

УДК 534.292

## ВЛИЯНИЕ ТРАЕКТОРИИ ОБЛУЧЕНИЯ НА СКОРОСТЬ ТЕПЛОЙ АБЛЯЦИИ И ОБЪЕМ РАЗРУШЕННОЙ БИОТКАНИ ПРИ УДАРНО-ВОЛНОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ФОКУСИРОВАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОМ

© 2024 г. П. А. Пестова<sup>1</sup>\*, П. В. Юлдашев<sup>1</sup>, В. А. Хохлова<sup>1</sup>, М. М. Карзова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова”, Физический факультет, Лаборатория медицинского и промышленного ультразвука, Москва, Россия

\*E-mail: pestova.pa16@physics.msu.ru

Поступила в редакцию 29.08.2023 г.

После доработки 15.09.2023 г.

Принята к публикации 29.09.2023 г.

В численном эксперименте сравниваются скорости тепловой абляции и формы объемных разрушений биоткани при воздействии на нее мощным фокусированным ультразвуком в ударно-волновых импульсно-периодических режимах в случае трех различных последовательностей облучения дискретных фокусов, расположенных внутри целевого слоя на равномерной сетке.

DOI: 10.31857/S0367676524010225, EDN: RZJYQU

### ВВЕДЕНИЕ

В неинвазивной хирургии технология HIFU (от англ. аббревиатуры High Intensity Focused Ultrasound) применяется для создания тепловых разрушений биоткани с помощью ее локального нагрева фокусированными ультразвуковыми волнами [1–3]. Несмотря на достигнутые успехи применения данной технологии в клинической практике, у нее выделяют некоторые ограничения, среди которых невысокая скорость тепловой абляции и возможность нежелательного перегрева близко расположенных к целевой зоне областей [4, 5]. Неопределенность конечного размера теплового разрушения возникает за счет проявления эффектов диффузии тепла. Так, в клинической HIFU-системе Sonalleve (Profound Medical Corp., Canada) для создания объемных разрушений фокус фазированной решетки перемещают электронным образом по дискретной траектории в плоскости, перпендикулярной оси ультразвукового пучка [3, 6]. Используются квазигармонические режимы облучения и многократное воздействие на дискретные фокусы траектории, расположенные на концентрических окружностях [3, 6]. При этом эффекты диффузии проявляются в виде удлинения формы объемного разрушения вдоль оси излучателя [7].

Для преодоления указанных ограничений было предложено использовать импульсно-периодические ударно-волновые режимы облучения, сопровождающиеся формированием ударного

фронта в фокальном профиле волны [8]. На образовавшемся разрыве происходит резкое поглощение энергии ультразвукового пучка, что приводит к формированию единичного теплового разрушения в течение миллисекундного воздействия [9]. При облучении в ударно-волновых режимах формирование единичных разрушений происходит в результате однократного воздействия, поэтому устраняется необходимость в повторном облучении каждого дискретного фокуса [8–10]. В работе [11] было предложено использовать траектории однократного ударно-волнового воздействия на дискретные фокусы, расположенные на равномерной сетке внутри планируемой формы разрушения. Однако остается актуальным вопрос, влияет ли порядок облучения фокусов на окончательный объем и форму создаваемого разрушения, а также на скорость тепловой абляции и пространственные распределения температурного поля. Наиболее выигрышным представляется случай, когда разрушение имеет четкие границы, внутри которых распределение температуры наиболее равномерно.

