

基于电阻抗层析成像的高强度聚焦超声温度监测技术

郭各朴 宿慧丹 丁鹤平 马青玉

Noninvasive temperature monitoring for high intensity focused ultrasound therapy based on electrical impedance tomography

Guo Ge-Pu Su Hui-Dan Ding He-Ping Ma Qing-Yu

引用信息 Citation: [Acta Physica Sinica](#), 66, 164301 (2017) DOI: 10.7498/aps.66.164301

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.66.164301>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2017/V66/I16>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

表面粗糙度对固体内部超声背散射的影响

[Effects of surface roughness on diffuse ultrasonic backscatter in the solids](#)

物理学报.2016, 65(21): 214301 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.214301>

球形集声器在生物组织中形成的组织损伤

[Tissue lesion induced by a spherical cavity transducer](#)

物理学报.2014, 63(4): 044301 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.044301>

基于分数导数研究高强度聚焦超声的非线性声场

[Study of nonlinear acoustic field of high intensity focused ultrasound by the fractional wave](#)

物理学报.2013, 62(5): 054301 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.62.054301>

基于电阻抗层析成像的高强度聚焦 超声温度监测技术*

郭各朴 宿慧丹 丁鹤平 马青玉†

(南京师范大学物理科学与技术学院, 南京 210023)

(2017年4月8日收到; 2017年6月7日收到修改稿)

作为一种对正常组织无损伤且不易引起癌细胞转移的非入侵肿瘤治疗手段, 高强度聚焦超声 (HIFU) 治疗过程中焦域的温度监测是实现剂量精准控制的关键. 本文基于生物组织的温度-电阻抗的关系, 将电阻抗层析成像 (EIT) 和 HIFU 治疗相结合, 提出了一种利用组织焦平面的表面电压实现电阻抗重构的检测技术. 建立了 HIFU 治疗和 EIT 综合系统模型, 在考虑组织的声吸收条件下, 对三维 Helmholtz 方程在柱坐标下的声场计算进行了二维简化, 并引入 Pennes 生物热传导方程来计算 HIFU 焦域的声压和温升分布特性; 引入生物组织的温度-电阻抗关系, 基于麦克斯韦电磁场理论, 建立了具有温度分布 HIFU 焦域的电流和电压计算模型, 利用恒流注入的边界条件实现电场计算, 获得焦平面的表面电压分布. 在数值计算中, 利用实验聚焦换能器参数, 模拟了在固定声功率下组织焦域的声场和温度场分布, 以及中心和偏心聚焦条件下不同治疗时刻的电导率分布; 然后通过对称电极的循环电流注入, 计算了组织模型焦平面内的电流密度和电势分布, 获得了焦平面圆周分布的表面电极电压; 进一步采用修正的牛顿-拉夫逊算法, 利用 32×32 的表面电极电压实现了焦平面内电导率分布的重建. 结果表明, 基于温度-电阻抗关系的 EIT 电导率重建技术不但能准确定位 HIFU 焦域中心, 还能恢复 HIFU 治疗中焦域的温度分布, 证明了 EIT 用于 HIFU 治疗中温度监测的可行性, 为其疗效评估和剂量控制提供了一种无创电阻抗测量和成像新方法.

关键词: 高强度聚焦超声, 电阻抗层析成像, 温度监测, 表面电极电压

PACS: 43.80.Ev, 43.35.Yb

DOI: 10.7498/aps.66.164301

1 引言

高强度聚焦超声^[1-4](high intensity focused ultrasound, HIFU) 是一种具有广阔应用前景的无创肿瘤治疗技术, 它利用超声波在组织中的穿透性和易聚焦性, 将换能器发射的超声波汇聚到肿瘤靶区, 利用组织的声热效应产生 $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上的高温, 实现肿瘤组织在短时间内凝固性坏死从而达到治疗肿瘤的目的. 在 HIFU 治疗过程中, 既要杀灭肿瘤细胞, 又不损伤周围的正常组织, 准确的温度控制是关键, 其中实时温度和疗效监测对 HIFU 的临

床应用具有重要的意义.

为了避免在 HIFU 治疗中插入测温探针, 减少探针对 HIFU 声场的影响并降低癌细胞转移概率^[5], 国内外学者提出了多种无创测温技术. 微波测温技术利用组织温度和热辐射的关系, 通过体外测量体内的热辐射来推测体内温度, 但渗透深度有限, 测量精度较差. 磁共振成像测温技术^[6]通过温度相关的扩散系数、质子共振频率或弛豫时间的测量实现组织温度图像的重建, 具有无创伤、无电离辐射、高温分辨率的优点, 但其时间分辨率不高. 通过将超声测温技术^[7-11]和 HIFU 系统进行融合, 利用声速和回波时移以及非线性等参数实现温度

* 国家自然科学基金(批准号: 11474166, 11604156)、江苏省自然科学基金(批准号: BK20161013)、国家博士后基金(批准号: 2016M591874) 和江苏高校优势学科资助的课题.

† 通信作者. E-mail: maqingyu@njnu.edu.cn

监测, 但它们的温度变化较小, 测量精度较低. 近年来B超^[12]被用来进行HIFU定位引导, 监测治疗前后组织的供血变化, 但是还不能实现高精度的温度监控和实时疗效评价.

研究表明, 生物组织也是一种导体, 在低频信号(<1 MHz)激励下正常组织的电导率为0—0.5 S/m^[13], 其导电能力和温度有着明显的对应关系. 国内外研究发现生物组织的电阻抗与温度变化存在近似线性关系^[14–16], 其电导率随着温度的升高而增大, 其温度-电阻抗系数(temperature impedance variation factor, TIVF)约为 $-2\%/^{\circ}\text{C}$, 在 70°C 热凝固变性时突变到 $-14.7\%/^{\circ}\text{C}$. 37°C 和 70°C 时生物组织的电导率分别为0.41 S/m和0.79 S/m, 其变化几乎达到100%. 和声阻抗相比, 生物组织的电阻抗范围和变化率更高, 这为无创测温提供了物理基础.

在本实验室近期的研究中, 利用组织模型的电阻抗相对变化^[17](relative impedance variation, RIV)进行了HIFU焦域的电阻抗测量, 结果表明当HIFU声功率一定时, 组织模型的RIV和治疗时间呈线性关系; 在达到HIFU治疗疗效时(焦域径向 $\pm 0.4\text{ mm}$ 区域达到 70°C), 组织模型的RIV和HIFU声功率呈现反比关系, 而所需治疗时间和声功率的平方成反比, 证明组织模型的RIV可以用来实现HIFU治疗过程中组织焦域的温度监测和疗效评估. 但是由于HIFU焦域的尺寸很小, 其电阻抗变化对模型RIV的影响较小, 因此对电阻抗测量系统的灵敏度提出了更高的要求. 同时, 由于RIV测量的是HIFU治疗过程中组织模型的整体电阻抗变化, 很难实现高精度的焦点定位和焦域温度反演, 进一步将HIFU治疗过程中的温度-电阻抗关系和焦域的准确定位相结合, 进行电阻抗/温度图像的重建在HIFU治疗的温度监测中具有重大的研究价值和前景.

近年来, 电阻抗成像技术(electrical impedance tomography, EIT)^[18–20]得到了迅速的发展, 并在生物医学领域得到了广泛的应用. EIT根据生物组织内部电阻抗分布的不同, 通过对物体表面电流和电压的测量来重建物体内部电导率的分布. 由于EIT技术不使用射线, 激励电流在安全范围以内, 对人体无害, 成本低廉, 且可以实现

HIFU治疗声学系统和电阻抗测量的电学系统的完全分离, 减少相互干扰, 提高测量的可靠性, 因此用EIT来测量HIFU焦域的电阻抗分布是一种新方法.

