

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

超音波腦部治療音波行經頭蓋骨時之音波強度與溫度分佈

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC92-2218-E-168-002-

執行期間：92年08月01日至93年07月31日

執行單位：崑山科技大學機械工程系

計畫主持人：廖慶聰

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 93 年 10 月 11 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

超音波腦部治療音波行經頭蓋骨時之音波強度與溫度分布

Intensity Distribution and Temperature Rise for Transcranial Brain Ultrasound Hyperthermia

計畫編號：NSC-92-2218-E-168-002

執行期限：92年8月1日至93年7月31日

主持人：廖慶聰 崑山科技大學機械工程系

一、中文摘要

本研究主要目的是研究在不破壞頭蓋骨下用超音波波束對腦瘤從事高溫治療時，其超音波強度分佈和溫度反應。發展出一搜索法找出適當的換能器直徑和輸入功率，使產生一個強度集中極高的區域和一個有效的熱吸收區域而提升腦部超音波高溫治療的治療方法。當一個超音波平面波透過頭顱骨頭傳播到腦組織時，在界面發生的反射和穿透均被納入強度分佈計算的考慮。計算音波強度分佈、比吸收率(SAR)比值的分佈、及溫度分佈作為在已知的腦瘤資料下，決定最適當的換能器直徑及輸入功率。實驗結果證明(1)在所有的頻率裡腫瘤區域最大音波強度比值大於在骨頭區域；(2)如果換能器直徑與腫瘤直徑的比少於10，治療較大的腫瘤變得更加困難，因為高強度超音波誘發而成的空化效應僅能造成小範圍的損害。結果證明利用超音波能量直接穿透頭蓋骨進入腦組織可同時產生一高音波強度區域出現空化損害和一個有效的熱劑量區域，使提升完整的腦部超音波高溫治療。這項研究的結果可為設計一個理想的超音波加熱系統、配置換能器和應用更進一步穿透頭蓋骨的腦部腫瘤的高溫治療計劃的方針。

關鍵詞：穿透頭蓋骨腦瘤高溫治療、超音波強度、比吸收率比值、空化效應

Abstract

The main purpose of this paper is to investigate the intensity distribution and the temperature responses when ultrasound beams are used for the intact brain tumor hyperthermia. A search method is developed to search for the appropriate transducer diameter and the input power level that induce a well focused high intensity region and an effective thermal dose region to enhance the goodness of the brain ultrasound hyperthermia treatments. Multiple reflections and transmissions occurring at the interfaces are taken into consideration of calculating

the intensity distribution as an ultrasound plane wave propagates through skull bone into brain tissue. The distributions of ultrasound intensity, specific absorption rate ratio, and temperature are used to determine the appropriateness of the transducer diameter and the input power level for a yielded set of tumor conditions. Results show that (1) the maximum intensity ratio in the tumor region is larger than that in the bone region for all frequencies; (2) the treatments for larger tumors become more difficult to solve if the ratio of the diameter of transducer to the tumor diameter is less than 10 when one tries to use only high intensity ultrasound exposure to cause small lesions due to the cavitation effects. Results demonstrate the feasibility of inducing both a well focused high intensity region to produce local cavitation lesions and an effective thermal dose region to enhance the goodness of the intact brain ultrasound hyperthermia treatments. The results of this study can be a guideline for designing an optimal ultrasound heating system, arranging the transducers, and implementing further treatment planning for the transcranial brain tumor hyperthermia.

Keywords: Transcranial brain tumor hyperthermia, Ultrasound intensity, Specific absorption rate ratio, cavitation.

二、緣由與目的

最有效非侵入式的破壞人體組織方法之一就是使用聚焦式超音波波束而誘發局部高能量區域。超聲波有幾個特徵：超音波波束能順利的穿越組織，由於波長短，而能被聚焦和被控制。超音波非侵入式的特質引起在超音波手術和高溫治療的注意，主要是它能深入深層的組織而沒有過度的干擾行經組織。

Wu et al. [1] 提出了實驗數據並且指出，使用 2 MHz 的矩形超音波換能器在穿透頭骨實驗中發現骨頭上有很大的溫升。由於骨頭對超音波具有較高吸收率，必須以一個較低的超音波強度的波場才能避開在頭蓋骨一帶產生高溫或是對病患

者造成治療上的不舒服。Quan et al. [2]提出以超音波換能器在二維腦部模型中計算溫度分佈。結果顯示聚焦式的超音波,特別是列陣式,適合用於穿透頭骨的放射治療。

