

Wpływ zmienności właściwości fizycznych tkanki na rozkład temperatury w tkance przy terapeutycznym oddziaływaniu ultradźwięków

The influence of the physical parameters of tissue on the temperature distribution during ultrasound interaction

Eleonora Kruglenko

Instytut Podstawowych Problemów Techniki Polskiej Akademii Nauk, ul. A. Pawińskiego 5B, 02-106 Warszawa, tel. +48 22 826 12 81, e-mail: ekrug@ippt.gov.pl

Streszczenie

Artykuł dotyczy numerycznego wyznaczenia *in vivo* przestrzennego i czasowego rozkładu temperatury po oddziaływaniu na tkankę zogniskowaną wiązką ultradźwiękową małej mocy. Celem pracy jest analiza wpływu parametrów fizycznych tkanki na rozkład temperatury oraz przedstawienie wyników obliczeń dla modelu wątroby szczura, w którym uwzględniono zależność parametrów fizycznych tkanki od temperatury. Wykazano, że przewidywana temperatura tkanki po 20-minutowym oddziaływaniu w większym stopniu zależy od zmiany przewodnictwa cieplnego tkanki niż od jej ciepła właściwego. Parametry materiałowe wody i tkanki wątroby przyjęto na podstawie danych z literatury. Założono, że geometria modelu numerycznego odpowiada rzeczywistemu położeniu obszaru oddziaływania względem głowicy emitującej zogniskowaną wiązkę ultradźwiękową.

Słowa kluczowe: wiązka ultradźwiękowa małej mocy, rozkład temperatury, tkanka miękka, przewodność cieplna, ciepło właściwe

Abstract

The paper concerns the numerical calculation of the spatiotemporal distribution of the temperature field induced by a low power focused ultrasound beam within tissues *in vivo*. The aim of the study was to analyze the influence of various tissue parameters on the temperature distribution and to present the results of calculations for the rat liver model, taking into account the dependence of physical parameters on the temperature. It was shown

that the predicted tissue temperature after 20 minutes of interaction depends more on the tissue thermal conductivity than its heat capacity. The material parameters of water and liver tissue were taken from the literature, and the geometry of numerical model corresponds to the actual location of the interaction area of the transducer emitting highly focused ultrasound beam.

Key words: low power focused ultrasound, temperature distribution, soft tissue, thermal conductivity, heat capacity

Wstęp

W pracy zaprezentowano modelowanie wzrostu temperatury w tkance żywej wywołanego oddziaływaniem skupionej wiązki ultradźwiękowej niskiej mocy. Nagrzewanie tkanki jest stosowane w hipertermii w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, a także w tzw. terapiach genowych [1, 2]. Lokalne podwyższenie temperatury w tkance żywej powyżej 37°C wywołuje kaskadę procesów leczniczych – uruchomienie kontrolowanego mechanizmu szoku cieplnego, w którym podczas skomplikowanych procesów biochemicznych białka HSP (*Heat Shock Protein*) „naprawiają” struktury zniszczone przez nagrzewanie, a także białka zmienione w wyniku choroby. Podczas takiego leczenia wzrost temperatury tkanki nie powinien być wyższy niż 6°C, ponieważ po przekroczeniu temperatury 43°C następuje nieodwracalny proces denaturacji białek, powodujący śmierć komórek tkanki.

