ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA ELEKTROTECHNICKÁ

Katedra teorie obvodů



Výpočet teplotního rozložení při léčbě nádorového onemocnění mikrovlnou hypertermií

Calculation of the Temperature Distribution in the Treatment of Tumor Disease by Microwave Hyperthermia

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studijní program:Biomedicínské inženýrství a informatikaStudijní obor:Biomedicínské inženýrství

Vedoucí diplomové práce:prof. Ing. Jan Vrba, CSc.Autor diplomové práce:Bc. Karel Kučera

Praha, srpen 2020



ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

 Příjmení:
 Kučera
 Jméno: Karel
 Osobní číslo: 377564

 Fakulta/ústav:
 Fakulta elektrotechnická
 Statusta

Zadávající katedra/ústav: Katedra teorie obvodů

Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika

Studijní obor: Biomedicínské inženýrství

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Výpočet teplotního rozložení při léčbě nádorového onemocnění mikrovlnnou hypertermií

Název diplomové práce anglicky:

Calculation of the Temperature Distribution in the Treatment of Tumor Disease by Microwave Hyperthermia

Pokyny pro vypracování:

Prostudujte základní literaturu o mikrovlnné termoterapii, viz reference níže. Zaměřte se na numerické metody výpočtu veličin EM pole a také na numerické metody výpočtu teplotního rozložení v oblasti léčené mikrovlnnou hypertermií.
 Vaším úkolem je vybrat vhodné numerické metody pro výpočty rozložení veličiny SAR a návazně i teploty v léčené oblasti při klinické aplikaci mikrovlné hypertermie. S tím souvisí i vytvoření 3D dielektrického anatomického modelu léčené oblasti.

3. Vybranou metodu numericky aplikujte na případ vlnovodného aplikátoru s trychtýřovou aperturou (budící frekvence f = 434 MHz, rozměry vlnovodu a = 10 cm, b = 5 cm, výkon P = 100 W) a anatomický fantom léčené oblasti. Mezi aperturou aplikátoru a fantomem biologické tkáně uvažujte vodní bolus. Navrhněte vodní bolus tak, aby ve fantomu nedošlo k vytvoření tzv. "hot spots".

 Ověřte vypočtené výsledky pomocí laboratorního experimentu s aplikátorem s výše zadanými rozměry apertury, frekvencí i výkonem a navázaným na homogenní agarový fantom. Tento fantom exponujte výkonem 100 W po dobu 1 minuty.
 Výslednou distribuci teploty změřte pomocí IR kamery.

Seznam doporučené literatury:

[1] Vrba, J.: "Lékařské aplikace mikrovlnné techniky". Skriptum ČVUT, Praha, 2003

[2] Vogeltanzová, S.: "Optimalizace hypertermické léčby pomocí numerických simulací veličiny SAR. Diplomová práce ČVUT 2017.

[3] Kozmík, M.: "Modelové výpočty pro lokální hypertermii". Diplomová práce ČVUT 2009.

[4] Vrbajr, J.: " Perspective medical diagnostics methods based on microwave measurement of dielectric properties of biological tissues". Habilitační práce ČVUT-FBMI, Kladno, 2017.

[5] Vrba, D.: "Perspective use of MTM applicators in clinical practise". Habilitační práce ČVUT-FBMI, Kladno, 2018. [6] Fišer, O.: "Microwave Hyperthermia for Treatment of Head and Neck Tumors Controlled by Non-invasive Temperature

 [6] Fiser, O.: "Microwave Hyperthermia for Treatment of Head and Neck Tumors Controlled by Non-invasive Temperature Monitoring Based on UWB Radar". Disertační práce ČVUT-FEL, Praha, 2018.
 [7] Int. Journal of Hyperthermia, ESHO 1992 – 2018.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) diplomové práce:

prof. Ing. Jan Vrba, CSc., katedra elektromagnetického pole FEL

Jméno a pracoviště druhé(ho) vedoucí(ho) nebo konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: 29.11.2018

Termín odevzdání diplomové práce: 21.08.2020

Platnost zadání diplomové práce: 30.09.2020

prof. Ing. Jan Vrba, CSc. podpis vedoucí(ho) práce

doc. Ing. Radoslav Bortel, Ph.D. podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry prof. Ing. Pavel Ripka, CSc. podpis děkana(ky)

CVUT-CZ-ZDP-2015.1

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Diplomant bere na vědomí, že je povinen vypracovat diplomovou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v diplomové práci.

Datum převzetí zadání

Podpis studenta

Prohlášení autora práce

"Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně a že jsem uvedla veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací."

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).

V Praze 14.8.2020

Bc. Karel Kučera

Poděkování

Rád bych touto formou poděkoval vedoucímu diplomové práce, prof. Ing. Janu Vrbovi, CSc., za metodické vedení, odborné rady a pomoci při zpracování mé diplomové práce.

Dále bych rád poděkoval Ing. Ladislavu Opplovi, Ph.D., za jeho trpělivost a čas při experimentálním měření.

Název diplomové práce:

Výpočet teplotního rozložení při léčbě nádorového onemocnění mikrovlnou hypertermií

Abstrakt

Cílem této diplomové práce je vybrat vhodné numerické metody pro výpočet rozložení veličiny SAR a návazně i teploty v léčené oblasti při klinické aplikaci mikrovlnné hypertermie. Dalšími cíli je aplikace vybrané numerické metody na vlnovodný aplikátor s trychtýřovou aperturou a anatomický fantom léčené oblasti, spolu s návrhem na vodní bolus. Vlastní práce je v podstatě rozdělena na tři části. V první teoretické části popisuji fyzikální a technické vlastnosti mikrovlnné hypertermie. Ve druhé části jsou vytvořeny modely a simulace provedené v softwarovém prostředí SEMCAD. Třetí část vlastní práce prezentuje praktická měření rozložení hodnoty SAR pomocí aplikátoru na budící frekvenci f = 434 MHz. Výsledkem práce je vytvoření několika simulací a reálných hodnot měření s vlnovodným aplikátorem implementovaného na agarový fantom s vodním bolem. Práce dokládá 3D rozložení veličiny SAR ve virtuálním i reálném prostředí za předem definovaných podmínek.

Klíčová slova:

Mikrovlnná hypertermie, SEMCAD, SAR, numerické metody, vlnovodný aplikátor

Master's Thesis title:

Calculation of the Temperature Distribution in the Treatment ofg Tumor Disease by Microwave

Abstract

The presented diploma thesis aims at selecting the most suitable numerical methods for calculating the distribution of SAR unit, and subsequently, the temperature determined in the treated area when the microwave hyperthermia has been clinically applied. Furthermore, the thesis focuses on the application of a selected numerical method to a waveguide applicator with a funnel-like aperture and an anatomical phantom of the treated area, and a water bolus design. The thesis is divided into three main parts. The first – theoretical, part contains a description of the physical and technical properties of microwave hyperthermia. The second part focuses on models and simulations performed in the SEMCAD software. The concluding part of the thesis presents practical measurements of SAR distribution using an applicator with the excitation frequency f = 434 MHz. The thesis results in the creation of several simulations and real values of measurements by using a waveguide applicator implemented on an agar phantom with a water bolus. The thesis corroborates the 3D distribution of the SAR unit in virtual as well as real environments under predefined conditions.

Keywords:

Microwave hyperthermia, SEMCAD, SAR, numerical methods, waveguide applicator

Obsah

1 Úvod	11
1.1 Mikrovlnná hypertermie	
1.1.1 Interakce EM pole s biologickou tkání z fyzikálního hlediska	13
1.1.2 Biologické účinky EM polí	16
1.2 Hygienické normy	19
1.3 Technické vybavení pro léčbu hypertermií	
1.3.1 Aplikátory pro mikrovlnou hypertermii	23
1.3.2 Měření teploty	25
1.4 Modelové výpočty plánování léčby	
1.4.1 Numerické metody	27
2 Metody	
2.1 Software SEMCAD	
2.2 Model	
2.3 Simulace	
2.4 Agarový fantom	
3 Výsledky simulace	
3.1 Impedanční rozložení	
3.2 Rozložení veličiny SAR	
3.3 Vodní bolus v závislosti na tloušťce	
4 Výsledky měření	
4.1 Měření parametru S ₁₁	
4.2 Měření parametru SAR	
5 Diskuze	
6 Závěr	

Seznam obrázků

Obr. 1 Závislost výkonu P elektromagnetické vlny šířící se v biologické tkáni a průběh teple	oty
T v hloubce d pod povrchem biologické tkáně [1]	. 15
Obr. 2 Závislost teplotní vodivosti σ , permitivity εr , ztrátového činitele tan δ biologické tká	ıě
na frekvenci f. [1]	. 16
Obr. 3 Vzrůst teploty tkání v závislosti na expozici [9]	. 17
Obr. 4 Průběh teploty ve zdravé tkáni a v nádorové tkáni při stejných podmínkách ohřevu [[1]
	. 18
Obr. 5 Jednotlivé fáze dělení buňky [1]	. 18
Obr. 6 Hygienické normy USA pro vysokofrekvenční EM pole [1]	. 19
Obr. 7 Evropská norma pro povolenou expozici EM pole platnou i v ČR	. 19
Obr. 8 Blokové uspořádání termoterapeutické soustavy [15]	. 23
Obr. 9 Příklad obdélníkového vlnovodu [1]	. 25
Obr. 10 Znázornění metody konečných prvků, rozložení na jednotlivé prvky[19]	. 28
Obr. 11 Rozložení biologického objektu na jednotlivé podoblasti [1]	. 29
Obr. 12 Složky EM pole zobrazené na elementárním objemu ve tvaru krychle [1]	. 30
Obr. 13 Vytvořený fantom biologické tkáně a) v plastovém pouzdru, b) rozříznutý fantom	. 34
Obr. 14 Impedanční přizpůsobení namodelovaného vlnovodného aplikátoru (tloušťka vodn	ího
bolu 20 mm)	. 34
Obr. 15 Rozložení veličiny SAR na povrchu fantomu	. 35
Obr. 16 Rozložení veličiny SAR ve svislé rovině řezu (rovina E)	. 36
Obr. 17 Rozložení veličiny SAR ve vodorovné rovině řezu (rovina H)	. 36
Obr. 18 Hypertermická soustava	. 38
Obr. 19 Porovnané hodnoty simulovaných a naměřených dat	. 39
Obr. 20 Rozložení veličiny SAR ve fantomu při době ohřevu 1 min a tloušťce vodního bolu	
40 mm. a) povrch fantomu, b) řez fantomu	. 40
Obr. 21 Rozložení veličiny SAR ve fantomu při době ohřevu 3 min a tloušťce vodního bolu	
40 mm. a) povrch fantomu, b) řez fantomu	. 40
Obr. 22 Rozložení veličiny SAR ve fantomu při době ohřevu 1 min a tloušťce vodního bolu	
30 mm. a) povrch fantomu, b) řez fantomu	. 41
Obr. 23 Rozložení veličiny SAR ve fantomu při době ohřevu 3 min a tloušťce vodního bolu	
30 mm. a) povrch fantomu, b) řez fantomu	. 41

