



面向经颅聚焦超声的多阵元相控阵关键技术*

王 学¹⁾ 张 浩¹⁾ 张 宸¹⁾ 陈国伟¹⁾ 许敏鹏^{1,2)} 何 峰^{1)**} 明 东¹⁾⁽¹⁾ 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072; ⁽²⁾ 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072)

摘要 经颅聚焦超声是一种有效的神经调控技术, 具有非侵入性、聚焦靶点多和焦点可调控等优势。但由于颅骨的强声衰减和非均质特性, 聚焦超声经颅后存在焦点偏移、焦域能量不足以及颅骨烫伤等问题。多阵元超声相控阵可以修正超声经颅后的相位偏差和幅值衰减, 实现准确、有效的颅内聚焦。本文首先介绍了换能器的阵元排布方式, 进一步归纳了相控阵激励信号的调控方法, 最后对其基础研究和临床应用进行了回顾与展望。

关键词 经颅聚焦超声, 多阵元相控阵, 阵元排布, 调控方法

中图分类号 Q-1

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0103

经颅聚焦超声 (transcranial focused ultrasound, tFUS) 是 20 世纪 50 年代兴起的一种神经调控技术, 它能够以声波的形式将机械力非侵入性地传递至特定区域的脑组织, 实现对颅内目标靶区的调控和治疗^[1-2]。tFUS 具有聚焦精度高, 能够实现毫米级的空间分辨率; 聚焦靶点多, 能够实现颅内病灶的多靶点聚焦; 非侵入性, 能够实现无创的神经调控与治疗等优势^[3]。tFUS 的研究最早可以追溯到 20 世纪 50 年代, Lynn 等^[4-6] 的开创性研究奠定了超声波在脑科学领域的研究基础。根据超声焦域能量的大小, tFUS 可以分为高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 和低强度聚焦超声 (low intensity focused ultrasound, LIFU)。HIFU 主要通过热效应使焦点处组织产生不可逆转的凝固性坏死, 一般用于组织的消融治疗^[7-8]; LIFU 主要通过机械效应在不损伤脑组织的情况可逆的激发或抑制特定大脑区域的神经活动。但无论是 HIFU 还是 LIFU 都会由于颅骨的强声衰减性和非均质性出现焦点偏移、焦域能量不足等问题, 所以早期的 tFUS 研究会去除部分声束路径上的颅骨^[9]。近年来, 随着磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)、计算机断层扫描

(computed tomography, CT) 和多阵元相控阵技术的发展, tFUS 无创经颅聚焦逐渐成为可能^[10-13]。

超声相控阵由多个超声探头按一定的规则顺序排列而成, 通过调控换能器各阵元的激励信号来校正由颅骨等介质导致的相位误差和幅值衰减, 使声波无创且精准地聚焦在颅内靶点^[14]。本文将面向 tFUS 技术的多阵元超声相控阵的研究成果进行了分析归纳, 在 Web of Science 数据库中, 以 “Transcranial Focused Ultrasound” 和 “Ultrasonic Phased Array” 为关键词, 时间为 2012 年到 2022 年, 共计检索 48 篇文献。首先介绍了换能器的阵元排布方式, 然后归纳了相控阵激励信号的调控方法, 最后对其在基础研究和临床应用中的进展进行了回顾与展望, 以期对相关领域的研究人员提供参考。本文综述框架如图 1 所示。

* 国家重点研发计划 (2021YFF0602902) 和国家自然科学基金 (62122059, 61976152, 81925020) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 022-27406535, E-mail: heaven@tju.edu.cn

收稿日期: 2023-03-26, 接受日期: 2023-04-27

面向经颅聚焦超声的多阵元相控阵关键技术研究进展	
第1节	超声相控阵阵元排布
• 周期阵列 ➢ 线阵列 ➢ 矩形面阵列 ➢ 弧形面阵列 ➢ 同心圆环阵列 • 随机阵列 • 螺旋阵列 ➢ 费马螺旋 ➢ 十六臂螺旋 ➢ 阿基米德螺旋	
第2节	超声相控阵激励信号调控
• 相位校正 ➢ 水听器法 ➢ 虚拟源时间反转法 • 幅值校正 ➢ 自相关互相关法	
第3节	相控阵经颅调控治疗
• 基于自研相控阵系统的基础研究 • 基于Exablate系统的临床应用	

Fig. 1 The overall framework of the research content of this paper

图1 本文综述内容整体框图

1 超声相控阵阵元排布

超声相控阵的阵元排布显著影响声场的主瓣能量以及栅瓣水平，目前排布方式主要有周期阵列、随机阵列和螺旋阵列3种类型^[15]。

周期阵列是指相控阵的阵元按照一定的周期性方式排布，主要包括线阵列、矩形面阵列、弧形面阵列和同心圆环阵列等，一般用于前列腺手术治疗^[16]。基于周期阵列的经颅建模仿真与实验的研

究结果表明，当阵元数超过1 000个时才会产生明显的治疗效果^[17]。但周期阵列受限于其尺寸以及几何结构，其声场特性往往伴随着较大的旁瓣和栅瓣，经颅聚焦效果并不理想^[17]。为此，研究人员通过改变阵元的排布方式来提升聚焦效果，进一步提出了随机阵列排布和螺旋阵列排布。

