



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Návrh a realizace cívek a napájecího obvodu
pro hypertermii
využívající magnetické pole a feromagnetické
nanočástice**

**Design and manufacturing of coils and
feeding circuit for hyperthermia
using magnetic fields and feromagnetic
nanoparticles**

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský technik

Autor bakalářské práce: Jitka Menclová

Vedoucí bakalářské práce: doc. Dr.-Ing. Jan Vrba, MSc.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Návrh a realizace cívek a napájecího obvodu pro hypertermii využívající magnetické pole a feromagnetické nanočástice“ 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 18.8.2017

.....

Jitka Menclová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala svému vedoucímu doc. Dr.-Ing. Janu Vrbovi, MSc., především za trpělivost, za účinnou metodickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování mé bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala doc. Ing. Vítězslavovi Pankrácovi, CSc. z Fakulty elektrotechnické ČVUT v Praze za užitečné rady při návrhu a sestavení napájecího obvodu cívky.

ABSTRAKT

Návrh a realizace cívek a napájecího obvodu pro hypertermii využívající magnetické pole a feromagnetické nanočástice

Tato práce se zabývá návrhem a realizací cívky včetně napájecího obvodu pro hypertermii využívající magnetické pole a feromagnetické nanočástice. Jde o magnetickou hypertermii, což je metoda léčby nádorů, při které se magnetické nanočástice aplikují přímo do nádoru. Následně se oblast nádoru vystaví střídavému magnetickému poli, jež v nádorové tkáni generuje teplo prostřednictvím relaxačních či hysterezních ztrát magnetických nanočástic a způsobí apoptózu rakovinných buněk. Cívka bude sloužit k experimentům s různými magnetickými nanočásticemi, kvůli zjištění jejich efektivity ohřevu v závislosti na intenzitě magnetického pole nebo na rozměru nanočástic. Měřením nárůstu teploty v čase jsme prokázali ohřev nanočástic maghemitu (Fe_2O_3) o 5°C aplikací magnetického pole o intenzitě 5 kA/m a frekvenci 200 kHz po dobu 300 s. Po aplikaci magnetického pole o intenzitě 3 kA/m a stejné frekvenci jsme naměřili pouze minimální zvýšení teploty. Maximální dosažená intenzita magnetického pole uvnitř cívky činí pro realizovaný systém 5,5 kA/m.

Klíčová slova

ohřev nanočástic, účinnost ohřevu, feromagnetické nanočástice, solenoid, magnetické pole

ABSTRACT

Design and manufacturing of coils and feeding circuit for hyperthermia using magnetic fields and ferromagnetic nanoparticles

This thesis deals with the design and manufacturing of the coil, including the circuit for hyperthermia using magnetic field and ferromagnetic nanoparticles. It is magnetic hyperthermia, a method of treating tumors, in which magnetic nanoparticles are applied directly to the tumor. Subsequently, the tumor area is exposed to an alternating magnetic field that generates heat in the tumor tissue through relaxation or hysteresis losses of magnetic nanoparticles and causes apoptosis of cancer cells. The coil will serve for experiments with different magnetic nanoparticles to determine their heating efficiency depending on the intensity of the magnetic field or the size of the nanoparticles. By measuring the temperature rise in time, we have demonstrated the heating of maghemite nanoparticles (Fe_2O_3) by 5 °C by applying a magnetic field of 5 kA/m and frequency 200 kHz for 300 s. After applying a magnetic field at 3 kA/m and the same frequency, we measured only minimal increase of temperature. The maximal achieved intensity of the magnetic field inside the coil is for the manufactured system equal to 5,5 kA/m.

Keywords

nanoparticle heating, heating efficiency, ferromagnetic nanoparticle, solenoid, magnetic field

Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	9
1 ÚVOD.....	12
2 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU	13
2.1 Hypertermie.....	13
2.1.1 Technické principy ohřevu	14
2.2 Hypertermie využívající funkcionalizované magnetické nanočástice	16
2.2.1 Vlastnosti magnetických nanočástic.....	16
2.2.2 Nanofluidy	17
2.2.3 Ferrofluidy	17
2.3 Interakce magnetického pole s nanočásticemi	18
2.3.1 Néelova relaxace	18
2.3.2 Změna dipólového momentu	18
2.3.3 Hysterezní ztráty.....	20
2.3.4 Hodnocení účinnosti ohřevu.....	23
2.4 Experimenty s magnetickými nanočásticemi	25
2.4.1 Experimenty in-vitro	25
2.4.2 Experimenty in-vivo	28
3 CÍLE PRÁCE.....	32
4 METODY A MATERIÁLY.....	33
4.1 Návrh parametrů hlavní cívky.....	33
4.1.1 Ukázka výpočtů rozšířených nejistot měření	36
4.2 Návrh a sestavení hlavní cívky.....	40
4.3 Měření elektrických parametrů cívky	43
4.4 Tvorba rezonančního LC obvodu.....	43
4.5 Návrh a sestavení napájecího obvodu	44
4.5.1 Spínací prvky.....	44
4.5.2 Sestavení napájecího obvodu	46
4.6 Metody určení intenzity magnetického pole expozičního systému	47
4.7 Experiment s nanočásticemi.....	49

5	VÝSLEDKY	50
5.1	System pro generování střídavého magnetic. pole uvnitř cívky aplikátoru ...	50
5.2	Porovnání metod určení intenzity magnetického pole	51
5.3	Experimentální ověření aplikátoru	54
6	DISKUSE.....	56
7	ZÁVĚR	59
	Seznam použité literatury	60

Seznam symbolů a zkratek

Symbol	Popis	Jednotka
B	Magnetická indukce	T
H	Intenzita magnetického pole	$A \cdot m^{-1}$
Φ	Magnetický indukční tok	Wb
f	Frekvence	Hz
f_0	Rezonanční frekvence	Hz
E	Energie	J
τ_N	Neélův relaxační čas	s
r_m	Poloměr magnetického jádra	m
K	Anizotropní konstanta	$J \cdot kg^{-1}$
k	Boltzmannova konstanta	$J \cdot K^{-1}$
T	Absolutní teplota	K
V	Objem magnetického jádra	m^3
τ_B	Brownův relaxační čas	s
η	Viskozita kapaliny	$N \cdot s \cdot m^{-2}$
d	Tloušťka surfaktantu	m
τ_0	Počáteční relaxační čas	s
τ_{eff}	Charakteristický relaxační čas	s
χ_m	Magnetická susceptibilita	-
χ''	Imaginární část susceptibility	-
χ_0	Počáteční susceptibilita materiálu	-
M	Magnetizace materiálu	$A \cdot m^{-1}$
M_c	Vzájemná indukčnost cívek	H
SAR	Specifická míra absorpce	$W \cdot kg^{-1}$
W	Energie absorbovaná objektem	J
m	Hmotnost	Kg
P	Hustota materiálu	$kg \cdot m^{-3}$

Symbol	Popis	Jednotka
t	Čas expozice	s
t_0	Počáteční čas	S
C	Měrná tepelná kapacita	$\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
φ_m	Hmotnostní zlomek	-
c	Koncentrace roztoku	$\text{Mg}\cdot\text{ml}^{-1}$
w	Objemový zlomek roztoku	$\text{Mg}\cdot\text{ml}^{-1}$
H_C	Koercivita	$\text{A}\cdot\text{m}^{-1}$
μ_0	Permeabilita vakua	$\text{H}\cdot\text{m}^{-1}$
μ	Magnetický moment částice	$\text{A}\cdot\text{m}^2$
ω	Úhlová rychlost	$\text{Rad}\cdot\text{s}^{-1}$
R	Odpor	Ω
κ	Součinitel zvětšení odporu	-
S	Obsah plochy (vodiče/cívky)	m^2
D	Průměr drátu	m
N	Počet závitů cívky	-
l_C	Délka cívky	m
l_d	Délka vinutí cívky	m
ρ_{Cu}	Měrný el. odpor mědi	$\Omega\cdot\text{m}$
R	Poloměr cívky	m
X_L	Induktance	Ω
X_C	Kapacitance	Ω
Z	Impedance cívky	Ω
L	Indukčnost cívky	H
a	Vzdálenost od středu solenoidu v ose solenoidu	m
I	Elektrický proud	A
U	Napětí	V
C	Kapacita kondenzátoru	F
φ	Úhel fázového posuvu	rad

Symbol	Popis	Jednotka
P	Výkon	W
$P_{částic}$	Ztrátový výkon nanočástic	W·m ³
I_{ds}	Proudová zatížitelnost tranzistoru	A
U_{dss}	Napěťová zatížitelnost tranzistoru	V
P_d	Výkonový rozptyl tranzistoru	W
R_{ds}	Odpor tranzistoru v sepnutém stavu	Ω

1 ÚVOD

Léčba maligních nádorů je jedno z nejdiskutovanějších témat klinické medicíny. V mnoha případech je jediným řešením, jak se zbavit nebezpečných nádorových buněk, jejich chirurgické odstranění. Toto řešení je ovšem možné jen u 5-15 % postižených nádorem, zbytek 85-95 % postižených musí podstoupit nepříjemnou léčbu systematickou chemo- a radio-terapií. Tyto metody jsou ve většině případů účinné pouze, je-li nádor objeven v počátečním stádiu. [1]

Výjimečným průlomem v onkologii je užití metody takzvané hypertermie. Ta je zpravidla indikována u pacientů v pokročilém stavu onemocnění. Je to metoda, při níž se tkáň nádorová tkáň zahřeje na 42 až 45°C. [2] Vzhledem k rozdílným vlastnostem normální a nádorové tkáně, zejména v prokrvení, dojde při zvýšení teploty v nádorové oblasti k výrazným změnám v metabolismu nádorové tkáně a k následné smrti maligních buněk. Zdravé buňky normální tkáně jsou schopny vyšší teplotou mnohem lépe regulovat.

V současné době je nejčastěji aplikovaná hypertermie mikrovlnná, při níž se využívá harmonického elektromagnetického pole o frekvencích 434, 915 a 2450 MHz. Na podobném fyzikálním principu funguje kapacitní ohřev. Často užívaným způsobem ohřevu tkáně je také ultrazvuková hypertermie, kde se využívá přeměny energie mechanické na tepelnou. K celotělové hypertermii lze využít infračervené záření. [3]

Ohřev pomocí magnetických nanočástic je jedním z nejnovějších inovací. Jedná se o takzvanou magnetickou hypertermii. Speciální nanočástice magnetických oxidů železa se v roztoku aplikují přímo do nádoru. Poté je pacient umístěn do aplikátoru, kde se indukuje střídavé pole harmonického průběhu. [3] Magnetický materiál absorbuje energii vnějšího magnetického pole, a ta je následně transformována na teplo způsobující selektivní ohřev nádoru. Množství vygenerovaného tepla tak silně závisí na magnetostrukturních vlastnostech nanočástic a na intenzitě a frekvenci aplikovaného magnetického pole. [4]

Mým cílem je vytvořit zařízení, které bude generovat homogenní střídavé magnetické pole a umožní testování ohřevu vzorků s magnetickými nanočásticemi.

2 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU

Nanotechnologie je vědní obor, jež se zabývá cíleným vytvářením a využíváním struktur materiálů v měřítku několika nanometrů. Možné využití nanotechnologií a nanomateriálů ve spojení s medicínou je velmi rozsáhlé. Nanomateriály se zkoumají v souvislosti s cílenou dopravou léčiv, s povrchovou úpravou umělých kloubů či chlopní, s výrobou desinfekčních prostředků obsahujících nanočástice stříbra, s biosenzory, s diagnostikou a v souvislosti s terapií. Různé medicínské aplikace vyžadují různé parametry částic, a tedy i různé vlastnosti těchto materiálů.

Konvenční chirurgická léčba tumorů je v současné době efektivním způsobem odstranění dobře ohraničených, přesně lokalizovaných a dobře přístupných tumorů. Vysoká pravděpodobnost úmrtí a invazivita však činí tuto metodu nevhodnou v případě léčby malých vícečetných lézí či metastáz umístěných ve vitálních tkáních. Termální terapie je vhodnou alternativou pro svoji minimální invazivitu, jednoduchost, rychlost výkonu, opakovatelnost, redukci komplikací a zkrácení doby hospitalizace. Pro nás zajímavá je termální terapie tzv. hypertermie. [5]

2.1 Hypertermie

Hypertermie je způsob léčby nádorů prostřednictvím zvýšení teploty cílové tkáně v lidském těle. Nádorová oblast se různými technickými postupy zahřeje na teplotu mezi 42–45 °C. Teploty nad tímto rozmezím mají destruktivní účinky i na zdravé tkáně, naopak nižší teploty pak mají minimální léčebnou účinnost.

Hypertermie se podle lokality a objemu ohřevu dělí na povrchovou, regionální, intrakavitární, intersticiální a celotělovou. Další dvě metody využívající teploty v rozmezí pro hypertermii jsou hypertermická laváž a hypertermická perfuse. Pro každý typ je vhodný jiný technický princip a má jiný okruh indikací.

Mikrovlnná hypertermie se dle aktuálních protokolů aplikuje výhradně v kombinaci s radiační léčbou nebo chemoterapií [13, 14]. Bylo dokázáno, že i přes snížení dávek ionizujícího záření na jednu polovinu dávky, která by se aplikovala při samotné radioterapii, došlo díky mikrovlnné hypertermie ke zvýšení úspěšnosti celkové léčby oproti léčbě samotnou radioterapií [15, 16]. Důvodů je několik. Jedním z nich je fakt, že obě dvě tyto metody se navzájem doplňují – jak na buněčné, tak i na tkáňové úrovni [17].

2.1.1 Technické principy ohřevu

Pro samotný ohřev tkání se využívá různých fyzikálních principů. Podle lokality a velikosti nádoru se zvolí nejvhodnější metoda. V následujícím oddíle budou popsány fyzikální principy přístrojů používaných pro jednotlivé metody hypertermie. [3]

Mikrovlnný ohřev

Při ohřevu pomocí mikrovln se využívá harmonického elektromagnetického pole o frekvencích 434, 915 a 2450 MHz. Biologickou tkáň považujeme za dielektrikum, avšak atomy a molekuly z nichž je tkáň tvořena nesou elektrický náboj. Atomy a molekuly biologické tkáně proto reagují na působení vnějšího elektromagnetického pole. Střídavým elektromagnetickým polem pak dochází k posuvu či deformaci nabitých částic z jejich ustálené neutrální polohy a vznikají elektrické dipóly. Mezi děje způsobující vznik dipólů patří elektronová polarizace (posun elektronů vůči jádru atomu), atomová polarizace (posun celých jader atomů z důsledku nerovnoměrného rozložení náboje v molekule), orientovaná polarizace (polární dielektrika obsahují permanentní dipóly vzniklé asymetrickým rozložením opačných nábojů v molekulách látky) a Maxwell-Wagnerova polarizace (náboj nahromaděný na rozhraní mezi různými oblastmi heterogenního prostředí). V uvažovaném frekvenčním pásmu se uplatňuje především orientovaná a v menší míře Maxwell-Wagnerova polarizace. Při působení střídavého pole, v již zmíněném frekvenčním intervalu, se kmitající nabitě částice vždy opozdí za budící složkou elektrického pole a tkáň je tak ohřívána ztrátovým proudem. Hloubka vniku mikrovln do biologických tkání je ovlivněna jejich frekvencí a obecně klesá se zvyšující se frekvencí. Pro povrchovou a intrakavitární léčbu se využívá frekvence 2450 MHz. Budeme-li frekvenci snižovat, dostaneme se až na hodnotu 27 MHz pro hloubkovou hypertermii. Soupravy pro mikrovlnnou hypertermii jsou tvořeny výkonným generátorem, aplikátorem, řídicí jednotkou a termometrickou soupravou.

Aplikátor je základním prvkem všech hypertermických zařízení. Závisí na něm účinnost převodu vysokofrekvenční energie z generátoru do biologické tkáně, a především rozhoduje o rozměrech a tvaru zahřívání oblasti. [3]

Kapacitní ohřev

Kapacitní aplikátory vytvářejí elektromagnetické pole kolmé k povrchu těla, konkrétně k elektrickému rozhraní mezi svalovou a tukovou tkání. Tato orientace elektromagnetického pole není ideální a metodu lze použít pouze u velmi hubených pacientů, navíc jen ve specifických anatomických oblastech. Fyzikální princip je stejný jako u mikrovlnného ohřevu uvedeného výše. [3]

Ultrazvukový ohřev

Ultrazvuk je mechanické vlnění s frekvencí vyšší než 20 kHz. Mechanická vlna při průniku do biologické tkáně způsobuje zhuštění a zředění prostředí a šíří se tedy částicemi, které kmitají kolem rovnovážné polohy. Zároveň dochází k absorpci ultrazvukové vlny a její mechanická energie se přemění na tepelnou. Útlum ultrazvukové vlny je exponenciální a velmi úzce souvisí s frekvencí. Při použití frekvence okolo 10 MHz bude vrstva tkáně prohřívána do 1 cm. Se snižující se frekvencí budou ultrazvukové vlny pronikat hlouběji. V případě frekvence 0,5 MHz je možno docílit ohřevu až do hloubky 10 cm. Ultrazvukové systémy umožňují ohřev lokální, regionální, intrakavitární i intersticiální. Použití pro regionální ohřev v oblasti malé pánve je velmi problematické. Nevýhodou ultrazvukového ohřevu je totiž vysoká absorpce v kostech a také pohlcování v plynném prostředí (střevo). Naopak velmi výhodné je tuto metodu využít pro intrakavitární a intersticiální ohřev. [3]

Infračervené záření

Infračerveného záření lze využít k celotělové hypertermii. K absorpci tohoto záření dochází v povrchových vrstvách kůže, kde se energie tohoto záření mění na energii tepelnou. Při vhodné době ohřevu a minimalizaci tepelných ztrát lze dosáhnout při celotělové hypertermii ohřevu až na 42 °C. Metoda má zásadní nevýhodu v nehomogenitě, kdy se dříve ohřívají povrchové vrstvy těla s vysokým počtem nervových zakončení, což může vést k závažným nežádoucím účinkům. [5]

Vířivé proudy

Podle Faradayova zákona se vnějším časově proměnným magnetickým polem indukují na povrchu vodivého prostředí elektrické proudy (vířivé proudy), jimiž je povrch tkáně lokálně ohmicky zahříván. Tyto vířivé proudy zahřívají i tkáň překrývající nádor, a proto je maximální hodnota intenzity magnetického pole a frekvence omezena kvůli bezpečné aplikaci na pacienta. Po obvodu povrchu je hustota vířivých proudů nejvyšší a v místech kožních záhybů tak může dojít k nechtěnému ohřevu.

