



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



## F7DIMVBI - METODOLOGIE VÝZKUMU V BIOMEDICÍNSKÉM INŽENÝRSTVÍ

# Současný stav a aktuální trendy v mikrovlnné diagnostice a terapii

Prof. Dr.-Ing. Jan Vrba, M.Sc. a Doc. Ing. David Vrba, Ph.D.  
Ing. Tomáš Dřížďal, Ph.D.

Katedra biomedicínské techniky  
Fakulta biomedicínského inženýrství  
České vysoké učení technické v Praze

V celém dokumentu platí, že pokud není uvedena u obrázku reference, jedná se o autorské dílo.



**FAKULTA  
BIOMEDICÍNSKÉHO  
INŽENÝRSTVÍ  
ČVUT V PRAZE**

Sem zadejte text

Toto dílo podléhá licenci:



# Přehled prezentace

- Mikrovlnná lékařská diagnostika
- Mikrovlnná detekce a klasifikaci CMP
- Mikrovlnná terapie

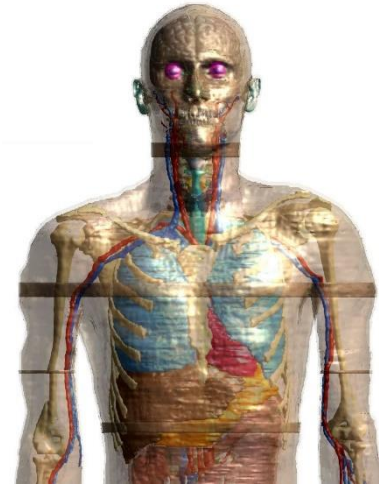


# Mikrovlnná diagnostika

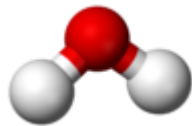


# Princip mikrovlnné lékařské diagnostiky

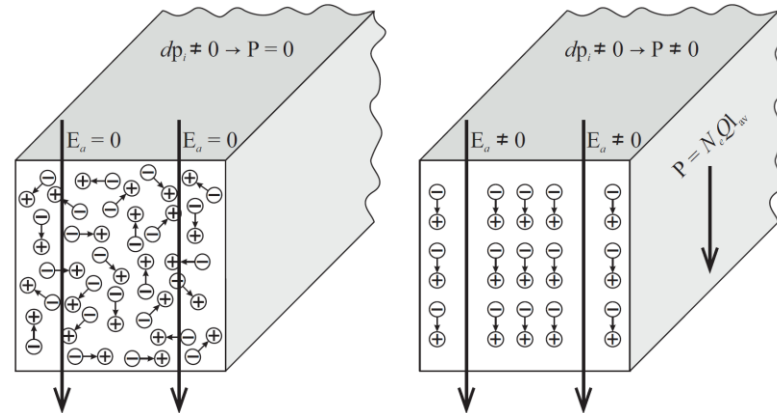
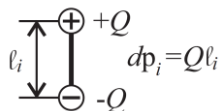
- Různé biologické tkáně vykazují odlišné elektrické parametry: permitivitu a vodivost
- Zároveň patologická tkáň má zpravidla odlišné elektrické parametry od tkáně zdravé
- Možnost provádět anatomické/funkční zobrazování



Převzal a upravil z C. A. Balanis, Advanced Engineering Electromagnetics, Wiley, 1989.

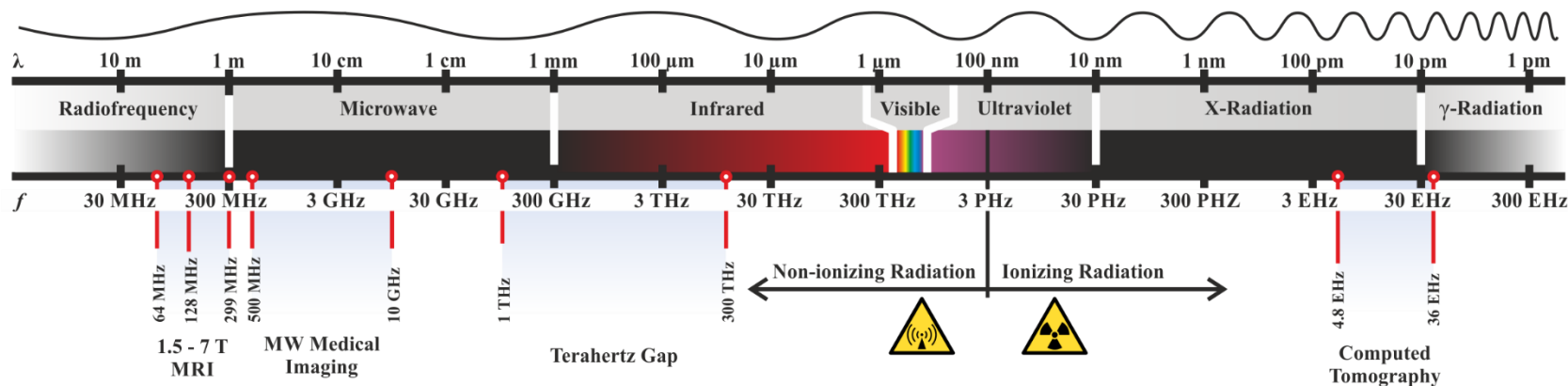


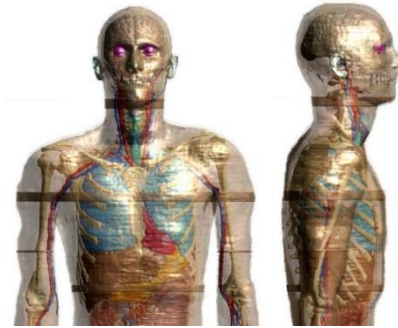
<https://en.wikipedia.org/wiki/Water>



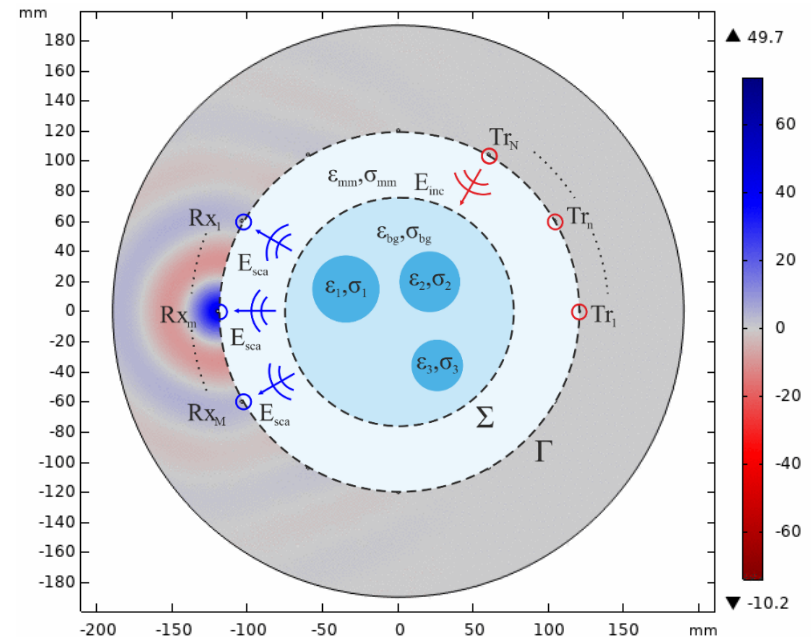
# Mikrovlnná diagnostika

- V současné době se rychle rozvíjí v oblasti včasné diagnostiky rakoviny prsu a detekce a klasifikace/zobrazování cévních mozkových příhod, neinvazivní monitorování koncentrace glukózy v krvi, ...
- Mikrovlnné záření je **neionizující** záření





- Mapování 3D rozložení dielektrických parametrů (elektrické permitivity  $\epsilon$  a vodivosti  $\sigma$ ) v zobrazované oblasti
- Princip:
  - Dielektrický kontrast mezi biologickými tkáněmi
  - Šíření EM vln závisí i na dielektrických parametrech a frekvenci
- Nejčastěji Multi-View Multi-Static konfigurace
- Komplexní šíření mikrovln v biologických systémech a vzájemná interakce



- Měření „**jen**“ **změn** dielektrických parametrů v zobrazované oblasti – robustní, výpočetně a časově nenáročná metoda



- **Výhody**

- Principiální: Využívá neionizující záření, nízký výkon (typicky méně než 20 mW).
- Ekonomické: Výrazně (řádově) nižší cena než např. MRI nebo CT.
- Praktické: Malé rozměry i váha systému, možnost instalace do vozidel záchranné služby.

- **Nevýhody**

- Nižší prostorové rozlišení ve srovnání s MRI a CT

# Mikrovlnná detekce a klasifikaci CMP





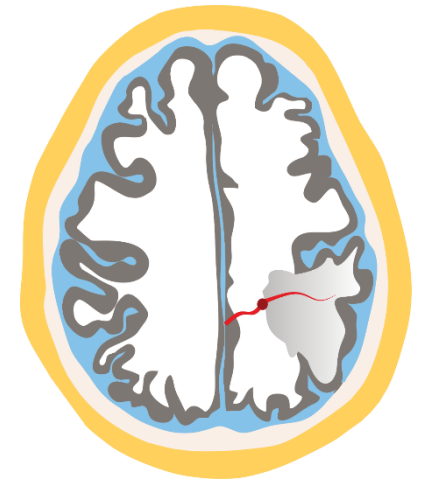
# Cévní mozková příhoda (CMP)

- V západním světě je cévní mozková příhoda třetí nejčastější příčinou náhlé smrti a první mezi příčinami neurologické dysfunkce, která vede k dlouhodobé hospitalizaci a nezbytné následné kontinuální léčbě.
- Každý rok zemře 5 milionů lidí na následky mozkové mrtvice a dalších 5 milionů lidí je permanentně postižených.
- Celkové náklady na léčbu pacientů v EU s mrtvicí byly pro rok 2010 odhadnuty na 64 miliard EUR.



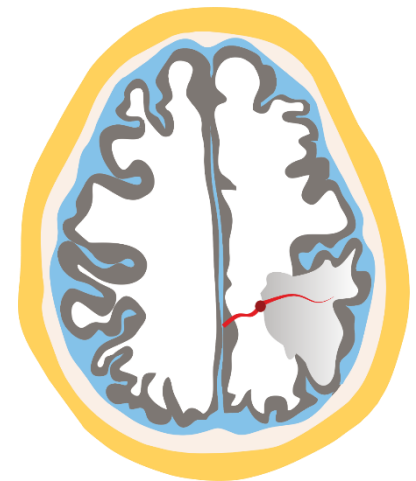
# Typy CMP

- Existují dva hlavní typy CMP.
- Ischemická, kde je céva blokována krevní sraženinou a která se vyskytuje téměř ve 85% všech případů.
- Hemoragická, kde krev protéká porušenou cévní stěnou
  - do mozku nebo
  - na jeho povrchu.



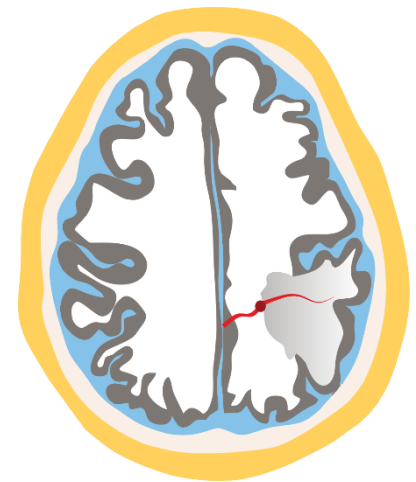
# Jak zmírnit následky CMP?

- **Včasná trombolytická léčba ischemické mrtvice (85 %) je velmi úspěšná.**
- Pokud se učiní **u pacienta s hemoragickou cévní mozkovou příhodou** může mít **katastrofální následky.**
- Účinek trombolytické léčby je tím lepší, čím dříve se léčba aplikuje.
- **Trombolytickou léčbu nelze podat později než 3 hodiny od začátku příznaků**, protože poškození tkání v tomto okamžiku již způsobuje vysoké riziko krvácení.



# Jak zmírnit následky CMP?

- V současné době bývá mezi počátkem CMP a provedením diagnostiky dlouhá doba překračující i několik hodin.
  - Pacienti sami/jejich okolí má problémy CMP rozpoznat
  - Příjezd záchranářů a transport do nemocnice
  - Provedení diagnostiky
  - Nasazení léčby
- Díky předchozímu kritériu a dlouhé době pro převoz pacienta a provedení diagnostiky je jen velmi malému procentu (8 %) pacientů s IS CMP aplikovaná trombolytická léčba.



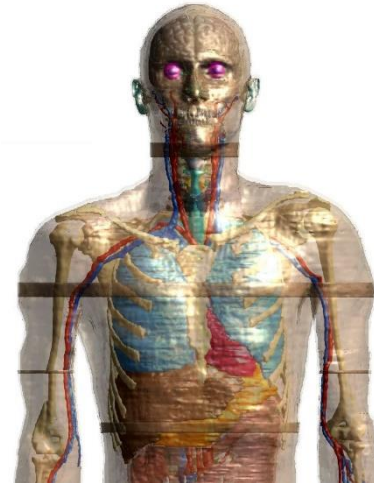
# Jak zmírnit následky?

- Podle doporučení organizace European Stroke Organisation (ESO) musí být diagnostika mozku pomocí CT nebo MRI provedena okamžitě.
- Včasná identifikace může snížit pravděpodobnost výskytu a intenzitu trvalých následků. Identifikace mrtvice se provádí v současné době pomocí CT. Každý pacient musí být přepraven do vhodně vybavené nemocnice a mezi nástupem mrtvice a léčbou je často více než jedna hodina.

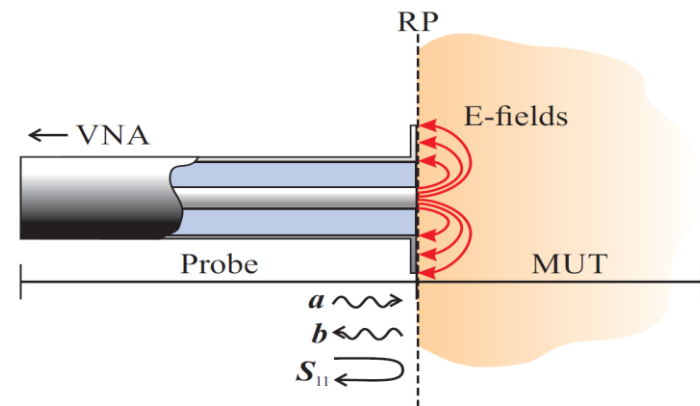


# Elektrické parametry biologických tkání

- Krev má výrazně odlišné hodnoty elektrických parametrů oproti bílé a šedé hmotě
  - HR CMP by měla být detekovatelná pomocí mikrovlnné tomografie
- Nedávná studie přímých měření na mozcích prasat, kterým byly uměle vyvolány symptomy IS CMP
  - Prokázané snížení hodnot elektrických parametrů v průměru o > 10 %

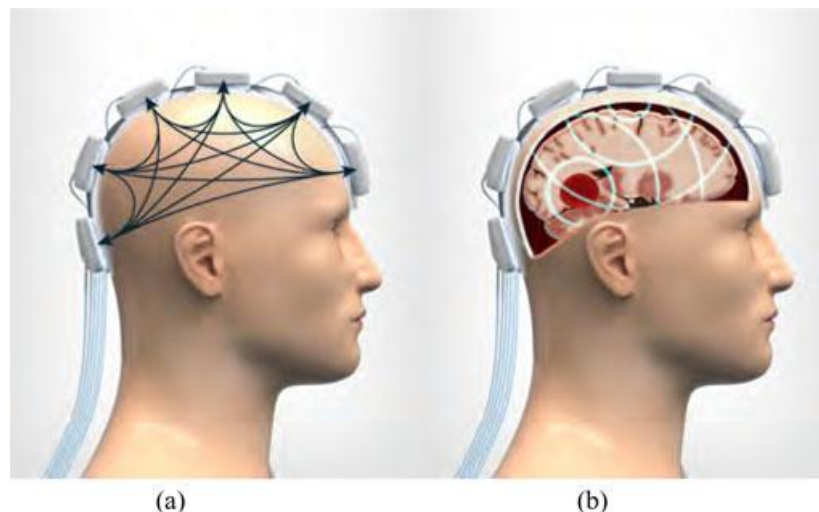


	$\epsilon_r$ (-)	$\sigma_e$ (S/m)
Kůže	40,9	0,90
Lebka	12,4	0,16
Mozkomíšní mok	68,4	2,46
Šedá hmota	52,3	0,99
Bílá hmota	38,6	0,62
Krev (HR CMP)	61,1	1,58



# Mikrovlnná helma

- Pracovní frekvenční pásmo
  - Vychází z hodnot amplitud koeficientu přenosu mezi anténami a požadavku na maximální rozlišovací schopnost
  - Typ.: 0,9 - 1,4 GHz

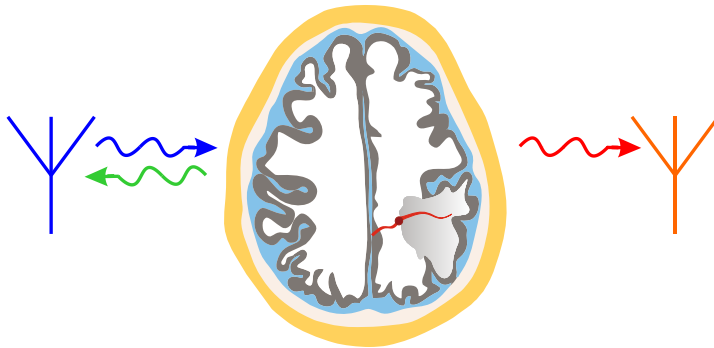


M. Persson, A. Fhager, H. D. Trefná, Y. Yu, T. McKelvey, G. Pegenius, J. E. Karlsson, and M. Elam, "Microwave-Based Stroke Diagnosis Making Global Prehospital Thrombolytic Treatment Possible," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, no. 11, pp. 2806–2817, 2014.



