

Návod na laboratorní úlohu

Návrh aplikátorů pro lokální hypertermii.

Název studijního předmětu: Terapeutické metody využívající EM polí

Vedoucí cvičení/experimentu: Ing. Matouš Brunát, Doc. Ing. David Vrba, Ph.D.

Anotace cvičení/experimentu:

Elektromagnetický ohřev se objevuje v řadě technických problémů. Tato úloha je přizpůsobena oblasti hypertermické onkologie a modeluje elektromagnetické pole spojené s rovnicí ohřevu biologické tkáně. Problematika modelování v oblasti mikrovlnné hypertermie je ale obecně použitelné na všechny problémy spojené s elektromagnetickým ohřevem.

V hypertermické onkologii je rakovina léčena lokálním zahříváním nádorové tkáně, často v kombinaci s chemoterapií nebo radioterapií. Některé z problematických oblastí spojených se selektivním zahříváním hluboko usazených nádorů bez poškození okolní tkáně jsou:

- Řízení výkonu ohřevu a prostorová distribuce tepla
- Návrh a umístění snímačů teploty

Mezi možnými technikami ohřevu přitahují radiofrekvenční a mikrovlnný ohřev pozornost klinických vědců. Tento model se zabývá aplikátorem navrženým v mikrovlnném frekvenčním spektru a vypočítává teplotní pole, vyzařované EM pole a specifickou míru absorpce (SAR) v léčené oblasti.

Cíle cvičení/experimentu:

Proveďte měření veličiny SAR na navrženém aplikátoru z první části této úlohy. Výsledky měření porovnejte se simulacemi.

Popis použitých zařízení/přístrojů:

Systém pro vysoce přesné a rychlé měření veličiny SAR bezdrátových zařízení.- cSAR 3D.

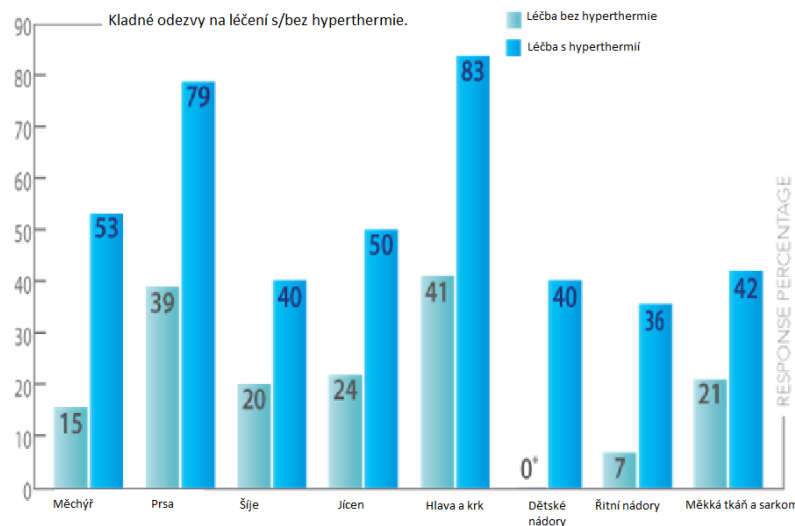
1 Hypertermie

Hypertermie je pojem pro léčbu pomocí zvýšení teploty organismu, nebo jen jeho části. Teplo může být dodané přidáním proteinů, nebo přivedením energie v tepelné, či jiné podobě [1]. Terapeutická hypertermie může být definována jako zvýšení lokální teploty organismu po určitou dobu v rozmezí mezi 40–43 °C. [2] V této práci se používá obecnější definice, která je známa od roku 1999 a určuje terapeutickou teplotu v rozmezí mezi 41–45 °C [3]. Pokud teplota tkáně nepřekročí horní mez je velice nepravděpodobné, že by teplo poškodilo zdravou tkáň [4]. Hypertermii je možné aplikovat jako samostatnou léčbu, avšak v naprosté většině případů se kombinuje s jinými druhy léčby a funguje jako léčba podpurná. V této práci, která je zaměřená na léčbu nádorových onemocnění, je hypertermie

zamýšlená jako podpůrná léčba pro kombinaci s ozařováním nebo chemoterapií. Teplo je do těla přenášeno pomocí mikrovlnného záření o frekvenci 70 MHz.

Pro přenos energie jsou využívány různé druhy mikrovlnných aplikátorů, od invazivních sond, které se dají přirovnat k odhalenému koaxiálnímu kabelu, přes povrchové vlnovodné aplikátory až po složitější maticové planární aplikátory různých tvarů. Aplikátory se od sebe odlišují různými rezonančními frekvencemi, hloubkou vyhřívání oblasti a rozložením tepelného pole. Obvykle se pro jejich porovnání používá jednotka SAR (specific absorption rate), která se udává ve W/kg, tedy označuje výkon, který je absorbován tkání na jednotku hmotnosti tkáně [5].

Efektivita hypertermie je znázorněna na obrázku 1, kde je ukázáno porovnání úspěšnosti léčby s podpůrnou léčbou a bez ní. Samotná hypertermie není léčba velmi efektivní, ale v kombinaci s ozařováním se šance na vyléčení pacienta může i zdvojnásobit. Nejefektivnější je hypertermie u nádorů močového měchýře a při léčbě dětských nádorů.