V hypertermii s vířivými proudy se povrchové nádory léčí cívkami, které obklopují pacienta, nebo vnějšími cívkami umístěnými paralelně k povrchu těla pacienta. [5]

Hypertermie využívající magnetické nanočástice

Tento typ hypertermie si jako potenciální terapeutický prostředek pro léčbu rakoviny a jiných nemocí získal značnou pozornost. Magnetické nanočástice jsou vpraveny do nádoru a tato oblast je vystavena působení vnějšího magnetického pole. Relaxační a hysterezní ztráty nanočástic způsobí lokální ohřev a následnou tepelnou destrukci nádorové tkáně. [5]

Praktická aplikace nanočástic je nejdéle využívána v souvislosti s hypertermickou léčbou onkologických pacientů s diagnostikovaným nádorovým onemocněním mozku, či nádorových mozkových metastáz na Klinice radiační terapie Charité University Medical Center v Berlíně. [6]

2.2 Hypertermie využívající funkcionalizované magnetické nanočástice

Vzhledem k technickým limitacím současně dostupných přístrojů pro hypertermii, některé oblasti těla nemohou být adekvátně zahřívány. U některých aplikátorů může dokonce dojít k poškození zdravé okolní tkáně. Intracelulární hypertermie zprostředkovaná magnetickými nanočásticemi má potenciál dosáhnout lokalizovaného ohřevu cílové tkáně bez jakýchkoliv vedlejších efektů. Mohl by to být nástroj pro minimálně invazivní odstranění nádorů v oblastech prsu, mozku, prostaty či sleziny.

Tato technika je založena na aplikaci magnetických nanočástic do oblasti nádoru a na následné aplikaci vysokofrekvenčního magnetického pole o frekvenci 50 kHz až 1,2 MHz, jež v nádorové tkáni generuje teplo prostřednictvím relaxačních či hysterezních ztrát magnetických nanočástic. Teplota v nádorové oblasti je tak zvýšena nad 43 °C, což způsobuje apoptózu rakovinných buněk, zatímco okolní buňky zdravé tkáně zůstávají nepoškozeny. [7]

2.2.1 Vlastnosti magnetických nanočástic

Magnetické nanočástice různých typů, velikostí a magnetických vlastností jsou běžně testovány v *in-vitro* a také v *in-vivo* studiích. Na nanočástice v oblasti medicíny jsou totiž kladeny vysoké požadavky. Velikost částic by měla být co nejmenší, kvůli rychlé a snadné difúzi do tkání, zároveň však musí zajistit co nejefektivnější výhřevnost v rozumném čase. Je také potřeba v tomto čase zajistit jejich účinnou kumulaci v nádoru. Následně musí být organismus schopný je odbourat a vyloučit.

Nejčastěji testovanými v magnetické hypertermii jsou nanočástice oxidů železa jako je magnetit (Fe_3O_4) a maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), nebo také železo-platinové či železo-kobaltové magnetické nanočástice. Nepopulárnější z nich jsou však částice magnetitu, protože zajišťují nejlepší vlastnosti ohřevu, nízkou toxicitu, jsou biokompatibilní a odolné

vůči působení tělesných tekutin. Další výhodou je jejich chemicky aktivní povrch (tj. na jejich povrch se lehce vážou různé sloučeniny), takže mohou být povlečeny vrstvou na bázi dextranů či siloxanů, které brání jejich shlukování vlivem Van der Waalsovských sil. Tyto síly v roztoku vznikají kvůli nepravidelnému tvaru nanočástic, respektive kvůli nepravidelnému rozložení náboje na jejich povrchu. Nanočástice mohou být také pokryty polymerní vrstvou (např. polyethylen-glykol), aby nedocházelo k adsorpci proteinů na jejich povrch. Například pokrytí mastnou kyselinou zajišťuje stabilitu nanostruktur během průchodu tělem.

Výše uvedené nanočástice se však nepoužívají jen pro magnetickou hypertermii. Jejich povrch může být ještě účinně modifikován a funkcionalizován připojením různých biologických činidel sloužících k rozpoznávání nádorových buněk či k zobrazení pomocí fluorescence nebo magnetické rezonance. [8][5]

2.2.2 Nanofluidy

Nanofluidy jsou suspenze pevných nanočástic (1–100 nm) v tekutině. Způsob a podmínky přípravy nanofluidů mají vliv na jejich vlastnosti a stabilitu. Způsob přípravy je buď jedнокrokový, kdy jsou nanočástice syntetizovány přímo do roztoku, nebo dvoukrokový, kdy se nejprve syntetizuje prášek, který je následně dispergován do roztoku. Koloidní suspenze magnetických monodomenových částic rozptýlených v kapalném nosiči jsou magnetické roztoky tzv. ferrofluidy. Kapalným nosičem může být kapalina polární i nepolární. [5]

2.2.3 Ferrofluidy

Ferrofluidy jsou částice z feromagnetických nebo ferimagnetických materiálů, nejčastěji ze železa nebo látek obsahujících ionty Fe^{2+} nebo Fe^{3+} (např. oxidy železa magnetit a maghemit), rozptýlené v nosné kapalině. Chemické a mechanické vlastnosti magnetické kapaliny určuje nosná kapalina. Magnetické vlastnosti určují nanočástice a jejich koncentrace. Aby částice správně reagovali na vnější magnetické pole, je nutné, aby byla magnetická kapalina stabilní a bez vzájemných agregací nanočástic, tzn. bez interakcí mezi částicemi způsobené Van der Waalsovými silami. Obecně pak lze ferrofluidy rozdělit na:

- Surfaktanové ferrofluidy

Magnetické nanočástice jsou pokryty ochranným polymerním obalem (povrchově aktivní látkou), který zabraňuje kontaktu mezi částicemi a jejich případné agregaci. Polymerní obal je tvořen dlouhými řetězci polárních molekul a mezi částicemi tak vzniknou odpuzivé síly.

- Ionické ferrofluidy

Acido-bazické reakce mezi magnetickými nanočásticemi, jež jsou připravovány chemickými precipitačními metodami, udržují jejich elektrický povrchový náboj. Nosičem bývá obvykle voda a celkové pH roztoku se pohybuje mezi 2-12, v závislosti na náboji na povrchu částic. [5]

2.3 Interakce magnetického pole s nanočásticemi

Působí-li na ferrofluid magnetické pole, nanočástice se polarizují a závislost magnetické indukce B na intenzitě magnetického pole H a má obdobný průběh jako pro feromagnetika. [5]

Vlivem střídavého magnetického pole je nanočástici dodávána energie (2.3.1), kde K je anizotropní konstanta a V je objem magnetického jádra.

$$E = K \cdot V \quad (2.3.1)$$

2.3.1 Néelova relaxace

Při relaxaci momentu částice do původní rovnovážné polohy dochází k přeměně této energie na energii tepelnou (tzv. Néel relaxation). To je způsobeno reorientací vektoru magnetizace uvnitř jádra proti energetické bariéře. Navenek částice zůstává nehybná. Tato relaxace je charakterizována relaxační dobou τ_N (2.2). Poměr KV/kT představuje energii magnetickou ku tepelné. K je anizotropní konstanta, k je Boltzmanova konstanta ($k = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$), T je absolutní teplota a V je objem magnetické domény ($V = 4/3 \pi r_m^3$, kde r_m je poloměr magnetického jádra). Čas t_0 je přibližně 10^{-9} s, což odpovídá typické precesní frekvenci částic řádově 10^9 Hz.

$$\tau_N = \tau_0 \cdot e^{\frac{KV}{kT}} \quad (2.3.2)$$

2.3.2 Změna dipólového momentu

Pokud se částice nachází uvnitř nosné kapaliny, dochází k ohřevu i Brownovým pohybem. Jestliže je magnetický dipólový moment uvnitř částice stálý, tak změna orientace dipólového momentu působením střídavého magnetického pole vyžaduje rotaci celé částice v nosné kapalině. Tato rotace je charakterizována relaxační dobou τ_B (2.3.3), kde η je viskozita okolní kapaliny a V je hydrodynamický objem částice $V = 4/3 \pi (r_m+d)^3$, kde d je tloušťka surfaktantu na povrchu částice.

Tento relaxační čas je tedy závislý na povrchu částice.

$$\tau_B = \frac{3 \cdot \eta \cdot V}{k \cdot T} \quad (2.3.3)$$

Charakteristický relaxační čas τ_{eff} (2.3.4) je dán oběma mechanismy, jež se dějí současně.

$$\tau_{eff} = \frac{\tau_N \cdot \tau_B}{\tau_N + \tau_B} \quad (2.3.4)$$

Reorientace dipólových momentů má tedy své relaxační časy v řádech milisekund až sekund. Mění-li se vnější magnetické pole v suspenzi magnetických nanočástic příliš rychle, kvůli relaxačním časům není možné dosáhnout nového magnetického stavu ihned. Viskozita kapaliny a Brownův pohyb způsobí, že se vektor magnetizace opozdí za magnetickým polem. Výsledkem je časově proměnný moment otáčení, jež způsobí rotaci celé částice v kapalině. V nosné kapalině pak v závislosti na viskozitě kapaliny dochází k viskóznímu zpomalení tohoto rotačního pohybu. Jedním z mechanismů zahřátí magnetických nanočástic je tedy tření nanočástic v nosné kapalině a kapalina se zahřívá jako celek. [5]

Frekvenční závislost relaxace nanočástic může být prozkoumána experimentálně měřením spektra komplexní susceptibility. Imaginární část susceptibility $\chi''(f)$, která souvisí s magnetickými ztrátami, může být popsána následující rovnicí [9]:

$$\chi''(f) = \frac{\chi_0 \cdot \Phi}{(1 + \Phi^2)}, \quad (2.3.5)$$

kde

$$\Phi = \tau_{eff} \cdot f \quad (2.3.6)$$

a

$$\chi_0 = \mu_0 \cdot M^2 \cdot \frac{V}{k \cdot T}, \quad (2.3.7)$$

kde M je magnetizace materiálu.

2.3.3 Hysterezní ztráty

Dalším mechanismem ohřevu magnetických nanočástic jsou hysterezní ztráty. Při rychlých periodických magnetizačních dějích, například magnetování vyvolané střídavým proudem, vznikají ve feromagnetiku ztráty energie spojené s přeměnou magnetické energie na teplo.

Fyzikální veličina, jež popisuje chování materiálu ve vnějším magnetickém poli se nazývá susceptibilita:

$$\chi_m = \frac{M}{H}, \quad (2.3.8)$$

kde M (A/m) je magnetizace a H (A/m) je intenzita magnetického pole. Protože jsou obě tyto veličiny ve stejných jednotkách, susceptibilita je veličinou bezrozměrnou.

Podle chování látek v magnetickém poli, tedy podle susceptibility, mohou být všechny rozděleny do tří skupin na diamagnetika, paramagnetika a feromagnetika. Diamagnetické látky (Cu, Ag, Hg, Pb), jež nepatrně zvětší indukci vnějšího magnetického pole a látky paramagnetické (Al, Mg, Ti, O₂), které tuho indukci zvětšují silněji, mají z hlediska běžné technické praxe na magnetické pole většinou zanedbatelný vliv. Magnetizace feromagnetických látek (Fe, Ni, Co, Gd) je mnohonásobně větší, než je tomu u látek para a diamagnetických. [10]

Feromagnetismus

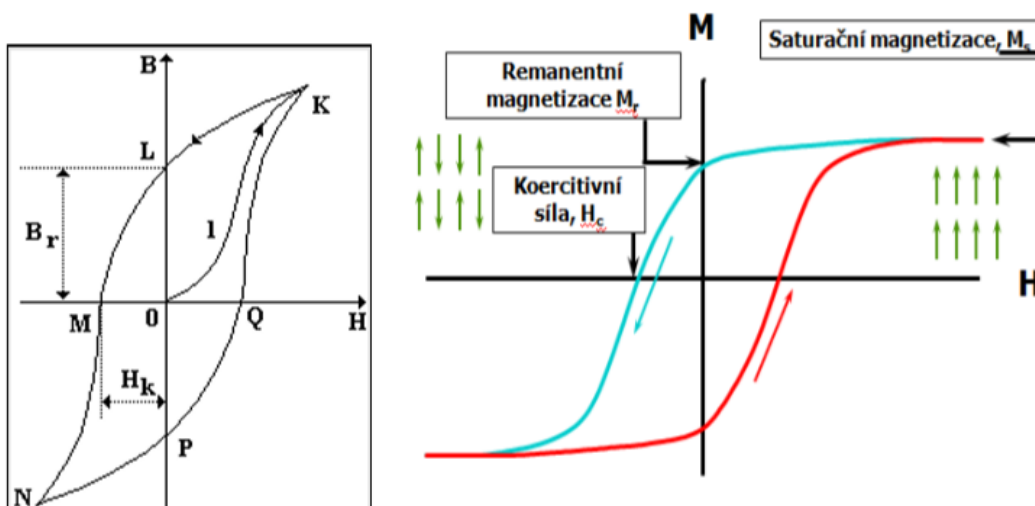
Jev feromagnetismu je velmi komplikovaný. Zjednodušeně se dá vysvětlit existencí tzv. domén a spontánní magnetizace. Podle doménového modelu je feromagnetický materiál složen z malých domén s rozměry od několika mikrometrů do jednoho milimetru. Každá z domén obsahuje 10^{15} až 10^{17} atomů a je zmagnetizována i bez vnějšího magnetického pole. Domény jsou od sebe odděleny doménovými stěnami o nepatrné tloušťce přibližně 100 atomů. Domény jsou bez přítomnosti vnějšího magnetického pole neuspořádané, takže látka z makroskopického hlediska navenek nevykazuje žádnou magnetizaci. Vlivem vnějšího magnetického pole pak doménové stěny dovolí doménám orientaci a zvětšování objemu. Pokud je indukce vnějšího magnetického pole větší než určitá mez, feromagnetický jev zůstává nevratný, a i bez přítomnosti vnějšího magnetického pole zůstává částečná orientace domén zachována. [10]

Nanočástice mohou být v závislosti na své struktuře a velikosti vícedoménové či jednodoménové, takže uvnitř částice se nachází více domén, nebo jedna magnetická doména. Velmi malé jednodoménové částice jsou superparamagnetické.

Feromagnetické látky snadno dosahují stavu nasycené magnetizace v celé látce, a to i při působení relativně slabého magnetického pole. S tím souvisí i značně vysoké hodnoty relativní permeability. Magnetizace však není přímo úměrná indukci vnějšího magnetického pole, ale probíhá v závislosti na vnějším magnetickém poli značně složitým způsobem. Relativní permeabilita feromagnetik je totiž veličinou závislou na vnějším magnetickém poli. Na magnetizaci feromagnetik mají podstatný vliv i předchozí magnetizační děje a s tím je pak úzce spojen jev „magnetické hystereze“.

Magnetická hystereze

Při magnetování střídavým magnetickým polem se objevuje určitá setrvačnost procesů, tzv. hystereze jejíž průběh je znázorněn na obrázku (2.1). Po dosažení nulové hodnoty intenzity magnetického pole, velikost magnetické indukce na nulovou hodnotu neklesne (tzv. remanentní magnetizace M_r). Látka tedy zůstane zmagnetizována i bez působení vnějšího magnetického pole. Obrátí-li se proud v cívice, změní se i směr vektoru intenzity magnetického pole a postupným zvyšováním intenzity s opačnou polaritou pole se bude snižovat hodnota magnetické indukce – křivka LM. Dosáhne-li velikost intenzity tzv. koercitivní síly H_k , velikost magnetické indukce klesne na 0 – bod M. Při dalším zvětšování intenzity vnějšího magnetického pole se vzorek opačně magnetuje až do nasycení – bod N. Pokud se intenzita magnetického pole opět zvyšuje, přes nulovou hodnotu magnetické indukce křivka opět roste až do bodu K. Vzniká tak hysterezní smyčka, která je důležitou charakteristikou feromagnetických látek. Z tvaru křivky pak lze odhadnout hysterezní ztráty, které při střídavém magnetování vedou k zahřívání částic materiálu.