Obr. 24 Rozložení veličiny SAR ve fantomu při době ohřevu 1 min a tloušťce vodního bolu	
10 mm. a) povrch fantomu, b) řez fantomu	. 42
Obr. 25 Rozložení veličiny SAR ve fantomu při době ohřevu 3 min a tloušťce vodního bolu	
10 mm. a) povrch fantomu, b) řez fantomu	. 42

Seznam tabulek

Tab.2 Vyčleněné frekvence pro lékařské účely.[13]	Tab.	1 Veličiny popisující elektromagnetické pole [5]	. 13
Tab.3 Efektivní hloubky ohřevů v s kmitočty pro klinické aplikace hypertermie	Tab.	2 Vyčleněné frekvence pro lékařské účely.[13]	. 20
Tab. 4 Vlastnosti numerické metody FDTD31Tab. 5 Definované parametry aplikátoru32Tab. 6 Složení agarového fantomu v biologické tkáni [1]33Tab. 7 Vlastnosti aplikátoru (tloušťka vodního bolu 20 mm)35Tab. 8 Parametry nastavené na soustavě ALBA ON 400037Tab. 9 Výsledné naměřené hodnoty při simulacích a experimentu39	Tab.	3 Efektivní hloubky ohřevů v s kmitočty pro klinické aplikace hypertermie	. 23
Tab. 5 Definované parametry aplikátoru	Tab.	4 Vlastnosti numerické metody FDTD	. 31
Tab. 6 Složení agarového fantomu v biologické tkáni [1]	Tab.	5 Definované parametry aplikátoru	. 32
Tab.7 Vlastnosti aplikátoru (tloušťka vodního bolu 20 mm)	Tab.	6 Složení agarového fantomu v biologické tkáni [1]	. 33
Tab. 8 Parametry nastavené na soustavě ALBA ON 4000	Tab.	7 Vlastnosti aplikátoru (tloušťka vodního bolu 20 mm)	. 35
Tab. 9 Výsledné naměřené hodnoty při simulacích a experimentu	Tab.	8 Parametry nastavené na soustavě ALBA ON 4000	. 37
	Tab.	9 Výsledné naměřené hodnoty při simulacích a experimentu	. 39

1 Úvod

Při léčbě nádorových onemocnění mikrovlnnou hypertermie dochází v léčené oblasti k absorpci elektromagnetické energie vyzářené mikrovlnným aplikátorem. Dochází tak k ohřevu nádorové tkáně pacienta. Mikrovlnná hypertermie (známá také pod názvem termoterapie) je v současné době velmi dynamicky se rozvíjející obor. Ve zdravotnictví, v oboru onkologie je využívána k léčbě nádorových onemocnění. Specifickými vlastnostmi zpomaluje či ničí nádorové buňky.

Obecně mikrovlnná technika využívá frekvenční pásmo od 300 MHz do 300 GHz. Uplatnění mikrovlnných technologií nalezneme také v dopravě, průmyslu, satelitní a televizní komunikaci, ale i v domácnostech. Samotná lokální termoterapie obvykle využívá následující frekvence: 13,56 MHz, 27,12 MHz, 40,68MHz, 433,92MHz a 2,45 GHz. Tyto tzv. ISM frekvence jsou vyčleněny pro lékařské, vědecké a průmyslové aplikace mikrovlnných technologií. Chrání se tak před vzájemným rušením s dalšími technologiemi, jako jsou např. mobilní komunikace, rádiové a televizní vysílání atp.[1]

Principem termoterapie je tzv. vasodilatace neboli zvětšení průsvitu cév. Ohřevem tkáně se zvyšuje intenzita metabolismu a imunitní systém tak i zvyšuje počet svých probíhajících reakcí. Vyšší teploty mají tedy vliv na destrukci nádorových buněk. Zdravé buňky jsou na rozdíl od nádorových buněk více rezistentní vůči uměle zvýšené teplotě. Zatím co zdravá tkáň odolá poškození až 45°C u nádorové tkáně se destruktivní poškození projeví již při 41°C. V praxi je využíván k ohřevu tkáně teplotní interval 42°C až 45°C. [1]

Proces termoterapie nelze aplikovat bez předchozí diagnostiky a plánování léčby. Perspektivními diagnostickými metodami je např. magnetická rezonance, teraherzové vlny, mikrovlnná radiometrie, mikrovlnná tomografie. Tyto metody napomáhají k určení typu a velikosti nádoru. Při plánováni termoterapie je využíváno matematického modelování. Klinická praxe modelování řeší časovou závislost teploty v rozdílných bodech 3D prostoru a veličinu SAR, což je specifická fyzikální veličina popisující absorpci výkonu na 1 kg tkáně. Z hlediska diagnostiky a plánování je proces veden k minimalizaci poškození okolní zdravé tkáně.

1.1 Mikrovlnná hypertermie

Velké pozornosti a rozvoje dosáhla hypertermie kolem roku 1970 a to s rozvojem techniky a elektroniky. Dnes se tato léčebná metoda zařadila mezi standardně indikované metody. Dle statistik ESHO (Europen Society for Hyperthermia Oncology) bylo v letech 1977 až 1984 léčeno hypertermií asi 11 000 pacientů. Začátkem roku 1990 se tento počet navýšil na 30 000 pacientů a dnes se již celkové počty léčených osob pohybují v řádech statisíců. Nespornou výhodou hypertermie oproti ostatním onkologickým léčebným metodám je argument, že tato metoda nevykazuje sekundární karcinogenní účinky. V zahraničí je již zaváděna i do dětské onkologie. [1]

U mikrovlnné hypertermie používané v lékařství pro termoterapii je zdrojem tepla mikrovlnné záření. Mikrovlnná hypertermie, též termoterapie selektivně ničí nádorové buňky. Oblast nádoru je ohřívána na teplotu v rozmezí 41°C až 45°C. Vlivem této teploty dochází ke zpomalení dělení nádorových buněk. V onkologii se termoterapie kombinuje s radioterapií pro dosažení nejlepších výsledků léčby. Ohřevem léčené oblasti se zvýší průtok krve dané lokality a zvýší se i objem kyslíku. Nádorové buňky jsou více rezistentní vůči ionizujícímu záření, než buňky dobře zásobené kyslíkem. Ze studií vyplívá, že i při snížení dávky ionizujícího záření se v kombinaci s termoterapií dosáhne až dvojnásobné úspěšnosti léčby nádorového onemocnění. Tento fakt dokládá, že se tyto metody vzájemně doplňují. Je jité, že velká nádorová ložiska jsou hypoxická. To znamená, že vnitřní struktura nádoru je méně okysličena. Nižší obsah kyslíku ve vnitřní struktuře nádoru je důsledek rychlého růstu a nedokonalosti samotné struktury. Velké nádory s touto špatnou vnitřní strukturou a nedostatečným cévním zásobením se proto snadněji ohřívají a déle kulminují teplo. [2]

Podle objemu zahřívané oblasti v závislosti na teplotě lze hypertermii rozdělit na:

- Povrchovou léčená oblast je zahřívána povrchově, nádory se vyskytují přibližné v hloubce do 4cm;
- Regionální léčená zahřívaná tkáň a orgány jsou uložena hlouběji, efektivní teplota 41-43°C;
- Intersticiální tato metoda není příliš využívána, působí přímo do nádorem zasažených tkání;
- Intrakavitální metoda, při které jsou aplikátory zaváděny přímo do dutin;
- Celotělovou zahřívání celého těla, efektivní teplota 40 42°C; [3]

Doba a teplota ohřevu jednotlivých anatomických struktur s nádorovým onemocněním je řízena typem klinické aplikace. Interval doby léčby se pohybuje od několika desítek minut, až po dobu přibližně 3 hodin (hluboké nádory). V praxi se nejčastěji setkáváme s délkou 45 až 60 min v kombinaci s průběžnou léčbou radioterapie. Při dodržování metodiky aplikace a samotném průběhu léčby, by nemělo docházek k závažnějším komplikacím a nežádoucím účinkům. Jako nežádoucí

účinky jsou nejčastěji uváděny drobné povrchové popáleniny a bolesti v léčené oblasti, nebo přímém okolí, které ale nebývá komplikované doléčit. [4]

