

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ
им. М. В. ЛОМОНОСОВА

физический факультет

На правах рукописи
УДК 534.2

Филоненко Елена Анатольевна

**ВРЕМЕННАЯ И ПРОСТРАНСТВЕННАЯ
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕПЛОВОГО
ВОЗДЕЙСТВИЯ МОЩНОГО
ФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА НА
БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТКАНЬ**

(01.04.06 – акустика)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2004

Работа выполнена на кафедре акустики физического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Научный руководитель: Кандидат физико-математических наук,
В. А. Хохлова

Официальные оппоненты: Доктор физико-математических наук,
А. А. Карабутов

Доктор физико-математических наук,
В. Д. Свет

Ведущая организация: Научный Центр Волновых Исследований
Института общей физики РАН

Защита диссертации состоится _____ 2004 года в _____ часов на заседании Специализированного Совета Д 501.001.67 в МГУ им. М. В. Ломоносова по адресу: 119992, г. Москва, ГСП, Ленинские Горы, МГУ, физический факультет, ауд. _____ .

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке физического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2003 г.

Ученый секретарь
Специализированного Совета Д 501.001.67
кандидат физико-математических наук

А. Ф. Королев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы обусловлена важностью рассматриваемых задач о распространении нелинейных ультразвуковых волн в биологической ткани для многих современных медицинских приложений. Из наиболее перспективных новых направлений, интенсивно развивающихся в последнее время, можно выделить неинвазивное разрушение опухолей мощным фокусированным ультразвуком (высокотемпературная гипертермия или акустическая хирургия); остановку внутренних кровотечений (ультразвуковой гемостазис), направленный транспорт лекарств, разрушение почечных камней ударными импульсами (экстракорпоральная литотрипсия), визуализация биологических тканей по второй гармонике и с использованием контрастных агентов. Детальное понимание особенностей распространения мощного фокусированного ультразвука в биологической ткани и физических механизмов взаимодействия ультразвука с тканью представляет особую значимость для разработки, планирования и оптимизации протоколов облучения, а также для создания нового медицинского оборудования.

Эти задачи безусловно актуальны и с общефизической точки зрения, поскольку связаны с исследованием нелинейно-волновых явлений в фокусированных акустических пучках в средах с близким к линейному по частоте закону поглощения; пространственной структуры полей, создаваемых ультразвуковыми одиночными излучателями и фазированными решетками; теплового воздействия нелинейных волн на среду распространения. Построить аналитические решения для рассматриваемых в работе задач и развитых теоретических моделей удастся лишь в исключительных случаях, поэтому большое значение имеет развитие методов численного моделирования. Это является самостоятельной проблемой диссертационной работы, актуальной для многих областей современной физики мощного ультразвука.

Способность мощного фокусированного ультразвукового пучка вызывать локальные разрушения в глубине органов без разрушения рядом лежащих тканей используется в системах ультразвуковой хирургии и гемостаза, которые уже начали внедряться в клиническую практику. Основным механизмом разрушения ткани является ее быстрый нагрев за

счет поглощения акустической энергии. Интенсивности ультразвука в фокусе таких систем достигают $10^3 - 10^4$ Вт/см². При таких интенсивностях большую роль играют эффекты акустической нелинейности, приводящие к каскадной генерации гармоник исходной частоты и существенному увеличению эффективности нагрева, поскольку коэффициент поглощения в ткани увеличивается с частотой. Исследование роли акустической нелинейности при тепловом воздействии ультразвука на ткань в режимах акустической хирургии является, несомненно, важным.

Наряду с использованием одноэлементных пьезокерамических преобразователей, в последние годы в УЗ хирургии все больший интерес привлекают к себе многоэлементные фазированные решетки. Они позволяют осуществлять электронное перемещение фокальной области по заданному объему ткани и создавать совокупности одиночных фокусов. Мощные акустические решетки обычно имеют большую апертуру (~10 - 13 см) и слабую разреженность, размер элементов составляет несколько длин волн ($\sim 5\lambda$, где $\lambda \sim 1$ мм). Дискретная структура решетки и относительно большой размер элементов способствуют появлению в акустическом поле при смещении основного фокуса в пространстве (или набора фокусов) сильно выраженных вторичных интерференционных максимумов, что является нежелательным для клинической практики. Существуют классические методы, позволяющие понизить уровень вторичных максимумов, например, уменьшение размера элементов решетки или использование разреженных решеток при отключении элементов решетки случайным образом. Недавно, в работах Гаврилова и Хэнда для мощных ультразвуковых решеток был предложен метод, основанный на использовании случайного расположения элементов на поверхности. Этот метод был известен ранее, например, в радиолокации, однако, как оказалось, его использование не давало столь существенного выигрыша, как при конструировании двухмерных решеток для ультразвуковой хирургии. Задача выбора оптимального расположения элементов и режима облучения является многофакторной и требует детального исследования. Поэтому разработка теоретических моделей и численных алгоритмов, позволяющих описывать сложную структуру акустического и температурного поля в биологической ткани при использовании мощных акустических решеток разной конфигурации,

является важной для проектирования оптимальных терапевтических решеток и планирования эксперимента.

Цель работы:

Целью диссертационной работы являлось развитие общих подходов к исследованию различных режимов теплового воздействия мощного ультразвука на биологическую ткань. В соответствии с поставленной целью было намечено решение следующих практически важных задач:

1. Разработка теоретических моделей и численных алгоритмов для описания акустических фокусированных полей с учетом нелинейных и дифракционных эффектов, поглощения и дисперсии скорости звука, слоистой неоднородности среды, а также температурных полей с учетом процесса диффузии тепла.
2. Экспериментальное и теоретическое исследование роли акустической нелинейности в процессе нагрева биологической ткани мощным фокусированным ультразвуком для различных режимов облучения.
3. Исследование пространственной структуры акустического и температурного полей различной геометрической конфигурации, создаваемых мощными ультразвуковыми решетками.

Научная новизна работы:

1. Развита новая численная модель, позволяющая решать задачу теплового воздействия фокусированного мощного ультразвука на биологическую ткань комплексно: с учетом дифракции акустической волны, акустической нелинейности, степенного частотного закона поглощения ткани, диффузии тепла, плоской слоистой неоднородности ткани, пространственной и временной оптимизации воздействия.
2. Теоретически и экспериментально исследованы различные пространственные и временные режимы формирования теплового разрушения биологической ткани в условиях высокотемпературной гипертермии.
3. Впервые выявлены основные особенности влияния акустической нелинейности на процесс нагрева и формирования теплового разрушения биологической ткани для различных режимов фокусировки ультразвука.
4. Впервые проведен анализ преимуществ использования двумерных многоэлементных слаборазреженных акустических решеток со случайным расположением элементов на поверхности для нагрева биологической

ткани мощным фокусированным ультразвуком для различных режимов высокотемпературной гипертермии.

