CHALMERS

Hydrogeler som vattenbolus för mikrovågs-hypertermi

Kandidatarbete inom civilingenjörsprogrammet

Liam Ekman
Stephanie Hannoun
Björn Lönn
Tuva Wegnelius

Institutionen för Signaler och System
CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA
Göteborg, Sverige 2016

Sammanfattning

Som en del av cancerforskningen syftar denna studie till att förbättra specifika delar inom behandlingsformen hypertermi. Denna behandling bygger på att tumörer i mänskliga vävnader värms upp till 40-45 °C med hjälp av positiv interferens från mikrovågor. Detta leder till att tumören försvagas och lättare kan förstöras med hjälp av andra behandlingsmetoder, som kemoterapi och strålning. För att inte omkringliggande friska vävnader ska skadas av mikrovågsstrålningen används en vattenbolus vars huvuduppgift är att kyla huden. Syftet med detta arbete var att ta fram en töjbar och tålig hydrogel med över 95 % vatteninnehåll, att användas som vattenbolus. En viktig del av arbetet var också att utveckla ett integrerat kylsystem med kapacitet att kyla huden vid hypertermibehandling. Utöver detta studerades också möjligheten att hitta ett enkelt tillvägagångssätt för framställning av en fettfantom, vars dielektriska egenskaper ska efterlikna de hos mänsklig fettvävnad. De hydrogeler som undersöktes var LBG/xanthan, LBG/xanthan/agaros och LBG/xanthan/metylcellulosa. För att analysera de hydrogeler som tagits fram har dess dielektriska, termiska och mekaniska egenskaper undersökts. Kylsystemet testades på den för ändamålet bäst lämpade hydrogelen, LBG/xanthan/agaros med en agarosandel på 22% av den totala polymerkoncentrationen, vilken låg på 1 viktsprocent. Dessa tester visade att kylsystemet bidrog med en kylande effekt till gelen, både med och utan rör i bolusens kanaler. Om denna är tillräcklig för att kyla bort den effekt som absorberas i ett ytskikt på kroppen vid hypertermibehandling har dock inte kunnat bevisas. Simuleringar för erforderliga flödeshastigheter hos kylvattnet har gjorts och utifrån detta har en bolusdesign vars uppgift är att effektivisera kylningen föreslagits. När det gäller uppgiften att hitta ett enkelt sätt att framställa en fettfantom gav resultaten inga konkreta bevis på att det är genomförbart, men förhoppningen är att bättre utrustning ska räcka för att kunna uppnå detta. Slutsatsen av arbetet är att användning av hydrogeler som vattenbolus är praktiskt genomförbart, men att det finns gott om rum för förbättringar.

Abstract

As part of the cancer-research this study aims to improve specific parts of the hyperthermia treatment. This treatment is based on heating tumors inside human tissue to 40-45°C by using positive interference from microwaves. This weakens the tumors which can then be more easily destroyed by other treatments such as chemotherapy and radiation. To avoid healthy tissue of becoming damaged by the microwaves, a water bolus can be used, with the main purpose to cool the skin. The aim of this study was to produce a stretchable and durable hydrogel consisting of more than 95% water, to be used as water bolus. Another important part of the project was to develop an integrated cooling system within the hydrogel, with sufficient capacity to cool the skin during hyperthermia. In addition to this, the possibility of finding a simple approach for the production of a fat phantom whose dielectric properties are supposed to mimic those of human fat tissue, was studied. The hydrogels examined were LBG/xanthan, LBG/xanthan/agarose and LBG/xanthan/methylcellulose. The dielectric, thermal and mechanical properties of these hydrogels were analyzed. The cooling system was tested for the best suited hydrogel, LBG/xanthan/agaros with an agaros percentage of 22% of the total polymer concentration of 1 weight percent. These tests showed that the cooling system contributed to a cooling effect to the gel, both with and without tubes in the bolus channels. If this effect is sufficient to cool the power absorbed in a surface layer of the body during hyperthermia has however not been proven. Simulations for required flow rates of the cooling water has been made and on that basis, a bolus design whose function is to improve the efficiency of the cooling, was proposed. When it comes to the task of finding a simple way to produce a fat phantom the results gave no real proof that it is possible, but it is hoped that better equipment will be enough to achieve this. The conclusion drawn is that the use of hydrogels as water bolus is practicable, but that there is plenty of room for improvement.

Förord

Vi vill först och främst tacka våra handledare Dr. Anna Ström, forskare vid Farmaceutisk Teknologi och Dr. Hana Dobsicek Trefna, forskarassistent vid Biomedicinsk elektromagnetik för sitt engagemang och stöd. Vi vill även rikta ett tack till Prof. Anders Rasmuson från Kemisk apparatteknik och Kemisk reaktionsteknik och Mattias Zetterberg forskningsinjengör vid Kemi och kemiteknik för råd kring kylsystemet och utlåning av persitaltisk pump. Ett särskilt tack riktas till företaget DuPont, för att de sponsrat Lecitinet som användes i detta arbete samt Helena Engström, säljare på DuPont, som varit vår kontaktperson på företaget. Ett tack riktas även till Massimiliano Zanoli, examensarbetare vid signaler och system, för hans assistans under laborationerna.

Beteckningar

Hotspots - Vid hypertermibehandling kan oönskad uppvärmning av friska vävnader uppkomma

Bolus - Ett material som används vid hypetermibehandling för att effektivisera fokusering av antenneffekt och kylning av huden

Fantom - Geler som ska imitera dielektriska egenskaper hos mänsklig muskel-, ben - och fettvävnad

Wt% - Viktprocent

Reversibel - Hydrogelen kommer tillbaka till ursprungsläget efter utdragning

Skörhet - Hydrogelen går lätt itu

Elektrisk konduktivitet - Ett materials förmåga att leda elektrisk ström

Permittivitet - Ett materials förmåga att polariseras vid ett elektriskt fält

Polymerer - En molekyl bestående av långa kedjor uppbyggda av mindre enheter

Vortex - virvel

Hysteres - En förskjutning i ett ämnes kemisk strukturs styrka efter att strukturen övergått i fastform

Förkortningar

LBG - Locust bean gum

PLD - Power loss density

SAR - Specific absorbtion rate

Innehållsförteckning

1 Inledning **1**
- 1.1 Syfte . . . 2
- 1.2 Mål att uppnå . . . 2
- 1.3 Avgränsningar . . . 3
- 1.4 Hypotes . . . 4

2 Hydrogeler **4**
- 2.1 Hydrogelers strukturer och egenskaper . . . 4
  - 2.1.1 LBG/Xanthan . . . 4
  - 2.1.2 Agaros . . . 5
  - 2.1.3 Metylcellulosa . . . 5
- 2.2 Reologi och mekaniska egenskaper . . . 5
  - 2.2.1 Fast material . . . 6
  - 2.2.2 Flytande material . . . 6
  - 2.2.3 Viskoelastiskt material . . . 6

3 Dielektriska egenskaper **9**
- 3.1 Komplex permittivitet och elektrisk konduktivitet . . . 9
- 3.2 Specifik absorptionsnivå . . . 11

4 Värmetransport och strömning **12**
- 4.1 Konduktion och konvektion . . . 12
- 4.2 Värmeupptagning . . . 12
- 4.3 Rörströmning . . . 13
- 4.4 Beroende av rörströmningskaraktär hos $\boldsymbol{h}$ . . . 13
- 4.5 Kopplade värmeöverföringsmekanismer . . . 15

5 Fantom **16**

6 Utförande **17**
- 6.1 Hydrogeler . . . 17
  - 6.1.1 Framställning av hydrogeler . . . 17
  - 6.1.2 Undersökning av hydrogeler . . . 19
- 6.2 Kylsystem . . . 20
  - 6.2.1 Kylning utan rör . . . 20
  - 6.2.2 Kylning med rör . . . 21
  - 6.2.3 Undersökning av kylsystem med värmekamera . . . 22

6.2.4 Flödessimulering 22
6.3 Fantomer 23
6.3.1 Framställning av fettfantom 23
6.3.2 Undersökning av fettfantom 24
6.3.3 Framställning av muskelfantom 24
6.4 Hypertermiuppsättning med hydrogel som vattenbolus 24

7 Resultat **26**
7.1 Hydrogeler 26
7.1.1 Hydrogelers egenskaper 26
7.1.2 Temperaturkänslighet 30
7.2 Kylsystem 32
7.2.1 Flödessimuleringar 34
7.3 Fettfantom 36
7.3.1 Fettfantomens egenskaper 36
7.3.2 Dielektriska egenskaper 36
7.4 Hypertermiuppsättning med hydrogel som vattenbolus 38

8 Diskussion **40**
8.1 Hydrogeler 40
8.1.1 Hydrogelers egenskaper 40
8.1.2 Karaktärisering av strukturer 41
8.2 Kylsystem 41
8.2.1 Flödessimuleringar 41
8.2.2 Förslag till bolusdesign 42
8.3 Fettfantom 42
8.4 Hypertermiuppsättning med hydrogel som vattenbolus 43
8.5 Felkällor 43
8.6 Framtidsutsikter 44

9 Slutsats **45**

Figurer

1 Förlustmodul med fasförskjutningen δ gentemot lagringsmodulen . . . 8
2 Förlusttangentens vektordiagram . . . 10
3 Gjutform där paddlar användes för kanalgjutning . . . 19
4 Test av kylsystemet utan rör genom kylkanalerna . . . 21
5 Hypertermiuppsättning med antenner, vattenbolus, kylsystem och muskelfantom . . . 25
6 Ställningen som användes för att hålla uppe vattenbolusen under test av hypertermiuppsättningen . . . 25
7 LBG/xanthan/metylcellulosa bildade ett skum vid tillverkningen . . . 27
8 LBG/xanthan-gelen uppvisade hög töjbarhet . . . 28
9 LBG/xanthan-gelen var också formbar . . . 28
10 Permittivitet hos några av de undersökta hydrogelerna . . . 29
11 Konduktivitet hos några av de undersökta hydrogelerna . . . 29
12 Förlust- och lagringsmoduler för ren agaros . . . 30
13 Förlust- och lagringsmoduler för LBG/xanthan . . . 30
14 Förlust- och lagringsmoduler för LBG/xanthan/agaros(0,20) . . . 31
15 Förlust- och lagringsmoduler för LBG/xanthan/agaros(0,25) . . . 31
16 Förlust- och lagringsmoduler för LBG/xanthan/agaros(0,22) . . . 32
17 Värmeutvecklingen i bolus vid kylning utan rör i kylkanalerna . . . 33
18 Värmeutvecklingen i bolus vid värmning med rör i kylkanalerna . . . 34
19 Fettfantom . . . 36
20 Permittivitet hos fettfantom med 49% oljeinnehåll . . . 37
21 Permittivitet hos fettfantomen med 57,6% oljeinnehåll som kyldes direkt efter framställning . . . 37
22 Permittivitet hos fettfantomen med 57,6% oljeinnehåll som kyldes 5 minuter efter framställning . . . 38
23 Muskelfantom utan positiv interferens i mitten . . . 39
24 Muskelfantom med positiv interferens i mitten . . . 39
25 Kall vattenbolus runt muskelfantomen under hypertermibehandling . 39
26 Föreslagen bolusdesign . . . V

Tabeller

1 Kylrörens storlek och tjocklek 21
2 PLD-utveckling i huvudets ytskikt vid behandling av hjärntumörer . 23
3 Fettfantomernas olika komponentandelar 24
4 Egenskaper hos de undersökta hydrogelerna 26
5 Varierande andel agaros från 18% till 26% av den totala polymerkoncentrationen av 1% för hydrogelen LBG/xhanthan/agaros. 28
6 Flödeshastigheter vid 10 kylrör och 500 MHz. 35
7 Flödeshastigheter vid $L_b = 0{,}5$ cm och 500 MHz 35

1 Inledning

Cancer utgör idag en av de vanligaste dödsorsakerna i världen. Enligt statistik från International Agency for Research on Cancer (IARC) rapporterades omkring 8,2 miljoner dödsfall till följd av cancer i världen år 2012. Under samma tidsperiod upptäcktes också drygt 14 miljoner nya fall.[1]

Förutom kirurgi, som är den mest använda behandlingsmetoden mot cancer, är även kemoterapi och strålningsbehandling vanligt. Det finns flera problem med dessa behandlingsmetoder. Det största är deras ineffektivitet, vilket ger ett högt procentuellt dödstal på cirka 50% trots behandling vid cancer i huvud och hals[2]. Ytterligare komplikationer med behandlingarna är att de ger upphov till biverkningar. Vanliga sådana vid kemoterapi och strålningsbehandling är trötthet, illamående och kräkningar[3].

Hypertermi är en annan behandlingsform som används tillsammans med strålnings- och kemoterapi. Vid hypertermibehandling utnyttjas mikrovågor för att genom positiv interferens värma en vävnad, i detta fallet en cancertumör, under en viss tid. Tumören värms då till 42-45°C under 60-90 minuter. Detta ger upphov till cellskador i cancertumören vilket ökar effektiviteten av kemoterapi och strålningsbehandling. Till exempel sjunker dödstalet med 25% vid behandling av cancer i huvud och hals då hypertermi används i kombination med strålningsbehandling, jämfört med när strålningsbehandling används separat.[2] En ytterligare fördel är att biverkningarna även kan minskas med denna behandlingsmetod då inte lika stora strålnings- eller cytostatikadoser behöver användas. Mikrovågsapplikatorerna utgörs av antenner som placeras runtom den kroppsdel där tumören sitter. Ett problem med användandet av positiv interferens är att detta kan ske även på andra ställen än tumören, så som på huden eller i djupare liggande kroppsvävnader, vilket då benämns som *hotspots*. För att undvika att ytlig kroppsvävnad skadas kan man med hjälp av en vattenbolus eliminera dessa hotspots genom att kyla bort den värme som alstrats i dessa.[4] Det är då viktigt att bolusen också ger god kontakt mellan antennerna och huden.

I dagsläget används vattenfyllda plastpåsar som vattenbolus, men till följd av deras stora volym, begränsade flexibilitet och benägenhet att bilda luftfyllda veck, har de flera praktiska nackdelar.[5] Dessutom stör plasten i påsen det elektriska fältet så länge den inte är tunnare än 1 mm. Ett alternativ till vattenfyllda plastpåsar som vattenbolus är att använda *hydrogeler*.[6]

För att kunna utföra tester av mikrovågshypertermi-utrustning i ett tidigt försöksstadie används *fantomer* istället för försök på levande organismer. Det man då i första hand är intresserad av är fantomer som skall imitera dielektriska egenskaper hos mänsklig muskel-, ben- och fettvävnad.[7] Det finns redan enkla recept på tillverkningen av muskelfantomer, däremot är de befintliga tillvägagångssätten för framställning av motsvarande fettfantomer ofta komplicerade och tidskrävande. Betydelsen av att hitta ett enkelt sådant recept är därmed stort.