1.1.1 Interakce EM pole s biologickou tkání z fyzikálního hlediska

V roce 1873 J.C. Maxwell zobecnil dosud známé poznatky o elektřině a magnetismu a formuloval tak rovnice nazývané Maxwellovy rovnice. Pomocí Maxwellových rovnic lze vypočítat veličiny elektromagnetického pole. Elektromagnetické pole může být definováno pomocí vektorů elektrické intenzity **E**, magnetické indukce **B** a pro ekvivalentní popis využijeme elektrické indikce **D** a magnetické intenzity **H**. Tzv. materiálové rovnice permitivity prostředí $\varepsilon = \varepsilon_r \varepsilon_0$, kde ε_r je relativní permitivita a permeability prostředí $\mu = \mu_r \mu_0$, kde μ_r je relativní permeabilita můžeme definovat Maxwellovy rovnice v tzv. nehomogenním prostředí:

$$\mathbf{D} = \mathbf{\varepsilon} \mathbf{E} \tag{1.1}$$

$$\mathbf{B} = \boldsymbol{\mu} \mathbf{H} \tag{1.2}$$

 $J_{v} = J + \sigma E \tag{1.3}$

Tab. 1 Veličiny popisující elektromagnetické pole [5]

Název veličiny	Fyzikální symbol	Jednotka
Vektor intenzity elektrického pole	$V \cdot m^{-1}$	Ε
Vektor intenzity magnetického pole	$A \cdot m^{-1}$	Н
Vektor elektrické indukce	$C \cdot m^{-2}$	D
Vektor magnetické indukce	Т	В

Dále $\mathbf{J}_{\mathbf{v}}[\mathbf{A}\cdot\mathbf{m}^{-2}]$ je vektor hustoty vodivého proudu a $\mathbf{J}[\mathbf{A}\cdot\mathbf{m}^{-2}]$ značí zdrojovou proudovou hustotu. $\boldsymbol{\sigma}[\mathbf{S}\cdot\mathbf{m}^{-1}]$ je měrná elektrická vodivost prostředí. [5] Hodnoty permitivity ε permeability μ byly definovány:

$$\varepsilon = \varepsilon_r \varepsilon_0 \tag{1.4}$$

kde ε_0 je permitivita vakua, $\varepsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{-12} \text{ F} \cdot \text{m}^{-1}$

$$\mu = \mu_r \mu_0 \tag{1.5}$$

kde μ_0 je permeabilita vakua, $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ H} \cdot \text{m}^{-1}$

Maxwellovy rovnice popisují vztah mezi elektrickým a magnetickým polem a demonstrují tak fyzikální realitu, kterou nazýváme elektromagnetickým polem. Zápis v diferenciálním tvaru:

• První Maxwellova rovnice (Zákon celkového proudu, zobecněný Ampérův zákon)

$$rot\mathbf{H} = \mathbf{i} + \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} \tag{1.6}$$

Pozn.

$$rot\mathbf{H} = \nabla \mathbf{x} \mathbf{H} = \left(\frac{\partial H_z}{\partial y} - \frac{\partial H_y}{\partial z}, \frac{\partial H_x}{\partial z} - \frac{\partial H_z}{\partial x}, \frac{\partial H_y}{\partial x} - \frac{\partial H_x}{\partial}\right)$$

říká, protéka-li obvodem proud, vzniká kolem obvodu magnetické pole. Zde i je tzv. Maxwellův posuvný proud.

• Druhá Maxwellova rovnice (Zákon elektromagnetické indukce, Faradayův indukční zákon)

$$rot\mathbf{E} = -\frac{\partial B}{\partial t} \tag{1.7}$$

říká, že při časové změně magnetického pole jsou siločáry uzavřené, tj. elektrické pole je vírové a podél těchto vírů je možné měřit napětí.

• Třetí Maxwellova rovnice (Gaussův zákon elektrostatiky)

$$div\mathbf{D} = \rho \tag{1.8}$$

Pozn.

$$div\mathbf{D} = \nabla \cdot \mathbf{D} = \left(\frac{\partial D_x}{\partial x} + \frac{\partial D_y}{\partial y} + \frac{\partial D_z}{\partial z}\right)$$

říká, že v místě soustředění elektrického náboje v prostoru, siločáry elektrického pole začínají a končí. Zdrojem elektrického pole je tedy náboj. ρ [C·m⁻³] je objemová hustota náboje.

• Čtvrtá Maxwellova rovnice (Zákon spojitosti indukčního toku)

$$div\mathbf{B} = 0 \tag{1.9}$$

říká, že siločáry magnetického pole jsou uzavřené, tj. nemají konec ani začátek. Magnetické pole je vždy vírové a nemá žádný náboj. [6] [7]

Do lidského těla může EM pole pronikat a šířit se ve formě elektromagnetické vlny. Biologická tkán má tendenci se vůči této vlně chovat jako ztrátové dielektrikum. Průchod elektromagnetické energie biologickou tkání způsobí, že se tato energie absorbuje a přemění se na teplo. Biologická tkáň se tak zahřívá a zvyšuje se teplota v ozařované oblasti. Nejvýznamnějšími faktory ovlivňující proces jsou:

- Typ elektromagnetické vlny
- Frekvence vlny
- Prostorové rozložení biologické tkáně v ozařovaném objemu
- Dielektrické a tepelné parametry tkání

Dielektrické vlastnosti tkání charakterizují vlastnosti na rozhraní dvou rozdílných prostředí (např. voda a vzduch). Při dopadu elektromagnetické vlny se část vlny odrazí a část je absorbována a přeměněna na teplo. Podle dielektrických vlastností rozdělujeme biologické tkáně na tkáně s vysokým obsahem vody (např. sval, kůže, vnitřní orgány) a nízkým obsahem vody (např. tuk, kost). Tkáně s vyšším obsahem vody mají nižší hloubku vniku elektromagnetické vlny, tím pádem více tlumí prostupnost elektromagnetické vlny. Při dopadu vln se z volného prostoru na stejnorodé tkáně se přibližně polovina výkonu prostupující vlny exponenciálně utlumí (Obr.1).



Obr. 1 Závislost výkonu P elektromagnetické vlny šířící se v biologické tkáni a průběh teploty T v hloubce d pod povrchem biologické tkáně [1]

Základem interakce EM pole a biologické tkáně je odezva částic (atomy a molekuly biologické tkáně) s elektrickým nábojem na vnější EM pole. Jsou-li ustálené částice posunuty nebo deformovány, vznikají elektrické dipóly, které reagují na vnější EM pole. Dipóly vznikají tzv. [1]:

- Elektronovou polarizací posun valenčního elektronu vůči jádru atomu
- Atomovou polarizací posun jader atomu v molekule v důsledku nerovnoměrného rozložení náboje v celé molekule
- **Orientovanou polarizací** asymetrické rozložení opačných nábojů v molekule látky, která obsahuje permanentní dipóly
- Maxwell Wagnerovou polarizací- oblast heterogenního prostředí způsobující nahromadění náboje na rozhraní těchto odlišných prostředí

Fyzikálními veličinami charakterizující vlastnosti biologických z hlediska působení EM pole jsou permitivita, permeabilita a elektrická vodivost. Závislost některých veličin na frekvenci je znázorněn na Obr.2.



Obr. 2 Závislost teplotní vodivosti σ , permitivity ε_r , ztrátového činitele tan δ biologické tkáně na frekvenci f. [1]

1.1.2 Biologické účinky EM polí

V odborné literatuře se nejčastěji biologické účinky dělí na netepelně a tepelné. Při netepelných účincích přímého vlivu EM pole a velmi nízké energetické úrovni, nedochází k absorpci větší energie. Ve sledovaná biologické tkáni se tak nezvyšuje teplota. Na základě studií nebyly dosud prokázány žádné škodlivé vlivy na lidský organismus. [8]

Projevem tepelných účinků je zvýšení teploty při absorpci elektromagnetické energie, jejím důsledkem je ohřev tkáně. [9]

Faktory ovlivňující biologické účinky EM pole na biologickou tkán jsou zejména dielektrické vlastnosti tkáně, geometrické rozměry tkáně, polarizace EM pole, kmitočty EM pole, zdroj vyzařování

EM pole, délka trvání expozice, podmínky ozařování. Jako příklad lze uvést závislost vzrůstající teploty tkáně na čase expozice (Obr.3.).



Obr. 3 Vzrůst teploty tkání v závislosti na expozici [9]

Biologické změny v buňce způsobené EM polem jsou příčinou ztráty její homeostázy, nebo-li změnou stálosti vnitřního prostředí buňky. Vyšší teploty destabilizují vnitřní prostředí buněk, denaturují bílkoviny a vedou tak ke změně procesů v buňkách lidského organismu. Dochází ke změnám životního cyklu buňky, inaktivaci buněčné syntézy, inhibici mechanizmu DNA, úpravám RNA a celkovým metabolickým změnám propustnosti buněčné membrány. Fyziologickými parametry ovlivňující citlivost buněk jsou oxygenace, pH a krevní průtok. [10]

Biologické principy hypertermie je nutné studovat a pochopit právě na úrovni buněk či molekul. Podstatou léčebné metody hypertermie je ničení nádorových buněk , které jsou méně rezistentní vůči tepelné zátěži, než buňky zdravých tkání. Rozhodujícími faktory a mechanizmy ovlivňující odolnost vůči tepelné zátěži u zdravých a nádorových buněk je průtok krve. U zdravé tkáně se průtok krve do 45°C zvyšuje: Zvýšení průtoku krve je přirozený obranný mechanizmus proti dalšímu zvyšování teploty v tkáni a teplotnímu poškození. Nádorové buňky s přibližnou velikostí větší než 2cm nedisponují obranným mechanizmem a již při teplotě 41°C se průtok krve snižuje. Výsledkem je rychlejší nárůst teploty v nádorové tkání a následném poškození samotné tkáně. Charakteristika krevního řečiště nádorových tkání spolu s účinkem ohřevu zvyšuje nedostatek výživných látek v kapilárním řečišti nádorové tkáně a nedostatek kyslíku. Na Obr.4. je zobrazen rozdíl mezi nádorovou a zdravou tkání. [1]



Obr. 4 Průběh teploty ve zdravé tkáni a v nádorové tkáni při stejných podmínkách ohřevu [1]

Úspěch léčby onkologických pacientů při mikrovlnné hypertermii závisí v souvislosti s biologickými účinky na citlivosti buněk v jednotlivých fázích vývoje dělení buňky(Obr.5.).

