



Doctoral Thesis

Multi-Physics Computational Modeling of Focused Ultrasound Therapies

Author(s):

Kyriakou, Adamos

Publication Date:

2015

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010469577> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 22413

Multi-Physics Computational Modeling of Focused Ultrasound Therapies

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

ADAMOS KYRIAKOU

Diploma in Electrical and Computer Engineering
Democritus University of Thrace

born on 13.01.1987
citizen of Greece

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Gábor Székely, examiner
Prof. Dr. Niels Kuster, co-examiner
Prof. Dr. Theodoros Samaras, co-examiner

2015

Abstract

The possibility to apply ultrasonic waves, i.e., high-frequency acoustic waves, for therapeutic purposes was recognized over 60 years ago. Chapter 1 of this dissertation establishes the fundamental physics and mechanisms of ultrasound. However, it was only after the 1990s – when technological breakthroughs, such as magnetic resonance thermometry and magnetic-resonance-compatible piezoelectric materials were made – that focused ultrasound (FUS) emerged as a promising non-invasive alternative to interventional therapies. Chapter 2 details the hardware technology and reviews modern therapeutic systems that utilize FUS.

With FUS, acoustic energy can be precisely and controllably deposited into a focal spot deep within the body to achieve specific therapeutic goals by induction of various physical effects, with no ionizing radiation and without harm to the overlying or surrounding tissues. In addition to mainstream applications in lithotripsy and physiotherapy, successful utilization of FUS has been demonstrated in clinical trials in the fields of neurosurgery for neuropathic pain, essential tremor, and motor disorders, as well as in ablative oncology for cerebral, hepatic, renal, and uterine tumors, to name but a few. Furthermore, the technology has been evaluated for ground-breaking applications such as thrombolysis, targeted and controlled delivery of therapeutic agents — in particular, blood-brain barrier disruption for increased drug permeability — and neuromodulation. However, with the exception of prostatic oncology and the treatment of uterine fibroids, therapeutic FUS has seen limited acceptance by the clinical community. The sheer physical and technical complexity of the modality in conjunction with the need to administer sonication at high power warrants patient-specific treatment planning to minimize risk to the patient as well as to optimize treatment efficiency. A detailed review of available therapeutic applications, the current clinical state-of-the-art, as well as the physical and technological challenges that inhibit widespread application of FUS can be found in Chapter 3. Excerpts from the aforementioned three chapters, most notably the challenges posed by utilization of FUS, were included in a review published in the *International Journal of Hyperthermia* (see Appendix, C).

A software tool to simulate the complex medical scenarios involving propagation of ultrasonic waves is needed to provide better treatment analysis for improved outcomes and offer comprehensive understanding of the underlying processes and mechanisms of FUS.

In addition, such a tool could be used to predict and, therefore, prevent possible negative side effects of these procedures. However, modeling of ultrasonic wave propagation needs to be complemented by numerical modeling of additional physics, most notably regarding the transfer of thermal energy in living organisms. Furthermore, such a tool would need to be embedded within a framework of tools to enable the flexible, yet precise, employment and representation of the geometry and properties of model FUS applicators used in patient-specific anatomical models, as well as flexible visualization and post-processing of the simulation results. Finally, the simulations need to be feasible within reasonable time-frames without the need for cluster-grade computer hardware, the purchase and maintenance of which is too costly to be affordable for most clinical institutions. The development of a novel high-performance computational multi-physics framework to fulfill these requirements constitutes the primary objective of the work in this dissertation.

Dedicated linear and nonlinear acoustic solvers were developed and integrated within a simulation platform to allow full-wave 3D simulation of ultrasonic wave propagation in complicated setups. In the majority of previously available solutions, fundamental models of acoustic wave propagation are used to perform modeling in simplified depictions of human anatomy; Chapter 4 reviews the most commonly used models. In contrast, the framework presented herein allows simulation of detailed inhomogeneous anatomical models generated from medical image data and utilizes accurate propagation models that allow the full complexity of FUS therapy to be taken into account, as described in Chapter 5.

