

文章编号 1006-8147(2018)05-0369-07

论 著

HIFU 经颅脑肿瘤治疗参数筛选的数值仿真研究

钱宇晗, 张艳秋, 霍 然, 菅喜岐

(天津医科大学生物医学工程与技术学院, 天津 300070)

摘要 目的: 筛选相控换能器不同输入总功率和工作频率条件下高强度聚焦超声(HIFU)经颅脑肿瘤安全治疗参数。方法: 以志愿者的头颅电子计算机断层扫描(CT)图像数据和 82 阵元相控换能器建立 HIFU 经颅治疗的数值仿真模型, 以 43 ℃ 下连续辐照时间大于 90 min 的热剂量、机械指数阈值 1.9 作为是否形成热损伤和空化损伤的条件, 数值仿真研究不同输入总功率和频率时形成的温度场分布, 筛选避免颅骨和正常脑组织损伤的 HIFU 治疗参数及其形成焦域大小。结果: 当 HIFU 辐照的输入总功率较低时, HIFU 经颅形成焦域达到治疗温度所需时间较长, 且随着频率的升高在设定目标焦点与换能器之间的组织受到热损伤的可能性增大; 当 HIFU 辐照的输入总功率过高时, HIFU 经颅形成焦域达到治疗温度所需时间缩短, 且随着频率的升高在焦域与换能器之间的焦域区域外的组织可能出现空化损伤。不同频率下避免正常组织伤害的输入总功率的范围为: ① 0.5 MHz 时输入总功率为 20.6~61.8 W; ② 0.6 MHz 时输入总功率为 41.2~82.4 W; ③ 0.7 MHz 时输入总功率为 41.2~61.8 W; ④ 0.8 MHz 时输入总功率为 41.2~61.8 W; ⑤ 0.9 MHz 时无可治疗的输入总功率; ⑥ 1.0 MHz 时输入总功率为 61.8 W。结论: 为了避免颅骨和正常脑组织的热损伤和空化损伤, HIFU 经颅治疗脑部疾病时, 需要筛选相控换能器工作频率下换能器的输入总功率范围。
关键词 高强度聚焦超声; 机械指数; 辐照参数; 可治疗焦域

中图分类号 R454.3

文献标志码 A

Study on parameters screening for the numerical simulation of transcranial tumor treatment with high intensity focused ultrasound

QIAN Yu-han, ZHANG Yan-qiu, HUO Ran, JIAN Xi-qi

(School of Biomedical Engineering and Technology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract **Objective:** To screen for safe treatment parameters of HIFU (high intensity focused ultrasound) for transcranial brain tumor under different input total power and working frequency with phase-controlled transducer. **Methods:** The numerical simulation model of HIFU transcranial treatment was set up using volunteer CT (computed tomography) image data and 82-element phase-controlled transducer. The thermal dose of continuous irradiation at 43 ℃ for more than 90 min and the mechanical index of 1.9 as the conditions of thermal injury and the cavitation damage and the temperature field distributions under different input total power and frequency were numerically simulated, and the treatment parameters of HIFU to avoid the damage of skull and normal brain tissue were screened and the size of focal field was formed. **Results:** When the total input power of HIFU irradiation was low, it could only be focused by low-frequency ultrasound and the time required for the focal area to reach the treatment temperature was longer, which might affect the skull and the normal brain tissue between the focal point set position and the ultrasound transducer, thus forming a thermal damage; When the total input power of HIFU irradiation was high, it could only be focused by low-frequency ultrasound and the time required for the focal region to reach the therapeutic temperature was short, which might cause cavitation damage to the skull and normal brain tissue outside the focal region; The ranges of total input power for avoiding normal tissue injury at different frequencies were: ① the total input power was 20.6~61.8 W at 0.5 MHz; ② the total input power was 41.2~82.4 W at 0.6 MHz; ③ the total input power was 41.2~61.8 W at 0.7 MHz; ④ the total input power was 41.2~61.8 W at 0.8 MHz; ⑤ no total input power was acquired at 0.9 MHz; ⑥ the total input power was 61.8 W at 1.0 MHz. **Conclusion:** To avoid thermal and cavitation damage in the skull and normal brain tissue, HIFU transcranial treatment for brain disease requires screening of the total input power range of the transducer at different operation frequencies.