本文基于组织的温度-电阻抗关系, 建立了HIFU治疗和EIT测量系统模型, 研究了HIFU的声场和温度场分布特性, 分析了HIFU焦域的电阻抗分布, 提出了一种基于EIT的HIFU焦域温度监测技术. 首先, 利用有限元建立了系统的仿真模型, 计算了HIFU过程中组织模型的声场和温度场分布; 然后基于组织的温度-电阻抗关系, 将声学系统扩展到电学系统, 利用焦平面表面对称电极的循环电流注入, 计算HIFU焦域的电流密度和电势分布, 得到焦平面上的表面电极电压; 最后采用修正的牛顿-拉夫逊算法, 利用模拟的 32×32 表面电极电压进行焦平面的电导率分布重建. 中心和偏心聚焦条件下不同治疗时间的仿真结果表明, 重建的电导率分布能较好地反映出HIFU的焦点位置和焦域的电导率变化, 间接反映了HIFU治疗过程中焦域的温升情况. 研究结果证明了EIT用于HIFU焦域电阻抗分布重建的可行性, 为HIFU治疗中焦域的精确定位和温度监测以及疗效评估提供了一种电阻抗测量和成像的新方法.

2 原理与方法

Crum等^[21]对超声非线性对HIFU焦域温升的研究表明, 由于热传导的影响, 超声非线性对HIFU焦域的组织温升影响较小; 另外Myers和Soneson^[22–24]证明 n 阶谐波所产生的温升和其谐波热源的比值为 $\log(n)/n$, 在HIFU治疗中非线性效应产生明显焦点温升误差(达到10%)的声功率临界值为115 W. 本研究所用的声功率为15.68 W时, 非线性温升误差远小于2%, 可以采用线性模型进行声场计算和温升估计, 为进一步HIFU焦域的电势测量和EIT重建提供基础.

考虑到媒质的黏滞性对声波的吸收, 聚焦超声换能器所激发的声波在生物组织内部传播时会产生能量衰减和温度升高, 其声压 p 满足一维波动方程^[25–27]:

$$\rho_0 \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = K_s \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \eta \frac{\partial^3 p}{\partial x^2 \partial t}, \quad (1)$$

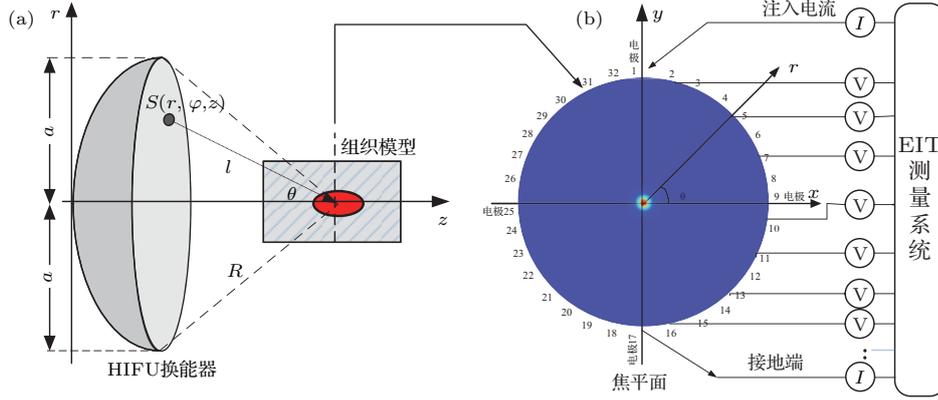


图1 HIFU治疗和EIT测量系统原理图

Fig. 1. Sketch map of the comprehensive system of HIFU therapy and EIT measurement.

其中 $\eta = \frac{4}{3}\eta' + \eta''$ 为黏滞系数, η' 和 η'' 分别是切变和容变黏滞系数, ρ_0 为静态密度, K_s 为绝热体积弹性系数, p 为声压分布. 对于简谐波 $p(x, t) = p(x) \exp(j\omega t)$, 声波方程可以变换为 $\partial^2 p / \partial x^2 + k'^2 p = 0$ [26], 其中 ω 是角频率, $k' = \omega \sqrt{\rho_0 / (K_s + j\omega\eta)}$ 为复波数, 可进一步表示为 $k' = \omega/c + j\alpha_a$, 其实部为无黏滞的波数, 虚部 α_a 为声波的吸收系数, 因此黏滞介质中的复声速和复密度分别为 $c_c = \omega/k'$ 和 $\rho_c = \rho c^2 / c_c^2$, ρ 和 c 为不考虑声衰减的介质密度和声速. 将上述过程推广到三维得到黏滞介质中的声波方程为

$$\nabla^2 p + k'^2 p = 0. \quad (2)$$

HIFU 治疗系统的原理如图 1 (a) 所示, 聚焦换能器表面任意超声阵元的波动方程可以简化为 Helmholtz [26] 方程:

$$\nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho_c} \nabla p \right) + \frac{k'^2}{\rho_c} p = 0. \quad (3)$$

由于换能器声场的轴对称性, (3) 式可以在二维轴对称圆柱坐标下简化为

$$\nabla \cdot \left[\frac{1}{\rho_c} \left(\frac{\partial p}{\partial r} \mathbf{e}_r + \frac{\partial p}{\partial z} \mathbf{e}_z \right) \right] + \frac{k'^2}{\rho_c} p = 0, \quad (4)$$

其中, \mathbf{e}_r 和 \mathbf{e}_z 分别是沿 r 和 z 方向的单位矢量. 将 $c_c = \omega/k'$ 代入 (4) 式, 将公式左右两边同乘 $(-r)$, 得到黏滞介质中的简化方程:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial r} \left[-\frac{r}{\rho_c} \left(\frac{\partial p}{\partial r} \right) \right] + r \frac{\partial}{\partial z} \left[-\frac{1}{\rho_c} \left(\frac{\partial p}{\partial z} \right) \right] \\ - \left[\left(\frac{\omega}{c_c} \right)^2 \right] \frac{r p}{\rho_c} = 0. \end{aligned} \quad (5)$$

众所周知, 超声的声热效应 [26-28] 是超声热疗的基本原理. 一定强度的超声在组织媒介中传播时, 部分声能被组织吸收转化为热能, 这种被吸收的声能就是 HIFU 治疗的热源. 假设声波在沿 z 轴传播过程中通过一个面积为 dS 、长度为 dz 的体积元媒质, 如 z 处的声强为 I_1 , $z + dz$ 处的声强为 I_2 , 考虑到媒质对声波能量的吸收, 可知 $I_1 > I_2$. 在一维声传播条件下, 声场中单位时间内单位体积的媒质所吸收的声能量可以由声强表示:

$$Q = -\frac{I_2 dS - I_1 dS}{dz dS} = -\frac{dI}{dz}. \quad (6)$$

在三维空间的声传播中, 热源则可以由声强的空间梯度 [28] 计算,

$$Q = -\nabla \cdot I. \quad (7)$$

在平面波近似下, 声波沿 z 方向传播, 若入射超声强度 I_0 , 传播距离 z 处的声强可以表示为 $I = I_0 \exp(-2\alpha_a z)$, 其中 α_a 为吸收系数, 代入 (7) 式得到 [28]:

$$Q(z) = -\frac{dI}{dz} = 2\alpha_a I_0 \exp(-2\alpha_a z) = 2\alpha_a I. \quad (8)$$

在生物组织中, 入射声能量的损失一般由声衰减系数 α 表征, 其为吸收系数 α_a 和散射系数 α_s 的总和. 实际计算中很难区分组织对声能量的吸收和散射分量, 一般直接将衰减系数等效为吸收系数 [28], 即 $\alpha \approx \alpha_a$. 在忽略介质中的热耗散和热传导, 传播距离 z 处的超声热源表示为 [28]

$$Q = 2\alpha_a I \approx 2\alpha I = \frac{2\alpha}{\rho_t c_t} \langle p^2 \rangle. \quad (9)$$

在声场计算中, HIFU 焦点处的声强可以由声压各次谐波幅值表示 [28]:

$$I = \frac{\langle p^2 \rangle}{\rho_t c_t} = 2 \sum_{n=1}^{\infty} |C_n|^2 / \rho_t c_t, \quad (10)$$

其中, ρ_t 和 c_t 分别为组织密度和声速, C_n 是 n 次谐波的声压幅值. 在本研究中所用超声功率不大, 忽略非线性影响, (10) 式可以简化为用基波声压计算.

