



经颅聚焦超声仿真方法的研究和应用*

陈国伟¹⁾ 王学¹⁾ 何峰^{1,2)} 张浩^{1,2)**} 许敏鹏^{1,2)} 明东^{1,2)}⁽¹⁾ 天津大学医学工程与转化医学研究院, 先进医用材料与医疗器械全国重点实验室, 天津 300072;⁽²⁾ 脑机交互与人机共融海河实验室, 天津 300392)

摘要 经颅聚焦超声技术通过引导超声波束穿透人体颅骨形成颅内焦点, 实现对头部感兴趣区域的精确刺激或治疗。但在实际应用中, 超声波因颅骨的强声衰减性和非均质结构发生强烈的相位畸变和能量衰减。为克服颅骨的影响, 声学仿真常用于校正超声阵列的相位, 预测各声束的传播路径, 确保颅内超声的精准聚焦。根据声学波动方程求解方法的不同, 经颅聚焦超声中常用的声学仿真方法可分为数值方法和半解析方法。其中数值方法包括k空间伪谱法、时域有限差分法和有限元法等, 半解析法包括射线追踪法、混合角谱法等。基于数值方法的仿真工具综合考虑了波在介质中的各种传播形式, 如非线性效应、散射和衍射等, 在学术研究中被广泛应用。相较于数值方法, 半解析方法精度较低但展现出更快的计算速度, 更适合应用于对仿真时间有高度要求的临床场景。此外, 不同仿真方法的混合应用可显著提升仿真效率和准确性, 但相关研究尚显不足。本文对近年来经颅聚焦超声领域中常用的基于数值方法、半解析方法和混合方法的仿真技术研究进行了回顾和梳理, 并对各种仿真方法的研究和应用进行了总结和展望。

关键词 经颅聚焦超声, 仿真技术, 相位校正, 声场预测

中图分类号 O426, R318

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0231

CSTR: 32369.14.pibb.20240231

经颅聚焦超声 (transcranial Focused Ultrasound, tFUS) 是一种高空间分辨率的非侵入性神经调控技术, 该技术可穿透人体颅骨形成颅内焦点, 实现对头部感兴趣区域的精确刺激或治疗。高强度的tFUS可以通过热效应消融病变组织^[1], 而低强度tFUS则可通过机械效应安全可逆地打开血脑屏障 (blood brain barrier, BBB)^[2]、刺激神经元兴奋等^[3], 这些治疗机制为治疗肿瘤、帕金森病、癫痫等颅脑疾病提供了非侵入性治疗方案。同时, 在科研领域中, 低强度tFUS为脑机接口等技术提供了交互信息, 有望进一步解读大脑重要机制^[4]。然而, tFUS技术的研究面临诸多复杂挑战。早在20世纪50年代, Fry等^[5]就已证明聚焦超声可对猫的大脑深处产生局部破坏性损伤。受颅骨的声波相位畸变和声能衰减效应限制, 初期的tFUS实验必须依靠开颅手术才能实现。这种侵入性的手术过程存在感染和二次创伤风险, 因此并不适合临床应用。在20世纪90年代之后, 磁共振引导的聚焦超声 (magnetic resonance guided focused

ultrasound, MRgFUS) 技术的突破为tFUS提供了新的机遇和前景。同时, 随着计算机性能的提高, 复杂介质中声波传播的数值模拟得以快速发展, tFUS逐渐从实验室走向临床应用^[6]。

由于颅骨与软组织的声阻抗差异, 超声波在穿过颅骨时会发生强烈的相位和振幅畸变, 从而导致颅内焦点发生偏移和失真, 颅内声场分布难以预测; 由于颅骨的强声衰减性和非均质结构, 超声能量会在颅骨中强烈衰减并转化为热量沉积, 从而导致声束路径上的颅骨及其周围组织发生热损伤。因此, 亟需一种能够校正相位和预测声场的技术, 以在保护正常脑组织和颅骨不受损伤的前提下, 重新在颅内形成准确焦点^[7]。

* 国家自然科学基金 (82402430), 国家资助博士后研究人员计划 (GZB20240528), 中国博士后科学基金 (2023M742605), 脑机交互与人机共融海河实验室自主立项项目 (24HHNJSS00014) 和天津大学科技领军创新人才培养项目 (2024XQM-0022) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 022-83612122, E-mail: haozhang_bme@tju.edu.cn

收稿日期: 2024-05-28, 接受日期: 2024-10-10

为解决相位畸变和热量沉积等问题,当前基于声学仿真的tFUS研究方案主要有两大类。第一类是使用较低频率的单阵元凹面换能器^[8],因为较低频率的超声具备更佳的颅骨穿透能力。在这种情况下,基于数值方法的仿真可以评估聚焦效果,从而优化实验中单阵元换能器与颅骨的相对位置、超声的激励条件等参数^[9]。第二类是使用多个换能器元件组成超声相控阵列。相控阵列的大辐照面积不仅有利于局部颅骨热量的降低,而且可以实现更高频率和更精准、更复杂情况的焦点聚焦。通过虚拟源时间反转法、基于计算机断层扫描(computed tomography, CT)的相位校正法等方法^[6],可在仿真中精确获取各个阵元在颅内聚焦所需的相位校正和幅值校正信息,然后对仿真和实验中的每个阵元进行相位和幅值调控,从而在颅内实现精准聚焦。校正后的声场结果也可用于对相位或幅值调控算法进行验证和优化。

声学仿真技术通过建立超声波在介质内传播的数学模型,来模拟声波在介质中的传播效果。模拟结果的精确性和运算效率在底层上取决于它所采用的求解方法。其中,解析方法求解效率高但通常只适合一些简单的声学求解,数值方法计算量大但保证了求解的精度^[10]。因此,对于复杂介质中的tFUS声场计算,现有的声学仿真技术通常使用数值方法或半解析法来对声学波动方程进行求解,以平衡模拟精度和计算时间。常用的数值方法包括k空间伪谱方法、时域有限差分(finite different time domain, FDTD)法和有限元法等;半解析法包括射线追踪法、混合角谱(hybrid angular spectrum, HAS)法和传递矩阵法等^[11]。

为深入分析近年来声学仿真技术在tFUS领域的应用和研究进展及现状,本文以“transcranial focused ultrasound”、“simulation”和“numerical”等为关键词在Web of Science数据库中检索相关文献,共计检索到272篇。本文对近年来tFUS领域中广泛应用的基于数值方法、半解析方法和混合方法的仿真技术研究进行了回顾和梳理,并对各种仿真方法的研究和应用进展进行了总结和展望,旨在为相关领域中仿真技术的开发与应用提供有价值的参考和指导。

1 数值方法

1.1 k空间伪谱方法

k-Wave是一个开源的MATLAB工具箱,是目

前tFUS领域应用最广泛的开源声学仿真工具:在近3年发表的73篇tFUS相关文献中,有32篇使用了k-Wave来进行数值模拟。该工具箱构建了一种包括线性与非线性波传播、非均质材料参数任意分布和幂律吸声的数值模型^[12]。模型使用k空间伪谱方法求解3个等效于广义Westervelt方程的耦合方程^[13]:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{1}{\rho_0} \nabla p \quad (1)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -(2\rho + \rho_0) \nabla \cdot u - u \cdot \nabla \rho_0 \quad (2)$$

$$p = c_0^2 (\rho + d \cdot \nabla \rho_0 + \frac{B}{2A} \frac{\rho^2}{\rho_0} - L\rho) \quad (3)$$

其中, u 为声学粒子的速度, p 为声压, ρ 为声学密度, ρ_0 为环境密度, c_0 为等熵声速, d 为声学粒子的位移, L 为幂律吸收算子, B/A 为非线性参数。在求解过程中,该模型通过傅立叶配置方案计算空间梯度,使用k空间校正有限差分方案计算时间梯度。模型数值解的计算在空间和时间交错排列的规则笛卡尔网格上进行^[13]。在模型外部,k-Wave工具箱高度集成,它通过3个不同维度的仿真函数对介质和声源等输入信息进行计算,从而输出声场结果(图1)。

2010年伦敦大学学院的Treeby等^[12]提出了k-Wave工具箱,并描述了该工具箱在正向模拟和时间反转图像重建中的应用。由于k-Wave的求解方法结合了k空间方法和伪谱方法的优势,因此即使在计算条件设定为较稀疏空间网格和较大时间步长时,它依然能够保证模型求解的精确性。此外,k-Wave工具箱具备图形处理器(graphics processing unit, GPU)并行化计算的能力。在处理大规模声学模拟任务时,GPU计算展现出7倍于多线程中央处理器(central processing unit, CPU)计算的优势。2017年Robertson等^[14]又以经颅超声神经刺激为目的,系统性评估FDTD仿真和k-Wave仿真的每波长空间点和每周周期时间点采样数的具体限制。评估结果表明,最小化计算负担时,k空间伪谱方法较广泛应用的FDTD法在计算速度上表现出更高的效率和准确性。