随机阵列是指相控阵的阵元随机分布在换能器表面，主要用于球面换能器。1996年，Goss等^[18]首次理论证明了随机阵列分布的方式可以有效降低换能器声场的旁瓣和栅瓣水平。2015年，Han等^[19]搭建了82阵元的球面随机阵列相控换能器，通过三维仿真数值模拟对换能器经颅声场进行探究，结果表明随机分布阵列换能器的声场旁瓣能量更低，聚焦效果更好。2018年，Rosnitskiy等^[20]提出了一种多边形阵元的随机分布相控阵换能器，结果表明这种设计可以有效提高焦点声压并消除栅瓣。2021年，Yang等^[21]采用了3种随机阵元排布策略对相控阵的声场进行了评估。结果表明，随机策略的随机度越高，声场栅瓣的抑制效果越好。在有效控制栅瓣水平的同时，如何在相同输入功率的条件下提高相控阵换能器的输出功率也是聚焦超声相控阵技术的关键。有研究表明，提高换能器阵列的填充系数能够有效提高相控阵的输出功率^[16]。

与随机阵元排布相比，螺旋阵元排布能够大幅提高阵列的填充系数，可从40%提高到75%以上^[16]。螺旋排布主要有费马螺旋、十六臂螺旋及阿基米德螺旋3种^[22]（图2），其中费马螺旋阵列的聚焦效果最好，能够在保证旁瓣水平的情况下产生较高的焦点声压，但是其电路复杂，制作工艺繁琐^[16]；十六臂螺旋阵列能够产生很高的焦点声压，

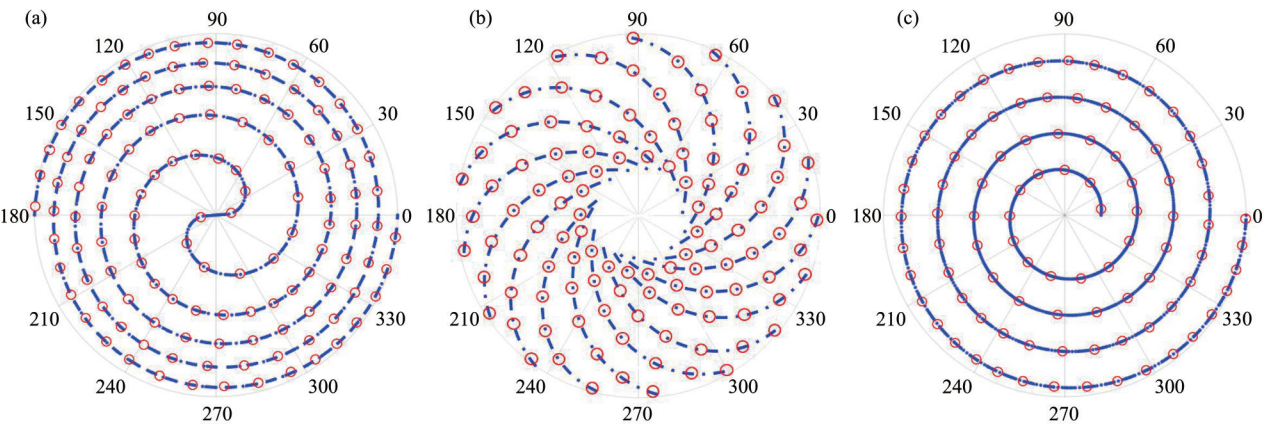


Fig. 2 Structural models by the 3 spirals

图2 3种螺旋的结构模型

(a) 费马螺旋；(b) 十六臂螺旋；(c) 阿基米德螺旋。

但是焦点调控能力差^[16]；阿基米德螺旋阵列的结构比较简单，焦点调控能力较好，焦点调控灵活^[16]。

总的来讲，3种阵元排布各有优劣。其中周期阵列的阵元排列简单，对制作工艺的要求较低，但是其声场存在明显的栅瓣，在tFUS聚焦时会造成非焦点组织处的温度升高，这很难满足经颅调控治疗对于声场的要求；随机阵列能够有效降低声场的栅瓣水平，但是这种排布方式会导致换能器的填充系数不足，造成换能器输出功率不足，从而导致tFUS在焦点组织处的声压无法到达预设强度；螺旋阵列提高了阵元的填充系数，能够保证在一定旁瓣水平的前提下在焦点处产生较高的声压，但是螺旋阵列的制作工艺复杂，设备成本较高，造成基于螺旋阵列的tFUS调控系统难以广泛应用。未来在搭建基于多阵元相控阵的tFUS系统时，需要在相控阵制作工艺复杂度、声场特性以及输出功率之间进行权衡，从而选择合适类型的阵列排布方式。

2 超声相控阵激励信号调控

在聚焦超声对目标区域进行经颅调控的过程中，超声需要穿过头皮、颅骨和脑组织等结构到达目标靶区。由于颅骨的强声衰减和非均质特性，且颅骨与软组织声学差异较大，超声波在经颅时相位和幅值会发生畸变，从而导致焦点偏移、焦点能量不足等问题。为了解决上述问题，需要分别对阵元激励信号的相位和幅值进行调控。

