

Сравнение критериев тепловой абляции при нелинейных режимах облучения биологической ткани с использованием многоэлементной ультразвуковой решетки

Ю. С. Андрияхина,^{*} И. В. Синильщиков,[†] П. В. Юлдашев,[‡] В. А. Хохлова[§]
 Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, физический факультет
 Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

В работе сравнивались различные критерии тепловой абляции при нелинейных режимах облучения клинически значимых объемов ткани с использованием многоэлементной ультразвуковой решетки. Облучение ткани проводилось до того момента, когда на окружности некоторого радиуса тепловая доза не достигала порогового значения. Величина пороговой температуры выбиралась так, чтобы облучение прекращалось с использованием критериев температуры и дозы в один и тот же момент времени. Получены значения пороговых температур, эквивалентных величине пороговой тепловой дозы в конце нагрева. Далее рассчитывались объемы разрушений с использованием двух данных критериев. Показано, что использование критерия пороговой температуры с хорошей точностью соответствует критерию тепловой дозы при условии равномерного нагревания объема ткани.

PACS: 43.20.Vi УДК: 534.21

Ключевые слова: мощный фокусированный ультразвук, многоэлементные решетки, тепловая доза, численное моделирование.

В настоящее время мощный фокусированный ультразвук (HIFU) широко применяется в неинвазивной хирургии, например, для локального разрушения опухолей. Нелинейные эффекты, сопровождающие фокусировку ультразвукового пучка, приводят к образованию высоко-амплитудных ударных фронтов и резкому увеличению поглощения энергии пучка в фокусе, что позволяет быстро нагревать ткань до температур тепловой абляции [1]. В клинической практике, для теплового разрушения значимых объемов ткани фокус излучателя перемещают внутри заданной области, либо механически, либо электронным образом [2]. Диффузия тепла может приводить к таким побочным эффектам, как перегрев ткани между излучателем и фокусом и близко расположенных от нагреваемой области сосудов и костей.

В качестве критерия тепловой абляции ткани обычно используется достижение некоторой пороговой дозы, которая рассчитывается по измерению температурной зависимости от времени в каждой точке облучаемой области [3]. Приближенным критерием также может служить достижение некоторого порогового значения температуры. Оценка тепловой дозы на настоящий момент практически реализуется с помощью МРТ-визуализации области облучения, что является дорогостоящим методом [2]. Контроль температуры в определенный момент времени осуществить проще, для этого сейчас разрабатываются более доступные ультразвуковые методы [4].

Эффективное поглощение энергии звуковой волны на разрывах может использоваться для ускорения теп-

ловой абляции объемов ткани, тем самым подавляя эффекты диффузии тепла от нагреваемой области. При быстром нагревании критерии пороговой дозы и температуры для оценки объема разрушенной ткани могут быть близки. Целью данной работы являлось определение такого порогового значения температуры, которое наилучшим образом соответствует критерию тепловой дозы для оценки объемных разрушений биологической ткани для типичных режимов HIFU-облучения при различной степени проявления нелинейных эффектов.

Был проведен численный эксперимент по облучению слоя ткани внутри *ex vivo* образца ткани печени размером 4 см x 4 см x 4 см с помощью многоэлементной терапевтической решетки клинической системы Sonalleve V1 3.0T, Philips Healthcare. Область облучения состояла из последовательности элементарных фокусов, перемещаемых с помощью электронной фазировки по двум круговым траекториям радиусом 2 и 4 мм на расстоянии 2 мм друг от друга и периодом 20 мс между фокусами [2]. Использовались режимы с различной пиковой интенсивностью на элементах решетки, но постоянной средней по времени мощностью. Длительность облучения каждого из фокусов составляла 20, 3 и 1.6 мс для интенсивностей 1.2, 8 и 15 Вт/см², соответственно.

Фокусировка пучка в ткани (рис. 1) описывалась с помощью уравнения Вестерверльта, которое учитывает нелинейные, дифракционные эффекты и поглощение в ткани [1]. По результатам моделирования были получены распределения тепловых источников Q в ткани для одиночного фокуса при различных пиковых значениях интенсивности на элементах решетки. На рис. 1 показаны профили давлений в фокусе для интенсивностей 1.2, 8 и 15 Вт/см². Видно, что для интенсивности 1.2 Вт/см² разрыв не формируется, для больших интенсивностей происходит образование ударных фронтов.

