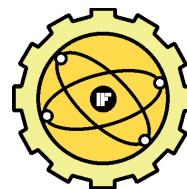




POLSKIE TOWARZYSTWO AKUSTYCZNE



KOMITET AKUSTYKI PAN



INSTYTUT FIZYKI POLITECHNIKI ŚLĄSKIEJ

57. Otwarte Seminarium z Akustyki

Modelowanie numeryczne obszaru nagrzewania oraz intensywności źródła ciepła w szurzej wątrobcie *in vivo* naświetlanej skoncentrowaną wiązką ultradźwiękową o niskiej mocy

Numerical modeling of heating area and heat sources intensities in rat liver *in vivo* due to the ultrasound concentrated beam of low intensity

Eleonora KRUGLENKO, Barbara GAMBIN

Instytut Podstawowych Problemów Techniki Polskiej Akademii Nauk,

ul. Pawińskiego 5B, 02-106 Warszawa

e-mail: ekrug@ippt.gov.pl

Streszczenie

*W pracy rozpatrzono modelowanie hipertermii, to jest procedury podwyższania temperatury powyżej 37 °C w celach terapeutycznych. Skoncentrowana wiązka ultradźwiękowa niskiej mocy była poprzednio wykorzystywana jako źródło ciepła w tkance wątroby w doświadczeniach przeprowadzanych *in vitro*. Do generowania impulsu wiązki ultradźwiękowej został użyty okrągły skupiający przetwornik piezoelektryczny o średnicy 15 [mm], długości ogniskowej 25 [mm] i częstotliwości rezonansowej 2 [MHz]. Eksperymentalne dane wzrostu temperatury mierzone przez termopary, zostały porównane z wynikami obliczeniowymi otrzymanymi z modelu numerycznego bazującego się na metodzie elementów skończonych. W tej pracy użyto metody elementów skończonych do obliczenia procesu nagrzewania tkanek *in vivo*. Po pierwsze, w modelowaniu została uwzględniona perfuzja krwi jako ujemne źródła ciepła zależne liniowo od przyrostu temperatury. Po drugie, właściwości termiczne i akustyczne tkanki używane w modelu numerycznym zostały przyjęte z opublikowanych danych, podczas gdy rozmiar i intensywność źródeł ciepła modelowane są w zgodzie z wynikami uzyskanymi z rozwiązań nieliniowego równania propagacji fali akustycznej w trójwarstwowym ośrodku stratnym. Pokazano, że wyniki modelu numerycznego procesu nagrzewania w tkance *in vivo* silnie zależą od gęstości mocy cieplnej źródeł oraz od rozmiaru obszaru nagrzewania. Źródła ciepła aproksymowano numerycznie na dwa różne sposoby. Pierwszy, polegał na modelowaniu źródeł ciepła jako jednorodnego rozkładu gęstości mocy cieplnej rozłożonej w objętości 3 cylindrów imitujących kształt wiązki akustycznej. Drugi sposób przyjmuje ciągły, niejednorodny rozkład gęstości mocy uzyskany bezpośrednio z numerycznego rozwiązania przez odpowiednio dobrane aproksymanty Padé (funkcję wymierne). Wyniki są porównywane i omówione. Pokazano wpływ różnych modeli na profile wzrostu temperatury.*

1. WSTĘP

Obok tradycyjnego zastosowania ultradźwięków w diagnostyce medycznej, gdy wpływ na tkankę żywą jest nieistotny, ostatnio coraz częściej wykorzystywane są aktywne działania ultradźwięków na biostruktury (oddzielne komórki, tkankę, organy) celem określonej zmiany ich własności funkcjonalnych lub fizycznych. Jednym z takich działań jest stosowanie skupionej wiązki ultradźwiękowej średniej lub niskiej mocy do nagrzewania tkanki żywej, w której wytwarza się ciepło związane z absorpcją energii fali ultradźwiękowej. Taka właśnie wiązka ultradźwiękowa o niskiej mocy jest wykorzystywana w celach terapeutycznych. Działanie promieniowania niskiej