# Hardware mikrovlnné diagnostiky

- Obvodový analyzátor s přepínací maticí/víceportový obvodový analyzátor
  - Generuje sinusový signál a měří amplitudy a fáze koeficientů odrazu a přenosu na a mezi svými porty



Anténní pole umístěné okolo hlavy pacienta - helma



<https://www.rohde-schwarz.com/>





# Medfield Diagnostics



Zakladatelé společnosti Medfield Diagnostics:



**Prof. Mikael Persson** **Assoc. Prof. Andreas Fhager**  
z Chalmers University, Gothenburg, Švédsko

V týmu prof. Perssona je i naše kolegyně



**Assis. Prof. Hana Dobšíček Trefná**

2806

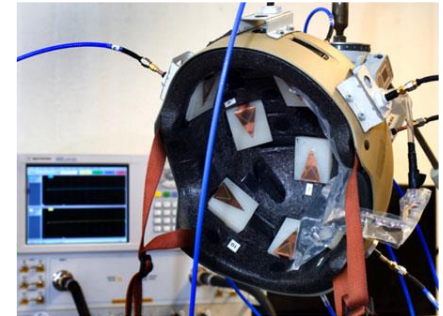
IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 61, NO. 11, NOVEMBER 2014

## Microwave-Based Stroke Diagnosis Making Global Prehospital Thrombolytic Treatment Possible

Mikael Persson\*, *Member, IEEE*, Andreas Fhager, *Member, IEEE*, Hana Dobšíček Trefná, Yinan Yu, *Student Member, IEEE*, Tomas McKelvey, *Senior Member, IEEE*, Göran Pegenius, Jan-Erik Karlsson, and Mikael Elam

# Prototypy/generace systémů firmy Medfield Diagnostics

- 1. generace – 10 antén zabudovaných do cyklistické helmy, plastové vložky vyplněné vodou umožňují lepší navázání mikrovln do zobrazované oblasti
- 2. generace – 12 flíčkových antén připevněných na speciální strukturu vyrobenou na zakázku
- 3. Generace Medfield Strokefinder **MD100** s 8mi anténními elementy



M. Persson, A. Fhager, H. D. Trefná, Y. Yu, T. McKelvey, G. Pegenius, J. E. Karlsson, and M. Elam, "Microwave-Based Stroke Diagnosis Making Global Prehospital Thrombolytic Treatment Possible," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, no. 11, pp. 2806–2817, 2014.



# Vyhodnocení naměřených dat Medfield Diagnostics

- Firma se soustředí na vývoj klasifikačního algoritmu ne anatomického zobrazování
  - Není zatím cílem získat obrázek rozložení tkání, rozsah a poloha CMP
  - Jedná se o metodu strojového učení zvanou „Učení s učitelem“
    - Naměřená data jednotlivých pacientů se známou diagnózou (diagnostika provedena pomocí CT) jsou využity k trénování algoritmu rozpoznat variantu CMP
    - Čím více naměřených dat, tím vyšší přesnost algoritmu
    - Cílem je správně určit pacienty IS CMP a nasadit u nich trombolytickou léčbu



# EMTensor GmbH **emtensor**

Zakladatelé společnosti EMTensor GmbH:

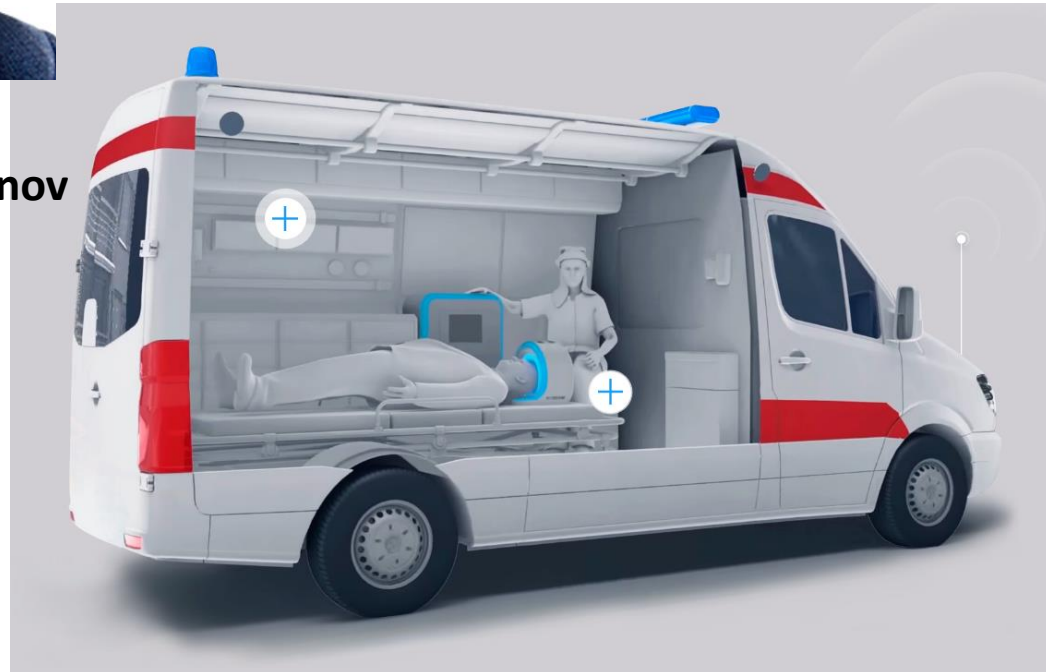


**Prof. Serguei Semenov**



**Igor Sherkunov**

<https://www.emtensor.com/>



# EMTensor GmbH emtensor

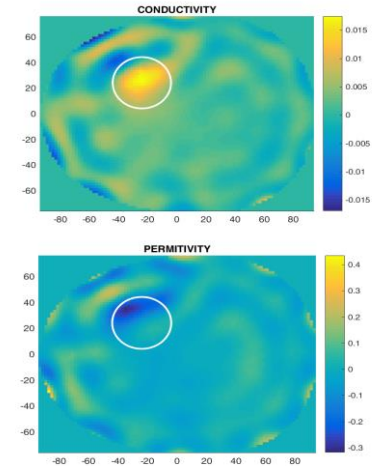
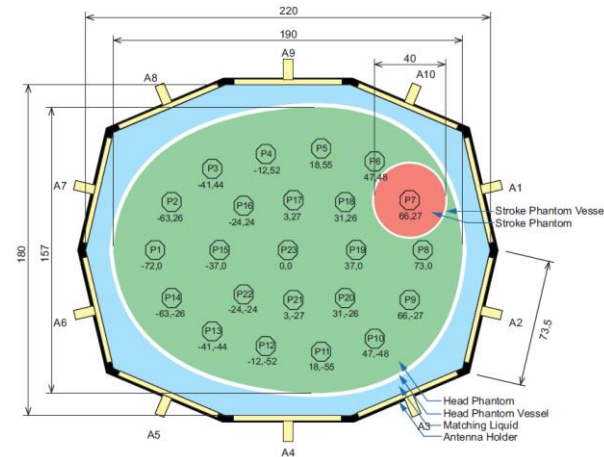
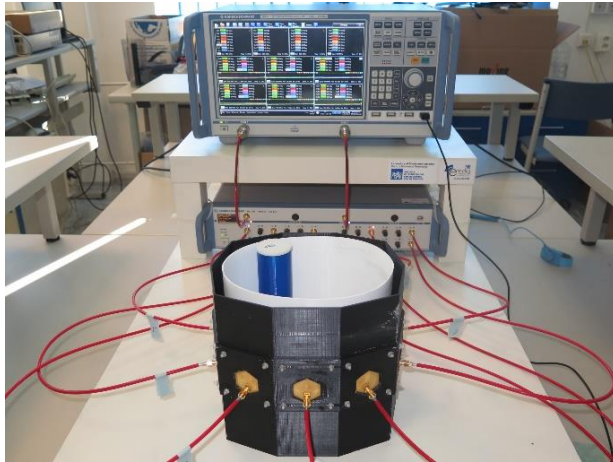
- Jiná filozofie než u Medfield Diagnostics
- Cílem EMTensor: mikrovlnné zobrazování a diagnostiku provádět na základě výsledků zobrazování
- Naměřená data budou poslána do výpočetního centra společnosti, kde bude na superpočítači proveden výpočet rozložení jednotlivých tkání



# System na FBMI, ČVUT v Praze

- Vývoj zjednodušeného laboratorního mikrovlnného zobrazovacího systému a fantomu hlavy
  - Podíl studentů FBMI a FEL – vypracování doktorských, magisterských a bakalářských prací
    - **Ing. Ilja Merunka, Ing. Ondřej Fišer, Ing. Jan Tesařík**
    - **Bc. Tomáš Pokorný, Bc. Lukáš Holek, Ing. Luis Díaz**
    - **Hana Mózerová, Jan Réder**
- Real-time metody zobrazování/detekce a klasifikace CMP pomocí metody Support Vector Machine ve spolupráci s ELEDIA Research Center, Trento, Itálie





Laboratorní verze mikrovlnného systému FBMI pro zobrazování lidské hlavy - první v ČR a jeden z 8-mi na světě.

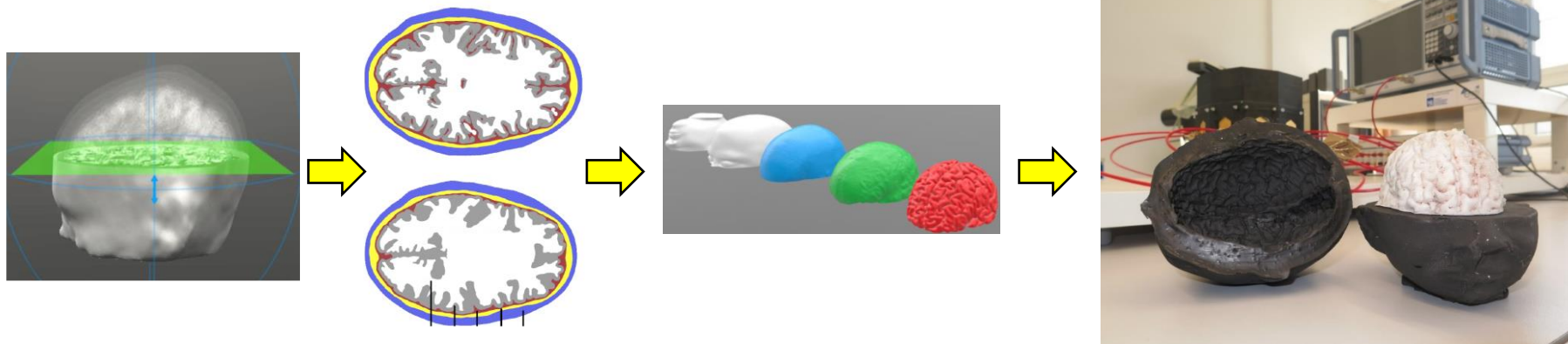
1. Salucci, M., **Vrba, J.**, Merunka, I., Massa, A., *Microwave and Optical Technology Letters*, 2017, 59(11), 2796-2799. ISSN 0895-2477. WoS: IF = 0.948, Q4, Scopus CiteScore 1.7, Q2. Citace WoS: 10.
2. Salucci, M., Gelmini, A., **Vrba, J.**, Merunka, I., et al., *Microwave and Optical Technology Letters*. 2019, 61(3), 805-808. ISSN 0895-2477. WoS: IF = 0.933, Q4, Scopus CiteScore 2.1, Q2. Citace WoS: 4.
3. Merunka, I., Massa, A., Vrba, D., Fišer, O., **Vrba, J.**, *International Journal of Antennas and Propagation*, Article ID 4074862, 9 pages, 2019. WoS: IF = 1.347, Q3, Scopus CiteScore 2.3, Q2. Citace WoS: 9.
4. Salucci, M., Polo, A., **Vrba, J.**, *Electronics*. 2021, 10(1), 1-17. ISSN 2079-9292, 2021. WoS: IF = 2.412, Q2, Scopus CiteScore 1.9, Q2.



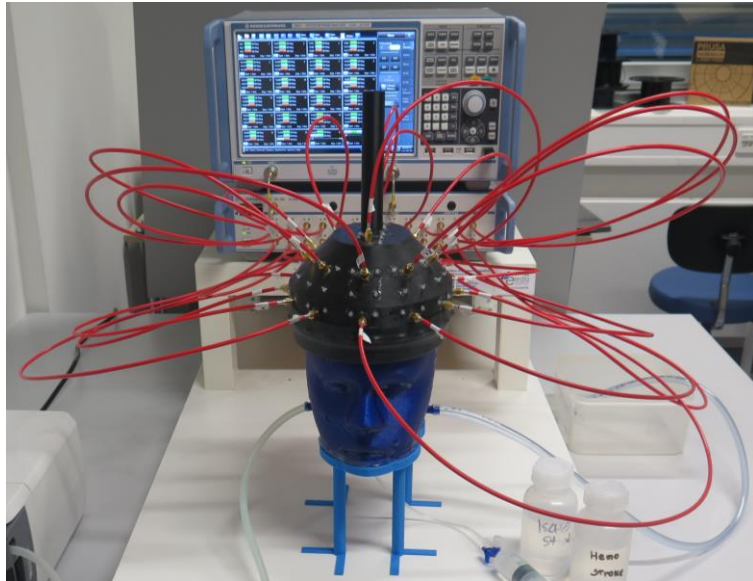
**Prof. Andrea Massa**  
Univerzita v Trentu

## Kompozitní fantomy hlavy pro testování mikrovlnných zobrazovacích systémů

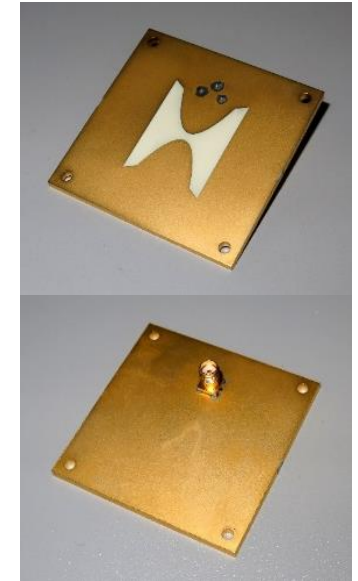
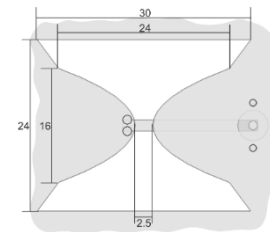
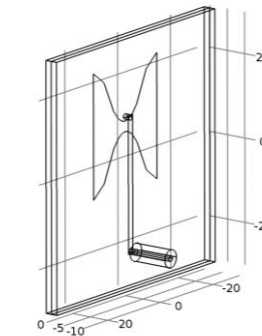
- Kompozit polyuretanové pryže a grafitového prášku
- Hodnoty dielektrických vlastností blízké biologickým tkáním
- Vrstvy kůže, lebky, mozkomíšního moku a fantomy cévní mozkové příhody
- Šedá a bílá hmota tvořeny kapalným fantomem







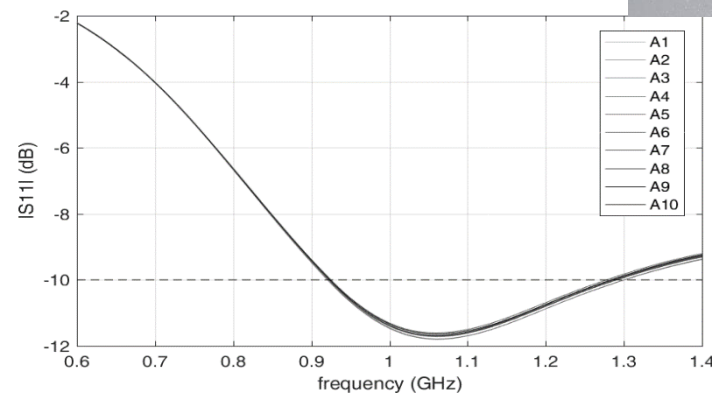
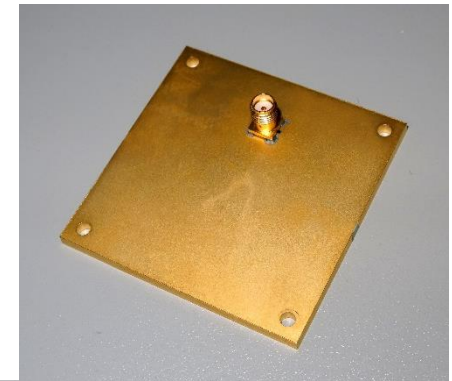
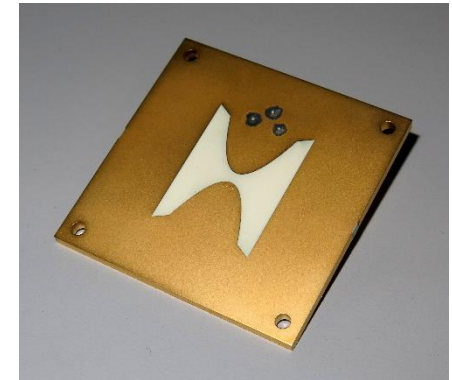
Laboratorní verze 3D mikrovlnného systému pro zobrazování lidské hlavy.