Ve fázi S se zdvojuje obsah jaderné DNA. Tato fáze, označovaná jako syntetická fáze je vůči teplu nejcitlivější. I ve druhé fázi značené G_2 je zvýšená citlivost buňky s ohledem na teplo. Fáze G_1 je období růstu buňky a zvýšené teplotě odolává. Podobně jako fáze G_1 , tak i fáze M, kdy se buňka dělí, je snížená citlivost na teplo. Radioterapie ve srovnání s hypertermií má nejnižší účinek na buňky právě ve fázi S. Proto kombinací hypertermie a radioterapie lze dosáhnout až dvojnásobné účinnosti léčby, než při samostatné radioterapii.



Obr. 5 Jednotlivé fáze dělení buňky [1]

1.2 Hygienické normy

Stanovení hygienických norem je základní ochrana člověk a jeho zdraví před nežádoucími vlivy elektromagnetického pole. Hygienické normy stanovují maximální hodnoty dopadajícího výkonu EM pole, jejichž hodnotám smí být člověk vystaven. Tyto normy definují rozdílné situace, které charakterizují nebezpečné vlivy EM pole. Oddělují situace bezpečné až po situace zcela nepříznivé. Ve světě se pohled na stanovené normy poněkud liší. V EU se pracuje na sjednocení daných norem. Bezpečnou hranicí absorpce elektromagnetické energie pro biologickou tkáň je úroveň SAR = 4 W/kg Při absorpce vyšší energie než je tato hranice, dochází k zvýšení teploty exponované tkáně. Dalšími zvolenými hranicemi hygienické normy byly hodnoty SAR = 0,4 W/kg (hodnota pro pravidelně kontrolované pracovníky, odůvodněním je faktor 10x menší energie) a SAR = 0,08 W/kg (hodnota pro obecnou veřejnost). V místech s odbornou manipulací s elektromagnetickou energií a účinkem na specifickou část těla byly stanoveny veličiny SAR = 10 W/kg (hodnota pro pravidelně kontrolované pracovníky) a SAR = 2 W/kg (hodnota pro obecnou veřejnost). [11] [12]



Obr. 6 Hygienické normy USA pro vysokofrekvenční EM pole [1]



Obr. 7 Evropská norma pro povolenou expozici EM pole platnou i v ČR

S ohledem na frekvenci vyzařované energie byly limity stanoveny v intervalu 30 až 300 MHz. K lékařským účelům Český radiokomunikační úřad vyčlenil konkrétní frekvence uvedené v Tab.2.[13]

Ozn.	f [MHz]	Ozn.	f[MHz]	Ozn.	f[GHz]
а	6,765 - 6,795	d	40,660 - 40,700	m	5,725 - 5,875
b	13,553 - 13,567	f	433,050 - 434,790	n	24,000 - 24,250
с	26,957 – 27, 283	1	2400 - 2483,5	0	61,0-61,5

Tab. 2 Vyčleněné frekvence pro lékařské účely.[13]

Působení EM pole na živé organismy popisuje několik veličin. Vhodnými veličinami definující hygienické normy jsou:

• Hustota dopadajícího výkonu: p [W/m²]

Veličina slouží k popisu aplikace v oblasti mikrovln. Je dobře měřitelná, ale nedefinuje expozici biologické tkáně EM pole s dostatečně velkou přesností. Při dopadajícím výkonu se procentuální část odrazí od biologické tkáně. Hustotu dopadajícího výkonu můžeme spočítat z prostorového rozložení intenzit elektrických a magnetických polí. Vyjádření vztahu:

$$p = \frac{P}{S} \tag{1.10}$$

kde P je výkon elektromagnetické vlny, S je plocha s dopadajícím výkonem. Hustotu dopadajícího výkonu můžeme vyjádřit z intenzit elektrického pole E(x, y, z) a magnetického pole H (x, y, z). [1] [14]

• SAR (Specifik Absorbation Rate) [W/kg]

Veličina SAR je definována jako výkon absorbovaný na 1 kg tkáně. Velmi přesně definuje míru expozice biologické tkáně EM pole. Nevýhodným aspektem veličiny je poměrně obtížně měření v biologické tkáni. Nejčastějším použitím je měření množství absorbované energie při vystavení rádiovému záření ve frekvenčním rozsahu 100kHz až 10 GHZ. Vyjádření vztahu:

$$SAR = \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial W}{\partial m} \right) = \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial W}{\rho \partial V} \right) = \frac{\partial P}{\partial m} = \frac{\partial P}{\rho \partial V}$$
(1.11)

kde W je elektromagnetická energie, m značí hmotnost tkáně, t je doba expozice, P je výkon elektromagnetické vlny, ρ je hustota tkáně a V je objem tkáně. Odvozením získáme prostorové rozložení intenzity elektrického pole E (x, y, z) v následujícím tvaru:

$$SAR = \frac{\sigma}{\rho} \frac{|E(x,y,z)|^2}{2}$$
(1.12)

kde σ značí elektrickou vodivost. [1] [14]

• ARD (Absorbtion Rate Density) [W/m³]

Veličina ARD je definována jako výkon absorbovaný na jednotce objemu. Vyjádření vztahu:

$$ARD = \rho c \, \frac{\partial T(x, y, z)}{\partial t} = -\rho c \frac{\Delta T(x, y, z)}{\Delta t}$$
(1.13)

• Intenzita elektrického pole: E [V/m]

Veličina vhodná pro popis účinků EM pole od nulového kmitočtu až po stovky megahertz. Přepočet na hustotu výkonu lze vyjádřit výrazem:

$$p = \frac{|E(x,y,z)|^2}{120\pi}$$
(1.14)

• Intenzita magnetického pole: H [A/m]

Veličina vhodná pro popis účinků EM pole od nulového kmitočtu až po stovky megahertz. Někdy sleduje vliv prostorového rozložení intenzity magnetického pole. Přepočet na hustotu výkonu lze vyjádřit výrazem [1] [14]:

$$p = 120\pi |H(x, y, z)|^2$$
(1.15)

• Proudová hustota: J [A/m²]

Proudovou hustotu můžeme určit, známe-li rozložení intenzity EM pole a vodivost biologické tkáně ve studované oblasti. Proudovou hustotu lze vyjádřit z intenzity EM pole. Vyjádření vztahu:

$$\mathbf{J} = \mathbf{\sigma} \cdot \mathbf{E} \tag{1.16}$$

kde E je intenzita elektrického pole a σ je elektrická vodivost. [1] [14]

• Hloubka vniku: d_{1/2} [mm]

Veličina je definována jako vzdálenost od povrchu δ , kde je pokles výkonové hustoty na 50% na rozdíl od povrchu tkáně. Hloubka vniku 10 mm pod povrchem tkáně je stále považována za 100% hodnotu výkonové hustoty. Vyjádření vztahu [1] [14]:

$$d_{1/2} = 0,386 \delta \tag{1.17}$$

• Koeficient odrazu: S₁₁ [dB]

Veličina S_{11} vyjadřuje vstupní činitel odrazu. Popisuje, kolik energie ze vstupu se odrazí zpět do aplikátoru. Hodnoty veličiny S_{11} záleží na dvou složkách. První je impedance aplikátoru a druhá je přiložená tkáň. Pokud se hodnoty impedance obou složek rovnají, dochází k ideálnímu impedančnímu přizpůsobení a S_{11} je roven nulu.

V reálných podmínkách není možné dosáhnout ideálního impedančního přizpůsobení. Snahou je dosažení co nejmenších hodnot parametru S₁₁ na cílové frekvenci 434 MHz, tak aby co nejvíce výkonu prostupovalo tkání a co nejméně výkonu se odráželo zpět do aplikátoru.

1.3 Technické vybavení pro léčbu hypertermií

Hypertermická soustava je specifický soubor přístrojů, které musí splňovat technické normy. Skládá se řídícího počítače, výkonového generátoru, teploměru, vlnovodného aplikátoru a vodního bolu.

Parametry hypertermického ohřevu jako jsou výkon generovaný generátorem, čas ohřevu a další je možné nastavit v řídícím počítači. Na monitoru řídícího počítače je možné průběžně sledovat rozložení teploty v ohřívané tkáni. Teploměr kontinuálně snímá teplotu. Data z teploměru jsou zpracovávána řídícím počítačem, který na základě těchto dat řídí dávkový výkon generátoru.

Důležitou součástí hypertermické soustavy je aplikátor a vodní bolus. Principem aplikátoru je navázání elektromagnetické energie do tkáně a tvarování EM pole v tkáni. Energie mezi aplikátorem a generátorem je zprostředkována koaxiálním kabelem. Vodní bolus umístění mezi tkání (pokožkou pacienta) a aplikátorem zajišťuje chlazení pokožky. Destilovaná voda v aplikátoru neustále cirkuluje,

aby se udržela konstantní teplota a nedošlo k popálení pacienta. Druhou funkcí vodního bolu je posun teploty do hlubšího místa.