Przy oddziaływaniu na tkankę wiązką ultradźwiękową w tkance wytwarzane jest ciepło wskutek absorpcji energii fali akustycznej. W zależności od celów nagrzewania tkanek stosuje się zogniskowane wiązki ultradźwiękowe o różnym natężeniu i różnym czasie naświetlania. Przy wykorzysta-

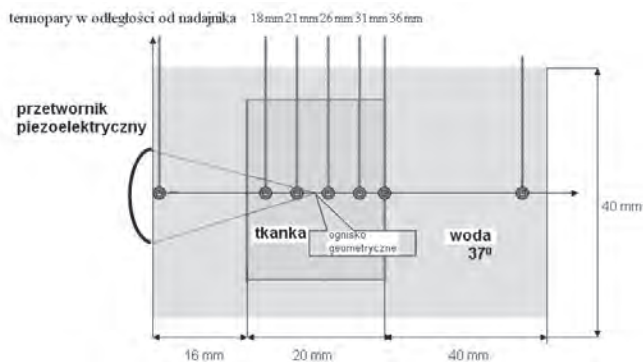
niu wiązki wysokoenergetycznej (HIFU – *High Intensity Focused Ultrasound*) o gęstości mocy rzędu 1000 W/cm^2 uzyskuje się lokalny wzrost temperatury tkanki powyżej $50\text{--}56^\circ\text{C}$ w czasie około 3 s. Naświetlanie HIFU jest wykorzystywane m.in. do ablacji tkanki nowotworowej, koagulacji krwi, a także w transporcie leków. W przedstawionej pracy mamy do czynienia z falą ultradźwiękową o niskim natężeniu rzędu $1\text{--}10 \text{ W/m}^2$, powodującą w ciągu 10–60 minut lokalne nagrzanie tkanki do około $40\text{--}48^\circ\text{C}$. Jedną z zalet stosowania ultradźwięków w hipertermii w porównaniu z tradycyjnymi metodami jest możliwość nagrzania ściśle określonego obszaru wewnątrz tkanek bez niszczenia tkanki zdrowej, ponieważ skuteczne ogniskowanie pozwala ograniczyć objętość obszaru nagrzewania tkanki do około $0,05\text{--}0,08 \text{ cm}^3$. Inną zaletą jest możliwość utrzymywania temperatury w wąskim przedziale $40\text{--}43^\circ\text{C}$ [3]. Wzrost temperatury w tkance zależy zarówno od parametrów wiązki ultradźwiękowej, jak i od właściwości fizycznych tkanki: gęstości ρ [$\text{kg}/(\text{m}^3)$], przewodności cieplnej K [$\text{W}/(\text{m}\cdot\text{K})$] oraz ciepła właściwego C [$\text{J}/(\text{kg}\cdot\text{K})$]. Znajomość wartości parametrów termicznych tkanki jest istotna w modelowaniu procesu przepływu ciepła.

Wiadomo, że właściwości termiczne tkanek biologicznych zmieniają się wraz ze zmianą temperatury, por. [4–9]. W przedstawionej pracy pokazano, jak zmiana parametrów termicznych tkanki wpływa na rozkład temperatury podczas jej nagrzewania. Artykuł jest kontynuacją badań nad zagadnieniem modelowania numerycznego wzrostu temperatury w wątrobie szczura w wyniku oddziaływania wiązki ultradźwiękowej małej mocy [2, 10–12].

Materiał i metody

Materiał badawczy stanowiła tkanka wątroby zwierzęcej. Skupiona wiązka ultradźwiękowa o niskiej mocy była wykorzystywana jako źródło ciepła w tkance wątroby. Do generowania impulsu wiązki ultradźwiękowej został użyty okrągły skupiający przetwornik piezoelektryczny o średnicy 15 mm, długości ogniskowej 25 mm i częstotliwości rezonansowej 2 MHz. Początkowe amplitudy ciśnienia akustycznego na powierzchni przetwornika wahały się od 0,131 do 0,226 MPa, odpowiadając mocy akustycznej wiązki 1–3 W przy cyklu pracy 1:5. Tkanę traktowano wiązką ultradźwiękową przez 10–20 minut. Podczas eksperymentu *in vitro* wątrobę umieszczono w pojemniku z wodą. Wewnątrz tkanki wzdłuż osi wiązki wprowadzono termopary (USB-TEMP, Measurement Computing, Norton, USA) w różnej odległości od przetwornika piezoelektrycznego. Rozmieszczenie termopar w tkance zostało przedstawione na rysunku 1. Termopary rejestrowały temperaturę tkanki podczas nagrzewania co 1 s. Szczegółowy opis eksperymentu traktowania tkanki *in vitro* oraz *in vivo* skupioną wiązką ultradźwiękową przedstawiono w [2, 13–14].

