

شبیه سازی عددی درمان تومور با امواج فراصوت

شبیه سازی عددی درمان تومورهای سرطانی مغز به وسیله امواج فراصوت

پر شدت و متمرکز بدون برداشتن استخوان های جمجمه

هومن زاهدمنش^۱، فرزانه قالیچی*^۲، سهراب بهینا^۳

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد بیومکانیک دانشگاه صنعتی سهند، تبریز

۲- دانشیار گروه بیومکانیک دانشگاه صنعتی سهند، تبریز

۳- استادیار گروه فیزیک دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارومیه

تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۸۶/۷/۲۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۱۱/۲۴

چکیده

مقدمه: کاربرد پزشکی امواج پر شدت و متمرکز فراصوت برای درمان تومورهای مغزی به دلیل تغییرات فاز و دامنه که به واسطه ناهمگونی های استخوان های جمجمه القاء می شود، بسیار محدود مانده است. به تازگی نشان داده شده است که روش تصحیح دامنه به وسیله معکوس کردن نسبت به زمان و جبران دامنه می تواند بر این محدودیت ها چیره شود. در این مقاله مدلی برای شبیه سازی دو بعدی روش معکوس سازی امواج نسبت به زمان ارائه شده که به خوبی نمایانگر آن است که چگونه توسط این روش می توان هر هدف دلخواه در داخل مغز را بدون نیاز به برداشتن استخوان جمجمه و به صورت کاملاً غیرتهاجمی مورد هدف امواج فراصوت متمرکز قرار داد.

مواد و روشها: یک مدل دو بعدی از سر بر اساس تصاویر MRI مغز ساخته شده است. مدل ساخته شده می بایست شامل هندسه واقعی مغز و جمجمه باشد چرا که انتشار امواج نسبت به هندسه ناهمگون جمجمه حساس می باشد. مدل ساخته شده همچنین باید شامل محیط کوپل کننده ای باشد که وظیفه کوپل کردن تراگردان و سر برای نفوذ امواج را دارد. ماده ای که به صورت کلینیکی به این منظور استفاده می شود، آب است. خواص آکوستیکی و گرمایی محیط های بافتی از مراجع استخراج شده اند. سپس یک آنالیز کوپل شده آکوستیک و حرارتی بر مبنای معادلات هلمهولتز و بیوهیت پنس توسط نرم افزار عناصر محدود FEMLAB بر روی رایانه ای با ۸ گیگابایت حافظه رم و ۲/۴ مگاهرتز Dual CPU انجام شد.

نتایج: به وضوح دیده می شود که امواج فراصوت دقیقاً در مکان مورد نظر متمرکز می شوند. امواج به داخل سینوس ها نفوذی نداشته و از سطح آنها منعکس شده اند که به علت تفاوت زیاد سرعت صوت بین استخوان و هوا می باشد. تحت فشار آکوستیک ۲/۵ مگاپاسکال و ۴ ثانیه صوت دهی درجه حرارت در کانون به ۵۱ درجه سانتی گراد رسید و درجه حرارت استخوان های قبل از هدف به ۵۶/۳۱ درجه سانتی گراد افزایش یافت. در ناحیه پس از هدف درجه حرارت سینوس اسفنوئید به ۴۷/۱ درجه سانتی گراد افزایش یافته و درجه حرارت استخوان های اوکسی پیتال به ۴۶ درجه سانتی گراد رسید. همچنین نشان داده شد که به وسیله یک سامانه خنک کننده و کاهش دمای استخوان قبل از هدف تا ۲۰ درجه سانتی گراد قبل از صوت دهی دمای استخوان های قبل از هدف از ۴۰ درجه سانتی گراد تجاوز نکرده و به بافت استخوانی آسیبی وارد نخواهد شد.

بحث و نتیجه گیری: در این بررسی عددی به خوبی نشان داده شد که توسط روش آینه معکوس کننده نسبت به زمان می توان هر نقطه دلخواه در داخل مغز را بدون نیاز به برداشتن استخوان جمجمه مورد هدف قرار داد. اگر چه در مقایسه با فرکانس های بالاتر در فرکانس های پایین مانند ۳۰۰ کیلوهرتز امواج فراصوت دچار تغییرات فاز و انحرافات بیشتری در حین عبور از محیط هایی با سرعت های صوتی بسیار متفاوت و ناهمگونی های هندسی میشوند، این شبیه سازی ها نشان می دهد که حتی در فرکانس های پایین امکان تصحیح این انحرافات به وسیله روش آینه معکوس کننده نسبت به زمان وجود دارد. شبیه سازی حرارتی نشانگر آن است که توسط این روش درجه حرارت تومورهای بسیار عمیق مغزی در چند ثانیه به درجه حرارت مرگ سلولی می رسد. (مجله فیزیک پزشکی ایران، دوره ۴، شماره ۱۴ و ۱۵، بهار و تابستان ۸۶: ۵۰-۴۱)

واژگان کلیدی: فراصوت پر شدت و متمرکز، تومور مغزی، گرما درمانی فراصوت، روش عناصر محدود