Научная и практическая значимость работы:

1. Разработаны оригинальные численные методы и соответствующие пакеты программ, позволяющие моделировать процесс нагрева и разрушения биологической ткани мощным фокусированным ультразвуком.
2. Все результаты теоретических исследований, выполненных в диссертации, доведены до простых численных моделей, на основе которых с использованием современных пакетов программ (FORTRAN90, MATLAB) можно с наименьшими временными затратами планировать протоколы облучения биологической ткани в клинической практике.
3. Разработанные методики позволяют проводить анализ сложной пространственной структуры акустического и температурного полей в биологической ткани для различной геометрической конфигурации и различного порядка пространственной дискретизации ультразвуковых излучателей.
4. Разработанные в работе теоретические и численные модели дают хорошее количественное описание процесса нагрева и формирования теплового разрушения биологической ткани в режиме высокотемпературной гипертермии.
5. Знание особенностей процесса взаимодействия мощного ультразвука с биологической тканью необходимо для конструирования перспективных клинических, терапевтических и диагностических установок, где основной проблемой реализации является выбор оптимальных режимов облучения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Развитие комплексной теоретической и численной модели, описывающей тепловое воздействие мощного фокусированного ультразвука на биологическую ткань с учетом дифракции, акустической нелинейности, степенного частотного закона поглощения биологической ткани, плоской слоистой неоднородности среды.
2. Экспериментальное и теоретическое исследование роли акустической нелинейности в процессе нагрева и формирования области теплового разрушения биологической ткани в режиме высокотемпературной гипертермии при использовании одноэлементного поршневого фокусированного преобразователя.

3. Развитие теоретической модели и численного алгоритма для описания сложной структуры акустического и температурного поля двумерной многоэлементной слаботорезженной фазированной акустической решетки с регулярным или случайным расположением элементов на поверхности.
4. Обоснование преимуществ метода случайного расположения элементов на поверхности двумерной многоэлементной фазированной акустической решетки для подавления интерференционных вторичных максимумов при тепловом воздействии ультразвука на ткань. Анализ перспективных режимов облучения, характерных для высокотемпературной гипертермии опухолей.

Апробация работы

Материалы диссертации докладывались на VI Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам “Ломоносов-99” (Физ. ф-т МГУ, Москва, 1999); VI и VII Всероссийских школах - семинарах “Волновые явления в неоднородных средах” (Красновидово, Моск. обл., 1998 и 2000 г.г.); на Европейской Научной конференции (Франция, Лилль, 2000 г.); на 9-ом Межд. Конгрессе «Ультразвук в медицине и биологии» (Италия, Флоренция, 2000); на 2-й Международной конференции «Фундаментальные проблемы физики» (Саратов, 2000 г.); на X и XI сессиях Российского Акустического Общества (Москва, 2000 и 2002 г.г.); на 1-ом Международном конгрессе «Применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности в медицине» (Китай, Чонкинг, 2001); на Международном симпозиуме по нелинейной акустике - ISNA16 (Россия, Москва, 2002); на 3-ем Международном симпозиуме по терапевтическому ультразвуку – ISTU3 (Франция, Лион, 2003); а так же обсуждались на семинарах в Институте исследования рака в Саттоне (Великобритания), на научном семинаре С. А. Рыбака в Акустическом Институте им. Н. Н. Андреева, на семинаре в Научном Центре Волновых Исследований ИОФРАН, на научных семинарах кафедры акустики и кафедры общей физики и волновых процессов физического факультета МГУ.

Работа выполнена в рамках исследований, проводимых по грантам РФФИ (№ 98-02-17318, 00-15-96530, 02-02-16999), гранту Президента РФ НШ-1575.003.2, по программам «Университеты России» (№ 1-5286),

АФГИР (№ RP2-2099, RP2_2384_MO_02), стипендий поддержки аспирантов Акустического Общества Америки (2000).

Публикации

Основные результаты диссертации изложены в 16 опубликованных печатных работах, список которых приводится в конце автореферата.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, двух приложений и списка цитируемой литературы из 151 наименования. Общий объем работы составляет 140 страниц, включающих 56 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность темы диссертационной работы, излагается современное состояние проблемы, общая постановка задач, описывается краткое содержание работы по главам.

В первой главе представлен обзор литературы по перспективным направлениям применения фокусированного ультразвука высокой интенсивности в медицинских приложениях, роли акустической нелинейности в режимах ультразвуковой хирургии, литотрипсии и визуализации (§ 1.1). В § 1.2 излагаются основные направления в разработке многоэлементных фазированных ультразвуковых решеток, и обсуждается проблема нежелательных вторичных максимумов в поле интенсивности решетки и методы их уменьшения. В § 1.3 приведен обзор работ, посвященных основным моделям, используемым для описания акустического и температурного полей ультразвуковых излучателей разной конфигурации.

Вторая глава посвящена построению теоретической модели, описывающей тепловое воздействие мощного фокусированного ультразвука на биологическую ткань и анализу комплексного влияния нелинейных и дифракционных эффектов, степенного частотного закона поглощения и соответствующей дисперсии скорости звука, слоистой неоднородности среды, а также диффузии тепла на процесс нагрева и формирования области разрушения ткани в режимах, используемых в реальных клинических установках.

В § 2.1 описывается постановка задачи для конкретных параметров ультразвукового одноэлементного пьезоэлектрического преобразователя

экспериментальной установки института исследований рака г. Саттон (Великобритания): радиус $r_0 = 4.2$ см, фокусное расстояние $F = 15$ см, рабочая частота $f_0 = 1.7$ МГц. Исходная акустическая мощность источника выбирается таким образом, чтобы максимальная интенсивность поля в фокальной области, рассчитанная в линейном приближении с учетом поглощения в ткани, отражения и преломления на границе раздела вода-ткань составляла $I_F = 1500$ Вт/см². При определенной таким образом интенсивности на излучателе расчет поля интенсивности, тепловых источников, обусловленных поглощением энергии акустической волны, и соответствующего температурного распределения проводится с учетом и без учета нелинейных эффектов. При фокусировке пучка в среде с границей раздела вода – ткань изменение исходной интенсивности волны, различия в параметрах двух сред, а также отражение и преломление пучка на границе могут привести к различиям в проявлении акустической нелинейности по сравнению со случаем фокусировки только в ткани. Поэтому в настоящей главе также исследуется нагрев ткани при различном положении границы раздела для получения количественных оценок нелинейного повышения эффективности нагрева ткани от предсказанного на основе линейной теории.

Так как нагрев биологической ткани обусловлен поглощением энергии акустической волны, то задача определения температурного поля условно делится на две связанные части. В первой части исследуется нелинейное распространение фокусированного акустического пучка, и рассчитываются пространственные распределения тепловых источников. Во второй, для известного распределения тепловых источников, моделируется температурное поле.

