



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Regionální hypertermická souprava -
plánování léčby a generování malých signálů**

**Regional hyperthermia system - treatment
planning and generation of small signals**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský inženýr

Autor diplomové práce: Bc. Jana Blažková

Vedoucí diplomové práce: doc. Dr.-Ing. Jan Vrba, M.Sc.

Kladno 2019

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Blažková** Jméno: **Jana** Osobní číslo: **434178**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Biomedicínský inženýr**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Regionální hypertermická souprava - plánování léčby a generování malých signálů

Název diplomové práce anglicky:

Regional hyperthermia system - treatment planning and generation of small signals

Pokyny pro vypracování:

Cílem práce je pomocí numerických simulací získat realistické hodnoty amplitud a fází signálů přiváděných na anténní elementy regionálního hypertermického systému během léčby a z dostupného integrovaného obvodu realizovat počítačem ovládaný generátor odpovídajících malých signálů, včetně měření vlastností generovaných signálů a porovnáním se zadanými vlastnostmi. V prostředí Sim4Life vytvořte numerický model 4-kanálového regionálního hypertermického systému pracujícího na frekvenci 70 MHz, importujte anatomicky věrný model lidského těla a nastavte elektrické materiálové parametry. Pro každý kanál systému proveďte numerickou simulaci rozložení elektromagnetického pole v modelu pacienta. Výsledná pole importujte do prostředí MATLAB a proveďte plánování léčby. V prostředí LabView, MATLAB nebo podobném vytvořte skripty pro komunikaci s generátorem malých signálů a osciloskopem. Hodnoty amplitud a fází nastavte na generátoru malých signálů a proveďte měření výstupního signálu čtyřkanálovým osciloskopem. Určete nejistoty měření amplitud a fází a odchylky od požadovaných hodnot. Analýzu proveďte pro deset různých poloh léčené oblasti.

Seznam doporučené literatury:

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

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

doc. Dr.-Ing. Jan Vrba, M.Sc.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

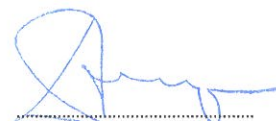
Ing. Tomáš Dřížďal, Ph.D., Ing. Tomáš Dřížďal, Ph.D.

Datum zadání diplomové práce: **18.02.2019**

Platnost zadání diplomové práce: **20.09.2020**



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



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

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

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

25.4.2019

Datum převzetí zadání



Podpis studenta(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Regionální hypertermická souprava - plánování léčby a generování malých signálů“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové 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).

V Kladně datum

.....

Bc. Jana Blažková

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala doc. Dr.-Ing. Janu Vrbovi, M.Sc. za odborné vedení diplomové práce a Ing. Tomáši Dřížd'alovi, Ph.D. za veškerý čas věnovaný konzultacím. Poděkování dále patří panu Mgr. Karlovi Křížovi a také mojí rodině za podporu po celou dobu studia.

ABSTRAKT

Regionální hypertermická souprava - plánování léčby a generování malých signálů

Tato práce se zabývá vývojem ovládací jednotky řídicího systému výkonových generátorů pro regionální hypertermickou léčbu v pánevní oblasti. Aplikátor je uvažován kruhový se čtyřmi zdroji záření o frekvenci 70 MHz. Jedním z cílů práce je vytvoření virtuálního 3D modelu z reálných CT snímků pacientky, na kterém bude provedeno plánování léčby pro deset různých oblastí zájmu. Pomocí optimalizace hejnem částic a kritériální funkce budou získány hodnoty amplitud a fází potřebné k nastavení signálů pro jednotlivé kanály, aby bylo docíleno maximální absorpce elektromagnetického výkonu na zvolené oblasti. Dalším cílem je vytvoření programu pro ovládání čtyřkanalového generátoru, který bude sloužit jako zdroj signálu pro jednotlivé anténní elementy regionálního systému. Na závěr bude vytvořen program pro vyčítání dat z osciloskopu, pomocí kterého bude umožněna kontrola generovaných signálů. S vytvořenými programy bylo provedeno vždy deset měření pro každou z deseti oblastí léčby a byly počítány nejistoty měření a odchylky od požadovaných hodnot. Z naměřených dat vyplývá, že tento mikrovlnný generátor poskytuje dostatečně stabilní generování signálů a je vhodný pro použití v regionální hypertermii.

Klíčová slova

Regionální hypertermie, plánování léčby, mikrovlnný generátor

ABSTRACT

Regional hyperthermia system - treatment planning and generation of small signals

This thesis deals with development of the control unit of the power generator control system for regional hyperthermia treatment in pelvic area. Applicator is considered circular with four 70 MHz radiation sources. One of the goals of this thesis is to create virtual 3D model from a real CT scans of patient. The model will be used to plan treatment in ten different areas of interest. Using the particle swarm optimization and criterial function, amplitude and phase values will be obtained to adjust the signals for each channel in order to achieve maximum absorption of electromagnetic power in selected region. The next goal is to create a software controlling the four-channel generator, which will serve as a signal generator for individual antenna elements of regional system. Finally, a software for reading data from the oscilloscope will be created to control the generated signals. Using created softwares ten measurements were made for each of the ten treatment areas and measurement uncertainties and deviations from the desired values were calculated. The measured data shows that the microwave generator is able to generate sufficiently stable signals and is suitable for use in regional hyperthermia.

Keywords

Regional hyperthermia, treatment planning, microwave generator

Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	9
1 Úvod	11
1.1 Cíle práce.....	11
2 Hypertermie	13
2.1 Biologické účinky hypertermie	13
2.2 Metody hypertermie	14
2.2.1 Lokální hypertermie	14
2.2.2 Celotělová hypertermie	14
2.2.3 Regionální hypertermie	14
2.3 Aplikátory hypertermické léčby.....	15
2.3.1 Aplikátory regionální hypertermie	15
2.3.2 Aplikátory dalších hypertermických metod	16
3 Plánování léčby regionální hypertermie.....	18
3.1 Virtuální model pacienta	18
3.2 Simulace	19
3.2.1 Metoda konečných diferencí v časové oblasti.....	19
3.3 Optimalizace.....	20
3.3.1 Optimalizační funkce.....	21
3.3.2 Kriteriaální funkce.....	22
3.4 Validace modelu.....	24
4 Metody	25
4.1 Příprava snímků pro tvorbu modelu.....	25
4.2 Tvorba 3D modelu a simulace	26
4.3 Optimalizace.....	28
4.4 Generátor signálů	30
4.4.1 Propojení generátoru a Arduina.....	30
4.4.2 Software pro ovládání generátoru	32
4.5 Měření generovaných signálů	36
4.5.1 Software pro osciloskop	36
4.6 Zpracování dat.....	38

5	Výsledky.....	40
6	Diskuse.....	57
7	Závěr.....	60
	Seznam použité literatury	61

Seznam symbolů a zkratk

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
E	$V \cdot m^{-1}$	Intenzita elektrického pole
t	s	Čas
ϵ_0	$F \cdot m^{-1}$	Permitivita prostředí
H	$A \cdot m^{-1}$	Intenzita magnetického pole
μ_0	-	Permeabilita prostředí
k	-	Prostorový krok
n	-	Časový krok
A	-	Amplituda
φ	rad	Fáze
SAR	$W \cdot kg^{-1}$	Specifická míra absorpce
σ	$S \cdot m^{-1}$	Elektrická vodivost
ρ	$kg \cdot m^{-3}$	Hustota
d	-	Dimenze
v	$m \cdot s^{-1}$	Rychlost
α, β	-	Konfidenční koeficienty
p_{id}, p_{gd}, x_{id}	-	Pozice částice
w_b	$kg \cdot m^{-3} \cdot s^{-1}$	Objemová perfuse
V	m^3	Objem
F	Hz	Frekvence
Φ	°	Fáze

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
EM pole	Elektromagnetické pole
SAR	Specifická míra absorpce
HIFU	Vysoce intenzivní fokusovaný ultrazvukový paprsek
GTV	Gross tumor volume
CTV	Clinical target volume
PTV	Planning target volume
CHPP	Continuous hyperthermic peritoneal perfusion
FDTD	Metoda konečných diferencí v časové oblasti
E pole	Elektrické pole
PA	Absorpce výkonu
MRI	Magnetická rezonance
HT	Hypertermická léčba
CT	Výpočetní tomografie
PEC	Dokonalý elektrický vodič
SPI	Sériové periferní rozhraní
MOSI	Master out slave in
MISO	Master in slave out
SS (CS)	Slave select (Chip select)
CPOL	Polarita hodinového signálu (Clock polarity)
CPHA	Fáze hodinového signálu (Clock phase)

1 Úvod

Hypertermie, jakožto zvýšení teploty těla pacienta za účelem léčby, je známá již stovky let. Její největší vývoj však nastal až v 70. letech 20. století, kdy nové poznatky z oblasti elektrotechniky a elektromagnetického (EM) pole umožnily velké pokroky ve využití hypertermie k léčbě nádorů. Nejčastěji se k zahřátí tkáně používá mikrovlnné záření, nebo ultrazvuk. Je to tedy metoda využívající neionizující záření, což je její velká výhoda. [1]

Vzhledem k metabolickým změnám, které hypertermie způsobuje, je tato metoda v klinické praxi vždy využívána společně s dalšími standardními metodami léčby nádorů, tj. radioterapie a chemoterapie. Při zvýšení teploty dochází například ke zvýšení permeability cév, což napomáhá distribuci chemoterapeutik v místě nádoru. Hypertermie tedy jednak zvyšuje účinnost ostatních léčebných metod a zároveň sama způsobuje poškození, nebo oslabení nádorových buněk. [2]

V této práci se zabývám regionální hypertermií, která se využívá v případě hlubkové lokalizace větších nádorů. Cílem této metody je zničení, nebo zastavení růstu nádorových buněk a zároveň nepoškození okolní tkáně. Při použití jediného zdroje mikrovlnného záření by aplikovaná EM energie způsobila poškození zdravé tkáně mezi aplikátorem a nádorem. Z tohoto důvodu jsou stále studovány a vytvářeny nové aplikátory obsahující několik zdrojů mikrovlnného záření, které jsou při léčbě rozmístěny kolem těla pacienta v různých konfiguracích. Použitím například čtyřech, nebo osmi zdrojů záření může být při vhodném nastavení amplitudy a fáze jejich vstupních signálů docíleno konstruktivní interference a tím přenosu vysoké energie pouze do místa nádoru s minimálním poškozením okolní zdravé tkáně. [3]

Aby mohla být tato metoda skutečně realizována, je nutné nejprve provést plánování léčby pro zjištění parametrů nastavení. V této práci bude popsán celý proces plánování léčby.

1.1 Cíle práce

Cílem práce je provedení plánování léčby zahrnující vytvoření modelu léčené oblasti, numerické simulace, výpočet potřebných parametrů a provedení měření s vytvořenými programy pro ovládání mikrovlnného generátoru a pro vyčítání dat z osciloskopu.

Prvotním cílem je vytvoření modelu lidského těla, tedy provedení segmentace CT snímků na jednotlivé tkáně. Z těchto snímků bude vytvořen 3D model, na kterém bude provedena numerická simulace rozložení EM pole pro každý kanál systému. Výsledná pole z numerických simulací budou importována do prostředí MATLAB, kde bude po vybrání oblasti léčby pro zacílení energie provedena optimalizace rozložení specifické

míry absorpce (SAR). Výsledkem optimalizace budou hodnoty amplitud a fází vstupních signálů jednotlivých kanálů.

Dalším cílem je vytvoření softwaru pro ovládání generátoru malých signálů, ve kterém bude možné nastavit na jednotlivé kanály vypočítané parametry z provedených optimalizací. V prostředí LabVIEW bude dále vytvořen program pro vyčítání dat z osciloskopu, ke kterému budou připojeny výstupy všech čtyřech kanálů z generátoru. Tím bude zajištěna kontrola parametrů generovaného záření. Nakonec budou porovnány hodnoty nastavené na generátoru s hodnotami naměřenými.

2 Hypertermie

Slovo hypertermie v překladu znamená zvýšení teploty. V medicíně označuje uměle vyvolané zahřátí tkáně na teplotu 40–44 °C nejčastěji pomocí mikrovlnného záření, nebo ultrazvuku. Hypertermie se využívá především k léčbě nádorů, který je obvykle zahříván po dobu 60–90 minut. Zahřátí způsobí zvýšení senzitivity nádorových buněk, a proto se téměř vždy používá společně s dalšími metodami jako je například radioterapie, chemoterapie, genová terapie a imunoterapie. [4]

2.1 Biologické účinky hypertermie

Nádor se vyznačuje specifickými vlastnostmi, jako je nedostatek kyslíku a živin, vysoká hladina laktátu a extracelulární acidóza. Některé jeho vlastnosti snižují účinnost léčebných metod, jako je například snížení účinnosti radioterapie vlivem hypoxie nádorových buněk. Při zahřívání nádoru dochází k některým metabolickým změnám, jejichž mechanismus je závislý na výši aplikované teploty. [5]

Malé zvýšení teploty (40–42 °C) způsobí zvýšení rychlosti proudění krve a zlepšení oxygenace v místě nádoru. Cévy se rozšíří a zvýší se jejich permeabilita. Tohoto efektu může být využito při podávání chemoterapeutických léků, v imunoterapii a genové terapii [2]. Velmi ovšem záleží nejen na výši teploty, ale i na době zahřívání a typu nádoru. S rostoucí teplotou se průtok krve zvyšuje, ale při dalším zvyšování teploty z cév uniká tekutina do extracelulárního prostoru, což způsobí zvýšení tlaku intersticiální tekutiny, následnou kompresi cév, a tedy snížení prokrvení. Teplota, která byla nalezena jako hraniční, odpovídá 44,5 °C. Vyšší teploty již způsobí i přímé zničení endotelových buněk a poškození cév. [6, 7]

Při aplikaci hypertermie dochází také k aktivaci proteinů teplotního šoku, které sice slouží jako obranný mechanismus, avšak v tomto případě způsobí nežádoucí teplotní toleranci nádoru. V současné době jsou již studovány kombinace inhibitorů, které by tyto proteiny potlačily a zvýšily tak účinnost hypertermie. Na druhou stranu mohou být proteiny teplotního šoku využívány jako biomarkery vzhledem k jejich většímu výskytu v místě nádoru. [8]

Hypertermie také zvyšuje citlivost nádorových buněk na látky, které způsobují poškození DNA. Například při radioterapii dochází k poškození DNA, která se ale díky svému opravnému mechanismu znovu opraví se stejnou účinností jak v nádorových, tak ve zdravých buňkách. Zvýšením teploty nádoru se ale docílí snížení aktivity proteinů důležitých pro opravu DNA a tím její trvalé poškození. [9]

2.2 Metody hypertermie

Podle umístění a velikosti nádoru se používají různé techniky hypertermie. Základní rozdělení je na hypertermii lokální, celotělovou a regionální. Lokální hypertermie může být dále dělena na povrchovou, dutinovou a intersticiální. [10]

2.2.1 Lokální hypertermie

Lokální hypertermie se zaměřuje na velmi malé nádory typicky do 3 cm. Při umístění nádorů povrchově, tedy v kůži, nebo těsně pod kůží, jsou využívány povrchové aplikátory umístěny přímo na kůži, nebo antény umístěny okolo daného místa. Mezi aplikátor a tělo pacienta se vkládá vodní bolus. Při umístění nádoru v tělních dutinách jako je například rectum, nebo esophagus, bývá aplikátor umístěn přímo do tělní dutiny. Často jsou při lokální hypertermii používány také invazivní metody, jako například v případě nádorů mozku vpichové elektrody a jehly. Tento typ hypertermie bývá nazýván jako intersticiální hypertermie. [10, 11]

Poměrně novou metodou používanou v lokální hypertermii jsou magnetické nanočástice, které jsou vpraveny přímo do místa nádoru a pomocí časově proměnného magnetického pole způsobí jeho ohřátí. [12] Pro lokální, nebo regionální hypertermii je další možnou metodou použití vysoce intenzivního fokusovaného ultrazvukového paprsku (HIFU). Pomocí několika aplikátorů je do místa nádoru přivedena vysoká energie. Teplota se zvýší až na 60–85 °C a způsobí tak nekrózu nádorových buněk. V současné době je tato metoda používána, ale také stále studována vzhledem k jejím nevýhodám, jako je například vliv na imunitní systém člověka. [13]

2.2.2 Celotělová hypertermie

Celotělová hypertermie spočívá v ohřevu celého těla například pomocí infračerveného záření, vzduchu, vosku, nebo vody často s využitím tepelné komory. Tato metoda se používá především při výskytu metastáz. Tělo bývá zahříváno na teplotu 42 °C. Nevýhodou této metody je větší riziko komplikací vyplývající ze zahřátí důležitých orgánů jako jsou srdce, plíce a mozek. [14]

2.2.3 Regionální hypertermie

Regionální hypertermie je využívána pro zahřívání větších oblastí. Nejčastějším místem léčby je pánevní oblast, oblast břicha a končetiny. Obvykle je tedy nádor uložen hlouběji v těle. Při regionální hypertermii je cílem zahřát nejen samotný nádor, ale i jeho blízké okolí. Oblast nádoru, která je na CT snímku zřetelná, se označuje jako gross tumor volume (GTV). Oblast přesahující GTV je označována jako clinical target volume (CTV) a obsahuje izolované maligní buňky. Tato oblast již není na snímcích pozorovatelná a musí být odhadnuta. Způsob jejího určení je stále studován. Obvykle se určuje na základě věku, symptomů apod. Cílem regionální hypertermie i dalších léčebných metod

je zacílení na celou oblast CTV. Oblast přesahující CTV je označována jako planning target volume (PTV) a zahrnuje možné změny tvaru, pohyb orgánů apod. [15, 16]

Aby nebyly poškozeny okolní tkáně a energie byla fokusována pouze do nádoru, je k zahřátí určeného místa využívána soustava antén fungující na interferenčním jevu. Anténní elementy jako například dipóly tvořené párem antén bývají umístěny v kruhu kolem těla pacienta a vysílají záření o frekvenci 70–150 MHz. (více viz podkapitola 2.3) [11]

Mezi aplikátor a pacienta je vložen vodní bolus, který zabezpečuje ochlazování povrchu těla pacienta, aby nedocházelo k velkému zahřívání pokožky v místě kontaktu s aplikátorem a nevytvářely se tzv. hot-spoty. Druhým důvodem použití vodního bolu je dosažení dobrého (maximální odražený výkon pod 10 %) impedančního přizpůsobení mezi mikrovlnným generátorem a povrchem těla pacienta. Vodní bolus obsahuje proudící destilovanou vodu, se kterou bude indukovaný SAR v tkáni vyšší, což je způsobeno její menší vodivostí. Se zvyšující se tloušťkou vodního bolu se mírně snižuje maximální SAR dosažený v tkáni, avšak na penetrační hloubku EM pole má tloušťka vodního bolu zanedbatelný vliv. [17]

Dalšími metodami je například technika nazývaná Continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP), která je používána při rozšíření nádoru v břišní dutině. Spočívá v dopravení ohřáté tekutiny (42 °C) s obsahem léků do břišní dutiny. [18] Další metodou je regionální perfuze, která je využívána především pro léčbu nádorů v končetinách. Část krve je mimotělně ohřata na 42 °C a opět vrácena do léčeného místa. [4]

2.3 Aplikátory hypertermické léčby

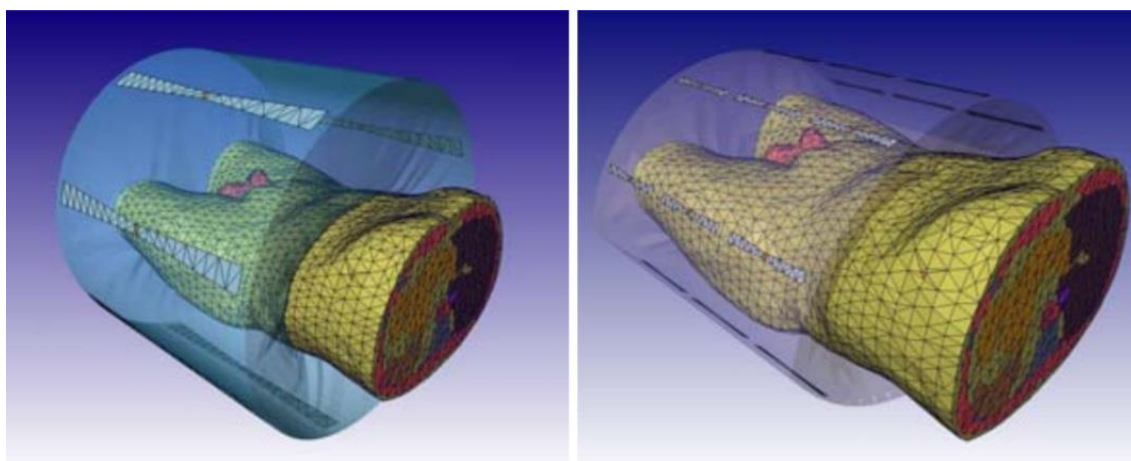
Aplikátorů hypertermické léčby je několik druhů. Základní rozdělení může být na aplikátory využívající ultrazvuk, nebo elektromagnetické vlnění. Další rozdělení může být na aplikátory používané externě, nebo interně v tělních dutinách, tedy rozdělení podle metody hypertermie, ke které je aplikátor určen. V této práci se zabývám regionální hypertermií, a proto bude představeno několik typů aplikátorů používaných především v regionální hypertermii. [19]