Obrázek 2.1: Hysterezní křivka feromateriálů. Převzato z [5]

Tvar hysterezní smyčky je závislý na teplotě a susceptibilitě materiálu. Feromagnetické vlastnosti látky jsou vázány jen na určitý interval teplot, při překročení tzv. Curierovy teploty feromagnetismus látky skokem zaniká, látka se stává paramagnetikem a jejich susceptibilita s rostoucí teplotou klesá. Dále je tvar hysterezní smyčky závislý na intenzitě magnetického pole, historii vzorku, na příměsích či anizotropii krystalické mřížky, ale také na velikosti částice. U velkých částic s rozměry od několika mikrometrů do jednoho milimetru, které mají multidoménové složení je hysterezní smyčka úzká.

Nanokrystalické doménové struktury jsou charakteristické vynikajícími magnetickými vlastnostmi. Mají nízkou koercivitu a vysokou permeabilitu a indukčnost. To je dané tím, že je velikost zrna menší než magnetické domény a negativní vliv doménových stěn je tak eliminován. Tyto materiály vykazují minimální ztrátu při přenosu energie vnějším střídavým magnetickým polem. [5]

Koercivita H_c (viz. obr. 2.1) nanočástic však roste s frekvencí a ke generování hysterezních ztrát je pak nutná vyšší intenzita magnetického pole. [22] Koercivita feromagnetických nanočástic jakožto funkce průměru s jejich klesajícím průměrem také roste a nabírá maxima při kritickém maximálním rozměru jednodoménové částice (10 nm). Z maximální hodnoty pak koercivita klesá a při rozměru částice přibližně 1 nm se stává nulovou. Částice s průměrem menším nebo rovným přibližně 1 nm se nazývají superparamagnetické a vykazují lepší účinnost ohřevu než nanočástice feromagnetické již při nižší intenzitě vnějšího magnetického pole. Magnetický moment celé superparamagnetické částice totiž nemá stabilní směr a vlivem teplotních excitací směr kolísá mezi dvěma a částice se navenek jeví, jako by byla bez stabilního magnetického momentu. Snížením teploty lze míru kolísání orientace magnetického momentu těchto částic podstatně snížit až natolik, že bude jejich magnetický moment stabilní jako u nanočástic feromagnetických. Toto je tzv. zablokování. Takto malé částice však nejsou vhodné k použití v hypertermii. [22,23]

2.3.4 Hodnocení účinnosti ohřevu

Jedním z diskutovaných aspektů interakce elektromagnetických polí s biologickými strukturami je pokus normalizovat energetické procesy probíhající v živých tkání pod vlivem aplikovaného elektromagnetického pole. Za tímto účelem Mezinárodní komise pro ochranu před neionizujícím zářením (ICNIRP) zavedla tzv. Specific Absorption Rate (SAR, specifická míra absorpce) pro určení množství elektromagnetické energie indukované v hmotnostní jednotce vystaveného objektu podle vztahu

$$SAR = \frac{d}{dt} \left(\frac{dW}{dm} \right) = \frac{dW}{\rho dV}, \quad (2.3.9)$$

kde W (J) je energie absorbovaná objektem, m (kg) je hmotnost objektu, V (m^3) je objem objektu, ρ (kg/m^3) je hustota materiálu a t (s) je čas expozice. Energie absorbovaná tělesem je přeměněna na teplo.

Hodnota SAR je pak často stanovována kalorimetricky měřením nárůstu teploty exponovaného tělesa za jednotku času následovně:

$$SAR = C \cdot \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=t_0}, \quad (2.3.10)$$

kde C ($J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$) znamená specifickou výhřevnost objektu, T (K) je teplota v Kelvinech a $\left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=t_0}$ znamená sklon funkce $T(t)$ v počátečním čase $t_0 = 0$. Získání hodnoty SAR touto kalorimetrickou metodou je však nepřesné kvůli chybám způsobených výměnou tepla mezi tělesem a okolním prostředím.

K určení hodnoty SAR magnetického roztoku (MR) - ferrofluidu je stěžejní poměr hmotnosti nanočástic k celkové hmotnosti magnetického roztoku:

$$\Phi_m = \frac{m_{\text{částic}}}{m_{MR}} \quad (2.3.11)$$

Tento poměr je použit v následující rovnici:

$$SAR_{\text{částic}} = C_{MR} \cdot \frac{\Delta T}{\Delta t} \cdot \frac{1}{\Phi_m} = C_{MR} \cdot \frac{\Delta T}{\Delta t} \cdot \frac{m_{MR}}{m_{\text{částic}}}, \quad (2.3.12)$$

kde C_{MR} je stanovení specifické výhřevnosti magnetického roztoku a ΔT a Δt znamenají změnu teploty v čase. S takto definovaným $SAR_{částic}$ můžeme specifikovat množství energie rozprostřené na jednotku hmotnosti nanočástic vystavených střídavému magnetickému poli. Důležité je, že tento poměr je závislý na parametrech magnetického pole, tedy na frekvenci a intenzitě magnetického pole. Je také závislý na geometrických a magnetických vlastnostech nanočástic.

Velmi užitečné je definování hodnoty SAR z parametrů, jež nám mohou poskytnout sami výrobci roztoků nanočástic. Takovým parametrem je především koncentrace roztoku, většinou udávána v jednotkách mg/ml, což je jednotka hmotnostně objemového zlomku, který je dán vztahem:

$$w_{částic} = \frac{m_{částic}}{V_{roztoku}} \quad (2.3.13)$$

Pro výpočet SAR částic pak můžeme použít tento vztah:

$$SAR_{částic} = \rho_{MR} \cdot C_{MR} \cdot \frac{\Delta T}{\Delta t} \cdot \frac{1}{w_{částic}}, \quad (2.3.14)$$

kde ρ_{MR} (kg/m^3) je hustota magnetického roztoku – ferrofluidu.

Známe-li hodnotu SAR, můžeme pak definovat výkonové ztráty rozptýlené v magnetických nanočásticích:

$$P_{částic} = SAR_{částic} \cdot w_{částic} \quad (2.3.15)$$

Ztrátový výkon nanočástic v závislosti na frekvenci a intenzitě magnetického pole se dá také vypočítat přes charakteristický relaxační čas nanočástic následujícím způsobem [5]:

$$P_{částic} = \frac{\mu H \omega \tau_{eff}}{2 \tau_{eff} k T V (1 + \omega^2 \tau_{eff}^2)}, \quad (2.3.16)$$

kde μ je magnetický moment částice, H je intenzita magnetického pole, V je objem částice a τ_{eff} je efektivní relaxační čas. Úhlová rychlost ω souvisí s frekvencí střídavého magnetického pole ($\omega = 2\pi f$). V některých publikacích je SAR označována jako SLP (specific loss power), česky specifický ztrátový výkon. [34,9]

2.4 Experimenty s magnetickými nanočásticemi

Pojem magnetické hypertermie byl poprvé popsán Gilchristem a kol. v roce 1957. Pomocí *in-vivo* experimentů, lymfatickou absorpcí nanočástic maghemitu (20-100 nm), dokázali nárůst teploty o 4,5 °C za minutu aplikací střídavého magnetického pole o frekvenci 1,2 MHz a amplitudě 15-19 kA/m. Od roku 1960 bylo vydáno velké množství publikací popisující různé *in-vitro* i *in-vivo* experimenty, kde byla testována řada magnetických materiálů v magnetických polích různých intenzit a frekvencí.

Aby byly eliminovány negativní efekty střídavého magnetického pole od vířivých proudů, které mohou způsobit bolest nebo poškození tkáně v těle, frekvence a amplituda pole musí být dostatečně nízká. Podle indukčního zákona je výkon ohřevu úměrný druhým mocninám z ($H \cdot f \cdot D$), kde H je amplituda střídavého magnetického pole, f je frekvence a D je průměr proudové smyčky. V experimentálním výzkumu na dobrovolnících Brezovich a kol. [35] zjistili, že testované osoby byly schopny bez problémů a nepohodlí vydržet vystavení těla magnetickému poli déle než hodinu, pokud $H \cdot f = 4,85 \cdot 10^8$ A/(m · s) pro průměr smyčky okolo 30 cm. Limity pro střídavé magnetické pole jsou v současné době 0,05 – 1,5 MHz a 15 kA/m. [1] m · s

2.4.1 Experimenty *in-vitro*

Alexander S. Eggeman¹ a kol. se ve své studii [21] zabývali hysterezními ztrátami nanočástic ve dvou různých roztocích. V jednom byli částice oxidu železa (magnetit Fe_3O_4) o velikosti $10,65 \pm 1,70$ nm a většina byla v roztoku rozptýlena s minimálním výskytem dvojic či větších shluků částic. Druhý použitý vzorek byl roztok FluidmagDX od firmy Chemicell (přibližná velikost 100 nm a koncentrace 50 mg/ml). Je to roztok nanočástic maghemitu ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) velmi hojně využívaný v experimentech magnetické hypertermie. V tomto roztoku byli částice o velikosti $9,5 \pm 4$ nm, jednotlivě se však nacházeli ojedinele. Oproti prvnímu vzorku se v něm nacházeli jen shluky nanočástic o velikosti ~84 nm. Výrobce nanočástic tedy rovnou uvádí přibližnou velikost těchto shluků nanočástic.

Vysoce koncentrovaný vzorek (30 mg/ml) od Chemicell se v magnetickém poli přibližně 8 kA/m o frekvenci 140 kHz velmi rychle ohřál o 27°C. S postupným ředěním tohoto roztoku samozřejmě klesla i výhřevnost. Naopak vzorek s rozptýlenými částicemi nevykazoval žádný ohřev ani po 5000 s.

Dále se zabývali závislostí hysterezních smyček na frekvenci magnetického pole nanočástic od Chemicell. Na frekvenci 1-2 kHz zůstává magnetizace nanočástic ve fázi se střídajícím se magnetickým polem. Při 5 kHz se začíná objevovat hysterezní smyčka. Na vyšších frekvencích se tedy hysterezní smyčka vyskytuje. Stejným způsobem byl

proměřen roztok rozptýlených nanočástic. Na žádné frekvenci se však hysterezní smyčka nevyskytla. Pro nanočástice o velikosti 9-10 nm je totiž zlomová frekvence, nad kterou se již hysterezní smyčka objevuje, 300-400 kHz.

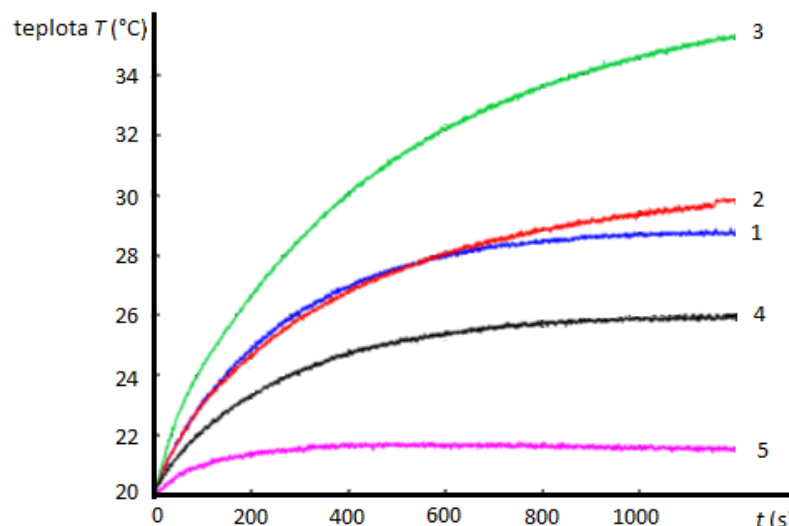
Nanočástice od Chemicell by se tedy mohly využívat v magnetické hypertermii. Velikosti shluků jsou dostatečně velké, aby bylo zabráněno endocytóze buněčné membrány a zároveň dostatečně malé, aby neaktivovaly antibakteriální obranné mechanismy. Jsou biokompatibilní a vykazují dostatečný ohřev i při nízkých koncentracích. [21]

Piotr Gas a kol. v [8] prováděli testy *in vitro* s roztoky nanočástic HyperMAG[®]C o velikosti 15,2 nm, které ohřívali v experimentálním systému MagneTherm[™]. Před vložením vzorků do systému u nich ultrazvukem zajistili, aby byly nanočástice bez agregací. Tento systém dovoluje měřit na frekvencích 110-1005 kHz s intenzitou pole až 25 mT (20 kA/m). Provedli měření na pěti různých frekvencích a intenzitách pole. Parametry těchto pěti situací jsou vypsány v následující tabulce:

Tabulka č.1: Parametry systému pro pět odlišných intenzit magnetického pole.
Převzato a upraveno z [8]

Parametr	Sekvence měření				
	1	2	3	4	5
L (μH)	4	4	4	4	4
C (nF)	200	88	22	11	6,2
f_0 (kHz)	177,4	266,5	532,1	752,5	1005,4
U (V)	282,8	424,3	883,9	883,9	883,9
I (A)	62,4	62,5	65,0	46,0	34,6
B (mT)	22,4	22,4	23,4	16,5	12,4
H (kA/m)	19,4	19,4	18,6	13,1	9,9

Nejefektivnějšího ohřevu bylo dosaženo ve ferrofluidu vystaveném magnetickému poli o indukci $B = 23,38$ mT (18,5 kA/m) a frekvenci 532 kHz. Výsledky ze všech pěti měření jsou zobrazeny následujícím v grafu (obr. 2.2):



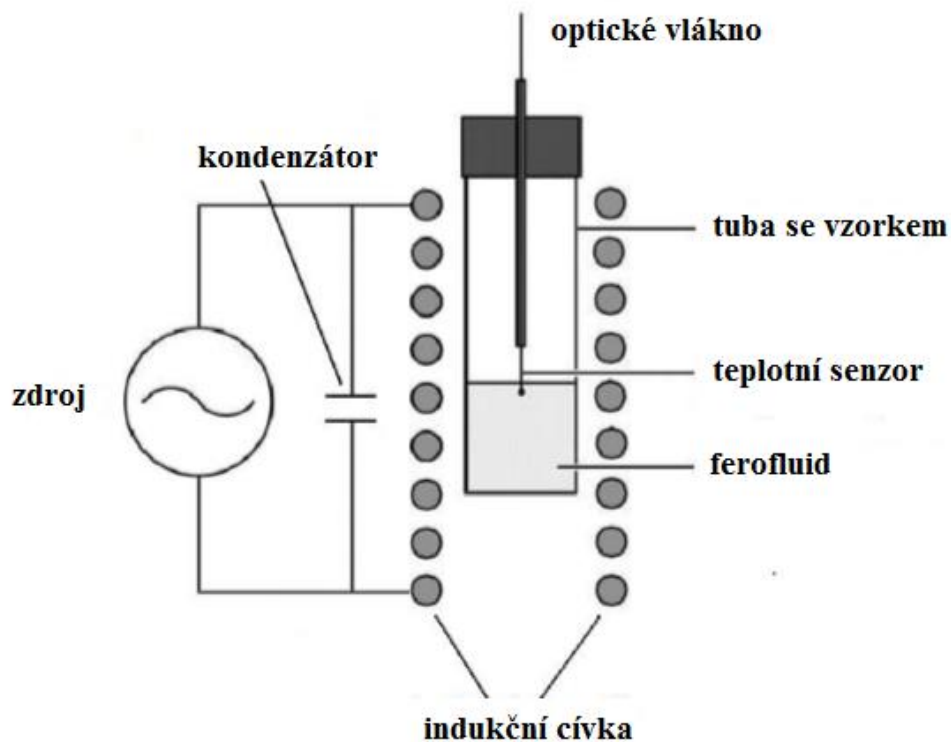
Obrázek 2.2: Naměřené změny teplot vzorků ferofluidů (0,2 ml, 5 mg/ml) pro pět odlišných aplikovaných intenzit magnetického pole z tabulky č.1.

Převzato a upraveno z [8]

Piotr Gas a kol. dále ve své práci popisují komerční experimentální systém magneTherm™ vytvořený firmou nanoTherics Ltd speciálně pro studie s magnetickými nanočásticemi. V systému magneTherm™, který je pro nás inspirací, je využito paralelní rezonance LC obvodu na rezonanční frekvenci f_0 a magnetické pole generované uvnitř cívky je buzeno vnějším střídavým magnetickým polem.

Schematicky je systém zobrazen na následujícím obrázku 2.3 a celkově se skládá z těchto součástí [8]:

- osciloskop
- funkční generátor
- stejnosměrné napájení
- dvě cívky (9 a 14 závitů)
- sada kondenzátorů s různými kapacitami (6 - 200 nF)
- teplotní čidlo z optického vlákna
- systém pro úpravu a vyhodnocení signálu z teplotního čidla



Obrázek 2.3: Schéma experimentálního systému magneTherm™.
 ($f = 110 - 1005 \text{ kHz}$, $H_{max} = 20 \text{ kA/m}$) Převzato a upraveno z [8]

2.4.2 Experimenty *in-vivo*

Caleb Maxwell Koch¹ a A. Leigh Winfrey v [19] popisují nanočástice oxidů železa jako málo toxické oproti nanočásticím zlata, stříbra nebo titanu. Je tedy možné a bezpečné při léčbě použít jejich větší koncentrace, což způsobí lepší rozptyl ohřevu, a i celkovou efektivitu léčby nádoru. Zmiňují se o experimentu, kde na myších testovaly ohřev nádoru rakoviny prsu. Do nádoru aplikovali nanočástice oxidu železa o koncentraci 7,7 % hm. Po dobu 4 minut (240 s) aplikovali magnetické pole o frekvenci 400 kHz a intenzitě 6,5 kA/m. Dosáhli ohřevu o 18–24 °C, což je celkem široký rozsah a vypovídá to o nerovnoměrné distribuci tepla. V této práci se dále zabývají zajištěním rovnoměrného ohřevu nádorové tkáně, tedy zajištěním rovnoměrného rozptýlení nanočástic v nádoru.

