



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

Indukční ohřev magnetických nanočástic pro hypertermii

Inductive heating of magnetic nanoparticles for hyperthermia

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský technik

Autor práce: Vojtěch Adam

Vedoucí práce: doc. Ing. David Vrba, Ph.D.

Kladno 2019

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Adam** Jméno: **Vojtěch** Osobní číslo: **465454**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Biomedicínský technik**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Indukční ohřev magnetických nanočástic pro hypertermii

Název bakalářské práce anglicky:

Inductive heating of magnetic nanoparticles for hyperthermia

Pokyny pro vypracování:

Vytvořte numerický model systému pro indukční ohřev. Pracovní frekvence systému bude 100 kHz a systém bude schopen generovat intenzitu magnetického pole 5,7 kA/m. Vypočtené magnetické pole porovnejte s analytickým řešením. Dále importujte homogenní model lidské hlavy a umístěte do něj balónek s magnetickými nanočásticemi. Model hlavy vložte do cívky indukčního systému. Dielektrické vlastnosti homogenního fantomu hlavy nastavte na hodnoty odpovídající dielektrickým vlastnostem mozkových tkání. Simulujte indukční ohřev balónku a případný ohřev mozkových tkání. Uvažujte balónek homogenně vyplněný vodným roztokem magnetických nanočástic a balónek s dvojitou stěnou, kde střed balónku bude vyplněn fyziologickým roztokem a prostor mezi dvěma stěnami pak vodným roztokem magnetických nanočástic. Určete nezbytnou amplitudu elektrického proudu tekoucí cívku a materiálové parametry nanočástic pro obě geometrie balónku.

Seznam doporučené literatury:

[1] J. Vrba, Lékařské aplikace mikrovlnné techniky, ed. 1st, ČVUT Praha, 2003, ISBN 80-01-02705-8

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

doc. Ing. David Vrba, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

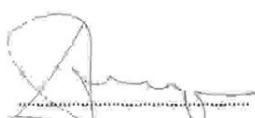
doc. Dr.-Ing. Jan Vrba, M.Sc., MUDr. Luca Vannucci, Ph.D.

Datum zadání bakalářské práce: **18.02.2019**

Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2020**



prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc.
podpis vedoucí(ho) katedry



prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Indukční ohřev magnetických nanočástic pro hypertermii“ vypracoval samostatně a použil 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 16.5.2019

.....

Vojtěch Adam

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval především svému vedoucímu práce, panu doc. Ing. Davidu Vrbovi, Ph.D., za odborné vedení práce a za ochotu a trpělivost při konzultacích a v průběhu celého vypracování práce. Dále bych rád poděkoval konzultantovi, panu doc. Dr.-Ing. Janu Vrbovi, M.Sc., za poskytnuté konzultace a doporučení, která přispěla k vypracování mé práce.

ABSTRAKT

Indukční ohřev magnetických nanočástic pro hypertermii

Cílem této práce bylo vytvoření numerického modelu systému pro indukční ohřev roztoku magnetických nanočástic, kterým byl vyplněn balónek umístěný do mozkové tkáně, a simulace ohřevu mozkové tkáně tímto balónkem. Ohřev balónku s roztokem nanočástic by se měl v budoucnu uplatnit při termobrachyterapii.

Systém je tvořen cívkou, umístěnou okolo hlavy pacienta, která vytváří střídavé magnetické pole o frekvenci 100 kHz s maximální intenzitou magnetického pole uvnitř hlavy 5,7 kA/m. Model byl vytvořen v programu COMSOL Multiphysics®. Tento program také umožňuje simulaci magnetického pole i ohřevu roztoku nanočástic.

Byly vytvořeny dva typy balónku (jednoplášťový balónek homogenně vyplněný roztokem nanočástic a dvouplášťový balónek, ve kterém se roztok nanočástic nacházel ve vrstvě mezi pláští) o různých velikostech, které byly umístěny do dvou různých lokací v lidské hlavě. Parametry roztoku nanočástic byly převzaty z literatury.

Byl vytvořen systém, který generuje magnetické pole s maximální intenzitou uprostřed hlavy 5,79 kA/m. Použitá cívka byla tvořena 12 závity a napájena střídavým proudem s amplitudou 175 A. Byla provedena simulace ohřevu mozkové tkáně pomocí všech typů balónků. Na základě provedených simulací bylo zjištěno, že žádný z balónků nezajišťuje dostatečné prohřátí 5mm vrstvy tkáně okolo balónku (minimální teplota je 40 °C). Pro ohřev se více hodil dvouplášťový balónek. Dále byla určena ideální tloušťka vrstvy s roztokem nanočástic pro všechny velikosti balónku, při které by ztrátový výkon absorbovaný roztokem nanočástic byl největší. Byl popsán vliv hodnot reálné a imaginární části komplexní permeability na velikost ztrátového výkonu.

Klíčová slova

Hypertermie, nanočástice, indukční ohřev, numerický model, termobrachytherapie

ABSTRACT

Inductive heating of magnetic nanoparticles for hyperthermia

The aim of this work was to create a numerical model of a system for inductive heating of a solution of magnetic nanoparticles, with which was filled a balloon placed in the brain tissue, and simulation of heating of brain tissue with this balloon. Heating of balloon with nanoparticle solution should be used in the future for thermobrachytherapy.

The system consists of a coil placed around the patient's head, which produces a 100 kHz alternating magnetic field with a maximum magnetic field intensity of 5.7 kA/m. The model was created in COMSOL Multiphysics®. This program also allows simulation of magnetic field and heating of nanoparticle solution.

Two types of balloon (a single-shell balloon filled with a nanoparticle solution and a double-shell balloon in which the nanoparticle solution was in a layer between the shells) of different sizes were placed in two different locations in the human head. The nanoparticle solution parameters were taken from the literature.

A created system generates a magnetic field with a maximum intensity of 5.79 kA/m in the center of the head. The used coil consists of twelve threads and is powered by alternating current with amplitude 175 A. A simulation of brain tissue heating was performed using all types of balloons. Based on the simulations, none of the balloons did reached the sufficient warming of the 5mm layer of tissue around the balloon (minimum temperature is 40 °C). A double-shell balloon was more suitable for heating. The ideal layer thickness of the nanoparticle solution at which the loss of power absorbed by the nanoparticle solution would be greatest was determined for all balloon sizes. The influence of the values of the real and imaginary part of the complex permeability on the loss power was described.

Keywords

Hyperthermia, nanoparticles, inductive heating, numerical model, thermobrachytherapy

Obsah

Seznam symbolů.....	9
1 Úvod	10
1.1 Přehled současného stavu.....	11
1.1.1 Hypertermie.....	12
1.1.2 Historický vývoj hypertermie.....	12
1.1.3 Biologický princip účinků hypertermie.....	13
1.1.4 Rozdělení hypertermie.....	13
1.1.5 Metody ohřevu tkání.....	14
1.1.6 Ohřev tkáně pomocí magnetických nanočástic	15
1.1.7 Termobrachyterapie.....	16
1.2 Cíle práce.....	17
2 Metody	19
2.1 Práce s programem COMSOL Multiphysics®	19
2.1.1 Uživatelské prostředí programu COMSOL Multiphysics®	19
2.2 Tvorba modelu indukčního systému	24
2.2.1 Geometrie modelu	24
2.2.2 Materiály.....	25
2.2.3 Fyzikální prostředí.....	25
2.2.4 Simulace magnetického pole a ohřevu cívky	27
2.3 Výpočet intenzity magnetického pole	30
2.4 Simulace ohřevu mozkové tkáně.....	30
2.4.1 Určení velikosti ztrátového výkonu.....	32
2.4.2 Simulace ohřevu mozkové tkáně.....	33
2.4.3 Vliv průtoku krve na ohřev mozkové tkáně	34
2.5 Vliv tloušťky vrstvy naplněné roztokem nanočástic na velikost ztrátového výkonu	35
2.6 Parametrická studie vlivu komplexní permeability roztoku nanočástic na velikost ztrátového výkonu	35
2.7 Simulace ohřevu mozkové tkáně balónkem ohřátým na teplotu 48 °C	35

3	Výsledky.....	37
3.1	Simulace magnetického pole.....	37
3.2	Simulace ohřevu cívky	38
3.3	Výpočet hodnoty intenzity magnetického pole	39
3.4	Simulace ohřevu roztoku nanočástic	39
3.4.1	Ohřev jednovrstevného balónku umístěného uprostřed modelu	40
3.4.2	Ohřev dvouvrstevného balónku umístěného uprostřed modelu.....	44
3.4.3	Ohřev jednovrstevného balónku umístěného ve frontálním laloku ...	47
3.4.4	Ohřev dvouvrstevného balónku umístěného ve frontálním laloku	51
3.4.5	Model neuvažující průtok krve, ohřev dvouvrstevného balónku umístěného ve frontálním laloku.....	54
3.5	Parametrická studie tloušťky vrstvy s roztokem nanočástic	56
3.6	Parametrická studie vlivu komplexní permeability roztoku nanočástic na velikost ztrátového výkonu	58
3.7	Simulace ohřevu mozkové tkáně balónkem ohřátým na teplotu 48 °C	59
4	Diskuse	60
5	Závěr	63
	Seznam použité literatury	64
	Příloha A: Obsah příloženého CD.....	67

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
σ	$\text{S}\cdot\text{m}^{-1}$	Elektrická vodivost
ε_r	-	Relativní permitivita
μ_r	-	Relativní permeabilita
ρ	$\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$	Hustota
C_p	$\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$	Tepelná kapacita
λ	$\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$	Tepelná vodivost
N	-	Počet závitů cívky
I	A	Elektrický proud
f	Hz	Frekvence
d	m	Průměr balónku
s	m	Vzdálenost od povrchu balónku
T	$^{\circ}\text{C}$	Teplota
a	m	Tloušťka vrstvy s roztokem nanočástic
H	A/m	Intenzita magnetického pole
d_d	m	Tloušťka drátu
r	m	Poloměr cívky
ω_b	s^{-1}	Míra krevní perfuze
Q_{met}	$\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$	Metabolické teplo
P_Z	W	Ztrátový výkon

1 Úvod

Ve vyspělých zemích v posledních letech narůstá incidence nádorových onemocnění, především vlivem zvyšujícího se průměrného věku obyvatel, ale také vlivem dalších faktorů, například životního stylu. Léčba nádorových onemocnění, především těch maligních, je jednou z priorit dnešní medicíny. Dnes se nádory odstraňují například chirurgickým zákrokem, radioterapií, chemoterapií, nebo kombinací těchto metod [1]. Tyto metody léčby mají svá omezení a nejsou vždy účinné, především pokud není nádor objeven v počátečním stádiu. Při jejich použití navíc většinou dochází k poškození okolních zdravých tkání. V dnešní době se kromě zdokonalování používaných léčebných metod vytvářejí metody nové, fungující na zcela odlišných principech.

Jednou z doplňkových metod určených pro léčbu zhoubných nádorů je hypertermie. Principem této metody je zahřátí nádorové tkáně. Teplota, na kterou se nádorová tkáň ohřívá, je mezi 40 °C a 44 °C. Tyto teploty jsou pro nádorovou tkáň toxické a zároveň při nich dochází jen k minimálnímu poškození normálních tkání [1,2]. Teploty pod spodní hranicí rozmezí nemají léčebné účinky, překročení horní hranice může být nebezpečné pro zdravé tkáně. Nádorové buňky jsou po zahřátí náchylnější na radioterapii a chemoterapii, proto se tato metoda většinou používá v kombinaci s těmito metodami terapie. Použití metody vede k celkovému oslabení nádoru a může způsobit i jeho zmenšení, protože zvýšená teplota může vést i k apoptóze nádorových buněk [3].

V současné době existuje několik možných způsobů ohřevu tkání. Volba metody ohřevu závisí na konkrétním onemocnění, především na lokalizaci a rozsahu. Nejpoužívanější metodou ohřevu je mikrovlnný ohřev, ale využívá se také ultrazvukové vlnění nebo infračervené záření. Všechny již používané metody mají však jeden základní neduh. Při jejich použití dochází k ohřevu tkání v okolí cílové oblasti, což může způsobovat komplikace, například popáleniny způsobené přílišným ohřevem tkáně v jednom místě [4].

Relativně novou metodou ohřevu určenou pro využití v hypertermii je ohřev pomocí roztoku magnetických nanočástic [5]. Tekutina obsahující magnetické nanočástice se umístí do nádoru, po kterém se rozšíří. Oblast je poté umístěna do vnějšího magnetického pole. Působením magnetického pole na magnetické nanočástice se tkáň zahřívá.

Při použití magnetických nanočástic nedochází k ohřevu tkání mimo cílovou oblast a magnetické pole, které prochází tělem, je pro tělo neškodné. [2]

Zvýšení citlivosti nádorových buněk na radioterapii a chemoterapii lze využít pro terapii rizikových oblastí kolem dutin vzniklých odebráním nádoru. Po chirurgickém odstranění nádoru se standardně ozařuje tkáň v okolí dutiny vzniklé odebráním nádoru, aby se zamezilo novému nádorovému bujení. Za tímto účelem se provádějí výzkumy s balónkovým katétrem, který by sloužil k termobrachyterapii. Katétr by byl zaveden do dutiny vzniklé odebráním nádoru a sloužil by jako zdroj ionizujícího záření a jako zdroj tepla. Teplo by bylo generováno roztokem magnetických nanočástic v případě, že by byla cílová oblast pacientova těla umístěna do aplikátoru. [6]

Mým cílem je vytvořit numerický model systému pro indukční ohřev tkáně a provést simulaci ohřevu tkáně pomocí balónku naplněného roztokem magnetických nanočástic.

1.1 Přehled současného stavu

Dnešní medicína stále nezná stoprocentně účinnou léčbu nádorových onemocnění. Používané metody mají svá omezení. Chirurgické odstranění nádoru je velmi účinné, jestliže je nádor dobře přístupný a není příliš diferencovaný. Další dvě používané metody léčby jsou radioterapie a chemoterapie. Tyto metody se používají jako doplněk k chirurgické léčbě, ale i samostatně. Jsou účinné zpravidla jen tehdy, kdy je nádor objeven v počátečním stádiu. Chemoterapie je léčba pomocí léků s cytostatickým účinkem. Tyto léky inhibují buněčné množení. Nepůsobí však pouze na nádorovou tkáň, ale poškozují buňky celého těla. Nádorová tkáň je zasažena jen zlomkem celkového záření, které cytostatika vyzařují. Radioterapie je léčba ionizujícím zářením. Na rozdíl od chemoterapie je cílená, takže při ní nedochází k ozáření celého těla pacienta. Cílení ozáření ale není dokonalé, zdravé tkáně v okolí nádoru jsou při použití této metody ozářeny také, a především je ozářena veškerá tkáň mezi zářičem a nádorem, a to dávkou vyšší, než jakou dostává nádor, což je hlavní nevýhodou této metody. Relativně novým přístupem k léčbě nádorových onemocnění je hypertermie, léčba teplem. Zvýšením teploty cílové tkáně dochází k oslabení a apoptóze nádorových buněk a buňky zdravé zůstávají nepoškozeny, protože na zvýšení teploty nejsou tak citlivé. Teoreticky se jedná o bezpečnou alternativu dnešních léčebných postupů.

1.1.1 Hypertermie

Hypertermie je metoda léčby nádorových onemocnění zvýšením teploty cílové tkáně. Zvýšení teploty na teplotu mezi 40 a 44 °C způsobuje destrukci nádorových buněk. Zdravé tkáně jsou odolnější vůči těmto teplotám a zůstávají nedotčeny. [1]

1.1.2 Historický vývoj hypertermie

První konkrétní zmínka o efektu zvýšení teploty na nádorová onemocnění pochází už z roku 1866, kdy německý chirurg W. Busch popsal regresi nádoru po onemocnění pacientky erysipem, který doprovázela horečka. Americký chirurg William B. Coley se koncem 19. století zabýval injekcí bakteriálních pyrogenů čili látek způsobujících horečku do nádorů. Vyvinul také toxin, který vyvolával erysipel doprovázený horečkou. Tento toxin dostal název Coleyho toxin a používal se k léčbě rakoviny až do druhé poloviny 20. století. [7]

V první polovině 20. století bylo provedeno několik výzkumů, které prokázaly citlivost nádorů na vyšší teploty. V roce 1910 popsal G. Schwarz pozitivní efekt kombinování radioterapie a zahřívání tkáně. V roce 1912 provedl Ch. Müller studii na stovce dlouhodobě léčených pacientech s různými druhy nádorových onemocnění. Jedna třetina pacientů se vyléčila, u druhé třetiny došlo k dočasnému zlepšení. Výběr pacientů však nesplňoval kritéria náhodného výběru a studie tak nemůže být z dnešního pohledu uznána za platnou. Po roce 1929 vyvinul E. Schliephake metodu pro ohřev dělohy. Využíval metodu kapacitního ohřevu, do tkáně zavedl dvojici elektrod, která tvořila desky kondenzátoru a tkáň mezi elektrodami byla dielektrikem. Popsal také zvýšení účinnosti léčebného postupu při kombinaci ohřevu s rentgenovým zářením. Metoda byla používána na léčbu různých pánevních nádorů a vykazovala úspěšnost při léčbě některých inoperabilních nádorů. K jejímu dalšímu rozvoji a uplatnění v klasické medicíně však nedošlo. [7]

V druhé polovině 20. století byla zkoumána biologická podstata hypertermie. V roce 1962 popsal americký chirurg George W. Crile Jr. možnost likvidace nádorových buněk a současného zachování buněk zdravých pomocí této metody. V roce 1971 provedli američtí vědci A. Westra a W. C. Dewey první oficiální experiment. Brzy nato bylo na základě experimentů potvrzeno zvýšení citlivosti nádorových buněk na radioterapii a chemoterapii po použití hypertermie. V roce 1975 se konalo první mezinárodní

symposium o hypertermické léčbě rakoviny, následované založením mezinárodní společnosti pro hypertermickou onkologii. V současné době dochází k rozvoji různých metod ohřevu tkání a k upevnění hypertermie jako léčebné metody v klasické medicíně. V roce 2003 bylo odhadováno, že se v Evropě, USA a Japonsku léčí více než 100 000 onkologických pacientů právě hypertermií [8]. [7]

1.1.3 Biologický princip účinků hypertermie

Účinky hypertermie na nádorovou tkáň jsou kombinací více faktorů. Zásadní je, že reakce zdravé tkáně a nádorové tkáně se při určitých teplotách výrazně liší. Zdravá tkáň je při teplotách nižších než 45 °C schopna regulovat svou teplotu zvýšením průtoku krve danou tkání. Předpokládá se, že nádory tuto možnost nemají, protože cévy, které nádorovou tkáň zásobují krví, neumožňují vasodilataci a není tak možné zvýšit průtok krve. Naopak by v nádoru mělo docházet ke snížení průtoku krve, protože u cév v okolních zdravých tkáních došlo k vasodilataci. Mezi další důsledky nižšího prokrvení nádoru patří snížení zásobování tkáně živinami a hypoxie. Při hypoxii dochází ke zvýšení parciálního tlaku oxidu uhličitého v krvi, a navíc probíhá v nádoru anaerobní metabolismus, jehož produktem je také laktát. Tyto dva faktory způsobují acidózu, která může spolu s nedostatkem energie způsobeným malým množstvím kyslíku a dalších živin vést ke smrti nádorových buněk. [1,8]

Teorie o snížení průtoku krve v nádorové tkáni důsledkem zvýšení teploty je často diskutována, zatím je však považována za nejspřávnější. Některé studie prokázaly zvýšení průtoku krve nádorem a zlepšení okysličení při zvýšení teploty na 40 až 42 °C. Zároveň však potvrzují, že při dalším zvyšování teploty dochází ke snižování prokrvení a okysličení. [1, 9].

1.1.4 Rozdělení hypertermie

Hypertermii lze rozdělit podle rozsahu účinku na lokální, regionální a celotělovou [10]. Při lokální hypertermii dochází k ohřevu konkrétní oblasti cílové tkáně. Regionální hypertermie zahrnuje celou tkáň nebo konkrétní orgán. Podle rozsahu účinku a lokality lze také toto dělení rozšířit na hypertermii povrchovou, regionální, intersticiální, intrakavitární a celotělovou. Povrchová hypertermie je ohřev tkání, které nejsou hlouběji než 4 cm pod povrchem těla. Lze ji využít například při léčbě rakoviny prsu, nádorů krku nebo maligních melanomů. Regionální hypertermie v tomto případě

označuje ohřev tkání, které jsou uloženy hlouběji v lidském těle, například v pánevní oblasti. Využívá se při léčbě rakoviny konečníku nebo děložního čípku. Intersticiální hypertermie je ohřev tkání pomocí aplikátoru zavedeného do tkáně. Intrakavitární hypertermie se využívá při léčbě nádorů močového měchýře. Dochází při ní k ohřevu dutého orgánu pomocí aplikátoru zavedeného do orgánu. Celotělová hypertermie je pouze experimentálním léčebným postupem. Hypertermii lze také dělit podle fyzikálního principu ohřevu tkání. [1]

1.1.5 Metody ohřevu tkání

Metod ohřevu je několik a jejich výběr závisí na konkrétním onemocnění. Nejpoužívanější je mikrovlnný ohřev. Ten využívá střídavé elektromagnetické pole o vysokých frekvencích až 2,4 MHz. Ohřev tkáně je zajištěn přeměnou elektromagnetické energie na tepelnou. Atomy a molekuly biologické tkáně coby nabitě částice jsou při umístění do elektromagnetického pole deformovány či vychýleny ze svých ustálených pozic a vznikají elektrické dipóly. Nabitě částice v tkáni působením střídavého elektromagnetického pole kmitají a dochází k jejich opoždění za budící složkou pole a dochází k ohřevu tkáně ztrátovým proudem. Množství vytvořeného tepla závisí především na použité frekvenci a na vlastnostech konkrétní ohřívané tkáně. [1,8]

Další metodou ohřevu je kapacitní ohřev. Elektromagnetické pole vytvořené touto metodou je kolmé k povrchu těla. Podstata vzniku tepla je stejná, jako u mikrovlnného ohřevu. Využití této metody je omezené, lze ji totiž aplikovat jen u velmi hubených pacientů. [1]

Mezi používané metody patří také ultrazvukový ohřev. Mechanické vlnění se šíří tkání přes částice, které kmitají kolem svých ustálených poloh. Dochází k absorpci mechanické vlny tkání a mechanická energie se mění na tepelnou. Hloubka prohřívání vrstvy závisí na použité frekvenci mechanického vlnění. S rostoucí frekvencí se hloubka ohřevu snižuje. Omezením této metody je vysoká absorpce mechanického vlnění v kostech, což například znemožňuje ohřev pánevní oblasti, a pohlcování mechanického vlnění v plynném prostředí. [1]

Z dalších metod ohřevu stojí za zmínku třeba experimentálně využívaná metoda ohřevu pomocí infračerveného záření. Využívá se pro celotělovou hypertermii. Infračervené záření se absorbuje v kůži a přeměnou energie záření na teplo se tkáň

zahřívá. Metoda není příliš efektivní, navíc při ní dochází k nadměrnému ohřevu povrchu těla, což může způsobovat komplikace. Mezi nejnovější metody ohřevu tkání patří ohřev pomocí magnetických nanočástic. [1]

1.1.6 Ohřev tkáně pomocí magnetických nanočástic

Při ohřevu tkání pomocí nanočástic se používá střídavé magnetické pole s vysokou frekvencí. Magnetické pole vytváří cívka umístěná okolo cílové tkáně, například kolem hlavy pacienta. Metoda ohřevu se označuje jako indukční. Základním principem indukčního ohřevu je vznik vířivých proudů ve vodivém materiálu. Tento princip se však při ohřívání nanočástic neuplatňuje, a to zejména proto, že magnetické oxidy železa, které jsou nejčastěji v hypertermii používány, nemají příliš velkou elektrickou vodivost a také proto, že vzhledem k rozměrům nanočástic je napětí indukované vířivými proudy velmi malé. Vznik vířivých proudů bývá diskutován v souvislosti s vedlejšími účinky této metody, protože může dojít k indukování proudů v těle pacienta. Důvodem ohřevu při užití této metody je především uvolňování tepla z hysterezních ztrát, případně také teplo uvolněné třením mezi nanočásticemi a kapalinou [4].