Návrh vhodných anténních elementů

# Současné anténní elementy slotted bow-tie antény

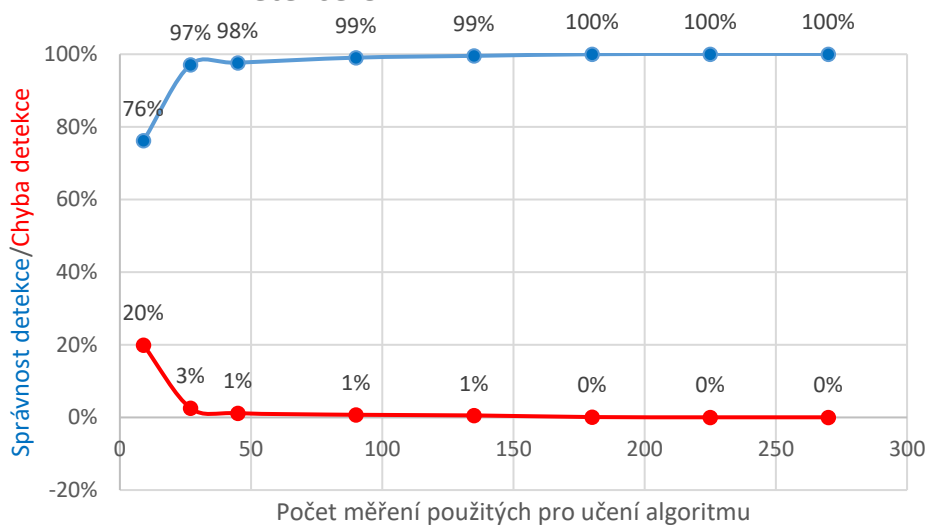
- Symetrické vyzařování srovnatelné s anténním elementem na bázi obdélníkového vlnovodu
- Planární technologie zaručující jednoduchost a opakovatelnost výroby
- Zemní rovina omezující vyzařování mimo zobrazovanou oblast
- Bez potřeby symetrizačního členu
- Mechanická odolnost



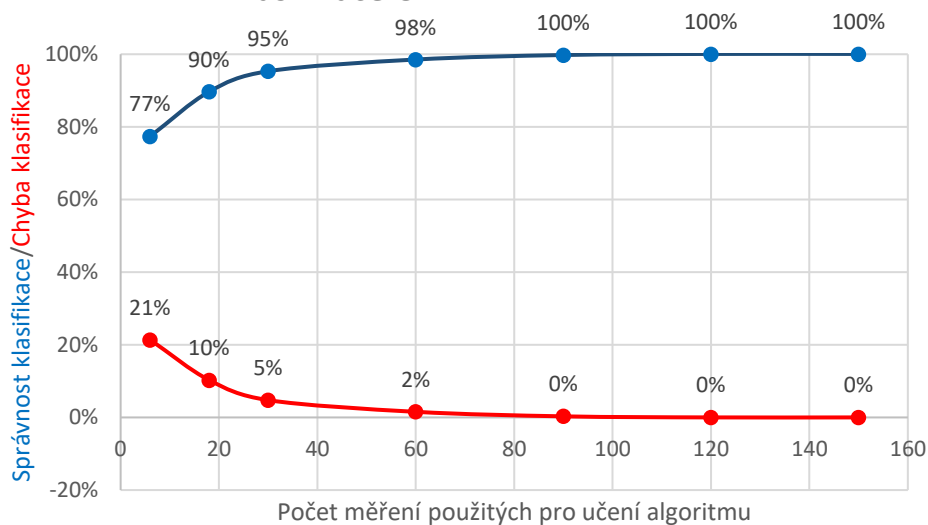
# Detekce a klasifikace pomocí SVM

- Real-time metody zobrazování/detekce a klasifikace CMP pomocí metody Support Vector Machine ve spolupráci s ELEDIA Research Center, Trento, Itálie

Detekce CMP

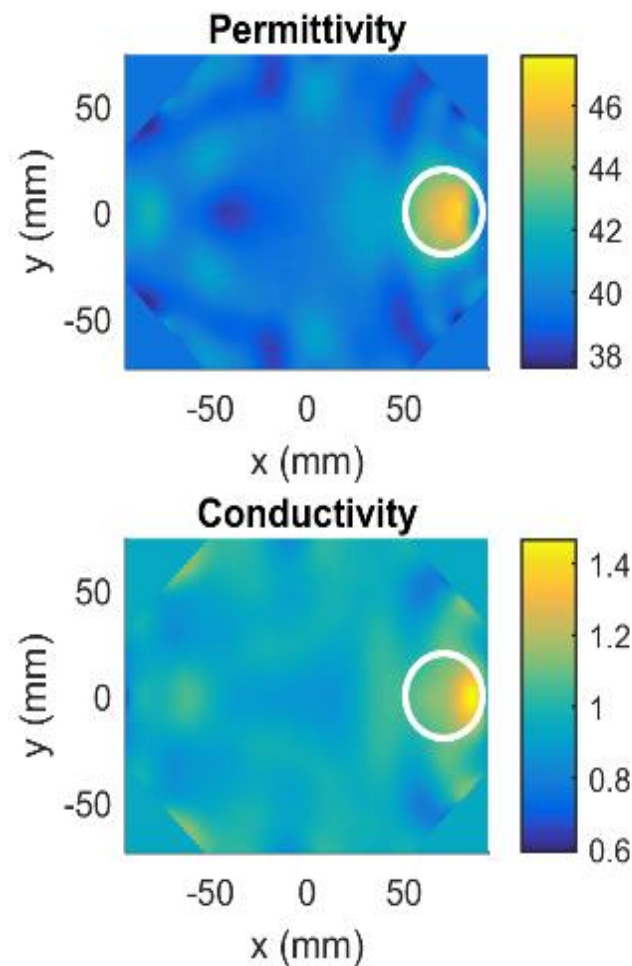


Klasifikace CMP



# Mikrovlnné zobrazování

- Momentálně implementované mikrovlnné zobrazovací metody
  - Bornova metoda
  - Zkreslená Bornova metoda
  - Iterativní zkreslená Bornova metoda
  - Gauss Newtonův algoritmus



# Mikrovlnné neinvazivní monitorování koncentrace glukózy v krvi

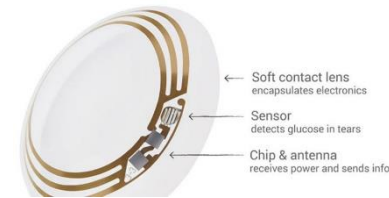


# Úvod

- 382 miliónů pacientů (8.3% z celkové populace) v roce 2015,
- Náklady na léčbu diabetu přesahují aktuálně 11% nákladů na zdravotní péči. [1]
- Monitorování koncentrace glukózy v krvi je nezbytné pro udržení ve fyziologických mezích. Invazivní měření, spojené s řadou problémů, se provádí méně často než je potřeba.
- Z předchozích bodů vyplývá motivace pro vývoj neinvazivních metod.
- Na vývoji se kromě výzkumných skupin podílí i společnosti jako např.:
  - Integrity Applications (kombinace měření ultrazvukem, elektromagnetickým polem, teploty)
  - Google Inc. (elektrochemický senzor integrovaný do kontaktní čočky a měřící koncentraci glukózy v slzách)
  - MediWiSe (měření koeficientu přenosu na 65 GHz)



Glucotrack,  
Integrity Applications



SmartLens,  
Google Inc.



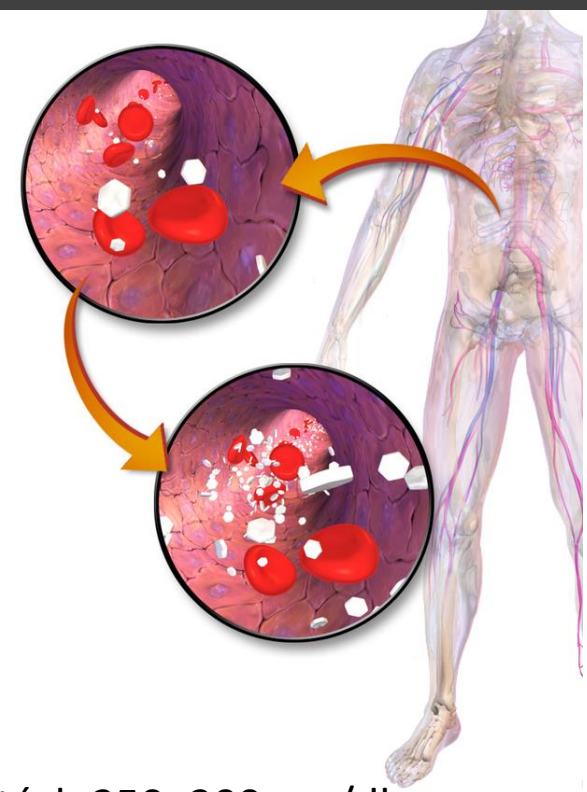
Glucowise,  
MediWiSe

[1] International Diabetes Federation, IDF DIABETES ATLAS. Online, 2013. Sixth edition. ISBN 2-930229-85-3.  
[www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).



# Koncentrace glukózy v krvi

- Hypoglykemie  
< 40 mg/dl
- Glykemie  
79 to 110 mg/dl (střední hodnota 100 mg/dl)
- Hyperglykemie  
> 200 mg/dl  
Symptomy nemusí být znatelné ani při vysokých hodnotách 250–300 mg/dl
- Hodnoty koncentrace 500 mg/dl jsou extrémní, mohou ale nastat u pacientů s diabetem  
(hodnoty odpovídají cévní koncentraci glukózy)
- Nejvyšší uvažovaná koncentrace 500 mg/dl odpovídá pouze cca 0,5 % hmotnostnímu poměru glukózy v krvi



# Fantomy roztoku „krev-glukóza“

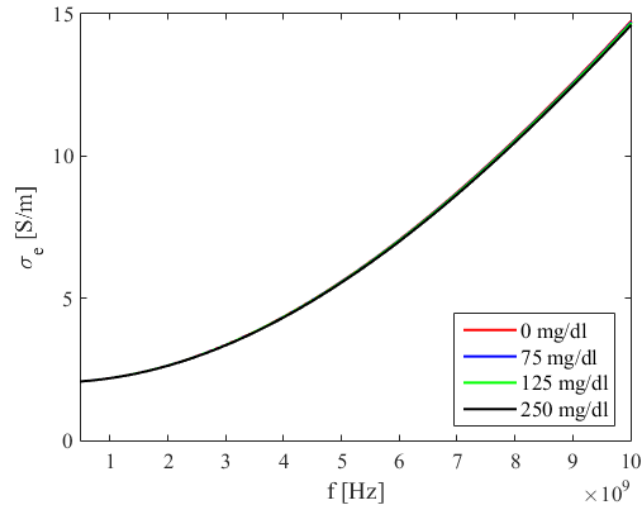
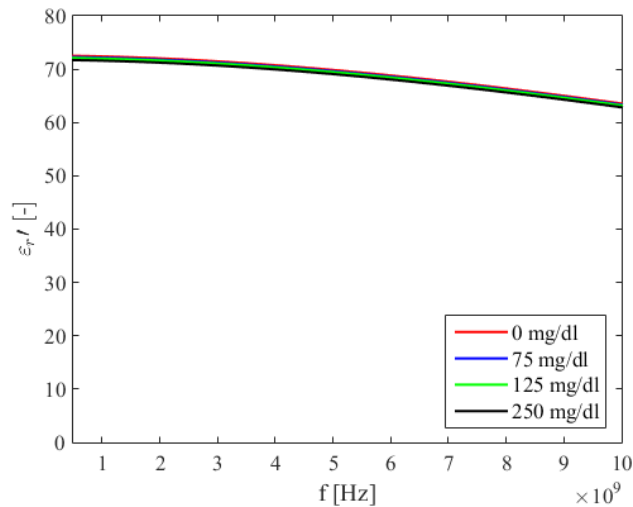
- Různé výzkumné skupiny využívají pro testování nových senzorů různé fantomy roztoku „krev-glukóza“. Nejčastěji
  - fyziologický roztok + glukóza,
  - plazma + glukóza,
  - prasečí krev + glukóza.



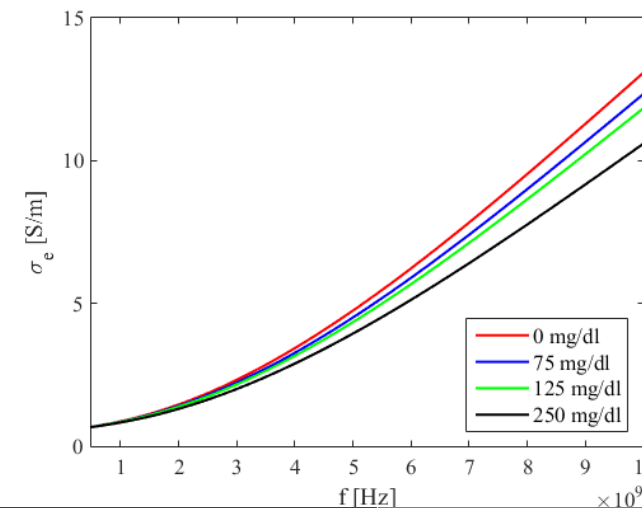
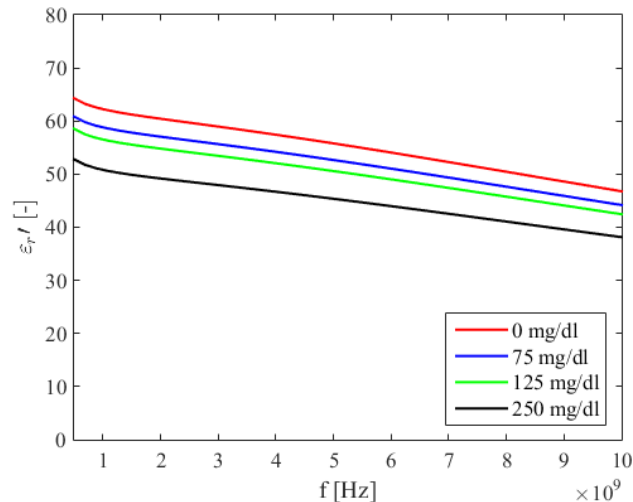