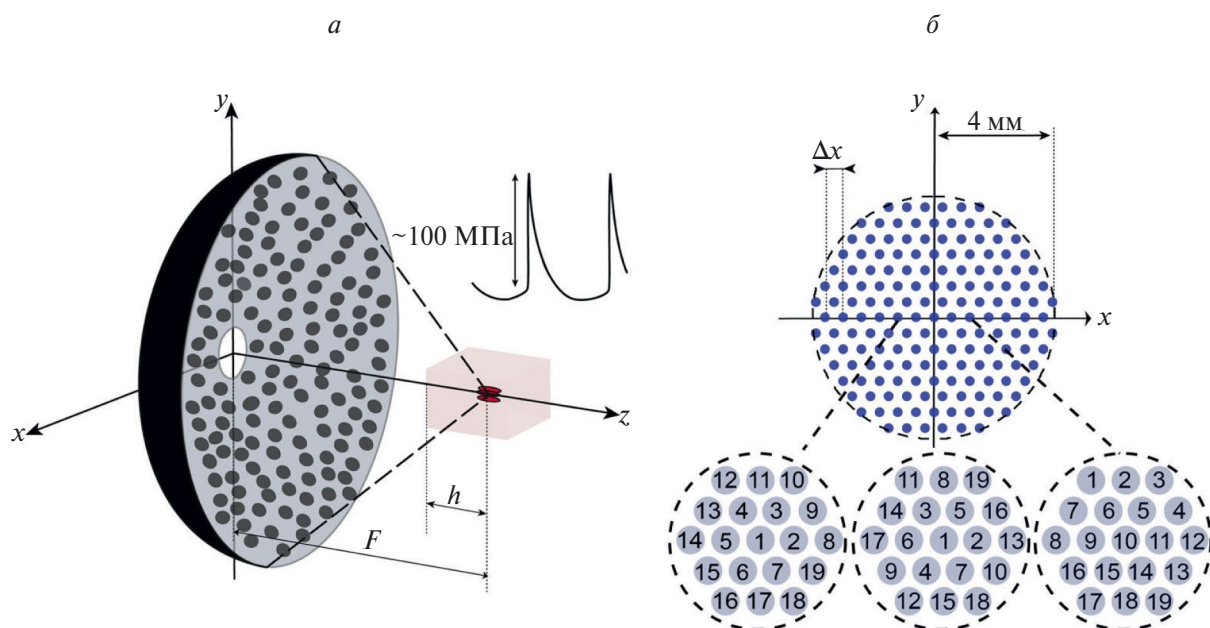
Целью настоящей работы являлось сравнение вышеуказанных параметров создаваемого объемного теплового разрушения при облучении ткани в ударно-волновых режимах с использованием трех различных последовательностей облучения дискретных фокусов (“спиралевидная”, “клиническая”, “змейка”).

## ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

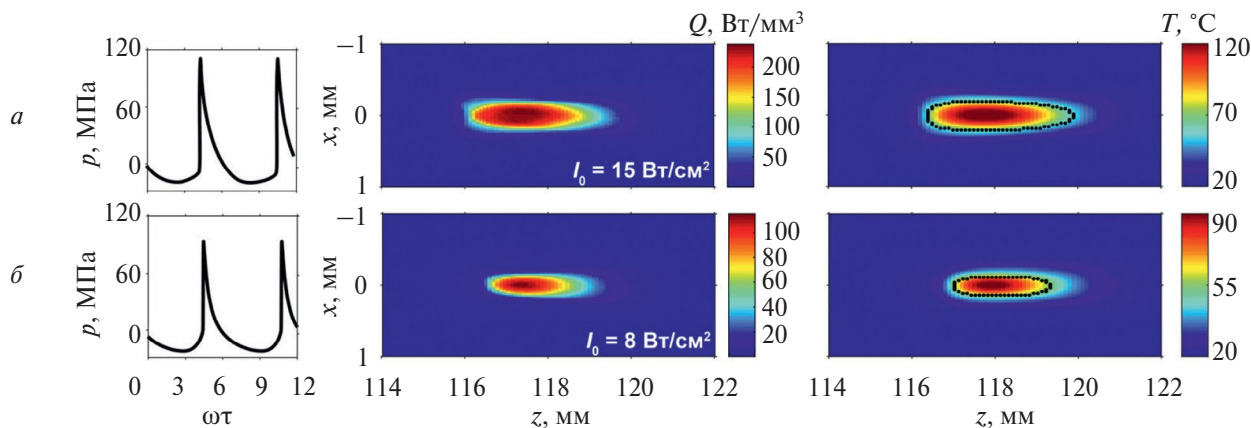
В работе было проведено численное моделирование, имитирующее физический эксперимент по облучению образца ткани говяжьей печени с помощью 256-элементной терапевтической решетки клинической системы MRgHIFU Sonalleve V1 с рабочей частотой 1.2 МГц, апертурой 128 мм и фокусным расстоянием  $F = 120$  мм (рис. 1а) [12, 13]. Ультразвуковой пучок проходил через согласующую среду (воду) и фокусировался на глубину  $h = 2.5$  см в образец биоткани. Для получения объемных тепловых разрушений фокус фазированной решетки перемещался в фокальной плоскости по дискретным точкам траектории, ограниченной внешним контуром в виде окружности с радиусом 4 мм (рис. 1б), с пространственным шагом  $\Delta x$ . Были рассмотрены три различные последовательности облучения единичных фокусов (показано с помощью нумерации на рис. 1б внизу): “спиралевидная” (слева), “клиническая” (в центре) и “змейка” (справа). В “клинической” последовательности, характерной для HIFU-системы Sonalleve, последовательно облучаемые равноудаленные от центра точки были максимально отдалены друг от друга, в то время как в “спиралевидной” последовательности они идут друг за другом против часовой стрелки. В “змейке” облучение фокусов происходит построчно сверху вниз. Время перемещения фокуса излучателя между двумя

