

**II Всероссийская акустическая
конференция,
совмещенная с XXX сессией
Российского акустического общества**



6-9 июня 2017, Нижний Новгород, ул. Ульянова, д. 46, ИПФ РАН

<http://acoust-conference.ipfran.ru>

©Российское акустическое общество

©Российский фонд фундаментальных исследований

©ИПФ РАН

©Научный совет по акустике РАН

Ускорение тепловой абляции биологической ткани с использованием ударно-волнового режима облучения

Ю.С. Андрияхина^{1,a}, И.В. Синильщиков^{1,b}, М.М. Карзова^{1,c}, П.В. Юлдашев^{1,d},
В.А. Хохлова^{1,e}

¹*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Физический факультет 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1.*

E-mail:^ajulia_andriakhina@mail.ru, ^bsinill57@gmail.com, ^cmasha@acs366.phys.msu.ru,
^dpetr@acs366.phys.msu.ru, ^evera@acs366.phys.msu.ru

В работе представлен численный алгоритм моделирования уравнения теплопроводности, оптимизированный для расчета температурного поля и объемных разрушений в биологической ткани, облучаемой мощным фокусированным ультразвуком. Исследован характер единичного воздействия на ткань для трех режимов облучения с разными пиковыми интенсивностями, но с одинаковой полной энергией пучка, которая достигается за счет различного времени облучения: гармонического режима, традиционного для ультразвуковой хирургии, и двух импульсно-периодических ударно-волновых режимов с различной пиковой интенсивностью. Рассчитаны распределения температуры и тепловой дозы, достигаемые за интервал времени между смещением фокуса терапевтической ультразвуковой решетки вдоль траектории облучения ткани. Показано, что использование ударно-волновых режимов облучения позволяет за времена нагрева порядка миллисекунд получать локальные тепловые разрушения ткани.

Ключевые слова: мощный фокусированный ультразвук, ударный фронт, нелинейные эффекты, тепловая абляция, тепловая доза, численное моделирование.

УДК: 534.2

PACS: 43.20.Bi.

Введение

В недавних экспериментах по облучению биологической ткани с помощью мощного фокусированного ультразвука (HIFU) было показано, что использование ударно-волновых режимов позволяет существенно увеличить эффективность теплового воздействия ультразвука на ткань [1]. Для создания ультразвукового поля в экспериментах использовалась фазированная HIFU решетка клинической системы Sonalleve V1 3.0T, Philips Healthcare с рабочей частотой 1.2 МГц (рис. 1, а), состоящая из 256 элементов круглой формы, диаметром 6.6 мм, расположенных на сферической

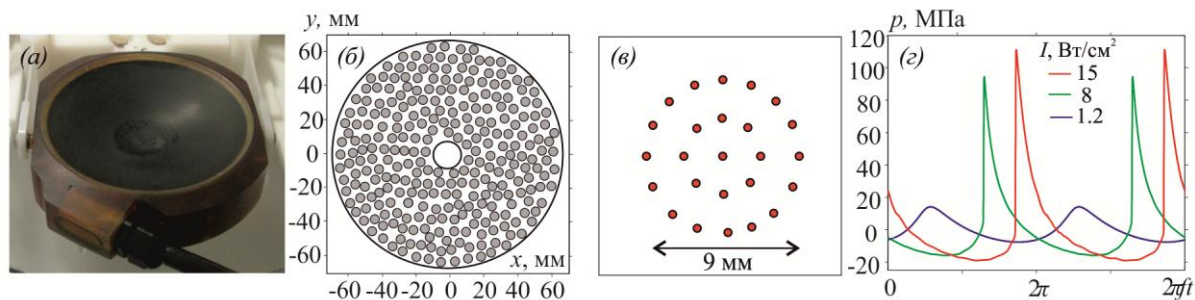


Рис. 1. (а) Терапевтическая фазированная HIFU решетка Sonalleve V1 3.0T, Philips Healthcare. (б) Расположение элементарных излучателей на поверхности решетки. (в) Дискретный набор единичных фокусов облучения в фокальной области пучка. (г) Профили ультразвуковой волны в фокусе для начальных интенсивностей $I = 1.2, 8$ и 15 Вт/см^2 на элементах решетки.