Распространение мощной сфокусированной акустической волны описывается нелинейным эволюционным уравнением типа Хохлова-Заболотской-Кузнецова (§ 2.2):

$$\frac{\partial}{\partial \tau} \left[\frac{\partial p}{\partial z} - \frac{\varepsilon}{c_0^3 \rho_0} p \frac{\partial p}{\partial \tau} - L_{\text{ногл}}(p) \right] = \frac{c_0}{2} \Delta_{\perp} p, \quad (1)$$

где p – акустическое давление в пучке, z – координата вдоль оси пучка, c_0 – скорость звука, ρ_0 – равновесная плотность среды, ε – коэффициент нелинейности среды, $\tau = t - z/c_0$ – время в бегущей системе координат, Δ_{\perp} – лапласиан по поперечным координатам, $\Delta_{\perp} = \partial^2/\partial r^2 + 1/r \partial/\partial r$ в случае

осесимметричного пучка. Линейный оператор $L_{ногл}$ описывает поглощение волны в соответствии со степенным частотным законом поглощения ткани

$$\alpha(f) = \alpha_0 \left(\frac{f}{f_0} \right)^\eta, \quad (2)$$

где α_0 – коэффициент поглощения на основной частоте f_0 , и дисперсию скорости звука, которая рассчитывается для ткани по известному закону поглощения (2) с использованием локальных дисперсионных соотношений.

Уравнение (1) решается для среды, состоящей из двух последовательных слоев (вода – ткань) с плоской границей раздела. Используемые в расчетах акустические параметры воды и ткани равны, соответственно, c_0 – 1486 и 1614 м/с, ρ_0 – 1000 и 1214 кг/м³, ε – 3.5 и 4.775, α_0 – $7.23 \cdot 10^{-2} \text{ м}^{-1}$ и 8.42 м^{-1} , η – 2 и 1.266.

Граничное условие выбирается в виде гармонической волны, амплитуда которой равномерно распределена вдоль поверхности поршневого фокусированного излучателя:

$$p(z=0, r, \tau) = \begin{cases} p_0 \sin(\omega_0(\tau + r^2/2c_0F)), & r < r_0 \\ 0, & r > r_0 \end{cases}. \quad (3)$$

В этом случае точное аналитическое решение для акустического поля можно получить лишь в линейном приближении на оси пучка и в фокальной плоскости. Поэтому для нахождения пространственного распределения тепловых источников акустическое поле излучателя (3) моделируется численно как в случае линейного, так и нелинейного распространения волны.

Для построения численного алгоритма уравнение (1) приводится к безразмерному виду. Получаемые три безразмерных параметра N (нелинейность), G (дифракция) и A (поглощение)

$$N = \frac{F}{z_n}, \quad G = \frac{z_d}{F}, \quad A = \frac{F}{z_a} \quad (4)$$

характеризуют соотношение четырех характерных пространственных масштабов задачи: фокальной длины F , дифракционной длины $z_d = \omega_0 r_0^2 / 2c_0$, длины образования разрыва $z_n = c_0^3 \rho_0 / \varepsilon \omega_0 p_0$ и длины поглощения на частоте излучения $z_a = \alpha_0^{-1}$. В воде и ткани значения

введенных параметров были соответственно равны $G = 42.2$ и 38.9 , $A = 1.08 \cdot 10^{-2}$ и 1.26 , значение нелинейного параметра N зависело от положения границы. Для моделирования используется спектральный подход, т.е. решение для поля раскладывается в ряд Фурье по времени, при подстановке которого в уравнение (1) получается нелинейная связанная система уравнений для амплитуд гармоник C_n исходной волны. Такой подход более удобен для описания рассматриваемых в работе периодических волн и степенного частотного закона поглощения в среде, при котором оператор $L_{ногл}$ в уравнении (1) имеет сложный интегральный вид.

Для решения системы уравнений для амплитуд гармоник на каждом шаге интегрирования вдоль оси излучателя используется метод расщепления по физическим факторам, который реализуется в три этапа. На первом этапе для каждой из гармоник рассчитывается дифракционный оператор. На расстояниях, близких к излучателю, используется абсолютно неявная разностная схема, затем - схема Кранка – Николсона. На втором этапе учитываются нелинейные эффекты: для каждого узла сетки по поперечной координате методом Рунге-Кутты четвертого порядка точности решается нелинейная система связанных уравнений для гармоник. На третьем этапе учитываются поглощение и дисперсия скорости звука. Здесь для каждого узла сетки и для каждой из гармоник используется точное аналитическое решение. По найденным значениям амплитуд гармоник рассчитывается интенсивность для каждой n -й гармоники $I_n = p_n^2 / 2c_0\rho_0$, p_n – амплитуда давления n -й гармоники, полная интенсивность волны

$I(z, r) = \sum_{n=1}^{\infty} I_n(z, r)$ и мощность тепловых источников

$$q_v(z, r) = 2 \sum_{n=1}^{\infty} \alpha(n f_0) I_n(z, r), \quad (5)$$

где $\alpha(n f_0)$ – коэффициент поглощения на n -й гармонике. Из выражения (5) видно, что из-за роста коэффициента поглощения с частотой (2), нелинейное преобразование энергии волны вверх по спектру будет приводить к увеличению поглощения энергии ультразвуковой волны и способствовать повышению эффективности нагрева ткани.

В § 2.3 рассчитывается температурное поле в ткани на основе неоднородного уравнения теплопроводности Пеннеса:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \Delta T - \frac{T - T_0}{\tau_p} + \frac{q_v}{c_v} \quad (6)$$

здесь $T = T(\vec{r}, t)$ – температура ткани, T_0 – равновесная температура ткани, c_v – объемная теплоемкость среды, $\kappa = K/c_v$ – коэффициент температуропроводности, K – коэффициент теплопроводности среды. Первое слагаемое в уравнении (6) описывает процесс охлаждения, обусловленный процессом диффузии тепла. Второе – охлаждение, связанное с интенсивным теплообменом в кровеносных сосудах, находящихся как в самой нагреваемой области, так и вне ее. Третье – описывает пространственное распределение поля тепловых источников $q_v(z, r)$ (5). Уравнение теплопроводности (6) также решается для двух областей – в воде и ткани с параметрами, соответственно равными $\kappa = 1.4 \cdot 10^{-7}$ и $1.3 \cdot 10^{-7}$ м²/с; $c_v = 4.3 \cdot 10^6$ и $3.81 \cdot 10^6$ Вт·с/(°С·м³). В рамках нашей модели быстрого нагрева влияние процесса перфузии на нагрев ткани было несущественным ($\tau_p \sim 250$ с). На границе вода – ткань, учитывается условие равенства тепловых потоков.

Для оценки результирующих тепловых эффектов ультразвукового воздействия используется концепция тепловой дозы td , математическая запись для которой имеет вид:

$$td_{T_{ref}} = \int_0^{t_{\text{полное}}} \hat{R} (T_{ref} - T(t')) dt', \quad (7)$$

где $t_{\text{полное}} = t_{\text{нагрев}} + t_{\text{охлажд}}$ – полное время процедуры, T_{ref} – некоторая характерная температура, относительно которой рассчитывается доза, множитель $\hat{R} = 0.5$ при $T_t > 43$ °С и 0.25 при $T_t < 43$ °С. За тепловую дозу, необходимую для создания теплового разрушения, обычно принимается доза, соответствующая поддержанию в ткани температуры $T_{ref} = 43$ °С в течение 240 минут. Такое определение появилось в связи с работами по низкотемпературной гипертермии. Однако при фокусировке ультразвука высокой интенсивности используются значительно меньшие времена облучения (несколько секунд), в течение которых достигаются более высокие значения температуры >60 °С в фокальной области, т.е. тепловая гибель клеток происходит почти мгновенно. Поэтому, согласно (7), в данной работе удобнее выбрать в качестве точки отсчета $T_{ref} = 56$ °С, что

дает значение критической тепловой дозы $td_{Tref}^1 = 1$ с.