точками дискретной траектории составляло 20 мс, что является минимально возможным интервалом электронной перефазировки элементов в клинической системе Sonalleve V1.

В работе было рассмотрено два характерных ударно-волновых импульсно-периодических режима облучения с постоянной средней по времени мощностью. Первый режим является предельно достижимым в исследовательских целях в системе Sonalleve V1 и соответствует пиковой интенсивности на элементах решетки  $I_0 = 15$  Вт/см<sup>2</sup>, пиковой акустической мощности 1.3 кВт, длительности облучения единичного фокуса  $t_{\text{heat}} = 1.6$  мс. Данный режим находится в области мощностей, соответствующих нелинейному насыщению пиковых давлений в фокальном профиле волны [13, 14], при этом амплитуда разрыва в фокусе составляла  $A_{\text{sh}} \cong 120$  МПа (рис. 2а, левый столбец). В нелинейных режимах распространения ультразвука на ударных фронтах происходит сильное тепловыделение, пропорциональное кубу амплитуды разрыва  $A_{\text{sh}}$  [15]. Пространственная структура плотности мощности тепловых источников  $Q$ , представленная в аксиальной плоскости на рис. 2а (средний столбец), отражает область формирования ударных фронтов в профиле волны. Теоретическая оценка времени вскипания ткани  $t_{\text{boil}}$  для образца с теплоемкостью  $C_v = 3.0610^6$  Дж/м<sup>3</sup> °С и нагреве  $\Delta T$  от 20 °С составила для выбранного режима



**Рис. 1.** Геометрия задачи: ультразвуковой пучок создается HIFU-решеткой (256 элементов диаметром 6.6 мм, частота 1.2 МГц) и фокусируется в образец ткани говяжьей печени (а). Траектория однократного ударно-волнового воздействия с равномерным расположением дискретных фокусов (наверху) и три последовательности перемещения фокуса излучателя (внизу; показано цифрами): “спиралевидная” (слева), “клиническая” (в центре), “змейка” (справа) (б).



**Рис. 2.** Профили давления в фокусе (левый столбец), пространственные распределения плотности мощности тепловых источников в ткани (средний столбец) и температурные распределения (правый столбец) на момент перемещения фокуса (20 мс) в аксиальных  $xz$  плоскостях пучка для (а) режима насыщения ( $I_0 = 15$  Вт/см<sup>2</sup>) и (б) режима с формированием развитого разрыва ( $I_0 = 8$  Вт/см<sup>2</sup>). Черным контуром обозначена область теплового разрушения.

насыщения  $t_{\text{boil}} = C_V \Delta T / Q = 1.2$  мс [15, 16]. Таким образом, за время нагрева  $t_{\text{heat}} = 1.6$  мс, превышающее время вскипания ткани  $t_{\text{boil}} = 1.2$  мс, удавалось получить единичное разрушение с размерами  $0.4 \times 0.4 \times 3.5$  мм, границы которого определялись по пороговому значению тепловой дозы (рис. 2а, справа).

