

基于分数导数研究高强度聚焦超声的非线性声场*

孙健明¹⁾ 于洁¹⁾²⁾ 郭霞生¹⁾ 章东^{1)†}

1) (南京大学声学所, 近代声学教育部重点实验室, 南京 210093)

2) (江苏省中医院, 南京 210029)

(2012年9月24日收到; 2012年10月26日收到修改稿)

在高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 的研究中, 生物组织的衰减和色散性质会对声能量的空间分布产生影响. 本文提出应用分数导数修正非线性 Khokhlov-Zabolotskaya-Kuznetsov (KZK) 方程, 研究生物组织中非线性 HIFU 声场. 对三种生物仿体的衰减和声速色散的理论实验研究表明分数导数应用的可行性, 在此基础上通过数值仿真分析研究了衰减及声速随频率的变化对 HIFU 焦域分布的影响. 研究表明, 在计算强非线性聚焦超声时, 由于高次谐波的强色散作用, 引入分数导数来解决生物组织特殊的衰减以及色散问题可进一步提高 HIFU 治疗的安全性.

关键词: 分数导数, 声衰减, 色散, 高强度聚焦超声

PACS: 43.25.+y, 43.80.+p

DOI: 10.7498/aps.62.054301

1 引言

高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 治疗作为一种新兴的非侵入性靶向肿瘤治疗技术越来越受到人们的关注^[1-5]. 其原理是利用体外超声能量聚焦到体内靶组织, 在较短的时间内迅速提升靶组织区域内温度, 使肿瘤细胞凝固性坏死, 从而达到治疗效果, 且对非聚焦区域的正常组织影响较小. HIFU 技术已在临床治疗肿瘤中得到应用, 如乳腺癌、甲状腺癌、前列腺癌等^[6-9]. HIFU 声场的精确描述有助于提高治疗的准确性及安全性. 描述非线性聚焦声束传播常常采用 Khokhlov-Zabolotskaya-Kuznetsov (KZK) 方程, 其综合考虑了衍射、吸收和非线性效应^[3]. 但在通常数值建模中, 生物介质被近似为均匀介质. 而生物介质与一般的流体介质不同, 是由水、脂肪和蛋白质组成的似流体; 并且生物介质还具有结构不均匀性. 因此当超声波在生物组织中传播机理会更为复杂, 而在 KZK 方程中没有考虑超声波在生

物组织中传播时特殊的色散和衰减随频率变化. 生物组织中的声衰减系数既不与频率的平方成正比, 也没有弛豫吸收峰. 大量实验表明生物组织的衰减系数与频率是幂指数关系, 指数值为 1—2 之间的分数^[10,11]. 这种特殊的指数关系导致声衰减、色散与现有计算模型存在差异^[12-14], 从而引起焦域畸变和位置偏移.

由于生物组织声衰减指数是小数的特殊性, 即使是使用 Maxwell 模型和 Kelvin-Voigt 模型^[15], 也不可能得到指数是分数的结果. 近年来, 分数导数的利用可以较好地解释了声衰减系数与频率的关系^[10]. 现有的分数导数理论主要研究了分数阶导数、分数阶积分和分数微分形式的 Green 函数等^[16-18].

本文将分数导数引入 KZK 方程, 对 KZK 方程的衰减项以及声速根据分数导数理论进行了修正, 以解决声场在生物组织中传播时声衰减系数与频率成幂次关系的问题. 实验上通过制作的 3 种仿体样品来验证分数导数的可行性, 然后利用实验测得的仿体相关衰减值和声速代入 KZK 方程中, 使用

* 国家重点基础研究发展计划 (973 计划)(批准号: 2011CB707900), 国家自然科学基金 (批准号: 81127901, 10974093, 11174141, 11104140), 江苏省自然科学基金 (批准号: BE2011110, BK2011543), 江苏高校优势学科建设工程项目和声场声信息国家重点实验室开放课题资助的课题.