intensywności rzędu 1-10 [W/m³] na tkankę w ciągu 10-60 minut powoduje lokalne nagrzanie do 40-48 [°C]. Zwiększenie temperatury do 43 [°C] w tkance żywej powoduje uruchomienie kontrolowanego mechanizmu szoku cieplnego, w którym podczas skomplikowanych procesów biochemicznych białka HSP (ang. Heat Shock Protein) "naprawiają" nie tylko białka zniszczone przez nagrzewanie, ale również białka zmienione wskutek zmian chorobowych. Na tym polega rola białek HSP w terapii genowej. Przy przekroczeniu temperatury 43 [°C] następuje nieodwracalny proces denaturacji białek. W czasie trwania terapii nie można dopuścić do zniszczenia tkanki i należy podtrzymywać temperaturę w tym samym wąskim

przedziale wzrostu. Niezbędne jest więc zwiększenie precyzji przewidywania miejsca i rozmiarów termicznego działania na tkanki biologiczne wiązki ultradźwiękowej o określonej mocy i czasie działania.

W procesie wykorzystania ultradźwięków do celów terapeutycznych, ich walidacja musi być wstępnie dokonana w doświadczeniach na zwierzętach *in vivo*, planowanych w ZU IPPT PAN. Niezależnie, niezbędne jest modelowanie numeryczne dające możliwość obliczenia rozkładu w czasie i w przestrzeni pola temperatury. Szczególne elementy takiego modelowania nagrzania tkanki są przedstawione w niniejszej pracy.

2. MODEL NUMERYCZNY

2.1. Opis modelu

Wykorzystujemy równanie przewodnictwa ciepła dla ośrodka niejednorodnego, zajmującego obszar V w 3D przestrzeni (równanie Pennesa) [Pennes]:

$$\rho(\mathbf{x})C(\mathbf{x})\frac{\partial T(\mathbf{x},t)}{\partial t} = \nabla \cdot K(\mathbf{x}) \cdot \nabla T(\mathbf{x},t) \quad (1)$$

$$+Q_p(\mathbf{x},t) + Q_{int}(\mathbf{x},t) + Q_{ext}(\mathbf{x},t), \text{ for } \mathbf{x} \in V,$$

gdzie T , t , ρ , K są temperaturą, czasem, gęstością, ciepłem właściwym, przewodnością cieplną ośrodka, człon $Q_p(\mathbf{x},t)$ opisuje proces perfuzji krwi, tzn. ciepło odprowadzane lub doprowadzane przez przepływ krwi. Ciepło wewnętrzne $Q_{int}(\mathbf{x},t)$ jest wytwarzane poprzez procesy chemiczne w tkankach - metabolizm oraz ciepło $Q_{ext}(\mathbf{x},t)$ jest dostarczane z źródeł zewnętrznych do tkanki.

W rozpatrywanym modelu $Q_{ext}(\mathbf{x},t)$ jest ciepłem wytwarzanym w tkance wskutek działania skoncentrowanej wiązki ultradźwiękowej. W modelu nagrzewania tkanki *in vitro* opisanym w [nasza AA] były przyjęte założenia:

$$Q_p(\mathbf{x},t) = 0, \quad Q_{int}(\mathbf{x},t) = 0. \quad (2)$$

W badanym modelu dla tkanki *in vivo* zakładamy, że

$$Q_p(\mathbf{x},t) = w_b C_b (T_b - T), \quad (3)$$

gdzie w_b , C_b są współczynnikami perfuzji oraz ciepłem właściwym krwi, patrz Tab.1. W (3) T_b jest temperaturą krwi, a wartość ciepła powstałego wskutek metabolizmu przyjęto jako []:

$$Q_{int}(\mathbf{x},t) = 1085 [\text{W/m}^3] \quad (4)$$

W pracy [1] opisano szczegółowo eksperyment naświetlania tkanki *in vitro* skupioną wiązką ultradźwiękową, wykonany w Zakładzie Ultradźwięków IPPT PAN oraz przedstawiono model numeryczny dla nagrzewania tej tkanki, którego geometria była taka sama, jak w przeprowadzonym eksperymencie. Za generację badanej wiązki ultradźwiękowej w eksperymentach odpowiadał okrągły skupiający przetwornik piezoelektryczny o średnicy 15 [mm], ogniskowej 25 [mm] oraz częstotliwości rezonansowej 2 [MHz]. Przyjęto trzy różne amplitudy ciśnienia akustycznego na powierzchni przetwornika: 0.131 [MPa], 0.161 [MPa] oraz 0.186 [MPa], odpowiadający mocy wiązki 1 [W], 1.5 [W] i 2 [W] przy cyklu pracy 1:5.

