ВОЗМОЖНА ЛИ НЕИНВАЗИВНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХИРУРГИЯ ЗА ГРУДНОЙ КЛЕТКОЙ?

Л.Р. Гаврилов¹, В.А. Хохлова^{2,3}, С.М. Бобкова², А. Шоу⁴, Дж. Хэнд⁵ ¹ Акустический институт им. акад. Н.Н. Андреева, Москва ² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва ³ Университет шт. Вашингтон, Сиэтл, США ⁴ Национальная физицческая лаборатория, Теддингтон, Великобритания ⁵ Имперский колледж, Лондон, Великобритания

Рассматривается проблема применения фокусированного ультразвука высокой интенсивности (HIFU) в неинвазивной ультразвуковой хирургии. Показано, что метод, основанный на использовании HIFU и двумерных рандомизированных антенных решеток, может найти полезное практическое использование для разрушения тканей, находящихся за костями грудной клетки.

Ключевые слова: неинвазивная хирургия, фокусированный ультразвук, HIFU, фазированная решетка, численное моделирование, кости грудной клетки

Введение

Как известно, ультразвук нашел широкое применение в диагностике для визуализации внутренних органов, поскольку результаты УЗИ (ультразвукового исследования) часто становятся решающим аргументом при постановке диагноза и выборе тактики лечения многих заболеваний [1]. Всё большую известность приобретает и ультразвуковая хирургия, особенно та ее разновидность, которая связана с разрушением тканей с помощью фокусированного ультразвука высокой интенсивности [1-6]. В англоязычной литературе для обозначения этого словосочетания часто используется сокращение HIFU от слов High Intensity Focused Ultrasound; мы также будем использовать это словосочетание при последующем изложении.

Вероятно, следует пояснить, почему фокусированный ультразвук, так и не нашедший пока сколько-нибудь существенного применения в ультразвуковой технологии, стал столь полезным и востребованным для медицинских приложений. В медицине часто возникает необходимость локально воздействовать на заданные участки глубоко расположенных тканей организма (например, с целью неинвазивной, "безножевой" хирургии), причем таким образом, чтобы окружающие ткани оставались неповрежденными. Этого можно добиться, сфокусировав ту или иную энергию в намеченном участке ткани. Однако хорошо известно, что размер области концентрации энергии не может быть меньше длины волны. Для ультразвука в мегагерцовом диапазоне частот длина волны в тканях имеет порядок долей или единиц миллиметров. Для электромагнитной энергии той же частоты длина волны значительно (на пять порядков) больше, т.е. для получения области концентрации энергии с приемлемыми для практики размерами необходимо использовать чрезвычайно высокие частоты. Электромагнитные колебания столь высоких частот быстро затухают в поверхностных тканях, и сфокусировать энергию на глубине порядка нескольких сантиметров не удается. Итак, для достижения нужного результата необходимо, чтобы затухание энергии в тканях было не слишком велико, чтобы колебания могли дойти до требуемого участка, а поглощение в них не слишком мало, поскольку одним из основных механизмов действия фокусированного ультразвука на ткани является тепловой [1, 2]. Фокусированный ультразвук с частотой порядка единиц мегагерц является именно тем самым уникальным средством, в котором удивительно удачным образом сочетаются нужная для практики длина волны (порядка миллиметра), не слишком большое затухание (порядка 1 дБ/см на частоте 1 МГц) и не слишком малое поглощение (чуть меньше указанной цифры).

Найти альтернативу данному способу локального воздействия на небольшие по размеру участки глубоких тканей организма непросто. Например, с помощью лазерного облучения, нашедшего столь широкое и полезное практическое применение в медицине, можно воздействовать на глубоко расположенные участки организма лишь доставив энергию лазерного пучка непосредственно к облучаемому участку через оптически прозрачное оптоволокно либо воздействуя на прозрачные ткани, как в офтальмологических операциях [7]. Причиной этому является сильное рассеяние света, присущее большинству биологических тканей и делающее невозможным управление параметрами лазерного пучка на глубинах более 2 мм [8]. Электромагнитная энергия обычно используется лишь для воздействия на относительно большие по объему участки тканей. Разумеется, сказанное не означает, что существует какая-то конкуренция между разными физическими методами воздействия на ткани организма, поскольку каждый из них (электромагнитное воздействие, лазер, криовоздействие, ультразвук и т.д.) по-своему уникален и оказывается незаменимым в той или иной конкретной ситуации.