поверхности с апертурой 128 мм и радиусом кривизны 120 мм (рис. 1, б). Для разрушения клинически значимых объемов ткани фокус решетки перемещался внутри заданной области по концентрическим окружностям, начиная из центрального фокуса (рис. 1, в), создавая последовательность дискретных участков локального нагрева [2].

В данной работе проведено сравнение эффективности единичного воздействия на ткань в случае трех режимов облучения с начальными интенсивностями $I = 1.2, 8$ и 15 Вт/см^2 на элементах решетки. Времена облучения для данных интенсивностей выбирались таким образом, чтобы полная излученная энергия пучка была одинаковой, и составляли 20, 3 и 1.6 мс для значений интенсивности 1.2, 8 и 15 Вт/см^2 , соответственно. На рис. 1, г представлены профили давлений в фокусе HIFU решетки, рассчитанные с помощью уравнения Вестервельта в образце ткани печени для соответствующих интенсивностей [3]. Хорошо видно, что режим с начальной интенсивностью $I = 1.2 \text{ Вт/см}^2$ соответствует квазигармоническому нагреву; этот режим традиционно используется в HIFU терапии. При интенсивностях $I = 8$ и 15 Вт/см^2 в профилях присутствуют высокоамплитудные ударные фронты, на которых происходит эффективное поглощение энергии ультразвукового пучка.

Теоретическая модель

Температурное поле в ткани печени описывалось с помощью уравнения теплопроводности:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \chi \Delta T + \frac{Q}{\rho_0 C_p}, \quad (1)$$

где T — температура, t — время, $\chi = 1.93 \cdot 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$ — коэффициент температуропроводности, C_p — теплоемкость образца, ρ_0 — плотность среды, $\rho_0 C_p =$

$3.06 \cdot 10^6 \text{ Дж}/(\text{м}^3 \cdot ^\circ\text{C})$, Q – плотность мощности тепловых источников в ткани, рассчитанных ранее на основе уравнения Вестервельта для трех значений интенсивности I на элементах решетки.

Прямой подход к моделированию уравнения (1) с помощью конечно-разностных методов требует использования больших массивов данных и долгого времени расчета, поскольку единичное ударно-волновое воздействие сильно локализовано в пространстве, и для его описания требуется мелкая координатная сетка, в то время как процесс нагрева происходит в достаточно большом объеме [3]. Изменение температуры во времени также включает в себя быстрое локальное единичное воздействие и гораздо более медленное нагревание полного рассматриваемого объема ткани. В данной работе предложен способ, позволяющий существенно оптимизировать конечно-разностный алгоритм моделирования уравнения (1), учитывая различные временные масштабы задачи. Для нахождения изменения температурного поля в ткани за время облучения одним импульсом применялся спектральный подход, в котором для уравнения (1) в $\vec{k}$ - пространстве:

$$\frac{\partial \hat{T}}{\partial t} = -\vec{k}^2 \chi \hat{T} + \frac{\hat{Q}}{\rho_0 C_p},$$

существует аналитическое решение:

$$\hat{T} = \hat{T}_0 \cdot e^{-\vec{k}^2 \chi t} + \frac{\hat{Q}}{\vec{k}^2 \chi \rho_0 C_p} \cdot (1 - e^{-\vec{k}^2 \chi t}),$$

где $\hat{T}$, $\hat{T}_0$, $\hat{Q}$ - пространственные Фурье-спектры от соответствующих величин T , T_0 , Q .