Do obliczeń numerycznych wykorzystano Abaqus 6.9 software (DS Simulia Corp.). Temperatura początkowa

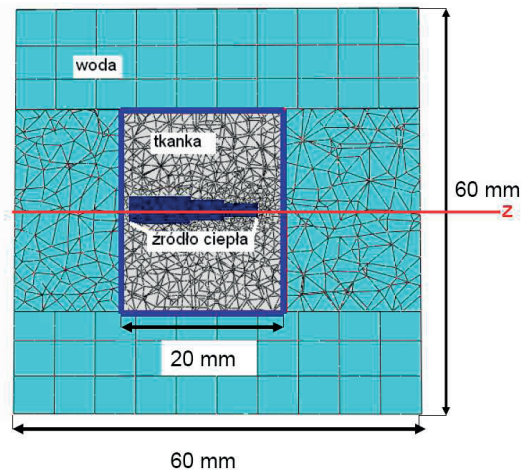
tkanki wynosiła 37 [°C], parametry materiałowe przyjęte w obliczeniach numerycznych dla tkanki (wątroby zwierzęcej), wody oraz krwi są podane w Tab. 1 [5, 6].

Tab. 1. Stałe materiałowe wody, tkanki miękkiej oraz krwi

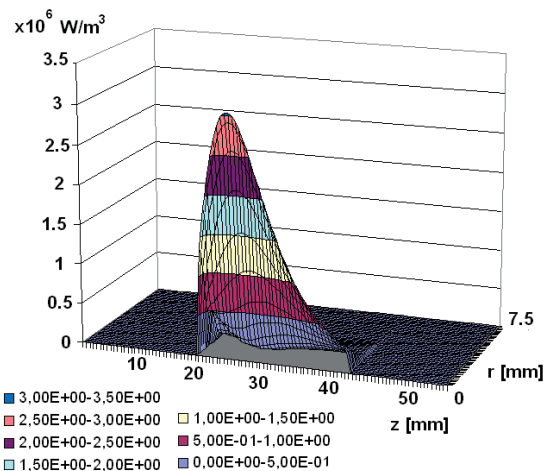
Materiał	Woda	Tkanka	Krew
Gęstość [kg/(m ³)]	1000	1060	1000
Ciepło właściwe [J/(kg K)]	4200	3600	3800
Przewodność cieplna [W/(m K)]	0.6	0.37-0.43	0.6

2.2. Modelowanie źródła ciepła

Źródła ciepła, powstałe wskutek naświetlania skupioną wiązką ultradźwiękową są modelowane na dwa różne sposoby. Na rys. 1 pokazano schemat **modelu - 1**: kształt i rozmiar wiązki akustycznej jest imitowany obszarem zajmowanym przez 3 cylindry. Gęstość mocy źródła ciepła na całym obszarze nagrzania jest jednorodna i równa 10⁶ [W/m³], patrz Rys.4a.



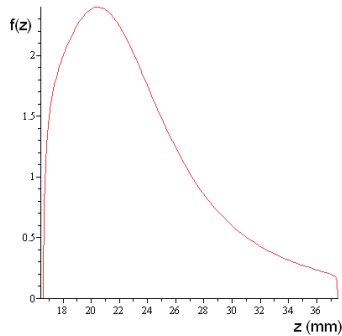
Rys. 1. Obszar działania jednorodnych źródeł ciepła przyjęte w modelu - 1, oś z jest osią wiązki akustycznej.



Rys. 2. Nierównomierny rozkład gęstości mocy źródeł ciepła we współrzędnych cylindrycznych (z,r)

W **modelu-2** źródło ciepła jest zadane poprzez zbór wartości w punktach, zaś aproksymowane jest funkcją

ciągłą zależną od położenia. Ten niejednorodny rozkład gęstości mocy źródła ciepła został zadany na podstawie wyników numerycznych uzyskanych z innego modelu symulacyjnego [3, 4]. Rozwiązano w nim nieliniowe równania propagacji fali akustycznej w trójwarstwowym ośrodku stratnym. Na Rys. 2 przy założeniu mocy akustycznej 1 [W] przedstawiono graficznie wyniki tych obliczeń. W modelu 2 rozkład mocy gęstości źródeł ciepła wzdłuż osi wiązki aproksymowany jest przez aproksymantę Padé rzędu [3/4] (funkcję wymierną). Na Rys. 3 pokazano wykres tej funkcji, która została dobrana przy użyciu metody najmniejszych kwadratów.