As detailed in Chapter 6, the solvers are complemented by flexible geometric modeling, image segmentation, visualization, and post-processing tools that allow for rapid and precise acoustic and thermal modeling of FUS treatment protocols. Furthermore, utilization of modern but affordable computer hardware, combined with state-of-the-art high-performance computing techniques, enables acoustic and thermal simulation of realistic therapeutic FUS therapies within minutes on a scale that was previously unachievable.

Chapter 7 outlines the analytical solutions, alternative numerical methods, and experimental measurement setups used to perform the validation of the developed acoustic solvers. A paper that describes the development, implementation, parallelization, and validation of the framework, corresponding to Chapters 5-7, is being drafted for submission to *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*.

The primary novelty of this work lies in the application of the new platform to realistic FUS treatment scenarios to target the specific challenges that impede the widespread usage and acceptance of FUS technology. Chapter 8 describes the application of transcranial FUS therapies to target neurological conditions, focusing on skull-induced aberration correction techniques and the impact on the resulting pressure and temperature distributions. An extended version of this chapter's preface, which provides a comprehensive overview of over 20 years of research on skull-induced aberration correction techniques, was re-

cently published in the *International Journal of Hyperthermia* and featured on the issue cover (see Appendix C). The numerical study presented in the same chapter constitutes a paper in itself, which has been submitted to *Journal of Therapeutic Ultrasound*.

Chapter 9 pertains primarily to FUS hepatic tumor ablation and the investigation of techniques to compensate for respiration-induced organ motion and intercostal targeting during the FUS treatment of abdominal organs. A manuscript on this work is being prepared for submission to the *Journal of Therapeutic Ultrasound*. Chapter 10 explores approaches aimed at reducing the treatment times involved in ultrasonic ablation of large solid malignancies, where acoustic and thermal simulations are used to investigate the impact of scanning approaches, the presence of vasculature in the vicinity of the tumor, and the effects of standing-wave on therapeutic efficacy. Finally, Chapters 11 and 12 summarize the primary findings and novelty of the overall work and provides an outlook towards possible future extensions and enhancements.

It is believed that this newly developed framework can be used to quickly and accurately model a large variety of therapeutic FUS applications, provide the means for the rapid design, evaluation, and optimization of novel delivery systems, allow the assessment of risk inherent in various therapies, and ultimately permit patient-specific treatment planning and optimization. It is hoped that the increased flexibility and computational speed of this framework, in conjunction with the enhanced accuracy and realism, will be utilized towards improving the safety and efficiency of ultrasound therapies and promote acceptance by the medical community of this promising technology.

Zusammenfassung

Die Möglichkeit der Verwendung von Ultraschallwellen, d.h., Hochfrequenz-Schallwellen, für therapeutische Zwecke wurde vor über 60 Jahren erkannt. Kapitel 1 präsentiert die Physik und Mechanismen von Ultraschall. Allerdings erwies sich fokussierten Ultraschall (FUS) erst nach den 1990er Jahren — als Technologien wie Magnetresonanztomographie und magnetresonanztomographiekompatible piezoelektrische Materialien entwickelt wurden — als vielversprechende nicht-invasive Alternative zur interventionellen Therapie. Kapitel 2 behandelt die Hardware-Technologie und modernen Therapiesysteme, die FUS einsetzen.