2.1 相位调控

根据惠更斯-菲涅尔原理^[23]可知，所有阵元发出的声波通过在空间上的某一点发生相干和叠加来引起该点的振动。研究人员可以通过调节每个阵元激励信号的相位来修正由颅骨引起的相位畸变，从而实现多通道超声波的精准聚焦。由于颅骨的非均质性以及复杂的颅内结构，我们并不能准确计算出每个阵元在预设焦点处聚焦所需的相位参数。针对这一问题，研究人员提出将时间反转法应用于经颅超声治疗中来校正由颅骨引起的相位畸变。

时间反转法由Fink^[24]于1992年提出，研究人员通过接收反射源的声压时间序列，并将时间序列反转、重新发射以实现超声的精准聚焦。这种方法首先被应用于碎石术中，体内的结石作为反射源提供反射的声压时间序列。在早期时间反转法的应用中，研究人员尝试在目标脑区植入单阵元换能器或水听器作为反射源^[25]。1998年，Hynynen等^[26]提

出了一种“植入”水听器的方法，将水听器放置在预设焦点处。研究人员依次激发换能器阵列的每个阵元，使用水听器接收声压时间序列并对接收到的声压时间序列进行快速傅里叶变换，分析其相位谱并根据其主频的相位计算出不同阵元的相位差，从而实现每个阵元的反转聚焦。水听器法被认为是实验研究中的“金标准”，并且被广泛应用于诸多体外经颅实验中。2007年，Pernot等^[27]基于水听器法对10只绵羊进行聚焦超声热损伤测试并检查其热损伤程度。实验结果表明，经超声辐照后，焦点处组织没有受到损伤，验证了无创超声脑部调控的可行性。2012年，Song等^[28]基于水听器法和230 kHz的经颅磁共振引导聚焦超声（magnetic resonance guided focused ultrasound, MRgFUS）系统对颅内的驻波场进行了测量，通过改变相控阵的孔径尺寸和相对孔径进行实验和仿真研究。实验结果表明，较小相对孔径的大开口经颅相控阵能够更大限度地将声能传递到预设焦点处，并且能够减少驻波形成的可能。

尽管水听器法被认为是相位校正的“金标准”，但是其存在着两个无法避免的限制。首先这种方法需要在目标脑区植入一个微型水听器，存在侵入式手术风险；其次，当有较大的病灶需要多次超声焦点重复治疗时，就需要耗时移动水听器并重复多次辐照，增加了手术的危险性。

为了实现非侵入式的时间反转调控，研究人员基于患者头颅的MRI和CT数据尝试模拟声波传播，利用数值模拟实现超声经颅聚焦的校正。基于“虚拟源”的时间反转法被广泛应用于经颅超声的研究中，该方法首先在预设焦点处设置一个虚拟的点声源，由相控阵换能器的各阵元接收点声源发射的超声波，将各阵元接收到的声压时间序列反演从而实现校正后的经颅聚焦。2009年，Marquet等^[29]首次将该方法应用于经颅超声治疗中，基于1 MHz的换能器阵列对人类和猴子的颅骨标本进行离体聚焦实验，实验结果表明超声聚焦的空间误差低于0.7 mm，为后续的超声经颅研究提供了有效的校正方案。2015年，Ding等^[30]应用此方法对真实人颅骨的声场进行调控。结果表明，经调控后的颅骨声压降低，焦点声压提高。这项研究验证了时间反转法的有效性。2022年，Zhuang等^[31]设计了一个基于高功率二维面阵列换能器的空间多目标神经调控系统。该系统基于时间反转法实现了双焦点和四焦点的聚焦，为多焦点的超声刺激治疗提供了可靠

平台。

对于 tFUS 来说, 由颅骨引起的相位畸变是这项技术的重大阻碍, 所以校正相位畸变也是相关研究人员研究的重点和热点。校正相位畸变的中心思想是时间反转, 水听器法和“虚拟源”法都是基于时间反转发展起来的调控方法, 前者能够在实验中实现高质量的相位校正效果, 但是这种方法由于其侵入性以及安全性问题, 尚未被允许在临床中使用, 而“虚拟源”法完全是依赖于数值模拟, 并不需要对患者进行实操。但这种方法的聚焦效果很难在患者身上得到实时的验证。在高度复杂、异构的解剖结构中, 声波的传播是十分复杂的问题, 对计算精度的要求较高。在考虑到更高的超声频率 (≥ 1 MHz) 或考虑到非线性和横波的影响时, 就需要更多的运算资源来支持计算, 研究人员往往要在模拟精度、仿真时间和计算资源之间做出权衡。