За последнее десятилетие применение фокусированного ультразвука в медицине для локального неинвазивного разрушения глубоко расположенных тканей организма стало распространенной и с успехом используемой в клинической практике технологией [3, 4]. Так, только в Китае до конца 2009 года было проведено свыше 40 тыс. экстракорпоральных (т.е. выполняемых при положении фокусирующего излучателя вне организма) операций, связанных с лечением рака печени, молочной железы, костей, почек, поджелудочной железы, мягких тканей и матки [http://www.haifu.com.cn]. В других странах также было проведено более тысячи подобных операций. Фокусированный ультразвук с успехом применяется также для внутриполостного лечения доброкачественных и злокачественных опухолей простаты [5, 6]. Наряду с этими направлениями активные научные исследования и разработки ведутся и в других перспективных областях применения HIFU, таких как неинвазивная липосакция (удаление излишнего жира), остановка кровотечений, кардиология (в частности, лечение аритмий), разрушение глубоких структур мозга при облучении через череп, направленная доставка лекарств в заданный участок организма и т.п. [1, 2].

Существенным ограничением для еще более широкого клинического использования HIFU является наличие в тканях организма сильно отражающих или сильно поглощающих акустических препятствий. Под ними, прежде всего, понимаются кости, в частности, кости грудной клетки, которые затрудняют проведение ультразвуковых хирургических операций, например, на печени или сердце. Кроме того, такими препятствиями являются разнообразные скопления воздуха, наличие в тканях твердых включений, металлических протезов, кардиостимуляторов и т.п.

Рассмотрим физическую суть проблемы распространения HIFU через акустические препятствия на примере наглядной для обсуждения задачи воздействия ультразвуком на ткани печени (или сердца) через ребра. Как известно, акустические свойства костей грудной клетки резко отличаются от свойств мягких тканей. Вследствие чрезвычайно высокого поглощения ультразвука в кости и отражения ультразвуковой энергии от неё происходит перегрев кости и вышележащих тканей, включая кожу [9]. Другая сложность состоит в том, что по тем же причинам интенсивность в фокусе резко снижается и может оказаться недостаточной для разрушения тканей, находящихся за грудной клеткой. Поэтому при проведении в Китае описанных выше ультразвуковых операций по разрушению тканей печени авторы были вынуждены удалять кости грудной клетки, находящиеся на пути распространения фокусированного ультразвука, и производить воздействие HIFU через образовавшееся акустическое окно [10]. Позднее кости возвращались хирургическим путём на прежнее место. Несомненно, такие операции трудно считать мало повреждающими.

Несколько исследовательских групп пытались решить проблему фокусирования ультразвука в тканях печени, несмотря на наличие костей грудной клетки по пути распространения HIFU. Теоретические исследования такой возможности были выполнены в работе [11], однако применимость предложенного метода не была исследована экспериментально. В работе [12] была предложена конструкция одиночного фокусирующего преобразователя, состоявшего из нескольких одинаковых по площади сегментов в виде полос, включенных электрически параллельно. Предполагалось, что если опухоль в печени расположена за нижним краем грудной клетки, то сегменты, находящиеся непосредственно над костями, могут быть выключены, что предотвратит перегрев костей. Понятно, что подобная конструкция едва ли пригодна при любых локализациях опухоли в печени. В работе [13] источником ультразвука являлся фокусирующий излучатель с относительно небольшой апертурой, а в качестве модели, имитирующей рёбра, использовались либо один, либо два прямоугольных бруска. Как расчеты, так и эксперименты показали, что интенсивность ультразвука в фокусе в данном случае оказывалась существенно выше, если ось излучателя проходила через промежуток между двумя акустическими препятствиями.

Рядом авторов рассматривалась проблема минимизации воздействия на ребра. Так, в работе [14] было проведено численное моделирование ультразвукового поля, создаваемого фазированной решеткой за грудной клеткой. Для минимизации воздействия на ребра в этой виртуальной решетке были отключены элементы, для которых векторы, нормальные к поверхности элемента, пересекали ребро. В работах [15, 16] было предложено использовать метод обращения времени, чтобы преодолеть искажения, вносимые расположенными на пути распространения фокусированного ультразвука костями грудной клетки. Было показано, что использование антенных решеток, в которых были включены только элементы, расположенные напротив межреберных промежутков, позволяет добиться существенного уменьшения нагрева костей грудной клетки. При этом наблюдался неожиданный эффект: в фокальной плоскости за ребрами, наряду с основным фокусом, появлялись два вторичных максимума, уровень интенсивности в которых составлял около половины интенсивности в основном фокусе. Этот важный для практического применения эффект расщепления фокуса за ребрами удалось объяснить и дать ему количественную оценку лишь недавно [17–19].