Если каждое последующее положение фокуса удалено на достаточное расстояние от предыдущего, то единичные воздействия можно моделировать независимо в силу линейности уравнения (1) путем добавления сглаженного объема повышенной температуры к текущему распределению в определенные моменты времени. Правильно подобранное время расплывания единичного фокуса позволяет учесть процессы, происходящие за время перемещения единичного фокуса по траектории облучения. Такой подход позволяет один раз заранее рассчитать с мелким временным шагом температурное распределение при единичном воздействии, а затем выбрать гораздо более крупный временной шаг, равный периоду повторения импульсов, для расчета температурного поля во всей области. В численных расчетах единичного воздействия использовалось 1200 узлов сетки в фокальной плоскости с пространственным шагом 0.025 мм и 400 узлов в направлении распространения пучка с шагом 0.1 мм; шаг по

времени был выбран 16 мкс. Минимальное время перемещения фокуса фазированной решетки составляет 20 мс, поэтому расчет единичного воздействия производился в течение этого времени.

В качестве критерия достижения тепловой абляции ткани использовалось достижение пороговой тепловой дозы, которая рассчитывалась по температурной зависимости от времени в каждой точке облучаемой области [4,5]:

$$t_{56.0} = \int_0^{t_{нагрева}} R_0^{56.0-T(t, \vec{r})} dt,$$

где $t_{56.0}$ – временной эквивалент тепловой дозы, значение которого выше 1.76 с соответствует разрушению ткани в данной точке пространства $\vec{r}$; R_0 – коэффициент, принимающий значение $R_0 = 0.5$ при $T(t, \vec{r}) \geq 43^\circ\text{C}$ и $R_0 = 0.25$ при $T(t, \vec{r}) < 43^\circ\text{C}$. При моделировании нагрева клинически значимого объема ткани по траектории облучения необходимо добавлять в каждую точку траектории не только температурное распределение от единичного воздействия, но и соответствующее распределение дозы, накопившейся за время электронного перемещения фокуса решетки. Вспомогательный расчет величины тепловой дозы, накопившейся при единичном воздействии в течение 20 мс, производился относительно начальной температуры 20°C . Далее учитывалось, что при добавлении распределения дозы, полученной при единичном воздействии, к общему распределению необходимо сделать поправку на начальную температуру в точке нагрева:

$$t_{56.0} = \int_0^{t_{нагрева}} R_0^{56.0-[T(t, \vec{r})+\Delta T]} dt = D_0 \cdot R_0^{-\Delta T},$$

где D_0 – единичная доза, рассчитанная для начальной температуры 20°C , ΔT – разность между температурой в точке нагрева и начальной температурой 20°C .

Результаты моделирования

Результаты моделирования единичного воздействия, соответствующего трем режимам облучения с $I = 1.2, 8$ и 15 Вт/см^2 , показаны на рис. 2 в момент времени 20 мс после начала нагрева. Хорошо видно, что в случае квазигармонического режима облучения (рис. 2, верхний ряд), максимальное увеличение температуры составляет всего 4°C , а значения тепловой дозы близки к нулю, то есть разрушения ткани не происходит. При этом размер теплового пятна, определенный по уровню e^{-1} от максимального изменения температуры в его центре, составляет $1.5 \times 1.5 \text{ мм}$ в

