29]

$$\vec{D} = \varepsilon \cdot \vec{E} \quad (2.1)$$

kde  $\vec{D}$  ( $C \cdot m^{-2}$ ) je elektrická indukce, která je rovna indukovanému náboji, který připadá na jednotkovou plochu vodiče vloženého do elektrostatického pole a  $\vec{E}$  (V/m) je intenzita elektrického pole. Jinými slovy vyjadřuje míru elektrické polarizace dielektrika – materiály s nízkou permitivitou se v reakci na aplikované elektrické pole polarizují méně než materiály s vysokou permitivitou, avšak zároveň se v nich více energie uloží. Permitivita závisí na frekvenci, velikosti a směru aplikovaného pole.

Měrná elektrická vodivost (též konduktivita) vyjadřuje schopnost látky vést elektrický proud a udává se v jednotkách . Lze ji vyjádřit ze vztahu: [29]

$$\vec{J} = \sigma \cdot \vec{E} \quad (2.2)$$

kde  $\vec{J}$  ( $A \cdot m^{-2}$ ) je proudová hustota a  $\vec{E}$  ( $V \cdot m^{-1}$ ) je intenzita elektrického pole. Látky s vysokou konduktivitou vedou elektrický proud dobře a mají malý měrný odpor, látky s nízkou konduktivitou naopak.

## 2.5 Technologie 3D tisku

Jak bylo již zmíněno, fantomy jsou obvykle 3D struktury naplněné chemickými směsmi – k výrobě se s výhodou využívá 3D tisku.

Vývoj této technologie začal již v 80. letech minulého století. Tato metoda přinesla revoluci v možnostech designu a výroby produktů, a proto se využívá již v celé řadě oborů. Stále větší uplatnění nachází také v biomedicině.

### 2.5.1 Využití v biomedicině

Poprvé byl 3D tisk použit v této oblasti po roce 2000 k výrobě zubních implantátů a protetiky. V současnosti se pole působnosti mnohonásobně rozšířilo a můžeme ho rozdělit do několika kategorií. [30]

První je tzv. biotisk. Selhávání orgánů je v medicíně kritický problém. Momentálně je pro takové pacienty jedinou možností transplantace, avšak problematické může být pro ně najít dobrou shodu. Cílem tzv. tkáňového inženýrství je tedy najít řešení nedostatku dárcovských orgánů a pomocí 3D tisku vytvořit jejich ekvivalentní náhrady. Biotisk je

teprve v začátcích, ale myšlenkou je na vytvořenou kostru tisknout biomateriál nebo seskupení živých buněk. Kostra nemá jen funkci mechanické podpory, ale také poskytuje vhodné podmínky pro růst buněk. Velkým benefitem oproti tradičním metodám je využití pacientových vlastních buněk, čímž je eliminováno riziko odmítnutí orgánu. Stejně tak se za účelem následných studií mohou tisknout nádorové buňky. [30]

3D tisk má mnoho výhod, je levný a relativně rychlý. Nesporně největší výhodou je však možnost personalizovaného tisku. Na základě anatomie každého pacienta tak lze vyrábět unikátní protézy či implantáty vyhovující speciálním potřebám. Vytisknuté modely také v případech některých složitých operací slouží lékařům k plánování zákroků či natrénování postupu, což zvyšuje jejich úspěšnost. [30]

Dalším odvětvím je farmaceutický průmysl. Pomocí 3D technologií jsou vyvíjeny lékové formy a systémy pro podávání léků. Výhodou je přesná kontrola nad velikostí formy a tedy i dávkou léku a také možnost vytvoření různých profilů pro jejich uvolňování. 3D technologie také mohou být v budoucnu významné při vývoji personalizované medicíny. [30]

Poslední velkou skupinou jsou modely určené k výuce a již zmiňované fantomy. [30] Jelikož je využití 3D tisku v biomedicíně v mnohém specifické, budou nadále popsány metody, které jsou komerčně rozšířené a dostupné.

## 2.5.2 Technologie 3D tisku

3D tisk charakterizujeme jako automatizovaný proces, při kterém se z digitální předlohy (3D modelu) vytváří model fyzický. Technologií existuje více, nejsou však univerzální a vhodná pro veškerá použití, proto je potřeba vždy zvážit požadavky na tisk. Nejrozšířenější je metoda FFF (fused filament fabrication). Jelikož byla využita i v tomto projektu, bude podrobněji popsána dále. [31]

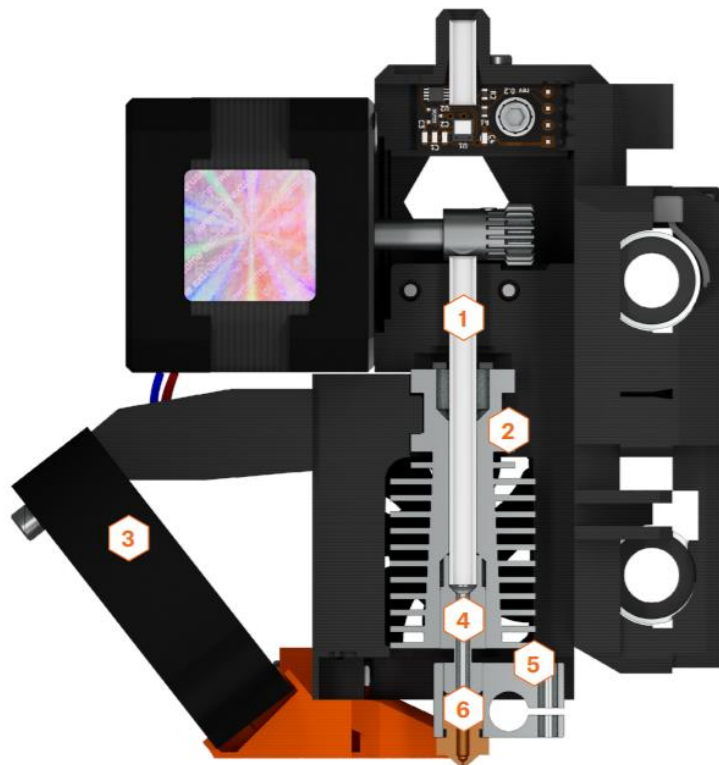
Další technologií je SLA (stereolitografie), během které je pomocí světla vytvrzována světlocitlivá pryskyřice. Využívá se zejména v medicíně a šperkařství. Její výhodou je téměř hladký detailní tisk, nevýhodou je oproti FFF menší tisková plocha a hlavně toxicita pryskyřice, která má jedovaté výpary a nesmí přijít ani do kontaktu s kůží. Vytvrzování fotopolymery může probíhat několika způsoby a podle toho se liší i tiskové vlastnosti. Prvním je osvit materiálu UV laserovým paprskem, který postupně vykresluje jednotlivé vrstvy. Umožňuje vykreslovat i zaoblené tvary, nevýhodou je závislost tiskové doby na tištěné ploše ve vrstvě. Další možností je selektivní osvit celé vrstvy, tiskový čas jedné vrstvy je v tomto případě fixní. [31]

Mezi nejméně rozšířené metody patří SLS (selective laser sintering). V každé vrstvě se nanese jemný prášek, který se následně v požadovaných místech spéká laserem. Využití nachází zejména v průmyslu, od toho se vyvíjí také vyšší cena. [31]

### 2.5.3 Technologie FFF

Technologii FFF můžeme charakterizovat jako metodu postupného přidávání plastu, při které se taví tenké proužky plastového materiálu a vrstvu po vrstvě se přidávají na sebe. Tiskovým materiálem je tisková struna, kterou nazýváme filament. Výhodou této metody je jednoduchá a bezpečná práce s filamentem a také cenová dostupnost, pokud nepožadujeme přílišnou kvalitu (nejlevnější FFF tiskárny z Číny lze sehnat již od 2 500 Kč). Nevýhodou této metody jsou patrné tiskové vrstvy, povrch modelu není hladký jako v případě ostatních metod. Výšku vrstvy lze nastavit, nejčastěji se pohybuje v intervalu od 0,05 mm do 0,3 mm. [31] Jednotlivé části všech FFF tiskáren jsou velmi podobné:

Extruder (= tisková hlava) slouží k nanášení jednotlivých vrstev. Jeho části jsou zobrazeny na obrázku 2.6. Filament vstupuje do extruderu teflonovou trubičkou a pokračuje přes chladič. Účelem chladiče je co nejvíce zmenšit oblast mezi pevným a roztaveným filamentem a bývá na něj instalován ventilátor. Heat break je v jednom místě výrazně zúžená trubička tak, aby bylo docíleno co nejmenšího průřezu, čímž dojde zároveň k omezení přenosu tepla směrem nahoru. Následuje tzv. heater block, jehož funkcí je vytvářet teplo a roztavit filament, který je nakonec vytlačován přes trysku. [31]



Obrázek 2.6: Tisková hlava FFF tiskáren: 1 – teflonová trubička, 2 – chladič, 3 – ventilátor, 4 – heat break, 5 – heater block, 6 – tryska, převzato z [31]

## 2.5.4 Materiály pro 3D tisk

Materiály pro 3D tisk můžeme rozdělit do 3 základních kategorií: [30]

- polymery;
- kovy;
- keramika;
- kompozitní materiály.

Slitiny kovů se skládají ze dvou či více prvků, přičemž další prvky se přidávají ke zlepšení vlastností. Z tzv. železných kovů se využívá hlavně ocel a litina (= slitina železa a uhlíku). Mimo uhlíku se pro zlepšení kvality přidává také např. chrom, mangan, hliník nebo nikl. Typickými vlastnostmi jsou vysoká pevnost, houževnatost a možnost použití při vysokých teplotách. Z kovových materiálů se s výhodou tiskne hlavně v oblasti kosmonautiky. [30]

Keramické materiály se skládají z kovového nebo polokovového a nekovového materiálu. Mezi charakteristické vlastnosti patří nízká elektrická a tepelná vodivost, vysoký bod tání a velká křehkost. Můžeme je dělit na materiály krystalické a skleněné. Krystalické materiály jsou většinou ve formě prášku, který se během tisku vytvrzuje, zatímco skleněné se rozežejí a dále se zpracovávají jako při klasických metodách. [30]

Nepochybně nejrozšířenější jsou polymery. Vhodnými pro FFF tisk jsou termoplastické materiály, jejichž změna z pevného do kapalného stavu je reverzibilní. Jejich výhodou jsou např. bezpečnější chemické složení, dobrá recyklovatelnost, nulové požadavky na vytvrzování či snadná a levná hromadná výroba. Mezi nejběžněji používané materiály patří ABS, PLA, PETG a ASA, na trhu jich je ale mnohem více, přičemž většina z nich je amorfních. Tato vlastnost znamená, že mají širokou oblast měknutí. To usnadňuje jejich tisk, na druhou stranu ale snižuje jejich chemickou odolnost a zhoršuje mechanické vlastnosti. Opakem jsou semikrystalické polymery, které mají širší konstrukční použití, ale hůře se zpracovávají. [30, 31]

ABS je zkratka pro akrylonitributadienstyren. Je to průmyslový kopolymer vhodný pro tisk funkčních výrobků, protože je velmi odolný, tuhý, ale zároveň houževnatý. Dobře odolává vysokým i nízkým teplotám, kyselinám, zásadám nebo tukům. Nevýhodou je komplikovanější tisk z důvodu velké teplotní roztažnosti. Komerčně je využíván např. při výrobě LEGO. ASA je alternativa ABS, ale je tužší a odolnější. [32]

PLA neboli polymléčná kyselina je nejuniverzálnější materiál. Vyrábí se z cukrových rostlin, jako je tapioka, kukuřice nebo cukrová třtina, takže je všude snadno dostupný. Velmi dobře se z něj tiskne, má malou teplotní roztažnost, a proto se během tisku nekroučí. Je tvrdý a vhodný pro tisk malých a detailních objektů, zároveň je jeden z cenově nejdostupnějších. Díky své biologické rozložitelnosti byl dříve využíván k výrobě chirurgických nití a implantátů. Je však křehký a není vhodný pro venkovní



použití , protože špatně odolává povětrnostním vlivům a měkne již při teplotách okolo 60 °C. [30, 31, 32]

PETG patří do skupiny polyesterů, je to běžně používaný PET upravený pomocí glykolu. Je tvrdý a velmi odolný vůči nárazu, dobře recyklovatelný a má výbornou adhezi mezi vrstvami, což způsobuje vysokou odolnost vůči kyselinám, zásadám a výkyvům teploty. Je vhodný pro tisk mechanických součástí, ten je ale stejně jako u ABS náročnější, protože vyžaduje vysokou tiskovou teplotu, které nejsou všechny tiskárny schopné dosáhnout. [31, 32] Kvůli jeho zmíněným dobrým mechanickým vlastnostem byl použit jako tiskový materiál i v této práci.