*E-mail: julia_andriakhina@mail.ru

†E-mail: sinill57@gmail.com

‡E-mail: petr@acs366.phys.msu.ru

§E-mail: vera@acs366.phys.msu.ru

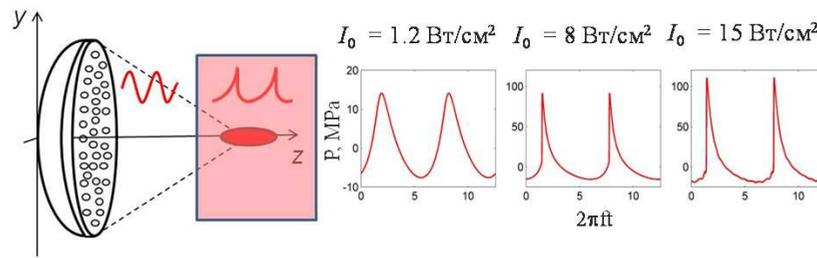


Рис. 1: Диаграмма, иллюстрирующая фокусировку мощного ультразвукового пучка в образце биологической ткани. Слева показана многоэлементная HIFU-решетка, параметры которой использовались в моделировании. Справа изображены профили акустического давления в фокусе для различных режимов облучения с пиковыми интенсивностями 1.2, 8 и 15 Вт/см² на элементах решетки

Температурное поле рассчитывалось с помощью уравнения теплопроводности:

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

где $T(t, \mathbf{r})$ — повышение температуры в ткани, t — время, χ — коэффициент теплопроводности, C_p — теплоемкость, ρ_0 — плотность ткани, Q — мощность тепловых источников в ткани [1]. Использовался алгоритм, который учитывал различные временные и пространственные масштабы задачи [5]. Моделирование проводилось сначала на мелкой сетке в единичном фокусе, после выключения HIFU, когда температурная неоднородность достаточно увеличивалась в размерах, расчет переносился на более крупную сетку. Для пространственной оптимизации расчетов использовался спектральный подход, для которого существует аналитическое решение по определению температуры в пространстве.

Порог разрушения определялся в каждой точке в соответствии либо с величиной тепловой дозы:

$$t_{56.0} = \int_0^{t_{\text{нагрева}}} R_0^{(56.0 - T(t, r))} dt \geq 1.76, \quad (2)$$

где $t_{56.0}$ — временной эквивалент тепловой дозы, значение $t_{56.0} \geq 1.76$ с соответствует разрушению ткани, $R_0 = 0.5$ для температуры больше 43 °C и $R_0 = 0.25$ для температуры меньше 43 °C. Тепловая доза, необходимая для достижения порога разрушения ткани, определенная относительно температуры 56 °C; $t_{56.0} = 1.76$ с, обычно используется в высокоинтенсивных режимах HIFU и соответствует дозе, определяемой относительно 43 °C, $t_{43.0} = 240$ мин, что соответствует времени нагревания ткани при гипертермии [1, 3].

На рис. 2 представлены распределения тепловых источников в образце биологической ткани при фокусировке в центр кривизны HIFU-решетки в фокальной и аксиальной плоскостях для различных пиковых интенсивностей 1.2, 8 и 15 Вт/см². Видно, что для начальной интенсивности 1.2 Вт/см², когда в профиле

волны нет ударного фронта (рис. 1), размер теплового пятна имеет гораздо большие размеры по сравнению со случаем начальной интенсивности 8 Вт/см², когда в фокусе формируется ударный фронт. За счет острой фокусировки ударных фронтов, область поглощения акустической энергии сосредоточена в малом объеме по сравнению с низкоамплитудным режимом. При дальнейшем повышении интенсивности разрыв формируется в более широком объеме вокруг фокуса, что приводит к небольшому увеличению области тепловых источников. Таким образом, наблюдается немонотонность изменения области поглощения энергии. Характерные размеры теплового пятна, определяемые по половинному уровню от максимума, для интенсивностей 1.2, 8 и 15 Вт/см² в аксиальном направлении составили 7, 2.5 и 3 мм; в поперечном направлении в фокальной плоскости — 1, 0.25 и 0.37 мм, соответственно. Пиковые интенсивности по мере увеличения начальной интенсивности на излучателе составили 3, 29 и 47 кВт/см². Увеличение пиковой интенсивности в 9.7 и 15.7 раз приводит к увеличению пиковой мощности тепловых источников в 199.7 и 411.3 раза, соответственно. Таким образом, использование ударно-волновых режимов позволяет существенно увеличить эффективность теплового воздействия ультразвука на ткань [1].