2.3.1 Aplikátory regionální hypertermie

Nejvíce studovanou metodou hypertermie v oblasti aplikátorů je regionální hypertermie. Pro přenos energie do místa nádoru bývá používáno několik antén v různých uspořádáních kolem těla pacienta. Antény mohou být umístěny např. v kruhu, nebo elipticky, a to s pravidelnými rozestupy mezi sebou, nebo s různými vzdálenostmi vycházejícími z konkrétního uložení nádoru. Mnoho studií se také zabývá rozestavením

antén do více řad a vlivem jejich vzájemných vzdáleností na výsledné rozložení SAR v léčené oblasti. [20]

Jedním z používaných aplikátorů regionální hypertermie je aplikátor Sigma-60 (od firmy Pyrexar Medical, Salt Lake City, USA) se čtyřmi kanály, tedy osmi anténami umístěnými v jednom kruhu s průměrem 60 cm kolem pacienta. Novějším aplikátorem je aplikátor Sigma-Eye, jehož název vychází ze tvaru, který vytváří uspořádání párů antén kolem těla pacienta, což je tvar oka. V jedné rovině jsou vždy čtyři páry antén. Antény jsou uspořádány ve třech rovinách, tedy celkový počet párů antén je dvanáct. Model aplikátoru Sigma-60 i Sigma-Eye je na obrázku 2.1. Je zřejmé, že u aplikátoru Sigma-Eye, který se skládá z vyššího počtu antén, zabere výpočet rozložení elektrického pole (E pole) v modelu i samotná optimalizace více času, než u aplikátoru Sigma-60. Lepších výsledků, konkrétně vyššího SAR v místě nádoru ale dosahuje aplikátor Sigma-Eye. [21]



Obrázek 2.1: Aplikátor Sigma-60 se čtyřmi páry antén v jedné řadě (vlevo), Aplikátor Sigma-Eye s dvanácti páry antén ve třech řadách (vpravo) [21]

Dalšími aplikátory pracujícími na frekvenci 70 MHz jsou například AMC-4 (Academic Medical Center, Amsterdam), který se skládá ze čtyř párů antén umístěných v kruhovém uspořádání, nebo AMC-8 skládající se z osmi párů antén uspořádaných ve dvou řadách kolem pacienta. [22] Ze studií vyplývá, že vhodné množství párů antén by mohlo být čtyři, šest, nebo osm. Také podle frekvence záření, umístění nádoru a velikosti pacienta může být zvoleno vhodné uspořádání buď v jedné, nebo třech anténních řadách. [3, 20]

2.3.2 Aplikátory dalších hypertermických metod

Dalším typem aplikátoru může být například povrchový aplikátor používaný při lokální hypertermii. Největším povrchovým aplikátorem je aplikátor CMA (Conformal Microwave Array, Microtherm, Labthermics Technologies, USA), který je

využíván při léčbě povrchově umístěných nádorů v oblasti hrudníku. Skládá se z tenkého pole antén spojeným s vodním bolem, ve kterém cirkuluje voda chladící pokožku. [23]

Při výskytu nádorů v tělních dutinách bývají používány intraluminární aplikátory, které jsou při léčbě vloženy přímo do tělní dutiny. Aplikátor se skládá obvykle ze dvou elektrod umístěných uvnitř dutiny a na povrchu těla, přičemž obě části obsahují vysílač elektromagnetického záření, vodní bolus a termosenzor. [24]

3 Plánování léčby regionální hypertermie

Při léčbě hluboce umístěných nádorů jako jsou například rakovina prostaty, nebo rakovina močového měchýře, je velmi důležitou součástí plánování léčby. Mikrovlnné záření je lidskou tkání rychle pohlcováno, a proto je použití aplikátoru s jednou anténou na ozáření nádoru více jak pár centimetrů pod kůží poměrně neúčinné. Docházelo by k velkému zahřívání zdravé tkáně mezi aplikátorem a nádorem a energie přenesená do nádoru by byla příliš nízká. [25]

Řešením této situace je použití aplikátoru s více anténami umístěnými kolem těla pacienta. Jednotlivé antény vysílají záření o nastavené frekvenci, amplitudě a fázi. Čím je frekvence vyšší, tím větší energie je přenášena do tkáně a tím přesnější je zacílení signálu. Avšak s vyšší frekvencí klesá míra penetrace tkání. Pro zacílení na hluboce umístěné nádory jsou tedy používány nižší frekvence (70–150 MHz). Vzhledem k použití aplikátoru s více anténami a výsledné interferenci jednotlivých signálů se do zacíleného místa přivede dostatek energie i s aplikátorem pracujícím na takto nízké frekvenci. [19]

Pomocí nastavení amplitud a fází vstupních signálů jednotlivých antén, může být EM pole zaměřeno do určeného místa. Čím více antén je k fokusaci použito, tím přesněji můžeme energii zacílit a také méně hrozí nežádoucí zahřátí zdravé tkáně díky vysílání menší energie z jednotlivých anténních elementů. Avšak zvyšuje se tím i množství stupňů volnosti, a tedy náročnost optimalizací amplitud a fází. Nejčastěji je používán aplikátor se 4–8 anténami, což je zejména způsobeno finanční náročností mikrovlnných generátorů. [26]

Plánování léčby může být rozděleno na více částí. Nejprve se vytvoří virtuální model pacienta a aplikátoru s přiřazením všech důležitých parametrů. Dále je provedena simulace šíření EM pole individuálně pro každou anténu, aby bylo získáno celkové rozložení EM pole v modelu pacienta. Pomocí optimalizačních metod jsou vypočítány amplitudy a fáze signálů, které se nastaví na jednotlivé kanály, čímž je docíleno ohřevu oblasti zájmu. Nakonec musí být provedena validace vytvořeného modelu. [27] V této kapitole budou představeny jednotlivé části plánování léčby, přičemž budou podrobněji popsány především metody používané v této práci.

3.1 Virtuální model pacienta

Prvním krokem plánování léčby je tvorba modelu, která začíná segmentací. Jejím účelem je rozdělení modelu na části podle jeho dielektrických vlastností. Nejdůležitějšími parametry jsou elektrická vodivost a elektrická permitivita. Segmentace je obvykle prováděna na CT, nebo MRI snímcích, z kterých je následně vytvořen 3D model. Jednotlivé tkáně jsou na snímcích označeny a jsou k nim přiřazeny dielektrické vlastnosti podle tabelovaných hodnot pro danou frekvenci. Nejdůležitější je provedení segmentace

na sval, tuk, kost, a vzduch kvůli jejich velmi odlišným dielektrickým vlastnostem. Orgány jsou v tomto případě uvažovány jako svaly, protože jsou z pohledu dielektrických vlastností svalům podobné. Další rozlišení na jednotlivé orgány již není nutné vzhledem k malým změnám jejich parametrů, avšak zvýší se tím přesnost výpočtů. V současné době existuje několik programů umožňujících základní automatickou, nebo poloautomatickou segmentaci CT a MRI snímků a jejich převod do 3D. [28]

Spojité 3D model musí být pro účely výpočetních algoritmů diskretizován, tedy rozdělen na končený počet objemových elementů, které se nazývají voxely. Čím menší budou jednotlivé voxely, tedy na čím více elementů bude model rozdělen, tím přesnější bude simulace a optimalizace parametrů, avšak také se zvýší výpočetní náročnost. Z tohoto důvodu bývají modely rozděleny na části podle jejich důležitosti. Oblast nádoru poté může být rozdělena na menší voxely než méně důležité oblasti, čímž docílíme dostatečné přesnosti a zároveň přijatelné výpočetní náročnosti. [19]

3.2 Simulace

Po vytvoření modelu pacienta s přiřazenými dielektrickými vlastnostmi i modelu aplikátorů je pomocí Maxwellových rovnic v integrálním, nebo v diferenciálním tvaru vypočítáno rozložení EM pole. Modely založené na integrálním tvaru jsou například Objemová a povrchová integrální rovnice (Volume-Surface Integral Equation (VSIE)), což jsou dva typy způsobů řešení problému používaných dohromady jako hybridní metoda s využitím Metody momentů, nebo Metoda konečné integrace (Finite Integration Technique (FIT)) provádějící diskretizaci integrálního tvaru. Modely založené na diferenciálním tvaru jsou například Metoda konečných prvků (Finite Element Method (FEM)) spočívající v diskretizaci spojitého modelu a výpočtu neznámých veličin v uzlových bodech, nebo Metoda konečných diferencí v časové oblasti (Finite-Difference Time-Domain (FDTD)), která je jednou z nejpoužívanějších metod pro řešení diferenciálních rovnic. [26, 29]

Pro provedení reprezentativní simulace je velmi důležité, aby byla pozice pacienta v hypertermické soupravě při plánování léčby stejná, jako bude pozice pacienta v průběhu léčby. Při použití frekvence záření 70 MHz by měl být rozdíl pozic menší než 1–2 cm. Při použití vyšší frekvence by měla být přesnost ještě větší. [30]

3.2.1 Metoda konečných diferencí v časové oblasti

FDTD je metodou velmi vhodnou pro výpočet rozložení EM pole v těle člověka. Je to metoda založená na bázi sítí, někdy také nazývaná jako metoda sítí. Spočívá v hledání hodnot uzlových bodů diskretizační sítě vytvořené na původní spojitě funkci. Časové změny EM pole a jeho okamžité rozložení popisují Maxwellovy rovnice:

$$\frac{\partial E}{\partial t} = \frac{1}{\epsilon_0} \nabla \times \vec{H} \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial H}{\partial t} = -\frac{1}{\mu_0} \nabla \times \vec{E} \quad (3.2)$$

kde \vec{E} ($\text{V}\cdot\text{m}^{-1}$) je vektor intenzity elektrického pole, t (s) je čas, ε_0 ($\text{F}\cdot\text{m}^{-1}$) je permitivita prostředí, \vec{H} ($\text{A}\cdot\text{m}^{-1}$) je vektor intenzity magnetického pole a μ_0 je permeabilita prostředí. [25]

Pro jednorozměrný případ vlny šířící se ve směru osy z , můžeme psát pro E_x a H_y :

$$\frac{\partial E_x}{\partial t} = -\frac{1}{\varepsilon_0} \frac{\partial H_y}{\partial z} \quad (3.3)$$

$$\frac{\partial H_y}{\partial t} = -\frac{1}{\mu_0} \frac{\partial E_x}{\partial z} \quad (3.4)$$

Na časově závislých Maxwellových rovnicích je provedena diskretizace pomocí centrální diference aproximující časové a prostorové parciální derivace, přičemž se vychází z předpokladu posunutí elektrického a magnetického pole o polovinu jednotky v čase a prostoru. Centrální diference umožňuje výpočet daného bodu z rozdílu bodů sousedních. [25]

Pro E_x a H_y můžeme psát:

$$\frac{E_x^{n+\frac{1}{2}}(k) - E_x^{n-\frac{1}{2}}(k)}{\Delta t} = -\frac{1}{\varepsilon_0} \frac{H_y^n(k+\frac{1}{2}) - H_y^n(k-\frac{1}{2})}{\Delta z} \quad (3.5)$$

$$\frac{H_y^{n+1}(k+\frac{1}{2}) - H_y^n(k+\frac{1}{2})}{\Delta t} = -\frac{1}{\mu_0} \frac{E_x^{n+\frac{1}{2}}(k+1) - E_x^{n+\frac{1}{2}}(k)}{\Delta z} \quad (3.6)$$

kde k je prostorový krok a n je časový krok.

Pomocí výsledných rovnic konečných diferencí jsou postupně vypočítány vektorové komponenty magnetického pole v daném prostoru a čase a vektorové komponenty elektrického pole v daném prostoru a čase, z čehož získáme celkové rozložení EM pole.

FDTD metoda je používána v mnoha odvětvích, jako je analýza rozptylu, rastrovací optická mikroskopie v blízkém poli, nebo v analýze solárních článků, či mikrostruktur. [31]

3.3 Optimalizace

Výsledná rozložení E polí získaných například metodou FDTD jsou vstupními hodnotami optimalizačních metod, jejímž cílem je vypočítat amplitudy a fáze potřebné k nastavení na jednotlivých zdrojích záření, aby bylo dosaženo zacílení záření na požadované místo.

E pole vzniklé vyzařováním i -tého aplikátoru v závislosti na nastavení amplitudy a fáze získáme jako:

$$\vec{E}_i = A_i \cdot \vec{E}'_i \cdot e^{j \cdot \varphi_i} \quad (3.7)$$

kde \vec{E}_i ($V \cdot m^{-1}$) je rozložení E pole, které vzniklo působením i -tého aplikátoru, \vec{E}'_i je E pole se vstupním výkonem 1 W a fázovým posunem 0, A (-) je amplituda a φ (rad) je fáze. Součtem E polí vzniklých působením jednotlivých aplikátorů získáme celkové E pole, tedy:

$$\vec{E} = \sum_{i=1}^N \vec{E}_i \quad (3.8)$$

kde \vec{E} ($V \cdot m^{-1}$) je rozložení celkového E pole a N (-) je počet anténních elementů. Z celkového rozložení E pole již lze spočítat specifickou míru absorpce = specific absorption rate (SAR), což je parametr popisující vztah mezi elektromagnetickým zářením a hmotou a je obvykle používán pro popis rozložení teploty ve tkáni. Definován je jako výkon absorbovaný tkání o jednotkové hmotnosti. Podobným, ale méně často používaným parametrem je absorpce výkonu = power absorption (PA), popisující míru energie předané jednotkovému objemu tkáně. Od SAR se tedy liší pouze jedním parametrem, a to hustotou dané tkáně. Rozložení SAR je vypočítáno z rozložení elektrického pole jako:

$$SAR = \frac{1}{2} \frac{\sigma |\vec{E}|^2}{\rho} \quad (3.9)$$

kde SAR (W/kg) je specifická míra absorpce tkáně, σ ($S \cdot m^{-1}$) je elektrická vodivost, ρ ($kg \cdot m^{-3}$) je hustota tkáně. [26]

3.3.1 Optimalizační funkce

Optimalizační funkce slouží k hledání takových hodnot proměnných, pomocí kterých bude dosaženo parametrů systému nejvíce se blížícím parametrům požadovaným. Úspěšnost optimalizační funkce je hodnocena pomocí kritériální funkce, kdy bývá hledáno její maximum, nebo minimum. V průběhu jednotlivých iterací se funkce blíží svému extrému, přičemž je velmi důležitým cílem ukončit svůj výpočet v globálním extrému, nikoliv v lokálním extrému. [32]

Optimalizačních funkcí je několik typů. Jednou z nich může být metoda nejmenších čtverců hledající při svém výpočtu nejmenší součet kvadrátu odchylek. Některé metody vyžadují zadání počátečních podmínek, tedy počátečního bodu, ze kterého započne výpočet. Takovými metodami jsou například gradientní metody, nebo metoda Trust region. Dalšími metodami, které k nalezení extrému využívají postupné zmenšování parametrického prostoru jsou například metoda půlení intervalů, Newtonova

metoda, nebo metoda sečen. Mezi náhodné metody patří např. genetický algoritmus, který je inspirován genetickými projevy živých organismů. [33]

Metoda rojení částic (PSO)

Metoda rojení částic = Particle Swarm Optimization (PSO) je optimalizační metoda prohledávání prostoru inspirována chováním hejna zvířat při hledání potravy. Interakce mezi členy populace vedou v každé iteraci ke zlepšení nalezeného řešení. Každá částice je definována svojí polohou, rychlostí a pamětí doposud nejlepší nalezené pozice. V každém iteračním kroku je nová hodnota každé částice získána pomocí nejlepší nalezené pozice dané částice a nejlepší nalezené globální pozice, tedy nejlepší nalezené pozice všech částic. Základní rovnicí tohoto algoritmu udávající rychlost částice je:

$$v_{id}^{t+1} = \alpha v_{id}^{(t)} + rand(0, \beta_1)(p_{id} - x_{id}^{(t)}) + rand(0, \beta_2)(p_{gd} - x_{id}^{(t)}) \quad (3.10)$$

kde i je index dané částice, t je časový krok, d je dimenze, v je rychlost, α , β_1 , β_2 jsou konfidenční koeficienty, přičemž α je váhovací koeficient a β_1 , β_2 jsou akcelerační koeficienty, p_{id} je doposud nejlepší nalezená pozice částice i , p_{gd} je doposud nejlepší globálně nalezená pozice, x_{id} je pozice částice i a $rand(0, \beta_1)$, resp. $rand(0, \beta_2)$ jsou náhodné hodnoty v intervalu $(0, \beta_1)$, resp. $(0, \beta_2)$. Na výkon algoritmu mají vliv zvolené hodnoty parametrů. Doporučenými hodnotami jsou $\alpha=0,7298$, $\beta_{1,2}=1,4961$. [34]

Nová pozice částice je vypočtena z předchozí pozice a rychlosti:

$$x_{id}^{t+1} = x_{id}^t + v_{id}^{t+1} \quad (3.11)$$

Každá částice prohledává oblast kolem doposud nejlepší nalezené hodnoty. V případě získání lepšího výsledku je hodnota p_{id} , resp. p_{gd} aktualizována, čímž se jednotlivé částice v průběhu optimalizace posouvají směrem k lepšímu řešení. Trajektorie částic tak směřují k optimálnímu řešení, kolem něhož se shlukují. [32]

3.3.2 Kriteriační funkce

Velmi důležitou částí optimalizace je zvolení vhodné kriteriační funkce, pomocí které se porovnává úspěšnost jednotlivých iterací optimalizační funkce. Podle způsobu posuzování této úspěšnosti se kriteriační funkce rozdělují na více typů. Cílem může být přenesení maximální energie do místa nádoru, přičemž ale mohou vznikat hot-spoty, které budou danou kriteriační funkcí tolerovány. Nebo může být naopak kladen důraz na minimalizaci tvorby hot-spotů, nebo na celkovou homogenitu rozložení SAR. [35]

Rozdělení kriteriačních funkcí ještě může být na funkce hledající maximum, nebo minimum. Pokud uvažujeme kriteriační funkci hledající maximum, bude výsledek každé iterace posuzován s iterací předchozí a v případě, že je nově vypočítaná hodnota vyšší, je považována za lepší. Uvažujeme-li kriteriační funkci hledající minimum, bude naopak

nově vypočítaná hodnota považována za lepší v případě, že je menší než hodnota předcházející.

Posuzování úspěšnosti optimalizace a vhodnosti použití dané kritériální funkce může být také hodnoceno vizuálním posouzením výsledného rozložení SAR. Při jeho grafickém barevném znázornění jsou dobře pozorovatelná místa hot-spotů, nebo případně i nedostatečně velká energie přenesená do místa nádoru.

Kritériální funkce poměru SAR v tkáni a nádoru

Jednou ze základních kritériálních funkcí je funkce posuzující poměr SAR v oblasti zájmu a SAR v okolních tkáních. Jejím cílem je tedy zaměření maximální energie do místa zájmu a zároveň přenesení minimální energie do okolních tkání. Tuto kritériální funkci můžeme psát jako:

$$K_{Tissue/Target} = \frac{\int SAR_{Tissue}(r) d^3r}{\int SAR_{Target}(r) d^3r} \quad (3.12)$$

kde r představuje jeden voxel.

Kritériálních funkcí tohoto typu existuje velká spousta. Kritériální funkce omezující vyšší hodnoty SAR ve zdravé tkáni je například:

$$K_{Tissue2/Target} = \frac{\sqrt{\int (SAR_{Tissue}(r))^2 d^3r}}{\int SAR_{Target}(r) d^3r} \quad (3.13)$$

u níž je při výskytu vyšší hodnoty v tkáni výrazně zvýšena kritériální funkce, a tudíž bude výsledné SAR více rovnoměrně rozložené s celkovou menší hodnotou v oblasti zájmu. [36]

Kritériální funkce potlačující hot-spoty

Jako kritériální funkce potlačující hot-spoty může být použita například funkce porovnávající poměr jednoho procenta nejvyšších hodnot SAR v okolní tkáni ku celkovému SAR v oblasti zájmu, tedy:

$$K_{Tissue(1\%)/Target} = \frac{\int SAR_{1\%(\max(Tissue))}(r) d^3r}{\int SAR_{Target}(r) d^3r} \quad (3.14)$$

Kriteriální funkce s dalšími parametry

Kriteriální funkce mohou být také počítány se závislostí na některých parametrech, nebo s využitím hodnoty PA:

$$K_{Tissue/Target(V)} = \frac{\sqrt{\int (\frac{SAR_{Tissue}}{w_b})^2 dV}}{\int PA_{Target} dV} \quad (3.15)$$

kde w_b ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$) je objemová perfuse a V (m^3) je objem voxelu. [36]

3.4 Validace modelu

Poslední fází je validace. Slouží k ověření, zda výsledný model počítačové simulace odpovídá skutečnosti. Porovnává se například skutečné rozložení teploty v reálných objektech s výsledky optimalizace, tedy s vypočteným rozložením SAR, nebo případně PA.