Второй рассматриваемый в данной работе ударно-волновой режим облучения соответствовал режиму формирования развитого разрыва с амплитудой  $A_{\text{sh}} \cong 90$  МПа в фокальном профиле давления волны (рис. 2б, левый столбец) [13, 17]. В этом режиме начальная пиковая интенсивность на элементах решетки составляла  $I_0 = 8$  Вт/см<sup>2</sup>, а пиковая мощность 700 Вт. Для сохранения такой же средней по времени мощности, как в режиме насыщения (105 Вт), длительность облучения единичного фокуса была выбрана  $t_{\text{heat}} = 3$  мс. Стоит отметить, что явление формирования развитого разрыва соответствует наиболее эффективной фокусировке и, как следствие, наименьшей области максимального тепловыделения (рис. 2б, средний столбец). По сравнению с режимом насыщения, в режиме формирования развитого разрыва наблюдается снижение максимального значения плотности мощности тепловых источников  $Q$  в 2 раза. Оценка времени вскипания  $t_{\text{boil}}$  в данном режиме составила 2.9 мс, что также позволило получить единичное разрушение размером  $0.25 \times 0.25 \times 2.3$  мм (рис. 2б, правый столбец) в результате однократного воздействия.

Размеры получаемых в двух рассматриваемых режимах единичных разрушений учитывались при построении траектории однократного воздействия путем выбора межфокусного расстояния  $\Delta x$ . В данной работе результаты представлены для

оптимального выбора пространственного шага между точками на траектории:  $\Delta x = 0.5$  мм для случая  $I_0 = 8$  Вт/см<sup>2</sup> и  $\Delta x = 0.6$  мм для  $I_0 = 15$  Вт/см<sup>2</sup>. Для режима  $I_0 = 8$  Вт/см<sup>2</sup> траектория облучения состояла из 241 дискретного фокуса в плоскости  $xu$ , а для режима  $I_0 = 15$  Вт/см<sup>2</sup> – из 163 точек.

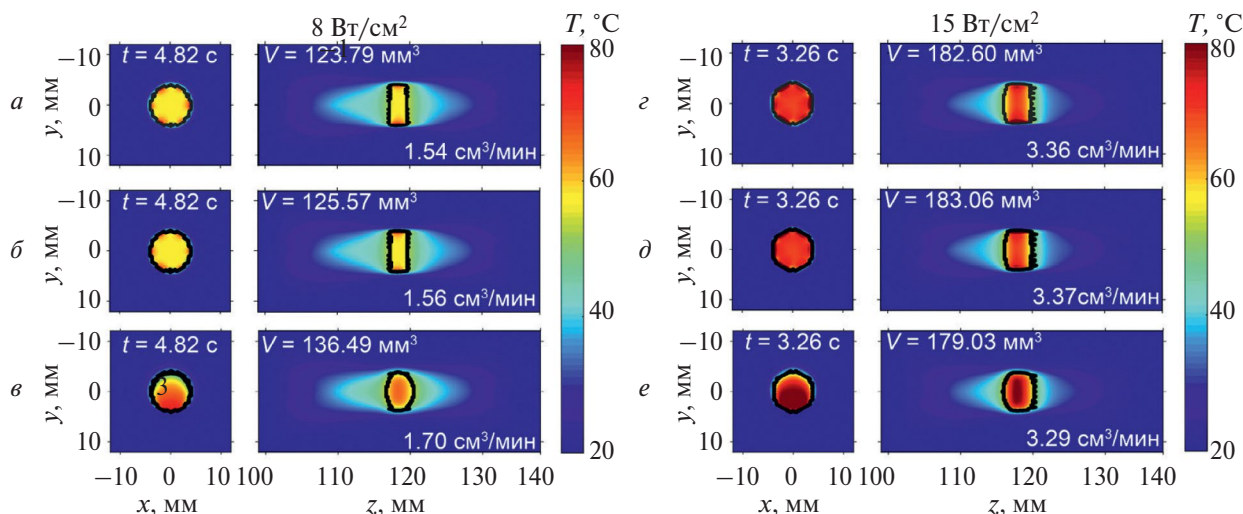
## ЧИСЛЕННАЯ МОДЕЛЬ

Теоретическая и численная модели детально описаны в предыдущих работах [8, 11–13, 18, 19]. Расчет трехмерного ударно-волнового акустического поля проводился на основе уравнения Вестервелта, учитывающего нелинейные и дифракционные эффекты, а также поглощение в ткани [12, 19]:

$$\frac{\partial^2 p}{\partial \tau \partial z} = \frac{c_0}{2} \Delta p + \frac{\beta}{2\rho_0 c_0^3} \frac{\partial^2 p^2}{\partial \tau^2} + \frac{\delta}{2c_0^3} \frac{\partial^3 p}{\partial \tau^3} + L(p), \quad (1)$$