Při použití magnetických nanočástic nedochází k ohřevu tkání mimo cílovou oblast a magnetické pole, které prochází tělem, je pro něj neškodné. Tyto výhody jsou stále pouze teoretické, protože například ohřev pouze nádorové tkáně je podmíněn správným zacílením nanočástic, respektive zabránění jejich průchodu do zdravé tkáně, která by se pak zahřívala také. Možným řešením je například úprava nanočástic činidly tak, aby se vázaly jen na specifické rakovinné buňky. Ohřev tkání pomocí magnetických nanočástic lze navíc využít k podávání léčiv. Léčivo je navázané na magnetickou nanočástici a vlivem tepla se uvolní [10].

Existuje také mnoho požadavků na vlastnosti použitých nanočástic. Vedle biokompatibility je to například dostatečně malá velikost, která umožňuje nanočásticím snadno a rychle prostoupit cílovou tkáň. S tím souvisí i požadavek na nemožnost vytváření shluků, které by již tkání projít nedokázaly. Nanočástice musí zároveň splňovat podmínku, aby je bylo lidské tělo schopno vyloučit po jejich využití. Tyto vlastnosti zpravidla splňují oxidy železa, například nanočástice na bázi magnetitu [11].

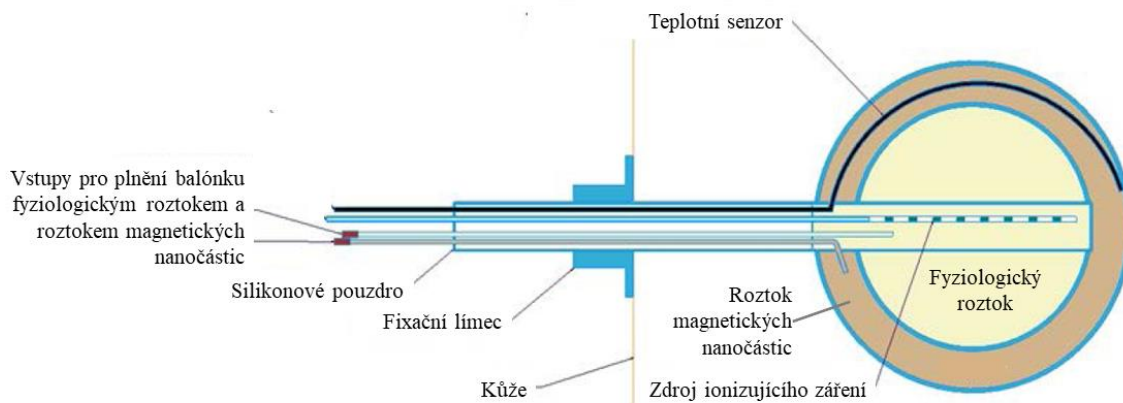
Využití magnetických nanočástic pro ohřev nádorové tkáně potřebuje vyřešit ještě několik dalších otázek. Již jsem zmínil množství požadavků na vlastnosti nanočástic.

Otázkou zůstává, jak dopravit nanočástice do nádorové tkáně bez použití standardní metody, tedy injektování kapaliny s nanočásticemi přímo do nádorové tkáně. Zlepšením aplikačních technik lze dosáhnout kvalitnějšího (homogenního) ohřevu celé oblasti nádoru bez zasažení okolních tkání. Dalším řešeným problémem je správné nastavení ohřevu, respektive magnetického pole a volba nanočástic a koncentrace jejich roztoku pro dosažení konstantního ohřevu na požadovanou teplotu. Příliš silné magnetické pole může pacientům způsobovat značné nepohodlí. V ideálním případě by pro kontrolu nastavení mělo sloužit bezkontaktní měření teploty cílové tkáně. To doposud také není možné.

Tato metoda ohřevu tkáně ještě není standardním léčebným postupem [3, 12]. Její účinnost však byla diskutována již v několika klinických studiích. Pozitivní výsledky byly zaznamenány například v oblasti léčby rakoviny prostaty [13]. K rozvoji této metody ohřevu by mohlo pomoci její využití jako doplněk standardní léčby, tedy v kombinaci s radioterapií nebo chemoterapií. Na principu kombinace těchto metod je založena termobrachyterapie.

1.1.7 Termobrachyterapie

Jedná se o kombinaci brachyterapie (neboli brachyradioterapie) a hypertermie. Brachyterapie je druh léčby rakoviny ozařováním, při kterém je zářič umístěn přímo k nádoru. Tato metoda by se mohla využívat například pro preventivní terapii rizikových oblastí, které se nacházejí kolem dutiny vzniklé chirurgickým odstraněním nádoru. Na Univerzitě Thomase Jeffersona ve Filadelfii pracují na implantabilním balónkovém katétru, určeném pro ošetření pacientů po odstranění nádorů z mozku. Jejich výzkum vychází ze studií, které prokázaly výrazné zvýšení míry přežití u pacientů postižených glioblastomem. Studie provedené již v roce 1990 prokázaly dvojnásobné (31 %) až trojnásobné (47 %) zvýšení míry přežití dvou let při použití kombinace hypertermie a radioterapie oproti standardním léčebným postupům zahrnujícím jen radioterapii (míra přežití 15 %). Mezi hlavní výhody metody patří například snížení radiační dávky pro zdravou tkáň, neboť zářič primárně ozařuje okolí dutiny a dávka záření se vzdáleností od dutiny klesá. Další výhodou je zajištění homogennějšího ozáření rizikové tkáně. Samotný balónkový katétr by sloužil jako jednorázový implantát, který se po vyoperování nádoru umístí do dutiny. Po dobu kratší než 5 dnů bude schopen dodávat do okolní tkáně záření a pacient bude pravidelně umisťován do aplikátoru, který bude způsobovat ohřev balónku, a tedy i okolní tkáně. Schéma balónkového katétru je na Obrázku 1.1. [6]



Obrázek 1.1 Schéma balónkového katétru. Převzato z [6] a upraveno.

V článku z roku 2018 jsou popsány výsledky simulací a provedený experiment. Výsledky simulací prezentují schopnost ohřevu půlcentimetrového prstence tkáně v okolí implantátu na teploty 40 až 48 °C. Při simulacích byly použity balonky různých velikostí, konkrétně s průměry 2, 3, 4 a 5 cm. Při experimentu byl balónkový katétr (průměr balónku 2 cm) naplněný magnetickými nanočásticemi umístěn do cívky generující magnetické pole o intenzitě 5,7 kA/m. Pomocí termokamery byl prokázán dostatečný, a zároveň homogenní ohřev balónku. Limitaci experimentu představují především rozměry cívky, jelikož se jednalo o cívku s průměrem daleko nižším, než je průměr potřebný pro umístění cívky kolem lidské hlavy. [6]

Z dosavadních výsledků publikovaných ve výše zmíněném článku [6] budu ve své práci částečně vycházet.

1.2 Cíle práce

Pro léčebnou metodu zvanou termobrachyterapie, aktuálně vyvíjenou na Univerzitě Thomase Jeffersona ve Filadelfii, je nutné navrhnout aplikátor a na základě simulací zjistit, zda je balónkový katétr schopný zajistit dostatečný ohřev tkáně.

Cílem mé práce je vytvořit numerický model systému, který bude vytvářet dostatečně silné magnetické pole o frekvenci 100 kHz. Systém bude tvořen cívkou umístěnou kolem hlavy pacienta. Požadovaná intenzita magnetického pole uvnitř hlavy je 5,7 kA/m. Výsledky simulace porovnám s analytickým řešením. Poté model rozšířím o balónek naplněný roztokem magnetických nanočástic, který bude sloužit k ohřevu okolní tkáně. Simulaci ohřevu provedu pro dva rozdílné balonky, jednovláškový a dvouvláškový, a pro

různé velikosti obou balónků. Výsledky simulací ohřevu pomocí obou balónků navzájem porovnáám. Parametry roztoku magnetických nanočástic vyhledám v literatuře, případně určím na základě provedených simulací.

Mým úkolem je tedy postupně:

- Vytvořit model zahrnující cívku, lidskou hlavu a okolní prostředí.
- Určit vhodné parametry cívky, nasimulovat velikost intenzity magnetického pole uvnitř lidské hlavy a upravit vstupní parametry pro dosažení požadovaných výsledků.
- Ze vstupních hodnot vypočítat velikost intenzity magnetického pole a porovnat výsledek s výsledkem simulace.
- Přidat do modelu balónky (jednoplášťový a dvouplášťový) naplněné roztokem magnetických nanočástic.
- Určit parametry roztoku nanočástic.
- Provést simulaci ohřevu tkáně pro oba typy balónku, různé velikosti balónků a různá umístění.

2 Metody

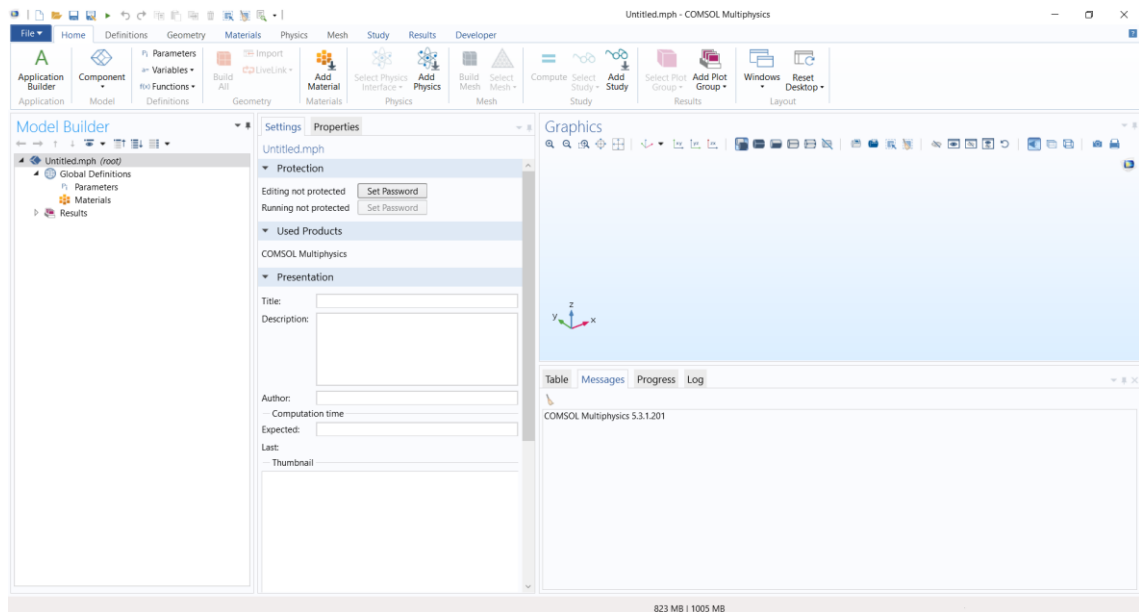
2.1 Práce s programem COMSOL Multiphysics®

Celý model byl vytvořen v programu COMSOL Multiphysics®. Verze používaného programu je označena jako 5.3a. Jedná se o program umožňující tvorbu modelů a simulaci různých fyzikálních jevů, fyzikálních veličin a jejich průběhů, využívající metodu konečných prvků. Program umožňuje vytvoření vlastního geometrického modelu, ale také import dat z jiných prostředí. Výpočty je možné provádět pro několik různých nastavených fyzikálních prostředí, jednotlivá fyzikální prostředí lze se mohou kombinovat a vytvářet kombinace (Multiphysics). Mezi základní fyzikální oblasti, ve kterých je možné v tomto programu pracovat, patří elektromagnetismus, fyzika pevných látek, kapalin, plynů, přenos tepla, chemie, elektrochemie a další. Multiphysics pak zahrnují například simulaci proudění zahřátých tekutin, difuzi chemických látek, nebo piezoelektrický efekt. Výsledky jsou prezentovány formou různých grafů a tabulek. Všechna nastavení je možno si upravit, a to jak vlastnosti různých materiálů a podobu grafů, ale také nastavení vlastností použité fyziky.

2.1.1 Uživatelské prostředí programu COMSOL Multiphysics®

Tato kapitola je věnována stručnému popisu práce v programu COMSOL Multiphysics®. Seznámení s prostředím a obecnými postupy výrazně usnadní pozdější detailní popis tvorby mého modelu.

Grafické uživatelské rozhraní je tvořeno několika okny. Základní obrazovka před zahájením tvorby modelu je na Obrázku 2.1.



Obrázek 2.1 Uživatelské prostředí programu COMSOL Multiphysics®

V nejvyšším řádku obrazovky se nachází možnosti otevření nového souboru, uložení modelu, tlačítko k navrácení poslední úpravy nebo znovu provedení vrácené akce, několik tlačítek pro interakci s modelem, jako kopírování, vložení, odstranění, výběr všeho a podobně. Pod touto lištou se nachází lišta se záložkami menu.

Menu

Záložka File umožňuje práci se souborem, jako například uložení nebo otevření nového souboru. Dále obsahuje přístup k nápovědě nebo nastavení samotného programu. Záložka Home zahrnuje základní prvky práce s modelem. Jedná se o výběr z možností všech dalších záložek. Záložka Definitions umožňuje definovat parametry, generovat signály nebo například úpravu zobrazení.

Záložky Geometry a Materials slouží k tvorbě modelu. Geometry obsahuje veškeré možnosti pro tvorbu a úpravu modelu. Umožňuje import a export modelů, vytváření různých základních obrazců a práci s jednotlivými vytvořenými objekty. Objekty lze posouvat, zrcadlit, rotovat, z dvojrozměrných objektů lze vytvářet objekty trojrozměrné, objekty lze navzájem spojovat do jednoho celku, vytvářet rozdíl nebo průnik více objektů a mnoho dalšího. Záložka Materials umožňuje jednotlivým částem modelu, doménám, přiřadit konkrétní materiál. K dispozici je knihovna materiálů, obsahující nejpoužívanější materiály v jednotlivých fyzikálních oblastech včetně jejich materiálových charakteristik, a také možnost tvorby materiálu vlastního.

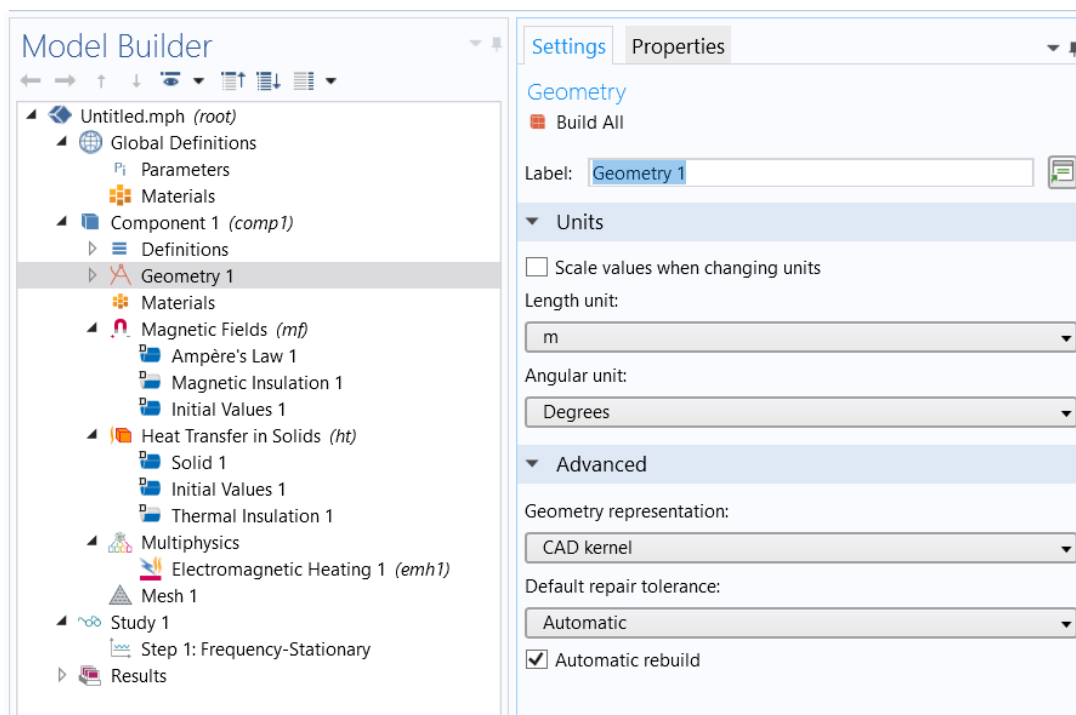
Další záložky slouží k nastavení numerického výpočtu. Základem je výběr fyzikálního prostředí nebo jejich kombinace v záložce Physics. Jednotlivým částem modelu jsou pak přiřazeny požadované fyzikální vlastnosti, které jsou nutné pro výpočty v dané oblasti. Záložka Mesh obsahuje nastavení související s rozdělením modelu na výpočetní segmenty, oka, které vytváří síť. V záložce Study lze vložit studii, výpočet, a definovat její charakter a konkrétní parametry. Studie se dělí na stacionární, časově závislé, výpočty ve frekvenční oblasti a skupinu, obsahující nezařazené studie. Některé studie lze zařadit do více kategorií, například kombinace výpočtu elektromagnetických polí ve frekvenční oblasti a distribuce tepla v časové oblasti.

Záložka Results umožňuje práci s výsledky, konkrétně například výběr výsledků, tvorbu grafů a tabulek nebo různé možnosti exportu výsledků.

Poslední záložka Developer slouží v tvorbě aplikací přímo v programu COMSOL Multiphysics®.

Okno Model Builder

Okno Model Builder se nachází v dolní části levé strany obrazovky. Vpravo od tohoto okna je i okno nastavení (Settings), které slouží k úpravě položek vybraných v základním okně Model Builderu. Místo okna Settings se může objevit i knihovna materiálů nebo okno pro výběr studií. Podoba obou oken je na Obrázku 2.2. Obrázek zobrazuje obsah oken na počátku tvorby modelu po výběru fyzikálních prostředí a požadované studie.



Obrázek 2.2 Ukázka oken Model Builder a Nastavení

Okno Model Builder téměř kopíruje záložky Menu, popsané výše. Okno je rozděleno na globální definice (Global definitions), model, který je označen jako Component 1, studii (Study 1) a výsledky (Results). Globální definice umožňují úpravu proměnných a nastavení parametrů. Component 1 je samotný model včetně všech nastavení. Obsahuje tvorbu modelu, tedy nastavení geometrie (Geometry) a materiály (Materials), zvolená fyzikální prostředí, kombinace fyzikálních prostředí a nastavení sítě, která rozděluje model na výpočetní segmenty (Mesh). V záložce Study lze nastavit požadované výpočty a Results obsahuje veškeré výsledky, grafy a tabulky.

Okno Model Builder umožňuje snadnou práci s modelem a přehledně uspořádává jednotlivá nastavení. Okno je tvořeno postupně se větvícími záložkami, které umožňují snadný přístup k nastavením a výrazně přispívají k přehlednosti programu.

Záložka Component je z celého okna nejrozsáhlejší a zahrnuje většinu nastavení modelu, její části proto popíšu detailněji. První její součástí je nastavení geometrie. Záložka Geometry obsahuje všechny součásti modelu, které lze vkládat pomocí záložky Geometry v menu. Vložení geometrického útvaru se vytvoří položka v seznamu a po jejím rozkliknutí lze upravit parametry objektu v okně Settings a vytvořit objekt. Například po vložení kváдру je nutné nastavit délky hran a pozici kváдру v prostoru, můžeme také určit tloušťku stěn a nebo kvádr otáčet. Obdobné nastavení je dostupné pro téměř všechny vložené útvary. Výjimku tvoří importované objekty, které již nelze takto

upravovat. K jejich úpravě, stejně jako k úpravě všech ostatních objektů, lze využít rozsáhlých možností, které program COMSOL Multiphysics® nabízí (například úprava velikosti, spojování a odečítání různých objektů, atd.). Záložka Materials obsahuje jednotlivé materiály. Ty lze vybrat z implementované knihovny. Materiály jsou v okně Settings přiřazeny jednotlivým částem modelu, doménám. V okně Settings pak lze v případě potřeby upravit parametry každého materiálu.

V záložce Component jsou obsaženy i zvolená fyzikální prostředí. Na Obrázku 2.2 jsou fyzikální prostředí pro ukázkou zastoupena fyzikou magnetických polí (Magnetic fields) a přesunem tepla v pevných látkách (Heat Transfer in Solids). Pro každé fyzikální prostředí je nutné vybrat domény, ve kterých se bude prostředí uplatňovat. Standardně jsou vybrány všechny. Další parametry, které je možné nastavit, se u různých prostředí liší. Stejně tak se liší i záložky, které se zobrazí po rozkliknutí fyzikálního prostředí. Na obrázku 2.2 jsou obě zvolená fyzikální prostředí rozkliknutá. Záložky většiny fyzikálních prostředí obsahují určení počátečních a hraničních podmínek. Další záložky už se liší, je možné také přidat další, které umožní nastavit požadované vlastnosti modelu. Například pro přenos tepla v pevných látkách lze mimo jiné přidat záložky umožňující označit a definovat zdroj tepla, vybrat oblast s jinou počáteční teplotou nebo zvolit plochu a definovat pro ni teplotní tok.

Okno Graphics

Poslední část základní obrazovky programu COMSOL Multiphysics® tvoří okno Graphics. Podoba tohoto okna (bez modelu) je na Obrázku 2.1. V tomto okně lze zobrazit grafickou podobu modelu, provádět výběr domén, zobrazit síť pro výpočty nebo grafické zpracování výsledků simulací. Okno Graphics má i svůj vlastní panel nástrojů, který obsahuje možnosti pro přibližování a oddalování pohledu, změnu směru pohledu, výběr částí modelu, skrývání domén pro lepší přehlednost, různá nastavení zobrazení nebo například export zobrazeného objektu nebo grafu.

2.2 Tvorba modelu indukčního systému

Cílem bylo vytvořit model systému pro indukční ohřev. Tento systém je tvořen cívkou, umístěnou kolem hlavy pacienta. Dalšími kroky bylo nasimulovat magnetické pole vytvořené cívkou a nastavit parametry cívky tak, aby intenzita magnetického pole uvnitř hlavy odpovídala požadované hodnotě.

Tvorba modelu v programu COMSOL Multiphysics® začíná výběrem fyzikálních prostředí, které mi umožní simulovat požadované fyzikální jevy. V mém případě se primárně zabývám magnetickým polem. Vybral jsem proto fyzikální prostředí Magnetic fields. Dalšími kroky při vytváření modelu je tvorba jednotlivých součástí modelu a přiřazení materiálů. V následujících třech kapitolách bude popsán postup tvorby modelu. Na Obrázcích 2.3, 2.4 a 2.5 je zobrazena finální podoba modelu pohledem zepředu a z boku a zobrazení modelu v prostoru s odstraněnou částí stěny koule Okolní prostředí, v tomto pořadí.

2.2.1 Geometrie modelu

K vkládání jednotlivých geometrických objektů jsem použil v menu záložku Geometry. Vložené objekty jsem pak upravil v Model Builderu. Všechny objekty jsem pro jednoduchost umístil do počátečního bodu souřadnicového systému. Jako první jsem vložil kouli, která slouží k ohraničení oblasti, ve které se počítá a k definování okolního prostředí dalších částí modelu. Poloměr koule je nastaven na 0,4 m. Rozměry jsou dány požadavkem na dostatečně velkou výpočetní oblast. Příliš malá výpočetní oblast může do výpočtů zanášet chybu. Dalším vloženým objektem je spirála s jedním závitem. Její poloměr r má hodnotu 0,17 m. Tloušťka drátu d_d je 0,01 m. Další dva objekty jsem importoval z externího souboru, který je součástí jednoho z tutoriálů k programu COMSOL Multiphysics® [14]. Dohromady tvoří velmi zjednodušený model lidské hlavy. Model není zcela homogenní, neboť je tvořen tenkou vrstvou (tloušťka vrstvy je 4 mm), která představuje lebku a je homogenně vyplněna mozkovou tkání. Importované objekty není možné libovolně upravovat, k jejich úpravě je nutné použít různé funkce. Pro vytvoření lebečních kostí jsem použil funkci Scale, která umožňuje zmenšit nebo zvětšit objekty. Využil jsem ji pro zmenšení importované hlavy tak, abych vytvořil oblast mozku, kterou jsem vložil do původní hlavy. Tím vznikla tenká vrstva, představující lebku.