Ověřování virtuálního modelu obvykle probíhá ve více fázích. První z nich je provedení měření na nejjednodušším modelu. Tímto modelem bývá homogenní fantom vyrobený z agaru, který má dielektrické vlastnosti velmi blízké svalové tkáni. Při výrobě tohoto modelu se musí především zamezit výskytu bublinek, které by ovlivnily výslednou distribuci teploty a znehodnotily tak celý proces validace. Měření na fantomu musí probíhat s kalibrovanými přístroji. Používají se teplotní senzory využívající optická vlákna, infračervenou termografii, nebo soustava senzorů E pole. Model může být také validován na zvířecí tkáni. [37]

Dalším krokem může být provedení měření na nehomogenním fantomu, který bude z více druhů materiálů představující jednotlivé tkáně. Posledním krokem je měření na skutečném pacientovi, což je nejkomplicovanější část validace. Pochybení, nebo jen malá nepřesnost vzniklá v jakémkoliv kroku plánování léčby, by mohla vyústit v neúčinnou, nebo i v nebezpečnou léčbu. Při měření na skutečném pacientovi je velmi důležitá jeho pozice vzhledem k aplikátoru, která by měla být stejná jako v celém průběhu plánování léčby. Totožný by měl být také tvar vodního bolu.

Validace modelu může probíhat také v reálném čase v průběhu léčby, přičemž se kontroluje rozložení teploty v těle pacienta a porovnává se s nastaveným rozložením SAR. Následně jsou parametry upravovány podle zjištěných odchylek. Tento způsob validace může být realizován v hybridním systému MRI-HT, což je použití hypertermické léčby společně s magnetickou rezonancí. Pomocí metody Proton Resonance Frequency Shift (posun rezonanční frekvence protonu) je možné měřit teplotní změnu v průběhu léčby a zjistit tak případné odchylky. [38]

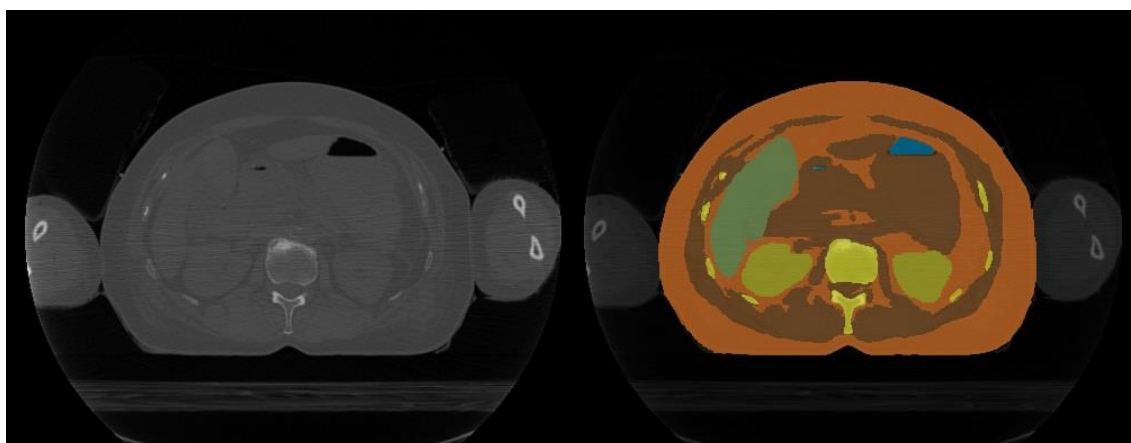
4 Metody

V této kapitole budou popsány metody plánování léčby, tedy jak byl vytvořen virtuální model pacienta a aplikátoru, provedené simulace a optimalizace. Dále bude popsán vytvořený program pro ovládání generátoru a program pro vyčítání dat z osciloskopu. Nakonec bude uvedeno, jak byla naměřená data zpracována.

4.1 Příprava snímků pro tvorbu modelu

K tvorbě modelu byl použit program iSEG (Medical Image Segmentation Tool Set, Zürich MedTech AG, Švýcarsko). Je to nástroj pro segmentaci anatomických modelů, ve kterém je možné za pomoci poloautomatických a manuálních segmentačních metod segmentovat obrazová data na jednotlivé tkáně.

Model byl vytvořen za použití 150 CT snímků zdravé ženy nasnímaných v transversální rovině se vzdáleností 5 mm mezi jednotlivými snímky. Rozsah modelu je přibližně od prsou po kolena pacientky. Tato oblast byla zvolena zejména z důvodu častého výskytu nádorů v pánevní oblasti. CT snímky byly segmentovány na kost, sval, tuk, vnitřní vzduch a několik orgánů, jako jsou ledviny, játra, slezina, močový měchýř, vagína a plíce. Dále byly ze snímků odstraněny ruce, které měla pacientka při snímání podél těla. Na dva snímky byly umístěny orientační body, a to na umbilicus (jizva pupeční) a na pubic symphysis (spona stydká) použité v klinické praxi pro zajištění shodné pozice pacienta/ky jako v průběhu plánování léčby. Na obrázku 4.1 je ukázka jednoho CT snímku před a po segmentaci. Všechny segmentované CT snímky jsou k dispozici v souboru s názvem *segmentovaneCT* a je možné je otevřít v programu iSEG verze 3.10.30.64.

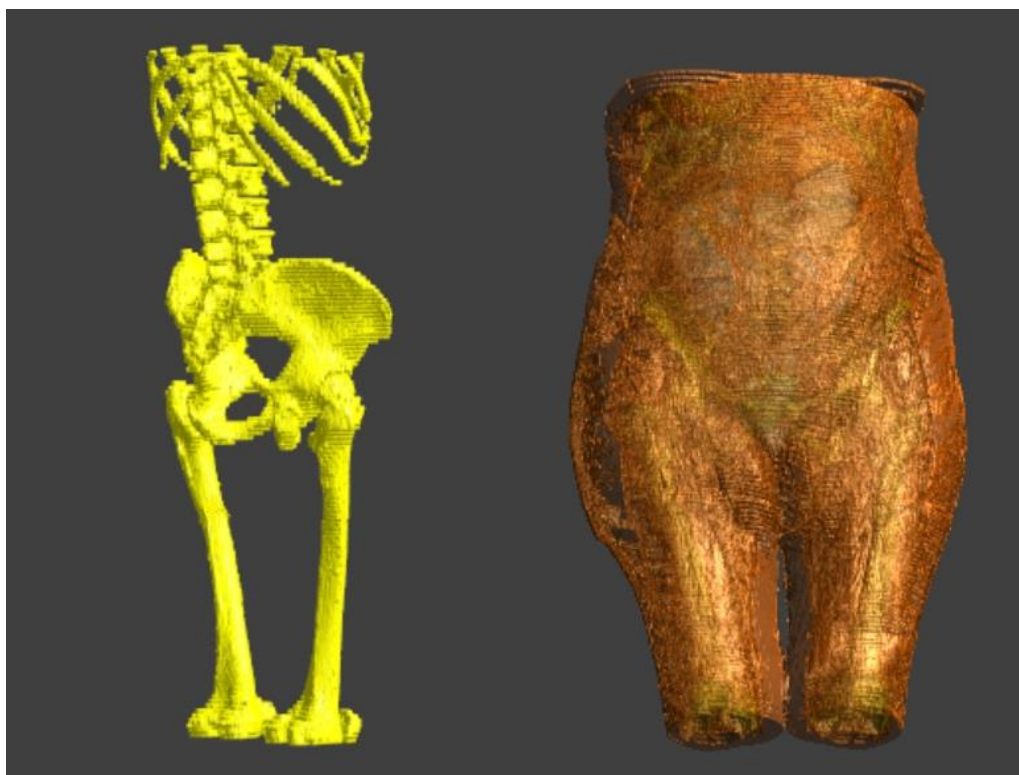


Obrázek 4.1: Původní CT snímek (vlevo), CT snímek po segmentaci: tkáně jsou barevně odlišeny (vpravo)

4.2 Tvorba 3D modelu a simulace

Po provedení segmentace v programu iSEG byly snímky importovány do programu Sim4Life. Sim4Life je program umožňující tvorbu 3D modelů a provádění simulací a analýz. V programu je možno pracovat buďto v grafickém uživatelském rozhraní, nebo ve skriptovacím programovacím jazyce Python. Pro studenty je volně přístupná verze Sim4Life light.

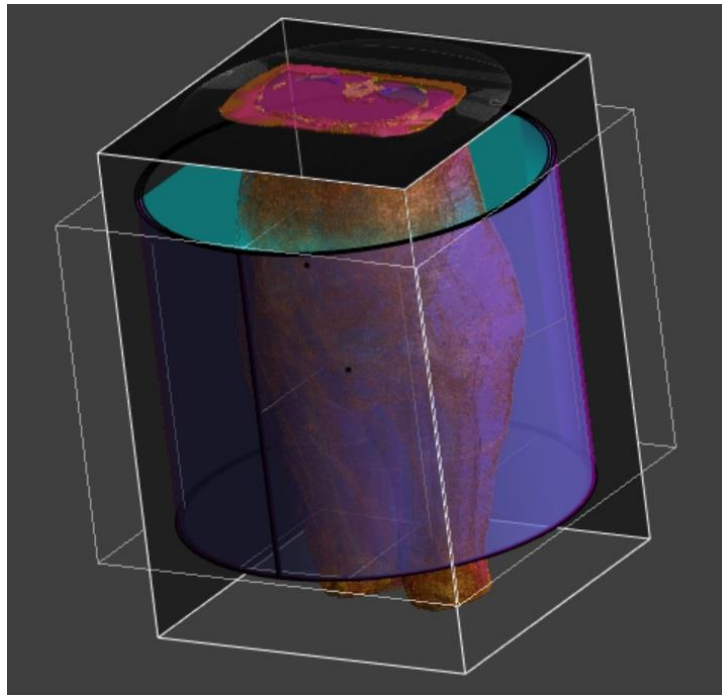
Z jednotlivých segmentovaných CT snímků byl vytvořen 3D model. Na obrázku 4.2 je ukázka 3D modelu kostry a 3D modelu části těla pacientky. Kolem modelu těla pacientky, který je dlouhý 75 cm, byl v pánevní oblasti vytvořen kruhový vodní bolus s průměrem 59 cm a délkou 50 cm. Dále byly kolem modelu umístěny čtyři dipóly pracující na frekvenci 70 MHz v pravidelných rozestupech představující čtyři dvojice antén napájených ze čtyř nezávislých zdrojů. Kompletní vytvořený model je zobrazen na obrázku 4.3 a na obrázku 4.4 je zobrazen výsledný model těla pacientky, antén a vodního bolu. Tento model (přiložený soubor s názvem *3Dmodel.smash*) je možné otevřít v programu Sim4Life light verze 4.4.0.3794.



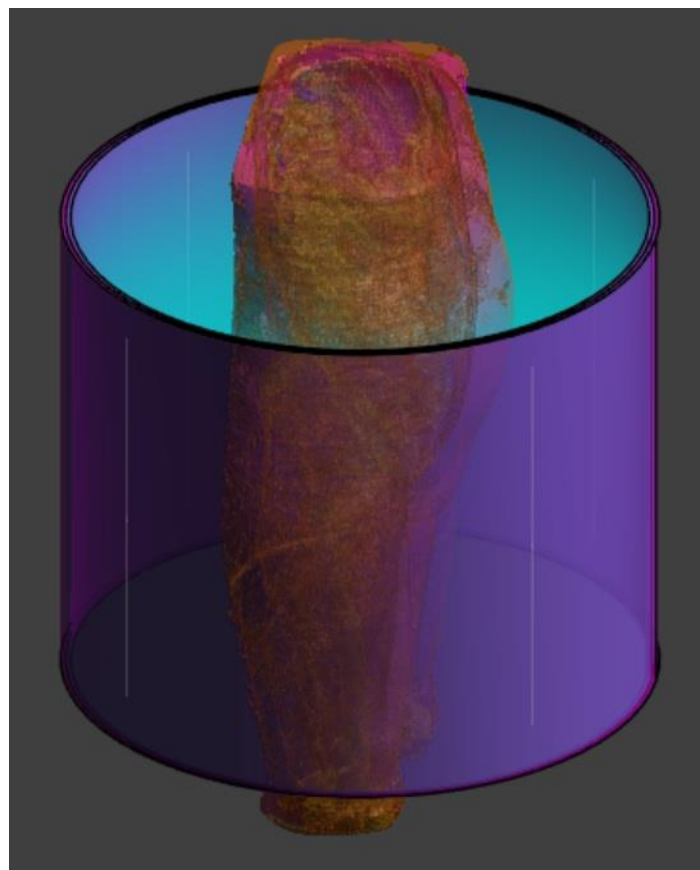
Obrázek 4.2: 3D model kostry (vlevo), 3D model se zobrazenými všemi tkáněmi (vpravo)

Program Sim4Life obsahuje databázi materiálů, které mohou být přiřazeny k jednotlivým částem modelu a mohou tak být definovány jejich dielektrické vlastnosti. V tabulce 4.1 jsou zobrazeny parametry, které byly k jednotlivým částem modelu přiřazeny. Materiál dipólů je v simulaci uvažován jako PEC (perfect electric conductor),

tedy materiál s nulovým odporem. Relativní permeabilita byla pro všechny části modelu nastavena na 1 a magnetická vodivost na $0 \text{ } \Omega \cdot \text{m}^{-1}$.



Obrázek 4.3: Kompletní model vytvořený v programu Sim4Life



Obrázek 4.4: Výsledný model těla pacientky a aplikátoru

Tabulka 4.1: Parametry modelu

	Hustota ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$)	Elektrická vodivost (S/m)	Relativní permitivita (-)
Vnitřní vzduch	1000	0	1
Kosti	1908	0,06043	16,35
Močový měchýř	1071	0,9746	85,86
Tuk	911	0,06661	13,41
GTV	1090	0,6960	69,30
Ledviny	1066	0,7547	113,80
Plíce	394	0,2922	35,81
Játra	1079	0,4555	77,89
Svaly	1090	0,6920	70,75
Slezina	1089	0,7553	105,80
Vagina	1088	0,6463	91,66
Voda	1000	0,0020	80
Vzduch	1,205	0	1
PEC	-	0	1

Celý model byl rozdělen na objemové elementy tak zvané voxely, aby mohl být proveden výpočet. Mřížka byla vytvořena s globálním maximálním krokem 10 mm a lokálním v oblasti aplikátoru 5 mm. Celkový počet buněk, na který byl model rozdělen je 7,943 milionů.

Na výsledném modelu byla provedena simulace rozložení EM pole, z čehož byly získány matice dat obsahující reálnou a imaginární složku ve směrech os x , y , z . Simulace byly provedeny pro každý ze čtyř dipólů. Výsledným souborem ze simulace je struktura obsahující 5D matici o velikosti [120, 120, 104, 3, 4], tedy celkem 12 komplexních matic s rozměry [120, 120, 104].

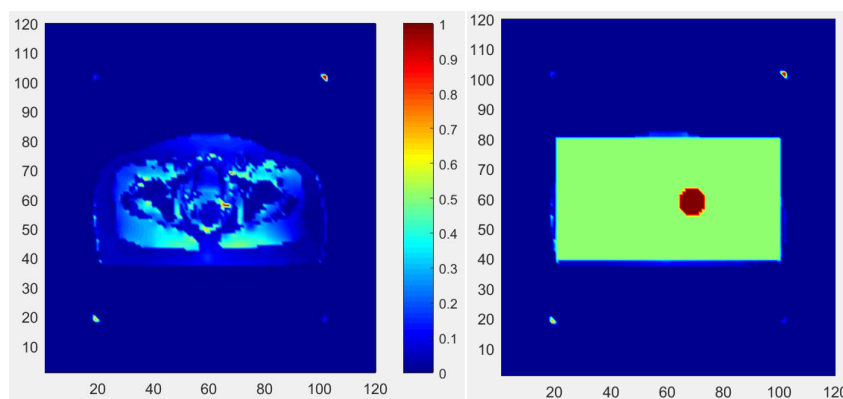
4.3 Optimalizace

Pro výpočet SAR, nastavení oblasti zájmu a získání realistických hodnot amplitud a fází bylo použito programové prostředí MATLAB R2016a od společnosti MathWorks. MATLAB je uzpůsoben k využití v mnoha oblastech jako například pro matematické operace, zpracování signálů, vizualizace, vědeckou a inženýrskou grafiku, tvorbu aplikací, a modelování a simulace.

Pro plánování léčby bylo částečně využito grafické programové prostředí vytvořené Janem Matuškou ve své diplomové práci v roce 2014 [39]. Tento program byl vytvořen k plánování léčby na kulovém homogenním fantomu, a proto musel být upraven a uzpůsoben k výpočtu optimalizací na datech vycházejících z reálných CT snímků. Dále v něm byly upraveny některé další části, jako je například vytvoření nové kriteriální funkce, která byla popsána v podkapitole 3.3.2 vzorec 3.14. Program je přiložen v elektronické příloze v souboru s názvem *Optimalizace*, otevření grafického programového prostředí je možné pomocí spuštění skriptu *optim.m*.

Pro přípravu dat pro optimalizaci byl vytvořen skript (*load_data.m*), který načte z výsledného souboru ze simulace 5D matici a rozloží ji na jednotlivé složky. Matice dále uloží do jednoho souboru ve formátu připraveném k optimalizaci. Pro optimalizaci byl vybrán řez pánevní oblasti (osou z), tedy řez odpovídající ve směru osy z 50. hodnotě. Důvodem této přípravy dat je celková menší výpočetní náročnost.

Spuštěním skriptu *optim.m* se otevře grafické programové prostředí, ve kterém si uživatel navolí počáteční hodnoty amplitud a fází pro všechny čtyři dipóly a ihned se zobrazí výsledné rozložení SAR. Následně si uživatel zvolí masku, která určuje místo pro zacílení záření. V této diplomové práci bylo pro volbu masky vždy zvoleno kruhové maximum, což znamená, že uživatel prvním kliknutím zvolí střed kruhu a druhým kliknutím okraj kruhu. Ukázka zobrazení rozložení SAR v daném řezu je na obrázku 4.5 vlevo. Vpravo je ukázka zvolené masky pro zacílení záření. Zeleně je zobrazena oblast, ve které je počítán optimalizační algoritmus a červeně je zobrazeno zvolené místo pro léčbu.



Obrázek 4.5: Ukázka zobrazení SAR (vlevo), ukázka zvolené masky (vpravo)

Po výběru optimalizačního algoritmu a kriteriální funkce je spuštěna optimalizace. Po dokončení výpočtu se zobrazí výsledky optimalizace, a to jak výsledné hodnoty amplitud a fází, tak rozložení SAR při takto nastavených parametrech. V této diplomové práci byla pro optimalizaci použita metoda rojení částic. Nastavené parametry optimalizace jsou zobrazeny v tabulce 4.2. Jako kriteriální funkce byla zvolena funkce

hledající minimum poměru jednoho procenta nejvyšších hodnot SAR v okolních tkání ku celkovému SAR v oblasti léčby (viz vzorec 3.14).

Tabulka 4.2: Nastavené parametry optimalizační funkce

Parametr	Popis parametru	Hodnota
<i>Max Iter</i>	Maximální počet iterací, které algoritmus spočítá	250
<i>Max Fun Evals</i>	Maximální počet výpočtů KF	$1 \cdot 10^3$
<i>Tol Fun</i>	Toleranční práh Pokud se hodnota KF změní o menší hodnotu, než je hodnota tohoto prahu, dojde k ukončení optimalizace.	$1 \cdot 10^{-1}$
<i>Tol X</i>	Toleranční práh Pokud se velikost kroku změní o menší hodnotu, než je hodnota tohoto prahu, dojde k ukončení optimalizace.	$1 \cdot 10^{-1}$
<i>ub, lb</i>	Dolní a horní hranice intervalu hodnot, kterých mohou nabývat optimalizované parametry	Amplitudy: $[0, 1]$ Fáze: $[0, 2\pi]$

4.4 Generátor signálů

Pro generování malých signálů byl použit generátor AD9959. Skládá se ze čtyř DDS (Direct Digital Synthesis) jader, které umožňují nezávislé nastavení frekvencí, amplitud a fází na všech čtyřech kanálech. DDS funguje jako frekvenční dělič s vysokým rozlišením, jehož vstupem je referenční frekvence (clock), která je společná pro všechny kanály a výstup vede do digitálně analogového převodníku (DAC 10-bit). Referenční frekvence generátoru je 25 MHz. [40]

4.4.1 Propojení generátoru a Arduina

Pro účely naprogramování generátoru bylo zvoleno propojení generátoru k počítači prostřednictvím Arduina, což je malý jednodeskový počítač s mikrokontrolery ATmega od firmy Atmel. V této práci byl použit typ Arduino Due především z toho důvodu, že jeho maximální hodnota napětí na pinech je 3,3 V stejně jako u pinů generátoru, které se k Arduinu připojují. Arduino je k počítači připojeno prostřednictvím USB rozhraní přes programming port.

Komunikace SPI

Pro komunikaci s generátorem je využíváno seriové periferní rozhraní (SPI = seriál peripheral interface). Tato komunikace je založena na rozdělení zařízení na master a slave, přičemž master řídí komunikaci pomocí hodinového signálu. MOSI = master out slave in zabezpečuje přenos dat z master na slave a MISO = master in slave out zabezpečuje přenos dat ze slave na master. SS = slave select (neboli chip select = CS) určuje zařízení, se kterým bude komunikováno. V této práci je Arduino používáno jako master a generátor jako slave. Jelikož není potřeba přenášet data z generátoru na Arduino, zůstane pin představující MISO nezapojen.