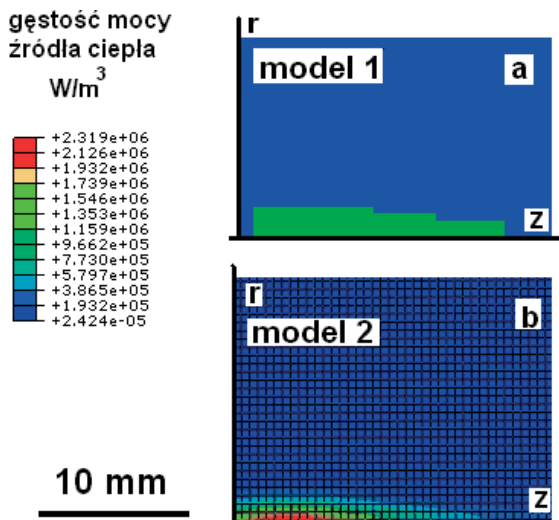


Rys.3. Wykres funkcji, podanej wzorem (5) wzdłuż osi z

Ciepło wytwarzane w tkance wskutek działania skoncentrowanej wiązki ultradźwiękowej w modelu 2 jest aproksymowane funkcją we współrzędnych cylindrycznych, zadaną wzorem:

$$Q_{ext}(z, r) = e^{-1600r} \cdot (0.2668965137 - 0.02668240757z + 0.7318018867 \cdot 10^{-3}z^2 - 0.560170919 \cdot 10^{-5}z^3) / (1 - 0.1764177338z + 0.01155123742z^2 - 0.3321668548 \cdot 10^{-3}z^3 + 0.3483032687 \cdot 10^{-5}z^4) \quad (5)$$

Zauważmy, że moc źródeł maleje wykładniczo w kierunku promienia, a więc założyliśmy, że szerokość wiązki jest stała i równa około 0.0006 [mm]. Rozkład niejednorodnej gęstości mocy źródła ciepła w modelu 2, zadany wzorem (5), pokazano na rys. 4b.



Rys. 4. Porównanie rozkładu gęstości mocy źródła ciepła w różnych modelach

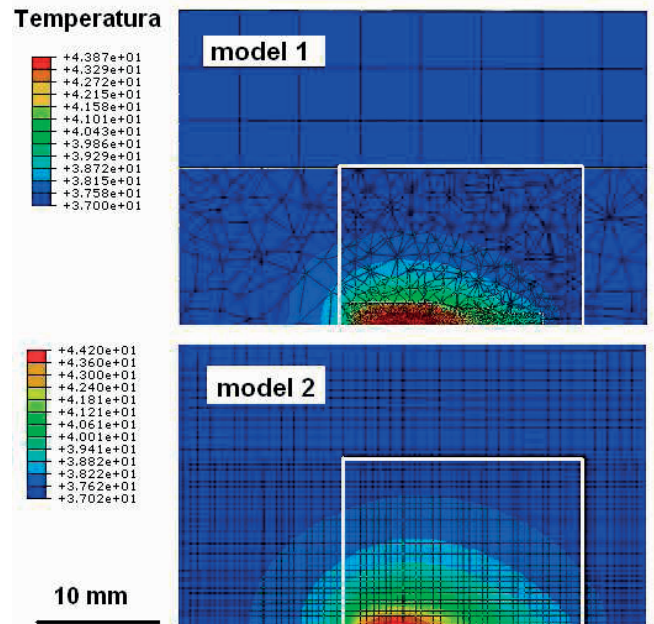
2.2. Modelowanie nagrzewania tkanki *in vivo*

Do modelu numerycznego dołączono podprogramy w języku Intel Fortran Compiler 11, przy użyciu których można opisywać działania wewnętrznych źródeł ciepła. W naszym modelu źródłami tymi są perfuzja krwi i metabolizm. Tym samym jest to model naświetlania skoncentrowaną wiązką ultradźwiękową żywej tkanki - *in vivo*, odpowiadający doświadczeniom na żywym szczurze. Wątroba szczura jest położona blisko skóry, dookoła wątroby znajduje się płyn otrzewnowy. Przyjęto w modelowaniu, że geometria modelu jest taka sama jak geometria przyjęta w modelowaniu tkanki *in vitro*.

Zostały wykonane eksperymenty numeryczne na obu modelach w tkance *in vivo*. Na Rys. 5 pokazano rozkład pola temperatury po 20 minutach nagrzewania tkanki z uwzględnieniem perfuzji krwi dla różnych modeli.