2.2.2 Materiály

Záložka Materials v Model Builderu obsahuje všechny použité materiály. Většina materiálů je převzata z knihovny materiálů, která je implementována v programu COMSOL Multiphysics®. Hodnoty relativní permitivity a elektrické vodivosti biologických tkání jsem upravil tak, aby odpovídaly použité frekvenci. Hodnoty těchto parametrů jsem převzal z [15]. Jednotlivé materiály jsem přiřadil k objektům vytvořeným v předchozí části. Okolní prostředí je tvořeno vzduchem, cívka je z mědi, lebka je tvořena kostí a mozek mozkovou tkání. Vlastnosti vzduchu, mědi, kosti a mozkové tkáně potřebné pro pozdější simulace jsou uvedeny v Tabulce 2.1.

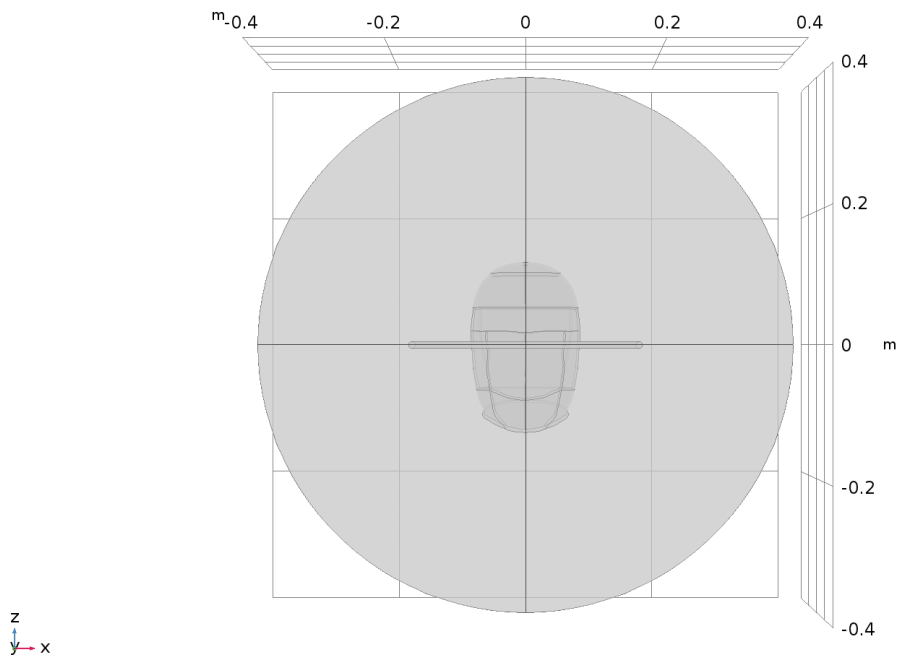
Tabulka 2.1 Vlastnosti materiálů nutné pro simulaci magnetického pole

Materiál	Elektrická vodivost σ ($S \cdot m^{-1}$)	Relativní permitivita ϵ_r (-)	Relativní permeabilita μ_r (-)
Vzduch	0,000	1	1
Měď	$5,998 \cdot 10^7$	1	1
Kost	0,021	209	1
Mozková tkáň	0,159	2540	1

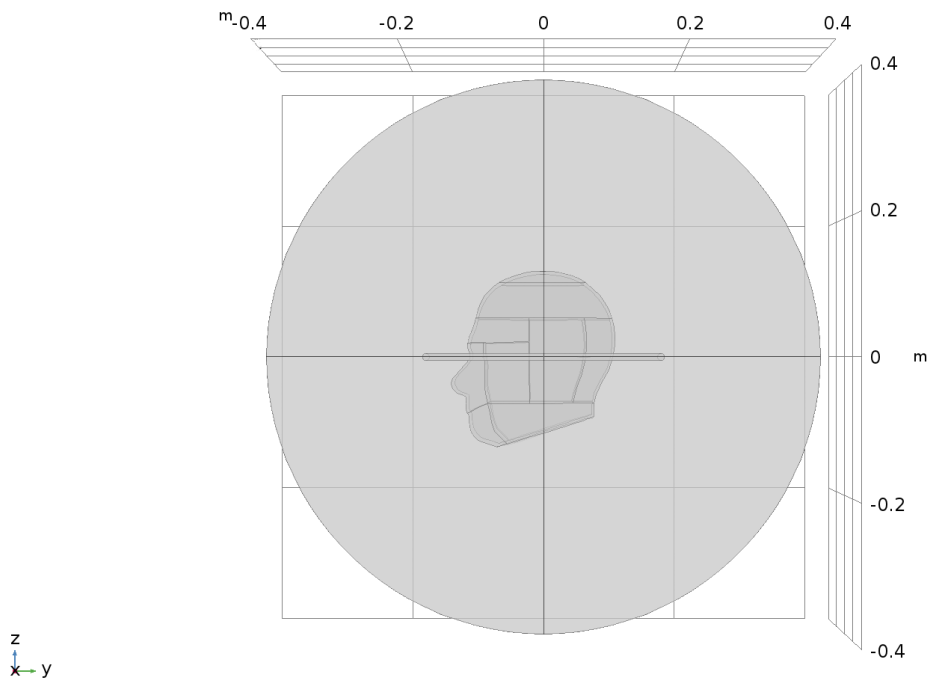
2.2.3 Fyzikální prostředí

Pro tuto simulaci bylo nutné použít fyzikální prostředí Magnetic Fields. Toto fyzikální prostředí standardně umožňuje nastavení základních charakteristik, konkrétně Ampérův zákon, magnetickou izolaci a vstupní podmínky. Ampérův zákon popisuje vztah magnetického a elektrického pole. Magnetická izolace určuje hranici modelu a je automaticky přiřazena nejkrajnější doméně v modelu, v mém případě je tvořena stěnami koule určující okolní prostředí. Pokud by tato koule nebyla dostatečně velká (hranice prostředí by nebyla dostatečně vzdálená od cívky), mohla by magnetická izolace způsobit při výpočtech chybu. Magnetické pole by se nemuselo volně šířit okolím, ale jen v uzavřeném prostoru, což by ovlivnilo velikost magnetické intenzity uvnitř lidské hlavy. Alternativou může být definice nekonečné domény, tato varianta velmi navyšuje výpočetní náročnost simulací, proto jsem ji nevyužil. Poslední charakteristika určuje počáteční podmínky pro simulace, v mém případě jsou nulové. K základním charakteristikám fyzikálního prostředí jsem přidal charakteristiku cívky. Ta slouží k definici a popisu cívky v modelu. Tímto způsobem lze nastavit parametry cívky,

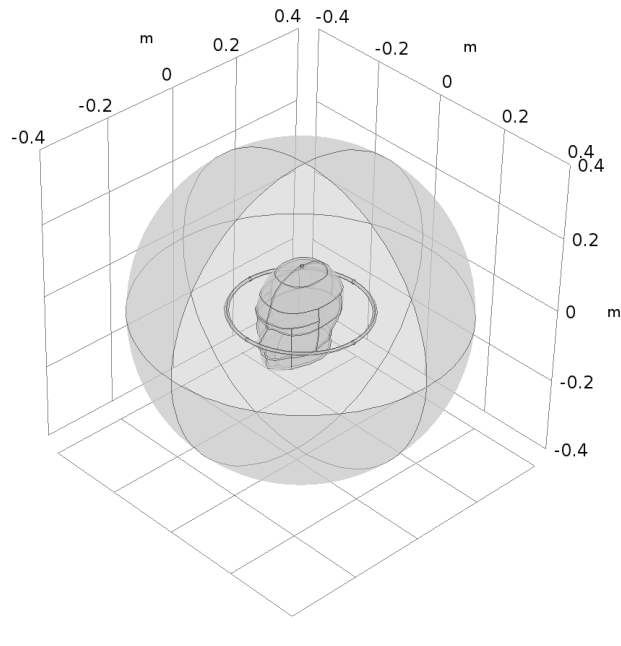
například počet závitů N a vstupní proud I nebo směr proudu v cívce. Konečné hodnoty počtu závitů a velikosti vstupního proudu jsem určil na základě provedených simulací, podle kterých jsem je upravil tak, aby cívka generovala požadované magnetické pole. Tyto parametry jsou uvedeny v kapitole Výsledky.



Obrázek 2.3 Model indukčního systému, pohled zepředu



Obrázek 2.4 Model indukčního systému, pohled z boku

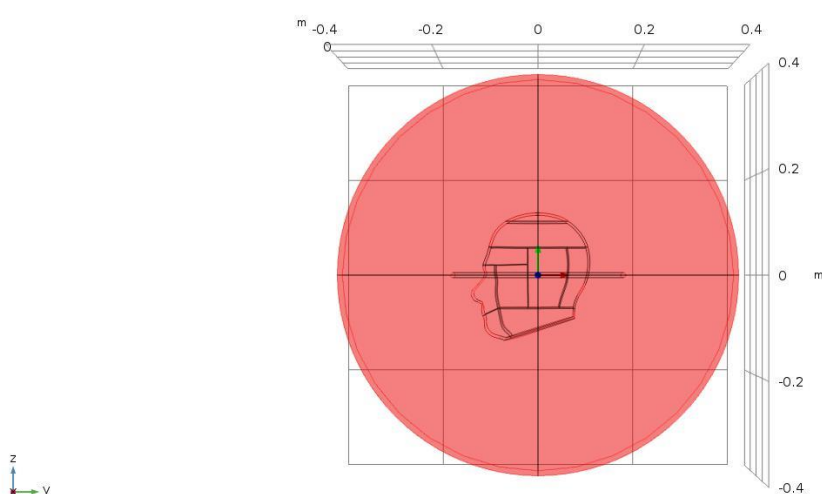


Obrázek 2.5 Model indukčního systému, pohled pod stěnu vnější koule

2.2.4 Simulace magnetického pole a ohřevu cívky

Většina postupu vedoucího k provedení simulace byla popsána již v předchozí kapitole. Před spuštěním výpočtu bylo nutné ještě definovat studii. Pro výpočet intenzity magnetického pole jsem zvolil studii nazvanou Frequency Domain. Tato studie slouží výpočtům odezvy modelů na harmonickou excitaci při zvolené frekvenci. Alternativou může být použití studie Frequency-Stationary, což je studie umožňující kombinaci výpočtů v oblasti elektromagnetismu a přenosu tepla. Tuto studii jsem vyzkoušel také a výsledky výpočtů magnetických polí se u obou studií zcela shodovaly. Jediným nastavovaným parametrem této studie je požadovaná frekvence f . Hodnota frekvence je součástí zadání bakalářské práce, konkrétně 100 kHz.

Po dokončení simulace bylo nutné ještě vytvořit požadovaný graf. Základním grafem je totiž trojrozměrné zobrazení hustoty magnetického indukčního toku. Z vypočítaných dat jsem tedy vybral cílovou oblast pomocí funkce Cut Plane a vytvořil jsem dvojrozměrný průřez modelem procházející počátkem soustavy souřadnic a kolmý k ose x . Tento průřez představuje pohled na lidskou hlavu z boku, viz. Obr. 2.6. Řez modelem kolmý na osu x bude použit pro prezentaci všech výsledků mé práce. Z dat obsažených v řezu Cut Plane lze vytvořit různé grafy, v mém případě například graf zobrazující rozložení intenzity magnetického pole v průřezu.



Obrázek 2.6 Cut Plane

Na základě výsledků simulace jsem pak upravil vstupní parametry cívky tak, aby generovala dostatečně silné magnetické pole.

Kvůli velké požadované hodnotě intenzity magnetického pole jsem předpokládal vysoký vstupní proud cívky. Proto jsem ještě provedl simulaci ohřevu cívky. Původní model jsem výrazně zjednodušil. Konkrétně jsem v modelu nechal pouze cívku umístěnou v kouli definující okolní prostředí. Pro účel simulace ohřevu cívky je takový model dostačující a výpočetní nároky simulace se výrazně snižují. Pro výpočet teploty jsem do modelu přidal fyzikální prostředí pro výpočet přenosu tepla v pevných látkách (Heat Transfer in Solids). Pro výpočet ohřevu byly nutné některé další vlastnosti mědi, hodnoty jsou uvedeny v Tabulce 2.2 a byly součástí knihovny materiálů v programu COMSOL Multiphysics®.

Tabulka 2.2 Vlastnosti mědi potřebné pro výpočet ohřevu cívky

Veličina	Hodnota
Hustota ρ ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$)	8940
Tepelná kapacita C_p ($\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$)	385
Tepelná vodivost λ ($\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$)	400

Stejně jako u fyzikálního prostředí pro výpočet magnetických polí, první tři charakteristiky tohoto prostředí jsou základní a je nutné je zadat. První charakteristika označuje domény, které mají charakter pevných látek. Další charakteristikou jsou vstupní podmínky, které udávají počáteční teplotu objektů v modelu. Počáteční teplotu jsem nastavil na 293,15 K. Tepelná izolace je obdobou magnetické izolace popsané výše a je tvořena stěnami koule definující okolní prostředí. Aby nedošlo k chybě při simulaci ohřevu, zvětšil jsem kouli definující okolní prostředí. Nový poloměr $r = 0,5$ m. Zvětšením

okolního prostředí se zvětšuje vzdálenost mezi cívkou a hranicí modelu. Tímto způsobem lze zabránit vlivu hraničních podmínek modelu na distribuci tepla. Pro vyvolání ohřevu jsem přidal charakteristiku zdroje tepla (Heat Source). Zdrojem tepla je v tomto případě cívka, pro kterou jsem definoval její tepelný výkon. Ten jsem určil na základě výsledků simulace magnetického pole. Z výsledků simulace lze vypočítat různé hodnoty, například maxima, minima, průměr z hodnot a podobně. Pro výpočet tepelného výkonu jsem využil objemový integrál hustoty objemových elektromagnetických ztrát v cívce. Tímto výpočtem jsem získal ztrátový výkon, který odpovídá tepelnému výkonu.

Pro výpočet jsem přidal studii umožňující výpočty v časové oblasti (Time Dependent). Pomocí této studie lze vypočítat vývoj a distribuci veličin v čase. Nastavované parametry u této studie jsou počáteční čas, délka časového úseku mezi jednotlivými výpočty a celkový čas. Simulaci jsem začal v nulovém čase a ukončil jsem ji po 5 minutách. Časový krok byl 1 minuta.

Alternativou pro celý popsaný postup je využití kombinace fyzikálních prostředí (Multiphysics), která umožňuje výpočet indukčního ohřevu. Tato varianta by se pro ohřev cívky hodila, neboť se jedná o kombinaci výpočtu magnetických polí a přenosu tepla v pevných látkách. Pro mé další výpočty se však tato alternativa nehodí, neboť budu počítat ohřev tkání uvnitř lidské hlavy. Pro tento účel je v programu COMSOL Multiphysics implementováno speciální fyzikální prostředí pro popis přenosu tepla v biologických tkáních (Bioheat Transfer), které bude detailně popsáno později. Abych respektoval jednotný postup výpočtů v celé své práci, nevyužil jsem možnosti kombinace fyzikálních prostředí, ale provedl jsem výpočty odděleně (podle výše popsaného postupu).

Pro výpočet kombinace fyzikálních prostředí bych musel přidat další studii, Frequency-Transient. Tato studie je přímo určena pro výpočty elektromagnetických polí zároveň s přenosem tepla v čase. Je však výpočetně náročná, což byl další důvod, proč jsem tento způsob výpočtu ne zvolil.

2.3 Výpočet intenzity magnetického pole

Velikost intenzity magnetického pole H uprostřed kruhového závitu lze vypočítat podle vztahu

$$H = \frac{I}{2 \cdot r}, \quad (2.1)$$

kde I je vstupní proud a r je poloměr cívky. Vzorec byl převzat z literatury [16].

Při použití cívky s více závity je nutné vzorec rozšířit o počet závitů N . Úpravou vzorce (2.1) získáme následující vztah pro výpočet intenzity magnetického pole.

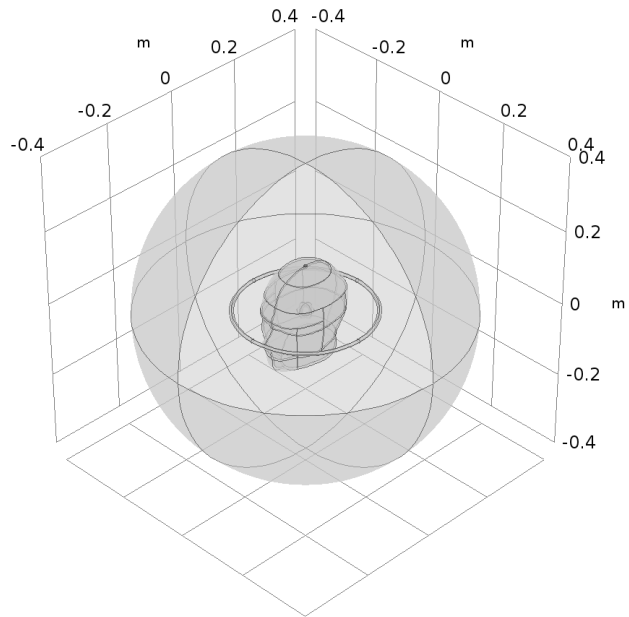
$$H = \frac{N \cdot I}{2 \cdot r} \quad (2.2)$$

2.4 Simulace ohřevu mozkové tkáně

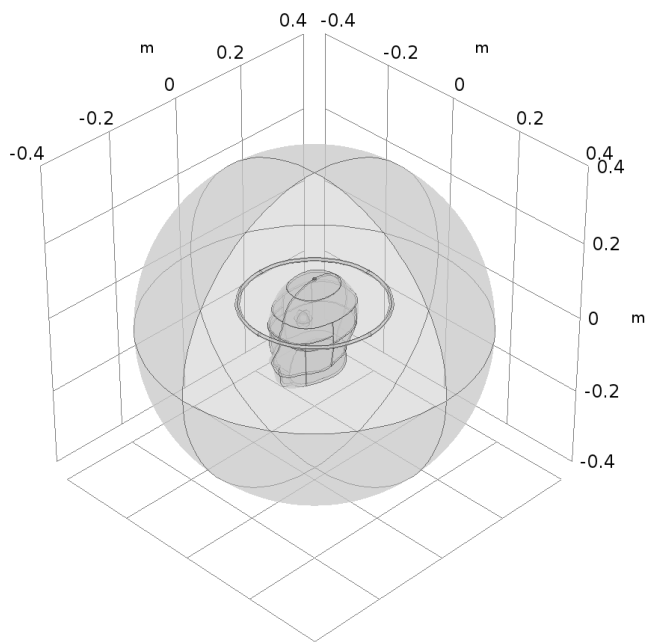
Do středu modelu popsaného v kapitole 2.2.3 jsem přidal kouli, reprezentující balónek homogenně vyplněný vodným roztokem nanočástic. Na povrchu koule je vrstva o tloušťce 1 mm, která reprezentuje silikonový balónek. Vnitřní část koule je naplněna roztokem magnetických nanočástic. Vytvořil jsem také druhý model, který se od prvního liší typem balónku, konkrétně se jedná o balónek dvouplášťový, ve kterém je roztok nanočástic umístěn jen ve vrstvě mezi dvěma pláštěmi o tloušťce $a = 1$ mm. Střed balónku je vyplněný fyziologickým roztokem. Tloušťku vrstvy s roztokem nanočástic jsem nastavil na 5 mm, tuto hodnotu jsem převzal z literatury [6]. Pro oba typy balónků jsem vytvořil sérii modelů, které se liší velikostí balónků. Průměry balónků d jsou 2 cm, 3 cm, 4 cm a 5 cm.

Balónky jsou umístěny do středu modelu, kde je intenzita magnetického pole nejnižší. Ohřev v tomto místě bude pravděpodobně nižší v porovnání s umístěním jinde v prostoru hlavy. Zároveň se nejedná o nejpravděpodobnější lokaci. Abych simulaci přiblížil reálnému případu, duplikoval jsem všechny výše uvedené modely a přesunul balónky do frontálního laloku, neboť je to nejčastější oblast výskytu glioblastomu [17]. Balónky jsem ještě přesunul do levé hemisféry. V modelech s balónkem přesunutým do frontálního laloku jsem přesunul cívku tak, aby byla ve stejné rovině, jako balónek.

Model s balónkem umístěným uprostřed modelu je na Obrázku 2.7. Model s balónkem umístěným ve frontálním laloku je na Obrázku 2.8. Na obou obrázcích se jedná o balónky dvouplášťové s průměrem 4 cm.



Obrázek 2.7 Model s balónkem umístěným uprostřed modelu. Dvouplášťový balónek s průměrem $d = 4$ cm.



Obrázek 2.8 Model s balónkem umístěným ve frontálním laloku. Dvouplášťový balónek s průměrem $d = 4$ cm.

Postup simulace ohřevu byl podobný tomu, který byl popsán v kapitole 2.2.4 při simulaci ohřevu cívky. Bylo tedy nejprve nutné ze simulace magnetického pole určit velikost ztrátového výkonu, absorbovaného v roztoku magnetických nanočástic. Tato hodnota následně sloužila pro definici zdroje tepla, který ohříval mozkovou tkáň.

2.4.1 Určení velikosti ztrátového výkonu

Pro simulaci ohřevu mozkové tkáně je nutné určit tepelný výkon, který bude roztok nanočástic dodávat a který bude způsobovat ohřev. Hodnota tepelného výkonu je totožná se ztrátovým výkonem, který lze vypočítat ze simulace magnetického pole v modelu. Na všech modelech jsem proto provedl simulaci magnetického pole. Pro simulaci bylo nutné přidat nové materiály, které by popsaly jednotlivé části balónku. Přidal jsem proto materiál silikon, roztok nanočástic a vodu, která představuje fyziologický roztok uprostřed dvouplášťových balónků. Parametry jsou uvedeny v Tabulce 2.3.

Tabulka 2.3 Vlastnosti materiálů potřebné pro simulaci magnetického pole

Materiál	Elektrická vodivost σ ($\text{S}\cdot\text{m}^{-1}$)	Relativní permitivita ε_r (-)	Relativní permeabilita μ_r (-)
Silikon	$1,0\cdot 10^{-13}$ [18]	3,0 [19]	1
Roztok nanočástic	$2,3\cdot 10^{-9}$ [15]	84,6 [15]	12-0,7i [20]
Voda	$2,3\cdot 10^{-9}$ [15]	84,6 [15]	0.999991 [21]

Kompletní parametry roztoku magnetických nanočástic měřené za stejných podmínek pro stejně koncentrované roztoky stejně velkých nanočástic nejsou dostupné. Stejně jako v literatuře [6] jsem použil nanočástice oxidu železnato-železitého (Fe_3O_4) a pokusil jsem se vyhledat parametry pro stejně koncentrovaný roztok. Koncentrace použitého roztoku nanočástic ve výše uvedeném článku byla 17 mg/ml. Tuto hodnotu jsem přepočítal na objemová procenta, ve kterých se koncentrace roztoku standardně uvádí. Koncentrace roztoku je 0,33 vol. %. Předpokládám, že při takto nízké koncentraci bude rozdíl mezi hodnotou elektrické vodivosti a relativní permitivity pro vodu a roztok nanočástic minimální, proto ponechám tyto hodnoty stejné, jako u vody. Tyto hodnoty jsou zároveň upraveny tak, aby odpovídaly zadané frekvenci (100 kHz). Hodnota relativní permeability roztoku nanočástic je prezentována jako komplexní permeabilita. Komplexní permeabilita charakterizuje chování látek ve vysokofrekvenčním magnetickém poli. Hodnota uvedená v tabulce platí pro frekvenci 434 kHz, jedná se tedy o frekvenci vyšší, než je frekvence použitá u mého modelu.