* نویسنده مسؤول: فرزانه قالیچی

آدرس: تبریز، شهر جدید سهند، دانشگاه صنعتی سهند تبریز، دانشکده

مهندسی مکانیک، گروه بیومکانیک fghalichi@sut.ac.ir

تلفن: ۳۴۴۳۸۵۱ (۴۱۲) +۹۸ نمابر: ۳۴۴۳۸۴۹ (۴۱۲) +۹۸

۱- مقدمه

یکی از روش‌های غیرتهاجمی و یا با حداقل تهاجم به بافت‌های سالم بالابردن درجه حرارت سلول‌های سرطانی تا رسیدن به درجه حرارت مرگ سلولی می‌باشد. این هدف به دو روش قابل دسترسی است: بالابردن درجه حرارت سلول‌های سرطانی به (۱) ۴۵-۴۲ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۳۰-۶۰ دقیقه و (۲) بیش از ۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ تا ۲ دقیقه و یا کمتر برای درجه حرارت‌های بالاتر که به عنوان جراحی توسط گرما شناخته می‌شود [۱-۲]. یکی از راه‌های نیل به این اهداف استفاده از امواج پر شدت و متمرکز فراصوت می‌باشد. این روش اولین بار در سال ۱۹۴۲ توسط لین [۳] مطرح شده و در سال ۱۹۵۴ برای ایجاد تاثیر بر مناطقی در سیستم اعصاب مرکزی برخی پستانداران مورد استفاده قرار گرفت [۴]. اولین کاربرد کلینیکی آن برای درمان بیماری پارکینسون بود [۵] و به تازگی برای درمان تومورهای کبدی [۶] سرطان سینه [۷] سرطان‌های پیشرفته کلیوی [۸] و بزرگی خوش خیم پروستات [۹] بکار رفته است. در مقایسه با روش‌های دیگر گرمادهی، فراصوت قابلیت متمرکز کردن دقیق انرژی به داخل بدن [۱۰]، طیف دلخواه نفوذ انرژی [۱] و قابلیت عملی ساخت منبع به هر شکل و اندازه را دارا می‌باشد [۱۱]. لازم به ذکر این نکته است که جذب آکوستیک بالا در فصل مشترک‌های استخوانی و بازتاب از سطوح گازی مانند حباب‌های حاصل از کاویتاسیون ممکن است درمان برخی از مناطق کلینیکی را توسط فراصوت دشوار سازد [۱].

دشواری‌ترین و نیز مهم‌ترین کاربرد امواج فراصوت متمرکز و پر شدت در پزشکی کاربرد آن برای درمان تومورهای مغزی است. واضح است که جراحی مغز نیازمند ابزارهای بسیار پیچیده و دقیق می‌باشد و ناچار با آسیب به برخی سلول‌های سالم مغزی همراه می‌باشد. این مساله می‌تواند منجر به اثرات منفی پس از درمان بیمار گردد. به دلیل وجود سد خونی مغزی نفوذ دارویی از طریق خون به بافت مغز بسیار دشوار می‌باشد [۱۲]. همچنین

روش‌های مرسوم درمانی در جلوگیری از رشد سرطانی ناکارآمد بوده‌اند [۱۳-۱۴]. درمان تومورهای مغزی توسط فراصوت دارای مزیت‌هایی چون غیرتهاجمی بودن و تخریب تومور بدون آسیب به بافت‌های سالم می‌باشد. بنابراین می‌تواند از عوارض جانبی سایر روش‌های درمانی جلوگیری کند.

با وجود این مزیت‌ها، استفاده از امواج پر شدت و متمرکز فراصوت برای درمان تومورهای مغزی به علت انحرافات شدید حاصل از استخوان‌های جمجمه بسیار محدود مانده است. در واقع اختلاف سرعت صوت در بافت استخوان (در حدود ۳۰۰۰ متر بر ثانیه) و سرعت صوت در بافت مغز (در حدود ۱۵۴۰ متر بر ثانیه) به همراه تضعیف شدید امواج در جمجمه به شدت شکل پرتو را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱۵]. با این حال در دهه اخیر روش‌های نوین استفاده از فراصوت برای دستیابی به درمان غیر تهاجمی تومورهای سرطانی مغز ابداع و توسعه یافته‌اند. توماس و فینک [۱۶] در ۱۹۹۶ پیشنهاد استفاده از آینه معکوس کننده نسبت به زمان به همراه جبران دامنه امواج برای تصحیح انحرافات امواج در حین عبور از جمجمه را ارائه داده‌اند. در این روش یک منبع صوتی قبلاً در داخل جمجمه قرار داده می‌شود و سیگنال‌های ارتباط دهنده منبع صوتی به تراگردان‌های آرایه امواج پر شدت و متمرکز فراصوت ثبت می‌گردند. سپس کافی است که این سیگنال‌ها نسبت به زمان معکوس و پس از جبران دامنه ارسال شوند. به تازگی تحقیقات متعددی کارایی روشی کاملاً غیرتهاجمی برای تعیین خواص فیزیکی جمجمه از جمله سرعت صوت، چگالی و جذب را با استفاده از تصاویر CT نشان داده‌اند [۱۷-۱۸]. شبیه‌سازی عددی به روش عناصر محدود قابلیت حل معادله کامل موج را داشته و در واقع این امکان را می‌دهد که چگونگی انتشار امواج به داخل جمجمه را بتوان مدل‌سازی کرد [۱۹]. در این مقاله یک آنالیز دوبعدی کوپل شده میدان‌های آکوستیک و انتقال حرارت بر اساس

شبیه سازی عددی درمان تومور با امواج فراصوت

شده که در جداول ۱ و ۲ آورده شده‌اند. سپس یک آنالیز کوپل شده آکوستیک و حرارتی بر مبنای معادلات هلمهولتز و بیهیت پنس توسط نرم افزار عناصر محدود FEMLAB ۳/۲ بر روی رایانه‌ای با ۸ گیگابایت حافظه رم و Dual CPU ۲/۴ مگاهرتز انجام شد.

