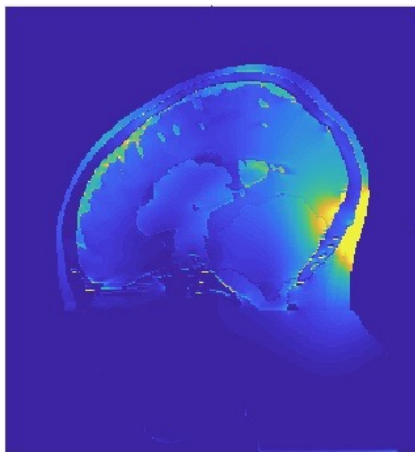


**CHALMERS**



**GÖTEBORGS UNIVERSITET**



# Fokuserad uppvärmning av hjärnan med hypertermi

Analys av temperaturdistributioner i djupliggande tumörer

*Examensarbete för kandidatexamen i matematik vid Göteborgs universitet*

*Kandidatarbete inom civilingenjörsutbildningen vid Chalmers*

Erik Bertolino

Rebecca Jonasson

Andrea Nygren

Helena Pixsjö

Anthon Ytterell

Institutionen för matematiska vetenskaper

Chalmers tekniska högskola

Göteborgs universitet

Göteborg 2017



## Populärvetenskaplig presentation

Mer än var tredje person som idag lever i Sverige beräknas få en cancerdiagnos någon gång under sin livstid. Varje år får 58 000 svenskar besked om att de drabbats av någon av de närmare 200 sjukdomar som klassas som cancer, vilket gör cancer till en av vår tids stora folksjukdomar. I varje familj, på varje arbetsplats och i varje kompisgäng finns någon som bevittnat kampen mot sjukdomen på alldeles för nära håll eller som själv drabbats.

Forskning kring behandlingsmetoder för att bekämpa olika sorters cancer pågår ständigt. Detta har genom åren resulterat i stora framgångar och högre överlevnadsstatistik för flera cancertyper. Tack vare forskning kan människor idag överleva en diagnos som för ett antal år sedan skulle varit obotlig. Behandlingen är däremot ofta både lång och smärtsam för patienten, och här finns utrymme att göra ytterligare framsteg. Ett möjligt sätt att tackla problemet är att utveckla metoder för att göra nuvarande cancerbehandlingar mer effektiva, vilket skulle kunna medföra lägre doser och kortare behandlingstid för drabbade patienter. Kanske skulle kampen mot cancer bli något mindre smärtsam om behandlingsmetoderna effektiviserades ytterligare. Idag är strålning och kemoterapi två av de vanligaste behandlingsmetoderna som ordinerar till cancerpatienter. Båda dessa metoder kan effektiviseras med hjälp av något som kallas hypertermi.

Hypertermi kan jämföras med en mikrovågsugn, som med hjälp av antenner skapar ett elektriskt fält som gör att temperaturen i ett visst material ökar. Alltså, på liknande sätt som mat värms i en mikro kan antenner appliceras i en anordning på en patient för att skapa en förhöjd temperatur i en tumör. Det är ungefär här man ställer sig frågan: Hur kan värme bidra till en mer effektiv cancerbehandling? Svaret involverar en mängd olika biologiska processer och fenomen i kroppen, men sammanfattningsvis kan värme sägas öka kroppens mottaglighet för både strålning och cytostatika genom att påverka faktorer som blodflöde och cellers förmåga att reparera skador. Att kroppen blir mer känslig för en viss behandling kan till exempel medföra att en lägre dos strålning krävs eller att en större andel av tumören kan nås med cellgifter. Målet med hypertermi är att uppnå en temperatur på 41-45 °C i tumören utan att påverka resterande delar av kroppen negativt. Då olika vävnader i kroppen påverkas i olika hög grad av temperaturförändringar kan en frisk vävnad i kroppen bli betydligt varmare än önskat under en behandling, det uppstår en så kallad *hot spot*. En hot spot kan vara smärtsam för patienten, varför utmaningen med hypertermi är att uppnå en så fokuserad uppvärmning som möjligt i tumören samtidigt som kringliggande vävnader påverkas minimalt. En annan svårighet hypertermin brottas med är att påverka tumörer som ligger djupt inne i kroppen då antennernas vågor bromsas av kroppens olika vävnader. För att nå djupliggande tumörer används låg frekvens, vilket resulterar i längre inträngningsdjup, men trots detta finns begränsningar gällande hur djupt vågorna når.

Genom att simulera en behandling med hjälp av olika datorprogram kan man på förhand få en uppfattning om vilka vävnader som riskerar att få hot spots och anpassa behandlingen därefter. En sådan simulering ingår ofta i den behandlingsplanering som utförs innan ett behandlingstillfälle. Här bestämmer man hur behandlingen ska gå till samt vilka inställningar antennerna ska ha vid behandlingstillfället. En viktig del av planeringen är att utföra en optimering på den simulerade datan, dvs hitta de inställningar som ger en så effektiv behand-

ling som möjligt samtidigt som känsliga vävnader och hot spots tas i beaktning. Det finns i nuläget inget standardiserat sätt att utföra denna optimering på och det pågår ständigt arbete för att utveckla de matematiska funktioner som används i processen. Ett vanligt steg i utförandet av simulering och optimering är dock att beräkna den specifika absorptionsnivån, så kallad SAR. SAR beskriver hur mycket effekt som tagits upp av en massenhet, till exempel en kroppsdel eller en inre struktur i kroppen. Därtill är SAR kopplat till temperatur, och ifall en viss vävnad i kroppen får högt SAR-värde innebär detta att temperaturen ökar i just det området. Med hjälp av olika uttryck baserade på SAR kan en målfunktion uttryckas, det vill säga en funktion som kan användas för att hitta optimala antenninställningar. Ett exempel på en sådan typ av målfunktion är HTQ, som beskriver kvoten mellan SAR-värdet i hot spots respektive hela tumörvolymen.

Ett antal kriterier, så kallade kvalitetsindikatorer, används även för att avgöra huruvida en behandling kan anses vara effektiv eller inte, vilket under planeringsfasen behövs för att ta beslut om en hypertermibehandling över huvud taget bör utföras på en patient. Om tumören ligger på en extra ogynnsam position i kroppen kan det vara mycket svårt att värma tumören utan uppkomst av flertalet hot spots eller skador på kritisk vävnad. Indikatorerna behövs helt enkelt för att väga effekten av hypertermis påverkan på den primära behandlingsmetoden mot den påfrestning patienten utsätts för under ett behandlingstillfälle med hypertermi. Ett exempel på en kvalitetsindikator är att mäta hur stor andel av tumören som har ett SAR-värde som är över 25 % av det högsta SAR-värdet i kroppen under en behandling. Man skulle kunna jämföra detta med att mäta hur stor del av matlådans innehåll som uppnått en viss temperatur efter att ha mikrat sin mat.

Det finns ytterligare ett intressant sätt att använda hypertermi som komplement till cancerbehandling, nämligen att utföra en sekventiell homogen uppvärmning av hjärnan. Detta innebär att med hjälp av antenner värma upp en del av hjärnan i taget, med slutmålet att uppnå en jämn temperatur i hela hjärnan. Men, precis som vid djupliggande tumörer finns det begränsningar för hur långt in i hjärnan vägorna når och det är inte möjligt att värma de mittersta delarna av hjärnan. Hur kommer det sig då att det är fördelaktigt att "mikra hela hjärnan"? Jo, när temperaturen höjs i hjärnan påverkas den så kallade blod-hjärnbarriären, vilken i annat fall verkar för att reglera vilka substanser som kan transporteras från blod till hjärnsubstans. Då hjärnans temperatur höjs ett antal grader sätts denna barriär ur balans, och till exempel cellgifter som annars skulle hindrats att passera kan nu lämna blodet och nå hjärnans andra vävnader. En sekventiell uppvärmning av hjärnan kan även vara användbar efter att en hjärntumör avlägsnats med kirurgi. Efter ett kirurgiskt ingrepp kan en strålbehandling genomföras på större delar av hjärnan för att minimera risken att cancerceller finns kvar. Om strålningen kombineras med hypertermi kan behandlingen utföras med en lägre dos strålning, vilket är av högt värde då det finns en övre gräns för hur mycket sammanlagd strålning en kropp klarar av att utsättas för.

Sammanfattningsvis kan hypertermi utgöra ett viktigt komplement till ordinarie cancerbehandlingar. Samtidigt genomgår hypertermi, och de matematiska funktioner som används vid implementation av metoden, kontinuerlig utveckling. Ett steg på vägen mot en effektiv användning av hypertermi är därmed att fortsätta undersöka hur simulering, optimering och programvara kan användas för att skapa en så välutvecklad hypertermibehandling som möj-

ligt. Att undersöka hypertermins olika aspekter har varit huvudfokus i denna studie och genom att utforska hypertermins olika delsteg har metodens komplexitet uppenbarats.

# Fokuserad uppvärmning av hjärnan med hypertermi

Analys av temperaturdistributioner i djupliggande tumörer

*Examensarbete för kandidatexamen i matematik inom matematikprogrammet vid Göteborgs universitet*

Erik Bertolino   Helena Pixsjö   Anthon Ytterell

*Kandidatarbete i matematik inom civilingenjörsprogrammet Teknisk matematik vid Chalmers*

Rebecca Jonasson

*Kandidatarbete i matematik inom civilingenjörsprogrammet Bioteknik vid Chalmers*

Andrea Nygren

Handledare:   Hana Dobšiček Trefná   Institutionen för Elektroteknik  
                  Maria Roginskaya        Institutionen för matematiska vetenskaper  
Examinator:   Marina Axelson-Fisk

Institutionen för matematiska vetenskaper  
Chalmers tekniska högskola  
Göteborgs universitet  
Göteborg 2017



## Sammanfattning

Hypertermi som komplementär behandlingsmetod har visats förbättra resultaten vid behandling av cancer både i kombination med kemoterapi och strålbehandling. Projektet har undersökt vilken temperatur som kan uppnås vid fokuserad uppvärmning av en djupliggande tumör av typen medulloblastom hos ett barn. Vid uppvärmning har hänsyn tagits till hot spots och täckning av tumören. Projektet utfördes genom simulering av elektromagnetiska fält på en modell och optimering över en målfunktion för bästa resultat. Resultaten tyder på en viss uppvärmning av den djupliggande tumören, men med hot spots och otillräcklig täckning.

Projektet undersökte även målfunktioner för optimering samt optimeringsmetoder. Dessa resultat visade att Nelder-Mead är en bättre optimeringsmetod än particle swarm för projektet och att den nya målfunktionen  $HTC_{25}$  gav likvärdigt resultat som HTQ.

## Abstract

Combining radiation or chemotherapy with hyperthermia has been shown to be an effective way to improve cancer treatments. This project has investigated which temperature is obtainable when using focused heating on cancer tumors. The tumor used in the project is a deep-seated medulloblastoma in a child model. Tumor coverage and hot spots have been considered. Electromagnetic fields were simulated on the model and the results were optimized using a goal function. The results show a certain heating of the deep-seated tumor, but with hot spots and very low coverage of the tumor.

Different goal functions used for optimization were also examined, along with methods of optimization. These results indicated that Nelder-Mead is a better method of optimization than particle swarm for this case and that the new goal function  $HTC_{25}$  gave equivalent results as the commonly used HTQ.