Po nastavení parametrů jsem provedl simulaci a vypočítal objemový integrál hustoty objemových elektromagnetických ztrát v roztoku nanočástic. Tímto výpočtem jsem získal hodnotu ztrátového výkonu, kterou následně využiji pro výpočet ohřevu.

2.4.2 Simulace ohřevu mozkové tkáně

Pro simulaci ohřevu mozkové tkáně jsem výrazně zjednodušil všechny modely. Jelikož se v tomto případě zabývám pouze ohřevem balónku a lidské hlavy, mohl jsem z modelu odstranit jak cívku, tak okolní prostředí. Fyzikální prostředí pro výpočet magnetických polí jsem nahradil prostředím pro výpočet přenosu tepla v biologických tkáním (Bioheat Transfer). Výhodou tohoto fyzikálního prostředí oproti standardnímu ohřevu pevných látek (Heat Transfer in Solids) je především možnost simulace průtoku krve biologickou tkání. Krevní průtok má na ohřev tkání zásadní vliv, neboť živočišná tkáň se změnami průtoku krve snaží regulovat svou teplotu. Základní charakteristiky obou fyzikálních prostředí jsou obdobné nebo stejné, při ohřevu biologických tkání je nutné definovat biologickou tkáň a její parametry (včetně parametrů popisujících krevní průtok, které jsou pro mozkovou tkáň uvedeny v Tabulce 2.4), určit hranici modelu (tepelnou izolaci) a počáteční podmínky. Hranice modelu jsou tvořeny vnější stěnou lebky a počáteční podmínky jsou nastaveny na 310,15 K (37 °C). Pro uskutečnění ohřevu jsem přidal charakteristiku zdroje tepla, které jsem přiřadil doménu s roztokem magnetických nanočástic. Zdroj tepla jsem definoval hodnotou tepelného výkonu, kterou jsem nastavil podle hodnoty ztrátového výkonu vypočítané při simulaci magnetického pole.

Tabulka 2.4 Parametry definující průtok krve mozkovou tkání

Veličina	Hodnota
Hustota krve ρ ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$)	1050
Tepelná kapacita krve C_p ($\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$)	3617
Míra krevní perfuze ω_b ($1\cdot\text{s}^{-1}$)	$9,73\cdot 10^{-3}$
Metabolické teplo Q_{met} ($\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$)	11884

Bylo také nutné rozšířit vlastnosti jednotlivých materiálů o další hodnoty. Tyto hodnoty jsou uvedeny v Tabulce 2.5. Vlastnosti silikonu a vody, které umožňují výpočet přenosu tepla, jsou součástí knihovny materiálů v programu COMSOL Multiphysics®.

Tabulka 2.5 Vlastnosti materiálů potřebné pro simulaci ohřevu mozku

Materiál	Hustota ρ (kg·m ⁻³)	Tepelná kapacita C_p (J·kg ⁻¹ ·K ⁻¹)	Tepelná vodivost λ (W·m ⁻¹ ·K ⁻¹)
Roztok nanočástic	1011 [22]	4100 [23]	0,75 [22]
Mozková tkáň [15]	1046	3630	0,51
Kost [15]	1908	1313	0,32

Hodnoty jednotlivých vlastností kosti a mozkové tkáně odpovídají použité frekvenci (100 Hz). Hustota a tepelná kapacita jsou hodnoty pro roztok nanočástic o koncentraci 0,25 vol. %. Tepelná vodivost odpovídá roztoku o koncentraci 0,4 vol. %.

Pro provedení simulace jsem použil studii Time-Dependent, která umožňuje v tomto případě provádět výpočty rozložení teploty v čase. Celkový čas ohřevu jsem podle přibližné doby trvání terapie uvedené v článku [6] nastavil na 30 minut.

Při zpracovávání výsledků jsem vycházel z některých hodnot uvedených v literatuře [6] a z požadavku na ohřev 5mm prstence tkáně okolo balónku na teplotu vyšší než 40 °C. Za maximální teplotu ohřevu tkání, které je vhodné dosáhnout, považuji 48 °C. Doba trvání ohřevu je 30 minut. Časy, ve kterých tkáň okolo balónku dosáhla teploty 48 °C jsem zaznamenal a v tomto čase jsem vytvořil zobrazení rozložení tepla v průřezu modelem. Zároveň jsem do grafu vynesl teplotu tkáně v závislosti na vzdálenosti od povrchu balónku pro všechny velikosti balóneků. Stejným způsobem jsem do dalšího grafu vynesl teploty při ukončení ohřevu v čase 30 minut.

2.4.3 Vliv průtoku krve na ohřev mozkové tkáně

Pro demonstraci vlivu průtoku krve na ohřev jsem vybral jeden balónek, konkrétně dvouplášťový balónek umístěný ve frontálním laloku, na kterém jsem provedl simulaci ohřevu, při které jsem neuvažoval průtok krve biologickými tkáněmi. Výsledky ohřevu jsem zpracoval do grafů stejným způsobem, jako při ohřevu prokrvené tkáně.

2.5 Vliv tloušťky vrstvy naplněné roztokem nanočástic na velikost ztrátového výkonu

Tloušťku vrstvy mezi oběma pláštěmi balónku, která je naplněná roztokem nanočástic, jsem převzal z literatury [6]. Za účelem zjištění ideální tloušťky této vrstvy, při které by byl ztrátový výkon dodávaný roztokem největší, jsem provedl parametrickou studii. Provedl jsem simulaci magnetického pole pro všechny rozměry dvouplášťového balónku umístěného uprostřed modelu i ve frontálním laloku. V modelech jsem postupně měnil tloušťku vrstvy nanočástic a výsledky jsem nakonec vynesl do grafů závislosti velikosti ztrátového výkonu na tloušťce vrstvy nanočástic.

2.6 Parametrická studie vlivu komplexní permeability roztoku nanočástic na velikost ztrátového výkonu

Hlavním parametrem roztoku nanočástic, který určuje velikost ztrátového výkonu, je hodnota komplexní permeability. Abych zjistil, jakým způsobem se bude měnit velikost ztrátového výkonu při změně komplexní permeability, provedl jsem dvě studie, při kterých jsem vždy měnil jednu část komplexní permeability a hodnotu druhé části jsem zachovával. Hodnoty jsem převzal z literatury [20], pevná hodnota reálné části byla 12 a pevná hodnota imaginární části byla 0,7. Výsledky jsem zpracoval do grafů závislosti velikosti ztrátového výkonu na hodnotě reálné, respektive imaginární části komplexní permeability.

Z definice vyplývá, že imaginární část komplexní permeability určuje ztráty v materiálu. Vliv změn hodnot imaginární části by tak na výsledný ztrátový výkon měl být větší než vliv změn hodnot části reálné.

2.7 Simulace ohřevu mozkové tkáně balónkem ohřátým na teplotu 48 °C

Simulaci jsem provedl za účelem potvrzení teorie, že pro zajištění dostatečného ohřevu tkáně v okolí balónku lze použít regulátor výkonu, který by regulací intenzity magnetického pole, a tím i velikosti ztrátového výkonu, byl schopen udržet teplotu na

povrchu balónku po celou dobu ohřevu konstantní (48 °C). Tato teorie vyplývá z výsledků provedených simulací ohřevu balónků.

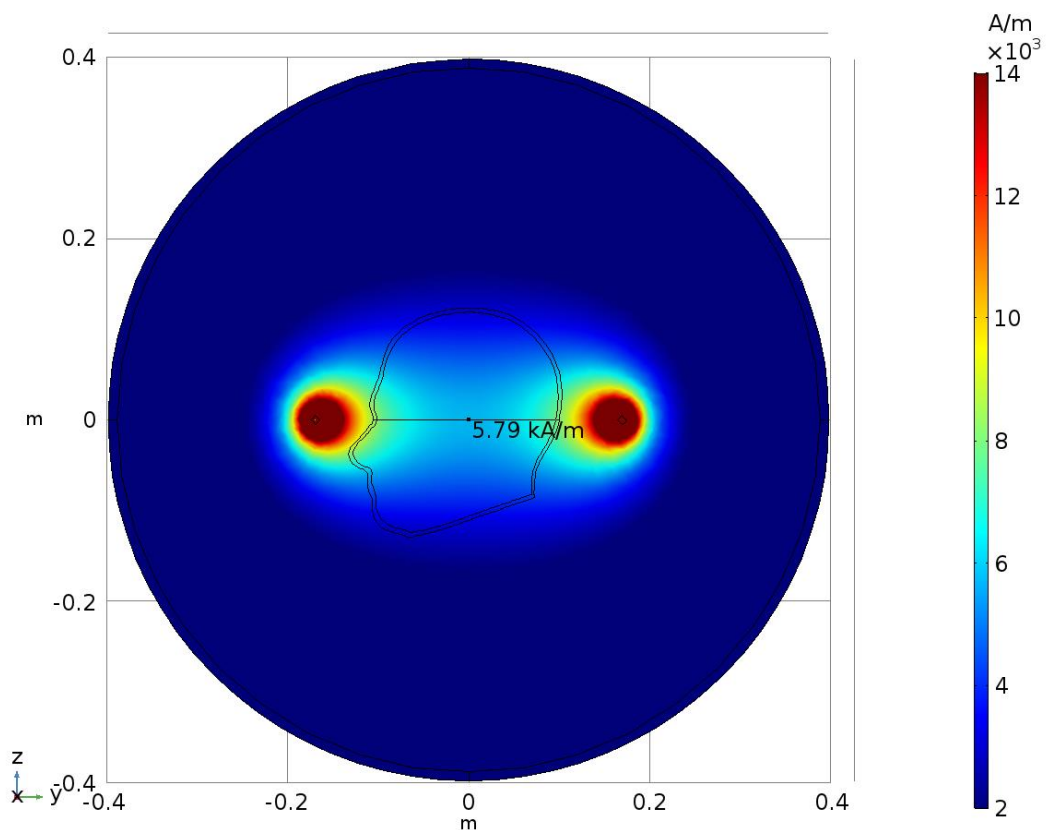
Pro potvrzení teorie stačí provést simulaci pro jeden konkrétní balónek. Simulaci jsem provedl na modelu s dvouplášťovým balónkem o průměru 4 cm umístěným ve frontálním laloku. Zajištění konstantní teploty povrchu balónku jsem provedl nahrazením zdroje tepla definicí teploty pro povrch balónku.

3 Výsledky

3.1 Simulace magnetického pole

Na základě provedených simulací jsem určil parametry cívky takové, aby cívka generovala požadované magnetické pole. Jako optimální řešení jsem nakonec zvolil velikost vstupního proudu $I = 175 \text{ A}$ a počet závitů $N = 12$.

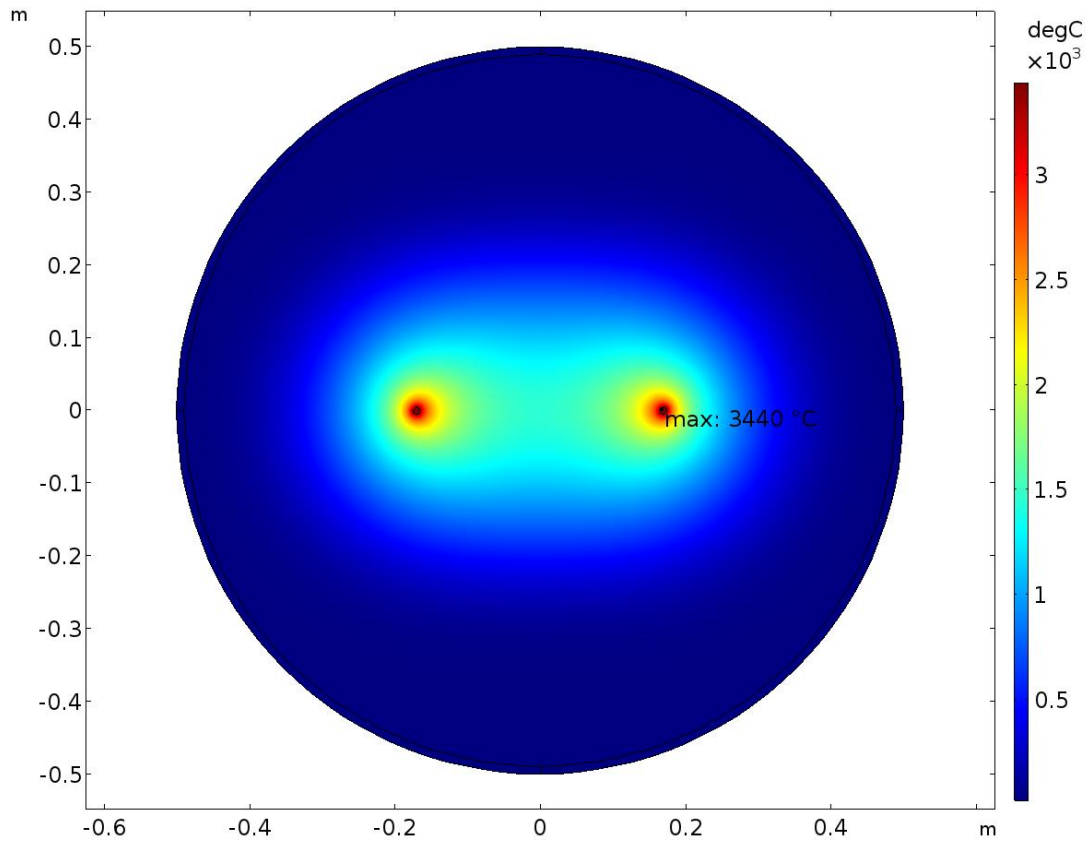
Z výsledku simulace magnetického pole generovaného cívkou, provedené po nastavení vhodných hodnot proudu v cívce a počtu závitů cívky, je vytvořeno grafické znázornění hodnot intenzity magnetického pole na Obrázku 3.1. Na tomto obrázku je v počátku souřadnicového systému zobrazena hodnota intenzity magnetického pole v tomto bodě. Zobrazená hodnota je $5,79 \text{ kA/m}$.



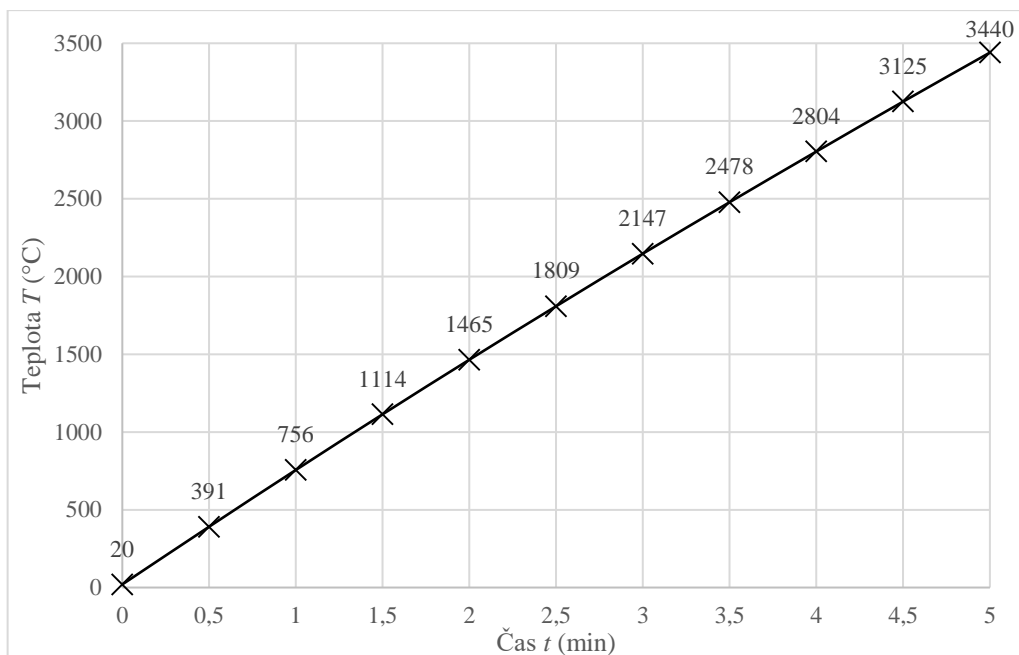
Obrázek 3.1 Grafické zobrazení hodnot intenzity magnetického pole v průřezu modelem

3.2 Simulace ohřevu cívky

Na Obrázku 3.2 je výsledek simulace ohřevu cívky v čase $t = 5$ min. Graf zobrazuje rozložení teploty v průřezu modelem. Na obrázku je také zobrazená maximální hodnota, která odpovídá teplotě, na kterou se cívka po pěti minutách zahřeje. Tato hodnota činí $3440\text{ }^{\circ}\text{C}$. Na obrázku 3.3 je graficky znázorněn vývoj maximální teploty cívky v čase od 0 do 5 minut.



Obrázek 3.2 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem při simulaci ohřevu cívky v čase 5 minut



Obrázek 3.3 Grafické znázornění vývoje teploty cívky v čase

3.3 Výpočet hodnoty intenzity magnetického pole

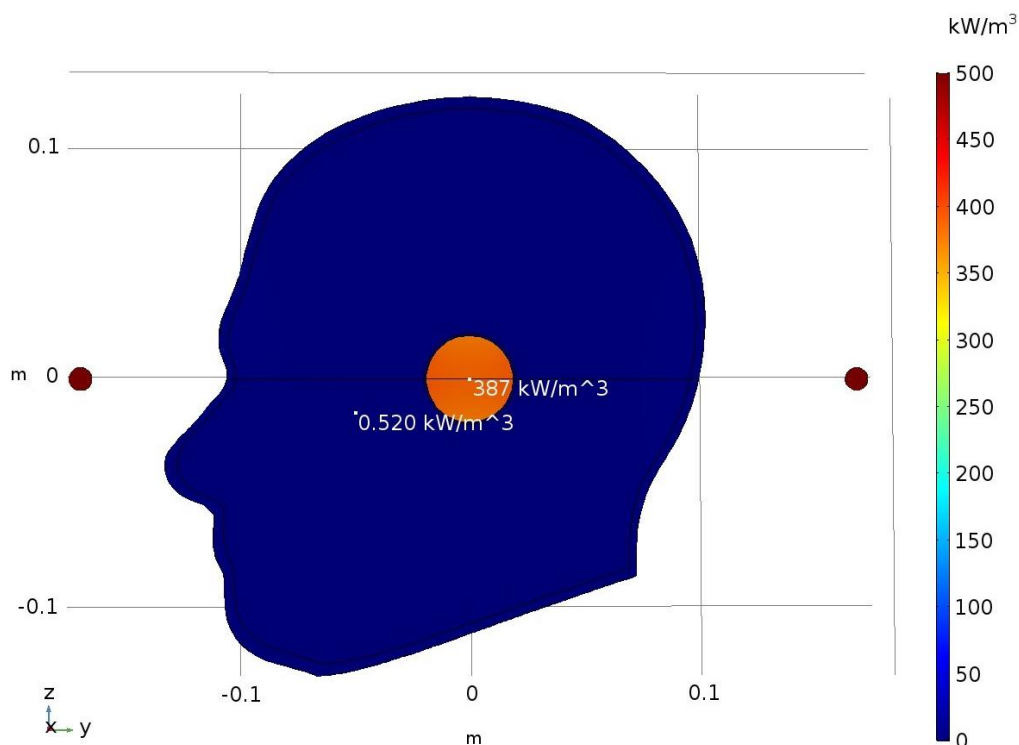
Hodnota intenzity magnetického pole uprostřed cívky byla vypočítána podle vztahu (2.2). Za proměnné I a N jsem dosadil hodnoty, které vyplynuly ze simulace magnetického pole. Poloměr cívky $r = 0,17$ m.

$$H = \frac{N \cdot I}{2 \cdot r} = \frac{12 \cdot 175}{2 \cdot 0,17} = 6176 \text{ A/m}$$

3.4 Simulace ohřevu roztoku nanočástic

Výsledky simulací ohřevu balónek naplněných roztokem nanočástic jsou rozčleněny do následujících podkapitol podle typu balónku (jednoplášťový a dvouplášťový) a podle jeho polohy.

Na obrázku 3.4 je pro ukázkou grafické znázornění hustoty objemových elektromagnetických ztrát v průřezu modelem. Na obrázku jsou zobrazené hodnoty uvnitř balónku a vně balónku. Jedná se o průřez modelem s jednoplášťovým balónkem o průměru 4 cm. Obdobné výsledky jsem získal u všech ostatních simulací.



Obrázek 3.4 Grafické znázornění hustoty objemových elektromagnetických ztrát v průřezu modelem pro jednoplášťový balónek o průměru 4 cm

3.4.1 Ohřev jednoplášťového balónku umístěného uprostřed modelu

V tabulce 3.1 jsou zaneseny hodnoty ztrátového výkonu, které jsem získal vypočtením objemového integrálu z hustoty objemových elektromagnetických ztrát v roztoku nanočástic.

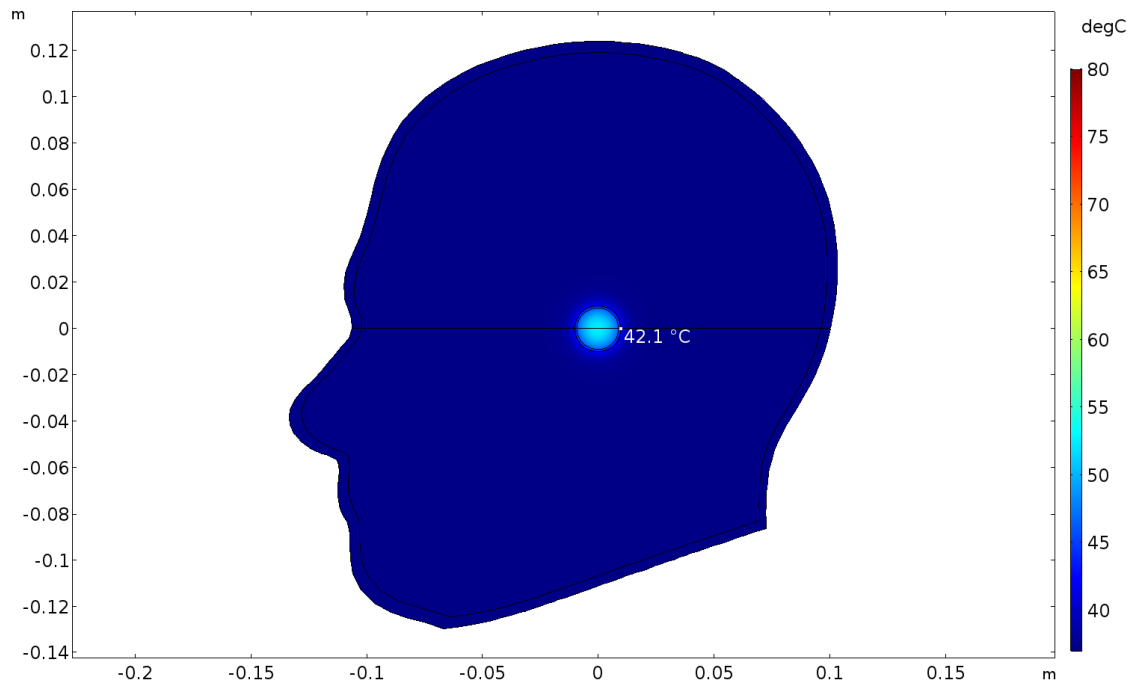
Tabulka 3.1 Vypočítané hodnoty výkonu pro jednoplášťový balónek umístěný uprostřed modelu

Průměr balónku d (cm)	2	3	4	5
Ztrátový výkon P_z (W)	1,147	4,321	10,801	21,764

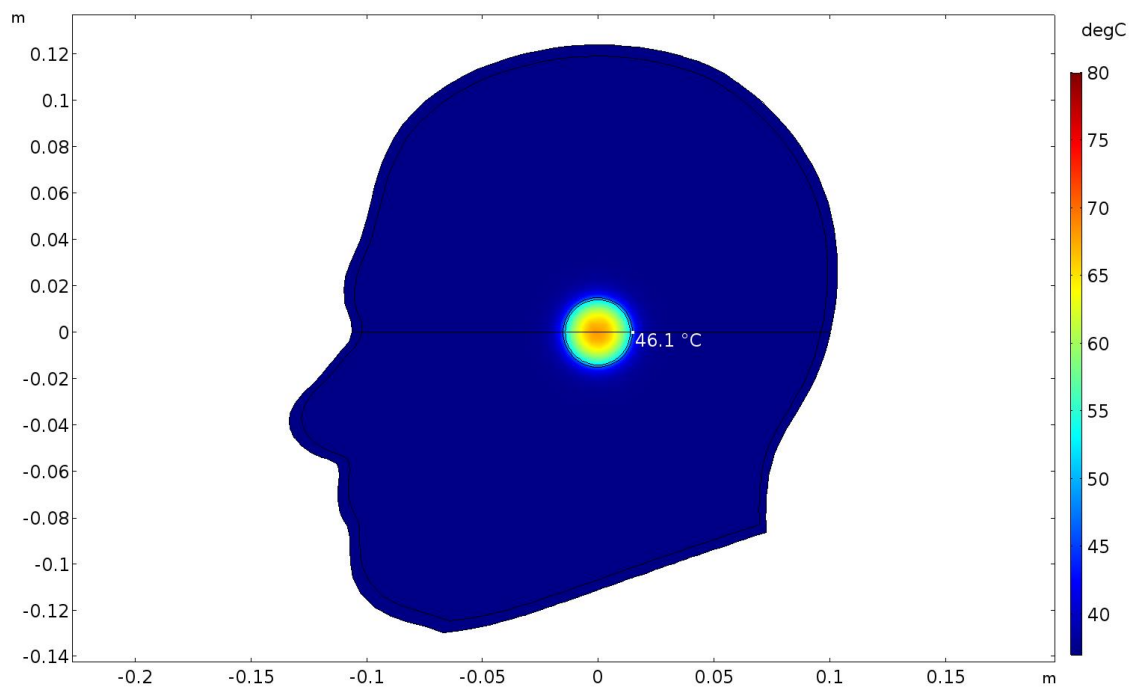
V tabulce 3.2 jsou zaneseny časy, ve kterých došlo k ohřevu všech balóneků na teplotu 48 °C. Za maximální dobu ohřevu považuji 30 minut, což je přibližná délka terapie podle [6]. Pokud do této doby nedošlo k dostatečnému ohřevu, je v tabulce zapsána hodnota 30 minut. Na obrázcích 3.5 až 3.8 je pak grafické znázornění teploty v těchto časech pro všechny velikosti balóneků.