در روش آینه معکوس کننده نسبت به زمان یک منبع صوتی قبلاً در داخل مجسمه کار گذاشته شده می‌شود و سیگنال‌های ارتباط دهنده منبع صوتی به تراگردان‌های آرایه امواج پرشدت و متمرکز فراصوت ثبت می‌گردند. سپس کافی است که این سیگنال‌ها نسبت به زمان معکوس و پس از جبران دامنه ارسال شوند (شکل ۱).

به منظور بررسی عددی این روش یک منبع صوتی در داخل مدل مغز ایجاد شد که امواج اولتراسونیک با بسامد ۳۰۰ کیلوهرتز تولید می‌کند. بعد از ایجاد منبع صوتی، کاهش کیفیت امواج تولید شده در حین عبور از بافت‌های نرم و مجسمه محاسبه و مطالعه گردید. سپس در آنالیزی جداگانه امواج حاصل از آنالیز قبلی که در حین عبور از مجسمه و بافت‌های نرم دچار کاهش کیفیت شده‌اند نسبت به زمان معکوس شده تا تغییرات فاز آنها تصحیح شود و به سمت هدف ارسال می‌شوند. امواج ارسالی در این آنالیز باید در محل منبع صوتی در آنالیز قبلی کانونی شوند.

این ایده به صورت شماتیک در (شکل ۱) نشان داده شده است. به منظور انجام معکوس سازی نسبت به زمان الگوی میدان امواج حاصل از آنالیز اول پردازش تصویر شده و جبهه‌های موجی که از مجسمه عبور کرده و دچار انحرافات فاز شده‌اند به صورت خطوطی شناسایی شدند. سپس در آنالیز بعدی شرط مرزی منبع بر روی یکی از خطوط حاصل اعمال گردید که امواج حاصل از آن معکوس شده زمانی امواج آنالیز ابتدایی می‌باشند که دچار کاهش کیفیت و انحراف حین عبور از مجسمه شده بودند.

معادله بیهیت پنس انجام شده و روش کاملاً غیر تهاجمی آینه معکوس ساز نسبت به زمان به صورت عددی انجام شده است. در نهایت افزایش درجه حرارت در مجسمه و مغز بررسی و تحلیل گردیده است. در واقع با استفاده از اطلاعات به دست آمده از تصاویر سر و با استفاده از روش‌های عددی می‌توان بدون قرار دادن منبع صوتی در داخل سر و به صورت کاملاً غیرتهاجمی به پروتکلی برای درمان تومورهای مغزی رسید. لازم است به این نکته تاکید شود که شبیه‌سازی‌های انجام شده در این مقاله با امواج فراصوت با فرکانس ۳۰۰ کیلوهرتز انجام شده است در حالی که موارد کلینیکی استفاده از امواج پرشدت و متمرکز فراصوت برای جراحی مغز می‌باید بنا به دلایلی همانند دقت بیشتر هدف گیری، کاهش اثرات بر بافت‌های آن سوی هدف و کاهش انعکاس امواج از استخوان‌های مجسمه قبل از هدف، تحت فرکانس‌های بالاتری (حدوداً ۱ مگاهرتز) انجام شود. کار حال حاضر بررسی عددی کارایی روش آینه معکوس ساز نسبت به زمان بوده و تحلیل انتشار امواج با فرکانس بالاتر به وسیله روش عناصر محدود نیازمند رایانه‌هایی با حافظه و تحلیل‌گر بسیار قوی‌تر می‌باشد که در مقالات آتی بررسی خواهد شد.

۲- مواد و روشها

یک مدل دو بعدی از سر بر اساس تصاویر MRI مغز ساخته شده است. مدل ساخته شده می‌بایست شامل هندسه واقعی مغز و مجسمه باشد چرا که انتشار امواج نسبت به هندسه ناهمگون مجسمه حساس می‌باشد. مدل ساخته شده همچنین می‌بایست محیط کوپل‌کننده را که وظیفه کوپل کردن تراگردان و سر برای نفوذ امواج را دارد، شامل باشد. ماده‌ای که به صورت کلینیکی به این منظور استفاده می‌شود، آب است. خواص آکوستیکی محیط‌های بافتی از مراجع [۲۰-۲۱] و خواص گرمایی محیط‌های بافتی از مراجع [۲۲-۲۳] استخراج

این رابطه معادله موج را برای امواج آکوستیک به معادله هلمهولتز تبدیل می‌کند.

$$\nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho} \nabla P \right) + \frac{\omega^2}{\rho c} P = 0 \quad (3)$$

