

Icke-invasiv mikrovågsteknik ger ny möjlighet att diagnostisera tumörer

Bröstcancer är en av de vanligaste cancerformerna och upptäcks genom bland annat mammografi. Vid Mälardalens Högskola utvecklar forskare ny teknik som gör det möjligt att upptäcka tumörer i ett tidigare skede än röntgen, utan att behöva utsätta patienten för stark strålning.

”Genom vår speciella mikrovågsteknik kan vi se längre in mot bröstmuskeln och alltså upptäcka tumörer som sitter långt in i vävnaden. Vår mikrovågsteknik gör det också möjligt att utveckla billigare utrustning än om vi skulle använt röntgen. Dessutom slipper patienten utsättas för den joniserande strålning som röntgen medför”, skriver här forskaren **Per Olov Risman** och **Nikola Petrovic**, projektledare för forskningsprojektet Microwave technology systems vid Mälardalens Högskola.

De flesta vet hur radar fungerar: man skickar ut mikrovågor från en parabolantenn, de som går rakt mot målet reflekteras tillbaka från det och kan sedan tas emot av samma parabol. Men för att mottagandet ska fungera fordras dels att antennen samtidigt inte är upptagen av att skicka ut en ny puls, dels att objektet verkligen reflekterar en signal rakt tillbaka, dels att mottagaren måste var mycket känslig för den svaga signalen. Man kan i princip tillämpa denna så kallade radarprincip även då avståndet mellan sändare och objekt är kort – men inte hur kort som helst. Man måste för det första kunna starta och stänga av pulsen så snabbt att den blir så kort i rymden eller i det stora objektet där ”målet” finns att man verkligen kan mäta

tiden för den återvända signalen och därmed få fram avståndet till målet. För det andra måste pulsen ha en sådan mikrovågsfrekvens – och därmed våglängd – att absorptionen i det stora objektet blir acceptabelt liten.

Vilka mikrovågsfrekvenser som skulle kunna vara användbara framgår av den intressanta Figur 1. Absorptionen i vatten (som ju vi till stor del består av) blir opraktiskt stor någonstans kring y-axelvärdet 1, så mikrovågsfrekvensen 3 GHz (motsvarande våglängden 10 cm i fria luften) blir den högsta lämpliga; i vart fall är 10 GHz klart alltför hög frekvens. Redan här blir det klart att eftersom en puls måste vara åtminstone två våglängder lång blir det mycket svårt att med radarmetoder mäta i exempelvis kvinnobröst och

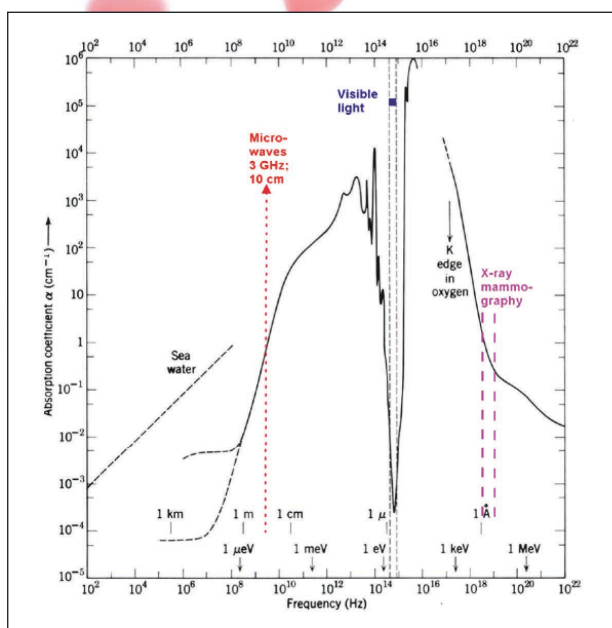


Fig. 1 Absorptionskoefficienten för vatten i vätskeform som funktion av frekvensen hos elektromagnetiska vågor. Observera de logaritmiska skalorna och det märkliga och kraftiga minimat för synligt ljus!

••• innovativ teknikutveckling

få en bra rumsupplösning, detta trots att våglängden dras ihop med en faktor som är roten ur dieltalet som typiskt är upp till 40 för aktuella mänskliga vävnader.