Key words HIFU; mechanical index; irradiation parameters; treatment focal region

HIFU 治疗肿瘤是将对组织无损的低能量超声波经人体精准聚焦于待治疗区域, 使靶区温度短时

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81272495); 天津市自然科学基金资助项目(16JC2DJC32200)

作者简介 钱宇晗(1992-), 男, 硕士在读, 研究方向: 超声医学; 通信作者: 菅喜岐, E-mail: jianxiqi@tmu.edu.cn。

间内升至 55 ℃ 以上致死靶区肿瘤组织的无创或微创治疗新技术, 目前已经应用于子宫肌瘤、前列腺癌、乳腺癌等的临床治疗^[1]。对于由颅骨包裹的脑部疾病的 HIFU 治疗而言, 由于颅骨的声学特性及其结构的影响出现散焦、焦域能量不足等聚焦问题。

同时又由于脑组织的关键功能区多,HIFU 治疗时必须严格准确控制 HIFU 治疗的热损伤区域^[2],同时对于毛细血管丰富的脑组织,HIFU 治疗时空化损伤也不可忽视^[3]。本文利用志愿者头颅 CT 图像数据建立 HIFU 经颅治疗的数值仿真模型,基于 Westervelt 声波非线性传播方程和 Pennes 生物热传导方程,时域有限差分(FDTD)数值仿真 HIFU 经颅脑肿瘤治疗的声压场和温度场,研究调控 HIFU 输入总功率、频率等参数对 HIFU 形成焦域的影响;基于等效热剂量评估热损伤、机械指数评估空化损伤并分析讨论热损伤和空化损伤的区域,筛选回避正常组织热损伤和空化损伤危险的 HIFU 治疗参数,为临床 HIFU 安全治疗计划的制定与治疗参数的选择提供数据参考。

1 模型与方法

1.1 基本方程式 Westervelt 声波非线性传播方程^[4-5]:

$$\nabla^2 p - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \frac{\delta}{c^4} \frac{\partial^3 p}{\partial t^3} + \frac{\beta}{\rho c^4} \frac{\partial^2 p^2}{\partial t^2} = 0 \quad (1)$$

式中 ∇ 为拉普拉斯算子, p 为声压, c 和 ρ 分别为介质的声速和密度, β 为声波非线性系数, $\delta = \frac{2c^3\alpha}{\omega^2}$ 为声波扩散系数, α 为吸收系数, $\omega = 2\pi f$ 为角频率, f 为频率。

未考虑血流灌注的 Pennes 生物热传导方程^[6-7]:

$$\rho C_r \frac{\partial T}{\partial t} = r \nabla^2 T + Q \quad (2)$$

式中 C_r 为组织比热, T 为温度, r 为媒质热传导率, $Q = 2\alpha I$ 为组织单位体积的发热量,声强 $I = \frac{1}{T_p}$

$$\int_0^{T_p} \frac{p^2}{\rho c} dt, T_p \text{ 为激励函数的周期。}$$

机械指数公式^[8]:

$$MI = P_- / \sqrt{f} \quad (3)$$

式中 P_- 为峰值负声压。

$$\text{等效热剂量公式}^{[9]}: t_{43} = \int_0^t R^{43-n} dt \quad (4)$$

式中 T_i 为辐照 t 秒内的温度,当 $T_i \geq 43^\circ\text{C}$, R 为 0.5, $T_i < 43^\circ\text{C}$, R 为 0.25。

1.2 数值仿真模型 图 1 为 HIFU 经颅治疗脑肿

瘤的数值仿真模型,由 82 阵元随机分布相控换能器、水体、颅骨和脑组织构成。其中 82 阵元凹球面换能器曲率半径 $R=80\text{ mm}$,开口直径为 100 mm ,阵元直径 $d=8\text{ mm}$,换能器距颅骨 50 mm ,人体头颅 CT 图像数据(46 岁男性志愿者)由天津医科大学肿瘤医院提供。数值仿真空间为 $100\times 100\times 100\text{ mm}^3$ 的正方体,数值仿真时间步长为 10 ns ,数值仿真空间步长为 0.25 mm ,模型边界采用 Mur 一阶边界吸收条件,声轴为 z 轴。

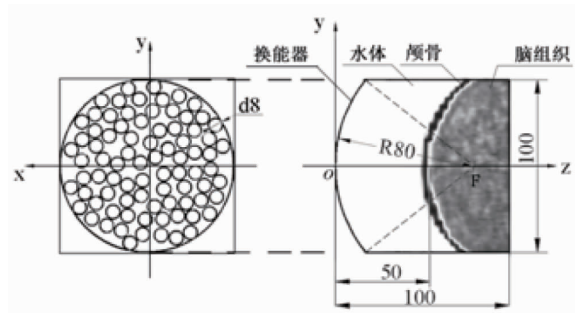


图 1 数值仿真模型图(单位:mm)

Fig 1 The map of simulation model (Unit: mm)