В данной работе обсуждаются результаты проведенных недавно совместных исследований МГУ, Акустического института, а также двух известных научно-исследовательских институтов Великобритании, в которых был теоретически обоснован метод минимизации нагрева костей под действием HIFU и в прямом эксперименте продемонстрирована возможность локального разрушения тканей, расположенных за костями грудной клетки животных. Были получены новые данные о механизмах эффектов, происходящих при прохождении HIFU через акустические препятствия. Более подробно результаты этих исследований представлены в наших недавних работах [17–19].

Экспериментальные материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнялись в Национальной физической лаборатории, Теддингтон, Великобритания. В качестве модели ребер для расчетов и экспериментов использовались фантомы рёбер (рис. 1а) и образцы тканей грудной клетки свиньи in vitro [18] (рис. 1б). Фантом грудной клетки представлял собой 5 полосок толщиной 3 мм и шириной 18 мм из поглощающего материала Aptflex F48 (Precision Acoustics, Dorchester, UK). Общие потери при прохождении ультразвука частотой 1 МГц через этот материал были равны 25 дБ, а отражение составляло 20 дБ. Расстояние между полосками было равно 14 мм. Эти размеры



Рис. 1. Фантом ребер (а) и образец костей грудной клетки свиньи (б). Термопары 1, 3–5 расположены на ребрах, термопара 2 расположена между ребрами

"МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА"

приблизительно соответствуют типичным размерам рёбер и межреберных промежутков в образцах грудной клетки свиней, использованных в экспериментах. В реальных образцах значения ширины рёбер составляли ~16–20 мм, а расстояние между ними было ~13–16 мм. Заметим, что соотношение размеров межрёберных промежутков и ребер у свиней значительно менее благоприятно для прохождения HIFU по сравнению с соответствующей характеристикой у человека.

Для контроля приращения температуры на костях при воздействии на них ультразвука использовалось пять стандартных термопар из меди и константана, которые были установлены как между рёбрами, так и на костях [18]. Места размещения термопар обозначены на рис. 16 точками.

Геометрия прохождения фокусированного ультразвука через ребра грудной клетки показана на рис. 2а. В качестве источника ультразвука использовалась двумерная антенная решетка с элементами, расположенными случайным образом на её поверхности. Как известно из литературы, замечательным свойством фазированных решеток является их способность создавать в тканях не только один фокус, но и одновременно несколько фокусов, а затем перемещать их в пространстве электронным образом, т.е. без использования каких-либо механических систем [20, 21]. Это позволяет при необходимости существенно увеличить объём области воздействия и сократить время проведения терапевтической процедуры. Тем не менее, размер области воздействия ограничен следующим фактором. Смещение одиночного фокуса в сторону от оси системы приводит к возникновению побочных максимумов, уровень интенсивности в которых настолько велик, что может привести к нежелательным разрушениям ткани. Появление таких максимумов связано с дискретностью расположения элементов на поверхности решетки [20].

В наших более ранних работах, выполненных совместно с Имперским колледжем, Лондон, Великобритания, было показано, что именно случайное расположение элементов в сочетании с определенными ограничениями на их размеры позволяет существенно повысить уровень безопасности ультразвукового метода разрушения тканей, т.е. снизить уровень интенсивности в побочных максимумах [20, 22]. На рис. 2б показано схематическое расположение элементов на поверхности решетки, а на рис. 2в – внешний вид устройства. Данная решетка позволяет осуществлять электронное сканирование одиночного фокуса или одновременно нескольких фокусов в пределах, по крайней мере, ±20 мм в направлении акустической оси и ±15 мм перпендикулярно оси без появления побочных максимумов [22]. Размеры фокуса при этом составляют 2,5×15 мм.