選擇最佳的頻率,可在腦部幾公分深的腫瘤位置產生聚焦範圍從事有效治療。迄今大多腦部治療在治療之前必須先移開頭蓋骨[3,4]。掃描聚焦式的超音波系統[5]已被應用在腦瘤治療上能夠產生一有效的治療溫度而產生一個可接受的治療療效。在治療時為了允許超音波束穿入腦瘤,必須設計一個骨頭窗口的適當的大小作為音波的窗口。

雖然超音波因為頭蓋骨具有強烈衰減效應,但是最近許多商業診斷超音波系統已被開發用以傳送超音波束通過完整頭蓋骨作為影像診斷[6,7]。Hynynen 和 Jolesz [8]顯示了傳送治療超音波通過完整的頭蓋骨進入腦部的可行性。掃描聚焦式超音波加熱系統[9]可產生一理想的能量場形狀藉由聚焦超音波束以適當參數的選擇(傾斜和旋轉角度、掃描半徑、焦點深度,和輸入功率)作球狀地掃描。另外,二維陣列的換能器[10,11]透過控制每種陣列要素的幅度和相位也能產生這樣的能量場能。本研究應用一簡化的超音波能量模式和一搜索算法在滿足必要的熱劑量與空化門檻下找出一個適當的輸入功率和換能器直徑。

三、結果與討論

本研究把腦部視為一個球形如圖一所示。左邊以直徑 $d(0)$ m 視為超音波束的換能器表面,並且直徑 $d(x_b)$ m 視為超音波束擊中在頭蓋骨在進入腦部之前的區域。最狹窄的區域以直徑 $d(x_t)$ m 視為聚焦區域並且在這個區域之後超音波束呈擴散方式行進。超音波束從左邊通過頭蓋骨層進入腦部。忽略在冷卻水與頭蓋骨界面和頭蓋骨與腦組織界面上的幾何變化。左邊從 0 對 x_w ,中間從 x_w 到 x_b ,和右邊從 x_b 到 x_c ,分別被視為冷卻水區域、骨頭區域和腦部區域。本研究中 x_w 和 x_c 被設置在 5 和 15 cm。骨頭層的厚度假設為 1.0 cm。

為了獲得一個適當穿透頭蓋骨腦部腫瘤高溫治療的加熱形式,超音波束必須聚焦用來克服在頭蓋骨和腦組織之間音學性質的差異。為了簡化,總超音波能量以一收斂/擴散的圓錐模式並根據指數定律假設衰減配合幾個整體能量比率(R_1 , S_1 , R_2 , and S_2)值來計算。表一列出幾個代表性的數值 $R1$ 、 $S1$ 、 $R2$, 和 $S2$ 來研究這些整體能量比率的對強度比值和比吸收率(SAR)比值的分佈的影響。

圖二是視窗直徑 $d(0)$ 為 10 cm,使用表一的整體能量比值下的音波強度比值的分佈情形。直徑 5 mm 腫瘤位於 10 cm 深而超音波操作頻率為 1.0 MHz。在 1.0 MHz 超音波在腦組織衰減係數是 5 Np/m,在骨頭內的縱波和剪波衰減係數分別為 86.3 和 126.6 Np/m。A, B 和 C 強度比率分佈顯示在腫瘤出現了一個波峰,但為 D 和 E 沒有超音波能量穿透進入腦部。在為 A, B 和 C, 骨頭內最大強度要比腫瘤位置上還少很多。結果顯示出將超音波能量通過完整的頭蓋骨在腫瘤位置上產生高強度能量而誘發空化現象的可行性。圖二顯示雖然可能得到良好的聚焦度分佈而產生局部的空化損害,但也常導致意想不到的在骨頭之內產生巨大的溫度上升。