Obr. 1: Znázornění úspěšnosti léčby ozařováním s a bez podpůrné hypertermie. Jednotky jsou %.
Převzato z [7]

1.1 Mechanismus účinku mikrovlnné hypertermie

Zvýšení teploty tkáně způsobuje množství změn v buněčné fyziologii. Tyto mechanismy se dají shrnout do dvou typů buněčných reakcí na tepelný stres: Mechanismus kompenzace tepelného šoku a apoptóza [8]. Při tepelném šoku způsobuje zvýšená teplota denaturaci proteinů a tím výrazně mění (většinou snižuje) funkcionalitu [9]. Oproti tomu při apoptóze je v buňce vyvolaná série signálních kaskád zahrnujících koordinovanou akci mnohých kináz a cystein proteáz (souhrnně kaspáz), které na svém konci štěpí důležité orgány buňky a ta je tím usmrcena [10]. Výhodou tohoto typu usmrcení buňky je, že buňka po apoptóze nevyvolává zánět. Silně náchylné na tepelné změny jsou především bílkoviny obsažené v jádře.

Tepelný šok v organismu je pozorován v rozmezí 39–45 °C a způsobuje v buňkách například ztrátu schopnosti se dělit. Teploty vyšší než 45 °C způsobují u většiny lidských buněk téměř vždy apoptózu. [11]

Rakovinné nádory jsou v medicíně považovány za autonomní orgány, které si udržují své prostředí a strukturu rozdílné od okolních tkání. Charakteristickými rysy jsou například snížený krevní průtok a větší hustota tkáně. Právě díky těmto faktorům jsou nádory výrazně citlivější na hypertermii. V již zmiňovaném rozmezí teplot tak hypertermie způsobuje vážné poškození pouze nádorovým buňkám, mezitím co nechává zdravou tkáň nepoškozenou, nebo alespoň poškozenou méně (s možností regenerovat). [12]

Tepelné účinky na nádor se následně dají rozdělit do šesti hlavních skupin: (1) buněčná smrt způsobená zvýšenou teplotou, (2) zvýšená exprese buněčných markerů na povrchu nádorové tkáně, které umožňují nádor napadnout farmaky, (3) tepelný šok způsobující uvolnění proteinů tepelného šoku (HSP), které následně aktivují imunitní systém pacienta, (4) nádory při tepelném šoku uvolňují vakuoly s antigeny, které opět mohou být rozpoznány imunitním systémem pacienta, (5) zvýšení teploty samo o sobě aktivuje imunitní systém a zvyšuje tak imunitní odezvu těla, (6) díky poškození nádoru a změně jeho vnitrobuněčných chodů, je nádor náchylnější na léčby pomocí ozařování a chemoterapie. [13] [14]