где  $p = p(x, y, z, \tau)$  – акустическое давление,  $z$  – координата, вдоль которой происходит фокусировка пучка,  $\tau = t - z / c_0$  – время в сопровождающей системе координат,  $t$  – время,  $\Delta$  – оператор Лапласа, параметры  $c_0, \beta, \rho_0$  и  $\delta$  – скорость звука, коэффициент нелинейности, плотность среды и коэффициент термовязкого поглощения в среде соответственно,  $L(p)$  – оператор, учитывающий степенное поглощение и логарифмический закон дисперсии в ткани. Значения физических параметров для воды составляли  $\rho_0 = 998$  кг/м<sup>3</sup>,  $c_0 = 1485$  м/с,  $\beta = 3.5$ , а для биоткани  $\rho_0 = 1050$  кг/м<sup>3</sup>,  $c_0 = 1580$  м/с,  $\beta = 4.0$  [20]. Коэффициент термовязкого поглощения в обеих средах был выбран одинаковым  $\delta = 4.33 \cdot 10^{-6}$  м<sup>2</sup>/с.

Граничное условие в моделировании соответствовало клинической решетке Sonalleve VI [12, 13]. Результаты акустических расчетов использовались



**Рис. 3.** Пространственные распределения температуры в момент окончания облучения ткани по траектории с различными последовательностями переключения фокусов: “клинической” (а, з), “спиралевидной” (б, д), “змейкой” (в, е) для режимов  $I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$  (левый столбец, а–в) и  $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$  (правый столбец, з–д). Черным контуром обозначена область, внутри которой тепловая доза превысила свое пороговое значение после остывания образца. На каждом пространственном распределении температуры показаны время окончания нагрева, достигнутый размер теплового разрушения и скорость тепловой абляции.

для нахождения пространственных распределений плотности мощности тепловых источников  $Q(x, y, z)$  в ткани. Затем полученные распределения  $Q$  использовались для нахождения температурного поля при моделировании неоднородного уравнения теплопроводности:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \chi \Delta T + \frac{Q}{C_v}, \quad (2)$$

где  $T$  – температура,  $\chi$  – коэффициент температуропроводности ( $\chi = 1.93 \times 10^{-7} \text{ м}^2 / \text{с}$ ) [20]. Начальная температура образца была принята равной  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ . Границы разрушения определялись после остывания образца по пороговой величине тепловой дозы, соответствующей тепловому некрозу ткани [1, 21].

## РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Сравнение характера распределения температурного поля, а также формы и объема полученных разрушений не выявило принципиальных различий при облучении образца по траекториям с “клинической” и “спиралевидной” последовательностями обхода дискретных фокусов (рис. 3а, 3б, 3г и 3д). В обоих ударно-волновых режимах незначительное различие температурных распределений, получаемых на момент окончания нагрева, в случае “клинической” и “спиралевидной” последовательностей наблюдается только в фокальной плоскости в виде визуально различных

локализаций шести последних единичных облучений. По убывающей “яркости” температурных пятен от этих последних шести облучаемых точек можно сделать вывод о выбранной последовательности облучения, в то время как тепловое поле от более ранних воздействий успевает расплыться по объему образца. При этом в аксиальной плоскости температурные распределения для “клинической” и “спиралевидной” последовательностей практически идентичны, поскольку тепло от удаленных от оси излучателя последних облучаемых точек траектории не успевает распространиться к указанной плоскости. Различия в скорости тепловой абляции и объемах полученных разрушений при облучении по первым двум рассматриваемым траекториям составили меньше 1% для каждого из выбранных ударно-волновых режимов. Таким образом, при выборе траектории, в которой обход единичных фокусов направлен из центра планируемого разрушения с постепенным движением к его границам, последовательность облучения единичных равноудаленных от центра фокусов оказалась неважна, а температурное поле “помнит” последовательность шести последних единичных воздействий. Данный результат согласуется с полученным в работе [10] выводом о влиянии траектории облучения в режимах гистотрипсии с кипением, отличающимся на порядок меньшим коэффициентом заполнения импульсов (1% против 8–15%), и состоящим в том, что температурное поле “помнит” последовательность от трех до шести последних единичных облучений.