1.1 Syfte

Det övergripande syftet med kandidatarbetet är att tillverka en tålig hydrogel med integrerat kylsystem. Dennas uppgift är att effektivt kyla huden och utgöra en god koppling mellan hud och applikatorer vid hypertermibehandling. Arbetet syftar även till framtagning av en enkel metod för framställning av en fettfantom.

1.2 Mål att uppnå

För att uppnå det första syftet, vilket är att få hydrogelen att fungera som en lämplig vattenbolus krävs det att den har följande egenskaper:

- över 95% vatteninnehåll
- hög permittivitet
- låg konduktivitet
- inga luftbubblor
- tålig och ha en reversibel effekt med låg skörhet
- temperaturtålighet upp till minst 50°C
- inga toxiska ämnen

Hydrogelen måste bestå av minst 95% destillerat vatten för att utgöra en bra koppling mellan antenner och hud. De önskvärda dielektriska egenskaperna, *permittivitet* och *konduktivitet*, är samma som för destillerat vatten, det vill säga kring 80 [F/m] för permittiviteten och max 0,1 [S/m] för konduktiviteten.[8] Det får inte bildas luftbubblor i gelen eller uppstå luftspalter mellan vattenbolus och patientens hud,

eftersom de dielektriska egenskaperna är olika för respektive medium. I det här fallet har luft lägre permittivitet än vatten.[8] Det innebär att det elektriska fältet störs, vilket ger upphov till effektförluster och dålig *impedansmatchning*. Det är därför väsentligt att bolusen är formbar, eftersom kroppsdelar inte är symmetriska. Det är viktigt att vattenbolusen klarar av minst 50°C då den värms till 42-45°C under 60-90 minuter.[5] Tidigare arbete har visat att hydrogeler bestående av icke eller lågt laddade polymerer uppfyller permittivitet och konduktivitetskraven men inte temperaturskraven.[6]

Det andra syftet är att ta fram ett väl fungerande integrerat kylsystem med vatten som kylmedium för att skydda huden och närliggande vävnader från upphettning.[5] För att uppnå de önskvärda dielektriska egenskaperna hos det integrerade kylsystemet ska inga kylrör användas eftersom kylrörens material, plast eller silikon, stör det elektriska fältet. När inga kylrör används är det viktigt att förhindra ackumulation av kylvatten i hydrogelens kanaler. Tidigare studier har visat att rör inom gelen behövs för att leda det kylda vattnet. Ett sådant system är möjligt med specifika krav på rören, men utan rör, där vatten flödar direkt i gelen vore mer optimalt.[6]

Det tredje syftet är att finna en enkel metod för att framställa fettfantomer, som ska efterlikna mänsklig fettvävnad, då nuvarande metoder är komplicerade och tidskrävande. För att erhålla en tillräckligt homogen fettfantom måste fettdropparna som blandas i gelen vara jämnt fördelade.

1.3 Avgränsningar

Hydrogeler förändras kontinuerligt på grund av avdunstning av vatten och detta påverkar gelens egenskaper. Hur detta sker undersöks inte. Även behandlingsmiljön påverkar med tiden hydrogelens utseende och egenskaper genom mikrobiell tillväxt som uppkommer av interaktion med mänsklig hud. Detta utesluts också från undersökningen. Kovalenta geler och hydrogeler som har polymerer tvärbundna med joner utesluts även de från undersökningen. Dessutom studeras varken yttopografi eller molekylkompositionen av polymerena som används. Molekylviktsdistribution och identifiering av den kemiska strukturen hos polymererna undersöks inte heller. Hur ekonomiskt gynnsamma olika hydrogeler är studeras inte.

1.4 Hypotes

Tidigare kandidatgrupp undersökte hur det fungerade att tillverka en vattenbolus av alginat samt LBG/xanthan. De visade att LBG/xanthanen-hydrogelen fungerade men att den smälte vid för låga temperaturer (T= 40-45 °C). Därför undersöks i detta arbete agaros och metylcellulsoa, som har mer stadga och högre smälttemperatur, tillsammans med LBG/xanthan. Dessa polymerer tros kunna förskjuta smälttemperaturen och ge mer stadga till LBG/xanthan-hydrogelen.

2 Hydrogeler

Endast en av de tre största *biopolymergrupper* (proteiner, nukleinsyror och polysackarider) tillämpas i det här kandidatarbete, vilken är *polysackarider*. De fyra som beskrivs nedan är xanthan, locust bean gum (LBG), agaros och metylcellulosa.[9]

2.1 Hydrogelers strukturer och egenskaper

Hydrogeler består av tvärbundna hydrofila polymerkedjor som kan absorbera och förvara stora mängder vatten och på så sätt utgöra en tredimensionell nätverksstruktur. De bindningarna mellan polymerkedjorna kan antingen vara ”svaga” eller starka. Starka geler har starka fysiska bindningar mellan polymerkedjorna till skillnad från ”svaga” geler som har reversibla bindningar som kontinuerligt bryts och formas.[10]

2.1.1 LBG/Xanthan

Xanthan utsöndras av bakterien *Xanthomonas campestris* och definieras därför som en exopolysackarid. Den består av repeterande pentasackarid-enheter med sidokedjor bestående av en glukoronsyra mellan två mannosenheter. LBG extraheras från *carob träd* och tillhör gruppen *galaktomannan* där förhållandet mellan galaktos och mannos är 4:1. LBG är en polysackarid som består av en β-1,4-D mannose ryggrad där en singel alfa länkad D-galactos enhet är substituerad.[11][12] Xanthan bildar vid 73–85 °C en helix struktur, som stabiliseras av interna h-bindningar. LBG bildar däremot ingen helix struktur.[12] Det har i tidigare kandidatarbetet visats att LBG/xanthan har hög permittivitet och låg konduktivitet[6].

Xanthan bildar en svag gel till skillnad från LBG som inte gelar. När xanthan- och LBG-lösningar blandas interagerar polymererna och detta leder till en fastare och *termoreversibel* gel med *synergistisk effekt*. Med det menas att gelen bildas vid kylning och smälter vid högre temperaturer samt effekten mellan dessa är större än summan av deras individuella effekt.[11] Från tidigare studier har det visat sig att den maximala synergiska effekten uppstår vid ett 1:1 förhållande mellan LBG och xanthan.[12]

2.1.2 Agaros

Ur havsrödalger utvinns den linjära polysackariden agaros som har en struktur bestående av en α-1,4 bunden 3,6-anhydro-αL-galaktos enhet samt en β-1,3 länkad D-galaktos enhet. Då den homogena lösningen kyls från 99°C till 35°C som är ordningstemperaturen, bildas en gel. Gelen formar en tredimensionell nätverksstruktur av agarosfiber, format av helixstrukturer. Agarosgelens smältpunkt förekommer runt 85°C och uppvisar därför hysteres.[13]

2.1.3 Metylcellulosa

Metylcellulosan bildar en gelstruktur med vatten då den utsätts för värme. Beroende på hur hög temperatur som gelen formas vid fås en svag eller stark gel. Redan vid rumstemperatur börjar metylcellulosa ändra struktur men först vid 42,5°C bildas en stark och stabil gel. En gel av metylcellulosa har en struktur där flera hydrofoba metylgrupper binds samman.[14]

2.2 Reologi och mekaniska egenskaper

Reologi är en metod för att bland annat karaktärisera syntetiska och naturliga polymerer och har använts under många decennier. Ordet *rheo* kommer från grekiskans *att flöda* och reologi är läran om materials flöde och deformation. När fasta material deformeras elastiskt följer de Hookes lag, däremot följer vätskor Newtons lag. En enkel regel att komma ihåg är att elastiska deformationer tar upp energi, medan viskösa deformationer avger energi. När ett material både har fasta och vätskeliknande egenskaper kallas det för *viskoelastiskt*.[9]

2.2.1 Fast material

När ett fast material utsätts för *spänning* leder det till deformation eller töjning. Det innebär att kraften som verkar per initial ytenhet ger ett förhållande mellan förändringen i dimensionen och de ursprungliga dimensionerna, $\frac{dl}{l}$, där dl är förändringen i dimensionen av den tillämpade spänningen och l är den ursprungliga dimensionen. Skjuvmodulen kan skrivas som:

$$G = \frac{\tau}{\gamma} \tag{1}$$

där enheten för G är $[Pa]$ och τ $[Pa]$ är skjuvspänningen samt γ är skjuvtöjningen.[9]

2.2.2 Flytande material

En ideal fluid följer Newtons lag där ett förhållande mellan *skjuvspänning*, τ, och *skjuvtöjningshastighet*, $\dot{\gamma}$, är linjär. Viskositeten definieras som:

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \tag{2}$$

där enheten för η är $[Pa \cdot s]$.[15]

2.2.3 Viskoelastiskt material

All material kan antingen definieras som fast eller flytande, men egentligen är all material viskoelstiska. Det beror på huruvida materialet deformeras inom specifik tidsram som bestämmer dess karaktär, andelen *viskösa* och *elastiska* egenskaper. Exempelvis är fönsterglas inget fast material, utan är hög viskös fluid ($\eta \approx 10^{12}$ Pa s). Fast material kan bete sig som fluider när det utsätts för konstant spänning under väldigt lång tid och vice versa för fluider. För viskoelastiska material beror därför τ både av γ och $\dot{\gamma}$ från ekvationerna 1 och 2. [9]

De reologiska och mekaniska egenskaperna av hydrogelerna har testats dynamiskt. För dynamiska metoder överförs sinus-spänningen till provexemplaret av det material som undersöks i form av ett vridmoment. Både den elastiska modulen och den dämpade egenskapen kan erhållas från den klassiska dämpade *harmoniska oscillatorn*. Potential energi erhålls av att elastiska material konverterar mekaniskt arbete

och är återvinningsbar. Det innebär att den energin som deformerar materialet med hjälp av spänning lagras för att sedan återanvändas till att återkomma till ursprungsläget efter det att spänning har avsatts. Däremot avges nästan all energi som värme för fluider och har därför höga dämpade egenskaper. Både elastiska och dämpade egenskaper finns hos viskoelastiska material. För linjärt viskoelstiskt material kommer den resulterande töjningen vara sinusformad om sinusspänning är tillämpad. Däremot kommer den resulterande töjningen vara ur fas när energi avges eller när det är dämpning i materialet. Fasvinkeln mellan spänning och töjning betecknas som δ. Vinkelfrekvensen ω och den maximala amplituden ε_0 beskriver den resulterande töjningen, ε^*, med komplex notation:

$$\varepsilon^* = \varepsilon_0 \exp(i\omega t) \tag{3}$$

där ε^* kallas även för den relativa deformationen. Relationen mellan den förändrade spänningen, σ^*, och töjningen kan skrivas som:

$$\sigma^* = \varepsilon^* G^*(\omega) \tag{4}$$

där enheten för σ^* är $[Pa]$ och G*(ω) är frekvensberoende komplex dynamisk modul:

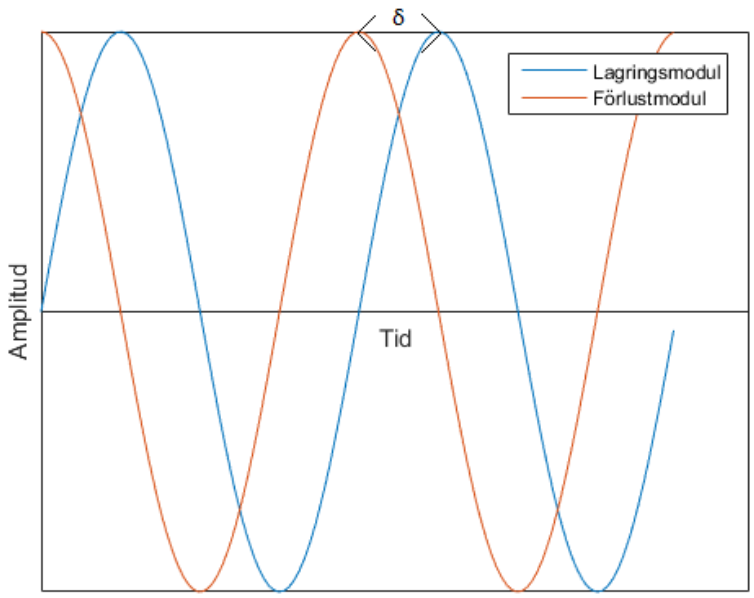
$$G^*(\omega) = G'(\omega) + iG''(\omega) \tag{5}$$

där enheten för $G^*(\omega)$ är $[Pa]$. Den reella delen, G'(ω), som är i fas med töjningen kallas för *lagringsmodul*. Den imaginära delen, G"(ω), som är ur fas med spänningen till spänningen själv med högst 90° förskjutning kallas för *förlustmodul*. Dessa kan ses i figur 1[16]. Även om det kallas för *den imaginära delen* fås i verkligheten reella värden vid mätning av mängd energi som har förlorats i materialet.

$\tan\delta$, *förlusttangenten*, kan mäta energiförluster per cykel eller dämpningen i systemet. Det är en mätning av den inre friktionen och är relaterad till den komplexa modulen 5:[15]

$$\tan\delta = \frac{1}{\omega\tau} = \frac{G''(\omega)}{G'(\omega)} \tag{6}$$

Ju mindre $\tan\delta$, desto starkare gel då lagringsmodulen är mycket större än förlustmodulen, G"»G'.



Figur 1: Förlustmodul med fasförskjutningen δ gentemot lagringsmodulen

3 Dielektriska egenskaper

Det är viktigt att hydrogelernas dielektriska egenskaper optimeras för hypertermibehandlingen. En kort introduktion av permittivitet och konduktivitet samt SAR ges nedan. SAR-värden som räknas ut används sedan i simuleringarna av flödeshastigheterna för kylsystemet.

3.1 Komplex permittivitet och elektrisk konduktivitet

Det finns en unik uppsättning av dielektriska karaktäriseringar som är beroende av dess dielektriska egenskaper för varje material.