Для численного решения (6), так же как и для акустического поля, используется метод расщепления по физическим факторам. На каждом временном шаге задача решается в два этапа. На первом этапе учитывается влияние перфузии и тепловых источников, при этом используется точное решение. На втором этапе диффузионная часть уравнения (6), учитывая аксиальную симметрию задачи, рассчитывается с использованием продольно - поперечной схемы, обеспечивающей второй порядок точности, как по времени, так и по пространственным координатам. Полученное на каждом шаге по времени температурное поле используется для вычисления тепловой дозы td_{56} (7).

В § 2.4 сравниваются и обсуждаются результаты численного моделирования теплового воздействия мощного ультразвука на биологическую ткань в режимах линейного и нелинейного распространения акустической волны только в ткани и в слоисто-неоднородной среде. Проводится анализ влияния акустической нелинейности на эффективность процесса нагрева биологической ткани.

На *Рис. 1а* изображены профили акустической волны, рассчитанные в фокусе пучка при линейном режиме фокусировки и с учетом нелинейных эффектов. Видно, что в случае нелинейного распространения акустической волны в профиле волны образуется ударный фронт, и форма профиля характеризуется существенной асимметрией положительной и отрицательной фазы. Положительное пиковое значение профиля в фокусе более чем в два раза превышает пиковое значение, получаемое в приближении линейного распространения волны. Полный перепад давления в профиле нелинейной волны в полтора раза превышает его значение в случае линейного распространения. Показано, что существенное проявление нелинейных эффектов имеет место лишь в малой пространственной области вблизи геометрического фокуса – приблизительно 1 мм в поперечном и 1.5 см в продольном направлениях. Именно в этой области можно ожидать существенного повышения эффективности теплового воздействия на ткань.

Переход энергии вверх по спектру при фокусировке нелинейной волны приводит к ослаблению дифракционных эффектов, в результате чего полная интенсивность нелинейной волны, рассчитанная по сумме интенсивностей всех гармоник в фокусе, примерно на 15% превышает значение интенсивности, рассчитанной для линейного распространения волны. В то же время, мощность тепловых источников в фокальной

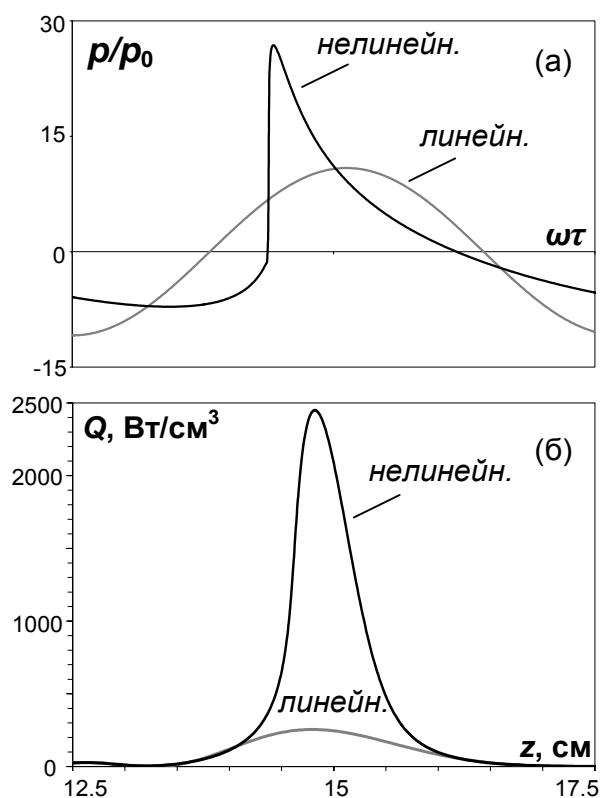


Рис. 1. Волновые профили в фокальной области пучка ($r = 0$ см) (а) и пространственное распределение поля тепловых источников вдоль оси пучка (б) для линейного и нелинейного режимов распространения ультразвука.

области нелинейного пучка возрастает существенно. Показанные на Рис. 1б пространственные распределения тепловых источников вдоль оси пучка для линейного и нелинейного режимов фокусировки иллюстрируют увеличение эффективности нагрева в нелинейном режиме почти на порядок. Таким образом, используемая в расчетах интенсивность близка к оптимальной в смысле реализации режима локального перегрева ткани в фокусе за счет поглощения на ударных фронтах. Разрыв образуется лишь вблизи фокуса и не происходит дополнительных потерь энергии волны и усиления нагрева в предфокальной области.

Полученные далее пространственные распределения температуры продемонстрировали, что даже для коротких времен облучения (~ 1 с) влияние диффузии тепла проявляется достаточно сильно и зависимость $T(t)$ отлична от линейной. Большой пространственный градиент в распределении тепловых источников при нелинейном режиме (Рис. 1б) усиливает процесс диффузии. Поэтому, несмотря на то, что мощность тепловых источников в фокусе для линейного и нелинейного режимов отличается почти на

порядок, температура после 1 с облучения отличается в три раза. При этом область сильного нагрева (выше 75°C) для нелинейного режима существенно шире как в продольном, так и поперечном направлениях и слегка смещена в сторону излучателя. Напротив, область с умеренной температурой в случае нелинейного распространения уже, чем при линейном режиме, что вызвано лучшей локализацией нагрева.

Полученные распределения температуры используются для расчета поля тепловой дозы. На *Рис. 2* показаны пространственные распределения

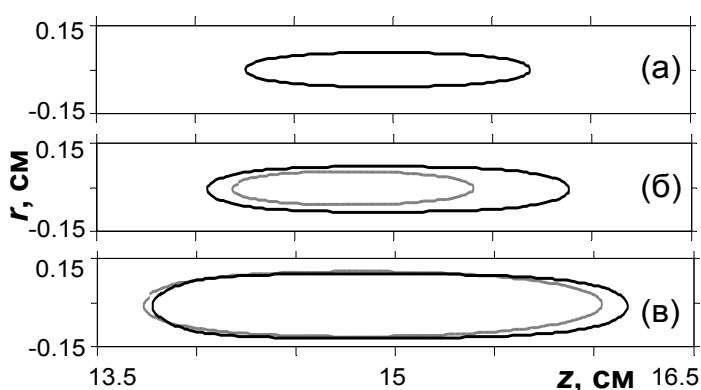


Рис. 2. Распределение тепловой дозы, полученные после облучения ультразвуком 0.3 (а), 0.5 (б) и 1 (в) секунды для линейного (серая линия) и нелинейного (черная линия) режимов при $T_0 = 36.6^{\circ}\text{C}$. Контуры проведены по уровню тепловой дозы $td_{T_{ref}} = 1$ с при температуре $T_{ref} = 56^{\circ}\text{C}$ и охватывают область теплового некроза ткани.