Poslední skupinou jsou kompozitní materiály, jejichž struktura se skládá minimálně ze dvou fází. Jsou to tedy nehomogenní materiály. Příkladem může být uhlíkové vlákno, které je velmi lehké a zároveň pevné. U kompozitních materiálů lze dosáhnout kombinace vlastností, které jsou u ostatních skupin nemožné. Nevýhodou je však vysoká cena. [30]

### 3 Cíle práce

Hlavním cílem bakalářské práce je vytvořit anatomický heterogenní fantom, který by bylo možné používat pro testování prototypu hypertermického systému. Pro jeho výrobu by měl být použit 3D numerický model vytvořený z CT snímků reálného pacienta pomocí segmentačního programu Materialise Mimics. Model bude zrealizován pomocí technologie 3D tisku tak, aby rozlišoval tři typy tkání – kosti, svaly a měkké tkáně. Dalším cílem je pro tyto tkáně vytvořit kapalné fantomy reprezentující jejich dielektrické vlastnosti na frekvenci 70 MHz (relativní permitivitu a měrnou vodivost), aby co nejvíce odpovídaly reálným dielektrickým hodnotám tkání. Dielektrické parametry vytvořených fantomů následně ověřit pomocí koaxiální sondy DAK. Poté výsledky měření dielektrických parametrů porovnat s hodnotami dostupné v odborné literatuře. Dalším cílem je model vyrobit, zkompletovat, utěsnit a umístit do něj vhodně tři cíle (představující nádor) pro hypertermickou léčbu, které budou vyplněné agarovým fantomem. Fantomy nádorů budou osazeny optickými sondami pro měření teploty. Posledním cílem je vložit fantom do regionálního hypertermického systému pracujícího na frekvenci 70 MHz a provést měření teploty a přenosových parametrů během léčby nádorů v pánevní oblasti.

## 4 Metody

Proces výroby fantomu se skládá z několika hlavních kroků. Nejprve je potřeba ze vstupních dat segmentací vytvořit numerický model. Ten následně upravit a připravit pro 3D tisk tak, aby byl plnitelný tekutými fantomy. Následuje příprava samotných fantomů, 3D tisk a nakonec kompletace celého modelu. Poté se fantom použije k měření.

### 4.1 Tvorba numerického modelu

Výchozí data jsou získána z anonymizovaných CT vyšetření reálného pacienta – lze je charakterizovat jako sérii navazujících 2D snímků, které diskrétně popisují 3D rozložení měřených fyzikálních vlastností tkání v nasnímaném objemu, tedy těle pacienta, a jsou ve standardizovaném datovém formátu DICOM. [33] Pro CT měříme tzv. Hounsfieldovy jednotky vyjadřující míru absorpce rentgenového záření jednotlivých voxelů. Jejich hodnota se vztahuje k absorpci vody ( $HU = 0$ ) a je pro všechny tkáně specifická. Definujeme je podle vztahu:

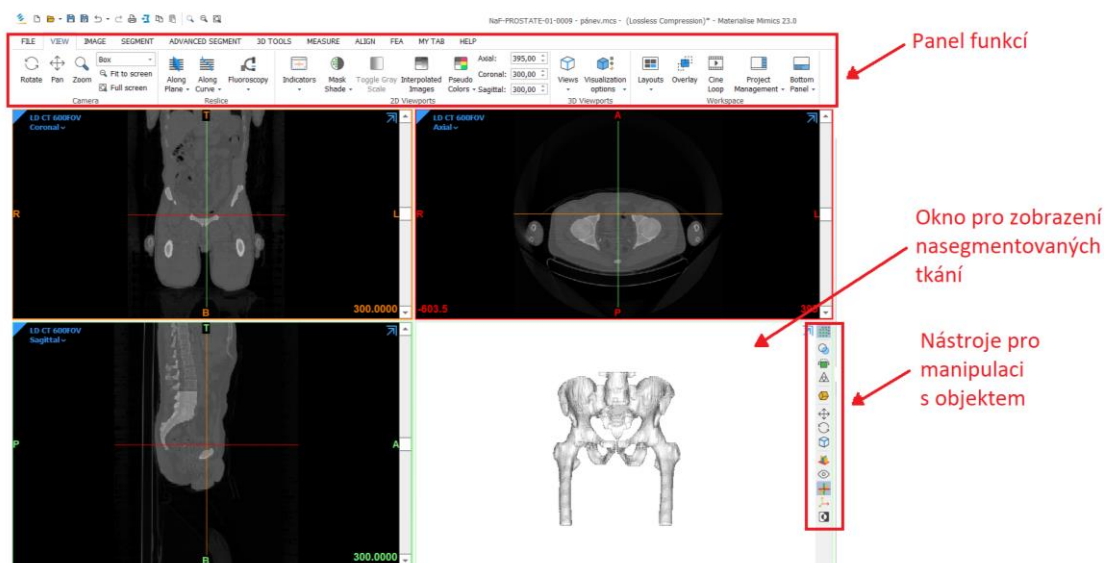
$$HU = \frac{\mu - \mu_{vody}}{\mu_{vody}} \cdot 1000 \quad (4.1)$$

kde  $\mu$  je absorpční koeficient dané tkáně a  $\mu_{vody}$  je absorpční koeficient vody. Jejich hodnoty mohou nabývat od -1000, což je hodnota pro vzduch, až do 3096 pro kovové materiály. Ve výsledném obraze se projevují jako různé stupně šedi.

Základní podstatou segmentace je identifikace částí modelu (tkání), které mají podobné vlastnosti (hodnotu  $HU$ ) pomocí tzv. prahování. Na základě toho jejich přiřazení k jednotlivým tkáním. [25] Segmentace byla provedena pomocí softwaru Materialise Mimics (Belgie).

Do programu bylo importováno 159 snímků, ve výsledku však byly použity jen snímky z pánevní oblasti. Grafické uživatelské rozhraní programu je na obrázku 4.1. Načtené snímky lze prohlížet i upravovat ve třech rovinách – koronální (čelní), axiální (příčné) a sagitální (předozaďní). Úpravy lze rovněž provádět i v posledním okně, sloužícím k 3D náhledu již nasegmentovaných tkání. Veškeré funkce jsou dostupné v horním panelu.

Tkáně (tuk, svaly, kosti, měkké tkáně) se nadefinují funkcí *New Mask* v záložce *Segment* a pomocí *Threshold* se pro ně určí intervaly hodnot  $HU$ . Tím se provede jejich základní rozřazení. Pro některé tkáně jsou tyto hodnoty již přednastaveny, avšak lze je ještě upravit či si nastavit vlastní. V ideálním případě by měla být v daném intervalu vidět vždy pouze jedna tkáň. Tkáně se ale často překrývají, proto je nutné provést další úpravy. Pro lepší orientaci byly snímky porovnávány a upravovány podle knihy *Pocket Atlas of Sectional Anatomy* [34].

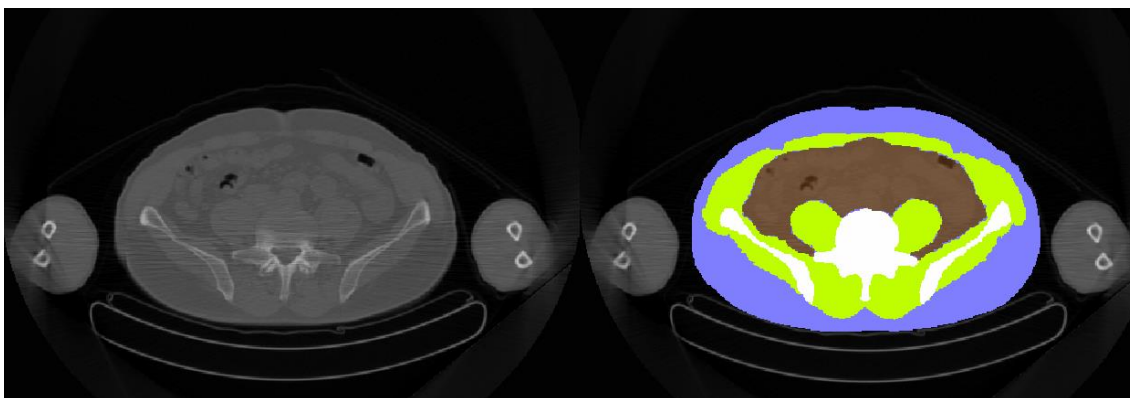


Obrázek 4.1: Grafické rozhraní programu Materialise Mimics

Postup úprav byl následující: nejprve se vytvořily kosti, následně svaly, tuk (z důvodu zjednodušení se uvažoval pouze podkožní tuk, viscerální tuk byl zanedbán) a veškeré ostatní tkáně se přiřadily mezi měkké. Z modelu se také odstranily ruce a lehatko. Seznam využitých funkcí ze záložky *Segment* je v tabulce 4.1. Segmentace jednoho snímku v axiální rovině je na obrázku 4.2 – modrá barva představuje tuk, zelená svaly, bílá kosti a hnědá měkké tkáně.

Tabulka 4.1: Využití funkce ze záložky *Segment* v programu Materialise Mimics

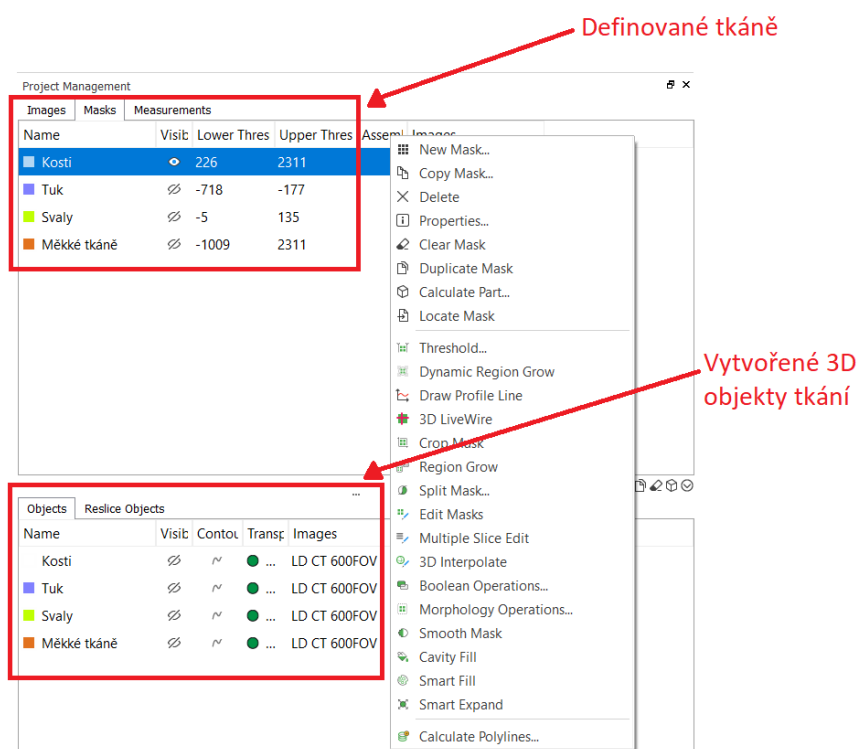
Funkce	Využití
<i>Crop mask</i>	Souřadnicemi vymezí oblast zájmu a vše, co se nachází mimo, vymaže
<i>Edit mask</i>	Pomocí dalších záložek <i>Add</i> , <i>Remove</i> a <i>Threshold</i> umožňuje manuální úpravu, a to ve 2D i 3D náhledu
<i>Multiple slice edit</i>	Podobná funkce jako <i>Edit mask</i> , lze ale upravovat více snímků najednou. Stačí změnit tkáň na dvou snímcích a program interpolací dopočítá změnu také na všech ostatních, které se nachází mezi nimi
<i>Region grow</i>	Označí vybranou část a vymaže vše, co s ní není přímo spojené
<i>Smooth mask</i>	Filtruje artefakty a zlepšuje tím kvalitu okrajů masky
<i>Cavity fill</i>	Umožňuje manuálně vyplnit mezery uvnitř tkání, při zaškrtnutí <i>Multiple Layer</i> dochází k úpravě ve více snímcích najednou
<i>Smart fill</i>	Automaticky vyplňuje mezery o nastaveném objemu voxelů
<i>Boolean operations</i>	Vybere dvě tkáně a pomocí <i>Minus</i> , <i>Unite</i> nebo <i>Intersect</i> je slučuje nebo odečítá



Obrázek 4.2: Segmentace jednoho snímku v axiální rovině

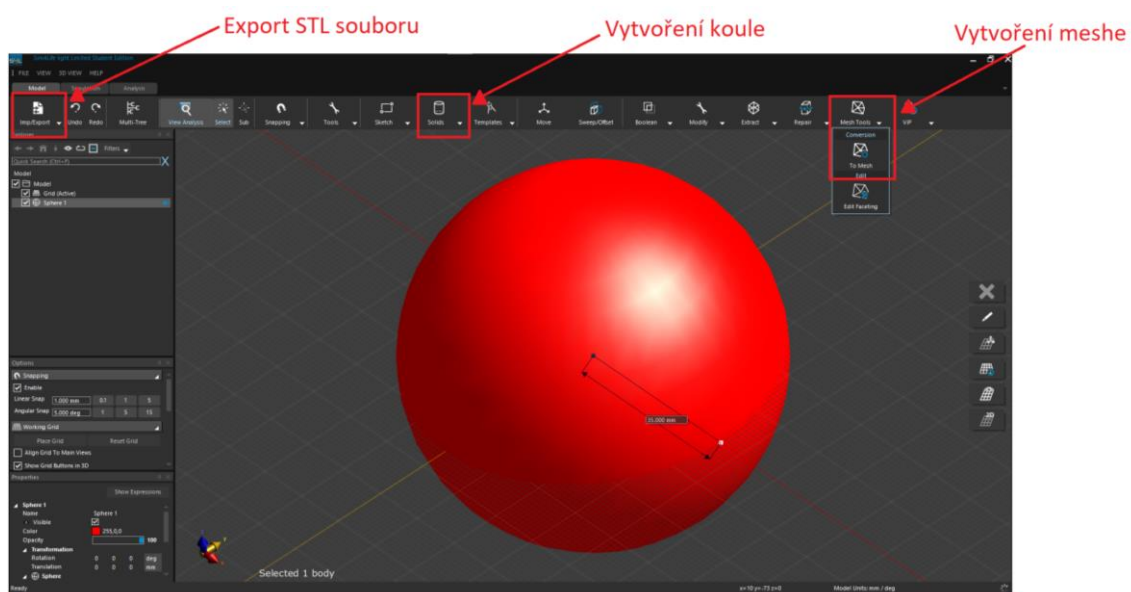
Aby bylo reálné model vytisknout na 3D tiskárně a zkompletovat, byly svaly a měkké tkáně sloučeny dohromady, jelikož mají velmi podobné dielektrické vlastnosti. Dále bylo nutné zajistit, aby se mezi sebou vytvořené tkáně nepřekrývaly a zároveň mezi nimi nevznikaly mezery, čehož se docílí jejich postupným vzájemným odečítáním.