† 通讯作者. E-mail: dzhang@nju.edu.cn

频域差分的方法来进行数值模拟, 分析方程修正前后轴向声压以及焦斑的变化.

2 理论模型

KZK 方程的一般形式如下 [2]:

$$\frac{\partial}{\partial z'} \left(-\frac{c_0}{2} \frac{\partial p}{\partial z'} + \frac{\partial p}{\partial t'} \right) = \frac{c_0}{2} \Delta_{\perp} p + \frac{\delta}{2c_0^3} \frac{\partial^3 p}{\partial t'^3} + \frac{\beta}{2\rho_0 c_0^3} \frac{\partial^2 p^2}{\partial t'^2}, \quad (1)$$

其中 p 是声压, $\tau = t - z/c_0$ 是延迟时间, c_0 为声速, δ 是生物组织的声扩散率, β 是组织的非线性系数, ρ_0 为组织密度, c_0 为生物组织内声速. Δ_{\perp} 为 Laplace 算子, 在直角坐标系中表示 $\Delta_{\perp} = \partial^2/\partial x^2 + \partial^2/\partial y^2$, 而在柱坐标系中表示为 $\Delta_{\perp} = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2}{\partial \theta^2}$; 媒质的声吸收系数为 $\alpha = \omega^2 \delta / (2c_0^3)$. 传统 KZK 方程没有考虑超声在生物组织中传播时特殊的色散问题和衰减问题, 并且由于聚焦超声的强非线性效应, 聚焦声场存在高次谐波, 其谐波的衰减和色散会更加明显, 因此若要对聚焦声场进行准确描述, 必须对 KZK 方程的衰减项和色散项进行修正.

本文引入分数导数来修正随频率变化的声速 (即色散) 和声衰减对聚焦声场的影响. 为不失一般性, 从组织的衰减和色散特性开始分析. 考虑组织中的声衰减时, 等效波数可以写成 [16]

$$\tilde{k}^2 = \frac{\omega^2}{c_0^2} + 2i \frac{\omega}{c_0} \alpha_0 \omega^y = \frac{\omega^2}{c_0^2} - 2 \frac{\alpha_0}{c_0} \frac{(-i\omega)^{y+1}}{(-i)^y}, \quad (2)$$

这里 \tilde{k} 表示复波数. 大多数介质的衰减指数 y 为 1—2. 例如, 组织的衰减指数 y 在 1—1.7 [19]; 而对于流体如蒸馏水和某些油, 其衰减指数 y 在 1—2 [20].

为理解分数导数, 可以从频域的傅里叶变换开始. 对于任意的正整数 n , 函数 $f(t)$ 的 n 阶导数的傅里叶变换可以写成

$$F \left\{ \frac{d^n f}{dt^n}, \omega \right\} = (i\omega)^n F \{ f \}. \quad (3)$$

将方程 (3) 中的正整数 n 推广到分数 y , 定义函数 $f(t)$ 的 y 阶导数可得

$$\frac{d^y f(t)}{dt^y} = \frac{1}{\Gamma(-y)} \int_{-\infty}^t \frac{f(t')}{(t-t')^{1+y}} dt', \quad (4)$$

这里 Γ 表示伽玛函数. (4) 式为 $f(t)$ 的 y 阶分数导数的定义式, 表示为两个函数的卷积. 分数导数具有“记忆功能”, 分数导数的值与 $(-\infty, t)$ 内的函数值 $f(t)$ 有关, 而正整数阶导数仅反映了 t 时刻附近函数的性态 [21].

对 $(-i)^y$ 做如下变换:

$$(-i)^y = e^{-iy\pi/2} = \cos(y\pi/2) - i \sin(y\pi/2). \quad (5)$$

考虑了组织的粘滞和传热效应后, 声吸收系数和相速度的变化满足 Kramers-Kronig 关系 [22], 即

$$\alpha(\omega) = \frac{\pi\omega^2}{2c_0^2} \frac{dc(\omega)}{d\omega}. \quad (6)$$

对给定的复波数 \tilde{k} , 色散和衰减吸收分别为 $\frac{1}{c(\omega)} = \frac{\text{Re}(\tilde{k})}{\omega}$, $\alpha(\omega) = \text{Im}(\tilde{k})$.