Výkon hypertermické soustavy je generován v řádech stovek wattů a frekvencích, které jsou stanoveny radiokomunikačním řádem. Čím nižší je frekvence, tím větší je hloubka vniku. [15]



Obr. 8 Blokové uspořádání termoterapeutické soustavy [15]

Pro povrchovou léčbu je nejvhodnější frekvence 2420 MHz umožňující svalové tkáni ohřev do hloubky až 1,5 cm. Ale hloubka vniku je malá. Toho se využívá pro léčbu nádorů uložených blízko orgánů v poměrně malé hloubce. Kmitočet 434 MHz je vhodný pro ohřev tkáně až do hloubky 4cm.[16]

Frekvence f [MHz]	27	434	915	2420
Efektivní hloubka vniku d	6-8	2 - 4	1,5 – 3	1 – 1,5
[cm]				
Efektivní hloubka vniku d _{1/2}	2,3-3	0,8-1,2	0,6-3	0,4-0,6
[cm]				
Léčba	hloubková	podpovrchová	podpovrchová	povrchová

Tab. 3 Efektivní hloubky ohřevů v s kmitočty pro klinické aplikace hypertermie

1.3.1 Aplikátory pro mikrovlnou hypertermii

Funkcí mikrovlnných aplikátorů je převést mikrovlnné záření do léčené oblasti. Vlastnostmi dobrého aplikátoru jsou dobrá distribuce energie v léčené oblasti, impedanční přizpůsobení, potlačení

rozptýlených a povrchový vln. Podstatné je ti to, aby nedošlo k překročení hygienických limitů v líčené oblasti. K léčbě nádorových onemocnění jsou vybírány aplikátory dle rozměrů a tvarů léčené oblasti. Na aplikaci vhodného aplikátoru je nutné znát plošné rozložení elektromagnetické energie a efektivní hloubku vniku elektromagnetické energie v aparatuře aplikátoru. Aplikátory v mikrovlnné terapii jsou klasifikovány dle různých kritérií [1][16]:

- a) Druh aplikátoru:
- : vlnovodné aplikátory
- : aplikátory tvořené úsekem vedení
- : kapacitní aplikátory
- : induktivní aplikátory

b) Druh léčby:

- : povrchová lokální termoterapie
- : podpovrchová lokální termoterapie
- : hloubková lokální termoterapie
- : interaktivní termoterapie
- : intersticiální termoterapie
- : regionální termoterapie
- : celotělová termoterapie

c) Použití aplikátoru:

- : léčba nádorů (hypertermický ohřev)
- : fyzioterapie (diatermický ohřev)
- : léčba BPH (termodestrukce)

Vlnovodné aplikátory se používají k léčbě malých i velkých nádorů. U těchto aplikátorů je rozložení EM pole blízké rozložení rovinné vlně. Vlnovodné aplikátory bývají nejčastěji konstruovány v obdélníkovém nebo kruhovém průřezu. Konstrukce umožňuje přenos největšího výkonu, široké pásmo frekvenčního přenosu a pro daný kmitočet největší hloubku ohřevu. Vysokofrekvenční energie, která je vedena přes koaxiální vedení, má impedanci 50 Ω . Lidská tkáň má impedanci komplexní. Aplikátor musí být tedy nastaven na tuto impedanci. Při přenosu vysokofrekvenční elektromagnetické vlny vlnovodem of $> f_c$ (kde f_c je mezní kmitočet vlnovodu), jsou ztráty energie a jejího vyzařování do okolí minimální. Hypertermické aplikátory můžeme rozdělit na [1]:

- Aplikátory tvoření propustným vlnovodem (of $> f_c$)
- Aplikátory tvořené zádržným vlnovodem (of $< f_c$)



Obr. 9 Příklad obdélníkového vlnovodu [1]

Elektromagnetická energie se ve vlnovudu šíří pomocí tzv. vidů. K vybuzení těchto vidů dochází v okamžiku, kdy je jejich mezní kmitočet f větší, než je mezní kmitočet vlnovodu f_c . Vlnovodné aplikátory jsou navrhovány tak, aby docházelo k šíření dominantních vidů TE_{mn} (značení obdelníkového vidu TE₁₀).

Pro obdélníkový vlnovod platí kmitočet:

$$f_{c,mn} = \frac{C_0 k_{c,mn}}{2\pi\sqrt{\varepsilon_r \mu_r}}$$
(1.18)

kde *c* je ryclost světla ve vakuu, *m*,*n* je označení vidu, $k_{c,mn}$ je konstanta příčného průřezu vlnovodu. Konstantu $k_{c,mn}$ příčného průřezu spočítáme vtahem:

$$k_{c,mn} = \sqrt{\left(\frac{m\pi}{a}\right)^2 + \left(\frac{n\pi}{b}\right)^2}$$
(1.19)

kde a je šířka, b je vížka vnitřního průřezu vlnovodu. m,n značí indexy vlnovodného vidu. [1]

1.3.2 Měření teploty

Nejen ve zdravotnictví, ale i v průmyslu a dalších odvětvích nám ke zjištění vnitřních charakteristik vlastností zkoumané látky pomůže znalost rozložení teploty. Měření teploty u termoterapie je jedním ze základních vlastností této léčby. Důvodem je zpětná vazba pro řídící systém a regulaci výkonu termoterapeutické soustavy. Principiálně rozdělujeme metody na[17]:

- Invazivní měření teploty
- Neinvazivní měření teploty

Invazivní měření teploty je zavedení jednoho nebo více čidel pod povrch léčené oblasti. V praxi se nejčastěji pomocí injekční jehly zavádí sonda s třemi až sedmi nezávislými čidly. Opodstatněním více čidel je možnost měřit teplotu ve více směrech a zbytečně tak nezatěžovat pacienta zbytečnými vpichy. Nejvíce používanými čidly jsou [17]:

- Termočlánek
- Termistor
- Optický senzor

Z hlediska ceny jsou nejvyužívanější termistory a termočlánky. Optická čidla jsou dražší a tedy i méně využívána.

Neinvazivní měření teploty je ideální pro sledování časového průběhu teploty. Nevýhodou je rozlišovací schopnost a obtížná kalibrace. Při výběru snímání teplot se zohledňuje rychlost rozlišovací schopnosti, za jak dlouho je metoda schopná reagovat na teplotní výkyvy a hloubku v měřené tkáni. Cílem je získání informací o 3D rozložení teploty v léčené oblasti. Možné způsoby měření [17]:

- Infračervená termografie
- Mikrovlnná radioterapie
- Magnetická rezonance
- Ultrazvuk

1.4 Modelové výpočty plánování léčby

Plánování léčby při termoterapii je komplikovaný proces. Záleží na něm míra uzdravení pacienta. K docílení úspěšné léčby je nutné provést sérii experimentů a modelových výpočtů. Výsledkem je model určující časový průběh 3D rozložení teploty v biologické tkáni. Nebo-li reálná představa o distribuci rozložení veličiny SAR v léčené oblasti.

K vytvoření reálných modelů na bázi matematického modelování tzv. simulátory EM pole. Simulátor je software pracující na principu numerických metod a ve výsledném řešení prezentuje uživateli pravděpodobné rozložení veličiny SAR.

Postup plánování léčby je založen na návrhu aplikátoru a modelu biologické tkáně. V praxi se setkáváme s několika problémy např. značně nehomogenní charakter biologického objektu, nebo povahu tzv. blízkého EM pole vyzářeného z aparatury termoterapeutického aplikátoru. [1]

1.4.1 Numerické metody

Základem numerické metody je práce s konkrétním modelem fyzikálního problému. V každém softwarově vytvořeném modelu dále probíhá analýza a vyhodnocování. V současné době se využívá několik numerických metod k řešení Maxwellových rovnic a k numerickému řešení teplotních procesů. Nejvýznamější metody[1]:

- Metoda konečných prvků: FEM (Finite Element Method)
- Metoda momentů: Mom (Method of Moments)
- Metoda konečných diferencí v časové oblasti: FDTD (Finne Difference Time Domain)

První dvě metody řeší pole v jednotlivých bodech uvažovaného prostoru, mají tzv. lokální charakter. Metoda FDTD řeší pole v určitém objemu uvažovaného prostoru, má tzv. globální charakter. Každá z těchto metod je založena na odlišném principu. Všechny metody směřují na soustavu lineárních algebraických rovnic, které lze řešit eliminační, nebo iterační metodou. Nespornou výhodou numerických metod je možnost řešení problémů na složitějších tělesech (anatomických strukturách) oproti analytickému přístupu, kdy se řeší jen tělesa elementární.[1]

1.4.1.1 Metoda konečných prvků (FEM)

Základní myšlenkou metody je rozložení tělesa na menší části, nebo-li elementy či konečné prvky. Při takovéto diskretizaci je analýza chování struktur jednoduší. Metoda pracuje ve frekvenční části. Je tedy vhodná k modelování nehomogenních struktur. Postup řešení lze vyjádřit v několika posobě jdoucích bodech [18]:

- Rozdělení řešené oblasti (struktury) na podoblasti tzv. konečné prvky
- Formulace chování jednotlivých elementů
- Opětovné složení a získání výsledné soustavy rovnic popisujících chování celého systému využitím rovnic získaných při analýze elementů
- Aplikace okrajových či počátečních podmínek
- Vlastní řešení systému rovnic. Získání primárních neznámých.
- Získání dostatečných (odvozených) výsledků

Rozdělením celé struktury na konečný počet elementů (dílčích oblastí) se jednotlivé elementy nepřekrývají. Zobrazený tvar jednotlivých elementů je různorodý (např. trojúhelníky, čtyřúhelníky, osmiúhelníky atd.). Mezi jednotlivými elementy jsou strukturální uzle vytvářející spojitou mřížku.

Jednotlivé uzly jsou body, na nichž hledáme neznámé parametry řešení (např. posuvy, natočení). Výhody mnoha analytických metod je, že ve výsledku dostaneme závislost mezi vstupními a výstupními veličinami a to v nekonečnu mnoha bodů. U metody FEM dostaneme ve výsledku konečný počet bodů (uzlů sítě). Další nevýhodou metody je fakt, že při změně vstupních parametrů je nutno úlohu vyřešit znovu [18].



Obr. 10 Znázornění metody konečných prvků, rozložení na jednotlivé prvky[18]

1.4.1.2 Metoda momentů (MoM)

Metoda pracuje ve frekvenční oblasti, které jsou řešeny pomocí Maxwellových rovnic v integrálním tvaru. Tyto integrální rovnice s N neznámými koeficienty jsou převedeny na soustavu algebraických rovnic o N lineárně nezávislých rovnic. Převod spočívá v rozložení oblasti biologického objektu na N vzájemně se nepřekrývajících podoblastí.