# Modely dielektrických parametrů fantomů

- Dielektrické parametry fantomu „fyziologický roztok + glukóza“ při 37 °C

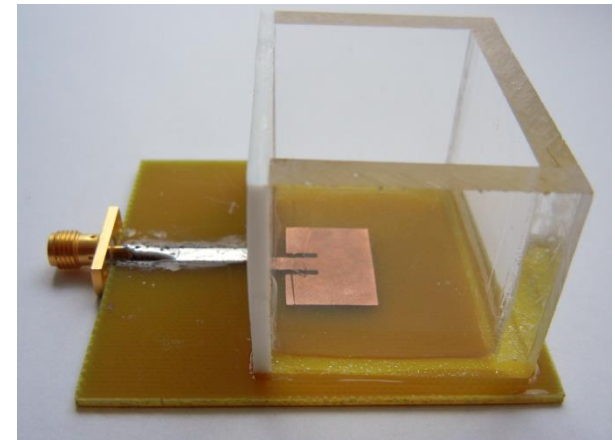
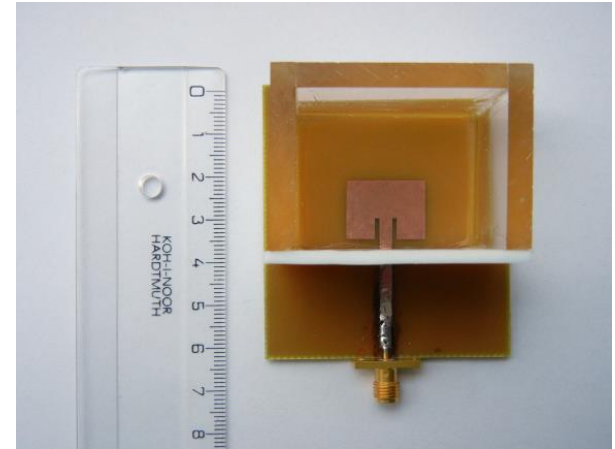
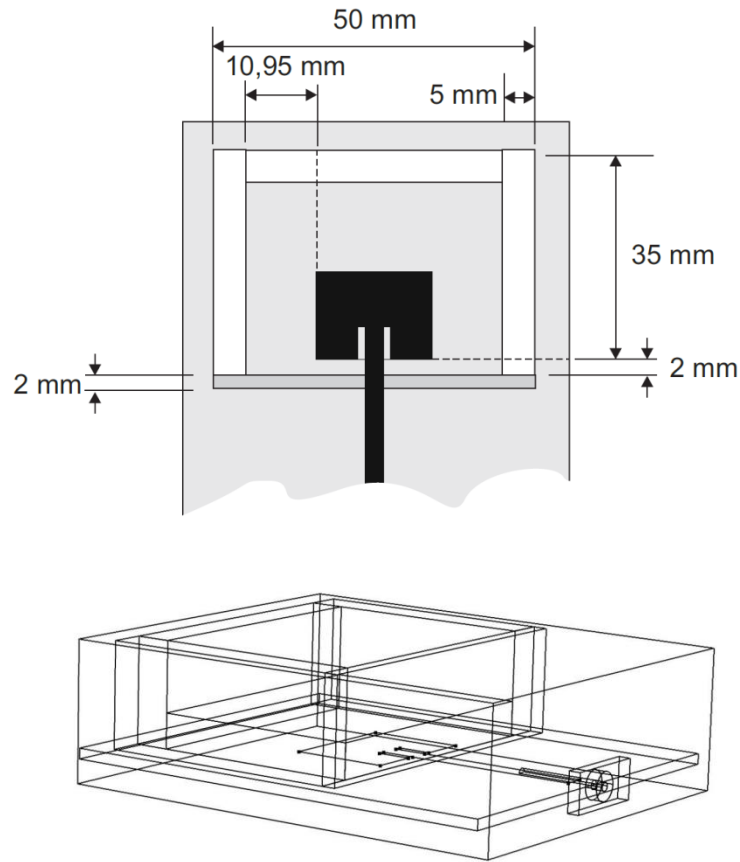


- Dielektrické parametry fantomu „krev + glukóza“ při 37 °C [3]



# Numerický model a realizovaný senzor

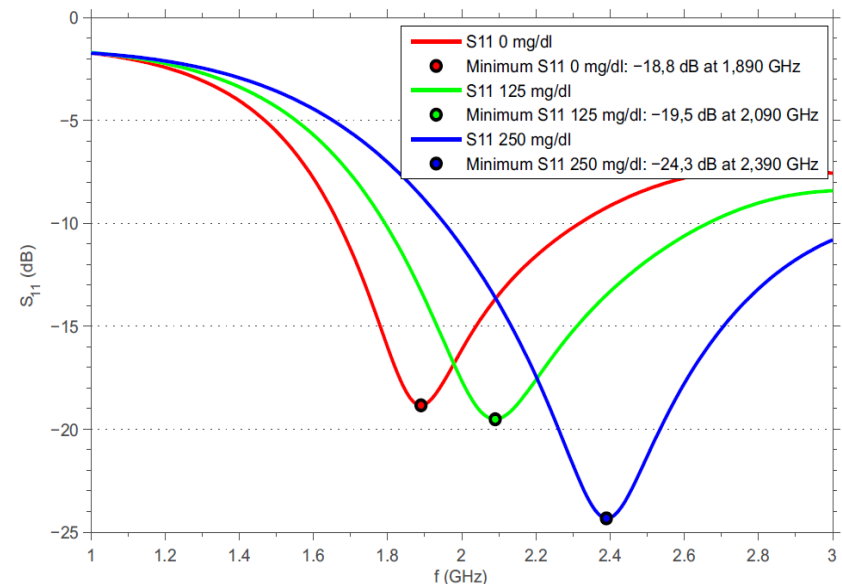
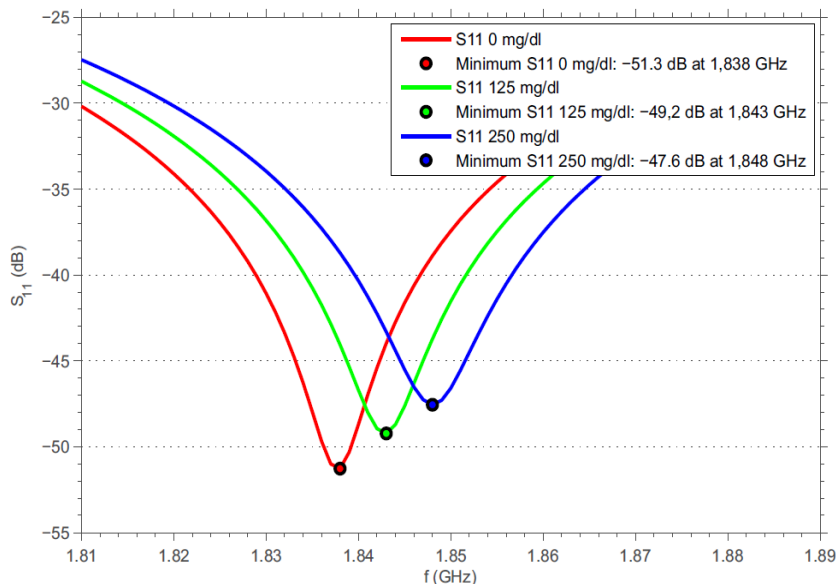
- COMSOL Multiphysics + MATLAB



# Výsledky numerických simulací

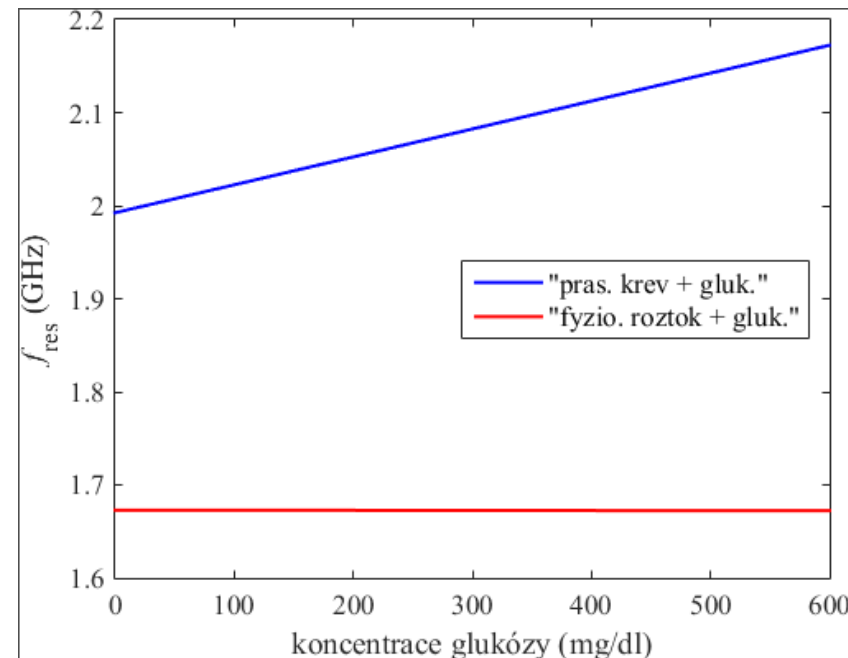
- U fantomu „fyziologický roztok + glukóza“ byl vypočten posun rezonanční frekvence o cca 10 MHz pro změnu koncentrace glukózy z 0 na 250 mg/dl.
- Stejná virtuální změna koncentrace glukózy u fantomu „krve + glukóza“ posunula rezonanční frekvenci senzoru o 500 MHz.

→ Výrazně vyšší posun rezonanční frekvence pro fantom “krev + glukóza”



# Výsledky měření fantomů

- „Fyziologický roztok + glukóza“
  - Naměřené hodnoty leží v intervalu širokém  $\Delta = 22$  MHz.
  - Nebylo možné pozorovat vztah mezi koncentrací glukózy a rezonanční frekvencí senzoru.
- „Prasečí krev + glukóza“
  - Naměřené hodnoty ležely v intervalu širokém  $\Delta = 185$  MHz.
  - Monotónně rostoucí závislost mezi naměřenou rezonanční frekvencí senzoru a koncentrací glukózy
- Na základě naměřených dat, byly vytvořeny lineární modely závislosti  $f_{\text{res}}$  na koncentraci glukózy.



# Senzory pro neinvazivní měření koncentrace glukózy v krvi na bázi MTM struktur

- Hmotnostní poměry glukózy v krvi jsou velmi malé  $< 0.5 \%$
- Vysoké nároky na citlivost senzorů
- Senzory založené na tzv. metamateriálech (MTM) vykazují 10x a více vyšší citlivost, než senzory založené na konvenčních přenosových vedeních.
- Naše skupina navrhla použít úsek MTM přenosového vedení pro měření koncentrace glukózy v krvi.

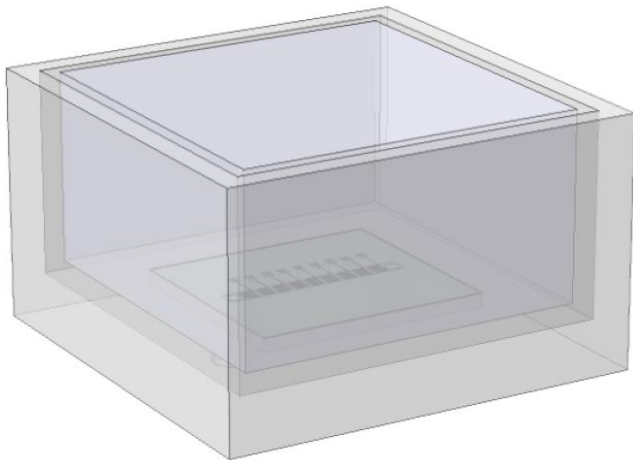


# Geometrie senzoru, numerický model a realizované senzory

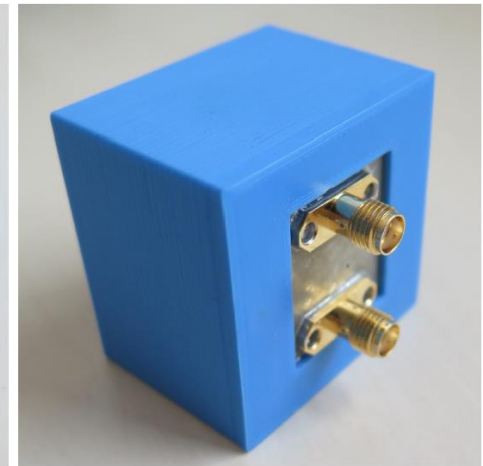
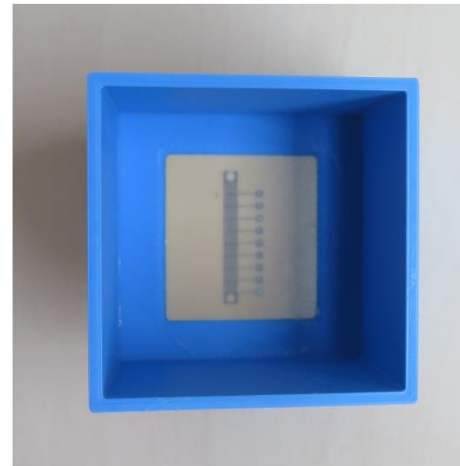
- Numerický model zahrnoval:
  - Geometrii senzoru včetně zjednodušené geometrie SMA konektorů
  - Homogenní fantom krve s dielektrickými vlastnostmi odpovídajícími dostupnému modelu zahrnující závislost dielektrických vlastností krve na frekvenci a koncentraci glukózy.



Senzory s  $N_c = 5, 7$  a  $9$



Geometrie numerického modelu se senzorem s 9 jednotkovými buňkami.

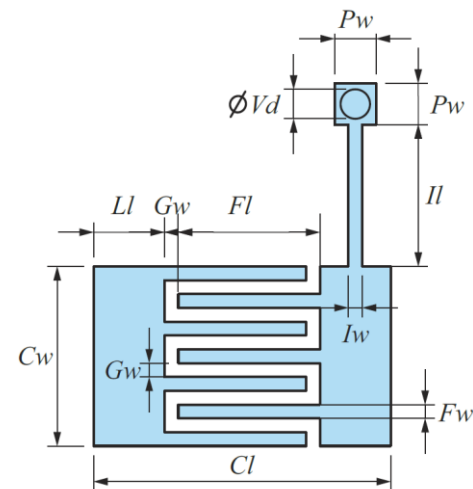


Senzor v nádobce pro pilotní experimenty s fantomem „prasečí krev + glukóza“



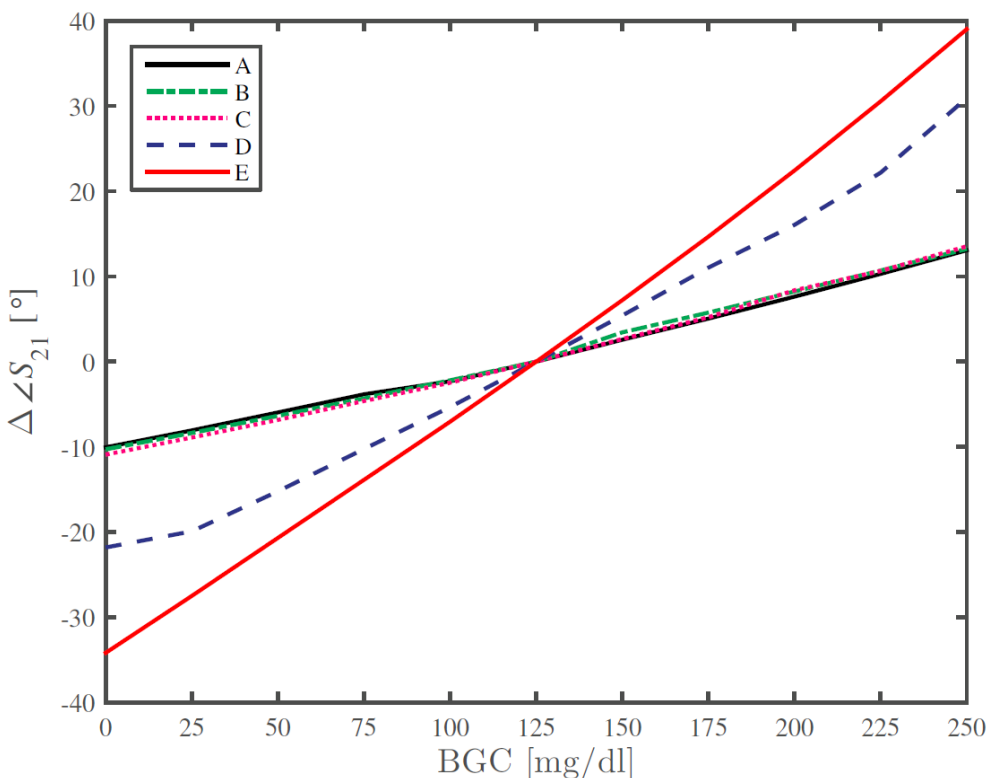
# Výsledky numerické parametrické studie

- Se zvyšujícím se počtem použitých buněk a snižující se výškou izolační vrstvy roste citlivost senzoru



Jednotková buňka

Sensor	$N_c$	$N_f$	$t_{coat}$ (mm)	$C_w$ (mm)	$F_l$ (mm)	$I_l$ (mm)
A	5	7	0,2	1,3	2,86	2,10
B	5	7	0,2	2,0	2,86	1,30
C	7	9	0,2	1,7	1,85	2,85
D	7	9	0,1	1,7	1,89	2,55
E	9	11	0,1	2,1	1,36	2,85



# Shrnutí

- Mikrovlnný senzor pro „in vitro“ sledování hladiny glukózy v krvi byl navržen, vyroben a testován pomocí dvou odlišných fantomů: „fyziologický roztok + glukóza“ a „prasečí krev + glukóza“.
- Posun rezonanční frekvence v závislosti na koncentraci glukózy byl určen pomocí numerických simulací i měření.
- Posun rezonanční frekvence pro fantom „fyziologický roztok + glukóza“ byl v případě měření maskován jiným jevem, pravděpodobně malými změnami dielektrických vlastností fantomu způsobených malou změnou teploty během měření.
- Posuny rezonanční frekvence pro fantom „prasečí krev + glukózy“ ukázaly jasný lineární trend se sklonem, který by mohl být použit pro určení hladiny glukózy.
- Na základě těchto výsledků lze konstatovat, že fantom „fyziologický roztok + glukóza“ není v uvažovaném frekvenčním pásmu vhodný pro experimentální návrh systémů pro sledování hladiny glukózy v krvi.