為了避免在骨頭之內產生巨大的溫度上升,本研究針對四個參數對強度比值分佈的影響作用。這四個參數是超音波頻率、換能器直徑、腫瘤直徑和深度。由圖三 a 和三 e 為音波強度比值和比吸收率(SAR)比值的分佈,換能器直徑為 10 cm、腫瘤之直徑 0.5cm 在 10cm 深度,頻率為 0.25, 0.5, 0.75, 1.0 及 1.25MHz。結果顯示在低頻率時腫瘤區域最大強度比值和最大值 SAR 比值比高頻率時的值大。圖三 a 表示所有頻率值最大強度比值在腫瘤區域大於在骨頭區域。圖三 e 顯示當頻率大於 1.0 MHz, 最大的 SAR 比值在腫瘤區域小於在骨頭區域。圖三 b 和三 f 為強度比值和比吸收率(SAR)比值的分佈,腫瘤之直徑 0.5cm 在 10cm 深度,頻率為 1.0 MHz、換能器直徑為 5, 10, 20 cm。圖三 c 和三 g 為強度比值和比吸收率(SAR)比值的分佈,換能器直徑為 10 cm、腫瘤之直徑 0.5cm, 頻率 1.0MHz, 腫瘤深度在 7, 8.5, 10, 11.5, 13cm。圖三 d 和三 h 為強度比值和比吸收率(SAR)比值的分佈,換能器直徑為 10 cm、腫瘤深度 10cm, 頻率 1.0MHz, 腫瘤之直徑為 0.25, 0.5, 1, 2, 5cm。圖二和圖三顯示以超音波能量穿過完整的頭蓋骨並在腫瘤產生高強度能量誘發空化作用產生局部的一個聚焦點的可行性,也顯示了當在頭蓋骨區域 SAR 比值較大時發生高溫上升的可能性。

為了避免頭蓋骨的過度加熱,必須針對在不同頻率、換能器直徑、和腫瘤直徑和深度條件下求出其治療區內的暫態的溫度場。Vykhodtseva 等 [12]從實驗中以 1.0 MHz 頻率的超音波放射場內求得產生空化效果所需的音波強度放射時間為 1-ms 時為 4000 W/cm^2 ; 放射時間為 1-s 時為 2000 W/cm^2 。圖四為高音波強度下加熱時間為 1-s 後(a)在換能器中心線上腦部組織的溫度上升反應(b)在中心平面上等效熱劑量為 300min 的等高線圖。在超音波換能器表面所發射的能量 $Q(0)$ 是可調變使在腫瘤內的音波強度在 1MHz 時放射時間

為 1-s 是 2000 W/cm^2 。換能器直徑是 10 cm 並且距離它的散發的表面和外面頭蓋骨之間 5 cm，直徑 0.5 cm 的腫瘤坐落於外部頭蓋骨 5 cm 深的地方。圖四 a 顯示在冷卻水與頭蓋骨介面上在 1-s 加熱後最高溫度是 90°C 遠高於腫瘤的最高溫度 80°C 。圖四 b 表示在 1-s 加熱後在頭蓋骨區域和腦部區域均有熱劑量為 300min 的範圍。

為了避免過度的加熱頭蓋骨所選用頻率應較低。Hynynen 和 Jolesz [8] 指出必需的音波強度誘發空化效應在 0.559 MHz 頻率 10-s 加熱時間為 350 W/cm^2 。為了進一步減少在頭蓋骨區域的溫度升高考慮以高強度的脈衝方式作為加熱模式。圖五為在頻率 0.559 MHz 音波強度為 350 W/cm^2 加熱時間每秒一次但每次只有 0.2 有能量，10 次脈衝後在換能器中心線上腦部組織的溫度上升反應。比較圖四和五可知在頭蓋骨的最高溫度從 90°C 減少到 41.5°C 且在腫瘤的最高溫度從 80°C 減少到 45.8°C 。結果顯示使用空化作用機制和脈衝式加熱模式可以使超音波能量通過頭蓋骨在腦部深處產生一有效治療範圍並可使頭骨溫度保持在熱量損傷的極限以下。

發展出一搜索法找出適當的換能器直徑和輸入功率，使產生一個強度集中極高的區域和一個有效的熱吸收區域而提升腦部超音波高溫治療的治療方法。在本研究使用二個限制作為決定換能器直徑和輸入功率。在本研究使用二個限制作為決定腫瘤狀況和超音波頻率的治療過程的測定條件。一是空化限制，在腫瘤之內最小的音波強度要大於空化效應的強度門檻值。此門檻值是頻率和加熱時間的函數。二是熱劑量限制，這個限制是在腫瘤之內最小的熱量要大於在其他治療區域溫度且這最小的熱劑量應該是大於 300min。圖六顯示使用搜索法找出適當的換能器直徑和輸入功率後在中間平面 300 min 的熱劑量輪廓圖。以其它條件維持與圖四相同。圖六顯示在圖四 b 中所示頭顱骨頭裡壞死的組織區域已經被移除。結果證明了同時誘發局部的空化損害和有效的熱劑量區域的可行性。