Veškeré nadefinované tkáně se zobrazují v okně *Project Management*, ve kterém se mohou např. měnit jejich vlastnosti, vytvářet duplikáty nebo využívat některé funkce, viz obrázek 4.3. Také se zde nastavuje jejich viditelnost – tedy které tkáně se budou zobrazovat v náhledových oknech. Výběrem *Calculate Part* se z hotových segmentovaných tkání vytvoří 3D objekt, který je již možné exportovat ve zvoleném formátu (v tomto případě STL).



Obrázek 4.3: Okno „Project Management“ v programu Materialise Mimics

Jako cíle pro hypertermickou léčbu byly zvoleny nádory kulového tvaru o průměru 7 cm. Nádory byly namodelovány v programu Sim4life Light, viz obrázek 4.4. Zároveň bylo třeba cíle importovat také do numerického modelu v programu Materialise Mimics. Koule se po importu objeví v záložce *Objects*. Volbou *Move* se mohou v modelu přesouvat na zvolená místa. V této práci byly umístěny do oblasti malé pánve, kde se nachází všechny orgány, na které je v současnosti cílena hypertermická léčba – močový měchýř, rektum, prostata, děložní čípek.



Obrázek 4.3: Tvorba koule v programu Sim4Life light

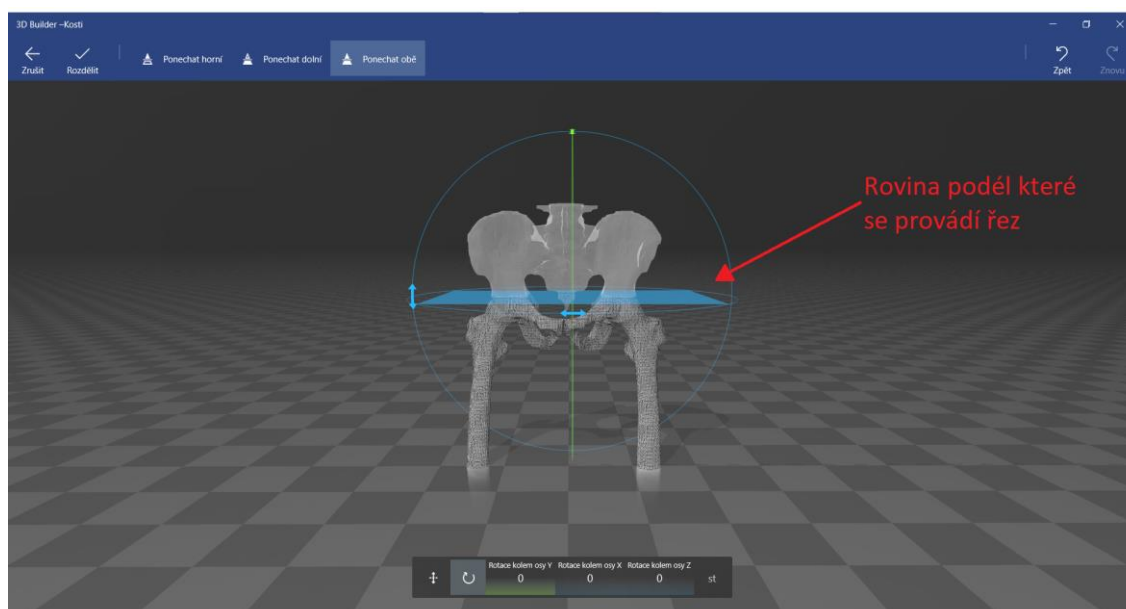
Vrchní a spodní podstava byla připravena také v prostředí Sim4Life Light. Do programu byl importován model tkáně, která tvoří vnější povrch fantomu, v tomto případě tuková tkáň. V horní a spodní části se byl vytvořen planární axiální řez (funkce *Modify* → *Planar cut* → *Create slice*). Vzniklá vnější kontura ohraničuje plochu, ze které se její extruzí ve směru osy *z* vytvoří výsledný objekt (funkce *Sweep/Offset*).

## 4.2 Tvorba 3D modelu

Vlastní vytvořený 3D model je nutným vstupem pro 3D tisk. Dalšími případnými možnostmi, jak model získat, by mohlo být pomocí 3D skenování nebo stažením již hotového modelu z internetu. Model je typicky ve formátu STL, který není pro tiskárnu čitelný. Proto vstupuje do programu obecně nazývaného slicer, sloužícího pro převod modelu do strojového kódu. Ve sliceru se provádí nastavení tiskárny a základních parametrů jako jsou např. typ filamentu, hustota výplně, podpěry, výška vrstvy nebo počet perimetrů. Také v něm lze manipulovat s objektem a určit umístění na podložce, model řezat či měnit jeho velikost. Poté exportuje „G-code“ soubor, který vstupuje do tiskárny a obsahuje informace o sekvenci jejích pohybů. „G-code“ je pro každý konkrétní typ tiskárny specifický. [31]

Pro tisk byla použita tiskárna MK3S+ od výrobce Prusa Research (Česká republika). Jelikož je její tisková deska čtvercová s délkou hrany pouze 21 cm, musel být model rozdělen na několik částí, k čemuž byl použit volně dostupný program 3D Builder. Po importu zvolené tkáně je nutné určit v jakých jednotkách se model importuje – z programu Materialise Mimics je to vždy v mm. Řezy se provádí pomocí roviny, která se otáčí ve směru os  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , viz obrázek 4.4. Označené části je možné také znovu spojovat funkcí *Sloučit*. Všechny části je nutné uložit do samostatných souborů opět ve formátu STL.

Kromě rozměrových omezení bylo nejhlavnějším kritériem pro umístění řezů následná dobrá proveditelnost tisku. Zároveň ale není vhodné model rozdělit příliš mnoho. S přibývajícím počtem částí je obtížnější pozdější kompletace celého modelu dohromady.

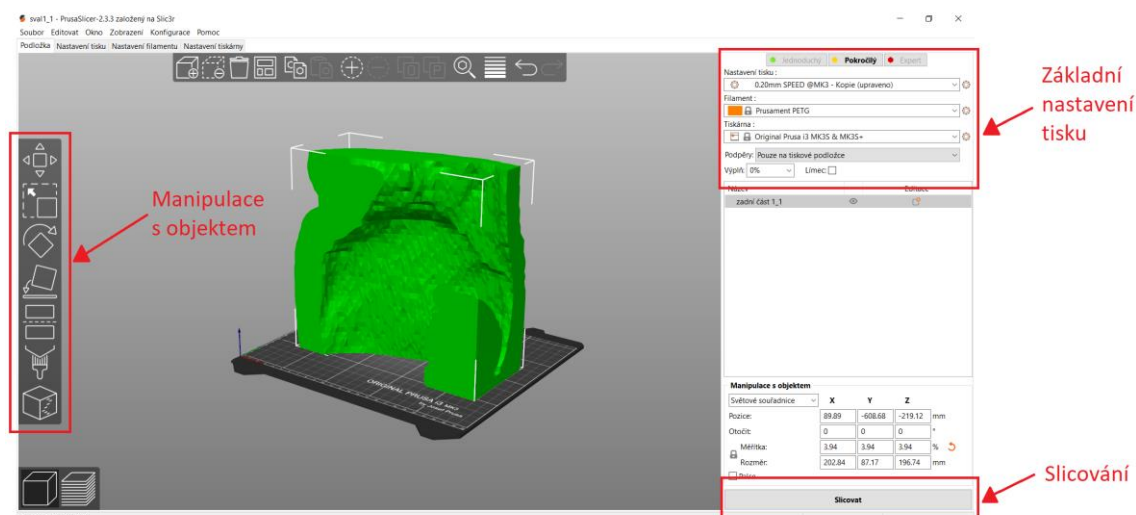


Obrázek 4.4: Grafické uživatelské rozhraní programu 3D Builder

### 4.2.1 Příprava modelu k tisku

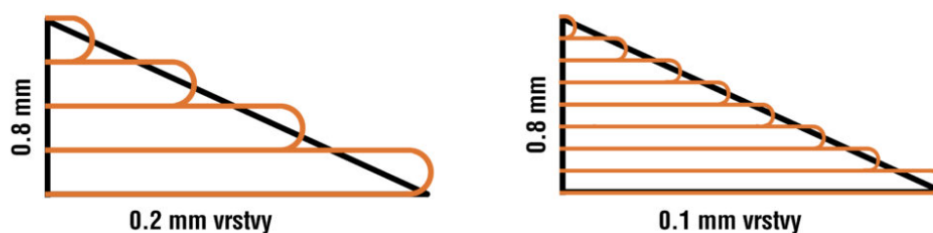
Pro přípravu jednotlivých částí k tisku byl použit program PrusaSlicer od výrobce tiskárny. Do tohoto programu byly importovány exportované STL soubory. Na obrázku 4.5 je prezentována jedna část modelu v programu PrusaSlicer.

Umístění modelu na podložku je velmi důležité zejména z hlediska kvality tisku. Správným umístěním lze minimalizovat nutnost podpěr (a s tím související kvalitu povrchu i spotřebu materiálu) a též ovlivnit pevnost výtisku – pevnost je menší ve směru rovnoběžném s vrstvami než kolmo na vrstvy. [31]



Obrázek 4.5: Okno „Zobrazení 3D editoru“ v programu PrusaSlicer

Poté se provádí nastavení tisku – nejprve je nutné nastavit typ tiskárny (MK3S+) a použitého filamentu (Prusament PETG). Následuje výška vrstvy, která ovlivňuje množství detailů na stěnách a šikmých plochách výtisku, viz obrázek 4.6. Zároveň se mění doba tisku, čím vyšší vrstvy, tím kratší doba. [35] V programu lze vybírat z několika systémových přednastavení – bylo zvoleno 0,20 mm SPEED.



Obrázek 4.6: Vliv výšky na kvalitu tisku, převzato z [35]

Díky podpěrám lze tisknout místa, kde by jinak tisková struna zůstala ve vzduchu a hrozil by její propad a chyba v tisku, nebo místa, která svírají s podložkou menší než nastavený úhel. Systémová hodnota tohoto úhlu je nastavena na 55°. Možností je několik – tisk bez podpěr, zapnutí automaticky vytvořených podpěr (pouze na tiskové podložce nebo všude) nebo využití tzv. vynucených podpěr. Jejich umístění lze manuálně určit pomocí funkce *Malování podpěr*, která se objeví na panelu vlevo při přepnutí nastavení do režimu *Pokročilý*. Podpěry je obecně nutné co nejvíce minimalizovat, tím se ušetří materiál a zároveň tiskový čas. V místech, kde se nachází podpěry také může dojít ke zhoršení povrchu, protože podpěry je následně nutné odstranit. To často vedlo k poškození modelu a ke zvýšenému riziku prosakování fantomu. To je důvod důležitosti vhodného rozdělení a umístění modelu na podložce. [31] Veškeré vlastnosti podpěr byly zváženy a pro každou tištěnou část byly nastaveny jinak. Obecně je podpěry nutné využít pro tisk složitějších tvarů, v této práci zejména pro tisk kostí, převislých částí a také pro tisk cílů léčby.



Dalším základním nastavením je výplň. Výplň ovlivňuje dobu tisku, pevnost výtisku a spotřebu filamentu. Udává se její procentuální hodnota – pro běžný tisk se doporučuje 10–20 %, a zároveň je na výběr z několika vzorů. Aby ale mohl být model plnitelný tekutými fantomy, musí být bez výplně. To platí u jednotlivých tkání i u samotných cílů pro léčbu. Oproti tomu u horní a spodní podstavy je požadována pevnost, proto byla hustota výplně nastavena na 50 % se vzorem *Mřížka*.