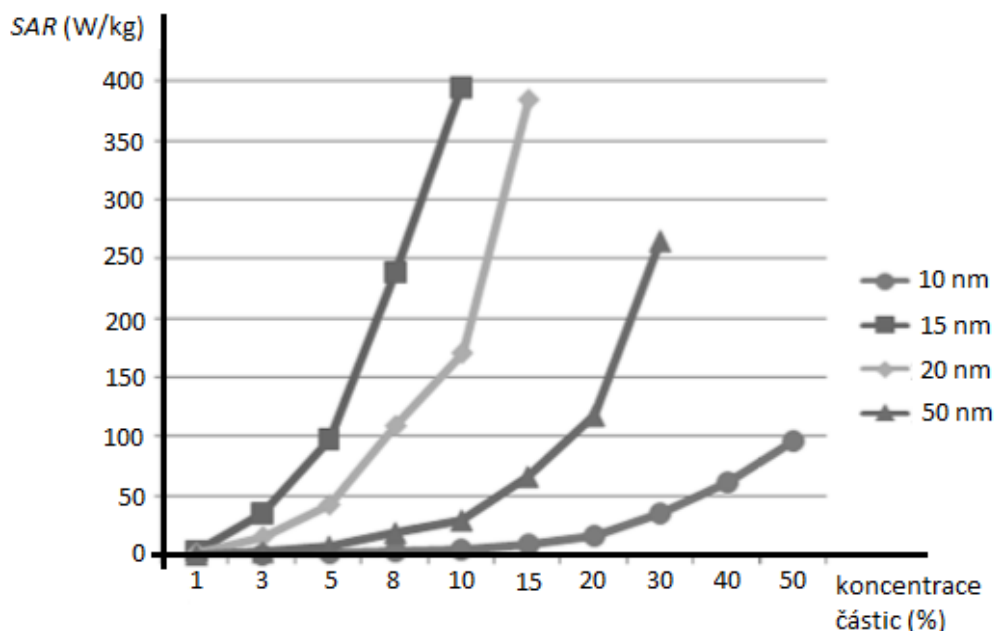
Ve studii [18] prováděli testy na živé tkáni, konkrétně na tumoru jater. Testování probíhalo na frekvenci 300 kHz, o intenzitě magnetického pole $H = 3300 \text{ A/m}$ a s dobou ohřevu maximálně 1800 s. K měření teploty použili dva senzory. Jeden v centru uzliny, druhý ve vzdálenosti 2 cm od centra. Otestovali nanočástice o rozměru 15 nm a 20 nm.

- nanočástice -15 nm:

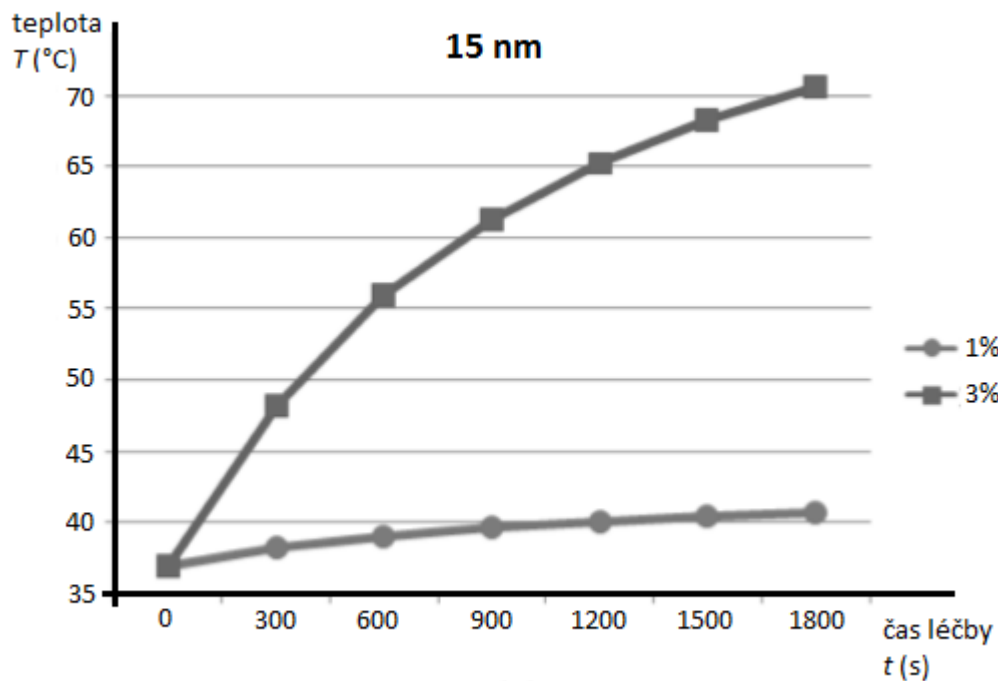
Výrazný nárůst teploty tkáně byl zaregistrován už při nízkých koncentracích nanočástic. Již při 3 % koncentraci nanočástic dosáhlo centrum nádoru teploty 55 °C za 600 s, po 1800 s dokonce 70°C. Teplota jádra je dobrým ukazatelem účinnosti hypertermické léčby, neříká to však nic o bezpečnosti z hlediska selektivity ohřevu. Proto je lepší hodnotit dosažený ohřev na rozhraní nádorové a zdravé tkáně, kde by neměl přesáhnout limit 42°C. Nejlépe provedeného ohřevu je dosaženo po terapii dlouhé 420 s, kdy je hmota tumoru zahřáta na 53,3 °C, zatímco teplota okolní živé tkáně nepřesahuje limit.

- nanočástice 20 nm:

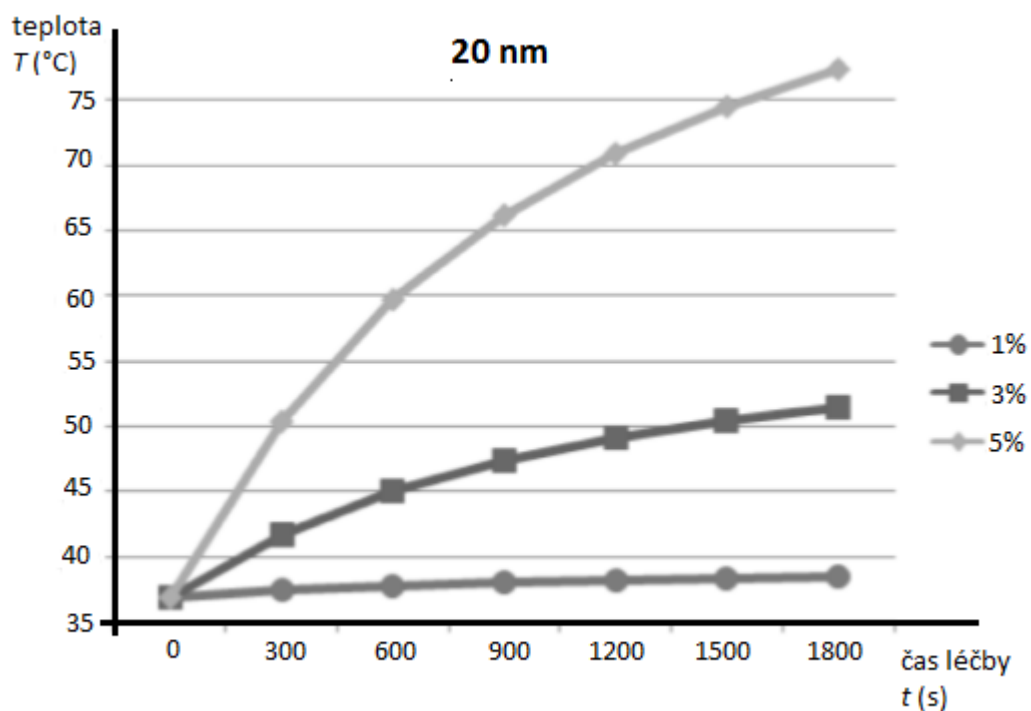
Zvětšením průměru nanočástic na 20 nm současně poklesne množství absorbované energie pro danou koncentraci. Aby bylo dosaženo srovnatelných výsledků, byl použit 5 % roztok nanočástic. Po 360 s terapie bylo v centru tumoru dosaženo teploty 54,7 °C a na rozhraní nádoru a zdravé tkáně teploty 41,7 °C. Při použití těchto nanočástic dochází k rovnoměrnějšímu ohřevu jádra tumoru. Použití 20 nm nanočástic se tedy zdá být nejlepším kompromisem, aby bylo dosaženo efektivního a selektivního ohřevu, a to při nízké koncentraci nanočástic a krátké době ohřevu. [18]



Obr. 2.4: Vypočtené SAR v tumoru pro různé velikosti a koncentrace nanočástic ($f = 300$ kHz, $H = 3300$ A/m). Převzato a upraveno z [18]



Obr. 2.5: Nárůst teploty uvnitř tumoru v závislosti na čase, různá koncentrace nanočástic. ($d = 15$ nm, $f = 300$ kHz, $H = 3300$ A/m) [18]



Obr. 2.6: Nárůst teploty uvnitř tumoru v závislosti na čase, různá koncentrace nanočástic ($d = 20$ nm, $f = 300$ kHz, $H = 3300$ A/m)

Převzato a upraveno z [18]

M. Johannsen a kol. použili ve své studii [20] nanočástice o rozměru 15 nm k ohřevu rakoviny prostaty deseti pacientů. Nanočástice byly pokryty vrstvou aminosilanu. K ohřevu využívali magnetické pole o frekvenci 100 kHz s variabilní intenzitou magnetického pole 2,5 – 18 kA/m. Většinou však aplikovali pole o intenzitě 4-5 kA/m, jelikož bylo pro pacienty komfortní a bezbolestné.

Hypertermii prováděli u 10 pacientů po několikátých denních intervalech celkem šestkrát. Ferromagnetické nanočástice injekčně vpravili do nádoru a následně aplikovali magnetické pole po dobu 60 min. Průměrná teplota v nádoru byla stanovena na 43 °C.

3 CÍLE PRÁCE

Magnetická hypertermie využívající magnetické nanočástice je potenciální prostředek pro léčbu nádorů a jiných nemocí. Nejtatraktivnější na této metodě je její minimální invazivita, jednoduchost a přístup ke tkáním, kam se aplikátory jiných hypertermických metod nedostanou.

Před aplikací do klinické praxe je však potřeba provést mnoho experimentů. Ty se mohou týkat například ověření funkčnosti a biokompatibility nanočástic, testování vhodného média pro nanočástice, testování reakce nádorových a okolních tkání na vystavení magnetickému poli, nebo i zkoumání možných vedlejších efektů.

Mým úkolem je sestavit aplikátor a napájecí obvod takových rozměrů, aby umožnil expozici dvou vzorků roztoků. Jeden vzorek bude roztok ferromagnetických nanočástic dispergovaných v kapalném nosiči, druhý pouze vzorek kapalného nosiče bez nanočástic pro porovnání nárůstu teploty. Magnetické pole obecně generují cívky. Navrhne tedy cívku, aby generovala střídavé magnetické pole o frekvenci 200 kHz intenzitě minimálně 3 kA/m.

Dalším cílem je ověřit funkčnost systému experimentem. Musíme proto vyhledat takové nanočástice, které budou v magnetickém poli cívky našeho systému vykazovat dostatečný ohřev. Proměříme změnu teploty roztoku nanočástic v čase.

Návrh a konstrukci cívek jsme rozdělili do několika kroků:

1. Navrhnout parametry hlavní cívky
2. Navrhnout a sestavit hlavní cívku
3. Změřit elektrické parametry cívky
4. Navrhnout a sestavit napájecí obvod cívky
5. Provést experimenty s nanočásticemi

4 METODY A MATERIÁLY

4.1 Návrh parametrů hlavní cívky

Magnetické pole je obecně generováno cívkami. Pro hypertermii se nejčastěji používají cívky Helmholtzovy nebo solenoidy.

Helmholtzovy cívky pojmenované podle německého lékaře a fyzika Hermanna von Helmholtze (1821-1894) jsou dvojicí úzkých kruhových cívek se společnou osou, jejichž vzájemná vzdálenost je rovna poloměru cívek. Takto sestavené cívky dokáží generovat homogenní magnetické pole velkého objemu. Každá cívka se skládá z vodiče (nejčastěji Cu) navinutého na izolační nosnou kostru. [24]

K ohřevu ferromagnetických implantovaných materiálů nebo nanočástic jsou často preferovanou volbou klasické solenoidy, protože dokáží efektivně generovat magnetické pole s vysokou amplitudou. Nicméně tyto jednoduché elektromagnetické cívky poskytují homogenní pole pouze v určitém omezeném objemu uvnitř cívky. V podélném směru je pole deformováno (zeslabováno) rozptylovými toky jednotlivých závitů. Největších hodnot nabývá magnetická indukce ve středu cívky a směrem ke koncům klesá. Mimo cívku je magnetické pole zanedbatelné. Výhodou solenoidu je, že ke generování magnetického pole určité intenzity potřebujeme poloviční proud než u cívek Helmholtzových. Doposud byli k hypertermii použity klasické například devíti-závitové solenoidy, solenoid spojený s kuželovým solenoidem k léčbě dutiny ústní nebo dvouvrstvý solenoid s obráceným vinutím druhé vrstvy, což vede ke snížení elektrického pole mezi závity a přispěje tak k ohřevu povrchových vrstev. [31] [24]

Při návrhu parametrů hlavní cívky jsme využili programové prostředí pro vědeckotechnické výpočty – MATLAB[®]. Byl vytvořen skript s rovnicemi pro výpočet parametrů cívky. Vycházeli jsme ze zadané intenzity magnetického pole (3 kA/m) a pracovní frekvence systému (200 kHz).

Byly použity následující vzorce [25, 26]:

Tabulka č. 2: Vzorce nutné k návrhu parametrů cívky

Elektrický odpor vinutí cívky R (Ω)	$R = \frac{l_d \cdot \rho_{Cu} \cdot \kappa}{S_{vod.}}$	(4.1.1)
Součinitel zvětšení odporu κ (-)	$\kappa = 0,2 + 0,5 \cdot d \cdot \sqrt{\frac{f}{\rho_{Cu} \cdot 10^9}}$	(4.1.2)
Indukčnost L (H)	$L = \frac{N^2 \cdot S_{civ.}}{l_c} \cdot \mu_0$	(4.1.3)
Intenzita pole H (A/m)	$H = \frac{N \cdot I}{2l_c} \cdot \left[\frac{0,5l_c + a}{\sqrt{R^2 + \left(\frac{l_c}{2} + a\right)^2}} + \frac{0,5l_c - a}{\sqrt{R^2 + \left(\frac{l_c}{2} - a\right)^2}} \right]$	(4.1.4)
Magnet. indukce B (T)	$B = H \cdot \mu_0$	(4.1.5)
Reaktance cívky X_L (Ω)	$X_L = (2\pi f) \cdot L$	(4.1.6)
Impedance cívky Z (Ω)	$Z = \sqrt{R^2 + X_L^2}$	(4.1.7)
Napětí cívky U (V)	$U = Z \cdot I$	(4.1.8)
Výkon P (W)	$P = U \cdot I$	(4.1.9)

Ve výše uvedeném výčtu vztahů jsou l_d , N , ρ_{Cu} , S , d , l_c , I , a , f a μ_0 postupně délka vinutí, počet závitů, měrný elektrický odpor mědi ($\rho_{Cu} = 16,78 \cdot 10^{-9}$ Ohm \cdot m), obsah plochy vodiče nebo cívky, průměr vodiče, délka cívky, proud cívkou, vzdálenost od středu solenoidu v ose solenoidu, frekvence a permeabilita vakua ($\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}$ H \cdot m⁻¹).

Pro účely ohodnocení výše uvedených návrhových vztahů jsme postupně navrhli tři různé cívky. Nejprve jsme uvažovali cívku s devíti závitů. Měděný lakovaný vodič o průměru 2 mm byl navinut na PVC odpadní rouru o průměru 75 mm. Jednu cívku jsme navinuli jako klasický solenoid, tedy devět závitů těsně vedle sebe, druhá cívka byla navinuta 3×3 závitů, tedy tři vrstvy po třech závitěch.

Jelikož potřebujeme magnetické pole velké intenzity, rozhodli jsme se proměřit ještě cívku s dvaceti závitů. Vodič jsme navinuli ve dvou vrstvách po 10 závitěch, tedy 2×10 závitů.