FUS kann präzise akustische Energie in einem steuerbaren Fokus tief im Körper deponieren, und dadurch spezifische Therapieziele durch verschiedene physikalische Effekte erreichen, ohne ionisierende Strahlung und ohne Schäden in überlagerten oder umliegenden Geweben. Zusätzlich zu seinen Hauptanwendungen, der Lithotripsie und Physiotherapie, haben klinische Studien erfolgreiche Anwendung von FUS in verschiedenen Bereichen nachgewiesen, wie zum Beispiel im Bereich Neurochirurgie zur Behandlung neuropathischer Schmerzen, essentiellen Tremors und Bewegungsstörungen, und im Bereich ablativ Onkologie (zerebrale, Leber-, Nieren- und Gebärmuttertumore, um nur einige zu nennen). Außerdem wurde die Nützlichkeit dieser Technik für bahnbrechende Anwendungen wie Thrombolyse, gezielte und kontrollierte Abgabe von therapeutischen Wirkstoffen – vor allem Blut-Hirnschranken-Öffnung für verbesserte Arzneimittelpermeabilität – und Neuromodulation untersucht. Doch mit Ausnahme von Prostataonkologie und der Behandlung von Uterusmyomen hat therapeutischer FUS nur begrenzte Akzeptanz durch die klinische Gemeinschaft erfahren. Die physikalische und technische Komplexität dieser Modalität in Verbindung mit der Verabreichung hochenergetischer Beschallung machen patientenspezifische Behandlungsplanung erforderlich, um die Risiken für den Patienten zu minimieren sowie die Effizienz der Behandlung zu optimieren. Eine detaillierte Übersicht der verfügbaren therapeutischen Anwendungen und ihres aktuellen klinischen Standes, sowie die physikalischen und technologischen Herausforderungen, welche eine weit verbreitete Anwendung von FUS verhindern, kann in Kapitel 3 gefunden werden. Auszüge aus den oben genannten drei Kapiteln, vor allem im Zusammenhang mit den Herausforderungen der Nutzung von FUS, sind Teil einer veröffentlichten Rezension im *International Journal of Hyperthermia* (siehe Anhang C).

Ein Software Tool für die Simulation komplexer medizinischer Szenarien, welchen die Ausbreitung von Ultraschallwellen zugrundeliegt, könnte verbesserte Behandlungsanalyse und ergebnisse, sowie umfassendes Verständnis der zugrundeliegenden Prozesse und Mechanismen ermöglichen. Zusätzlich könnte solch ein Werkzeug verwendet werden, um negative Nebenwirkungen dieser Verfahren vorherzusagen und somit zu vermeiden. Die Simulation der Ausbreitung von Ultraschallwellen muss hierzu durch die numerische Modellierung zusätzlicher physikalischer Phänomene, insbesondere der Wärmeübertragung in lebenden Organismen, ergänzt werden. Darüber hinaus muss ein solches Simulationswerkzeug in eine Plattform eingebettet werden, welche die flexible, aber dennoch präzise, Modellierung solcher Behandlungsanordnungen, d.h. Applikatormodellierung und Einsatz patientenspezifischer anatomischer Modelle (Gewebegeometrie und eigenschaften), sowie flexible Visualisierung und Prozessierung der Simulationsergebnisse ermöglicht. Schließlich müssen diese Simulationen innert einem akzeptablem Zeitrahmen durchführbar sein, ohne cluster-grade Computer-Hardware zu benötigen, deren Anschaffungs- und Wartungskosten durch klinische Einrichtungen nicht getragen werden können. Die Entwicklung einer neuartigen, hochleistungsrechenbefähigten Multi-Physik Simulationsplattform, welche die vorgenannten Anforderungen erfüllt, bildeten das Hauptziel dieser Arbeit.

Optimierte lineare und nichtlineare akustische Löser wurden entwickelt und innerhalb einer Simulationsplattform integriert, sodass full-wave 3D-Simulation von Ultraschallwellenausbreitung in komplizierten Anordnungen möglich wird. In der Mehrzahl der zuvor verfügbaren Simulationswerkzeuge basiert die Modellierung auf stilisierten Darstellungen der menschlichen Anatomie und werden vereinfachte Modelle akustischer Wellenausbreitung verwendet; siehe Kapitel 4 für eine Analyse der prominentesten Modelle. Im Gegensatz zu diesen ermöglicht die vorgestellte Plattform die Simulation von detaillierten, inhomogenen anatomischen Modellen, welche basierend auf medizinischen Bilddaten erzeugt werden können, und nutzt genaue Ausbreitungsmodelle, wodurch die Komplexität von FUS-Therapien vollumfänglich erfasst werden kann, wie in Kapitel 5.

