

УДК 534.222

ЭФФЕКТЫ АКУСТИЧЕСКОЙ НЕЛИНЕЙНОСТИ ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МОЩНОГО ФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТКАНЬ

© 2001 г. Е. А. Филоненко, В. А. Хохлова

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

119899 Москва, Воробьевы горы

E-mail: vera@acs366b.phys.msu.su

Поступила в редакцию 22.06.2000 г.

Исследуется влияние акустической нелинейности на эффективность нагрева биологической ткани мощным сфокусированным ультразвуком при режимах, используемых в реальных клинических установках. Анализируются пространственные распределения тепловых источников и соответствующие приращения температуры, возникающие за счет поглощения ультразвука. Разработаны численные алгоритмы для моделирования нелинейной фокусировки ультразвука для расчета тепловых источников на основе уравнения типа Хохлова–Заболотской–Кузнецова, а также для расчета температурного поля в ткани на основе неоднородного уравнения теплопроводности с релаксационным членом. Показано, что в режиме, типичном для акустической хирургии, нелинейность улучшает локальность воздействия и способствует увеличению мощности тепловых источников в фокусе примерно на порядок. Диффузионные явления в ткани приводят к сглаживанию пространственных температурных распределений по сравнению с распределениями тепловых источников. При этом максимальная температура в фокусе при экспозиции одна секунда в случае нелинейного режима фокусировки превышает в три раза значения, получаемые в приближении линейного распространения волны.

Применение мощного ультразвука в терапевтических целях является интенсивно развивающейся областью современной медицины [1–4]. Одним из механизмов воздействия ультразвука на ткань является ее нагрев за счет поглощения энергии ультразвуковой волны. Тепловой механизм используется в двух режимах. Первый – гипертермический, когда на ткань воздействуют излучением малой интенсивности порядка $1\text{--}10\text{ Вт/см}^2$ в течение 30–60 минут, обеспечивая достаточно длительный нагрев ткани до $42\text{--}45^\circ\text{C}$ [2]. В этом режиме, однако, возникает трудность поддержания температуры в течение всего времени воздействия в необходимом узком диапазоне. Альтернативным является режим с использованием высокоинтенсивного, но кратковременного облучения. В этом режиме, называемом акустической хирургией, облучение ткани происходит в течение нескольких секунд мощным сфокусированным ультразвуковым пучком с интенсивностью в фокусе $500\text{--}2000\text{ Вт/см}^2$. При таком воздействии обеспечивается хорошая локализация нагреваемой области и быстрое достижение в ней высокой температуры $60\text{--}90^\circ\text{C}$, вызывающей необходимое разрушение ткани. Режим акустической хирургии может быть использован, например, для терапии рака [3, 4].

При такой интенсивности ультразвука существенную роль начинают играть эффекты акустической нелинейности, приводящие к обогащению

спектра исходной волны высшими гармониками, образованию ударных фронтов в профиле волны и соответственно к увеличению поглощения энергии ультразвуковой волны и повышению эффективности нагрева ткани [5–8]. Несмотря на то, что нелинейные эффекты при диагностическом и терапевтическом воздействии ультразвука исследуются давно (см. обзор в монографии [5]), при расчете доз облучения и параметров ультразвуковых установок в реальных клинических экспериментах они учитываются редко, а также практически не используются для оптимизации и повышения эффективности нагрева. Целью данной работы является исследование эффектов акустической нелинейности при нагреве ткани мощным сфокусированным ультразвуковым пучком в режимах, характерных для реальной клинической установки [3, 7].

Для построения теоретической модели процесса нагрева задача разбивается на две связанные части. В первой части исследуется нелинейное распространение сфокусированного акустического пучка в ткани и рассчитываются пространственные распределения тепловых источников. Во второй – для известного распределения источников рассчитывается температурное поле. Акустическое поле моделируется для поршневого пьезоэлектрического излучателя с радиусом $r_0 = 4.2\text{ см}$, фокусным расстоянием $F = 15\text{ см}$, работающего на частоте $f_0 = 1.7\text{ МГц}$ (рис. 1), который используется в

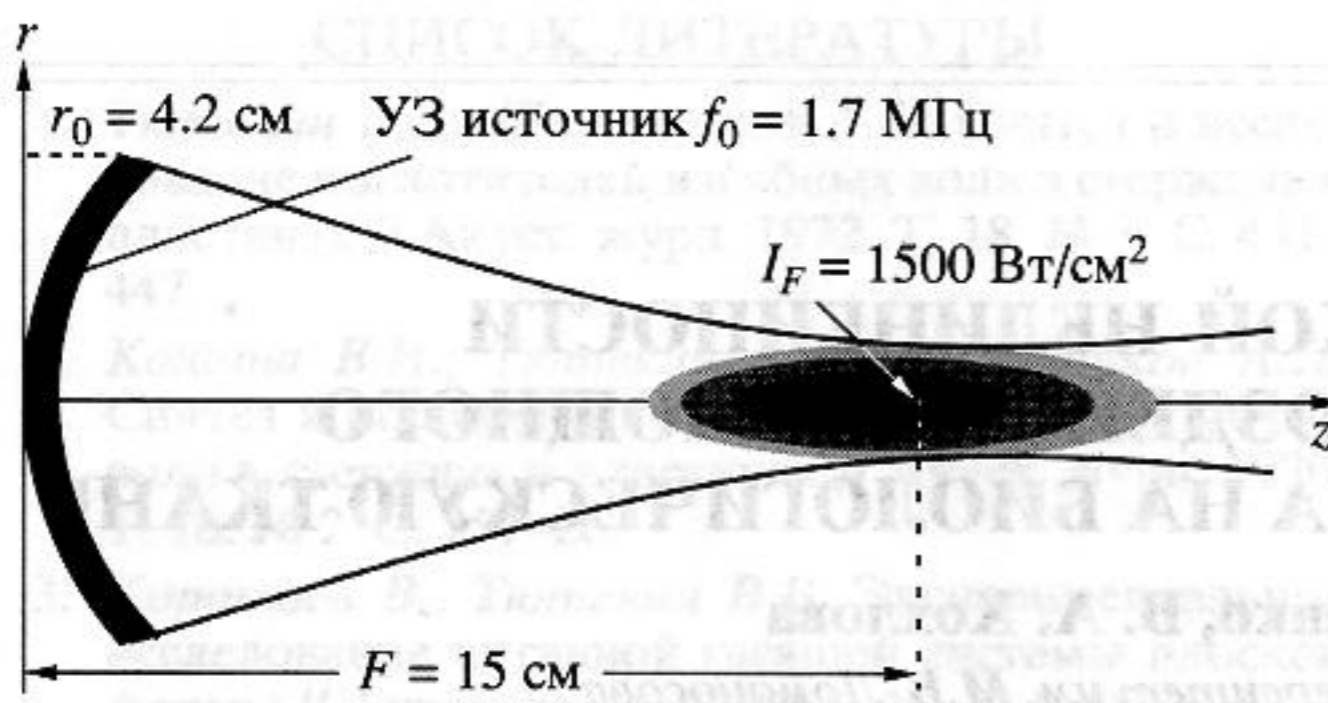


Рис. 1. Геометрия задачи.