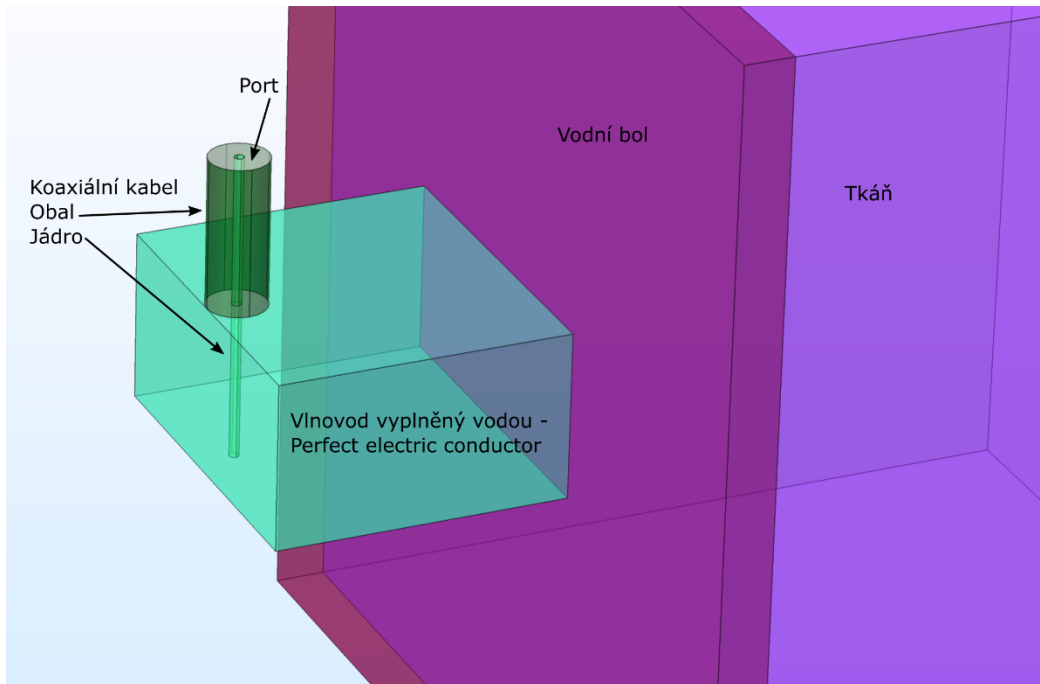
1.1.1 Vlnovodný aplikátor

Vlnovodný aplikátor je pravděpodobně nejlehčí aplikátor pro výpočet, díky jeho jednoduché konstrukci. V klinické praxi je velmi často využíván především díky svým nízkým výrobním nákladům a velmi dobrým přenosovým vlastnostem. Aplikátor se skládá v podstatě z úseku vlnovodného (rozměrově přizpůsobené dle frekvence záření) a z koaxiálního zapojení. Vlnovodné aplikátory obecně nabízí tyto výhody: Přenáší největší výkon mezi aplikátory, žádná energie není vyzářena do okolí, velmi snadná výroba a široké přenesené frekvenční pásmo. [8]

2 Tvorba modelu v COMSOL Multiphysics

Po otevření Comsolu Multiphysics, zvolíme Model wizard -> 3D -> přidáme fyziku „bioheat transfer“ a „electromagnetic waves – frequency domain“ -> studii zvolíme stationary a frequency domain.

Cílem je vytvořit model vlnovodu pro lokální hypertermii. Finální verze je zobrazena na obrázku X.



Obrázek X: Finální geometrie aplikátoru. Uvnitř koaxiálního kabelu je substrát. Zelené a modré hranice jsou dokonalé vodiče (perfect boundaries condition – PEC).

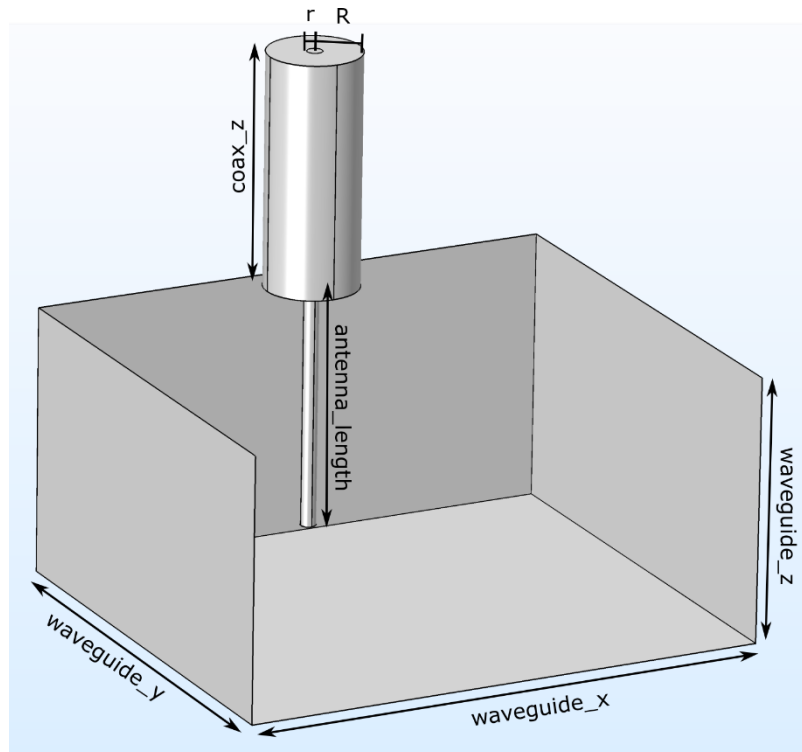
Nejprve je vhodné zapsat si do záložky parameters všechny potřebné hodnoty. Díky tomu nad nimi nemusíme dále přemýšlet a je možné je měnit dle potřeby. Parametry jsou v tabulce na obrázku X2.

Parameters	
Name	Expression
waveguide_x	6.8 [cm]
waveguide_z	3.4 [cm]
waveguide_y	5.9 [cm]
antenna_length	3.1 [cm]
R	0.6 [cm]
r	1[mm]
phantom_x	20 [cm]
phantom_y	15 [cm]
phantom_z	20 [cm]
water_y	1 [cm]
coax_z	3[cm]

Obrázek X2: Vyplněné parametry.

2.1 Tvorba geometrie

Nejprve se zaměříme na vlnovodný aplikátor. Přesný postup je ponechán jako cvičení pro studenta. Bude použito jednoho bloku a dvou válců. Rozměry jsou ukázány na obrázku X3.



Obrázek X3: Rozměry aplikátoru.

Po vytvoření geometrie je vhodné zbavit se kovového jádra aplikátoru a ponechat pouze okraje. Toho dosáhneme pomocí operace difference, kde přičítáme větší válec a blok a odečítáme menší válec.

Po vytvoření aplikátoru bude simulováno prostředí, na kterém budeme aplikátor testovat. V tomto případě se jedná o sval chlazený vrstvou vody. Obě rozhraní simulujeme pomocí bloků.