Облучение ткани проводилось до того момента, пока на окружности радиуса 4 мм тепловая доза не достигала порогового значения 1.76 с. Время остывания выбиралось из условия прекращения роста тепловой дозы и составило 12, 10 и 7 с для 1.2, 8 и 15 Вт/см², соответственно. Затем строились распределения температуры в фокальной плоскости в момент выключения источников и варьировалось значение пороговой температуры так, чтобы облучение прекращалось в один и тот же момент времени при использовании критериев пороговой температуры и дозы. Далее рассчитывались объемы разрушений по данным двум критериям. Для интенсивности 15 Вт/см² пороговая температура составила 59.5 °C, для 8 Вт/см² — 57.6 °C, для 1.2 Вт/см² — 56.7 °C.

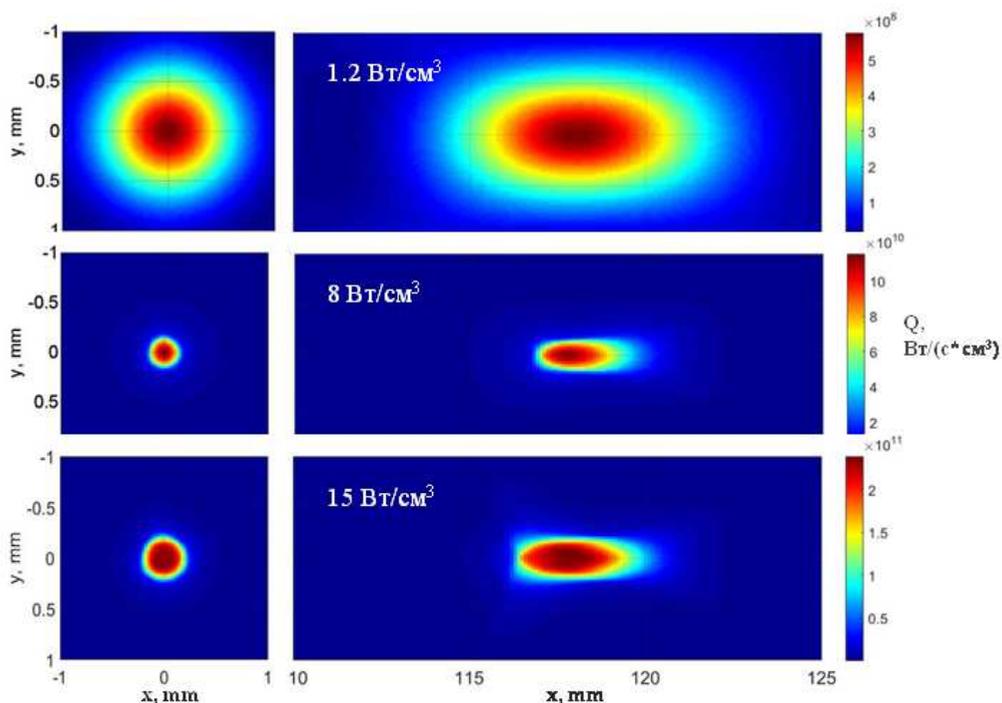


Рис. 2: Пространственные распределения тепловых источников в образце биологической ткани при фокусировке в центр кривизны NIFU-решетки для различных пиковых интенсивностей

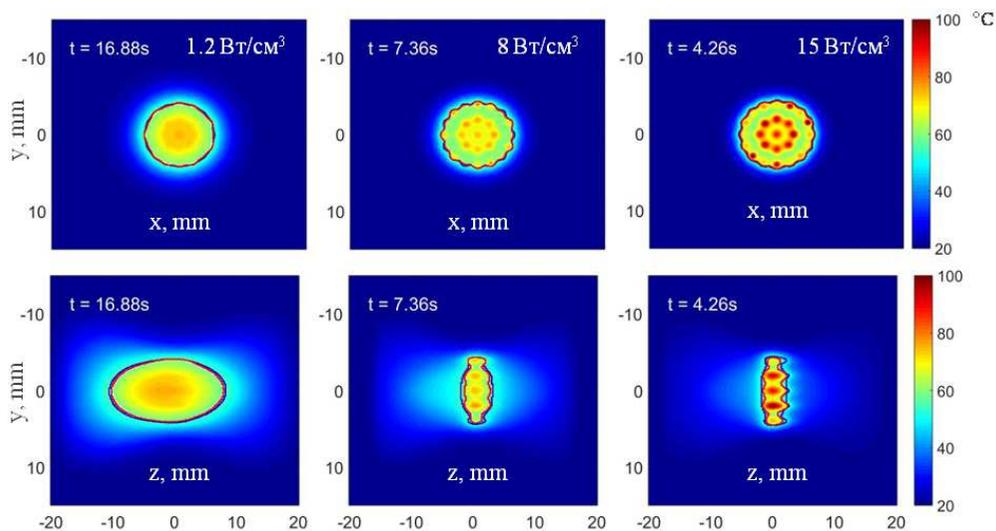


Рис. 3: Температурные распределения различных пиковых интенсивностей в фокальной аксиальной и поперечной плоскостях. Красный контур ограничивает область пороговых температур в момент окончания нагрева. Синий контур обозначает границы области, внутри которой тепловая доза превышает 1.76 с после остывания в конце расчета, а белый контур определяет границы тепловой дозы, превышающей 1.76 с, в момент окончания нагрева