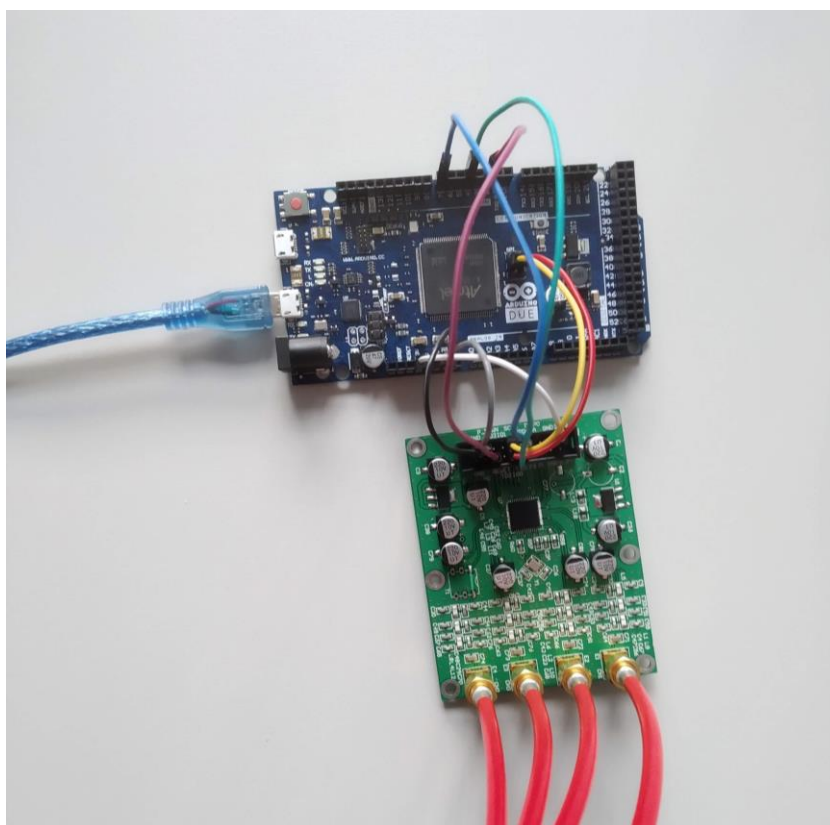
Zapojení pinů a jejich význam

Generátor je připojen k Arduino pomocí sedmi pinů. V tabulce 4.3 je uvedeno jejich zapojení. Komunikaci SPI zabezpečují první tři piny. SDIO_0 – MOSI zabezpečuje přenos dat z Arduina do generátoru. SCLK - SCK (clock) je hodinový signál, který udává rychlost přenosu dat. S každou jeho jednou periodou je vždy přenesen jeden bit, přičemž délka vyslaných dat je vždy jeden byte (8 bitů). CS řídí přenos dat. Pokud jsou data přenášena, je nastaven na logickou nulu (aktivní stav). Zapojení tohoto a dalších dvou pinů k Arduino je volitelné, což znamená, že může být vybrán jakýkoliv pin z řady digitálních pinů a na začátku softwaru musí být tyto piny definovány. V tabulce 4.3 jsou uvedena čísla pinů, která jsou použita ve vytvořeném programu.

Dále je zapojen UPDATE, který při jeho logické jedničce způsobí aktivaci předem poslaných dat. Generátor do té doby nebude generovat žádný signál. RESET je pin, který při jeho logické jedničce způsobí restart všech hodnot generátoru. P_DOWN = power down způsobí při jeho logické jedničce inaktivaci některých bitů v určitých registrech. Vzhledem k tomu, že tento stav není žádoucí v žádné části programu, musí být tento pin uzemněn. Dále se propojí GND (zem) a napájení 3,3 V. Fotografie zapojení je na obrázku 4.6.

Tabulka 4.3: Propojení generátoru a Arduina

Piny generátoru	Piny Arduina
SDIO_0	MOSI
SCLK	SCK
CS	4 (volitelné)
UPDATE	7 (volitelné)
RESET	2 (volitelné)
P_DOWN	GND
GND	GND
3.3 V	3.3 V



Obrázek 4.6: Propojení generátoru a Arduina

4.4.2 Software pro ovládání generátoru

Software byl vytvořen v prostředí Arduino (verze 1.8.7). Software umožňuje nezávislé nastavení frekvence, amplitudy a fáze na každý ze čtyř kanálů generátoru. Systém nastavování hodnot probíhá pomocí zápisu do příslušných registrů a všechny hodnoty

jsou posílány v binárním tvaru. Kód je k dispozici v elektronické příloze v souboru s názvem AD9959.ino.

Inicializace, nastavení komunikace

Na začátku kódu je definována knihovna Arduina pro SPI komunikaci a následně je definováno zapojení volitelných pinů. V části inicializace jsou nastaveny všechny definované piny jako output a jsou inaktivovány, což znamená, že je CS pin nastaven na logickou jedničku a UPDATE a RESET pin na logickou nulu.

Dalším krokem je nastavení SPI komunikace. Clock (hodinový signál) je vydělen číslem 128, čímž se z původních 84 MHz získá 0,7 MHz, čímž se nastaví rychlost komunikace. Dále je nastaven mód 3, který nastaví CPOL (clock polarity) na jedna, což znamená, že klidová úroveň hodinového signálu je při logické jedničce a CPHA (clock phase) na jedna, což v této kombinaci určuje, že budou data čtena se vzestupnou hranou hodinového signálu. Nakonec je nastaveno pořadí posílání bitů na MSBFIRST (most significant bit first), což znamená, že při posílání dat budou bity posílány v pořadí od nejvýznamnějšího (bit s nejvyšší hodnotou v binárním vyjádření) až po nejméně významný.

Před posláním požadovaných dat musí být poslán dummy byte, jehož hodnota v šestnáctkové soustavě je 0x00. Tento byte je potřebný pro přípravu hodinového signálu pro komunikaci. Následně je proveden reset generátoru nastavením příslušného pinu na logickou jedničku a poté logickou nulu. CS pin je nastaven na logickou nulu, což umožňuje započítí posílání dat generátoru.

Systém posílání dat generátoru

Data pro generátor se posílají následujícím způsobem. Nejprve musí být poslán instrukční byte, který obsahuje informaci, zda se bude provádět operace čtení, nebo zápis a dále na kterém registru bude operace provedena. 7. bit určuje typ operace, další dva bity (6.–5.) jsou otevřené (bez významu) a 4.–0. bit určuje konkrétní registr. V této práci byla využita pouze operace zapisování, což znamená, že byl 7. bit nastaven na nulu. Po instrukčním bytu je poslán jeden až čtyři byty s daty, které mají být do registru vepsány. Počet těchto bytů závisí na konkrétním registru. Pro nastavování parametrů na konkrétní kanály musí být vždy nejprve zvolen jeden kanál a následně mohou být zadány hodnoty frekvence, amplitudy a fáze. Tento postup je opakován pro každý ze čtyř kanálů.

Registr pro výběr kanálu má adresu 0x00 a rozsah jednoho bytu. Kanál je vybrán 7.–4. bitem (3.–0. kanál), ostatní bity jsou v programu vždy nastaveny na nulu. Výběr konkrétního kanálu se provede nastavením příslušného bitu na jedna. Vždy je vybrán pouze jeden kanál a ostatní kanály jsou inaktivovány.

Nastavení frekvence, amplitudy a fáze

Pro nastavení požadovaných hodnot frekvencí, amplitud a fází je vždy nejprve nutné vypočítat hodnotu, která bude zapsána do příslušného registru. Požadovaná hodnota je vždy vydělena hodnotou, která určuje maximum, k němuž se může limitně blížit a vynásobena kapacitou daného parametru v registru.

Registr pro výběr frekvence má adresu 0x04 a rozsah čtyř bytů. Pro nastavení požadované frekvence je nutné nejprve vypočítat hodnotu FTW = frequency tuning word, která bude zapsána do registru (hodnota je zapisována ve dvojkové soustavě). FTW je vypočítána následovně:

$$FTW = \frac{F_{out} \cdot 2^{32}}{F_s} \quad (4.1)$$

kde F_{out} (Hz) je výstupní požadovaná frekvence a F_s (Hz) je systémová frekvence. Výsledná FTW je v desítkové soustavě.

Registr pro výběr fáze má adresu 0x05 a rozsah dva byty. 15.–14. bit jsou otevřené a pro zápis fáze slouží 13.–0. bit. Do registru je zapisována hodnota POW = phase offset word (hodnota je zapisována ve dvojkové soustavě). POW je vypočítána následovně:

$$POW = \frac{\Phi \cdot 2^{14}}{360^\circ} \quad (4.2)$$

kde Φ ($^\circ$) je výstupní požadovaná hodnota fáze. Výsledná POW je v desítkové soustavě.

Registr pro výběr amplitudy má adresu 0x06 a rozsah tři byty. 12. bit musí být jedna, aby bylo umožněno nastavení amplitudy. 10.–0. bit slouží pro zápis hodnoty amplitudy. Ostatní bity jsou v tomto programu nastaveny na nulu. Pro nastavení požadované amplitudy je nutné nejprve vypočítat hodnotu ATW = amplitude tuning word, která bude zapsána do registru (hodnota je zapisována ve dvojkové soustavě). ATW je vypočítána následovně:

$$ATW = A \cdot 2^{10} \quad (4.3)$$

kde A (-) je výstupní požadovaná hodnota amplitudy v rozsahu 0–1, přičemž 1 odpovídá maximální hodnotě amplitudy, což je 0,1815 V. Výsledná ATW je v desítkové soustavě.

Nastavení dalších parametrů

Dále je v programu nastaven multiplier, který slouží ke znásobení referenční frekvence. Může dosahovat hodnot v rozsahu 4–20, přičemž výsledná frekvence je násobkem referenční frekvence a multiplieru. Aby bylo možné generovat signál o frekvenci 70 MHz, musí být původní referenční frekvence (25 MHz) znásobena. Zvolení vhodné hodnoty multiplieru probíhalo okometrickým vyhodnocením průběhů signálů o frekvenci

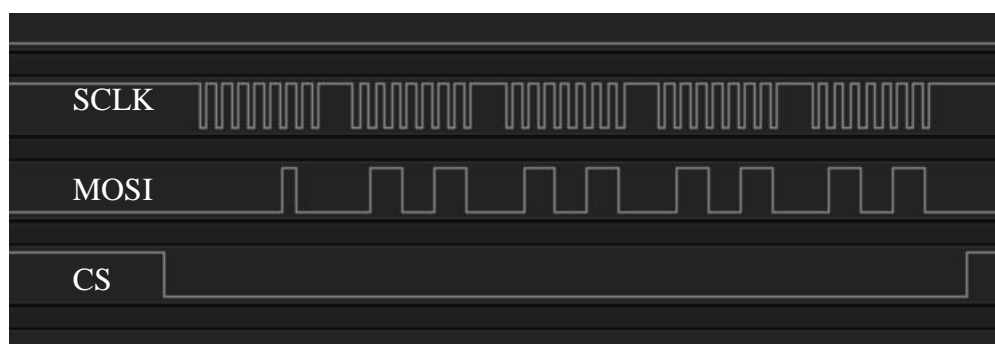
70 MHz. Při vyšších hodnotách multiplieru byly pozorovány stabilnější průběhy signálů s menším šumem oproti nižším hodnotám. Proto bylo nastavení multiplieru zvoleno na hodnotu 20, tedy výsledná systémová frekvence je 500 MHz. Registrem pro nastavení multiplieru je registr s adresou 0x01 s rozsahem tři byty. 23. bit musí být nastaven na jedna v případě, že je systémová frekvence vyšší, nebo rovna hodnotě 255. 22.–18. bit slouží pro nastavení hodnoty multiplieru.

Posledním registrem je registr s adresou 0x02 o rozsahu dva byty. V tomto programu je využit pouze 13. bit, který je nastaven na jedna, čímž je aktivován Auto clear phase accumulator. Díky tomuto nastavení je zabráněno postupnému akumulování fází, a tedy docílení nastavení výstupních fází podle zadaných hodnot. Ostatní bity jsou nastaveny na nulu.

Nastavení průběžných zpoždění a ukončení komunikace

V průběhu celého kódu jsou mezi příkazy vložena různě dlouhá zpoždění. Vzhledem k nedostatečným informacím v datasheetu generátoru byl při tvorbě kódu použit logický analyzátor, pomocí kterého byla ve všech částech kódu tato potřebná zpoždění zjištěna. Dále byl využit pro zjištění potřeb pro nastavení komunikace a pro zapojení pinů generátoru. Logický analyzátor je zařízení, které po připojení k jednotlivým pinům zobrazí jejich logické signály. Umožňuje tedy nahlédnutí, jakým způsobem jsou data na generátoru skutečně přijímána, například zda je zpoždění mezi zápisy do registrů dostatečné apod. Ukázka výstupu logického analyzátoru se zobrazenými piny SCLK, MOSI a CS je na obrázku 4.7.

Na konci kódu je CS pin nastaven na logickou jedničku, čímž se inaktivuje přenos dat. Poté je UPDATE pin nastaven na logickou jedničku a následně na logickou nulu, což způsobí aktualizaci všech poslaných hodnot a generátor začne generovat signál o předem zadaných parametrech.



Obrázek 4.7: Grafický výstup logického analyzátoru (přenos pěti bytů)

4.5 Měření generovaných signálů

Výstupy jednotlivých kanálů z generátoru jsou pomocí koaxiálních kabelů vyvedeny do osciloskopu. K měření byl použit čtyřkanálový osciloskop DSO1014A od firmy Agilent Technologies. Ukázka zobrazení průběhů signálů na osciloskopu je na obrázku 4.8.



Obrázek 4.8: Ukázka výstupů generátoru zobrazených osciloskopem (pro různě nastavené fáze a amplitudy, frekvence je 70 MHz)

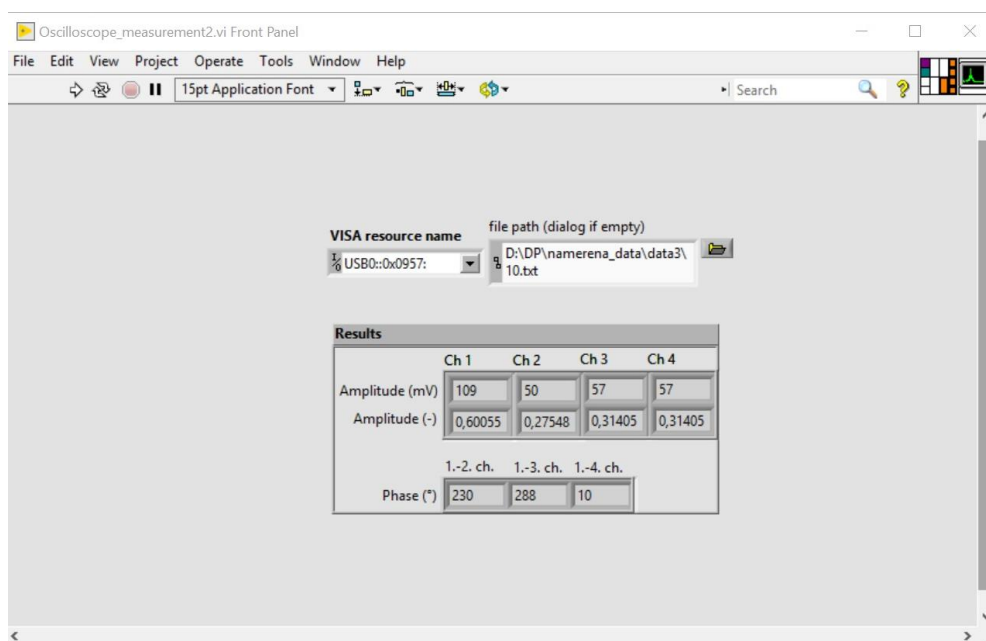
4.5.1 Software pro osciloskop

Pro snadnější provedení měření byl vytvořen program pro vyčítání dat z osciloskopu. Program byl vytvořen v prostředí LabVIEW (Laboratory Virtual Instruments Engineering Workbench). Je to grafický programovací jazyk, který byl vyvinut společností National Instruments. Je uzpůsoben především pro řídicí, a měřicí aplikace. [41] Osciloskop je s počítačem propojen pomocí USB rozhraní. Verze programu, ve kterém byl software vytvořen je LabVIEW 17.0f2 Development System. Program je přiložen v elektronické příloze pod názvem *Oscilloscope_measurement.vi*.

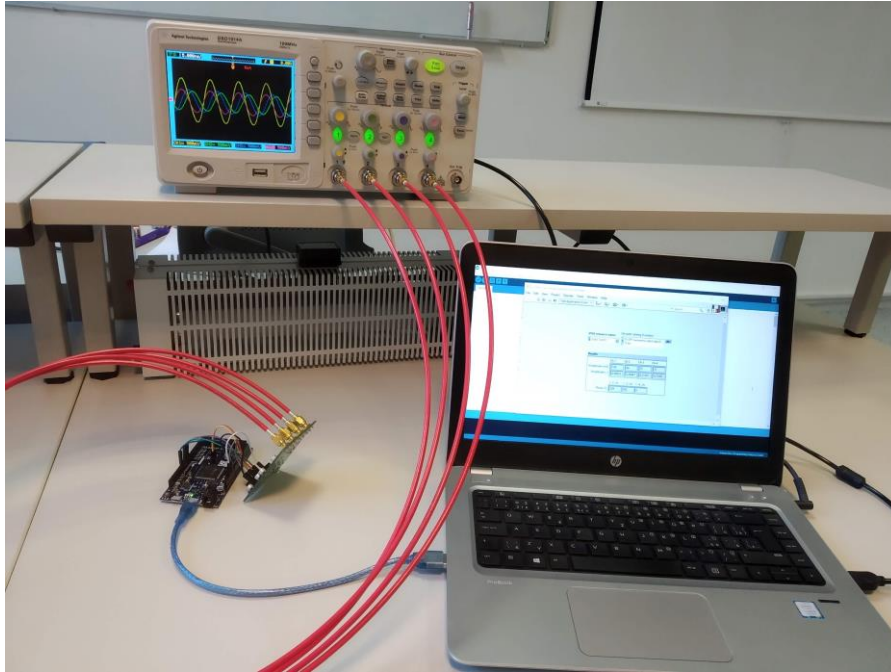
Program slouží k měření parametrů signálů, konkrétně k zobrazení amplitud a fází. Uživatel před spuštěním programu zadá *VISA resource name*, čímž se identifikuje osciloskop. Po spuštění jsou změřeny amplitudy na každém ze čtyř kanálů osciloskopu, a to jak absolutní hodnoty (v milivoltech), tak relativní (v rozmezí 0–1). V programu jsou absolutní hodnoty získány měřením V_{pp} =voltage peak to peak, tedy napět'ového rozsahu sinusovky a vydělením hodnotou 0,02. Důvodem dělení touto hodnotou je nastavení znásobení napět'ového rozsahu na osciloskopu 10x, kvůli čemuž je nutné provést dělení deseti a dále dělení dvěma, aby byla získána hodnota amplitudy. Pro lepší přehlednost je ještě zahrnut převod jednotek z voltů na milivolty. Relativní amplituda je ze stejné změřené hodnoty vypočítána vydělením hodnotou 3,63, která představuje maximální napět'ový rozsah sinusovky se zahrnutým znásobením napět'ového rozsahu osciloskopu.

Dále jsou změřeny fáze. Při jejich měření je vždy měřena fáze vzhledem k referenčnímu prvnímu kanálu, což znamená, že je měřen rozdíl fází druhého a prvního kanálu, třetího a prvního kanálu a čtvrtého a prvního kanálu. V jednom z případů byl jako referenční zvolen třetí kanál z důvodu příliš malé amplitudy na kanálu jedna, což by znemožnilo měření fáze. V dalších dvou případech byl zvolen jako referenční druhý a čtvrtý kanál, aby nedocházelo k měření příliš malých rozdílů fází (jednotky stupňů). Fáze jsou zobrazovány ve stupních. Protože program změří fázi někdy jako kladnou a někdy jako zápornou (=rozdíl kladné fáze a 360°), byla do programu ještě přidána podmínka zajišťující přičtení 360° , pokud byla změřena fáze záporná.

Pro ověření správnosti generovaných dat, bylo vždy pro každé konkrétní nastavení parametrů na generátoru provedeno deset měření. Pro účely ulehčení měření byl tento program ještě upraven tak, aby automaticky provedl deset měření se zvolenými časovými rozestupy a vypočítal průměr a směrodatnou odchylku pro amplitudu a fázi na každém kanálu. Naměřené a vypočítané hodnoty jsou uloženy jako jeden soubor na uživatelem předem zvolené místo a pod zvoleným názvem. Ukázka uživatelské části programu je zobrazena na obrázku 4.9. Program je přiložen v elektronické příloze pod názvem *Oscilloscope_measurement2.vi*. Ukázka sestavy v průběhu měření s využitím programů pro generátor a osciloskop je na obrázku 4.10.