2.2 Materiály

V modelu se vyskytují pouze tři materiály. Prvním je destilovaná voda, která je jak uvnitř vlnovodu tak v chladícím bolu, druhým je sval a třetí je substrát uvnitř koaxiálního kabelu. Materiály vytvoříme kliknutím pravým tlačítkem na záložku materials a zvolíme blank materiál. Materiály umístíme a jejich permitivitu a elektrickou vodivost doplníme podle databáze: <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/dielectric-properties/>

Aplikátor funguje na frekvenci 433 MHz, kterou je nutné v databázi vyplnit, protože se dielektrické vlastnosti s frekvencí značně mění. Permeabilita zůstává u všem materiálů 1.

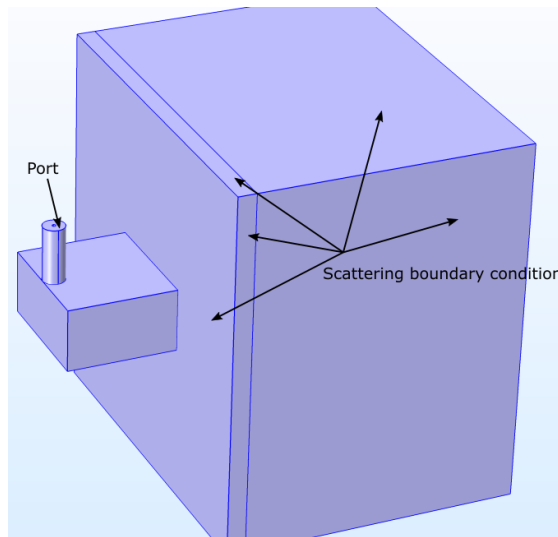
Jelikož chceme také zahřívat tkáň, jen nutné pro sval nastavit i tyto parametry:

Heat capacity at constant pres...	Cp	3421[J/(kg*K)]
Density	rho	1090[kg/m ³]
Thermal conductivity	k_iso ;...	0.49[W/(m*K)]

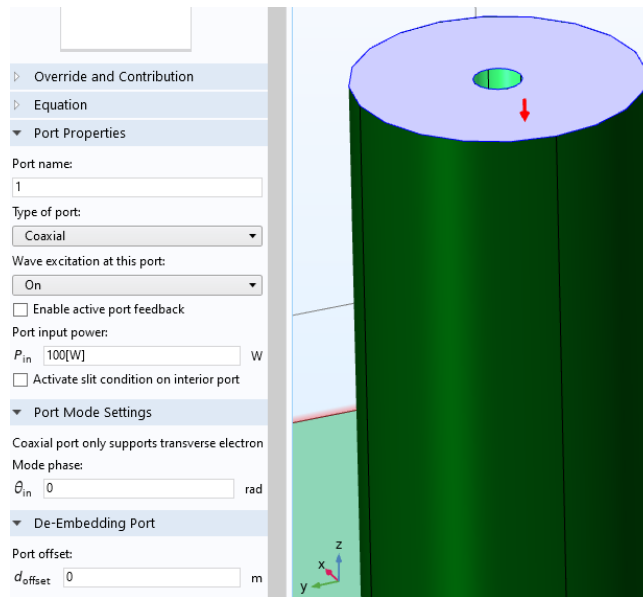
2.3 Definice

2.3.1 Electromagnetic waves

V další záložce nastavujeme definice modelu. Zde je určeno, co jsou kovové části, kde je zdroj (port) a jak se má model chovat na okrajích. My pro všechny nekovové okraje nastavíme podmínku „Scattering boundary condition“, která na jak název napovídá vlnu rozptylu a neodráží zpátky do modelu. Všechny kovové části modelu nastavíme jako „perfect electric conductor“ (PEC), který se chováním blíží reálným kovům.



Obrázek X4: Rozmístění scattering boudnary condition (SBC) a umístění portu. Kovové části jsou vidět na obrázku X. SBC jsou umístěny symetricky z druhé strany.



Obrázek X5: Bližší pohled na nastavení portu.

2.3.2 Bioheat transfer

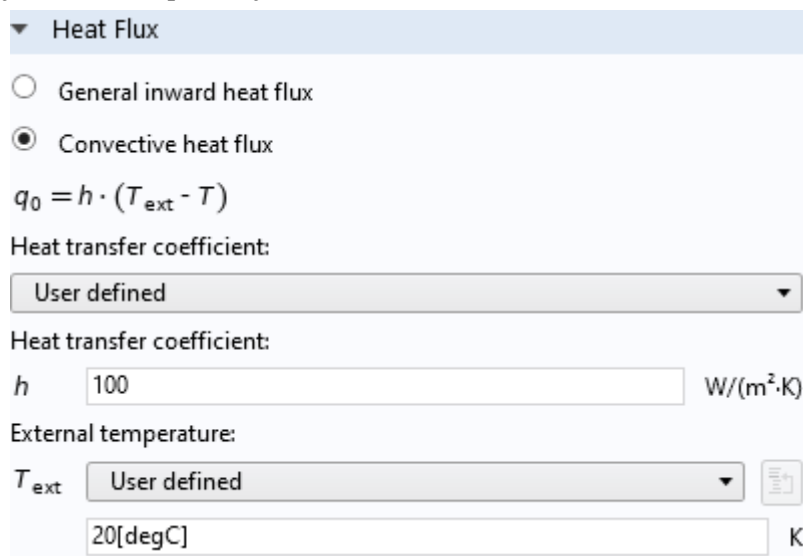
V definici pro bioheat transfer, budeme nastavovat chování tkáně při zahřívání. Jelikož jediná část, kterou chceme zahřívát, je sval, můžeme celou fyziku „bioheat transfer“ aplikovat pouze na sval. To uděláme tak, že klikneme na hlavní záložku bioheat transfer a necháme označenou jen tu doménu, která reprezentuje sval.