# Innehåll

0.1	Bidragsrapport . . . . .	
<b>1</b>	<b>Inledning</b>	<b>1</b>
1.1	Syfte . . . . .	1
1.2	Problemformulering . . . . .	2
1.3	Avgränsningar . . . . .	2
<b>2</b>	<b>Teori</b>	<b>2</b>
2.1	Fokuserad strålning vid hypertermi . . . . .	2
2.2	Hjärnans funktion . . . . .	3
2.2.1	Hjärnans uppbyggnad . . . . .	3
2.2.2	Hjärnans dielektriska egenskaper . . . . .	4
2.3	Matematisk modell för hypertermi . . . . .	4
2.3.1	Specifik absorptionsnivå . . . . .	4
2.3.2	Pennes bioheat-ekvation . . . . .	5
2.3.3	Kvalitetsindikatorer för hypertermibehandling . . . . .	6
<b>3</b>	<b>Metod</b>	<b>6</b>
3.1	Målfunktioner för optimering av SAR . . . . .	7
3.1.1	Målfunktionerna $M_I$ och HTQ . . . . .	7
3.1.2	$HTC_{25}$ . . . . .	7
3.2	Optimeringsmetoder . . . . .	7
3.2.1	Particle swarm som optimeringsmetod . . . . .	8
3.2.2	Nelder-Mead simplexmetod . . . . .	8
3.2.3	Tidsåtgång för particle swarm jämfört med Nelder-Mead metoden . . . . .	9
3.3	Modeller för simulering i CST Microwave Studio . . . . .	9
3.3.1	Förenklad modell . . . . .	10
3.3.2	Realistisk modell av ett barnhuvud . . . . .	10
3.4	Omvandling från SAR till temperatur med Pennes ekvation . . . . .	10
<b>4</b>	<b>Resultat</b>	<b>12</b>
4.1	Förenklad modell . . . . .	12
4.2	Realistisk modell . . . . .	13
4.3	Jämförelse av målfunktionerna HTQ och $HTC_{25}$ . . . . .	14
4.4	Tidsjämförelse av optimeringsmetoder . . . . .	15
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>15</b>
5.1	Målfunktioner . . . . .	16
5.2	Antennsystemet . . . . .	17
5.3	Tidsjämförelse av optimeringsmetoder . . . . .	17
5.4	Förslag på vidareutvecklingar . . . . .	18
<b>6</b>	<b>Slutsats</b>	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>Referenser</b>	<b>19</b>
<b>A</b>	<b>Bilagor</b>	<b>22</b>
A.1	Antenninställningar . . . . .	22

# Förord

Detta examensarbete har utförts vid institutionen för Matematiska vetenskaper i samarbete med institutionen för Elektroteknik på Chalmers. Det har varit mycket givande att få utföra ett kandidatprojekt där flera discipliner vävs samman och tillämpa de kunskaper projektgruppen har fått genom våra respektive utbildningar.

Projektgruppen vill tacka Hana Dobsicek Trefna, Maria Roginskaya, Björn Martinsson, Anton Älgmyr samt Erika Ek. Handledarna, Hana och Maria, har varit mycket hjälpsamma och bidragit med inspiration och idéer vid behov. Tidigare kandidatstudenter Björn, Anton och Erika har hjälpt kandidatgruppen med praktiska teknikaliteter som har varit värdefullt under arbetets gång.

## 0.1 Bidragsrapport

Samtliga gruppmedlemmar har varit en betydande del av projektet. Många moment av projektet har inte en specifik person varit ansvarig för, utan gruppen har gemensamt genomfört arbetet. Utveckling och felsökning av kod har varit merparten av projektet, vilket alla har bidragit mycket till. Samtliga medlemmar har varit närvarande och aktiva vid möten inom gruppen och med handledare. Gruppen har även haft en kontinuerlig kontakt under projektets gång.

Inledningsvis var Anthon, Erik och Helena ansvariga för utveckling av kod. Andrea och Rebecca fokuserade då på modellering och simulering i programmet CST. Därefter har det varit en gemensam del. Andrea har genomgående varit ansvarig för att föra anteckningar från möten. Erik introducerade optimeringsmetoden particle swarm. Utvecklandet av målfunktionen  $HTC_{25}$  har Rebecca och Andrea ansvarat för. Erik ansvarade för att mer djupgående förstå programmet FEniCS, även Anthon har varit en viktig del av detta. En loggbok har förts över varje medlems arbetstillfälle och bidrag.

Anthon har skrivit Syfte, Avgränsningar och delar av Diskussionen, främst den inledande texten. Samt skrivit på Slutsatsen.

Rebecca har skrivit den populärvetenskapliga framställningen, teori gällande hypertermi i Inledning, teoridelen Matematisk modell för hypertermi, delar av Slutsats, hela kapitlet Metod exklusive Nelder-Mead simplex metod och slutligen Antennsystemet, Tidsjämförelse av optimeringsmetoder och delar av resterande diskussion. Rebecca har utfört tidsjämförelsen av optimeringsmetoder samt undersökningen av frekvensberoende hos HTQ och temperaturparametrar.

Helena har skrivit delar av Inledning, Fokuserad strålning vid hypertermi, Metod, Resultat och Slutsats. Samt analyserat HTQ och temperaturparametrar för olika frekvenser.

Erik har skrivit Inledning samt delar av Fokuserad strålning vid hypertermi och varit ansvarig gällande generering av resultaten till Resultat.

Andrea har skrivit Sammanfattning, Abstract, delar av Inledningen, Problemformulering, Hjärnans funktion, avsnittet om Nelder-Mead simplex metoden, hela kapitlet Resultat samt delar av underrubriken Målfunktioner i kapitlet Diskussion.

# 1 Inledning

Cancer är en av Sveriges största folksjukdomar. Under 2014 diagnostiserades 64 000 personer med cancer och 20 000 avled på grund av sjukdomen. Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi uppskattar att vid 2040 kommer 101 000 människor i Sverige drabbas av cancer[1]. Därmed är forskning om cancerbehandling av stor betydelse för folkhälsan.

Cancer artar sig oftast i form av tumörer och den mest förekommande cancerbehandlingen är kirurgi, där tumören avlägsnas.[2] Djupliggande tumörer, speciellt i hjärnan, är svåra att komma åt kirurgiskt utan att skada kritiska vävnader.[3] Detta innebär att andra behandlingar, såsom kemoterapi och strålbehandling är nödvändiga. I dagsläget medför behandlingsmetoderna biverkningar, allt från trötthet och håravfall till infektionskänslighet och skador på vitala organ.[4][5] Allvarliga biverkningar är mer förekommande vid behandling av hjärntumörer då många vitala delar av hjärnan kan påverkas. Detta är extra problematiskt för barn med hjärntumörer, vars kroppar inte är färdigutvecklade och långsiktiga biverkningar är därmed vanligare. Dessa långsiktiga biverkningar kan bland annat innebära ett sänkt IQ-värde, försämrade akademiska prestationer och beteendeproblem.[6] Ett sätt att förbättra behandlingen och därmed minska biverkningar samt återkommande tumörer är att kombinera nämnda behandlingsmetoder med hypertermi.[7]

Hypertermi innebär att tumören värms upp till temperaturintervallet 41-45°C med hjälp av elektromagnetiska fält.[8] De elektromagnetiska fälten genereras av antenner, placerade i en anordning utanpå kroppen. Genom att använda flera antenner samtidigt möjliggörs fokusering av absorberad effekt till följd av interferens.[9] En vattenbolus med kylvatten placeras mellan antenner och hud för att motverka den höga temperatur som kan uppstå i vävnader nära antenner. Utformning av antensystem och antenndesign skiljer sig mellan såväl institutioner som behandlingsområde.[10][11][9]

Vid uppvärmning till temperaturer över 41°C sker vaskulära förändringar vilket betyder att blodflödet ökar till tumörcellerna. Detta leder till att cytostatika, det ämne som används vid kemoterapi, snabbare transporteras till tumören och att större mängder kan levereras per behandlingstid. Ökat blodflöde bidrar även till förändrat pH-värde samt ökad syresättning, vilket ökar cellers känslighet för strålning till följd av försämrad reparationsförmåga.[12][13][14] Studier har även visat att tumörceller påverkas mer av värme än vad friska celler gör, samt att värme kan förhindra tumörens celdelning.[15]

Vid behandling av hjärntumörer bidrar hypertermi även till att öppna blod-hjärnbarriären, vilken reglerar överföringen av ämnen mellan blod och hjärnsubstans i hjärnan. Då temperaturen i vävnader ökar möjliggörs överföring av ämnen som vanligtvis hindras från att transporteras från blod till hjärnsubstans.[16] För barn som är mer känsliga mot strålning skulle detta potentiellt innebära att kemoterapi kan användas istället för strålbehandling.

Innan en hypertermibehandling inleds på en patient genomförs en planering av hypertermibehandlingen, så kallad HTP från engelskans *hyperthermia treatment planning*. Planeringen baseras ofta på simulering och optimering av SAR, ett mått på strålningseffektsabsorbans, eller temperatur i kombination med bilder från CT eller MR skanning.[17] Resultatet av HTP används vid fastställande av systeminställningar, men även vid beslutstagande gällande huruvida en hypertermibehandling kan anses effektiv eller inte för en berörd patient.[18][13]

I detta kandidatprojekt ligger fokus på djupliggande hjärntumörer hos barn och hur hypertermi kan användas som behandlingsmetod. Arbetet bygger vidare på kandidatarbeten från föregående år. Tidigare kandidatprojekt har bland annat designat ett antensystem och modellerat effekten av hypertermi genom SAR. Det här projektet arbetar vidare från detta för att modellera temperaturförhållandet i hjärnan utifrån uppvärmning med hypertermi.

## 1.1 Syfte

Syftet med projektet är att ta fram en effektiv metod för hypertermi på djupliggande hjärntumörer hos barn. Tumörvävnad ska värmas upp samtidigt som övrig vävnad inte överstiger 42°C. Projektet syftar till att resultera i en behandling som kan användas som ett komplement till traditionella behandlingar och därmed uppnå en effektivare behandling. Målet med projektet är att modellera uppvärmningen av en tumör i hjärnan till en temperatur  $T \geq 41^\circ\text{C}$ .

## 1.2 Problemformulering

Projektet undersöker vilken temperatur som kan uppnås genom att fokusera uppvärmningen till en tumör i hjärnan. Projektets mål är att uppnå temperaturen 41°C i det önskade området, men en högre temperatur är fördelaktigt. Detta kan summeras i den huvudsakliga frågeställningen:

- Är det möjligt att genom fokuserad uppvärmning av hjärnan, med hypertermi, nå en temperatur över 41°C i en djupliggande tumör?

Uppvärmningen bör ske utan uppkomst av så kallade hot spots, det vill säga utan att frisk vävnad uppnår kritiska temperaturer. För hög temperatur i frisk vävnad är skadligt och kan eventuellt vara livshotande för patienten.[19] I syfte att besvara frågeställningen identifierades tre deluppgifter:

- *Val av målfunktion*

Undersöka målfunktioner som kan användas vid optimal fokusering. Dessa målfunktioner ska beskriva SAR-fördelningen i olika delar av hjärnan. Hänsyn behöver tas till hot spots som uppstår samt utbredning av SAR i tumörvävnaden.

- *Val av optimeringsmetod*

Optimeringsmetoden bestäms med hänsyn till målfunktionen. Här är det viktigt att förstå vilka parametrar som behövs ta hänsyn till. Den minimala temperaturen som behöver nås är 41°C och en högre temperatur är positivt.

- *Temperatur- och frekvensanalys*

Efter optimering av målfunktionen så studeras huruvida det optimala temperaturintervallet har uppnåtts. Vilken frekvens, amplitud och fas kan användas för att uppnå bästa resultat?

## 1.3 Avgränsningar

Projektet utgår från forskning som har gjorts av The Chalmers Antenna Systems Excellence centre, ChaseOn, och använder därmed samma antenmodell. Fler antenner eller alternativ placering av dessa skulle kunna tillämpas, men detta avgränsar projektet sig från. Endast digitala modeller kommer att konstrueras. Patientmodeller och data rörande vävnader kommer inte att tas fram utan kommer hämtas från institutionen för Elektroteknik på Chalmers. Tumören som studeras är av typen medulloblastom. Vid simulering och optimering kommer samtliga antenner ha samma frekvens. Olika kombinationer av frekvenser undersöks inte i projektet.

## 2 Teori

Följande kapitel redogör för grundläggande teori inom flertalet för arbetet relevanta områden, vilka senare används för beräkning och analys av simulerings- samt optimeringsresultat.

### 2.1 Fokuserad strålning vid hypertermi

Hypertermibehandling verkar genom ett antensystem som sänder ut elektromagnetiska vågor och värmer upp ett valt område. En plan elektromagnetisk våg beskrivs på exponentialform enligt

$$E(\mathbf{x}, t) = Ae^{i(\mathbf{k}\mathbf{x} - t\omega + \phi)} \quad (1)$$

Där  $A$  representerar vågens amplitud (m),  $\mathbf{k}$  är vågvektorn,  $\mathbf{x}$  är positionsvektorn,  $t$  är tiden (s),  $\omega$  beskriver vågens frekvens (Hz) och  $\phi$  beskriver vågens fasförskjutning och är enhetslös

[20]. Fasförskjutningen  $\phi$  påverkar samspelet mellan olika elektriska vågor genom att energin som överförs med vågorna påverkas genom interferens. Destruktiv interferens kan kancellera vågor och konstruktiv interferens kan förstärka vågor. Det önskvärda i en hypertermibehandling är destruktiv interferens i frisk vävnad och konstruktiv interferens i tumören. Med en frekvens på 300-900 MHz kallas dessa vågor för mikrovågor. De elektromagnetiska vågorna skapar elektromagnetiska fält, så kallade **E**-fält. **E**-fälten används bland annat vid beräkning av hur mycket effekt som har tagits upp av de olika vävnaderna. Detta beskrivs mer i avsnitt 2.3.1.