Obrázek 4.9: Software pro vyčítání dat z osciloskopu (uživatelská část)



Obrázek 4.10: Ukázka sestavy při měření

4.6 Zpracování dat

Z naměřených dat byla již ve vytvořeném programu počítána nejistota měření typu A jako směrodatná odchylka výběrového průměru podle vzorce:

$$u_A(x) = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \quad (4.4)$$

kde N je počet provedených měření, x_i je i -tá naměřená hodnota a \bar{x} je aritmetický průměr počítaný podle vzorce:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (4.5)$$

Dále byla počítána nejistota typu B osciloskopu (zjištěna v datasheetu [42]) jako 3 % z měřicího rozsahu napětí:

$$u_B(x) = \text{rozsah} * 0,03 \quad (4.6)$$

Rozšířená nejistota typu C byla počítána podle vzorce:

$$u_C(x) = 2\sqrt{u_A(x)^2 + u_B(x)^2} \quad (4.7)$$

Dále byly počítány absolutní odchylky měření:

$$\theta_A = |Z - \bar{x}| \quad (4.8)$$

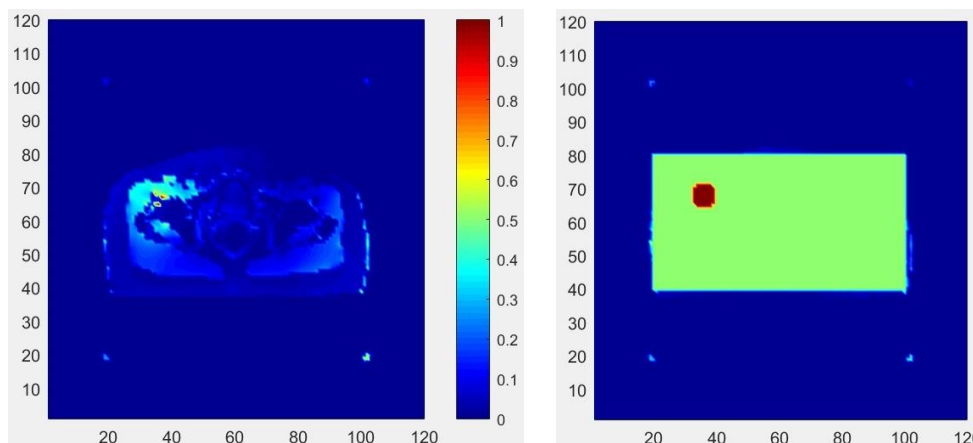
kde Z je nastavená hodnota na generátoru a \bar{x} je průměrná změřená hodnota.

Relativní odchylka byla počítána jako:

$$\theta_R = \frac{\theta_A}{Z} \cdot 100 \quad (4.9)$$

5 Výsledky

Na vytvořeném virtuálním modelu byla provedena optimalizace pro deset různých poloh léčené oblasti. Ukázka grafického výstupu z optimalizace pro první zvolenou oblast je na obrázku 5.1. Zvolená maska určující místo léčby je zobrazena vpravo a vlevo je výsledné rozložení SAR získané po provedení optimalizace se zadanou maskou a nastavení výsledných parametrů na jednotlivé kanály.



Obrázek 5.1: Grafický výstup optimalizace (vlevo), zadaná maska určující místo léčby (vpravo)

Parametry signálů získané z optimalizace byly pomocí vytvořeného programu nastaveny na generátoru a následně bylo provedeno deset měření se stejným nastavením. Ze změřených hodnot byla vypočítána průměrná hodnota podle vzorce 4.5. Ukázka výpočtu pro tabulku 5.1, tedy amplitudu čtvrtého kanálu pro první zvolenou polohu:

$$\bar{A} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Amplituda_{1,2,\dots,10} = 0,3945$$

Tabulka 5.1: Naměřené hodnoty amplitud při opakovaném měření s nastavenou hodnotou 0,3900

a)					
	1	2	3	4	5
Amplituda (-)	0,3912	0,3912	0,4022	0,3969	0,3967
b)					
	6	7	8	9	10
Amplituda (-)	0,3967	0,3912	0,3912	0,3912	0,3967

Dále byla počítána směrodatná odchylka podle vzorce 4.4:

$$u_A(A) = \sqrt{\frac{1}{10-1} \sum_{i=1}^{10} (\textit{Amplituda}_{1,2,\dots,10} - 0,3900)^2} = 0,0039$$

Amplitudy jsou pro generátor zadávány v rozmezí 0–1. Proto byly amplitudy měřeny ve stejném tvaru, tedy v rozmezí 0–1, které odpovídá rozmezí 0–181,5 mV. Proto je potřeba nastavenou, naměřenou průměrnou hodnotu i směrodatnou odchylku vynásobit číslem 181,5, aby byly získány skutečné hodnoty v milivoltech. Tedy:

$$\bar{A} = 0,3945 \cdot 181,5 = 71,60 \text{ mV}$$

$$A_{\textit{nastavená}} = 0,3900 \cdot 181,5 = 70,79 \text{ mV}$$

$$u_A(A) = 0,0039 \cdot 181,5 = 0,70 \text{ mV}$$

Výpočet absolutní odchylky podle vzorce 4.8:

$$\theta_A = |70,79 - 71,60| = 0,81 \text{ mV}$$

Výpočet relativní odchylky podle vzorce 4.9:

$$\theta_R = \frac{0,81}{70,79} \cdot 100 = 1,14 \%$$

Dále byla počítána nejistota typu B podle vzorce 4.6. Protože bylo na osciloskopu nastaveno násobení napět'ového rozsahu 10x, je třeba ještě nejistotu vydělit deseti, tedy:

$$u_B(\textit{osciloskop}) = \frac{4000 \cdot 0,03}{10} = 12 \text{ mV}$$

(Jednotlivé oblasti byly měřeny s nastaveným rozsahem na osciloskopu 4 V, kromě sedmé oblasti, která byla měřena s rozsahem 1,6 V. V tomto případě je nejistota typu B rovna 4,8 mV.)

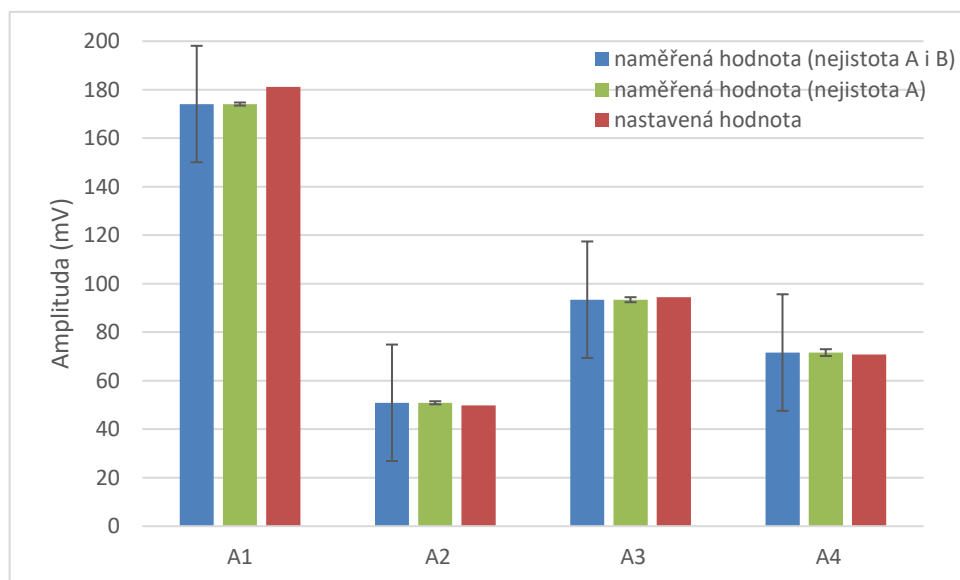
Výpočet rozšířené nejistoty měření podle vzorce 4.7:

$$u_C(A) = 2\sqrt{0,70^2 + 12^2} = 24,02 \text{ mV}$$

Všechny uvedené výpočty byly provedeny pro každou z deseti měřených oblastí léčby a pro amplitudy a rozdíly fází všech kanálů. Naměřené hodnoty jsou přiloženy v elektronické příloze v souboru s názvem *namerena_data*.

Na obrázku 5.2 a 5.3 jsou zobrazeny nastavené hodnoty na generátoru v porovnání se skutečně změřenými průměrnými hodnotami i se zobrazením nejistot měření pro první oblast léčby. V grafu jsou také porovnány nejistoty typu A a B, kde první sloupec zobrazuje průměrnou naměřenou hodnotu s rozšířenou kombinovanou nejistotou zahrnující typ A i B a druhý sloupec zobrazuje průměrnou naměřenou hodnotu s rozšířenou nejistotou zahrnující pouze typ A. Fáze jsou porovnány vždy jako rozdíl

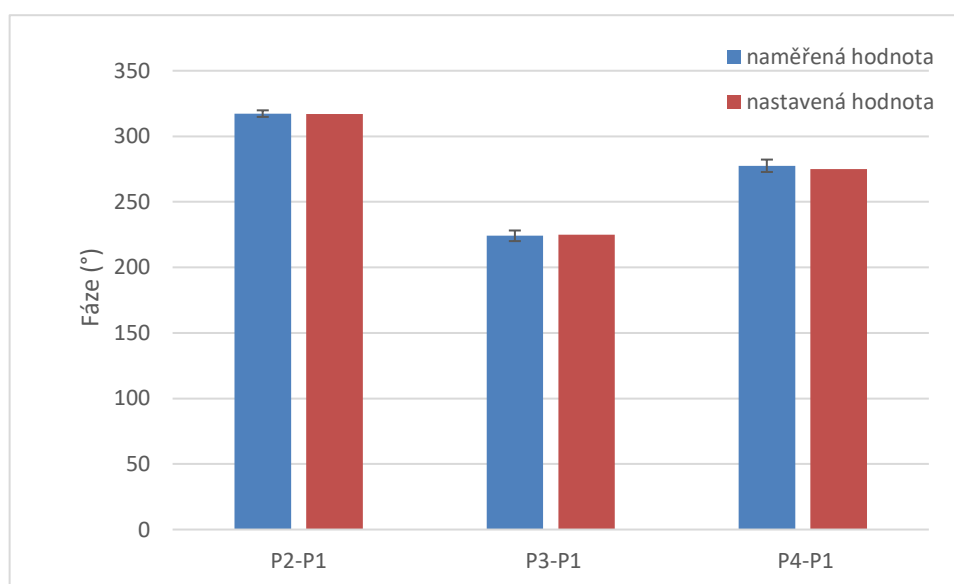
i-tého a prvního kanálu. V tabulce 5.2 jsou zobrazeny absolutní a relativní chyby měření amplitud a v tabulce 5.3 jsou zobrazeny absolutní a relativní chyby měření fází.



Obrázek 5.2: Porovnání nastavených a naměřených hodnot amplitud se zobrazenými nejistotami měření pro první léčenou oblast

Tabulka 5.2: Absolutní a relativní chyba měření amplitud první oblasti

	A1	A2	A3	A4
Absolutní chyba (mV)	7,04	1,05	0,99	0,81
Relativní chyba (%)	3,89	2,10	1,05	1,14



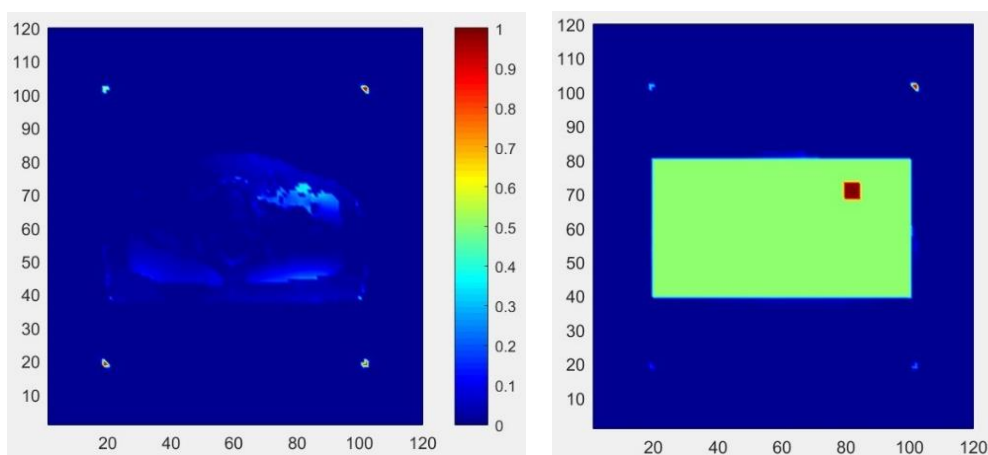
Obrázek 5.3: Porovnání nastavených a naměřených hodnot fází se zobrazenými nejistotami měření pro první léčenou oblast

Tabulka 5.3: Absolutní a relativní chyba měření fází první oblasti

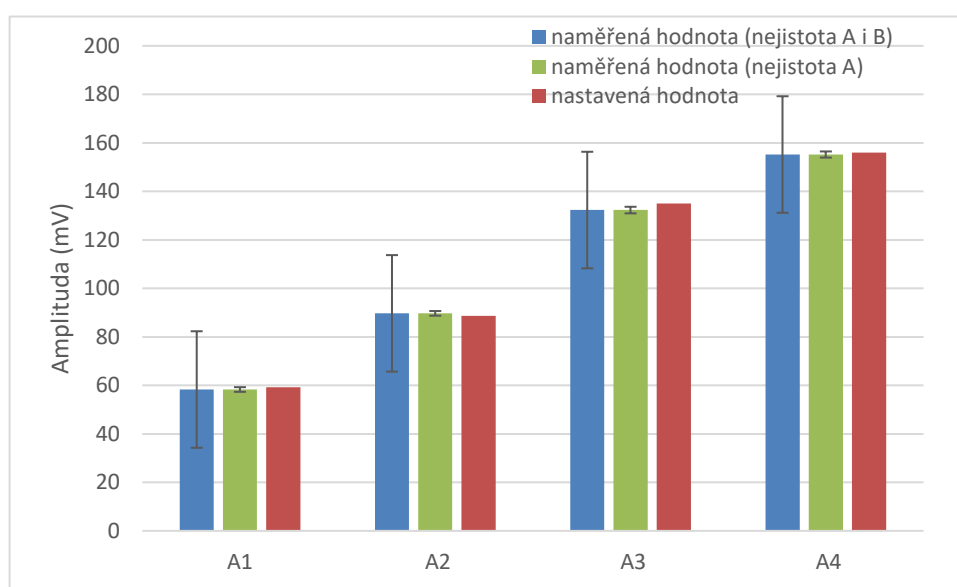
	P2-P1	P3-P1	P4-P1
Absolutní chyba (°)	0,3	0,9	2,5
Relativní chyba (%)	0,1	0,4	0,9

Následně budou uvedeny výsledky měření druhé až desáté léčené oblasti. V tabulkách 5.4 až 5.21 jsou zobrazeny absolutní a relativní odchylky jednotlivých měření a na obrázcích 5.4 až 5.30 jsou zobrazeny grafické výstupy optimalizací se zvolenou maskou a dále porovnání nastavených a naměřených hodnot na generátoru se zobrazenými nejistotami měření.

Výsledky pro druhou zvolenou oblast léčby:



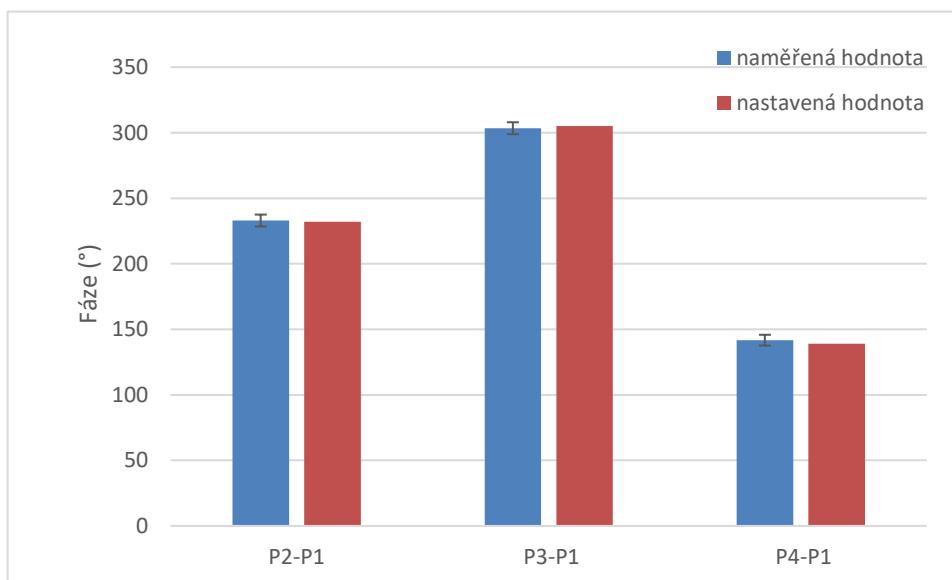
Obrázek 5.4: Grafický výstup optimalizace druhé léčené oblasti (vlevo), zadaná maska (vpravo)



Obrázek 5.5: Porovnání nastavených a naměřených hodnot amplitud se zobrazenými nejistotami měření pro druhou léčenou oblast

Tabulka 5.4: Absolutní a relativní chyba měření amplitud druhé oblasti

	A1	A2	A3	A4
Absolutní chyba (mV)	0,96	0,98	2,72	0,74
Relativní chyba (%)	1,62	1,11	2,01	0,48

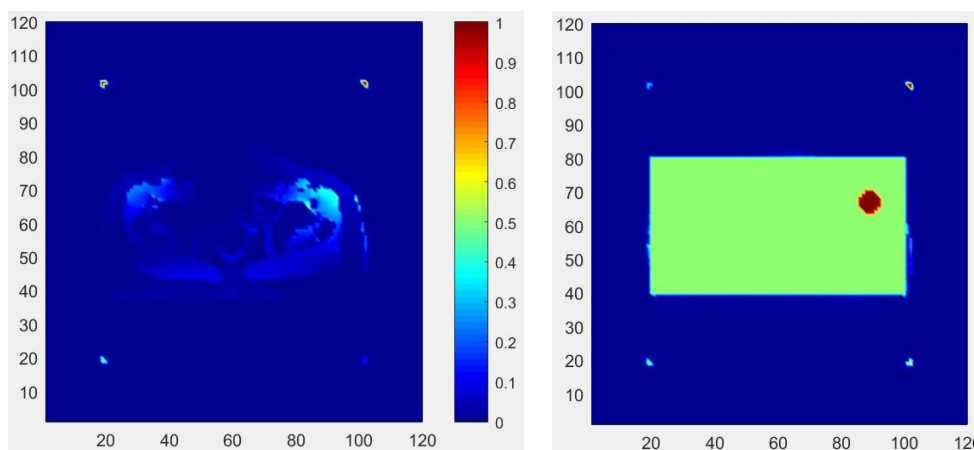


Obrázek 5.6: Porovnání nastavených a naměřených hodnot fází se zobrazenými nejistotami měření pro druhou léčenou oblast

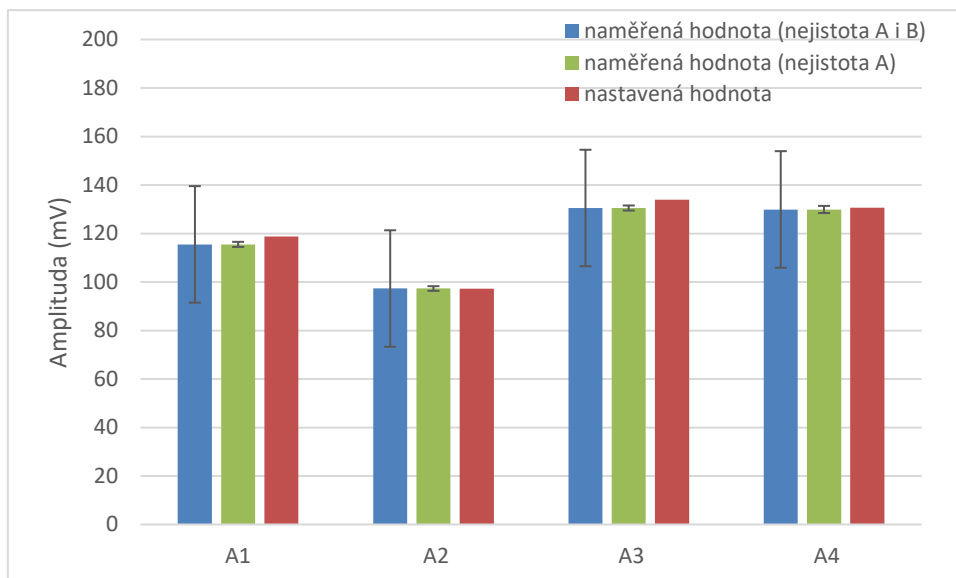
Tabulka 5.5: Absolutní a relativní chyba měření fází druhé oblasti

	P2-P1	P3-P1	P4-P1
Absolutní chyba (°)	1,0	1,6	2,7
Relativní chyba (%)	0,4	0,5	1,9

Výsledky pro třetí zvolenou oblast léčby:



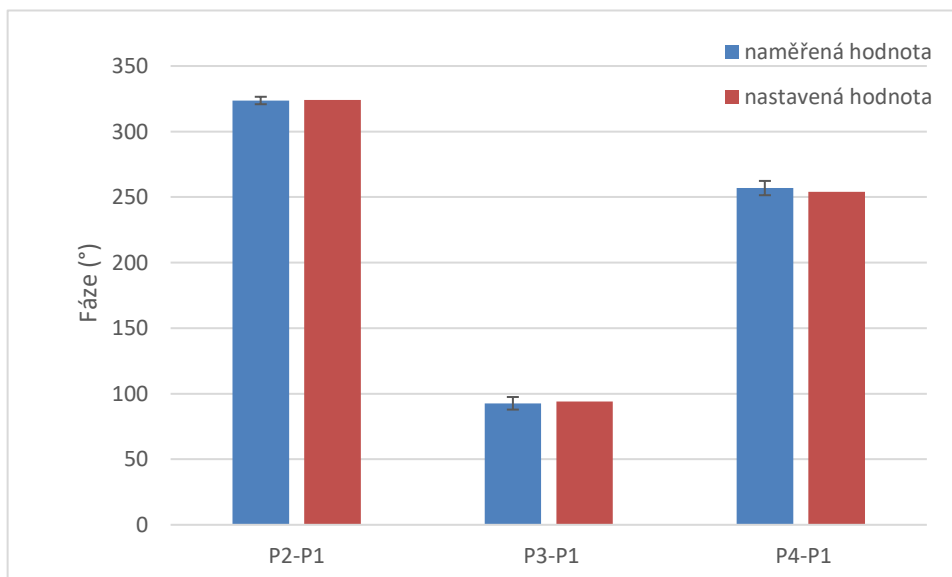
Obrázek 5.7: Grafický výstup optimalizace třetí léčené oblasti (vlevo), zadaná maska (vpravo)