在不考虑血液流动影响的前提下, 将组织所吸

收的热量应用到 Pennes 生物热传导方程 [28,29] 中,

$$\rho_t C_t \frac{\partial T}{\partial t} = K_t \nabla^2 T + Q, \quad (11)$$

其中 K_t 是组织热导率, T 为组织温度, T_0 为初始温度. 由于 HIFU 的热效应, 在焦点处形成中心温度最高、周围温度较低、具有明显的温度梯度分布的椭球状 (mm) 的温升焦域. 为了定量分析组织电阻抗随温度的变化, 将 TIVF [14-16] 应用到电导率中, 得到组织的温度-电导率分段函数为

$$\sigma(T) = \begin{cases} 0.73, & (T = 293K), \\ 0.73 \times 1.0204^{T-T_0}, & (293K < T \leq 342K) \text{ TIVF} = -2\%, \\ 2.2834, & (T = 343K) \text{ TIVF} = -14\%, \\ 2.2834 \times 1.0204^{T-343}, & (T > 343K) \text{ TIVF} = -2\%. \end{cases} \quad (12)$$

可见, 随着 HIFU 治疗时间的增长, 生物组织焦域的温度逐渐升高, 电导率随温度的升高而增大, 在 70 °C 组织凝固时产生快速的电导率提升, 在焦域内形成电导率的梯度分布, 这为 EIT 在 HIFU 中的温度监测提供了物理基础.

基于 EIT 的 HIFU 焦域温度监测技术的正问题研究包括声场、温度和电导率分布, 焦平面内的电势分布以及边界电极的电压分布. 图 1 (b) 显示了 HIFU 治疗中组织模型 (半径为 R) 焦平面的电导率分布, 在边界圆周上均匀设置 N 个电极, 用对称电极 1/17 电流注入, 计算焦平面内的电流密度和电势分布, 得到 32 个边界电极的电压值; 然后利用对称电极的循环电流注入, 重复以上过程, 得到边界电极电压 $V_{ij} (i, j = 1, 2, \dots, N)$, 其中 i 和 j 表示激励电极和测量电极的序号.

EIT 正问题求解是在已知 HIFU 焦域的内部电阻抗分布的前提下, 且具有特殊边界条件的电场计算 [30,31], 组织模型可以等效为导体, 其电场分布满足麦克斯韦方程组 [32], 在 10—100 kHz 的低频电流激励下, 忽略介电常数的影响, 得到场域的表达式 [33]:

$$\begin{cases} \Omega : \nabla \cdot \sigma(T) \nabla \varphi = 0, \\ \Gamma_1 : \varphi = \varphi_0, \\ \Gamma_2 : \sigma(T) \frac{\partial \varphi}{\partial n} = -J_n, \end{cases} \quad (13)$$

其中, $\sigma(T)$ 为场域内电导率分布, T 为节点的温度; Γ_1 为第一类边值条件, 表示已知位函数在场域边界

上各点的值, φ 为场域内电势分布函数, φ_0 为给定的边界电位, 初始时认为给定点边界电位为 0; Γ_2 为第二类边值问题, 表示已知位函数在场域边界上各点的法向导数值; J_n 是给定边界注入的电流密度. 对 (13) 式采用变分法求解 [33], 建立拉普拉斯方程的泛函

$$I(\varphi) = -\frac{1}{2} \int_{\Omega} \varphi (\nabla \cdot \sigma(T) \nabla \varphi) d\Omega,$$

根据格林定理, 考虑模型的边界条件, 并使整个场域的总能量最小, 得到

$$\begin{cases} \Omega : \min I(\varphi) \\ = \min \left[\int_{\Omega} \frac{1}{2} \sigma(T) (\nabla \varphi)^2 d\Omega + \int_{\Gamma} \varphi J_n d\Gamma \right], \\ \Gamma_1 : \varphi = \varphi_0. \end{cases} \quad (14)$$

在 HIFU 治疗中, 焦域的电导率分布随着温升而改变, 结合激励电极的边界条件, 利用有限元算法可以计算出组织模型内各剖分单元和节点的电压, 进一步获得边界电极测量电压 V_{ij} .

基于 EIT 的 HIFU 焦域温度监测的逆问题是通过已经获得的模型边界电极电压和电流激励模式, 利用 V_{ij} 重建出模型内的电阻抗分布. 修正的牛顿-拉夫逊 (MNR) 算法 [18,34,35] 是通过不断迭代来改变电阻率分布, 进而使目标函数 (重建的边界电极电压和测量电压之间误差范数的平方) 最小. 如组织的电导率为 $\sigma(T)$, 则相应的电阻率分布为 $\rho = 1/\sigma(T) = (\rho_1 \ \rho_2 \ \dots \ \rho_{m-1} \ \rho_m)^T$. 在 HIFU 治疗的正问题中, 通过对称电极的循环电流注入得

到 32×32 边界电极测量电压 V_{ij} ; 在 MNR 电阻抗重建的逆问题中, 假设相应对称电极电流注入时计算得到边界电极电压为 $U_{ij}(\rho)$, 则目标函数为

$$f(\rho) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \|U(\rho) - V\|^2 = \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N (U_{ij}(\rho) - V_{ij})^2, \quad (15)$$

其中 $N = 32$. 通过不断迭代使目标函数最小, 得到焦平面的稳定电阻率分布. 为使目标函数最小, 令 $f'(\rho) = U'(\rho)(U(\rho) - V) = 0$, 其中 $U'(\rho)$ 称为 Jacobian 矩阵 [36]. 对 $f'(\rho)$ 泰勒级数展开, 并保留线性项得到 $f' \approx f'(\rho^k) + f''(\rho^k)\Delta\rho^k$, 其中 $\Delta\rho^k = \rho^{k+1} - \rho^k$, $f''(\rho^k) = [J(\rho^k)]^T J(\rho^k)$ 为 Hessian 矩阵, $\Delta\rho^k = -[[J(\rho^k)]^T J(\rho^k)]^{-1}[J(\rho^k)]^T [U(\rho^k) - V]$, 得到 MNR 的迭代公式为

$$\rho^{k+1} = \rho^k + \Delta\rho^k, \quad (16)$$

其中 k 是迭代次数. 为了避免对病态 $[J(\rho^k)]^T J(\rho^k)$ 求逆, 在重建中引入 Tikhonov 正则化 [33] 修正, 并将其补偿项表示为 ρ 的平方函数形式, 得到重构电阻率分布的迭代公式为

$$\begin{aligned} \rho^{k+1} &= \rho^k + \Delta\rho^k \\ &= \rho^k - \{[J(\rho^k)]^T J(\rho^k) + \lambda R\}^{-1} \\ &\quad \times [J(\rho^k)]^T [U(\rho^k) - V]. \end{aligned} \quad (17)$$

将 MNR 重建方法应用到 HIFU 焦域的电导率重建中, 先基于 EIT 正问题得到的边界电极测量电压 V_{ij} , 假设模型焦平面内电阻率分布均匀, 利用有限元模型计算得到边界电极电压 $U_{ij}(\rho)$, 建立目标函数 $f(\rho)$, 通过求解不同电阻率分布下的雅克比矩阵和海森矩阵, 获得新的迭代电阻率分布, 直到目标函数小于预设值, 此时的电阻率分布 ρ^k 即为重建出的组织模型焦平面的电阻率分布, 进一步利用 $\sigma(T) = 1/\rho^k$ 可以计算出电导率分布.

3 数值计算

如图 1 所示, 由于换能器和声传播的对称性, 在有限元 [37] 计算中, HIFU 声场和温度场以及组织电导率分布采用二维轴对称的柱坐标模型, 其中轴向 z 是声传播方向, r 是半径方向, 仿真区域为超声换能器、水域环境以及组织模型. 通过调整换能器

表面振速控制输出声功率, 计算组织焦域的声场、温度场以及电导率分布. 为了在保证计算精度的前提下提高计算速度, 水域环境区域剖分网格尺寸为 $\lambda_{\text{Water}}/4$, 组织区域和焦域的剖分网格尺寸分别 $\lambda_{\text{Tissue}}/4$ 和 $\lambda_{\text{Tissue}}/8$. 设置聚焦超声换能器的直径和焦距均为 10 cm, 中心频率 1.13 MHz. 直径和高度分别为 32 mm 和 35 mm 的圆柱形组织模型中心放在超声换能器的焦域处. 在模型焦平面的表面均匀设置 32 个电极测量表面电极的电压. 在 HIFU 治疗中, 随着超声的作用, 模型内焦域的温度升高, 其电导率随之提高, 形成电导率的梯度分布. 模型采用仿组织透明凝胶 [38], 其物理参数和人体组织较为接近. 计算中水和凝胶组织以及人体组织的相关参数列于表 1. 结合 HIFU 系统的实验参数, 将换能器表面振幅设定为 10.2 nm, 通过有限元计算得到焦域处的声压以及声强分布, 定义焦平面内声压衰减 6 dB 的面积为有效截面面积, 通过 $\int_{A_{cs}} I(x, y) dA$ 计算得到声功率为 15.68 W [17], 并以此作为声源参数进行相关计算.