Основные параметры решетки: частота 1 МГц, 254 элемента диаметром 7 мм, диаметр D = 170 мм, радиус кривизны F = 130 мм, диаметр отверстия для установки диагностическо-



Рис. 2. Геометрия прохождения HIFU через ребра (а), схематическое расположение активных (темные кружки) и неактивных (светлые кружки) элементов на поверхности решетки (б), внешний вид решетки (в)

го датчика 40 мм, активная площадь решетки около 100 см². Решетка питается от 256-канального усилителя мощности. Максимальная акустическая мощность системы составляет 500 Вт. Более подробное описание конструкции решетки и результаты её экспериментального исследования представлены в [22]. Конструкция решетки защищена патентами Великобритании и США [23, 24].

Как упоминалось выше, целью работы являлось использование фазированной решетки с целью минимизации воздействия ультразвука на ребра и поддержания высоких значений интенсивностей в одиночном фокусе или в нескольких фокусах. Для решения данной задачи был предложен следующий метод. Выбирались координаты одиночного фокуса, и проводились лучи, соединяющие точку фокуса с центром каждого из элементов решетки. Если луч пересекал ребро, элемент отключался. Если луч проходил между ребрами, на элементе задавалось некоторое значение колебательной скорости V₀. Распределение активных и неактивных элементов на поверхности решетки показано на рис. 1б для случая создания фокуса в точке (0, 0, F) за фантомом ребер, расположенным в плоскости *z*₁=45 мм. На рис. 2б работающие элементы обозначены темными кружками, а выключенные - светлыми. В случае создания конфигурации из нескольких фокусов, каждый элемент соединялся лучами с каждым из фокусов. Если для выбранного элемента, по крайней мере, один луч, проведенный к фокусу, пересекал ребро, элемент отключался.

Распределения интенсивности акустического поля измерялись как в плоскости рёбер, так и в фокальной плоскости с помощью предложенного нами нового экспресс-метода, основанного на применении инфракрасной камеры [22]. Разработка такого метода стала определенным техническим достижением, поскольку общепринятые измерения распределений интенсивности, выполняемые с помощью миниатюрных гидрофонов и автоматизированных систем позиционирования, требуют многих часов для получения лишь одного распределения. Камера была модифицирована для измерения приращения температуры в тонком (толщина 2 мм) поглотителе ультразвука под действием кратковременного (длительностью 0,1-0,2 с) ультразвукового импульса малой интенсивности. После соответствующей калибровки ИКкамера позволяла оценивать абсолютные значения интенсивности, причем запись исходных данных об акустическом поле занимала в каждом случае доли секунды [18].

Для демонстрации возможности HIFU создавать тепловые разрушения в тканях за ребрами, в район фокальной плоскости помещались образцы мягких тканей свиньи толщиной приблизительно 2 см.

Теоретическое моделирование

Методы расчета акустических полей, создаваемых фазированными решетками, подробно изложены в работах [20–22, 25]. В работе [18] они были модифицированы применительно к задаче распространения HIFU через кости грудной клетки. Расчет поля в данном случае производится в несколько этапов. Сначала, следуя описанному в предыдущем разделе методу, определяются граничные условия на поверхности решетки: элементы, заслоняемые ребрами, отключаются. Затем с помощью интеграла Рэлея рассчитывается поле одиночного элемента решетки [20, 21, 25]:

$$p(x,y,z) = -if \rho \int_{S} V_0 \frac{\exp(ikR)}{R} dS.$$
(1)

Здесь V_0 – амплитуда колебательной скорости на поверхности элемента, $\rho = 1000 \text{ кг/м}^3$ – плотность среды, $k = 2\pi f/c$ – волновое число, f = 1 МГц – частота излучения, c = 1500 м/c – скорость ультразвука, R – радиус-вектор, соединяющий точку, в которой рассчитывается поле, с точкой на поверхности элемента, S – площадь поверхности элемента, по которой производилось интегрирование.

Путем суммирования полей от всех активных элементов решетки рассчитывается распределение акустического давления между ребрами $p_{ribs}(x,y,z)$ в плоскости $z = z_1$ (рис. 2а). Используя данное распределение как граничное условие, вычисляется распределение давления в фокальной области, также при помощи интеграла Рэлея:

$$p_{F}(x,y,z) = = \frac{1}{2\pi} \int p_{ribs}(x,y,z_{1}) \frac{e^{ikR}}{R^{3}} (ikR-1)(F-z_{1}) dxdy.$$
⁽²⁾

В данном случае *R* – это радиус-вектор, проведенный от точки, лежащей в плоскости

ребер, в точку фокальной области, в которой рассчитывается поле.