Tabulka 3.2 Časy ohřevu tkáně na teplotu 48 °C pro jednoplášťový balónek umístěný uprostřed modelu (maximálně 30 minut)

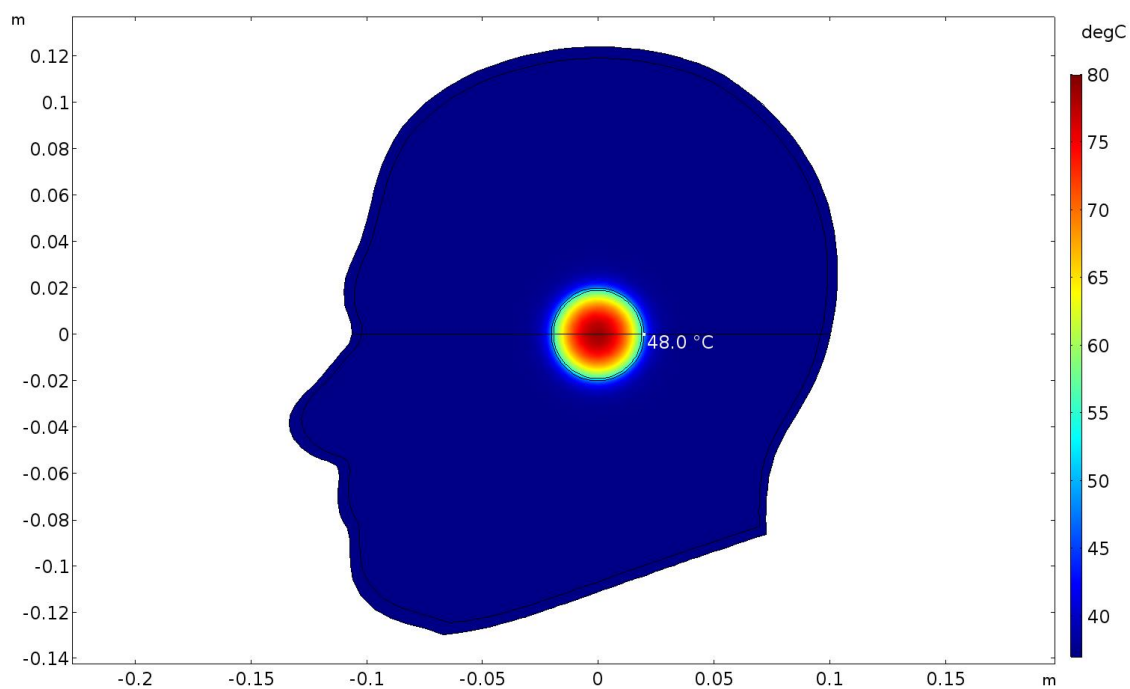
Průměr balónku d (cm)	2	3	4	5
Doba ohřevu t (min)	30,0	30,0	14,0	10,3



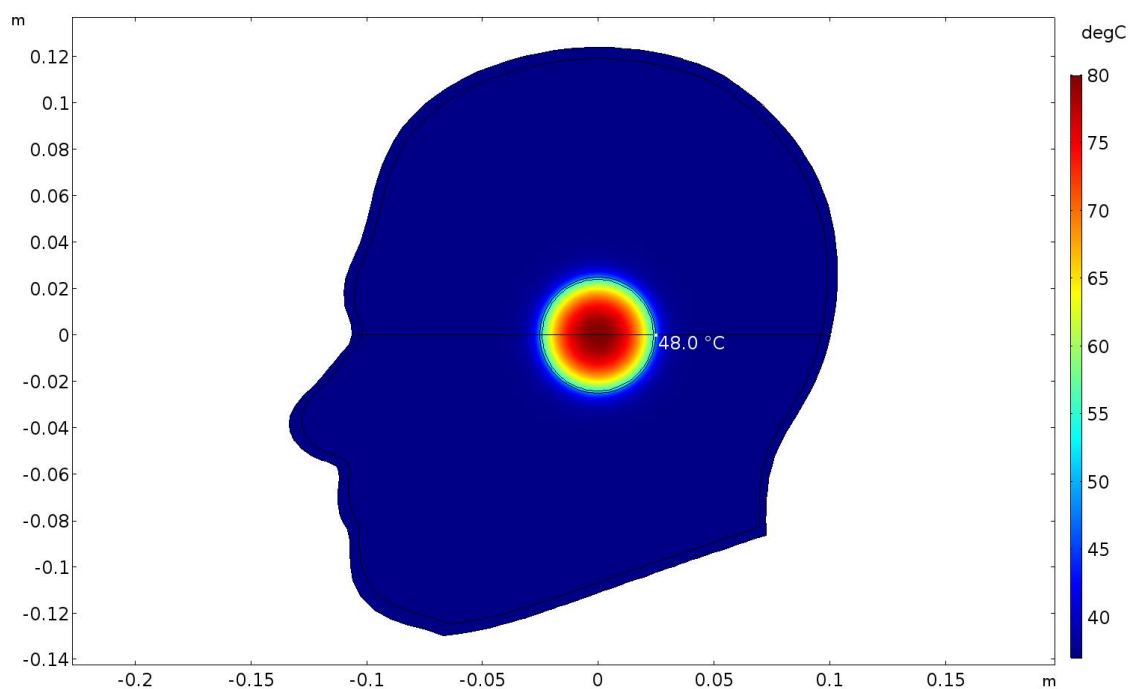
Obrázek 3.5 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s jednoplášťovým balónek umístěným uprostřed modelu o průměru 2 cm v čase 30 minut



Obrázek 3.6 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s jednoplášťovým balónek umístěným uprostřed modelu o průměru 3 cm v čase 30 minut

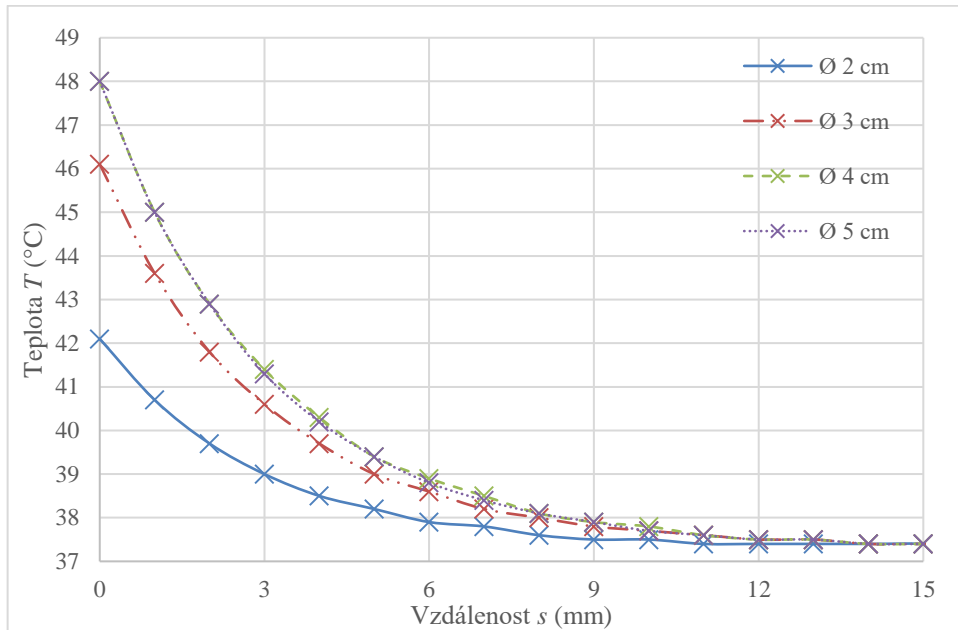


Obrázek 3.7 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s jednovrstevným balónek umístěným uprostřed modelu o průměru 4 cm v čase 14 minut



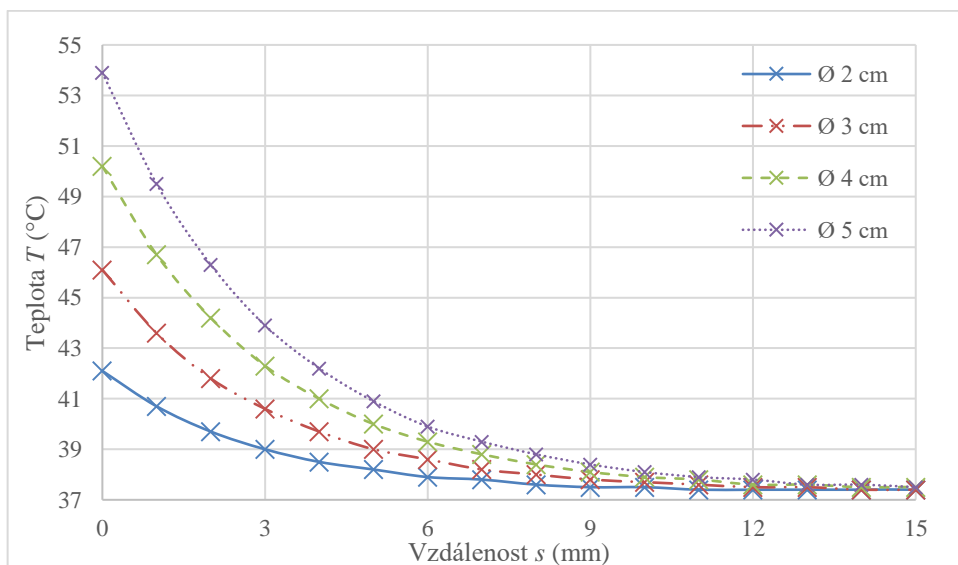
Obrázek 3.8 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s jednovrstevným balónek umístěným uprostřed modelu o průměru 5 cm v čase 10,3 minut

V těchto časech jsem z výsledků simulace odečetl hodnoty teploty v okolní tkáni až do vzdálenosti 1,5 cm (s krokem 1 mm). Výsledky pro všechny velikosti jednoplášťového balónku umístěného uprostřed modelu jsem graficky zpracoval, viz Obrázek 3.9.



Obrázek 3.9 Grafické zpracování vývoje teploty tkáně v závislosti na vzdálenosti od balónku. Hodnoty odečteny v časech ohřevu tkáně okolo balónků na teplotu 48 °C, případně ve 30 minutách, jestliže se teplota nedostala na 48 °C. Výsledky prezentovány pro všechny velikosti jednoplášťového balónku umístěného uprostřed modelu.

Stejným způsobem jsem zpracoval také výsledky simulací po 30 minutách ohřevu. Výsledky jsou zpracovány do grafu na Obrázku 3.10.



Obrázek 3.10 Grafické zpracování vývoje teploty tkáně v závislosti na vzdálenosti od balónku. Hodnoty odečteny v čase 30 minut. Výsledky prezentovány pro všechny velikosti jednoplášťového balónku umístěného uprostřed modelu.

3.4.2 Ohřev dvouplášťového balónku umístěného uprostřed modelu

V tabulce 3.3 jsou zaneseny hodnoty ztrátového výkonu, které jsem získal vypočtením objemového integrálu z hustoty objemových elektromagnetických ztrát v roztoku nanočástic.

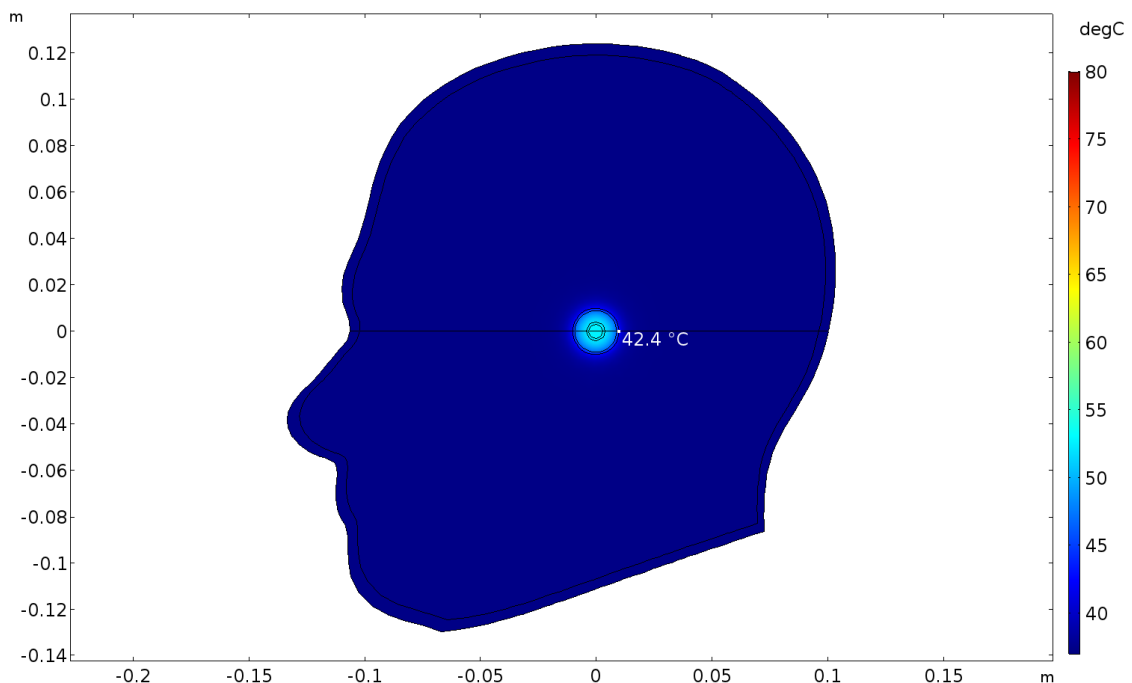
Tabulka 3.3 Vypočítané hodnoty výkonu pro dvouplášťový balónek umístěný uprostřed modelu

Průměr balónku d (cm)	2	3	4	5
Ztrátový výkon P_z (W)	1,221	5,254	14,314	30,329

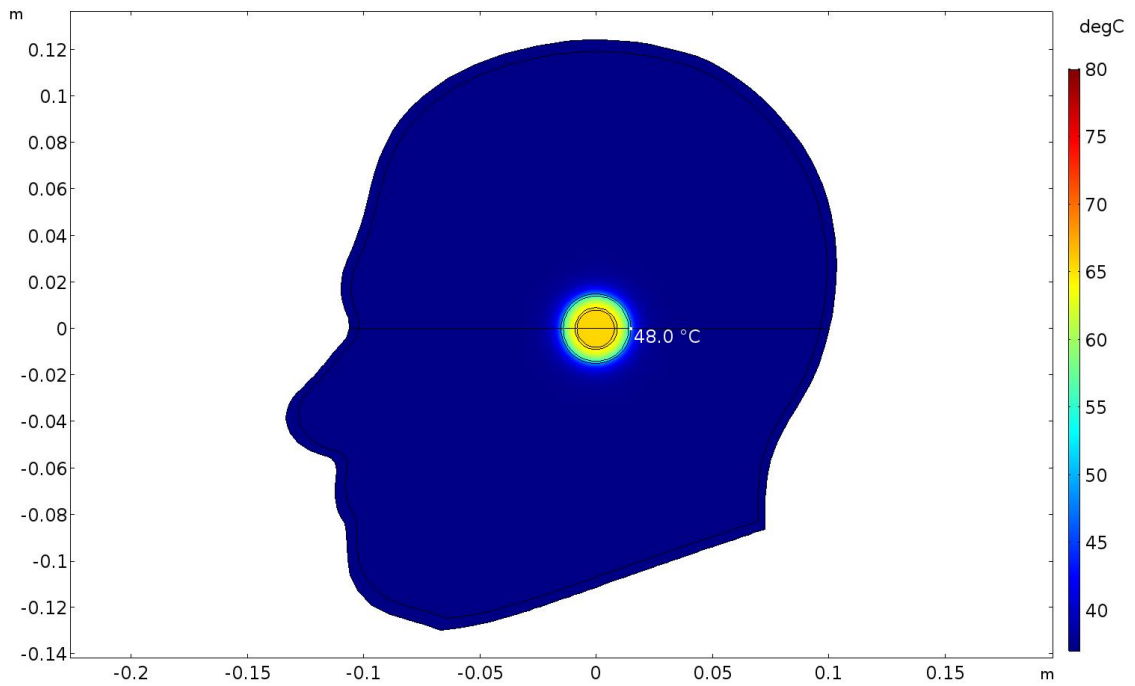
V tabulce 3.4 jsou zaneseny časy, ve kterých došlo k ohřevu všech balónků na teplotu 48 °C. Za maximální dobu ohřevu považují 30 minut, pokud do této doby nedošlo k dostatečnému ohřevu, je v tabulce zapsána tato maximální hodnota. Na obrázcích 3.11 až 3.14 je pak grafické znázornění teploty v těchto časech pro všechny velikosti balónků.

Tabulka 3.4 Časy ohřevu tkáně na teplotu 48 °C pro dvouplášťový balónek umístěný uprostřed modelu (maximálně 30 minut)

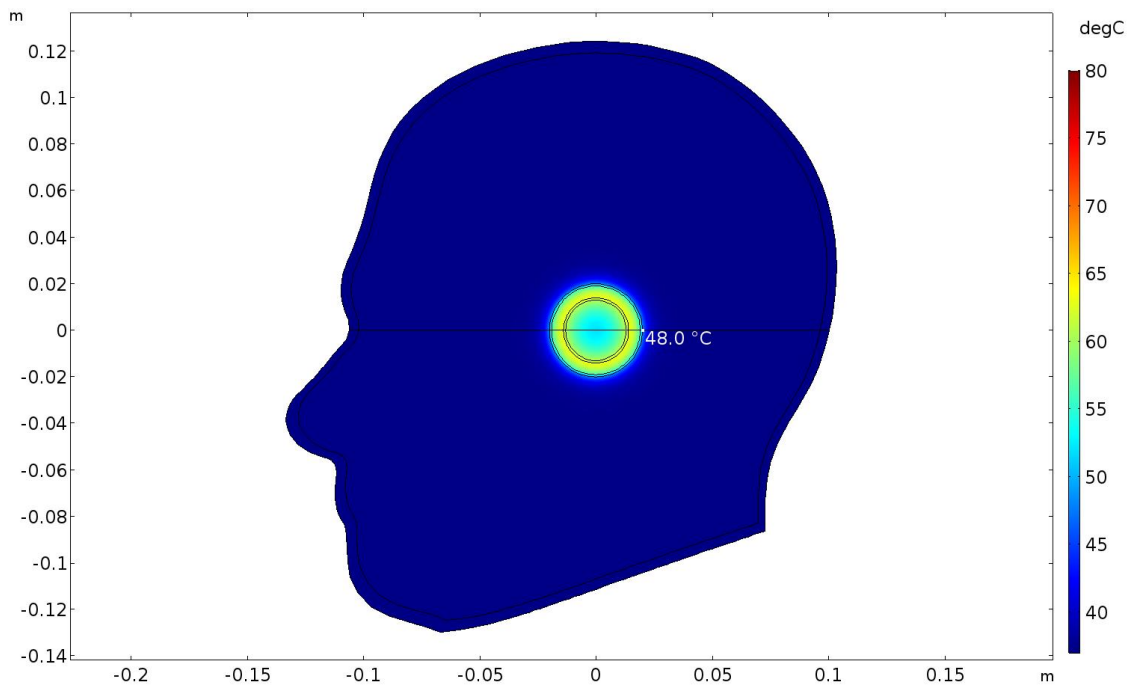
Průměr balónku d (cm)	2	3	4	5
Doba ohřevu t (min)	30,0	24,0	6,4	4,1



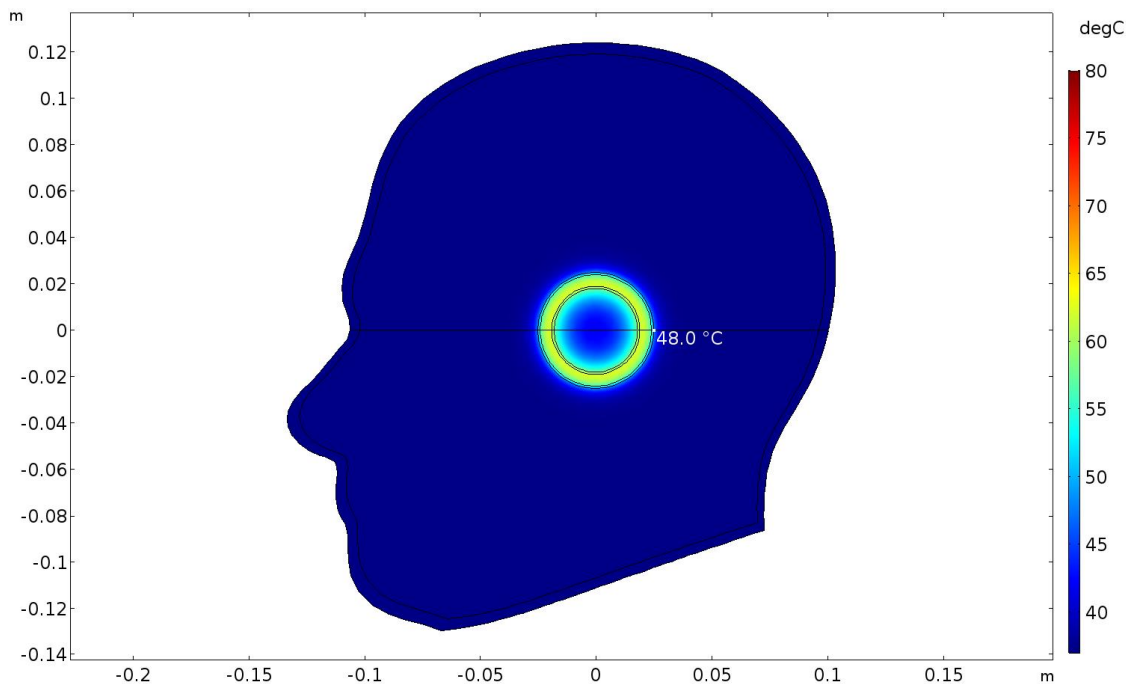
Obrázek 3.11 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s dvouplášťovým balónkem umístěným uprostřed modelu o průměru 2 cm v čase 30 minut