Eksperymentalne dane wzrostu temperatury w wątrobie mierzone przez termopary porównano z wynikami obliczeniowymi. Materiał badawczy do eksperymentów numerycznych stanowiły dane zaczerpnięte z literatury, dotyczące wątroby zwierzęcej, krwi oraz wody (tabela 1).



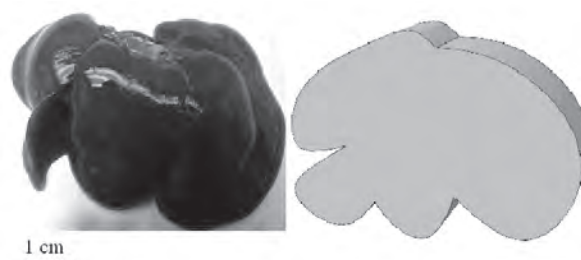
Rys. 1 Schemat eksperymentu oraz geometrii modelu numerycznego nagrzewania tkanki *in vitro*

Tabela 1 Stale materiałowe wody, tkanki miękkiej oraz krwi [2]

Materiał	Woda	Tkanka (wątroba zwierzęca)	Krew
Gęstość [$\text{kg}/(\text{m}^3)$]	1000	1060	1000
Ciepło właściwe [$\text{J}/(\text{kg}\cdot\text{K})$]	4200	3600	3800
Przewodność cieplna [$\text{W}/(\text{m}\cdot\text{K})$]	0,6	0,42–0,57	0,6

Modelowanie nagrzewania tkanki żywej

Opis modelu matematycznego opartego na równaniu przewodnictwa cieplnego dla tkanek biologicznych oraz sformułowania konkretnego zagadnienia początkowo-brzegowego procesu nagrzewania tkanki miękkiej za pomocą ultradźwięków opisano w [2]. Do obliczeń stosowano pakiet programów Abaqus 6.9 (DS Simulia Corp.) opierających się na metodzie elementów skończonych. Zdjęcie wątroby szczura oraz modelu jej geometrii wykorzystanego w obliczeniach pokazano na rysunku 2.

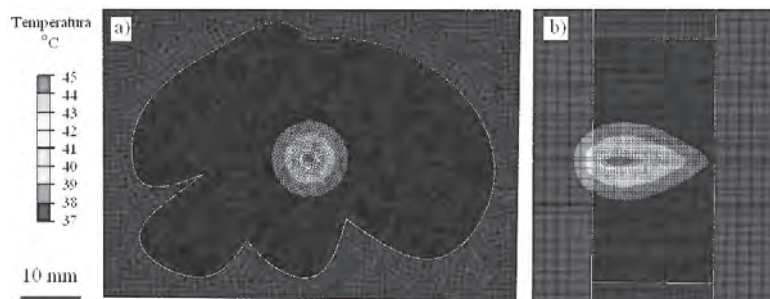


Rys. 2 Wątroba szczura oraz kształt wątroby przyjęty w modelowaniu numerycznym nagrzewania tkanki *in vivo*

Wynikiem obliczenia numerycznego jest trójwymiarowy rozkład (3D) w wątrobie w każdym kroku czasowym nagrzewania. Na rysunku 3 pokazano przykładowe obliczenia rozkładu temperatury po 20 minutach nagrzewania w przekroju tkanki wzdłuż oraz w poprzek osi wiązki akustycznej.