که در آن:

$$\omega = 2\pi \cdot f \quad (4)$$

بطوری که ω بسامد زاویه‌ای و f بسامد میدان موج است. توزیع فضایی میدان فشار هارمونیک نسبت به زمان در یک محیط ناهمگون را می‌توان توسط معادله ناهمگن هلمهولتز مدل سازی نمود [۲۴].

$$\nabla \cdot (\nabla P) + k^2 P = 0 \quad (5)$$

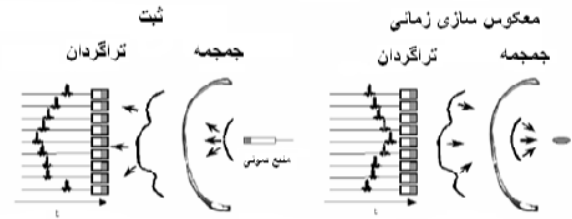
که در آن k عدد موج می‌باشد. در یک محیط تلف‌کننده انرژی عدد موج k به شکل زیر می‌باشد:

$$k = \frac{2\pi \cdot f}{c} + i\alpha \quad (6)$$

جدول ۱- پارامترهای آکوستیک شبیه سازی [۲۰-۲۱]

نوع بافت	ρ (کیلوگرم بر متر مکعب)	c (سانتی متر بر ثانیه)
مغز	۱۰۳۰	۱۵۴۵
استخوان	۱۷۹۶	۲۶۵۲
آب	۱۰۰۰	۱۵۰۰
هوا	۱/۱۶	۳۸۳

لازم به تاکید است که تا کنون روش‌های عددی متفاوتی برای حل معادله موج به کار گرفته شده‌اند. تمپل [۲۵] و باند [۲۶] برتری نسبی روش‌های عددی متفاوت برای حل معادله موج را بررسی کرده و نتیجه گرفته‌اند که روش المان محدود به دلیل توانایی و انعطاف این روش برای حل میدان‌های موج با هندسه‌های پیچیده و محیط‌های ناهمگون نسبت به روش‌های دیگر برتری دارد، لذا در این تحقیق روش المان محدود به کار گرفته شده است.



شکل ۱- اصول متمرکز کردن امواج توسط روش معکوس سازی زمانی

۱-۲- محاسبه میدان موج و معادله هلمهولتز

مدل‌های ساده مانند انتگرال رایلی که قابلیت مدل‌سازی انتشار امواج در محیط‌های یکنواخت را دارند [۲۴] در مورد مغز و مجموعه قابل اعمال نیستند و این به دلیل عواملی هم چون وجود بافت‌هایی با خواص آکوستیک متفاوت و ناهمگونی هندسی مجموعه و سینوس‌ها می‌باشد که می‌تواند باعث به وجود آمدن الگوهای ناهمگون انتشار، جذب و انعکاس گردد. برای بهبود مدل‌سازی میدان امواج در محیط‌های ناهمگن روش‌های حل کامل میدان امواج که قابلیت حل میدان موج در هندسه‌های نامنظم را دارند و می‌توانند اثراتی همچون انعکاس و تداخل امواج را در نظر بگیرند، مناسب هستند.

معادله هلمهولتز

تعریف ریاضی امواج صوتی معادله موج است که به این شکل است:

$$\frac{1}{\rho c^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \nabla \cdot \left(-\frac{1}{\rho} \nabla P \right) = 0 \quad (1)$$

در این معادله P فشار، ρ چگالی و c سرعت صوت می‌باشد که برای بافت‌های متفاوت در جدول (۱) آورده شده است. امواج هارمونیک نسبت به زمان موردی خاص از امواج است که در آن تغییرات فشار نسبت به زمان به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$P = P_0 \cdot e^{-i \cdot \omega \cdot t} \quad (2)$$

شبیه سازی عددی درمان تومور با امواج فراصوت

$$\rho c_T \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) - \omega_B C_B (T - T_A) + Q \quad (7)$$

که در آن T درجه حرارت، C_T ظرفیت گرمایی بافت، K ضریب رسانش بافت، C_B ظرفیت گرمایی خون و ω_B نمایان-گر نرخ نفوذ خون در بافت است که برای بافت‌های مختلف در جدول (۲) آورده شده است. T_A درجه حرارت خون سرخرگی (۳۷ سانتی‌گراد) و Q نمایان‌گر منبع تولید حرارت می‌باشد که در اینجا با صرف نظر از تولید حرارت به دلیل متابولیسم بافت که سهم بسیار اندکی دارد، Q میزان انرژی فراصوت جذب شده توسط بافت است که رابطه آن به شکل ذیل می‌باشد:

$$Q = \frac{\alpha}{\rho c} |P(r)|^2 \quad (8)$$

میزان فشار بیشینه کانونی در شبیه‌سازی‌ها را باید به بیش از ۲ مگاپاسکال افزایش داد تا بتواند در چند ثانیه افزایش درجه حرارت کافی را در تومور ایجاد کند [۲۷]، اما باید در نظر داشت که با افزایش فشار بیشینه کانونی میزان کایتاسیون در بافت شدت می‌یابد و لایه‌هایی از ریز حباب‌ها در اطراف هدف ایجاد می‌شود که باعث انعکاس امواج شده و از رسیدن انرژی گرمایی کافی به تومور جلوگیری می‌کنند. در نتیجه صوت‌دهی می‌باید به طور کامل متوقف شده تا به بافت زمان کافی برای از بین بردن حباب‌ها توسط نفوذ خون داده شود.