表 1 温度为 293 K (20 °C) 时的仿真参数
Table 1. Parameters used in simulation at the temperature of 293 K (20 °C).

参数	水	凝胶	人体组织
密度/kg·m ⁻³	1000	1044	1000—1100
速度/m·s ⁻¹	1500	1568	1450—1640
衰减系数/Np·m ⁻¹ ·MHz ⁻¹	0.025	8.55	4.03—17.27
比热容/J·kg ⁻¹ ·K ⁻¹	N/A	3710	3600—3890
导热系数/W·m ⁻¹ ·K ⁻¹	N/A	0.59	0.45—0.56
电导率/S·m	5.5×10^{-6}	0.73	0.8
相对介电常数	81	40	40

通过有限元仿真得到固定声功率 15.68 W 时 HIFU 焦域的轴向剖面 and 径向焦平面的声压分布, 结果如图 2 (a) 和图 2 (b) 所示, 可见 HIFU 焦域呈现椭球状, 焦点处的声压最大, 随着轴向和径向范围的扩大, 声压逐渐降低. 结合 (11) 式, 计算不同治疗时间 (Δt) 组织焦域的温升, 得到如图 3 所示的焦平面温度分布. 在 $\Delta t = 1$ s 时, 焦域半径小于 0.5 mm, 焦域中心的温度较低, 未达到 70 °C. 随着治疗时间的延长, 焦域的能量逐渐积累, 焦点及周围组织的温度不断升高, 同时由于组织的热扩散,

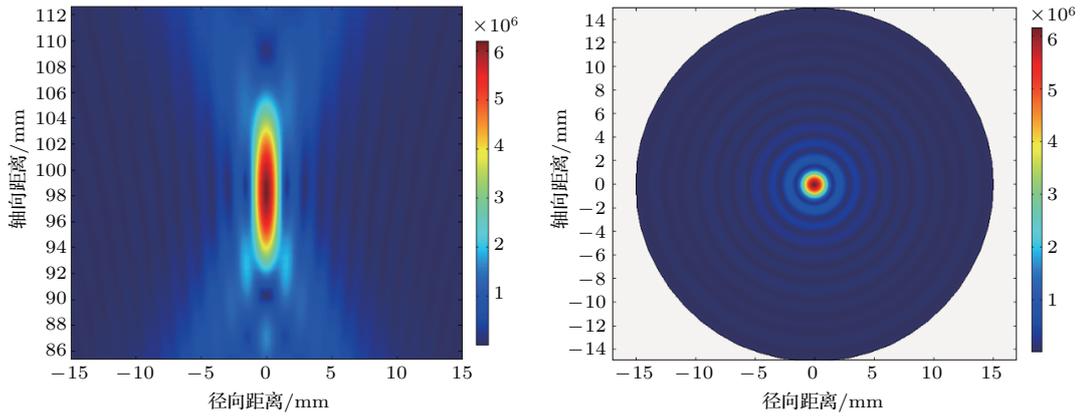


图2 (网刊彩色) 固定声功率为 15.68 W 时, HIFU 的 (a) 轴向剖面和 (b) 焦平面的声压分布
 Fig. 2. (color online) Pressure distributions of (a) axial profile and (b) focal plane for HIFU at a fixed acoustic power of 15.68 W.

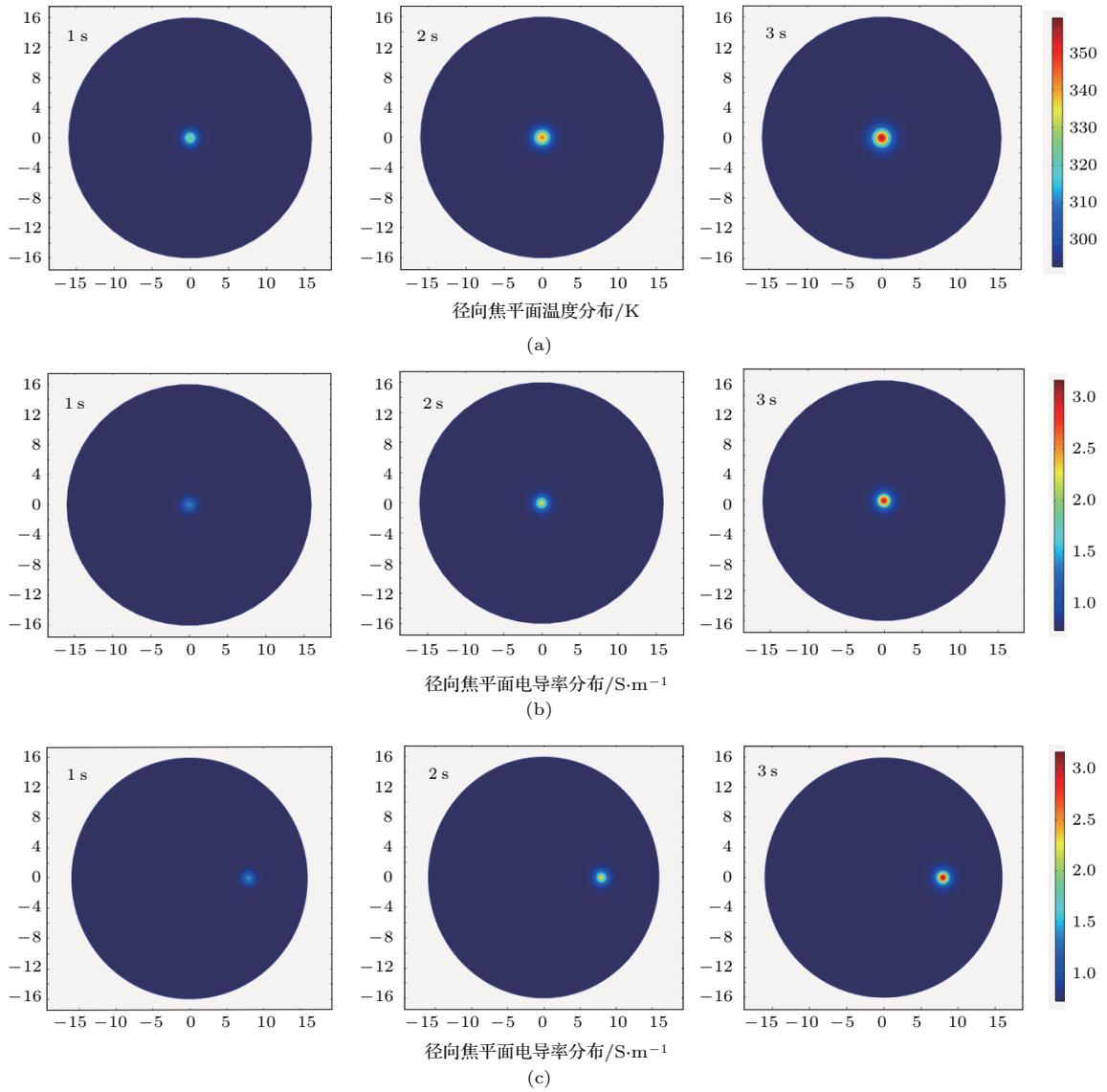


图3 (网刊彩色) 不同治疗时刻 HIFU 焦平面的 (a) 温度和 (b) 电导率分布及 (c) 偏心聚焦的电导率分布
 Fig. 3. (color online) Focal distributions of (a) temperature and (b) conductivity for centric HIFU therapy, as well as (c) the conductivity distributions for eccentric HIFU therapy at different treatment times.