Permittivitet kan variera med temperatur, orientering, blandning, tryck, materials molekylstruktur och i detta fall frekvensen. Om ett material klassas som *dielektrisk* måste det ha förmågan att kunna lagra energi vid tillämpning av ett yttre elektriskt fält. Vanligtvis bidrar neutrala laddningar vid elektroder till det yttre elektriska fältet och dessa ökar lagringskapaciteten för kondensatorn vid användandet av dielektriskt material. Därför är dielektricitetskonstanten relaterat till den dielektriska materialets kapacitans. Den reella dielektricitetskonstanten är permittivitet, ε_r', vilket är för en likström, där en spänningskälla, V, är placerad tvärs över en parallell plattkondensator, följande:

$$\varepsilon_r' = \frac{C}{C_0} \tag{7}$$

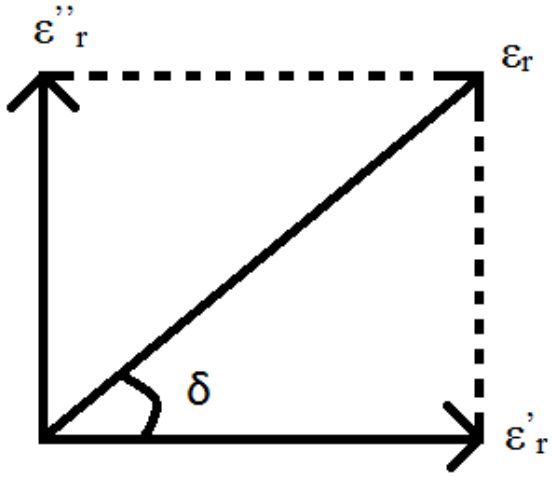
där enheten för ε_r' är $[Fm^{-1}]$ C och C_0 är kapacitans med repsektive utan dielektricitet. Däremot för en växelström med samma uppsättning som för likströmmen kommer den resulterande strömmen att delas upp i en lagringsström I_c och en förlustström I_l, vilka är relaterade till dielektricitetskonstanten. Den komplexa dielektricitetskonstanten, κ, där ett material interagerar med ett elektriskt fält E, kan skrivas som:

$$\kappa = \kappa^* = \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} = \varepsilon_r^* = \varepsilon_r = \varepsilon_r' - j\varepsilon_r'' \tag{8}$$

där enheten för κ är $[Fm^{-1}]$ och ε är den absoluta permittiviteten, ε_0 är den fria utrymmets permittivitet med ett värde av $\frac{1}{36\pi} \cdot 10^{-9}$ [F/m] och ε_r är den relativa permittiviteten. Den reella delen, ε_r' mäter hur mycket energi från ett yttre elektriskt

fält som har lagrats i ett material. Den imaginära delen, ε_r'' är alltid större än noll men är däremot mycket mindre än ε_r', kallas ofta för *förlustfaktorn* och beskriver hur mycket energi som har förlorats till det yttre elektriska fältet i ett material. Effekterna från både dielektrisk förlust och konduktivitet är inkluderade i förlustfaktorn. Den komplexa dielektricitetskonstanten kan beskrivas med en enkel vektordiagram, där den reella axeln är i x-led samt den imaginära delen är i y-led och vektorsumman bildar en vinkel δ mellan dessa, vilket kan ses i figur 2. De reella och imaginära komponenterna är då 90° ur fas. Förlusttangenten, $\tan\delta$, är ett förhållande mellan den reella och imaginära delen:[17]

$$\tan\delta = \frac{\varepsilon_r''}{\varepsilon_r'} \tag{9}$$



Figur 2: Förlusttangentens vektordiagram

Elektrisk konduktivitet är förmågan hos ett material att leda en elektrisk ström. Dielektrisk förlust, ε_{rd}'', och konduktivitet, σ, som en funktion beskriver hur mycket energi som har förlorats i ett material, förlustfaktorn ε_r'':

$$\varepsilon_r'' = \varepsilon_{rd}'' + \frac{\sigma}{\omega\varepsilon_0} \tag{10}$$

där vinkelfrekvensen är ω $[rads^{-1}]$. Konduktiviteten kan därför skrivas som:

$$\sigma = \omega\varepsilon_0(\varepsilon_r'' - \varepsilon_{rd}'') \tag{11}$$

där enheten för σ är $[Sm^{-1}]$. [17]

3.2 Specifik absorptionsnivå

Specifik absorptionsnivå (SAR) $[Wkg^{-1}]$ är ett mått på hur stor effekt en kroppsvävnad absorberar från ett elektromagnetiskt fält. Denna är som tidigare nämnts starkt beroende av materialets eller vävnadens elektriska konduktivitet.

$$SAR = \frac{\sigma|\boldsymbol{E}|^2}{\rho} \tag{12}$$

där σ $[Sm^{-1}]$ är vävnadens elektriska konduktivitet, E $[Vm^{-1}]$ det elektriska fältet och ρ $[kgm^{-3}]$ vävnadens densitet. Ur ekvationen syns det att med minskad elektrisk konduktivitet hos en vävnad, minskar även hastigheten med vilken den absorberar energi.[18]

Power loss density (PLD) $[Wm^{-3}]$ är ett annat mått på absorberad effekt, men där denna mäts per m^3 vävnad istället för per kg, som i fallet med SAR.[19] Denna fås enligt ekvation 13:

$$PLD = \rho \cdot SAR \tag{13}$$

där ρ $[kgm^{-3}]$ är vävnadens densitet.[19]

4 Värmetransport och strömning

Den värmestrålning som absorberas i det lager av hud och muskler som ligger närmast vattenbolusen, måste kylas bort för att inte denna vävnad skall riskeras att överhettas. Teorin kring hur detta sker återfinns i detta avsnitt.

4.1 Konduktion och konvektion

Vid konduktion leds värmen genom ett material, från varm till kall sida. Detta kan beskrivas med hjälp av Fouriers lag:

$$q_{kond} = -kA\nabla T \tag{14}$$

där q_{kond} $[W]$är värmeflödet genom materialet, A $[m^2]$ ytan som genomströmmas av värmeflödet, k $[Wm^{-1}K^{-1}]$ materialets termiska konduktivitet och ∇T $[Km^{-1}]$ temperaturgradienten.[20]

Konvektion innebär att värmetransporten sker på grund av att en fluid strömmar längs ett materials yta. Mekanismen beskrivs med följande uttryck:

$$q_{konv} = hA(T_s - T_f) \tag{15}$$

där q_{konv} $[W]$ är värmeflödet per tidsenhet från materialet till fluiden, h $[Wm^{-2}K^{-1}]$ den konvektiva värmeöverföringskoefficienten, A $[m^2]$ ytan som fluiden flödar över, T_s $[K]$ materialets yttemperatur och T_f $[K]$ temperaturen hos fluiden.[20]

4.2 Värmeupptagning

Ett värmeflöde uppkommer i ett system vid närvaron av en temperaturgradient. I fallet då en strömmande fluid absorberar energi från ett intilliggande medium kan den av fluiden upptagna värmeeffekten q $[W]$ beskrivas av ekvation 16 enligt:

$$q = \dot{m}c_p\Delta T \tag{16}$$

där $\dot{m}$ $[kgs^{-1}]$ är massflödet av fluiden, c_p $[kJkg^{-1}K^{-1}]$ fluidens specifika värmekapacitet och ΔT $[K]$ temperaturförändringen hos fluiden mellan in- och utflödet.[21]

4.3 Rörströmning

Det finns två olika slags flöden, *laminära* och *turbulenta*. Läminär strömning innebär plana strömningslinjer som följer rörens riktning vilket sker vid låga flödeshastigheter. Vid högre flödeshastigheter antar strömningen en mer kaosartad karaktär vilket benämns som turbulent. Ett sätt att avgöra vilket flödesförhållande som råder är att titta på det dimensionslösa Reynolds (Re) tal som ses i ekvation 17:

$$Re = \frac{\rho v D_h}{\mu} = \frac{\text{Tröghetskrafter}}{\text{Viskösa krafter}} \tag{17}$$

där ρ $[kgm^{-3}]$ är fluidens densitet, v $[ms^{-1}]$ fluidens flödeshastighet, μ $[Pas]$ fluidens dynamiska viskositet och D_h $[m]$ rörets hydraliska diameter, vilket för cirkulära rör är samma som dess innerdiameter.[20]

När ett flöde övergår från laminärt till turbulent karakteriseras av Reynolds kritiska tal. Detta tal är dock beroende av flera olika variabler så som rörets geometri och rörväggens yttemperatur vilket gör att det inte kan bestämmas entydigt. Vid strömning i raka cylindriska rör är det dock allmänt vedertaget att $Re_{kritisk} = 2300$ och följande gränser används därför ofta för att beskriva karaktären hos flödet:[20]

Re$\leq$2300	Laminärt flöde
2300$\leq$Re$\leq$4000	Övergångsområde
Re$\geq$4000	Turbulent flöde

4.4 Beroende av rörströmningskaraktär hos h

Den konvektiva värmeöverföringskoefficienten h är starkt beroende av huruvida flödet av kylvatten är laminärt eller turbulent. För att korrellera strömning med värmeöverföring används förutom Reynolds, ytterligare ett antal dimensionslösa tal. Dessa är Prandtls (Pr), Nusselts (Nu) och Peclets (Pe) tal. De är beroende av flödeshastighet och temperatur och beskrivs i ekvation 18 till 20.

$$Pr = \frac{\mu c_p}{k} = \frac{\text{Rörelsemängdsdiffuivitet}}{\text{Värmediffusivitet}} \tag{18}$$

där μ $[Pas]$ är fluidens dynamiska viskositet, c_p $[kJkg^{-1}K^{-1}]$ fluidens specifika värmekapacitet och k $[Wm^{-1}K^{-1}]$ fluidens termiska konduktivitet.

$$Nu = \frac{hL}{k} = \frac{\text{Verklig överföring}}{\text{Fiktivt fall med enbart ledning}} \tag{19}$$

där h $[Wm^{-2}K^{-1}]$ är den konvektiva värmeöverföringskoefficienten, L $[m]$ rörets längd och k $[Wm^{-1}K^{-1}]$ fluidens termiska konduktivitet.

$$Pe = PrRe \tag{20}$$

För flöde genom cylindriska rör har experimentell data tillämpats för att korrellera strömning med värmeöverföring enligt korrelation 21 av Sieder och Tate vid laminärt flöde eller 22 av Dittus och Boelter vid turbulenta flödesförhållanden:

$$Nu_D = 1{,}86\left(\frac{PeD_h}{L}\right)^{1/3} \tag{21}$$

där D_h $[m]$ är rörets dynamiska diameter och L $[m]$ rörets längd.

$$Nu_D = 0{,}023Re_D^{0,8}Pr^n \tag{22}$$

där $n = 0{,}3$ om fluiden kyls och $n = 0{,}4$ om fluiden värms. Från detta erhålls den konvektiva värmeöverföringskoefficienten h ur ekvation 19. För att korrelation 22 skall gälla måste dock följande förutsättningar vara uppfyllda:

1. Fluidens samtliga egenskaper utvärderas vid bulktemperaturens aritmetiska medelvärde
2. Värdet på Re_D skall överskrida 10^4
3. Kvoten mellan rörets längd och innerdiameter L/D skall överskrida 60

Vid rörströmning i kortare passager måste hänsyn tas till varierande hastighets- och temperaturprofiler längs flödesaxeln. Detta har studerats av Deissler som har förelsagit ekvation 23 och 24 för att modifiera h vid turbulent rörströmning:

$$\frac{h}{h_\infty} = 1 + \left(\frac{D}{L}\right)^{0,7} \quad \text{för} \quad 2 < \frac{L}{D} < 20 \tag{23}$$

$$\frac{h}{h_\infty} = 1 + \frac{6D}{L} \quad \text{för} \quad 20 < \frac{L}{D} < 60 \tag{24}$$

där h_∞ är beräknad enligt uttrycket för fallet då $\frac{L}{D} > 60$.[20]

4.5 Kopplade värmeöverföringsmekanismer

I fallet med en vattenbolus innehållandes ett kylsystem bestående av cirkulära rör kan tre separata fall av värmeflöde urskiljas. Dessa är konduktionen genom vattenbolusen från dess yta till kylrören, konduktionen genom rörväggarna och konvektionen från rörväggarnas insida till kylvattnet. Värmeflödet q genom ett sådant system med kopplade värmeöverföringsmekanismer kan, om steady-state värmeledning antas genom bolus och rörväggar, antas vara lika stort genom samtliga tre ytor. Generellt för ett sådant system gäller då följande ekvation:

$$q = \frac{\Delta T}{\sum R_T} \tag{25}$$

där ΔT $[K]$ är temperaturskillnaden mellan systemets varma och kalla sida och $\sum R_T$ $[KW^{-1}]$ är summan av de i systemet ingående termiska motstånden. Uttrycken för dessa motstånd är beroende av systemets geometri.[20]

5 Fantom

För att enkelt och effektivt genomföra tester med mikrovågor eller elektriska magnetfält används fantomer. En fantom är ett material tillverkat för att efterlikna mänskliga vävnaders dielektriska och geometriska egenskaper. Det är svårt att konstruera en modell som är helt likvärdig mänskliga kroppsdelar då den består av lager av olika vävnader. Därför finns det ett flertal fantomer som motsvarar olika kroppsvävnader, exempelvis muskelfantomer, benfantomer och fettfantomer.[7]

En fettfantom skall ha permittiviteten 6 [F/m] och konduktiviteten 3,63$\cdot$ 10^{-2} [S/m] för att kunna ge samma utslag som mänskligt fett vid test av värmestrålning med mikrovågor[22]. I denna studie undersöks dispersion av oljedroppar i en fettfantom, genom att mäta dess dielektriska egenskaper och visuellt bestämma dispersionen.

6 Utförande

Det finns många olika tillvägagångssätt för att framställa och analysera respektive hydrogeler och fantomer, samt olika sätt att tillämpa det integrerade kylsystemet. Följande är de specifika tillvägagångssätten som har utförts.

6.1 Hydrogeler

För LBG/xanthan-hydrogel användes LBG (Grindsted, DuPont) och xanthan (Grindsted MAS-SH A 35300, DuPont). Samma komponenter användes även för LBG/xanthan/metylcellulosa och LBG/xanthan/agaros med de respektive nya komponenterna methocel A (Colorcon) och agaros (Agarose, Sigma). För fettfantomen användes en viskös lecitin (Solec B-10, DuPont) och rapsolja (Eldorado) samt samma material som användes för LBG/xanthan-hydrogelen. För muskelfantomen användes strösocker (Garant, Dansukker), finkornigt salt (Jozo) samt Agar (Dr. Kulich Pharma).

6.1.1 Framställning av hydrogeler

Hydrogelerna framställdes genom att polymerer upplöstes i avjoniserat destillerat vatten (Milli-Q®vatten) och blandades samman under konstant värmetillförsel och omrörning. Polymererna löstes upp var och en för sig till en koncentration av 1 wt%. Polymerpulver tillsattes till vatten (T=80 °C) under omrörningen av en magnetloppa eller paddel. Polymerdispersionen rördes om kraftigt (vortex bildades) under 30 minuter. Efter att polymererpulvret lösts fullständigt i vattnet, sattes lösningen åt sidan på en värmeplatta medan nästa polymer löstes upp på samma sätt. När alla polymerlösningar tillverkats blandades de samman under värmning (T=80 °C) vid konstantomrörning med en paddel så att vortex uppnåddes. Slutligen fördes polymerdispersionen över till olika formar och kyldes i kylskåp där den bildade en hydrogel.

När en hydrogel av LBG/xanthan tillverkades följdes den generella metoden beskriven ovan. Det som var viktigt vid tillverkning av LBG/xanthan-gelen var att polymererna hade ett 1:1 förhållande, då hydrogelen är som starkast vid denna sammansättning[12].