Velmi důležité je také nastavení počtu perimetrů, které udává kolik vláken bude tvořit vnější plášť objektu. Čím je toto číslo větší, tím jsou stěny tlustší a výtisk je pevnější, ale zároveň se zvyšuje spotřeba materiálu. U dutých předmětů bez vnitřní výplně a se šikmými plochami, které stoupají pod malým úhlem, může špatné nastavení způsobit chybu či dokonce znehodnotit celý tisk. Pokud jsou vrstevnice v horizontálním směru nanášeny ve větší vzdálenosti než ve směru vertikálním, tryska tiskne do prázdna. [36] Počet perimetrů byl nastaven na 5. U složitějších částí s větším rizikem chyb tisku je potřeba počet zvýšit – v této práci byl u kostí zvýšen na 10. Tím se předejde vzniku některých nežádoucích otvorů a protékání fantomů. Pro přehlednost je základní nastavení tisku shrnuto v tabulce 4.2.

**Tabulka 4.2: Shrnutí základního nastavení tisku pro tisk modelu**

Nastavení tisku	0,20 mm SPEED
Filament	Prusament PETG
Tiskárna	Original Prusa i3 MK3S & MK3S+
Perimetry	5 - 10
Výplň hlavních částí	0 %
Výplň podstav	50 %

#### 4.2.2 3D tisk

Správně připravený povrch tiskové podložky je velmi důležitý, aby později nedošlo k problémům během odlepení výtisku (tiskárna MK3S+ má na povrchu podložky folii z polymeru PEI). Tryska se předehřívala na 250 °C, podložka na 80 °C.

Jako první se kolem objektu vytiskne vždy tenká linka, tzv. obrys. Ten slouží ke stabilizaci průtoku filamentu extruderem a k odstranění případných chyb způsobených zbytky filamentu na konci trysky z předchozího tisku. Také umožňuje zkontrolovat přilnavost první vrstvy k podložce a případně i správnost kalibrace.

Po dokončení tisku je potřeba počkat, dokud podložka nevychladne na pokojovou teplotu. Poté se vytištěná část odlepí od podložky a pomocí kleštíček se odstraní podpěry, pokud byly během tisku dané části využity.

## 4.3 Příprava fantomů

Dielektrické vlastnosti jednotlivých tkání (měrná elektrická vodivost a relativní permitivita) pro určenou frekvenci 70 MHz byly získány z online databáze IT'IS dostupné na stránce Tissue Frequency Chart [37]. Jelikož měkké tkáně jako takové v databázi nejsou obsaženy, byly vybrány orgány nacházející se v pánevní oblasti a jejich hodnoty byly zprůměrovány. Tento krok byl možný, protože orgány nacházející se v oblasti pánve nejsou z hlediska dielektrických vlastností příliš rozdílné. Fantomy byly připravovány smícháním destilované vody, isopropanolu a chloridu sodného. Fantom tuku není možné z těchto látek namíchat, proto byl tuk zahrnut do fantomu svalů. Pro určení vlastností byl použit průměr zahrnující koeficienty odpovídající poměrnému zastoupení obou tkání v oblasti zájmu – poměr svalů a tuku byl určen ze segmentovaných snímků z oblasti malé pánve numerického modelu a byl stanoven v poměru 2:1.

### 4.3.1 Příprava kapalných fantomů

Destilovaná voda má vysokou relativní permitivitu, oproti tomu má isopropanol permitivitu nízkou, viz tabulka 4.3. Poměrným smísením těchto látek je možné dosáhnout požadovaných hodnot, které odpovídají určeným vlastnostem.

**Tabulka 4.3:** Naměřené dielektrické vlastnosti destilované vody a isopropanolu na frekvenci 70 MHz při pokojové teplotě

	$\epsilon_r (-)$	$\sigma (S/m)$
Destilovaná voda	81,2	0,031
Isopropanol	18,0	0,011

Před každým měřením je důležité perfektně rozpustit obsaženou sůl, neboť by její nerozpuštěné částice mohly během měření způsobovat nepřesnosti. Protože je isopropanol nepolární rozpouštědlo, nelze v něm sůl rozpustit přímo. Sůl je nejprve nutné rozpustit ve vodě, která se přidá do výsledného fantomu. Přidáním slané roztoku se sice zvýší vodivost, avšak zároveň také permitivita.

Dielektrické vlastnosti jsou rovněž závislé na teplotě. Smícháním vody a isopropanolu proběhne exotermická reakce, při které se uvolňuje velké množství tepla, proto je nutné měření znovu zopakovat po ustálení teploty a případně složení ještě upravit.

### 4.3.2 Způsob měření dielektrických parametrů

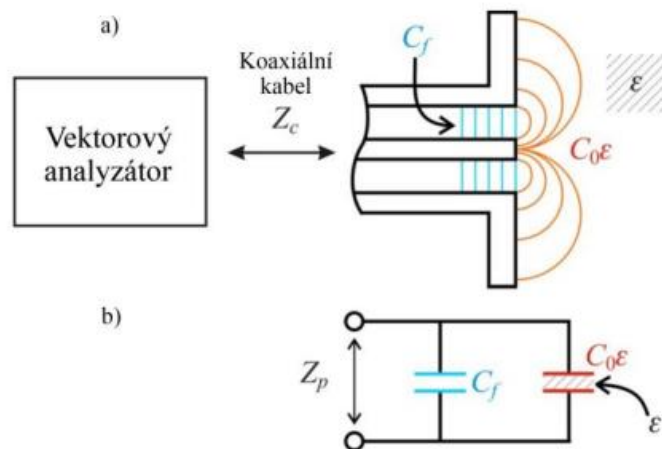
Pro měření dielektrických vlastností byla využita koaxiální sonda DAK-12 od firmy Speag (Švýcarsko), která měří ve frekvenčním pásmu 10 MHz–3 GHz v provozních teplotách 0–60 °C a využívá metody otevřeného koaxiálního vedení. [38] Základní princip měření je zobrazen na obrázku 4.7. Otevřený konec sondy můžeme aproximovat jako dva paralelně zapojené kapacitory  $C_f$  a  $C_{0\varepsilon}$ , které lze charakterizovat pomocí kapacitních odporů. [9] První je kapacitní odpor uvnitř koaxiálního vedení o charakteristické impedanci obvykle  $Z_C = 50 \Omega$  a druhý je kapacitní odpor způsobený měřeným vzorkem. Sonda je připojena přes vektorový analyzátor, v tomto případě KEYSIGHT FieldFox N9923A, do počítače. Vektorový analyzátor pak zpracovává odrazový koeficient definovaný jako [39]:

$$S_{11} = \frac{Z_P - Z_C}{Z_P + Z_C} \quad (4.1)$$

kde  $Z_P$  je impedance daná kombinací kapacitorů a lze jí vyjádřit jako [31]:

$$Z_P = \frac{1}{j\omega(C_f + C_{0\varepsilon})} \quad (4.2)$$

kde  $\omega$  je úhlová frekvence. Nevýhodou je nutnost co nejdokonalejší homogenity vzorku, např. vzduchové bubliny či jiné artefakty způsobují nepřesnosti měření.



Obrázek 4.7: Kapacitní model koaxiální sondy s otevřeným koncem (a) a jeho náhradní zapojení (b), převzato z [9]

Před samotným měřením je potřeba sondu zkalibrovat. Po kalibraci je nutné se sondou i koaxiálním kabelem co nejméně hýbat, aby nedocházelo k nepřesnostem. V opačném případě se musí celá kalibrace opakovat. Kalibrace se skládá ze 3 kroků. Nejprve se sonda zkratuje pomocí měděného pásku, čímž se kalibruje v oblasti vysokých frekvencí, a v programu se zvolí tlačítko *Short*. Naopak pro kalibraci v oblasti nízkých frekvencí slouží tlačítko *Open* a provádí se pouze na vzduchu. Posledním krokem je kalibrace pomocí 0,1 M roztoku NaCl, do kterého se sonda ponoří a zvolí se *Load* – nejprve však musí být do programu zadána teplota roztoku. Kalibrace se uloží a poté se již v záložce *Measure* provádí vlastní měření

V průběhu měření dielektrických parametrů je nutný dostatečně velký objem stanovovaného vzorku, aby bylo zaručeno, že odrazy na přechodech jednotlivých prostředí (typicky vzorek/vzduch) neovlivňovaly měření. Jeho minimum závisí na frekvenci, velikosti sondy a dielektrických parametrech. [31] I vzhledem k dobré proveditelnosti měření se z předchozích zkušeností nejvíce osvědčilo měřit kapaliny o objemu 700 ml. Vzorek se dal do nádoby a postavil se na malý zvedací stolek, pomocí kterého se přibližoval k sondě.

Když fantomy dosáhly požadovaných vlastností, provedlo se vždy 10 měření, a to tím způsobem, že se sonda z roztoku několikrát vytáhla a znovu ponořila. Data byla exportována v souboru ve formátu kompatibilním s programy využitými pro analýzu dat.

### 4.3.3 Výroba agarového fantomu

Cíle pro hypertermickou léčbu tvořil tuhý agarový fantom, který se standardně používá pro testování hypertermických systémů. Pro jeho přípravu bylo v jednom litru destilované vody rozpuštěno 40 g agaru a 3 g soli. Celá směs se zahřála na teplotu 88 °C. Poté byly touto směsí pomocí stříkačky naplněny připravené vytisknuté fantomy. Aby bylo možné v průběhu experimentu měřit teplotu uvnitř fantomech nádorů, byl do všech během chladnutí zaveden katetr. Použity byly tři jednorázové močové katetry s vnějším průměrem 3,3 mm, viz obrázek 4.8. Výhodou je jejich materiál (neobsahují žádné kovy, které se ve fantomu nesmí vyskytovat, protože by ovlivňovaly vytvořené elektromagnetické pole) a také rozměry. Optické sondy, které byly použity pro měření teploty, do nich šly dobře zavádět, ale zároveň jejich průměr nebyl příliš velký.

Katetry byly zkráceny na požadovanou velikost a jejich konce byly zataveny. Délka katetrů je určena vzdáleností každého cíle od horního okraje fantomu. Protože jsou katetry z měkkého materiálu, byly do tuhoucích fantomů zavedeny s měděným drátem uvnitř. Tím se zajistilo, že katetry budou vedeny uvnitř fantomu rovně a sondy se budou zavádět hladce. Fantom se nechal i s katetry ztuhnout několik hodin ve vertikální poloze.



Obrázek 4.8: Použité katetry sloužící k zavedení optické sondy pro měření teploty

### 4.3.4 Statistické zpracování

Data byla zpracována v programovém prostředí Matlab. Jako odhad střední hodnoty byl použit aritmetický průměr:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (4.2)$$

kde  $n$  je počet měření. Z něj byla také spočtena standardní nejistota typu A:

$$u_A = \sqrt{\frac{1}{n \cdot (n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (4.3)$$

Nejistota měření typu B je výrobcem, její hodnoty se liší v různých intervalech a pro relativní permitivitu jsou zaznamenány v tabulce 4.4. Pro vodivost v rozmezí frekvencí 20–200 MHz je  $u_B$  2,4 % a v rozmezí 200–3000 MHz je  $u_B$  2,7 %. Z obou nejistot byla nakonec vypočtena rozšířená nejistota typu C:

$$u_C = k \cdot \sqrt{u_A^2 + u_B^2} \quad (4.4)$$

kde  $k$  je koeficient rozšíření a je roven 2.

**Tabulka 4.4:** Tabulka hodnot nejistoty typu B koaxiální sondy pro měření  $\varepsilon_r$ ,  $k = 2$ , údaje byly získány v návodu k sondě

	$f = 20\text{--}200$ MHz	$f = 200\text{--}3000$ MHz
$\varepsilon_r$ (-)	$u_B$ (%)	$u_B$ (%)
10–40	2,3/k	1,8/k
35–100	2,1/k	1,7/k

## 4.4 Kompletace celého fantomu

Aby mohly být vytištěné části tekutými fantomy naplněny, vytvořily se do nich vrtákem velikosti 8 a 4 mm vždy dva otvory umožňující naplnění kapalným fantom. Funkcí menšího otvoru je prevence vzniku vzduchových bublin tím, že skrz něj může vzduch během nalévání unikat. Bubliny jsou nežádoucí, protože dielektrické vlastnosti vzduchu jsou od všech ostatních tkání velmi odlišné – jejich přítomnost by do modelu zanášela velkou chybu.