Obr. 4.1: cívka 9×1

$$N = 9$$

$$l_c = 20,3 \text{ mm}$$



Obr. 4.2: cívka 3×3

$$N = 9$$

$$l_c = 10 \text{ mm}$$



Obr. 4.3: cívka 10×2

$$N = 20$$

$$l_c = 26,6 \text{ mm}$$

Měření parametrů jsme provedli na LCR Metru Agilent 4284A (Agilent Technologies, USA). Velikost magnetické indukce uvnitř cívky jsme měřili Teslametrem DE722-1M (NTL inno SYSTEM, Německo). Měření intenzity magnetického pole jsme provedli pro výše uvedené cívky pouze pro případ buzení stejnosměrným proudem.

LCR Metr dokáže cívku proměřit na frekvencích od 20 Hz do 1 MHz a impedanci, kterou zobrazil v hodnotách indukčnosti cívky (L) a sériového odporu (R_s).

V tabulce 3 jsou zaznamenány hodnoty L , R_s a B změřeny a vypočteny pomocí aproximativních vztahů uvedených v tabulce 2. Hodnota L vykazuje velkou míru shody mezi měřením a výpočtem. Hodnota magnetické indukce B vykazuje rozdíl do cca 15 %. R_s vykazuje rozdíl významný (faktorem 12). Povedlo se tedy ověřit přesnost aproximativních vztahů alespoň pro výpočet indukce cívky.

Tabulka č.3: Porovnání předpokládaných (P) a naměřených (N) hodnot parametrů cívky pro frekvenci 200 kHz

		L (μH)	R_s (Ω)	I (A)	B (mT)	H (A/m)
Cívka	P	10,25	1,24	4,29	0,70	626,40
3×3	N	10,28±0,06	0,20±0,03		0,60±0,01	-
Cívka	P	8,30	1,24	5,22	0,80	626,40
9×1	N	8,34±0,06	0,15±0,03		0,65±0,07	-
Cívka	P	36,70	2,80	5,34	1,80	1424,00
10×2	N	36,63±0,08	0,64±0,02		1,80±0,01	-

4.1.1 Ukázka výpočtů rozšířených nejistot měření

Tabulka č. 4: Naměřené hodnoty parametrů cívky 3×3 závitů

	1	2	3	4	5
L (μH)	10,32	10,22	10,29	10,29	10,29
R_s (Ω)	0,18	0,24	0,19	0,18	0,20
B (mT)	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60

Způsob určení rozšířené nejistoty naměřené indukčnosti L , stejným způsobem se určí rozšířená nejistota sériového odporu cívky R_s [34]:

Nejistota typu A:

$$\bar{L} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{1}{5} \cdot (10,32 + 10,22 + 10,29 + 10,29 + 10,29) = 10,28 \mu\text{H}$$

$$u_A = k_t \sqrt{\frac{1}{n \cdot (n-1)} \cdot \sum_{i=1}^n [(x)_i - \bar{x}]^2} = 1,4 \sqrt{\frac{1}{5 \cdot 4} \cdot (0,0199)} = 0,0420 \mu\text{H}$$

k_t ... korekční faktor; $k_t = 1,4$ pro počet měření $n = 5$

Nejistota typu B:

Celková chyba A_{mp} LCR Metru Agilent 4284A uvedená v katalogu přístroje je dána jako součet relativní přesnosti měření A_e a kalibrační odchylky A_{cal}

$$A_{mp} = A_e + A_{cal} (\%) \quad (4.1.10)$$

Relativní přesnost se vypočítá dle vzorce

$$A_e = \pm[A_b + (K_a + K_{aa} + K_b \cdot K_{bb} + K_c) \cdot 100 + K_d] \cdot K_e, \quad (4.1.11)$$

kde A_b je základní přesnost, K_a a K_b jsou impedanční proporcionalní faktory, K_{aa} , K_{bb} a K_d představují faktor délky kabelu, K_c je kalibrační interpolační faktor a K_e je teplotní faktor.

Tabulka č.5: Koeficienty pro určení celkové chyby přístroje Agilent 4284A

A_b	0,05
K_a	$\left(\frac{10^{-3}}{ Z_m }\right) \left(2 + \frac{200}{V_s}\right)$
K_b	$ Z_m (3 \cdot 10^{-9}) \left(1 + \frac{10}{V_s}\right)$
K_{aa}	0
K_{bb}	$1 + 2 \cdot f_m$
K_c	0
K_d	$2,5 \cdot 10^{-4} \cdot (1 + 50 \cdot f_m)$
K_e	1
A_{cal}	$0,05 \cdot 5 \cdot 10^{-4}$

Parametry nutné k výpočtu a dohledání koeficientů zaznamenané během měření:

Délka kabelu 1 m, impedance $|Z_m| = 16,7 \Omega$, měřící napětí $V_s < 1V$, měřící frekvence $f_m = 0,2 \text{ MHz}$, doba integrace Medium

Výpočet relativní přesnosti vzorcem (4.1.11):

$$A_e = \pm \left[0,05 + \left(\left(\frac{10^{-3}}{16,7} \right) \left(2 + \frac{200}{1000} \right) + 0 + 16,7 \cdot (3 \cdot 10^{-9}) \cdot \left(1 + \frac{10}{1000} \right) \right. \right. \\ \left. \left. \cdot (1 + 2 \cdot 0,2) + 0 \right) \cdot 100 + 2,5 \cdot 10^{-4} \cdot (1 + 50 \cdot 0,2) \right] \cdot 1$$

$$A_e = \pm 0,0659$$

Výpočet celkové chyby měřícího přístroje:

$$A_{mp} = A_e + A_{cal} = 0,0659 + 0,05 \cdot 5 \cdot 10^{-4} = 0,0660 \%$$

Předpokládáme rovnoměrné rozdělení, proto standartní nejistotu typu B vypočítáme pomocí vztahu

$$u_b = \frac{\Delta_p}{\sqrt{3}} \quad (4.1.12)$$

kde $\Delta_p = \bar{L} \cdot \frac{A_{mp}}{100} = 0,0068 \mu\text{H}$ je maximální odchylka přístroje a tomu odpovídající standartní nejistota typu B činí

$$u_B = \frac{\Delta_p}{\sqrt{3}} = \frac{0,0068}{\sqrt{3}} = 0,0039 \mu\text{H}.$$

Standardní kombinovaná nejistota typu C:

$$u_c = \sqrt{u_A^2 + u_B^2} = \sqrt{0,0420^2 + 0,0039^2} = 0,0422 \mu\text{H}$$

Rozšířená nejistota U_c , kde k_r je rozšiřující koeficient:

$$U_c = k_r \cdot u_c = 2 \cdot 0,0422 = 0,0844 \mu\text{H}$$

Naměřená hodnota indukčnosti cívky 3×3:

$$L = 10,28 \pm 0,08 \mu\text{H}$$

Způsob určení rozšířené nejistoty měření magnetické indukce B :

Nejistota typu A:

Nepočítá se, pokud jsou naměřené hodnoty stejné pro všech 5 měření.

Nejistota typu B:

V katalogu Teslametru DE722-1M je přesnost uvedená jako $\pm 1,5 \%$.

$$\Delta_p = 0,6 \cdot \frac{1,5}{100} = 0,009 \text{ mT}$$

$$u_B = \frac{\Delta_p}{\sqrt{3}} = \frac{0,009}{\sqrt{3}} = 0,005 \text{ mT}$$

Rozšířená nejistota U_B , kde k_r je rozšiřující koeficient:

$$U_B = k_r \cdot u_B = 2 \cdot 0,005 = 0,010 \text{ mT}$$

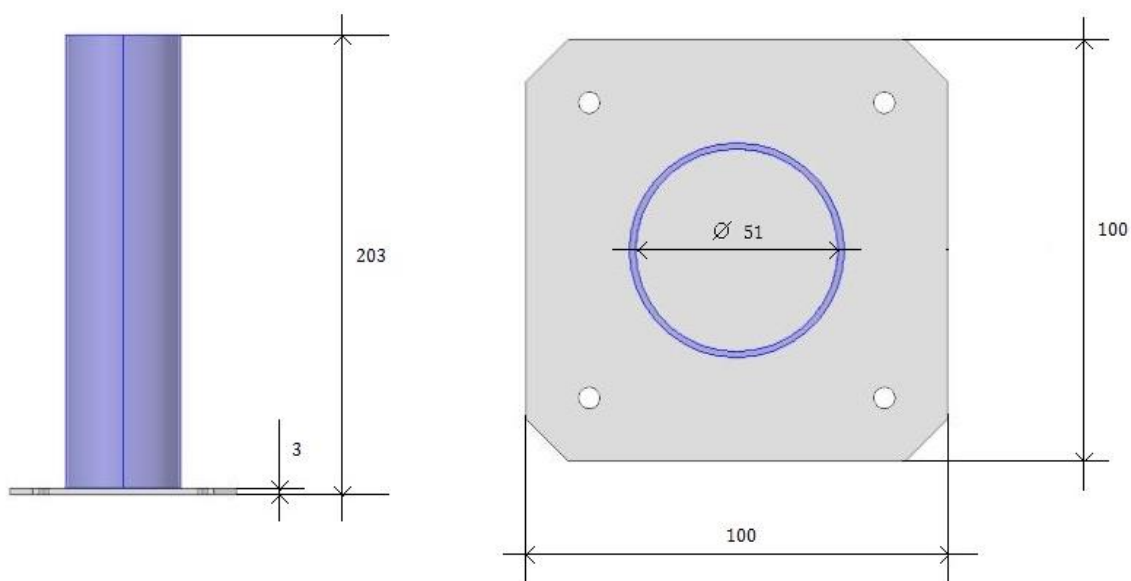
Standardní kombinovaná nejistota typu C:

Nepočítá se, pokud se nepočítá nejistota typu A.

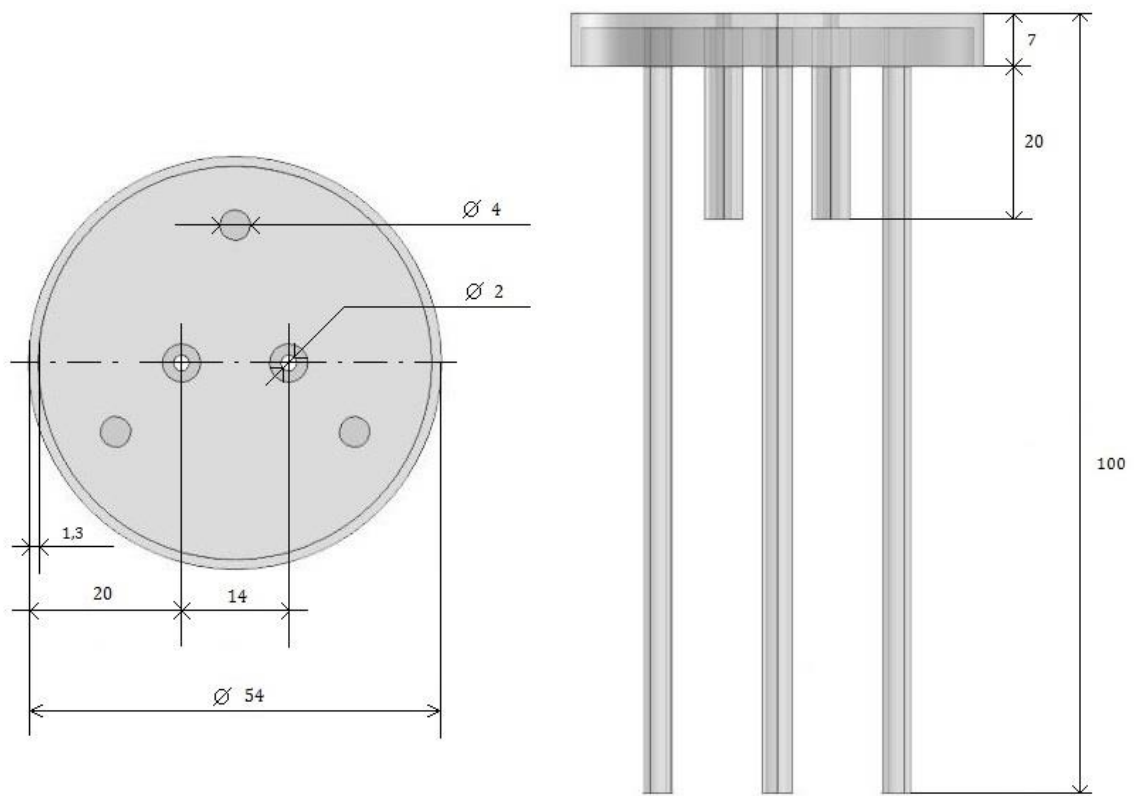
Naměřená hodnota magnetické indukce cívky 3×3: $B = 0,60 \pm 0,01 \text{ mT}$

4.2 Návrh a sestavení hlavní cívky

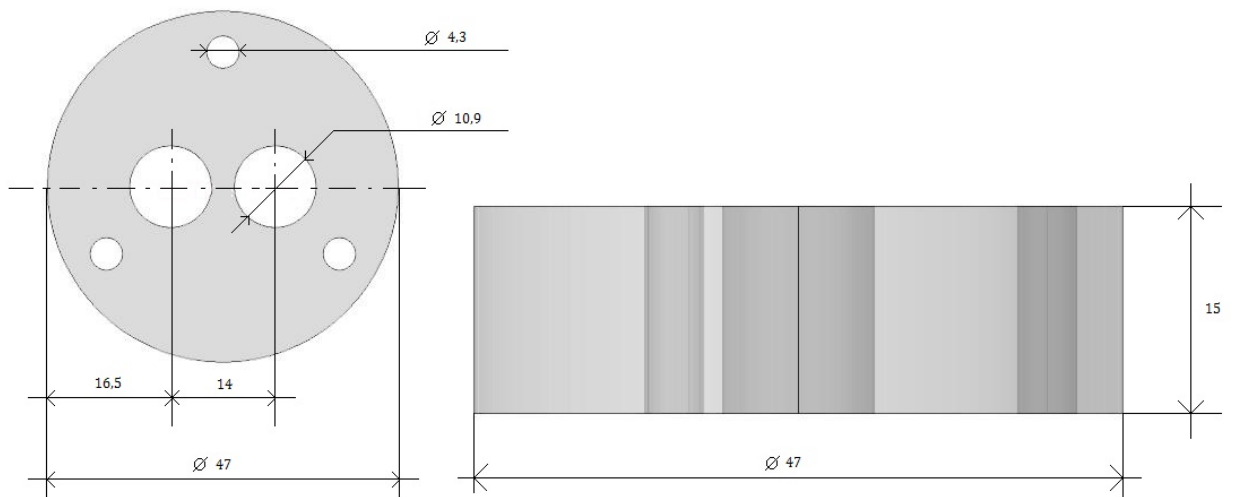
Tvar cívky a komponent pro experimenty s nanočásticemi byl navržen v prostředí COMSOL Multiphysics[®]. Samotná cívka, zejména pak komponenty (závěs na vzorky nanočástic pro jejich stabilizaci uprostřed cívky) musely být navrženy tak, aby byl možný jejich následný tisk na 3 D tiskárně. Ta neumožňuje tisk větších převisů. Z tohoto důvodu byl závěs na vzorky nanočástic rozdělen na dva díly (*II.a*, *II.b*).



(I)



(II.a)



(II.b)

Obrázky 4.4 - 4.6: I) Zjednodušený technický nákres cívky; vlevo pohled zepředu, vpravo pohled shora
II.a) Zjednodušený technický nákres závěsu pro držení nanočástic a optických vláken teploměrů (dva otvory uprostřed, nákres vlevo) v požadované statické poloze uvnitř cívky; vlevo pohled shora, vpravo pohled zepředu
II.b) Zjednodušený technický nákres držadla vzorků nanočástic; vlevo pohled shora (uprostřed dva otvory pro vzorky nanočástic), vpravo pohled zepředu

Tisk těchto součástí proběhl na 3 D tiskárně od firmy Prusa Research s.r.o. Jako vhodný materiál pro tisk byla zvolena bílá tisková struna (filament) z polymeru PET. To je velmi pevný materiál, který vydrží vyšší teploty (100 °C).

Dalším krokem bylo zvolit vhodný vodič, ze kterého bude cívka navinuta. Ve vzorci (4.1.1) pro výpočet odporu vinutí cívky, který je uveden výše (viz str. 34), se vyskytuje součinitel zvětšení odporu κ . Tato veličina je vyjádřením takzvaného skinefektu. Skinefekt způsobuje rostoucí koncentraci elektrických proudů s rostoucí frekvencí signálu na povrch vodičů. Jinými slovy platí, že u vysokofrekvenčních proudů díky tomuto jevu zůstává vodivá jen malá vrstvička u povrchu vodiče, která se navíc se zvyšující se frekvencí stále zmenšuje. Tím se snižuje průřez vodiče, kterým prochází elektrický proud a roste elektrický odpor.

Proto se pro vedení vysokofrekvenčních proudů používají vodiče s relativně velkým povrchem, a to buď ve formě lanka složeného z velkého množství tenkých izolovaných vodičů, nebo pro výkonové soustavy ve formě dutých válcových nebo obdélníkových těles.