Vid framställning av LBG/xanthan/metylcellulosa användes samma metod som vid

tillverkningen av LBG/xanthan fast en andel metylcellulosa tillsattes i dispersionen. Det förhållande som undersöktes med de tre polymererna var 2:2:1 med total polymerkoncentration på 1%. Istället för att upphetta vattnet som tidigare kyldes det ner till 10°C i ett vattenbad och metylcellulosalösningen omrördes i 20 minuter där vortex uppstod. Därefter kyldes LBG/xanthan-blandningen i ett vattenbad från 60°C till 40°C varpå metylcellulosalösningen tillsattes. Eftersom blandningen gav mer motstånd ökades omrörningshastigheten under 10 minuter för att vortexen skulle behållas.

För att få fram en LBG/xanthan/agaros hydrogel med en koncentration av agaros som gav tåligast och töjbarast gel testades olika agaroskoncentartioner. Dessa koncentrationer varierades mellan 18% och 26% agaros av den totala mängden polymerer. Förhållandet mellan LBG och xanthan hölls konstant på 1:1 oberoende av agaroskoncentrationen. Dessa geler med varierande agaroskoncentrationer göts i cylindriska formar med 11 mm i diameter och 10 mm i höjd. Bortsett från de nya koncentrationerna följdes den gernerella metoden även här.

När en lämplig halt av agaros i LBG/xanthan/agaros-hydrogelen funnits tillverkades en hydrogel med förhållandet 17:17:11 där den totala polymerkoncentrationen var 1%. Den tidigare beskrivna generella metoden användes fast med de nya förhållandena. En annan stor skillnaden var att den tillverkade hydrogelen var i större skala, 3 kg. Gelen göts i en specialtillverkad form med innermåtten 36x16x5 cm. De gjutningspinnar som tillhörde den specialtillverkade formen hade diametern 2 cm. Det användes även 4 paddlar som gjutningspinnar med diametern 1 cm och dessa satt 8 cm ifrån varandra samt 4 cm från respektive kant och 2 cm samt 3 cm till under- respektive ovansidan. Gjutningsformens design samt hur paddlarna monterades i denna framgår av figur 3.

Figur 3: Gjutform där paddlar användes för kanalgjutning

6.1.2 Undersökning av hydrogeler

Visuella undersökningar utfördes och hydrogelernas hanterbarhet testades för utvärdering av dess egenskaper, såsom tålighet och töjbarhet. De tillverkade hydrogelerna drogs i och trycktes på för att detektera töjbarhet och hållbarhet. Dessutom skars bitar ut av varje gel och värmdes i vattenbad för att undersöka temperaturkänsligheten. Hydrogelen värmdes då till 50°C under 60 minuter för att efterlikna värmen från antennerna så mycket som möjligt. De geler som verkade lämpligast för ändamålet testades vidare.

Det mätinstrument som användes för att mäta de dynamiska mekaniska egenskaperna var en konplatta reometer (PHYSICA MCR 300, Anton Paar), där den övre plattan var konformad. Diametern för konen var 50 mm med en vinkel på 1°. Modulen av gelerna mättes vid en frekvens av 1 Hz vid 60°C till 20°C under 7,5 minuter. Därefter värmdes gelen från 20°C till 60°C med samma kylningshastighet som för värmning.

För att mäta de dielektriska egenskaperna hos hydrogelerna och fettfantomerna, undersöktes dessa med hjälp av en dielektrisk prob. Denna monterades fast antingen på en ställning eller direkt till *Agilent Technologies* (Amska). Programmet *Agilent 85070* tillämpades tillsammans med *Agilent Technologies* och frekvensintervallet sattes till mellan 100 MHz och 2 GHz. Därefter trycktes respektive hydrogeler och fettfantomer mot proben med rätt kraft så att inte luftspalter uppstod mellan provet och proben eller att luftbubblor bildades om provet trycktes för hårt.

6.2 Kylsystem

Kylning av hydrogelen undersöktes för att se om önskad kyleffekt kunde erhållas. Huvudsakligen flödades varmt respektive kallt vatten genom hydrogelens kanaler under en längre tid. Fyra kanaler med en diameter på 1 cm tillverkades vid gjutningen av gelen och fördelades jämt med 8 cm mellan kylrören över hydrogelen. Vid testning av kylsystemet användes Hetofrig för kylning av vattnet och Heto HMT 300 vid värmning. Den i Heto HMT 300 integrerade pumpen användes i båda fallen till att pumpa vattnet genom hydrogelen. Detta gjordes för två olika fall, först med rör i kanalerna och sedan med rör endast vid kanalmynningarna.

6.2.1 Kylning utan rör

Det utfördes framförallt tester av hydrogelens kylning med rör enbart vid kanalers mynningar. Detta för att inte störa strålningen från antennerna. Vid dessa undersökningar placerades silikonrör med ytterdiametern 1,5 cm och 2-3 centimeter in vid båda kanalernas mynningar. Även här undersöktes enbart 1-2 kanaler i taget. Slangarna som placerats vid mynningarna kopplades ihop med varandra och *Heto HMT 300* pumpen på samma sätt som i figur 4. Det undersöktes flera olika rör för att hitta ett som passade perfekt till kanalerna så att vattnet inte skulle läcka ut. Det testades även att både gjuta och fästa fast Mepilex®i mynningarna för att undvika läckage. Testerna upprepades flertalet gånger med både varmt och kallt vatten i kanalen, för att undersöka hur hydrogelen leder värme och kyla. Vattnet pumpades genom rören i en timmas tid för att se hur hydrogelen klarade vattenflödet under en längre period. Det undersöktes även hur hydrogelens form påverkades av vattnet efter 1 timmes tid.

Figur 4: Test av kylsystemet utan rör genom kylkanalerna

6.2.2 Kylning med rör

Rör	d_{inner} [cm]	d_{ytter} [cm]	δ [cm]
Silikon (mellan)	1,3	1,5	0,1
Silikon (stor)	2,1	2,3	0,1
Plast till pumpen	0,6	0,8	0,1
Plast	0,5	0,8	0,15

Tabell 1: Kylrörens storlek och tjocklek

Vid testning av kylsystemet med rör användes silikonrör som drogs genom två av hydrogelens kanaler, se tabell 1. De rör som testades var mellan silikonrören, se figur 4 som visar hur kylningssystemet var sammankopplat.

Vattnet flödade genom rören under 1 timma för att se om kylsystemet kylde bolusen. Det testades även med olika tjocklekar och böjlighet av rör för att hitta ett

rör som var både tunt och böjbart utan att vika sig.

6.2.3 Undersökning av kylsystem med värmekamera

I detta projekt användes värmekameran (Termisk Systemteknik, FLIR) i samband med tester av kylsystemet och antennerna som skickar ut mikrovågor och värmer upp både muskelfantomen och hydrogelen. Målet var att se hur energin spreds i hydrogelen när det kylda vattnet flödades genom kanalerna samt se om en positiv interferens kunde erhållas i mitten på muskelfantomen.

Kylsystemets förmåga att kyla hydrogelen undersöktes genom att låta kallt vatten pumpas igenom två gjutna kanaler med respektive utan rör. Bilder togs med värmekameran med jämna mellanrum under en längre tidsperiod på hydrogelen för att se hur kylningen spred sig, se figur 17.

Hypertermiutrustning som visas i figur 5, testades för att se om det gick att få önskad kylning då antennerna gav ifrån sig värme samt om konstruktiv våginterferens erhållits och värmt upp muskelfantomens centrum. Hydrogelen integrerades med alla fem rör och muskelfantomen sattes på plats. Kylsystemet och antennerna sattes igång, dock var kylningen svag då pumpen inte klarade av att pumpa igenom alla fem rör. Systemet fick gå på ett tag och sedan togs det en bild på hydrogelen med värmekameran för att se om kylningen haft någon effekt. På samma sätt togs det en bild på muskelfantomen med värmekameran för att se om positiv interferens erhållits i mitten från antennerna.

6.2.4 Flödessimulering

För att simulera den erforderliga flödeshastigheten av kylvatten genom vattenbolusen användes med tillåtelse ett program i Matlab som tagits fram i ett tidigare kandidatarbete[6]. Flödeshastigheter beräknades baserat på den av kroppen absorberade effekten för fyra olika tumörstorlekar. Dessa effekter var framtagna i ytterligare ett tidigare kandidatarbete och gäller för PLD-utvecklingen i ett 1 cm tjockt ytskikt av huvudet vid behandling av hjärntumörer[19]. Tabell 2 visar för frekvensen 500 MHz PLD-utvecklingen i ytskiktet vid olika tumörstorlekar[19].

Tumördiameter $[cm]$	1	2	3	4
PLD vid yta $[kW/m^3]$	178	139	135	141

Tabell 2: PLD-utveckling i huvudets ytskikt vid behandling av hjärntumörer

Vid skapandet av detta program gjorde upphovsmakarna flertalet förenklingar i syfte att underlätta beräkningarna. Hänsyn har varken tagits till eventuell ackumulation av värme i vattenbolusen eller värmebidrag från rummet. Vidare antogs perfekt kontakt mellan hud och vattenbolus, homogen kylning av området direkt under bolusen samt att antennernas egna kylsystem var så effektivt att ingen överflödig värme spreds från dessa till hydrogelen. Avståndet från hudytan till kylrör ansågs vara konstant och likaså den area genom vilken ledningen i bolusen skedde. Det antogs också att förhållandet mellan kylrörens längd L och diameter D löd enligt $\frac{L}{D} > 60$.

Vid användandet av programmet upptäcktes ett direkt fel i korrelationen för Nusselts tal vid turbulent flöde och $\frac{L}{D} > 60$, som kan ses i ekvation 22. Felet var att värdet $n = 0{,}3$ användes i korrelationen, vilket är korrekt om fluiden kyls, men eftersom den i detta fallet värms, så skulle egentligen $n = 0{,}4$ ha använts. Detta korrigerades därför i programkoden.

Utöver detta gjordes även en mindre känslighetsanalys på några av programmets ingående parametrar, så som längd från boluskant till kylrör och rördiametrar i syfte att utvärdera programmets trovärdighet.

6.3 Fantomer

Beroende på vilken sorts fantom som framställdes, gjordes detta på olika sätt, dessa beskrivs i detta avsnitt.

6.3.1 Framställning av fettfantom

För att framställa en fettfantom producerades först en LBG/xanthan-hydrogel, se 6.1.1, och när den var på värmning värmdes rapsoljan upp till 80-90 °C. Därefter hälldes först oljan i en mixer (Brown, Multiquick 5) och sedan hydrogelen för att förhindra den från att gela. Efter 5 minuter tillsattes det viskösa lecitinet i och komponenterna blandades i ytterligare 2 minuter. Sedan hälldes blandningen i plattor

som direkt blev omsluten av Parafilm M®och kyldes i is. Efter ungefär 20 minuter fördes plattorna över från is till kylskåp för långvarig kylning. Viktandelarna av de olika komponenterna som användes i framställningen går att se i tabell 3

Fettfantom	Komponenter	Andel [%]
1	LBG/Xanthan	49,0
	Olja	49,0
	Lecitin	2,0
2	LBG/Xanthan	38,4
	Olja	57.6
	Lecitin	4,0

Tabell 3: Fettfantomernas olika komponentandelar

6.3.2 Undersökning av fettfantom

Huruvida fettantomen fått de önskvärda egenskaperna som eftersträvats undersöktes visuellt och vid hantering. Det trycktes och drogs i fantomen för att se om den var håll- och töjbar.

Undersökning av dielektriska egenskaper utfördes på liknande sätt som för hydrogeler, se avsnitt 6.1.2. Det som skilde sig var att både ovan- och undersidan undersöktes.

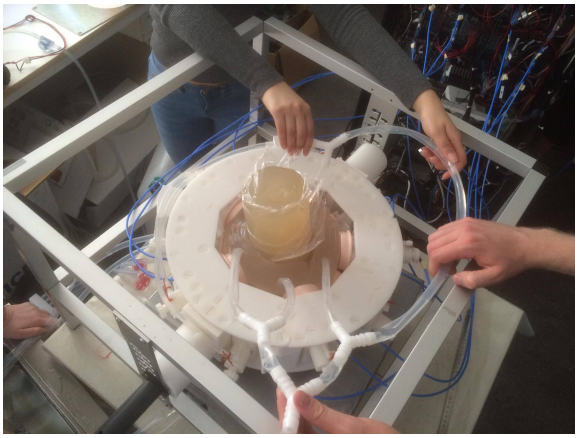
6.3.3 Framställning av muskelfantom

En muskelfantom producerades, för att hypertermitester ska kunna utföras på hydrogelen, på följande sätt. Först blandades saltet i Milli-Q®vatten med en stor sked, därefter tillsattes socker till saltlösningen under konstant omrörning med paddel medan lösningen värmdes på värmeplatta. När lösningen hade nått en temperatur av ungefär 60°C tillsattes agar och när blandningen var vid 85°C togs den av plattan för att hällas i form. Till slut kyldes blandningen i isbad över natt.

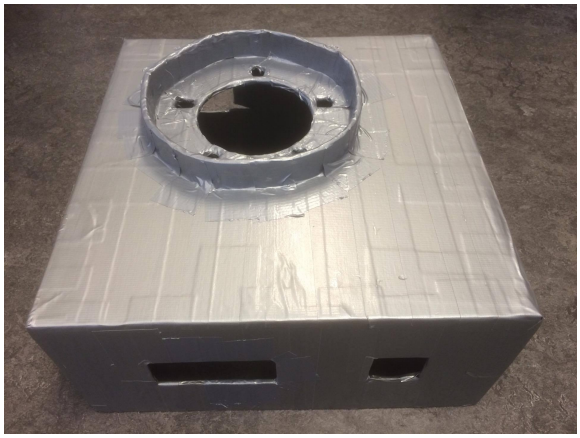
6.4 Hypertermiuppsättning med hydrogel som vattenbolus

Hypertermiuppsättningen bestod av flera delar, så som antennernas egna kylsystem och mätinstrument, hypertermiställningen bestående av antenner (varav en var ur

funktion), vattenbolus och muskelfantom samt bolusens integrerande kylsystem. För att få vattenbolusen på önskad position togs en plattform fram som bestod av en ihopsatt pappkartong i form av ett rätblock utan botten, med två hål på varje sida för att leda vattenbolusens kylrör, ett hål i toppen för muskelfantomen, en vägg runt hålet för att bolusen inte ska glida samt fem hål i toppen runt hålet för kylrören till vattenbolusens integrerade kylsystem. Hela plattformen var tejpad med silvertejp för att förhindra fuktskador. En muskelfantom med 10 cm i diameter användes samt en hydrogel med måttet 36x18x5 cm och en bit av en annan hydrogel 16x18x4 cm. Till vattenbolusens integrerade kylsystem användes en persistaltisk pump (Watson Marlow sciQ 323). Antennernas effekt ändrades allt eftersom under experimentets gång för att få positiv interferens i muskelfantomen. Värmekamera användes för att detektera värmespridningen från antennerna till muskelfantomen och kylningseffekten från vattenbolusen. Uppsättningen var aktiv under 15 minuters tid.