Przy wykorzystaniu podprogramów w języku Fortran w modelu numerycznym zostały uwzględnione efekty perfuzji krwi oraz metabolizm tkanki żywej. W pracy [12] rozważano wpływ perfuzji krwi na szybkość wzrostu temperatury w tkance *in vivo*.

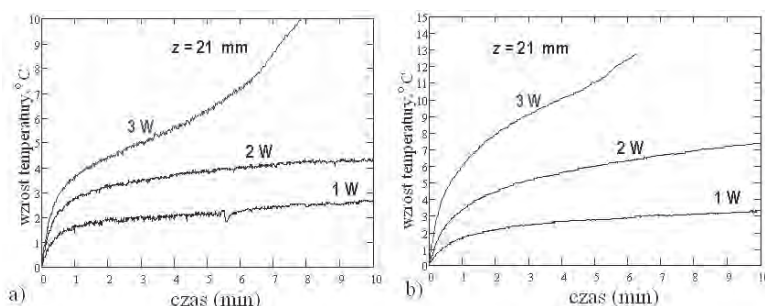
Do weryfikacji modelu obliczeniowego służyły doświadczenia prowadzone w Zakładzie Ultradźwięków IPPT PAN.



Rys. 3 Rozkład temperatury w wątrobie szczura po 20 minutach nagrzewania: a) w przekrój osi wiązki w odległości 21 mm od nadajnika; b) wzdłuż osi wiązki

Doświadczalna weryfikacja modelu umożliwiła sprecyzowanie czasu ekspozycji i pozwoliła określić moc przetwornika tak, aby nadźwiękawianie zapewniło bezpieczny zakres temperatur w całym nagrzewanym obszarze tkanki.

Po analizie wyników eksperymentu naświetlania szczurzej wątroby zaobserwowano wyraźny spadek szybkości wzrostu temperatury tkanki podczas testu *in vivo* w porównaniu z *ex vivo* [14]. Rysunek 4 przedstawia wykre-



Rys. 4 Wzrost temperatury w wątrobie szczura w czasie 10-minutowego naświetlania zogniskowaną wiązką ultradźwiękową: a) *in vivo* oraz b) *ex vivo* [13]

sy wzrostu temperatury w wątrobie szczura podczas 10-minutowego oddziaływania wiązką ultradźwiękową o różnej mocy (1, 2 i 3 W) mierzone termoparami w odległości 21 mm od powierzchni przetwornika w ognisku wiązki.

Porównując wykresy wzrostu temperatury w tkance (rys. 4), można zauważyć, że temperatura w tkance *ex vivo* (b) rośnie znacznie szybciej i osiąga wyższe wartości w porównaniu z temperaturą mierzoną w wątrobie *in vivo* (a). Na przykład, przy mocy nadajnika 1 W różnica w osiągniętej temperaturze tkanki stanowi około 0,6°C, przy mocy 2 W – prawie 3°C. W modelu numerycznym osiągnięcie takiej stabilizacji temperatury, jak w eksperymencie *in vivo*, wymaga uwzględnienia takich danych, jak:

- 1) efekt perfuzji krwi oraz metabolizmu (komórki wątroby to jedna z najlepiej ukrwionych tkanek);
- 2) przyjęcie odpowiednich wartości właściwości fizycznych tkanki (wielkości przewodności cieplnej, ciepła właściwego nie są jednoznaczne i w dużym stopniu zależą od techniki pomiarowej);
- 3) zmiany właściwości termicznych w czasie oddziaływania (współczynniki przewodnictwa cieplnego oraz ciepła właściwego tkanki, jej gęstość są zależne od temperatury);

4) zmiany właściwości akustycznych tkanek w czasie oddziaływania, zwłaszcza współczynnika nieliniowości.