Principem metody je vyjádření vektoru intenzity elektrického pole do základních funkcí f_n . Každá z těchto funkcí je nenulová ve své oblasti a nulová vně této oblasti. [1]



Obr. 11 Rozložení biologického objektu na jednotlivé podoblasti [1]

1.4.1.3 Metoda konečných diferencí v časové oblasti (FDTD)

FDTD je v současné době hojně používaná metoda se širokým spektrem použití. Principem metody je mapování EM pole v prostoru i času při numerickém modelování. Prostorové souřadnice jednotlivých bodů, ve kterých jsou počítány veličiny EM pole, jsou odvozeny od třírozměrné krychlové mřížky (Obr. 12.). Každá z těchto elementárních oblastí mřížky je charakterizována svými dielektrickými parametry. Při simulaci s touto metodou se využívá diskretizace Maxwellových rovnic v diferenciálním tvaru. [1]

Podstatné pro tuto metodu jsou známé rovnice ve tvaru:

$$rot\mathbf{H} = \sigma\mathbf{E} + \varepsilon \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t}$$
$$rot\mathbf{E} = \mu \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t}$$
(1.20)

Můžeme rozepsat tyto vektorové rovnice pro jednotlivé složky těchto vektorů E_x , E_y , E_z , H_x , H_y , H_z . Po rozepsání výše uvedených vektorových rovnic do složek získáme systém šesti skalárních rovnic. Tyto získané rovnice se diskretizují v čase a prostoru. Následně se celý výpočetní interval rozdělí na množství buněk (tzv. Yee-cells). [1][19]



Obr. 12 Složky EM pole zobrazené na elementárním objemu ve tvaru krychle [1]

K nalezení řešení pro konkrétní EM pole je nutné Maxwellovy rovnice v diferenciálním tvaru doplnit o okrajové podmínky. Bez okrajových podmínek by zadání na výpočet modelů bylo neúplné. Metoda FDTD potřebuje okrajové podmínky k přepočtu okrajových uzlů sítě. Každá veličina je počítána ze dvou sousedních veličin. Na krajních strukturách však uzly své sousedy nemají a proto je musíme určit jinak. Příkladem okrajových podmínek je PEC (Perfectly Electric Conductor) / PMC (Perfectly Magnetic Conductor), což jsou označení pro dokonale vodivé materiály. Hodnota pole je u těchto podmínek nulová. Počáteční podmínky jsou u těchto metod nastaveny na nulu.

2 Metody

Prvním krokem k sepsání této práce bylo vytvoření agarového fantomu, naměření reálných dat na přístroji ALBA Double ON 4000, který je umístěn v Nemocnici Na Bulovce a vytvoření simulací prezentující rozložení veličiny SAR ve fantomu. Vzhledem k okolnostem byla z praktického hlediska vybrána numerická metoda FDTD v softwarovém prostředí SEMCAD k příkladným simulacím. Podstatné výhody či nevýhody této metody jsou shrnuty v tabulce (Tab.4.).

Výhody	Nevýhody
Jednoduchý proces diskretizace	• Stanovení okrajových podmínek
Možnost simulace 3D struktur	k úplnosti modelu
v libovolně orientovaném dielektriku	• Práce pouze s jednou frekvencí v daný
v souvislosti s nastavením materiálových	moment
vlastností každého počítaného bodu	
v oblasti	
Numerická stabilita	
• Software počítající již s touto metodou	

Tab. 4 Vlastnosti numerické metody FDTD

2.1 Software SEMCAD

SEMCAD je sofistikovaný softwarový prostředek k simulacím 3D EM polí. Je vhodný pro simulace všech kmitočtů od extrémně malých frekvencí (ELF), až po extrémně vysoké frekvence (EHF). Standardně je využíván při návrhu optimalizace antén, v dozimetrii, optice, při návrhu vlnovodných aplikátorů a v dalších odvětvích. V mnoha ohledech je podobný další výpočetní platformě SIM4LIFE. Oba dva softwary jsou kompatibilní. SAMCAD pracuje na bázi numerické metody FDTD.

2.2 Model

Při návrhu aplikátoru jsem vycházel z reálných hodnot znalosti hypertermické soustavy ALBA Double ON 4000, aplikátoru BETA. Tudíž jsem přistoupil ke kroku měření dat v Nemocnici Na Bulovce a přizpůsobení se podmínkám pro porovnání.

V programu SEMCAD jsem vytvořil jednoduchý model. Základem je aplikátor se čtvercovým průřezem. Aplikátor byl vyplněn dielektrikem ε_r . Budící sonda byla vložena jako válec do horní stěny aplikátoru. Mezi budící sondou a aplikátorem byla 1 mm mezera. Energie na biologickou tkáň je vedena pomyslným koaxiálním kabel (Z = 50 Ω). Dále byl navržen vodní bolus a fantom svalové tkáně. Parametry aplikátoru a vodního bolu jsou uvedeny níže v tabulce (Tab. 5.). U vodního bolu byla při měření měněna jeho tloušťka a pozorovány vlastnosti rozložení velikosti SAR. Relativní permitivita vodního bolu ε_r = 78. Ostatní materiálové vlastnosti byly zanedbány. Jako fantom biologické tkáně byl zvolen agarový fantom o tloušťce 120 mm a šířce175 mm.

Tab. 5 Definované parametry aplikátoru

Parametr	Aplikátor
Šířka vlnovodu a[mm]	150
Výška vlnovodu b[mm]	150
Délka vlnovodu DV[mm]	140
Délka kapacitní sondy DS[mm]	60
Poloměr kapacitní sondy PS[mm]	3,5
Relativní permitivita dielektrika ε_r [-]	13
Vzdálenost sondy od vlnovodu VS (zkratovaný konec) [mm]	15
Tloušťka vodního bolu [mm]	10 - 40

2.3 Simulace

Před simulací bylo nutné nadefinovat použité materiály. Většina materiálů byla zanedbána. U vodního bolu byla zvolena relativní permitivita $\varepsilon_r = 78$ a vodivost byla předpokládána nulová. U agarového fantomu byla zvolena relativní permitivita $\varepsilon_r = 57,7$ a vodivost rovna 0,8 Sm⁻¹.

Program SEMCAD využívá dva druhy simulací. Simulace *Broad Band* stanový impedanční přizpůsobení a druhá simulace *Harmonic Simulation* stanový rozložení veličiny SAR.

Broadband simulation

Broadband simulation slouží k zobrazení frekvenční (časové) závislosti parametrů v konkrétním frekvenčním (časovém) pásmu. V simulaci je budícím signálem Gaussovký impuls. Simulace zobrazuje parametry: I(f), I(t), P(t), U(f), U(t), Z(f), $|S_{11}|(f)$.

Z uvedených parametrů je zde sledovaným parametrem činitel odrazu $|S_{11}|(f)$. Hodnota parametru vypovídá o impedančním přizpůsobení aplikátoru. Limitní hodnotou byla zvolena hranice -10dB. Vycházíme-li z rovnice:

$$P_0 = 20\log P$$

$$P = 10 \ 10 \frac{2 \cdot 10}{10} \cdot 100 = 1 \%$$
(2.1)

Pak se zpět ke generátoru odrazí méně jak 1% výkonu. Pro grafické znázornění se ještě volí šířka pásma v okolí pracovní frekvence 434MHz. Zvolenou pracovní frekvencí bylo 600MHz. [20]

Harmonik simulation

Harmonik simulation slouží k zobrazení a rozložení veličin pole na dané frekvenci. Budícím signálem simulace je sinusový signál o požadované frekvenci. Dle zadání této práce je zobrazovaná frekvence 434 MHz. Pomocí simulace lze zobrazit: $D(x, y, z, f_0)$, $E(x, y, z, f_0)$, $H(x, y, z, f_0)$, $B(x, y, z, f_0)$, SAR (x, y, z, f₀) a další. Z uvedených veličin je zde sledovanou veličinou SAR (x, y, z, f₀) při dané frekvenci v různých rovinách. [20]

2.4 Agarový fantom

Agarový fantom svými vlastnostmi nahrazuje svalovou tkáň. Různými přísadami (např. sůl) lze upravit dielektrické parametry tak, aby svými vlastnostmi dopovídali tkáni pro zadaný kmitočet. Obecně by měli fantomy aproximovat dielektrické a tepelné parametry:

- a) Permitivitu tkáně
- b) Elektrickou vodivost tkáně
- c) Teplotní vodivost tkáně
- d) Měrné teplo tkáně
- e) Vliv krevního řečiště

Při výrobě agarového fantomu, jsem použil NaCl, destilovanou vodu a agarový prášek. Tyto přísady jsem v určitém poměru smíchal a za stálého míchání zahříval na teplotu 80°C. Ujistil jsem se, že agarový prášek je dobře rozpuštěn a následně jsem celý objem přelil do předem připravené nádoby o rozměrech 200 x 120 x 100 mm. Po vychladnutí fantomu jsem jej umístil do ledničky, kde tuhnul 12 hodin.