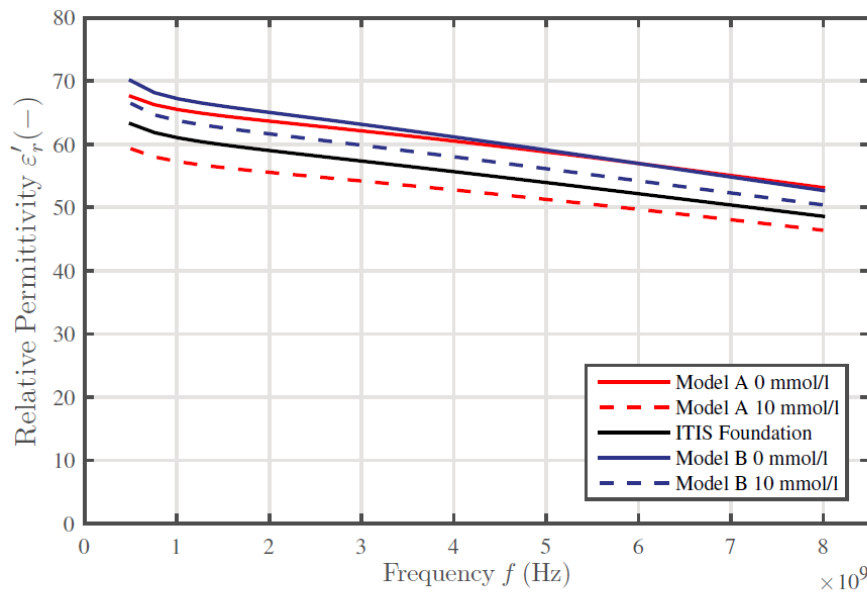
# Shrnutí

- Dále byl navržen mikrovlnný senzor založený na umělém přenosovém vedení.
- Vytvořen odpovídající numerický model a provedena parametrická studie s cílem nalézt rozměry senzoru s vhodnou citlivostí.
- Citlivost navrženého senzoru byla cca 10x vyšší v porovnání se senzorem založeným na mikropáskovém vedení.
- Vzhledem k vysokému počtu stupňů volnosti při návrhu MTM přenosových vedení, je pravděpodobné, že citlivost může být dále zvýšena.

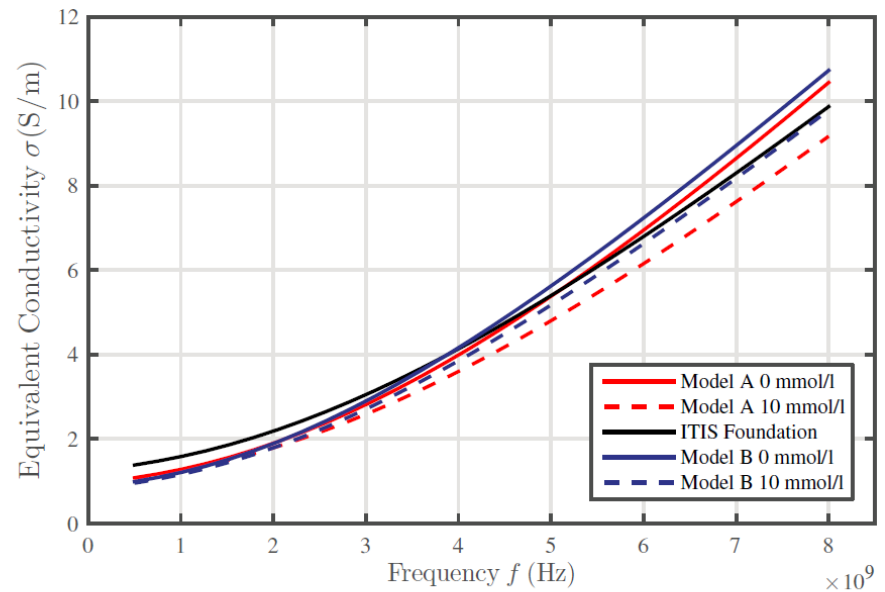


# Dielektrické parametry roztoků krevní glukózy

- V literatuře chybí spolehlivé matematické modely dielektrických parametrů roztoků krev-glukóza.
- Jeden model byl implementován z literatury a druhý byl vytvořen pomocí teorie směsí a známých modelů pro roztoky krevní plazma-glukóza a cytoplazmy červených krvinek.



(a)



(b)

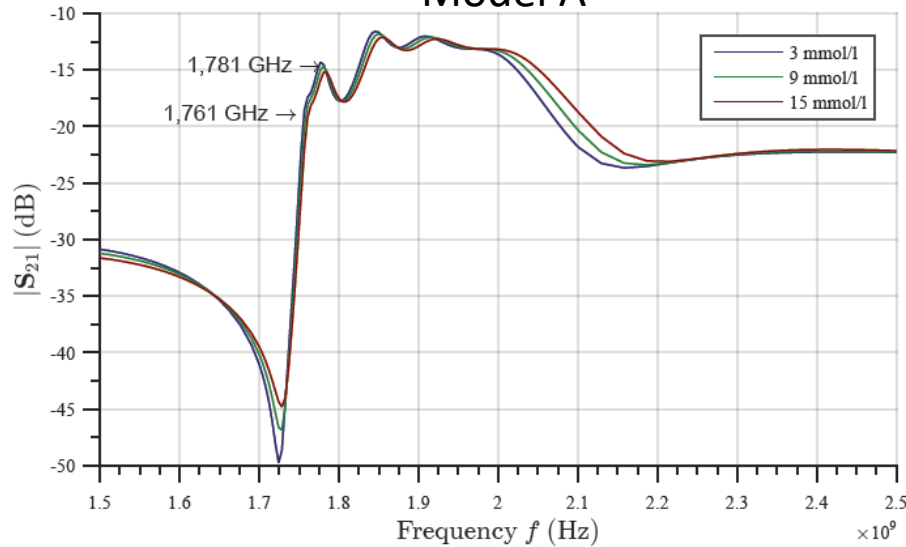
- [1] Adhyapak, M. Sidley, and J. Venkataraman, "Analytical model for real time, noninvasive estimation of blood glucose level," in *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pp. 50205023, Aug. 2014.
- [2] T. Karacolak, E. C. Moreland, and E. Topsakal, "Cole-cole model for glucose dependent dielectric properties of blood plasma for continuous glucose monitoring," *Microwave and Optical Technology Letters*, vol. 55, pp. 1160–1164, May 2013.
- [3] E. Levy, G. Barshtein, L. Livshits, P. B. Ishai, and Y. Feldman, "Dielectric Response of Cytoplasmic Water and Its Connection to the Vitality of Human Red Blood Cells: I. Glucose Concentration Influence," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 120, pp. 10214–10220, Oct. 2016.



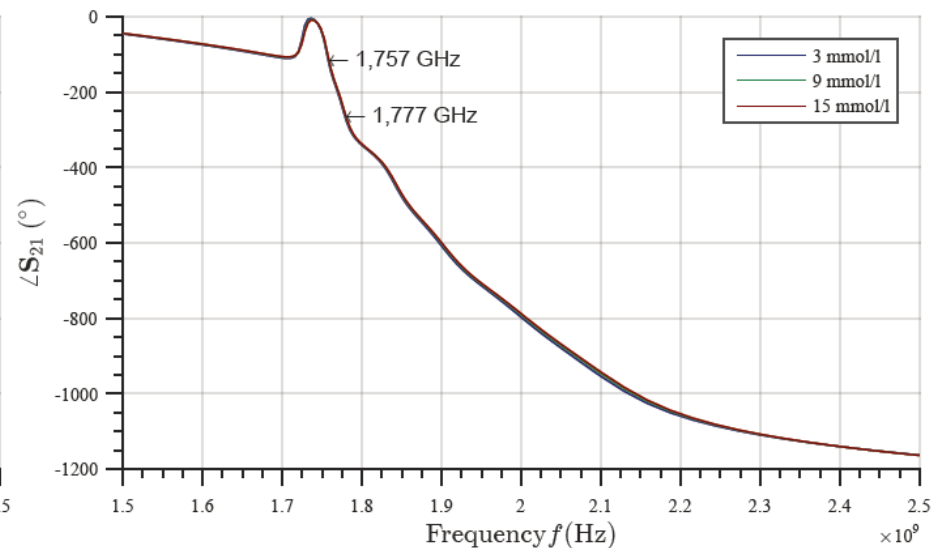
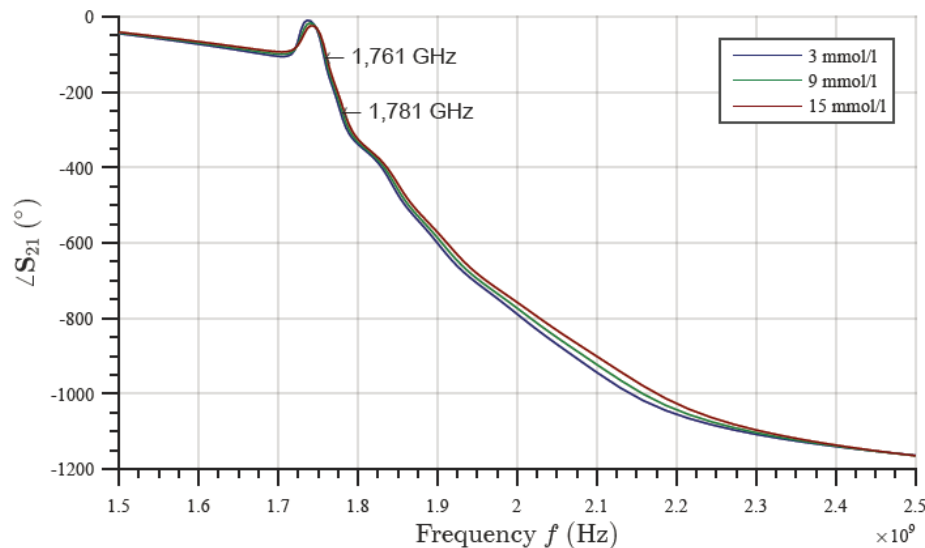
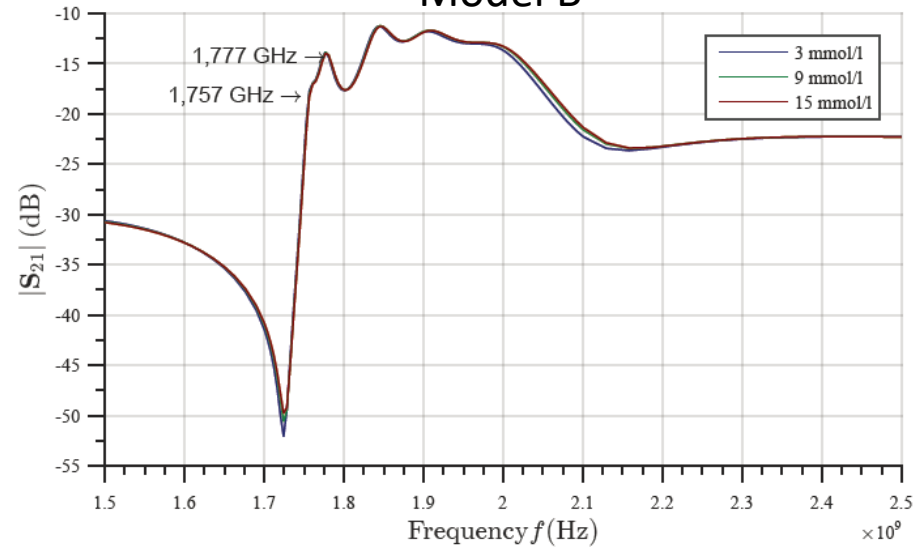
# Výsledky numerické parametrické studie - MTM senzor

## Koeficient přenosu

### Model A



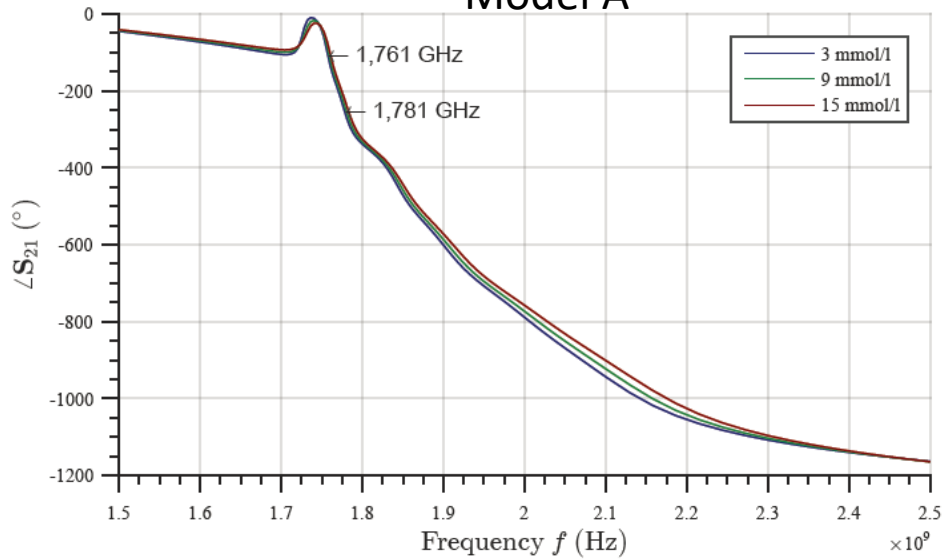
### Model B



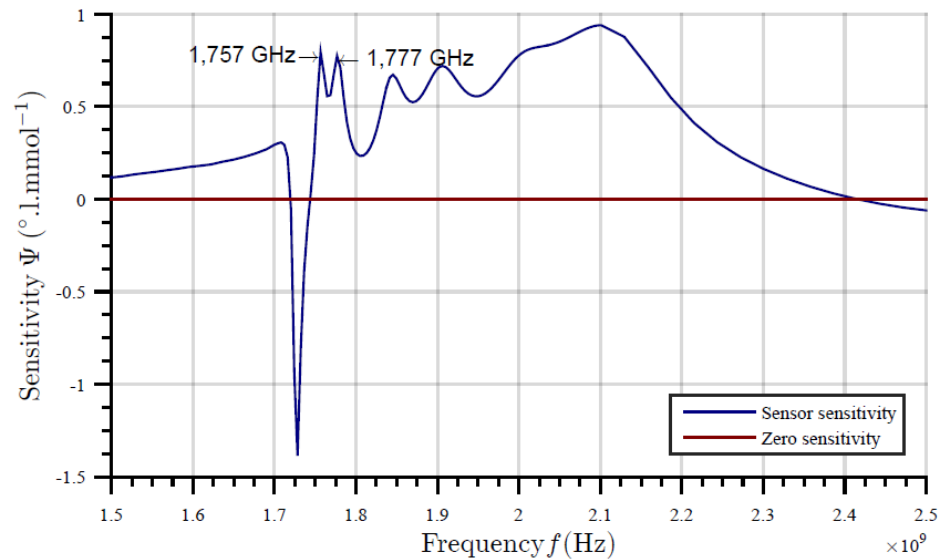
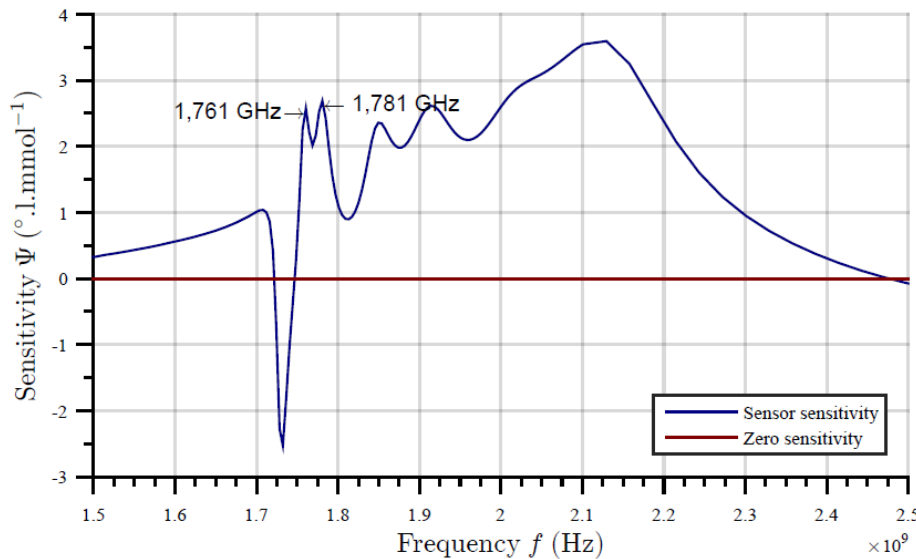
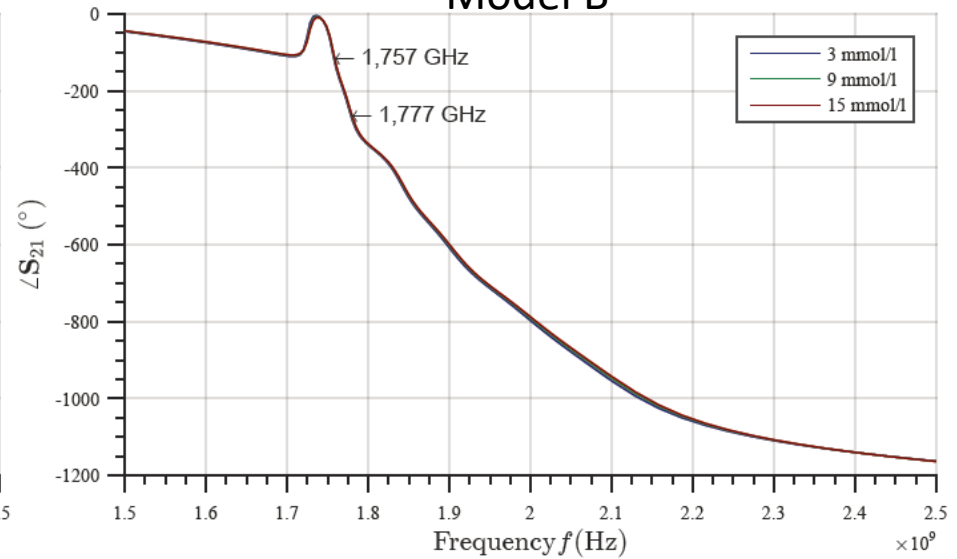
# Výsledky numerické parametrické studie - MTM senzor