В случае использования последовательности “змейка” наблюдается неравномерное относительно центра разрушения распределение температурного поля: последние “строки” оказываются перегретыми, в то время как первые облучаемые фокусы успевают остыть (рис. 3в и 3е, слева). Форма разрушения вытягивается вдоль оси пучка и становится менее предсказуемой за счет более выраженного проявления эффектов тепловой диффузии (рис. 3в и 3е, справа). При этом отличия в значениях скоростей тепловой абляции для последовательности “змейка”, “клинической” и “спиралевидной” последовательностей не превышают 10% в режиме формирования развитого разрыва ( $I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$ ) и 3% в режиме насыщения ( $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$ ).

Интересно отметить, что в режиме формирования развитого разрыва использование последовательности “змейка” увеличивает скорость тепловой абляции по сравнению с “клинической” и “спиралевидной” последовательностями (с  $1.5 \text{ см}^3/\text{мин}$  до  $1.7 \text{ см}^3/\text{мин}$ ), в то время как для режима насыщения, наоборот, уменьшает (с  $3.4 \text{ см}^3/\text{мин}$  до  $3.3 \text{ см}^3/\text{мин}$ ). Данную особенность можно объяснить различиями в проявлении тепловой диффузии. В режиме  $I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$  формирование объемного разрушения из единичных хотя и происходит за счет эффектов тепловой диффузии, их проявление незначительно при облучении по первым двум траекториям (рис. 3а и 3б): аксиальный размер объемных разрушений (2.4 мм) повторяет соответствующий размер единичного разрушения (2.3 мм). Подавление эффектов тепловой диффузии позволяет в этих случаях получать хорошо локализованный тонкий слой разрушения заданной формы. При использовании траектории “змейка” накопление тепла от последовательно облучаемых соседних фокусов приводит к более выраженному проявлению эффектов тепловой диффузии, ускорению тепловой абляции и вытягиванию вдоль оси пучка формы объемного разрушения.

В режиме насыщения  $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$  тепловая диффузия практически в равной степени проявляется для всех трех последовательностей облучения единичных фокусов. Аксиальные размеры полученных объемных разрушений (4 мм) в большей степени превышают соответствующий размер единичного разрушения (3.5 мм), чем в случае режима формирования развитого разрыва, а значит, эффекты тепловой диффузии также выражены сильнее. Однако при движении фокуса ультразвукового пучка из центра траектории в направлении к границе симметричное распространение тепла от предыдущих воздействий в области еще не облученных точек траектории позволяет получить однородное разрушение с ровными передними и задними стенками в аксиальной плоскости. Таким образом, в режиме насыщения эффекты диффузии тепла удается предсказуемым образом использовать для ускорения тепловой абляции и получения

объемного разрушения требуемой формы ровного слоя. В случае использования последовательности “змейка” область перегрева оказывается асимметрична относительно центра слоя, что незначительно снижает скорость тепловой абляции. Стоит отметить, что конечные формы объемных разрушений в фокальной плоскости повторяли геометрию траектории во всех рассматриваемых случаях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что предпочтительными в смысле равномерности нагрева являются ударно-волновые протоколы с последовательностью облучения фокусов в направлении из центра к границам целевой области, при этом последовательность облучения равноудаленных от центра фокусов неважна. Однако на практике при использовании одиночных излучателей и механического перемещения фокуса допустимо использование наиболее простой в реализации последовательности “змейка”, поскольку различие в скорости тепловой абляции не превышает 10% по сравнению с “клинической” и “спиралевидной” последовательностями. Для получения хорошо локализованного и предсказуемого разрушения с жесткими критериями на параллельность границ слоя разрушения рекомендуется использовать режим формирования развитого разрыва в профиле давления волны ( $I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$ ) с “клинической” либо “спиралевидной” последовательностями обхода фокусов. В случаях, когда требуется получить предсказуемое объемное тепловое разрушение без жестких критериев на форму его стенок, предпочтительным является облучение в режиме насыщения ( $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$ ), так как скорость тепловой абляции в этом случае превышает соответствующее значение в режиме развитого разрыва в 2 раза.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-72-00047).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хилл К.Р., Бэмбер Дж., тер Хаар Г. Ультразвук в медицине. Физические основы применения. Пер. с англ. М.: Физматлит, 2008. 544 с.
2. Гаврилов Л.Р. Фокусированный ультразвук высокой интенсивности в медицине. М.: Фазис, 2013.
3. Köhler M.O., Mougnot C., Quesson B. et al. // Med. Physics. 2009. V. 36. No. 8. P. 3521.
4. Kim Y.S., Keserci B., Partanen A. et al. // Eur. J. Radiol. 2012. V. 81. No. 11. P. 3652.
5. Mougnot C., Köhler M.O., Enholm J. et al. // Med. Physics. 2011. V. 38. P. 272.
6. Mougnot C., Salomir R., Palussière J. et al. // Magn. Reson. Med. 2004. V. 52. P. 1005.