Látka	Procentuální zastoupení ve	Vypočítané množství [g]
	fantomu [%]	
NaCl	0,33	10,34
Agarový prášek	4	125,43
Destilovaná voda	95,67	3000

Tab. 6 Složení agarového fantomu v biologické tkáni [1]



Obr. 13 Vytvořený fantom biologické tkáně a) v plastovém pouzdru, b) rozříznutý fantom

3 Výsledky simulace

3.1 Impedanční rozložení



Obr. 14 Impedanční přizpůsobení namodelovaného vlnovodného aplikátoru (tloušťka vodního bolu 20 mm)

Parametr	Aplikátor
Hodnota S ₁₁ v minimu [dB]	-31,05
Hodnota S ₁₁ na frekvenci 434 MHz [dB]	-30,8
Frekvence v minimu S ₁₁ [MHz]	433,5
Rozsah frekvencí pro S ₁₁ < -10dB [MHz]	419,5 - 459,6

Tab. 7 Vlastnosti aplikátoru (tloušťka vodního bolu 20 mm)

Ze simulace vyplívá, že naměřená hodnota napěťového činitele odrazu $|S_{11}|$ (434MHz) = -30,8dB. Ze vztahu 2.1 vyplívá, že se zpět odrazí méně jak 1% procento energie. V simulaci předem stanovená podmínka pro S₁₁ nižší než -10dB byla dodržena.

3.2 Rozložení veličiny SAR

Na níže vyobrazeném rozložení veličiny SAR v různých rovinách můžeme pozorovat rozložení SAR ve střední rovině yz, intenzitu elektrického pole E (rovina E) a ve střední rovině xz, které je rovnoběžné s intenzitou magnetického pole H (rovina H), rovina xy. Může odhadnout i tzv. EFS (Effective Field Size), nebo-li plochu kde veličina SAR dosahuje větších hodnot než 50% jejího maxima.



Obr. 15 Rozložení veličiny SAR na povrchu fantomu



Obr. 16 Rozložení veličiny SAR ve svislé rovině řezu (rovina E)



Na obrázcích Obr.16. a Obr.17. můžeme odhadovat hloubku vniku ohřevu $d_{1/2} = 10 \text{ mm}$

Obr. 17 Rozložení veličiny SAR ve vodorovné rovině řezu (rovina H)

3.3 Vodní bolus v závislosti na tloušťce

Vodní bolus se při přiložení na biologickou tkáň deformuje. Není tedy možné přesně určit jeho tloušťku, pouze ji odhadovat. Hlavním kritériem pro určení tloušťky bolu byla souvislost s naměřenými hodnotami S₁₁ na cílové frekvenci 434MHz (resp. 433,92 MHz pro soustavu ALBA Double ON 4000). V praxi je obecně volena větší tloušťka bolu v souvislosti s nerovnými plochami pro lepší pokrytí léčené oblasti a zamezení vzniku nehomogenity EM pole a tzv. "hot spotst".

4 Výsledky měření

Rozložení veličiny SAR a parametru S_{11} bylo měřeno pomocí hypertermické soustavy ALBA Double ON 4000. U soustavy byl použit aplikátor BETA (Obr.17.), který je standardním vybavením této soustavy. Celé měření probíhalo v prostorech Nemocnice Na Bulovce.

Hypertermická soustava ALBA Double ON 4000 zajišťuje ohřev nádorové tkáně v rozmezí teplot 40 až 43°C prostřednictvím planárních aplikátorů a integrovaného vodního bulu. Pracovní frekvence soustavy je konstantně nastavena na 433,92 MHz. Dalšími podstatně měnitelnými parametry pro toto měření je teplota samotného vodního bolu, množství vody ve vodním bolu a teplota biologické tkáně. Výkonový rozsah hypertermické soustavy je maximálně 200W. Při měření byly nastaveny parametry:

Nastavené parametry měření	Hodnota
Výkon hypertermické soustavy [W]	100
Teplota vodního bolu [°C]	24
Teplota biologické tkáně [°C]	40
Tloušťka vodního bolu [mm]	10 - 40

Tab. 8 Parametry nastavené na soustavě ALBA ON 4000

Tloušťka vodního bolu byla měřena odhadem pomocí pravítka, jelikož není možné určit přesné množství vody v bolu. Jako biologická tkán byl použit vyrobený agarový fantom, který v našem případě nahrazoval biologickou tkáň. Pro snímání teplotního profilu po ohřevu agarového fantomu byla použita termokamera FLIR i7. Teplotní rozsah kamery je -20 až 250°C s citlivostí na 0,1°C. [21]

Experiment spočíval v zahřívání agarového fantomu pomocí hypertermické soustavy po dobu 1 min s předem definovanými parametry. Následně byla doba zahřívání prodloužena na 3 min. Tloušťka vodního bolu byla při každém dalším měření změněna přibližné o 10 mm a to v rozmezí 10 až 40 mm. Fantom byl před samotným měřením rozříznut na dvě stejně velké poloviny, tak aby bylo možné pozorovat rozložení veličiny SAR. Na monitoru hypertermické soustavy byly dále během měření pozorovány a zaznamenávány hodnoty parametru S_{11} .

Při experimentálním ověření vlastností testovaného aplikátoru nebylo možné některé z parametrů určit s absolutní přesností. Velikost vodního bolu byla odhadována, resp. měřena pravítkem. Nebylo možné určit celkový objem kapaliny ve vodním bolu. Dále pak samotný aplikátor BETA má obloukový tvar na rozdíl od aplikátoru použitého při simulacích. Přiložení prohnutého aplikátoru na rovný povrch agarového fantomu, měl za následek změnu tloušťky vodního bolu a tedy i nerovnoměrné rozložení kapaliny uvnitř vodního bolu. Dalším faktorem ovlivňující experiment bylo "přitlačení" aplikátoru na fantom. Vzhledem k celkovému počtu experimentů nelze předpokládat vždy stejný přítlak. Rozměry aplikátoru BETA byly odlišné od simulací.



Obr. 18 Hypertermická soustava

4.1 Měření parametru S₁₁

Parametr S_{11} byl měřen při konstantní frekvenci 433,92 MHz, výkonu 100 W a měnící se tloušťce vodního bolu. U měření parametru nedochází k zásahu do biologické tkáně respektive fantomu. Ve výsledcích jsou uvedeny dada ze simulací společně s naměřenými daty pro srovnání. Vzhledem k obtížnému a nepřesnému měření vodního bolu u aplikátoru BETA je uvedeno méně hodnot.

Tloušťka vodního bolu [mm]	Naměřená data S ₁₁ na	Simulovaná data S ₁₁ na
	433,92MHz [dB]	434MHz [dB]
10	-24,8	-15,1
15	-	-24,5
20	-22,6	-30,8
25	-	-17,5
30	-18,9	-14,5
35	-	-12,0
40	-16,5	-11,8

Tab. 9 Výsledné naměřené hodnoty při simulacích a experimentu



Obr. 19 Porovnané hodnoty simulovaných a naměřených dat

4.2 Měření parametru SAR

Agarový fantom byl zahříván pomocí aplikátoru BETA nejdříve 1 minutu, následně po úplném vychladnutí fantomu 3 minuty. Teplotní rozložení SAR bylo snímáno termokamerou FLIR i7. Z každého měření byly zaznamenány hodnoty S₁₁ (uvedeny v kapitole 4.1) a vyfoceny teplotní profily na povrchu fantomu a také na v řezu fantomu. Staří fantomu v době měření bylo 2 dny.



Obr. 20 Rozložení veličiny SAR ve fantomu při době ohřevu 1 min a tloušťce vodního bolu 40 mm. a) povrch fantomu, b) řez fantomu



Obr. 21 Rozložení veličiny SAR ve fantomu při době ohřevu 3 min a tloušťce vodního bolu 40 mm. a) povrch fantomu, b) řez fantomu

Z uvedených obrázků Obr.20. a Obr.21. je patrné, že doba ohřevu 1 min byla nedostatečná pro distribuci teploty. Naopak expozice 3 min dokládá jasný profil vzniku pouze jednoho ohniska, které se nachází ve středu ohřívané plochy. Lze odhadnout i tzv. EFS (Effective Fiel Size). EFS je efektivní plocha ohřevu, která je definována jako plocha veličiny SAR větší než 50% jejího maxima. EFS byla

odhadnuta na 120 x 180 mm. V řezu fantomu je viditelná hloubka vniku. Ta byla odhadnuta na 40 mm.



Obr. 22 Rozložení veličiny SAR ve fantomu při době ohřevu 1 min a tloušťce vodního bolu 30 mm. a) povrch fantomu, b) řez fantomu



Obr. 23 Rozložení veličiny SAR ve fantomu při době ohřevu 3 min a tloušťce vodního bolu 30 mm. a) povrch fantomu, b) řez fantomu

Na Obr.22. a Obr.23. je opět vidět rozdíl mezi exponovanými fantomy. Doba 1 min nebyla dostatečná pro distribuci teploty. S ohledem na zmenšení velikosti víšky bolu, tedy i celkovému

objemu se nepatrně projevila nehomogenita tvaru aplikátoru BETA na rovnou plochu fantomu. EFS již nemá pravidelný obdélníkový tvar a na Obr.23. jsou patrná dvě ohniska ohřívané plochy. I přesto odhaduji EFS velikostně 120 x 180 mm a hloubku vniku 35 mm při době ohřevu 3 min.



Obr. 24 Rozložení veličiny SAR ve fantomu při době ohřevu 1 min a tloušťce vodního bolu 10 mm. a) povrch fantomu, b) řez fantomu



Obr. 25 Rozložení veličiny SAR ve fantomu při době ohřevu 3 min a tloušťce vodního bolu 10 mm. a) povrch fantomu, b) řez fantomu

V závěru měření byla stanovena tloušťka vodního bolu na 10 mm. Záměrně zde uvádím již rozložení veličiny SAR při této tloušťce bolu, jelikož výsledky pro tloušťku vodního bolu 20 mm jsou obdobné jako na Obr. 22. A Obr. 23.

Na Obr. 24. si můžeme všimnout nerovnoměrného rozložení EM pole. Právě zde vzniká tzv. "hot spots". "Hot spots" jak již bylo řečeno, je označení pro nehomogenní mikrovlnné pole, které se v požadovaném prostoru vyznačuje rozdílnou intenzitou. Tento nerovnoměrný ohřev může způsobit v extrémních případech tepelné popáleniny biologické tkáně. Nerovnoměrné rozložení EM pole na Obr.24. bylo pravděpodobně způsobeno nedostatečným přítlakem aplikátoru na fantom v souvislosti s malou výškou, resp. objemem fantomu. Expozice 1 min byla opět nedostatečná pro pozorování rozložení SAR i hloubky vniku. Hloubka vniku při expozici 3 min je poměrně spekulativní, odhaduji 25 mm.