Wie in Kapitel 6 beschrieben, werden diese Löser durch flexible geometrische Modellierung, Bildsegmentierung, Visualisierung, und Post-Processing Tools ergänzt, welche eine schnelle und präzise akustische und thermische Modellierung von FUS Behandlungen ermöglichen. Die Nutzung moderner, aber erschwinglicher, Computer-Hardware, kombiniert mit Hochleistungsrechentechiken, erlaubt realistische akustische und thermische Simulationen von therapeutischen FUS Anwedungen innert Minuten, und das auf einem Niveau, welches bisher unerreichbar war.

Im Anschluss an die Präsentation der Plattform wird im Kapitel 7 die Validierung des entwickelten Akustiklösers dargelegt, welche durch Vergleich mit analytischen Lösungen, alternativen numerischen Methoden und experimentellen Messungen erfolgte. Ein Paper zur Plattform, deren Entwicklung, Anwendung, Parallelisierung, und Validierung, siehe Kapitel 5-7, ist in Vorbereitung und wird bei *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* eingereicht werden.

Die primäre Neuheit dieser Arbeit liegt in der Anwendung der neuen Plattform auf realistische FUS Behandlungsszenarien, um bestimmte Herausforderungen, welche die verbreitete Nutzung und Akzeptanz dieser Technologie behindern, zu meistern. Kapitel 8 beschreibt die Anwendung auf transkranielle fokussierte Ultraschalltherapien zur Behandlung neurologischer Erkrankungen, und konzentriert sich auf Techniken zur Korrektur von schädelinduzierten Aberrationen, sowie deren Auswirkungen auf die resultierenden Druck und Temperaturverteilungen. Eine erweiterte Version der Einführung dieses Kapitels, welche einen umfassenden Überblick über mehr als 20 Jahren Forschung zur Kompensation von schädelinduzierten Aberrationen bietet, wurde kürzlich im *International Journal of Hyperthermia* veröffentlicht und auch auf dessen Titelblatt präsentiert (siehe Anhang C). Die numerische Studie im gleichen Kapitel stellt ein eigenständiges Paper dar, welches bei *Ultrasound in Medicine and Biology* eingereicht wurde.

Kapitel 9 betrifft im Wesentlichen FUS Lebertumorablation und erforscht Techniken zur Kompensation atmungsbedingter Organbewegungen während fokussierten Ultraschallbehandlungen von Bauchorganen, sowie die Möglichkeit zwischen den Rippen hindurch zu zielen. Diese Arbeit wird nun in eine Journalpaper umgewandelt und beim *Journal of Therapeutic Ultrasound* eingereicht werden. Kapitel 10 untersucht Ansätze zur Verringerung der Behandlungszeiten in der Ultraschallablation großer, solider Tumore, wobei akustische und thermische Simulationen verwendet werden um die Auswirkungen unterschiedlicher Abtastansätze, sowie den Einfluss von Stehwelleneffekten und der Anwesenheit grosser Blutgefäße in Tumornähe auf die Wirksamkeit der Therapie zu untersuchen. Kapitel 11 und 12 fassen die hauptsächlichen Ergebnisse und Neuheiten dieser Arbeit zusammen und geben einen Ausblick auf mögliche zukünftige Erweiterungen und Verbesserungen.

Es wird angenommen, dass die neuentwickelte Plattform schnelle und präzise Modellierung einer Vielzahl von therapeutischen FUS-Anwendungen erlaubt, die schnelle Entwicklung, Analyse und Optimierung von neuen Applikatorsystemen, wie auch die Risikobewertung von verschiedenen Therapien, ermöglichen wird, und schließlich patientenspezifische Behandlungsplanung und optimierung in greifbare Nähe rückt. Es ist zu hoffen, dass die erhöhte Flexibilität und Rechengeschwindigkeit dieser Plattform, in Verbindung mit deren Genauigkeit und Realismus, zur Erhöhung der Sicherheit und Effizienz von Ultraschall-Therapien und zur verbesserten Akzeptanz dieser vielversprechenden Technologie in der medizinischen Gemeinschaft beitragen können.