Vhodným vodičem pro naši cívku proto bude lanko pro vedení vysokofrekvenčního proudu. Námí použité lanko RUPALIT V155 (firmy Pack LitzWire, Německo) je tvořeno z 200 tenkých vodičů, jejichž průměr je 0,2 mm. Povrch jednotlivých vodičů je lakovaný a jsou tedy od sebe izolované. [26]

4.3 Měření elektrických parametrů cívky

Hlavní cívka je tvořena 22 závitů vodiče pro vedení vysokofrekvenčního proudu. V MATLABu byla použitím vztahů z tab. 2 vypočítána předpokládaná indukčnost cívky a její sériový odpor R_S při frekvenci 200 kHz. Sériový odpor jsme uvažovali se skinefektem ($R_{S,skin}$) a bez skinefektu (R_S). Následně jsme cívku proměřili LCR Metrem. Nejistoty měření byly určeny stejným způsobem jako je uvedeno v kapitole 4.1.1. Data jsou zaznamenána v následující tabulce.

Tabulka č. 5: Předpokládané a naměřené indukčnosti (doplněné o rozšířené nejistoty měření) a sériové odpory cívky

Frekvence (kHz)	Předpokládané hodnoty			Naměřené hodnoty	
	L (μH)	$R_{S,skin}$ (Ω)	R_S (Ω)	L (μH)	R_S (Ω)
200	13,75	17,3	17,3	13,22±0,06	0,163±0,17

4.4 Tvorba rezonančního LC obvodu

Pro návrh paralelního rezonančního obvodu bylo zapotřebí k již vytvořené cívce pro danou frekvenci určit hodnotu paralelního kondenzátoru tak, aby rezonanční frekvence paralelního spojení byla rovna pracovní frekvenci expozičního systému dle zadání. Poměry mezi rezonanční frekvencí, kapacitou a indukcí paralelního rezonančního LC obvodu definuje známý Thompsonův vztah

$$f_0 = \frac{1}{2\pi\sqrt{L_1 C_2}} \quad (4.4.10)$$

Ze vzorce (4.4.10) můžeme odvodit vztah pro výpočet velikosti paralelní kapacity C_2 v obvodu s cívkou o indukčnosti 13,22±0,06 μH :

$$C_2 = \frac{1}{4\pi^2 f_0^2 L_1} = \frac{1}{4\pi^2 (2 \cdot 10^5)^2 \cdot (13,1 \cdot 10^{-6})} = 48,3 \text{ nF}$$

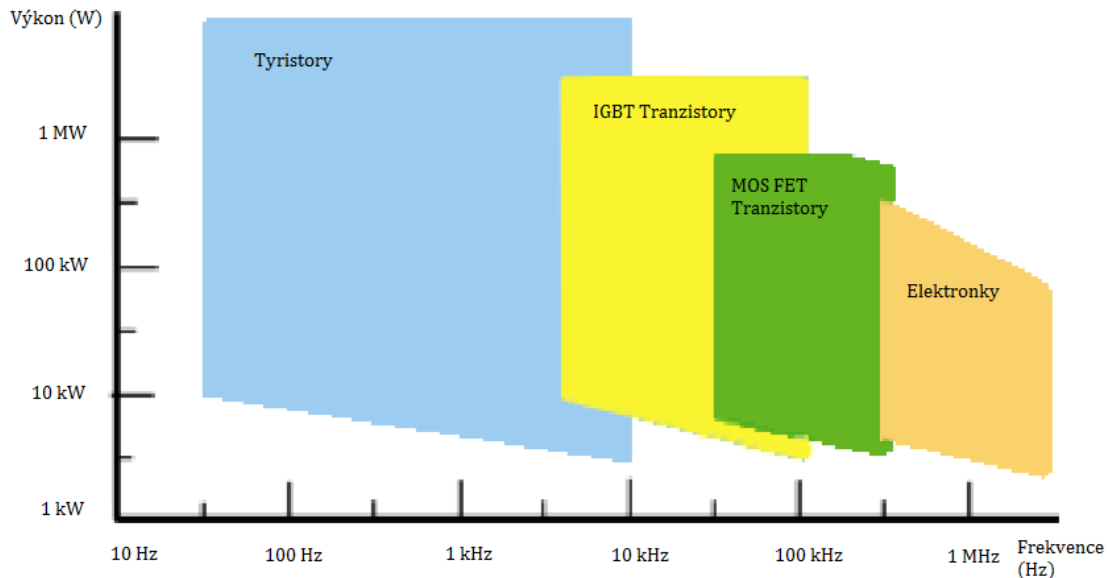
Sériovoparalelní kombinací 50 foliových kondenzátorů o kapacitě 100 nF jsme na univerzálním pájivém poli vytvořili kapacitu přibližně 50 nF. Pomocí RCL Metru (Agilent 4284A) jsme na frekvenci 200 kHz změřili kapacitu rovnu **48,88±0,09 nF** a paralelní odpor (R_p) roven **2,89±0,03 k Ω** .

4.5 Návrh a sestavení napájecího obvodu

Hlavní cívku zapojenou v rezonančním obvodu s paralelní kapacitou C_2 budeme napájet přes indukční vazbu cívku napájecí. Otázkou tedy je, jak zajistit v napájecí cívce střídavý proud o frekvenci 200 kHz. Důležitým prvkem pro vznik střídavého proudu je frekvenční měnič.

4.5.1 Spínací prvky

Každá aplikace indukčního ohřevu má různé požadavky na výkon a frekvenci. Existují čtyři základní skupiny frekvenčních měničů využívající odlišných výkonových prvků. Následující obrázek (4.7) naznačuje, pro jaké rozsahy výkonů a kmitočtů jsou jednotlivé typy použitelné.



Obrázek 4.7: Rozdělení zdrojů podle použitých obvodových komponent měniče.

Převzato a upraveno z [27]

První velkou skupinou jsou měniče s použitím tyristorů jako spínacích prvků. Tyristory jsou schopny spínat velké výkony při relativně malých kmitočtech. Takové zdroje jsou použitelné při průmyslovém ohřevu mohutných těles, pro tavení a jiné aplikace. Měníče kmitočtu s tyristorovými prvky jsou však oproti ostatním spínacím prvkům pomalé. Při středně a vysokých kmitočtech generovaného proudu se jako měniče používají bipolární tranzistory s izolovaným hradlem, tzv. IGBT tranzistory. Tranzistory IGBT jsou vhodné pro velký rozsah spínaných výkonů a vysokou pulzní frekvenci. Měníče postavené na MOS-FET polem řízených unipolárních tranzistorech doplňují oblast vysokofrekvenčních zdrojů při středních výkonech. [27]

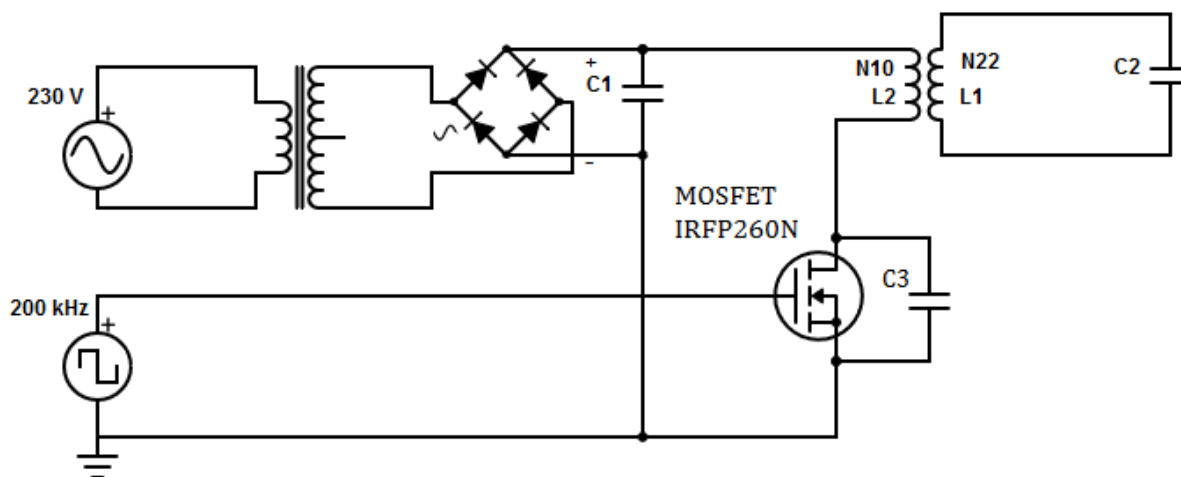
Součástky typu MOS-FET v současné době patří mezi nejrozšířenější. Od 70. let byly zkonstruovány struktury MOS pro velké proudy a napětí s vysokou opakovací frekvencí. Tranzistory MOS mají následující přednosti: Vysoká vstupní impedance, vysoké výkonové zesílení, napěťové řízení a teplotní stabilita. Nejvýkonnější variantou je tzv. HEXFET, kde mají jednotlivé buňky tvar šestiúhelníků. [28]

Námi zvolený tranzistor MOSFET IRFP260N má následující parametry:

Unipolární tranzistor N-Kanál, Provedení: Vývodové, $I_{ds} = 50 \text{ A}$, $U_{dss} = 200 \text{ V}$, $P_d = 300 \text{ W}$, $R_{ds} = 0,04 \text{ } \Omega$, pouzdro TO247AC, Ochranná dioda: ANO, technologie N-HEXFET

4.5.2 Sestavení napájecího obvodu

Hlavní cívka L_1 , která je určena ke generování homogenního magnetického pole, je zapojena v rezonančním obvodu paralelně s kondenzátorem C_2 a napájena přes indukční vazbu vedlejší cívku L_2 s 10 závitů. Cívka L_2 je zdrojem střídavého magnetického pole, které vytvoříme pomocí obvodu napájeného ze sítě.



Obrázek 4.8: Schéma napájecího obvodu hlavní cívky L_1

Do oddělovacího toroidního transformátoru RTE 120 (firmy BLOCK Transformatoren-Elektronik GmbH, Německo) bylo přivedeno napětí 230 V (50 Hz). Výstupy transformátoru byly spojeny do série a vytvořili tak střídavé napětí 2×15 V. Diodovým můstkem KBPC2506 bylo střídavé napětí usměrněno a dvěma elektrolytickými kondenzátory o celkové kapacitě 2 mF vyhlazeno. Na výstupu můstku s kondenzátorem jsme naměřili stejnosměrné napětí o hodnotě 42,5 V.

Pomocí unipolárního tranzistoru MOSFET IRFP260N je v cívce L_2 generován střídavý proud. Tranzistor je spínán obdélníkovým signálem o frekvenci 200 kHz s amplitudou 10 V z generátoru GFG-8217A (firmy GW Instek, Taiwan). Paralelně k tranzistoru je připojen kondenzátor C_3 (100 nF). Ten je realizován sériovoparalelní kombinací čtyř foliových kondenzátorů o kapacitě 100 nF a slouží k vyhlazení výstupního signálu.

4.6 Metody určení intenzity magnetického pole expozičního systému

Pro určení intenzity magnetického pole vytvořeného expozičním systémem v hlavní cívce L_1 byly zvoleny dva následující způsoby. V prvním byla vytvořena malá vzduchová cívka o čtyřech závitech a průměru 1,3 cm přímo připojena pomocí koaxiálního kabelu viz obr. 4.9 k digitálnímu osciloskopu DSA1014A (firmy Agilent Technologies, USA).



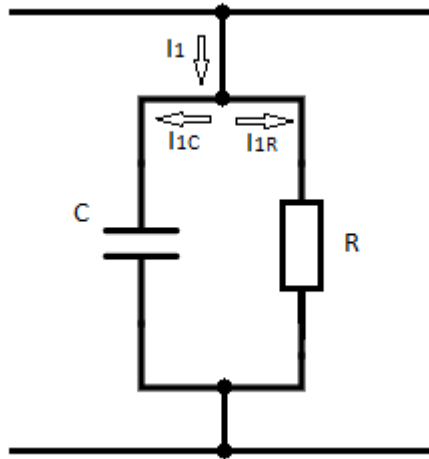
Obr. 4.9: Vzduchová cívka pro přímé měření intenzity magnetického pole.

Amplituda naměřeného napětí osciloskopem byla přepočtena na intenzitu magnetického pole pomocí vztahu

$$H = \frac{U_{civ.}}{S \cdot N \cdot 2\pi f \cdot \mu_0} \quad (4.6.1)$$

Dalším způsobem pro určení intenzity magnetického pole je měřením napětí na kondenzátoru C_2 . Z napětí na kondenzátoru a jeho impedance byl vypočítán proud tekoucí kondenzátorem (I_C) a ten byl zadán do aproximativního vztahu (4.1.4) pro výpočet intenzity magnetického pole. Proud tekoucí kondenzátorem v rezonančním obvodu je totiž stejný jako proud tekoucí hlavní cívkou.

Náhradní schéma každého reálného kondenzátoru C se skládá z paralelního spojení kapacitoru a rezistoru (obr. 4.10):



Obrázek 4.10: Náhradní schéma reálného kondenzátorů C v kondenzátorové baterii

Část proudu procházejícího kondenzátorem bude procházet přes rezistor a část přes kapacitor. Úbytek proudu na rezistoru by mohl znamenat úbytek z celkového proudu I_C . Proud tekoucí rezistorem je ale pro použitý kondenzátor, jehož změřené parametry jsou uvedeny výše v kapitole 4.3, přibližně 200x nižší, než je proud tekoucí přes kapacitor. Na výpočet intenzity magnetického pole z hodnoty proudu I_C by tedy tato skutečnost neměla mít vliv.

4.7 Experiment s nanočásticemi

K ověření funkčnosti expozičního systému, tedy k ověření schopnosti systému ohřívat magnetické nanočástice střídavým magnetickým polem budou využity vzorky feromagnetických nanočástic, které vložíme do hlavní cívky systému a exponujeme je magnetickým polem. Pro experiment byly použity nanočástice z Akademie věd České republiky. Měli jsme k dispozici celkem čtyři vzorky feromagnetických nanočástic maghemitu ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), bez nebo s povrchovou úpravou, dispergovaných v deionizované vodě.

Tabulka č. 5: Seznam a popis použitých nanočástic

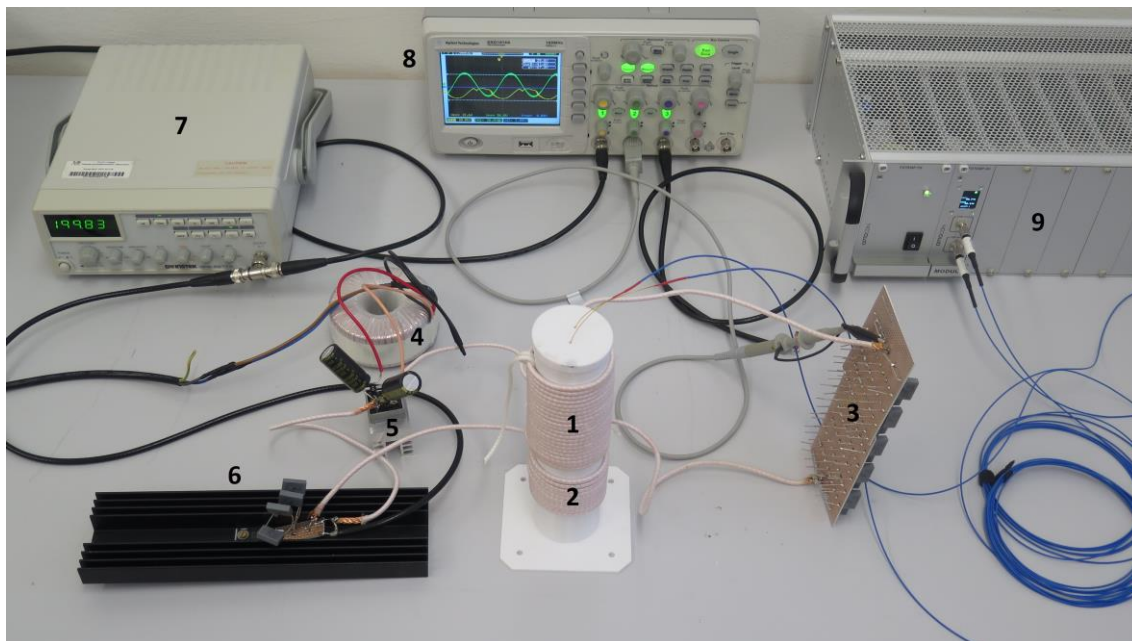
Nanočástice	Popis	Médium	Koncentrace
F98/DMA-AA	$(\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3)$ potaženy dimethylakrylamid-koakrylovou kyselinou	deionizovaná voda	4,4 mg/ml
F98 uncoated	$(\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3)$	deionizovaná voda	4,4 mg/ml
FN1/DMA-AA	$(\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3)$ s niklem, potaženy dimethylakrylamid-koakrylovou kyselinou	deionizovaná voda	4,4 mg/ml
FN1 uncoated	$(\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3)$ s niklem	deionizovaná voda	4,4 mg/ml

Vzhledem k tomu, že průchodem elektrického proudu cívkou dochází k zvýšení teploty vodiče cívky a následného ohřevu vzorků uvnitř cívky, je potřeba odlišit ohřev způsobený konvenčním ohřevem a ohřev způsobený magnetickým polem. Proto vložíme do hlavní cívky spolu se vzorkem deionizované vody s nanočásticemi i vzorek deionizované vody bez nanočástic. Před každým experimentem je nutné vzorky s nanočásticemi důkladně promíchat. Po spuštění systému budeme sledovat změnu teploty obou vzorků a zejména pak rozdíl těchto teplot. Vzhledem k přítomnosti poměrně vysoké intenzity magnetického pole 3 kA/m a frekvenci 200 kHz v měřených vzorcích je potřeba se vyvarovat metalických senzorů teploty. Proto použijeme optovláknové senzory. Teplota bude měřena teploměrem se optovláknovými senzory Fotemp-PS (Optocon AG, Německo) tak, že teplotní čidlo 1 (CH1) bude vloženo do vzorku s nanočásticemi a teplotní čidlo 2 (CH2) bude vloženo do vzorku bez nanočástic. Výsledkem experimentu bude časový průběh teploty T , která bude dána rozdílem teplot naměřených prvním (T_1) a druhým čidlem (T_2).

$$T = T_1 - T_2 \quad (4.7.1)$$

5 VÝSLEDKY

5.1 Systém pro generování střídavého magnetického pole uvnitř cívky aplikátoru



Obrázek 5.1: Aplikátor střídavého magnetického pole včetně napájecího obvodu a měřící soupravy (expoziční systém)

Popis expozičního systému:

- | | |
|---|---|
| 1. Hlavní cívka aplikátoru (L_1) | 6. unipolární tranzistor MOSFET IRFP260N s chladičem a vyhlazovacími kondenzátory |
| 2. Vedlejší napájecí cívka (L_2) | 7. generátor funkcí GW Instek GFG-8217A |
| 3. Paralelní kondenzátor (C_2) | 8. digitální osciloskop Agilent Technologies DSA1014A |
| 4. Toroidní transformátor RTE 120 | 9. Optovláknový teploměr Fotemp-PS |
| 5. Diodový můstek KBPC2506 s chladičem a vyhlazovacími kondenzátory | |

5.2 Porovnání metod určení intenzity magnetického pole

Pro porovnání obou metod určení intenzity magnetického pole uvnitř hlavní cívky L_1 jsme osciloskopem naměřili 10 hodnot napětí (U_{pp}) na jedné větvi kondenzátorové baterie kondenzátoru C_2 a zároveň 10 hodnot napětí (U_{ef}) uvnitř hlavní cívky L_1 pomocí malé vzduchové cívky (viz obr.4.9). Z 10 naměřených hodnot napětí vypočítáme průměr a zároveň musíme tuto průměrnou hodnotu (U_{pp} popř. U_{ef}) přepočítat na amplitudu napětí.