## Koeficient přenosu

### Model A

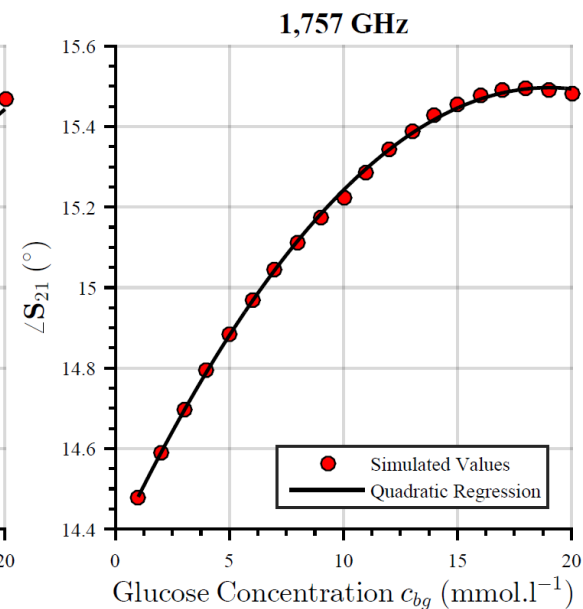
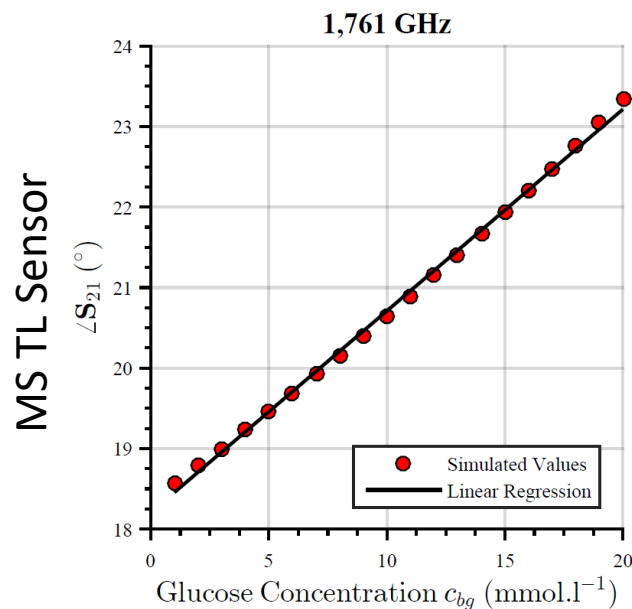
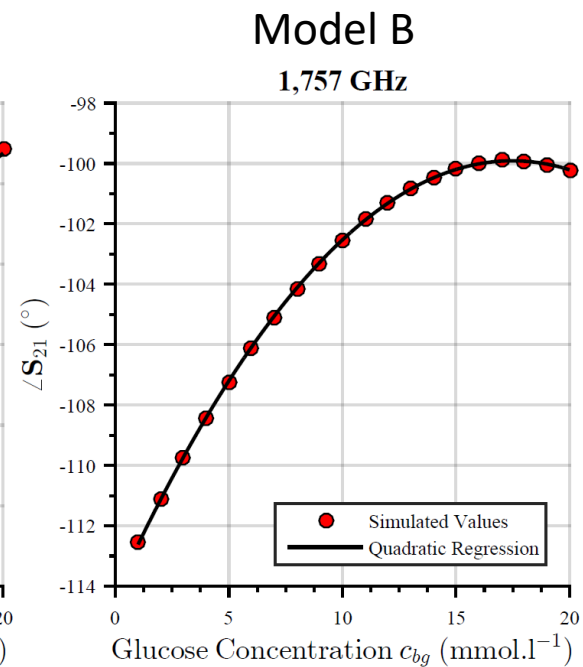
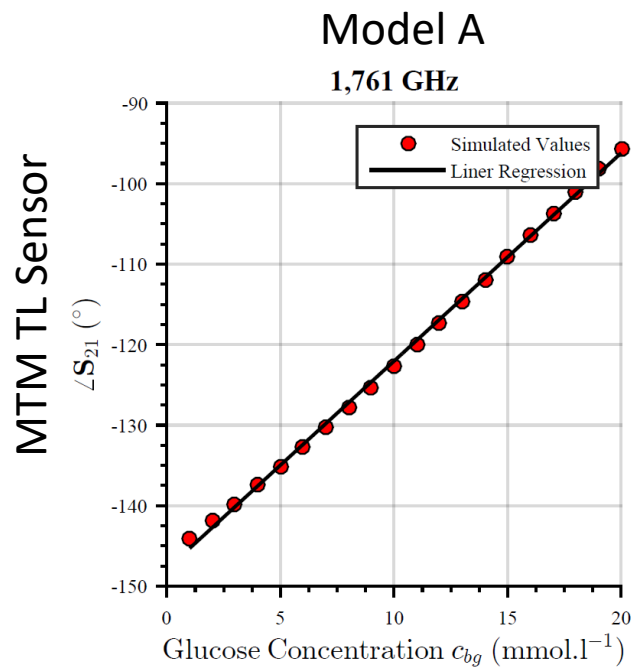


### Model B



# Výsledky numerické parametrické studie

## Fáze přenosových koeficientů



# Mikrovlnná terapie



# Úvod

„Illnesses which cannot be healed by **herbs**,  
can be cured by **iron**,  
what cannot be cured by iron  
can be cured by **fire**,  
and what cannot be healed by fire has to  
be considered as incurable”.

Hippocrates (c. 460 BC - 377 BC)



## Základní klinické modality termoterapie:

**Diatermie** znamená ohřev léčené oblasti do cca 40 °C, cílem léčby je zpravidla zvýšené prokrvení léčené oblasti.

**Hypertermie** je léčebná technika používaná v multimodálních onkologických terapiích, která zahrnuje zvýšení teploty nádoru na 41 - 45 °C po dobu přibližně jedné hodiny. Cílem léčby je dosažení apoptózy v oblasti nádoru.

**Ablace** znamená ohřev léčené oblasti nad 45 °C, cílem léčby je dosažení nekrózy v léčené oblasti.





# Aplikace termoterapie

## Onkologie (léčba rakoviny a paliativní léčba)

- některé nádorové buňky jsou velmi citlivé na vyšší teplotní ohřev
- při teplotách 41 až 45 °C mohou být selektivně ničeny nádorové buňky.

## Fyzioterapie (léčba revmatických a kostních onemocnění)

- Stejně jako u HT je terapeutický účinek způsoben na principu zahřívání biologické tkáně, ale na nižší teploty - obvykle až na 41°C.
- Používá se k léčbě bolesti u některých revmatických a degenerativních onemocnění a také k léčbě chronických zánětů rezistentních na antibiotika.

## Urologie (léčba BHP)

- ohřev na teploty obvykle kolem 70 °C. Jako příklad lze podat léčbu benigní hyperplazie prostaty

## Kardiologie (léčba arytmií a fibrilace).

- Termická ablace je nyní standartní léčba pro různé srdeční arytmie.

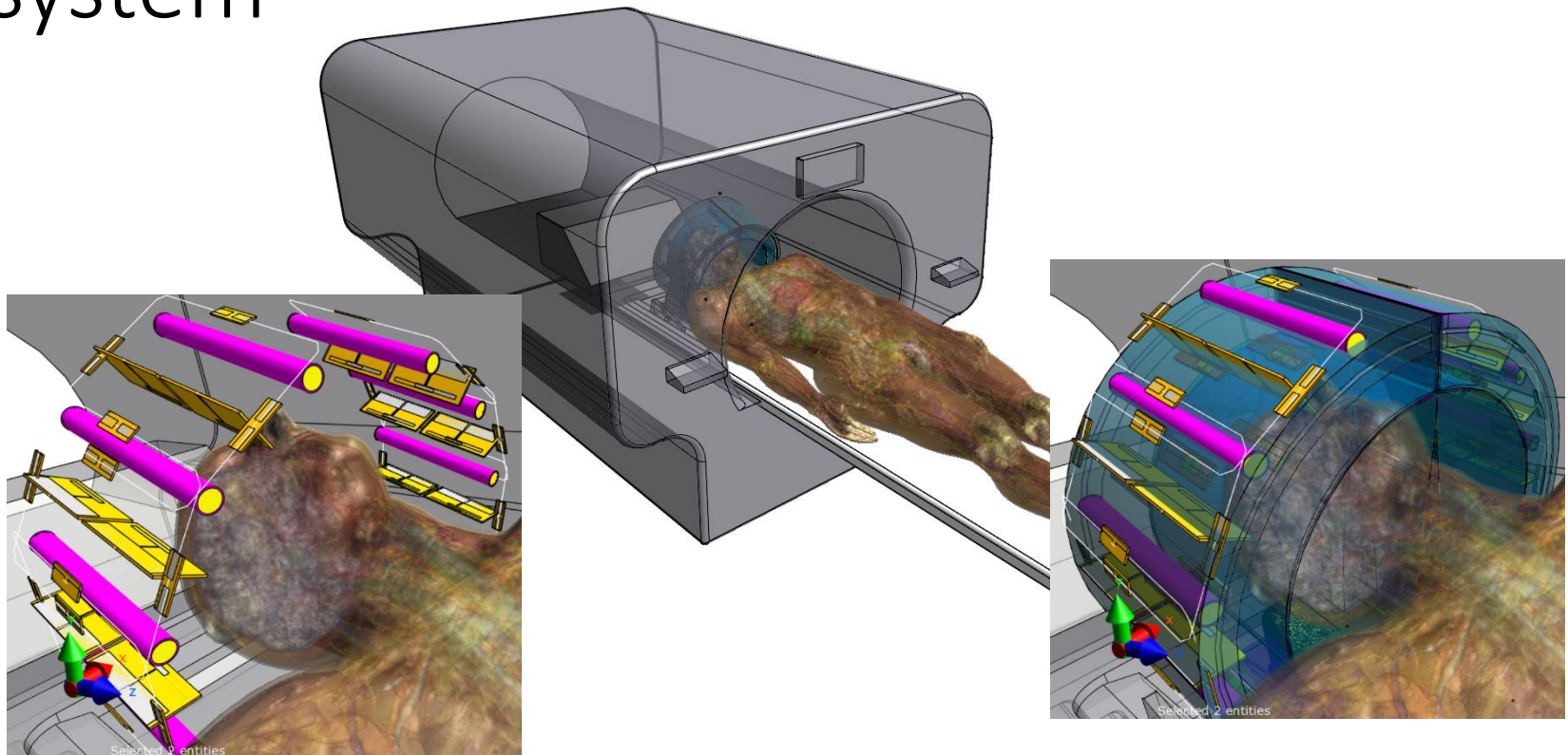


# Metody a zařízení pro termoterapii

- Konvenční ohřev
- High Intensity Focused Ultrasound
- Radiofrekvenční ablace
- Kapacitní systémy
- Mikrovlny
- Infračervené záření
- Indukční ohřev (magnetické nanočástice)



# Feasibility of MR compatible HT system



# Outline

- Lékařské aspekty mikrovlnné termoterapie
- Klinické režimy mikrovlnné hypertermie



# Základní popis biologických a klinických účinků hypertermie

- Účinek hypertermie je silně závislý na dosažených teplotách v nádoru a době ohřevu:
  - efekt ničení buněk se zdvojnásobí každým stupněm celsia, např. jedna hodina při 42 ° C je ekvivalentní půl hodině při 43 ° C.
- Hypoxické nádory jsou odolnější vůči ionizujícímu záření než dobře okysličené nádory, zatímco hypertermie je zvláště účinná u hypoxických nádorů:
  - Velké nádory často obsahují hypoxické oblasti kvůli heterogenní vaskularizaci, což dělá hypertermii užitečným doplňkem k radioterapii.
- Komplementární účinek hypertermie na radioterapii:
  - buňky v S-fázi buněčného cyklu jsou citlivější vůči HT ve srovnání s G1 fází.
- Průtok krve se zvyšuje během hypertermie:
  - To zlepšuje okysličení nádorů a tím pravděpodobně zvyšuje radiosenzitivitu.
  - Zvýšený průtok krve také zlepšuje absorpci cytostatik v nádorových buňkách.



Referencies	Tumour type	Treatment modality	Patients (lesions)	Endpoint	Effect with HT	Effect without HT
Valdagni et al., 1993	Lymphnodes of head & neck tumours	RT+/-HT	41 (44)	CR	83%	41%
				5-yr local control	69%	24%
				5-yr survival	53%	0%
Overgaard et al., 1995	Melanoma	RT+/-HT	70 (138)	CR rate	62%	35%
				2-yr local control	46%	28%
Vernon et al., 1996	Breast	RT+/-HT	306	CR	59%	41%
EL Jones et al., 2005	Breast	RT+/-HT	108	CR	66%	42%
				Local control	48%	25%
Van der Zee et al., 2000	Bladder, cervix and rectum	RT+/-HT	358	CR	55%	39%
				3-yr survival	30%	24%
Van der Zee et al., 2000	Cervix	RT+/-HT	114	CR	83%	57%
				3-yr survival	51%	27%
Datta et al., 1997	Cervix	RT+/-HT	64	CR	55%	31%
Harima et al., 2001	Cervix	RT+/-HT	40	CR	85%	50%



Referencies	Tumour type	Treatment modality	Patients (lesions)	Endpoint	Effect with HT	Effect without HT
Berdov et al.,1990	Rectum	RT+/-HT preoperative	115	5-yr survival	36%	7%
You Q-S et al.,1993	Rectum	RT+/-HT preoperative	122	CR	23%	5%
Colombo et al., 2003	Bladder	CT+/-HT postoperative	83	2-yr relapse free survival	82%	38%
Colombo et al., 2010 (Follow up)	Bladder	CT+/-HT postoperative	83	10-yr disease-free survival	53%	15%
Issels et al., 2010	Soft tissue sarcoma	CT+/-HT	341	Response	28,80%	12,70%
				2-yr local progression	76%	61%
				4-yr local progression	66%	55%



# Klinické režimy mikrovlnné hypertermie

Lokální hypertermie - Lékařské indikátory pro lokální hypertermii zahrnují:

- recidivy hrudní stěny
  - povrchní maligní melanomové léze
  - metastázy lymfatických uzlin u nádorů hlavy a krku.
- Regionální hypertermie - Lékařské indikace pro regionální hypertermii zahrnují lokálně pokročilé a / nebo rekurentní nádory pánve
- kolorektální karcinom
  - Karcinom děložního čípku
  - karcinom močového měchýře
  - karcinom prostaty
  - sarkom měkkých tkání.
- Part-body hyperthermia - Zahřívání objemu těla, jako je celá pánev, celé břicho nebo (pokud je to klinicky žádoucí) horní břicho nebo dolní hrudník nebo jiné.