фокальной плоскости xu и 7 мм в направлении z распространения пучка. При использовании ударно-волновых режимов облучения тепловая абляция ткани происходит значительно быстрее – пространственные распределения тепловой дозы показывают, что разрушение ткани произошло в области размером $0.25 \times 0.25 \times 2.25$ мм для начальной интенсивности $I = 8 \text{ Вт/см}^2$ (рис. 2, средний ряд) и $0.4 \times 0.4 \times 3$ мм для $I = 15 \text{ Вт/см}^2$ (рис. 2, нижний ряд). Режим с начальной интенсивностью $I = 8 \text{ Вт/см}^2$ соответствует моменту начала формирования ударного фронта в профиле волны в фокусе. За счет острой фокусировки образовавшихся ударных фронтов область поглощения акустической энергии сосредоточена в малом фокальном объеме по сравнению с низкоамплитудным режимом. При увеличении интенсивности до $I = 15 \text{ Вт/см}^2$ разрыв в профиле давления волны формируется в более широком объеме вокруг фокуса, что объясняет небольшое увеличение размеров области разрушения. Контуры разрушений, получаемых при использовании ударно-волновых режимов облучения, имеют четкие границы, повторяющие размеры температурных распределений и распределений плотности мощности тепловых источников [5]. Таким образом, использование ударно-волновых режимов облучения позволяет за времена нагрева порядка миллисекунд получать локальные разрушения ткани. В квазигармоническом режиме для получения тепловых разрушений ткани требуются времена облучения порядка секунды. За это время происходит диффузия тепла на окружающие участки ткани, что делает область разрушения менее предсказуемой,

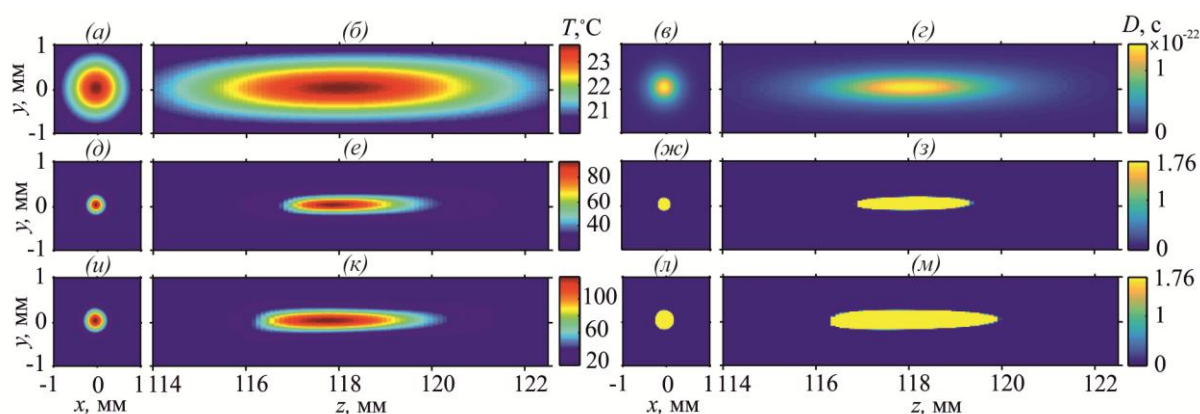


Рис. 2. Пространственные распределения температуры T (а, б, д, е, и, к) и тепловой дозы D (в, г, ж, з, л, м) в фокальной (x,y) и аксиальной (x,z) плоскостях пучка при единичном ультразвуковом воздействии на ткань. Распределения (а-г) соответствуют квазигармоническому режиму с начальной интенсивностью $I = 1.2 \text{ Вт/см}^2$ на элементах решетки; (д-з) – нелинейному режиму ($I = 8 \text{ Вт/см}^2$) с формирующимся ударным фронтом; (и-м) – нелинейному режиму ($I = 15 \text{ Вт/см}^2$) с развитым разрывом в фокальном профиле волны. Все распределения построены через 20 мс от начала облучения.

поэтому использование ударно-волновых режимов перспективно для получения быстрого локального нагрева биологической ткани с четким контуром разрушения.

Полученные пространственные распределения температуры и тепловой дозы при единичном ультразвуковом воздействии на биологическую ткань далее могут использоваться для расчета облучения клинически значимых объемов ткани по траектории, состоящей из последовательности единичных фокусов.