ультразвуковой клинической установке института исследования рака в Саттоне [7]. Мощность источника выбирается таким образом, чтобы интенсивность поля в фокусе, рассчитанная в линейном приближении, составляла $I_F = 1500 \text{ Вт/см}^2$. Экспериментально было обнаружено, что такой режим при времени облучения ультразвуком порядка 1 с, обеспечивает желаемое разрушение мягких тканей [3]. При определенной таким образом интенсивности излучателя расчет акустического поля, тепловых источников и температурного поля производится как с учетом, так и без учета эффектов акустической нелинейности. Сравнение результатов моделирования в этих двух случаях позволяет получить количественные оценки роли акустической нелинейности в эффективности теплового воздействия ультразвука на ткань.

Акустическое поле. Распространение мощной сфокусированной акустической волны в ткани описывается нелинейным эволюционным уравнением типа Хохлова–Заболотской–Кузнецова [8]:

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

где p – акустическое давление в пучке, z – координата вдоль оси пучка, $c_0 = 1614 \text{ м/с}$ – скорость звука, $\rho_0 = 1214 \text{ кг/м}^3$ – равновесная плотность, $\epsilon = 4.78$ – коэффициент нелинейности ткани [7], $\tau = t - z/c_0$ – 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 рассматриваемого в работе осесимметричного пучка. Линейный оператор L_{abs} описывает поглощение волны в соответствии со степенным частотным законом, характерным для биологических тканей:

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

где показатель степени η близок к единице, α – коэффициент поглощения на частоте f , α_0 – на выбранной частоте f_0 [2]. Для ткани типа печени значения параметров η и α_0 на рассматриваемой

частоте излучения 1.7 МГц соответственно равны $\eta = 1.266$ и $\alpha_0 = 8.42 \text{ м}^{-1}$ [7]. Уравнение (1) учитывает нелинейные, диссипативные и дифракционные эффекты.

В случае сфокусированного поршневого излучателя, рассматриваемого в данной работе,

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

точное аналитическое решение для акустического поля можно получить лишь на оси пучка и в фокальной плоскости $z = F$ в линейном приближении. Аналитическое решение для поля во всем пространстве получить не удастся. Поэтому для нахождения пространственного распределения тепловых источников акустическое поле излучателя (3) моделируется численно как в случае линейного, так и нелинейного распространения волны.

В настоящее время существует несколько наиболее разработанных подходов к численному решению задачи фокусировки мощных акустических пучков. Используются либо временные конечно-разностные схемы прямого интегрирования уравнений типа (1) [9–11], либо спектральные схемы, когда решается система связанных нелинейных уравнений для амплитуд гармоник исходной волны [7–9, 12–16]. Временной поход более удобен для исследования фокусировки импульсов [10, 11], спектральный – для описания периодических волн [12–16]. Применение спектрального подхода также более оправдано в случаях, когда частотный закон поглощения в среде отличается от квадратичного и оператор L_{abs} в уравнении (1) имеет интегральный вид.

Для построения численного алгоритма перейдем в уравнении (1) к безразмерным переменным:

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{\partial P}{\partial Z} - NV \frac{\partial P}{\partial \theta} - AL_{\text{abs}} P \right) = \frac{1}{4G} \left(\frac{\partial^2 P}{\partial R^2} + \frac{1}{R} \frac{\partial P}{\partial R} \right). \quad (4)$$

Здесь $P = p/p_0$ – акустическое давление, нормированное на исходную амплитуду p_0 на источнике; $\theta = \omega_0 \tau$ – безразмерное время, где $\omega_0 = 2\pi f_0$; $Z = z/F$ – координата распространения, нормированная на фокальную длину; $R = r/r_0$ – поперечная координата, нормированная на радиус излучателя. Три безразмерных параметра N (нелинейность), G (дифракция) и A (поглощение)

$$N = \frac{F}{z_n}, \quad G = \frac{z_d}{F}, \quad A = \frac{F}{z_a} \quad (5)$$

характеризуют соотношение четырех характерных пространственных масштабов задачи: фокальной длины F , дифракционной длины $z_d = \omega_0 r_0^2 / 2c_0$,

длины образования разрыва $z_n = c_0^3 \rho_0 / \epsilon \omega_0 p_0$ и длины поглощения для частоты излучения $z_a = \alpha_0^{-1}$. Граничное условие (3) тогда запишется в виде:

$$P(Z=0, R, \theta) = \begin{cases} \sin(\theta + GR^2), & R \leq 1 \\ 0, & R > 1. \end{cases} \quad (6)$$

Значения безразмерных параметров дифракции и поглощения, определяемые соотношениями (5), равны соответственно $G = 38.7$, $A = 1.25$. Для оценки интенсивности на источнике $I_0 = p_0^2 / 2c_0 \rho_0$ по заданной в фокусе $Z = 1$ интенсивности $I_F = 1500$ Вт/см² используем точное решение линеаризованного уравнения (4) на оси пучка для поршневого излучателя (6):

$$I(Z, R=0) = \frac{4I_0}{(1-Z)^2} \sin^2\left(G \frac{1-Z}{2Z}\right) \exp(-2AZ). \quad (7)$$

Полагая в решении (7) $Z = 1$, получим $I_0 = I_F \exp(2\alpha_0 F) / G^2 = 12$ Вт/см², что соответствует амплитуде давления $p_0 = 0.7$ МПа и значению параметра нелинейности $N = 1.07$. При численном расчете линейной фокусировки N полагается равным нулю.

Будем искать решение уравнения (7) в виде разложения Фурье:

$$P(Z, R, \theta) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} C_n(Z, R) \exp(-in\theta), \quad (8)$$

где C_n – комплексная амплитуда n -й гармоники в спектре распространяющейся волны. При подстановке разложения (8) в уравнение (4) получается связанная система уравнений для амплитуд гармоник

$$\frac{\partial C_n}{\partial Z} = \frac{i}{4n} \Delta_{\perp} C_n - \frac{in}{2} \sum_{k=-\infty}^{\infty} C_k C_{n-k} - K''(n) C_n + iK'(n) C_n = L_{\text{diff}}^{(n)} + L_{\text{nonl}}^{(n)} + L_{\text{abs}}^{(n)}, \quad (9)$$

где $L_{\text{diff}}^{(n)}$, $L_{\text{nonl}}^{(n)}$, $L_{\text{abs}}^{(n)}$ – операторы, описывающие соответственно дифракционные, нелинейные и диссипативные явления, K' и K'' – безразмерные действительная и мнимая части волнового числа, которые в сопровождающей системе координат имеют вид:

$$K(n) = k(nf_0)F = K' + iK'',$$

$$K''(n) = \alpha(nf_0)F = An^n, \quad (10)$$

$$K'(n) = 2\pi n f_0 (1/c(nf_0) - 1/c_0)F =$$

$$= A \frac{2n}{\pi(\eta - 1)} (1 - n^{\eta-1}).$$

Частотная зависимость поглощения K'' моделируется соотношением (2), а дисперсия скорости звука K' рассчитана по известной зависимости (2) с использованием локальных дисперсионных соотношений типа Крамерса–Кронига [17].

Численное интегрирование системы (9) проводится для конечного числа первых гармоник n_{max} . При $n > n_{\text{max}}$ амплитуды C_n полагаются равными нулю. Для обеспечения устойчивости численной схемы на стадии развитых разрывов вводится дополнительная искусственная вязкость, пропорциональная квадрату частоты: $K''(n)_{\text{art}} = A_1 n^2$, где коэффициент A_1 выбирается соответствующим поглощению в воде $\alpha_v(f_0) = 7.23 \times 10^{-4}$ см⁻¹, $A_1 = 1.08 \times 10^{-2}$.