Obrázek 3.12 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s dvouplášťovým balónkem umístěným uprostřed modelu o průměru 3 cm v čase 24 minut

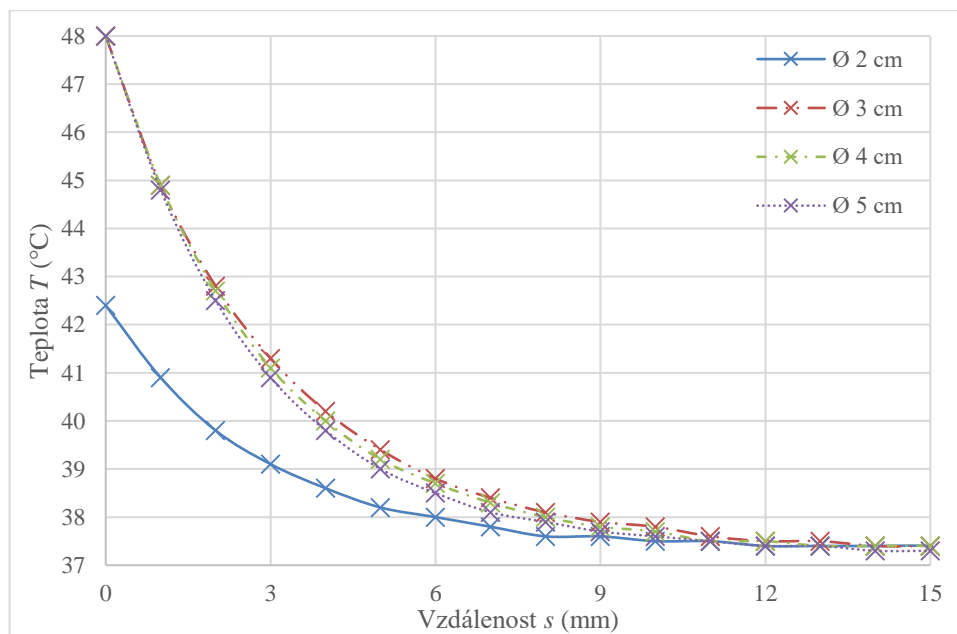


Obrázek 3.13 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s dvouplášťovým balónkem umístěným uprostřed modelu o průměru 4 cm v čase 6,4 minut



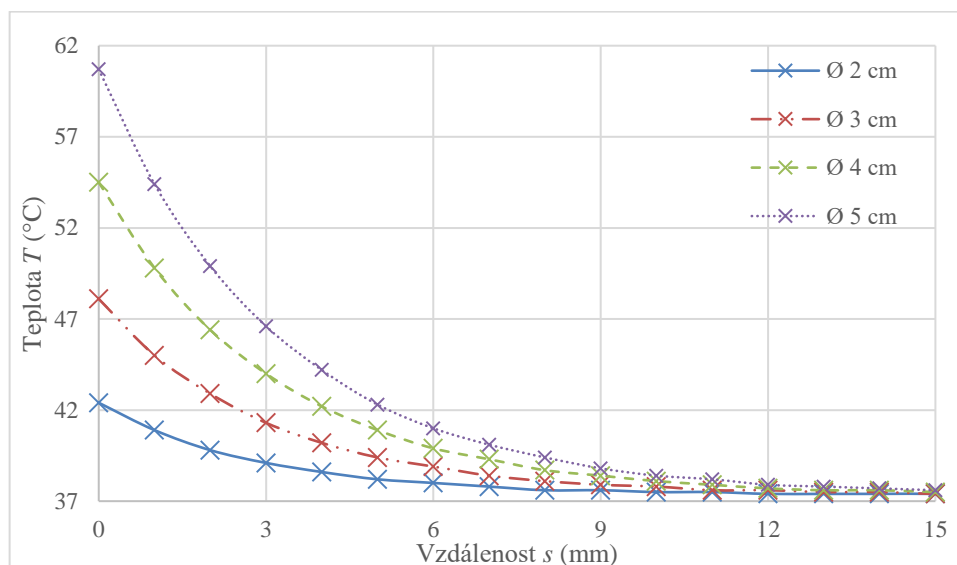
Obrázek 3.14 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s dvouplášťovým balónek umístěným uprostřed modelu o průměru 5 cm v čase 4,1 minut

V těchto časech jsem z výsledků simulace odečetl hodnoty teploty v okolní tkáni až do vzdálenosti 1,5 cm (s krokem 1 mm). Výsledky pro všechny velikosti dvouplášťového balónku umístěného uprostřed modelu jsem graficky zpracoval, viz Obrázek 3.15.



Obrázek 3.15 Grafické zpracování vývoje teploty tkáně v závislosti na vzdálenosti od balónku. Hodnoty odečteny v časech ohřevu tkáně okolo balóneků na teplotu 48 °C, případně ve 30 minutách, jestliže se teplota nedostala na 48 °C. Výsledky prezentovány pro všechny velikosti dvouplášťového balónku umístěného uprostřed modelu.

Stejným způsobem jsem zpracoval také výsledky simulací po 30 minutách ohřevu. Výsledky jsou zpracovány do grafu na Obrázku 3.16.



Obrázek 3.16 Grafické zpracování vývoje teploty tkáně v závislosti na vzdálenosti od balónku. Hodnoty odečteny v čase 30 minut. Výsledky prezentovány pro všechny velikosti dvouplášťového balónku umístěného uprostřed modelu.

3.4.3 Ohřev jednoplášťového balónku umístěného ve frontálním laloku

V tabulce 3.5 jsou zaneseny hodnoty ztrátového výkonu, které jsem získal vypočtením objemového integrálu z hustoty objemových elektromagnetických ztrát v roztoku nanočástic.

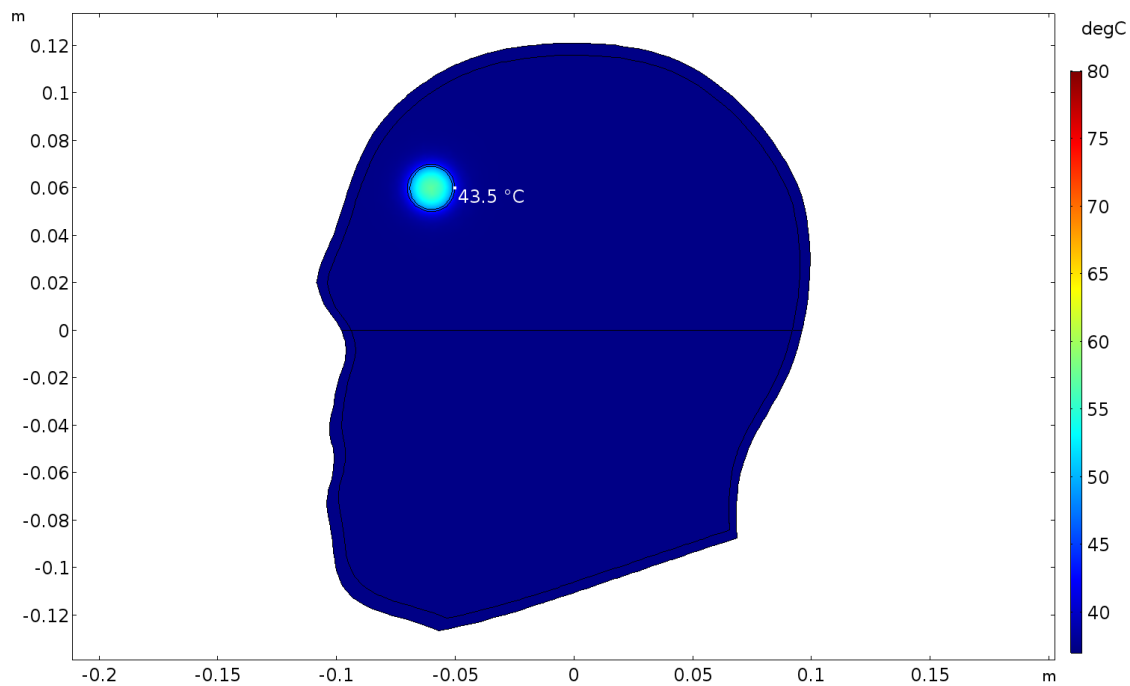
Tabulka 3.5 Vypočítané hodnoty výkonu pro jednoplášťový balónek umístěný ve frontálním laloku

Průměr balónku d (cm)	2	3	4	5
Ztrátový výkon P_z (W)	1,467	5,531	13,838	27,917

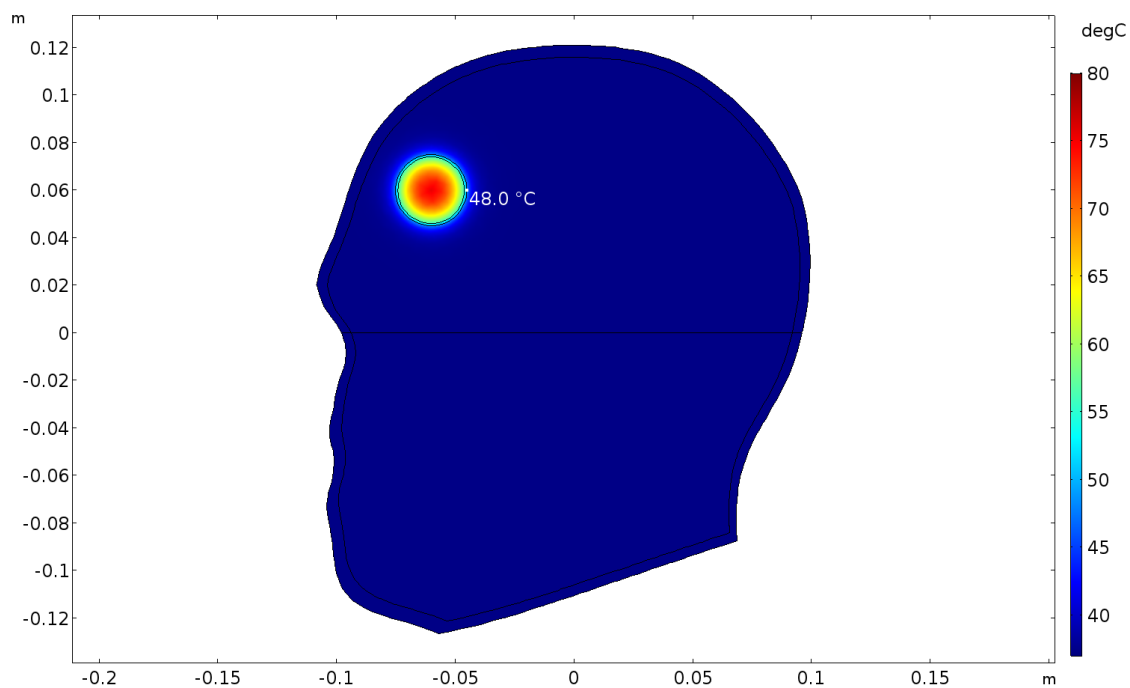
V tabulce 3.6 jsou zaneseny časy, ve kterých došlo k ohřevu všech balónků na teplotu 48 °C. Za maximální dobu ohřevu považuji 30 minut, pokud do této doby nedošlo k dostatečnému ohřevu, je v tabulce zapsána tato maximální hodnota. Na obrázcích 3.17 až 3.20 je pak grafické znázornění teploty v těchto časech pro všechny velikosti balónků.

Tabulka 3.6 Časy ohřevu tkáně na teplotu 48 °C pro jednoplášťový balónek umístěný ve frontálním laloku (maximálně 30 minut)

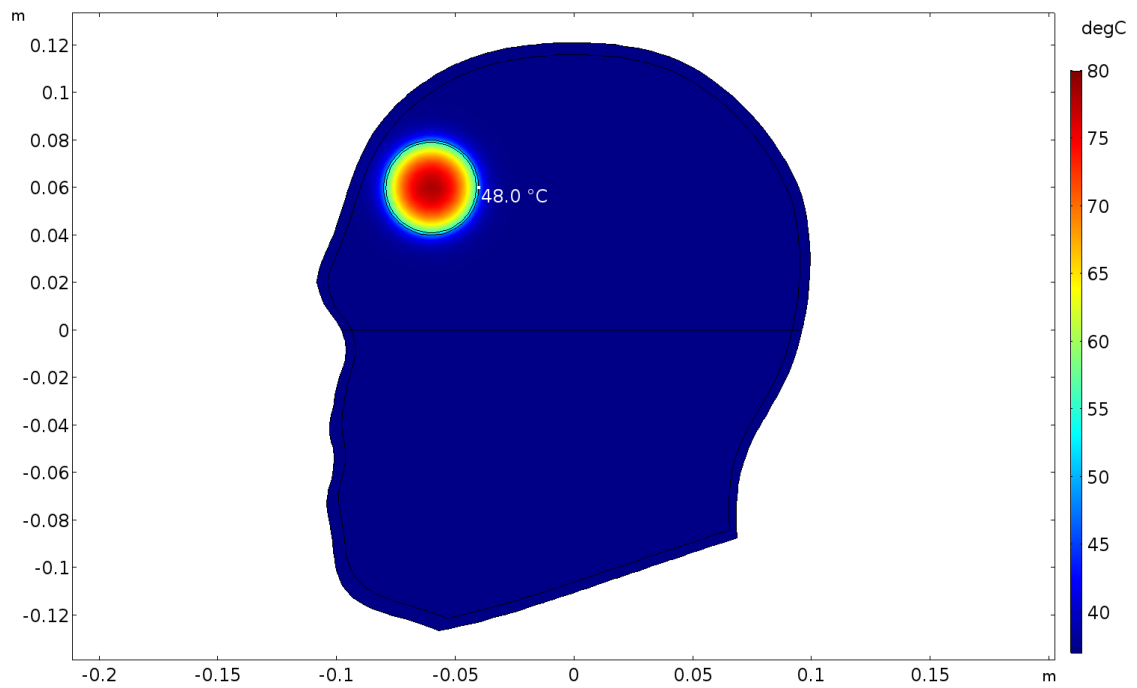
Průměr balónku d (cm)	2	3	4	5
Doba ohřevu t (min)	30,0	17,0	8,3	7,0



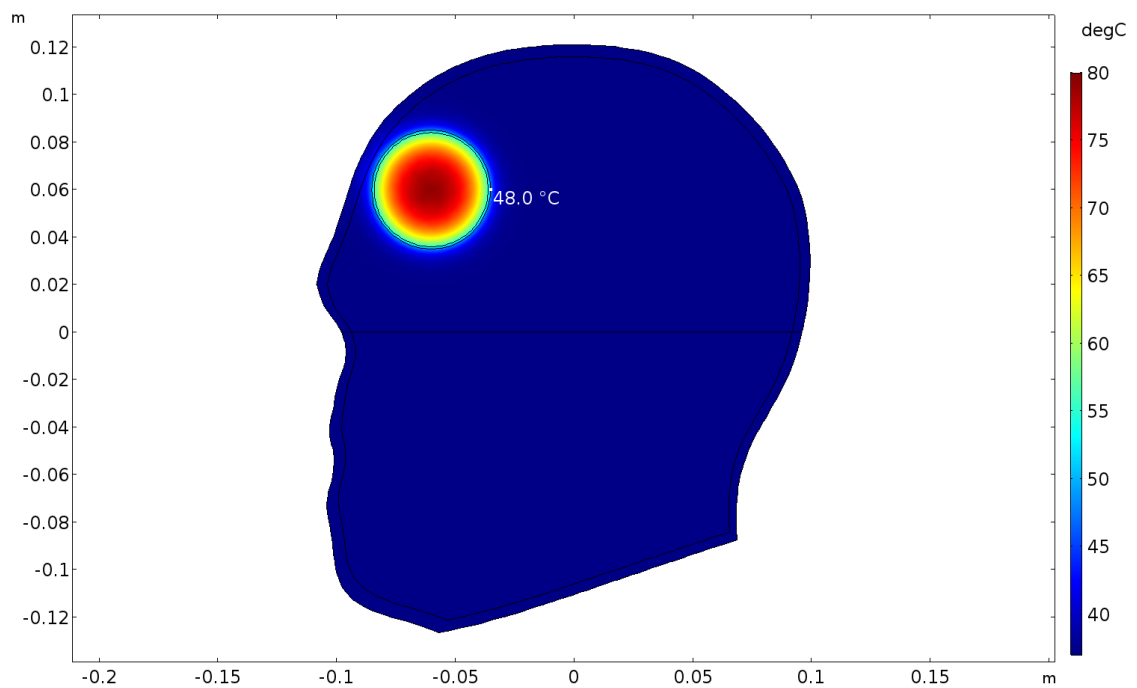
Obrázek 3.17 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s jednoplášťovým balónkem umístěným ve frontálním laloku o průměru 2 cm v čase 30 minut



Obrázek 3.18 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s jednoplášťovým balónkem umístěným ve frontálním laloku o průměru 3 cm v čase 17 minut

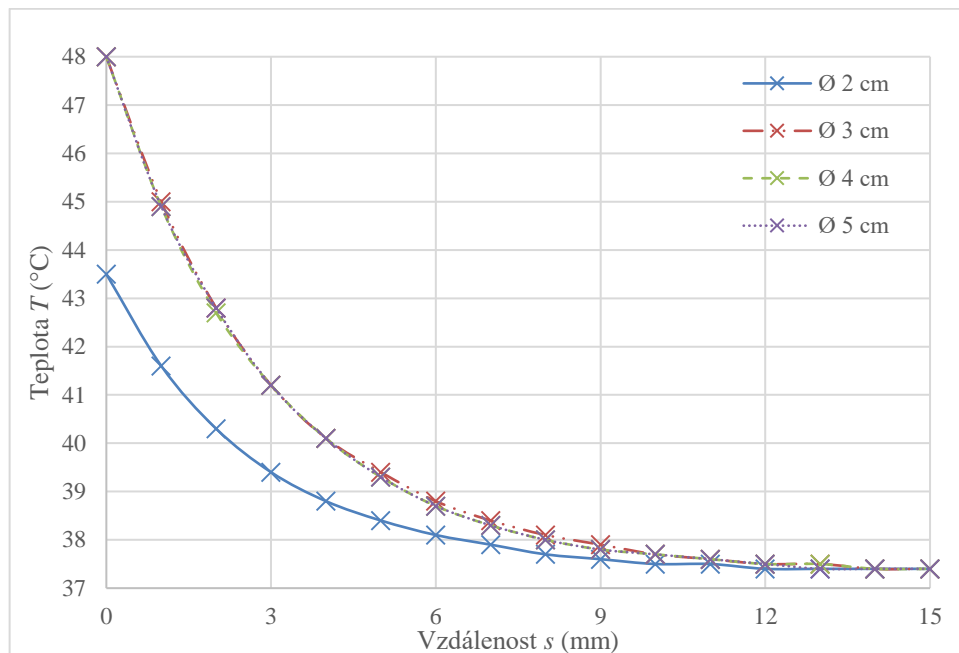


Obrázek 3.19 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s jednoplášťovým balónek umístěným ve frontálním laloku o průměru 4 cm v čase 8,3 minut



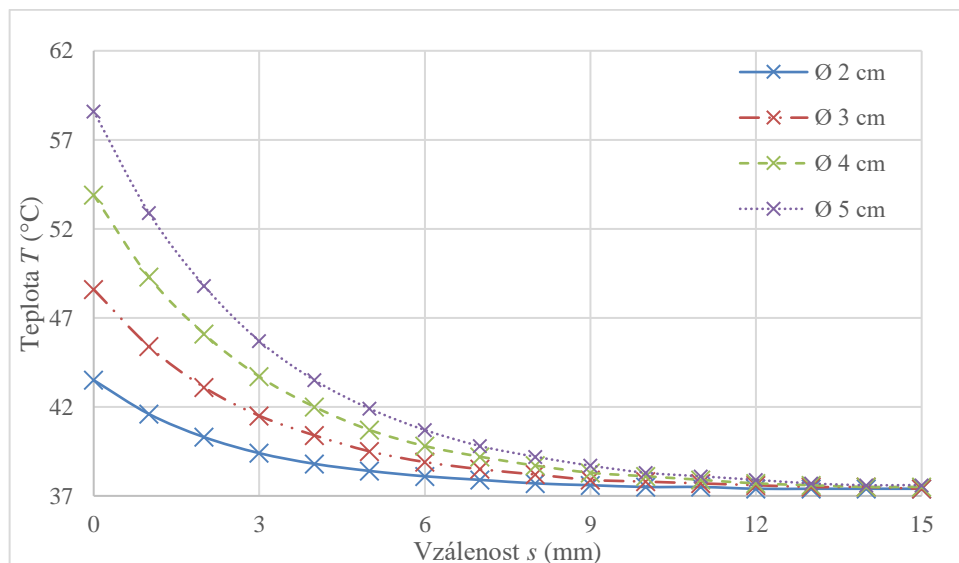
Obrázek 3.20 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s jednoplášťovým balónek umístěným ve frontálním laloku o průměru 5 cm v čase 7 minut

V těchto časech jsem z výsledků simulace odečetl hodnoty teploty v okolní tkáni až do vzdálenosti 1,5 cm (s krokem 1 mm). Výsledky pro všechny velikosti jednoplášťového balónku umístěného ve frontálním laloku jsem graficky zpracoval, viz Obrázek 3.21.



Obrázek 3.21 Grafické zpracování vývoje teploty tkáně v závislosti na vzdálenosti od balónku. Hodnoty odečteny v časech ohřevu tkáně okolo balónků na teplotu 48 °C, případně ve 30 minutách, jestliže se teplota nedostala na 48 °C. Výsledky prezentovány pro všechny velikosti jednoplášťového balónku umístěného ve frontálním laloku.

Stejným způsobem jsem zpracoval také výsledky simulací po 30 minutách ohřevu. Výsledky jsou zpracovány do grafu na Obrázku 3.22.



Obrázek 3.22 Grafické zpracování vývoje teploty tkáně v závislosti na vzdálenosti od balónku. Hodnoty odečteny v čase 30 minut. Výsledky prezentovány pro všechny velikosti jednoplášťového balónku umístěného ve frontálním laloku.

3.4.4 Ohřev dvouplášťového balónku umístěného ve frontálním laloku

V tabulce 3.7 jsou zaneseny hodnoty ztrátového výkonu, které jsem získal vypočtením objemového integrálu z hustoty objemových elektromagnetických ztrát v roztoku nanočástic.