根据 (5) 式, (2) 式中的复数波数可写成

$$\tilde{k} = \frac{\omega}{c_0} + i\alpha_0 \frac{(-i\omega)^y}{\cos(y\pi/2)}. \quad (7)$$

因而组织中声波的衰减系数、相速度与频率的关系可写为

$$\begin{aligned} \alpha(\omega) &= \text{Im}(\tilde{k}) = \alpha_0 \omega^y, \\ \frac{1}{c(\omega)} &= \frac{\text{Re}(\tilde{k})}{\omega} \\ &= \frac{1}{c_0} + \alpha_0 \tan(y\pi/2) |\omega|^{y-1}. \end{aligned} \quad (8)$$

基于 (8) 式, 可以对 KZK 方程中对应的衰减项及声速项进行修正, 得到

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 p}{\partial z \partial \tau} &= \frac{c(\omega)}{2} \nabla_{\perp}^2 p + \frac{\delta}{2c(\omega)^3} \frac{\partial^{y+1} p}{\partial \tau^{y+1}} \\ &+ \frac{\beta}{2\rho_0 c(\omega)^3} \frac{\partial^2 p^2}{\partial \tau^2}. \end{aligned} \quad (9)$$

3 结果及讨论

3.1 实验系统及样品制备

为验证采用分数导数修正后预测得到媒质的衰减和色散关系是否与实验测量相符合, 我们采用宽带谱方法 [23] 测量样品的衰减和色散关系. 图 1 为实验测量系统框架图, 两个 2.25 MHz 平面宽带换能器 (直径 25.4 mm, V325, Panametrics, 美国) 作为发射及接收换能器. 换能器的带宽为其中心频率的 90%, 测量有效范围范围为 1.25—3.25 MHz, 脉冲发射接收器 (5900PR, Panametrics, 美国) 用于驱动换能器, 每秒 200 个脉冲, 同时提取反射信号 (P_1 , P_2), 数字示波器 (54810A, Agilent, 美国) 用于接收透射信号 (P_w , P_s), 然后通过 GPIB 接口由 Labview 程序控制. 每一数据由 64 个连续脉冲平均得到, 再用 Matlab 软件来分析超声信号.

实验测量中, 测量超声通过样品的透射信号谱 $P_s(f)$ 和两个反射信号谱 $P_1(f)$ 和 $P_2(f)$, 以及无样品时的声信号谱 $P_w(f)$, 根据下式可以计算样品的声色散 $c(f)$:

$$c(f) = c_w \left[1 + 2 \frac{\theta_w(f) - \theta_s(f)}{\theta_2(f) - \theta_1(f)} \right], \quad (10)$$

其中, $\theta_1(f)$, $\theta_2(f)$, $\theta_s(f)$, $\theta_w(f)$ 代表 4 个声信号所对应的相位谱, c_w 为水中的声速.

生物仿体基础溶液的制作配方为, 除气水: 100 ml, 丙烯酸胺: 10 g, 过硫酸铵 0.05 g, 甲叉双

丙烯酸胺: 0.3 g. 为满足一定的色散要求, 我们在生物仿体基础溶液中掺入另一种介质制备了三种仿体样品, 其中仿体 1 是由甘油和仿体基本溶液按照体积比 2:3 的比例混合而成; 仿体 2 是由蛋清和仿体基本溶液按照体积比 1:1 的比例混合而成; 仿体 3 是由纳米粒子溶液(乙烷基小球)和仿体溶液按照 1:1 混合而成. 配好溶液后加入催化剂 TEMED 0.2 ml, TEMED 可以催化过硫酸铵从而产生自由基, 从而加速丙烯酸胺凝胶的聚合, 形成透明的生物仿体.