На рис. 3 представлены температурные распределения для различных режимов облучения в момент выключения NIFU. Красный контур ограничивает область, где температура в этот момент превышает пороговую температуру. Синий контур обозначает грани-

цы области, внутри которой максимально достижимая тепловая доза превышает 1.76 с. Видно, что тепловая доза немного увеличивается после выключения NIFU, что сильнее проявляется при облучении разрывными волнами. Такие режимы позволили получить разру-

шения ткани за более короткие промежутки времени, но меньшего объема за счет уменьшения эффектов диффузии вдоль оси пучка (рис. 3). Объемы разрушений, рассчитанные после выключения источников на основе критериев достижения пороговой температуры, составили 144, 151, 633 мм³, тепловой дозы — 154, 143, 611 мм³, тепловой дозы после остывания 197, 191, 697 мм³, для 15, 8 и 1.2 Вт/см², соответственно.

Стоит отметить, что температурные неоднородности внутри облучаемого объема и на его границах при окончании нагрева наиболее выражены для нелинейных режимов (рис. 3). Диффузия тепла от перегретых участков приводит к расширению объема разрушенной ткани по критерию тепловой дозы после выключения тепловых источников. Различие в объемах по темпера-

турному критерию и критерию тепловой дозы составляло 27%, 21% и 9%, для 15, 8 и 1.2 Вт/см², соответственно. Видно, что при выбранных траекториях движения фокуса температурный критерий дает заниженные данные за счет неоднородности нагревания ткани.

Таким образом, критерий пороговой температуры с хорошей точностью может служить альтернативным подходом в определении объема разрушенной ткани при его равномерном нагревании. В присутствии ударных фронтов необходимо оптимизировать траекторию облучения, уменьшив расстояние между соседними фокусами и длительность импульсов, чтобы добиться более равномерного нагрева.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-12-00974.

- [1] *Yuldashev P. V. et al.* Phys. Med. Biol. **58**. P.2537. (2013).
 [2] *Kohler, M. O. et al.* Med. Phys. **36**. P.3521. (2009).
 [3] *Sapareto S. A. et al.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **10**. P.787. (1984).
 [4] *Ebbini E. S. et al.* Int. Journ. of Hyperthermia. **31**, N 2.

P. 77. (2015).

- [5] *Синильщиков И. В. и др.* Сб. тезисов XXII Межд. научной конф. «Ломоносов-2015». С. 118. М.: МАКС Пресс, 2015.

Comparison of thermal ablation criteria for nonlinear regimes of ultrasound irradiation of biological tissue using a multi-element phased array

Y. S. Andriyakhina^a, I. V. Sinilshchikov^b, P. V. Yuldashev^c, V. A. Khokhlova^d

Department of acoustics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia
 E-mail: ^ajulia_andriakhina@mail.ru, ^bsinill57@gmail.com, ^cpetr@acs366.phys.msu.ru, ^dvera@acs366.phys.msu.ru

In this paper different criteria of thermal ablation induced by high intensity focused ultrasound in clinically significant volumes of biological tissue were compared. Sonications using a multi-element ultrasound array and various nonlinear focusing regimes were considered in numerical experiment. Sonication of tissue was maintained until thermal dose reached a threshold value at the circle of a certain radius. The threshold temperature was chosen so that the sonication stopped at the same time when using the criteria of temperature or dose. Threshold temperatures equivalent to the thermal dose threshold achieved at the end of the heating were obtained. Volumes of thermal lesions in tissue were calculated using both the criteria of thermal dose and temperature. It was shown that the use of the threshold temperature criterion corresponded with good accuracy to the thermal dose criterion in case of the uniform heating of the tissue volume.

PACS: 43.20.Bi

Keywords: high intensity focused ultrasound, multi-element arrays, thermal dose, numerical modeling.

Сведения об авторах

1. Андрияхина Юлия Сергеевна — студентка; e-mail: julia_andriakhina@mail.ru.
2. Синильщиков Илья Васильевич — студент; e-mail: sinill57@gmail.com.
3. Юлдашев Петр Викторович — канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник; e-mail: petr@acs366.phys.msu.ru.
4. Хохлова Вера Александровна — доктор физ.-мат. наук, доцент; e-mail: vera@acs366.phys.msu.ru.