**E**-fälten ser olika ut beroende på hur den elektromagnetiska strålningen påverkar de olika vävnadstyperna i hjärnan. Ett problem med hjärntumörer är att de ofta är djupliggande, det vill säga de ligger djupare än 4 cm in i kroppen. Detta gör att en lägre frekvens är nödvändig eftersom att dessa har ett längre inträngningsdjup. De lägre frekvenserna möjliggör en djupare inträngning men gör även precisionen på mikrovågorna sämre, vilket kan leda till att delar ej ämnade att värmas upp påverkas och hot spots uppstår.[21][22] Inträngningsdjupet  $\delta$  (m) beräknas enligt

$$\delta = \frac{1}{\sqrt{\pi\omega\sigma\mu}}. \quad (2)$$

Ekvationen ovan visar att ökad frekvens ger minskat penetrationsdjup.[20] Permeabilitet  $\mu$  (H/m) beskriver den magnetisering som sker i ett material efter påverkan av ett magnetfält. Två elektriska egenskaper hos vävnader är särskilt viktiga för en hypertermibehandling, permittivitet  $\epsilon$  (F/m) och konduktivitet  $\sigma$  (S/m). Permittivitet beskriver materialets motstånd till att polariseras under inverkan av ett elektriskt fält medan konduktivitet beskriver hur väl ett material kan transportera elektrisk laddning.[20]

## 2.2 Hjärnans funktion

Uppvärmning av hjärnan kan orsaka ödem och svullnad.[19] Vid uppvärmning av till exempel hud bidrar smärtsensorer till att uppvärmningen vanligtvis inte kan nå skadliga temperaturer, då smärtan blir hög innan sådana temperaturer uppnås. Eftersom hjärnan inte har några sensorer för termisk smärta finns inget motsvarande skydd vid uppvärmning av hjärnan. På grund av detta är det av extra stor betydelse att noggrant övervaka temperaturökningen i hjärnan då friska celler börjar påverkas allvarligt vid 41°C och nervceller skadas vid  $\geq 42^\circ\text{C}$ . [23][24]

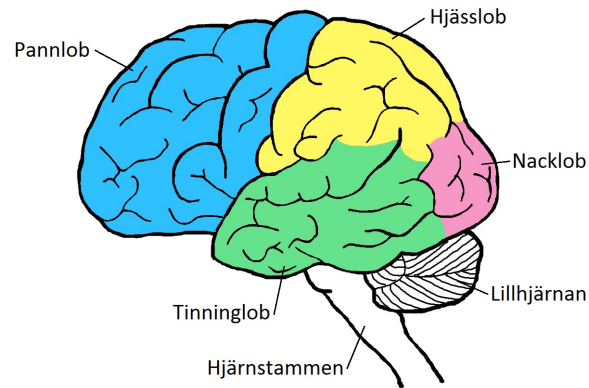
### 2.2.1 Hjärnans uppbyggnad

Hjärnan delas vanligtvis in i fyra delar: storchjärnan, hjärnstammen, lillhjärnan och hjärnhinnorna, se figur 1. Hjärnan väger nästan 1,5 kg och använder ungefär en femtedel av allt syre som blodet tillför. Syret tillförs via två artärer som går ihop till en ring på hjärnans undersida[25].

Storchjärnan består av två hemisfärer, hjärnhalvor, som sitter ihop och kommunicerar med varandra genom hjärnbalken.[26] Ytan på storchjärnan är veckad och vecken har mellanliggande fåror. Dessa fåror är extra tydliga och delar in hemisfärerna i fyra lober: pannlob, hjässlob, tinninglob och nacklob.[27] Ytterskiktet av storchjärnan kallas bark och består av grå hjärnsubstans, vilket i sin tur är nervcellernas cellkroppar. Hjärnbarken ansvarar för de mest avancerade funktionerna i hjärnan såsom vårt medvetande, känslor och minne. Det inre skiktet av storchjärnan består huvudsakligen av vit hjärnsubstans, det vill säga axoner.[28] Det är genom den vita hjärnsubstansen som information överförs mellan olika delar av hjärnbarken.[27] Denna typ av ledningsbanor för även vidare information till hjärnstammen, lillhjärnan och ryggmärgen. Det finns fyra hålrum i hjärnan som kallas ventriklar. Ventriklarna är förbundna till varandra och innehåller cerebrospinalvätska, CSF från engelskans *cerebrospinal fluid*. [27]

Lillhjärnan sitter längst bak i huvudet[29], under storchjärnan, och består även den av två hemisfärer. Lillhjärnan är uppbyggd av både grå och vit hjärnsubstans och är även den veckad, däremot med mindre veck än storchjärnan. Denna hjärndel ansvarar främst för balans och finmotorik.[27] Det är hjärnstammen som binder ihop stor- och lillhjärnan med

ryggmärgen.[29] Den innehåller omkopplingsstationer som kan filtrera information till hjärnbarken och ansvarar för styrning av kroppens hormonsystem, andning, kroppstemperatur och ämnesomsättning.[27] Hjärnan har tre hinnor. Dessa är till för att skydda hjärnan på olika sätt.[27]



Figur 1: Uppdelning av hjärnan i storhjärna, lillhjärna och hjärnstam. Storhjärnan består av: pannlob, hjässlob, tinninglob och nacklob.

### 2.2.2 Hjärnans dielektriska egenskaper

Vid simulering och beräkning av strålningens påverkan på olika typer av vävnad är egenskaper som konduktivitet och permittivitet viktiga att ta hänsyn till då dessa påverkar hur mycket energi vävnaden absorberar. Såväl konduktivitet som permittivitet varierar mellan olika typer av vävnad, vilket bidrar till större värmeutveckling i specifika delar av hjärnan.

Dielektriska egenskaper hos biologiska vävnader uppstår som ett resultat av interaktioner mellan elektromagnetisk strålning och beståndsdelar på cell- och molekylnivå. Beroende på vilken frekvens som en biologisk vävnad utsätts för, sker olika saker. Vid höga frekvenser minskar permittiviteten i tre steg, med  $\alpha$ -,  $\beta$ - och  $\gamma$ -dispersioner. Gammadisersion, i GHz-regionen, sker på grund av polarisering av vattenmolekyler. Betadisersion, i 100 kHz-regionen, beror på polarisering av cellmembran och alfadispersion, låga frekvenser, är i form av diffusion av joner genom cellmembranet.[30]

CSF är en genomskinlig vätska som flödar genom hålrum i hjärnan och ryggmärgen.[31] Vätskan bildas av plexus choroideus, ett nätverk av blodkärl som är täckta av CSF producerande celler.[32] Huvuduppgiften för CSF är att fungera som stötabsoberent för att skydda hjärnan samt att cirkulera näring och slaggprodukter som blodet har fört med sig till hjärnan.[33] Den har hög konduktivitet, vilket bidrar till problem vid uppvärmning av hjärnan. Trots att vätskan rör sig så är perfusionen dålig, vilket leder till att den mycket lätt värms upp vid hypertermibehandling och bidrar till så kallade hot spots.[34]

## 2.3 Matematisk modell för hypertermi

I följande avsnitt presenteras ett antal ekvationer och uttryck som bland annat används i syfte att beskriva kroppens egenskaper matematiskt. Dessa används sedan för att uttrycka en målfunktion som kan användas för att optimera fokuseringen av elektromagnetiska vågor i hjärnan.

### 2.3.1 Specifik absorptionsnivå

Specifik absorptionsnivå, så kallad SAR, är ett mått på hur mycket energi en vävnad maximalt absorberar per mass- och tidsenhet vid exponering av ett elektriskt fält. SAR definieras enligt ekvation (3).[21] Enheten för SAR är  $W\ kg^{-1}$ .

$$SAR = \frac{d}{dt} \left( \frac{dW}{dm} \right) = \frac{\sigma |E|^2}{2\rho} \quad (3)$$

I definitionen ovan representerar  $\sigma$  elektrisk konduktivitet och  $\rho$  vävnadens densitet. Den elektriska fältstyrkan ges av  $E$ . Specifik absorptionsnivå för en position  $x$  kan beräknas med hjälp av elektrisk strömtäthet  $\mathbf{J}$ , med användning av relationen  $\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E}$ . Även det elektriska fältet uttrycks nu som en funktion av position och tid.

$$SAR(x) = \frac{\overline{\mathbf{E}(\mathbf{x}, \mathbf{t}) \cdot \mathbf{J}(\mathbf{x}, \mathbf{t})}}{2\rho(x)} \quad (4)$$

I uttrycket ovan representerar täljaren tidsmedelvärdet av skalärprodukten mellan det elektriska fältet och strömtätheten, vilket därmed resulterar i den genomsnittliga mängd energi som absorberas av ett material över tid. För att därefter beräkna medelvärdet av SAR i ett område  $\Omega$ , betecknat  $SAR_{medel}(\Omega)$ , används följande uttryck[35]

$$SAR_{medel}(\Omega) = \frac{1}{V} \int_{\Omega} SAR(x) dx. \quad (5)$$

Ekvation (4) och ekvation (5) är hämtade från ett tidigare kandidatarbete på Chalmers.[35]

För att begränsa mängden strålning en kropp exponeras för har Strålsäkerhetsmyndigheten angett särskilda gränser gällande SAR-nivåer för olika typer av teknisk utrustning. Gränserna används för såväl basstationer som mobiltelefoner, vilka har gränsen 2 W/kg.[36]

### 2.3.2 Pennes bioheat-ekvation

Då vävnad absorberar tillräcklig mängd energi uppstår en temperaturökning. Förändring av temperatur i en vävnad kan beräknas med hjälp av *Pennes bioheat-ekvation*, se ekvation (6).[37][38][39] Ekvationen föreslogs av Harry H. Pennes år 1948 och har därefter använts frekvent för att beräkna värmeflöden i vävnader, till exempel i planeringsfasen av en hypertermibehandling.[40]

$$\rho c \frac{dT}{dt} = \nabla \cdot (k \nabla T) + (-\rho_{blod}) w c_{blod} (T - T_{kropp}) + Q_m + SAR \rho \quad (6)$$

Pennes ekvation beskriver temperaturförändringen med hjälp av densitet  $\rho$  ( $\text{kg m}^{-3}$ ), temperaturen  $T$  ( $^{\circ}\text{C}$ ), värmekapacitet  $c$  ( $\text{J kg}^{-1} \text{ } ^{\circ}\text{C}^{-1}$ ), värmeledningsförmåga  $k$  ( $\text{W m}^{-1} \text{ } ^{\circ}\text{C}^{-1}$ ), blodperfusion  $w$  ( $\text{s}^{-1}$ ), SAR ( $\text{W kg}^{-1}$ ) och  $Q_m$  ( $\text{W m}^{-3}$ ) som representerar värme genererad av metabolism.[41] Ekvationen tar därmed hänsyn till avkylning, blodflöde till och från det definierade området samt värme genererad av såväl SAR som metabolism.

Ekvationen baseras på värmeledningsekvationen med intern generering av värme[42] enligt

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T + Q_{intern}. \quad (7)$$

I ekvationen ovan motsvarar  $Q_{intern}$  den internt genererade värmen. Termen  $Q_{intern}$  kan delas upp i  $Q_{blod}$  och  $Q_m$ , vilka representerar värme genererad till följd av blodperfusion respektive metabolism. Metabolismens värmegenerering antas vara homogen medan  $Q_{blod}$  antas vara proportionell med produkten av temperaturdifferensen  $\Delta T$  och blodets perfusionshastighet.[42][38] Pennes representation av  $Q_{blod}$  presenteras enligt

$$Q_{blod} = w \rho_{blod} c_{blod} (1 - \kappa) (T_a - T). \quad (8)$$

Här beskriver  $T_a$  temperaturen i arteriellt blod, vilket motsvarar  $T_{kropp}$  i ekvation (6). Parametern  $\kappa$  motsvarar skillnaden i temperatur mellan vävnad och blod. Pennes valde  $\kappa = 0$ , en förenkling som till stor del används även idag. Genom att addera en term för den värmeutveckling som skapas då effekt från en extern källa tillförs vävnaden fås därmed det uttryck som återfinns i ekvation (6).