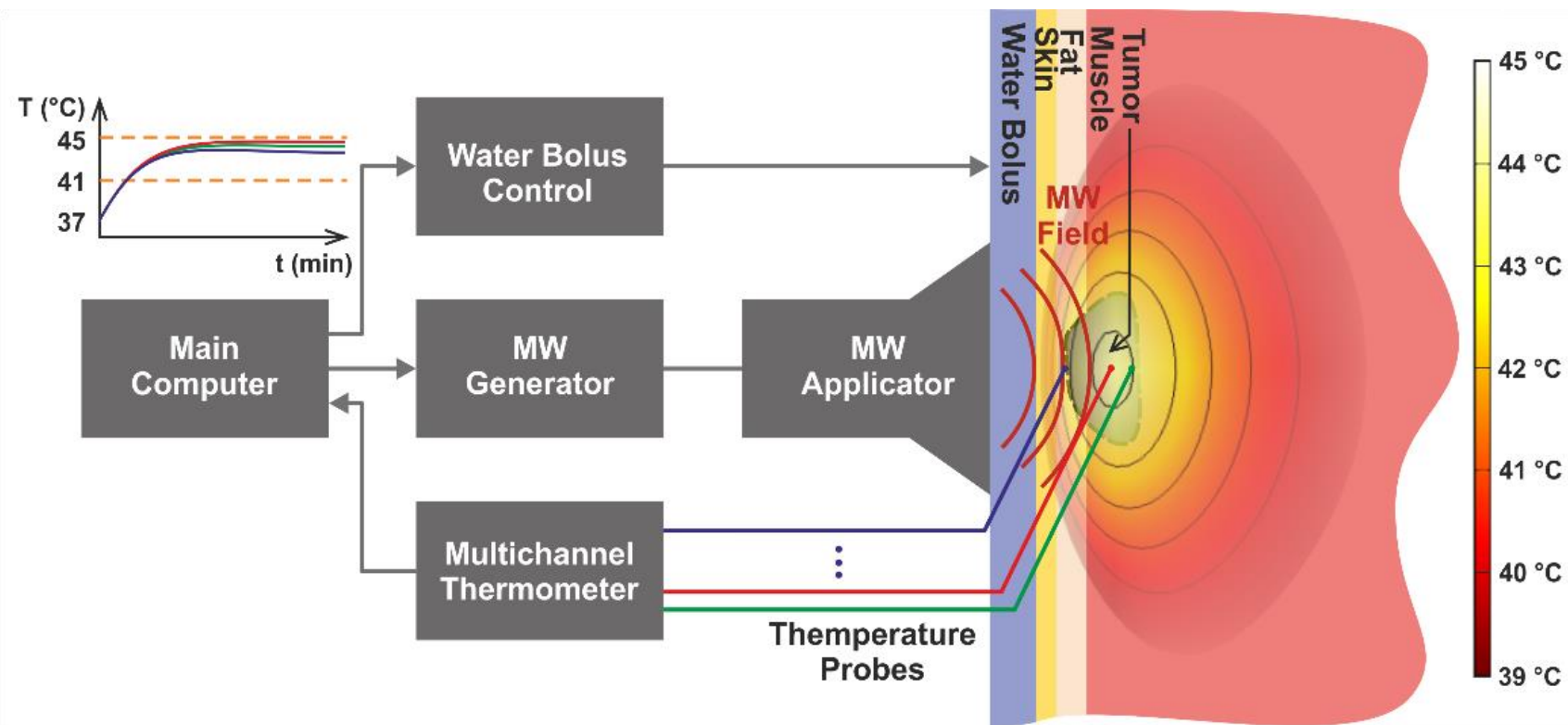
# Klinické režimy mikrovlnné hypertermie

- Celotělová hypertermie (WBHT) - je technika pro zahřívání celého těla až na 42°C po dobu 60 minut (tzv. "Extreme WBHT") nebo pouze 39,5 - 41 ° C po delší dobu, např. 3 hodiny (tzv. "Střední WBHT" ). Pro WBHT je pacient co nejvíce tepelně izolován a infračervené záření s různými rozsahy vlnových délek dodává energii do povrchových tkání těla.
- Termoablace - Dosažené teploty jsou vysoké (až do 90°C), ale teplotní gradienty jsou poměrně strmé a efektivní rozmezí je 1 - 2 cm (to znamená léze o průměrech 3 - 4 cm). Metastázy jater jsou nejčastější indikací. Léčba se obvykle provádí pod MR kontrolou.
- Intersticiální hypertermie - intersticiální antény nebo elektrody jsou implantovány do přístupných nádorů, které mohou být umístěny povrchově i hlouběji ve tkáních. Vzdálenost mezi anténami nesmí překročit 1 - 2 cm, proto jsou vhodné léze s průměry pod 5 cm (aby se omezil počet prostupů tkání)



# Lokální hypertermie

- Nádory uložené 3-4 cm pod povrchem
- Ultrazvuk, infrared, mikrovlny (frekvence 434, 915 a 2450 MHz)

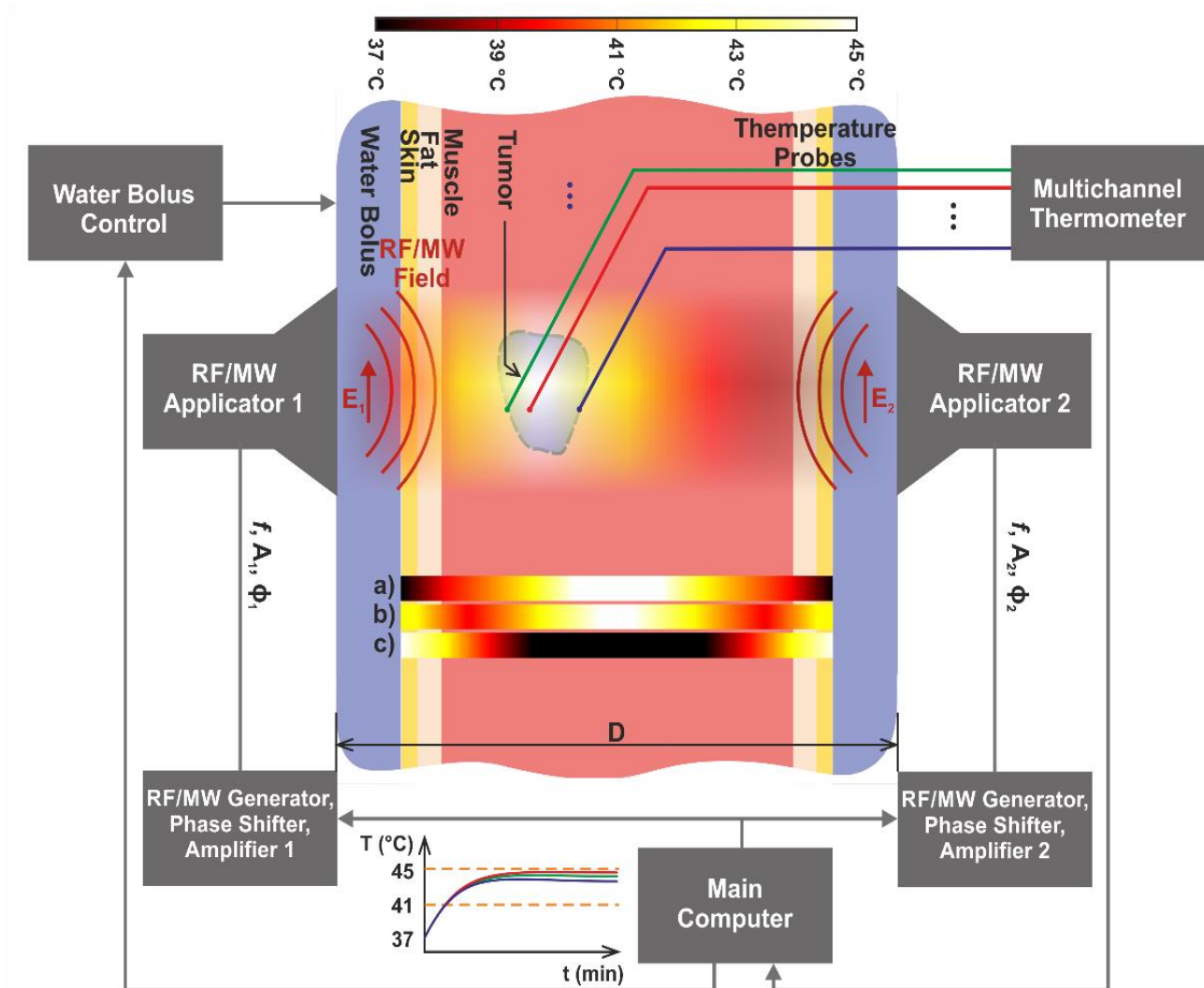




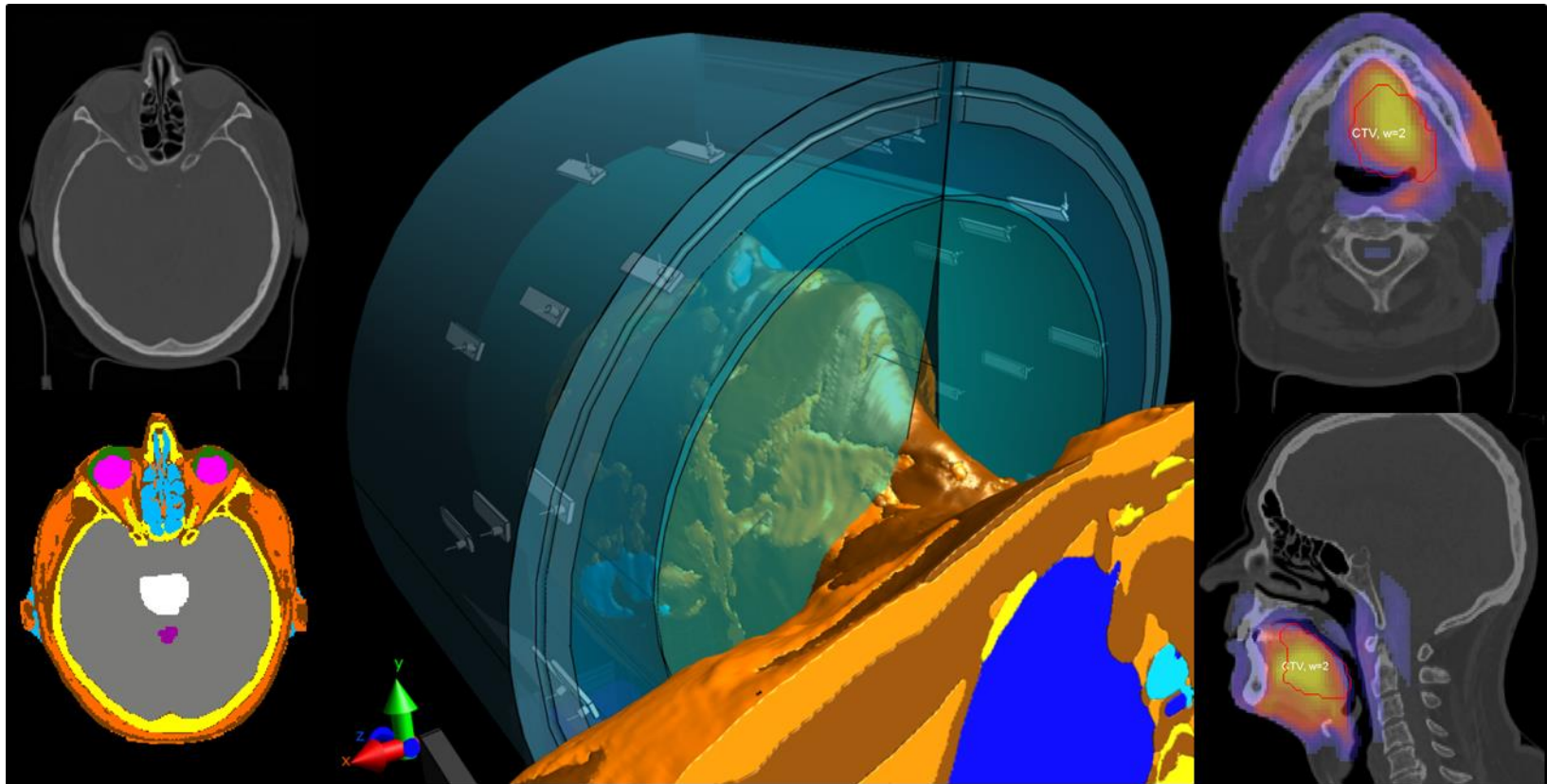
Example of the system for local hyperthermia - BSD 500 from PYREXAR Medical  
(Courtesy of PYREXAR Medical and Dr. Sennewald Medizintechnik, gmbh.)



# Regional hyperthermia

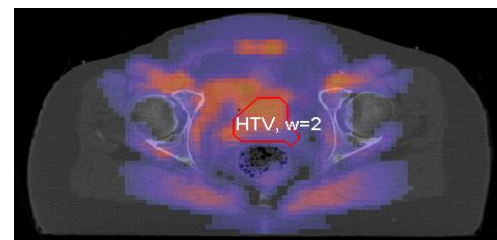
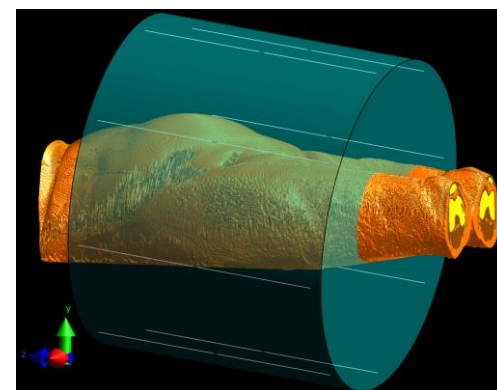
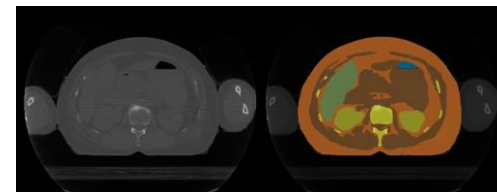
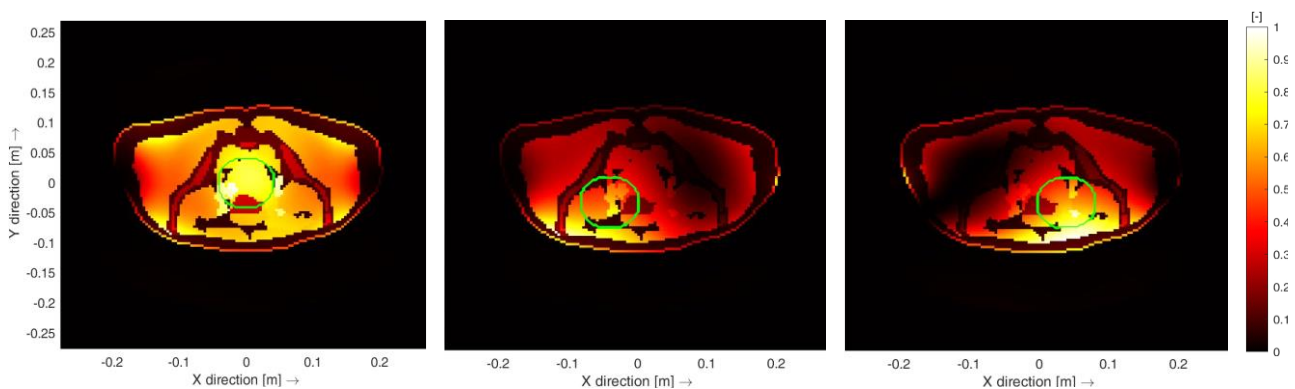


# Treatment planning of clinical application of thermotherapy



# Plánování léčby

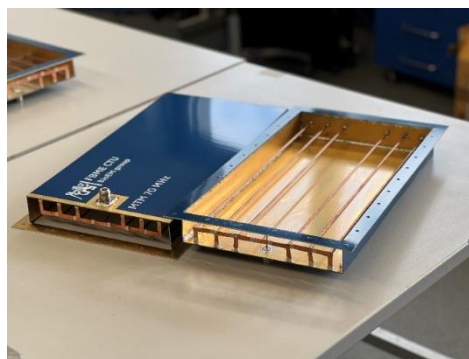
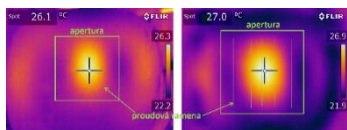
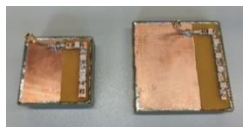
- Nalezení amplitud a fází anténních signálů pro maximální depozici EM výkonu v nádorové oblasti a zároveň potlačení nežádoucích hotspotů ve zdravých tkáních.



# MTM Anténní elementy E002 V002 přepracovány MTM Anténní elementy pro 434 MHz E003 V001

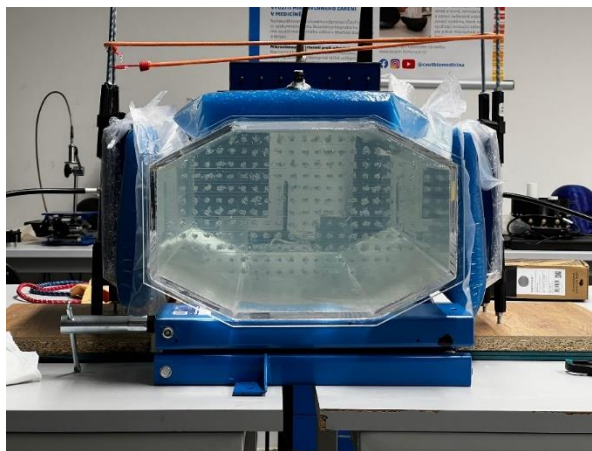
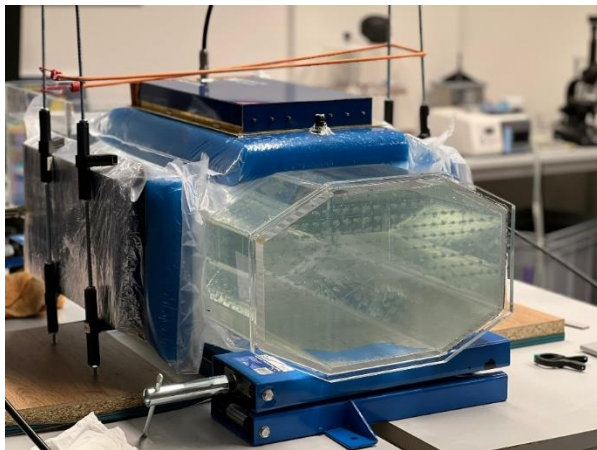
Pro finální MTM aplikátor byly  
AE přepracovány

- zjednodušení výroby a  
zvýšení její  
opakovatelnosti,
- příprava patentové  
příhlášky.