Om man går uppåt i frekvens nås vid våglängder kring $0,5 \mu\text{m}$ ett kraftigt absorptionsminimum, som vi ju alla med våra ögon kan se att det existerar. Men redan från några få μm är absorptionen stark, vilket vi ju använder oss av vid grillning. Först i röntgenområdet minskar absorptionen så mycket att låg absorption fås.

RÖNTGENS KONTRASTMEKANISM

För att dessa mycket korta våglängder där strålningen – likt vanlig optisk strålning utbreder sig rätlinjigt och kan fokuseras – ska kunna ge kontrast vid genomlysningen av en kroppsdel fordras en specificitet för det man vill studera – exempelvis en brösttumör. Olika mekanismer dominerar för olika våglängder. Eftersom dessa är av samma storleksordning som atomerna möjliggörs en känslighetsjustering för fotoelektrisk absorption per massenhet som är proportionell mot (atomnumret/energitätheten) upphöjt till tre. Men även fenomenet spridning som med en allmän term kallas diffraktion kan öka våglängden hos röntgenvägen och därigenom ge kontrast. I många fall för mjuk vävnad såsom vid mammografi finns olika kontrastmekanismer som gör att urskiljningen av en tumör kräver stor operatörsskicklighet.

MIKROVÅGORS KONTRASTMEKANISM

Vatten vid kroppstemperatur har vid 3 GHz brytningsindex 8,5 – långt mycket högre än något ämne vid optiska frekvenser, där diamant har ett mycket högt värde som dock ”endast” är 2,42. Inom mikrovågsvetenskapen används dock istället dieltalet ϵ' , som är kvadraten på brytningsindex; vatten får således $\epsilon' = 73$. Mänsklig mjuk vävnad kan sägas bestå av vatten plus torrsubstans (fett, proteiner) som har lågt dieltal, så dieltalet för de flesta har mellan 30 och 60; blod har högre och exempelvis bröstfett lägre. Till detta kommer absorptionsförmågan, som har två huvudorsaker: vattens så kallade dipolrelaxationseffekt (se Fig.1; denna effekt dominerar helt från mycket låga frekvenser upp till åtminstone 80 GHz, motsvarande en våglängd $12\frac{1}{2}$ mm i luft) samt jonisk ledningsförmåga. Vid 3 GHz för typisk kropps- vävnad ger dessa mekanismer ungefär lika bidrag.

Till skillnad från radar- och röntgenfallen uppstår inga enkla spridnings- eller absorptionsfenomen. De dominerande mekanismerna är istället komplicerade diffraktionsfenomen som innebär en ompolarisering och riktningssändring av det elektriska fältet som lämnar den diffrakterande inhomogeniteterna – det deflekerade fältet, som således inte är en reflexion som i den värld vi ser med våra ögon. Vidare blir våghastigheten långsammare i ett dielektrikum: omvänt proportionell mot brytningsindex. Tumörer har i de allra flesta fallen en högre vatten- och jonhalt än omgivande vävnad, som således ger upphov till en deflexion. Men givetvis förekommer också en signifikant effektaborption och därmed avskärmningsverkan hos större tumörer, blödningar etc. Denna anges som förlustfaktorn ϵ'' , som kan kopplas samman med dieltalet ϵ' till den komplexa permittiviteten $\epsilon = \epsilon' - j\epsilon''$, där $j = \sqrt{-1}$.

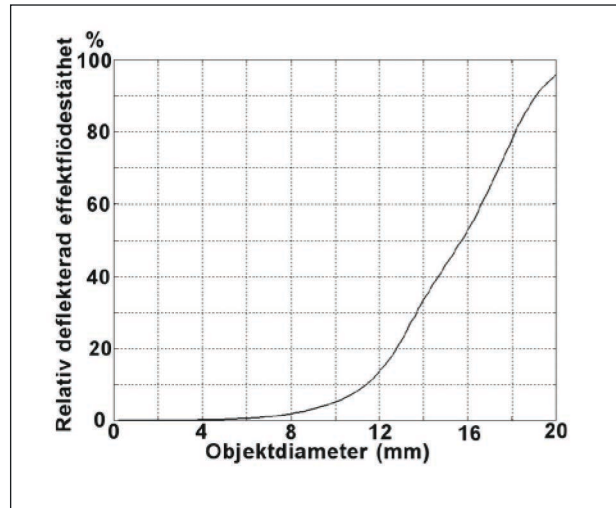


Fig. 2. Relativa deflekerade effektlödestätheten från fria sfärer med $\epsilon = 48 - j16$ under planvågssilluminering vid 3 GHz, som funktion av radierna i mm – Analytisk beräkning (Besselfunktioner)².