Акустическое давление (2) используется для расчета интенсивности *I* в приближении квазиплоского распространения волны:

$$I(x,y) = |p_{F}(x,y,z)|^{2}/2\rho c.$$
(3)

Рассчитанные таким образом распределения интенсивности в плоскости ребер и в фокальной области вдоль оси решетки показаны на рис. 3. Каждое распределение нормировано на свое максимальное значение I_{\max} . Серым цветом на рис. За показаны области, в которых уровень интенсивности больше, чем 0,1 I_{max} . Штриховые линии, параллельные оси *x*, соответствуют краям полосок, из которых состоит фантом. Видно, что основной поток ультразвуковой энергии распространяется через межреберные промежутки, а энергия, приходящаяся на кости (или в данном случае полоски фантома), мала. Потери мощности на ребрах составляют 25 % от всей излученной мощности, что в 2,2 раза меньше по сравнению со случаем, когда все элементы решетки включены. В последнем случае потери мощности на ребрах составляют 55 % от всей излученной мощности. Стоит отметить, что данный способ задания граничного условия на элементах решетки не является единственно возможным. Так, в идеализированной ситуации, в которой амплитуда и фаза на поверхности излучателя могут изменяться непрерывным образом, используемый в данной работе метод позволяет понизить потери мощности на ребрах до 7 %, а при решении полной дифракционной задачи распространения звука от точечного источника в фокусе по направлению к решетке и прохождении сквозь ребра – до 1 % [18]. При этом интенсивность в фокусе увеличивается, соответственно, на 15 и 22 %.

Из рис. Зб видно, что в фокальной плоскости решетки наряду с основным пиком интенсивности наблюдаются два вторичных максимума, уровень интенсивности в которых составляет примерно 50 % от интенсивности в основном максимуме. Тем самым результаты моделирования показывают, что наличие акустических препятствий в виде ребер на пути прохождения фокусированного ультразвука приводит к расщеплению фокуса. Как уже упоминалось, этот эффект был замечен и ранее [13–16], но его физическая природа и количественные характеристики были проанализированы лишь в недавних работах [17–19].

Для объяснения эффекта расщепления фокуса можно использовать аналитическое решение, которое удается получить на основе параболического приближения теории дифракции [19]. Как известно, амплитуда давления в фокальной плоскости в параксиальном приближении определяется пространственным спектром исходного распределения амплитуды волны [26–28]. В данном случае исходный пространственный спектр являлся сверткой спектров поршневого распределе-



Puc. 3. Рассчитанные распределения акустического поля в плоскости ребер (а) и в фокальной области вдоль оси решетки (б). Каждое распределение нормировано на свое максимальное значение

ния круглой апертуры с радиусом R_1 в плоскости ребер (рис. 2а) и периодической функции межреберных промежутков. После соответствующих вычислений в работе [19] были получены простые формулы, удобные для инженерных расчетов и позволяющие оценить расстояние между возникающими побочными максимумами, их диаметр, количество и уровень амплитуды по отношению к основному максимумами в фокальной плоскости *dy* (рис. 3б) определяется длиной волны λ и отношением расстояния от плоскости ребер до фокуса (*F*-*z*₁) к периоду чередования ребер *h*:

$$dy = \lambda (F - z_1) / h. \tag{4}$$

Диаметр каждого из максимумов δy зависит от длины волны и отношения расстояния от плоскости ребер до фокуса к радиусу пучка в плоскости ребер R_1 :

$$\delta y = 4\lambda (F - z_1) / \pi R_1. \tag{5}$$

Отношение интенсивности в максимуме с номером *m* к интенсивности в основном максимуме равно:

$$\frac{I_m}{I_{m=0}} = \left(\frac{\sin(\pi ma/h)}{\pi ma/h}\right)^2.$$
 (6)

Здесь *m*=0 соответствует основному максимуму, *a* – ширина промежутка между ребрами, а первые побочные максимумы имеют индексы *m*=±1. Для параметров ребер и излучателя, соответствующих рис. Зб, эта величина приблизительно равна 0,5, что хорошо согласуется с результатами расчета поля решетки.