开发人员通过优化k-Wave的内置函数来提高模型计算性能,而其他一些k-Wave用户则通过工具箱之外的一些仿真策略的改进来减少计算成本。2020年巴黎文理大学的Maimbourg等^[15]使用实验所用超声频率的一半进行基于k-Wave的数值模拟,

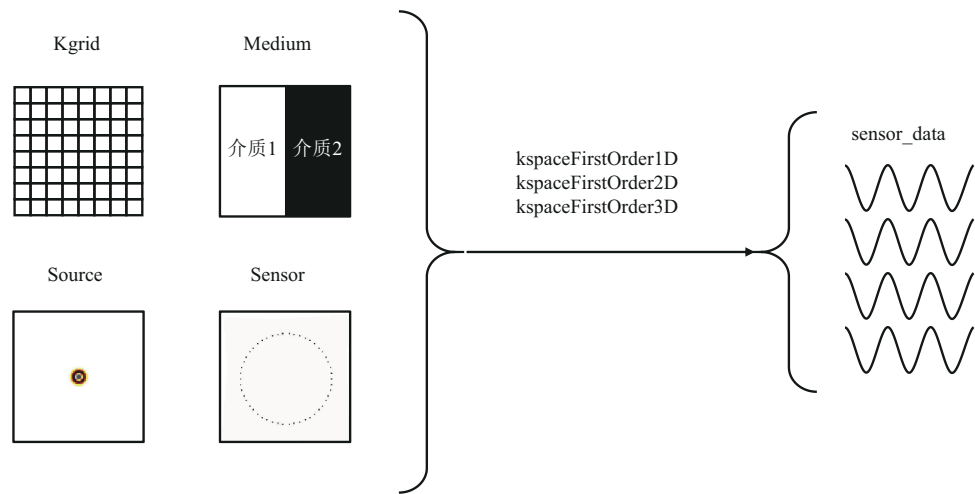


Fig. 1 The schematic diagram of the simulation function structure based on the coupled first-order acoustic equations for heterogeneous media in the k-Wave toolbox^[12]

图1 k-Wave工具箱中基于非均匀介质耦合一阶声学方程的仿真函数结构示意图^[12]

以减少时间反转法的相位计算时间。研究表明：与水听器相位校正法相比，该相位校正方案分别在模拟和实验中恢复了94.2%和85.0%的声压数据；与完整频率的声学模拟相比，该方案使计算时间减少了90%。虽然该方案较传统时间反转法具有仿真时间上的明显性优势，但是与低频超声相比，高频超声穿透颅脑时会经历更严重的衰减散射，并导致更高的颅骨温升。同时，基于低频超声的相位校正并不能保留高频超声的分辨率优势，该方案仍需进一步研究验证。2022年广东工业大学的Zhuang等^[16]构建了一个用于小动物多目标神经调节的超声系统。他们使用k-Wave求解大鼠颅内声压，检验了轴向焦距、焦点间距和焦点数量对焦点特性的影响。研究结果证明，体外声场测量与经颅模拟在峰值位置和焦点形状上均具有一致性，该系统可以生成两个焦点，同时进行多个目标神经调节。同年加利福尼亚大学洛杉矶分校的Cain等^[17]基于k-Wave提出了一种可以快速估计经颅传输波束特性的MATLAB工具箱SMART FUS。该工具箱提供了一种无需复杂模拟即可估计颅骨对声场影响的方法。通过调整输入参数，可以近乎实时地获取仿真结果。但是该工具箱涉及的tFUS和颅骨环境较为简单，只能提供相关参考，并不适合复杂和大规模仿真。

由于k-Wave的数值模型考虑了包括非均匀介质、幂律吸收和非线性效应在内的全波效应，且工

具箱集成度高，其常被应用于精准确定最适合经颅传输的超声频率、脉冲重复频率、占空比等激励参数以及颅骨的声学特性影响。2017年朗之万研究所的Constans等^[18]通过k-Wave研究了4种不同工作频率的换能器在大鼠和猴头骨中的聚焦效果，并对神经调控功效的频率依赖性进行了讨论。2023年北卡罗来纳州立大学的Chen等^[9]使用150~1 500 kHz共6种不同频率的单阵元聚焦超声换能器，通过在5个离体人头骨上进行实验测量和k-Wave模拟来研究tFUS的传输效率和波束模式。此外，颅骨的细微结构对高频超声具有显著的吸收与偏折效应，而高分辨率的CT图像提供了颅骨细微结构的声学特性，推动了较高频率超声在颅内的聚焦研究。2022年佐治亚理工学院的Jing等^[19]将人类头骨的微CT图像转化为声学特性并输入到k-Wave中，进行高分辨率的二维声学模拟，以研究颅骨相关参数对tFUS传输的影响。

此外，k-Wave仿真还常用于实现超声波与神经元放电模型的耦合分析。2020年德黑兰医科大学的Baniasad等^[20]首先通过模拟tFUS在整个脑模型中的传播，计算了皮层区域的声压值。随后，他们提出机-电模型用于研究低强度的皮层声压对神经元活动的影响，发现了低强度聚焦超声刺激下神经元尖峰活动振幅降低等现象。同时，tFUS模型也可与白质电活动宏观模型耦合。2022年牛津大学的Felix等^[21]通过基于k-Wave的组织水平现象

学数值模型再现了聚焦超声对猕猴前扣带皮层的刺激，并测量了从额叶皮层通往5个感兴趣皮层区域的白质神经束中的神经调节能量。研究结果表明，超声刺激诱导的能量越多，额叶皮层与该区域的连接指纹变化越大。

相较于传统声学仿真方法如有限差分法，k空间伪谱方法具有原理性优势。在空间域中，传统的有限差分方法通过拟合高阶多项式来估算场梯度。用于拟合的网格点越多，导数估算越精确，模拟也就越精确，但是网格点过多会导致计算量过大和计算时间过长。伪谱方法发展了这一方法：使用傅里叶级数对所有数据进行拟合。一方面，傅里叶分量的幅值可以通过快速傅里叶变换（fast Fourier transform, FFT）高效计算；另一方面，傅里叶级数的正弦基函数对每个波长只要求两个网格点，而有限差分方法、有限元、边界元则需要6~10个网格点。在时间域中，k空间方法相较于有限差分法可以在保证精度的前提下使用更大时间步长，从而提高计算效率和稳定性。因此，在tFUS仿真的数值方法中，k空间伪谱方法同时具备空间和时间计算优势，且频散误差更小。同时，因为k-Wave工具箱内置函数完备，并行计算功能完善，其已成为优化仿真策略、tFUS参数影响探究、神经元电学模型耦合的重要工具。

1.2 FDTD法

20世纪80年代FDTD方法被引入声学数值计算领域，其原理为：在相应网格节点上施加位移或应力负载形式的声学激励信号，然后求解声学波动方程所给出的微分方程，从而获取声压的时域分布信息^[10]。在FDTD仿真中，求解的声学方程通常是Westervelt方程的衍生形式，Westervelt方程如下：

$$\frac{\partial^2 p}{\partial z^2} - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \frac{\mu}{c^4} \frac{\partial^3 p}{\partial t^3} + \frac{2\beta}{\rho c^4} \left[p \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \left(\frac{\partial p}{\partial t} \right)^2 \right] - \frac{\partial p}{\partial z} \cdot p \frac{\partial(\ln p)}{\partial z} = 0 \quad (4)$$

其中， p 为声压， c 为局部声速， ρ 为局部密度， μ 为局部扩散参数， β 为非线性参数^[11]。在不同的应用场景中，求解方程会根据仿真环境的多样性如衰减、非线性和剪切模态转换等，存在不同程度的拓展和变形。在只考虑线性的场景中，非线性参数 β 相关项将不被考虑，如Deng等^[22]给出了线性化的Westervelt方程。在考虑超声热效应的研究中，Westervelt方程常与Pennes生物热传导方程耦合，