Mängden blodkärl samt kärlets utbredning i kroppen leder till svårigheter att beräkna värmeflödet för varje kärl. I Pennes ekvation antas värmeöverföringen mellan blodkärl och vävnader mestadels ske via kapillärer, där blodets hastighet är relativt låg.[40]

### 2.3.3 Kvalitetsindikatorer för hypertermibehandling

Det finns olika kvalitetsindikatorer för att påvisa utvecklingen av SAR i en vävnad. Användningen av indikatorer skiljer sig även åt för olika institutioner vilket försvårar jämförelser mellan behandlingar. En utförlig litteraturstudie av ett antal kvalitetsindikatorer har utförts av Canters *et al.* I studien ges även förslag på möjliga modifikationer av nuvarande indikatorer, till exempel att konsekvent definiera målvolymer relativt kroppsvolym i applikatorn som ett försök att standardisera de volymberoende indikatorerna ytterligare.[43]

En kvalitetsindikator är den så kallade *hot spot-target quotient*, även kallad HTQ. Indikatorn HTQ beskriver kvoten mellan medelvärdet av SAR i hot spots och medelvärdet av SAR i tumören, se ekvation (9).[44] HTQ kan vid optimering därmed användas för att minimera antalet hot spots under en hypertermibehandling.

$$HTQ = \frac{SAR_{medel}(V_1)}{SAR_{medel}(V_{tumör})} \quad (9)$$

I ekvation (9) beskriver  $SAR_{medel}(V_1)$  medelvärdet av SAR i volymen  $V_1$ , vilken i sin tur definieras som den 1% av volymen som har högst SAR-värde. Analogt definieras  $SAR_{medel}(V_{tumör})$  som medelvärdet av SAR i tumören.

HTQ har även använts som målfunktion vid optimering i flertalet studier.[44][45] I syfte att åstadkomma en önskvärd temperaturutveckling genom optimering av SAR har HTQ visats vara bättre än jämförbara uttryck.[43] Kvalitetsindikatorn har även visats stämma väl överrens med tumörens uppskattade mediantemperatur, beräknad med Pennes bioheat-ekvation.[43]

Ytterligare en indikator som kan användas för att utvärdera resultatet av en hypertermiplanering är *target coverage 25%*, så kallad  $TC_{25}$ . Indikatorn  $TC_{25}$  beskriver täckningsgraden av SAR i tumören, närmare bestämt hur stor del av tumörens volym som täcks av ett SAR-värde större än 25% av det maximala SAR-värdet i kroppen. Indikatorn definieras enligt

$$TC_{25} = \frac{V_{tumör}(SAR > 0.25 \cdot SAR_{max})}{V_{tumör}} \quad (10)$$

Då behandlingens resultat beror på kapaciteten att fokusera hypertermin på tumörens volym indikerar ett högre värde på  $TC_{25}$  således högre kvalitet på behandlingen.[44] Ett  $TC_{25}$ -värde på minst 75% anses ofta vara en indikation på att en hypertermibehandling är effektiv och därmed bör utföras.[18] Lägre värden kan kräva vidare undersökning för att fastställa kvaliteten på en planerad behandling, medan betydligt lägre värden kan medföra att en planerad hypertermibehandling direkt avfärdas.[18]

## 3 Metod

Arbetet genomfördes med hjälp av simuleringar av **E**-fält i CST Microwave Studio, vilka beräknas genom att lösa Maxwells ekvationer numeriskt. Efter simulering exporterades simuleringsdata till matriser i MATLAB. I MATLAB utfördes sedan en komprimering av data med hjälp av en så kallad octree-struktur.[35] Därefter optimerades målfunktionerna i MATLAB. Såväl målfunktioner som optimeringsmetoder fastställdes under arbetets gång och var därmed ej givna vid projektets start. Den kod som använts vid beräkningar i MATLAB baserades på kod tillhandahållen av institutionen för Elektroteknik på Chalmers.

Samtliga målfunktioner i studien baserades på SAR. Vid beräkning av SAR antogs vävnaders dielektriska egenskaper vara oberoende av temperatur. Vävnadsegenskaper som konduktivitet och permittivitet har visats vara temperaturberoende men på ett för studien relevant frekvensintervall är ökningen förhållandevis liten[46], varför denna ansågs försumbar. Optimering av målfunktioner efterföljdes av omvandling från SAR till temperatur, vilken utfördes genom att lösa Pennes Bioheat-ekvation med hjälp av beräkningsplattformen FEniCS.[47][48]

Både förenklade och realistiska patientmodeller användes vid simulering. Inledningsvis utfördes simuleringar på en förenklad modell. Därefter utfördes simuleringar på en realistisk



patientmodell baserad på MR-scanning. Den realistiska modellen hämtades från institutionen för Elektroteknik på Chalmers.

Efter simulering och optimering utfördes slutligen temperatur- och frekvensanalys av resultatet genom att jämföra och utvärdera uppnådd temperatur för olika frekvenser.

### 3.1 Målfunktioner för optimering av SAR

Hypertermi syftar till att uppnå önskad temperatur i ett bestämt område utan att påverka omgivande delar negativt. Därmed är målet med optimeringen att uppnå önskad temperaturhöjning i ett fokuserat område utan att särskilt känsliga områden överstiger en kritisk temperatur eller att hot spots uppstår. Ett antal målfunktioner testades, jämfördes och utvärderades. Lämpliga förbättringar av målfunktioner genomfördes genom att studera resultat från tidigare studier gällande hypertermi av tumörer.

#### 3.1.1 Målfunktionerna $M_I$ och HTQ

Inledningningsvis användes  $M_I$  som målfunktion, vilken definieras enligt ekvation (11). Målfunktionen beskriver kvoten mellan SAR-värden i tumör i förhållande till SAR-värden i frisk vävnad och bör maximeras för att uppnå önskvärda resultat. Denna målfunktion har även använts vid tidigare kandidatarbeten på Chalmers.[35] För optimering av  $M_I$  användes främst optimeringsmetoden particle swarm.

$$M_I = \frac{SAR_{medel}(V_{tumör})}{SAR_{medel}(V_{total} - V_{tumör})} \quad (11)$$

Ytterligare en målfunktion som använts för optimering är HTQ, vilken definieras i ekvation (9). Genom att använda HTQ som målfunktion kan andelen hotspots minimeras i relation till uppnådda SAR-värden i tumören. Då existerande implementation av HTQ baserades på optimering med egenvärdesmetoden utfördes samtliga optimeringar av HTQ med denna metod.

Optimering av målfunktionerna ovan resulterar dock inte nödvändigtvis i en homogen uppvärmning av målområdet, varför ytterligare modifikationer av målfunktionerna kan vara av intresse för att säkerställa en sådan typ av temperaturökning.

#### 3.1.2 $HTC_{25}$

I syfte att åstadkomma en ökning av den andel tumör som uppnår tillräcklig SAR-nivå konstruerades en målfunktion som kombinerar HTQ med en modifierad variant av  $TC_{25}$ . Genom att kombinera nämnda kvalitetsindikatorer kan hot spots minimeras samtidigt som tumörens täckningsgrad maximeras. Målfunktionen definieras enligt ekvation

$$HTC_{25} = HTQ + TC_{25,median}^{-1} \quad (12)$$

Här definieras kvalitetsindikatorn  $TC_{25,median}$  enligt

$$TC_{25,median} = \frac{V_{tumör}(SAR > 0.25 \cdot med(SAR_{top1\%}))}{V_{tumör}} \quad (13)$$

I uttrycket ovan representerar  $med(SAR_{top1\%})$  medianen av den högsta procenten SAR-värden. Medianen används istället för medelvärdet i ett försök att minska enstaka extremvärdenas påverkan på resultatet, vilket är önskvärt enligt Canters *et al.*[43] I syfte att utvärdera målfunktionens kvalitet utfördes en jämförelse mellan  $HTC_{25}$  och HTQ. Då existerande implementation av HTQ optimeras med egenvärdesmetoden användes denna metod även vid samtliga optimeringar av  $HTC_{25}$ .

### 3.2 Optimeringsmetoder

Då en målfunktion fastställts utsågs en passande optimeringsmetod. Den kod som initialt användes som bas för arbetet använder Nelder-Mead metoden som optimeringsmetod. I följande kapitel redogörs för optimeringsmetoderna particle swarm och Nelder-Mead metoden, vilka har använts för majoriteten av optimeringar under arbetet.

### 3.2.1 Particle swarm som optimeringsmetod

Particle swarm är en optimeringsmetod som iterativt förbättrar lösningen till en kontinuerlig olinjär funktion. Metoden baseras på en biologiskt inspirerad algoritm som initialt utvecklades efter simuleringar av djurs sociala beteende i flock.[49][50] Particle swarm valdes som optimeringsmetod då den relativt snabbt kan optimera över stora lösningsmängder. Metoden har även använts i tidigare studier gällande hypertermi.[44][45] Optimeringsmetoden kan implementeras med en förhållandevis enkel algoritm men garanterar dock inte att en optimal lösning fastställs.[49][50]

Particle swarm baseras på slumpmässig initial utplacering och hastighet av ett antal partiklar, samt evaluering och uppdatering av partiklarnas position och hastighet baserad på den bästa kända lösningen såväl lokalt som globalt.[44] Uppdateringen av hastigheten  $v$  för kandidat  $i$  beräknas enligt

$$v_i(t) = wv_i(t-1) + c_1q_1\left(\frac{x_i^p - x_i(t-1)}{\Delta t}\right) + c_2q_2\left(\frac{x_i^g - x_i(t-1)}{\Delta t}\right). \quad (14)$$

I ovanstående uttryck motsvarar  $w$  tröghet, det vill säga en partikels oförmåga att ändra hastighet. Positionerna  $x_i^p$  och  $x_i^g$  motsvarar partikelns individuellt bästa kända position respektive den bästa position som är känd för någon partikel i gruppen. Därmed är  $x_i^p$  en position som besökts av partikel  $i$ , vilket inte nödvändigtvis uppfylls för position  $x_i^g$ . Såväl  $q_1$  som  $q_2$  är likformiga distribuerade slumpstal mellan 0 och 1. Slutligen är  $c_1$  och  $c_2$  parametrar som påverkar partikelns rörelsebana genom att fastställa hur mycket en partikel attraheras av den individuellt bästa respektive den globalt bästa kända lösningen. Positionen  $p_i$  för partikel  $i$  uppdateras i varje tidssteg enligt

$$p_i(t) = p_i(t-1) + v_i(t-1). \quad (15)$$

Parametrar och restriktioner, till exempel  $v_{max}$ , är beroende av problemformulering och kan anpassas för varje specifikt fall. Vissa rekommendationer gällande parametervärden har fastställts, till exempel att låta  $c_1$  och  $c_2$  anta värden i intervallet  $I = [2, 4]$ . Ytterligare restriktioner, bland annat gällande huruvida partiklar tillåts lämna problemdomänen, kan implementeras för att vidare anpassa optimeringsmetoden efter problemformulering.[51] Utformningen av particle swarm kan anses bygga på en kombination av genetiska algoritmer och evolutionär programmering. Metoden påverkas av mutationer till följd av stokastiska processer likt evolutionär programmering samtidigt som en partikels position anpassas efter kända lösningar, vilket motsvarar den rekombination som återfinns i genetiska algoritmer.[49]

### 3.2.2 Nelder-Mead simplexmetod

Nelder-Mead algoritmen är en av de mest använda metoderna för icke-linjär obegränsad optimering. Metoden används vanligtvis för optimering av biologiska, kemiska och medicinska problem. Nelder-Mead syftar till att minimera en icke-linjär funktion med  $n$  reella variabler genom att endast utnyttja funktionsvärden och utan någon information gällande derivatan.[52]

För att definiera en fullständig Nelder-Mead metod krävs fyra skalära parametrar. Dessa inkluderar reflektion  $\rho$ , expansion  $\chi$ , sammandragning  $\gamma$  samt krympning  $\sigma$ . Parametrarna måste uppnå följande krav [52]

$$\rho > 0, \chi > 1, \chi > \rho, 0 < \gamma < 1, 0 < \sigma < 1. \quad (16)$$

I standardalgoritmen används värdena

$$\rho = 1, \chi = 2, \gamma = 1/2, \sigma = 1/2. \quad (17)$$

Vid användande av metoden skapas först ett simplex med  $n + 1$  hörn bestämda från givna startkoordinater. Algoritmen bedömer funktionen i varje punkt av simplexet och letar sedan efter ett sätt att nå ett lägre värde på funktionen. Detta kan göras genom reflektion, expansion, sammandragning eller krympning av simplexet. [53]

En iterering med Nelder-Mead metoden initieras genom att rangordna funktionens värde i punkterna  $n + 1$  i storleksordning. [52]

$$f(x_1) \leq f(x_2) \leq \dots \leq f(x_{n+1}) \quad (18)$$

Därefter beräknas reflektionspunkten  $x_r$  enligt

$$x_r = \bar{x} + \rho(\bar{x} - x_{n+1}) = (1 + \rho)\bar{x} - \rho x_{n+1} \quad (19)$$

Om  $f_1 \leq f_r < f_n$  accepteras den reflekterade punkten och iterationen avslutas. Om  $f_r < f_n$  beräknas expansionspunkten  $x_e$

$$x_e = \bar{x} + \chi(x_r - \bar{x}) = \bar{x} + \rho\chi(\bar{x} - x_{n+1}) = (1 + \rho\chi)\bar{x} - \rho\chi x_{n+1} \quad (20)$$

Är  $f_e < f_r$ , accepteras den expanderade punkten och iterationen avslutas. Om  $f_e \geq f_r$  accepteras istället  $x_r$  och iterationen avslutas.