тепловой дозы, полученные после облучения ультразвуком 0.3 (а), 0.5 (б) и 1 (в) секунды. Видно, что на малых временах облучения 0.3 с акустическая нелинейность способствует быстрому формированию теплового некроза ткани в малом объеме вблизи фокуса, которого не наблюдается при линейном режиме (*Рис. 2а*). С увеличением длительности облучения ультразвуком (0.5 с), уже и линейная, и нелинейная теория

предсказывают появление разрушения ткани, однако размеры разрушения сильно отличаются. На временах > 0.8 с размер области некроза уже существенно превышает область, где проявляются эффекты нелинейного перегрева, поэтому результаты, предсказываемые линейной и нелинейной теориями, отличаются незначительно.

Показано, что при наличии границы вода-ткань преломление волны, как в линейном, так и в нелинейном случае, приводит к уменьшению эффективной фокальной длины и к существенному смещению пиковых значений интенсивности, поля тепловых источников, температуры и тепловой дозы от геометрического фокуса в сторону излучателя. В случае линейной фокусировки структура поля в фокальной области практически не меняется. Однако в случае нелинейной фокусировки пучка наблюдается

увеличение пиковых значений в распределении тепловых источников по мере уменьшения глубины проникновения УЗ волны в ткань.

Третья глава диссертации посвящена экспериментальному и численному исследованию роли акустической нелинейности в процессе нагрева и формирования теплового разрушения биологической ткани в различных режимах, применяющихся в клинической практике. Так как объем области одиночного разрушения в фокальной области, получаемый с использованием одноэлементного преобразователя существенно меньше типичного размера опухоловой ткани, то важной задачей являлось

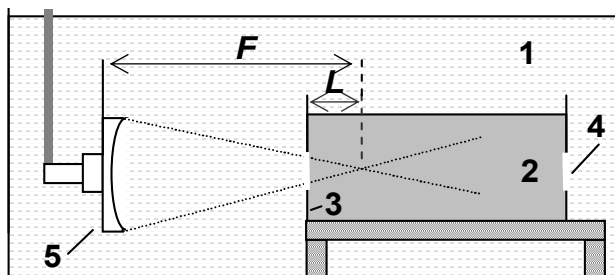


Рис. 3. Диаграмма установки, используемой в эксперименте: 1 - вода в резервуаре, 2 – образец говяжьей печени, 3 – кювета, в которой помещается печень, 4 – круглые отверстия, затянутые тонкой полиэтиленовой пленкой, 5 – ультразвуковой излучатель, $L = 2$ см расстояние между геометрическим фокусом и границей раздела.

исследование таких режимов, в которых проводится перемещение фокальной области за счет механического смещения излучателя: последовательное формирование дискретного набора из одиночных разрушений и разрушения в виде непрерывной полосы («трек»).

В § 3.1 описывается экспериментальная установка института исследований рака г. Саттон (Великобритания)

(Рис. 3), процедура калибровки ультразвукового излучателя, методики облучения ультразвуком. Для понижения уровня зародышей кавитации (пузырьков воздуха), вода и образцы бычьей печени дегазировались (не менее 40 минут) перед началом эксперимента.

В § 3.2 изложено обобщение численного алгоритма моделирования температуры в ткани для трехмерного поля тепловых источников и получающихся температурных распределений. С целью экономии затрат машинного времени трехмерное поле тепловых источников было получено путем конвертирования двумерного осесимметричного поля (r, z) , рассчитанного с использованием развитого в Главе 2 численного алгоритма в трехмерное (x, y, z) . Процедура конвертирования выполнялась с использованием пакета программ МАТЛАБ. Диффузия поперек пучка

(x, y) описывается продольно - поперечной схемой, вдоль оси пучка z – схемой Кранка-Николсона.

В § 3.3 представлены результаты численного моделирования и полученные экспериментальные данные. Проводится сравнение и обсуждение процесса нагрева и формирования некроза ткани в различных пространственных и временных режимах облучения ультразвуком: формирования одиночного разрушения, набора из восьми одиночных разрушений и «трека». Анализируется совокупное влияние акустической нелинейности, дифракции акустической волны, границы вода – ткань и диффузии тепла на размер, форму и положение области теплового некроза ткани. На *Рис. 4* показана фотография одиночного теплового некроза в образце печени (а) после двух секунд облучения ультразвуком и посчитанное для данного режима распределение тепловой дозы для линейного распространения волны (контур серого цвета) и с учетом нелинейных эффектов (контур черного цвета). Поле тепловой дозы представлено в сечении yz ($x = 0$ см) (б) и ux плоскости ($z = 15$ см) (в).

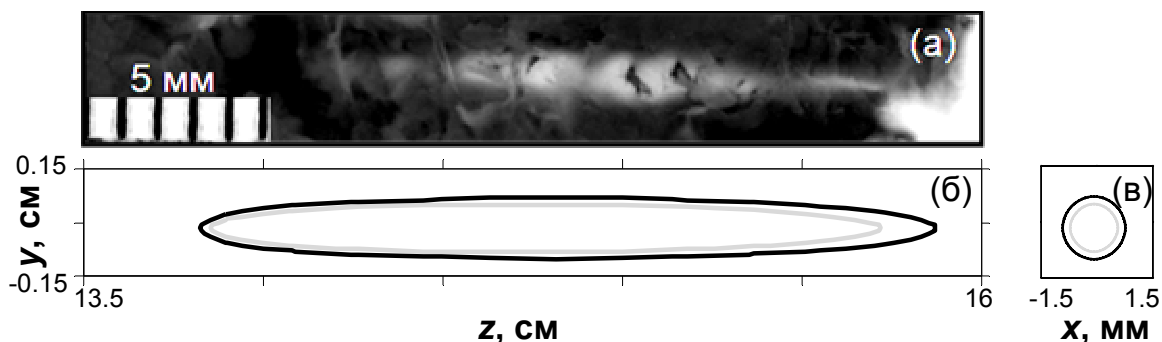


Рис. 4. Область теплового разрушения, полученная в образце печени (а) и предсказанная численно (yz плоскость ($x = 0$ см) (б) и ux плоскость ($z = 15$ см) (в)). Контурные линии проведены по уровню тепловой дозы $td_{T_{ref}} = 1$ с при температуре $T_{ref} = 56^{\circ}\text{C}$ и охватывают область теплового некроза ткани, полученную в линейном (линия серого цвета) и нелинейном (линия черного цвета) режимах распространения после 2 секунд облучения ультразвуком.

На примере режима формирования одиночного теплового некроза и набора из одиночных разрушений, в котором продолжительность каждого облучения составляла 2 с, временной и пространственный шаг между соседними областями некроза – 60 с и 2 мм, соответственно, показано, что на временах превышающих 1 секунду облучения, описание теплового воздействия на ткань линейной и нелинейной теорией отличается незначительно. Однако в режиме «трек», *Рис. 5*, тепловое разрушение

ткани предсказывается теоретически только при учете нелинейных эффектов (кривая черного цвета, а), линейная теория не предсказывает появление некроза. Как было показано в главе 2, эффекты акустической нелинейности способствуют более быстрому, по сравнению с линейным режимом, нагреву и разрушению ткани на временах ~ 0.3 с. Именно такие небольшие времена облучения имели место в «трек» режиме, в котором излучатель смещался с постоянной скоростью 6 мм/с, непрерывно излучая 5 с, при этом каждый миллиметр ткани облучался не более 0.3 с. Из Рис. 5б - г видно, что полученная в эксперименте область теплового некроза хорошо согласуется с рассчитанной численно полем тепловой дозы при учете акустической нелинейности.