## Prototypu regionálního systému s metamateriálovými anténními elementy E004 V001

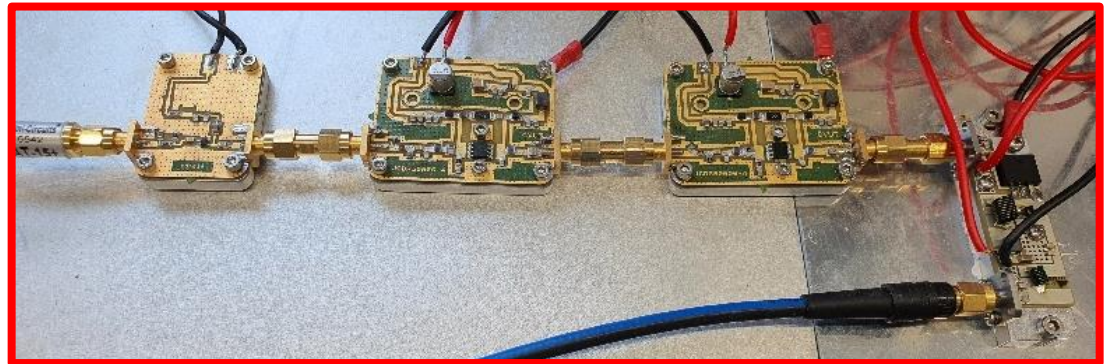
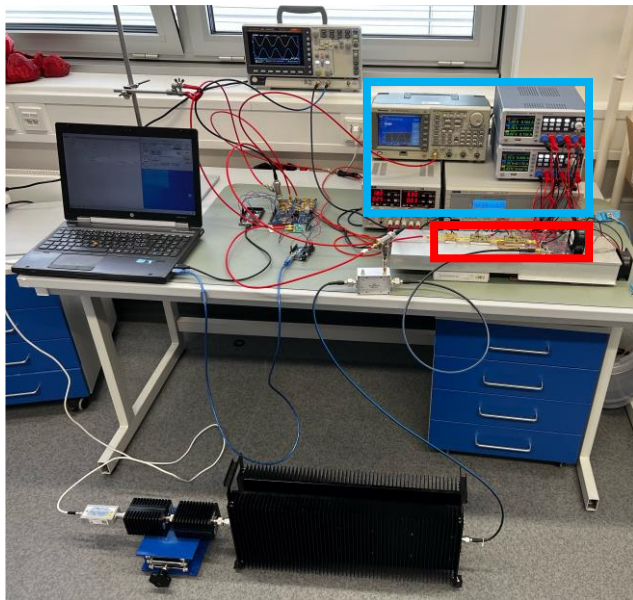
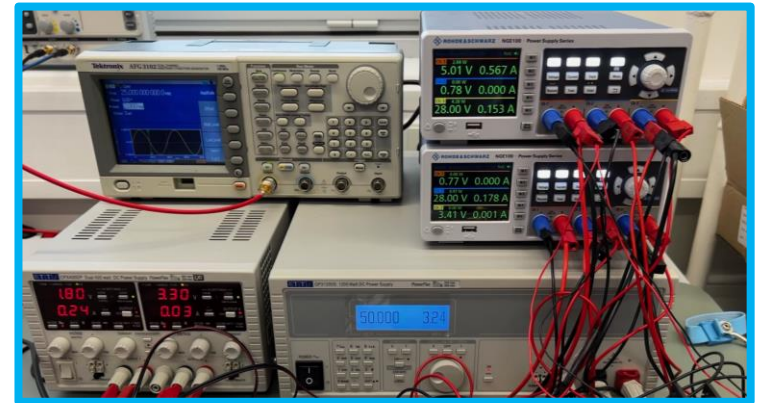
- Realizace a testování aplikátoru pomocí fantomu a 2D LED matice
- Aplikátor napájen 4 x 100 W pomocí komerčního generátoru firmy ALBA (60-120 MHz, 4 x 500 W)





# RF Zesilovač 120 W @ 70 MHz

	RF Generator	Att	Gain stage	Att	Pre-Driver	Att	Driver	Att	HPA	Coupler	Cable	Balun	Antenna
Power [W]			mW		mW		1.6		124.2				
Power [dBm]	-7		-0.06		15.94		31.94		50.94				50
Gain [dB]		-12.06	19	-4	20	-4	20	0	19	-0.15	-0.50	-0.15	-0.14
P/N	ADXXX		BGA654		AFT05M5004N		NPT800004		MRF101AN		H+S Endreflex 400, 50Ohm 1		Applicator 2)
Pmax [W]	15.8		4		4		4		125				
Alarm			14.5		4.0		2.4		0.8				
Notes			(*)		(*)						(a)		(b)



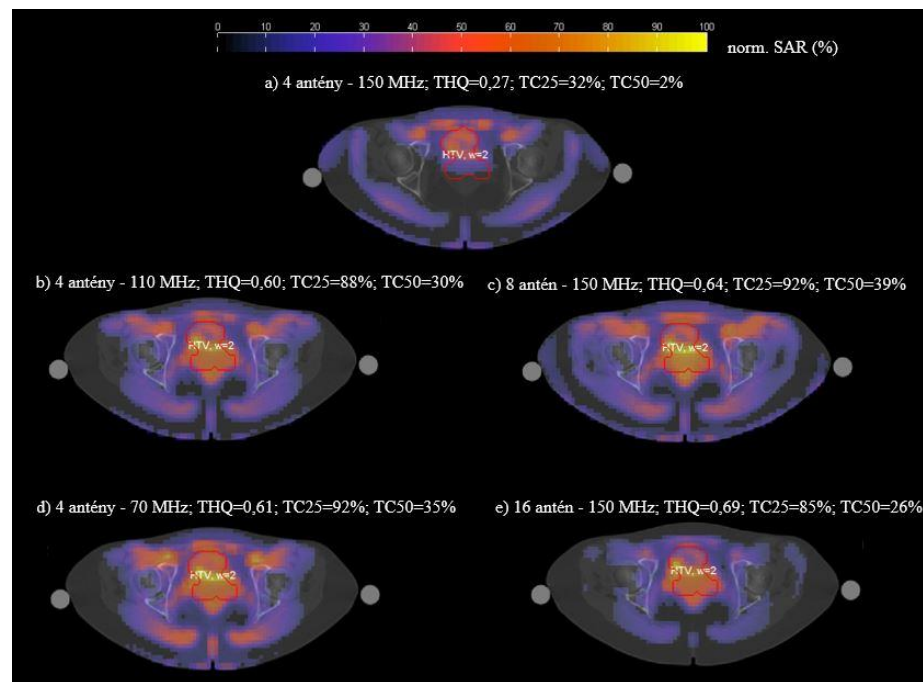
## Generátor malých signálů a modul pro měření dopředných a odražených signálů na AE

- Generátor malých signálů
  - až 24 synchronizovaných signálů s nastavitelným výkonem  $-30$  dBm až  $+6$  dBm (krok  $0,1$  dBm) a fází s rozlišením  $0,1$  stupně.
  - Modulární konstrukce
    - hlavní řídicí deska s napájecím subsystémem,
    - řídicí subsystém s možností připojení až šesti modulů s DDS integrovanými obvody AD9959 (Analog Devices), včetně komunikace po průmyslové sběrnici CAN.
- Modul pro měření odraženého a dopředného signálu na AE
  - komunikace s generátorem malých signálů pomocí CAN,
  - data lze použít pro okamžité zpětnovazební řízení amplitudy a fáze signálů na anténách,
  - Měření amplitudy a fáze anténních signálů na AE oproti referenčnímu signálu z generátoru
  - jsou měřeny s rozlišením  $0,1$  dB (amplituda) a  $0,1$  stupně (fáze).

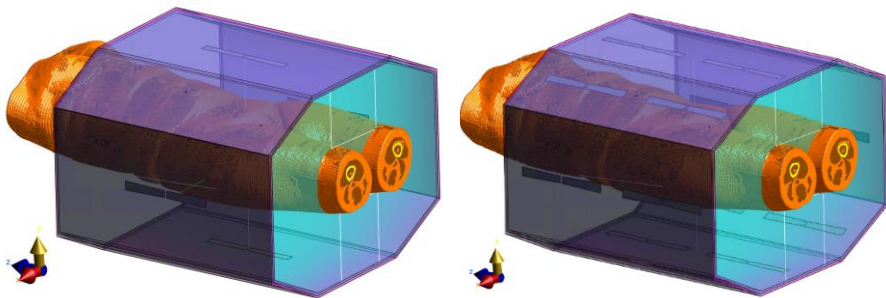


## Numerická analýza vlivu počtu a rozmístění AE a pracovní frekvence na kvalitu predikovaného ohřevu

- Deset různých patientských modelů
- SAR analýza pro 4, 8 a 16 AE pro 70, 110 a 150 MHz.
- Vyhodnocení kvality ohřevu pomocí kvantitativních parametrů využívaných v klinické praxi
- S nižší frekvencí dojde ke zvětšení objemu ohřevu/vyšší počet AE je vyžadován pro vyšší frekvence.
- Pro navrhovaný laboratorní prototyp jsme na základě výsledků numerické studie zvolili čtyři AE a pracovní frekvenci 70 MHz.

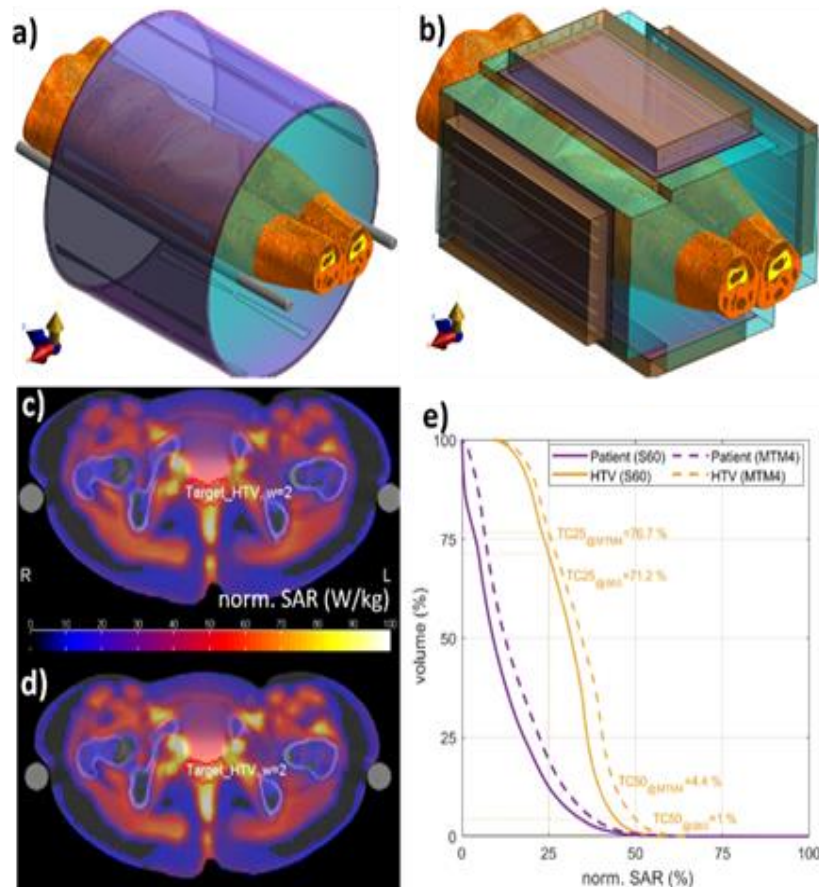


Příklad rozložení SAR (W/kg) pro 4, 8 a 16 anténních elementů pro 70, 110 a 150 MHz

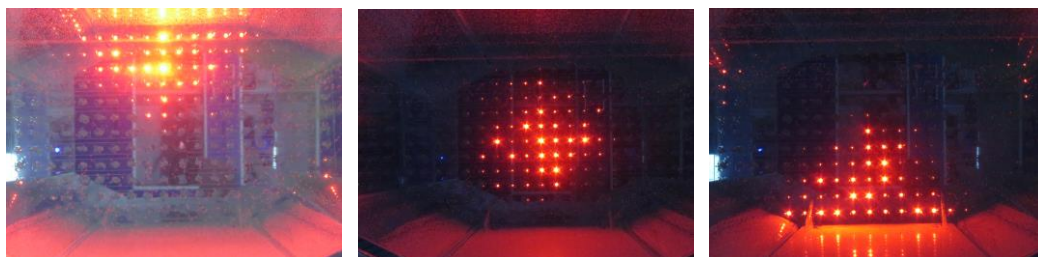
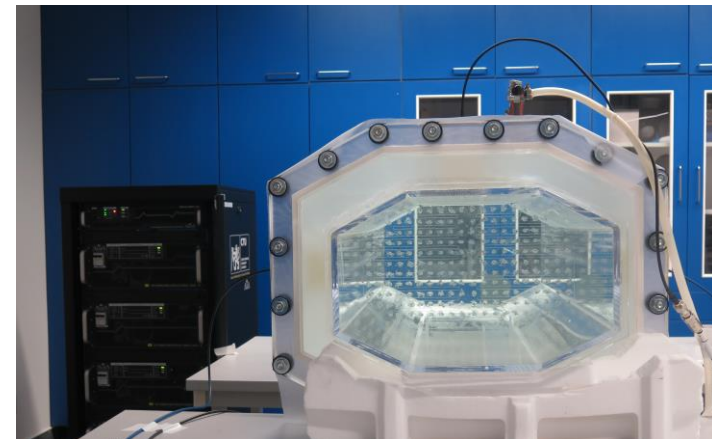
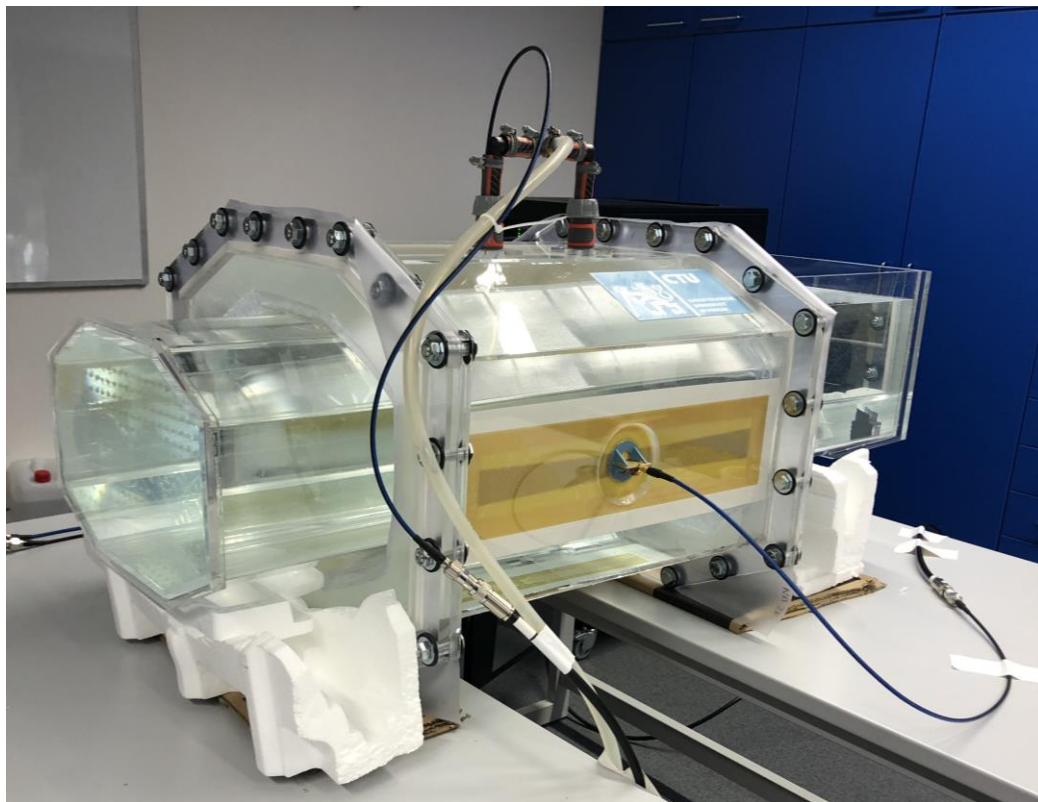


## Testování hypertermických systémů

- Provedeno počítačovými simulacemi řízenými Softwarem pro plánování léčby (výsledek E001 V001 tohoto projektu)
- Implementace MTM aplikátoru do toho nástroje umožňující porovnání s klinickými systémy.
- Na deseti 3D specifických patientských modelech vytvořených segmentací sérií CT snímků porovnán s čtyřkanálovým klinickým systémem Sigma 60
- MTM aplikátor
  - dosahuje většího objemu ohřevu a tím zlepšuje SAR pokrytí cíle léčby,
  - dosahuje stejné efektivity přenosu elektromagnetické energie do léčené oblasti jako Sigma 60.



# Vývoj regionálního mikrovlnného systému



Pro celý dokument platí, že pokud není u obrázku uvedena reference, jedná se o autorské dílo.