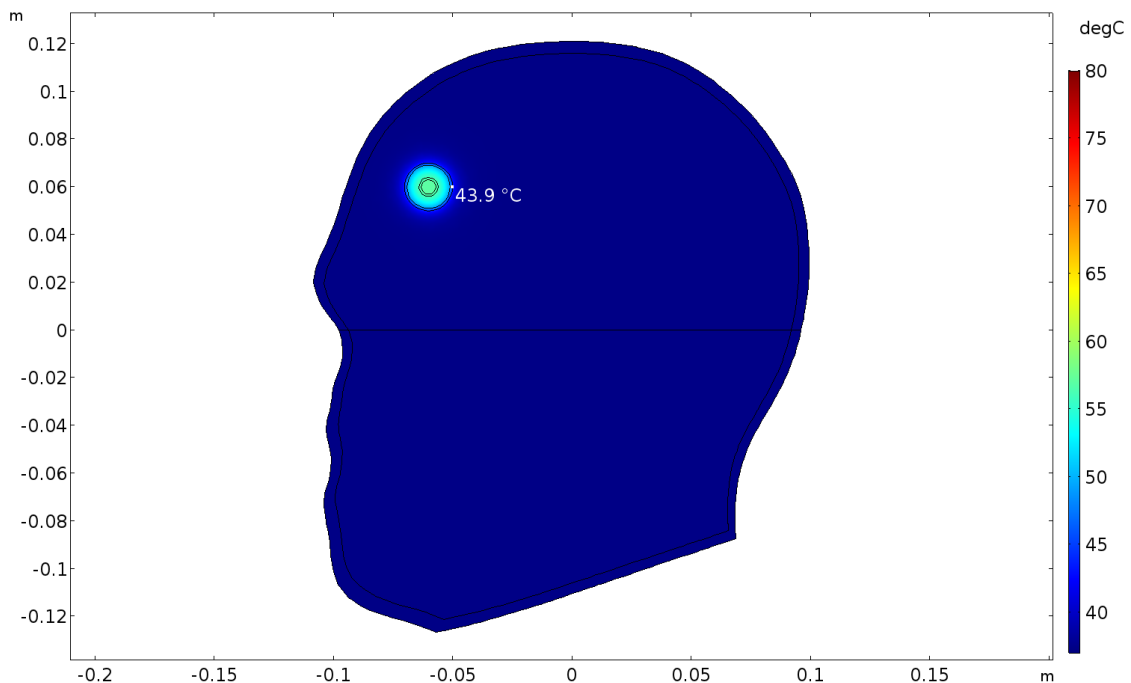
Tabulka 3.7 Vypočítané hodnoty výkonu pro dvouplášťový balónek umístěný ve frontálním laloku

Průměr balónku d (cm)	2	3	4	5
Ztrátový výkon P_z (W)	1,565	6,740	18,377	39,031

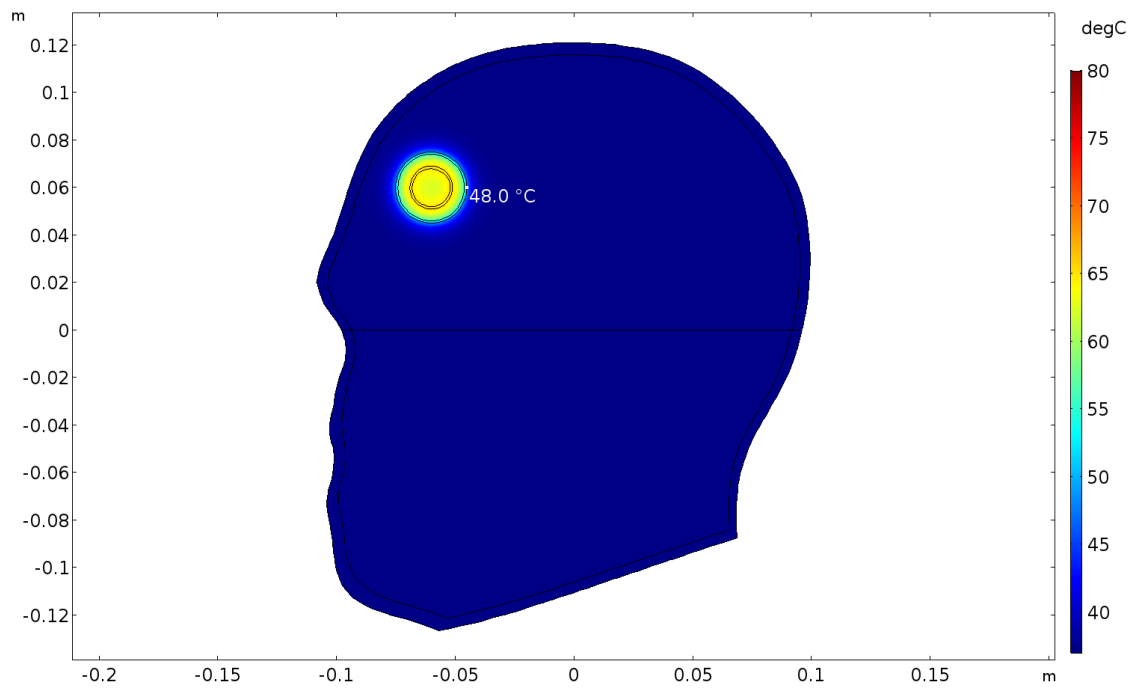
V tabulce 3.8 jsou zaneseny časy, ve kterých došlo k ohřevu všech balónků na teplotu 48 °C. Za maximální dobu ohřevu považují 30 minut, pokud do této doby nedošlo k dostatečnému ohřevu, je v tabulce zapsána tato maximální hodnota. Na obrázcích 3.23 až 3.26 je pak grafické znázornění teploty v těchto časech pro všechny velikosti balónků.

Tabulka 3.8 Časy ohřevu tkáně na teplotu 48 °C pro dvouplášťový balónek umístěný ve frontálním laloku (maximálně 30 minut)

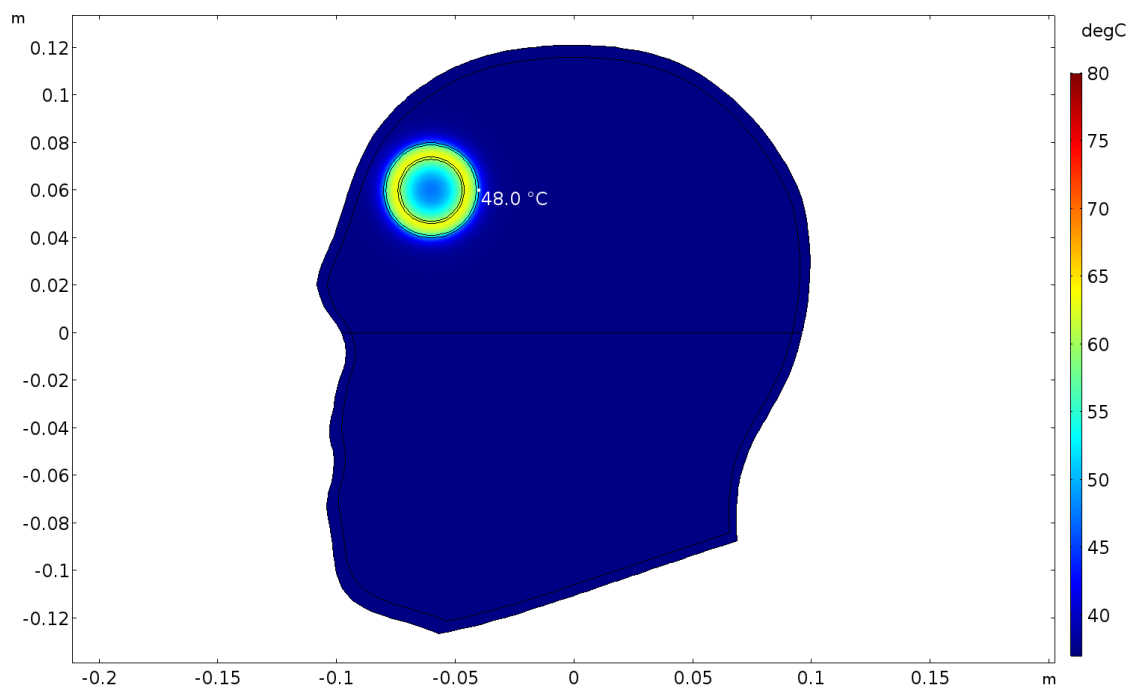
Průměr balónku d (cm)	2	3	4	5
Doba ohřevu t (min)	30,0	8,1	4,1	2,8



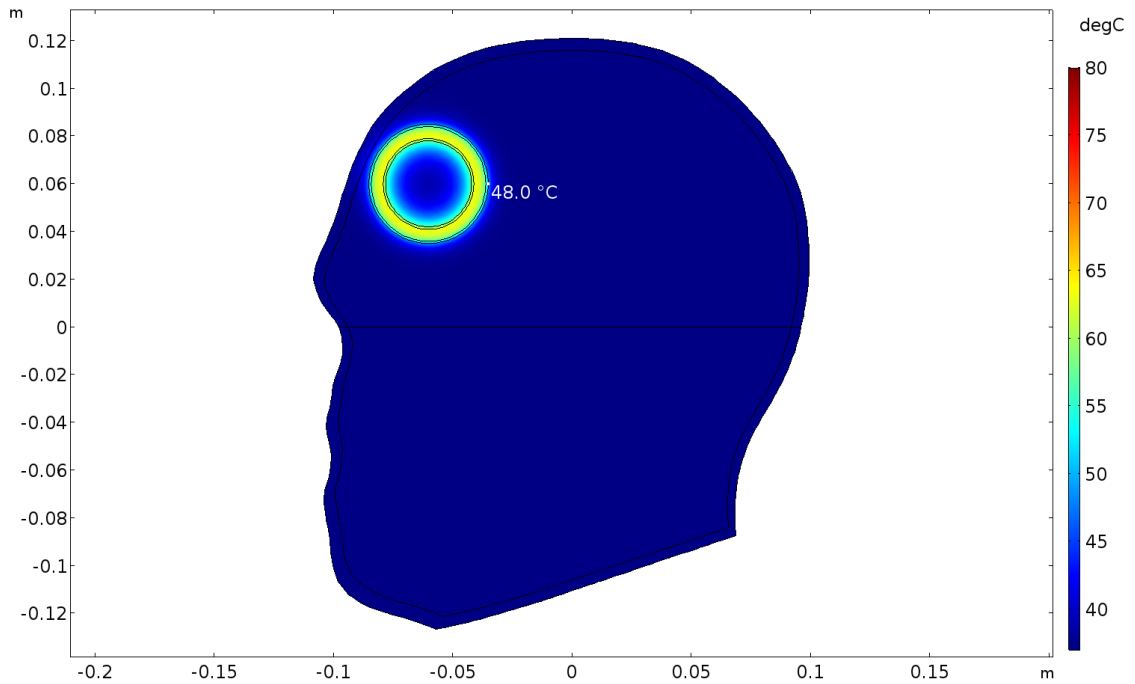
Obrázek 3.23 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s dvouplášťovým balónkem umístěným ve frontálním laloku o průměru 2 cm v čase 30 minut



Obrázek 3.24 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s dvouplášťovým balónek umístěným ve frontálním laloku o průměru 3 cm v čase 8,1 minut

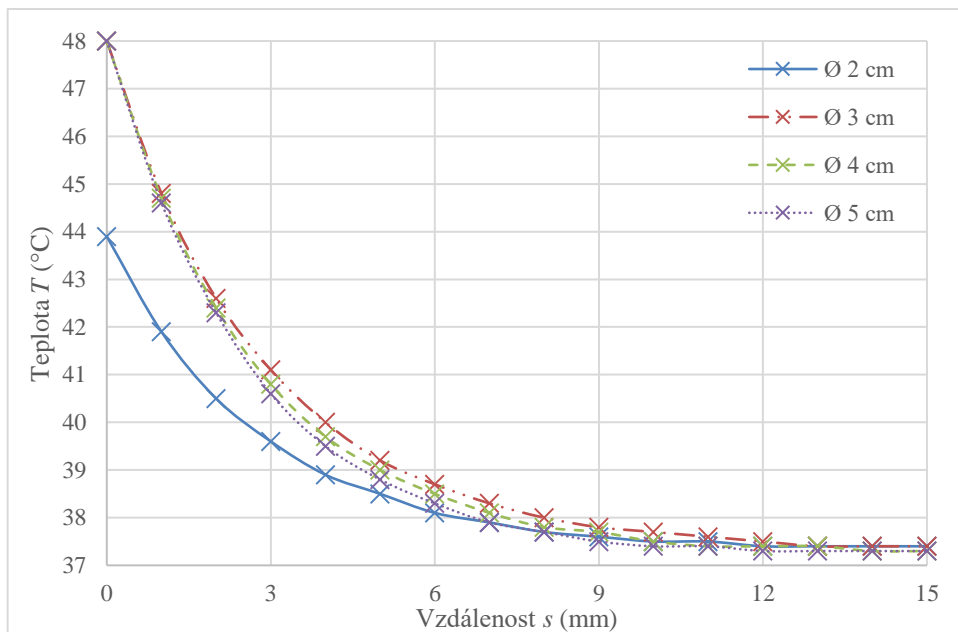


Obrázek 3.25 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s dvouplášťovým balónek umístěným ve frontálním laloku o průměru 4 cm v čase 4,1 minut



Obrázek 3.26 Grafické znázornění rozložení teploty v průřezu modelem s dvouplášťovým balónkem umístěným ve frontálním laloku o průměru 5 cm v čase 2,8 minut

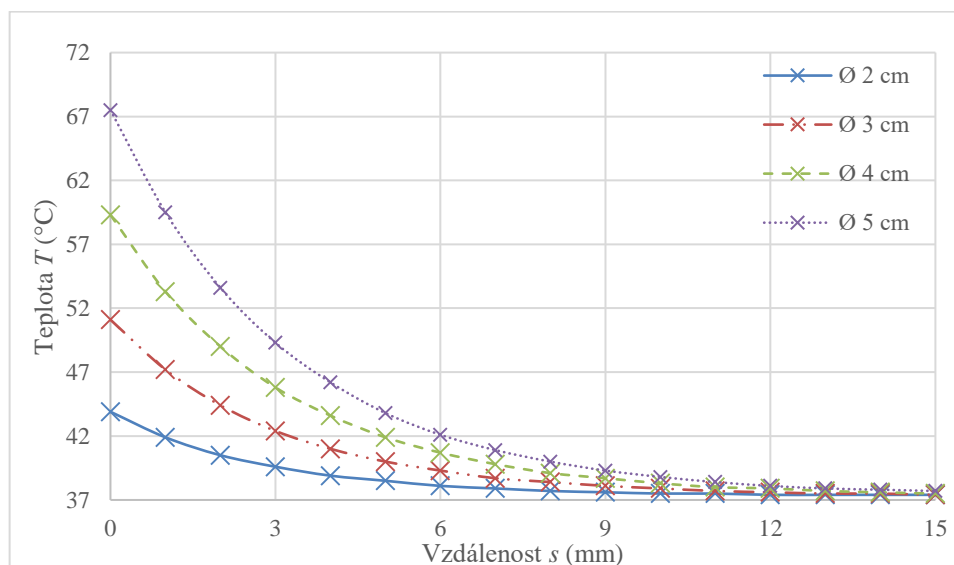
V těchto časech jsem z výsledků simulace odečetl hodnoty teploty v okolní tkáni až do vzdálenosti 1,5 cm (s krokem 1 mm). Výsledky pro všechny velikosti dvouplášťového balónku umístěného ve frontálním laloku jsem graficky zpracoval, viz Obrázek 3.27.



Obrázek 3.27 Grafické zpracování vývoje teploty tkáně v závislosti na vzdálenosti od balónku.

Hodnoty odečteny v časech ohřevu tkáně okolo balónků na teplotu 48 °C, případně ve 30 minutách, jestliže se teplota nedostala na 48 °C. Výsledky prezentovány pro všechny velikosti dvouplášťového balónku umístěného ve frontálním laloku.

Stejným způsobem jsem zpracoval také výsledky simulací po 30 minutách ohřevu. Výsledky jsou zpracovány do grafu na Obrázku 3.28.



Obrázek 3.28 Grafické zpracování vývoje teploty tkáně v závislosti na vzdálenosti od balónku. Hodnoty odečteny v čase 30 minut. Výsledky prezentovány pro všechny velikosti dvouplášťového balónku umístěného ve frontálním laloku.

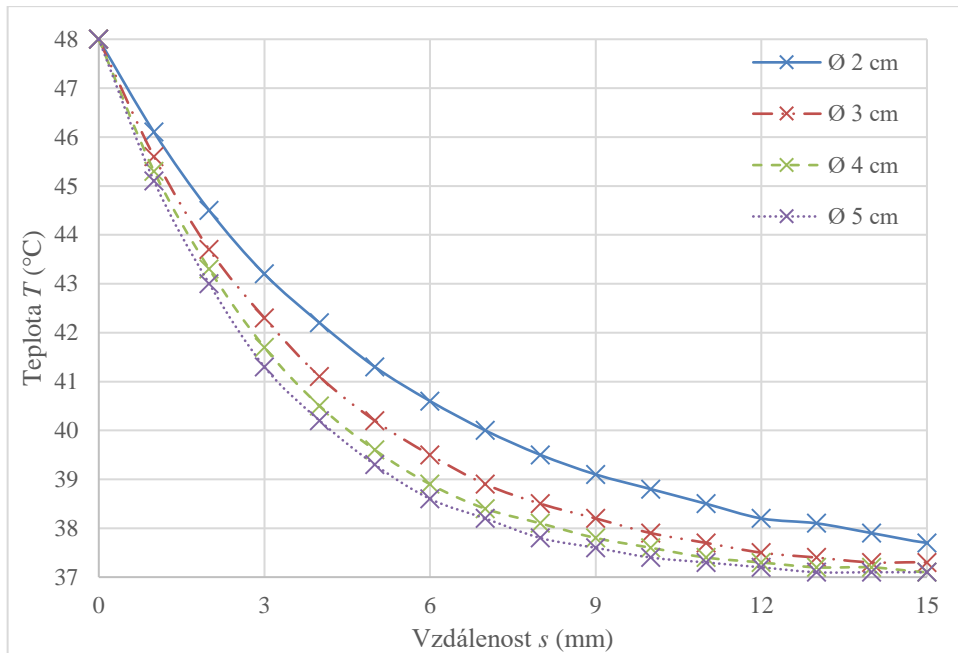
3.4.5 Model neuvažující průtok krve, ohřev dvouplášťového balónku umístěného ve frontálním laloku

Na modelech upravených tak, aby nebyl uvažován průtok krve ohřivanou tkání jsem provedl simulaci ohřevu pro všechny velikosti dvouplášťového balónku umístěného ve frontálním laloku. V tabulce 3.9 jsou zaneseny časy, ve kterých došlo k ohřevu všech balónků na teplotu 48 °C.

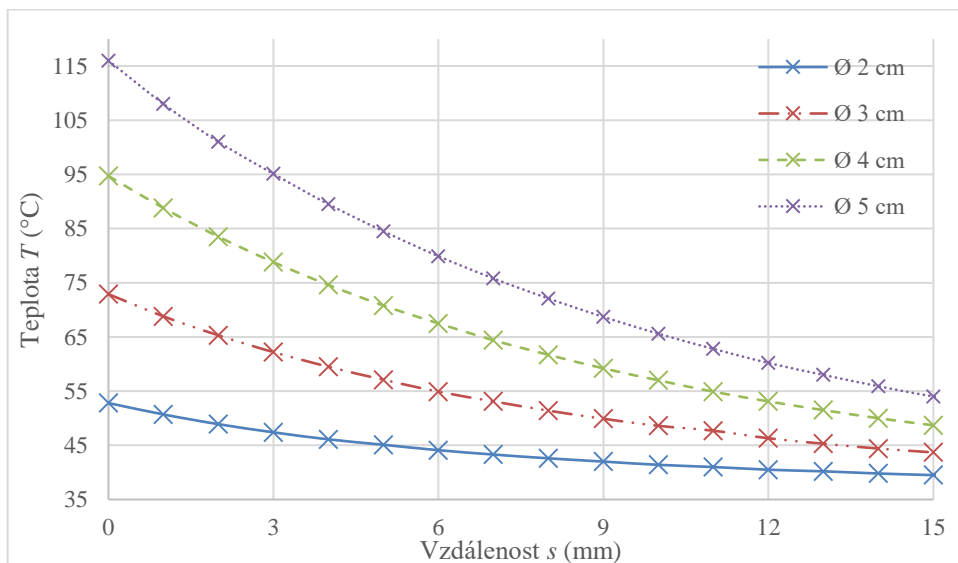
Tabulka 3.9 Časy ohřevu tkáně na teplotu 48 °C pro dvouplášťový balónek umístěný ve frontálním laloku, model neuvažující průtok krve

Průměr balónku d (cm)	2	3	4	5
Doba ohřevu t (min)	11,2	4,5	3,0	2,3

V těchto časech jsem z výsledků simulace odečetl hodnoty teploty v okolní tkáni až do vzdálenosti 1,5 cm (s krokem 1 mm). Výsledky jsou zaneseny do grafu na Obrázku 3.29. Na Obrázku 3.30 jsou hodnoty odečtené v čase 30 minut.



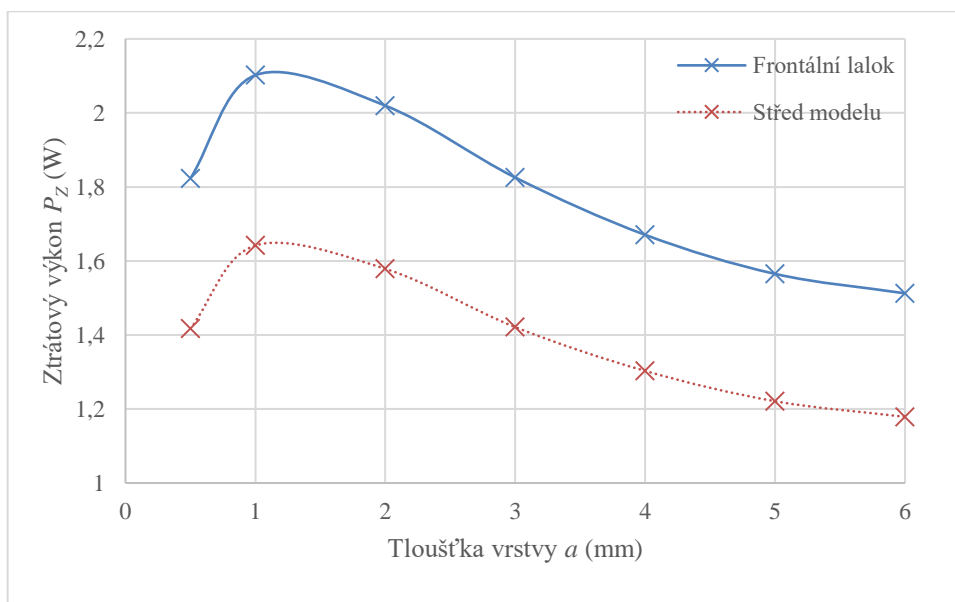
Obrázek 3.29 Grafické zpracování vývoje teploty tkáně v závislosti na vzdálenosti od balónku. Simulace provedeny na modelu neuvažujícím průtok krve okolní tkání. Hodnoty odečteny v časech ohřevu tkáně okolo balónků na teplotu 48 °C. Výsledky prezentovány pro všechny velikosti dvouplášťového balónku umístěného ve frontálním laloku.



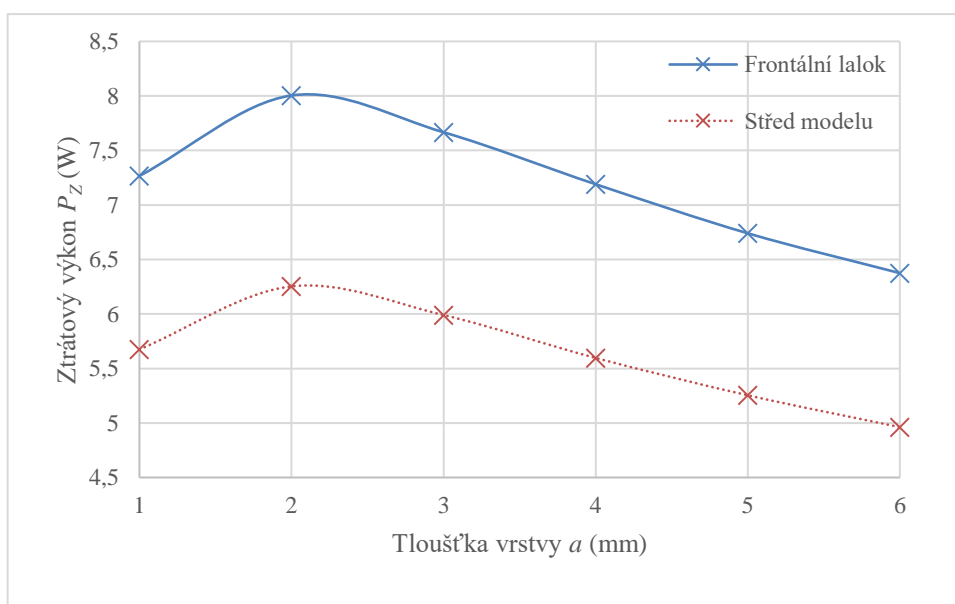
Obrázek 3.30 Grafické zpracování vývoje teploty tkáně v závislosti na vzdálenosti od balónku. Simulace provedeny na modelu neuvažujícím průtok krve okolní tkání. Hodnoty odečteny v čase 30 minut. Výsledky prezentovány pro všechny velikosti dvouplášťového balónku umístěného ve frontálním laloku.