5 Diskuze

Cílem této práce bylo přiblížit se klinické praxi. Byl zvolen postup, který práci dělí na teoretickou část a praktickou.

V praktické části byly nejdříve pomocí simulátoru získány výsledky impedančního přizpůsobení namodelovaného vlnovodného aplikátoru pro předem definované parametry s různými tloušťkami vodního bolu. Tyto hodnoty byly následně porovnány s naměřenými hodnotami během experimentu na ALBA Double ON 4000. U soustavy byl použit aplikátor BETA (Obr.18.), který je standardním vybavením této soustavy. Celé měření probíhalo v prostorech Nemocnice Na Bulovce. Získaná data byla zapsána do tabulky (Tab.9.).

Experimentálním ověřením vlastností testovaného aplikátoru nebylo možné některé z parametrů určit s absolutní přesností. Simulační program SEMCAD při zobrazení rozložení veličiny SAR zobrazuje i bílá pole. Je spekulativní pokládat toto zobrazení za chybné, jelikož v místech vykreslovaných bílých polí je zbytkové rozložení SAR avšak lze oponovat již v zanedbatelném množství. Nejdůležitějšími aspekty ovlivňující celé měření byly odhadované výšky vodního bolu u aplikátoru BETA. Hypertermický systém nemá možnost měřit přesné množství kapaliny v bolu. Proto byla výška měřena metrem. Dalšími aspekty ovlivňující měření byl obloukový tvar aplikátoru a samotné rozměry aplikátoru BETA. Oblouková charakteristika aplikátoru je vhodná k aplikaci na nerovné plochy léčené oblasti. U větších přítlaků na aplikátor s bolem a na biologickou tkáň se vodní bolus při kontaktu léčenou oblastí lépe přizpůsobí jejímu tvaru.

Porovnáním simulovaných hodnot a experimentálně naměřených hodnot vzhledem k nízkému počtu nelze tvrdit, že průběhy závislostí aplikátorů budou periodické. Obecně lze tvrdit, že vodní bolus má nezanedbatelný vliv na parametru S_{11} a parametru SAR. U parametru S_{11} přiložením vodního bolu lze posunout frekvenční pozici minima. Díky přiložení bolu je možné se přiblížit cílové frekvenci 434 MHz. Dochází tak na této frekvenci k poklesu hodnoty S_{11} následované zlepšením impedančního přizpůsobení.

6 Závěr

Práce popisuje obecně mikrovlnou hypertermii. Jelikož hypertermie je metoda založená na ohřevu nádorové tkáně, je v této práci popsán biologický i fyzikální proces léčby. Při ohřevu nádorové tkáně, není ohříván pouze nádor, ale i okolní biologické struktury. Je tedy nutné zvolit postup plánování léčby. Tato práce je zaměřena na principu metody konečných diferencí v časové oblasti FDTD. U metody jsou rozepsány její výhody i nevýhody. Metoda je vypočítávaná pomocí softwéru SEMCAD použitého v této práci. Simulátor EM pole SEMCAD vypočítává hodnoty elektrického a magnetického pole z předem definovaných parametrů. Výsledkem vyčíslení jsou hodnoty impedančního rozložení, teplotního rozložení veličiny SAR a hodnoty činitele odrazu S₁₁.

Práce obsahuje výsledky experimentálního měření. Data byla měřena na hypertermické soustavě ALBA Double ON 4000 v ozařovně hypertermické léčby Nemocnice Na Bulovce. K experimentálním účelům byl vyroben agarový fantom. Postup a výsledky experimentu jsou zaznamenány v této práci. Pomocí znalostí hypertermické soustavy byl v simulátoru EM pole SEMCAD navržen zjednodušený model aplikátoru, vodní bolus a agarový fantom. Bylo provedeno několik simulací a sledovaným faktorem byla závislost tloušťka vodního bolu na parametru S₁₁ a rozložení parametru SAR. Stejné parametry byly sledovány při experimentálním měření, kdy byla měněna tloušťka vodního bolu. Experiment probíhal za předem stanovených podmínek. Hodnota dodávaného výkonu byla konstantní 100 W a pracovní frekvence 434 MHz. Cílem této práce bylo přiblížit demonstrované výsledky jako výsledky klinické praxe.

Ze získaných dat lze vyvodit, že při změně tloušťky vodního bolu v rozmezí 10 až 40 mm je činitel odrazu v intervalovém rozmezí -30,8 až -11,8 dB pro simulované hodnoty a -24,8 až -16,5 dB pro reálně snímané hodnoty. Tyto výsledné hodnoty naznačují maximálně 1% odrazivosti výkonu vyslaného z generátoru. Zkoumáním rozložení veličiny SAR byla zjištěna maximální hloubka vniku přibližně 40 mm po expozici 3 min v experimentálním měření. EFS což je efektivní plocha ohřevu, která je definována jako plocha veličiny SAR větší než 50% jejího maxima byla přibližně 120 x 180 mm.

Seznam použité literatury

[1] Vrba, J.: Lékařské aplikace mikrovlnné techniky [skriptum]. Vydavatelství ČVUT, Praha, 2003.

[2]SOUMAROVÁ, R., KUBECOVÁ, M. a kolektiv.: ONKOLOGIE, Učebnítexty pro studenty 3.lékařskéfakulty UK. 2019., 2. zcela přepracované vydání. ISBN: 978-80-87878-37-8. Dostupné online:https://www.lf3.cuni.cz/3LF-1478-version1-

 $2019_soumarova_onkologie_978_80_87878_37.pdf$

[3] KUBEŠ, J.: Imunomodulační účinky hypertermie v léčbě nádorů [online]. Praha, 2007
[cit. 2020-04-20]. 13527. Dizertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 3. Lékařská
fakulta. Vedoucí práce Doc. MUDr. Jozef Rosina.

[4] National Cancer Institute: Hyperthermia in Cancer Treatment. *Cancer.gov* [online]. USA, b.r.[cit. 2020-05-01]. Dostupné z: www.cancer.gov

[5] HALLIDAY, D., RESNICK, R., WALKER, J.: Fyzika: Elektromagnetické vlny–Optika-Relativita.
 Brno: VUTIUM, 2000. 1278 s. ISBN 80-214-1868-0

[6] HORÁK, Z., KRUPKA, F.: Fyzika: Příručka pro vysoké školy technickéhosměru. Praha: SNTL, 1976. 1128 s. 04-011-76

[7] Maxwellovy rovnice.Encyklopedie fyziky[online]. [cit. 2020-05-12]Dostupné z: http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/368-maxwellovy-rovnice

[8] ROZMAN, J. a kolektiv,: *Elektronické přístroje v lékařství*. Praha: ACADEMIA,2006. 408 s. ISBN 80-200-1308-3

[9] VRBA, J. :*Interakce EM pole s biologickými objekty*.Skyfly[online].[cit. 2020-5-21]Dostupné z: http://www.skyfly.cz/zajimavo/mwucinky04.htm

[10] BETTAIEB, Ahmed, Paulina K., Diana A.: *Hyperthermia: Cancer Treatment and Beyond. In: Cancer Treatment - Conventional and Innovative Approaches* [online].
InTech, 2013 [cit. 2020-06-11]. DOI: 10.5772/55795. ISBN 978-953-51-1098-9.

[11] CHANG, K.: . *Encyclopedia of RF and microwave engineering*. Hoboken, N.J.: John Wiley, 2005. ISBN 04-712-7053-9.

[12] PEKÁREK, L.: Informace NRL č. 9/2001 k nařízení o ochraně zdraví před neionizujícím zářením, SZÚ, dostupnéonline:

http://www.szu.cz/uploads/documents/cpl/NRL_Eletromag/NRL_09.pdf [cit. 2020-06-14].

[13] NĚMEC, Luboš.: *Aplikátor pro termoterapii na bázi planárního rezonátoru*. Praha,2008. Diplomová práce. ČVUT FEL. Vedoucí práce Prof. Ing. Jan Vrba, CSc.

[14] POZAR, David M.: *Microwave Engineering*. 2012., 4. vydání. ISBN 978-0-470-63155-3. University of Massachusetts at Amherst.

[15] VRBA, J.: Aplikace mikrovlnné techniky. 1 vydání. Praha: České vysoké učení technické, 2001.ISBN 80-010-2294-3.

[16] MICHALEC, P.: *Hypertermie. In: SlidePlayer.cz* [online]. b.r. [cit. 2020-06-19]. Dostupné z: http://slideplayer.cz/slide/5659021/

[17] NAVRÁTIL, L., ROSINA, J.: *Medicínská biofyzika*. 1 vydání. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-1152-4.

[18] FUSEK, M., HALAMA, R: . MKP a MHP [online]. In:. Ostrava, 2011, s. 104 [cit. 2020-07-02].

[19] Lábsky, Balázs.: *METODY ANALÝZY PŘENOSOVÝCH STRUKTUR V ČASOVÉ OBLASTI*, Brno, 2009. Diplomová práce. FEKT VUT. Vedoucí práce: doc. Ing. Lubomír Brančík, CSc. ,Dostupné online z: https://core.ac.uk/download/pdf/30297083.pdf

[20] Vogeltanzová, Sára.: *Optimalizace hypertermické léčby pomocí numerických simulací veličiny SAR*. Praha, 2017. ČVUT FEL. Vedoucí práce Prof. Ing. Jan Vrba, CSc.

[21] *Termokamera FLIR řady i* [online]. Dostupné z: https://www.termokamery-flir.cz/termokamery-flir.i/