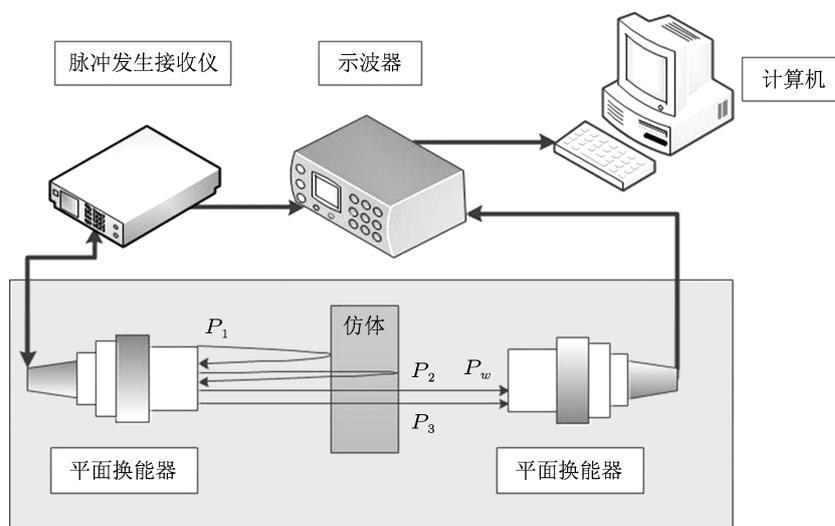


图 1 实验测量系统方框图

3.2 衰减及声速与频率关系

首先通过实验测得仿体的衰减值, 图 2 为仿体 3 的声衰减如虚线所示, 其中实线为拟合曲线, 虚线为实验测量值.

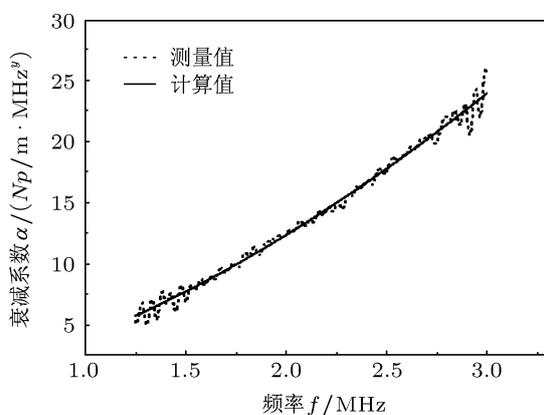


图 2 混合纳米粒子所制成仿体 3 的衰减与频率关系

根据实验测得的衰减值, 通过曲线拟合得到

$$\alpha(\omega) = 3.996(\omega/\omega_0)^{1.631}. \quad (11)$$

这里 $\alpha_{0nm} = 3.996Np/m$, $y_{nm} = 1.631$.

同理, 其他两个仿体的参数为: 仿体 1 的衰减系数为 $\alpha_{0甘油} = 1.212Np/m$, 衰减指数 $y_{甘油} = 1.185$; 仿体 2 的衰减系数为 $\alpha_{0蛋清} = 1.95Np/m$, 衰减指数 $y_{蛋清} = 1.24$;

图 3 为三种仿体的色散曲线, 其中实线是理论计算值, 实心点为实验测量值. 由以上实验结果和理论计算对比可以看出, 分数导数推导得出的色散关系与实验数据较为吻合. 对三种仿体测量结果进行比较发现, 仿体 1 与仿体 2 中的声色散不是特别明显, 当激励频率从 1 MHz 变化到 3 MHz 时, 声速只有约 10 m/s 的改变; 而仿体 3 由于其衰减比较大, 色散比较明显, 当频率从 1 MHz 变化到 3 MHz 时, 其声速有 20 m/s 的改变. 从另一方面也说明了衰减

大的材料,色散也相对较大.