用于给出tFUS辐照颅脑后的温度分布，以评估组织和颅骨热损伤风险^[23]。

2003年巴黎第七大学的Aubry等^[24]基于非均匀吸收介质中线性声波方程的离散形式编写了名为ACEL的三维FDTD仿真程序，以CT图像中提取的颅骨声学特性作为仿真输入参数，首次通过计算机仿真实现了基于“虚拟源”时间反转法的颅内精准聚焦。在虚拟源时间反转法中，颅内虚拟点声源向四周辐射声场，穿透颅骨的声波被置于颅外的换能器阵列接收，因此可通过各阵元接收的信号反向计算出在虚拟点源处精准聚焦所需要的相位信息（图2）。虽然基于“虚拟源”时间反转法的颅内超声聚焦精度不如1998年哈佛大学医学院的Hynynen等^[25]提出的植入式水听器相位校正方法，但是前

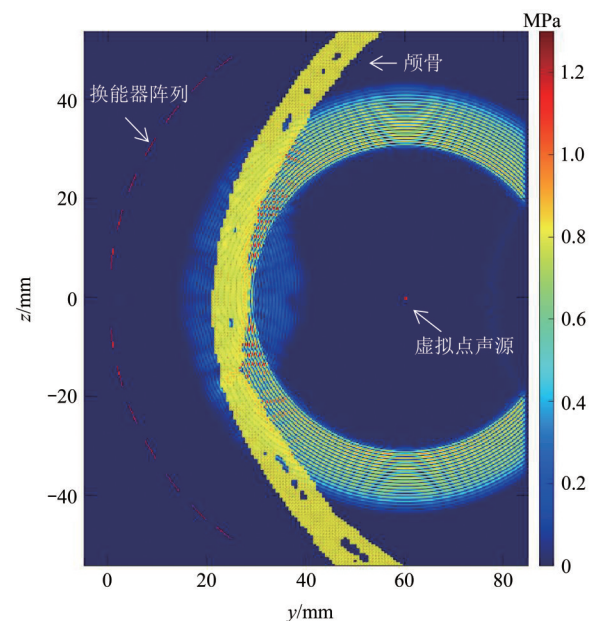


Fig. 2 The propagation effect of the wavefront generated by an intracranial virtual point acoustic source

图2 颅内虚拟点声源产生的波前传播效果

者的无创性使其更具备临床应用的潜力。此后，基于虚拟源的时间反转方法得到了广泛的应用，而基于FDTD法的仿真也成为了相位校正和声场表征的常用方法。基于FDTD法的商业仿真方案包括商业软件如Sim4Life、Wave3000等，开源工具包如Fullwave、BabelViscoFDTD等，以及一些研究团队内部开发的程序。

Sim4Life是由苏黎世医疗技术有限公司开发的计算生命科学平台。由苏黎世联邦理工学院的

Kyriakou 等^[26]于2015年开发,该平台提供了一种基于 Westervelt-Lighthill 方程的非线性 3D 全波声学求解器。此声学求解器在直线和非均匀网格上使用 FDTD 方法求解,同时支持多核和 GPU 加速,适合大规模的超声仿真计算。2019 年根特大学的 Samoudi 等^[27]使用 Sim4Life 设计并仿真了单阵元超声换能器对丘脑底核 (subthalamic nucleus, STN) 的超声辐照。研究结果证明了单阵元超声换能器在 STN 处准确聚焦的可行性。2020 年丹麦技术大学的 Pasquinelli 等^[28]在 Sim4Life 平台上进行仿真。他们使用峰值位置、焦点大小、焦点强度和空间分布等关键指标对仿真和实验结果进行定量比较,评估了不同复杂程度的换能器模型在均质水域和穿透 3D 打印障碍物条件下对仿真准确性的影响。2021 年苏黎世联邦理工学院的 Montanaro 等及合作研究团队^[29]以空间峰值强度和位置、总功率和分布度量为指标,通过 Sim4Life 仿真平台评估了颅骨异质性、衰减调谐和换能器移位等对 tFUS 计算模拟结果的影响,强调了准确再现换能器位置和正确建模颅骨异质性及其结构的重要性。同年,意大利技术研究所的 De Angelis 等^[30]建立了低强度超声刺激器和人体头模型,并在 Sim4Life 的 3D 全波解算器中对 tFUS 进行仿真计算,以探究压电元件数量对人脑深层区域超声刺激效率的影响。研究结果表明,压电元件数量为 96 时,能够在经济成本和刺激效率之间达到平衡。2023 年明尼苏达大学的 Huang 等^[31]同样通过 Sim4Life 平台中的声学求解器执行 FDTD 模拟,设计了定制的多阵元和单阵元球形换能器。通过对颅内声强、声压、半峰全宽和能量沉积进行敏感性分析,他们评估了聚焦声束穿透顶骨和颞骨的效果。

Wave3000 是由美国 CyberLogic 公司研究和开发的商业超声波仿真软件。其使用 FDTD 求解完全的黏弹性波动方程,适用于无损检测、材料评估和室内音响等广泛的声学领域。虽然并非专门为医疗超声的应用而研发, Wave3000 仍然可以被应用于 tFUS 的仿真计算。2015 年韩国天主教大学的 Lee 等^[32]以健康人类志愿者为实验对象,研究神经影像引导的 tFUS 对人类初级体感皮层的刺激影响。由于实验使用的声压极低,研究人员排除了声辐射力脉冲成像和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 测温法,选择 Wave3000 来预测志愿者颅内超声的声场分布。次年 Lee 等^[33]又在同样的模拟环境下研究了 tFUS 对人类初级视觉皮层

的刺激影响,通过脑电图研究展示了刺激引起的视觉和高级认知相关区域网络的激活。

近年来一些基于 FDTD 的开源声学仿真工具被开发和分享,这些开源工具促进了已有结果的可验证性。Fullwave 工具箱由巴黎高等物理化学工业学院的 Pinton 等^[34]在 2009 年开发,使用 FDTD 法求解三维非均匀衰减介质中的非线性全波传播方程。通过与实验测量和 Field II 仿真结果进行对比,研究人员证明了 Fullwave 的仿真精确性。2022 年北卡罗来纳州立大学的 Jones 等^[35]使用 Fullwave 进行 3D 经颅全波模拟,设计了一个 128 阵元的神经调节超声相控阵列。该阵列被证明可以同时聚焦于猕猴大脑中的多个区域。BabelViscoFDTD 工具箱由湖首大学的 Pichardo 等^[36]于 2017 年提出,使用笛卡尔坐标中的空间 4 阶和时间 2 阶 FDTD 方案求解以应力张量和位移向量表示的黏弹性波动方程,其中骨骼材料被建模为粘弹性各向同性介质。BabelViscoFDTD 支持 CUDA、OpenCL、Apple Metal 和 X86-64 等多个计算后端。而后 2023 年 Pichardo^[37]基于 BabelViscoFDTD 工具箱开发了 BabelBrain,这是一款开源的独立图形用户界面应用程序,旨在为 tFUS 神经调控实验提供系统性规划。该软件需结合可视化软件如 3D Slicer 等规划声学轨迹,并基于 CT 图像生成颅骨信息,然后使用 BabelViscoFDTD 库进行经颅建模和计算,最终给出声学 and 热仿真结果。

一些研究人员使用基于有限差分算法开发的内部代码进行 tFUS 仿真,但是并未详述模型建立的细节。2014 年东芬兰大学的 Pulkkinen 等及合作研究团队^[38]将 FDTD 的较低数值色散优势和网格法的流固界面处理灵活性优势结合,开发了一种求解流体和固体波方程的混合仿真模型。研究结果表明,尽管实际的温升和焦点大小预测不足,但是该仿真模型可以成功预测 tFUS 的治疗焦点位置。2018 年哈佛医学院的 Yoon 等^[39]提出了一种基于 FDTD 的多分辨率 tFUS 仿真方法。研究结果表明,在保证仿真精度的同时,有效使用非均匀的网格代替均匀的网格,可以减少至少一半的仿真时间。2021 年同志社大学的 Michimoto 等^[40]使用简单的弹性 2D FDTD 仿真研究松质骨结构对超声经颅传播效果的影响。研究结果表明,在与老年人颅骨类似的骨结构中,超声衰减最为强烈。同年天津医科大学的潘婷等^[41]使用 FDTD 求解 Westervelt 非线性声波传播方程,编写 CUDA C 语言代码以进行仿真