Obrázek 5.8: Porovnání nastavených a naměřených hodnot amplitud se zobrazenými nejistotami měření pro třetí léčenou oblast

Tabulka 5.6: Absolutní a relativní chyba měření amplitud třetí oblasti

	A1	A2	A3	A4
Absolutní chyba (mV)	3,20	0,07	3,45	0,69
Relativní chyba (%)	2,70	0,07	2,57	0,53

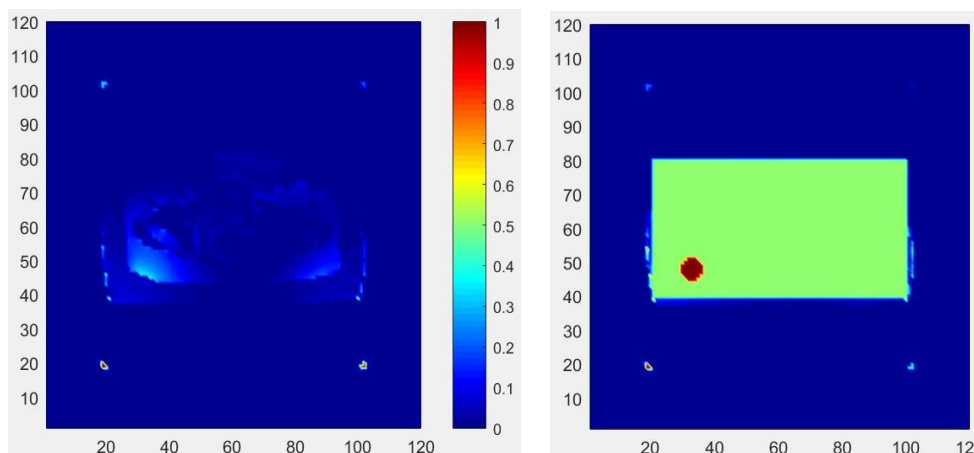


Obrázek 5.9: Porovnání nastavených a naměřených hodnot fází se zobrazenými nejistotami měření pro třetí léčenou oblast

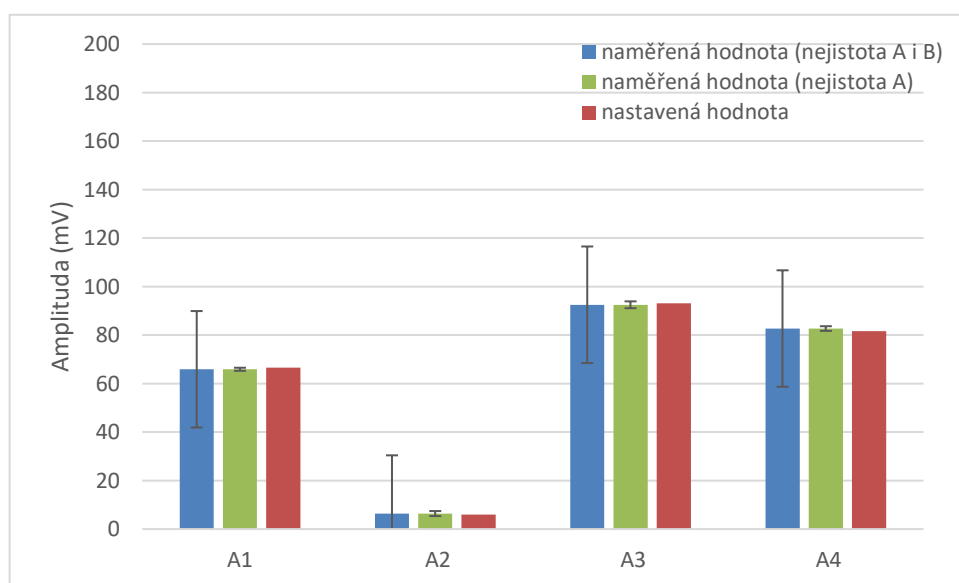
Tabulka 5.7: Absolutní a relativní chyba měření fází třetí oblasti

	P2-P1	P3-P1	P4-P1
Absolutní chyba (°)	0,3	1,3	2,9
Relativní chyba (%)	0,1	1,4	1,1

Výsledky pro čtvrtou zvolenou oblast léčby:



Obrázek 5.10: Grafický výstup optimalizace čtvrté léčné oblasti (vlevo), zadaná maska (vpravo)

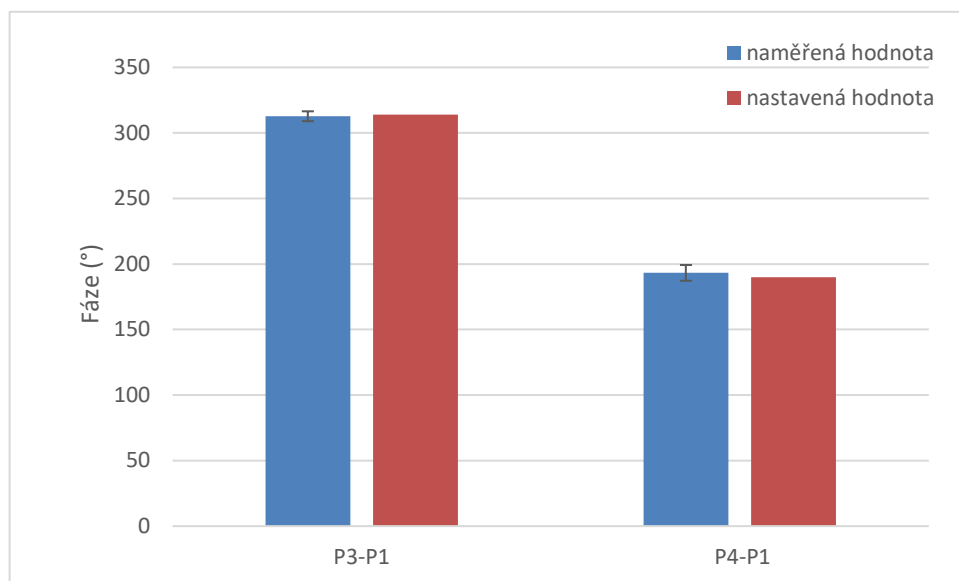


Obrázek 5.11: Porovnání nastavených a naměřených hodnot amplitud se zobrazenými nejistotami měření pro čtvrtou léčnou oblast

Tabulka 5.8: Absolutní a relativní chyba měření amplitud čtvrté oblasti

	A1	A2	A3	A4
Absolutní chyba (mV)	0,63	0,37	0,65	1,08
Relativní chyba (%)	0,95	6,08	0,69	1,32

Z důvodu velmi nízké amplitudy signálu druhého kanálu nemohl být změřen rozdíl fáze druhého a prvního kanálu, a proto je tato fáze v následujícím grafu a tabulce vynechána.

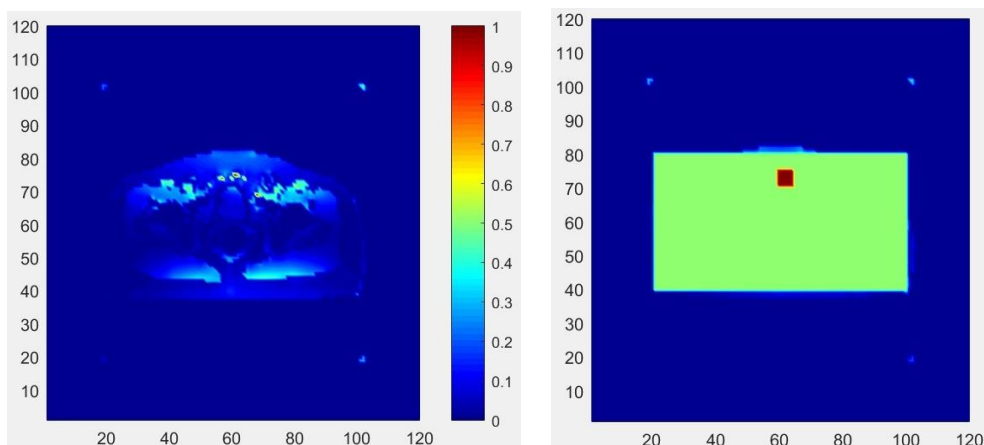


Obrázek 5.12: Porovnání nastavených a naměřených hodnot fází se zobrazenými nejistotami měření pro čtvrtou léčenou oblast

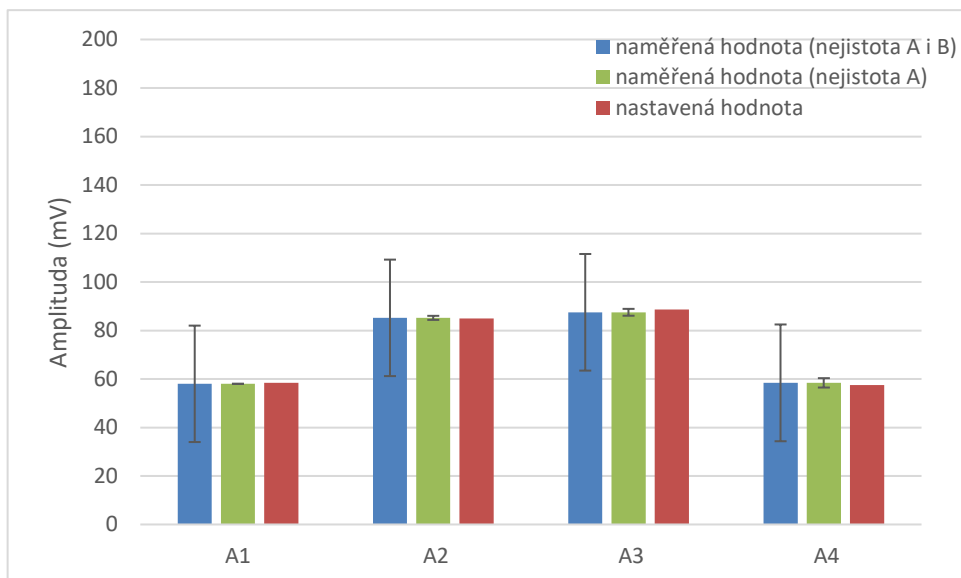
Tabulka 5.9: Absolutní a relativní chyba měření fází čtvrté oblasti

	P3-P1	P4-P1
Absolutní chyba (°)	1,3	3,2
Relativní chyba (%)	0,4	1,7

Výsledky pro pátou zvolenou oblast léčby:



Obrázek 5.13: Grafický výstup optimalizace páté léčené oblasti (vlevo), zadaná maska (vpravo)

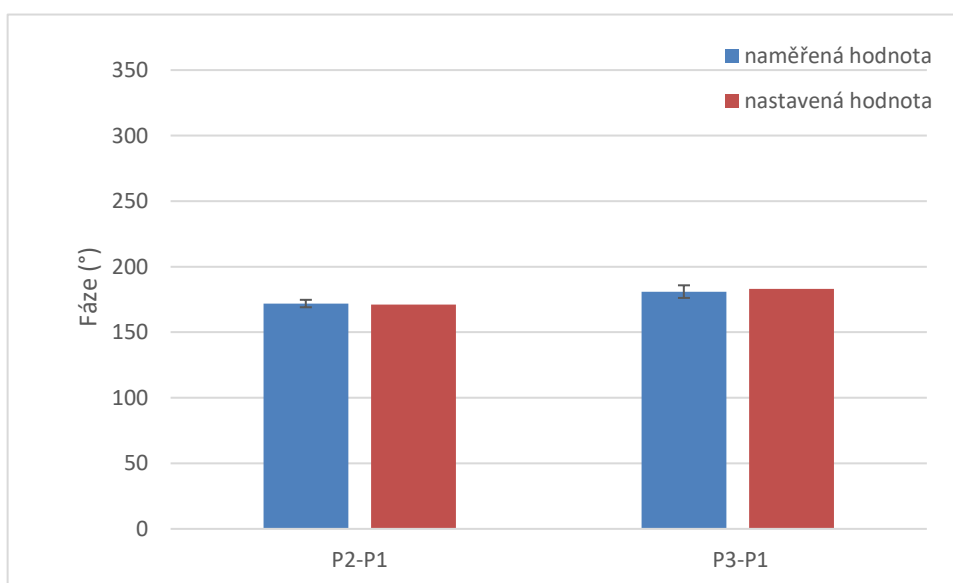


Obrázek 5.14: Porovnání nastavených a naměřených hodnot amplitud se zobrazenými nejistotami měření pro pátou léčenou oblast

Tabulka 5.10: Absolutní a relativní chyba měření amplitud páté oblasti

	A1	A2	A3	A4
Absolutní chyba (mV)	0,37	0,22	1,21	0,91
Relativní chyba (%)	0,63	0,25	1,36	1,59

Z důvodu malého rozdílu fáze signálu čtvrtého a prvního kanálu (13°) a zároveň malého rozdílu fáze signálu druhého a třetího kanálu (12°) nemohl být jeden rozdíl fází změřen, a proto není uveden v následujícím grafu a tabulce.

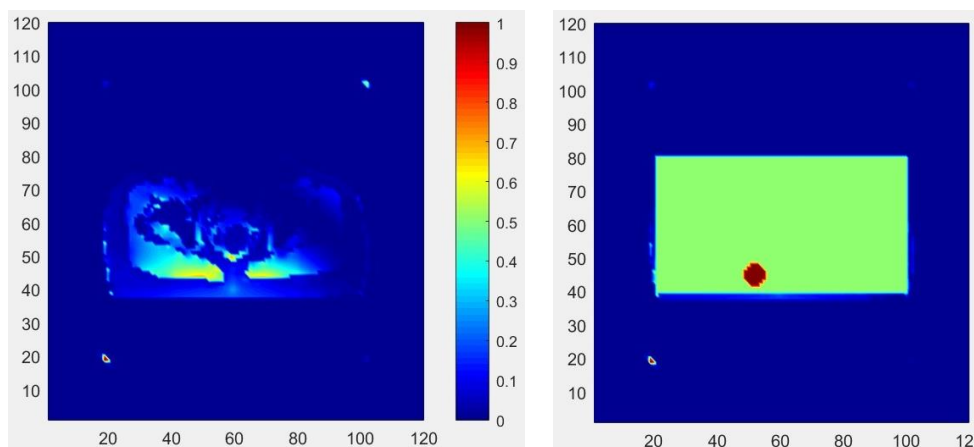


Obrázek 5.15: Porovnání nastavených a naměřených hodnot fází se zobrazenými nejistotami měření pro pátou léčenou oblast

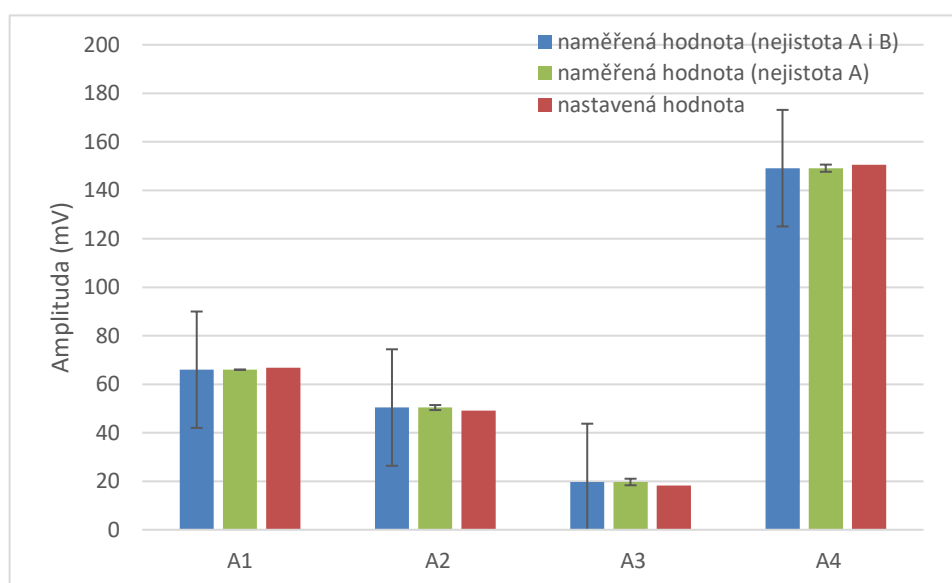
Tabulka 5.11: Absolutní a relativní chyba měření fází páte oblasti

	P2-P1	P3-P1
Absolutní chyba (°)	0,9	2,0
Relativní chyba (%)	0,5	1,1

Výsledky pro šestou zvolenou oblast léčby:



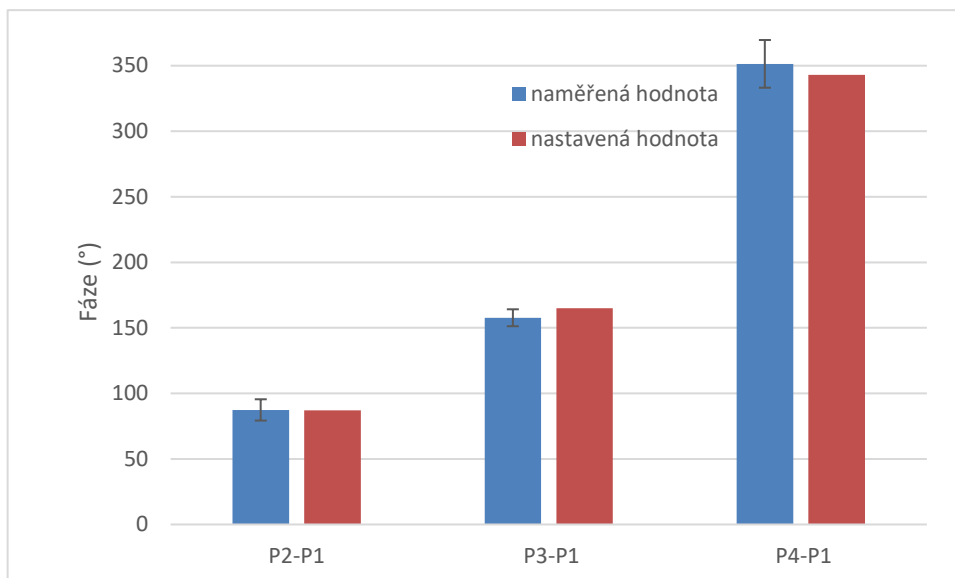
Obrázek 5.16: Grafický výstup optimalizace šesté léčebné oblasti (vlevo), zadaná maska (vpravo)



Obrázek 5.17: Porovnání nastavených a naměřených hodnot amplitud se zobrazenými nejistotami měření pro šestou léčebnou oblast

Tabulka 5.12: Absolutní a relativní chyba měření amplitud šesté oblasti

	A1	A2	A3	A4
Absolutní chyba (mV)	0,89	1,26	1,43	1,35
Relativní chyba (%)	1,32	2,56	7,81	0,90

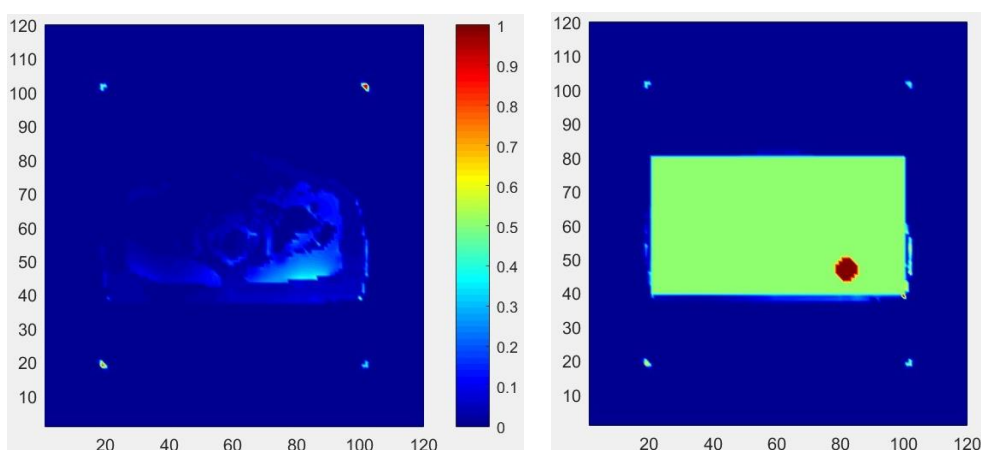


Obrázek 5.18: Porovnání nastavených a naměřených hodnot fází se zobrazenými nejistotami měření pro šestou léčenou oblast