2.2 幅值调控

由于颅骨的厚度是不均匀的, 不同位置的颅骨会对超声造成不同程度上的衰减, 因此超声经颅后不仅会存在相位畸变, 而且不同阵元发出的超声都会有不同程度的幅值衰减。为了补偿这种幅值衰减, Tanter 等^[32]于 1998 年提出了一种基于时间反转信号的经颅幅值补偿方法——自相关互相关法。该幅值调制方法首先将由时间反转法得到的各阵元接收到的声压信号反转, 将得到的参考阵元的声压反转信号做自相关, 再与其余阵元做互相关, 通过计算自相关和互相关的幅值比例最终得到各阵元的幅值调制系数。2013 年, Narumi 等^[33]基于自相关互相关法进行超声治疗的非均匀介质数值模拟, 结果表明经幅值调制后的焦点声压显著高于仅进行相位校正的焦点声压。2015 年, Ding 等^[30]基于 64 阵元的环形阵列对非均匀介质的超声聚焦进行了数值模拟, 并比较了相位校正前后和幅值校正前后超声聚焦的情况, 结果表明, 相位校正后的焦点声压较相位校正前有了大幅度的提高, 但是颅骨处仍存在着较高的峰值声压, 经过幅值调控后, 颅骨处的峰值声压较幅值校正前降低了 15%~20%。

由于 HIFU 在消融治疗时超声的强度较高, 存在着组织损伤的风险^[34], 难以进行幅值校正; LIFU 在应用的过程中对超声幅值校正的要求较低, 综合以上因素导致近年来有关 tFUS 幅值校正的研究较少。自相关互相关法可显著提升 tFUS 的聚焦性能, 并降低颅骨峰值声压。随着研究的不断深入, 相信会有更多高效实用的方法能够应用于

tFUS 的幅值校正中。

3 相控阵经颅调控治疗

3.1 基于自研相控阵系统的基础研究

近年来, 国内外展开了各种基于自研 tFUS 相控阵系统的基础研究。这些研究主要关注超声在穿过颅骨后的声场分布情况以及由超声引起的热效应, 并对此进行优化, 以保证超声经颅调控治疗的有效性和安全性。2015 年, Ding 等^[30]基于 64 阵元的环形阵和高分辨率人颅骨扫描 CT 重建图像建立了三维数值仿真模型来模拟超声在颅内传播和加热情况, 通过调整换能器阵列的激励信号来优化颅内的声压场和温度场, 并且通过不同激励信号线性叠加来降低颅骨处的峰值压力。结果表明, 优化后的模型颅骨处的峰值压力降低, 焦区的声压有所升高, 该研究有助于脑肿瘤等治疗的安全性评估。2019 年, Zhang 等^[35]基于 256 阵元的半球形相控换能器建立了三维高强度聚焦超声经颅传播模型来探究剪切波对 HIFU 经颅温度场的影响。结果表明, 随换能器聚焦角度减小, 在几何焦点处形成的焦域面积逐渐增大, 考虑剪切波形成的温度场达到 65°C 所需时间逐渐延长, 焦点前移程度越大; 在相同聚焦角度条件下, 考虑剪切波的温度场达到 65°C 所需时间更短, 旁瓣更少, 在颅骨处的温度更高, 对焦点前移几乎没有影响。

以上研究均是针对单焦点的超声相控阵而言, 但是大脑结构复杂, 其功能异常往往涉及到多个功能连接的脑区。有研究表明, 双侧丘脑下核深部脑刺激相比于单侧刺激, 能够显著增强运动皮层与丘脑之间的连接^[36], 因此想要实现更精准有效的超声经颅调控治疗, 还需要评估多焦点超声相控阵系统的性能。2018 年, Li 等^[37]设计并制造了一个中心频率为 5 MHz 的 128 通道的线阵列相控阵系统, 用于影响引导的双靶点神经调节。实验结果表明, 该系统产生的两个焦点之间的横向距离范围为 0.39~25 mm。超声影像引导的相控阵系统成为双靶点神经调节的一种有效工具。同年, Chang 等^[38]基于 82 阵元的半球形换能器与颅骨 CT 数据建立数值仿真模型, 并提出了一种调节焦区温度分布的方法。结果表明, 当两个目标在声轴上的距离为 7.5~12.5 mm 时, 在垂直于声轴方向上的距离为 2.0~3.0 mm 时, 可以形成温度分布均匀 (64~65°C) 的焦区。该方法有助于保证高强度 tFUS 治疗脑肿瘤的安全性和有效性。2022 年, Jones 等^[39]设计

了一个用于非人类灵长类动物的多靶点经颅超声调节阵列换能器。研究人员使用此阵列对一只猕猴的丘脑和体感皮层进行刺激,实验结果表明该阵列设计具有良好的分辨率,丘脑处的焦域体积为 5.77 mm^3 ,体感皮层的焦域体积为 7.05 mm^3 。2022年,Zhuang等^[31]设计了一个基于高功率二维面阵列换能器的空间多目标神经调控系统。他们搭建了一个64阵元的小型二维面阵列换能器,利用多焦点的时间反演法在三维空间形成多个焦点,并基于小鼠的颅骨进行了数值仿真和实验。结果表明,经颅后双焦点和四焦点的聚焦精度均满足系统要求,该系统为评估多焦点超声刺激治疗提供了可靠平台。