计算。通过建立 82 阵元相控阵换能器和血管三维模型，他们研究了超声及微泡参数对 BBB 开放及组织损伤的影响。

相比于需要傅里叶级数拟合的 k 空间伪谱方法，FDTD 方法在原理上更为简单和容易实现。因为适用于复杂边界条件和介质的声学模拟，其在 tFUS 领域中早已得到广泛应用。许多前沿的声学数值模拟模型或基于 FDTD 建立，或以 FDTD 仿真结果为标准而验证^[14]。Sim4Life 等商业软件拥有交互性良好的可视化界面，且后处理功能完善。而自研 FDTD 程序的优势在于可以通过修改 Westervelt 声学波动方程中的无关变量或模型来定制特定声学求解环境，从而减少计算资源的浪费，如 Yoon 等提出的多分辨率 FDTD 方法有效减少了非感兴趣区域的求解。

1.3 有限元法

有限元法将物体分成有限数量的单元，在每个有限元上建立代表对象性质的方程，计算机求解这些方程得到对象的近似数值解和特性。COMSOL、PZFlex 等仿真工具均基于有限元法实现。

商业多物理场仿真软件 COMSOL Multiphysics 提供了声学仿真模块。声学模块的压力声学接口基于有限元方法求解 Westervelt 方程。2016 年明尼苏达大学的 Mueller 等^[42]通过 COMSOL 构建了 tFUS 的 2D 模型，研究了颅骨和脑回解剖结构的几何变化等参数对声波传播的影响。研究结果展示了颅骨对超声波束的显著影响。2021 年天津大学的 Zhang 等^[43]基于自编程 FDTD 和 COMSOL 两种仿真方式和仿颅骨实验，探究了颅骨模型的结构参数和声学参数对 tFUS 的影响。实验和仿真结果均表明，在导致 tFUS 强烈衰减的结构特性中，厚度是最重要的参数，而在颅骨的声学特性中，吸收系数最重要的影响参数。2022 年天津大学的 Guo 等^[44]基于 COMSOL 构建了一个不同颅骨厚度的超声衰减数学模型。通过结合真实颅骨实验和模型仿真，他们研究了不同头部组织和颅骨厚度对 tFUS 的衰减。同年汉阳大学的 Kang 等及合作研究团队^[45]基于 COMSOL 有限元分析和实验，研究了在不同入射角情况下，双模转换在具有不同衰减系数样品中的传输。研究结果证明，与常规超声入射相比，兰姆波的双模转换技术在穿透颅骨时具有更高的传输效率。

PZFlex 是一种采用显式-隐式混合积分算法，基于时域有限元程序的声学仿真工具，针对压电、

超声和生物体中的波传播问题而开发。2022 年西安电子科技大学的 Hou 等及合作研究团队^[46]基于 PZFlex 建立有限元仿真模型，设计了多种不同凹曲率的小型超声换能器，并基于仿真结果制作了曲率半径为 5 mm 和 7.5 mm 的半凹聚焦超声换能器。模拟和实验结果表明，该小型化半凹面换能器能够有效地汇聚声能，实现精确有效的超声神经调节。

有限元方法灵活性强，适用于包括瞬态、稳态、非均匀介质和非线性问题在内的各种求解情况。同时，商业化软件包 COMSOL、PZFlex 等使用户可以导出经颅声场的可视化结果，提高了求解的直观性。但是有限元方法存在明显缺点，需要对逐个节点进行计算，计算量大、内存要求高，不适合大规模的声场计算，因此上述几项研究也都局限于二维情况。

2 半解析法

2.1 射线追踪法

射线追踪法通过计算声束在介质中的传播路径和振幅衰减，得到声束在介质中的传播状态。在 tFUS 中，超声的路径包括水、颅骨、大脑 3 层介质，射线追踪法求解声学波动方程得到能量传播方向和质点位移，并在介质间界面计算超声束的反射和折射，最终利用边界条件确定幅值。与数值模拟方法相比，射线追踪法无法模拟散射和衍射等声波和介质之间的作用形式，并不具备全面模拟复杂介质中波传播的能力，因此在实验研究中较少使用。但是该方法避免了对高阶偏微分波动方程的直接求解，从而提高了计算效率。

射线追踪法的开发旨在为临床 tFUS 提供快速声学相位校正方案。以色列 Insightec 公司的 Exablate 相控阵换能器专有射线跟踪法是当前唯一应用于临床的 tFUS 相位校正方法。Insightec 专有射线追踪法集成于 Exablate 超声消融平台，内部原理细节对外并不透明。部分研究将 Insightec 专有射线追踪法与其他仿真方法进行了对比。2020 年大邱庆北科学技术院的 Jin 等及合作研究团队^[47]提出了一个基于射线追踪法的开源工具包 Kranion。在基于 3 个离体人类颅骨的实验和仿真环境下，通过与临床 ExAblate 的相位校正效果比较，该工具包的声束相位校正性能得到验证。校正时间平均为 (402.1 ± 24.5) ms。Kranion 的提出推进了此类工具包到临床 tFUS 系统中的集成应用。2021 年巴黎文理大学的 Bancel 等^[48]将 Insightec 专有射线追踪法、

k-Wave 和水听器法的相位校正效果进行比较, 研究结果表明, 与基于水听器校正的数据相比, 基于射线追踪法和 k-Wave 的经颅靶区恢复声压分别为的 $(84 \pm 5)\%$ 和 $(86 \pm 5)\%$, 而后的计算时间较长。同时发现, 当声束在颅骨表面的平均入射角增加时, 两种算法的相位校正性能皆明显下降。InSightec 专有射线追踪法虽然在治疗过程中由磁共振引导, 但仍然需要 CT 扫描的数据来计算相位校正信息, 因此避免 CT 到 MRI 的配准错误和减少患者接受的电离辐射也是这项技术发展的重要研究方向之一。2022 年斯坦福大学的 Leung 等及合作研究团队^[49] 通过 InSightec 专有方法进行相位校正, 证明了通过 MRI 得到的伪 CT 图像替代 CT 图像进行颅骨声学建模的可行性。

2.2 HAS 法

传统角谱法假设传播区域为均匀介质, 通过傅里叶变换将初始平面的声场分布从物理空间转换到波矢量空间, 之后应用传播算子对每个平面波进行计算以模拟波的传播, 然后通过逆 FFT 将调整后的声场从波矢量空间再次转换到物理空间, 从而完成波的前向传播。波矢量相关的传播算子如下:

$$H(\alpha, \beta) = e^{j(2\pi/\lambda) \sqrt{1 - \alpha^2 - \beta^2} \Delta z} \quad (5)$$

其中, α 和 β 是与波矢量相关的方向余弦, λ 为波长, z 为传播距离。FFT 和逆 FFT 算法的使用使得角谱法可以快速计算声场。2012 年犹他大学的 Vyas 等^[50] 首次改善了传统的角谱方法, 将角谱法扩展到非均匀介质。非均匀的人体组织被分割为声学性质不同的体素, 声压通过模型中每个体素平面的空间域和频域交替计算得出。基于人体乳房模型的研究结果表明, Vyas 等的角谱方法与同样条件下 FDTD 法得出的声压分布结果基本一致, 然而前者在计算时间上具有显著优势, 比后者的计算时间缩短了至少两个数量级。

在后续的一些研究中, HAS 法被应用到 tFUS 模拟中, 同样展现出远优于 FDTD 法等数值方法的计算速度。2016 年犹他大学的 Almquist 等^[51] 将 HAS 方法用于 tFUS 模拟以进行相位校正, 通过 3D 打印物品和离体人颅骨的实验来验证相位校正的效果。研究结果表明, 在 1 MHz tFUS 所需的分辨率精度下, HAS 方法可在 15 min 内计算出相位, 且允许在多个治疗位置进行校正, 而基于时间反转法的 FDTD 模拟仅仅获取单个治疗位置的校正相位就需要至少 2 h 的时间。2021 年土耳其阿瑟尔桑研究中心的 Top^[52] 提出了一种考虑了全波传播效应的

广义分步角谱 (generalized split-step angular spectrum, GSS-AS) 方法。该方法将声源和反射频谱分解为垂直传播方向的分量, 分别传播每个分量, 并对所有分量求和以获得总场。通过与 k-Wave 仿真结果进行对比, 研究人员验证了 GSS-AS 法模拟和相位校正的准确性。GSS-AS 可以有效模拟非均匀介质中任意源的声场。在单次经颅模拟中, 两者相位校正结果的归一化均方根差为 0.001, 同时 GSS-AS 方法比 k-Wave 方法快 40 倍。同年斯坦福大学的 Leung 等^[53] 使用 670 kHz 的 InSightec Exablate 半球形相控阵换能器对 3 个脱气的离体人颅骨进行 tFUS 模拟和实验。此次研究首次将 HAS 方法、InSightec 专有射线追踪法和水听器法进行比较, 以评估它们的相位校正效果。研究结果表明, 与作为临床标准的 InSightec 专有射线追踪方法相比, HAS 法在靶区恢复了更高的焦点强度, 定位误差也更小。HAS 方法表现出的相对于 InSightec 法更高的靶向性能, 展现了其应用于临床治疗计划的巨大潜力。