При исследовании трех описанных выше режимов наблюдалось смещение области теплового некроза от геометрического фокуса к излучателю на расстояние не более 2.0 мм в эксперименте и на 2.5 мм

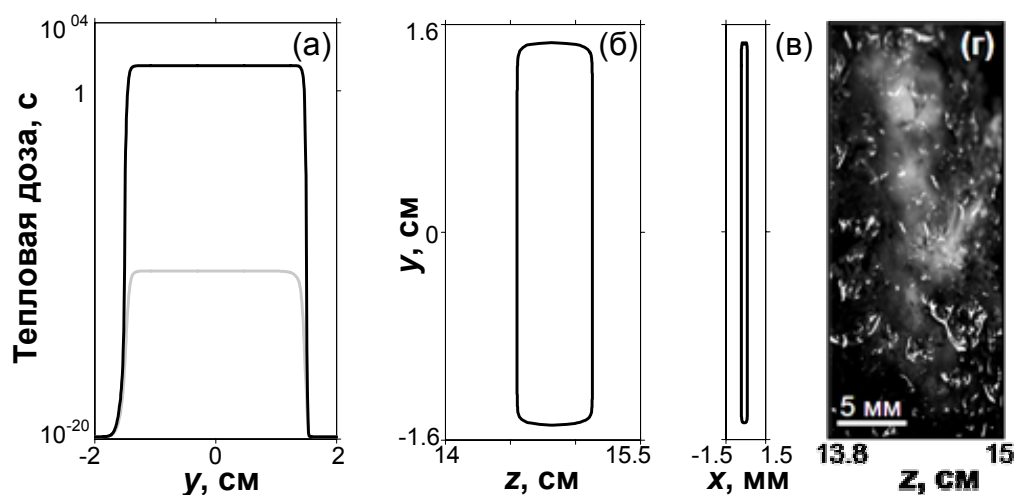


Рис. 5. Распределение тепловой дозы вдоль направления движения излучателя (ось y), полученное для линейного (линия серого цвета) и нелинейного (линия черного цвета) режимов распространения (а) и область разрушения ткани, предсказанная нелинейной теорией, показанная в yz ($x = 0$ см) (б) и ux ($z = 15$ см) (в) сечениях; разрушение в печени, полученное экспериментально (г). Длительность ультразвукового облучения составляет 5 секунд.

предсказанной численно. Такое смещение обусловлено рефракцией пучка на границе раздела вода-ткань и дифракцией акустического пучка.

Четвертая глава посвящена исследованию пространственной структуры акустического и температурного поля многоэлементной слаборазреженной акустической фазированной решетки. Изучается влияние пространственной нерегулярности расположения элементов

решетки на эффективность нагрева и разрушения биологической ткани в режиме ультразвуковой хирургии. Анализируются режимы формирования и перемещения одиночного фокуса и набора из 9 одиночных фокусов.

В § 4.1 обсуждается постановка задачи. В качестве модели рассмотрены две решетки, состоящие из $M = 256$ поршневых круглых элементов диаметром $d = 5$ мм и рабочей частотой $f_0 = 1.5$ МГц, которые либо образуют регулярную структуру в виде квадратов, либо расположены случайным образом на поверхности сферического сегмента диаметром

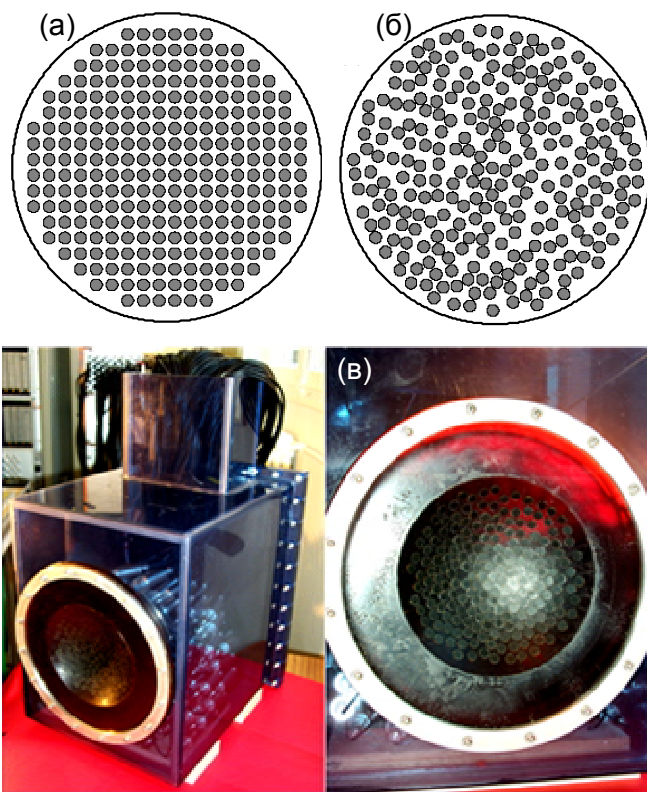


Рис. 6. Схематическое изображение ультразвуковых решеток, состоящих из 256 элементов диаметром 5 мм, расположенных регулярным образом в виде квадратов (а) и случайным образом (б). Прототип слаборазреженной акустической решетки с 200 элементами радиусом 8 мм (в) (Laboratoire Ondes et Acoustique, ESPCI University, Paris, IMASONIC).

(Рис. 6в), которая пока используется в экспериментах для формирования и смещения одиночного фокуса. Однако по-прежнему актуальной является задача исследования режимов создания наборов фокусов, при которых наиболее полно используются возможности решетки и подбора оптимальных режимов облучения.

13 см и радиусом кривизны $F = 12$ см. Для регулярной решетки элементы располагаются в виде квадратов с расстоянием 6 мм между соседними элементами. Для случайной решетки координаты центров элементов задаются равномерной функцией распределения внутри излучателя при ограничении расстояния между центрами соседних элементов интервалом от 5.5 до 8.5 мм. На основе идеи случайного расположения элементов, предложенной Гавриловым и Хэндом, уже разработан прототип случайной слаборазреженной решетки

В данной работе исследуются режимы, когда одиночный фокус или совокупность фокусов смещаются вдоль оси решетки z на 2 см от геометрического фокуса по направлению к решетке и на расстояние 0.7 см в направлении y в сторону от оси. Выбранные для моделирования акустические параметры ткани равны: плотность $\rho_0 = 1000 \text{ кг/м}^3$, скорость звука $c_0 = 1500 \text{ м/с}$, коэффициент затухания $\alpha_0 = 5 \text{ м}^{-1}$ на частоте 1 МГц и линейно растет с частотой.