1.3 数值仿真参数 利用 CT 图像的亨氏值(H)来计算组织的孔隙率(Φ)和人体头颅组织的密度(ρ)、声速(c)和衰减系数(α)等参数,计算公式如下^[10]:

$$\Phi = 1 - \frac{H}{1\ 000} \quad (5)$$

$$\rho = \Phi \times \rho_{\text{water}} + (1 - \Phi) \times \rho_{\text{bone}} \quad (6)$$

$$c = c_{\text{water}} + (1 - \Phi) \times (c_{\text{bone}} - c_{\text{water}}) \quad (7)$$

$$\alpha = \alpha_{\text{water}} + \Phi^{0.5} \times (\alpha_{\text{bone}} - \alpha_{\text{water}}) \quad (8)$$

式中 ρ_{water} 、 α_{water} 、 c_{water} 分别为水的密度、衰减系数、声速, ρ_{bone} 、 α_{bone} 、 c_{bone} 分别为皮质骨的密度、衰减系数、声速,其具体数值与数值仿真其它所用参数如表 1 所示^[10-12]。

1.4 阵元激励信号 如图 1 所示在治疗靶区内设置聚焦目标位置 F,并在 F 处设置点声源,经 FDTD 数值仿真获得换能器各阵元上的声压信号,经时间反转法处理后得到聚焦于 F 的编号为 i 阵元上的激励信号为:

$$S_i(t) = P_i \sin(\omega t + \varphi_i) \quad (9)$$

其中 P_i 为编号为 i 阵元激励的输入功率, φ_i 为 i 阵元激励信号的初始相位。

表 1 仿真参数

Tab 1 Simulation parameters

仿真介质	密度/(kg/m ³)	声速/(m/s)	衰减系数/(dB/mm)	非线性系数 β	热传导率/(W·m ⁻¹ ·K)	比热 C_r /(J·Kg ⁻¹ ·K)	初始温度 T_0 /°C
水体	998	1 500	0.2	3.5	0.6	4 180	20
皮质骨	1 600	3 200	8	4.4	1.3	1 840	37

2 结果

2.1 输入总功率的影响 在辐照频率为 0.7 MHz 和当焦域最高温度达到 65 °C 时停止辐照的条件下,当输入总功率 P_w 为 20.6~164.9 W (间隔为 20.6 W) 时形成的温度分布如图 2 所示,其中图中右上角和右下角的数值分别为输入总功率和焦域温度达到 65 °C 时所需辐照时间,图 3 与图 2 对应为声轴上温度随输入总功率的变化曲线。由图 2、3 可知随着输

入总功率的增大,焦域最高温度达到 65 °C 所需辐照时间缩短;输入总功率越低颅骨及周边组织的温度越高。图 4 为与图 2 对应输入总功率的条件下,当焦域最高温度达到 65 °C 时停止辐照的条件下形成的机械指数分布图,图 5 为与图 4 对应声轴上机械指数随输入总功率的变化曲线。由图 4、5 可知随着输入总功率的增大,MI 增大且焦域周边的 MI 也在增大,只有输入总功率为 20.6 W 时,MI 小于空化阈值 1.9。