۲-۲- مدل گرمایی و معادله بیهیته

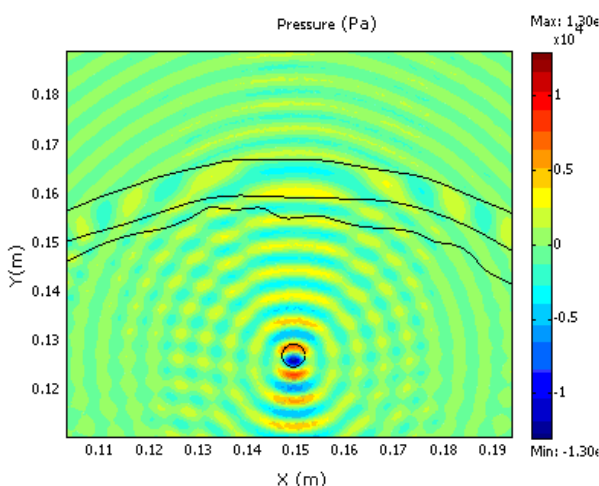
افزایش درجه حرارت حاصل از جذب امواج فراصوت در این مدل توسط معادله بیهیته پنس محاسبه شده است:

جدول ۲- پارامترهای گرمایی مورد استفاده در محاسبات شبیه‌سازی [۲۲-۲۳]

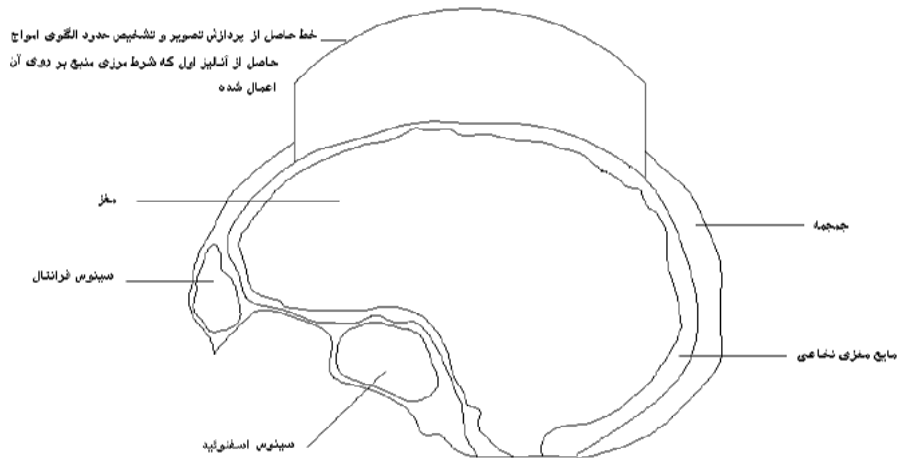
نوع بافت	ω_B (کیلوگرم بر مترمکعب بر ثانیه)	k (وات بر متر کلونین)	C_T (ژول بر کیلوگرم کلونین)
مغز	۱۰	۰/۵۲۸	۳۶۴۰
استخوان	۰	۰/۶۳۰	۱۳۰۰
آب	-	۰/۶۱۵	۴۱۸۰
هوا	-	۰/۰۲۶۳	۱۰۰۷

۳- نتایج

ابتدا در آنالیز اول یک منبع صوتی امواج فراصوت با فرکانس ۳۰۰ کیلوهرتز در داخل مغز کار گذاشته شده و تغییرات فاز و دامنه ناشی از عبور امواج از مجموعه محاسبه گردیده است (شکل ۲).