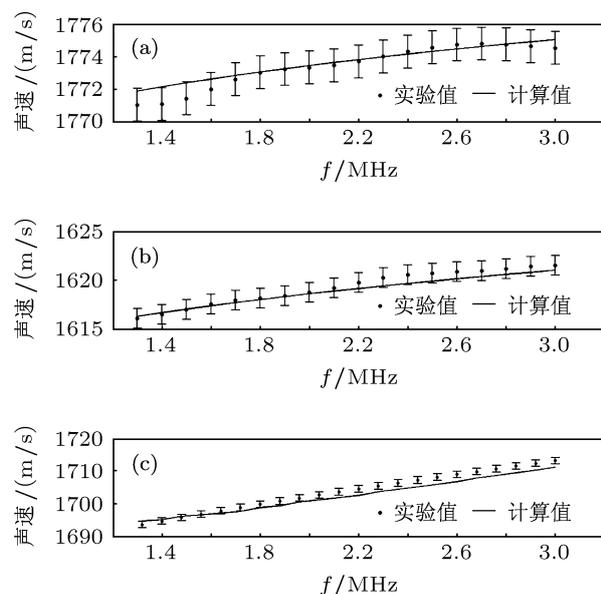


图3 三种仿体的色散曲线(点线为实验,实线为计算值) (a) 仿体1; (b) 仿体2; (c) 仿体3

3.3 衰减、色散对声场的影响

为研究衰减及色散对 HIFU 声场的影响,本文对仿体 2 和 3 中的 HIFU 声传播进行了数值仿真. 所采用的 HIFU 超声换能器参数如下: 换能器直径 6 cm, 曲率半径 6 cm, 激励频率 2 MHz, 声源表面初始声压 0.6 MPa. 数值计算采用频域差分算法^[24], 在半径方向步长为 2.5×10^{-3} , 在轴向步长为 6.25×10^{-4} , 计算谐波次数为 60. 计算过程中, 因为声阻抗相差不大, 忽略在组织界面上的反射声波.

图 4 为仿体 2 及仿体 3 中的轴向归一化声压分布 (以修正后声压最大值归一化), 其中实线为传统 KZK 方程的结果 (采用方程 (1) 计算), 虚线则为修正后 KZK 方程的结果 (采用方程 (9) 计算). 由图可见, 仿体 2 中焦点处最大声压在 KZK 方程修正后有 2.6% 的增益; 而仿体 3 最大声压在修正后有 5% 的增益且轴向声压最大点位置向声源偏移 1.5 mm. 在 HIFU 声场研究中已发现, 声波在组织中传播速度的增快会导致焦域最高声压的增益以及焦域向声源的偏移^[25], 而本文所提出的针对生物组织特殊性所修正的 KZK 方程, 正是考虑了声波在生物组织中传播时声速随频率的变化. 所以本文对 KZK 方程修正后出现的增益主要是由于各次谐波的色散效应所造成的. 由此可以看出, 衰减及色散较大的仿体 3 对声场的影响更大.

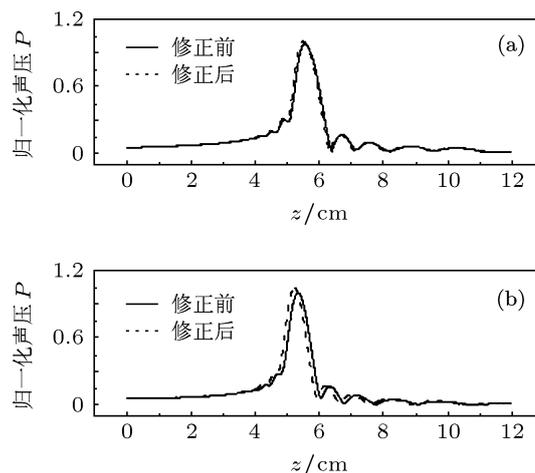


图4 KZK 方程修正前后仿体内的 z 轴声场分布 (a) 仿体 2; (b) 仿体 3 (修正前采用方程 (1) 计算, 修正后采用方程 (9) 计算)