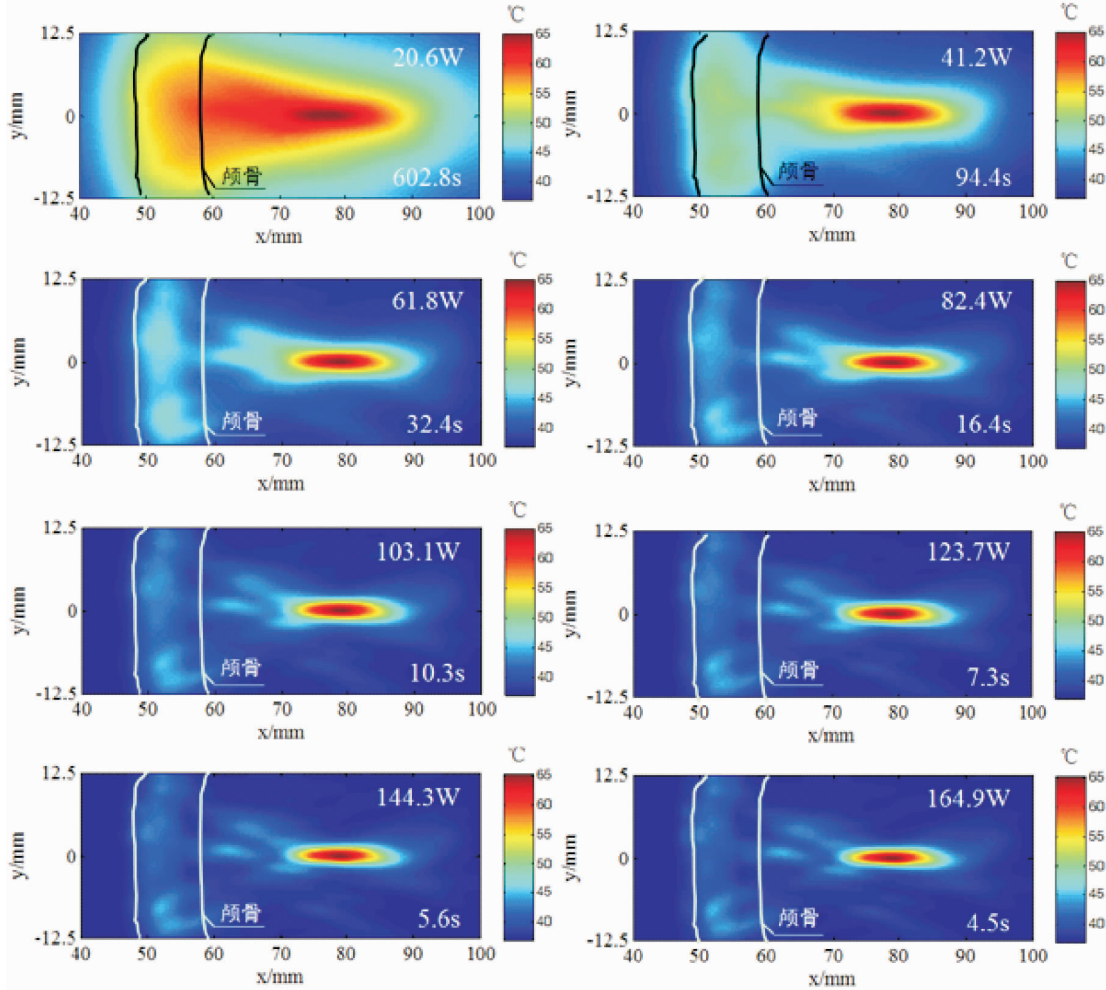


图 2 输入总功率为 20.6~164.9 W 时的温度场分布图

Fig 2 The temperature distribution when total power take is 20.6~164.9 W

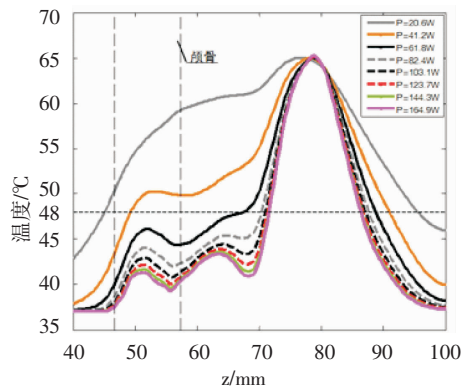


图 3 输入总功率为 20.6~164.9 W 时声轴上温度曲线图

Fig 3 The curve of temperature on sound axis changes when total power take is 20.6~164.9 W

图 6 为与图 2 同样条件下焦平面等效转化为 43 °C 下连续辐照时间大于 90 min 的热剂量分布图和 MI 大于 1.9 的分布图,其中红色线区域为等效热剂量损伤区域,蓝色线区域为 MI > 1.9 的区域。由图 6 可知,当输入总功率 $P_w = 20.6$ W 时,在颅骨处和颅骨与设定焦点之间有大面积损伤,可能对颅骨以及正常脑组织产生损伤;当 $P_w \geq 41.2$ W 时,颅骨处没有损伤,并随着 P_w 的增大损伤的焦域面积减小,而 MI > 1.9 区域的面积逐渐增大,当 $P_w < 41.2$ W 时,MI > 1.9 的区域面积小于等效热剂量损伤区域面积;当 $P_w = 61.8$ W 时 MI > 1.9 的区域与等效热剂量损伤区