Заключение

Разработан метод, позволяющий существенно ускорить расчеты, характерные для режимов облучения, используемых в ультразвуковой хирургии для получения объемных разрушений тканей. Метод заключается в однократном расчете единичного воздействия ультразвука на ткань и последующем добавлении рассчитанных распределений температуры и тепловой дозы к соответствующим общим распределениям при расчете облучения по траектории, состоящей из единичных фокусов. Для корректного учета тепловой дозы моделирование единичного воздействия проводилось не только во время облучения единичным импульсом, но и в течение полного промежутка времени, за который фокус решетки смещается между двумя последующими положениями. В нелинейных режимах облучения, когда в профиле волны в фокусе образуется развитый разрыв, пороговая тепловая доза была достигнута за время перемещения единичного фокуса решетки по траектории облучения.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 14-12-00974.

Список литературы

1. *Khokhlova V., Yuldashev P., Sinilshchikov I., Andriyakhina Y., Kreider W., Maxwell A., Khokhlova T., Sapozhnikov O., Partanen A.* // Program Booklet of the 16th International Symposium on Therapeutic Ultrasound. 2016. P. 339-342.
2. *Kohler M.O., Mougnot C., Quesson B., Enholm J., Bail B. L., Laurent C., Moonen C., Enholm G.* // Med. Phys. 2009. **36**. P. 3521–3535.
3. *Yuldashev P., Shmeleva S., Ilyin S., Sapozhnikov O., Gavrilov L., Khokhlova V.* // Physics in Medicine and Biology. 2013. **58**, №8. P. 2537–2559.
4. *Sapareto S.A., Dewey W.C.* // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984. **10**. P. 787–800.
5. *Андряхина Ю.С., Синильщиков И.В., Юлдашев П.В., Хохлова В.А.* // Ученые записки физического факультета МГУ. 2016. **6**, № 166701. С. 166701–1–166701–4.

Acceleration of thermal ablation of tissue using shock-wave exposure

Y.S. Andriyakhina^{1,a}, I.V. Sinilshikov^{1,b}, M.M. Karzova^{1,c}, P.V. Yuldashev^{1,d},
V.A. Khokhlova^{1,e}

¹ *Department of acoustics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University. Moscow
119991, Russia.*

E-mail: ^a julia_andriakhina@mail.ru, ^b sinill57@gmail.com, ^c masha@acs366.phys.msu.ru,
^d petr@acs366.phys.msu.ru, ^e vera@acs366.phys.msu.ru

The paper presents a numerical algorithm for simulating the bio-heat equation optimized for calculation the temperature field and generation of volumetric lesions in biological tissue irradiated by high intensity focused ultrasound. Single focus irradiations were studied for three different peak power regimes with the same total energy balanced by the pulse duration: a harmonic regime, typically used in conventional noninvasive ultrasound surgery, and two shock-wave regimes with different peak intensity. The temperature and thermal dose distributions achieved in a single focus over the time between the focus shift of the therapeutic ultrasound array along the irradiation trajectory in tissue were calculated. It was shown that the use of shock-wave irradiations makes it possible to obtain local tissue destruction for heating time on the order of milliseconds.

Keywords: high intensity focused ultrasound, shock front, nonlinear effects, thermal ablation, thermal dose, numerical modeling

PACS: 43.20.Bi

Received 2017.

Сведения об авторах

1. Андрияхина Юлия Сергеевна – студентка; тел.: +7(495) 939-29-52, e-mail: julia_andriakhina@mail.ru.
2. Синильщиков Илья Васильевич – студент; тел.: +7(495) 939-29-52, e-mail: sinill57@gmail.com.
3. Карзова Мария Михайловна – кандидат физ.-мат. наук, младший научный сотрудник; тел.: +7(495) 939-29-52, e-mail: masha@acs366.phys.msu.ru.
4. Юлдашев Петр Викторович – кандидат физ.-мат. наук, старший научный сотрудник; тел.: +7(495) 939-29-52, e-mail: petr@acs366.phys.msu.ru.
5. Хохлова Вера Александровна – доктор физ.-мат. наук, доцент; тел.: +7(495) 939-29-52, e-mail: vera@acs366.phys.msu.ru.