Nästa steg är utförandet av en sammandragning mellan  $\bar{x}$  och det högre av värdena  $x_{n+1}$  och  $x_r$ . Beroende på vilket värde som är störst sker antingen en yttre sammandragning eller en inre sammandragning

Om  $f_n \leq f_r < f_{n+1}$ , skall en yttre sammandragning ske. Då beräknas  $x_c$ .

$$x_c = \bar{x} + \gamma(x_r - \bar{x}) = (1 + \rho\gamma)\bar{x} - \rho\gamma x_{n+1} \quad (21)$$

Om  $f_r \geq f_{n+1}$ , skall en inre sammandragning räknas  $x_{cc}$ .

$$x_{cc} = \bar{x} - \gamma(\bar{x} - x_{n+1}) = (1 - \gamma)\bar{x} + \gamma x_{n+1} \quad (22)$$

Det sista steget är krympning. Krympning sker om  $f_c > f_r$  eller  $f_{cc} < f_{n+1}$ . Vid krympning beräknas

$$v_i = x_1 + \sigma(x_i - x_1), i = 2, \dots, n + 1. \quad (23)$$

Vid nästa iteration består då simplexets punkter av  $x_1, v_1, \dots, v_{n+1}$ . [52]

Iterationen upprepas med de nya koordinaterna för simplexet och ett mindre värde på funktionen erhålls om optimeringen är lyckad.

### 3.2.3 Tidsåtgång för particle swarm jämfört med Nelder-Mead metoden

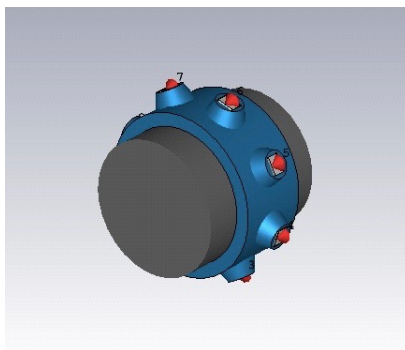
För att undersöka hur väl particle swarm fungerar för relevanta målfunktioner i förhållande till Nelder-Mead metod testades exekvering med alternerande optimeringsmetod på den realistiska modellen. Såväl tidsåtgång som resulterande HTQ jämfördes för de olika optimeringsmetoderna. Samtliga test utfördes med målfunktionen  $M_I$  och på den godtyckligt valda frekvensen 450 MHz. Resultatet redovisas i tabell 5. Samtliga optimeringar har utförts på samma dator.

## 3.3 Modeller för simulering i CST Microwave Studio

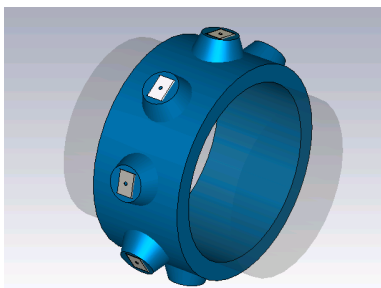
Följande stycken redogör för de modeller som användes vid simulering i CST Microwave Studio. För de realistiska simuleringarna valdes en färdigställd modell av ett barnhuvud. Till varje modell hör en mängd data som bland annat beskriver de ingående komponenternas dielektriska egenskaper. Nämnade egenskaper extraherades till MATLAB för användning av vidare beräkningar.

### 3.3.1 Förenklad modell

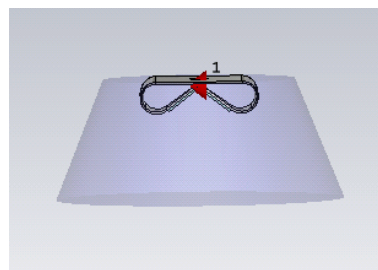
Inledningsvis konstruerades en cylindrisk modell bestående av enbart grå hjärnsubstans. Modellen hade radie 100 mm och längd 220 mm, se figur 2. Den omslöts av en 20 mm tjock vattenbolus på vilken 8 antenner applicerades. Simuleringar på den förenklade modellen genomfördes på 10 frekvenser i intervallet 400-850 MHz. Antennerna antogs ha en maxkapacitet på 150 watt. Samtliga antenner placerades symmetriskt på vattenbolusen i syfte att möjliggöra en fokuserad uppvärmning av en tumör lokaliserad i den volym vattenbolusen omsluter. Vattenbolus och antenn visualiseras i figur 3 respektive figur 4. En sfärisk tumör med radie 35 mm definierades i cylindern. Tumören var förskjuten i förhållande till centrum.



Figur 2: Cylindrisk modell med åtta nummerade antenner. Modellen användes initialt för simulering. Cylinderns radie är 100 mm.



Figur 3: Antenner och vattenbolus för den cylindriska modellen.



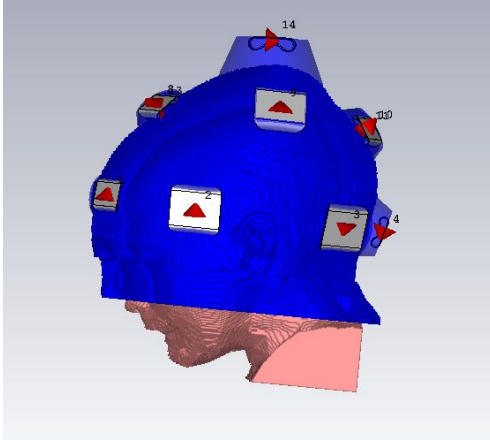
Figur 4: Förstoring av den antenntyp som användes vid simulering på den cylindriska modellen.

### 3.3.2 Realistisk modell av ett barnhuvud

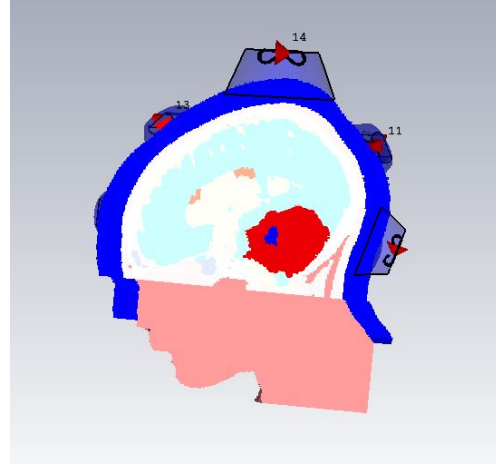
En realistisk modell av ett barnhuvud med tillhörande antensystem hämtades från institutionen för Elektroteknik på Chalmers, se figur 5 och figur 6. Figur 7 visar barnhuvudets form utan vattenbolusen. Modellen baseras på MR-scanning hos ett barn och består av flera olika sorters vävnad, bland annat grå hjärnsubstans och en tumör av typen medulloblastom. Modellens antensystem bestod av 14 antenner placerade på en omslutande vattenbolus. Systemet inkluderade även antenner av två olika storlekar, vilka verkade inom två olika frekvensband. Simulering genomfördes på 23 frekvenser mellan 300 MHz och 850 MHz. De större antennerna var verksamma på frekvenser mellan 300-550 MHz medan den mindre storleken användes för frekvenserna 400-850 MHz.

## 3.4 Omvandling från SAR till temperatur med Pennes ekvation

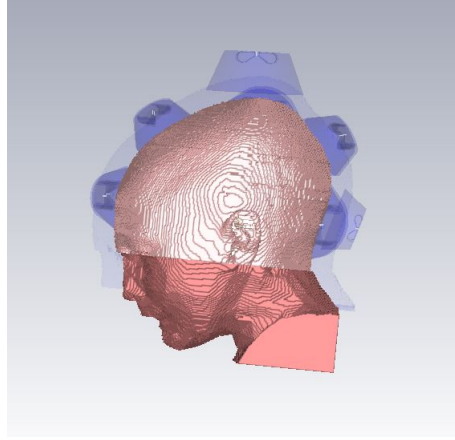
För att tydliggöra vilket resultat som uppnåtts efter optimering beräknades SAR om till temperatur med hjälp av programvaran FEniCS. Omvandling beräknades för varje position i modellen för att åstadkomma en matris av temperaturer istället för en matris av SAR-värden.



Figur 5: Realistisk modell av ett barnhuvud. Modellen är hämtad från institutitionen för Elektroteknik på Chalmers.



Figur 6: Genomskäring av den realistiska modellen. Tumör representeras av röd färg.



Figur 7: Realistisk modell av ett barnhuvud, utan vattenbolus.

Därmed möjliggjordes en utvärdering gällande huruvida tillräcklig temperatur uppnåtts i specifika områden.

FEniCS är en beräkningsplattform som används för att lösa partiella differentialekvationer, skrivna med en så kallad variationsformulering. Differentialekvationerna löses numeriskt med användning av finita elementmetoden, vilken delar in problemdomänen i ett stort antal mindre områden och löser ekvationerna approximativt på dessa. Pennes ekvation, se ekvation (6), kan med hjälp av en variationsformulering uttryckas enligt

$$\int v u \alpha ds + \int k \nabla u \cdot \nabla v dx + \int w c_{blood} v u dx = \int T_{ut} v ds + \int P v dx + \int w c_{blood} T_{blood} v dx. \quad (24)$$

Variationsformuleringen av Pennes ekvation hämtades från institutitionen för Elektroteknik på Chalmers. I ekvationen ovan representerar  $T_{blood}$  blodets temperatur,  $\alpha$  är en konstant som används för att beteckna värmeflödet ut från kroppen och  $P$  beskriver SAR multiplicerat med densitet. Analogt med variabelbeskrivningen för Pennes ekvation i tidigare kapitel representerar  $k$  värmeledningsförmåga,  $w$  blodperfusion och  $c_{blood}$  blodets värmekapacitet. Slutligen definieras  $T_{ut}$  som  $\alpha$  multiplicerat med omgivningens temperatur. Temperaturen beräknades relativt kroppstemperaturen vid start, varför den sista integralen utelämnades vid beräkning.

Här betecknas den sökta funktionen  $u$  medan  $v$  är en testfunktion. Det gäller även att  $u, v \in V$ , där  $V$  definieras som ett kontinuerligt och styckvis linjärt funktionsrum. För att

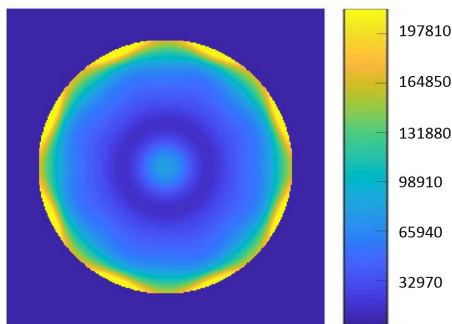
lösa Pennes ekvation på en modell i FEniCS användes ett beräkningsnät som genererats i MATLAB för respektive modell. Beräkningsnätet, även kallat *mesh*, användes för att definiera  $V$  ytterligare.