3.5 Parametrická studie tloušťky vrstvy s roztokem nanočástic

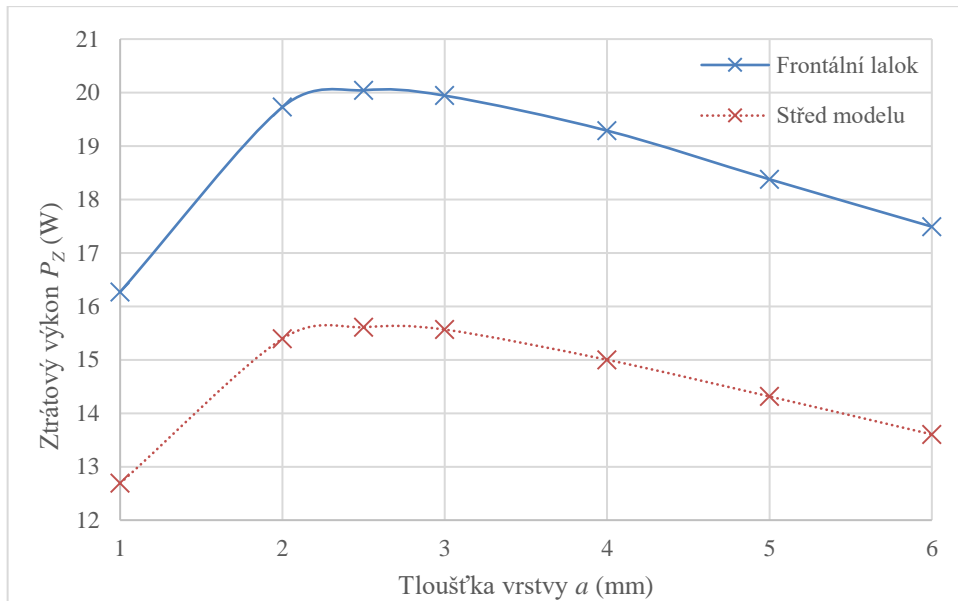
Pro zjištění optimální tloušťky vrstvy jsem vypracoval parametrické studie na balóncích všech velikostí umístěných uprostřed modelu a ve frontálním laloku. Závislost získaného výkonu na tloušťce vrstvy je pro jednotlivé balónky graficky znázorněna na Obrázcích 3.31 až 3.34.



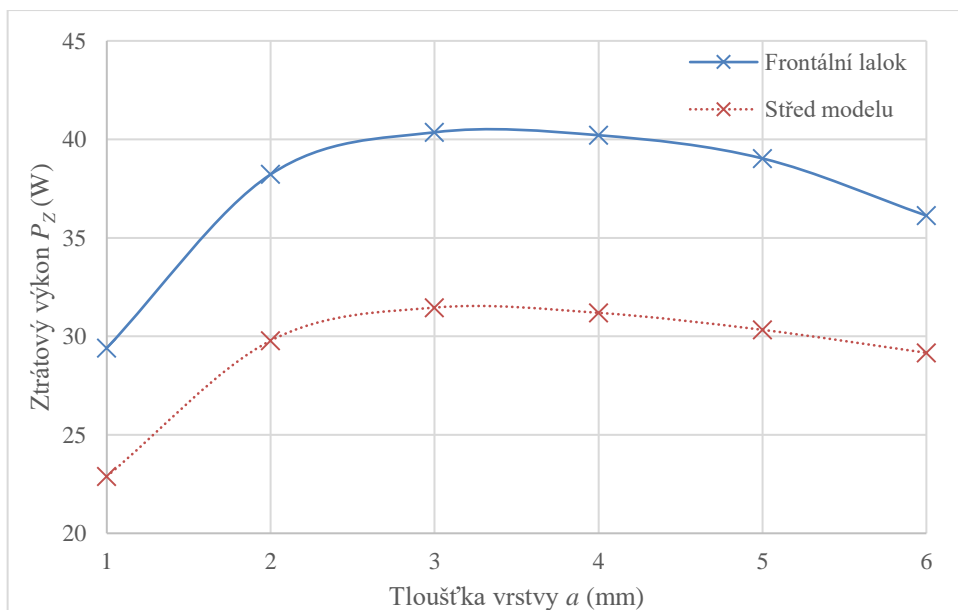
Obrázek 3.31 Závislost výkonu na tloušťce vrstvy s roztokem nanočástic. Průměr balónků je 2 cm.



Obrázek 3.32 Závislost výkonu na tloušťce vrstvy s roztokem nanočástic. Průměr balónků je 3 cm.



Obrázek 3.33 Závislost výkonu na tloušťce vrstvy s roztokem nanočástic. Průměr balónků je 4 cm.



Obrázek 3.34 Závislost výkonu na tloušťce vrstvy s roztokem nanočástic. Průměr balónků je 5 cm.

3.6 Parametrická studie vlivu komplexní permeability roztoku nanočástic na velikost ztrátového výkonu

Provedl jsem studii vlivu hodnoty komplexní permeability na velikost ztrátového výkonu. Studii jsem prováděl na modelu dvouplášťového balónku umístěného uprostřed modelu. Výsledky jsou prezentovány v Tabulkách 3.10 pro reálnou část komplexní permeability (při zachování konstantní hodnoty imaginární části) a v Tabulce 3.11 pro imaginární část (při zachování konstantní hodnoty reálné části).

Tabulka 3.10 Velikost ztrátového výkonu v závislosti na hodnotě reálné části komplexní permeability. Hodnota imaginární části komplexní permeability je 0,7.

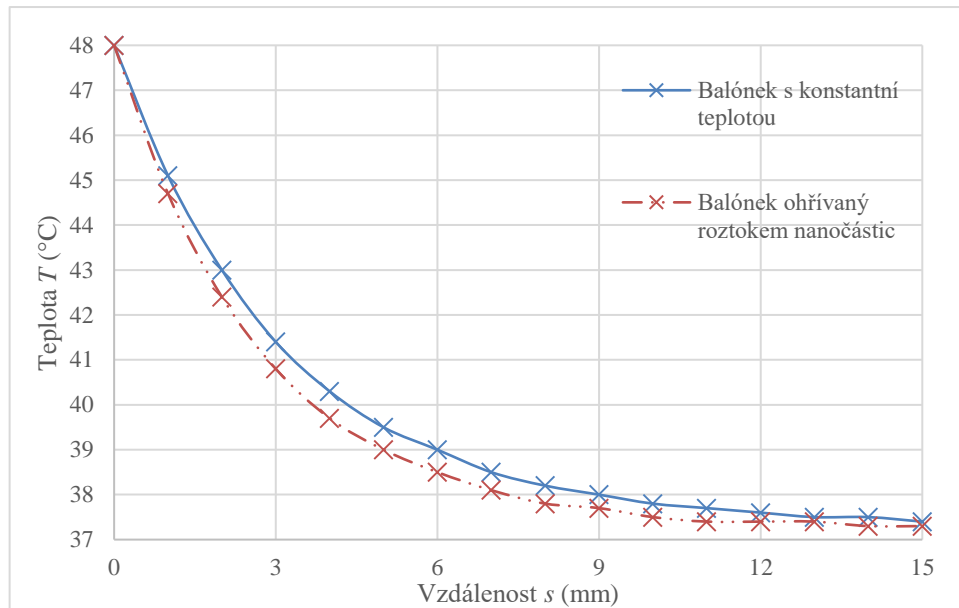
Hodnota reálné části komplexní permeability (-)	14	13	12	11	10
Ztrátový výkon P_Z (W)	4,14	4,65	5,25	5,99	6,89

Tabulka 3.11 Velikost ztrátového výkonu v závislosti na hodnotě imaginární části komplexní permeability. Hodnota reálné části komplexní permeability je 12.

Hodnota imaginární části komplexní permeability (-)	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
Ztrátový výkon P_Z (W)	3,76	4,51	5,25	6,00	6,75

3.7 Simulace ohřevu mozkové tkáně balónkem ohřátým na teplotu 48 °C

Na Obrázku 3.35 je grafické znázornění závislosti teploty tkáně na vzdálenosti od povrchu balónku po 30 minutách ohřevu. Pro porovnání jsem ještě přidal hodnoty pro stejný balónek, ale ohříváný roztokem nanočástic.



Obrázek 3.35 Grafické zpracování závislosti teploty tkáně na vzdálenosti od balónku. Porovnání hodnot získaných simulací ohřevu balónku s roztokem nanočástic a balónkem s konstantní teplotou. Výsledky prezentovány pro dvouplášťový balónek s průměrem 4 mm umístěný ve frontálním laloku.

4 Diskuse

V této práci jsem se zabýval tvorbou numerického modelu indukčního systému, který by mohl sloužit pro ohřev roztoku magnetických nanočástic v lidském těle, konkrétně uvnitř hlavy pacienta. Vytvořený model je zjednodušený, především model lidské hlavy, který je tvořen jen mozkem, kolem kterého je tenká vrstva kosti. Pro potřeby simulace tento model však dostačuje.

Prvním úkolem bylo určit vstupní hodnoty cívky tak, aby generovala magnetické pole splňující zadané parametry. Nakonec jsem se rozhodl pro cívku s 12 závitů, která bude napájena proudem s amplitudou 175 A (viz kapitola 3.1). Hodnota intenzity magnetického pole uprostřed modelu (kde je hodnota nejnižší) je 5,79 kA/m, což je hodnota vyšší než zadaná (5,70 kA/m). Grafické zobrazení rozložení intenzity magnetického pole v průřezu modelem je na Obrázku 3.1.

Kvůli vysoké hodnotě požadované intenzity magnetického pole, a tedy i velkým nárokům na velikost vstupního proudu cívky, jsem provedl simulaci ohřevu cívky na zjednodušeném modelu. Z výsledků simulace na Obrázku 3.2 je patrné, že se cívka během 5 minut zahřeje na teplotu vyšší než 3000 °C, což teplota vyšší než teplota tání mědi (1085 °C [24]), a dokonce i teplota varu mědi (2562 °C [24]). Z grafu na Obrázku 3.3 lze zjistit, že teplotu tání mědi překročí cívka již při ohřevu delším než 1,5 minuty. Teplotu varu by cívka teoreticky překročila (jestliže by nedošlo k jejímu roztavení) za méně než 4 minuty. Než bude možné vytvořit reálný prototyp tohoto systému, je nutné vytvoření chladičského systému, který by udržel teplotu cívky v přijatelných hodnotách. Toto téma by mohlo být obsahem některé další práce.

V další části jsem teoreticky vypočítal intenzitu magnetického pole uprostřed cívky. Výsledná hodnota je 6176 A/m. Tato hodnota je vyšší než hodnota získaná simulací. Důvodem může být například vysoká hodnota použité frekvence, která má vliv na odpor drátu.

Pro nasimulování ohřevu mozkové tkáně různými balónky bylo nutné nejprve provést simulaci magnetického pole pro každý model a vypočítat ztrátový výkon. Na Obrázku 3.4 je jasně vidět rozdíl v hodnotách hustoty elektromagnetických ztrát v balónku a v okolní tkáni. Výsledek odpovídá očekávání a potvrzuje funkčnost simulace.

Z výsledků provedených simulací vyplývá, že dvouplášťové balónky zajišťují lepší ohřev než balónky jednoplášťové. Snížení množství nanočástic potřebných k dosažení odpovídajícího ohřevu může výrazně snížit cenu terapie, protože nanočástice jsou velmi drahé. Z výsledků zároveň vyplývá, že balónky o průměru 2 cm a některé balónky o průměru 3 cm nejsou schopny ohřevu tkáně na teplotu 48 °C. Zlepšení ohřevu by bylo možné dosáhnout například změnou parametrů roztoku nanočástic.

Z grafů na Obrázcích 3.9, 3.15, 3.21 a 3.27 je patrné, že žádný z balónků nezajišťuje ohřev 5mm prstence okolo balónku alespoň na teplotu 40 °C. Na Obrázcích 3.15 a 3.27 lze pozorovat strmější pokles teploty se vzdáleností u větších balónků. Důvodem je pravděpodobně kratší doba ohřevu u větších balónků oproti době ohřevu u balónků menších. Kratší doba ohřevu také neumožnila ohřev vnitřní části balónku, což je vidět především na Obrázcích 3.14 a 3.26. Výkon dodávaný roztokem nanočástic tak ohřívá nejen okolní tkáň, ale také vnitřní prostor balónku. Grafy na Obrázcích 3.10, 3.16, 3.22 a 3.28 zobrazují rozložení teplot v čase 30 minut. Z těchto grafů je patrné, že tkáň v okolí balónků by se po ukončení terapie při konstantním dodávání tepla po dobu 30 minut zahřála na příliš vysoké teploty. Kombinace výše uvedených zjištění mě vede k úvaze nad přidáním regulátoru výkonu, realizovaného pravděpodobně změnou amplitudy proudu vstupujícího do cívky, který by umožnil konstantní dlouhotrvající ohřev za současného nepřekročení maximálních teplot. Návrh a simulace ohřevu při použití regulace výkonu může být námětem pro další práci.

Přidáním regulátoru výkonu by pravděpodobně bylo možné dosáhnout i lepšího prohřátí 5mm prstence okolo balónku. Pro ověření teorie jsem provedl simulaci, při které jsem nastavil teplotu na povrchu balónku na konstantních 48 °C. Výsledky prezentované na Obrázku 3.35 potvrzují, že při udržení konstantní teploty balónku lze dosáhnout lepšího prohřátí okolní tkáně, ale ohřev ani tak není dostatečný. Teplota v celém 5mm prstenci okolo balónku se nedostala nad hodnotu 40 °C.

Pro zdůraznění vlivu průtoku krve na ohřev biologických tkání jsem provedl simulaci ohřevu, při které jsem průtok krve zcela zanedbal. Z výsledků prezentovaných v kapitole 3.4.5 je zřetelný výrazný nárůst dosažených teplot a zkrácení doby ohřevu na požadovanou teplotu. Pro dosažení přesnějších simulací ohřevu tkáně by bylo vhodné vytvořit alespoň částečně heterogenní model lidské hlavy, který by například umožňoval simulovat rozdíl ohřevu šedé a bílé hmoty mozkové, protože šedá hmota je výrazně více prokrvená než bílá hmota.

Abych určil ideální tloušťku vrstvy nanočástic čili tloušťku vrstvy, při které by byl vypočítaný ztrátový výkon nejvyšší, provedl jsem parametrickou studii jejíž výsledky jsou uvedeny v kapitole 3.5. Druhým důvodem provedení této studie bylo zjištění, že dvouplášťový balónek zajišťuje lepší ohřev (generuje vyšší výkon) než stejně velký balónek jednoplášťový. Provedená studie opět potvrdila předešlé zjištění. Důvodem je pravděpodobně to, že při zmenšení tloušťky vrstvy nanočástic se celkový objem roztoku nanočástic snižuje, zatímco hustota objemových elektromagnetických ztrát v roztoku nanočástic se téměř nemění. Objemový integrál z hustoty objemových elektromagnetických ztrát je při zmenšení tloušťky vrstvy nanočástic počítán přes menší objem, výsledná hodnota ztrátového výkonu je proto vyšší. Průběhy závislosti ztrátového výkonu na tloušťce vrstvy nanočástic jsou pro umístění balónku uprostřed modelu a ve frontálním laloku shodné, z čehož plyne, že nezávisí na umístění balónku v modelu. Z výsledků lze určit ideální tloušťky vrstev. Pro nejmenší balónek s průměrem 2 cm je to asi 1 mm, pro balónek o průměru 3 cm jsou to přibližně 2 mm, pro balónek o průměru 4 cm je to asi 2,5 až 3 mm a pro největší balónek o průměru 5 cm je ideální tloušťka vrstvy nanočástic v rozmezí 3 až 4 mm. Z výsledků také vyplývá, že při provedených simulacích se nejbližše ideální tloušťce vrstvy přiblížil 5cm balónek, je tedy pravděpodobné, že úprava tloušťky vrstvy u tohoto balónku nepovede k výraznému zlepšení ohřevu. Nevýhodou zúžení vrstvy s roztokem nanočástic je, že tím dojde ke zvětšení objemu tekutiny, která se nachází uvnitř balónku, a které bude muset roztok nanočástic dodat teplo.

Na závěr práce provedená parametrická studie komplexní permeability potvrdila očekávání, že s rostoucí hodnotou imaginární části komplexní permeability poroste ztrátový výkon. Ztrátový výkon také roste při poklesu hodnoty reálné části. Provedená parametrická studie není v praxi příliš využitelná. Lepší variantou by mohlo být nahrazení komplexní permeability koncentrací roztoku nanočástic, neboť ta bude mimo jiné určovat hodnotu komplexní permeability.

Za nejpodstatnější limitaci mé práce považuji nedostatek zdrojů pro určení parametrů roztoku nanočástic. Literární zdroje obsahují zpravidla parametry získané při konkrétním experimentu a tím pádem i za konkrétních podmínek. Vlastností, které roztok nanočástic ovlivňují je mnoho (druh nanočástic, jejich velikost a koncentrace roztoku) a není proto možné získat konzistentní parametry roztoku. Další limitací může být například použití homogenního fantomu hlavy.

5 Závěr

Vytvořil jsem model systému pro indukční ohřev roztoku nanočástic v lidském těle. Na základě simulací provedených na vytvořeném modelu jsem nastavil parametry cívky tak, aby magnetické pole splňovalo zadané požadavky. Do cívky tvořené 12 závitů vstupuje proud o frekvenci 100 kHz a amplitudě 175 A. Tato cívka umístěná kolem lidské hlavy dokáže vytvořit magnetické pole, jehož intenzita uprostřed hlavy je přibližně 5,79 kA/m.

Hodnotu intenzity magnetického pole uprostřed hlavy získanou simulací jsem porovnal s hodnotou teoreticky vypočítanou. Vypočítaná hodnota byla 6176 A/m, což je hodnota vyšší než hodnota získaná simulací.

Provedl jsem simulaci indukčního ohřevu balónků a ohřevu mozkových tkání. Výsledky prokázaly lepší ohřev při použití dvouplášťového balónku. Nejmenší použité balónky (průměr 2 cm) požadovaný ohřev nezajišťovaly. Pro zlepšení ohřevu by bylo vhodné přidat regulátor výkonu, pomocí kterého by bylo možné regulovat dávku tepla dodanou do tkání.

Parametry roztoku nanočástic jsem určil z literatury. Součástí práce je i parametrická studie tloušťky vrstvy nanočástic a studie vlivu komplexní permeability na velikost ztrátového výkonu.

V budoucnu by bylo možné na tuto práci navázat rozšířením systému o chladicí systém, který by mohl umožnit realizaci prototypu, experimentálním zjištěním parametrů roztoku nanočástic, nebo vytvořením heterogenního modelu lidské hlavy za účelem zpřesnění simulací.

Seznam použité literatury

- [1] KUBEŠ, Jiří. *Imunomodulační účinky hypertermie v léčbě nádorů*. 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze. Praha 2007. Dizertační práce.
- [2] VAN DER ZEE, J. Heating the patient: a promising approach?. *Annals of Oncology*. 2002, (13), 1173-1184.
- [3] JOHANNSEN, Manfred et al. Thermotherapy of Prostate Cancer Using Magnetic Nanoparticles: Feasibility, Imaging, and Three-Dimensional Temperature Distribution. *European Urology*. 2007, (6), 1653-1662.
- [4] DUTZ, Silvio a Rudolf HERGT. Magnetic particle hyperthermia—a promising tumour therapy?. *Nanotechnology*. 2014, (45).
- [5] ANDREAS, Jordan, Regina SCHOLZ a Klaus MAIER-HAUFF. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. *Journal of magnetism and magnetic materials*. 2001, (225), 118-126.
- [6] STAUFFER, Paul R. et al. Dual Modality Implant for Simultaneous Magnetic Nanoparticle Heating and Brachytherapy Treatment of Tumor Resection Cavities in Brain. *2018 IEEE/MTT-S International Microwave Symposium – IMS*. 2018, 1285-1287. DOI: 10.1109/MWSYM.2018.8439348.
- [7] GAS, Piotr. Essential Facts on the History of Hyperthermia and their Connections with Electromedicine. *Przegląd Elektrotechniczny*. 2011, (87(12b)), 37-40.
- [8] J. Vrba, *Lékařské aplikace mikrovlnné techniky*, ed. 1st, ČVUT Praha, 2003, ISBN 80-01-02705-8
- [9] SONG, C. W., H. J. Park, C. K. Lee, R. Griffin. Implications of increased tumor blood flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment *International Journal of Hyperthermia*. 2005, 21(8):761-767

- [10] KUMAR, Challa a Faruq MOHAMMAD. Magnetic Nanomaterials for Hyperthermia-based Therapy and Controlled Drug Delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2011, (63,9), 789-808.
- [11] JEYADEVAN, Balachandran. Present status and prospects of magnetite nanoparticles-based hyperthermia. *Journal of the Ceramic Society of Japan*. 2010, (118), 391-401.
- [12] THIESEN, Burghard a Andreas JORDAN. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*. 2008, (6), 467-474.
- [13] JOHANNSEN, Manfred et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer. *International Journal of Hyperthermia*. 2010, (8), 790–795.
- [14] Application Gallery: MRI Birdcage Coil. Comsol.com [online]. COMSOL, 2019. Dostupné z: <https://www.comsol.com/model/mri-birdcage-coil-16991>
- [15] P. A. Hasgall, F. Di Gennaro, C. Baumgartner, E. Neufeld, B. Lloyd, M. C. Gosselin, D. Payne, A. Klingenboeck, and N. Kuster. *Tissue Properties Database V4.0*. IT'IS Foundation, 2018.
- [16] MAYER, Daniel a Josef POLÁK. *Metody řešení elektrických a magnetických polí: vysokoškolská učebnice pro elektrotechnické fakulty*. Praha: SNTL, 1983.
- [17] SIMPSON, J. R. et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 1993, (26), 239-244. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90203-8.
- [18] BĚHÁLEK, Luboš. *Polymery* [online]. Svitavy, 2016 [cit. 2019-04-02]. ISBN 978-80-88058-68-7. Dostupné z: <https://publi.cz/books/180/Cover.html>

- [19] TABULKA RELATIVNÍCH PERMITIVIT VYBRANÝCH MATERIÁLŮ. Dinel.cz [online]. 2014 [cit. 2019-04-02]. Dostupné z: http://www.dinel.cz/_file/AMIfv95QsvMopq8GA848o69r_yFAVYgklqLiAoLME0ORLQPdCAIkRAeJvDDR90OQh8kq6T4bVT6dASBZ27h_IluHiZ3j-GhH8T6DphAz1Ui4CwS-441Bupe_IVYYHw_XkUqAHRt6U93WEiawC8m6jG7tzF1ptcn0sQ/relativni-permitivity-cz_n1.pdf
- [20] KAPCHENKO, Anya. Optimization of Microwave Hyperthermia using Ferromagnetic Nanoparticles. Praha, 2011. Bakalářská práce. Fakulta elektrotechnická, České vysoké učení technické.
- [21] BUREŠ, Jiří. Relativní permeabilita. ConVERTER [online]. 2002 [cit. 2019-04-02]. Dostupné z: <http://www.converter.cz/tabulky/relativni-permeabilita.htm>
- [22] SYAM SUNDAR, L. Investigation of thermal conductivity and viscosity of Fe₃O₄ nanofluid for heat transfer applications. *International Communications in Heat and Mass Transfer*. 2013, 2013(44), 7-14. DOI: 10.1016/j.icheatmasstransfer.2013.02.014.
- [23] SHI, Lei et al. Thermophysical properties of Fe₃O₄@CNT nanofluid and controllable heat transfer performance under magnetic field. *Energy Conversion and Management*. 2018, 12/2018(177), 249-257.
- [24] Měď. In: Wikipedia: the free encyclopedia [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001 [cit. 2019-04-28]. Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/M%C4%9B%C4%8F>

Příloha A: Obsah přiloženého CD

- Klíčová slova.pdf
- Abstrakt česky.pdf
- Abstrakt anglicky.pdf
- Zadání bakalářské práce.pdf
- Vypracovaná bakalářská práce.pdf