Dalším velmi důležitým krokem bylo zajištění těsnosti jednotlivých částí tak, aby se mezi sebou fantomy tkání nemísily. Tím by došlo ke změně jejich vlastností a ke znehodnocení celé práce. Jelikož extruderová tiskárna není v tomto ohledu příliš kvalitní, bylo nutné následně každou část modelu utěsnit. Proto se každá část přetřela tenkou vrstvou dvousložkového epoxidového lepidla. Epoxidové lepidlo je však rozpustné v isopropanolu, proto se model ještě přestříkal několika vrstvami bezbarvého laku, který

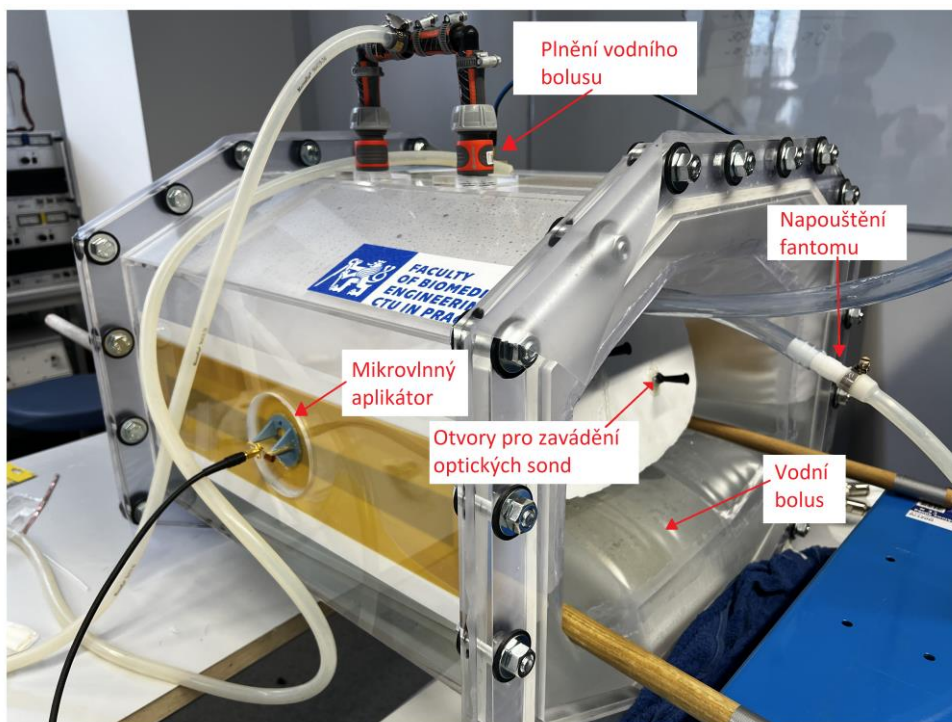
je schopen vlivu isopropanolu odolávat. Veškeré kritické části byly zároveň přetřeny bezbarvým silikonem – zejména místa kde se nacházely podpěry, šikmé plochy a místa s viditelnými chybami tisku.

Jednotlivé části se pomocí trychtýře naplnily připravenými tekutými fantomy a nalévací otvory byly zalepeny. Využívané epoxidové lepidlo tvrdne velmi rychle (do 5 min), tudíž jím bylo možné během tuhnutí menší otvory zalepit přímo. U větších otvorů byl využit silikon. Veškeré části se postupně lepidlem slepily dohromady. Do modelu se zavedly fantomy nádorů pro léčbu společně s katetry, pro které byly do vrchní části vyvrtány otvory. Silikonem se přetřely rovněž všechny spoje, čímž byla zajištěna jejich těsnost a zároveň bylo lepidlo chráněné před isopropanolem.

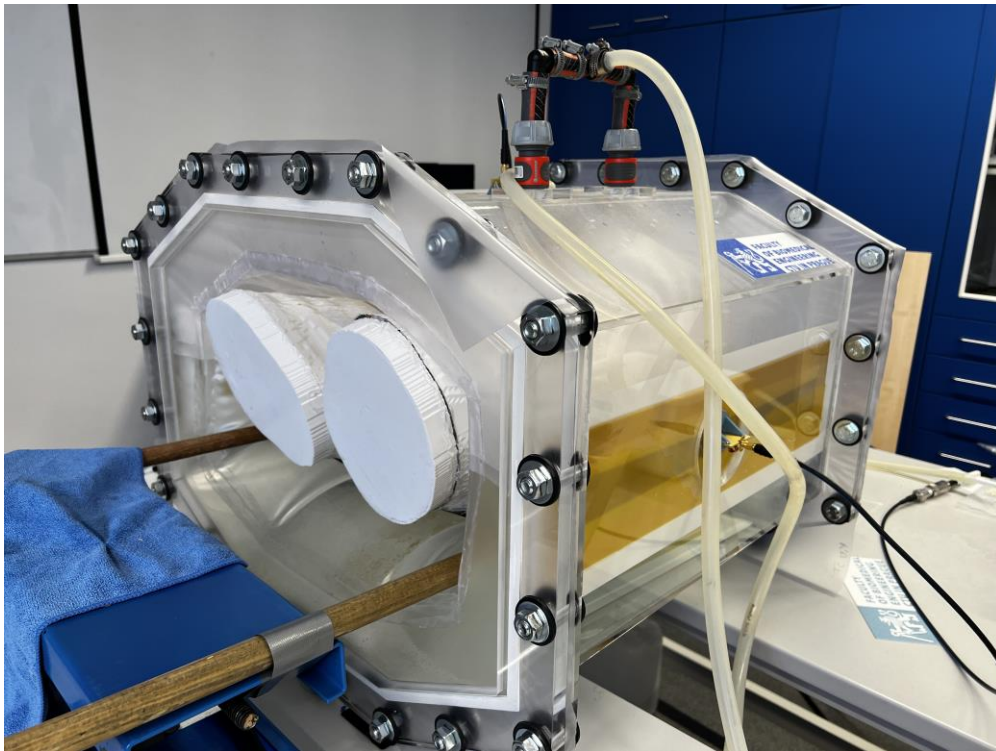
Aby model nebyl příliš těžký a dalo se s ním manipulovat, byl do něj fantom měkkých tkání napuštěn až poté, co byl umístěn do hypertermického systému. To bylo umožněno vytvořením dalších dvou otvorů, do kterých se umístily spojky na zahradní hadice – jeden slouží k plnění a druhý k odvodu vzduchu.

## 4.5 Měření teploty a odrazových parametrů

Fantom se vložil do prototypu hypertermického systému, viz obrázky 4.9 a 4.10, a pomocí čerpadla byl naplněn fantomem měkkých tkání. Rovněž se naplnil vodní bolus obklopující model pacienta.

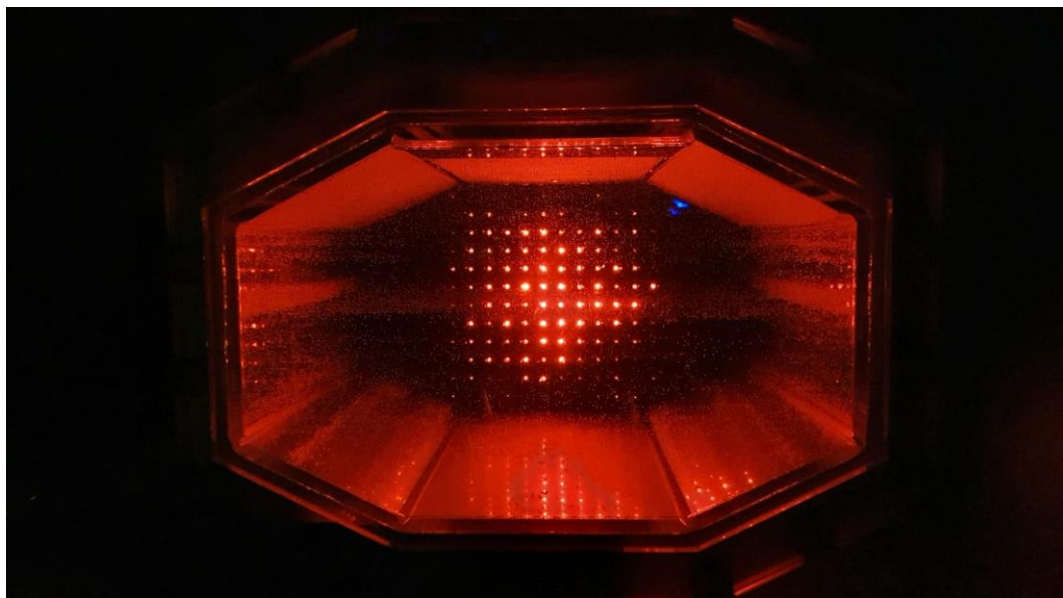


Obrázek 4.9: Fantom vložený do hypertermického systému – pohled ze strany



**Obrázek 4.10: Fantom vložený do hypertermického systému – pohled zespod**

Hypertermický systém obsahuje čtyři aplikátory, které byly připojeny ke čtyřkanálovému výkonovému generátoru Alba. Systém se nastavil tak, aby byl největší účinek ve středu fantomu – na obrázku 4.11 je toto nastavení otestováno na matici LED diod. Nastavené parametry pro jednotlivé kanály jsou zaznamenány v tabulce 4.5.

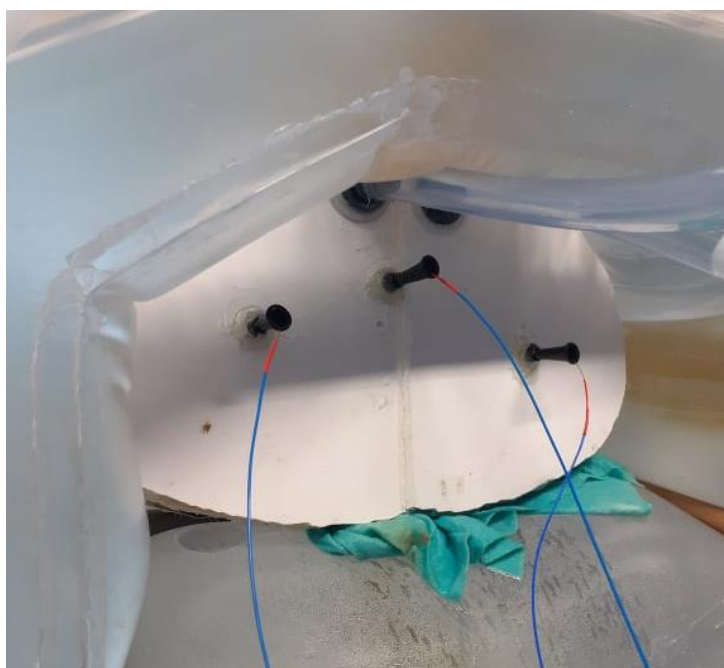


**Obrázek 4.11: Matice LED diod vložená do hypertermického systému**

**Tabulka 4.5: Parametry nastavené na výkonovém generátoru**

Aplikátor	Výkon $P$ (W)	Fáze $\rho$ ( $^{\circ}$ )
1	154	110
2	300	56
3	173	90
4	300	90

Měření teploty bylo prováděno tříkanálově pomocí systému Optocon AG (Německo). Optické sondy se katetry zavedly do cílů, viz obrázek 4.12. Během zapnuté léčby byl zaznamenán vývoj teploty v čase a také odrazové parametry všech aplikátorů.