3 混合方法

很多情况下, 单独应用一种求解方法难以平衡计算时间和仿真精度。在特定应用场景中, 现有的声学仿真技术常具有不同的优势。合理地不同复杂程度的介质内分配计算方案, 将在一定程度上节省仿真所用时间, 提高效率。

2020 年上海交通大学的 Wu 等^[54] 为平衡相位校正的精度和模拟的计算时间, 提出了一种结合 k-Wave 和声全息方法的混合声信号校正方法 (hybrid acoustic signal correction, HASC) 方法。k-Wave 用于计算从换能器阵列到颅骨内表面的声压场, 而声全息方法用于模拟均匀颅内介质中的声场。仿真和实验结果表明, 虽然 HASC 法和时间反转法得到的焦点声强非常接近, 但是前者可以使相位计算所消耗的时间减少到几分钟。在此之后 Wu 等^[55-56] 借助 HASC 方法, 设计了可适应颅骨形状的换能器, 并提出了超声线性调频激励方法。2021 年北卡罗来纳州立大学的 Gu 等及合作研究团队^[57] 提出了使用 MATLAB 代码编写的开源工具箱 mSOUND。mSOUND 基于广义 Westervelt 方程开发, 当模拟层状介质时, 采用波矢频域方法来计算声场, 当模拟非均匀介质中的波传播时, 求解算法在波矢域和真实物理域之间依次转换。mSOUND 可独立使用, 也可与其他工具如 k-Wave 等相结合

使用。2022年莫斯科罗蒙诺索夫国立大学的Chupova等^[58]同时使用瑞利积分和k-Wave计算相位校正。从阵列表面到头骨表面附近的均匀介质由瑞利积分计算声场。计算所得声场结果将作为边界条件输入到k-Wave中进一步计算颅骨和颅内声场,从而得到声波在颅内的数值解。研究表明,在指定的深度间隔内,超声阵列在6 dB水平上可以以约2 mm的焦点区域宽度进行聚焦。2024年北京航空航天大学Shen等及合作研究团队^[59]假设颅骨外的其他声学介质为均匀,通过将边界元法与有限元法耦合,使计算区域被限制到仅涉及颅骨的区域,从而减少计算时间。500 kHz的tFUS仿真结果表明,该模型在2D和3D仿真中均具有良好收敛性,且常规运算条件下3D仿真的时间少于1 min。以上研究表明,综合多种仿真方法的优势能够显著提升仿真效率。

人工智能技术已在多个领域得到广泛应用,如在医学领域中的图像分割和病变检测。人工智能和声学仿真的结合是近年来人们应对现有仿真复杂性

的一种新型解决方案:通过对大量足够精确的仿真数据集加以训练,实时预测和校正颅内焦点。延世大学的Yoon等及合作研究团队^[60-61]使用交错FDTD方法求解线性化的Westervelt-Lighthill方程。他们在2022年提出了一种基于深度学习的实时反馈模型,用于为单阵元换能器提供相对于目标大脑区域的空间导航信息,使用从正向声学模拟中获得的测试数据集验证了导航信息的准确性^[60];在2023年开发了一个基于深度卷积的超分辨率残差网络技术的多变量合并超高分辨率模型,用以提高tFUS声压场的预测质量,同时在不损失精度的情况下减少了仿真时间^[61]。2023年韩国科学技术研究院的Park等^[62]提出了基于神经网络的实时声学仿真框架,使用具有残差块和多个损失函数的3D条件生成对抗网络(3D conditional generative adversarial network, 3D-cGAN)模型进行实时声学仿真(图3)。研究表明,该模型和神经导航系统可以根据换能器的位置实时预测颅内声场。

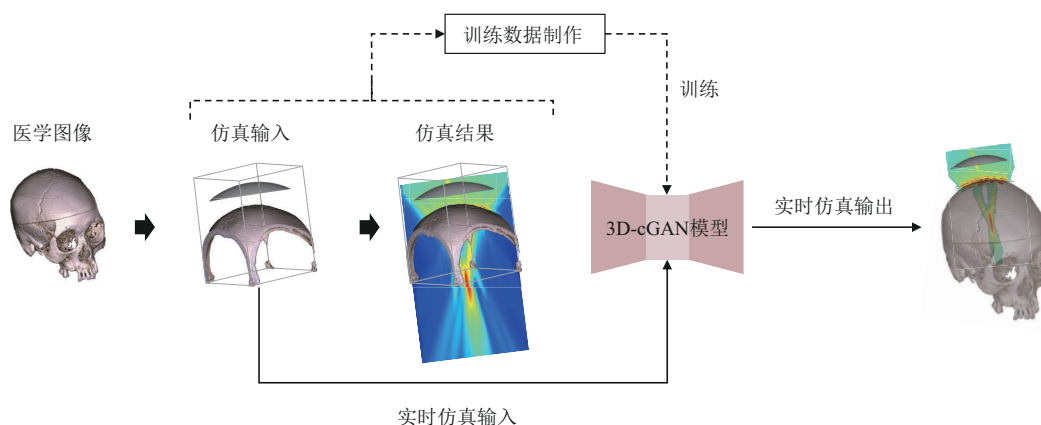


Fig. 3 Schematic diagram of real-time tFUS simulation model^[62]

图3 实时tFUS仿真模型示意图^[62]

4 讨论

颅骨结构复杂、颅脑声学特性差异大等因素限制了无创tFUS的实现。然而,声学仿真技术的出现为无创tFUS的精准聚焦提供了可能。通过仿真预测和调整声束在颅骨和颅内的传播路径,有望实现无创颅内超声聚焦。但用于tFUS的仿真存在计算速度慢、颅脑建模精度不高等问题。21世纪初,研究人员主要依赖于较为基础的FDTD方法来进行

3D tFUS仿真^[24]。随着近年来计算能力的持续提升和高效算法的开发,声学仿真技术在精度和速度上都取得了显著进展。更多基于不同声学模型的仿真工具逐渐被提出。

仿真工具的主要区别在于求解精度和计算速度的不同。基于数值方法的仿真考虑了全波效应,更适用于实验研究;而基于半解析法的仿真偏向于快速相位校正,更适用于临床应用。在tFUS仿真中,声波的频率是影响准确性的重要参数。低频超声波

波长长, 仿真所需网格少、计算量少, 经颅穿透能力强, 但是颅内形成的焦点相对较大; 高频超声波波长小, 仿真所需网格多、计算量大, 受颅骨吸收衰减严重, 但是颅内焦点小, 靶向精度更高。临床肿瘤消融对时间成本要求高, 基于半解析法的技术可以实现快速仿真, 同时通过磁共振测温可以实时观察温度的分布; 而精密的毫米或者亚毫米级神经调控对tFUS有着较高的频率要求, 基于数值方法的全波模拟能够为tFUS与颅脑的相互作用提供更多细节。

现有数值模拟工具多数基于FDTD方法, 包括商业软件包Sim4Life和BabelViscoFDTD工具箱等。FDTD方法可以实现精确的tFUS仿真, 但是求解速度在固定的计算资源中提升有限。有限元法同样存在计算资源和速度的问题。Aubry等^[63]开发的k-Wave工具结合了k空间方法和伪谱方法, 在相同求解精度下具备优于FDTD法的计算效率。除了单一仿真工具的改进外, 一些研究团队也逐渐尝试建立经颅超声的仿真数值基准, 并对不同仿真工具在复杂颅骨建模下的差异进行评估。

半解析法是探索快速仿真的有效途径。当前唯一被应用于临床的方法是Insightec专有射线追踪法。基于几何声学原理的射线追踪法可以实现近乎实时的tFUS相位校正, 但是无法准确处理衍射和散射等波动效应限制了其在复杂介质情况下的精度。HAS方法也同样引起了Vyas等^[50-51]的关注, HAS法在模拟相同大小的计算量时, 通常比FDTD法和k空间伪谱方法快100~1 000倍。从相同条件下的比较结果来看, HAS方法的相位校正效果优于射线追踪法。如果未来能够实现更多计算资源的并行化计算, 同时进一步优化HAS方法的实现算法, HAS方法应用于临床将成为可能^[53]。