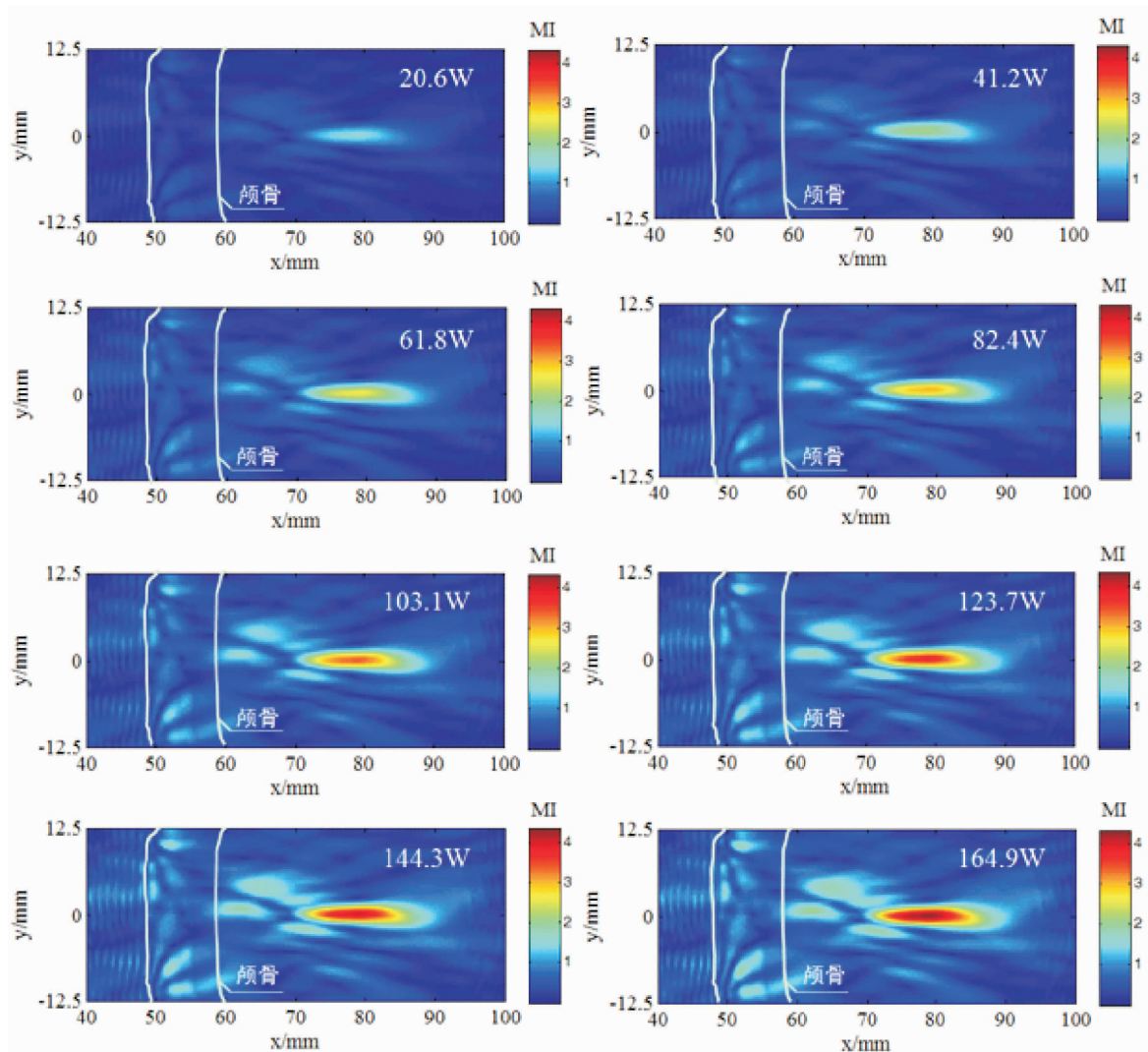


图4 输入总功率为20.6~164.9 W时的MI分布图

Fig 4 The MI distribution when total power take is 20.6~164.9 W

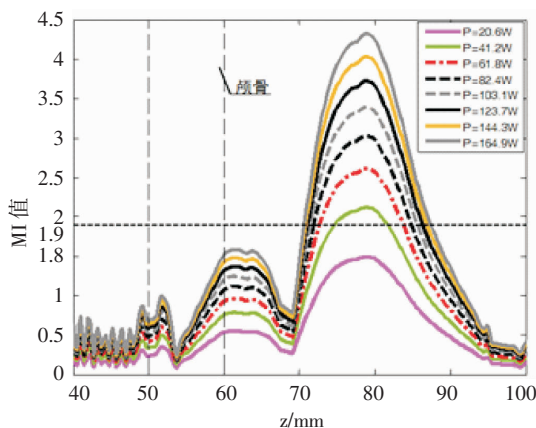


图5 输入总功率为20.6~164.9 W时声轴上MI曲线图

Fig 5 The curve of MI on sound axis changes when total power take is 20.6~164.9 W

域相一致;当 $61.8 \leq P_w \leq 123.7$ W 时, $MI > 1.9$ 的区域与等效热剂量损伤区域相重叠, $MI > 1.9$ 的区域大于等效热剂量损伤区域,但当 $P_w > 144.3$ W 时出现二者

不重叠的区域,也即在焦域损伤区域外围出现 $MI > 1.9$ 的区域。

2.2 频率的影响 当与图2相同的输入总功率和焦域最高温度达到 65°C 停止辐照时,工作频率为 $0.5 \sim 1.0$ MHz 的结果见表2。由表2可知,在颅骨处和焦域外正常脑组织无损伤的条件下,随着 P_w 的增大,可使用的工作频率先升高后降低,焦域最高温度达到 65°C 所需辐照时间缩短,而治疗焦域的体积在减小且减小速率越来越慢;输入总功率较低或者较高时只有低频时可进行治疗。频率在 $0.5 \sim 0.7$ MHz 范围内时,输入总功率的范围较大。如在输入总功率为 $P_w = 20.6$ W 的条件下,只有频率 $f = 0.5$ MHz 时可在回避正常组织伤害的前提下进行治疗,且形成的可治疗焦域最大,而所需辐照时间最长。 $P_w = 41.2$ W 时,频率 f 在 $0.5 \sim 0.8$ MHz 范围内均可治疗; $P_w = 61.8$ W 时,除 $f = 0.9$ MHz 外均可治疗; P_w 在 $82.4 \sim 144.3$ W 的范围内,可治疗的频率为 $0.5 \sim 0.7$ MHz; $P_w = 164.9$