7. *Enholm J.K., Köhler M.O., Quesson B. et al.* // IEEE Trans. Biomed. Eng. 2010. V. 57. No. 1. P. 103.
8. *Андряхина Ю.С., Карзова М.М., Юлдашев П.В., Хохлова В.А.* // Акуст. журн. 2019. Т. 65. № 2. С. 1; *Andriyakhina Y.S., Karzova M.M., Yuldashev P.V., Khokhlova V.A.* // Acoust. Phys. 2019. V. 65. No. 2. P. 141.
9. *Филоненко Е.А., Хохлова В.А.* // Акуст. журн. 2001. Т. 47. № 4. С. 541; *Filonenko E.A., Khokhlova V.A.* // Acoust. Phys. 2001. V. 47. No. 4. P. 541.
10. *Пестова П.А., Карзова М.М., Юлдашев П.В. и др.* // Акуст. журн. 2021. Т. 67. № 3. С. 250; *Pestova P.P., Karzova M.M., Yuldashev P.V. et al.* // Acoust. Phys. 2021. V. 67. No. 3. P. 250.
11. *Пестова П.А., Карзова М.М., Юлдашев П.В., Хохлова В.А.* // Сб. тр. XXXIV сессии РАО. (Москва, 2022). С. 927.
12. *Kreider W., Yuldashev P.V., Sapozhnikov O.A. et al.* // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. 2013. V. 60. No. 8. P. 1683.
13. *Karzova M.M., Kreider W., Partanen A. et al.* // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. 2023. V. 70. No. 6. P. 521.
14. *Карзова М.М., Аверьянов М.В., Сапожников О.А., Хохлова В.А.* // Акуст. журн. 2012. Т. 58. № 1. С. 93; *Karzova M.M., Averiyanov M.V., Sapozhnikov O.A., Khokhlova V.A.* // Acoust. Phys. 2012. V. 58. No. 1. P. 81.
15. *Canney M.S., Khokhlova V.A., Bessonova O.V. et al.* // Ultrasound Med. Biol. 2009. V. 36. No. 2. P. 250.
16. *Khokhlova T.D., Canney M.S., Khokhlova V.A. et al.* // J. Acoust. Soc. Amer. 2011. V. 130. No. 5. P. 3498.
17. *Rosnitskiy P.B., Yuldashev P.V., Sapozhnikov O.A. et al.* // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Contr. 2017. V. 64. No. 2. P. 374.
18. *Maxwell A.D., Yuldashev P.V., Kreider W. et al.* // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. 2017. V. 64. No. 10. P. 1542.
19. *Юлдашев П.В., Хохлова В.А.* // Акуст. журн. 2011. Т. 57. № 3. С. 337; *Yuldashev P.V., Khokhlova V.A.* // Acoust. Phys. 2011. V. 57. No. 3. P. 333.
20. <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/acoustic-properties>.
21. *Sapareto S.A., Dewey W.C.* // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984. V. 10. No. 6. P. 787.

## Impact of treatment trajectory on the thermal ablation rate and biological tissue volumetric lesion during irradiation by shock-wave focusing ultrasonic beam

P. A. Pestova<sup>a, \*</sup>, P. V. Yuldashev<sup>a</sup>, V. A. Khokhlova<sup>a</sup>, M. M. Karzova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Physics Faculty, Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

*\*e-mail: pestova.pa16@physics.msu.ru*

Thermal ablation rates and the shapes of volumetric biological tissue lesion are compared in a numerical experiment, in which biological tissue is exposed to pulsed periodic shock-wave high intensity focused ultrasound. The comparison is performed across three different irradiation sequences of discrete foci placed uniformly within the target area.

*Keywords:* high intensity focused ultrasound, shock-wave fields, heat diffusion, thermal ablation, treatment trajectory.