Modelowanie procesu nagrzewania tkanki podczas hipertermii wymaga dokładnego określenia wartości właściwości termicznych, co jest trudne. W opisanych wyżej obliczeniach rozkładu pola temperatury właściwości termiczne tkanki miały wartość stałą. Publikowane dane dotyczące wartości właściwości termicznych tkanek często różnią się, nawet w przypadku tych samych typów tkanek. W dodatku są w dużym stopniu zależne od stosowanej techniki pomiarowej [5, 8]. Są również różne dla tej samej tkanki *in vivo* i *in vitro*. Wartości właściwości termicznych tkanek zależą od wielu czynników: od temperatury, ukrwienia, zawartości wody czy tłuszczu.

W niniejszej pracy opisano eksperymenty numeryczne nagrzewania tkanki przy założeniu, że właściwości fizyczne tkanki są zależne od temperatury. Celem było wyjaśnienie, w jakim stopniu wzrost temperatury tkanki zależy od danych wejściowych, przede wszystkim od współczynnika przewodności cieplnej oraz ciepła właściwego. Porównano rozkład pola temperatury dla stałych w czasie właściwości termicznych tkanki oraz takich, które zmieniają się wraz ze wzrostem jej temperatury. W tym celu wykonano symulację nagrzewania tkanki przy różnych założeniach: najpierw, że właściwości fizyczne tkanki zmieniają się wraz ze wzrostem temperatury liniowo, następnie nieliniowo.

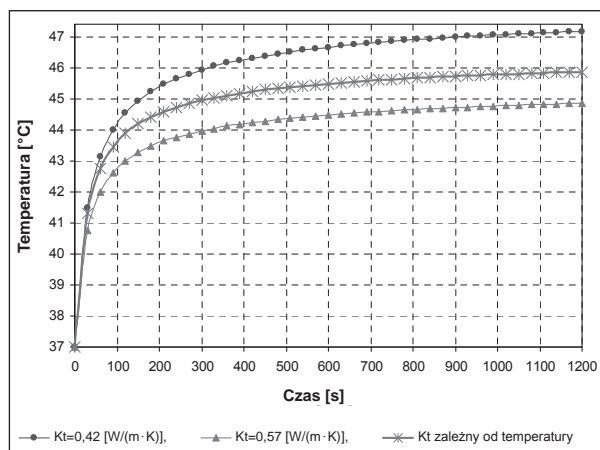
Liniowa zależność współczynnika przewodności cieplnej tkanki od temperatury

Wartość przewodności cieplnej w tkankach miękkich wzrasta wraz z temperaturą [4-7]. W pracy [9] podano zmierzone *in vitro* wartości przewodności cieplnej wątroby szczura, które mieszczą się w przedziale 0,42–0,57 W/(m·K). W pierwszym eksperymencie założono, że przewodność cieplna tkanki jest liniową funkcją temperatury. W temperaturze 37°C ma wartość 0,42 W/(m·K), w temperaturze 47°C wynosi 0,57 W/(m·K), tzn. rośnie o 1,5% przy wzroście temperatury o 1°C (por. tabela 2).

Tabela 2 Liniowa zależność przewodności cieplnej tkanki wątroby szczura od temperatury

Temperatura [°C]	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47
Przewodność cieplna tkanki [W/(m·K)]	0,42	0,435	0,45	0,465	0,48	0,495	0,51	0,525	0,54	0,555	0,57

W pracy obliczano wzrost temperatury w wątrobie w ognisku wiązki akustycznej w czasie oddziaływania 1200 s, gdy przewodność cieplna nie zmienia się oraz gdy jest liniowo zależna od temperatury. Wyniki tych obliczeń pokazano na rysunku 5.