由于各次谐波色散及衰减的影响, 焦域的位置以及形状将有所变化. 在声源和组织参数相同的条件下, 本文对 KZK 方程改进前后的媒质中声场分布进行了定量计算, 并且重点研究了焦域附近声场的空间分布. 图 5 为仿体 2 和仿体 3 中的焦点附近 -3 dB 声场分布, 其中实线表示 KZK 方程修正前, 虚线为修正后. 相对于 KZK 方程修正前的模拟, 两种仿体在修正后的声场 -3 dB 区域均向声源方向偏移, 仿体 2 的声场 -3 dB 区域在修正后向声源方向约有 0.7 mm 的偏移, 而仿体 3 的声场 -3 dB 区域在修正后向声源方向约有 1.6 mm 的偏移. 相对于焦点最高声压的偏移量由于次数越高的谐波其色散越明显, 那么它的声速变化也就越大, 其向声源方向的偏移量也就越大. 即高次谐波对 -3 dB 区域的偏移贡献大于对最大声压偏移的贡献.

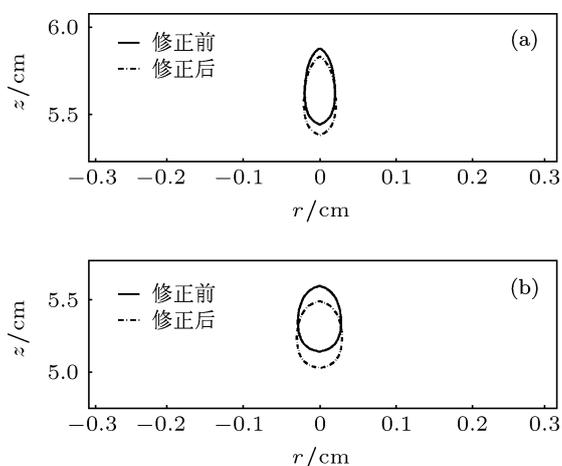


图5 KZK 方程修正前后仿体内的 -3 dB 声场分布 (修正前采用方程 (1) 计算, 修正后采用方程 (9) 计算) (a) 仿体 2; (b) 仿体 3

4 结 论

本文考虑了生物组织中声衰减和声速随频率的变化关系, 利用分数导数修正了 KZK 非线性方程. 运用宽带谱方法测量了三个生物仿体的色散曲线, 并且和分数导数理论计算进行对比, 实验结果和理论计算符合较好, 表明了将分数导数理论应用

于聚焦声场描述的可行性. 基于修正的 KZK 方程的仿真研究表明: 在强非线性情况下, 由于生物组织衰减以及色散的特殊性, 聚焦声场会产生多次谐波, 且越高次的谐波色散越明显. 各次谐波的色散作用最终导致声场偏移和最大声压的增益. 本工作将有助于进一步提高 HIFU 在临床肿瘤治疗的安全性及有效性.