四、結論

從上述腦部腫瘤高溫治療的研究證明誘發一個良好的聚焦高強度區域而產生局部的空化現象產生組織的破壞及一個有效的熱劑量區域，使提高完整腦部的超音波高溫治療的手術的療效 這項研究的研究結果可作為下列工作的指南 (1) 可了解腦部腫瘤是否可被治療；(2) 當臨床治療期間知道腫瘤大小和腫瘤深度後，可選擇最適合的換能器直徑來進行治療；(3) 可設計一

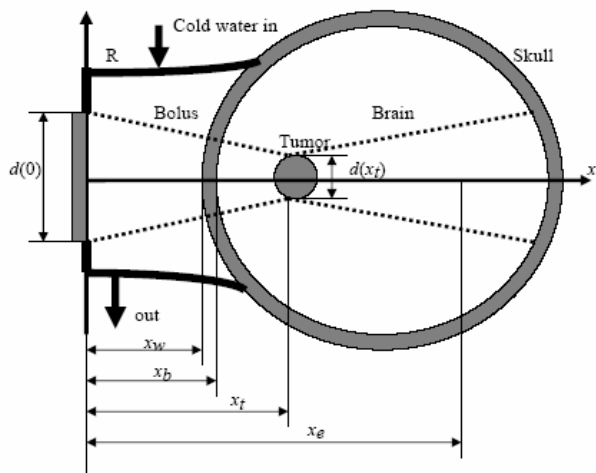
個最適當的超音波腦部腫瘤加熱系統透過使用脈衝式超音波的腦部治療模式可以同時產生空化效應和熱破壞且不損壞頭蓋骨組織是可行方式

五、參考文獻

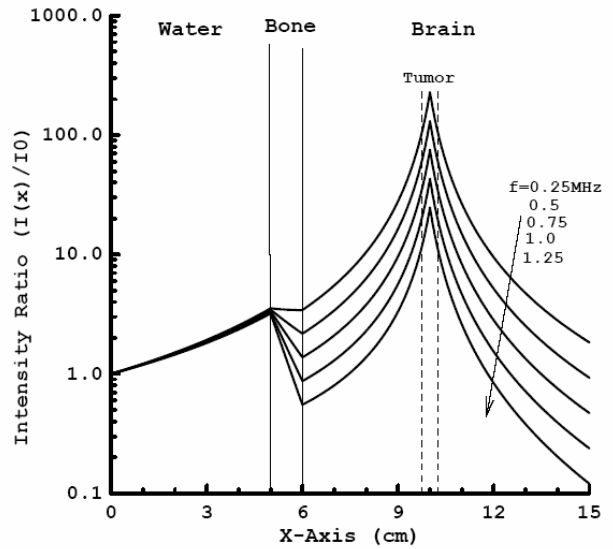
- [1] Wu, J., Cubberley, F., Gormley, G., and Szabo, T. L. (1995) *Ultrasound in Med. & Biol.* Vol. 21, 561-568.
- [2] Quan, K. M.; Watmough, D. J.; Mallard, J. R. (1991) *European J. Surgical Oncology* 17:454-465.
- [3] Guthkelch, A. N.; Carter, L. P.; Cassady, J. R.; Hynynen, K. H.; Iacono, R. P.; Johnson, P. C.; Obbens, E.A.M.T.; Roemer, R. B.; Seeger, J. F.; Shimm, D. S.; Stea, B. (1991) *J. Neuro-Oncology* 10:271-284.
- [4] Fry, W.J., Barnard, J.W., Fry, F.J., Krumins, R.F., and Brennan, J.F. (1955) *Science*, 122:517-518.
- [5] Hynynen, K.; Roemer, R. B.; Anhalt, D.; Johnson, C.; Xu, Z. X.; Swindell, W.; Cetas, T. (1987) *Int. J. Hyperthermia* 3:21-35.
- [6] Aaslid, R., Markwalker, T.M., and Nornes, H. (1982) *J. Neurosurg.*, 57:769-777.
- [7] White, D.N. (1988) *Ultrasound Med. Biol.* 14:541-561.
- [8] Hynynen, K. and Jolesz, F.A. (1998) *Ultrasound Med. Biol.* 24:275-283.
- [9] Lin, W.-L.; Roemer, R. B.; Moros, E. G.; Hynynen, K. (1992) *Int. J. Hyperthermia* 8:61-78.
- [10] Cain, C. A.; Umemura, S. (1986) *IEEE Trans. Microwave Theory Tech.* 34:542-551.
- [11] McGough, R. J. (1996) *Proc. 7th Int'l Cong. Hyperthermic Oncology* (Rome, Italy), 2:564-567.
- [12] Vykhodtseva, N.I., Hynynen, K., and Damianou, C. (1995) *Ultrasound Med. Biol.* 21:969-979.