O jednu záložku níže, rozklikneme bioheat tissue a vyplníme tyto vlastnosti:

Arterial blood temperature:	
T_b	310.15[K] K
Specific heat, blood:	
$C_{p,b}$	3617[J/(kg*K)] J/(kg*K)
Blood perfusion rate:	
ω_b	5E-3[1/s] 1/s
Density, blood:	
ρ_b	1050[kg/m^3] kg/m ³
Metabolic heat source:	
Q_{met}	988[W/(m^3)] W/m ³

V záložce initial values vyplníme původní teplotu lidského těla (37 [degC]).

A posledními definicemi nutnými pro správné fungování modelu jsou okrajové podmínky. My budeme potřebovat dva druhy. Na straně bloku, kde je tkáň chlazená vodou, přidáme podmínku „heat flux“, která bude fungovat jako chlazení protékající vodou. Uvnitř zvolíme toto nastavení:

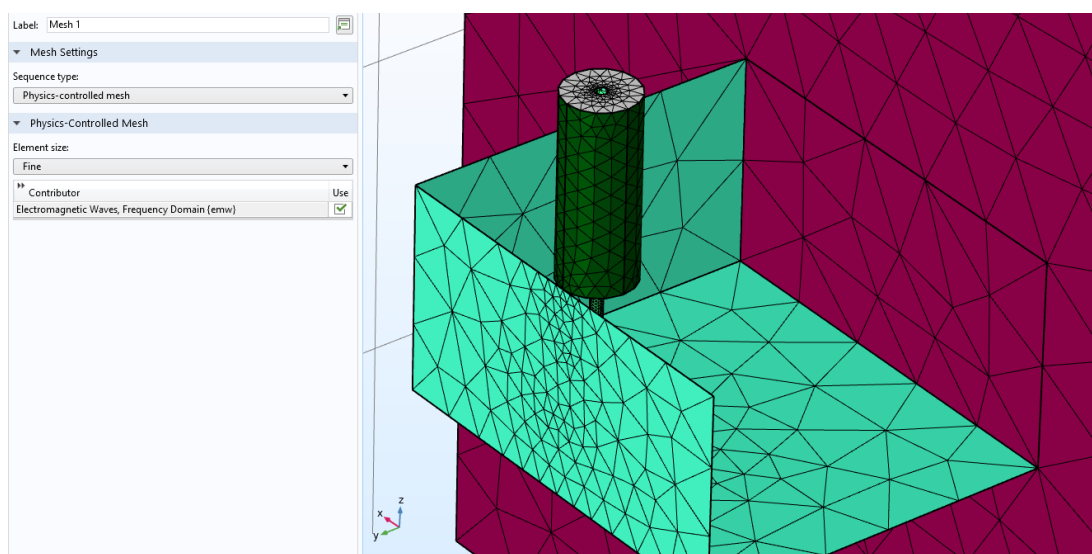


Ostatní strany nastavíme jako okrajovou podmínku „temperature“ s hodnotou 37 [degC]. Toto zajistí chování modelu, jako kdyby byl obklopen tkání.

2.4 Mesh

Před samotným výpočtem je nutné ještě nastavit mesh. Mesh rozdělí geometrii na takzvané konečné prvky, se kterými se dále počítá a v kterých se žádné hodnoty nemění. Pokud vytvoříme moc velké prvky, model bude nepřesný a pokud vytvoříme prvky moc malé, model se bude počítat velmi dlouho.

Nám bude stačit ponechat stavbu meshe programu, jen se změnou, že změníme velikost meshe z normal na fine:



Obrázek X6: Nastavení Meshe.

2.5 Study

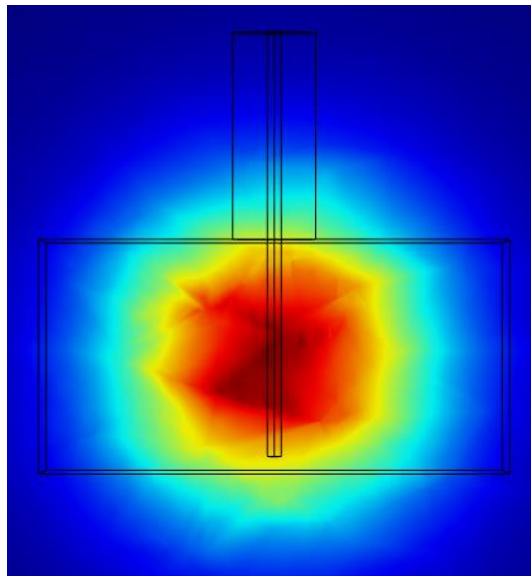
V záložce study jsou vidět dva kroky. Frequency domain, který bude počítat rozložení elektromagnetické pole a stationary, který spočítá ustálenou teplotu ve tkáni. V záložce frequency domain nastavíme frekvenci 433 MHz a znemožníme tuto studii použít pro Bioheta transfer (odděláme zelenou fajfku). Pro záložku stationary pouze odděláme zelenou fajfku u electromagnetic waves.