На каждом шаге интегрирования вдоль оси от слоя Z к слою $Z + hZ$ используется метод расщепления по физическим факторам, который реализуется в три этапа. На первом этапе для каждой из гармоник учитываются дифракционные эффекты, описываемые оператором L_{diff} . На расстояниях, близких к излучателю, используется абсолютно неявная разностная схема, затем – схема Кранка – Николсона [18]. Полученное на новом слое $Z + hZ$ решение дифракционной задачи берется в качестве начального условия для второго этапа учета нелинейных эффектов, описываемых системой связанных нелинейных уравнений $\partial C_n / \partial Z = L_{\text{nonl}}$. Система решается для каждого узла сетки по R методом Рунге–Кутты четвертого порядка точности [18]. Представление решения в виде ряда Фурье в комплексной форме (10) позволяет избежать использования итерационной процедуры при моделировании нелинейного оператора, необходимость в которой возникает при разложении Фурье в действительной форме [12, 13]. Решение нелинейной задачи используется как начальное для третьего этапа, на котором учитываются диссипативные явления, описываемые системой уравнений $\partial C_n / \partial Z = L_{\text{abs}}$. Здесь для каждого узла сетки и для каждой из гармоник используется точный результат $C_n(Z + hZ, R) = C_n(Z, R) \exp(hZ(-K''(n) + iK'(n) + iK'(n)))$.

По найденным значениям амплитуд гармоник рассчитывается интенсивность для каждой n -й гармоники $I_n = 4|C_n|^2 I_0$, полная интенсивность волны

$$I(z, r) = \sum_{n=1}^{\infty} I_n(z, r), \quad (11)$$

и мощность тепловых источников

$$q_v(z, r) = 2 \sum_{n=1}^{\infty} \alpha(nf_0) I_n(z, r), \quad (12)$$

где $\alpha(nf_0)$ – коэффициент поглощения на n -й гармонике (2).

Использовались следующие значения основных параметров схемы: область интегрирования по продольной координате $0 \leq Z \leq 1.8$, пространственное окно по поперечной координате $0 \leq R \leq 2.5$, шаг сетки по координате вдоль оси пучка $hZ = 0.25 \times 10^{-4}$ для неявной схемы и $hZ = 10^{-4}$ для схемы Кранка – Николсона, шаг сетки по поперечной координате $hR = 10^{-3}$.

Расчет фокусировки акустического пучка в нелинейном режиме, когда в профиле волны образуется ударный фронт, требует чрезвычайно больших затрат машинного времени. Для сокращения времени счета в схеме для различных Z и R используется переменное количество гармоник $n(Z, R)$. Необходимое число n контролируется таким образом, что при превышении амплитуды последней гармоники некоторой заранее заданной величины количество гармоник постепенно увеличивается до максимального значения $n_{\max} = 1000$. Даже при такой оптимизации время расчета нелинейной задачи на компьютере Dec Alpha XP1000 составляло около 40 часов.

Из выражения (12) 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. В случае сильного проявления нелинейных эффектов и образования разрывов в профиле волны в фокальной области нагрев ткани возрастает наиболее сильно. Приведем некоторые теоретические оценки. Как известно, поглощение на разрывах не зависит от значения коэффициента поглощения среды, а определяется амплитудой волны и величиной нелинейного параметра ϵ [5]. Если для линейно распространяющейся гармонической волны выделение тепла в фокусе $q_v = 2\alpha_0 I = 2\alpha_0 p_A^2 / 2c_0 \rho_0$ пропорционально интенсивности волны или квадрату амплитуды давления p_A , то в случае образования ударного фронта выделение тепла на разрыве пропорционально его амплитуде A_r в третьей степени:

$$q_{v, \text{shock}} = \frac{\omega_0 \epsilon A_r^3}{2\pi 6c_0^4 \rho_0^2} = \frac{(A_r/p_A) p_A^2}{12\pi z_n c_0 \rho_0}, \quad (13)$$

где $z_n = c_0^3 \rho_0 / \epsilon \omega_0 p_A$ – длина образования разрыва в плоской волне с амплитудой p_A . Как видно из (13), отношение поглощения на разрыве к линейному значению определяется амплитудой ударного фронта в третьей степени и отношением характерных масштабов поглощения и нелинейности в ткани:

$$\frac{q_{v, \text{shock}}}{q_v} = \frac{(A_r/p_A)^3}{12\pi} \frac{1}{\alpha_0 z_n}. \quad (14)$$

Учитывая в (14), что амплитуда разрыва в фокусе может достигать величины $3p_A$ за счет более эффективной фокусировки в нелинейном режиме [16], и рассчитывая нелинейный масштаб, соответствующий интенсивности 1500 Вт/см^2 в ткани, получим: $z_n = 1.2 \text{ см}$ и $q_{v, \text{shock}}/q_v = 7$. С учетом вклада поглощения на низких частотах (2) можно ожидать, что в режиме развитых разрывов эффективность нагрева должна увеличиться примерно на порядок. Продольный размер фокальной области рассматриваемого излучателя, определяемый по половинному от максимального уровню интенсивности (7), приближенно можно оценить как $6F/G = 2 \text{ см}$. Поскольку размер фокальной области больше, чем длина образования разрыва z_n для волны с интенсивностью $I_F = 1500 \text{ Вт/см}^2$, то можно ожидать, что в фокусе будет реализован режим развитых разрывов и эффективность нагрева ткани существенно возрастет.

Температурное поле. Для расчета температурного поля используется неоднородное уравнение теплопроводности Пеннеса [19]:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = k\Delta(T) - \frac{T - T_0}{\tau} + \frac{q_v}{c_v}, \quad (15)$$

где $T = T(\mathbf{r}, t)$ – температура ткани, $T_0 = 36.6^\circ\text{C}$ – равновесная температура, $c_v = 3.81 \times 10^6 \text{ Дж}/(^\circ\text{C м}^3)$ – теплоемкость единицы объема, $k = K/c_v = 1.3 \times 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$ – коэффициент температуропроводности [7], K – коэффициент теплопроводности ткани, Δ – оператор Лапласа. Первое слагаемое в правой части уравнения (15) описывает процесс диффузии, второе – процесс перфузии, т.е. охлаждение, связанное с интенсивным теплообменом за счет кровеносных сосудов, находящихся как в самой нагреваемой области, так и вне ее [2]. Характерное время перфузии для ткани типа печени равно $\tau = \rho_b c_{vb} / w c_{vb} = 250 \text{ с}$, где ρ_b , c_{vb} , и w – плотность, теплоемкость и скорость течения крови соответственно [7]. Функция $q_v(z, r)$ описывает поле тепловых источников, обусловленных поглощением ультразвуковой волны (12). Для численного моделирования температурного поля в ткани уравнение (15) удобно привести к безразмерному виду:

$$\frac{\partial \tilde{T}}{\partial \tilde{t}} = \left[\alpha \frac{\partial^2}{\partial Z^2} + \beta \left(\frac{\partial^2}{\partial R^2} + \frac{1}{R} \frac{\partial}{\partial R} \right) \right] \tilde{T} - \frac{\tilde{T}}{\tau} + \gamma \tilde{q}(R, Z). \quad (16)$$

Здесь $\tilde{t} = t/t_0$ – время, нормированное на характерное время нагрева $t_0 = 1 \text{ с}$, $\tilde{T} = (T - T_0)/T_0$ – безразмерная температура, нормированная на равновесное значение T_0 , безразмерные коэффициенты $\alpha = kt_0/F^2$ и $\beta = kt_0/r_0^2$ описывают диффузию соответственно вдоль и поперек оси пучка, $\gamma =$

$= I_0 t_0 F / (c_v T_0)$ – безразмерный коэффициент, характеризующий мощность тепловых источников.