Количество вторичных максимумов *М* определяется отношением 2h/a-1. Так, если размеры ребер и межреберных промежутков примерно одинаковы, то в поле за ребрами возникает три максимума, что и наблюдалось в рассматриваемом выше случае. Если размер межреберного промежутка в 2 раза меньше, чем размер ребра, будет наблюдаться 5 максимумов, а если размеры ребра в 2 раза меньше, чем размер межреберного промежутка – только один основной максимум.

Значение интенсивности в фокусе в присутствии ребер зависит от трех параметров: положения оси излучателя относительно середины промежутка между ребрами, отношения ширины межреберного промежутка к периоду чередования ребер и количества ребер, укладывающихся на апертуре пучка. Максимальное значение интенсивности в фокусе достигается, когда площадь пучка, перекрываемая ребрами, минимальна [19]. Для выполнения этого условия может быть целесообразным направлять ось излучателя не только через межреберный промежуток, что представляется наиболее естественным, но и через ребро. Полученное в работе [19] аналитическое решение позволяет определить наилучший способ направления оси излучателя (через межреберный промежуток или через ребро) при любой заданной геометрии костей и при известных параметрах излучателя.

Поглощение ультразвука на самих ребрах и эффект расщепления фокуса приводят к существенному уменьшению энергии пучка, доставляемой в область основного максимума. Если все элементы решетки активны, то 55 % энергии пучка теряется на ребрах, после чего 50 % прошедшей энергии уходит в боковые максимумы, энергия в каждом из которых равна половине от энергии в центральном фокусе. Таким образом, энергия в основном максимуме будет составлять лишь 27 % по сравнению со случаем фокусировки в свободном поле. Если же элементы, находящиеся напротив рёбер, отключаются в соответствии с описанной выше методикой, а излученная мощность остается прежней, то энергия в основном максимуме оказывается в два раза больше, чем в предыдущем случае.

Эффект расщепления фокуса при прохождении HIFU через кости грудной клетки имеет не только познавательный интерес, но и существенное практическое значение, поскольку не может не влиять на безопасность и эффективность ультразвукового метода разрушения тканей, расположенных за акустическим препятствием. Появление наряду с основным фокусом побочных максимумов интенсивности может привести к перегреву и даже разрушению тканей в нежелательных областях, что следует иметь в виду при оценке безопасности ультразвукового воздействия. Уменьшение интенсивности в основном максимуме по сравнению со случаем, когда ребра на пути распространения ультразвука отсутствуют, понижает коэффициент усиления фокусирующего преобразователя по интенсивности и, как следствие, влияет на эффективность воздействия. Результаты моделирования показывают, что механизм эффекта расщепления фокуса обусловлен интерференцией волн от двух и более пространственно разделенных источников, которыми являются межреберные промежутки

Сравнение результатов моделирования с экспериментом

В данном разделе анализируются результаты проведенных измерений и теоретического моделирования. На рис. 4 показаны распределения интенсивности в фокальной плоскости решетки при наличии фантома рёбер для одиночного фокуса без его сдвига (а, б) и со сдвигом на 10 мм перпендикулярно рёбрам (в, г). Данные расчетов представлены на рис. 4а,в, результаты измерений с помощью ИК-камеры – на рис. 4б,г. Рисунок 4в,г демонстрирует возможность перемещать одиночный фокус на расстояние, по крайней мере, ±10 мм в сторону от оси решетки без образования побочных максимумов интенсивности, обусловленных дискретной структурой решетки. Перемещение фокуса осуществлялось в данном случае перпендикулярно полоскам фантома (вдоль оси *у*). Как видно из рисунков, амплитуда основного и побочного фокусов при сдвиге уменьшается. Этот эффект не связан с присутствием ребер; он имеет место и при электронном сканировании фокуса без каких-либо акустических препятствий на пути распространения ультразвука.