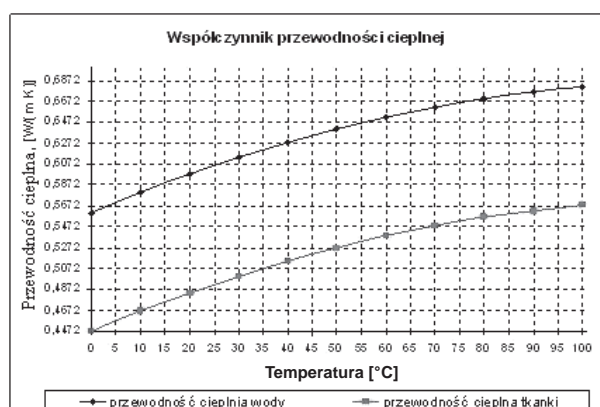
Rys. 5 Wzrost temperatury w czasie 20 min nagrzewania wątroby szczura dla różnych współczynników przewodnictwa ciepła tkanki – stałego oraz zmieniającego się przy zmianie temperatury w ognisku wiązki

Porównując wzrost temperatury w wątrobie, obliczony dla stałych wartości przewodności cieplnej tkanki, mianowicie 0,42 oraz 0,57 W/(m·K), otrzymaliśmy różnice osiągniętych temperatur tkanki wynoszące około 2,3°C po 20 minutach nagrzewania. Różnica ta po 20 minutach nagrzewania dla stałych i zmiennych współczynników przewodności wynosi około 1°C. W rezultacie osiągane temperatury wykraczają poza zakres dopuszczalny z punktów widzenia celów leczniczych. Eksperyment ten pokazał, że od właściwego doboru wartości przewodności ciepła tkanki zależy dokładność przewidywanej temperatury.

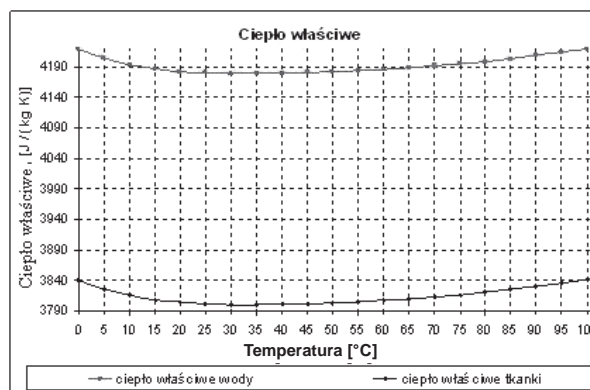
Właściwości termiczne tkanki zmieniające się przy nagrzewaniu w sposób nieliniowy, analogiczny do zmiany właściwości fizycznych wody

Średnia zawartość wody w organizmie człowieka wynosi około 60%. Woda odgrywa dominującą rolę w procesach termoregulacji organizmu człowieka oraz ma unikalne właściwości termiczne.

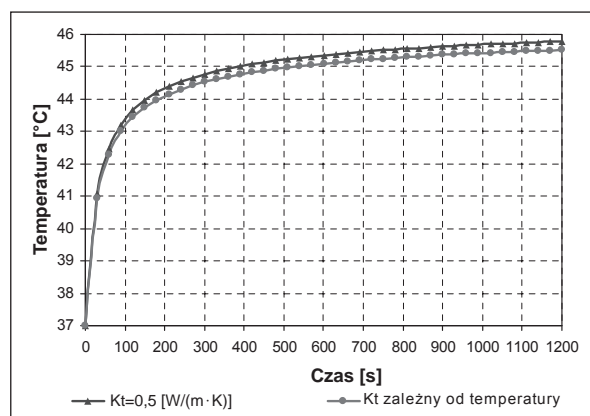
Wiadomo, jak właściwości termiczne wody zależą od temperatury [15]. Natomiast trudno przewidzieć dokładnie, jak zmieniają się właściwości termiczne tkanek miękkich