在tFUS相控阵技术的基础研究中,研究人员往往采用数值仿真和体外实验相结合的方式对相控阵的经颅效果进行探究。数值仿真模型能够为体外实验提供实验参数,如相控阵激励信号相位、激励信号幅值等。受限于计算机计算能力、仿真平台限制等因素,模型的某些细微结构在数值仿真计算过程中往往会被忽略,导致仿真结果与实验结果产生偏差,如在体外实验结果的声压场中会观察到仿真结果中没有的栅瓣,这是目前亟待解决的问题。

3.2 基于Exablate系统的临床应用

在临床应用方面,以色列的Insightec公司发展迅速,其开发的Exablate Neuro设备在2016年已经获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗药物难治性原发性震颤,两年后被批准用于治疗震颤为主的帕金森病^[40],并在临床中得到了广泛应用。2006年,Hynynen等^[41]进行了一项经颅MRgFUS治疗颞叶癫痫的可行性研究。这项研究的目的是评估超声辐照下颞叶靶区的加热情况,由磁共振(magnetic resonance, MR)实时测温。结果显示目标靶区最高温度达到 46.1°C ,未达到消融温度,超声持续时间延长至30 s,目标区域的颞叶内侧结构最高温度达到 60.5°C 。这是首次MRgFUS用于颞叶内侧结构微创加热的可行性研究。2020年,Jones等^[42]提出了一种基于造影剂微泡成像的经颅聚焦方法用于特发性震颤的MRgFUS检查。他们基于该方法进行MRgFUS丘脑切开术治疗原发性震颤的临床试验,并使用MRgFUS系统(Insightec Exablate Neuro)进行回波聚焦。结果表明,回波聚焦像差校正相比于传统的CT扫描有更好的经颅聚焦效果,回波聚焦像差校正的方法有助于提高

MRgFUS治疗神经性疾病患者的安全性和有效性。2021年,Leung等^[43]提出了一种基于混合角谱的tFUS相位校正方法,该研究通过比较Insightec射线追踪法、混合角谱法和水听器法来探究改善相位校正方法的可行性。他们使用中心频率为670 kHz的半球形相控阵换能器(Insightec ExAblate 4000)对离体颅骨进行超声辐照,对焦点声压、定位误差和焦点体积进行比较,结果表明,混合角谱法的焦点声压更高,定位误差更小,使用改进后的相位校正方法对于tFUS消融治疗有着重要意义。

尽管以上研究都取得了较好的结果,但是这项技术在临床中依然存在着潜在的风险,在近期的一项研究中^[34],研究人员在间隔3个月后将30名接受MRgFUS的患者进行MRI检查,其中有7名患者的颅骨存在一定的组织损伤,而这些损伤在接受治疗后的MRI检查中并未出现。由于颅骨的高热量沉积,尽管对系统进行了安全性的评估,经颅超声的调控治疗依然存在引起组织损伤的风险。针对这一问题,未来研究应该明确颅骨的哪些局部特征会影响超声的聚焦以及如何减少热量在颅骨的沉积,以此来进一步提高tFUS治疗的安全性。

4 总结与展望

本文对面向tFUS技术的多阵元超声相控阵技术展开了综述,包括相控阵的阵元排布方式、激励信号调控方法、经颅调控治疗基础研究以及临床应用(表1)。同时阐述了多阵元相控阵换能器在tFUS调控治疗中的优势,并对当前研究存在的不足和未来发展方向进行了展望。在阵元排列方面,在搭建tFUS调控系统时,需要考虑到相控阵制作工艺复杂度、声场特性以及输出功率等多个因素;在相控阵激励信号的调控方面,如何实现更精准的颅内聚焦,并减少超声在经颅过程中的畸变是亟待解决的问题,提出一种更为有效的相位调控与幅值调控方法是十分关键的;在tFUS的临床应用中,保证tFUS治疗的有效性和安全性是重中之重,研究人员在开发及使用基于多阵元相控阵的tFUS系统时,既要确保tFUS的聚焦精度和聚焦强度,也要减小热量在颅骨及焦点周围组织处的沉积,确保系统的安全性。实现成本低、精度高、效果好的多阵元相控阵tFUS系统是未来的发展方向。

超声相控阵技术是提升tFUS效果的关键,虽然部分研究已经应用于临床试验与手术中,但是这

项技术距离广泛地应用于脑部疾病的治疗还有很长的路要走。随着研究人员不断地探究以及多阵元相控阵技术的不断发展, 基于多阵元相控阵的 tFUS 系统会更加有效的应用于脑部疾病治疗。

Table 1 Summary of study on the application of phased arrays for tFUS treatment
表1 面向tFUS治疗的相控阵应用研究总结