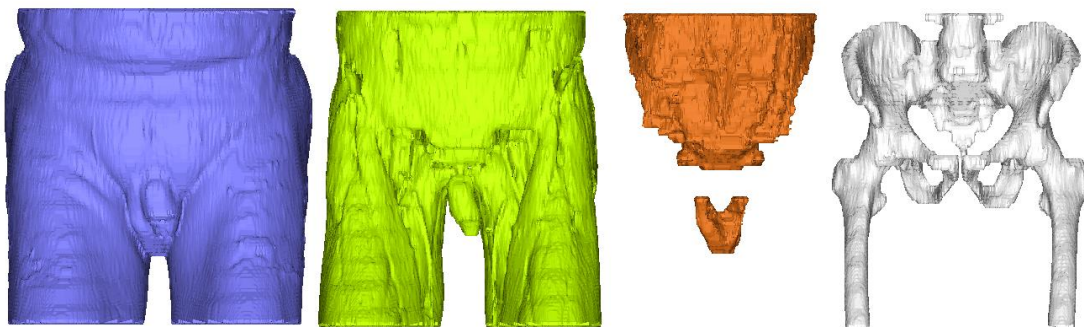


**Obrázek 4.12: Zavedení optických sond do cílů léčby**

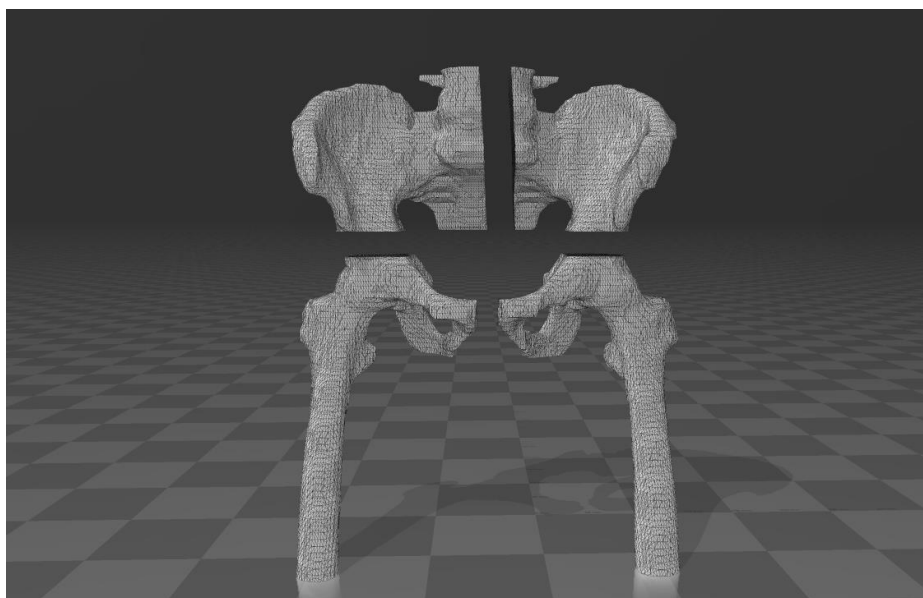


## 5 Výsledky

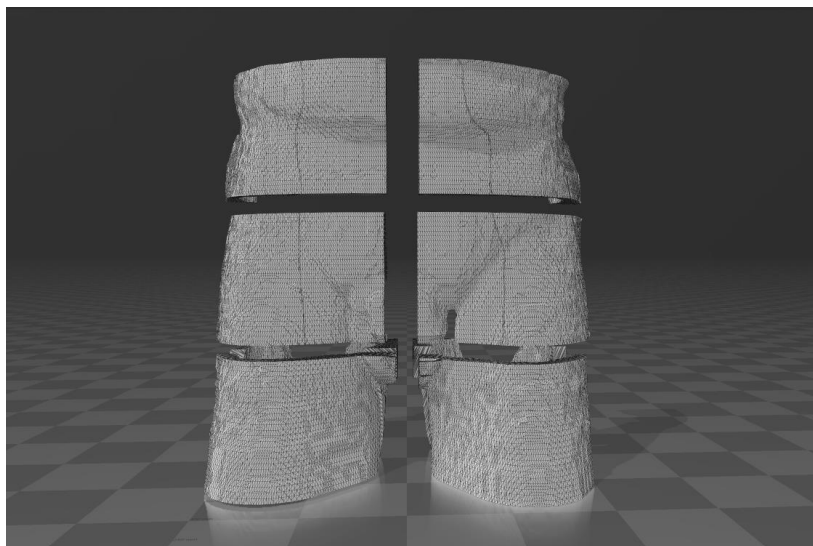
Na obrázku 5.1 je výsledek segmentace z programu Materialise Mimics. Vytvořený numerický model rozlišuje 4 tkáně – v obrázku postupně tuk (modrá), svaly (zelená), měkké tkáně (oranžová) a kosti (bílá). Pro zjednodušení tisku byly měkké tkáně a svaly sloučeny dohromady a vytištěny byly přechody mezi jednotlivými tkáněmi. Jejich rozdělení na části určené k tisku, které bylo prováděno v programu 3D Builder, je na obrázcích 5.2–5.5.



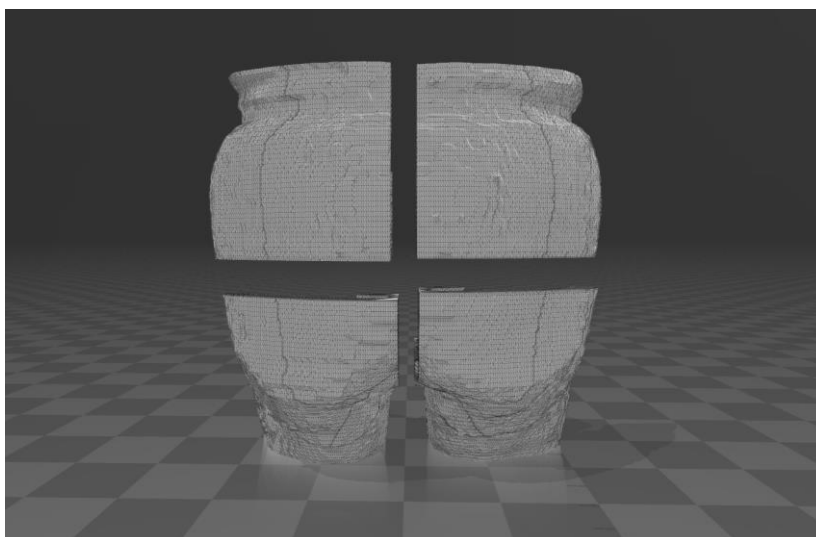
Obrázek 5.1: Výsledek segmentace v programu Materialise Mimics



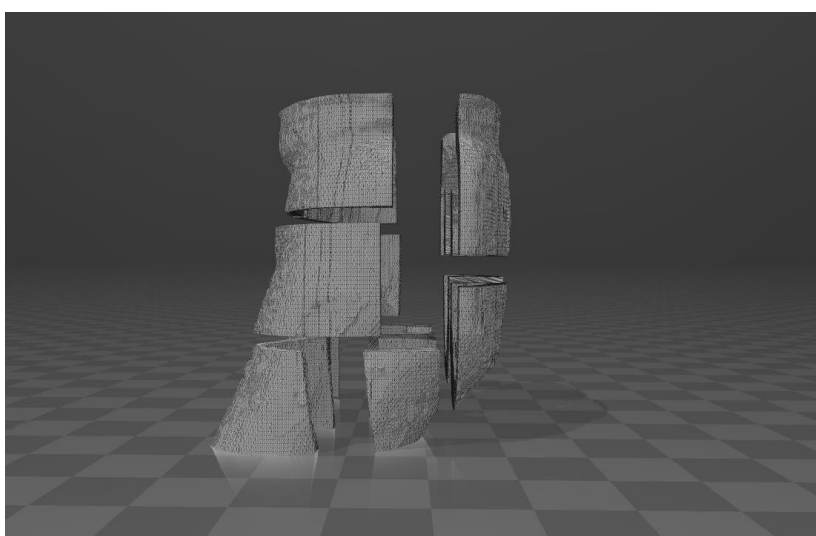
Obrázek 5.2: Rozdělení kostí na části v programu v 3D Builder



**Obrázek 5.3: Rozdělení tuku na části v programu 3D Builder – pohled zepředu**



**Obrázek 5.4: Rozdělení tuku na části v programu 3D Builder – pohled zezadu**

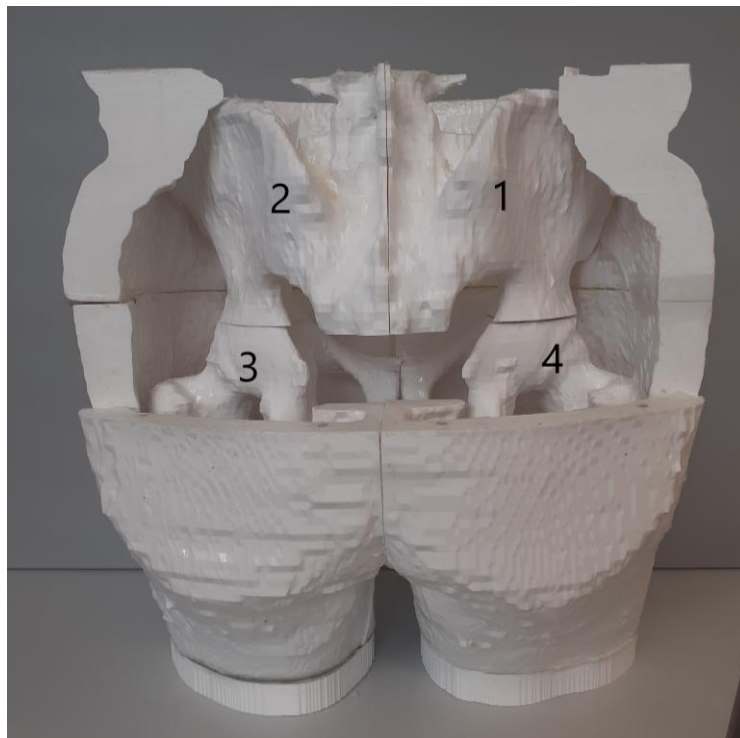


**Obrázek 5.5: Rozdělení tuku na části v programu 3D Builder – pohled z boku**

Na obrázku 5.6 jsou vytištěné jednotlivé části modelu kostí označené čísly. Jejich umístění v celkovém modelu je zobrazeno na obrázku 5.7.

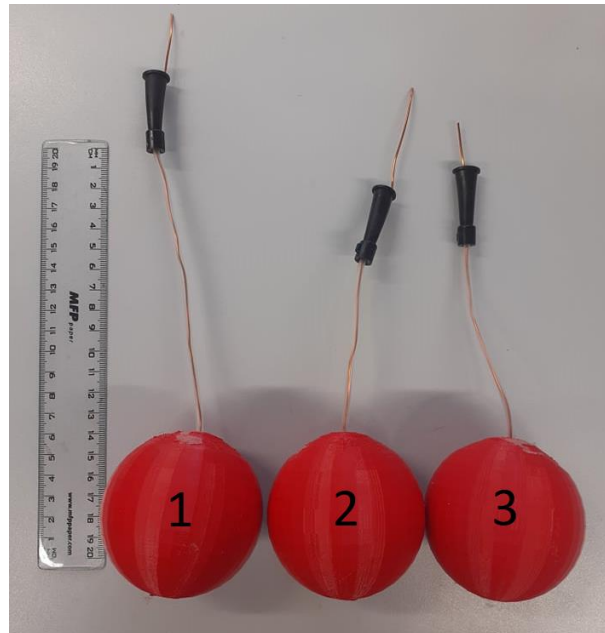


**Obrázek 5.6: Rozložení všech částí modelu kostí**

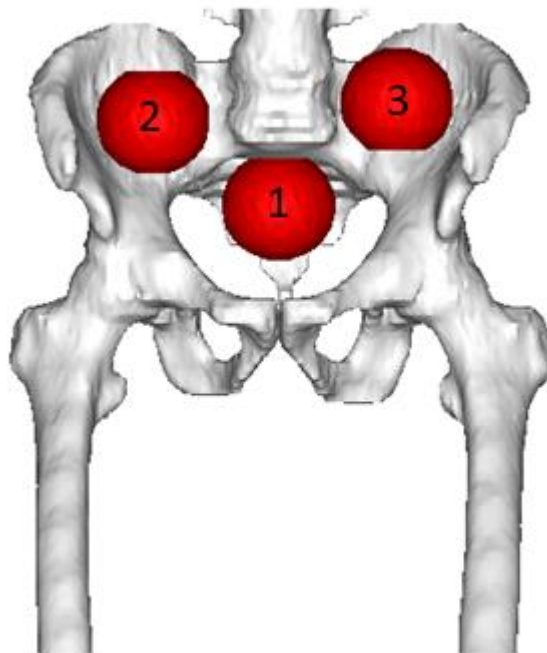


**Obrázek 5.7: Umístění modelu kostí v celkovém modelu – pohled zezadu**

Na obrázku 5.8 jsou vytvořené fantomy nádorů pro hypertermickou léčbu společně se zavedenými katetry. Přibližné umístění cílů v celkovém fantomu je na obrázku 5.9. Reálné umístění je pak na obrázku 5.10. Všechny cíle jsou očíslované, aby bylo zřetelné, kde se nacházejí. Cíl číslo 1 by mohl přibližně představovat nádor močového měchýře či prostaty.



Obrázek 5.8: Vytvořené cíle pro hypertermickou léčbu



Obrázek 5.9: Umístění cílů v numerickém modelu



**Obrázek 5.10: Umístění cílů v celkovém modelu**

Dokončený fantom je na obrázcích 5.11–5.13. Detail řešení vrchní části pro zavádění katetrů a plnění fantomu je na obrázku 5.14.



**Obrázek 5.11: Výsledný fantom – pohled zepředu**



**Obrázek 5.12: Výsledný fantom – pohled ze strany**



**Obrázek 5.13: Výsledný fantom – pohled zezadu**



Obrázek 5.14: Výsledný fantom – pohled shora

Pro tvorbu kapalných fantomů byly z online databáze IT'IS získány dielektrické parametry jednotlivých tkání pro frekvenci 70 MHz. Hodnoty relativní permitivity a elektrické vodivosti u měkkých tkání byly zprůměrovány dle dielektrických vlastností orgánů nacházejících se v pánevní oblasti, viz tabulka 5.1. Tabulka 5.2 pak zaznamenává hodnoty všech tkání, které byly v modelu rozlišeny a tabulka 5.3 hodnoty vytvořených kapalných fantomů pro frekvenci 70 MHz získané měřením, včetně rozšířené nejistoty měření typu C. Složení všech fantomů je v tabulce 5.4. Grafy 5.1 a 5.2 zobrazují změnu naměřené permitivity a vodivosti fantomů v závislosti na frekvenci, též včetně intervalu rozšířené nejistoty měření.