表一、幾個代表性的數值 R_1 、 S_1 、 R_2 ，和 S_2 來研究這些整體能量比率的對強度比值和比吸收率 (SAR) 比值的分佈的影響

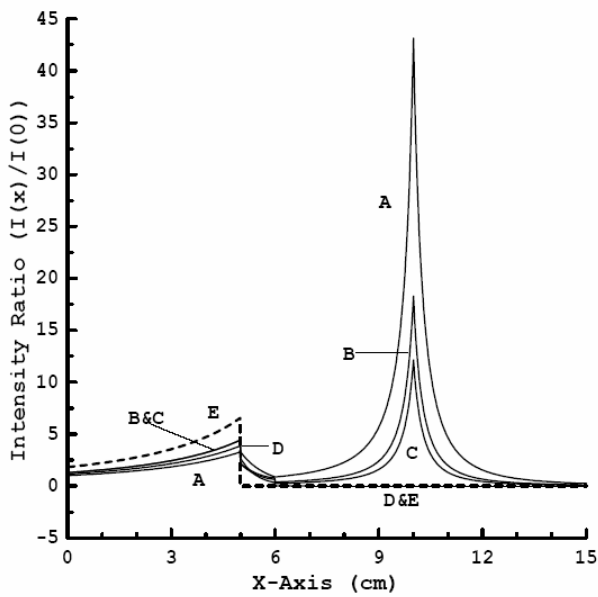
Case	α	R_1	S_1	R_2	S_2
A	Ideal case	0.0	0.0	0.0	0.0
B	0°	0.35	0.0	0.35	0.0
C	20°	0.35	0.292	0.25	0.14
D	40°	0.18	1.0	0.1	0.4
E	60°	1.0	0.0	0.0	0.55



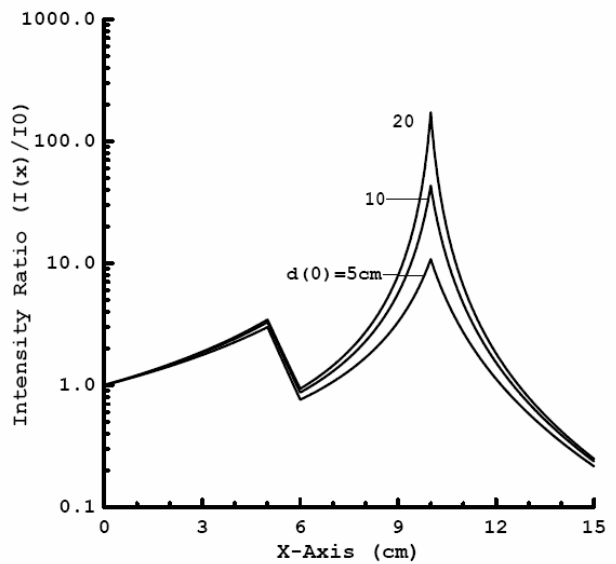
圖一、穿透頭蓋骨腦部腫瘤高溫治療的加熱模式的幾何示意圖



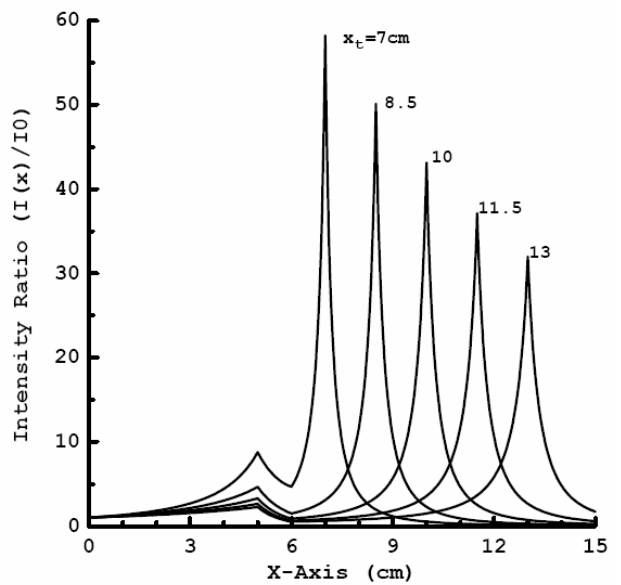
(a)