-
- [1] Li J L, Liu X Y, Zhang D, Gong X F 2006 *Acta Phys. Sin.* **55** 2809 (in Chinese) [李俊伦, 刘晓宙, 章东, 龚秀芬 2006 物理学报 **55** 2809]
- [2] Xue H F, Liu X Y, Gong X F, Zhang D 2005 *Acta Phys. Sin.* **54** 5233 (in Chinese) [薛洪惠, 刘晓宙, 龚秀芬, 章东 2005 物理学报 **55** 5233]
- [3] Yu J, Zhang D, Liu X Y, Gong X F, Song F X 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 5909 (in Chinese) [于洁, 章东, 刘晓宙, 龚秀芬, 宋富先 2007 物理学报 **56** 5909]
- [4] Lu M Z, Wan M X, Shi Y, Song Y C 2002 *Acta Phys. Sin.* **51** 928 (in Chinese) [陆明珠, 万明习, 施雨, 宋延淳 2002 物理学报 **51** 928]
- [5] Qian S Y, Wang H Z 2000 *Physics* **29** 686 (in Chinese) [钱盛友, 王鸿樟 2000 物理 **29** 686]
- [6] Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel H J, Duc A L, Desgrandchamps F, Rosette J J M C H, Gelet A 2003 *Journal of Endourology* **17** 673
- [7] Kennedy J E, Wu F, Ter Haar G R, Gleeson F V, Philips R R, Middleton M R, Cranston D 2004 *Ultrasonics* **42** 931
- [8] Wu F, Wang Z B, Chen W Z, Zou J Z, Bai J, Zhu H, Li K Q, Xie F L, Jin C B, Su H B, Gao G W 2004 *Ultrasound Med. Biol.* **30** 245
- [9] Gianfelice D, Khiat A, Boulanger Y, Amara M, Belblidia A 2003 *J. Vasc. Interv. Radiol* **14** 1275
- [10] Chen W, Holm S 2004 *J. Acoust. Soc. Am.* **115** 1424
- [11] Wismer M 2006 *J. Acoust. Soc. Am.* **120** 3493
- [12] Baglegly R L, Torvik P J 1983 *J. Rheol.* **27** 201
- [13] Defieux T, Montaldo G, Tanter M, Fink M 2009 *IEEE Trans. Med. Imaging* **28** 313
- [14] Szabo T, Wu J 2000 *J. Acoust. Soc. Am.* **107** 2437
- [15] Lewandowski R, Chorączyński B 2010 *Computers and Structures* **88** 1
- [16] Szabo T 1994 *J. Acoust. Soc. Am.* **96** 491
- [17] Chen W, Holm S 2003 *J. Acoust. Soc. Am.* **114** 2570
- [18] Kelly J F, McGough R J 2009 *J. Acoust. Soc. Am.* **126** 2072
- [19] Wells P N T 1977 *Ultrasonics* **15** 231
- [20] Bamber J C, Fry M J, Hill C R, Dunn F 1977 *Ultrasound in Medicine & Biology* **3** 15
- [21] Cheng J C 2003 *Acoustic principle* (Beijing: Science Press) p567 (in Chinese) [程建春 2003 声学原理 (北京: 科学出版社) 第 576 页]
- [22] O'Donnell M, Jaynes E T 1981 *J. Acoust. Soc. Am.* **69** 696
- [23] He P, Zheng J 2001 *Ultrasonics* **39** 27
- [24] Wismer M 2006 *J. Acoust. Soc. Am.* **120** 3493
- [25] Kashcheeva S S, Sapozhnikov O A, Khokhlova V A, Averkiou M A, Crum L A 2000 *Acoustical Physics* **46** 170

Study of nonlinear acoustic field of high intensity focused ultrasound by the fractional wave*

Sun Jian-Ming¹⁾ Yu Jie¹⁾²⁾ Guo Xia-Sheng¹⁾ Zhang Dong^{1)†}

1) (*Institute of Acoustics, Key Laboratory of Modern Acoustics (Nanjing University), Ministry of Education, Nanjing 210093, China*)

2) (*The Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangsu Province, Nanjing 210029, China*)

(Received 24 September 2012; revised manuscript received 26 October 2012)

Abstract

The acoustic energy distribution of high intensity focused ultrasound (HIFU) is influenced by the attenuation and the dispersion of the biological tissue. In this paper we modify the KZK equation according to the fractional wave equation, in order to accurately describe the sound field of HIFU. The theoretical and experimental studies of frequency dependences of attenuation and sound speed examine the validity of the fractional wave equation. Furthermore, the numerical simulation of HIFU field is performed using the modified KZK equation. The results demonstrate that the introduction of the fractional derivative equation could solve the problems of the attenuation and sound dispersion, leading to the accuracy improvement of HIFU therapy.

Keywords: fractional derivative, attenuation, dispersion, HIFU

PACS: 43.25.+y, 43.80.+p

DOI: 10.7498/aps.62.054301

* Projects supported by the National Basic Research Program of China (Grant No. 2011CB707900), the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 81127901, 10974093, 11174141, 11104140), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (Grant Nos. BE2011110, BK2011543), and State Key Laboratory of Acoustics, Institute of Acoustics, Chinese Academy of Sciences.

† Corresponding author. E-mail: dzhang@nju.edu.cn