Tabulka 5.1: Hodnoty použité pro výpočet dielektrických vlastností měkkých tkání pro frekvenci 70 MHz [37]

	$\epsilon_r$ (-)	$\sigma$ (S/m)
Prostata	82,4	0,89
Tlusté střevo	91,7	0,65
Lumen tlustého střeva	70,8	0,69
<b>Průměr</b>	<b>81,6</b>	<b>0,74</b>

Tabulka 5.2: Dielektrické vlastnosti tkání pro frekvenci 70 MHz [29]

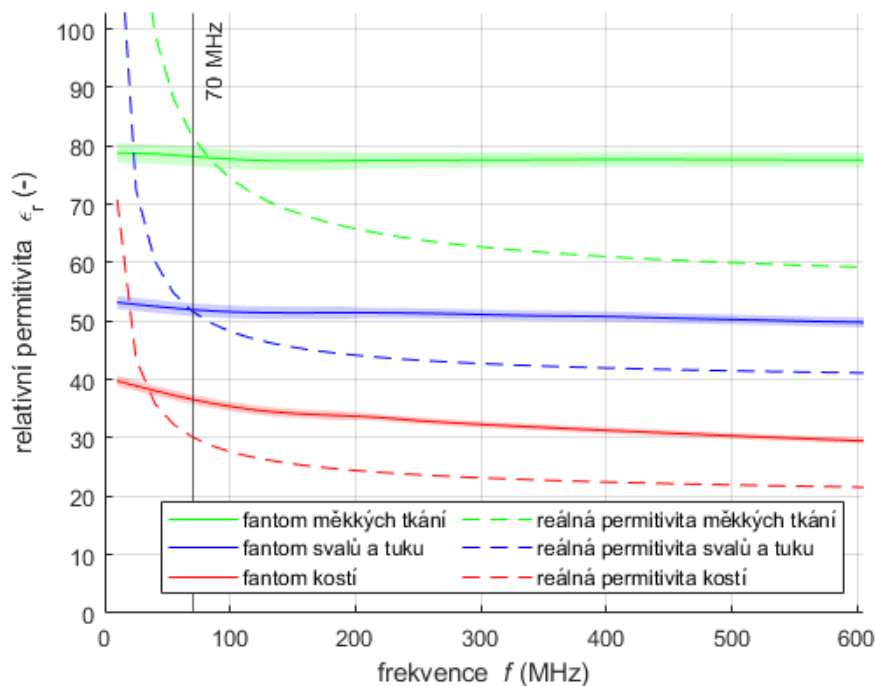
	$\epsilon_r (-)$	$\sigma (S/m)$
Kosti	30,1	0,16
Měkké tkáně	81,6	0,74
Svaly + tuk	52,0	0,48

Tabulka 5.3: Naměřené dielektrické vlastnosti vytvořených fantomů tkání pro frekvenci 70 MHz

	$\epsilon_r (-)$	$\sigma (S/m)$
Kosti	$36,6 \pm 0,84$	$0,16 \pm 0,01$
Měkké tkáně	$78,2 \pm 0,64$	$0,74 \pm 0,02$
Svaly + tuk	$51,9 \pm 1,09$	$0,46 \pm 0,01$

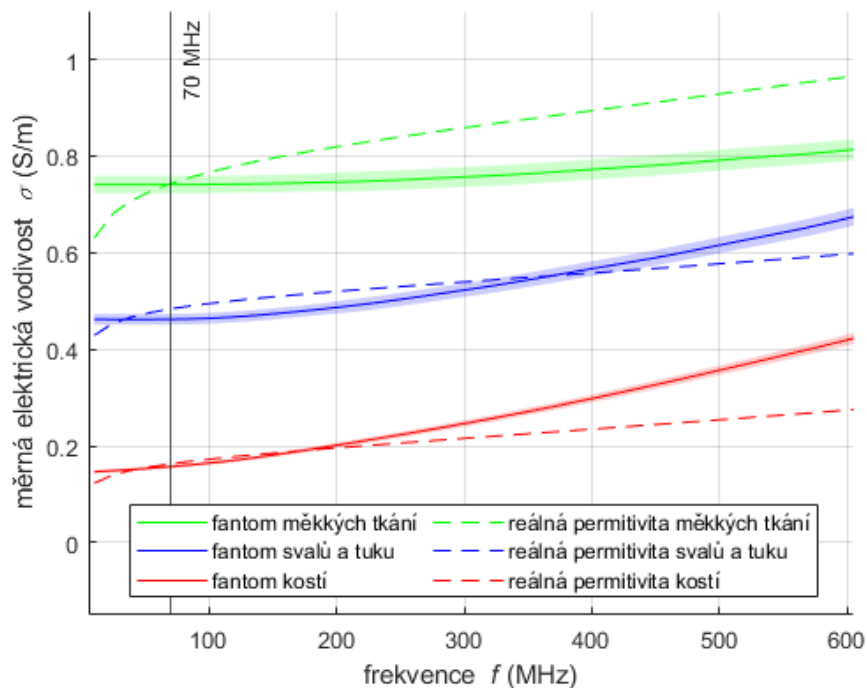
Tabulka 5.4: Množství jednotlivých látek použitých pro výrobu 1 l fantomů

	Destilovaná voda	Isopropanol	NaCl
	V (ml)	V (ml)	m (g)
Svaly + tuk	575	425	8,6
Měkké tkáně	1000	-	4,0
Kosti	299	701	4,9



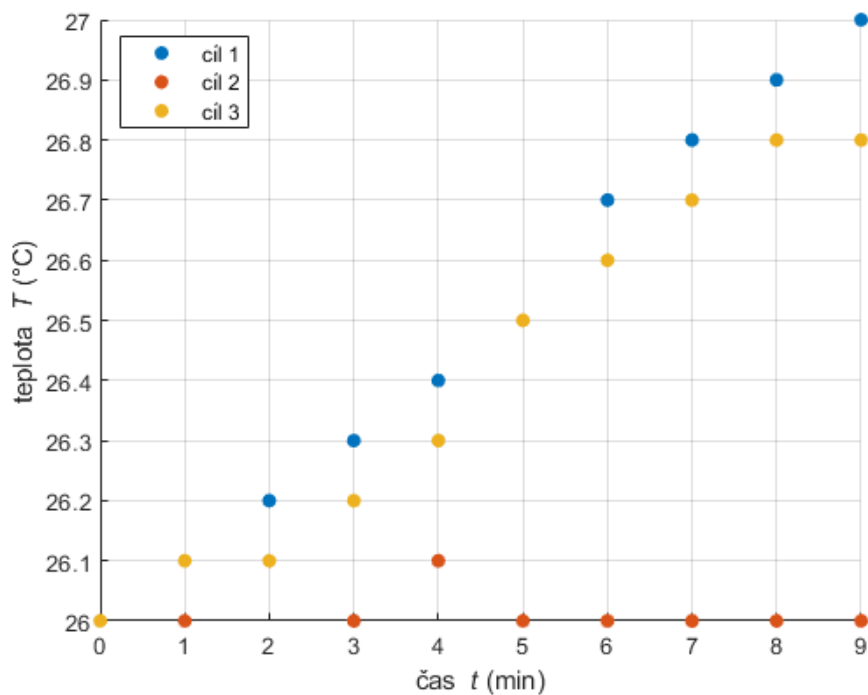
Graf 5.1: Změna permittivity fantomů v závislosti na frekvenci





Graf 5.2: Změna vodivosti fantomů v závislosti na frekvenci

Dokončený fantom byl vložen do prototypu hypertermického systému. Graf 5.3 zaznamenává změnu teploty jednotlivých cílů v čase během spuštěné léčby. Odrazové parametry aplikátorů jsou v tabulce 5.5.



Graf 5.3: Změna teploty cílů během spuštěné léčby

**Tabulka 5.5: Změřené odrazové parametry**

Kanál	Dodaný výkon (dB)	Odražený výkon (dB)	$ S_{11} $ (dB)
1	52,88	48,76	- 4,12
2	55,75	34,33	- 21,42
3	56,13	38,36	- 17,77
4	52,18	48,95	- 3,23

## 6 Diskuse

Hlavním cílem této bakalářské práce byl návrh a realizace anatomického heterogenního fantomu pánevní oblasti. Výchozími daty byly CT snímky anonymizovaného reálného pacienta, z nichž byl v programu Materialise Mimics metodou segmentace vytvořen 3D realistický numerický model. Segmentace byla založena na metodě prahování. Nevýhodou této metody bylo, že se některé voxely překrývaly (zejména měkké tkáně, tuk a svaly), což segmentaci výrazně komplikovalo. Zřetelné byly pouze rozdíly mezi velmi kontrastními oblastmi. Proto byl model porovnáván a upravován podle anatomického atlasu. Numerický model rozlišuje všechny typy tkání vymezené v cíli práce – tuk, kosti, měkké tkáně. Dále byly přidány svaly. Aby však bylo následně možné fantom realizovat, svaly a měkké tkáně byly sloučeny. Tento krok byl možný, protože obě tkáně mají podobné dielektrické vlastnosti, tudíž neměl příliš významný vliv na výsledek.

Jednotlivé tkáně pak byly rozděleny na několik částí tak, aby mohly být vytištěny metodou 3D tisku. Využita byla tiskárna MK3S+ od společnosti Prusa Research. Rozdělení modelu na tisknutelné části bylo prováděno ve volně dostupném programu 3D Builder. Program při opětovném slučování tkání nevytvářel tak dobrý mesh, jaký byl vytvořen v Materialise Mimics, a to vedlo k občasným problémům během tisku. Některé části se proto musely tisknout opakovaně, ve výsledku se ale veškeré komponenty povedlo vytisknout podle plánu a nemusely být změněny.

Všechny části byly vytištěny tak, aby mohly být naplněny tekutými fantomy reprezentující dielektrické vlastnosti jednotlivých tkání (relativní permitivitu a měrnou vodivost) – jejich požadované hodnoty byly stanoveny dle online databáze IT'IS dostupné na stránce Tissue Frequency Chart [29], viz tabulka 5.2. Přesných hodnot lze dosáhnout vhodným poměrným smísením destilované vody, isopropanolu a chloridu sodného. Destilovaná voda má vysokou permitivitu, isopropanol naopak nízkou a přidáváním soli se upravuje vodivost. Měkké tkáně se jako celek v databázi nenacházejí, proto bylo vybráno několik orgánů nacházejících se v pánevní oblasti a jejich dielektrické parametry byly zprůměrovány. Ze všech tkání mají nejvyšší permitivitu, o stejné hodnotě jako destilovaná voda, proto byl jejich fantom namíchán zcela bez isopropanolu. Problém nastal u míchání fantomu kostí. Jejich permitivita je nízká, proto při míchání tvořil výchozí látku isopropanol. Isopropanol ale patří mezi nepolární rozpouštědla a důsledkem toho je v něm sůl nerozpustná. Tomuto problému šlo částečně předcházet rozpouštěním soli v malém množství vody, načež se tento roztok přidával do celkového fantomu. Přidávání destilované vody však způsobovalo zvýšení permitivity, naopak přidání isopropanolu zapříčinilo naředění roztoku a snížení vodivosti. Z toho důvodu fantom byl kostí namíchán s odchylkou 22 % pro permitivitu a 3,6 % pro vodivost. Mezi vodivostí a permitivitou byla nalezena rovnováha tak, aby byla chyba u obou co nejmenší.

Kvůli nerozpustnosti soli v polárních rozpouštědlech není možné z těchto látek namíchat fantom tuku. V dostupné literatuře sice existují postupy na výrobu fantomu tuků, ale všechny jsou technologicky náročné. Z toho důvodu byl tuk zahrnut do fantomu svalů. Dielektrické vlastnosti byly určeny průměrováním vlastností obou tkání, a to s ohledem na jejich poměrné zastoupení v oblasti největšího zájmu z hlediska cílů hypertermické léčby (malé pánve). Jejich poměr byl určen z numerického modelu jako 2:1 (svaly:tuk). Výsledné dielektrické vlastnosti namíchaných fantomů jsou zobrazeny v závislosti na frekvenci v grafech 5.1 a 5.2. Grafy také názorně ukazují, že není možné namíchat fantomy, které by byly přesné v celém frekvenčním pásmu.

Vytištěné modely byly naplněny tekutými fantomy a slepeny dohromady pomocí dvousložkového epoxidového lepidla. Během kompletace se však ukázalo, že je lepidlo rozpustné v isopropanolu. Proto bylo na všechny části nanášeno několik vrstev bezbarvého laku, který je schopen odolávat polárním rozpouštědlům v menších koncentracích. Nejvíce se osvědčilo používat bezbarvý silikon, který zároveň tmelí. Tím byly přetřeny veškeré části s viditelnými chybami tisku a kritická místa, kde se nacházely podpěry nebo kde by mohl model protékat. Zároveň jím byly přetřeny veškeré spoje a otvory na nalévání fantomů, čímž se zajistila jejich těsnost.