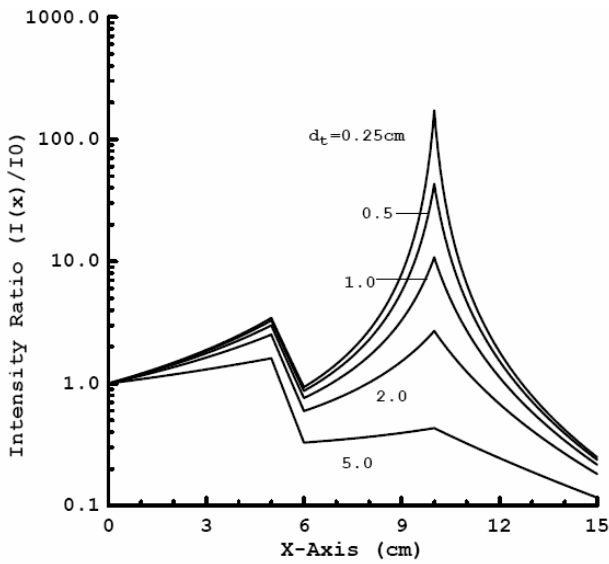
圖二、視窗直徑 $d(0)$ 為 10 cm，使用表一的整體能量比值下的音波強度比值的分佈情形。



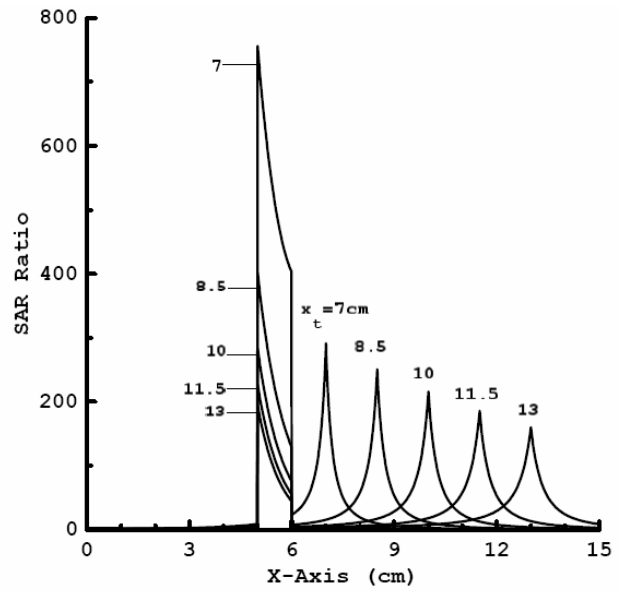
(b)



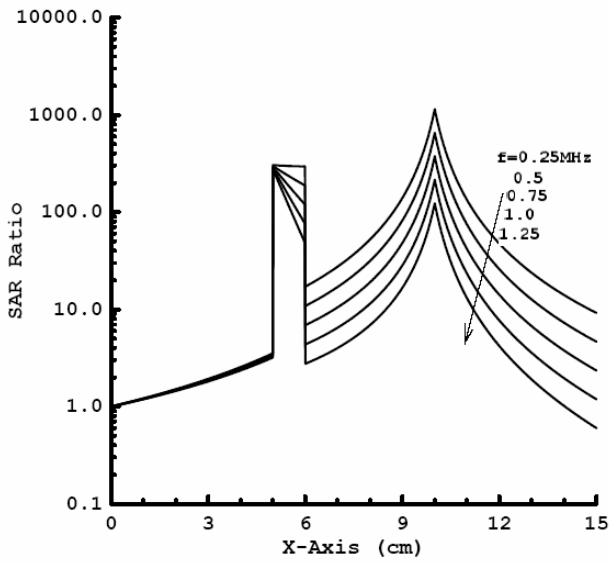
(c)