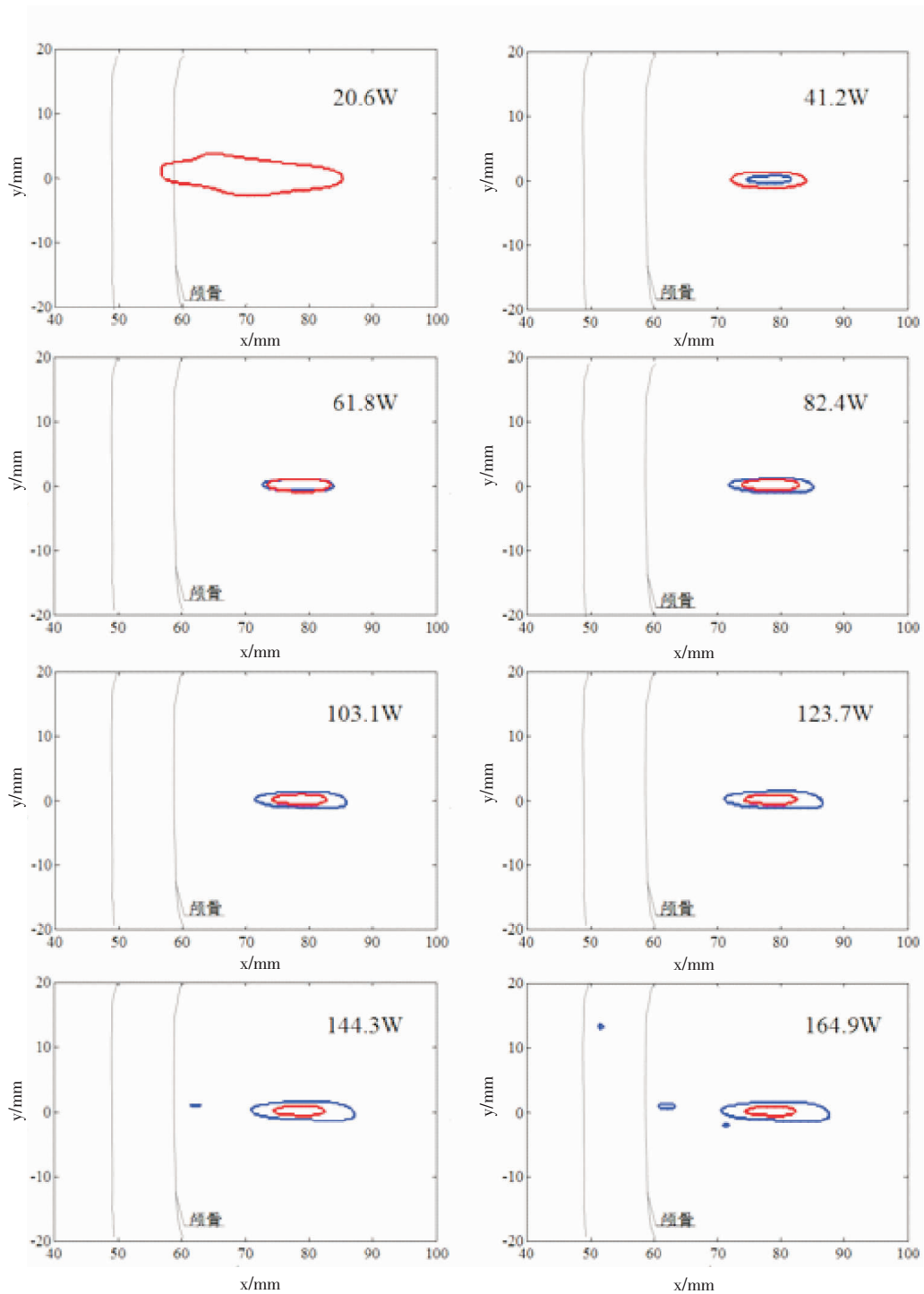


图 6 输入总功率为 20.6~164.9 W 时的等效热剂量热损伤区域和 $MI > 1.9$ 的区域轮廓图 (红色线区域为等效热剂量损伤区域, 蓝色线区域为 $MI > 1.9$ 的区域)