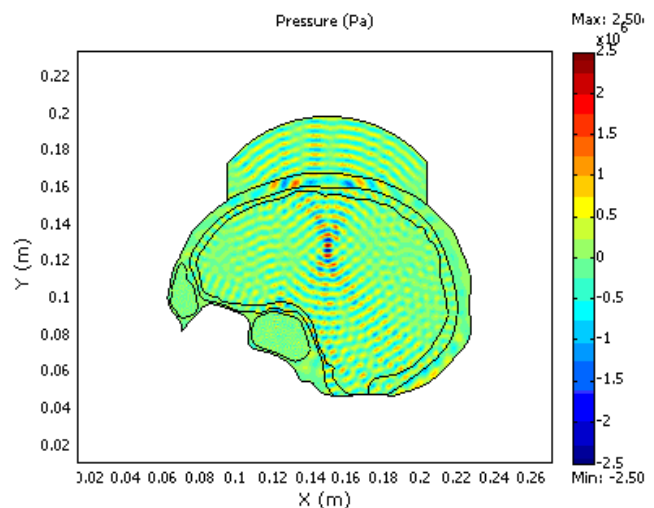


شکل ۲- محاسبه میدان امواج حاصل از منبع صوتی داخل مغز

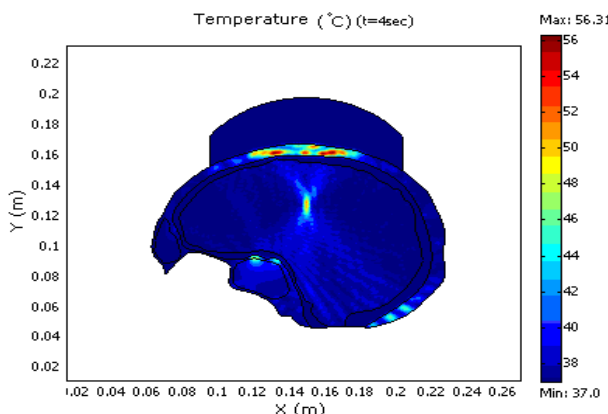


شکل ۳- مدل به دست آمده پس از پردازش تصویر و تشخیص حدود الگوی امواج حاصل از آنالیز اول

در آنالیز حرارتی کوپل شده با آنالیز دوم افزایش درجه حرارت داخل جمجمه و مغز بر اساس معادله انتقال حرارت در بافت- های زنده پهن محاسبه شد. تحت فشار آکوستیک $2/5$ مگاپاسکال و 4 ثانیه صوت دهی درجه حرارت در کانون به 51 درجه سانتی گراد رسید و درجه حرارت استخوان های قبل از هدف به $56/31$ درجه سانتی گراد افزایش یافت. در ناحیه پس از هدف درجه حرارت سینوس اسفنوئید به $47/1$ درجه سانتی گراد افزایش یافته و درجه حرارت استخوان های اوکسی پیتال به 46 درجه سانتی گراد رسید (شکل ۵).



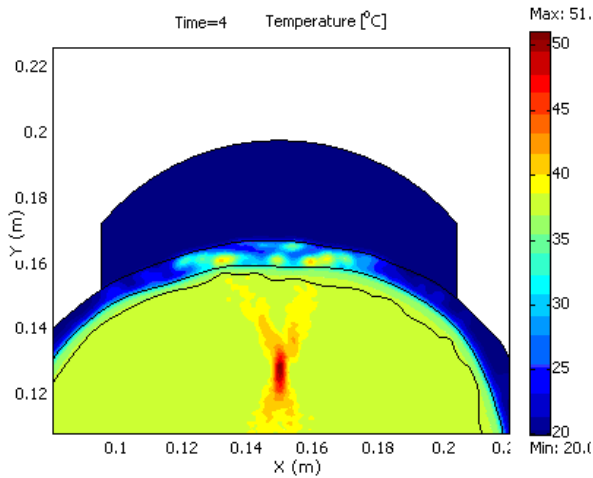
شکل ۴- متمرکز شدن امواج حاصل از معکوس سازی زمانی و جبران دامنه



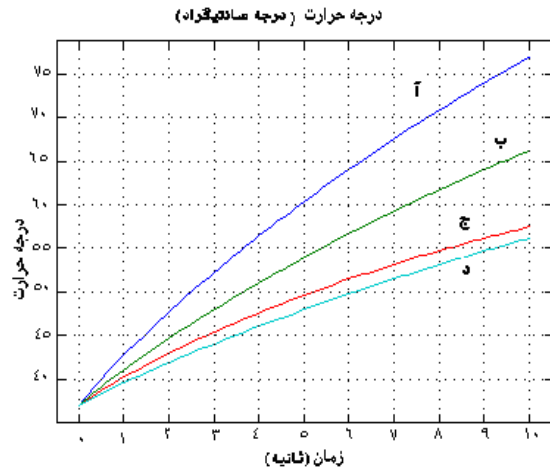
شکل ۵- محاسبه افزایش درجه حرارت در مغز و جمجمه

امواج عبوری از جمجمه حاصل از آنالیز قبلی پس از معکوس کردن نسبت به زمان و جبران دامنه در یک آنالیز جداگانه به داخل جمجمه ارسال می شوند. به وضوح دیده می شود که امواج فراصوت دقیقاً در مکانی که منبع صوتی آنالیز قبل واقع شده بود، متمرکز می شوند (شکل ۴). امواج به داخل سینوس- ها نفوذی نداشته و از سطح آنها منعکس شده اند که به علت تفاوت زیاد سرعت صوت بین استخوان و هوا می باشد.

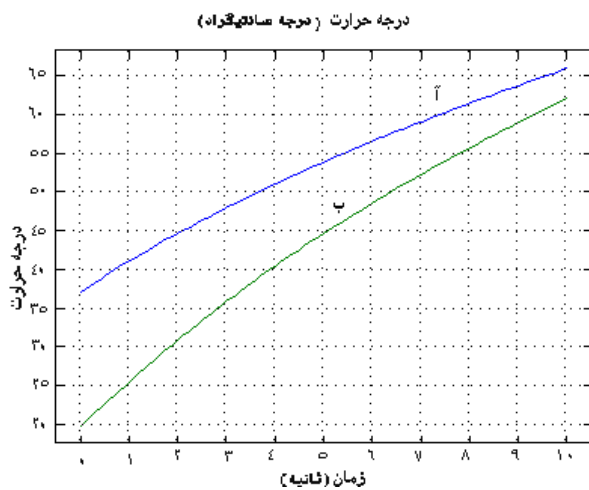
شبیه سازی عددی درمان تومور با امواج فراصوت