Figur 5: Hypertermiuppsättning med antenner, vattenbolus, kylsystem och muskelfantom



Figur 6: Ställningen som användes för att hålla uppe vattenbolusen under test av hypertermiuppsättningen

7 Resultat

Resultat för hydrogelers egenskaper, kylsystemet, flödessimuleringar samt fettfantomframställning presenteras i avsnittet nedan.

7.1 Hydrogeler

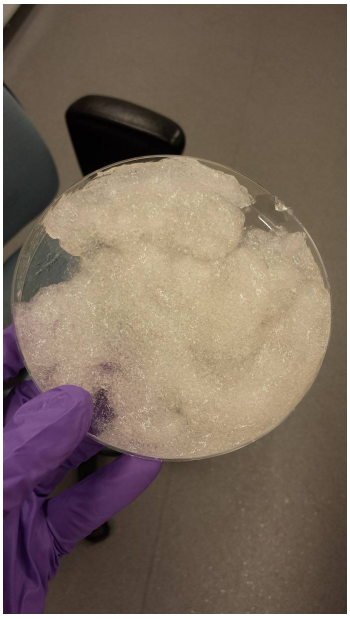
Från studiens experiment har följande resultat erhållits för hur agaros och metylcellulosa påverkar LBG/xanthan-hydrogelens egenskaper.

7.1.1 Hydrogelers egenskaper

Polymerer och hydrogeler	Bildande av geler	Skörhet	Reversibel effekt	Temperatur-känslighet vid 50°C under 1 h	G'/G"
Agaros	Ja	Hög	Låg	Låg	Liten
LBG/xanthan	Ja	Låg	Hög	Hög	Mellan
LBG/xanthan/ Agaros(0,22)	Ja	Låg	Hög	Mellan	Liten
LBG/xanthan/ metylcellulosa	Nej	-	-	-	-

Tabell 4: Egenskaper hos de undersökta hydrogelerna

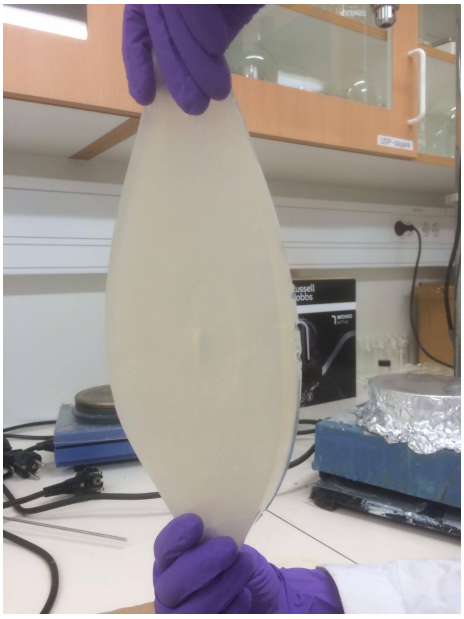
Tabell 4 visar vad de olika hydrogelerna som undersökts hade för egenskaper. I tabellen går det att utläsa att alla polymerlösningar förutom metylcellulosan bildade hydrogeler. Denna bildade istället ett skum och gick därför inte att undersöka vidare, se figur 7.



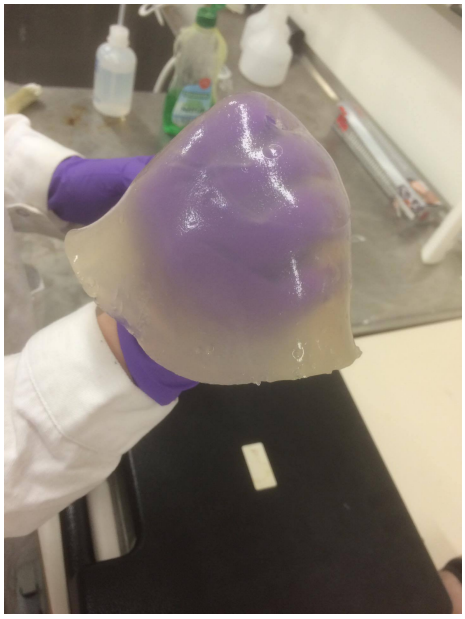
Figur 7: LBG/xanthan/metylcellulosa bildade ett skum vid tillverkningen

Det visades att LBG/xanthan/agaros(0,22)-gelen inte smälte vid uppvärmning till 50°C vilket däremot LBG/xanthan-gelen gjorde. Test av LBG/xanthan/metylcellulosa-gelens temperaturtålighet utfördes ej då lösningen inte gelade.

Agarosgelen hade en hög skörhet och gick itu vid tryck samt att den inte var töjbar. LBG/xanthan hydrogelen var inte lika skör då det drogs i och trycktes på den utan att den gick sönder, den var även töj- och formbar, se figur 8 och 9.



Figur 8: LBG/xanthan-gelen uppvisade hög töjbarhet



Figur 9: LBG/xanthan-gelen var också formbar

I tabell 5 framgår resultatet av undersökningen vars syfte var att hitta en för detta ändamål optimal agarosandel. Den visar hur den reversibla effekten och skörheten upplevdes för fem olika agarosandelar mellan 18% och 26% av den totala polymerkoncentrationen.

Andel Agaros	Reversibel effekt	Skörhet	Stadga
0,18	Hög	Låg	Låg
0,20	Medel	Låg	Låg
0,22	Medel	Låg	Medel
0,24	Låg	Medel	Medel
0,26	Låg	Medel	Hög

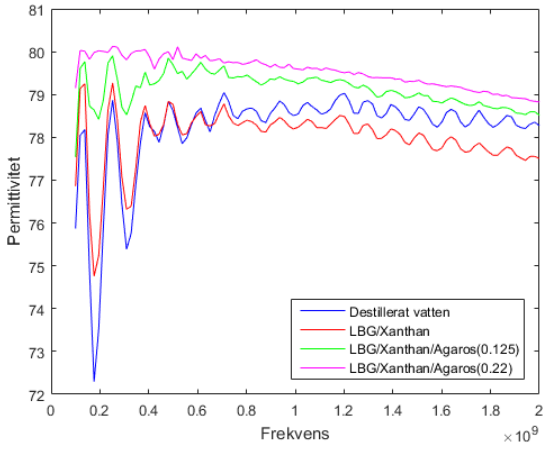
Tabell 5: Varierande andel agaros från 18% till 26% av den totala polymerkoncentrationen av 1% för hydrogelen LBG/xhanthan/agaros.

Hydrogelerna med en högre andel agaros än 22% visade sig vara sköra och ha en irreversibel effekt. De med lägre koncentration än 24% uppfyllde samtliga önskemålen för skörheten. Stadgan hos gelerna ökade med ökad agarosandel.

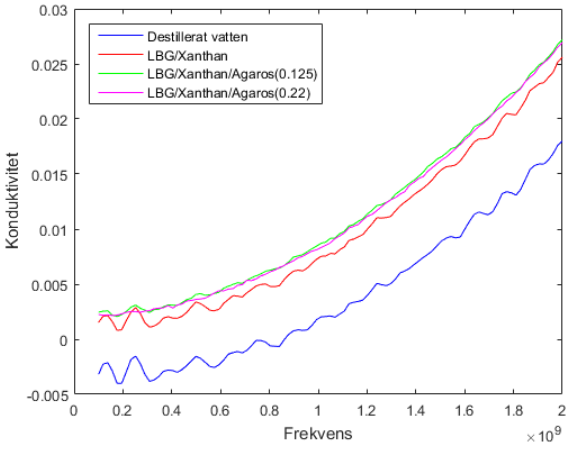
LBG/xanhan/agaros hydrogelen med en agarosandel på 22% valdes för vidare undersökning och gjöts i en större skala i gjutningsformen med måtten 36x18x5 cm.

LBG/xanthan/agaros(0,22)-hydrogelen i den stora gjutningsformen var mycket tålig då den utsattes för mycket tryck och fall. Hydrogelen visade även där stadga, låg skörhet och hög reversibel effekt. För lätta tryck kunde hydrogelen återgå till ursprungsläget, men däremot kunde den inte det om den utsattes för höga tryck eller lätta tryck under längre period. Av 20 cm fall gick gelen inte sönder, den var likadan som innan. Hydrogelen förvarades dessutom i ett kylskåp under två veckor efter varje experiment och behöll därför sin konsistens, dock började den mögla efter att ha stått i rumstemperatur under några dagar.

De dielektriska värdena, permittivitet och konduktivitet, varierade med frekvensen. Eftersom destillerat vattens dielektriska värden är 60-80 [F/m] och minst 0,1 [S/m] kan därför givet frekvensintervall, 100 MHz - 2 GHz, behållas. Hydrogelernas permittivitet varierar mellan 75 och 80 [F/m] samt konduktiviteten har ett intervall mellan 0,001 och 0,027 [S/m]. Därför uppfyller alla hydrogeler dessa krav som har givits i avsnittet Mål att uppnå 1.2.



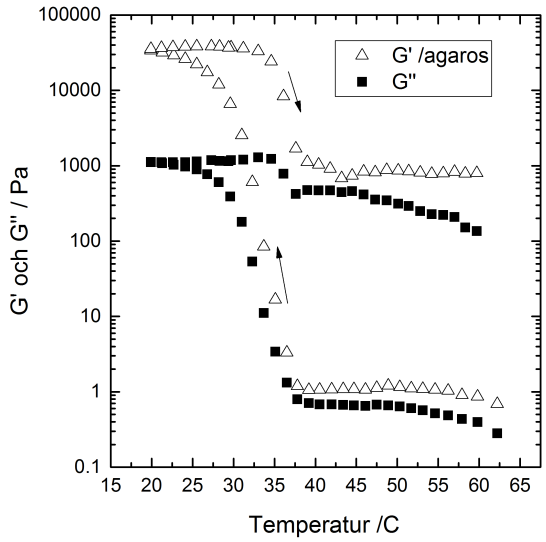
Figur 10: Permittivitet hos några av de undersökta hydrogelerna



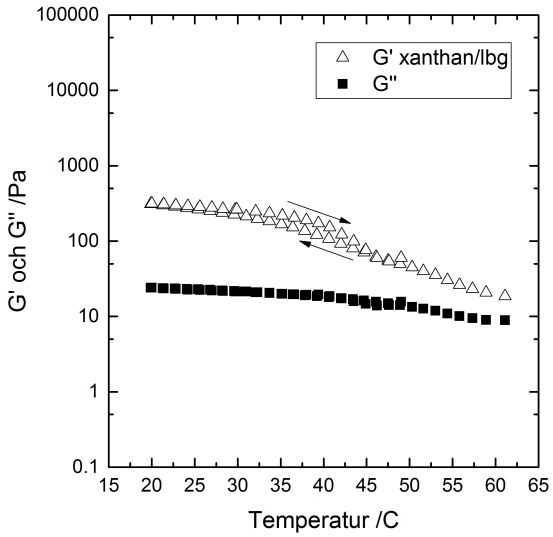
Figur 11: Konduktivitet hos några av de undersökta hydrogelerna

7.1.2 Temperaturkänslighet

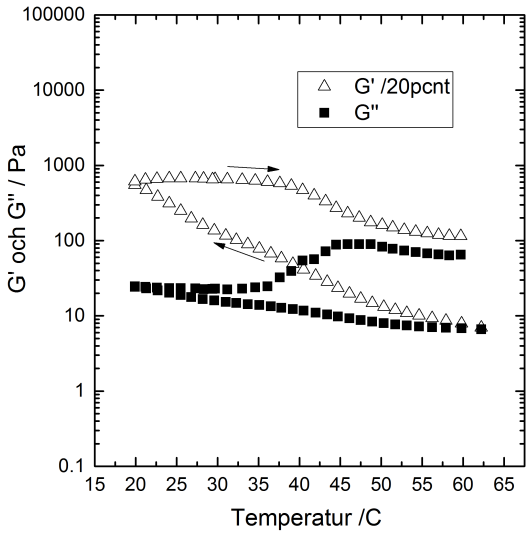
Lagrings- (G') och förlustmodulen (G") av de olika hydrogelerna visas nedan som funktion av temperatur.



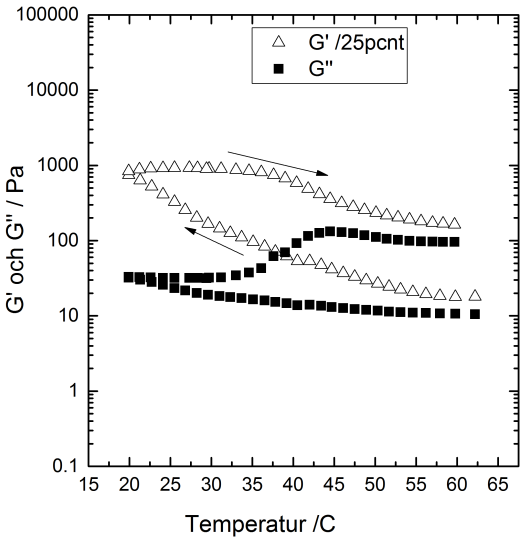
Figur 12: Förlust- och lagringsmoduler för ren agaros



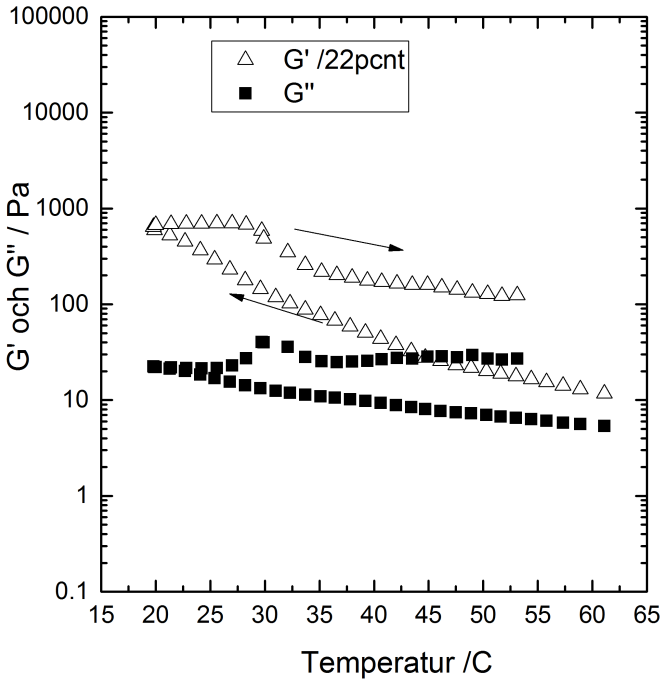
Figur 13: Förlust- och lagringsmoduler för LBG/xanthan