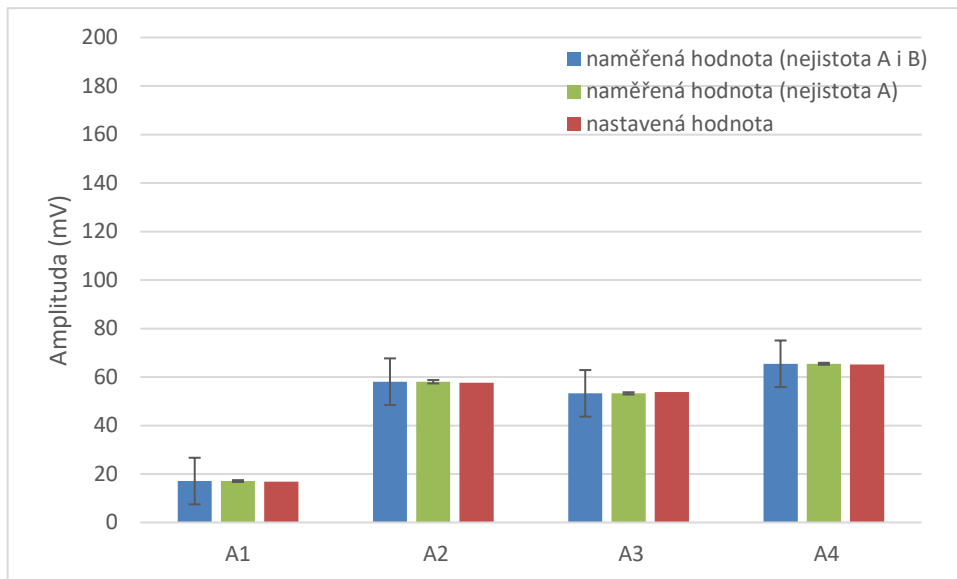
Tabulka 5.13: Absolutní a relativní chyba měření fází šesté oblasti

	P2-P1	P3-P1	P4-P1
Absolutní chyba (°)	0,4	7,3	8,4
Relativní chyba (%)	0,5	4,4	2,4

Výsledky pro sedmou zvolenou oblast léčby:



Obrázek 5.19: Grafický výstup optimalizace sedmé léčené oblasti (vlevo), zadaná maska (vpravo)

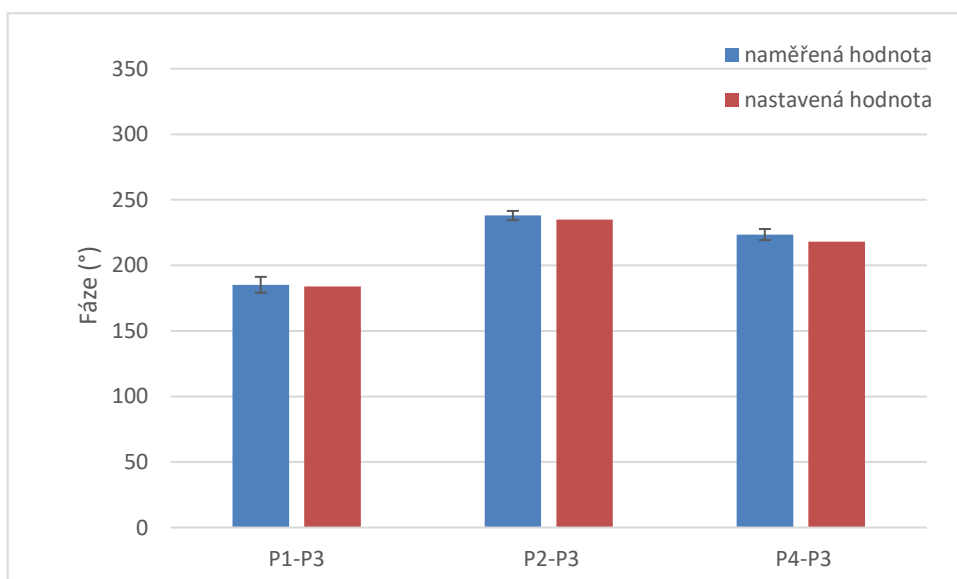


Obrázek 5.20: Porovnání nastavených a naměřených hodnot amplitud se zobrazenými nejistotami měření pro sedmou léčenou oblast

Tabulka 5.14: Absolutní a relativní chyba měření amplitud sedmé oblasti

	A1	A2	A3	A4
Absolutní chyba (mV)	0,23	0,38	0,52	0,33
Relativní chyba (%)	1,34	0,66	0,97	0,50

Při měření sedmé oblasti byl jako referenční zvolen třetí kanál z důvodu malé amplitudy signálu prvního kanálu, která by znemožňovala měření fáze.

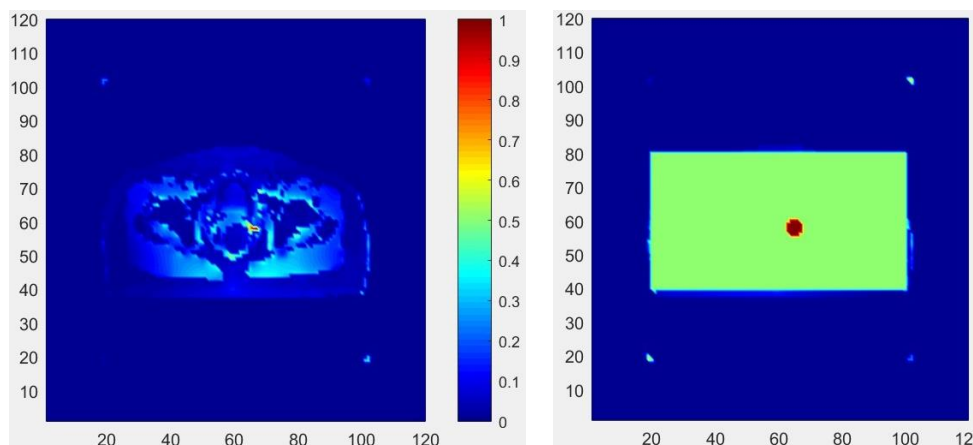


Obrázek 5.21: Porovnání nastavených a naměřených hodnot fází se zobrazenými nejistotami měření pro sedmou léčenou oblast

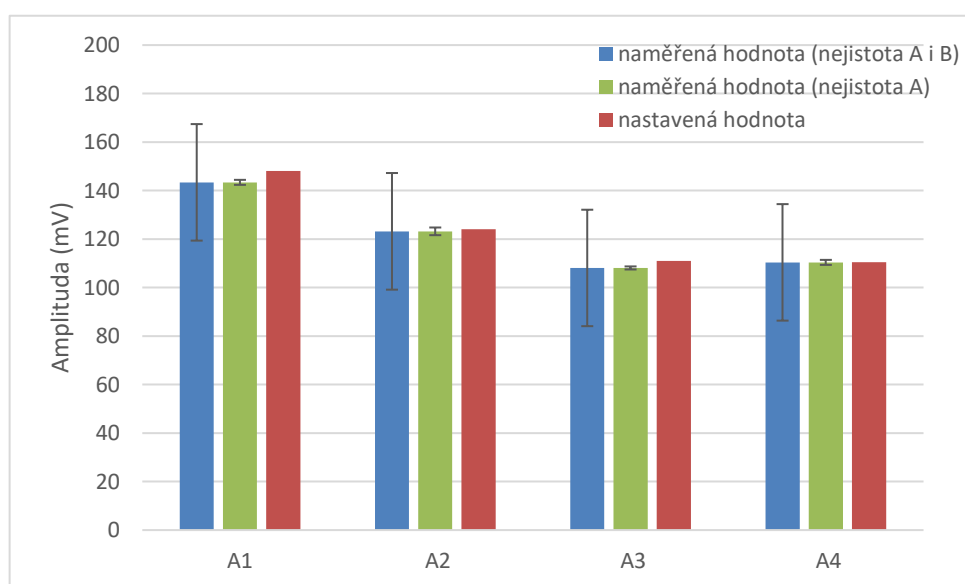
Tabulka 5.15: Absolutní a relativní chyba měření fází sedmé oblasti

	P1-P3	P2-P3	P4-P3
Absolutní chyba (°)	1,2	3,0	5,5
Relativní chyba (%)	0,7	1,3	2,5

Výsledky pro osmou zvolenou oblast léčby:



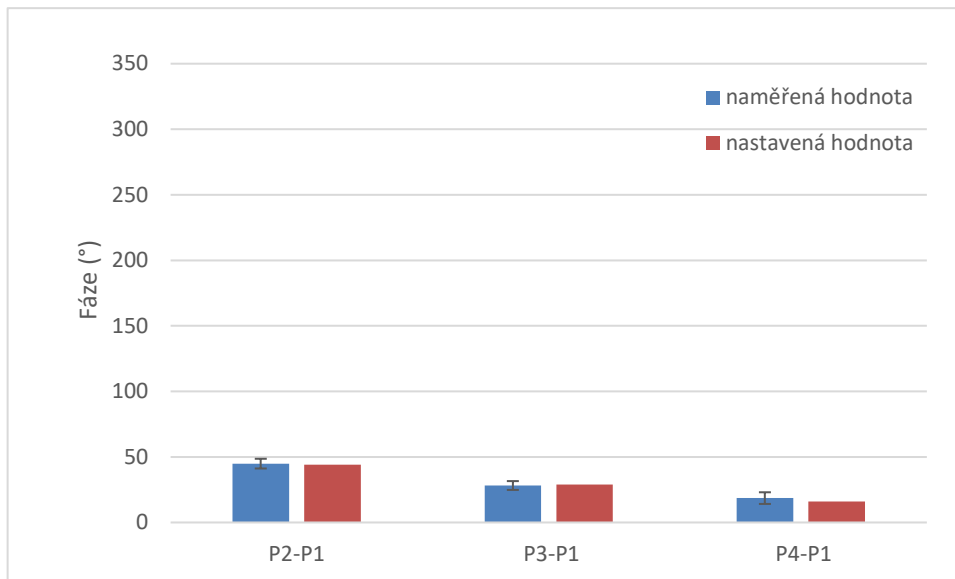
Obrázek 5.22: Grafický výstup optimalizace osmé léčené oblasti (vlevo), zadaná maska (vpravo)



Obrázek 5.23: Porovnání nastavených a naměřených hodnot amplitud se zobrazenými nejistotami měření pro osmou léčenou oblast

Tabulka 5.16: Absolutní a relativní chyba měření amplitud osmé oblasti

	A1	A2	A3	A4
Absolutní chyba (mV)	4,75	0,81	2,97	0,13
Relativní chyba (%)	3,20	0,66	2,67	0,12

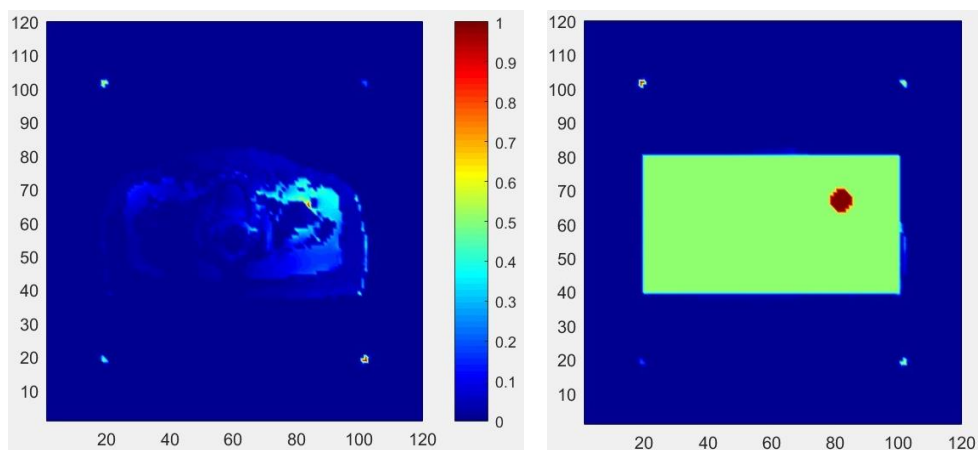


Obrázek 5.24: Porovnání nastavených a naměřených hodnot fáze se zobrazenými nejistotami měření pro osmou léčenou oblast

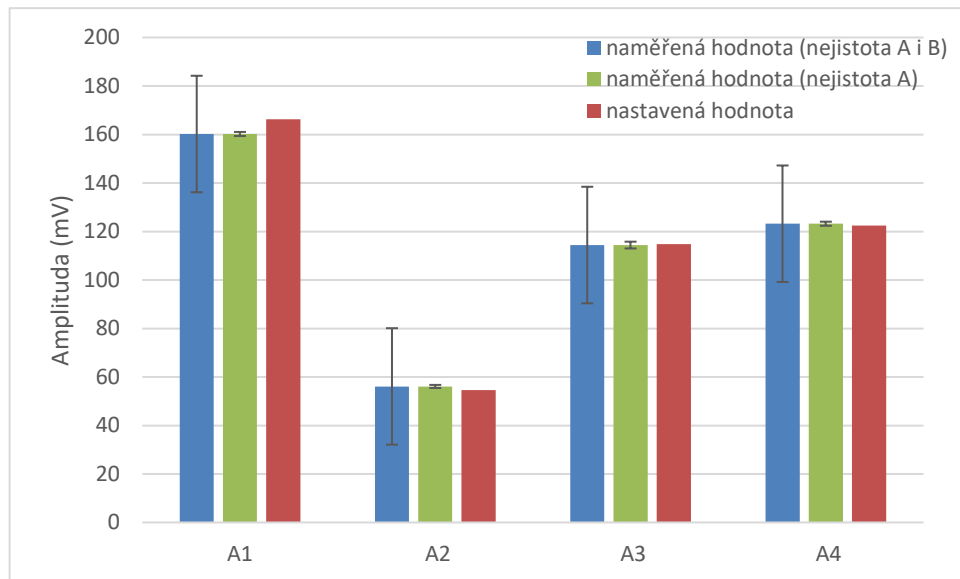
Tabulka 5.17: Absolutní a relativní chyba měření fáze osmé oblasti

	P2-P1	P3-P1	P4-P1
Absolutní chyba (°)	0,9	0,8	2,6
Relativní chyba (%)	2,0	2,8	16,3

Výsledky pro devátou zvolenou oblast léčby:



Obrázek 5.25: Grafický výstup optimalizace deváté léčené oblasti (vlevo), zadaná maska (vpravo)

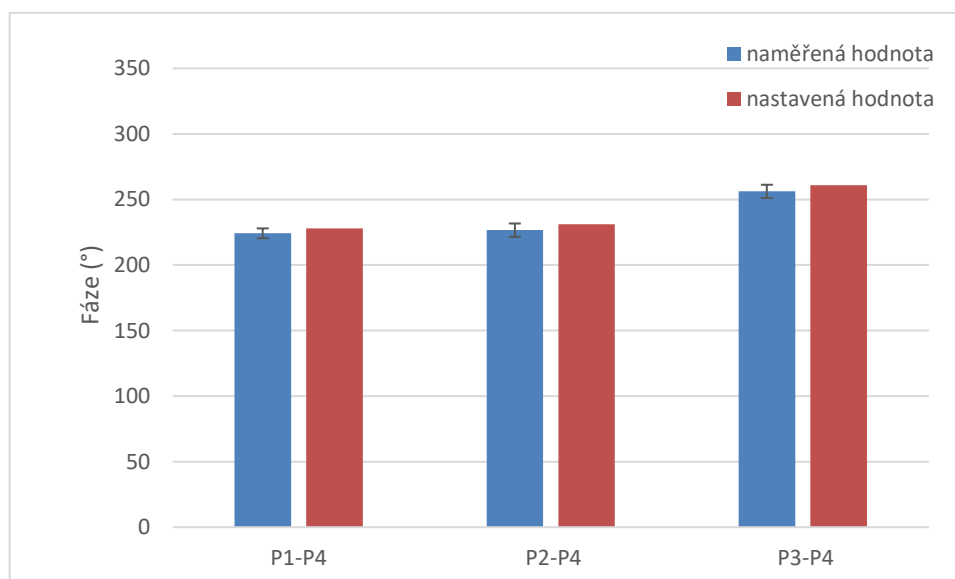


Obrázek 5.26: Porovnání nastavených a naměřených hodnot amplitud se zobrazenými nejistotami měření pro devátou léčenou oblast

Tabulka 5.18: Absolutní a relativní chyba měření amplitud deváté oblasti

	A1	A2	A3	A4
Absolutní chyba (mV)	6,04	1,45	0,39	0,78
Relativní chyba (%)	3,63	2,66	0,34	0,64

Při měření deváté oblasti byl jako referenční zvolen čtvrtý kanál, aby nedocházelo k nepřesnostem měření z důvodu příliš malých rozdílů fází.

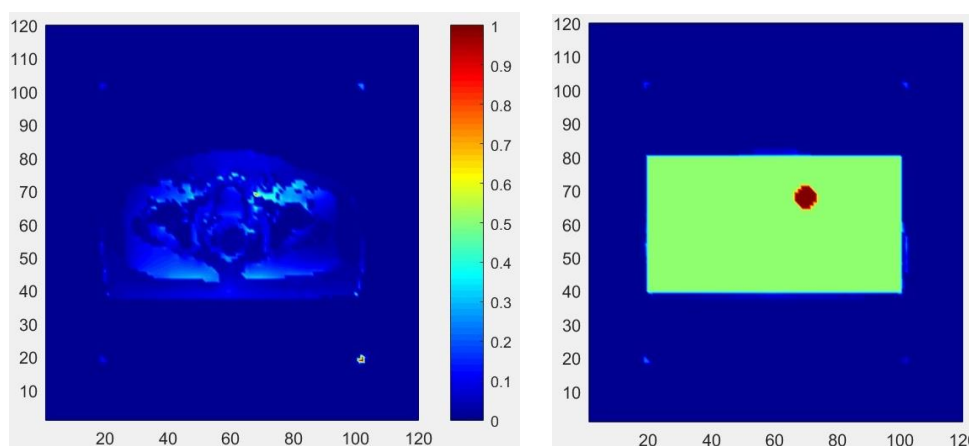


Obrázek 5.27: Porovnání nastavených a naměřených hodnot fází se zobrazenými nejistotami měření pro devátou léčenou oblast

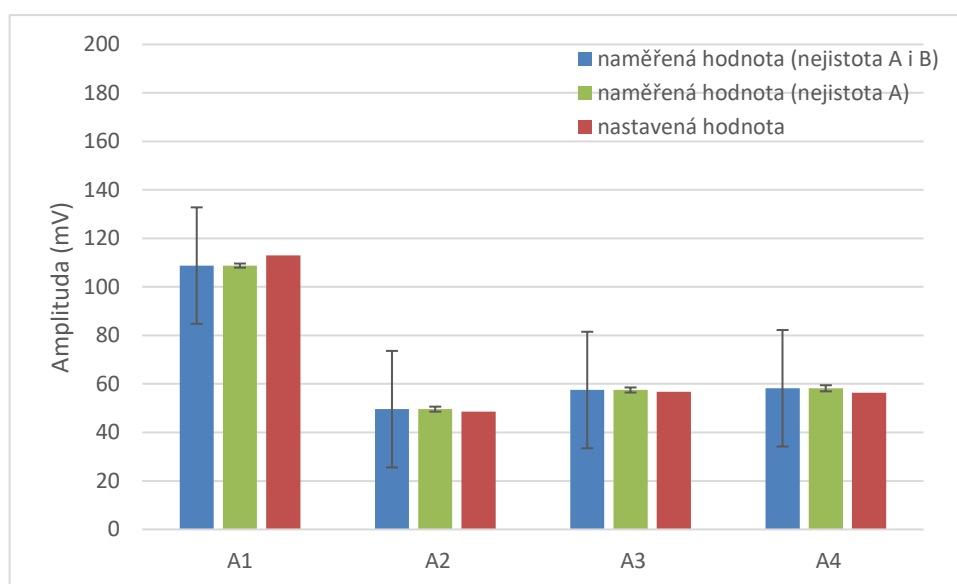
Tabulka 5.19: Absolutní a relativní chyba měření fází deváté oblasti

	P1-P4	P2-P4	P3-P4
Absolutní chyba (°)	3,8	4,4	4,8
Relativní chyba (%)	1,7	1,9	1,8

Výsledky pro desátou zvolenou oblast léčby:



Obrázek 5.28: Grafický výstup optimalizace desáté léčné oblasti (vlevo), zadaná maska (vpravo)

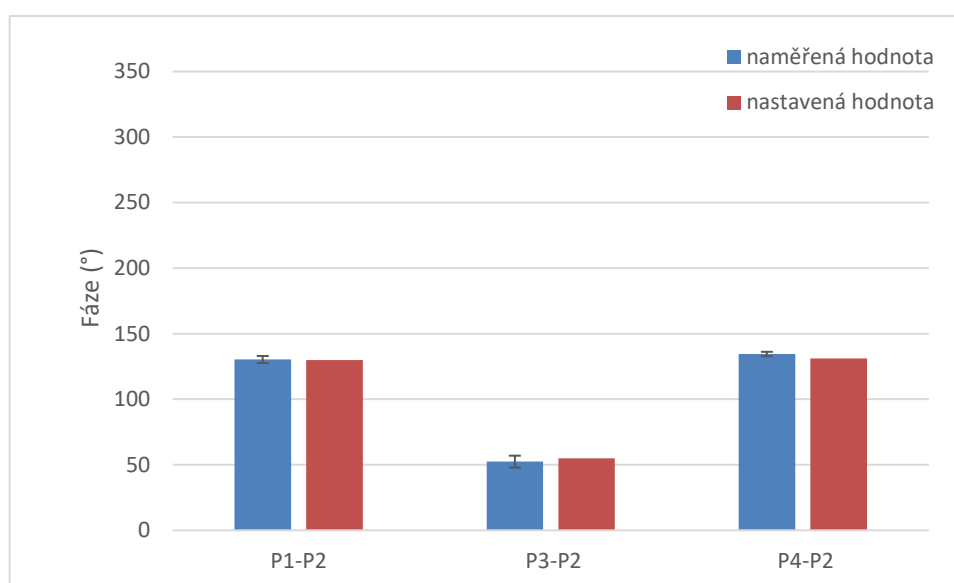


Obrázek 5.29: Porovnání nastavených a naměřených hodnot amplitud se zobrazenými nejistotami měření pro desátou léčnou oblast

Tabulka 5.20: Absolutní a relativní chyba měření amplitud desáté oblasti

	A1	A2	A3	A4
Absolutní chyba (mV)	4,22	0,99	0,72	1,78
Relativní chyba (%)	3,73	2,03	1,28	3,16

Při měření desáté oblasti byl jako referenční zvolen druhý kanál, aby nedocházelo k nepřesnostem měření z důvodu příliš malých rozdílů fází.