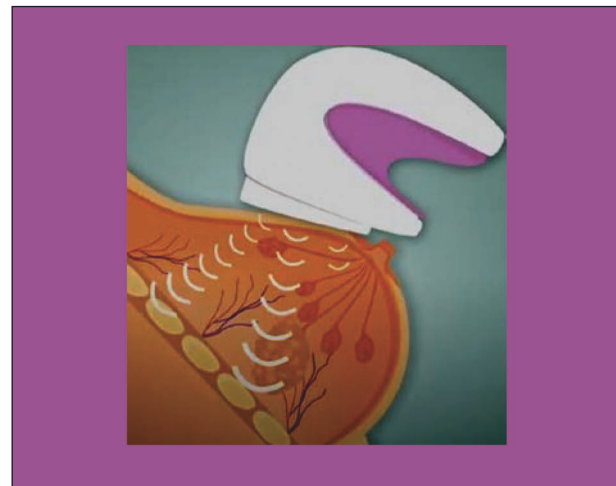


Fig. 3. Ultraljudapparat för särskiljning av vissa tumörtyper genom känslighet för olika förhållanden mellan mekanisk spänning och vävnads-deformation i och kring dem³.

Deflexionsstyrkan beror också på ett ganska komplicerat sätt på storleken hos inhomogeniteten i relation till mikrovåglängden i det material den består av. Från en låg och direkt sidoriiktad spridning av det diffrakterade fältet från mycket små objekt i förhållande till våglängden – där den blå himlen är det mest kända exemplet på så kallad Rayleigh-diffraktion av synligt ljus – till den vetenskapligt sett viktiga sfäriska objektresonansen benämnd TE_{101} -mod – ökar diffraktionen mycket kraftigt med objektdiametern vid konstant ”belysnings”-våglängd, och därmed givetvis också med minskande belysningsvåglängd mot små objekt som luftmolekyler; därav den blå himlen.

Fig. 2 illustrerar den ökande absorptionsförmågan – och därmed den ökande diffraktionen och deflexionen – då objektets storlek ökar upp till den som ger störst absorption av TE_{101} -moden.

••• innovativ teknikutveckling

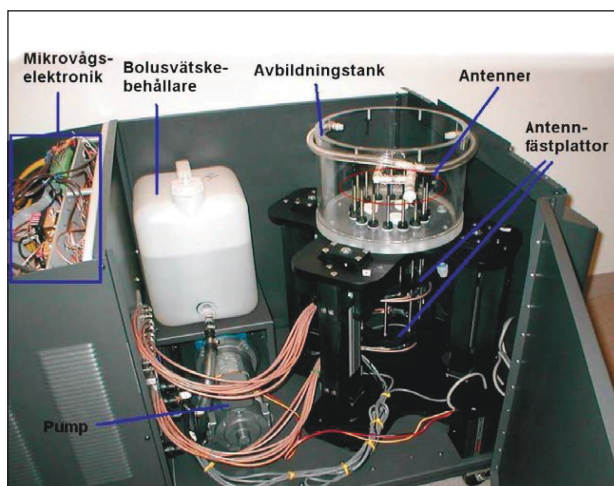


Fig.4. System för 3D mikrovågstomografi. Bilden visar det öppnade skåpet som befinner sig direkt under ett bord med hål för den fyllda avbildningstanken i vilken bröstet sänks ner⁴.

OM ULTRALJUD

Metoden bygger på ultraljuds olika påverkan på vävnad med olika mekanisk elasticitet, som ger olika våglängd och dämpning för detta och olika densitet. Man mäter således kompressibiliteten, men eftersom ljudhastigheten är så oerhört mycket lägre än den hos elektromagnetiska vågor är det även ganska enkelt att med dopplerteknik mäta exempelvis blodets hastighet i blodkärl. Fig. 3 visar ett apparatexempel.

TOMOGRAFISKA METODER

I *röntgenfallet* fungerar tomografiska system förhållandevis enkelt, enligt rätlinjigt optiska principer, genom sammanlagring av transmissionen från en rörlig eller flera fasta källor som tas emot av utbredda mottagare och sedan med huvudsakligen geometriska algoritmer används för konstruktion av en 3D-bild.