В § 4.2 описываются теоретические модели и численные алгоритмы определения набора фаз на элементах решетки, оптимального для создания одинаковых по интенсивности фокусов заданной геометрии, а также расчета акустического и температурного поля в ткани. Расчет акустического поля в ткани при заданном расположении элементов и при заданном наборе контрольных точек (фокусов) в пространстве, можно условно разбить на три этапа: расчет поля одиночного элемента решетки, определение оптимального набора фаз и амплитуд на элементах с последующим выравниванием абсолютных значений амплитуд, и нахождение поля решетки путем суммирования полей всех элементов с найденным фазовым распределением.

На первом этапе с помощью интеграла Рэлея-Зоммерфельда вычисляется акустическое поле одного круглого элемента решетки

$$p(\vec{r}_i) = \frac{j \rho_0 c_0 k u_0}{2 \pi} \int_S \frac{\exp((j k - \alpha) |\vec{r} - \vec{r}_i|)}{|\vec{r} - \vec{r}_i|} dS, \quad (8)$$

где p – комплексная амплитуда давления, $k = 2\pi \cdot f_0 / c_0$ – волновое число, $\alpha = 7.5 \text{ м}^{-1}$ – коэффициент затухания на рабочей частоте решетки, u_0 – амплитуда колебательной скорости на поверхности элемента, $|\vec{r} - \vec{r}_i|$ – расстояние от точек \vec{r} излучающей поверхности S круглого поршневого элемента до i -ой точки в пространстве \vec{r}_i . Интеграл (8) рассчитывается численно в узлах достаточно частой пространственной сетки ($\lambda/5$) только один раз, для одиночного элемента решетки. При численном интегрировании поверхность элемента разбивается на 8000 квадратных участков со стороной 0.05 мм ($\lambda/20$), что обеспечивает достаточную точность решения. Поле всех остальных элементов рассчитывается из полученного решения путем преобразования координатной сетки.

На втором этапе определяются значения комплексной амплитуды колебательной скорости на каждом из элементов, которые позволили бы сформировать в пространстве набор $N=9$ физических фокусов (контрольных точек) с заданными координатами и равными значениями амплитуды давления. В приближении линейного распространения акустической волны давление $p(\vec{r}_n)$ в каждой n -ой контрольной точке ($n = 1, \dots, N$) является суперпозицией M парциальных давлений p_m , создаваемых каждым из M элементов решетки:

$$p(\vec{r}_n) = \sum_{m=1}^M H_{nm} u_m. \quad (9)$$

Здесь u_m – комплексная амплитуда колебательной скорости на поверхности m -го элемента $m = \{1, \dots, M\}$, U – вектор из M значений амплитуд колебательной скорости u_m , P – вектор давлений $p(\vec{r}_n)$ в N контрольных точках. Элементы матрицы H_{nm} ($N \times M$) определяются решением (9) для поля m -го элемента решетки в n -й контрольной точке:

$$H_{nm} = \frac{j \rho_0 c_0 k}{2 \pi} \int_{S_m} \frac{\exp((jk - \alpha) |\vec{r}_m - \vec{r}_n|)}{|\vec{r}_m - \vec{r}_n|} dS_m. \quad (10)$$

Заметим, что в общем случае для нахождения значений элементов матрицы H_{nm} (10), необходимо рассчитать интеграл Рэлея-Зоммерфельда $N \cdot M$ раз (в N фокусах от M элементов решетки). Здесь используется решение (8), рассчитанное для одиночного элемента и преобразованное с учетом координат m -го элемента и комплексной амплитуды колебательной скорости на нем.

В случае одинакового количества элементов решетки и фокусов ($N=M$) матрица H является квадратной и существует единственное решение системы уравнений (9): $U = H^{-1} \times P$, где H^{-1} – обратная к H матрица. В рамках нашей задачи имеет место недоопределенная система уравнений ($N < M$) (некорректно поставленная задача), для которой, в общем случае, существует бесконечное множество решений \hat{U} . Из этих решений выбирается «наилучшее», соответствующее минимуму нормы вектора \hat{U} (минимуму акустической мощности на решетке). С физической точки зрения такое условие обеспечивает то, что контрольные точки будут являться локальными максимумами поля. В данной работе решение строится с использованием сингулярного разложения матрицы H , что

позволяет получить псевдообратную к H матрицу и найти решение для \hat{U} , удовлетворяющее условию минимума нормы в следующем виде:

$$\hat{U} = H^{*T} (H H^{*T})^{-1} P . \quad (11)$$

Здесь H^{*T} – сопряженная к H матрица, для которой проводится процедура транспонирования.

В решении (11) модуль комплексной амплитуды \hat{u}_m будет неодинаков для различных элементов, т.е. амплитуда скорости на некоторых элементах могут быть велики, а на других - очень малы. Для реальных терапевтических решеток важно снизить максимально достигаемые значения скорости поверхности пьезоэлементов решетки, поскольку существует некоторое предельно допустимое ее значение, обеспечивающее безопасную работу решетки. Поэтому далее проводится итерационная процедура выравнивания амплитуд колебательной скорости на элементах решетки с целью уменьшения их максимальных значений.

Для проведения такой оптимизации вводится понятие взвешенной нормы

$$\hat{U} = (\hat{U}^{*T} W \hat{U})^{1/2} , \quad (12)$$

где W – положительно определенная диагональная матрица весов размерности $M \times M$. Достижение условия равенства амплитуд реализуется путем вычисления диагональных матричных элементов матрицы W в итеративной процедуре. Решение матричного уравнения (9) с учетом равенств (12) записывается в виде:

$$\hat{U} = W^{*T} H^{*T} (H W H^{*T})^{-1} P . \quad (13)$$

На следующем этапе для выбранного значения амплитуды и заданного распределения фаз колебательной скорости на элементах рассчитывается поле давления в ткани $\bar{p}(\vec{r})$, создаваемое всей решеткой, путем сложения давления от каждого из элементов и проведения процедуры суммирования. Полученное поле давления используется для вычисления поля интенсивности в приближении плоской волны $I(\vec{r}_i) = |\bar{p}(\vec{r}_i)|^2 / (2 \rho_0 c_0)$, поля тепловых источников $Q(\vec{r}_i) = 2 \alpha I(\vec{r}_i)$, где коэффициент поглощения на рабочей частоте решетки полагается равным коэффициенту затухания α_0 и моделирования температурного поля в ткани.

Рис. 7. Распределение тепловой дозы после 8 с нагрева (слева), и позже, после 10 с остывания (справа) для регулярной (а, в, д, ж) и случайной (б, г, е, з) решеток. Контур проведен по уровню тепловой дозы $td_{T_{ref}} = 1$ с при $T_{ref} = 56^\circ\text{C}$ и охватывает область теплового некроза ткани.

В § 4.3 обсуждаются результаты расчетов пространственных распределений интенсивности, температуры и соответствующей тепловой дозы в ткани для различных режимов формирования и перемещения одиночного фокуса и набора из 9-ти фокусов, сформированных одновременно или путем переключения совокупностей из 4-х и 5-ти фокусов.