Для численного решения (16), так же как и для акустического поля, используется метод расщепления по физическим факторам. На каждом временном шаге $h\tilde{t}$ при переходе от временного слоя \tilde{t} к слою $\tilde{t} + h\tilde{t}$ задача решается в два этапа. На первом этапе учитывается влияние перфузии и тепловых источников в соответствии с уравнением $\partial \tilde{T} / \partial \tilde{t} = -\tilde{T} / \tau + \gamma \tilde{q}(R, Z)$, которое имеет точное решение

$$\begin{aligned} \tilde{T}(\tilde{t} + h\tilde{t}) = \\ = \tilde{T}(\tilde{t}) \exp\left(-h\tilde{t} \frac{t_0}{\tau}\right) + \left[1 - \exp\left(-h\tilde{t} \frac{t_0}{\tau}\right)\right] \frac{\tau \gamma \tilde{q}}{t_0} \end{aligned} \quad (17)$$

Решение (17) берется в качестве начального температурного распределения для решения диффузионной части, которая аппроксимируется неявной продольно-поперечной схемой, обеспечивающей второй порядок точности как по времени, так и по пространственным координатам [18].

Использовались следующие основные параметры схемы: пространственное окно по продольной координате $0.4 \leq Z \leq 1.6$, по поперечной координате $0 \leq R \leq 0.2$, шаг сетки по продольной координате $hZ = 2 \times 10^{-3}$, по поперечной – $hR = 10^{-3}$, шаг по времени $h\tilde{t} = 1.5 \times 10^{-2}$.

Влияние нелинейных эффектов на характеристики акустического поля и распределение температуры в ткани. Результаты, полученные при моделировании уравнений (1) и (15), позволяют исследовать влияние акустической нелинейности на временные и пространственные характеристики ультразвукового пучка, распределения тепловых источников и эволюцию температурного поля в ткани. На рис. 2 изображены профили акустической волны в фокальной области на различных расстояниях вдоль и поперек оси пучка, рассчитанные с учетом нелинейных эффектов. Видно, что в профиле волны образуется ударный фронт и форма профиля характеризуется существенной асимметрией положительной и отрицательной фазы. Положительное пиковое значение профиля в фокусе почти в три 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 волны. Видно также, что существенное проявление нелинейных эффектов имеет место лишь в малой пространственной области вблизи фокуса $r/r_0 = 0.02$, $0.95 < z/F < 1.05$, что соответствует размерным масштабам приблизительно 1.5 мм в поперечном и 1.5 см в продольном направлениях. Именно в этой области можно ожидать существенного по-

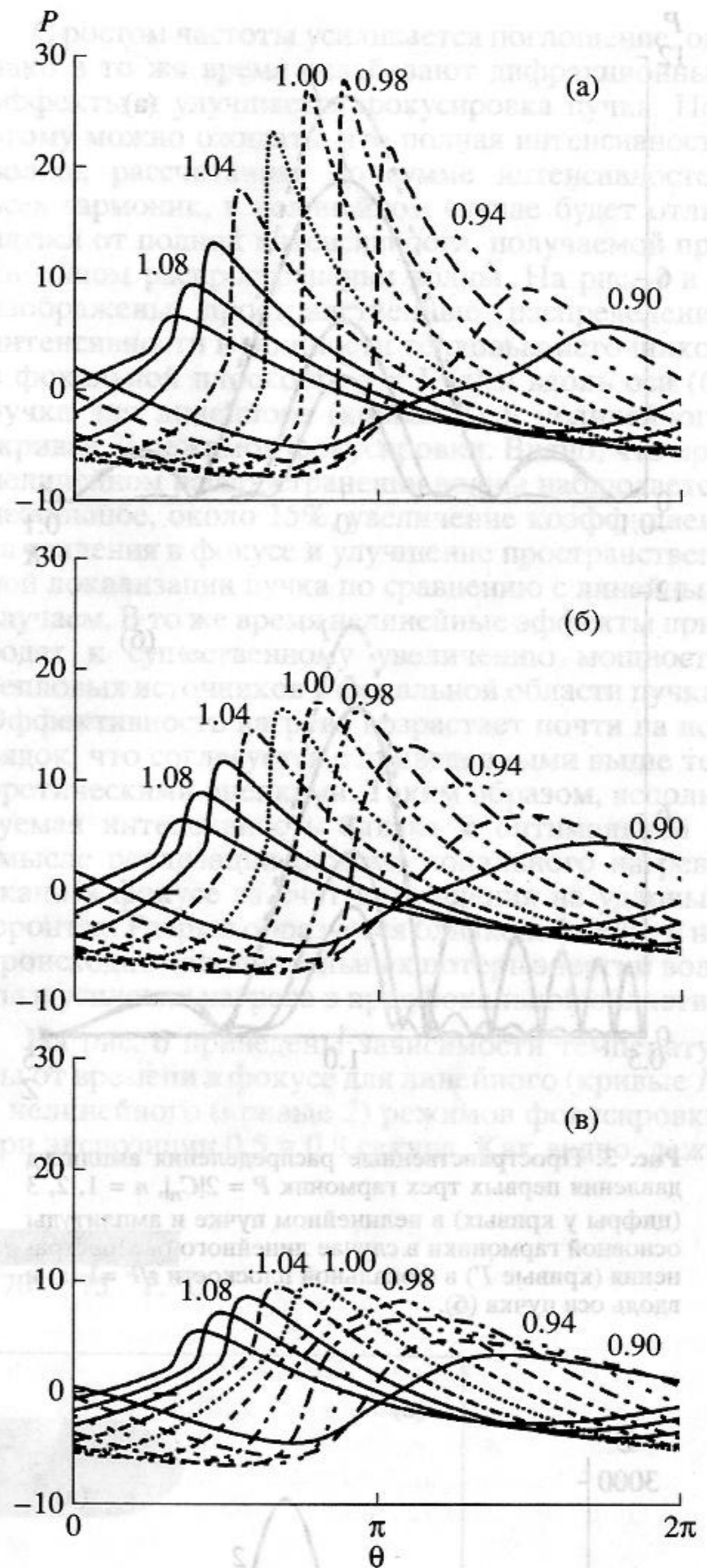


Рис. 2. Волновые профили в фокальной области пучка ($P = p/p_0$) в случае нелинейного режима фокусировки на различных расстояниях от излучателя $Z = z/F$ (цифры у кривых) от оси пучка $R = r/r_0 = 0$ (а), $R = r/r_0 = 0.01$ (б), $R = r/r_0 = 0.02$ (в).

вышения эффективности теплового воздействия на ткань.