I *mikrovågsvället* blir det hela avsevärt mer komplicerat. Man behöver samla in mycket information utifrån, eftersom genomlysning av optiskt slag inte är möjlig. Datainsamlingen sker med ett flertal mycket enkla antenner placerade i cirkel runt mätobjektet och man använder successivt var och en som sändare, som då tar emot signaler från ett antal andra. Avstånden i hela *scenariot* får inte vara för stora, eftersom man då förlorar alltför mycket signalstyrka, men det problemet blir än större eftersom man har antennerna nedsänkta i en speciell anpassningsvätska – så kallad bolusvätska – med mikrovågs-egenskaper liknande de hos mätobjektet. För att undvika kopplingar direkt mellan antennerna i vätskan måste det finnas ett visst avstånd mellan dessa och mätobjektet. Vätskan möjliggör användningen av enkla antenner vars egenskaper kan karaktäriseras jämförelsevis enkelt. Det stora antalet kombinationer av mottagen signalstyrka och även deras tidsfas kräver ett stort antal dyra mikrovågsswitchar, som i sin tur kräver omfattande kalibreringar av alla kablar inför användningen. Även om bolusvätskan i sig inte är dyr måste den cirkuleras och ofta bytas mellan patienterna. Eftersom man får mycket data blir det möjligt att genom matematiska så kallade rekon-

struktionsalgoritmer räkna fram en 3D-bild som visar fördelningen av de inre dielektriska egenskaperna (brytningsindex och absorptionsförmåga) i mätobjektet. *De facto* är denna metod, där ett exempel visas i Fig. 4, den enda som idag kan sägas fungera mycket väl – men på grund av alla praktiska komplikationer tyvärr bara i laboratoriemiljö. Huvudpersonen inom detta projektområde är Prof. Paul Meaney, Dartmouth College, NH, USA.

OM OLIKA MIKROVÅGSSYSTEMPRINCIPER

Inhomogeniteten – exempelvis en tumör – orsakar komplicerade diffraktionsfenomen som innebär en ompolarisering och riktningssändring av det elektriska fältet som lämnar den diffrakterande inhomogeniteterna. Inga av dessa fenomen används direkt inom mikrovågstomografin, som istället kan sägas vara ett förfarande där man inte behöver veta exakt hur vågorna beter sig i mätobjektet, utan istället lutar på att ett stort ekvationssystem har en unik lösning som man räknar fram med stor datorkraft. Ett annat problemområde är att tomografimetoderna kräver enkla antenner för att möjliggöra någorlunda snabba beräkningar, som i sin tur kräver en bolusvätska med ganska stor absorptionsförmåga och stort avstånd mellan kärnvägg–antenn–mätobjekt. Och slutligen fordras tillbehör såsom en bänk för patienten, vätskepump etc.

En besläktad metod som varken kräver omfattande matematiska beräkningar eller stor mängd bolusvätska använder istället rent statistiska metoder, där data fås från ett stort antal verkliga ”kalibreringsmätningar” på realistiska mätobjekt. Metoden används sedan flera år kommersiellt inom oljeindustrin för mätningar och kontroller vid källans utlopp, där man med enkla insticksantennerna i röret får fram diametrarna på vatten- och oljeskikten, samt det centrala gasområdet diameter. En användning för snabbt konstaterade av hjärnblödningar har utvecklats av företaget Medfield diagnostics i Sverige, och den erforderliga omfattade insamlingen av patientdata pågår enligt uppgift.

Principerna för det system som utvecklas på MDH bygger istället på direkt särskiljning av anomalier i vävnaden med användning av diffraktionsfenomen i mätobjektet. Grundprincipen är åskådliggjord i Fig. 5. Varken sändaren eller mottagaren är antenner i vanlig mening, bland annat eftersom de inte fungerar utan närlinje med ett objekt som har ett åtminstone ganska högt dieltal. Om behovet av direktkontakt, se Slutord.

NÅGRA STEG I SYSTEMUTVECKLINGEN HOS MDH

Systemutvecklingen hade i praktiken varit omöjlig utan användning av modern numerisk modellering. Förutom att man kan ”se” alla fälten är det också enkelt att ändra olika mått under optimeringen så att man slipper ta fram serier av experimentdetaljer. Vidare kan man både modellera och experimentera med framtagna så kallade fantomer, där man med blandning av olika ämnen simulerar vävnadssammansättningarna. Det finns också färdigframtagna virtuella fantomer där man lagt in detaljerade fördelningar av material med mikrovågsegenskaper motsvarande de i verkliga kroppsdelar⁷.