На *Рис. 7* показаны пространственные распределения тепловой дозы для регулярной и случайной решеток, полученные после 8 секунд облучения (момент выключения ультразвука) (*Рис. 7а, б, д, е*) и 10 с спустя после выключения ультразвука (*Рис. 7в, г, ж, з*) в режиме формирования и смещения совокупности из 9-ти фокусов, полученных одновременно. Видно, что нерегулярность в расположении элементов существенно уменьшает уровень вторичных максимумов интенсивности в создаваемом решеткой поле (*Рис. 7б, г, е, з*). Это позволяет избежать перегрева и разрушения ткани вне заданного объема даже в случае смещения одиночного фокуса и совокупности фокусов в сторону от оси решетки на расстояние, по крайней мере, ± 7 мм.

В приложениях приведены списки рисунков и таблиц, включенных в диссертацию.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Развита теоретическая модель и численные алгоритмы, позволяющие комплексно исследовать тепловое воздействие мощного фокусированного ультразвука на биологическую ткань.

2. Экспериментально и численно исследовано влияние акустической нелинейности на структуру акустического поля, процесс нагрева и формирования области теплового разрушения биологической ткани для различных пространственных и временных режимов облучения.

3. Показано, что созданная модель дает адекватное описание процесса нагрева и формирования разрушения ткани в типичных режимах акустической хирургии.

4. Выявлены основные особенности влияния акустической нелинейности на процесс нагрева и формирования теплового разрушения биологической ткани для различных режимов фокусировки ультразвука. Показано, что нелинейные эффекты играют важную роль в процессе

разрушения ткани на малых временах облучения мощным ультразвуком, при более длительном облучении результаты линейной и нелинейной модели отличаются незначительно.

5. Развита теоретические модели и численные алгоритмы, описывающие процесс нагрева биологической ткани мощным фокусированным ультразвуком с использованием двумерной многоэлементной слаборазреженной фазированной решетки.

6. Изучена сложная пространственная структура акустического и температурного поля регулярной и случайной решеток для различных режимов формирования одного или нескольких фокусов.

7. Показано, что нерегулярность в расположении элементов уменьшает уровень вторичных интерференционных максимумов интенсивности и температуры в создаваемом решеткой поле и, тем самым, позволяет избежать перегрева и разрушения ткани вне заданного объема при перемещении фокусов по сравнению с решетками с регулярным расположением элементов. Результаты численного моделирования находятся в хорошем согласии с экспериментальными данными.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Е.А. Филоненко, В.А. Хохлова. Моделирование тепловых процессов в биологических тканях при воздействии сфокусированным ультразвуком. // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 3. Физика. Астрономия. 1999. № 6. С. 29-31.
2. В. А. Хохлова, Е. А. Филоненко. Тепловые явления при фокусировке мощного ультразвукового пучка в двухслойной среде типа вода-биологическая ткань. // Извест. Акад. Наук. Серия физическая. Т. 64. № 12. 2000. С. 2338-2343.
3. Е. А. Филоненко, В. А. Хохлова. Эффекты акустической нелинейности при терапевтическом воздействии мощного фокусированного ультразвука на биологическую ткань. // Акуст. журн. Т. 47. № 4. 2001. С. 415-423.
4. Е. А. Филоненко, Л. Р. Гаврилов, В. А. Хохлова, Д. Хэнд. Акустический нагрев биологической ткани с помощью двумерной фазированной решетки со случайным и регулярным расположением элементов. // Акуст. журн. Т. 50. № 1. 2004. С. 1-11.

5. Е. А. Филоненко, В. А. Хохлова. Моделирование теплового воздействия сфокусированного ультразвука на биологическую ткань. // Труды VI Всероссийской школы-семинара “Волновые явления в неоднородных средах”. Красновидово. 1998. С.15-17.
6. Е. А. Филоненко, В. А. Хохлова. Эффекты акустической нелинейности при воздействии мощного ультразвука на биологическую ткань. // VI Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам “Ломоносов-99”. Секция “Физика”. Сборник тезисов. Физический факультет МГУ. Москва. 1999.С. 44-47.
7. Е. А. Филоненко, В. А. Хохлова. Тепловые явления при фокусировке мощного ультразвукового пучка в двухслойной среде типа вода-биологическая ткань. // Труды VII Всероссийской школы-семинара “Волновые явления в неоднородных средах”. Красновидово. 2000. Т. 1. С. 37-39.
8. Е. А. Филоненко, В. А. Хохлова. Влияние акустической нелинейности на эффективность нагрева биологической ткани мощным сфокусированным ультразвуком. // Сборник трудов X сессии Российского акустического общества. 2000. Т. 2. С. 353-356.
9. Е. А. Филоненко, В. А. Хохлова. Нагрев слоистой среды мощным сфокусированным ультразвуком в условиях проявления акустической нелинейности. // Вторая международная конференция “Фундаментальные проблемы физики”. Саратов. Октябрь. 2000. С. 191.
10. Е. А. Filonenko, V. A. Khokhlova, “Effects of acoustic nonlinearity on heating of biological tissue induced by high intensity focused ultrasound,” *European conference for PhD students in Physical Sciences*. France, Lille, June, 2000, p. 81.
11. V. A. Khokhlova, O. Sapozhnikov, Yu. Pishchalnikov, T. Sinilo, E. A. Filonenko, “Enhancement of ultrasound-induced heating in tissue phantoms due to formation of shocks: experimental measurements and numerical simulations,” *The 6th congress of world federation of sonographers, Ultrasound in medicine and biology, Abstract Book, The 9th congress of world federation for ultrasound in medicine and biology, Florence, Italy, May 6-10, 2000, Vol. 26, № 4, Supplement B, April 2000, PHP41. A72.*
12. O. Sapozhnikov, V. Khokhlova, T. Sinilo, E. Filonenko, L. Crum, “Thermal effects of sawtooth waveform HIFU in tissue phantoms,” *In: Proc. of 1st*

International Workshop on applications of HIFU in medicine, Chongqing, China, May 10th – 13th, 2001.

13. O. Sapozhnikov, V. Khokhlova, T. Sinilo, E. Filonenko, L. Crum, “Thermal effects of sawtooth waveform HIFU in tissue phantoms,” *17th International Congress on Acoustics*, Rome, Italy, Sep. 2-7, 2001, Abstracts. 5A.14.06, p.192.

14. Е. А. Филоненко, В. А. Хохлова, Л. Р. Гаврилов. Моделирование температурных полей в тканях при использовании фазированных решеток. // Сборник трудов XI сессии Российского акустического общества. Москва. 2001. С.145-149.

15. E. A. Filonenko, V. A. Khokhlova, L. R. Gavrilov. “Modeling of Temperature Fields in Tissues Created by Therapeutic Phased Arrays with Regular and Random Distributions of Elements,” *16th Intern. Symposium on Nonlinear Acoustics*. Nonlinear Acoustics at the Beginning of the 21st Century edit. by O.V. Rudenko and O.A. Sapozhnikov vol. 1, pp. 457-460 (2002).

16. E. A. Filonenko, G. R. ter Haar, I. Rivens, V. A. Khokhlova, “Prediction of Ablation Volume for Different HIFU regimes,” 3rd International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Abstracts Book, Lyon, France, 22-25 June, 2003, p. 36.