2.6 Results

Naším cílem je vykreslit rozložení pole SAR v 1 cm tkáni a vykreslit ustálené teploty v 1 cm tkáni a v průřezu tkáni.

2.6.1 SAR

Klikneme pravým tlačítkem na results a vytvoříme si záložku 3D plot group. Ve 3D plot group zvolíme data set jako study 1/solution 1. Do ní stejným způsobem přidáme záložku slice a nastavíme tak, abychom měli jeden řez v hloubce 1 cm. Do expression napíšeme „ $emw.Qe/1090[kg/m^3]$ “. Výsledný obrázek by měl být podobný jako obrázek X7.



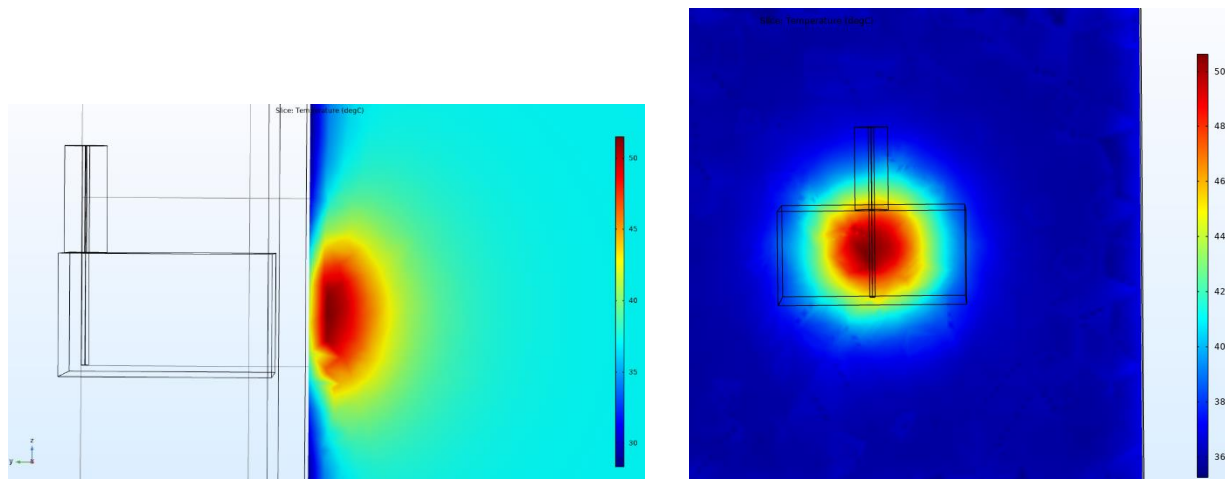
Obrázek X7: Rozložení SAR.

2.6.2 Teploty

Pro zobrazení ustálených teplot si opět vytvoříme dvakrát 3D plot group. První můžeme jednoduše duplikovat z již vytvořené 3D plot group. Tím se nám přenesou i správně nastavená pozice řezu tkáni. Změníme nastavení expression v záložce slice na „T“.

Pro druhý řez opět vytvoříme 3D plot group stejným způsobem, ale slice nastavíme tak, aby řez šel kolmo na řez první.

Výsledné řezy jsou zde na obrázku X8:



Obrázek X8: Výsledné řezy pro porovnání teplot.

3 Měření veličiny SAR bezdrátových zařízení

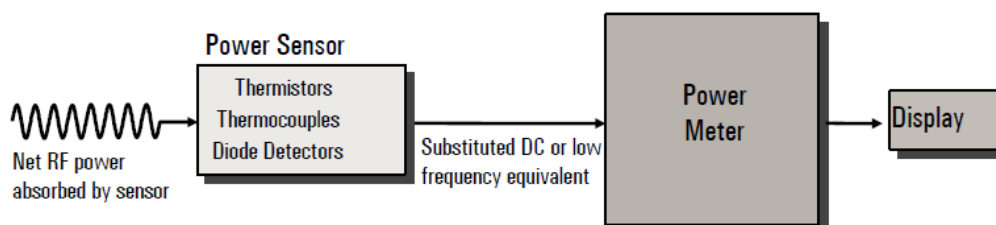
Měrný absorbovaný výkon (SAR, Specific Absorption Rate) je fyzikální veličina nejčastěji používaná k popisu absorpce výkonu živou tkání exponovanou elektromagnetickým polem

$$SAR = \int \frac{\sigma(r)|\mathbf{E}(r)|^2}{\rho(r)}$$

Kde σ_r elektrická vodivost, \mathbf{E}_r je efektivní hodnota intenzity elektrického pole, ρ_r hustota.