Metoda měření napětí na kondenzátoru C_2

$$\overline{U_{C_2(1v)}} = \frac{49,6 + 52,0 + 51,2 + 48,8 + 51,2 + 49,6 + 49,6 + 52,0 + 50,0 + 53,6}{10} = 50,76 \text{ V}$$

Rozšířená nejistota typu A:

$$u_A = k_r \sqrt{\frac{1}{n \cdot (n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} = 2 \sqrt{\frac{1}{10 \cdot 9} \sum_{i=1}^{10} (u_i - \overline{U_{C_2}})^2} = 0,94 \text{ V}$$

$$U_{C_2(1v)} = 50,76 \pm 0,94 \text{ V}$$

$$\text{Amplituda napětí na kondenzátorové baterii } C_2: \quad U_{C_2} = 10 \cdot \frac{50,76}{2} = 253,80 \text{ V}$$

$$\text{Odchylka napětí na kondenzátorové baterii } C_2: \quad U_{u_A} = 10 \cdot \frac{0,94}{2} = 4,70 \text{ V}$$

$$C_2 = 48,88 \text{ nF}$$

$$X_{C_2} = \frac{1}{2\pi f_0 C_2} = 16,28 \Omega$$

$$I_{C_2} = \frac{U_{C_2}}{X_{C_2}} = \frac{253,80}{16,28} = 15,59 \text{ A}$$

$$I_{u_A} = \frac{U_{u_A}}{X_{C_2}} = \frac{4,70}{16,28} = 0,29 \text{ A}$$

$$H = \frac{N \cdot I}{2l_c} \cdot \left[\frac{0,5l_c + a}{\sqrt{R^2 + \left(\frac{l_c}{2} + a\right)^2}} + \frac{0,5l_c - a}{\sqrt{R^2 + \left(\frac{l_c}{2} - a\right)^2}} \right]$$

$$H_{cap.} = \frac{22 \cdot 15,59}{2 \cdot 0,09} \cdot \left[\frac{0,5 \cdot 0,09 + 0}{\sqrt{\frac{0,051^2}{2} + \left(\frac{0,09}{2} + 0\right)^2}} + \frac{0,5 \cdot 0,09 - 0}{\sqrt{\frac{0,051^2}{2} + \left(\frac{0,09}{2} - 0\right)^2}} \right] = 3,30 \frac{\text{kA}}{\text{m}}$$

$$H_{u_A} = \frac{22 \cdot 0,30}{2 \cdot 0,09} \cdot \left[\frac{0,5 \cdot 0,09 + 0}{\sqrt{\frac{0,051^2}{2} + \left(\frac{0,09}{2} + 0\right)^2}} + \frac{0,5 \cdot 0,09 - 0}{\sqrt{\frac{0,051^2}{2} + \left(\frac{0,09}{2} - 0\right)^2}} \right] = 0,06 \frac{\text{kA}}{\text{m}}$$

$$H_{cap.} = 3,30 \pm 0,06 \text{ kA/m}$$

Metoda měření napětí vzduchovou cívkou:

$$\overline{U_{civ.}} = \frac{2,13 + 2,29 + 2,32 + 2,23 + 2,35 + 2,28 + 2,27 + 2,39 + 2,29 + 2,49}{10} = 2,30 \text{ V}$$

Rozšířená nejistota typu A:

$$u_A = k_t \sqrt{\frac{1}{n \cdot (n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} = 2 \sqrt{\frac{1}{10 \cdot 9} \sum_{i=1}^{10} (u_i - \overline{U_{civ.}})^2} = 0,06 \text{ V}$$

$$U_{civ.} = 2,30 \pm 0,06 \text{ V}$$

Amplituda napětí naměřeného vzduchovou cívkou: $U_{civ.} = 2,30 \cdot \sqrt{2} = 3,25 \text{ V}$

Odchylka amplitudy napětí naměřeného vzduchovou cívkou: $U_{u_A} = 0,06 \cdot \sqrt{2} = 0,08 \text{ V}$

$$S_{civ.} = \frac{1}{4\pi \cdot d^2} = 1,33 \cdot 10^{-4} \text{ m}$$

$$H_{civ.} = \frac{U_{civ.}}{S_{civ.} \cdot N \cdot 2\pi f \cdot \mu_0} = \frac{3,25}{1,33 \cdot 10^{-4} \cdot 4 \cdot 2\pi \cdot 200 \cdot 10^3 \cdot 4\pi \cdot 10^{-7}} = 3,87 \frac{\text{kA}}{\text{m}}$$

$$H_{u_A} = \frac{U_{u_A}}{S_{civ.} \cdot N \cdot 2\pi f \cdot \mu_0} = \frac{0,08}{1,33 \cdot 10^{-4} \cdot 4 \cdot 2\pi \cdot 200 \cdot 10^3 \cdot 4\pi \cdot 10^{-7}} = 0,10 \frac{\text{kA}}{\text{m}}$$

$$H_{civ.} = 3,87 \pm 0,10 \text{ kA/m}$$

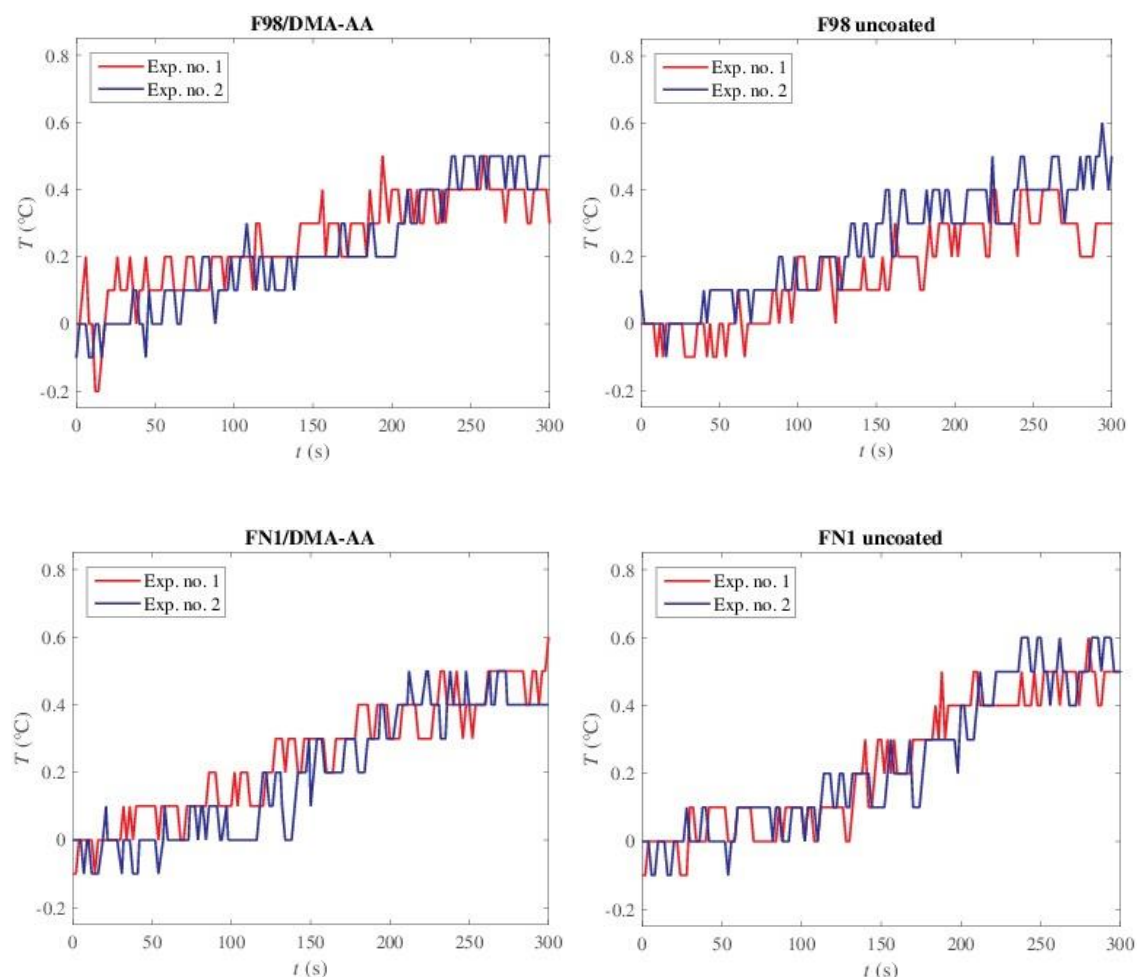
Obě metody určení intenzity magnetického pole uvnitř cívky L_1 se od sebe liší přibližně o 15 %. Vyšší intenzitu naměříme pomocí vzduchové cívky. Nižší hodnotu intenzity pole dostaneme měřením napětí na kondenzátorové baterii kondenzátoru C_2 .

Velikost intenzity magnetického pole budeme hodnotit metodou měřením napětí na kondenzátoru C_2 , protože tuto hodnotu budeme moci sledovat během celého měření. Zároveň zajistíme, že touto metodou určená intenzita magnetického pole ve skutečnosti nebude nižší.

5.3 Experimentální ověření aplikátoru

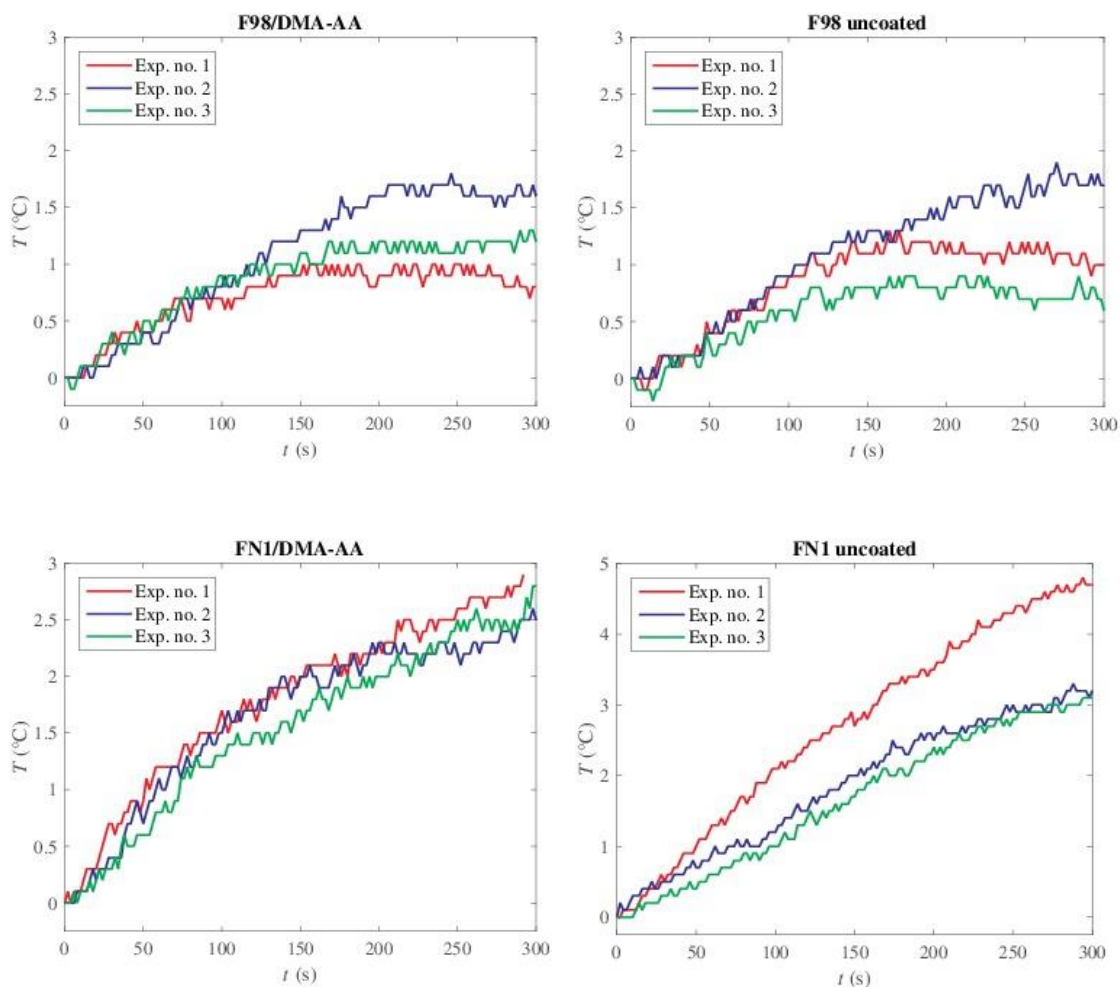
Pro experiment byly použity nanočástice z Akademie věd České republiky. Měli jsme k dispozici celkem čtyři vzorky feromagnetických nanočástic maghemitu ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) uvedených v tabulce č.5. Tyto nanočástice byly dispergovány v deionizované vodě a již připraveny v Eppendorfových zkumavkách o objemu 1 ml. Jako referenční/kontrolní roztok byl požit 1 ml deionizované vody.

Nejprve jsme provedli měření, kdy jsme vzorky vystavili zadané intenzitě magnetického pole 3000 A/m po dobu 5 minut (300 s). Experiment jsme pro každý typ nanočástic opakovali celkem dvakrát. Největšího ohřevu bylo dosaženo u nanočástic typu FN1/uncoated a to o 0,6 °C.



Obrázek 5.2: Naměřené změny teplot vzorků po jejich expozici magnetickému poli o intenzitě 3000 A/m po dobu 300 s

Protože jsme se nedočkali výrazného ohřevu a měření bylo navíc ovlivněno přesností teploměru, rozhodli jsme se nanočástice vystavit magnetickému poli vyšší intenzity a to 5000 A/m opět po dobu 5 minut (300 s). Tentokrát jsme experiment pro každý typ nanočástice opakovali celkem třikrát. Největšího ohřevu, téměř o 5 °C, bylo dosaženo opět u nanočástic FN1/uncoated.



Obrázek 5.3: Naměřené změny teploty vzorků po jejich expozici magnetickému poli o intenzitě 5000 A/m po dobu 300 s

6 DISKUSE

V této práci jsem se zabývala návrhem a konstrukcí systému pro ohřev magnetických nanočástic magnetickým polem. Je důležité, aby bylo magnetické pole, v němž se mají zahřívat vzorky feromagnetických nanočástic, homogenní a střídavé. Homogenní magnetické pole se dá realizovat cívkou, a to buď jednoduchou (solenoidem) nebo dvěma cívkami Helmholtzovými. Nejprve jsme uvažovali konstrukci Helmholtzových cívek, protože generují homogenní pole ve větším objemu než v případě solenoidu. Ovšem abychom dokázali vytvořit pole požadované intenzity, bylo by nutné aplikovat dvojnásobný proud, než kdybychom použili klasický solenoid. Solenoid sice generuje menší objem homogenního pole, avšak s dvojnásobnou amplitudou a pokud vzorky umístíme do středu cívky, zajistíme tak jejich vystavení homogennímu poli.