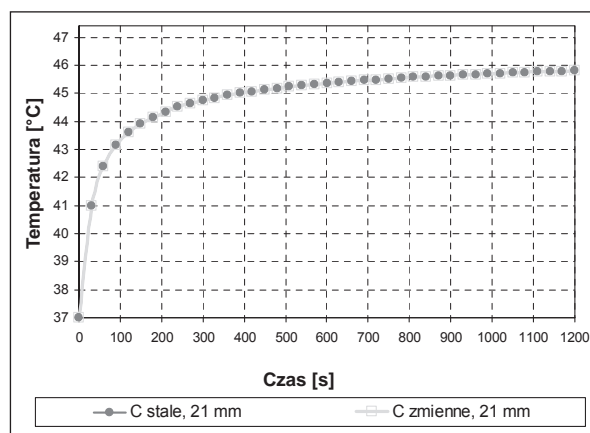
Rys. 6 Zależność współczynnika przewodnictwa ciepła wody i tkanki od temperatury



Rys. 7 Zależność od temperatury ciepła właściwego wody i tkanki



Rys. 8 Wzrost temperatury w tkance przy stałym współczynniku przewodności ciepła oraz zależnym od temperatury



Rys. 9 Wzrost temperatury w tkance przy stałym współczynniku ciepła właściwego i zależnym od temperatury

wraz ze zmianą temperatury. W następnym eksperymencie założono, że właściwości termiczne tkanki są nieliniowo zależne od temperatury w sposób podobny do zmian właściwości termicznych wody. Na rysunkach 6 i 7 pokazano zależności (taka sama nieliniowość) właściwości termicznych wody oraz tkanki od temperatury, czyli współczynnika przewodnictwa i ciepła właściwego. Otrzymane właściwości termiczne tkanki są wykorzystywane do obliczeń rozkładu temperatury w wątrobie szczura po nagrzewaniu.

Na rysunku 8 przedstawiono wzrost temperatury w tkance dla stałej w czasie nagrzewania przewodności cieplnej

tkanki $K_f = 0,5 \text{ W/(m} \cdot \text{K)}$ oraz zależnej od temperatury w sposób pokazany na rysunku 6. Mianowicie wartość współczynnika przewodności cieplnej wynosi $0,5 \text{ W/(m} \cdot \text{K)}$ w temperaturze 37°C , natomiast przy 47°C wynosi $0,5235 \text{ W/(m} \cdot \text{K)}$.

Na rysunku 9 porównano wykresy wzrostu temperatury w nagrzewanej tkance w czasie dla różnych wartości współczynników ciepła właściwego; w pierwszym przypadku jest on stały i wynosi $3800 \text{ J/(kg} \cdot \text{K)}$, w drugim jest zależny od temperatury w taki sposób, że przy temperaturze 37°C wynosi $3800 \text{ J/(kg} \cdot \text{K)}$, a przy 47°C – $3801,5 \text{ J/(kg} \cdot \text{K)}$.

Można przyjąć, że zmiana ciepła właściwego tkanki ma niewielki wpływ na wzrost temperatury przy nagrzewaniu wątroby. Jest to zgodne z danymi eksperymentalnymi [14].

Podsumowanie

Wzrost temperatury tkanki przy nagrzewaniu w znacznym stopniu zależy od danych wejściowych: współczynnika przewodności cieplnej oraz ciepła właściwego. Właściwości termiczne tkanki żywej zmieniają się ze zmianą temperatury, jednak określenie tej zależności w przypadku tkanek jest trudne. W pracy przyjęto założenie, że właściwości termiczne tkanki są funkcjami temperatury, zachowują się w ten sam sposób, jak właściwości termiczne wody. W wątrobie, w obszarze ogniska wiązki akustycznej po 20 minutach nagrzewania temperatura tkanki jest niższa o $0,26^\circ\text{C}$ przy przewodności cieplnej tkanki zależnej od temperatury. Natomiast zmiana ciepła właściwego tkanki nie wpływa znacząco na wzrost temperatury przy nagrzewaniu wątroby do 46°C . Obliczenia rozkładu temperatury w tkance wątroby z uwzględnieniem zależności parametrów tkanki od temperatury wykazały, że zależność zmian temperatury od zmian przewodnictwa cieplnego tkanki jest znacznie większa niż od zmian jej ciepła właściwego.