Fig 6 The contour map of the region of equivalent thermal dose damage area and the region of $MI > 1.9$ when total power take is 20.6~164.9 W (red curve was equivalent thermal dose damage area and blue was the region of $MI > 1.9$)

W 时只有频率 $f = 0.5$ MHz 可以治疗, 形成的焦域体积最小, 所需辐照时间最短。综上所述可得如下结果: 在无正常组织损伤的前提下, 当频率 f 为 0.5 MHz 时, 可治疗的输入总功率为 20.6~61.8 W; 当频率 f 为 0.6 MHz 时, 可治疗的输入总功率为 41.2~82.4 W;

当频率 f 为 0.7 MHz 时, 可治疗的输入总功率为 41.2~61.8 W; 当频率 f 为 0.8 MHz 时, 可治疗的输入总功率为 41.2~61.8 W; 当频率 f 为 0.9 MHz 时, 无可治疗的输入总功率; 当频率 f 为 1.0 MHz 时, 可治疗的输入总功率为 61.8 W。

表 2 输入总功率及频率对焦域的影响

Tab 2 The effect of total power and frequency on focal

输入总功率/ (P_w/W)	工作频率/ (f/MHz)	辐照时间/ (t/s)	颅骨处有 无热损伤	焦域周边外是否有 大于 MI 阈值区域	等效热剂量损伤区域 是否大于 MI 阈值区域	焦域体积/ (V/mm^3)
20.6	0.5	313.8	N	N	Y	511.33
	0.6	767.0	Y	N	Y	—
	0.7	602.8	Y	N	Y	—
	0.8	493.0	Y	N	Y	—
	0.9	545.1	Y	N	Y	—
	1.0	482.4	Y	N	Y	—
41.2	0.5	44.2	N	N	Y	138.06
	0.6	120.5	N	N	Y	245.13
	0.7	94.4	N	N	Y	130.70
	0.8	79.1	N	N	Y	105.83
	0.9	138.2	Y	N	Y	—
	1.0	126.2	Y	N	Y	—
61.8	0.5	18.4	N	N	Y	81.29
	0.6	43.1	N	N	Y	115.97
	0.7	32.4	N	N	Y	54.45
	0.8	28.0	N	N	Y	41.72
	0.9	64.2	Y	N	Y	—
	1.0	50.6	N	N	Y	110.61
82.4	0.5	10.8	N	N	N	65.34
	0.6	22.4	N	N	Y	78.81
	0.7	16.4	N	N	N	32.47
	0.8	14.2	N	Y	N	—
	0.9	34.3	Y	Y	Y	—
	1.0	25.6	N	Y	N	—
103.1	0.5	7.5	N	N	N	64.35
	0.6	14.2	N	N	N	52.47
	0.7	10.3	N	N	N	31.15
	0.8	8.9	N	Y	N	—
	0.9	20.4	Y	Y	Y	—
	1.0	15.3	N	Y	N	—
123.7	0.5	5.6	N	N	N	52.36
	0.6	10.2	N	N	N	50.49
	0.7	7.3	N	N	N	23.56
	0.8	6.3	N	Y	N	—
	0.9	13.6	N	Y	N	—
	1.0	10.3	N	Y	N	—
144.3	0.5	4.5	N	N	N	41.75
	0.6	7.8	N	Y	N	40.09
	0.7	5.6	N	Y	N	23.04
	0.8	4.8	N	Y	N	—
	0.9	9.8	N	Y	N	—
	1.0	7.6	N	Y	N	—
164.9	0.5	3.7	N	N	N	41.09
	0.6	6.3	N	Y	N	—
	0.7	4.5	N	Y	N	—
	0.8	3.8	N	Y	N	—
	0.9	7.5	N	Y	N	—
	1.0	5.9	N	Y	N	—

“Y”: yes; “N”: no

3 讨论

HIFU 因其具有非侵入、可重复治疗等优点被引入脑肿瘤治疗,但 HIFU 经颅治疗中如何控制其热损伤区域及空化引起的损伤仍是限制 HIFU 经颅治疗应用的难题。1993年美国食品和药物管理局(FDA)规定超声的 MI 阈值为 1.9^[13]。1994 年 Vykhodtseva 等^[14]进行了活体兔的经颅 HIFU 热损伤实验。2002 年 Clement 等^[15]提出适用于超声经颅治疗的工作频率应为 0.5~1.0 MHz。2010 年 McDannold 等^[16]对恶性胶质瘤患者进行临床治疗试验,但由于输入功率的限制肿瘤靶区未发生凝固性坏死。2011 年 Pinton 等^[17]在未考虑颅内空化影响的前提下提出 HIFU 经颅治疗时等效热剂量小于 43 ℃持续 90 min 时颅内不会形成热损伤。