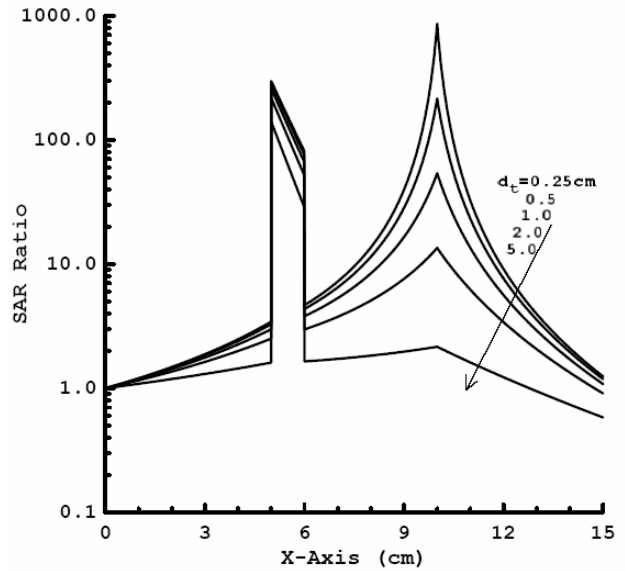
(d)



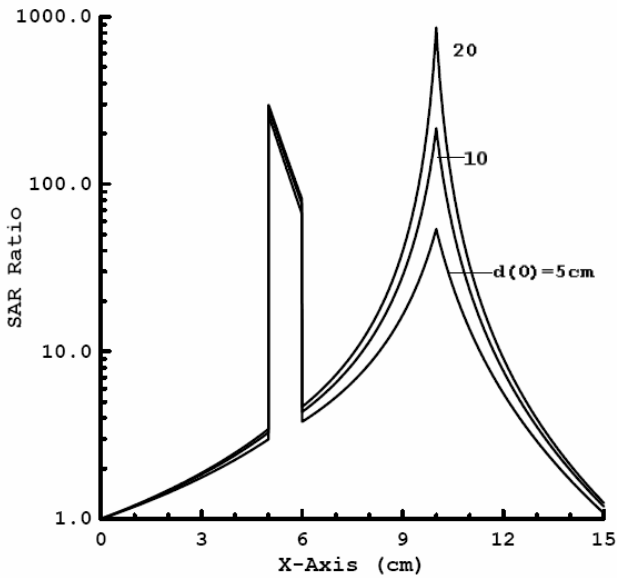
(g)



(e)

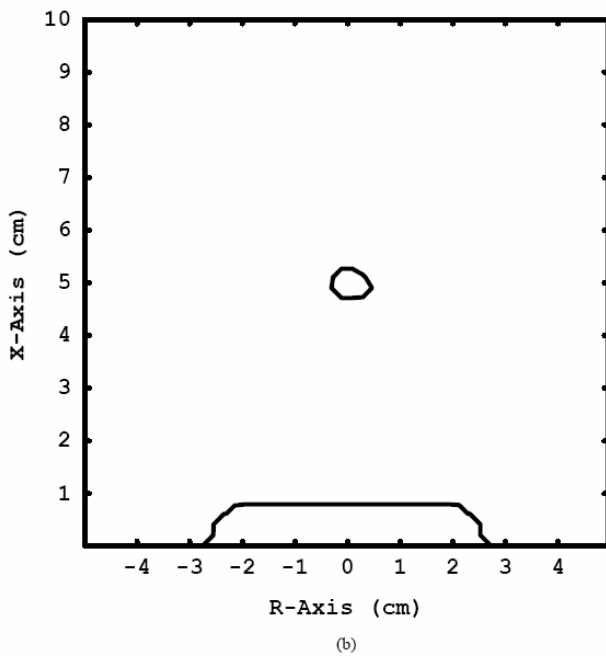
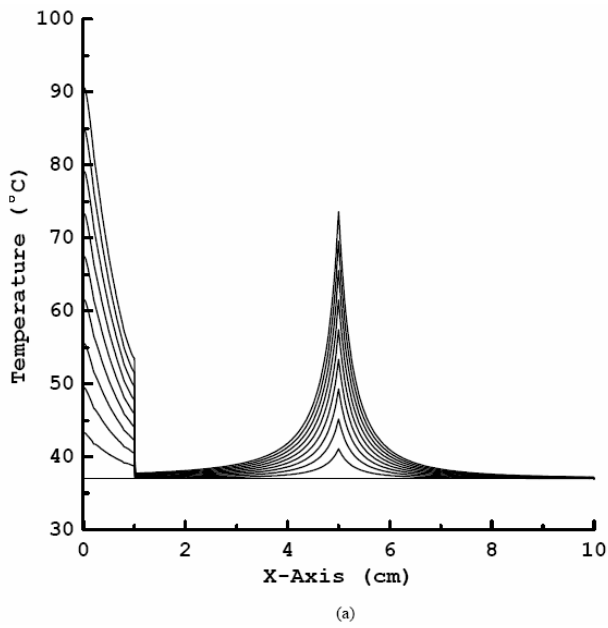