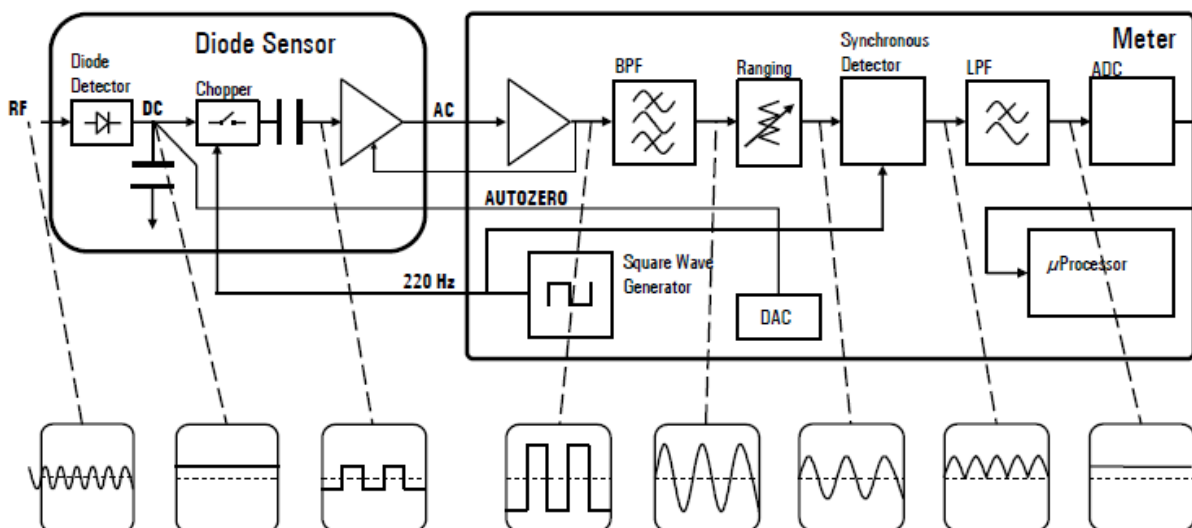
Hodnota SAR silně závisí na pozici v exponovaném objektu, na rozměrech objektu, na vzdálenosti od zdroje záření a také na samotných rozměrech zdroje záření a jeho výkonu. Pro účely hodnocení expozice je SAR průměrován přes celé tělo (celotělový SAR) nebo krychlový objem o hmotnosti 1g či 10g (lokální SAR). V případě lokálního SAR je pak expozice hodnocena podle nejvyšší dosažené hodnoty v celém zkoumaném objemu.

3.1.1 Měření vyzařovacích charakteristik antény v blízké zóně



Základní myšlenkou pro využití výkonového senzoru je převést vysokofrekvenční energii na DC nebo nízkofrekvenční signál. Pro měření pak můžeme použít wattmetr a naměřenou hodnotu pak vztáhnout na určitou úroveň RF energie. Tři hlavní typy senzorů jsou termistory, termočlánky, a diodové detektory

Zde je zobrazena základní metoda měření absorbovaného výkonu. Na svorkách termočláнку nebo diodového detektoru je napětí řádově 100 nV. Taková malá napětí vyžadují rozdělení DC signálu, střídavé zesilovače a synchronní detektory pro přesnou detekci. Měření výkonu u obou druhů snímačů vyžaduje oscilátor s přesně známým výstupním výkonem, aby bylo možné upravit kalibraci měřiče výkonu tak, aby odpovídal použitému konkrétnímu snímači. DC výstup z termočláнку nebo diodového detektoru je velmi nízký (řádově nV), takže je obtížné přenášet na běžném kabelu, protože malé, nežádoucí účinky termočláнку ovlivňují měření. Aby bylo možné zpracovat tak nízké stejnosměrné napětí, musí se signál „rozsekat“. Chopper a první AC zesilovač jsou součástí samotného snímače výkonu. Obdélníkový signál se znovu zesiluje a prochází pásmovým filtrem. Nejužší šířka pásma je zvolena pro nejslabší signály a nejcitlivější rozsah. Při zapnutí měřiče výkonu do vyšších rozsahů se šířka pásma zvyšuje, takže měření lze provádět rychleji. Synchronní detektor pak usměrňuje signál, který pak prochází filtrem typu dolní propust. Analogově-digitální převodník vezme stejnosměrný signál a přeneše jej na určitou úroveň výkonu.



3.2 Postup měření laboratorní úlohy:

3.2.1 Kalibrace vektorového analyzátoru obvodů Rohde&Schwartz FSH8

Po zapnutí VNA nastavte požadovaný frekvenční rozsah (start frequency a stop frequency). Po stisknutí tlačítka Calibration zkontrolujte nastavený kalibrační standard (ZV-Z170 Female), případně nastavte požadovaný kalibrační standard. Následně vyberte měření S11. Potvrďte, že chcete provést kalibraci. Připojte kalibrační standard open (otevřený konec) a potvrďte. Tyto kroky následně opakujte pro short a match. Nyní připojte anténu a umístěte jí na požadovaný fantom a změřte S11 parametr.

3.2.2 Nastavení vysílacího výkonu VNA

Místo generátoru, který bude napájet anténu pro měření na zařízení cSAR 3D je možné použít VNA od společnosti Keysight FieldFox. Je zapotřebí nastavit maximální vysílací výkon na 0 dBm (1mW).