## 4 Resultat

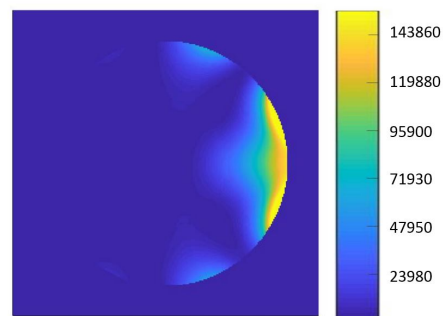
I detta kapitel presenteras resultaten som projektgruppen kommit fram till.

### 4.1 Förenklad modell

Resultaten från cylindern indikerade att optimeringen medför en fokusering av strålningen från antennerna. Innan optimering strålade antennerna symmetriskt, se figur 8, och efter optimering ändrades fokuseringen av antennerna med hänsyn till tumörens position, se figur 9. Optimeringen utfördes med målfunktionen  $M_I$  och optimeringsmetoden Nelder-Mead.

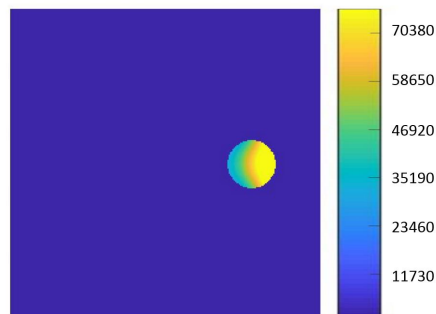


Figur 8: Antennernas strålning före optimering. Figuren visar SAR-fördelningen (W/kg) för cylindermodellen, frekvens 400 MHz.



Figur 9: Antennernas strålning efter optimering. Figuren visar SAR-fördelningen (W/kg) för cylindermodellen, frekvens 400 MHz. Målfunktionen  $M_I$  samt optimeringsmetoden Nelder-Mead användes för optimering.

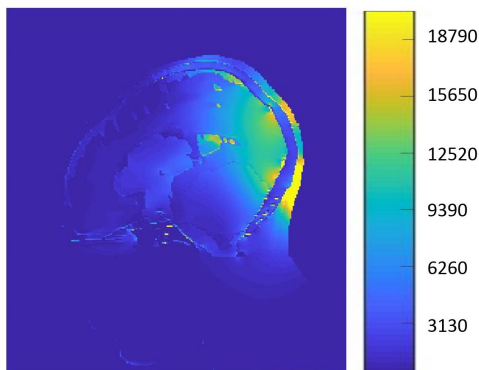
I syfte att förtydliga SAR-fördelningen i tumören konstruerades en figur över enbart denna, se figur 10. Tumörens position överensstämmer med fokuseringen i figur 9.



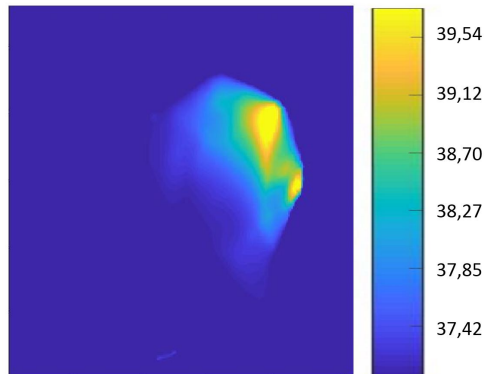
Figur 10: Förtydligande av tumörens position och SAR-fördelning (W/kg) i cylindern efter optimering på frekvens 400 MHz. Målfunktionen  $M_I$  samt optimeringsmetoden Nelder-Mead användes för optimering. Endast fördelningen i tumören är visualiserad, varför övrig vävnad och omgivning representeras av mörkblå färg.

## 4.2 Realistisk modell

Figur 11 och figur 12 visar på en skillnad i spridning av SAR respektive temperatur, vilket indikerar att SAR-fördelningen inte ger en exakt bild av temperaturspridningen. SAR är högst på utsidan av huvudet, medan temperaturen är högst en bit in då vattenbolusen kyler ner utsidan. Det framstår även från figurerna att temperaturen fördelas över en större volym än SAR samt att SAR är mer riktat åt tumören i nedre bakhuvudet. Optimeringen utfördes med målfunktionen  $M_I$  och optimeringsmetoden Nelder-Mead.



Figur 11: Resultat av SAR-fördelning (W/kg) efter optimering av SAR för barnmodellen för frekvens 400 MHz. Målfunktionen  $M_I$  samt optimeringsmetoden Nelder-Mead användes för optimering.



Figur 12: Resultat av temperaturfördelning ( $^{\circ}\text{C}$ ) på barnmodellen efter optimering av SAR enligt figur 11. Frekvens 400 MHz.

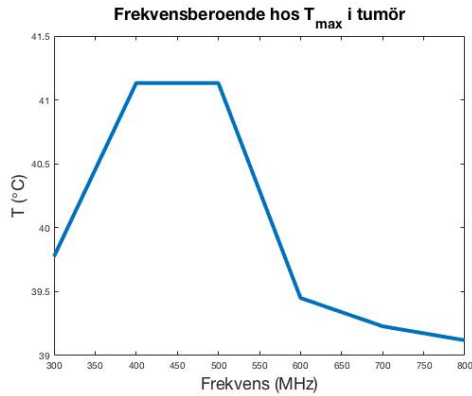
I tabell 1 presenteras resultaten av optimeringen för barnmodellen med målfunktionen  $M_I$  samt kvalitetindikatorers värden för dem. I tabellen går det att se att frekvens 500 MHz genererade det lägsta värdet på HTQ med tillräcklig temperaturökning. Täckningsgraden,  $TC_{25}$ , av tumören är noll för samtliga frekvenser. Den temperaturen som uppnås i minst 50 % av tumörens volym,  $T_{50}$ , gör som störst förändring mellan frekvenserna 500 MHz och 600 MHz.

Frekvens (MHz)	HTQ	$TC_{25}$	$T_{50}$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	$T_{max}$ ( $^{\circ}\text{C}$ )
300	8,1	0	37,9	39,8
400	9,3	0	37,8	41,1
500	8,9	0	37,8	41,1
600	21,8	0	37,3	39,5
700	22,5	0	37,3	39,1
800	22,5	0	37,3	39,2

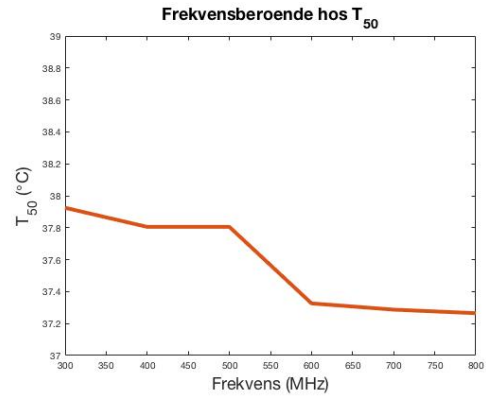
Tabell 1: Resultat för beräkningar baserade på en realistisk modell, se figur 5. Optimeringen som ligger till grund för resultaten är baserad på målfunktion  $M_I$ .  $T_{50}$  är temperaturen nådd i 50 % av tumören och  $T_{max}$  är den totala maxtemperaturen uppnådd i tumören. De frekvenser som är markerade med turkost kan användas av både stora och små antenner, varför samtliga 14 antenner är aktiva. För övriga frekvenser är endast en sorts antenn aktiv.

Resultaten i tabell 1 presenteras även i figur 13, figur 14 och figur 15. Ur figur 13 syns det att kurvan för  $T_{max}$  för tumören når som högst temperatur mellan frekvenserna 400 MHz och 500 MHz. Figur 15 visar att HTQ är runt 8 mellan frekvens 300 MHz och 500 MHz. Därefter sker en kraftig ökning av HTQ som får värden runt 22. För att en behandlingsplan ska kunna appliceras på en verklig patient behöver HTQ vara mindre än ett, vilket gör samtliga värden på HTQ höga. Observera att figur 13, 14 och 15 endast baseras på arbetets implementerade antensystem där olika antenner fungerar för olika frekvenser, samt att alla aktiva antenner

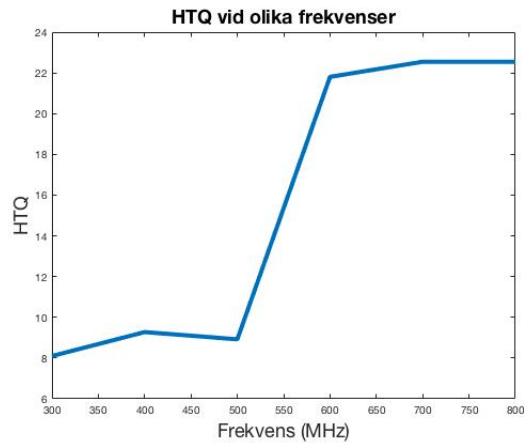
strålar med samma frekvens. Resultaten motsvarar därmed inte nödvändigtvis mer generella fall.



Figur 13: Grafisk representation av hur  $T_{\max}$  i tumör varierar med strålningens frekvens.



Figur 14: Grafisk representation av hur  $T_{50}$  varierar med strålningens frekvens.



Figur 15: Grafisk representation av hur HTQ varierar med strålningens frekvens.

Figur 11 och 12 visar SAR-fördelningen och temperaturfördelningen för frekvens 400 MHz. Denna frekvens gav lägst HTQ och högst  $TC_{25}$ , se tabell 1.

### 4.3 Jämförelse av målfunktionerna HTQ och $HTC_{25}$

Projektgruppen har optimerat med HTQ respektive  $HTC_{25}$  som målfunktion. Optimeringen har utförts med egenvärdesmetoden som optimeringsmetod över frekvens 400 MHz. Tabell 2 och 3 visar antenninställningar och kvalitetsindikatorers värden för målfunktionerna.

Målfunktion	Frekvens (MHz)	HTQ	$TC_{25}$
$HTC_{25}$	400	398	0
HTQ	400	398	0

Tabell 2: Resultat före optimering på en realistisk modell, se figur 5. Före optimering är alla antenner inställda på samma amplitud och fas.

Tabell 2 och 3 indikerar att optimering över målfunktion  $HTC_{25}$  ger likvärdiga resultat på kvalitetsindikatorerna för barnmodellen. Samtliga antenninställningar, amplitud och fas,



Målfunktion	Amplitud	Fas	Frekvens (MHz)	HTQ	TC <sub>25</sub>
HTC <sub>25</sub>	Se bilaga	Se bilaga	400	8,77	0
HTQ	Se bilaga	Se bilaga	400	8,77	0

Tabell 3: Resultat för beräkningar baserade på en realistisk modell, se figur 5. Efter optimering är antennerna inställda den amplitud och fas som optimeringen rekommenderat.

för de stora antennerna hade samma värde vid optimering med HTC<sub>25</sub> och HTQ. Antenninställningarna för de små antennerna skiljde sig åt mellan målfunktionerna. Till skillnad från HTQ vars inställningar varierade för de små antennerna, var alla utom en antenn avstängd vid användande av HTC<sub>25</sub>.

#### 4.4 Tidsjämförelse av optimeringsmetoder

Projektet undersökte och jämförde particle swarm och Nelder-Mead metoden som två optimeringsmetoder. De målfunktioner som jämfördes var HTQ samt HTC<sub>25</sub>. I tabell 5 presenteras en jämförelse avseende tidsåtgång och HTQ-värden av particle swarm och Nelder-Mead metoden. Flera test utfördes för säkerhet.

	HTQ NM	Tid (s) NM	HTQ PS	Tid(s) PS	\Delta HTQ	\Delta tid  (s)
Test 1	7,0897	265,819	8,1670	772,877	1,0774	507,058
Test 2	8,6408	264,023	8,1651	742,287	0,4757	478,264
Test 3	7,8860	260,978	8,1659	765,996	0,2799	505,018
Test 4	8,1496	261,630	8,1649	763,998	0,0153	502,368

Tabell 4: Jämförelse av tidsåtgång i sekunder och HTQ-värden av optimeringsmetoderna particle swarm (PS) och Nelder-Mead (NM). Alla test utfördes på samma modell och med samma data.