При нелинейном режиме распространения ультразвуковой волны в ткани происходит обогащение ее спектра высшими гармониками. На рис. 3

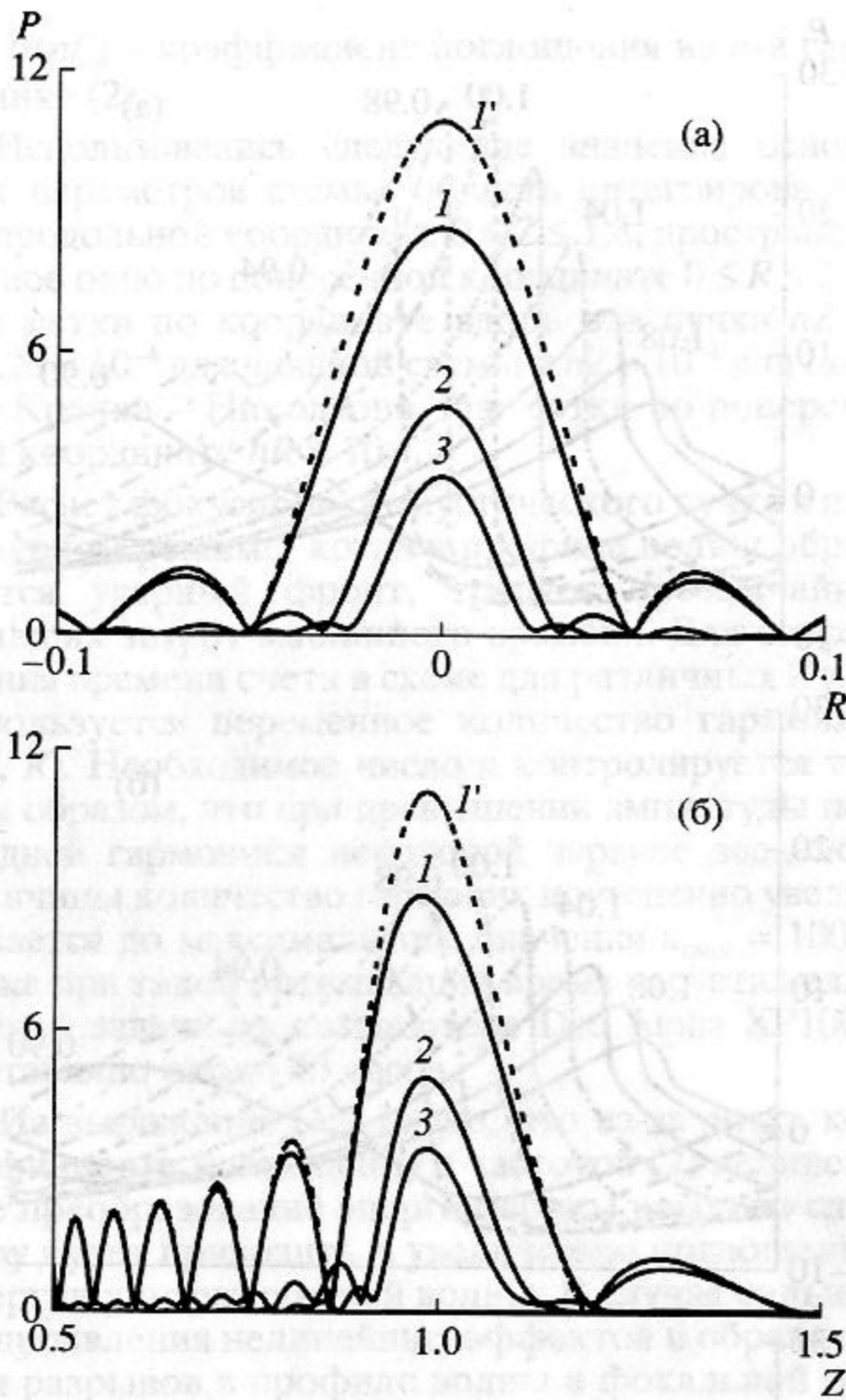


Рис. 3. Пространственные распределения амплитуд давления первых трех гармоник $P = 2|C_n|$, $n = 1, 2, 3$ (цифры у кривых) в нелинейном пучке и амплитуды основной гармоники в случае линейного распространения (кривые $1'$) в фокальной плоскости $z/F=1$ (а) и вдоль оси пучка (б).

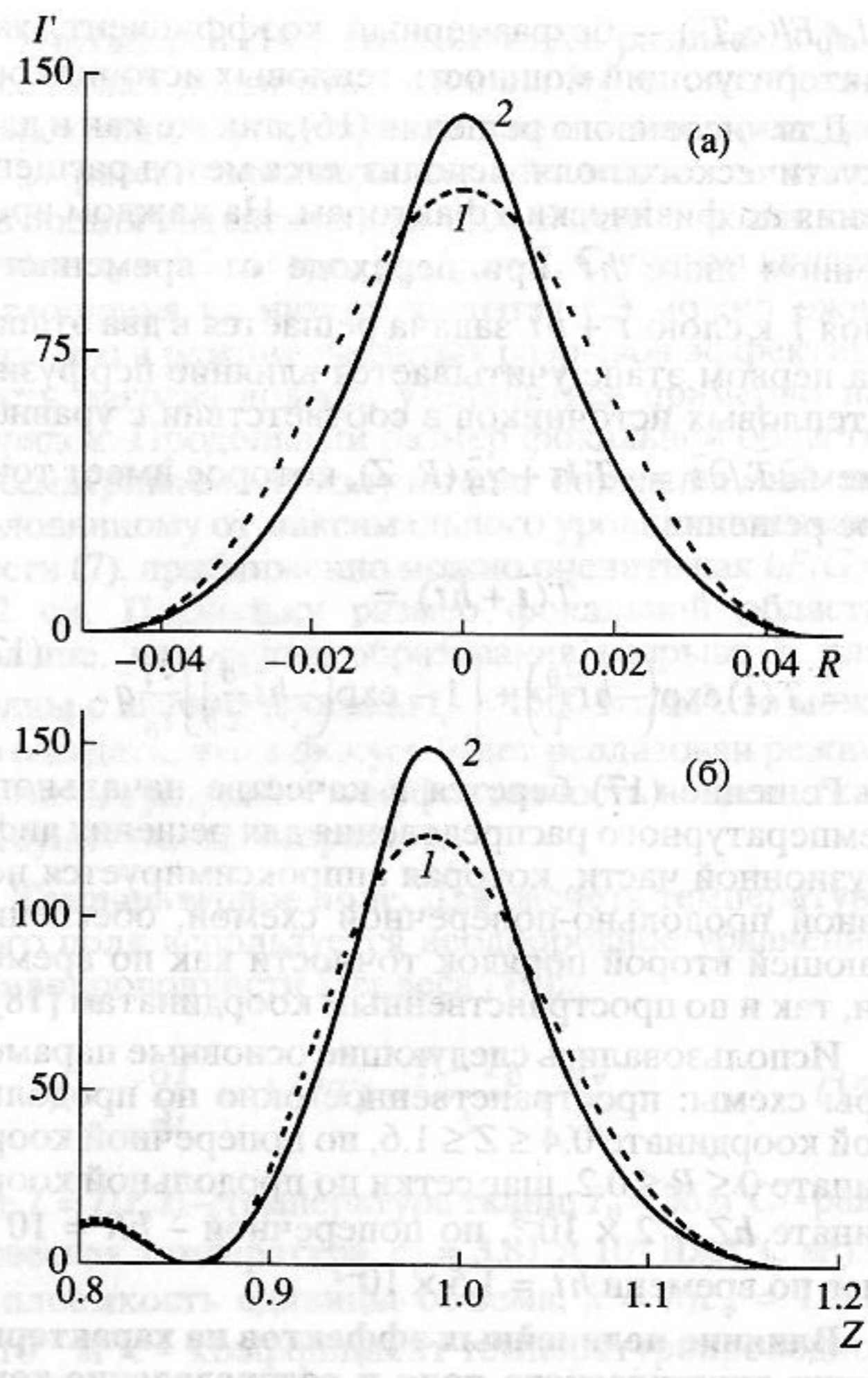


Рис. 4. Пространственные распределения полной интенсивности $I' = I/I_0$ в фокальной плоскости (а) и вдоль оси пучка (б) для линейного (кривые 1) и нелинейного (кривые 2) режимов фокусировки.