Figur 14: Förlust- och lagringsmoduler för LBG/xanthan/agaros(0,20)



Figur 15: Förlust- och lagringsmoduler för LBG/xanthan/agaros(0,25)



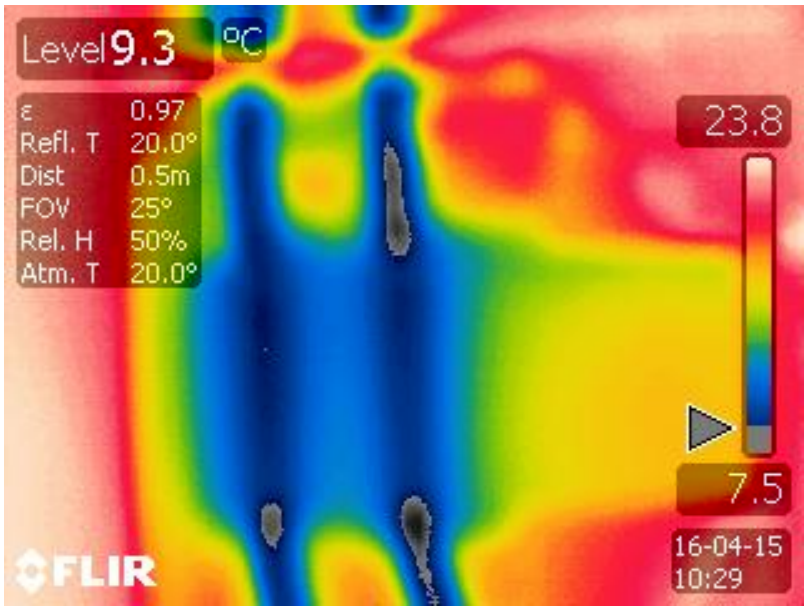
Figur 16: Förlust- och lagringsmoduler för LBG/xanthan/agaros(0,22)

I figur 12 går det att se en graf som visar resultatet av ren agaros som undersökts i en reometer. På y-axeln visas lagrings- och förlustmodul [Pa] medans x-axeln visar temperaturen[C]. Skillnaden mellan och lutningen på lagrings- och förlustmodulerna visar hydrogelens styrka. Hur lagrings- och förlustmodul förändras med ökande temperatur visar även vid vilka temperaturer som hydrogelen bildas respektive smälter. Figur 13 visar reometer resultatet av LBG/xanthan och figur 14 och 15 visar resultatet av en hydrogel med 20 respektive 25% agaros av totala andelen polymerer. Dessa grafer är uppbyggda och tolkas på samma sätt som grafen i figur 12.

7.2 Kylsystem

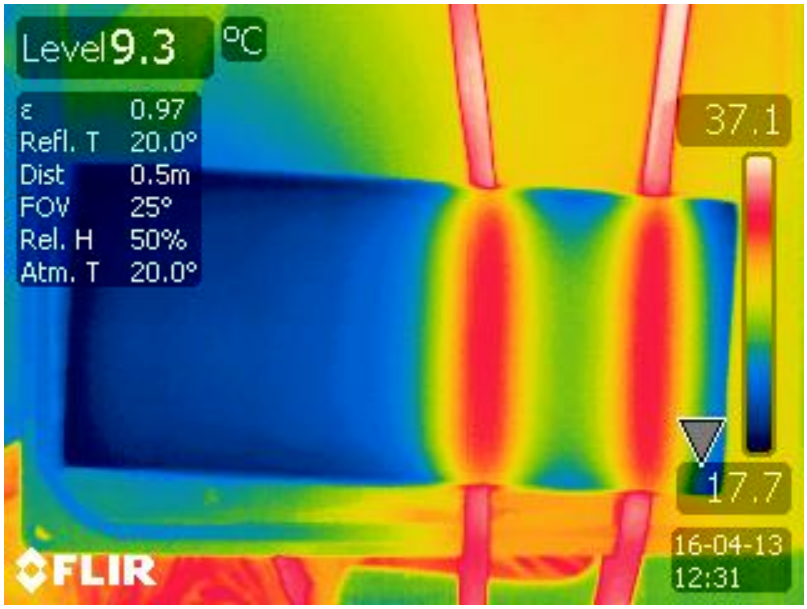
Kylsystemets förmåga att kyla hydrogelen utan rör visas i figur 17. Det mörkblåa området på bilden är kanalerna det kylda vattnet flöder igenom och det ljusblåa

är den kylda delen av bolusen. Vattnet som pumpas har en temperatur på 19°C och sjunker till 9°C under två timmar. Av figur 17 framgår att kylsystemet har en kylande effekt på vattenbolusen.



Figur 17: Värmeutvecklingen i bolus vid kylning utan rör i kylkanalerna

I figur 18 ses resultaten för värmeutvecklingen i vattenbolus då rör med innerdiametern 13 mm och ytterdiametern 15 mm användes.



Figur 18: Värmeutvecklingen i bolus vid värmning med rör i kylkanalerna

Som framgår av bilden erhölls en temperaturökning mellan kylrören då varmt vatten flödades genom dessa.

7.2.1 Flödessimuleringar

Resultaten för flödessimuleringarna kan ses i tabell 6 och 7. Tabell 6 beskriver hur den erforderliga flödeshastigheten av kylvatten beror av tumörstorlek och avståndet L_b i bolusen från hudytan till kylrören. Dessa flödeshastigheter gäller för fallet då simuleringen gjorts på ett system innehållandes 10 stycken kylrör med innerdiametern 13 mm och ytterdiametern 15 mm, där antennernas frekvens satts till 500 MHz:

Tumörstorlek [cm]	L_b [cm]	v [m/s]
1	0,5	1,3586
	0,6	2,1420
	0,7	4,4437
	0,75	8,3296
2	0,5	0,6321
	0,6	0,7939
	0,7	1,0525
	0,75	1,2402
3	0,5	0,5859
	0,6	0,7262
	0,7	0,9400
	0,75	1,0921
4	0,5	0,6560
	0,6	0,8302
	0,7	1,1126
	0,75	1,3239

Tabell 6: Flödeshastigheter vid 10 kylrör och 500 MHz.

I tabell 7 ses istället de erforderliga flödeshastigheternas beroende av antalet kylrör och tumörstorlek. Vid dessa simuleringar hölls L_b konstant som 0,5 cm och antennernas utsända frekvens var även här 500 MHz.

Tumörstorlek [cm]	Antal rör	v [m/s]
1	5	7,0219
	10	1,3586
2	5	2,1618
	10	0,6321
3	5	1,9580
	10	0,5859
4	5	2,2770
	10	0,8715

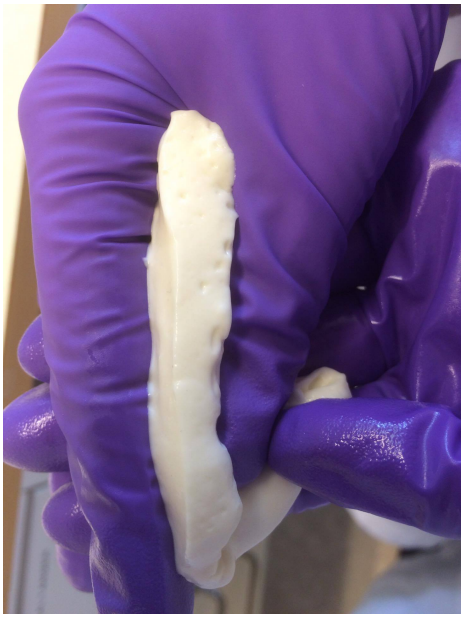
Tabell 7: Flödeshastigheter vid $L_b = 0{,}5$ cm och 500 MHz

7.3 Fettfantom

Här presenteras resultat för framställningen av fettfantomer.

7.3.1 Fettfantomens egenskaper

Fettfantomen som bildades var en fet gel som uppvisade elastiska egenskaper och var formbar. Figur 19 visar fettfantomens utseende.

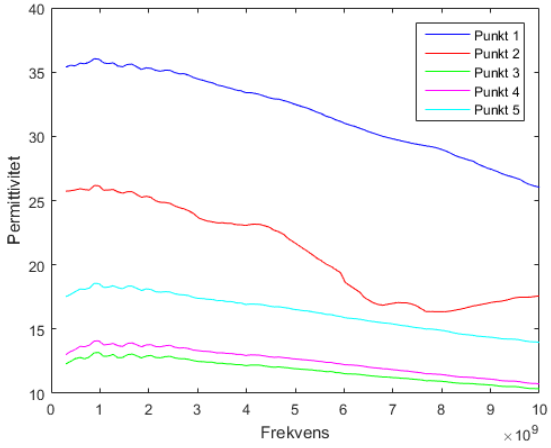


Figur 19: Fettfantom

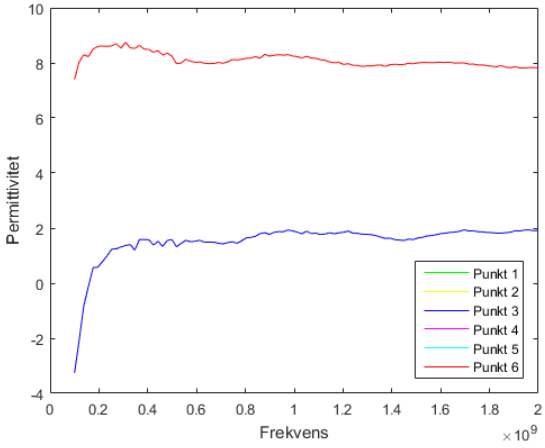
7.3.2 Dielektriska egenskaper

Resultatet av mätningar på fettfantomens dielektriska egenskaper presenteras i figur 21 till 22. I figur 20 syns att permittiviteten varierar mellan 11-36 $[F/m]$ för de 6 punkter som mättes på ovansidan av fettfantomen med 49 % oljeinnehåll. I figur 21 är det olika permittivitet på ovan- och undersidan men där samtliga punkter på ovansidan (punkt 1-3) respektive de på undersidan (punkt 4-6), inbördes har samma värden. Därför syns endast den sista punktens färg på respektive sida och detta gäller

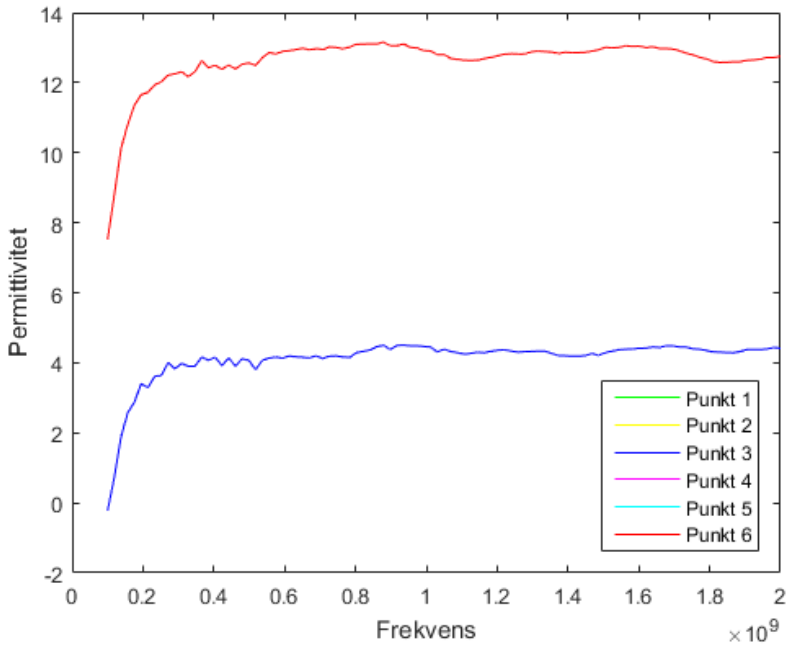
även för figur 22. Fettfantomen i figur 22 kyldes 5 minuter efter fettfantomen i figur 21 och gav högre permittivitet på respektive sidor.



Figur 20: Permittivitet hos fettfantom med 49% oljeinnehåll



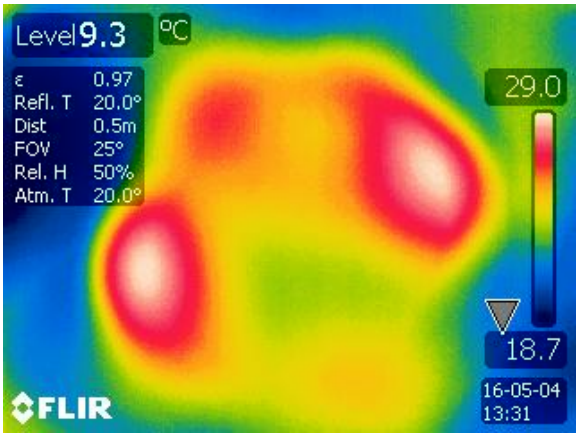
Figur 21: Permittivitet hos fettfantomen med 57,6% oljeinnehåll som kyldes direkt efter framställning



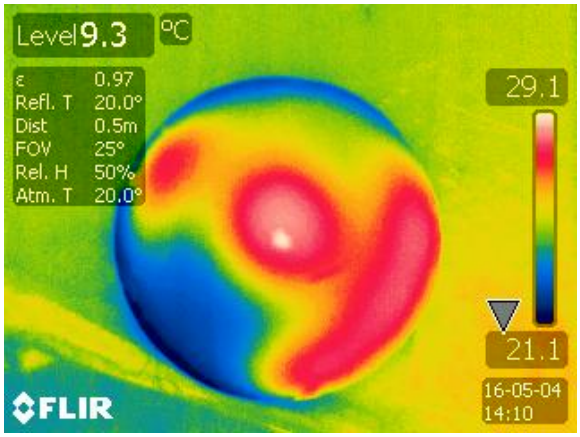
Figur 22: Permittivitet hos fettfantomen med 57,6% oljeinnehåll som kyldes 5 minuter efter framställning

7.4 Hypertermiuppsättning med hydrogel som vattenbolus

Den persistaltiska pumpen (Watson Marlow sciQ 323) med 400 rpm klarade inte av att pumpa tillräckligt mycket med vatten i fem kylrör. Det var inte helt tätt på alla ställen mellan muskelfantom och vattenbolus. Detta ledde till att olika fas erhölls på strålningen från de olika antennerna och därför uppstod inte den positiva interferens som önskats i mitten av muskelfantomen. I figur 23 tagen med värmekamera syns att positiv interferens skedde i två områden nära fantomens yttervägg istället för i det önskade området i och runtom fantomens mittpunkt. Efter att fasen manuellt ställts om till att bli lika i mitten av muskelfantomen för alla antenner, uppstod positiv interferens, vilket visas i figur 24.