Wyniki obliczeń numerycznych rozkładu temperatury z uwzględnieniem zależności parametrów materiałowych od temperatury są bardziej zgodne ze wstępnymi wynikami badań eksperymentalnych. Stanowi to bazę do przyszłych prac w zakresie modelowania termoakustycznego, a także dalszych aplikacji modeli w planowanych doświadczeniach eksperymentalnych. ■

Literatura

1. E.E. Konofagou, J.J. Choi: *Ultrasound-induced treatment of neurodegenerative diseases across the blood-brain barrier* [w:] A. Al-Jumaily, A. Alizad (ed.): *Biomedical applications of vibration and acoustics in therapy, bioeffect and modeling*, ASME, 2008.
2. B. Gambin, T. Kujawska, E. Kruglenko, A. Mizera, A. Nowicki: *Temperature field induced by low power focused ultrasound on soft tissues during gene therapy. Numerical predictions and experimental results*, Archives of Acoustics, vol. 34(4), 2009, s. 445-459.
3. A. Nowicki: *Terapeutyczne zastosowanie ultradźwięków*, Ultrasonografia, vol. 34(8), 2008, s. 9-17.
4. J.W. Valvano: *Bioheat Transfer*, Wiley, Austin 2005.
5. N.M. Kharalkar, L.J. Hayes, J.W. Valvano: *Pulse-power integrated-decay technique for the measurement of thermal conductivity*, Meas Sci Technol, vol. 19 (075104), 2008, s. 1-10.
6. A. Bhattacharya, R.L. Mahajan: *Temperature dependence of thermal conductivity of biological tissues*, Physiol Meas, vol. 24(3), 2003, s. 769-783.
7. M.A. Rincon, J. Limaco, I-Shih Liu: *A nonlinear heat equation with temperature-dependent parameters*, Mathematical Physics Electronic Journal, vol. 12(5), 2006, s. 1-21.
8. D. Haemmerich, I. dos Santos, D.J. Schutt, J.G. Webster, D.M. Mahvi: *In vitro measurements of temperature-dependent specific heat of liver tissue*, Med Eng Phys, vol. 28, 2006, s. 194-197.
9. <http://users.ece.utexas.edu/~valvano/research/Thermal.pdf>
10. E. Kruglenko, B. Gambin: *Numerical modeling of the heating area and heat sources intensities in rat liver in vivo, due to the concentrated ultrasound beam of low intensity*, Materiały Konferencyjne, 57 Otwarte Seminarium z Akustyki, Gliwice 2010, s. 103-106.
11. E. Kruglenko, B. Gambin: *Some aspects of numerical modeling of temperature increase due to ultrasound beam irradiation of rat liver*, Hydroacoustics, vol. 14, 2011, s. 99-110.
12. B. Gambin, E. Kruglenko, T. Kujawska, M. Michajłow: *Modeling of tissue in vivo heating induced by exposure to therapeutic ultrasound*, Acta Physica Polonica A, vol. 119, 2011, s. 950-956.
13. T. Kujawska, J. Wójcik, A. Nowicki: *Temperature field induced in rat liver in vitro by pulsed low intensity focused ultrasound*, Hydroacoustics, vol. 13, 2010, s. 153-162.
14. T. Kujawska, J. Wójcik, A. Nowicki, T. Kujawska, J. Wójcik, A. Nowicki: *Heating of tissues in vivo by pulsed focused ultrasound to stimulate enhanced HSPs expression*, AIP Conference Proceedings, vol. 1359, 2010, s. 24-29.
15. http://www.engineeringtoolbox.com/water-thermal-properties-d_162.html

otrzymano/received: 02.02.2012

poprawiono/corrected: 03.04.2012

poprawiono/corrected: 12.05.2012

zaakceptowano/accepted: 10/09.2012