多种仿真技术共同求解tFUS模型可能是未来超快仿真的发展方向。由于颅骨的特殊声学效应, Wu等^[54]将k-Wave与其他仿真工具结合。k-Wave用于计算颅骨部分声场, 而其他方法用于计算相对均质的区域。在CPU和GPU的计算中, 这种混合声信号校正方法分别展示了相对于传统时间反转法约14倍和7倍的速度提升。边界元方法只对物体的边界而不是整个区域进行网格划分。Shen等^[59]通过这种方法将计算域限制在颅骨区域, 展示了一种新的仿真耦合策略。Yoon等和Park等^[60-62]展示了人工智能技术应用于tFUS仿真的研究成果。在通

过正向模拟获取训练数据集后, 基于神经网络的模型可以实时预测声场。

tFUS仿真模型的精度高度依赖于医学图像提供的颅骨声学特性和几何结构等信息。CT图像目前仍然是为tFUS仿真提供颅骨声学特性的金标准^[64]。过去的研究表明, 从CT图像的HU值可以推断出声学建模需要的颅骨密度、声速和吸收系数等信息^[24, 65-66]。但在大多数的仿真研究中, CT图像的空间分辨率通常比颅骨本身的非均匀性尺度要粗糙, 而不均匀性会对高频超声传播产生重要影响。更精细的医学图像将有助于构建更准确的模型。微CT图像提供了更精确的颅骨特性, 减少了超声仿真过程中的损耗和飞行时间误差^[67]。此外, 人们也在尝试CT图像的替代方法: MR合成CT将有效减少经颅MRgFUS中图像配准不良导致的波束形成误差, 并避免患者暴露于电离辐射。

5 总结和展望

综上, tFUS仿真方法和技术为研究人员和临床医生提供了有关超声波传播、聚焦和治疗效果的重要信息(表1)。通过仿真, 我们可以调节换能器和超声激励参数来优化tFUS的治疗方案, 推动tFUS技术的发展和應用。目前的声学仿真技术仍有很大的提升空间: 一方面, tFUS仿真需要在保证精度的同时获得更快的计算速度, 常用的k-Wave等工具的计算速度并不能满足实时计算的需求; 另一方面, tFUS的精度需要更精确的颅骨建模来提升, 普通CT图像和MRI合成伪CT图像能够提供的声学参数仍然不足以完全模拟颅骨对超声产生的衰减和畸变效应。为提高仿真的计算效率和准确性, 未来的研究可以聚焦于以下几个方面: 结合多种仿真方法的优势, 细化颅骨和介质交界面处的网格划分, 同时减少颅内和颅外近似均质区域的计算负荷; 耦合声场、温度场和神经元放电模型, 以更全面地评估tFUS的安全性和有效性; 使用高分辨率CT图像获取仿真所需要的颅骨特性, 从而构建更精确的颅骨声学模型; 利用人工智能对传统仿真输出的结果进行学习和训练, 从而实现实时预测; 在仿真中应用多线程和GPU加速技术, 以充分利用现有计算资源。快速精确的声学仿真技术是tFUS精准实践的关键, 伴随着相关领域研究人员的日益关注, 这项技术的进步将有效推动神经调控的研究进展和脑疾病诊疗新方案的落地。

Table 1 Progress in research and application of tFUS simulation tools

表1 tFUS仿真工具研究与应用进展

年份	作者	工具求解方法	研究用途
2010 ^[12]	Treeby等	k-Wave ¹⁾	提出k-Wave工具箱
2017 ^[14]	Treeby等	k-Wave ¹⁾	对比FDTD与k-Wave的仿真精度与速度
2017 ^[18]	Aubry等	k-Wave ¹⁾	研究tFUS神经调控的频率依赖性
2020 ^[20]	Baniasad等	k-Wave ¹⁾	研究低强度的皮层声压对神经元活动的影响
2022 ^[17]	Cain等	k-Wave ¹⁾	提出SMART FUS工具箱
2023 ^[62]	Park等	k-Wave ¹⁾	提出实时声学仿真框架
2003 ^[24]	Aubry等	ACEL ²⁾	首次实现“虚拟源”时间反转法
2009 ^[34]	Pinton等	Fullwave ²⁾	提出Fullwave工具箱
2014 ^[38]	Pulkkinen等	— ²⁾	预测tFUS焦点位置
2015 ^[26]	Kyriakou等	Sim4Life ²⁾	提出Sim4Life声学求解器
2016 ^[33]	Lee等	Wave3000 ²⁾	研究tFUS对人类初级视觉皮层的刺激影响
2017 ^[36]	Pichardo等	BabelViscoFDTD ²⁾	提出BabelViscoFDTD工具箱
2018 ^[39]	Yoon等	— ²⁾	提高仿真速度
2019 ^[27]	Samoudi等	Sim4Life ²⁾	研究单阵元换能器在丘脑底核聚焦的可行性
2020 ^[28]	Pasquinelli等	Sim4Life ²⁾	研究换能器模型复杂度对模拟准确性影响
2021 ^[29]	Montanaro等	Sim4Life ²⁾	评估颅骨参数和换能器移位对模拟结果影响
2021 ^[40]	Michimoto等	— ²⁾	研究松质骨结构对tFUS传播的影响
2021 ^[41]	Jian等	— ²⁾	研究tFUS对BBB开放及组织损伤的影响
2023 ^[31]	Huang等	Sim4Life ²⁾	设计并验证定制的换能器
2023 ^[61]	Yoon等	— ²⁾	为单阵元换能器经颅聚焦提供导航信息
2016 ^[42]	Mueller等	COMSOL ³⁾	研究颅骨和脑组织结构对tFUS传播的影响
2022 ^[45]	Kang等	COMSOL ³⁾	研究双模转换的tFUS传输效率
2022 ^[46]	Hou等	PZFlex ³⁾	设计并制作小型半凹聚焦换能器
2012 ^[50]	Vyas等	— ⁴⁾	将角谱法扩展到非均质介质
2016 ^[51]	Almquist等	— ⁴⁾	验证HAS用于tFUS的可行性
2021 ^[52]	Top等	— ⁴⁾	提出GSS-AS方法
2020 ^[47]	Jin等	Kranion ⁵⁾	提出开源工具包Kranion
2021 ^[48]	Bancel等	Exablate ⁵⁾	评估Exablate的校正性能
2022 ^[49]	Leung等	ExAblate ⁵⁾	研究MRI转化伪CT提供声学特性的可行性
2020 ^[54]	Wu等	— ^{1), 6)}	提出HASC方法
2021 ^[57]	Gu等	mSOUND ^{1), 6)}	提出mSOUND工具箱
2022 ^[58]	Chupova等	— ^{1), 6)}	同时使用瑞利积分和k-Wave计算
2024 ^[59]	Shen等	— ⁶⁾	提出边界元与有限元的耦合仿真

¹⁾ k空间伪谱法, ²⁾ FDTD法, ³⁾ 有限元法, ⁴⁾ HAS法, ⁵⁾ 射线追踪法, ⁶⁾ 其他方法。

参 考 文 献

- [1] Hynynen K, Clement G. Clinical applications of focused ultrasound-the brain. *Int J Hyperthermia*, 2007, **23**(2): 193-202
- [2] Batts A, Ji R, Kline-Schoder A, *et al.* Transcranial theranostic ultrasound for pre-planning and blood-brain barrier opening: a feasibility study using an imaging phased array *in vitro* and *in vivo*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2022, **69**(4): 1481-1490
- [3] Zhang H, Xu M, Zhang Y, *et al.* Numerical simulation study of firing threshold of STN neuron stimulated by focused ultrasound. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2023, **70**(5): 1454-1461
- [4] Griggs W S, Norman S L, Deffieux T, *et al.* Decoding motor plans using a closed-loop ultrasonic brain-machine interface. *Nat Neurosci*, 2024, **27**(1): 196-207
- [5] Fry W J, Mosberg W H, Barnard J W, *et al.* Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg*, 1954, **11**(5): 471-478
- [6] Kyriakou A, Neufeld E, Werner B, *et al.* A review of numerical and experimental compensation techniques for skull-induced phase aberrations in transcranial focused ultrasound. *Int J Hyperthermia*, 2014, **30**(1): 36-46
- [7] Darrow D P. Focused ultrasound for neuromodulation. *Neurotherapeutics*, 2019, **16**(1): 88-99