Tabell 5 visar att particle swarm tar betydligt längre tid att optimera med. För samtliga tidsjämförelser tog particle swarm nästan tre gånger så lång tid som Nelder-Mead metoden. Skillnaden i HTQ som ges av metoderna är liten då hänsyn tas till de HTQ-värden som uppnås. I majoriteten av test blir HTQ med particle swarm något högre än HTQ för Nelder-Mead.

## 5 Diskussion

Resultatet från den cylindriska modellen indikerar att optimeringen påverkar antennernas fokusering på ett önskvärt sätt. Före optimering strålar samtliga antenner symmetriskt mot centrum. Efter optimering anpassas antennernas inställningar efter tumörens position för att möjliggöra en fokuserad uppvärmning.

Resultatet från studien av den realistiska modellen visar att det är möjligt att uppnå önskad temperaturökning i modellens tumör med nuvarande metod och implementation. Temperaturer över 41°C har uppnåtts i tumören för den realistiska modellen, se tabell 1. Detta sker med en maximal temperatur på 42°C i omkringliggande frisk vävnad. Även kvalitetsindikatorerna HTQ och TC<sub>25</sub> har beräknats, se tabell 1. Det bästa HTQ-värde som uppnåtts vid tillräcklig temperaturökning är 8,9, vilket fås för frekvensen 500 MHz och optimeringsmetod M<sub>I</sub>. Önskvärt resultat för kvalitetsindikatorerna är HTQ < 1 samt TC<sub>25</sub> > 0.75. Baserat på projektets resultat skulle därmed en hypertermibehandling inte rekommenderas för det specifika fall som undersökts. Resultatet indikerar att det är svårt att värma upp den djupliggande tumören tillräckligt utan uppkomst av hot spots, med nuvarande antensystem och med samma frekvens på samtliga antenner i systemet. Uppkomst av hot spots kan även bero på att det finns speciellt känslig vävnad i nära anslutning till tumören, till exempel CSF. Baserat på tumörens storlek och dess djup, kan det anses vara komplext att nå önskad uppvärmning och fokusering. Utifrån detta kan de presenterade resultaten betraktas som rimliga.

Omvandling mellan SAR och temperatur har utförts, vartefter temperaturdistribution för olika frekvenser har utvärderats. Som det går att se i figur 11 och 12, skiljer sig SAR- och temperaturfördelningen för barnmodellen betydligt. SAR fokuseras mot tumören i nedre bakhuvudet medan temperaturen förskjuts. Detta beror delvis på modellen som beskriver blodperfusionen i hjärnan som används i Pennes bioheat-ekvation. Det går även att se att vattenbolusen kylar ned utsidan av huvudet och att den maximala temperaturen hamnar en bit in. Eftersom det är temperaturökningen som är väsentlig för en hypertermibehandling är det av betydelse att se till den uppskattade temperaturen och inte endast SAR-värdena. Maximal temperatur i tumören för respektive frekvens presenteras i tabell 1. Förändringen av HTQ,  $T_{50}$  samt maximal temperatur i tumör,  $T_{max}$ , visualiseras i figur 13, figur 14 och figur 15. Med hjälp av  $T_{50}$  tydliggörs att den generella temperaturdistributionen minskar för ökad frekvens inom det undersökta intervallet. Resultatet beror troligtvis på att högre frekvenser har kortare inträngningsdjup och därmed inte når tumören. Samtidigt är tumören både stor och djupliggande, vilket bidrar till låga värden på  $T_{50}$ . Figur 13 indikerar att den maximala temperaturen i tumören till stor del påverkas av antalet antenner i systemet. Vid frekvens 400 MHz och 500 MHz är samtliga antenner i systemet aktiva, vilket resulterar i en hög maximal temperatur i tumören. Detta tydliggör vikten av att utforma ett välanpassat antensystem. För frekvenser som är högre än 500 MHz är endast den mindre antensorten aktiv, vilket bidrar till sämre värden på samtliga parametrar på grund av antennernas placering och inträngningsdjup.

Figur 11 kan på förhand ge uppfattningen att det troligtvis är mycket svårt att täcka hela tumören med strålningen från antennerna, på grund av tumörens position och storlek. Detta styrks av de värden på kvalitetsindikatorer som presenteras i tabell 1. Det finns en möjlighet att tumören ligger för djupt samt är för stor för att kunna värmas upp tillräckligt med hjälp det antensystem som använts i studien. En lösning för att möjliggöra uppvärmning av en stor djupliggande tumör kan vara att istället sekventiellt fokusera uppvärmningen på olika delar av tumören. Genom att dela upp tumören kan frekvens och antenninställningar anpassas för att värma en mindre del åt gången, vilket troligtvis resulterar i en förbättrad uppvärmning och täckningsgrad av tumören.

## 5.1 Målfunktioner

$M_I$  är ett mer simpelt fall som ger en bild av hur stor mängd SAR som finns i tumören jämfört med frisk vävnad, HTQ visar på vart det finns hot spots och  $HTC_{25}$  tar hänsyn till både HTQ och  $TC_{25,median}$  samtidigt. Notera att  $TC_{25,median}$  avviker från  $TC_{25}$ .  $M_I$  och HTQ tar inte hänsyn till hur stor andel av tumörvävnaden som värms upp och  $HTC_{25}$  är en ny funktion och därmed inte välbeprövad.

Från jämförelsen av HTQ och  $HTC_{25}$  som målfunktioner går det inte att dra några slutsatser angående vilken funktion som ger ett bättre behandlingsförslag. Anledningen till detta kan vara att  $TC_{25,median}$  är av storleksordningen  $10^{-4}$  i alla studerade fall och därmed ungefär konstant noll. På så sätt har  $TC_{25,median}$  varit närapå oberoende på frekvens och därmed har förändring av parametern inte varit möjlig för att optimera målfunktionen  $HTC_{25}$ . Baserat på detta har båda målfunktioner i slutändan utfört samma sak, nämligen att minimera HTQ.

Värdet på kvalitetsindikatorn HTQ som erhålls vid optimering av målfunktionerna HTQ och  $HTC_{25}$  vid frekvens 400 MHz är 8,8. Detta värde ligger nära det lägsta värde som uppnåtts med målfunktionen  $M_I$ , 8,1.

Jämförelsen mellan målfunktionerna HTQ och  $HTC_{25}$  visar att i det studerade fallet inte finns någon skillnad mellan de erhållna resultaten för frekvens 400 MHz. Målfunktionen  $M_I$  som använts för att modellera SAR- och temperaturfördelningen över barnmodellen gav vid samma frekvens ett högre värde på HTQ, 9,3.

Det skulle i framtida projekt vara intressant att vidare studera skillnader mellan HTQ och  $HTC_{25}$ , speciellt i fall med mer ytliga tumörer då täckningsgraden får ett större värde. Vidare hade det varit av värde att undersöka huruvida bättre resultat för uppvärmning av tumören i den realistiska modellen hade gått att uppnå med optimering över HTQ eller  $HTC_{25}$ .

## 5.2 Antennsystemet

En faktor som påverkar resultatet av studien är utformningen av antennsystem för respektive modell. Den realistiska modellen använde en komplex utformning av antennsystemet, bestående av antenner av två olika storlekar. Samtliga antenner som använts under en optimering har använt samma frekvens. Därmed har antennerna delats in i två olika system beroende på antennstorlek. Vidare hade det varit av värde att studera hur kombinationer av nämnda antennsystem presterar i jämförelse med användning av enbart ett av systemen. Genom att kombinera system med olika frekvensband skulle troligtvis en bättre fokusering möjliggöras, till följd av olika frekvensers inträngningsdjup och förmåga att fokusera. Till exempel kan de stora antenner användas för att skapa en grundläggande uppvärmning av målområdet, medan de mindre antenner används för att mer fokuserat värma upp kalla områden som eventuellt kvarstår i målområdet.

Begränsningar i inträngningsdjup medför att endast ett visst antal antenner kan anses vara relevanta för att fokusera på en tumör, beroende på antennernas position i förhållande till tumören. Då frekvensen förändras skalas inträngningsdjupet med faktorn  $\frac{1}{\sqrt{\omega}}$ , enligt ekvation (2). Skillnaden i inträngningsdjup mellan frekvenserna 300 MHz och 850 MHz beräknas enligt ekvation

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi 300\sigma}} - \frac{1}{\sqrt{2\pi 850\sigma}} \approx 2 \text{ cm.} \quad (25)$$

Skillnaden i inträngningsdjup tydliggör varför antalet antenner som kan anses ha en betydande påverkan på uppvärmningen förändras med frekvens. Ytterligare en aspekt att undersöka i framtida studier är därmed huruvida en kombination av antenner med olika frekvenser kan prestera bättre än arbetets nuvarande implementation. I enlighet med tidigare resonemang skulle detta troligtvis möjliggöra en bättre fokusering, då utökade intervall för inträngningsdjup skulle medföra större möjlighet att anpassa respektive antens inställningar till tumörens position.

## 5.3 Tidsjämförelse av optimeringsmetoder

Då tidsåtgången vid användning av particle swarm respektive Nelder-Mead metoden jämfördes framkom en relativt stor skillnad i beräkningstid, se tabell 5. Resultatet visar att particle swarm har en längre beräkningstid. Detta kan bero på antalet variabler som använts, då particle swarm anses vara fördelaktig för ett stort antal variabler till skillnad från Nelder-Mead som verkar bättre på ett mindre antal variabler. Därmed är det möjligt att particle swarm presterar bättre vid optimering över ett större antal antenner.

Optimeringsmetodens beräkningstid kan anses vara relevant då arbetet med att skapa en effektiv behandlingsplan är begränsad. Vid planering inför en behandling är optimeringstiden vanligtvis inte en kritisk faktor. Däremot kan tidsåtgången vara av stor betydelse under en pågående behandling, då en nuvarande behandlingsplan eventuellt behöver uppdateras för att ta hänsyn till uppkomna hot spots. Samtidigt får kortare beräkningstid inte medföra lägre kvalitet, vilket heller inte verkar vara fallet i de test som utförts i studien. Den resulterande skillnaden i HTQ kan anses vara obetydlig då den är förhållandevis liten i detta fall. Däremot indikerar HTQ-värdena i tabell 5 att resultat efter optimering med Nelder-Mead metoden varierar mer än likvärdiga resultat med particle swarm som optimeringsmetod. Variationen beror troligtvis på att Nelder-Mead har en viss tendens att fastna i lokala extrempunkter, vilket är en av metodens svagheter.

Nelder-Mead metoden baseras endast på funktionsvärden, istället för att även påverkas av slumpmässiga parametrar likt particle swarm. Detta kan vara en möjlig orsak till varför Nelder-Mead i detta fall finner en lösning snabbare än particle swarm. Med föregående resonemang borde dock de slumpmässiga talens påverkan på particle swarm medföra att particle swarm ibland presterar bättre än Nelder-Mead metod med avseende på tidsåtgång. En sådan studie skulle kräva betydligt fler testfall än vad som presenterats i detta arbete, varför inga slutsatser angående detta kan dras. Vid optimering med såväl Nelder-Mead metoden som particle swarm har MATLABs inbyggda funktioner för respektive optimeringsmetod använts. Detta medför begränsningar i anpassningsförmåga efter problemets specifika karaktär.

Då particle swarm påverkas av flertalet skalfaktorer skulle en implementation av algoritmen som är mer anpassad till arbetets specifika problem vara värdefull att undersöka.

## 5.4 Förslag på vidareutvecklingar

Då  $HTC_{25}$  och HTQ i detta fall presterat likvärdigt skulle det vara av intresse att utföra en jämförelse av målfunktionerna på en modell där en bättre täckningsgrad uppnåtts. Därmed skulle funktionernas olikheter kunna resultera i tydligare skillnader hos kvalitetsindikatorer.

I enlighet med tidigare resonemang kan particle swarm anses vara fortsatt intressant att studera, delvis för att undersöka huruvida den presenterade tidsskillnaden kvarstår vid en mer specifik implementation av algoritmen men också till följd av att metoden används i flertalet studier gällande hypertermi. Particle swarm kan även vara av intresse att studera vid användning av antennsystem med fler antenner, då metoden anses prestera bättre för ett större antal variabler.

Slutligen medför skillnader i inträngningsdjup för olika frekvenser även att studier av olika varianter av antennsystem är av intresse, speciellt system som möjliggör användning av olika frekvenser på olika antenner.