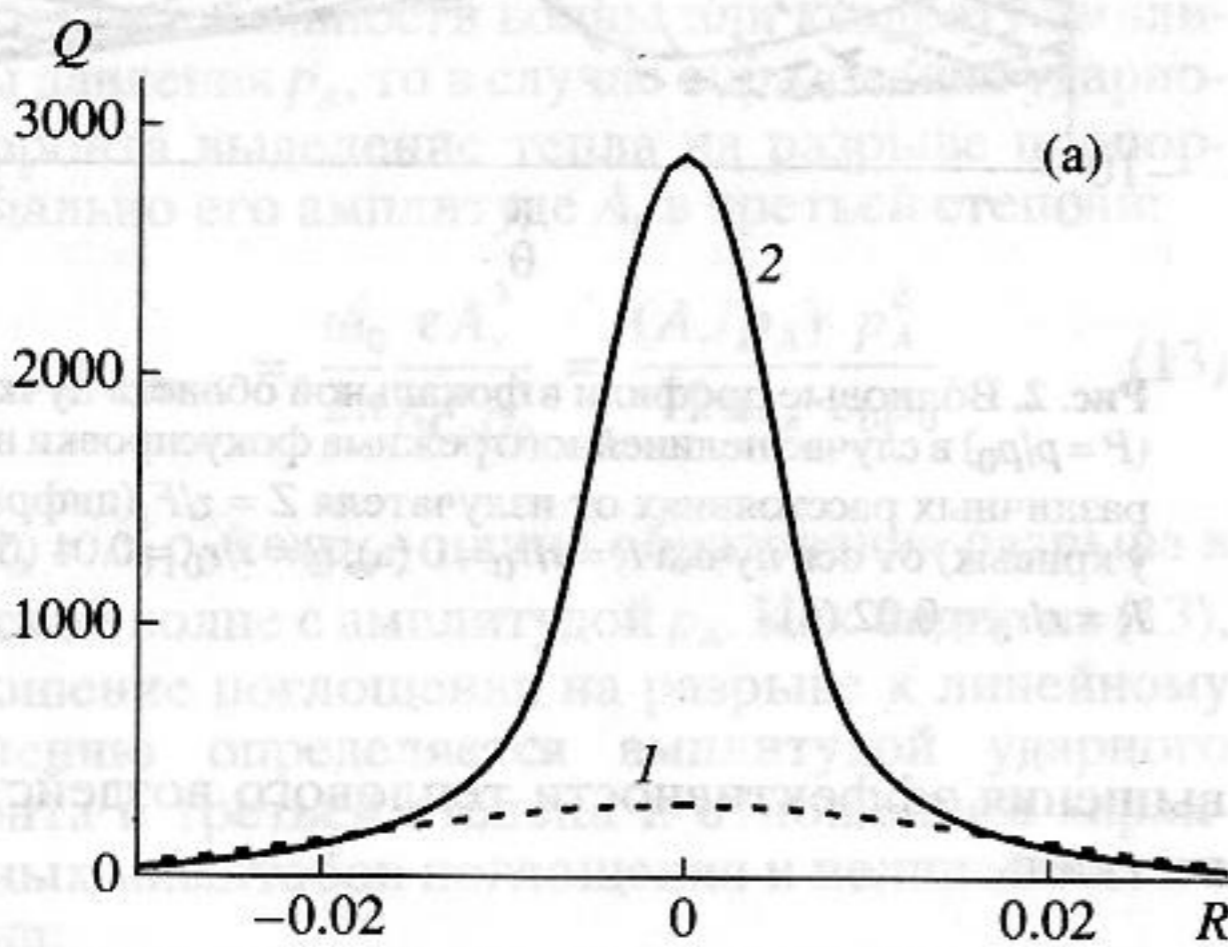


Рис. 5. Распределения тепловых источников $Q = q/q_0$ в фокальной плоскости (а) и вдоль оси пучка (б) для линейного (кривые 1) и нелинейного (кривые 2) режимов фокусировки.