Jako cíle pro hypertermickou léčbu byly navrženy tři fantomy kulového tvaru o průměru 7 cm. Tyto fantomy byly naplněny agarovým fantomem, do nichž lze zavádět optické sondy na měření teploty pomocí katetrů. Za tímto účelem byly s výhodou využity jednorázové močové katetry. Fantomy nádorů byly umístěny do oblasti malé pánve, kde se nachází všechny orgány, na které se v poslední době soustředí hypertermická léčba. Zkompletovaný fantom byl umístěn do prototypu hypertermického systému pro léčbu pánevní oblasti, přičemž výkon byl zacílen do středu fantomu. Během experimentu (simulace léčby) bylo pozorováno zvýšení teploty v jednotlivých nádorech. Jeden z cílů se ohřát nepodařilo. To pravděpodobně způsobilo špatné zaplnění fantomu v místě umístění cíle. Na rozhraních jednotlivých prostředí (zejména tkáň/vzduch) dochází k odrazu z důvodu velkého kontrastu dielektrických vlastností. Dalším důvodem mohlo být uvolnění tohoto cíle a teplota tudíž mohla být měřena v tekutém fantomu. Z důvodu mísení kapaliny však v tekutých fantomech teplota měřit nejde, což je také důvod využití agaru. Ostatní dva cíle se ohřát podařilo – více se ohřál cíl umístěný uprostřed (o 1 °C za 9 min), což bylo očekávané vzhledem k nastavení systému. To znamená, že fantom je pro testování systému vhodný. Zároveň bylo provedeno měření odrazových parametrů, viz tabulka 5.5. Z výsledků je patrné, že v jedné rovině se většina výkonu odráží zpět. To může být příčina pomalého ohřívání cílů.

## 7 Závěr

Hlavním cílem projektu bylo vyrobit anatomický heterogenní fantom pánevní oblasti. Pro jeho výrobu byl použit 3D antropomorfní numerický model vytvořený v programu Materialise Mimics, podle kterého byl pomocí metody 3D tisku vytvořen reálný model. Rozlišuje 3 druhy tkání - kosti, měkké tkáně a svaly, které jsou spojené s tukem. Pro všechny tkáně byly vytvořeny kapalné fantomy reprezentující jejich dielektrické vlastnosti na frekvenci 70 MHz (relativní permitivitu a měrnou vodivost). Fantomy byly míchány z destilované vody, isopropanolu a chloridu sodného. Tuk byl zahrnut do fantomu svalů, jelikož samostatně ze zvolených látek namíchat nelze. Hodnoty vytvořených fantomů odpovídají hodnotám dostupných v literatuře přesně, nebo s minimální možnou odchylkou. Zkompletovaný model byl vložen do prototypu hypertermického systému a během simulace léčby byla pomocí optických sond měřena teplota v umístěných cílech léčby, kterými byly 3 fantomy kulového tvaru naplněné agarem. Během spuštěné léčby bylo zároveň provedeno měření odrazových parametrů. Z výsledků simulace léčby lze konstatovat, že fantom je po menších úpravách (zajištění perfektního naplnění všech částí) vhodný pro testování hypertermických systémů. Cíle práce tedy byly splněny. Dobré naplnění všech částí by mohlo být zajištěno podobně jako u měkkých tkání, tedy spojením daných částí dohromady (např. dlouhým vrtákem) a vyvedením dvou tvorů na nalévání a vylévání tekutých fantomů. Při výrobě dalšího podobného modelu by velkou výhodou bylo využití tiskárny, která umožňuje tisk větších částí. Tím by se výrazně usnadnila kompletace modelu a zajištění jeho těsnosti.

## Seznam použité literatury

- [1] *Celková zátěž zhoubnými novotvary v ČR* [online]. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2021 [cit. 2021-8-26]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8466>
- [2] *Česká republika a rakovina v číslech* [online]. Národní onkologický program, 2020 [cit. 2021-8-26]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/narodni-onkologicky-program/com-site-vedet/ceska-republika-a-rakovina-v-cislech>
- [3] TURNER, Paul, Mark HAGMANN a Thomas YOUD. *Deep heating hyperthermia using phased arrays and patient positioning*. 2011. US 2011/0245900 A1. Dostupné také z: <https://www.google.cz/patents/US20110245900?hl=cs&dq=US20110245900>
- [4] GAS, Piotr. Essential Facts on the History of Hyperthermia and their Connections with Electromedicine. *Przegląd Elektrotechniczny. PRZEGLĄD ELEKTROTECHNICZNY*. 2011. ISSN 0033-2097
- [5] MAŠLOVÁ, Jitka. *Analýza vhodného počtu anténních elementů a frekvence regionálního mikrovlnného hypertermického systému*. Kladno, 2020. Diplomová práce. České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství.
- [6] Conor K McGarry *et al* 2020 *Phys. Med. Biol.* 65 23TR01
- [7] VRBA, Jan. *Lékařské aplikace mikrovlnné techniky*. České vysoké učení technické v Praze: Nakladatelství ČVUT, 2007.
- [8] SPURNÝ, P. *Návrh suchých heterogenních fantomů pro mikrovlnné zobrazování a hypertermii pomocí numerických simulací*. Kladno, 2016. Diplomová práce. České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství.
- [9] MÍKOVÁ, K. *Fantom pánevní oblasti pro regionální hypertermický systém*. Kladno, 2019. Bakalářská práce. České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství.
- [10] KUBEŠ, J. *Imunomodulační účinky hypertermie v léčbě nádorů*. Praha, 2007. Dizertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 3. Lékařská fakulta.
- [11] *International Journal of Hyperthermia*. 24. 2009. ISSN 0265-6736. Dostupné také z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02656730701858313>
- [12] ROTI ROTI, Joseph L. Cellular responses to hyperthermia (40–46 ° C): Cell killing and molecular events. *International Journal of Hyperthermia*. 2009, 24(1), 3-15. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656730701769841

- [13] LE GUEVELOU, Jennifer, Monica Emilia CHIRILA, Vérane ACHARD, et al. Combined hyperthermia and radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. *International Journal of Hyperthermia*. 2022, **39**(1), 547-556. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656736.2022.2053212
- [14] WANG, Yuxia, Siyi LU, Yuxia SHAO, Ran PENG, Xuemin LI, Junjie WANG a Hao WANG. Deep regional hyperthermia combined with modern concurrent chemoradiotherapy increases T-downstaging rate in locally advanced rectal cancer. *International Journal of Hyperthermia*. 2022, **39**(1), 431-436. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656736.2022.2044077
- [15] SNIDER, James William, Niloy Ranjan DATTA a Zeljko VUJASKOVIC. Hyperthermia and radiotherapy in bladder cancer. *International Journal of Hyperthermia*. 2016, **32**(4), 398-406. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.3109/02656736.2016.1150524
- [16] ZEE, J. van der a D. González GONZÁLEZ. The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *International Journal of Hyperthermia*. 2009, **18**(1), 1-12. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656730110091919
- [17] Kowal CD, Bertino JR. Possible benefits of hyperthermia to chemotherapy. *Cancer Res*. 1979 Jun;39(6 Pt 2):2285-9. PMID: 376118.
- [18] AKLAN, MULDER, MILS, et al. Quantitative, Multi-institutional Evaluation of MR Thermometry Accuracy for Deep-Pelvic MR-Hyperthermia Systems Operating in Multi-vendor MR-systems Using a New Anthropomorphic Phantom. *Cancers*. 2019, 11(11). ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers11111709
- [19] FIŠER, Ondřej. *Microwave Hyperthermia for Treatment of Head and Neck Tumors Controlled by Non-invasive Temperature Monitoring Based on UWB Radar*. Praha, 2018. Disertační práce. České vysoké učení technické v Praze. Vedoucí práce Prof. Ing. Jan Vrba, CSc.
- [20] BSD-2000 3D/MR Deep Regional Hyperthermia. *Pyrexar medical* [online]. [cit. 2022-01-09]. Dostupné z: <https://www.pyrexar.com/hyperthermia/bsd-2000-3d-mr>
- [21] ISLAM, Md Tarikul, Md SAMSUZZAMAN, Salehin KIBRIA a Mohammad Tariqul ISLAM. *Experimental Breast Phantoms for Estimation of Breast Tumor Using Microwave Imaging Systems*. IEEE Access [online]. 2018, 6, 78587-78597. ISSN 2169-3536. Dostupné z: doi:10.1109/ACCESS.2018.2885087.
- [22] KANTOVÁ, M. *Phantom of Muscular Tissue Based on Agar*. Praha, 2020. Master's thesis. Czech technical university in Prague, Faculty of Electrical Engineering

- [23] MOBASHSHER, Ahmed T. a Amin M. ABBOSH. Artificial Human Phantoms: Human Proxy in Testing Microwave Apparatuses That Have Electromagnetic Interaction with the Human Body. *IEEE Microwave Magazine* [online]. 2015, **16**(6), 42-62 [cit. 2022-01-09]. ISSN 1527-3342. Dostupné z: doi:10.1109/MMM.2015.2419772
- [24] POKORNÝ, Tomáš, David VRBA a Dario RODRIGUES. *Anatomically and Dielectrically Realistic 2.5D 5-Layer Reconfigurable Head Phantom for Testing Microwave Stroke Detection and Classification*. International Journal of Antennas and Propagation. aug, 2019, Vol. 2019, pp. 1–7. Dostupné z: DOI 10.1155/2019/5459391.
- [25] Dabbagh, Ali, Basri Johan Jeet Abdullah, Chanthiriga Ramasindarum, and Noor Hayaty Abu Kasim. *Tissue-Mimicking Gel Phantoms for Thermal Therapy Studies*. Ultrasonic Imaging. 2014, Vol. 36, No. 4, pp. 291–316. Dostupné z: DOI 10.1177/01617346145
- [26] HUDÁK, Radovan a David KACHLÍK. *Memorix anatomie*. 4. vydání. Praha: Triton, 2017. ISBN 978-80-7553-420-0.
- [27] Pelvis. In: *Encyclopædia Britannica* [online]. Encyclopædia Britannica, 2022 [cit. 2022-05-08]. Dostupné z: <https://www.britannica.com/science/pelvis#/media/1/449463/197299>
- [28] Anatomy Of The Pelvic Male Pelvis Diagram Anatomy Organ – Human Anatomy Library. In: *Advocatetamoy Law Library* [online]. [cit. 2022-05-08]. Dostupné z: <https://advocatetamoy.com/anatomy-of-the-pelvic-male-pelvis-diagram-anatomy-organ-human-anatomy-library/>
- [29] IEEE Standard Definitions of Terms for Radio Wave Propagation. IEEE Std 211-1997 [online]. 1997, 1-44 [cit. 2022-5-8]. Dostupné z: doi:10.1109/IEEESTD.1997.8638365
- [30] NOORANI, Rafiq. *3D printing: Technology, application and selection*. CRC Press, 2018. ISBN 978-1498783750.
- [31] STŘÍTESKÝ, Ondřej. *Základy 3D tisku s Josefem Průšou* [online]. Praha: Prusa Research, 2019 [cit. 2022-01-09]
- [32] Materiály pro 3d tisk. *D tiskni* [online]. 4. 6. 2020 [cit. 2022-01-09]. Dostupné z: <https://3d-tiskni.cz/materialy-pro-3d-tisk/>
- [33] KRŠEK, Přemysl a Petr KRUPA. Problematika 3D modelování tkání z medicínských obrazových dat. *Neurologie pro praxi*. 2005 (3), 149-153. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2005/03/05.pdf>
- [34] MOELLER, Torsten B. a Emil REIF. *Pocket atlas of sectional anatomy: computed tomography and magnetic resonance imaging*. 3rd ed., rev. and updat. Přeložil Barbara HERZBERGER, ilustroval Barbara GAY. Stuttgart: Thieme, 2007. ISBN 978-3-13-125503-7.
- [35] ZUZA, Mikolas. Vše o tryskách s různým průměrem. *Josef Průša* [online]. 29. 05. 2018 [cit. 2022-01-09]. Dostupné z: <https://josefprusa.cz/vse-o-tryskach-s-ruznym-prumerem/>



- [36] K čemu slouží nastavení perimeters? *PRUSAPRINTERS BLOG* [online]. 18. prosince 2015 [cit. 2022-01-09]. Dostupné z: [https://blog.prusaprinters.org/cs/k-cemu-slouzi-nastaveni-perimeters\\_3963/](https://blog.prusaprinters.org/cs/k-cemu-slouzi-nastaveni-perimeters_3963/)
- [37] Tissue Frequency Chart. *IT IS Foundation: Tissue properties* [online]. [cit. 2021-8-31]. Dostupné z: <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/tissue-frequency-chart/>
- [38] DAK (4 MHz - 67 GHz). *Speag* [online]. [cit. 2022-01-09]. Dostupné z: [https://speag.swiss/products/dak/dak-probes/?fbclid=IwAR3wYjSAGsT4HJ-P7pV7LY4U1feV9EZjH4OjmnS8TvXDXmnCSglU-vv\\_Ojk](https://speag.swiss/products/dak/dak-probes/?fbclid=IwAR3wYjSAGsT4HJ-P7pV7LY4U1feV9EZjH4OjmnS8TvXDXmnCSglU-vv_Ojk)
- [39] SKIERUCHA, Wojciech a Andrzej WILCZEK. A FDR Sensor for Measuring Complex Soil Dielectric Permittivity in the 10–500 MHz Frequency Range. *Sensors*. 2010, 10(4), 3314-3329. DOI: 10.3390/s100403314