## 6 Slutsats

Med nuvarande antennsystem, metod och målfunktion är det inte rekommenderat att utföra en hypertermibehandling i det studerade fallet. Resultatet beror på att tumören både är stor och djupliggande, varför tillräcklig uppvärmning inte uppnås utan uppkomst av hot spots. Studiens bästa resultat fås för optimering av målfunktionen  $M_I$  på frekvens 500 MHz. För nämnd optimering får HTQ värdet 8,9 och  $TC_{25}$  värdet 0. En temperatur  $T \geq 41^\circ C$  har åstadkommit i tumören, dock med otillräckliga värden på kvalitetsindikatorer. Därmed tycks det med nuvarande implementation inte vara möjligt att värma tumören tillräckligt utan uppkomst av hot spots.

Undersökning av frekvensberoende hos temperaturparametrar visar att den generella temperaturdistributionen i modellen, här mätt i den temperaturökning som uppfylls av minst 50 % av tumörens volym, försämras då frekvensen ökar. Frekvensberoende återfinns även hos såväl HTQ som maximal temperatur i tumören. Ökad frekvens resulterar i högre HTQ. Den maximala temperaturen ökar modellens tumör ökar för frekvenser som är lägre än 400 MHz, för att sedan stabiliseras något. För frekvenser som är högre än 500 MHz minskar den maximala temperaturen i tumören. Detta beror på att antalet aktiva antenner för den studerade modellen ändras med frekvens. För frekvens 400 MHz och 500 MHz är samtliga antenner verksamma, vilket resulterar i högre maximal temperatur i tumören.

Tidsjämförelse av optimeringsmetoderna Nelder-Mead och particle swarm visar att beräkningstiden är betydligt längre för den sistnämnda medan skillnaden i HTQ är obetydlig. Därmed är Nelder-Mead metoden att föredra för modellens implementerade antennsystem.

Förslag på framtida vidareutvecklingar inkluderar fortsatta studier av optimeringsmetoden particle swarm för ett större antal antenner, implementation av antennsystem vars antenner verkar på olika frekvenser samt vidare undersökning av målfunktionen  $HTC_{25}$ .

## 7 Referenser

- [1] Cancerfonden, “Cancerfondsrapporten 2016,” tech. rep., 2016.
- [2] L. Björnstad, “Operation.” <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/operation>, använd 2017-01-24, 2015.
- [3] “Brain Tumors and Brain Cancer.” <https://www.cedars-sinai.edu/Patients/Health-Conditions/Brain-Tumors-and-Brain-Cancer.aspx>, använd 2017-01-20, 2016.
- [4] B. Hedefalk, “Strålbehandling.” <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/stralbehandling>, använd 2017-01-25, 2015.
- [5] B. Hedefalk, “Cytostatikabehandling.” <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/cytostatikabehandling>, använd 2017-01-23, 2014.
- [6] “Late Effects of Cancer Treatment.” <https://www.cancer.org/treatment/children-and-cancer/when-your-child-has-cancer/late-effects-of-cancer-treatment.html>, använd 2017-05-11, 2016.
- [7] “Hyperthermia in Cancer Treatment.” <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet>, använd 2017-01-22, 2011.
- [8] G. Baronzio and E. Hager, *Hyperthermia in Cancer Treatment: A Primer*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.
- [9] M. Converse, E. J. Bond, B. D. Van Veen, and S. C. Hagness, “A computational study of ultra-wideband versus narrowband microwave hyperthermia for breast cancer treatment,” *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, 2006.
- [10] M. Aldhaeabi and I. Elshafiey, “New Antenna Design for Hyperthermia Treatment of Human Head,” 2014.
- [11] M. Sethi and G. Nijhawan, “Design of Microwave Antenna for Hyperthermia System,” *International Journal of Wireless and Microwave Technologies*, vol. 6, no. 4, pp. 39–47, 2016.
- [12] R. D. Issels, “Hyperthermia adds to chemotherapy,” *European Journal of Cancer*, vol. 44, no. 17, pp. 2546–2554, 2008.
- [13] P. R. Stauffer and M. M. Paulides, *Hyperthermia Therapy for Cancer*, vol. 10. Elsevier B.V., 2014.
- [14] Y. Okumura, “Hyperthermia and radiosensitization,” *Gan To Kagaku Ryoho (Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy)*, no. 10, pp. 886–893, 1983.
- [15] J. Sun, M. Guo, H. Pang, J. Qi, J. Zhang, and Y. Ge, “Treatment of malignant glioma using hyperthermia,” *Neural Regeneration Research*, vol. 8, no. 29, pp. 2775–2782, 2013.
- [16] E. A. Kiyatkin and H. S. Sharma, “Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature,” *Neuroscience*, vol. 161, no. 3, pp. 926–939, 2009.
- [17] H. P. Kok, P. Wust, P. R. Stauffer, F. Bardati, G. C. van Rhoon, and J. Crezee, “Current state of the art of regional hyperthermia treatment planning: a review.,” *Radiation oncology (London, England)*, vol. 10, no. 1, p. 196, 2015.
- [18] M. M. Paulides, G. M. Verduijn, and N. Van Holthe, “Status quo and directions in deep head and neck hyperthermia,” *Radiation Oncology*, vol. 11, no. 1, p. 21, 2016.
- [19] H. S. Sharma and P. J. Hoopes, “Hyperthermia induced pathophysiology of the central nervous system.,” *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, vol. 19, no. 3, pp. 325–54, 2003.

- [20] G. J. David, *Introduction to Electrodynamics*. 2012.
- [21] M. Gautherie, J. Hand, K. Hynynen, P. Shrivastava, and T. Saylor, *Methods of External Hyperthermic Heating*. Strasbourg Cedex: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1st editio ed., 1990.
- [22] M. Asoudeh, M. Arvidsson, S. Berger, E. Ek, E. Eskilsson, and P. Wiklund, “Hypertermibehandling av hjärntumörer hos barn - Utformning av ett antensystem,” 2016.
- [23] L. S. Goldstein, M. W. Dewhirst, M. Repacholi, and L. Kheifets, “Summary, conclusions and recommendations: adverse temperature levels in the human body.,” *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, vol. 19, no. 3, pp. 373–84, 2003.
- [24] J. Haveman, P. Sminia, J. Wondergem, J. van der Zee, and M. C. C. M. Hulshof, “Effects of hyperthermia on the central nervous system: what was learnt from animal studies?,” *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, vol. 21, no. 5, pp. 473–487, 2005.
- [25] T. Taylor, “Brain.” <http://www.innerbody.com/image/nerv02.html>, använd 2017-01-20, 2016.
- [26] “Om hjärnan.” <http://www.hjarnfonden.se/om-hjarnan/>, använd 2017-01-24, 2016.
- [27] G. B. Lindström, “Hjärna, ryggmärg och nerver.” <http://www.1177.se/Vastra-Gotaland/Tema/Kroppen/Nervsystemet-och-sinnesorganen/Hjarna-ryggmarg-och-nerver/>, använd 2017-01-20, 2005.
- [28] “White Matter of the Brain.” <https://medlineplus.gov/ency/article/002344.htm>, använd 2017-01-24, 2015.
- [29] F. Aroseus, “Hjärnan och nervsystemet.” <https://lattattlara.com/psykologiskaperspektiv/biologiskt-perspektiv/hjarnan-och-nervsystemet/>, använd 2017-01-24, 2014.
- [30] C. Gabriel, S. Gabriel, and E. Corthout, “The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey.,” *Physics in medicine and biology*, vol. 41, no. 11, pp. 2231–49, 1996.
- [31] “Cerebrospinal Fluid.” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0024320/>, använd 2017-02-24.
- [32] “Choroid Plexus.” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0024742/>, använd 2017-02-24.
- [33] “Cerebrospinal Fluid (CSF).” <http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-Tools/Cerebrospinal-Fluid-%28CSF%29>, använd 2017-02-24.
- [34] S. B. Baumann, D. R. Wozny, S. K. Kelly, and F. M. Meno, “The Electrical Conductivity of Human Cerebrospinal Fluid at Body Temperature,” *{IEEE} Trans. \ Biomed. \ Eng.*, vol. 44, no. 3, pp. 220–223, 1997.
- [35] T. Petersson, M. Torstensson, and T. Petersson, “Analys av frekvensers inverkan på hypertermibehandlingar a,” 2016.
- [36] J. Strandman, “Strålsäkerhetsmyndighetens författningssamling,” tech. rep., Strålsäkerhetsmyndigheten, Stockholm, 2009.
- [37] C. M. Collins, W. Liu, J. Wang, R. Gruetter, J. T. Vaughan, K. Ugurbil, and M. B. Smith, “Temperature and SAR Calculations for a Human Head Within Volume and Surface Coils at 64 and 300 MHz,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 19, no. 5, pp. 650–656, 2004.
- [38] H. H. Pennes, “Applied Physiology,” *European Journal of Applied Physiology*, pp. 168–173, 1948.

- [39] E. H. Wissler, “50 years of JAP Pennes ’ 1948 paper revisited,” *Journal of Applied Physiology*, pp. 35–41, 2012.
- [40] M. C. Kolios, a. E. Worthington, M. D. Sherar, and J. W. Hunt, “Experimental evaluation of two simple thermal models using transient temperature analysis,” *Physics in medicine and biology*, vol. 43, no. 11, pp. 3325–3340, 1998.
- [41] D. Yang, M. C. Converse, D. M. Mahvi, and J. G. Webster, “Expanding the bioheat equation to include tissue internal water evaporation during heating,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 8, pp. 1382–1388, 2007.
- [42] A. Lauren and E. Rast, “No Title,” 2011.
- [43] R. A. Canters, *Optimization and Control in Deep Hyperthermia*. PhD thesis, Erasmus University Rotterdam, 2013.
- [44] G. Cappiello, B. Mc Ginley, M. A. Elahi, T. Drizdal, M. M. Paulides, M. Glavin, M. O’Halloran, and E. Jones, “Differential Evolution Optimization of the SAR Distribution for Head and Neck Hyperthermia,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 9294, no. c, 2016.
- [45] P. T. Nguyen, A. Abbosh, and S. Crozier, “Three-Dimensional Microwave Hyperthermia for Breast Cancer Treatment in a Realistic Environment Using Particle Swarm Optimization,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. PP, no. 99, 2016.
- [46] C. Rossmann and D. Haemmerich, “Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation temperatures,” *Crit Rev Biomed Eng.*, vol. 42, no. 6, pp. 467–492, 2014.
- [47] M. S. Alnæs, J. Blechta, J. Hake, A. Johansson, B. Kehlet, A. Logg, C. Richardson, J. Ring, M. E. Rognes, and G. N. Wells, “The fenics project version 1.5,” *Archive of Numerical Software*, vol. 3, no. 100, 2015.
- [48] A. Logg, K.-A. Mardal, G. N. Wells, *et al.*, *Automated Solution of Differential Equations by the Finite Element Method*. Springer, 2012.
- [49] J. Kennedy and R. Eberhart, “Particle swarm optimization,” *Proceedings of ICNN’95 - International Conference on Neural Networks*, pp. 1942–1948, 1995.
- [50] K.-L. Du and M. N. S. Swamy, *Search and Optimization by Metaheuristics*. 2016.
- [51] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, and B. P. Flannery, *Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing*. 2007.
- [52] J. C. Lagarias, J. A. Reeds, M. H. Wright, and P. E. Wright, “Convergence Properties of the Nelder-Mead Simplex Method in Low Dimensions,” *SIAM Journal on Optimization*, vol. 9, no. 1, pp. 112–147, 1998.
- [53] J. Borggaard, “The Nelder-Mead Optimization Algorithm.” [https://people.sc.fsu.edu/~jburkardt/m\\_src/nelder\\_mead/nelder\\_mead.html](https://people.sc.fsu.edu/~jburkardt/m_src/nelder_mead/nelder_mead.html), använd 2017-05-10, 2010.

## A Bilagor

### A.1 Antenninställningar

Antenn	Amplitud	Fas
1	0,1748	13,5704
2	0,1183	-148,4920
3	0,9074	150,8117
4	0,6577	-131,0028
5	0,6638	167,7160
6	0,5177	-12,1920
7	0,2420	20,9757
8	0,0319	20,2393
9	0,3516	-139,0206
10	0,2308	-178,9911
11	0,1268	-143,6542
12	0,5773	7,9582
13	0,2591	76,9280
14	0,2155	-6,2937

Tabell 5: Antenninställningar efter optimering av HTQ på den realistiska modellen med målfunktion  $M_I$  samt frekvens 400 MHz.