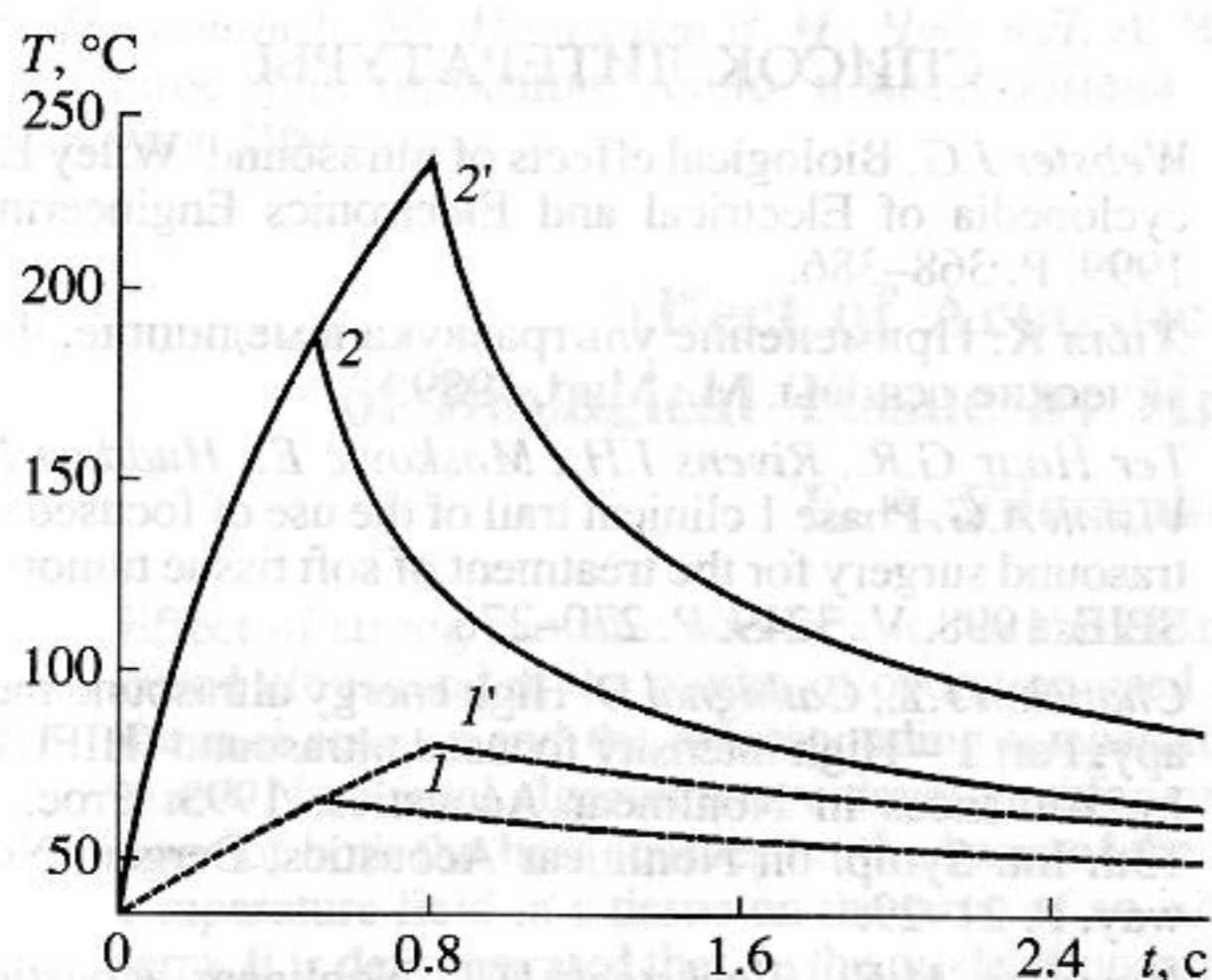


Рис. 6. Зависимости температуры от времени в фокусе для линейного (кривые 1) и нелинейного (кривые 2) режимов фокусировки и различного времени облучения 0.5 (кривые 1 и 2) и 0.8 с (кривые 1' и 2').

представлены распределения амплитуд первых трех гармоник в нелинейном пучке (сплошные кривые 1, 2, 3) и амплитуды основной гармоники в случае линейного распространения (штриховая кривая 1') в фокальной плоскости (а) и вдоль оси пучка (б). Из приведенных рисунков видно, что амплитуды высших гармоник достаточно велики, а их пространственные распределения в фокальной области уже, чем распределения для основной частоты как в продольном, так и в поперечном направлении.

С ростом частоты усиливается поглощение, однако в то же время ослабевают дифракционные эффекты и улучшается фокусировка пучка. Поэтому можно ожидать, что полная интенсивность волны, рассчитанная по сумме интенсивностей всех гармоник, в нелинейном случае будет отличаться от полной интенсивности, получаемой при линейном распространении волны. На рис. 4 и 5 изображены пространственные распределения интенсивности и мощности тепловых источников в фокальной плоскости $z = F$ (а) и вдоль оси (б) пучка для линейного (кривая 1) и нелинейного (кривая 2) режимов фокусировки. Видно, что при нелинейном распространении волны наблюдается небольшое, около 15%, увеличение коэффициента усиления в фокусе и улучшение пространственной локализации пучка по сравнению с линейным случаем. В то же время нелинейные эффекты приводят к существенному увеличению мощности тепловых источников в фокальной области пучка. Эффективность нагрева возрастает почти на порядок, что согласуется с приведенными выше теоретическими оценками. Таким образом, используемая интенсивность близка к оптимальной в смысле реализации режима локального нагрева ткани в фокусе за счет поглощения на ударных фронтах. Разрыв образуется близко к фокусу и не происходит дополнительных потерь энергии волны и усиления нагрева в предфокальной области.

На рис. 6 приведены зависимости температуры от времени в фокусе для линейного (кривые 1) и нелинейного (кривые 2) режимов фокусировки при экспозиции 0.5 и 0.8 секунд. Как видно, даже

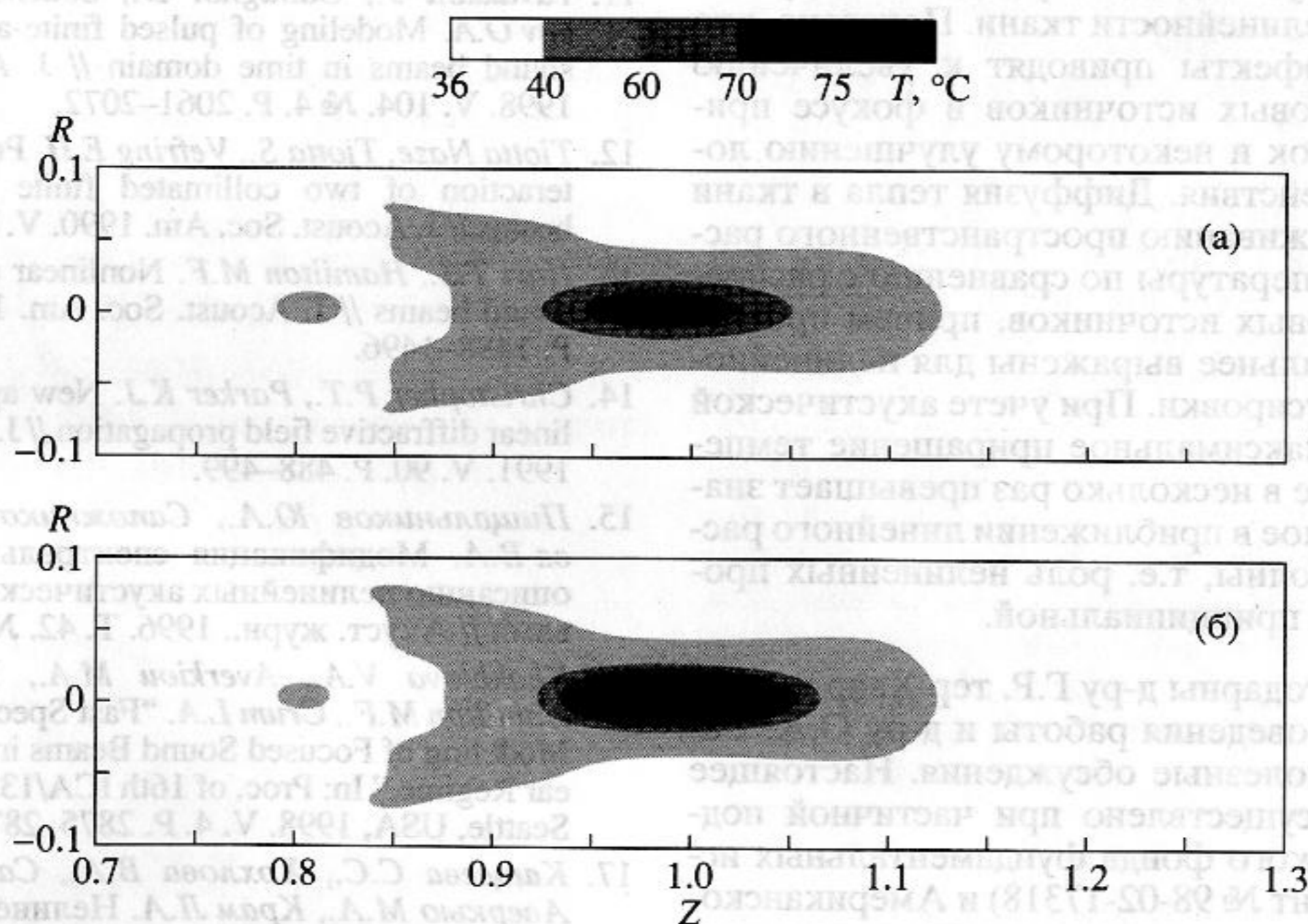


Рис. 7. Пространственные распределения температуры в фокальной области для линейного (а) и нелинейного (б) режимов фокусировки при времени облучения 0.8 с.