焦域面积不断扩大, 在焦平面上形成圆形的焦斑. 在 $\Delta t = 2\text{ s}$ 时, 焦域中心 0.2 mm 半径范围内的温度超过 $70\text{ }^\circ\text{C}$, 达到了治疗效果. 在 $\Delta t = 3\text{ s}$ 时, 焦域半径超过 1.3 mm , 其中超过在半径 0.5 mm 的范围内温度超过 $70\text{ }^\circ\text{C}$. 进一步将组织的温度-电阻抗关系应用到图 3(a) 中, 得到如图 3(b) 所示的不同治疗时间的焦平面电导率分布. 可见随着的延长, HIFU 焦域的温度逐渐升高, 电导率相应提高, 形成焦域中心导电能力强, 周围导电性能弱的梯度分布.

为了证明研究的普适性, 将焦点沿着径向移动 8 mm 形成 HIFU 偏心聚焦, 得到了如图 3(c) 所示的不同治疗时间 HIFU 焦平面的电导率分布. 由于组织媒质相同, 模型内不同位置的声学特性和电阻抗特性相同, 因此除了焦域位置的移动, 焦平面上焦点处的电导率分布和图 3(b) 基本一致.

在 HIFU 治疗的同时, 通过对称电极的电流注入, 在模型内部形成相应的电场分布, 其变化能反映焦域的温度变化. 图 4(a) 和图 4(b) 分别显示了 HIFU 中心和偏心聚焦时, 在电极 1/17 电流注入, $\Delta t = 1, 2, 3\text{ s}$ 时焦平面内的电流密度和电势分布. 如图 4(a) 的虚线环所示, 随着治疗时间的延长, 焦域的温度和电导率升高, 原来较为均匀分布的电流向焦域的中心汇聚, 形成向上弯曲的电势等位线. 对于如图 4(b) 所示的偏心聚焦, 在焦域内也形成汇聚的电流和弯曲的电势等位线, 其弯曲程度由焦域的电导率分布决定.

为了进行基于 EIT 的电阻抗分布重建, 采用如图 1 所示的三角形网格剖分^[39], 其中剖分节点数为 1225, 剖分单元数为 2320, 并将有限元计算得到的焦平面电导率分布和电势分布导入到所建立的剖分网格中, 将组织模型的焦平面圆周 32 等分,

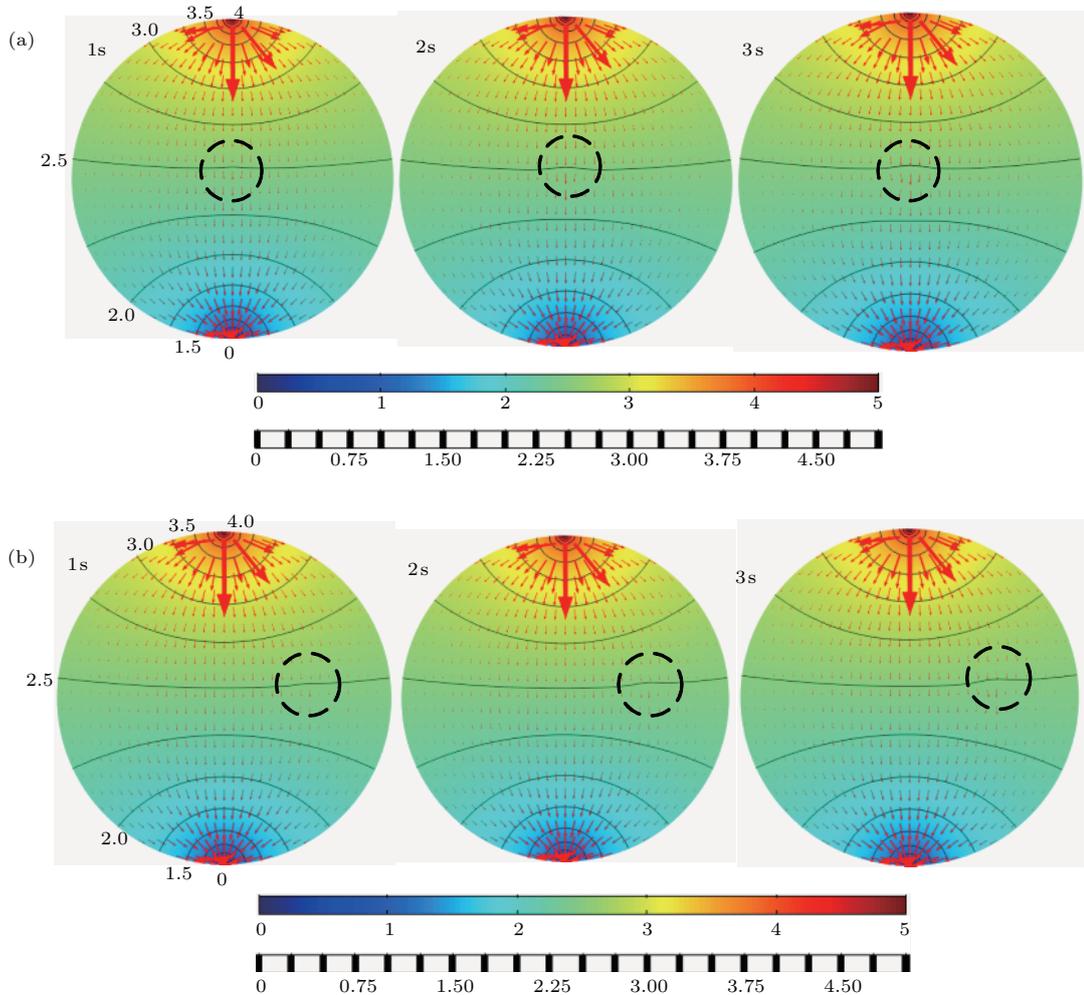


图 4 (网刊彩色) 对称电极 1/17 电流注入, HIFU (a) 中心和 (b) 偏心聚焦时焦平面的电流密度和电势分布
 Fig. 4. (color online) Distributions of current density and electrical potential of the focal plane with (a) centric and (b) eccentric focusing for the current injection from the electrodes 1/17.

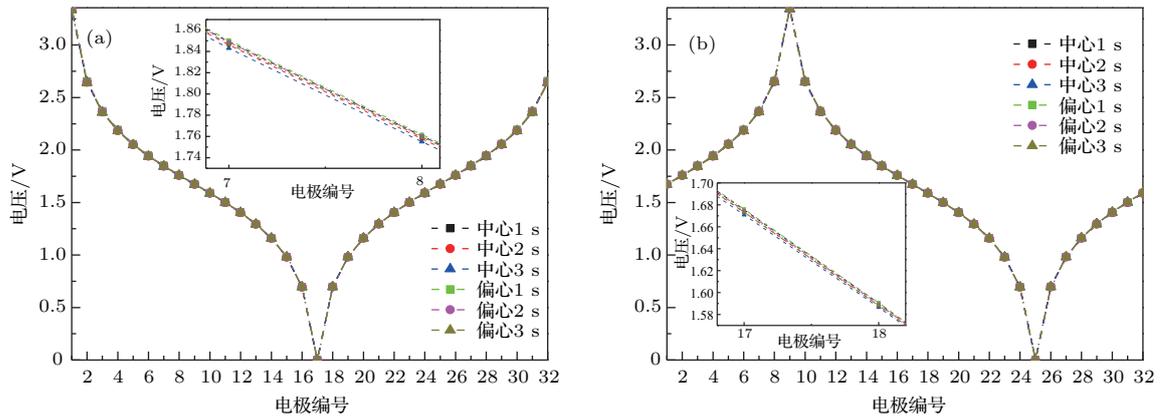


图5 (网刊彩色) 对称电极(a) 1/17和(b) 9/25电流注入时, 模型焦平面表面电极的电压分布

Fig. 5. (color online) Electrical voltage distributions of the surface electrodes in the focal plane with the current injections from the symmetric electrodes of 1/17 and 9/25.