发表年份	作者	研究用途	参考文献
1996	Thomas等	用于经颅相位和幅值的校正	[22]
1998	Daum等	用于实时反馈的超声手术相控阵系统的设计	[44]
1998	Hynynen等	验证通过完整颅骨进行超声治疗的可行性	[26]
1998	Tanter等	用于经颅相位和幅值的校正	[32]
2006	Hynynen等	用于MRI引导相控阵系统的非侵入性脑部治疗的临床前测试	[41]
2007	Pernot等	用于评估HIFU通过完整颅骨诱导的热损伤程度	[27]
2009	Marquet等	用于非侵入性的经颅脑组织消融的体外验证	[29]
2012	Song等	使用光纤水听器和经颅MRgFUS系统测量颅骨中驻波场的方法	[28]
2013	Narumi等	用于非均匀介质焦点调控的数值模拟	[33]
2015	Ding等	用于非线性HIFU经颅聚焦热沉积调制的数值模拟	[30]
2018	Chang等	用于双激励信号的HIFU经颅肿瘤治疗温度场的调控	[38]
2018	Li等	使用阵列超声对小鼠大脑进行成像引导的双靶点神经调节	[37]
2019	Jung等	用于确定单侧MRgFUS 苍白球切开术治疗帕金森病运动障碍的可行性、初始有效性和潜在副作用	[40]
2019	Schwartz等	使用MR引导聚焦超声对颅骨骨髓损伤进行评估	[34]
2019	Zhang等	用于剪切波对HIFU经颅聚焦温度场影响的数值模拟	[35]
2020	Jones等	提出了新的经颅聚焦方法-回波聚焦	[42]
2020	Wu等	用于tFUS并行混合信号的校正方法	[45]
2021	Leung等	用于混合角谱法的tFUS相位校正	[43]
2021	Qu等	利用线性调频信号抑制tFUS系统的声场栅瓣	[46]
2021	Adams等	用于tFUS治疗的颅骨适形相控阵的设计	[47]
2021	Lu等	用于验证经颅磁共振引导的组织分析系统的安全性	[48]
2021	Jiang等	用于全矩阵相移偏移的经颅超声相位校正和成像	[49]
2021	Zhang等	用于测试部分阵元激励对半球形相控换能器声场和温度场的影响	[50]
2021	Rahimi等	开发用于高频非侵入性啮齿动物颅骨超声聚焦的声学测量库	[51]
2021	Ilham等	用于超声神经调节线阵列的设计与优化	[52]
2021	Estrada等	用于活体小鼠大脑中的高分辨率荧光引导经颅超声成像	[53]
2021	Deng等	开发用于微泡介导超声治疗的相控阵系统	[54]
2022	Jones等	用于非人灵长类动物多焦点刺激的带成像孔径的经颅神经调节阵列设计	[39]
2022	Zhuang等	用于设计高功率二维阵列换能器的空间多目标超声神经调节系统	[31]
2022	Lu等	用于验证经颅磁共振引导超声热疗系统的安全性	[55]

参 考 文 献

[1]

Kennedy J E. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer*, 2005, **5**(4): 321-327

[2]

Blackmore J, Shrivastava S, Sallet J, *et al.* Ultrasound neuromodulation: a review of results, mechanisms and safety. *Ultrasound Med Biol*, 2019, **45**(7): 1509-1536

[3]

Zhang H, Zhang Y, Xu M, *et al.* The effects of the structural and acoustic parameters of the skull model on transcranial focused ultrasound. *Sensors*, 2021, **21**(17): 5962

[4]

Lynn J G, Putnam T J. Histology of cerebral lesions produced by focused ultrasound. *Am J Pathol*, 1944, **20**(3): 637

[5]

Fry F J. Precision high intensity focusing ultrasonic machines for surgery. *Am J Phys Med Rehab*, 1958, **37**(3): 152-156

[6]

Fry W J, Mosberg W, Barnard J, *et al.* Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg*, 1954, **11**(5): 471-478

[7]

Wang Y, Chen C, Luo Y, *et al.* Experimental study of tumor therapy mediated by multimodal imaging based on a biological targeting synergistic agent. *Int J Nanomed*, 2020, **15**: 1871-1888

[8]

McDannold N, Clement G T, Black P, *et al.* Transcranial magnetic resonance imaging – guided focused ultrasound surgery of brain