для таких коротких времен облучения диффузия тепла проявляется достаточно сильно и зависимость $T(t)$ отлична от линейной. Большой пространственный градиент в распределении тепловых источников при нелинейном режиме (рис. 5) усиливает процесс диффузии. Поэтому, несмотря на то, что мощность тепловых источников в фокусе для линейного и нелинейного режимов отличается на порядок, температура отличается в три раза.

Рисунок 7 иллюстрируют двумерные пространственные распределения температуры, рассчитанные для времени облучения 0.8 секунды в линейном (а) и нелинейном (б) режимах распространения волны. Видно, что для нелинейного режима область сильного нагрева (выше 75°C) 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.

Выводы. Развитые в работе теоретический подход, численный алгоритм и пакет компьютерных программ позволяют эффективно исследовать задачи фокусировки мощного акустического пучка в биологической ткани и соответствующего нагрева ткани в условиях сильного проявления эффектов акустической нелинейности. Проведено численное моделирование акустического и температурного полей в биологической ткани в условиях, характерных для реальных клинических установок ультразвуковой хирургии. Сравнивались предсказания двух моделей с учетом и без учета акустической нелинейности ткани. Показано, что нелинейные эффекты приводят к увеличению мощности тепловых источников в фокусе примерно на порядок и некоторому улучшению локальности воздействия. Диффузия тепла в ткани приводит к сглаживанию пространственного распределения температуры по сравнению с распределением тепловых источников, причем процессы диффузии сильнее выражены для нелинейного режима фокусировки. При учете акустической нелинейности максимальное приращение температуры в фокусе в несколько раз превышает значение, полученное в приближении линейного распространения волны, т.е. роль нелинейных процессов является принципиальной.

Авторы благодарны д-ру Г.Р. тер Хаар за поддержку идеи проведения работы и д-ру О.А. Сапожникову за полезные обсуждения. Настоящее исследование осуществлено при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 98-02-17318) и Американского фонда гражданских исследований и развития для независимых государств бывшего Советского Союза (грант № RP2 – 2099).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Webster J.G. Biological effects of ultrasound. Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering. 1999. P. 368–386.
2. Хулл К. Применение ультразвука в медицине. Физические основы. М.: Мир, 1989.
3. Ter Haar G.R., Rivens I.H., Moskovic E., Huddart R., Visioli A.G. Phase 1 clinical trial of the use of focused ultrasound surgery for the treatment of soft tissue tumors // SPIE. 1998. V. 3249. P. 270–276.
4. Chapelon J.Y., Cathignol D. High energy ultrasound therapy: Part 1 – High intensity focused ultrasound (HIFU) // In: Advances in Nonlinear Acoustics. 1993. Proc. of 13th Int. Symp. on Nonlinear Acoustics, Bergen, Norway. P. 21–29.
5. Hamilton M.F., Blackstock D.T. Nonlinear acoustics. Boston: Academic Press, 1998. P. 139.
6. Khokhlova V.A., Sapozhnikov O.A., Crum L.A. Nonlinear effects in HIFU propagation and attenuation in biological tissue // J. Acoust. Soc. Am. 1997. V. 102. № 5. P. 3155.
7. Meaney P., Cahill M.D., Gail ter Haar. The intensity dependence of focused ultrasound lesion position // SPIE. 1998. V. 3249. P. 246–256.
8. Curra F.P., Mourad P.D., Khokhlova V.A., Crum L.A. High intensity focused ultrasound and tissue heating: the effect of nonlinear sound propagation and vessel presence // In: Proc. of IEEE Int. Ultrasonics Symp. Sendai, Japan. 1998. P. 1419–1422.
9. Бахвалов Н.С., Жилейкин Я.М., Заболотская Е.А. Нелинейная теория звуковых пучков. М.: Наука, 1982.
10. Lee Y.S., Hamilton M.F. Time-domain modeling of pulsed finite amplitude sound beams // J. Acoust. Soc. Am. V. 97. 1995. P. 906–917.
11. Tavakkoli J., Cathignol D., Souchon R., Sapozhnikov O.A. Modeling of pulsed finite-amplitude focused sound beams in time domain // J. Acoust. Soc. Am. 1998. V. 104. № 4. P. 2061–2072.
12. Tjotta Naze, Tjotta S., Vefring E.H. Propagation and interaction of two collimated finite amplitude sound beams // J. Acoust. Soc. Am. 1990. V. 88. P. 2859–2870.
13. Hart T.S., Hamilton M.F. Nonlinear effects in focused sound beams // J. Acoust. Soc. Am. 1988. V. 84. № 4. P. 1488–1496.
14. Christopher P.T., Parker K.J. New approaches to nonlinear diffractive field propagation // J. Acoust. Soc. Am. 1991. V. 90. P. 488–499.
15. Пищальников Ю.А., Сапожников О.А., Хохлова В.А. Модификация спектрального подхода к описанию нелинейных акустических волн с разрывами // Акуст. журн.. 1996. Т. 42. № 3. С. 412–417.
16. Khokhlova V.A., Averkiou M.A., Younghouse S.J., Hamilton M.F., Crum L.A. "Fast Spectral Algorithm for Modeling of Focused Sound Beams in a Highly Nonlinear Regime," In: Proc. of 16th ICA/135th ASA Meeting. Seattle, USA, 1998. V. 4. P. 2875–2876.
17. Кащеева С.С., Хохлова В.А., Сапожников О.А., Аверкью М.А., Крам Л.А. Нелинейное искажение и поглощение мощных акустических волн в средах с степенным частотным законом поглощения // Акуст. журн. 2000. Т. 46. № 2. С. 211–219.

18. Пасконов В. М., Полежаев В. И., Чудов Л. А. Численное моделирование тепло- и массообмена. М.: Наука, 1984.

19. Nyborg W. L. Solutions of the bio-heat transfer equation // *Physics in Medicine and Biology*. 1988. V. 33. № 6. P. 785–792.

Effect of Acoustic Nonlinearity on Heating of Biological Tissue by High-Intensity Focused Ultrasound

E. A. Filonenko and V. A. Khokhlova

Effect of strong acoustic nonlinearity on the efficiency of heating of a biological tissue by high-intensity focused ultrasound in the modes of operation used in real clinical setups is studied. The spatial distributions of thermal sources and the corresponding temperature increments caused by the ultrasonic absorption are analyzed. Numerical algorithms are developed for simulating the nonlinear focusing of ultrasound in the calculations of both the heat sources on the basis of the Khokhlov–Zabolotskaya–Kuznetsov-type equations and the temperature field in a tissue on the basis of an inhomogeneous thermal conduction equation with a relaxation term. It is demonstrated that, in the mode of operation typical of acoustic surgery, the nonlinearity improves the locality of heating and leads to an increase in the power of thermal sources in the focus by approximately an order of magnitude. The diffusion phenomena in the tissue lead to a smoothing of the spatial temperature distributions, as compared to the distributions of thermal sources. In the case of a one-second-long exposure in the nonlinear mode of focusing, the maximal temperature in the focus exceeds the values obtained in the approximation of linear wave propagation by a factor of three.