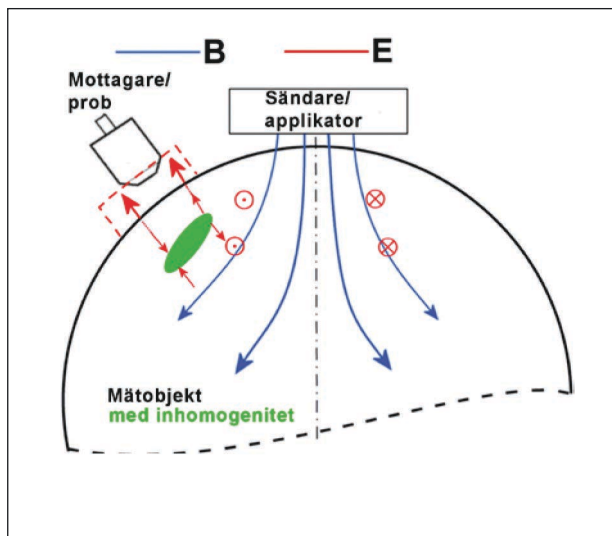


Fig. 5. Principen för direktanvändning av diffraktion. Sändarapplikatorn alstrar ett magnetiskt "monopol"-fält (blått) som i sin tur inducerar ett elektriskt fält (rött,). Då detta i sin tur träffar inhomogeniteten deflekteras ett elektriskt fält som kan mätas på ytan. Alla dessa tre fält är ortogonala (vinkelräta mot varandra) och proben är så konstruerad att den känner av endast det utåtriktade elektriska fältet⁵.

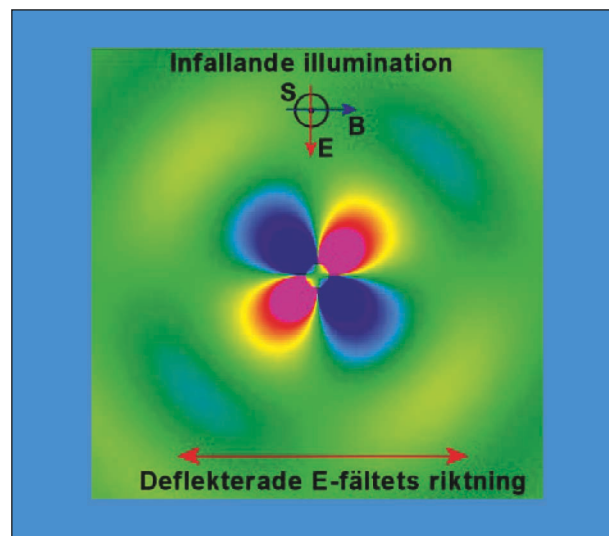


Fig. 6. En illustration av den momentana deflexionen från ett sfäriskt objekt med 16 mm diameter ($\epsilon=40-j16$) som bestrålas av en planvåg S riktad från papperets plan mot läsaren och med de elektriska (E) och magnetiska (B) fält-vektorena också utritade. Det elektriska fältet som visas i bilden har riktningen \pm den hos den horisontella pilen och nivåerna + (rött) och - (blått). Linjär skala⁶.

Fram till för något år sedan ägnade vi oss åt undersökningar av hjärnblödningar och arbetade då på en lägre frekvens: 1 GHz; se Fig. 7 och 8; även Fig. 9 är med denna sändarapplikator. Man ser att inget fält som kan reagera med en inhomogenitet finns längs axeln. Sändarapplikatorn måste således flyttas mellan några få lägen för att ett resultat skall fås, då med mottagarsonden förflyttad antingen manuellt eller robotiserat. För övrigt pågår för närvarande också en robotisering av det kommande systemet för 3 GHz; se nedan.