- tumors: initial findings in 3 patients. *Neurosurgery*, 2010, **66**(2): 323-332
- [9] Fry W J, Fry F J. Fundamental neurological research and human neurosurgery using intense ultrasound. *IRE Trans Med Electronics*, 1960, **ME-7**: 166-181
- [10] Clement G, Hynynen K. Correlation of ultrasound phase with physical skull properties. *Ultrasound Med Biol*, 2002, **28**(5): 617-624
- [11] Ishihara Y, Calderon A, Watanabe H, *et al.* A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift. *Magn Reson Med*, 1995, **34**(6): 814-823
- [12] Damianou C, Hynynen K. Focal spacing and near-field heating during pulsed high temperature ultrasound therapy. *Ultrasound Med Biol*, 1993, **19**(9): 777-787
- [13] Fan X, Hynynen K. A study of various parameters of spherically curved phased arrays for noninvasive ultrasound surgery. *Phys Med Biol*, 1996, **41**(4): 591
- [14] Xu Q, Wang H. Sound field modeling method and key imaging technology of an ultrasonic phased array: a review. *Appl Sci*, 2022, **12**(16): 7962
- [15] Raju B I, Hall C S, Seip R. Ultrasound therapy transducers with space-filling non-periodic arrays. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2011, **58**(5): 944-954
- [16] Zeng W, Yang S, Xu H, *et al.* Progress in the study of phase-controlled focused ultrasound transducer with spiral structure. *Piezoelectrics Acoustooptics*, 2021, **43**(1): 8
- [17] Ellens N P K, Lucht B B C, Gunaseelan S T, *et al.* A novel, flat, electronically-steered phased array transducer for tissue ablation: preliminary results. *Phys Med Biol*, 2015, **60**(6): 2195-2215
- [18] Goss S A, Frizzell L A. Sparse random ultrasound phased array for focal surgery. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 1996, **43**(6): 1111-1121
- [19] Han Z, Ding X, Luo M, *et al.* Simulation study of phase-controlled transducer sound field based on time-reversal method. *Appl Acoust*, 2015(4): 7
- [20] Rosnitskiy P B, Vysokanov B A, Gavrilov L R, *et al.* Method for designing multi-element fully populated random phased arrays for ultrasound surgery applications. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2018, **65**(4): 630-637
- [21] Yang K, Xue H, Guo X, *et al.* Grid flap suppression of random phase-controlled high-intensity focused starting transducers. *Acta Acustica*, 2021, **46**(5): 8
- [22] Thomas J L, Fink M A. Ultrasonic beam focusing through tissue inhomogeneities with a time reversal mirror: application to transskull therapy. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 1996, **43**(6): 1122-1129
- [23] Zhang Z, Wu J, Xia G. Simulation and analysis of diffraction and interference of light. *Phys Bull*, 2011, **40**(5): 3
- [24] Fink M. Time reversal of ultrasonic fields. I. basic principles. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 1992, **39**(5): 555-566
- [25] Fink M, Montaldo G, Tanter M. Time-reversal acoustics in biomedical engineering. *J Acoust Soc Am*, 2008, **123**(5): 3428
- [26] Hynynen K, Jolesz F A. Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull. *Ultrasound Med Biol*, 1998, **24**(2): 275-283
- [27] Pernot M, Aubry J F, Tanter M, *et al.* *In vivo* transcranial brain surgery with an ultrasonic time reversal mirror. *J Neurosurg*, 2007, **106**(6): 1061-1066
- [28] Song J, Pulkkinen A, Huang Y, *et al.* Investigation of standing-wave formation in a human skull for a clinical prototype of a large-aperture, transcranial MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) phased array: an experimental and simulation study. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2012, **59**(2): 435-444
- [29] Marquet F, Pernot M, Aubry J F, *et al.* Non-invasive transcranial ultrasound therapy based on a 3D CT scan: protocol validation and *in vitro* results. *Phys Med Biol*, 2009, **54**(9): 2597-2613
- [30] Ding X, Wang Y, Zhang Q, *et al.* Modulation of transcranial focusing thermal deposition in nonlinear HIFU brain surgery by numerical simulation. *Phys Med Biol*, 2015, **60**(10): 3975
- [31] Zhuang X, He J, Wu J, *et al.* A spatial multi-target ultrasound neuromodulation system using high-powered 2-D array transducer. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2022, **69**(3): 998-1007
- [32] Tanter M L, Thomas J L, Fink M. Focusing and steering through absorbing and aberrating layers: application to ultrasonic propagation through the skull. *J Acoust Soc Am*, 1998, **103**(5): 2403-2410
- [33] Narumi R, Matsuki K, Mitarai S, *et al.* Focus control aided by numerical simulation in heterogeneous media for high-intensity focused ultrasound treatment. *Jpn J Appl Phys*, 2013, **52**(7Issue2): 1044-1055
- [34] Schwartz M L, Yeung R, Huang Y X, *et al.* Skull bone marrow injury caused by MR-guided focused ultrasound for cerebral functional procedures. *J Neurosurg*, 2019, **130**(3): 758-762
- [35] Zhang Y, Zhang H, Sun T, *et al.* Numerical simulation of the effect of shear wave on the temperature field of HIFU transcranial focusing. *Appl Acoust*, 2019, **38**(3): 411-418
- [36] Mueller K, Jech R, Ruzicka F, *et al.* Brain connectivity changes when comparing effects of subthalamic deep brain stimulation with levodopa treatment in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*, 2018, **19**: 1025-1035
- [37] Li G, Qiu W, Hong J, *et al.* Imaging-guided dual-target neuromodulation of the mouse brain using array ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2018, **65**(9): 1583
- [38] Chang S H, Rui C, Zhang Y B, *et al.* Treatable focal region modulated by double excitation signal superimposition to realize platform temperature distribution during transcranial brain tumor therapy with high-intensity focused ultrasound. *Chin Phys B*, 2018, **27**(7): 078701
- [39] Jones R M, Caskey C F, Dayton P A, *et al.* Transcranial neuromodulation array with imaging aperture for simultaneous multifocus stimulation in nonhuman primates. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2022, **69**(1): 261-272
- [40] Jung N Y, Park C K, Kim M, *et al.* The efficacy and limits of

- magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: a phase I clinical trial. *J Neurosurg*, 2019, **130**(6): 1853-1861
- [41] Hynynen K, McDannold N, Clement G, *et al.* Pre-clinical testing of a phased array ultrasound system for MRI-guided noninvasive surgery of the brain--a primate study. *Eur J Radiol*, 2006, **59**(2): 149-156
- [42] Jones R M, Huang Y, Meng Y, *et al.* Echo-focusing in transcranial focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a feasibility study. *Mov Disord*, 2020, **35**(12): 2327-2333
- [43] Leung S A, Moore D, Webb T D, *et al.* Transcranial focused ultrasound phase correction using the hybrid angular spectrum method. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 6532
- [44] Daum D R, Buchanan M T, Fjield T, *et al.* Design and evaluation of a feedback based phased array system for ultrasound surgery. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 1998, **45**(2): 431-438
- [45] Wu N, Shen G, Qu X, *et al.* An efficient and accurate parallel hybrid acoustic signal correction method for transcranial ultrasound. *Phys Med Biol*, 2020, **65**(21): 215019
- [46] Qu X, Shen G, Wu N, *et al.* Suppressing grating lobes for transcranial focused ultrasound system by frequency-modulated excitation. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2021, **68**(2): 341-351
- [47] Adams C, Jones R M, Yang S D, *et al.* Implementation of a skull-conformal phased array for transcranial focused ultrasound therapy. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2021, **68**(11): 3457-3468
- [48] Lu N, Hall T L, Choi D, *et al.* Transcranial MR-guided histotripsy system. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2021, **68**(9): 2917-2929
- [49] Jiang C, Li Y, Xu K, *et al.* Full-matrix phase shift migration method for transcranial ultrasonic imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2021, **68**(1): 72-83
- [50] Zhang Y, Zhang H, Sun T, *et al.* Numerical simulations of partial elements excitation for hemispherical high-intensity focused ultrasound phased transducer. *Chin Phys B*, 2021, **30**(7): 078704
- [51] Rahimi S, Jones R M, Hynynen K. An acoustic measurement library for non-Invasive trans-rodent skull ultrasonic focusing at high frequency. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2021, **69**(7): 2184-2191
- [52] Ilham S J, Kashani Z, Kiani M. Design and optimization of ultrasound phased arrays for large-scale ultrasound neuromodulation. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, 2021, **15**(6): 1454-1466
- [53] Estrada H, Robin J, Oezbek A, *et al.* High-resolution fluorescence-guided transcranial ultrasound mapping in the live mouse brain. *Sci Adv*, 2021, **7**(50): eabi5464
- [54] Deng L, Yang S D, O'reilly M A, *et al.* An ultrasound-guided hemispherical phased array for microbubble-mediated ultrasound therapy. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2021, **69**(5): 1776-1787
- [55] Lu N, Gupta D, Daou B J, *et al.* Transcranial magnetic resonance-guided histotripsy for brain surgery: pre-clinical investigation. *Ultrasound Med Biol*, 2022, **48**(1): 98-110

Key Technology of Multi-array Phased Array for Transcranial Focused Ultrasound*

WANG Xue¹⁾, ZHANG Hao¹⁾, ZHANG Chen¹⁾, CHEN Guo-Wei¹⁾, XU Min-Peng^{1,2)},
HE Feng^{1)**}, MING Dong¹⁾

¹⁾Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

²⁾School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract Transcranial focused ultrasound is an effective neuromodulation technique that can deliver mechanical force in the form of sound waves non-invasively to specific areas of brain tissue to achieve the modulation and treatment of intracranial target areas, with the advantages of non-invasive, focused targets and adjustable focus. The earliest research on transcranial focused ultrasound can be traced back to the 1950s when the pioneering research of Lynn *et al.* laid the foundation for ultrasound research in the field of brain science. However, due to the strong acoustic attenuation and non-homogeneous nature of the skull, focused ultrasound suffers from focus shift, insufficient energy in the focal domain, and skull burns after transcranial. Early focused transcranial ultrasound studies would remove part of the cranial bone in the path of the acoustic beam. With the development of magnetic resonance imaging, electron computed tomography and multi-array phased array technology, noninvasive transcranial focusing of transcranial focused ultrasound is gradually becoming possible. Multi-array ultrasound phased arrays can correct the phase deviation and amplitude attenuation of ultrasound after transcranial, and achieve accurate and effective intracranial focusing. This paper first introduces the array arrangement of transducer elements, including periodic arrays, random arrays and spiral arrays. Periodic arrays include line arrays, rectangular surface arrays, curved surface arrays, and concentric ring arrays. Spiral arrays include the Fermat spiral, sixteen-arm spiral and Archimedean spiral. This paper summarizes the modulation methods of the phased array excitation signal, including phase correction methods and amplitude correction methods. Finally, this paper reviews and outlooks the basic research based on the self-researched phased array system and the clinical applications based on the Exablate system.

Key words transcranial focused ultrasound, multi-array phased array, array arrangement, modulation methods

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0103

* This work was supported by grants from the National Key R&D Program (2021YFF0602902) and The National Natural Science Foundation of China (62122059, 61976152, 81925020).

** Corresponding author.

Tel: 86-22-27406535, E-mail: heaven@tju.edu.cn

Received: March 26, 2023 Accepted: April 27, 2023