Obrázek 5.30: Porovnání nastavených a naměřených hodnot fází se zobrazenými nejistotami měření pro desátou léčenou oblast

Tabulka 5.21: Absolutní a relativní chyba měření fází desáté oblasti

	P1-P2	P3-P2	P4-P2
Absolutní chyba (°)	0,3	2,6	3,5
Relativní chyba (%)	0,2	4,7	2,7

6 Diskuse

V rámci této práce byl sestaven řídicí systém pro generování čtyř 70MHz signálů umožňující libovolné nastavení jejich amplitudy a fáze pro potřeby regionálního hypertermického systému. Celý systém je postaven na chipu AD9959, který byl propojen přes Arduino DUE k počítači. Pro ovládání generátoru byl napsán program v prostředí Arduino využívající SPI komunikaci. Generátor byl dále propojen s osciloskopem, aby mohly být zpětně měřeny nastavené parametry signálů jednotlivých kanálů generátoru. Pro vyčítání dat z osciloskopu a jejich zpracování a uložení byl napsán program v prostředí LabVIEW usnadňující celý proces měření.

Součástí práce bylo dále provedení plánování léčby na 3D modelu části těla pacientky, který byl vytvořen z jednotlivých CT snímků. Snímky byly segmentovány na kost, sval, tuk, vnitřní vzduch a některé orgány. V této práci nebyla provedena kompletní segmentace, např. střeva byla označena jako sval. Z pohledu dielektrických vlastností nedochází k velkému zkreslení, ale v případě skutečného plánování léčby pro konkrétní pacientku by bylo dosaženo větší přesnosti výsledků optimalizace při kompletní segmentaci zahrnující všechny orgány. Pro účely této práce ale kompletní segmentace není potřeba.

Na vytvořeném modelu bylo provedeno plánování léčby pro deset různých oblastí léčby. Pro každou zvolenou oblast byla provedena optimalizace, ze které byly získány hodnoty amplitud a fází signálů jednotlivých kanálů a také výsledné rozložení SAR s takto nastavenými parametry. Výsledné hodnoty z každé optimalizace byly nastaveny na generátoru pomocí vytvořeného programu. Pro každou oblast léčby bylo provedeno deset měření a následný výpočet absolutní a relativní odchylky a příslušných nejistot měření.

Relativní odchylka měření amplitud byla v 95 % případů menší než 4 %. Vyšší relativní odchylky byly pozorovány v případě, kdy byla nastavená amplituda příliš malá. Nejvyšší relativní odchylka při měření amplitud byla pozorována u čtvrté oblasti, kdy byla měřena amplituda 6,03 mV s relativní odchylkou 6 %. Z důvodu příliš malé amplitudy nemohla být měřena ani fáze tohoto signálu. Signál s takto nízkou amplitudou odpovídající pouhým 3 % maximální amplitudy již ale výsledné rozložení SAR téměř neovlivní. Signál může být považován za nulový a je tedy pro regionální hypertermii jeho měření nedůležité.

Relativní odchylka měření rozdílů fází byla v 90 % případů menší než 3 %. Při měření malých rozdílů fází, nebo naopak velkých rozdílů blízcích se 360° (což odpovídá fázi 0°) byla pozorována vyšší směrodatná odchylka a měření takových hodnot již bylo méně přesné. Z toho důvodu byly referenční kanály voleny tak, aby se měření malých rozdílů fází předešlo. Při měření páté oblasti se ale nelze takovému měření vyhnout

z důvodu malých rozdílů fází signálů prvního a čtvrtého kanálu a také druhého a třetího kanálu. V tomto případě byl měřen rozdíl fází 13° . Při takto malém rozdílu jsou již sinusovky velmi blízko sebe a osciloskop změřil rozdíl buďto 0° , nebo 18° a vyšší. Z toho důvodu nebylo toto měření považováno za směrodatné a nebylo prezentováno ve výsledcích.

Pro hodnoty amplitud byly počítány rozšířené nejistoty typu A a také rozšířené kombinované nejistoty zahrnující nejistotu typu A i nejistotu typu B, tedy i nejistotu měření použitého osciloskopu. Ze všech obrázků zobrazujících porovnání těchto nejistot (např. obrázek 5.2, 5.5, 5.8, ...) je zřejmé, že nejistota měření osciloskopu je vždy mnohonásobně vyšší, než nejistota typu A. Rozšířená nejistota typu A se pohybovala v rozmezí 0–1,93 mV. Nejistotu osciloskopu udává výrobce jako 3 % z měřícího rozsahu, což je v tomto případě 12 mV, a tedy rozšířená nejistota je 24 mV. Jediná sedmá oblast mohla být měřena s větším rozlišením a rozšířená nejistota je v tomto případě 9,6 mV. Vzhledem k tak výraznému rozdílu mezi nejistotami typu A a B má na výslednou kombinovanou nejistotu vliv pouze nejistota typu B a mezi jednotlivými měřenými oblastmi se nijak výrazně neliší. Z toho důvodu byly pro porovnání v grafech zobrazeny i nejistoty bez započítání nejistoty osciloskopu.

Pokud bude uvažována nejistota měření osciloskopu, bude výsledná hodnota amplitudy např. signálu druhého kanálu šesté oblasti $50,40 \pm 24,02$ mV, což znamená, že měřená hodnota s určitou pravděpodobností leží v intervalu 26,38–74,42 mV. Pokud by generátor skutečně generoval hodnoty v takovém rozpětí, nebylo by jeho použití pro regionální hypertermii vhodné. Avšak měřené hodnoty se při stejném nastavení často téměř nemění a bez uvažování nejistoty měření osciloskopu bude výsledná hodnota $50,40 \pm 1,03$ mV. Při měření šesté oblasti by dokonce výsledná amplituda se zahrnutím nejistoty osciloskopu byla $19,70 \pm 24,04$ mV, čímž by mohla být skutečná amplituda dokonce záporná i když byl na osciloskopu pozorován stabilní signál.

Z těchto důvodů lze považovat nejistotu osciloskopu udanou výrobcem za příliš velkou a jejím započítáním by došlo ke zkreslení výsledků. Nelze tvrdit, že výsledná nejistota je dána pouze nejistotou typu A, avšak porovnání výsledků se zahrnutím pouze nejistoty typu A má větší vypovídající hodnotu. S přihlédnutím k těmto úvahám a malým naměřeným odchylkám lze tvrdit, že generování signálů tímto mikrovlňným generátorem je dostatečně stabilní.

Pro generátor byl napsán program umožňující nastavení frekvence, amplitudy a fáze signálů jednotlivých kanálů. Nastavení generátoru je ale v programu uzpůsobeno pro frekvenci generovaných signálů 70 MHz. Aby byl generovaný signál stabilní, musí být vhodně nastavena hodnota multipliu, která znásobí hodnotu referenční frekvence a bude získána systémová frekvence. Při generování signálů o jiné frekvenci, než pro kterou bylo toto nastavení upraveno, může dojít k nestabilitě generovaných signálů a ke zvýšení šumu a generátor by poté nemusel být vhodný k použití pro regionální

hypertermii. V případě jiné požadované frekvence signálu než 70 MHz musí být nalezeno vhodné nastavení multiplieru a referenční frekvence a musí být znovu ověřena stabilita generovaných signálů.

Možným pokračováním práce může být převedení programu pro ovládání generátoru z Arduina do LabVIEW. Mohl by tak být vytvořen jeden program pro ovládání generátoru a zároveň vyčítání dat z osciloskopu, a tedy i přímé porovnání zadaných a naměřených hodnot. Pro tyto účely by ale nemohlo být použito Arduino DUE, protože pro tento typ desky není umožněno zapisování hodnot na její digitální piny prostřednictvím LabVIEW. Desky, které jsou kompatibilní s těmito funkcemi v LabVIEW, mají ale provozní napětí 5 V, což by vyžadovalo navíc zapojení převodníku logických úrovní mezi generátor a Arduino.

Tento generátor může být použit pro účely regionální hypertermie, přičemž by musel být připojen k zesilovači. Vstupní impedance zesilovače je 50 Ω , což je i hodnota výstupní impedance generátoru, a tedy hodnoty napětí na vstupu zesilovače budou poloviční než při měření, které bylo provedeno v této práci osciloskopem se vstupní impedancí 1 M Ω . K mikrovlnnému generátoru by byly dále připojeny anténní elementy a po vytvoření kompletního aplikátoru by byla provedena měření na fantomu, a nakonec i na skutečném pacientovi.

7 Závěr

Byla provedena segmentace CT snímků pacientky, ze kterých byl vytvořen 3D model. Kolem modelu pacientky byl vytvořen vodní bolus a aplikátor skládající se ze čtyř dipólů pracujících na frekvenci 70 MHz. V programu Sim4Life byly provedeny simulace rozložení EM pole pro každý dipól, z čehož byly získány matice dat potřebné pro provedení optimalizace rozložení SAR. Pro účely optimalizace byl upraven již existující program v prostředí MATLAB. Tento program je nyní uzpůsoben a může být využit pro provádění optimalizací i na dalších modelech vycházejících z programu Sim4Life. Plánování léčby bylo provedeno pro deset různých oblastí léčby. Pro každou zvolenou oblast byla provedena optimalizace, ze které byly získány hodnoty amplitud a fází potřebné k nastavení na jednotlivé kanály a také výsledné rozložení SAR s takto nastavenými parametry.

Prostřednictvím desky Arduino DUE byl mikrovlnný generátor AD9959 připojen k počítači a v prostředí Arduino byl vytvořen program pro jeho ovládání. Program umožňuje nezávislé nastavení frekvence, amplitudy a fáze signálů na každý ze čtyř kanálů. V prostředí LabVIEW byl vytvořen program pro vyčítání dat z osciloskopu, který umožňuje zobrazení relativních i absolutních hodnot amplitud jednotlivých kanálů a zobrazení fází měřených jako rozdíl fáze daného a referenčního kanálu. Program byl dále upraven pro automatické provedení opakovaných měření a byla do něj přidána funkce uložení naměřených dat do jednoho souboru společně s vypočítaným průměrem a směrodatnou odchylkou pro fázi a amplitudu každého kanálu.

S vytvořenými programy bylo provedeno měření pro každou z deseti oblastí léčby. Z naměřených dat byly počítány absolutní a relativní odchylky měření a nejistoty měření pro fáze a amplitudy každého kanálu. Z naměřených a vypočítaných hodnot vyplývá, že tento generátor vykazuje stabilní generování signálů, a proto je vhodný pro účely regionální hypertermie.

Seznam použité literatury

- [1] HAHN, G. M. *Hyperthermia and Cancer*. 1. New York: Plenum Press, 1982. ISBN 978-1-4684-4193-2.
- [2] SONG, C. W., H. J. PARK, C. K. LEE a R. GRIFFIN. Implications of increased tumor blood flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment. *Int J Hyperthermia*. 2005, 21(8), 761-767.
- [3] SEEBASS, M., R. BECK a J. GELLERMANN. Electromagnetic phased arrays for regional hyperthermia: optimal frequency and antenna arrangement. *International Journal of Hyperthermia*. 2001, 17(4), 321–336. DOI: 10.1080/02656730118651.
- [4] CHICHEŁ, A., J. SKOWRONEK, M. KUBASZEWSKA a KANIKOWSKI. Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2007, 12(5), 267-275.
- [5] DEWHIRST, M. W., Y. CAO a B. MOELLER. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response. *Nature Reviews Cancer*. 2008, 8(6), 425–437. DOI: 10.1038/nrc2397.
- [6] REINHOLD, H. S. a B. ENDRICH. Tumour microcirculation as a target for hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*. 1986, 2(2), 111–137. DOI: 10.3109/02656738609012389.
- [7] SONG, C. W., M. S. PATTEN, L. M. CHELSTROM, J. G. RHEE a S. H. LEVITT. Effect of multiple heatings on the blood flow in RIF-1 tumours, skin and muscle of C3H mice. *International Journal of Hyperthermia*. 1987, 3(6), 535–545. DOI: doi:10.3109/02656738709140426.
- [8] WU, J., T. LIU, Z. RIOS, Q. MEI, X. LIN a S. CAO. Heat Shock Proteins and Cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017, 38(3), 226-256.
- [9] OEI, A. L., L. E. M. VRIEND, J. CREZEE, N. A. P. FRANKEN a P. M. KRAWCZYK. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. *Radiation Oncology*. 2015, 10(1), 13. DOI: 10.1186/s13014-015-0462-0.
- [10] THRALL, D. E., G. L. ROSNER, C. AZUMA, S. M. LARUE, B. C. CASE, T. SAMULSKI a M. W. DEWHIRST. Using units of CEM 43°C T90, local hyperthermia thermal dose can be delivered as prescribed. *International Journal of Hyperthermia*. 2000, 16(5), 415–428. DOI: 10.1080/026567300416712.

- [11] WUST, P., B. HILDEBRANDT, G. SREENIVASA, B. RAU, J. GELLERMANN, H. RIESS, R. FELIX a PM. SCHLAG. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *The Lancet*. 2002, 3(8), 487-497.
- [12] JOHANNSEN, M., B. THIESEN, P. WUST a A. JORDAN. Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer. *International Journal of Hyperthermia*. 2010, 26(8), 790-795. DOI: 10.3109/02656731003745740.
- [13] VAN DEN BIJGAART, R. J. E., D. C. EIKELENBOOM a M. HOOGENBOOM. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2017, 66(247), 247–258. DOI: 10.1007/s00262-016-1891-9.
- [14] WEHNER, H., A. VON ARDENNE a S. KALTOFEN. Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences. *International Journal of Hyperthermia*. 2001, 17(1), 19–30. DOI: 10.1080/02656730150201561.
- [15] BRIANZONI, E., G. ROSSI a A. PROIETTI. Gross Tumor Volume and Clinical Target Volume. *Cancer Imaging*. 2008, 6(13), 225–234. DOI: 10.1016/b978-012374212-4.50093-6.
- [16] KIM, L., C. WANG, A. KHAN a M. PIERCE. Clinical Target Volume: The Third Front. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2016, 95(2), 800-808. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.01.051.
- [17] EBRAHIMI-GANJEH, M. A. a A. R. ATTARI. Study of water bolus effect on SAR penetration depth and effective field size for local hyperthermia. *Progress In Electromagnetics Research B*. 2008, 4(4), 273–283. DOI: 10.2528/pierb08011403.
- [18] FELDMAN, A. L., S. K. LIBUTTI, J. F. PINGPANK, D. L. BARTLETT, T. H. BERESNEV, S. M. MAVROUKAKIS a H. R. ALEXANDER. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2003, 21(24), 4560–4567.
- [19] PAULIDES, Maarten. *Development of a Clinical Head and Neck Hyperthermia Applicator*. Oisterwijk: M.M. Paulides, 2007. ISBN 978-90-8891-009-8.
- [20] PAULIDES, M. M., J. F. BAKKER, A. P. M. ZWAMBORN a G. C. VAN RHOON. A head and neck hyperthermia applicator: Theoretical antenna array design. *International Journal of Hyperthermia*. 2007, 23(1), 59–67. DOI: 10.1080/02656730601150522.
- [21] DEUFLHARD, P., A. SCHIELA a M. WEISER. Mathematical cancer therapy planning in deep regional hyperthermia. *Acta Numerica*. 2012, 2012(21), 307–378. DOI: 10.1017/s0962492912000049.

- [22] KOK, H. P., M. DE GREEF, J. WIERSMA, A. BEL a J. CREZEE. The impact of the waveguide aperture size of the 3D 70 MHz AMC-8 locoregional hyperthermia system on tumour coverage. *Physics in Medicine and Biology*. 2010, 55(17), 4899–4916. DOI: 10.1088/0031-9155/55/17/002.
- [23] STAUFFER, P. R., P. MACCARINI, K. ARUNACHALAM, O. CRACIUNESCU, C. DIEDERICH, T. JUANG a Z. VUJASKOVIC. Conformal microwave array (CMA) applicators for hyperthermia of diffuse chest wall recurrence. *International Journal of Hyperthermia*. 2010, 26(7), 686–698. DOI: 10.3109/02656736.2010.501511.
- [24] OHNO, S., Y. SUMIYOSHI, M. MORI a K. SUGIMACHI. Hyperthermia for rectal cancer. *Surgery*. 2002, 131(1), 121–127. DOI: 10.1067/msy.2002.119363.
- [25] SULLIVAN, D. Mathematical methods for treatment planning in deep regional hyperthermia. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*. 1991, 39(5), 864–872. DOI: 10.1109/22.79115.
- [26] VAN DE KAMER, J. B., A. A. C. DE LEEUW, S. N. HORNSLETH, H. KROEZE, A. N. T. J. KOTTE a J. J. W. LAGENDIJK. Development of a regional hyperthermia treatment planning system. *International Journal of Hyperthermia*. 2001, 17(3), 207–220. DOI: 10.1080/02656730010017903.
- [27] DE GREEF, M., H. P. KOK, D. CORREIA, P.-P. BORSBOOM, A. BEL a J. CREZEE. Uncertainty in hyperthermia treatment planning: the need for robust system design. *Physics in Medicine and Biology*. 2011, 56(11), 3233–3250. DOI: 10.1088/0031-9155/56/11/005.
- [28] FORTUNATI, V., R. F. VERHAART, F. VAN DER LIJN, W. J. NIESSEN, J. F. VEENLAND, M. M. PAULIDES a T. VAN WALSUM. Tissue segmentation of head and neck CT images for treatment planning: A multiatlas approach combined with intensity modeling: . , 40(7), 071905. doi:. *Medical Physics*. 2013, 40(7), 14. DOI: 10.1118/1.4810971.
- [29] XIAO-CHUN, N., Y. NING, L.-W. LI, Y.-B. GAN a Y TAT SOON. A fast volume-surface integral equation solver for scattering from composite conducting-dielectric objects. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*. 2005, 53(2), 818–824. DOI: 10.1109/tap.2004.841323.
- [30] CANTERS, R. A. M., M. FRANCKENA, M. M. PAULIDES a G. C. VAN RHOON. Patient positioning in deep hyperthermia: influences of inaccuracies, signal correction possibilities and optimization potential. *Physics in Medicine and Biology*. 2009, 54(12), 3923–3936. DOI: 10.1088/0031-9155/54/12/021.
- [31] WANG, C.-Q. a O. P. GANDHI. Numerical simulation of annular phased arrays for anatomically based models using the FDTD method. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*. 1989, 37(1), 118–126. DOI: 10.1109/22.20030.

- [32] ZEUGMANN, T., P. POUPART, J. KENNEDY, X. JIN, J. HAN, L. SAITTA a J. FÜRNKRANZ. *Particle Swarm Optimization*. 1. Boston, MA: Springer, 2011. ISBN 978-0-387-30164-8.
- [33] KIRANYAZ, S., T. INCE a M. GABBOUJ. *Multidimensional Particle Swarm Optimization for Machine Learning and Pattern Recognition*. 15. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014. ISBN 978-3-642-37846-1.
- [34] SAMMUT, C. a G. I. WEBB. *Encyclopedia of Machine Learning*. 1. Boston, MA: Springer Science+Business Media, 2011. ISBN 978-0-387-30768-8.
- [35] CANTERS, R. A. M., P. WUST, J. F. BAKKER a G. C. VAN RHOON. A literature survey on indicators for characterisation and optimisation of SAR distributions in deep hyperthermia, a plea for standardisation. *International Journal of Hyperthermia*. 2009, 25(7), 593–608. DOI: 10.3109/02656730903110539.
- [36] DE GREEF, M., H. P. KOK, D CORREIA, A. BEL a J. CREZEE. Optimization in hyperthermia treatment planning: The impact of tissue perfusion uncertainty. *Medical Physics*. 2010, 37(9), 4540–4550. DOI: 10.1118/1.3462561.
- [37] VRBA, J. *Lékařské aplikace mikrovlnné techniky*. Praha: ČVUT, 2003. ISBN 80-01-02705-8.
- [38] WEIHRAUCH, M., P. WUST, M. WEISER, J. NADOBNY, S. EISENHARDT, V. BUDACH a J. GELLERMANN. Adaptation of antenna profiles for control of MR guided hyperthermia (HT) in a hybrid MR-HT system. *Medical Physics*. 2007, 34(12), 4717–4725. DOI: 10.1118/1.2804617.
- [39] MATUŠKA, J. *Porovnání algoritmu pro stanovení výkonu a fáze signálu privádených na jednotlivé aplikátory regionálních mikrovlnných hypertermických systému*. Kladno, 2014. Diplomová práce. ČVUT FBMI.
- [40] AD9959. *Analog Devices* [online]. 2008, 44 [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/AD9959.pdf>
- [41] *Learn LabVIEW: intro to graphical programming in NI LabVIEW* [online]. National Instruments Corporation, 2017 [cit. 2017-04-07]. Dostupné z: <http://www.ni.com/getting-started/labview-basics/>
- [42] DSO1000A/B Series Portable Oscilloscopes - Data Sheet. *Keysight Technologies*. 2018, USA.