شکل ۷- محاسبه افزایش درجه حرارت در مغز و جمجمه با ۴ ثانیه صوت‌دهی پس از خنک‌کاری جمجمه به ۲۰ درجه سانتی‌گراد



شکل ۶- محاسبه افزایش درجه حرارت: الف) استخوان‌های قبل از هدف (ب) کانون (ج) سینوس اسفنوئید (د) استخوان‌های اوکسی‌پیتال

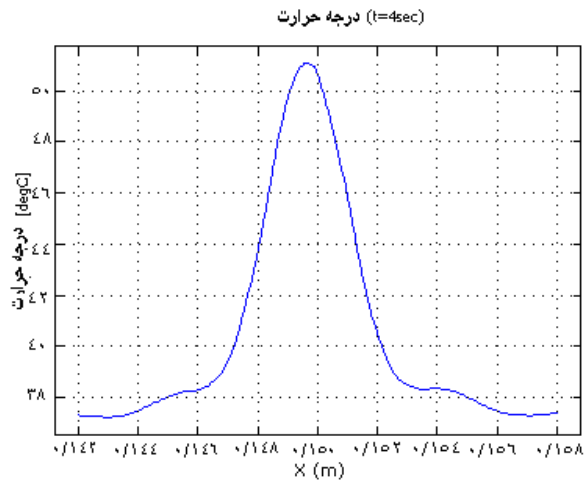


شکل ۸- محاسبه افزایش درجه حرارت در: الف) کانون (ب) استخوان‌های قبل از هدف پس از خنک‌کاری به ۲۰ درجه سانتی‌گراد می‌رسند.

بیشینه میزان گرادیان درجه حرارت در کانون در جهت عمود بر محور پرتو اتفاق می‌افتد (شکل ۹). میزان بالای گرادیان درجه حرارت امکان تخریب سلول‌های سرطانی بدون آسیب به بافت سالم را ایجاد می‌کند.

میزان بالای نفوذ خون در مغز در مقایسه با میزان قابل اغماض آن در استخوان، چاه حرارتی قوی در بافت مغز ایجاد می‌کند. این چاه حرارتی به صورت خطی با افزایش حرارت بافت رشد می‌کند و در نتیجه از میزان منبع حرارتی کل در محل هدف می‌کاهد و میزان افزایش حرارت را کاهش می‌دهد. با توجه به این نکته که میزان افزایش درجه حرارت در استخوان ثابت بوده و متأثر از هیچ چاه حرارتی نمی‌باشد، درجه حرارت در استخوان به سرعت و نزدیک به میزان آن در هدف افزایش می‌یابد (شکل ۶). برای جبران افزایش درجه حرارت بیش از حد استخوان قبل از هدف، سامانه‌های خنک‌کننده قابل استفاده می‌باشند. برای مثال پرنوت و فینک از آب سرد که به عنوان کوپل کننده نیز استفاده می‌شود [۲۸-۲۹]. به این منظور در آنالیز جداگانه‌ای دمای اولیه استخوان قبل از هدف تا ۲۰ درجه سانتی‌گراد کاهش یافت که منجر به آسیب بافتی نمی‌شود و سپس صوت‌دهی به مدت ۴ ثانیه انجام شد. نتایج نشان‌گر آن است که بیشینه دمای استخوان‌های قبل از هدف پس از ۴ ثانیه صوت‌دهی از ۴۰ درجه سانتی‌گراد تجاوز نکرده و به بافت استخوانی آسیبی وارد نخواهد شد (شکل‌های ۷ و ۸).

فرکانس‌های پایین مانند ۳۰۰ کیلوهرتز امواج فراصوت دچار تغییرات فاز و انحرافات بیشتری در حین عبور از محیط‌هایی با سرعت‌های صوتی بسیار متفاوت و ناهمگونی‌های هندسی می‌شوند، این شبیه‌سازی‌ها نشان می‌دهد که حتی در فرکانس‌های پایین امکان تصحیح این انحرافات به وسیله روش آینه معکوس‌کننده نسبت به زمان وجود دارد. شبیه‌سازی حرارتی نشان‌گر آن است که توسط این روش درجه حرارت تومورهای بسیار عمیق مغزی در چند ثانیه به درجه حرارت مرگ سلولی می‌رسد. همچنین دیده می‌شود که درجه حرارت استخوان‌های قبل از هدف به شدت افزایش می‌یابد که با استفاده از سامانه‌های خنک‌کننده مانند عبور آب سرد و خنک‌کردن این استخوان‌ها تا دمای متعارف ۲۰ درجه سانتی‌گراد قبل از صوت‌دهی، از آسیب نرسیدن به بافت استخوانی اطمینان حاصل کرد.