Po zapnutí tohoto VNA stisknete Meas/Setup. Zde vyberete Output Power na High. Následně nastavte frekvenci (start i stop) na hodnotu, kde bude veličina SAR měřena - předpokládá se rezonanční frekvence, kterou jste změřili v předchozím bodu. Nyní se projekt uloží a je možné začít měření.

3.2.3 Změření veličiny SAR

Na PC propojením se systémem spusťte program C3D.

V záložce Setup Project vyberte Phantoms a označte Flat HSL (fantom hlavy).

V záložce measurement vyberte Quick. V Communication Systém vyberte CW (continuous wave), v Channel nastavte frekvenci stejnou s rezonanční frekvencí vaší antény. Nyní je možné spustit start single measurement a nebo continuous measurement.

3.2.4 Porovnání se simulacemi

Porovnejte veličinu SAR pro měřený a navržený aplikátor v programu Comsol Multiphysic.

4 Zdroje:

- [1] HORNBACK, N B. Is the community radiation oncologist ready for clinical hyperthermia? *RadioGraphics* [online]. 1987, 7(1), 139-149 [cit. 2019-04-01]. DOI: 10.1148/radiographics.7.1.3329357. ISSN 0271-5333. Dostupné z: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiographics.7.1.3329357>
- [2] OEI, A. L., L. E. M. VRIEND, P. M. KRAWCZYK, M. R. HORSMAN, N. A. P. FRANKEN a J. CREZEE. Targeting therapy-resistant cancer stem cells by hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2016, 33(4), 419-427 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1080/02656736.2017.1279757. ISSN 0265-6736. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02656736.2017.1279757>
- [3] ROEMER, Robert B. Engineering Aspects of Hyperthermia Therapy. *Annual Review of Biomedical Engineering* [online]. 1999, 1(1), 347-376 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.1.1.347. ISSN 1523-9829. Dostupné z: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.bioeng.1.1.347>



- [4] CHICHEŁ, Adam, Janusz SKOWRONEK, Magda KUBASZEWSKA a Marek KANIKOWSKI. Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* [online]. 2007, **12**(5), 267-275 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/S1507-1367(10)60065-X. ISSN 15071367. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S150713671060065X>
- [5] DOBŠÍČEK TREFNÁ, Hana, Johannes CREZEE, Manfred SCHMIDT, et al. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials. *Strahlentherapie und Onkologie*[online]. 2017, **193**(5), 351-366 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1007/s00066-017-1106-0. ISSN 0179-7158. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00066-017-1106-0>
- [6] Regional hyperthermia. *ESHO european society for hyperthermic oncology* [online]. [cit. 2019-05-03]. Dostupné z: <https://www.esho.info/professionals/hyperthermia/regional.html>
- [7] Proven Clinical Evidence: Clinical Evidence supports the use of Hyperthermia in many Cancer Indications. *Pyrexar medical* [online]. [cit. 2017-05-14]. Dostupné z: <http://www.pyrexar.com/clinical>
- [8] SAMALI, A. Heat shock proteins: regulators of stress response and apoptosis. *Cell Stress & Chaperones* [online]. **3**(4), 228-236 [cit. 2019-05-03]. DOI: 10.1054/csac.1998.0129. ISSN 13558145. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/doi/10.1054/csac.1998.0129>
- [9] Dubois, Marie & Hovanessian, Ara & Bensaude, Olivier. (1991). Heat-shock-induced denaturation of proteins: Characterization of the insolubilization of the interferon-induced p68 kinase. *The Journal of biological chemistry*. 266. 9707-11.
- [10] WOLF, Beni B. a Douglas R. GREEN. Suicidal Tendencies: Apoptotic Cell Death by Caspase Family Proteinases. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 1999, **274**(29), 20049-20052 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1074/jbc.274.29.20049. ISSN 0021-9258. Dostupné z: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.274.29.20049>
- [11] DEWEY, W. C. Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2009, **25**(1), 3-20 [cit. 2019-04-



20]. DOI: 10.1080/02656730902747919. ISSN 0265-6736. Dostupné z:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02656730902747919>

[12] SCHILDKOPF, P., O. J. OTT, B. FREY, M. WADEPOHL, R. SAUER, R. FIETKAU a U. S. GAIPL. Biological Rationales and Clinical Applications of Temperature Controlled Hyperthermia - Implications for Multimodal Cancer Treatments. *Current Medicinal Chemistry* [online]. 2010, **17**(27), 3045-3057 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.2174/092986710791959774. ISSN 09298673. Dostupné z:
<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=0929-8673&volume=17&issue=27&spage=3045>

[13] VANDER VORST, André, Arye ROSEN a Youji KOTSUKA. *RF/Microwave Interaction with Biological Tissues* [online]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley, 2005 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1002/0471752053. ISBN 9780471752059.

[14] TORAYA-BROWN, Seiko a Steven FIERING. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2014, **30**(8), 531-539 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.3109/02656736.2014.968640. ISSN 0265-6736. Dostupné z:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656736.2014.968640>