- [8] Park T Y, Kim H J, Park S H, *et al.* Differential evolution method to find optimal location of a single-element transducer for transcranial focused ultrasound therapy. *Comput Methods Programs Biomed*, 2022, **219**: 106777
- [9] Chen M, Peng C, Wu H, *et al.* Numerical and experimental evaluation of low-intensity transcranial focused ultrasound wave propagation using human skulls for brain neuromodulation. *Med Phys*, 2023, **50**(1): 38-49
- [10] 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
- [11] Angla C, Larrat B, Gennisson J L, *et al.* Transcranial ultrasound simulations: a review. *Med Phys*, 2023, **50**(2): 1051-1072
- [12] Treeby B E, Cox B T. K-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields. *J Biomed Opt*, 2010, **15**(2): 021314
- [13] Treeby B E, Jaros J, Rendell A P, *et al.* Modeling nonlinear ultrasound propagation in heterogeneous media with power law absorption using a k-space pseudospectral method. *J Acoust Soc Am*, 2012, **131**(6): 4324-4336
- [14] Robertson J L B, Cox B T, Jaros J, *et al.* Accurate simulation of transcranial ultrasound propagation for ultrasonic neuromodulation and stimulation. *J Acoust Soc Am*, 2017, **141**(3): 1726
- [15] Maimbourg G, Guilbert J, Bancel T, *et al.* Computationally efficient transcranial ultrasonic focusing: taking advantage of the high correlation length of the human skull. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2020, **67**(10): 1993-2002
- [16] Zhuang X, He J, Wu J, *et al.* A spatial multitarget ultrasound neuromodulation system using high-powered 2-D array transducer. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2022, **69**(3): 998-1007
- [17] Cain J A, Visagan S, Monti M M, S. M. A. R. T. F. U. S: surrogate model of attenuation and refraction in transcranial focused ultrasound. *PLoS One*, 2022, **17**(10): e0264101
- [18] Constans C, Deffieux T, Pouget P, *et al.* A 200-1380-kHz quadrifrequency focused ultrasound transducer for neurostimulation in rodents and primates: transcranial *in vitro* calibration and numerical study of the influence of skull cavity. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2017, **64**(4): 717-724
- [19] Jing B, Strassle Rojas S, Lindsey B D. Effect of skull porosity on ultrasound transmission and wave mode conversion at large incidence angles. *Med Phys*, 2023, **50**(5): 3092-3102
- [20] Baniasad F, Makkiabadi B, Solgi R, *et al.* Transcranial focused ultrasound modulates electrical behavior of the neurons: design and implementation of a model. *J Biomed Phys Eng*, 2020, **10**(1): 65-74
- [21] Felix C, Folloni D, Chen H, *et al.* White matter tract transcranial ultrasound stimulation, a computational study. *Comput Biol Med*, 2022, **140**: 105094
- [22] 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*, 2022, **69**(5): 1776-1787
- [23] 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
- [24] Aubry J F, Tanter M, Pernot M, *et al.* Experimental demonstration of noninvasive transskull adaptive focusing based on prior computed tomography scans. *J Acoust Soc Am*, 2003, **113**(1): 84-93
- [25] Hynynen K, Jolesz F A. Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull. *Ultrasound Med Biol*, 1998, **24**(2): 275-283
- [26] Kyriakou A, Neufeld E, Werner B, *et al.* Full-wave acoustic and thermal modeling of transcranial ultrasound propagation and investigation of skull-induced aberration correction techniques: a feasibility study. *J Ther Ultrasound*, 2015, **3**: 11
- [27] Samoudi M A, Van Renterghem T, Botteldooren D. Computational modeling of a single-element transcranial focused ultrasound transducer for subthalamic nucleus stimulation. *J Neural Eng*, 2019, **16**(2): 026015
- [28] Pasquinelli C, Montanaro H, Lee H J, *et al.* Transducer modeling for accurate acoustic simulations of transcranial focused ultrasound stimulation. *J Neural Eng*, 2020, **17**(4): 046010
- [29] Montanaro H, Pasquinelli C, Lee H J, *et al.* The impact of CT image parameters and skull heterogeneity modeling on the accuracy of transcranial focused ultrasound simulations. *J Neural Eng*, 2021, **18**: 046041
- [30] De Angelis A, Leonetti M, Apollonio F, *et al.* Computational optimization of transcranial focused ultrasound stimulation: toward noninvasive, selective stimulation of deep brain structures. 2021, **118**(23): 233702
- [31] Huang Y, Wen P, Song B, *et al.* Numerical evaluation of the human skull with focused ultrasound stimulation. *Acoust Aust*, 2023, **51**(2): 233-241
- [32] Lee W, Kim H, Jung Y, *et al.* Image-guided transcranial focused ultrasound stimulates human primary somatosensory cortex. *Sci Rep*, 2015, **5**: 8743
- [33] Lee W, Kim H C, Jung Y, *et al.* Transcranial focused ultrasound stimulation of human primary visual cortex. *Sci Rep*, 2016, **6**: 34026
- [34] Pinton G F, Dahl J, Rosenzweig S, *et al.* A heterogeneous nonlinear attenuating full-wave model of ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2009, **56**(3): 474-488
- [35] 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
- [36] Pichardo S, Moreno-Hernández C, Andrew Drainville R, *et al.* A viscoelastic model for the prediction of transcranial ultrasound propagation: application for the estimation of shear acoustic properties in the human skull. *Phys Med Biol*, 2017, **62**(17): 6938-6962
- [37] Pichardo S. BabelBrain: an open-source application for prospective modeling of transcranial focused ultrasound for neuromodulation applications. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2023, **70**(7): 587-599

- [38] Pulkkinen A, Werner B, Martin E, *et al.* Numerical simulations of clinical focused ultrasound functional neurosurgery. *Phys Med Biol*, 2014, **59**(7): 1679-1700
- [39] Yoon K, Lee W, Croce P, *et al.* Multi-resolution simulation of focused ultrasound propagation through ovine skull from a single-element transducer. *Phys Med Biol*, 2018, **63**(10): 105001
- [40] Michimoto I, Miyashita K, Suzuyama H, *et al.* Simulation study on the effects of cancellous bone structure in the skull on ultrasonic wave propagation. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 17592
- [41] 潘婷, 孙天宇, 张艳秋, 等. 经颅聚焦超声联合微泡开放血脑屏障的数值仿真研究. *应用声学*, 2021, **40**(6): 843-855
Pan T, Sun T, Zhang Y, *et al.* *Journal of Applied Acoustics*, 2021, **40**(6): 843-855
- [42] Mueller J K, Ai L, Bansal P, *et al.* Computational exploration of wave propagation and heating from transcranial focused ultrasound for neuromodulation. *J Neural Eng*, 2016, **13**(5): 056002
- [43] 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 (Basel)*, 2021, **21**(17): 5962
- [44] Guo J, Song X, Chen X, *et al.* Mathematical model of ultrasound attenuation with skull thickness for transcranial-focused ultrasound. *Front Neurosci*, 2022, **15**: 778616
- [45] Kang K C, Kim Y H, Kim J N, *et al.* Increasing the transmission efficiency of transcranial ultrasound using a dual-mode conversion technique based on Lamb waves. *J Acoust Soc Am*, 2022, **151**(3): 2159
- [46] Hou C, Wu Y, Fei C, *et al.* An optimized miniaturized ultrasound transducer for transcranial neuromodulation. *Front Neurosci*, 2022, **16**: 893108
- [47] Jin C, Moore D, Snell J, *et al.* An open-source phase correction toolkit for transcranial focused ultrasound. *BMC Biomed Eng*, 2020, **2**: 9
- [48] Bancel T, Houdouin A, Annic P, *et al.* Comparison between ray-tracing and full-wave simulation for transcranial ultrasound focusing on a clinical system using the transfer matrix formalism. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2021, **68**(7): 2554-2565
- [49] Leung S A, Moore D, Gilbo Y, *et al.* Comparison between MR and CT imaging used to correct for skull-induced phase aberrations during transcranial focused ultrasound. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 13407
- [50] Vyas U, Christensen D. Ultrasound beam simulations in inhomogeneous tissue geometries using the hybrid angular spectrum method. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2012, **59**(6): 1093-1100
- [51] Almquist S, Parker D L, Christensen D A. Rapid full-wave phase aberration correction method for transcranial high-intensity focused ultrasound therapies. *J Ther Ultrasound*, 2016, **4**: 30
- [52] Top C B. A generalized split-step angular spectrum method for efficient simulation of wave propagation in heterogeneous media. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Contr*, 2021, **68**(8): 2687-2696
- [53] 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
- [54] 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
- [55] Wu N, Shen G, Qu X, *et al.* Design of a versatile angle-rotatable skull-shaped conformal transcranial focused ultrasound transducer for noninvasive brain therapy. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Contr*, 2021, **68**(1): 116-126
- [56] 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
- [57] Gu J, Jing Y. mSOUND: an open source toolbox for modeling acoustic wave propagation in heterogeneous media. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2021, **68**(5): 1476-1486
- [58] Chupova D D, Rosnitskiy P B, Gavrilov L R, *et al.* Compensation for aberrations of focused ultrasound beams in transcranial sonications of brain at different depths. *Acoust Phys*, 2022, **68**(1): 1-10
- [59] Shen F, Fan F, Li F, *et al.* An efficient method for transcranial ultrasound focus correction based on the coupling of boundary integrals and finite elements. *Ultrasonics*, 2024, **137**: 107181
- [60] Choi M, Jang M, Yoo S S, *et al.* Deep neural network for navigation of a single-element transducer during transcranial focused ultrasound therapy: proof of concept. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2022, **26**(11): 5653-5664
- [61] Shin M, Peng Z, Kim H J, *et al.* Multivariable-incorporating super-resolution residual network for transcranial focused ultrasound simulation. *Comput Methods Programs Biomed*, 2023, **237**: 107591
- [62] Park T Y, Koh H, Lee W, *et al.* Real-time acoustic simulation framework for tFUS: a feasibility study using navigation system. *Neuroimage*, 2023, **282**: 120411
- [63] Aubry J F, Bates O, Boehm C, *et al.* Benchmark problems for transcranial ultrasound simulation: intercomparison of compressional wave models. *J Acoust Soc Am*, 2022, **152**(2): 1003
- [64] Liu H, Sigona M K, Manuel T J, *et al.* Synthetic CT skull generation for transcranial MR imaging-guided focused ultrasound interventions with conditional adversarial networks// Linte C, Siewerdsen J. *Medical Imaging 2022: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling*. San Diego: SPIE, 2022: 120340O
- [65] 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
- [66] Connor C W, Hynynen K. Patterns of thermal deposition in the skull during transcranial focused ultrasound surgery. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2004, **51**(10): 1693-1706
- [67] Robertson J, Urban J, Stitzel J, *et al.* The effects of image homogenisation on simulated transcranial ultrasound propagation. *Phys Med Biol*, 2018, **63**(14): 145014