(h)

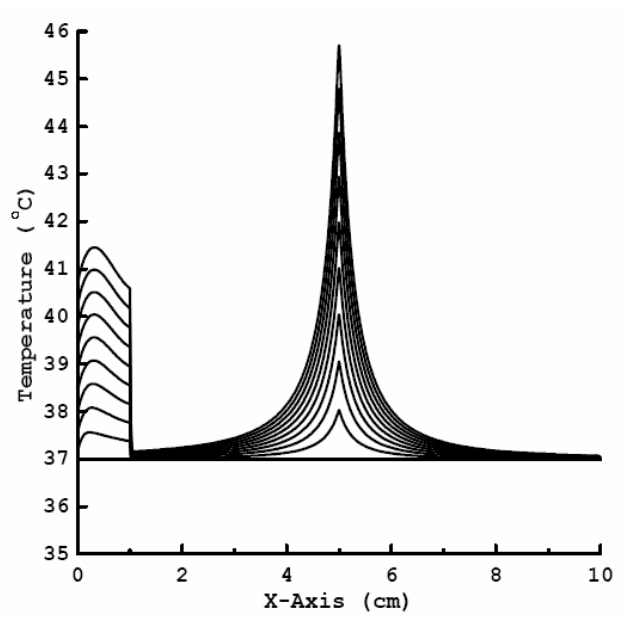


(f)

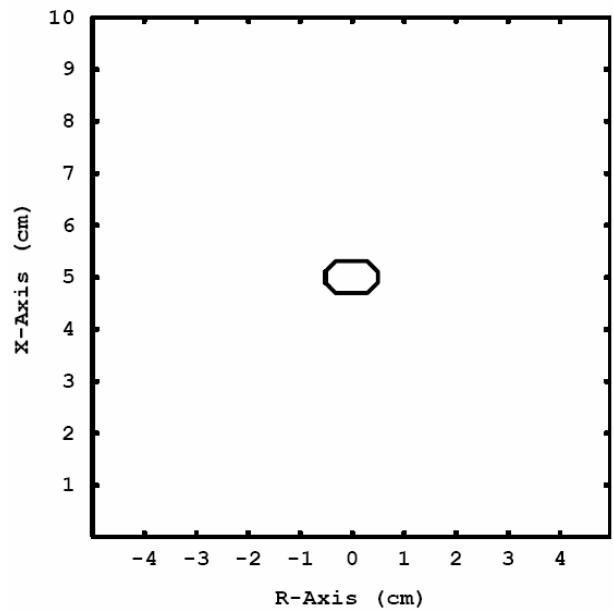
圖三、音波強度比值(a-d)和比吸收率(SAR)比值(e-h)的分佈；a和e為換能器直徑為10 cm、腫瘤之直徑0.5cm在10cm深度，頻率為0.25, 0.5, 0.75, 1.0及1.25MHz；b和f為腫瘤之直徑0.5cm在10cm深度，頻率為1.0 MHz、換能器直徑為5, 10, 20 cm；c和g為換能器直徑為10 cm、腫瘤之直徑0.5cm，頻率1.0MHz，腫瘤深度在7, 8.5, 10, 11.5, 13cm；d和h為換能器直徑為10 cm、腫瘤深度10cm，頻率1.0MHz，腫瘤之直徑為0.25, 0.5, 1, 2, 5cm。



圖四、高音波強度下加熱時間為 1-s 後(a)在換能器中心線上腦部組織的溫度上升反應(b)在中心平面上等效熱劑量為 300min 的等高線圖。



圖五、在頻率 0.559 MHz 音波強度為 $350 W/cm^2$ 加熱時間每秒一次但每次只有 0.2 有加能量，10 次脈衝後在換能器中心線上腦部組織的溫度上升反應。



圖六、使用搜索法找出適當的換能器直徑和輸入功率後在中間平面 300 min 的熱劑量輪廓圖。