获得循环对称电极电流注入时的边界电极测量电压 V_{ij} . 图5(a)和图5(b)分别显示了对称电极1/17和9/25电流注入时32个边界电极上的测量电压分布. 可见随着治疗时间的延长, 焦域温度升高, 电阻率降低, 相同电流注入时边界电极电压降低. 在改变电流注入电极后, 边界电极的电压分布发生相应的变化. 然而, 由于相对于模型尺寸, 焦域面积很小, 电阻抗差异较小, 因此电极电压分布随着治疗时间和温度以及位置的变化不明显. 图5(a)和图5(b)的内插局部放大图分别显示了两种情况

下测量得到电极7/8和17/18的电压分布, 可以看出相应电极的电压产生了幅度较小的变化(mV量级).

在EIT的电阻抗重建中, 根据HIFU治疗中组织焦域的电导率改变, 设定初始均匀电导率为0.73 S/m, 利用Matlab编程计算焦平面上的电极电位分布 $U_{ij}(\rho)$, 建立目标函数, 并通过求解每次迭代电阻率分布下的雅克比矩阵和海森矩阵获得新的迭代电阻率分布, 当迭代次数达到30次时, 获得了较稳定的重建结果. 图6(a)和图6(b)分别显示

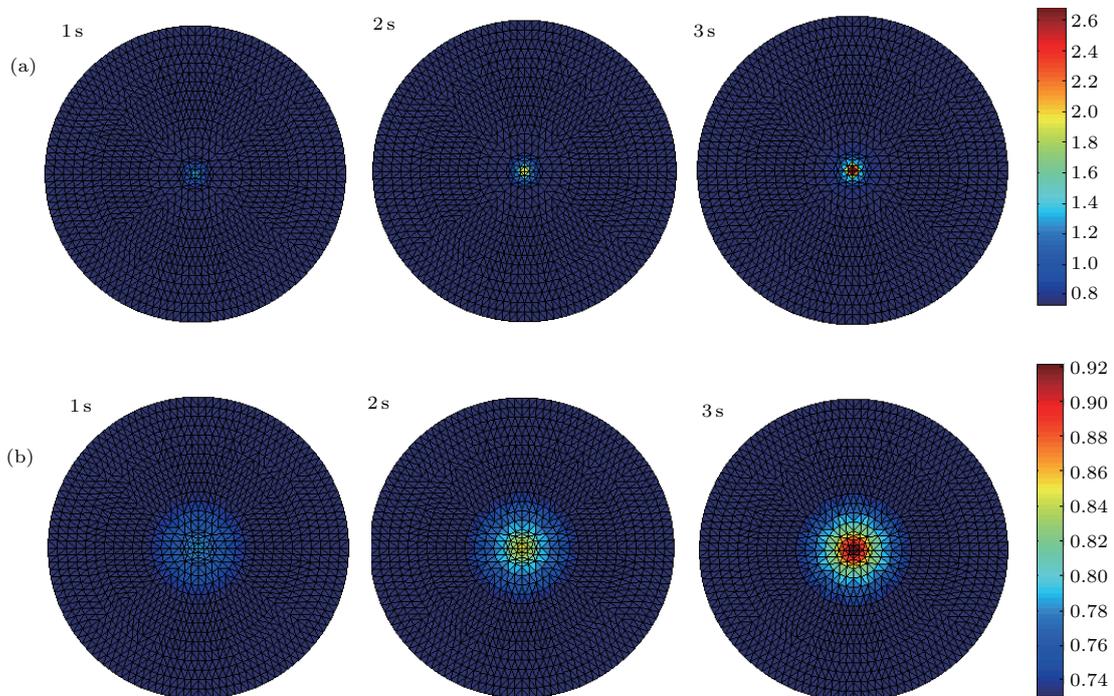


图6 (网刊彩色) HIFU中心聚焦时, (a) 模型焦平面的网格化电导率分布和(b) 重建的电导率分布

Fig. 6. (color online) (a) Grid distributions and (b) reconstructed distributions of conductivity in the focal plane for centric focusing.

了HIFU 中心聚焦时模型焦平面的网格化电导率分布和基于边界电极电压的重建电导率分布, 为了进行重建效果比较, HIFU 偏心聚焦时的相应结果在图 7(a) 和图 7(b) 中给出. 可见重建结果能够较为准确地反映出治疗区域的位置和形状以及电导率的变化趋势, 能够实现准确的焦点定位, 重建焦域的尺寸和电导率随治疗时间的增长而变大, 和模型计算结果的变化趋势一致, 能够反映出不同治疗时间 HIFU 焦域的电导率差异. 但是由于中心聚焦的焦域具有完全对称性, 其边界电极电压的偏差较小, 因此重建焦域的精度不如偏心聚焦效果好.

由于在电导率的网格化处理中使用了三角形

内部的数据平均, 所得到的最大电导率小于有限元的仿真结果. 同时由于重建算法的病态性, 所得到的电导率小于实际值. 为了比较重建效果, 将重建结果用对应时刻模型电导率的最大值进行归一化处理, 得到如图 8 所示的不同治疗时间模型焦平面的网格化电导率径向分布和重建电导率的径向分布. 虽然重建结果比实际电导率范围宽, 但是仍然可以精确定位焦点位置, 反映焦平面内焦域温度和电导率的分布; 随着治疗时间的增加, 焦域的电导率变化增大, 重建的电导率分布和模型电导率分布趋势一致, 能够较好地反映组织电导率随温度的变化特性.

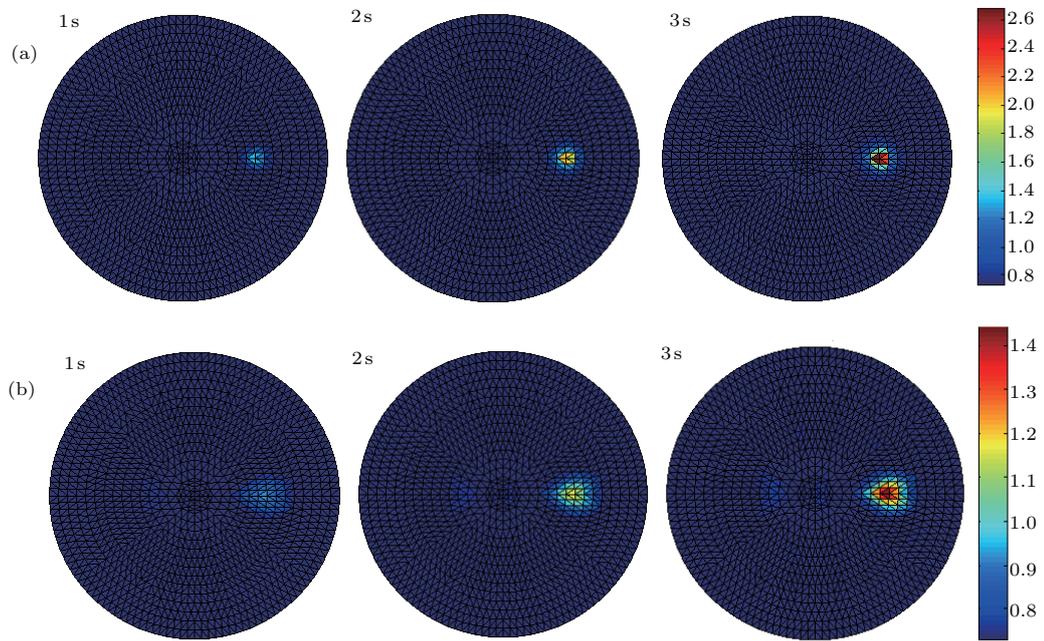


图 7 (网刊彩色) HIFU 偏心聚焦时, (a) 模型焦平面的网格化电导率分布和 (b) 重建的电导率分布

Fig. 7. (color online) (a) Grid distributions and (b) reconstructed distributions of conductivity in the focal plane for eccentric focusing.