Efter att ha funnit att mindre blödningar i inre djupare delar av skallen⁵ blir svåra att upptäcka med vår direktmetod och även med statistiska metoder har vi i år övergått till brösttumörer. Fig. 10 visar ett modellerings-scenario; till vänster i perspektiv från sidan och till höger dess voxelstruktur. I den vänstra bilden ses nertill sändarapplikatorn, som nu är för den högre frekvensen 3 GHz, eftersom bröstvävnaden generellt har lägre ϵ' än hjärnsubstanserna; dia-

metern är nu 34 mm. Därövan finns ett 2 mm hudskikt, och därövan (se högra bilden) yttre bröstfett (i brunt) med $\epsilon' = 4,8$ och inre bröstfett (i magenta) med $\epsilon' = 7,5$. Man ser också mjölkgångar (gult i vänstra bilden och svart i den högra) med $\epsilon' = 36$. Dessa är belägna 20 till 30 mm ovanför undersidan på mätobjektet med överytorerna 12 till 15 mm under det övre hudskiktet; således är mätobjektgeometrin typ röntgenmammografi. I den högra bilden har en diameter 10 mm och 10 mm hög tumör (i grönt) införts, med $\epsilon' = 53$. Givetvis har även realistiska förlustfaktorer ϵ'' införts för alla materialen.

I den vänstra Fig. 10 används vår nya typ av mottagar-sond, vars fältavkännande del (i magenta i vänstra bilden) har mycket högt dieltal. Dess utformning gör att den är känslig för endast det elektriska fältet vinkelrätt mot objekttytan och således inte alls för den klart större yt-parallella komponenten – se Fig. 5.

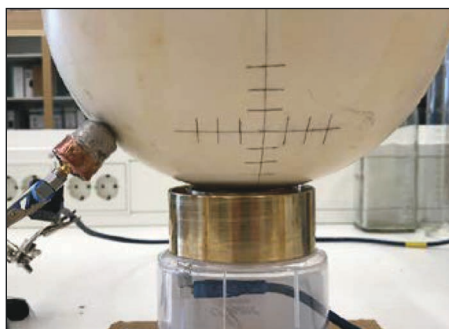


Fig. 7. En experimentuppställning med en skullfantom⁵, sändarapplikatorn därunder och en mottagarapplikator till vänster.



Fig. 8. MDHs unika sändarapplikator, i en version för 1 GHz. Ytterdiameter 86 mm, totalhöjd 34 mm. Matningen sker i de två slitsarna.

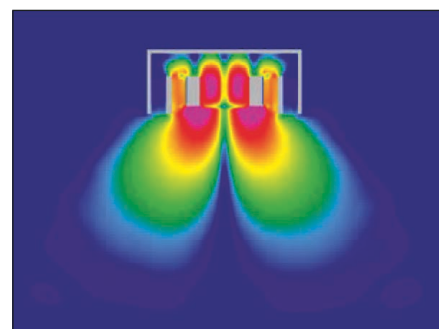


Fig. 9. Relativa toppvärdet hos det inåt/utåtriktade inducerade elektriska fältet från sändarapplikatorn är ett homogent objekt, i decibelskala (till höger i bilden) i ett 40 dB intervall.

••• innovativ teknikutveckling

Fig. 11 visar resultatet av den numeriska modelleringen. Man ser att tumören ger upphov till två maximum-områden, i enlighet med det som visas i Fig.6, men endast de två uppåtgående deflekterade fälten framkommer givetvis. Man kan visa att styrkan av det deflekterade fältet beror på inhomogenitetens storlek (väsentligen enligt Fig. 2) samt att avståndet mellan maxima beror på avståndet inhomogenitet till objektyta samt också på inhomogenitetens storlek. För stora inhomogeniteter tillkommer en faktor som beror på en tendens för maximal deflexion att emanera från motsatta kanter av inhomogeniteten.

SLUTORD

Det har tidigare inte nämnts att – som framgår av Fig. 7 – en synnerligen stor fördel med vårt system är sändarapplikatorn inte kräver direktkontakt med mätobjektet eller nersänkning i bolusvätska. För mottagarproben gäller att den också fungerar mycket bra i fria luften, men dess ände måste ha direktkontakt med mätobjektet, något som kan åstadkommas på liknade sätt som för ultraljud: med en tunn gel av i detta fall endast vatten. Dessa unika systemfördelar kommer att möjliggöra framtagning av betydligt mindre kostsamma utrustningar än exempelvis röntgenmammo-

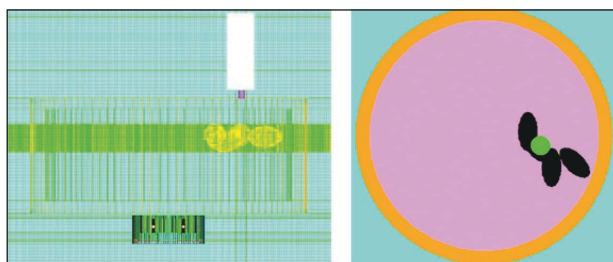


Fig. 10. Ett scenario för direktdetektering av brösttumör vid 3 GHz.