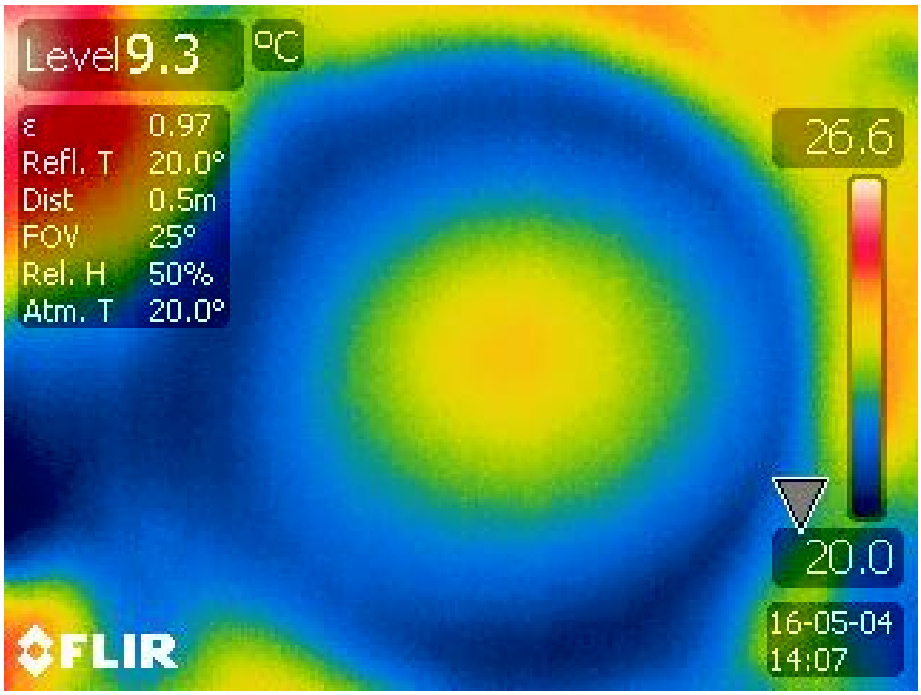


Figur 23: Muskelfantom utan positiv interferens i mitten



Figur 24: Muskelfantom med positiv interferens i mitten

Figur 25 visar att bolusen behöll en låg temperatur under tester med antennerna, trots att ingen kylning kördes vid dessa tester.



Figur 25: Kall vattenbolus runt muskelfantomen under hypertermibehandling

8 Diskussion

8.1 Hydrogeler

Från resultatet av framställning och undersökningar av olika hydrogeler var tydliga mönster överskådliga. Dessutom kan slutsatser om vilken av hydrogelerna som är att föredra vid hypertermibehandling dras. Med hjälp av de mätinstrument som tillämpades kan även hypoteser skapas för att förklara hur LBG/xanthan/agaros-hydrogelens struktur är uppbyggd.

8.1.1 Hydrogelers egenskaper

Eftersom resultatet av undersökningarna på de dielektriska egenskaperna 7.1.1 visar att alla hydrogeler uppfyllde de krav som satts skulle samtliga geler duga till att användas som bolus grundat på enbart detta. Vad som därför avgör vilken hydrogel som är bäst för ändamålet är dess mekaniska och termiska egenskaper. Hydrogelen bestående av LBG/xanthan är inte lika hållbar som de som innehåller LBG/xanthan och agaros. LBG/xanthan-gelen är mindre tålig vid tryck och har mindre stadga, vilket gör den svårhanterlig. Gelen är även känsligare för värme under en längre tid. Dessa övergripande faktorer gör att LBG/xanthan-gelen inte är ett lämpligt alternativ för användning i sjukhusmiljö då risken för att gelen ska gå sönder vid hanteringen i samband med transport och montering är stort.

Då agaros tillsattes till LBG/xanthan sågs ett tydligt samband mellan högre andel agaros och ökad stadga. En låg skörhet och medelhög elasticitet önskades då gelen behöver vara stabil med hög stadga samtidigt som den måste vara formbar. Resultatet av jämförelsen mellan olika agarosandelar som ses i tabell 5, visar att den gel som bäst uppfyller dessa egenskaper är agaros (0,22). Denna var både stabilare och hade bättre stadga än LBG/xanthan, men var fortfarande tillräckligt elastisk för att formas runt en kroppsdel som kan ses i figur 9. Den var mindre temperaturkänslig jämfört med LBG/xanthan-gelen på grund av den hysteres som agarosen bidragit med. Därför anses den att lämpa sig bättre för att användas i sjukhusmiljö än LBG/xanthan-gelen.

8.1.2 Karaktärisering av strukturer

Eftersom hydrogeler som innehåller agaros följer samma mönster som agarosgel kan ett antagande om LBG/xanthan/agaros-hydrogelens struktur formuleras. Det syns tydligt att det ju större mängd agaros en gel har, desto mer följer den agarosgelens egenskaper. Antagandet är att när LBG/xanthan-blandningen upphettats till 85°C bildar LBG och xanthan en helix och när LBG/xanthan/agaros-blandningen når till en ännu högre temperatur fästs LBG/xanthan-helixar i agarosens porer. Detta är mer troligt än att LBG/xanthan-helixar bildar nya helixar med agarosen, eftersom LBG/xanthan/agaros-hydrogelen följer snarare agarosgelens egenskaper än att ha en egenskap som ligger mellan LBG/xanthan-gelen och agarosgelen. Det sker troligtvis en fasseparation i och med att LBG/xanthan binds in i agarosstrukturen. Fasseparationen gör att LBG/xanthanen binds in på olika sätt beroende på hur snabbt hydrogelen kyls. På grund av hysteresen som agarosen bidrar med får LBG/xanthan/agaros-hydrogelen dessutom en högre smältpunkt då agaros smälter vid 85°C.

8.2 Kylsystem

Ur det praktiska perspektivet är kylning med rör att föredra, eftersom det uppstod läckage när det inte var helt tätt mellan rören och kanalers mynningar vid kylning utan rör. Dock fanns det inga pumpar som klarade av att pumpa ett önskvärt flöde i fler än två kylrör. Därför användes bara två kanaler alternativt kylrör då värmeutvecklingen i mittenpartiet mellan dessa undersöktes, vilket kan ses i figur 17 respektive 18. Det skulle ge bättre kylning om kylning utan rör tillämpades då rören bidrar till ett högre värmetransportmotstånd. Dessutom ger kylrören upphov till störningar i det elektriska fältet, vilket i sin tur ger sämre positiv interferens i muskelfantomen.

8.2.1 Flödessimuleringar

Programmet som användes till flödessimuleringarna innehåller allt för många förenklingar som inte kan styrkas. Detta gör att de erforderliga flödeshastigheterna erhållna ur dessa simuleringar inte kan anses helt tillförlitliga. Bland annat står det efter känslighets-analysen klart att det termiska motstånd som tydligt dominerar, är motståndet mot värmeledning genom vattenbolusen. Med detta i åtanke inses snabbt att korrelation 22 är oanvändbar. Detta då den grundar sig på antagandet att det

är konvektionen inuti kylrören som i huvudsak styr värmeöverföringen i systemet, vilket alltså är uppenbart fel.

8.2.2 Förslag till bolusdesign

Trots att flödessimuleringen gav mer eller mindre oanvändbara flödeshastigheter kan ändå ett antal viktiga slutsatser dras utifrån dess resultat. Den första grundar sig i faktumet att den styrande mekanismen för värmeöverföringen i systemet är värmeledningen genom själva bolusen. Detta innebär att tjockleken av vattenbolus mellan hud och kylkanaler bör göras så liten som möjligt för att effektivisera kylningen. Hur tunn denna kan göras limiteras dock av att bolusen måste klara av en viss hantering. Det finns därför en minsta möjliga tjocklek som krävs mellan boluskant och kylrör för att bolusen skall uppfylla satta krav på dess tålighet. Utifrån den erfarenhet som tillfogats under arbetets gång bör denna tjocklek vara åtminstone 1 cm för att uppnå dessa krav.

En annan är att arean av de integrerade kylrören har mycket stor betydelse för flödeshastigheterna. Enligt resultatet av flödessimuleringarna är beroendet mellan flödeshastigheten och antal kylrör synergistiskt, där en fördubbling av antal kylrör leder till mer än en halvering av flödeshastigheten, för alla tumörstorlekar. Man vill alltså föga förvånande ha så många kylkanaler som möjligt i bolusen. Bolusens längd och krav på tålighet tyder på att det skulle vara fullt möjligt att gjuta in tio kylkanaler i denna. Förslag på bolusdesign finns i appendix.

8.3 Fettfantom

Fettfantomen som framställdes med 49% visade sig ha olika permittiviteter på olika punkter och var därför inte homogen. Permittiviteten var dessutom för hög i alla mätpunkter, då den låg på 17 [F/m], vilket kan jämföras med 6 [F/m] för mänsklig fettvävnad. Detta kan ses i figur 20. De fantomer som innehöll 57,5% olja hade olika permittivitet på ovan- och undersidan, däremot var den samma i alla punkter på ovansidan respektive undersidan, se figur 21. Ovansidan hade för låg permittivitet med 2-4 [F/m] medan den på undersidan var för hög med 8-13 [F/m]. Detta tyder på att dessa fantomer hade skiktat sig, så att den övre delen innehöll mer olja, medan underdelen bestod till större del av LBG/Xanthan-gel. Resultatet pekar mot att rätt oljemängd ändå ligger någonstans i spannet 50-60% för att efterlikna mänsklig fettvävnad. Problemet att få fantomen homogen kvarstår men troligtvis går detta

att lösa med bättre utrustning. En mixer med högre varvantal som kan slå sönder oljedropparna ytterligare, samt en högre halt av lecitin för att hindra emulsionen från att separera, skulle eventuellt kunna lösa detta problem.

8.4 Hypertermiuppsättning med hydrogel som vattenbolus

Efter att faserna justerats på antennerna uppstod positiv interferens i mitten av muskelfantomen. Detta tyder på att LBG/xanthan/agaros(0,22)-gelen inte ger upphov till för stora förluster hos mikrovågsstrålningen och därför kan användas som vattenbolus vid hypertermibehandling. Gelen hade tillräcklig stadga för att hålla upp sin egen vikt vilket är viktigt för att alla antenner skall täckas helt av bolusen. Den var också såpass böjlig så att den gav god passform runt muskelfantomen. Vidare kan noteras att även om kylsystemet inte kunde köras under testerna av hela systemet har de separata testerna av kylsystemet visat att det kyler bolusen. Det är trots detta svårt att veta om kylsystemets kapacitet är tillräcklig för att kyla bort hela den absorberade effekt som antennerna ger upphov till. Den i avsnitt 8.2.2 föreslagna bolusdesignen skulle dock effektivisera kylningen ytterligare, vilket skulle kunna ge en tillräckligt hög kapacitet. En återstående utmaning är hur bolusens ändar skall tätas ihop med varandra i hypertermiuppsättningen.

8.5 Felkällor

Under processen att framställa hydrogeler togs flertalet geler fram som inte gick att analysera. Detta var dels på grund av att mängden vatten som avdunstat inte mätts och tillsatts i de första testerna. Det berodde även på att vissa satser av hydrogelen innehöll stora klumpar och inte var löst tillräckligt. Dessa resultat kommer inte att presenteras i rapporten.

Muskelfantomen som framställdes hade för liten diameter vilket ledde till dålig kontakyta mellan bolus och antenn för systemet.

Vid flödessimuleringarna användes värden för PLD-utvecklingen i huvudets ytskikt vid behandling av hjärntumörer. Då simuleringen var ämnad att användas för halstumörer stämmer troligtvis inte dessa PLD-värden helt, vilket kan ge upphov till fel.

Vid tillverkningen av stora mängder polymerlösningar uppstod ofta klumpar som

var mycket svåra att lösa upp helt. Vid några tillfällen var det tvunget att plocka upp klumparna och krossa dessa för hand. En del av polymererna kom då inte med i blandningen vilket kan ha resulterat i en något lägre polymerkoncentration.

8.6 Framtidsutsikter

En del utmaningar kvarstår innan en hydrogel kan användas som vattenbolus vid hypertermi-behandling. Ett problem som måste lösas är kylsystemet som ska integreras och ett önskemål är att gjuta gelen tillsammans med kylrören vid kanalernas mynningar om kylning utan rör i bolusen skall tillämpas. Detta för att förhindra läckage. En gjutningsform som är bättre anpassad efter systemet bör eftersträvas då det är viktigt att inga luftspalter uppstår mellan bolus och muskelfantom vid test av systemet, se figur X. En effektivare pump behövs också för att kunna få fullt flöde genom alla kanaler och inte bara två.

Då framställning av hydrogelerna tar tid vore det fördelaktigt om ett företag kunde framställa dessa. Eftersom varje gel ska vara formad utefter personen i fråga är det svårt om sjuksköterskor ska ta hand om detta, då det är både tidskrävande och svårhanterligt. Dessutom blir det ont om lokaler ifall hydrogeler måste tillverkas i sjukhuset. En ekonomisk kalkyl kan göras för att ta reda på hur mycket hydrogeler kostar att framställa och se om det är lönsamt... För att hydrogelerna ska hålla och kunna användas under längre behandlingsperioder är det viktigt att de inte möglar. En undersökning av hur hydrogelen påverkas av konserveringsmedel samt hur detta skulle appliceras vid geltillverkningen är därför av intresse.

Vidare undersökning av hydrogelernas stress-relaxationsrelation skulle behövas göra i framtiden då de undersökningar som gjorts om det i detta arbete inte givit

Vad som också kan tänkas undersökas i framtiden är att variera procenthalten olja för fettfantomen med 55%, 56%, 57%, 58% och 59% för att sträva efter de önskvärda dielektriska egenskaperna för mänsklig fettvävnad.

9 Slutsats

Resultaten av detta kandidatarbete visar att tillämpandet av hydrogeler som vattenbolus vid hypertermibehandling är fullt möjlig. Den gel som uppvisar flest av de önskade egenskaperna är LBG/xanthan/agaros-gelen med polymerförhållandet 17:17:11 och med en total polymerkoncentration på 1 viktsprocent. Denna utgjorde en så god koppling mellan antenner och muskelfantom, så att positiv interferens erhölls i mitten av muskelfantomen. Kylsystemet kyler bolusen men det går inte utifrån undersökningarna i detta arbete att säkerställa att kyleffekten är tillräcklig. Däremot står det klart att det dominerande värmetransportmotståndet är det för ledning genom bolusen till kylkanalerna. En minimering av avståndet från boluskant till kylkanaler skulle därmed effektivisera kylningen märkbart, men här måste en kompromiss göras mellan denna tjocklek och tåligheten hos vattenbolusen. Fantomen lyckades inte att göras helt homogen med metoden som tagits fram. Därför behöver metoden och utrustningen utvecklas för att uppnå det önskade resultatet.

Referenser

[1] Stewart BW, Wild CP, editors. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

[2] Datta NR, Ordonez SG, Gaipl US, Paulides MM, Crezee H, Gellermann J, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and-/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future. Cancer Treatment Reviews. 2015;41(9):742–753. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.05.009.