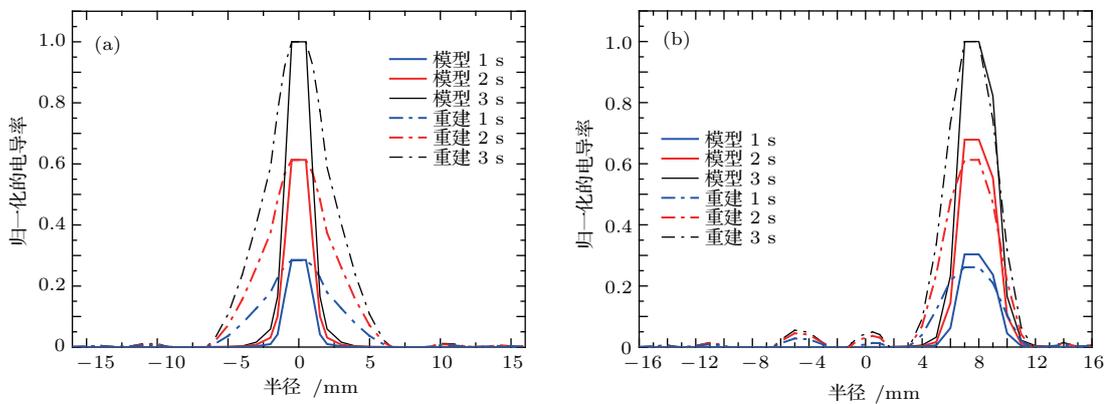


图 8 (网刊彩色) HIFU (a) 中心和 (b) 偏心聚焦时, 不同治疗时间组织模型焦平面的网格化电导率归一化径向分布和重建电导率的归一化径向分布

Fig. 8. (color online) Normalized radial grid distributions and reconstructed distributions of conductivity in the focal plane for (a) centric and (b) eccentric focusing.

4 讨 论

本研究中由于 HIFU 的声功率不太高, 超声非线性所产生温升对线性声场所产生的误差较小, 为了简化温度场的计算, 选用黏滞媒质中的线性方程求解, 取得较好的计算效果. 但实际中, HIFU 声场一般为非线性, 要获得更为准确的声场和温度场, 甚至考虑声空化的影响, 在进一步的研究中采用 Westervelt [40], KZK [41,42] 和 SBE [43] 方程求解, 会得到更为精确 HIFU 焦域的温度分布.

理论和模拟结果证明, 虽然测量的边界电极的电压变化较小, 但利用 EIT 可以精准定位 HIFU 焦域的位置和焦域内电阻抗的变化趋势, 重建图像中电导率的差异可以反映焦域的温度分布特性, 在 HIFU 的疗效监测中有着广泛的应用前景. 另外, 当前 EIT 逆问题求解算法主要包括动态重构算法(例如等位线反投影法)和静态重构算法(如牛顿-拉夫逊迭代算法)等. 鉴于动态重构算法计算速度快和效率高的优点, 本研究首先采用等位线投影法对 32 电极的测量数据进行了仿真计算, 然而由于 HIFU 焦域的面积小, 电导率变化范围大, 而边界电极的电压变化小, 因此重建算法对电阻抗的变化不敏感, 重建图像的精度差. 虽然修正的牛顿-拉夫逊算法是一种静态的重建算法, 但具有良好的收敛性, 重建结果较动态算法更好, 但由于该算法重建问题的病态性会随剖分网格的增加而增加, 电阻抗重建的网格剖分不能过密, 限制了重建精度的提高, 因此需要进一步研究 EIT 重建算法, 在较少的网格剖分和表面电极条件下, 获得更高精度的重建图像.

本研究使用循环对称电极电流注入, 其电流密度和电势分布对位置较为敏感, 当 HIFU 焦域在模型中心时, 不同位置激励下的表面电极电压的差异较小, 因此电阻抗重建的精度和分辨率较低. 为了获得较大的表面电极电压差异, 需要改进电极注入方式, 实现了多种激励模式下的电阻抗分布重建. 当前 EIT 理论较为成熟, 算法简便, 设备廉价, 对生物组织伤害小, 重建速度较快, 本研究把 EIT 和 HIFU 相结合, 实现电学系统和声学系统完全分离, 对 HIFU 治疗系统干扰小, 可以同步实现 HIFU 治疗和电阻抗测量, 利用组织温度-电导率的关系, 可以实现 HIFU 治疗过程中焦域温度的反演. 进一步

研究中, 将模型对称电极的 RIV 测量和边界电极电压监测相结合, 可以有效提高焦点定位和焦域温度监测的准确性, 为 HIFU 疗效评估和剂量控制提供实时电阻抗测量和成像新方法.

5 结 论

本文针对 HIFU 治疗中的无创温度监测难题, 基于组织的温度-电阻抗关系, 提出了一种基于 EIT 的 HIFU 焦域的温度和疗效监测技术. 本研究将 HIFU 治疗的声学系统和电阻抗测量的电学系统有机结合, 利用组织模型表面的电阻抗测量来实现 HIFU 焦域的电阻抗分布的重建, 实现温度和疗效估计. 建立了 HIFU 治疗和 EIT 测量系统模型, 模拟了固定声功率 (15.68 W) 时组织焦域的声场和温度场分布, 以及中心和偏心聚焦的电导率分布. 通过对称电极的旋转电流注入, 计算了圆柱组织模型焦平面内的电流密度和电势分布, 获得了焦平面的表面电极电压分布. 在电阻抗重建中, 采用修正的牛顿-拉夫逊算法, 通过迭代计算实现了焦平面的电导率分布重建. 结果表明, 重建的电导率分布能准确反映 HIFU 焦域的位置和范围, 体现随治疗时间增长的电导率变化, 证明 EIT 在温度监测中应用的可行性. 本研究为 HIFU 治疗中焦点的精确定位, 焦域的实时温度监测和疗效评估以及剂量控制提供了一种无创电阻抗测量和成像新方法.

参考文献

- [1] Hutchinson L 2011 *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **8** 385
- [2] Kennedy J E 2005 *Nat. Rev. Canc.* **5** 321
- [3] Qian S Y, Wang H Z 2001 *Acta Phys. Sin.* **50** 501 (in Chinese) [钱盛友, 王鸿樟 2001 物理学报 **50** 501]
- [4] Gavrilov L R 2013 *J. Acoust. Soc. Amer.* **133** 4348
- [5] Jiang L X, Hu B 2006 *Tech. Acoust.* **25** 43 (in Chinese) [姜立新, 胡兵 2006 声学技术 **25** 43]
- [6] Shen J, Shen J L, Zou J Z 2007 *J. Ultrasound Clin. Med.* **9** 486 (in Chinese) [沈洁, 申俊玲, 邹建中 2007 临床超声医学杂志 **9** 486]
- [7] Ye G, Smith P P, Noble J A 2010 *Ultrasound Med. Biol.* **36** 234
- [8] Daniels M J, Varghese T, Madsen E L, Zagzebski J A 2007 *Phys. Med. Biol.* **52** 4827
- [9] Fan T B, Zhang D, Zhang Z, Ma Y, Gong X F 2008 *Chin. Phys. B* **17** 3372
- [10] Anand A, Kaczowski P J 2004 *J. Acoust. Soc. Amer.* **115** 2490
- [11] Ma Y, Zhang D, Gong X F, Liu X Z, Ma Q Y, Qiu Y Y 2007 *Chin. Phys.* **16** 2745