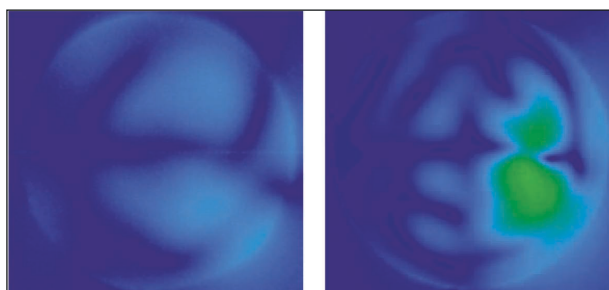


Fig. 11. Numerisk modellering av det vertikalt riktade elektriska fältet i objektytan i scenariot i Fig. 9. Vänstra bilden: ingen tumör; högra: med tumören. Decibelskala med spannet 80 dB mellan mörkaste blått och magenta; se färgskalan i Fig.9.

grafiska sådana, samtidigt som kontrastmekanismerna är annorlunda och kan vara kompletterande till andra tekniker. Vidare är mikrovågorna helt riskfria; fältnivåerna är jämförbara med den från mobiltelefoner.

Nuvarande pågående arbeten rör mikrovågsmatningen av sändarapplikatorn via extremt lågimpediva mikrostriplines samt av en fullskalig experimentutrustning för mätning på fantomer, och givetvis senare kliniska mätningar.

REFERENSER

Jackson, John David, "Classical electrodynamics", 3rd ed. New York, NY: Wiley, 1999.

Per Olov Risman, "Development of packaging and products for use in microwave ovens," Ed.: U. Ehrle, et al; ch. 3 p 147, Elsevier Publishing, 2020.

Clanahan, Julie M. and Reddy, Sanjana and Broach, Robyn B. and Rositch, Anne F. and Anderson, Benjamin O. and Wileyto, E. Paul and Englander, Brian S. and Brooks, Ari D, "Clinical Utility of a Hand-Held Scanner for Breast Cancer Early Detection and Patient Triage," JCO Global Oncology, no. 6, pp. 27-34, 2020.

A. H. Golnabi, P. M. Meaney, S. Geimer and K. D. Paulsen, "Microwave imaging for breast cancer detection and therapy monitoring," 2011 IEEE Topical Conference on Biomedical Wireless Technologies, Networks, and Sensing Systems, Phoenix, AZ, 2011, pp. 59-62.

N. Petrović, C. Pichot and P. O. Risman, "Further Developments of Applicator Concepts for Detection of Body Part Inhomogeneities," 2019 IEEE Conference on Antenna Measurements & Applications (CAMA), Kuta, Bali, Indonesia, 2019, pp. 218-221.

N. Petrovic, M. Otterskog and P. O. Risman, "Antenna applicator concepts using diffraction phenomena for direct visualization of brain hemorrhages," 2016 IEEE Conference on Antenna Measurements & Applications (CAMA), Syracuse, NY, 2016, pp. 1-4.

J. W. Massey and A. E. Yilmaz. Austinman and austinwoman: "High-fidelity, anatomical voxel models developed from the vhp color images," 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), pages 3346–3349, Aug 2016.

Nikola Petrović and Per Olov Risman, "Various Diffraction Effects and Their Importance for Detection of Inhomogeneities in Human Tissues", In Facta Universitatis, Series: Electronics and Energetics, vol. 33, no. 3, pp. 445–458, August 2020.

PER OLOV RISMAN, ADJUNGERAD PROFESSOR, AVDELNINGEN FÖR INTELLIGENTA FRAMTIDA TEKNOLOGIER, MÅLARDALENS HÖGSKOLA. PER.OLOV.RISMAN@MDH.SE



NIKOLA PETROVIC, PROJEKTLEDARE FÖR FORSKNINGSPROJEKTET MICROWAVE TECHNOLOGY SYSTEMS VID MÅLARDALENS HÖGSKOLA. NIKOLA.PETROVIC@MDH.SE