شکل ۹- توزیع درجه حرارت در جهت عمود بر محور پرتو پس از ۴ ثانیه صوت دهی

۴- بحث و نتیجه‌گیری

در این بررسی عددی به خوبی نشان داده شد که در روش آینه معکوس‌کننده نسبت به زمان می‌توان هر نقطه دلخواه در داخل مغز را بدون نیاز به برداشتن استخوان جمجمه مورد هدف قرار داد. اگر چه در مقایسه با فرکانس‌های بالاتر در

منابع

1. Diederich CJ, Hynynen K, Review article: Ultrasound technology for hyperthermia. *Ultras Med Biol* 1999; 25: 871-887.
2. Kennedy JE, Haar G ter, Cranston D, High intensity focused ultrasound, surgery of the future? *Br J Radiol* 2003; 76: 590-599.
3. Lynn J, Zwemer R, Chick A, Miller A, A method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol* 1942; 26: 179-193.
4. Fry W, Barnard J, Fry F, Krumins R, Bernan J, Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. *Science* 1955; 22: 517-518.
5. Sangvi NT, Hawes RH, High intensity focused ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994; 4: 383-395.
6. Kennedy JE, Wu F, Haar G ter., Gleeson FV, Phillips RR, Middleton MR, Cranston D, High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumors. *Ultrasonics* 2004; 42: 931- 935.
7. Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Li KQ, Jin CB, Xie FL, Su HB, Hgh-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) as a non-invasive treatment for patients with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 2: 1- 60.

8. WU F, WANG ZB, CHEN WZ, BAI J, ZHU H, QIAO TY, Ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy. *J Urol* 2003; 70: 237-2240.
9. Gardner TA, Koch MO, Shalhav AL, Foster RS, Resnick MI, Seftal AD, Grunberger I, Steidle CP, Cochran JS, Sangvi NT, Phase III multi-center study of high intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of BPH: final analysis". *J Urol* 2003; 69: 453-1460.
10. Clement GT, Perspectives in clinical uses of high intensity focused ultrasound. *ultrasonics* 2004; 42: 1087-1093.
11. Hynynen K, Review of ultrasound therapy. *IEEE Ultra Symp* 1997; 2: 1305-1309.
12. Hynynen K, Jolez FA, Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through intact skull. *Ultras Med Biol* 1998; 24: 275-283.
13. Stea B, Cetas TC, Cassady JR, Guthkelch AN, Iacono R, Lulu B, Lutz W, Obbens E, Rossman K, Seeger J, Shetter A, Shimm DS, Interstitial thermoradiotherapy of brain tumors: preliminary results of a phase I clinical trial. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1463-1471.
14. Sneed PK, Stauffer PR, Gutin PH, Phillips TL, Suen S, Weaver KA, Lamb SA, Ham B, Parados MD, Larson DA, Wara WM, Interstitial irradiation and hyperthermia for the treatment of recurrent malignant brain tumors". *Neurosurgery* 1991; 28: 206-15.
15. White DN, Clark JM, Chesebrough JN, White MN, Campbell JK, Effect of skull in degrading the display of echoencephalographic B and C scans. *J Acoust Soc Am* 1968; 44: 1339-1345.
16. Thomas JL, Fink M, Ultrasonic beam focusing through tissue inhomogeneties with a time reversal mirror: application to transskull therapy. *IEEE Trans Ultrason, Ferroelect, Freq Contr* 1996; 43: 1122-1129.
17. Pernot M, Aubry JF, Tanter M, Thomas JL and Fink M, Experimental validation of finite differences simulations of the ultrasonic wave propagation through the skull. *Proc IEEE UFFC Symp* 2001.
18. Clement GT, Hynynen K, A non-invasive method for focusing ultrasound through the skull. *Phys Med Biol* 2002; 47: 1219-36.
19. Aubry JF, Tanter M, Pernot M, Thomas JL and Fink M, Experimental demonstration of non-invasive transskull adaptive focusing based on prior CT scans. *J Acoust Soc Am* 2003; 113: 85-93.
20. Fry FJ, Barger JE, Acoustical properties of the human skull. *J Acoust Soc Am* 1978; 63: 1576-1590.
21. Incorpera FP, Dewitt DP, Fundamentals of heat and mass transfer (John Wiley and Sons, New York) 2001.
22. Duck F, Physical properties of tissue: a Comprehensive handbook (Publisher, London 1990).
23. Cooper TE, Trezek GJ, A probe technique for determining the thermal conductivity of tissue. *J Heat Transfer* 1972; 94: 133-40.
24. Pierce AD, Acoustics: An Introduction to its Physical Principles and Applications (Acoustical Society of America, New York 1994).
25. JAG Temple, A survey of models for predicting the ultrasonic response of multiple flaws, (Harwell Laboratory report No. AERE M3771, 1989).

26. Bond LJ, Numerical techniques and their use to study wave propagation and scattering - a Review. In: Datta SK, Achenbach JD, Rajapakes YS (Elastic waves and ultrasonic NDE, Amsterdam: North-Holland 1990).
27. Zahedmanesh H, Finite element simulation of brain tumor thermotherapy using high intensity focused ultrasound based on a nonlinear heat transfer model to consider the effect of blood perfusion variations (M.Sc. Thesis, Sahand University of Technology) 2007.
28. Pernot M, Nouvelles techniques de therapie ultrasonore et de monitoring (Ph.D Thesis, Universite Paris 7) 2004.
29. Pernot M, Porquet J, Saint Olive C, Vignon F, Cassereau D, Aubry JF, Tanter M, Fink M, 3D Finite difference simulation of coupled acoustic wave and bio-heat equations: skull heating prediction for non invasive brain HIFU therapy". Proc WCU Paris 2003.