- [12] Fan L Z, Luo F, Yu D Y, Liu X T, Zhang J, Xie M X 2005 *Clin. J. Med. Instru.* **29** 115 (in Chinese) [范良志, 罗飞, 喻道远, 刘夏天, 张静, 谢明星 2005 中国医疗器械杂志 **29** 115]
- [13] Gabriel C, Peyman A, Grant E H 2009 *Phys. Med. Biol.* **54** 4863
- [14] Zurbuchen U, Holmer C, Lehmann K S, Stein T, Roggan A, Seifarth C, Buhr H J, Ritz J P 2010 *Int. J. Hyperthermia* **26** 26
- [15] Griffiths H, Ahmed A 1987 *Clin. Phys. Physiol. Meas.* **8** 147
- [16] Cai H, You F S, Shi X T, Fu F, Liu R G, Tang C, Dong X Z 2010 *Chin. Med. Equip. J.* **31** 8 (in Chinese) [蔡华, 尤富生, 史学涛, 付峰, 刘锐岗, 汤池, 董秀珍 2010 医疗卫生装备 **31** 8]
- [17] Su H D, Guo G P, Ma Q Y, Tu J, Zhang D 2017 *Chin. Phys. B* **26** 054302
- [18] Li K Q 2015 *M. S. Dissertation* (Nanjing: Nanjing University of Posts and Telecommunications) (in Chinese) [李凯强 2015 硕士学位论文 (南京: 南京邮电大学)]
- [19] Xu G X 2004 *Ph. D. Dissertation* (Chongqing: Chongqing University) (in Chinese) [徐管鑫 2004 博士学位论文 (重庆: 重庆大学)]
- [20] Zhang L 2013 *Ph. D. Dissertation* (Nanjing: Nanjing University of Science and Technology) (in Chinese) [张丽 2013 博士学位论文 (南京: 南京理工大学)]
- [21] Curra F P, Mourad P D, Khokhlova V A, Crum L A 2000 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelect. Freq. Control* **47** 1077
- [22] Sonesson J E, Myers M R 2010 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelect. Freq. Control* **57** 2450
- [23] Myers M R, Sonesson J E 2009 *J. Acoust. Soc. Amer.* **126** 425
- [24] Sonesson J E, Myers M R 2007 *J. Acoust. Soc. Amer.* **122** 2526
- [25] Du G H, Zhu Z M, Gong X F 2012 *Fundamentals of Acoustics* (Nanjing: Nanjing University Press) pp292–305 (in Chinese) [杜功焕, 朱哲民, 龚秀芬 2012 声学基础 (南京: 南京大学出版社) 第 292—305 页]
- [26] Cheng J C 2013 *Principles of Acoustics* (Beijing: Science Press) pp571–576 (in Chinese) [程建春 2013 声学原理 (北京: 科学出版社) 第 571—576 页]
- [27] Wan M X, Zong J Y, Wang S P 2010 *Biomedical Ultrasound* (Beijing: Science Press) pp649–669 (in Chinese) [万明习, 宗瑜瑾, 王素品 2010 生物医学超声学 (北京: 科学出版社) 第 649—669 页]
- [28] Zhang D, Guo X S, Ma Q Y, Tu J 2014 *Fundamentals of Medical Ultrasound* (Beijing: Science Press) pp415–418 (in Chinese) [章东, 郭霞生, 马青玉, 屠娟 2014 医学超声基础 (北京: 科学出版社) 第 415—418 页]
- [29] Pennes H H 1948 *J. Appl. Physiol.* **1** 93
- [30] Chen Z J, Zhou G L 2014 *Inform. Commun.* **4** 36 (in Chinese) [陈姝君, 周广丽 2014 信息通信 **4** 36]
- [31] Chen Z J 2008 *Ph. D. Dissertation* (Nanjing: Nanjing University of Science and Technology) (in Chinese) [陈姝君 2008 博士学位论文 (南京: 南京理工大学)]
- [32] Li G Y 2011 *M. S. Dissertation* (Beijing: Beijing Jiaotong University) (in Chinese) [黎光宇 2011 硕士学位论文 (北京: 北京交通大学)]
- [33] Xu G Z, Li Y, Yang S, Wu H L, Zhang S, Zhang J J 2010 *Biomedical Electrical Impedance Tomography* (Beijing: Machinery Industry Press) pp33–34 (in Chinese) [徐桂芝, 李颖, 杨硕, 吴焕丽, 张帅, 张剑军 2010 生物医学电阻抗成像技术 (北京: 机械工业出版社) 第 33—34 页]
- [34] Lin M F 2014 *M. S. Dissertation* (Nanjing: Nanjing University of Posts and Telecommunications) (in Chinese) [林明锋 2014 硕士学位论文 (南京: 南京邮电大学)]
- [35] Zhang L 2014 *Electr. Design Eng.* **22** 184 (in Chinese) [张丽 2014 电子设计工程 **22** 184]
- [36] Qin S L 2000 *Computat. Phys.* **17** 314 (in Chinese) [秦世伦 2000 计算物理 **17** 314]
- [37] Ma H, Wang G 2009 *COMSOL Multiphysics Basic Operation Guide and FAQ* (Beijing: China Communications Press) (in Chinese) [马慧, 王刚 2009 COMSOL Multiphysics 基本操作指南和常见问题解答 (北京: 人民交通出版社)]
- [38] Hu B, Jiang L X, Huang Y 2006 *Tech. Acoust.* **25** 613 (in English) [胡兵, 姜立新, 黄瑛 2006 声学技术 **25** 613]
- [39] Li G 2013 *M. S. Dissertation* (Tianjing: Tianjing University of Science and Technology) (in Chinese) [黎鸽 2013 硕士学位论文 (天津: 天津科技大学)]
- [40] Bessonova O, Wilkens V 2013 *J. Acoust. Soc. Amer.* **134** 4213
- [41] Sun J M, Yu J, Guo X S, Zhang D 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 054301 (in Chinese) [孙健明, 于洁, 郭霞生, 章东 2013 物理学报 **62** 054301]
- [42] Chen T, Fan T, Zhang W, Qiu Y Y, Tu J, Guo X S, Zhang D 2014 *J. Appl. Phys.* **115** 114902
- [43] Chen T 2014 *Ph. D. Dissertation* (Nanjing: Nanjing University) (in Chinese) [陈涛 2014 博士学位论文 (南京: 南京大学)]

Noninvasive temperature monitoring for high intensity focused ultrasound therapy based on electrical impedance tomography*

Guo Ge-Pu Su Hui-Dan Ding He-Ping Ma Qing-Yu[†]

(School of Physics and Technology, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

(Received 8 April 2017; revised manuscript received 7 June 2017)

Abstract

As a new treatment modality with little thermal damage and few cell metastases to surrounding normal tissues, high intensity focused ultrasound (HIFU) therapy is considered to be one of the most promising technologies for tumor therapy in the 21st century. However, noninvasive temperature monitoring for the focal region exhibits great significance of precise thermal dosage control in HIFU treatment. By combining electrical impedance measurement and HIFU, an electrical impedance tomography (EIT) based temperature monitoring method using surface voltages is proposed to reconstruct the distribution of electrical conductivity inside the focal plane on the basis of the temperature dependent electrical impedance of tissues. In theoretical study, a comprehensive system of EIT measurement during HIFU therapy is established. With the consideration of acoustic absorption in viscous tissues, three-dimensional Helmholtz equation for HIFU is simplified into two-dimensional axisymmetric cylindrical coordinates, and the characteristics of temperature rising in the focal region are derived using Pennes bio-heat transfer equation. Then, by introducing the temperature-conductivity relation into tissues, the processing methods for electrical field and surface voltage in the focal region are constructed with constant current injection from two symmetrical electrodes. In simulation study, by applying the experimental parameters of the focused transducer, the distributions of acoustic pressure and temperature are simulated at a fixed acoustic power, and then the corresponding distributions of conductivity in the focal plane are achieved at different treatment times for centric and eccentric focusing. Furthermore, with the simulations of current density and electrical potential generated by the rotating current injection from 16 pairs of symmetrical electrodes, 32×32 voltages are detected by the 32 surface electrodes placed around the focal plane of the model. In conductivity image reconstruction, the modified Newton-Raphson (MNR) algorithm is employed to conduct iterative calculation. It shows that with the increase of HIFU treatment time, the electrical conductivity in the focal region increases accordingly and reaches a maximum value in the center due to the highest acoustic pressure and the most energy accumulation. It is proved that not only the position of the focal center, but also the conductivity distribution inside the focal region can be restored accurately by the proposed EIT based reconstruction algorithm. The favorable results demonstrate the feasibility of temperature monitoring during HIFU therapy, and also provide a new method of evaluating the noninvasive efficacy and controlling the dose based on electrical impedance measurements.

Keywords: high intensity focused ultrasound, electrical impedance tomography, temperature monitoring, surface electrode voltage

PACS: 43.80.Ev, 43.35.Yb

DOI: 10.7498/aps.66.164301

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11474166, 11604156), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, China (Grant No. BK20161013), the Postdoctoral Science Foundation of China (Grant No. 2016M591874) and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions, China.

[†] Corresponding author. E-mail: maqingyu@njnu.edu.cn