Výpočty pomocí analytických vztahů implementovaných v MATLABu jsme zjistili, že pro experimenty s nanočásticemi bude dostačující cívka s 22 závitů a průměrem 51 mm. Tuto hlavní cívku, jež je aplikátorem magnetického pole, napájíme přes indukční vazbu z druhé cívky. V napájecí cívkce generujeme střídavý proud obvodem, jehož schéma je na obr.4.8. Jde tedy o napájení síťovým napětím transformovaným na efektivní hodnotu 30 V. Velikost proudu procházejícího napájecí cívkou tedy nemůžeme regulovat. Na cívkce aplikátoru však můžeme v určitém rozsahu měnit velikost proudu, tedy i intenzitu aplikovaného magnetického pole ovlivněním velikosti indukční vazby, tedy změnou vzdálenosti napájecí cívky k cívkce aplikátoru. Jsou-li cívky blízko sebe, generujeme magnetické pole nižší intenzity. Naopak pokud napájecí cívku vzdalujeme, v určité vzdálenosti nastává maximum indukční vazby a v cívkce aplikátoru je indukováno vyšší napětí. Další oddalování vazbu snižuje. Vhodnějším způsobem, jak měnit intenzitu magnetického pole v aplikátoru, by bylo použití síťového zdroje s regulovatelnou amplitudou výstupního napětí.

Systém v rozporu se zadáním umožňuje generovat magnetické pole i o intenzitě vyšší než 3000 A/m. Jak vyplývá z přehledu současného stavu, tak i s ohledem na výsledky provedených experimentů, je naopak obecně zapotřebí v této problematice aplikovat magnetická pole o intenzitách vyšších, než je zmíněná hranice 3000 A/m. Systém umožnil generovat pole až 5500 A/m, ale neměl by být problém tuto hodnotu v budoucnu poměrně jednoduše navýšit až na 14000 A/m.

Amplitudu intenzity pole uvnitř cívky aplikátoru ověřujeme dvěma způsoby. Pomocí malé testovací vzduchové cívky připojené k osciloskopu a výpočtem z naměřeného napětí na kondenzátoru. Testovací vzduchová cívka má 4 závitů napojené na konec koaxiálního kabelu. Z naměřeného napětí a ze znalosti frekvence, plochy a počtu závitů pak dokážeme vypočítat intenzitu magnetického pole. Z naměřeného napětí na kondenzátorech dokážeme vypočítat proud procházející kondenzátorem rezonančního obvodu, tedy i cívkou. Použitím vzorce vypočítáme intenzitu pole. Hodnoty intenzity

aplikovaného magnetického pole určené oběma způsoby se mezi sebou liší o cca. 15 %. Amplitudu intenzity pole uvnitř cívky jsme se rozhodli hodnotit metodou měření napětí na kondenzátoru, protože tuto hodnotu můžeme v průběhu měření sledovat a v případě potřeby upravit. Protože touto metodou zjistíme intenzitu pole nižší než pomocí vzduchové cívky, máme tak zajištěno, že aplikovaná intenzita bude spíš o něco vyšší než stanovená hodnota.

Systémem bylo možné generovat pole s intenzitou maximálně 5500 A/m. V tomto případě ovšem rezonančním obvodem prochází proud o velikosti 20 A, což způsobuje zahřívání cívky a kondenzátorů. To je nežádoucí, protože kondenzátory by se mohly tepelnými účinky zničit a zahřívající se cívka by mohla ovlivnit měření nárůstu teploty vzorků. Tím, že se při expozici vzorků s nanočásticemi zároveň exponuje vzorek bez nanočástic, lze výhřevnost nanočástic odlišit od ohřevu vedením tepla od cívky. Kondenzátory je možné vytvořit z většího počtu menších kondenzátorů, aby se přehřátí kondenzátorů zamezilo. Toto řešení je již částečně aplikováno v současném systému. Dále by pro účely chlazení mohl být využit větrák. Ohřev vzorků cívkou bychom mohli eliminovat izolací. Při testování expozičního systému nastal problém ohřevu kondenzátoru paralelně připojeného k tranzistoru. Z tohoto důvodu bylo nutné tento kondenzátor vyměnit za kapacitu tvořenou sériovoparalelní kombinací více kondenzátorů.

Původně jsme chtěli pro navinutí hlavní cívky použít kulatý měděný vodič. Ten byl neforemný a závity se nedaly klást těsně vedle sebe. Při uvažování skinefektu se na pracovní frekvenci systému 200 kHz zdálo efektivnější použití vysokofrekvenčního měděného lanka. Efektivnost jsme potvrdili naměřením velmi nízkého sériového odporu R_s hlavní cívky (tab.5). Navíc je lanko pružné a snadno se na kostru cívky navíjí. Vysokofrekvenční lanko cívky aplikátoru je dimenzováno až pro proudy okolo 50 A. Pokud bychom vyřešili problém se zahříváním kondenzátorů, mohli bychom v aplikátoru generovat pole o intenzitě až 14000 A/m. K tomu bychom ovšem potřebovali upravit napájecí obvod tak, aby napájecí cívkou protékal větší proud. Mohli bychom paralelně připojit druhý tranzistor, použít dva transformátory paralelně, nebo, jak jsem již zmiňovala, použít regulovatelný zdroj napětí. Při generování takto vysoké intenzity magnetického pole bychom však nesměli zapomenout na ohřev plastové konstrukce hlavní cívky. Zahříváním vodiče vlivem procházejícího proudu by mohlo dojít k jejímu zdeformování. Proto by bylo vhodné do budoucna uvažovat chlazení cívky, nejlépe vodou.

Přítomnost střídavého magnetického pole jsme ověřili experimenty s nanočásticemi. Do aplikátoru byl vždy vložen vzorek nanočástic dispergovaných v deionizované vodě spolu s referenčním vzorkem deionizované vody bez nanočástic. Původně jsme uvažovali o použití vzorků, kde by kapalná fáze byla tvořena PBS (pufrovaný fyziologický roztok). Tyto vzorky se nám ale v magnetickém poli neohřívaly, jelikož testované nanočástice mají tendenci po jisté době v PBS tvořit shluky. Všechny testované nanočástice jsou

uvedeny v tabulce č. 5. Nejprve jsme vzorky exponovali magnetickým polem o intenzitě 3000 A/m po dobu 5 minut. Výsledky jsou bohužel ovlivněny přesností teploměru (0,1 °C), navíc vzorky vykazují jen minimální ohřev. Největšího ohřevu bylo dosaženo u nanočástic typu FN1/uncoated a to o 0,6 °C. Dále jsme se rozhodli všechny vzorky exponovat polem o intenzitě 5000 A/m a dosáhli jsme tak čitelnějších výsledků. Stabilních výsledků jsme se pro všechna tři měření dočkali pouze u nanočástic FN1/DMA-AA. U všech čtyř typů nanočástic je patrný vliv agregací nanočástic. Čím důkladněji vzorky před měřením promícháme, tím déle budou vykazovat lineární ohřev. Časem se nanočástice začínají opět shlukovat, popřípadě začnou vlivem gravitační síly klesat ke dnu zkumavky. To je již po několika minutách viditelné u nanočástic bez povrchové úpravy. U nanočástic FN1/uncoated dojde po několika hodinách k úplnému oddělení kapalně a pevné fáze. Tvoření shluků způsobí nižší účinnost ohřevu. Na grafu je toto patrné nelineárním průběhem ke konci měření. Největšího ohřevu, téměř o 5 °C, bylo dosaženo opět u nanočástic FN1/uncoated při experimentu č.1. To by však mohlo být způsobeno polohou konce optického vlákna teploměru. Pokud bude umístěno u dna zkumavky, mohla by být vyšší výhřevnost způsobená zvyšující se koncentrací nanočástic u dna zkumavky. Pro budoucí testování nanočástic na myších modelech by bylo vhodné nejprve najít nanočástice s vyhovující povrchovou úpravou, aby se shluky uvnitř nádoru netvořily a nezpůsobovaly tak při nejmenším nižší výhřevnost. Testování na myších modelech je dalším důvodem pro vyřešení chlazení cívky. V současném systému by se myš mohla popálit.

Expozičním systémem jsme po 5 minutách dokázali roztoky feromagnetických nanočástic zahřát maximálně o 5 °C při intenzitě magnetického pole 5000 A/m. To je pro hypertermii využívající feromagnetické nanočástice nedostačující. Námi použité nanočástice mají koncentraci pouze 4,4 mg/ml. Výraznějšího ohřevu bychom mohli dosáhnout zvýšením jejich koncentrace nebo navýšením intenzity magnetického pole. Také by pomohlo odstranit vliv agregací.

7 ZÁVĚR

Navrhli jsme a realizovali cívku včetně napájecího obvodu pro hypertermii využívající magnetické pole a magnetické nanočástice. Aplikační cívka pracuje na frekvenci 200 kHz a umožňuje homogenní expozici vzorků feromagnetických nanočástic dispergovaných v deionizované vodě. V rozporu se zadáním systém umožňuje generovat magnetické pole o intenzitě vyšší než 3000 A/m. Jak vyplývá z přehledu současného stavu, tak i s ohledem na výsledky provedených experimentů, je naopak obecně zapotřebí v této problematice aplikovat magnetická pole o intenzitách vyšších než 3000 A/m. Intenzita magnetického pole může být nastavena až na hodnotu 5500 A/m a již nyní plánujeme provést kroky vedoucí k dalšímu navýšení intenzity k 14000 A/m.

Provedli jsme měření, při kterém jsme vzorky feromagnetických nanočástic vystavili homogennímu magnetickému poli a sledovali nárůst teploty v čase. Po aplikaci magnetického pole 3000 A/m došlo pouze k minimálnímu ohřevu vzorků. Aplikací magnetického pole o intenzitě 5000 A/m jsme u nanočástic FN1/uncoated dosáhli ohřevu až o 5 °C. Několika experimenty jsme ověřili přítomnost homogenního magnetického pole uvnitř hlavní cívky aplikátoru.

Seznam použité literatury

- [1]. SMOLKOVÁ, I. *Nanočástice oxidu železa a kompozitní materiály na jejich bázi pro magnetickou hypertermii*. Zlín : Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2014. Disertační práce. vedoucí práce Doc. Ing. Natalie E. Kazantseva Ph.D..
- [2]. ROZMAN, J. *Elektronické přístroje v lékařství*. Praha : Academia, 2006. ISBN 80-200-1308-3.
- [3]. KUBEŠ, Jiří. *Imunomodulační účinky hypertermie v léčbě nádorů*. 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze. Praha 2007. Dizertační práce. školitel Doc. MUDr Jozef Rosina.
- [4]. KAZENTSEVA, N.. *Magnetické nanočástice oxidu železa pro léčbu nádorů*. 3, místo neznámé : MM Průmyslové Spektrum, 11. 3 2014, Sv. 2014, str. 115. 140318
- [5]. NOVÁKOVÁ, M. *Využití nanočástic pro radiofrekvenční ablaci a hypertermii v onkologických onemocněních*. ČVUT, Fakulta biomedicínského inženýrství. Praha 2015. Disertační práce. školitel prof. Ing. Jan Vrba, CSc.
- [6]. MAIER-HAUFF, K. a ROTHE, R., *Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles with external beam radiotherapy*. Germany : Springer Science +Business Media B.V.2006, DOI 10.1007/s11060-006-9195-0
- [7]. TAKESHI, Kobayashi. *Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles*. Japan : Biotechnology Journal, 21. 7 2011, stránky 1342-1347.
- [8]. GAS, P. a A. MIASKOWSKI. Specifying the ferrofluid parameters important from the viewpoint of Magnetic Fluid Hyperthermia [online]. Polsko, 2015
- [9]. HERGT, R. a S. DUTZ. Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. *JOURNAL OF PHYSICS: CONDENSED MATTER* [online]. 2006(18), 2919-2934
- [10]. NOVOTNÝ Karel. *Teorie elektromagnetického pole I*. Vydavatelství ČVUT, 2015. ISBN 0-01-03226-4.
- [11] Ampere's and Biot-Savart Law. In: *UniStudy Guides* [online]. Dostupné z: http://www.unistudyguides.com/wiki/Ampere%27s_and_Biot-Savart_Law
- [12] Helmholtz coil. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2017-05-19]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Helmholtz_coil
- [13] Hyperthermia: Microwaves as Cancer Treatment. *Engineering and Technology History Wiki* [online]. MediaWiki [cit. 2017-04-22]. Dostupné z: http://ethw.org/Hyperthermia:_Microwaves_as_Cancer_Treatment

- [14] Hyperthermia in Cancer Treatment. *National Cancer Institute* [online]. National Cancer Institute [cit. 2017-04-22]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet>
- [15] ZOUL, Zdeněk. Hypertermie v léčbě nádorových onemocnění. In: *MEDICAL TRIBUNE CZ* [online]. Praha: MEDICAL TRIBUNE CZ, c2000-2017 [cit. 2017-05-03]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/28524-hypertermie-v-lecbe-nadorovych-onemocneni>
- [16] Hyperthermia overview. *ALBA Hyperthermia system* [online]. Rome, ©2016 [cit. 2016-11-08]. Dostupné z: <http://www.albahyperthermia.com/hyperthermia-overview.html>
- [17] VRBA, Jan. *Lékařské aplikace mikrovlnné techniky*. Praha: Vydavatelství ČVUT, 2003. ISBN 8001027058.
- [18] CANDEO, A. a F. DUGHIERO. Numerical FEM Models for the Planning of Magnetic Induction Hyperthermia Treatments With Nanoparticles [online]. Itálie, 2009 [cit. 2017-05-17]
- [19] KOCH, C. a A. LINDFREY. FEM Optimization of Energy Density in Tumor Hyperthermia Using Time-Dependent Magnetic Nanoparticle Power Dissipation, *IEEE TRANSACTIONS ON MAGNETICS. USA*, 2014(50)
- [20] JOHANNSEN A KOL., Manfred. Thermotherapy of Prostate Cancer Using Magnetic Nanoparticles: Feasibility, Imaging, and Three-Dimensional Temperature Distribution. *Germany european urology*. 2006, **2007**(52), 1653-1662. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.11.023.
- [21] S. EGGEMAN A KOL., Alexander. Size and Concentration Effects on High Frequency Hysteresis of Iron Oxide Nanoparticles. *IEEE TRANSACTIONS ON MAGNETICS*. 2007, **43**(6), 2451-2453. DOI: 10.1109/TMAG.2007.894127.
- [22] ATSUMI, T. a B. JEYADEVAN. Heating efficiency of magnetite particles exposed to AC magnetic field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* [online]. 2006, **310**, 2841-2843
- [23] DAVID, B. *Povrchově pasivované nanočástice železa*. Brno, 2009. Disertační práce. Masarykova Univerzita v Brně
- [24] OTÝPKA, J. *Magnetická pole pro biomedicínské experimenty*, Brno: FEKT VUT v Brně, 2010. 78s
- [25] ULVR, M. Setup for Generating an AC Magnetic Field From 3 to 100 kHz. *IEEE TRANSACTIONS ON MAGNETICS* [online]. Prague, 2015, **51**(1), 4000104
- [26] VYBÍRAL, B. *ELEKTROMAGNETICKÁ INDUKCE (Elektrodynamika 3): Studijní text pro soutěžící FO a ostatní zájemce o fyziku*.

- [27] CENDELÍN, Rostislav. *Měření a regulace teplot pro indukční ohřev*. Praha, 2009. Diplomová práce. FEL ČVUT v Praze.
- [28] KUBEŠ, Jiří. *Přehled výkonových polovodičových součástek*. Plzeň, 2012. Bakalářská práce. Západočeská univerzita v Plzni, Fakulta elektrotechnická. Vedoucí práce Ing. Jiří Fořt, Ph.D.
- [29] ŠTĚPÁNEK, Jan. *Stavba pulzního měniče s MOSFET tranzistory*. Plzeň, 2012. Diplomová práce. Západočeská univerzita v Plzni, Fakulta elektrotechnická. Vedoucí práce Ing. Streit Luboš.
- [30] BRANČÍK, Lubomír. *Elektrotechnika 1*. VUTIUM, 2004.
- [31] HANTL, J. *Spínané zdroje pro elektronické obvody*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií. Ústav radioelektroniky, 2009. 42 s., 7 s. příloh. Bakalářská práce. Vedoucí práce: doc. ing. Milan Murina, CSc.
- [32] ONDRÁČEK, Jan. *Napájecí zdroje indukčního ohřevu*. Plzeň, 2013. Bakalářská práce. Západočeská univerzita v Plzni, Fakulta elektrotechnická. Vedoucí práce Ing. Oldřich Kroupa.
- [33] ČERNÍK, Martin. *Elektrické obvody: teorie a příklady*. Liberec: Technická univerzita v Liberci, 2014. ISBN 978-80-7494-161-0.
- [34] NOVÁK, Lukáš. *Optimalizace nastavení měřicího systému pro sledování dielektrických vlastností kapalných izolantů*. Brno: České vysoké učení v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2008. 76 s., Vedoucí bakalářské práce Ing. Martin Frk, Ph.D.
- [35] BREZOVICH A., *Low frequency hyperthermia*. Medical Physics Monograph, American Institute of Physics, New York, 1988.