本文基于头颅 CT 图像数据建立数值仿真模型,利用时域有限差分方法(FDTD)进行 HIFU 经颅治疗的仿真研究,研究调控 HIFU 辐照输入总功率、频率等参数对 HIFU 形成焦域的影响,其研究结果为:当 HIFU 辐照的输入总功率较低时,HIFU 经颅形成焦域达到治疗温度所需时间较长,且随着频率的升高在设定目标焦点与换能器之间的组织受到热损伤的可能性增大;当 HIFU 辐照的输入总功率过高时,HIFU 经颅形成焦域达到治疗温度所需时间缩短,且随着频率的升高在焦域与换能器之间的焦域区域外的组织可能出现空化损伤。不同频率下避免正常组织伤害的输入总功率的范围为:①0.5 MHz 时输入总功率为 20.6~61.8 W;②0.6 MHz 输入总功率为 41.2~82.4 W;③0.7 MHz 时输入总功率为 41.2~61.8 W;④0.8 MHz 时输入总功率为 41.2~61.8 W;⑤0.9 MHz 时无可治疗的输入总功率;⑥1.0 MHz 时输入总功率为 61.8 W。综合上述研究结果得出如下结论:为了避免颅骨和正常脑组织的热损伤和空化损伤,HIFU 经颅治疗脑部疾病时,需要筛选相控换能器工作频率下的换能器的输入总功率范围。

本文通过调控 HIFU 相控换能器输入总功率与工作频率筛选回避正常组织热损伤和空化损伤危险的 HIFU 治疗参数,为临床 HIFU 安全治疗计划的制定与治疗参数的选择提供理论依据和数据参考。对于 HIFU 临床治疗大体积脑肿瘤而言,本文讨论的输入总功率可能较小,如何利用双焦点融合从而扩大可治疗总功率的范围以便于消融大体积脑肿瘤则有待于进一步的研究。

参考文献:

- [1] Magara A, Bühler R, Moser D, et al. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease[J]. *J Ther Ultrasound*, 2014, 2(1): 1
- [2] 谢孟桥, 邹建中. 磁共振引导下经颅聚焦超声治疗的研究进展[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2014, 11(11): 748
- [3] Jeanmonod D, Werner B, Morel A, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain[J]. *Neurosurgical Focus*, 2012, 32(1): E1
- [4] Westervelt P J. Parametric acoustic array[J]. *J Acoust Soc Am*, 1963, 35(4): 535
- [5] Lee K I, Sim I, Kang G S, et al. Numerical simulation of temperature elevation in soft tissue by high intensity focused ultrasound[J]. *Modern Physics Letters B*, 2008, 22(11): 803
- [6] Pennes H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm[J]. *J Appl Physiol*, 1998, 85(1): 5
- [7] Hallaj I M, Cleveland R O. FDTD simulation of finite-amplitude pressure and temperature fields for biomedical ultrasound[J]. *J Acoust Soc Am*, 1999, 105(5): 7
- [8] Apfel R E, Holland C K. Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse, low-duty cycle diagnostic ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1991, 17(2): 179
- [9] Sapareto S A, Dewey W C. Thermal dose determination in cancer therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984, 10(6): 787
- [10] Aubry J F, Tanter M, Pernot M, et al. Experimental demonstration of noninvasive transskull adaptive focusing based on prior computed tomography scans[J]. *J Acoust Soc Am*, 2003, 113(1): 84
- [11] Narumi R, Matsuki K, Mitarai S, et al. Focus control aided by numerical simulation in heterogeneous media for high-intensity focused ultrasound treatment[J]. *Jpn J Appl Phys*, 2013, 52(7): 1044
- [12] Pernot M, Aubry J F, Tanter M, et al. Prediction of the skull overheating during high intensity focused ultrasound transcranial brain therapy[C]. *Ultrasonics Symposium. IEEE*, 2004, 2: 1005
- [13] Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, et al. Transcranial Pulsed Ultrasound Stimulates Intact Brain Circuits[J]. *Neuron*, 2010, 66(5): 681
- [14] Vykhodtseva N I, Hynynen K, Damianou C. Pulse duration and peak intensity during focused ultrasound surgery: Theoretical and experimental effects in rabbit brain in vivo [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1994, 20(9): 987
- [15] Clement G T, Hynynen K. A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull[J]. *Phys Med Biol*, 2002, 47(8): 1219
- [16] McDannold N, Clement G T, Black P, et al. Transcranial MRI-guided focused ultrasound surgery of brain tumors: Initial findings in three patients[J]. *Neurosurgery*, 2010, 66(2): 323
- [17] Pinton G, Aubry J F, Fink M, et al. Effects of nonlinear ultrasound propagation on high intensity brain therapy[J]. *Medical Physics*, 2011, 38(3): 1207

(2017-02-11 收稿)