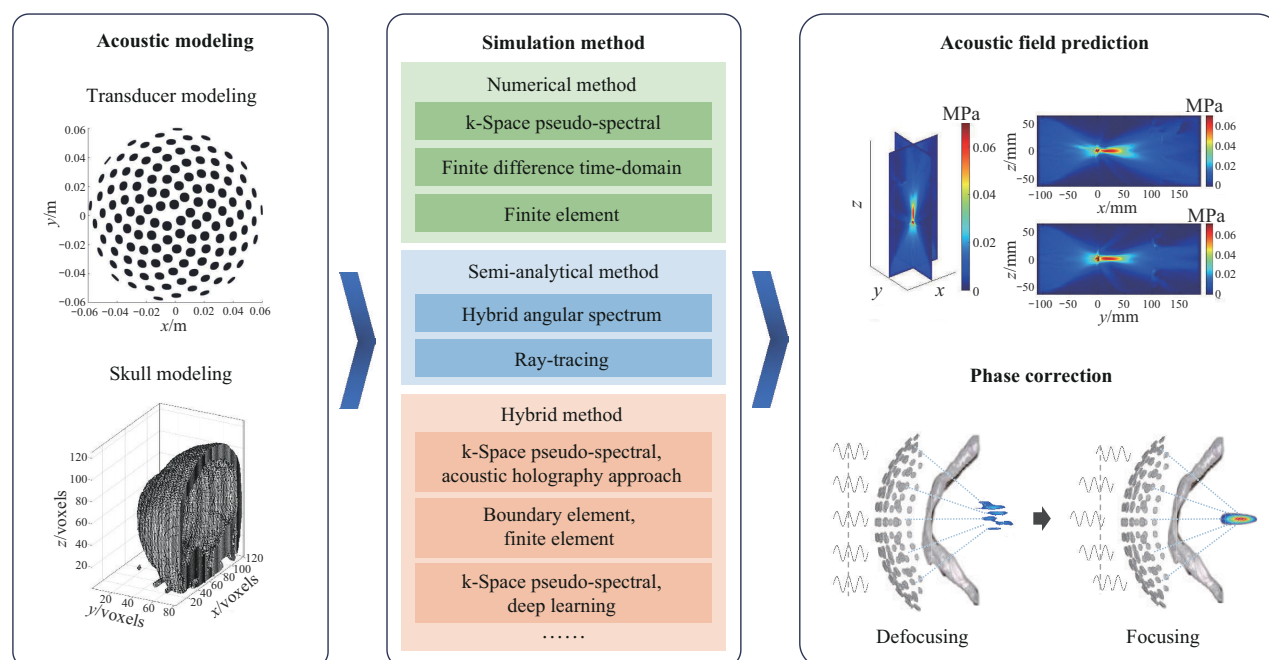
Research and Application of Transcranial Focused Ultrasound Simulation Methods*

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

¹⁾Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, State Key Laboratory of Advanced Medical Materials and Devices, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

²⁾Haihe Laboratory of Brain-Computer Interaction and Human-Machine Integration, Tianjin 300392, China)

Graphical abstract



Abstract Transcranial focused ultrasound (tFUS) technology achieves precise stimulation or treatment of the area of interest in the head by directing ultrasound beams to penetrate the human skull to form an intracranial focal point, with the advantages of eliminating the need for craniotomy and the absence of ionizing radiation. High-intensity tFUS treats brain diseases such as essential tremor or brain tumors through thermal effects, while low-intensity tFUS can safely and reversibly open the blood-brain barrier or conduct neuromodulation studies through mechanical effects. However, in practical applications, ultrasound waves undergo strong phase distortion

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82402430), Postdoctoral Fellowship Program of CPSF (GZB20240528), China Postdoctoral Science Foundation (2023M742605), Autonomous Project of Haihe Laboratory of Brain-Computer Interaction and Human-Machine Integration (24HHNJSS00014), and the Tianjin University Science and Technology Leaders and Innovative Talents Cultivation Program (2024XQM-0022).

** Corresponding author.

Tel: 86-022-83612122, E-mail: haozhang_bme@tju.edu.cn

Received: May 28, 2024 Accepted: October 10, 2024

and energy attenuation due to the strong acoustic attenuation properties and inhomogeneous structure of the skull. Acoustic simulation models the interaction between ultrasound and media based on acoustic fluctuation equations to predict the propagation properties of sound waves in different media. Therefore, acoustic simulation is commonly used to predict the intracranial acoustic field for single-element tFUS or to perform phase correction for each element of multi-element tFUS to ensure accurate focusing of intracranial ultrasound. According to the different methods of solving the acoustic fluctuation equations, the commonly used acoustic simulation methods in tFUS can be categorized into numerical and semi-analytical methods. The numerical methods include k-space pseudo-spectral method, time-domain finite difference method and finite element method, *etc.*, and the semi-analytical methods include ray-tracing method and hybrid angular spectrum method. Simulation tools based on numerical methods synthesize various forms of wave propagation in media, such as nonlinear effects, scattering and diffraction, and are widely used in academic research. The k-Wave toolbox based on the k-space pseudo-spectral method and various programs based on the time-domain finite-difference method are the most widely used simulation tools in the current tFUS accurate simulation and experimental research. Although the finite element method has the advantage of dealing with complex boundary conditions, the excessive consumption of computational resources limits its direct application in complex 3D simulations. Compared to numerical methods, semi-analytical-based simulations cannot accurately model full-wave effects, but their computational speed makes them more suitable for clinical scenarios where simulation time is critical. Ray-tracing, developed by Insightec, is currently the only phase-correction method that has been used in clinical applications. Based on geometric acoustic principles, ray tracing enables near real-time tFUS phase correction. At the same time, the hybrid angular spectroscopy method shows higher accuracy in precise targeting than the conventional ray tracing method. In addition, the hybrid application of different simulation methods significantly improves the simulation efficiency and accuracy, *e.g.*, the boundary element method can be coupled with the finite element method to limit the computational area to the region involving only the skull, which drastically reduces the computational load. In recent years, the acoustic simulation for tFUS has continued to make progress, but there is still a huge room for improvement in terms of computational efficiency and accuracy, and the optimal use of computational resources and the combination of multiple simulation techniques may be the direction of the future development of simulation technology. In this paper, the research on simulation techniques based on numerical, semi-analytical and hybrid methods commonly used in the field of tFUS in recent years is reviewed and sorted out, and the research and application of various simulation methods are summarized and prospected.

Key words transcranial focused ultrasound, simulation, phase correction, acoustic field prediction

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0231

CSTR: 32369.14.pibb.20240231