Na Rys.6 pokazano wykresy wzrostu temperatury w czasie w różnych odległościach od nadajnika dla modelu 1 i modelu 2. Odległość 21 [mm] wzdłuż osi z od nadajnika jest ogniskiem geometrycznym, temperatura osiągnięta w tym punkcie jest największa w obu modelach. W modelu 1 wynosi 46.2 [°C], w modelu 2 - 44.2 [°C]. W innych punktach różnica stanowi około 1-3 [°C], co pokazano na Rys. 6.

Przyjęto 0.16 [W] jako moc całkowitą źródeł ciepła w modelu 1, w modelu 2 - 0.654 [W]. Wzrost temperatury w modelu 1 w punktach wzdłuż wiązki był znacznie większy, co oznacza że o odpowiedź termiczną decyduje nie tylko lokalna intensywność źródeł ciepła, ale także wielkość "grzanego" obszaru.

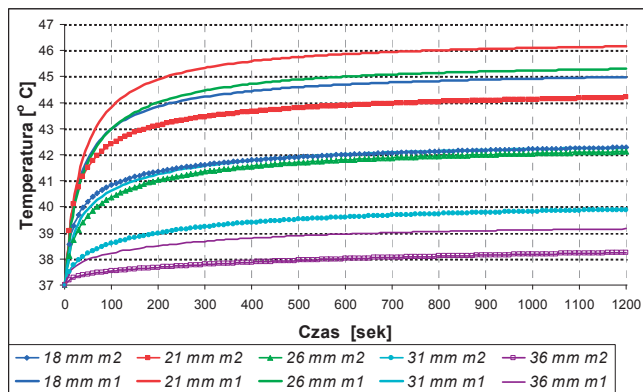


Rys. 5. Porównanie wzrostu temperatury w tkance *in vivo* dla różnych modeli po 20 min nagrzewania

Można zauważyć, że prędkość wzrostu temperatury w modelu 1 na początku procesu nagrzania jest większa: "krytyczna" temperatura 43 [°C] dla tkanki żywej, przy której następuje denaturacja białka w modelu 1 jest

osiągnięta już po 70 sekundach podczas, gdy w modelu 2 po 180 sekundach.

Przyczyną różnicy pomiędzy wynikami jest dobór kształtu obszaru nagrzewania w obu modelach oraz dobór gęstości mocy źródła ciepła w modelu 1, reasumując wzrost temperatury zależy od modelowania kształtu wiązki akustycznej. Model 2 dokładniej symuluje rzeczywiste zjawisko przetwarzania energii akustycznej w ciepło, ale czas obliczeniowy w modelu 1 jest 2 razy mniejszy, co w bardziej skomplikowanych zagadnieniach może być istotne.



Rys. 6. Zależność wzrostu temperatury w różnych odległościach od nadajnika od czasu nagrzewania dla obu modeli

3. WNIOSKI

Modele, rozpatrzone w pracy mogą być stosowane do obliczenia rozkładu pola temperatury w tkance *in vivo*. Przedstawione wyniki wykorzystane będą do dalszych prac nad bogatszym modelem ogrzewania tkanki, w szczególności w pełni sprzężonym modelem termoakustycznym. Własności tkanki będą zmieniały się w czasie napromieniowania, a zmiana temperatury będzie wpływała na współczynnik nieliniowości tkanki, co z kolei będzie wpływało na zmianę intensywności źródeł ciepła i obszaru nagrzania.

Praca została dofinansowana przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (projekt badawczy no. NN518426936).

LITERATURA

1. B. Gambin, T. Kujawska, E. Kruglenko, A. Mizera, A. Nowicki, *Archives of Acoustics*, **34**, 4 445-459 (2009).
2. Pennes H.H., *J. Appl. Physiol.*, **1**, 93-122 (1948).
3. T. Kujawska, J. Wójcik, L. Filipczyński, *Ultrasound in Med. & Biol.*, **30**, 1,93-101 (2004).
4. J. Wójcik, *J. Acoust. Soc. Am.* **104** (5), 2654-2663 (1998)
5. K. Yue, X. Zhang, F. Yu, *J. of Thermal Science*, **13**, 3, 255-258 (2004).
6. Ping Yuan, *International Journal of Heat and Mass Transfer* **52**, 1734-1740 (2009).