[3] National Cancer Institute at the National Institutes of Health; 2015. Available from: http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects.

[4] Fenn AJ, King GA. Experimental investigation of an adaptive feedback algorithm for hot spot reduction in radio-frequency phased-array hyperthermia. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 1996;43(3):273–280.

[5] Perez Ca, Nussbaum G, Emami B, VonGerichten D. Clinical results of irradiation combined with local hyperthermia. Cancer. 1983;52(9):1597–603. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6616418.

[6] Bengtsdotter B, Jankkila P, Larsson J, Nilsson J, Palmqvist D, Ridderstolpe A. Hydrogeler som vattenbolus vid hypertermibehandling. 2014;.

[7] Guy AW. Analyses of Electromagnetic Fields Induced in Biological Tissues by Thermographic Studies on Equivalent Phantom Models. IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques. 1968;16(2):205–214.

[8] Knight R. Rock/water interaction in dielectric properties: Experiments with hydrophobic sandstones. Geophysics. 1995;60(2):431.

[9] Picout DR, Ross-Murphy SB. Rheology of Biopolymer Solutions and Gels. The Scientific World JOURNAL. 2003;3:105–121. Available from: http://www.hindawi.com/journals/tswj/2003/524215/abs/.

[10] Gulrez SKH, Al-Assaf S, Phillips GO. Hydrogels : Methods of Preparation , Characterisation and Applications. Progress in Molecular and Environmental Bioengineering. 2003;51:117 – 150. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223627.

[11] Mannion RO, Melia CD, Launay B, Cuvelier G, Hill SE, Harding SE, et al.. Xanthan/Locust bean gum interactions at roomtemperature. Massy: Carbohydrate Polymers; 1992.

[12] Copetti G, Grassi M, Lapasin R, Pricl S. Synergistic gelation of xanthan gum with locust bean gum: A rheological investigation. Glycoconjugate Journal. 1997;14(8):951–961.

[13] Normand V, Lootens DL, Amici E, Plucknett KP, Aymard P. New insight into agarose gel mechanical properties. Biomacromolecules. 2000;1(4):730–738.

[14] Li L, Thangamathesvaran PM, Yue CY, Tam KC, Hu X, Lam YC. Gel network structure of methylcellulose in water. Langmuir. 2001;17(26):8062–8068.

[15] Cowie JMG, Arrighi V. Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group; 2007.

[16] Barnes HA, Hutton JF, Walters K. An Introduction to Rheology. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.; 1989.

[17] Agilent Basics of Measuring the Dielectric Properties of Materials. USA: © Agilent Technologies, Inc.; 2006.

[18] Dobsicek Trefna H. Advances in Microwave Hyperthermia Treatment using Time Reversal. Chalmers University of Technology; 2010.

[19] Adelbäck L, Hjalmarsson A, Jonsson J, Vessman B, Wanemark J, Woxlin E. Hypertermibehandling av hjärntumörer hos barn. Göteborg: Chalmers Tekniska Högskola; 2013.

[20] Welty JR, Wicks CE, Wilson RE, Rorrer GL. Fundamentals of Momentum, Heat, and Mass Transfer. 5th ed. Danvers: John Wiley & Sons, Inc.; 2008.

[21] Elliot JR, Lira CT. Introductory Chemical Engineering Thermodynamics. 2nd ed. Ann Arbor: Pearson Education, Inc.; 2012.

[22] Dielectric Properties; 2015. Available from: `http://www.itis.ethz.ch/virtual-population/tissue-properties/database/dielectric-properties/`.

[23] Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. The lancet oncology. 2002;3(8):487–497.

[24] Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. Int J Radiation Oncology BiolPhys. 1996;35(4):731–744.

Appendix

Undersökningar

Reometerundersökning

För att mäta viskoelasticiteten och värmetåligheten hos en gel kan en reometer användas. Reometern är ett mätinstrument där ett material placeras mellan två plattor som rör sig i motsatt riktning fram och tillbaka. Instrumentet utsätter materialet för spänning och mäter dess töjbarhet. Hos konplatta reometern som använts i metoden är den övre plattan konformad. På en dator kopplad till reometern görs sedan grafer som visar materialets styrka och värmekänslighet. Nedan följer instruktioner till hur en reometer används i praktiken.

1. Fäst fast den övre plattan.
2. Tillsätt materialet på den undre plattan.
3. Den övre plattan förs ner så att det bara är materialet mellan plattorna, observera att hela plattan måste täckas av materialet.
4. Destillerat vatten hälls sedan på den övre sidan av den övre plattan.
5. slutligen läggs två lock på över plattorna, var försiktig så att inte locken kommer emot röret som roterar den övre plattan.
6. Sätt igång dator programmet och utför testet.

Dielektisk prob

För att undersöka dialektriska egenskaper användes en *Performance* Proben. En kalibrering på luft, metall och vatten utfördes. För kalibrering av luft lades proben fritt i laboratoriet, kalibreringen av metall utfördes genom att vira in proben i aluminiumfolie och slutligen användes rumstempererat destillerat vatten som kalibrering av vatten. Permittiviteten kunde sedan läsas av direkt från grafen i programmet *Agilent 85070*, men däremot var konduktiviteten tvungen att tas fram senare med hjälp av Matlab.

Recept

Framställning av LBG/xanthan-hydrogel

Receptet nedan är till för framställning av 400 g LBG/xanthan-hydrogel, där polymerkoncentrationen är 1 och förhållandet mellan LBG:xanthan är 1:1 och agaros är 22% av den totala polymerkoncentrationen.

1. Värm upp 198 g milliq-vatten på en värmeplatta till 80°C
2. Lös upp 2 g xanthan-pulver i milliq-vatten från steg 1 under omrörning vid 80°C
3. Låt polymerdispersionen stå på omrörning med vortex i 30 miuter på värmeplatta.
4. Väg polymerdispersionen och tillsätt den mängd vatten som avdunstat - totalt ska lösningen väga 200 g
5. Låt blandningen röras om i 10 min och ta bort från värmeplatta
6. Samma procedur och mängd (steg 1-5) görs för LBG.
7. Blanda samman xanthan-och LBG-lösning under 15 minuter
8. Häll över till former och låt hydrogelen svalna
9. Flytta till kylskåp

Framställning av LBG/xanthan/agaros (22%)

Receptet nedan beskriver framställning av den stora hydrogelen på 3 kg för formen som ska användas för hypertermibehandling

1. Värm upp 1158,3 g milliq-vatten på en värmeplatta till 80°C
2. Lös upp 11,7 g xanthan-pulver i milliq-vatten under omrörning vid 80°C
3. Låt lösningen stå på omrörning i 30 minuter på en värmeplatta
4. Väg lösningen och tillsätt den mängd vatten som avdunstat bort för att få en totalvikt på 1170 g
5. Låt blandningen stå på omrörning i 10 minuter.
6. Samma procedur och mängd (1-5) görs för LBG-lösning.
7. Blanda ihop Xanthan-lösning och LBG-lösning under omrörning i 15 minuter
8. Värm upp 653,4 g i milliq-vatten på en värmeplatta till 80°C
9. Lös 6,6 g agaros-pulver i milliq-vatten under omrörning
10. Blanda ihop agaros-lösning med LBG/xanthan från steg 7 och låt stå på omrörning i 15 min.
11. För över hydrogel-lösningen till gjutningsformen och låt den svalna
12. Förvara sedan i kylskåp

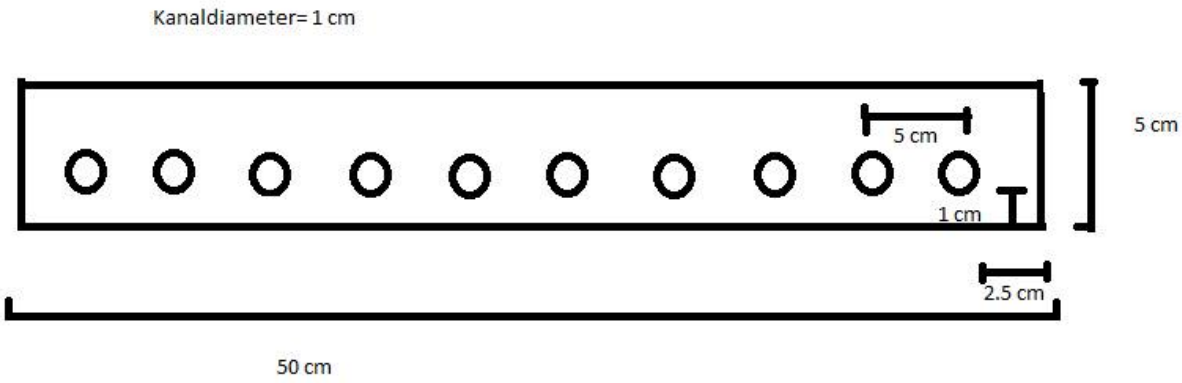
Framställning av fettfantom

För framställning av fettfantom med 4% Lecitin, 38,4 % LBG/Xanthan och 57,6 % olja följ följande recept:

1. Tillverka en LBG/xathan-hydrogel enligt receptet ovan 9 men låt den stå kvar på värmeplatta i sista steget.
2. Värm upp 252,2 g rapsolja till 80°C - 90°C på en värmeplatta
3. Överför oljan till en mixer (Brown, Mutliquick 5) och tillsätt därefter 235.2 g LBG/xanthan-hydrogel
4. Mixa lösningen i fem minuter
5. Tillsätt 24,277 g Lecitin till lösningen och mixa i 2 ytterligare 2 minuter.
6. Överför lösning till plattor och omslut med Parmafilm M och kyl på is.
7. För över till kylskåp

Bolusdesign

Nedan ses den bolusdesign som föreslagits utifrån flödessimuleringar och känslighetsanalys.



Figur 26: Föreslagen bolusdesign

Matlab

Här bifogas det Matlab-program som använts vid flödessimuleringarna, samt de funktionsfiler med fluidparametrar som anropats i huvudprogrammet.

Huvudprogram

```
%% Berakning av flode genom hydrogel
% Parametrar
n    = 10; % antal ror i bolus  [-]
Tin  = 10+273.15; % temperatur in vatten [K]
Tv   = 39+273.15; % temperatur hudyta [K]
L    = 16*10^-2; % langden pa bolus/ror [m]
b    = 36*10^-2; % bredd bolus[m]
inD  = 13*10^-3; % inre diameter ror [m]
ytD  = 15*10^-3; % yttre diameter ror [m]
Dh   = inD; % hydralisk diameter ror [m]
LD   = L/inD; % L/D [m] för korrelationer
A0   = n*L*inD; % varmeoverforingsyta ror [m2]
A1   = b*L; % bolusyta [m2]
A2   = n*L*ytD; % varmeoverforingsyta rorkanal [m2]
V    = 1*10^-2*b*L; % volym muskel [m3]
Lb   = 0.5*10^-2;% langd i bolus till vattenkanal [m]
r    = Dh/2; % radien ror [m]
kb   = 0.6; % varmekoefficient bolus  [w/mK]
kp   = 1.1; % varmekoefficient ror [w/mK]
Lp   = (ytD-inD)/2; % rorens tjocklek [m]
A    = pi*r^2; % tvarsnittsarea vattenkanal [m2]

% PLD vid f1 = 500MH & f2 = 800MH, tumorstorlek 1,2,3,4 cm    [W/m3]

% PLDv  = [178 139 135 141; 156 128 141 166;]*10^3

% PLDv sorterad i storleksordning.

PLDv  = [135 139 141 178; 128 141 156 166;]*10^3;
```

```
[i,j]=size(PLDv);

PLD=ones(i,j);
qPLD=ones(i,j);
T=ones(i,j);
v=ones(i,j);
for k = 1:i

for l = 1:j

PLD(k,l)  =PLD(k,l)*PLDv(k,l); % specifiera vilken PLD

qPLD(k,l) = qPLD(k,l)*PLD(k,l)*V; % effekt absorberad [W]

% Program

% Testvarden for iterering (gissar ett varde pa h)

h = 10000;

htest = 0;

% Itererar fram ett varde pa h som stammer med vardet pa htest

i;

while abs(h-htest) > 1

% Varmeflode till vattenkanal [W]

q  = @(Tm)(Tv-Tm)/(Lp/(kp*A0)+Lb/(kb*A1)+1/(htest*A2));

% Berakning av T i bolus (medeltemperaturen i vattenkanalen)

T(k,l) = fsolve(@(Tm)qPLD(k,l)-q(Tm),0);

% Berakning av h och v
v(k,l)= fsolve(@(v)qPLD(k,l)-n*v*cp_water(T(k,l))...
```

```
    *rho_water(T(k,l))*A*(2*T(k,l)-2*Tin),0);

% Temperaturbeorende parametrar anropas som separata funktionsfiler

my = my_water(T(k,l)); % Dynamiska viksositeten [Pas]
Re = (rho_water(T(k,l))*v(k,l)*Dh)/my; % Reynolds tal [-]
Pr = pr_water(T(k,l)); % Prantls tal for vatten [-]
Pe = Pr*Re; % Peclet tal [-]

 if Re < 2300


Nu = 1.86*(Pe*Dh/L)^(1/3);% nussels tal
h = Nu*k_water(T(k,l))/L;% konvektiva varmeoverforingskoefficienten

 else

Nu = 0.023*(Re^0.8)*(Pr^0.4);% nussels tal
h = Nu*k_water(T(k,l))/L;% konvektiva varmeoverforingskoefficienten

 end

 disp(v);

 % Andring av htest for att konvergera htest mot h

 if imag(h) < 0

htest = htest + 1;

 elseif imag(h) > 0

htest = htest + 1;

 elseif imag(h) == 0

htest = htest - 0.001;
```

```
 end

end
end
end
```

Funktionsfil för Prandtl för vatten

```
function pr = pr_water(T)

% Prandtl for vatten, [-]

pr = 0.25+0.1*T+0.00591826667655*T^2-0.00005322442111...
    *T^3+0.00000015117052*T^4-0.00000000014174*T^5;
```

Funktionsfil för vattens värmekonduktivitet

```
function kw = k_water(T)

% Varmekonduktivitet for vatten, [W/mK]

kw = 0.55133+2.518e-3*(T-273)-1.22e-5*(T-273)^2;
```

Funktionsfil för vattens kinematiska viskositet

```
function my = my_water(T)

% Dynamisk viskositet for vatten, [Pas]

my = (464.86-7.543*(T-333)+0.1171*(T-333)^2)*1e-6;
```

Funktionsfil för vattens värmekapacitet

```
function cp = cp_water(T)
```

```
% Varmekapacivitet for vatten, [J/kgK]

cp = 4190-0.72504*(T-273)+9.3615e-3*(T-273)^2;
```

Funktionsfil för vattens densitet

```
function rho = rho_water(T)

% Densitet for vatten, [kg/m3]

rho = 809.136623692068+1.548175498218*T-0.003079092136*T^2;
```