Рис. 4. Распределение интенсивности в фокальной области решетки (z=130 мм) при наличии фантома рёбер для одиночного фокуса без его сдвига (0, 0, 130 мм) (a, б) и со сдвигом перпендикулярно рёбрам (0, 10, 130 мм)–(в, г); (a, в)–расчет; (б, г)– измерения с помощью ИК-камеры

Выше уже упоминалось, что для увеличения объема области разрушения рядом авторов было предложено генерировать одновременно несколько фокусов [19, 23, 24]. Представляет интерес исследовать такую возможность и при воздействии на ткани через акустические препятствия. Рис. 5 демонстрирует способность создавать три (а, б) и четыре фокуса (в, г) за фантомом ребер. Экспериментальные данные на рис. 5 получены для мощностей решётки 11 Вт (для трех фокусов) и 5,8 Вт (для четырех фокусов), контуры представлены с инкрементом 5 Вт/см². Координаты основных фокусов в фокальной плоскости таковы: (-5, 0; 0, 0; 5, 0 мм) для трех фокусов и (-2,5, 0; 2,5, 0; 0, -2,5; 0, 2,5 мм) для четырёх фокусов. Основные фокусы выглядят на рисунках более тёмными; видно, что у каждого из основных фокусов имеются по два "сателлита". В наших экспериментах и при моделировании было также показано, что такие совокупности фокусов можно перемещать на расстояние, по крайней мере, ±10 мм в сторону от оси решетки [18].

Чтобы исследовать возможность применения HIFU для разрушения мягких тканей, расположенных за фантомом грудной клетки, был проведен эксперимент на мышечной ткани свиньи *in vitro*. На рис. 6 представлены характерные примеры создаваемых разрушений, соответствующих двум сериям экспериментов. В первой из них экспозиция была постоянной (20 c), а акустическая мощность менялась: 140



Рис. 5. Распределения интенсивности в фокальной плоскости решетки (z=130 мм) при генерации через кости грудной клетки одновременно трёх фокусов (а, б) и четырёх фокусов (в, г). (а, в) – расчетные распределения интенсивности, (б, г) – измерения интенсивности с помощью ИК-камеры

НЕПОНИЗИРУЮШИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

и 120 (разрушения 1–2). Во второй серии акустическая мощность была 120 Вт, а длительность воздействия составляла 15, 10 и 5 с (разрушения 3–5). На всех фотографиях хорошо видно расщепление фокуса на основной и два побочных. Эти данные подтверждают существование эффекта расщепления фокуса, предсказанного при моделировании. Видно, что при небольшой экспозиции вторичные максимумы еще не образуются, и наблюдается лишь одиночное разрушение (случай 5). По мере увеличения времени нагрева, начинают образовываться боковые разрушения (случай 4), а при еще большем времени нагрева они сливаются с основным (случай 3).

Чтобы проверить безопасность предложенного метода в плане отсутствия перегрева костей и вышележащих тканей, были проведены измерения температуры с помощью термопар, помещенных над костями образцов грудной клетки свиней и в межрёберных промежутках (рис. 1б). При акустической мощности 60 Вт и длительности воздействия 10 с максимальное повышение температуры над костью составило 5°С, а при мощности 30 Вт и длительности воздействия 20 с это значение не превышало 2,5°С. Эти данные показывают, что при будущих возможных практических применениях метода, перегрева и повреждения костей и вышележащих тканей, по-видимому, удастся избежать.

Наконец, были проведены измерения распределения интенсивности в фокальной



Рис. 6. Разрушения мягких тканей in vitro свиньи, расположенных за фантомом грудной клетки, с помощью фокусированного ультразвука

плоскости решетки после прохождения HIFU через образцы грудной клетки свиней in vitro. На рис. 7 представлены распределения интенсивности в воде для различных локализаций одиночного фокуса (0, 0, 130 мм; 0, 10, 130 мм; 10, 0, 130 мм), т.е. без сдвига фокуса (а) и со сдвигом на 10 мм по оси y (б) и x (в). Как и во всех предыдущих случаях, наблюдается триада фокусов. Это означает, что, несмотря на наличие на пути распространения фокусированного ультразвука реальных костей грудной клетки, предложенный метод позволяет перемещать одиночный фокус на расстояние, по крайней мере, ±10 мм в сторону от оси.



Рис. 7. Распределения интенсивности в воде для различных локализаций одиночного фокуса, т.е. без сдвига фокуса (а) и со сдвигом на 10 мм по оси у (б) и х (в) после прохождения НІFU через образцы грудной клетки свиней in vitro. Контуры представлены от 10 Bm/см² с инкрементом 10 Bm/см²

Заключение

Представленные в работе результаты демонстрируют, что при использовании рандомизированной антенной решетки и разработанного метода включения ее элементов удаётся разрушать ткани после прохождения HIFU через фантом грудной клетки и обеспечивать приемлемое качество фокусировки за реальными костями грудной клетки. Полученные данные свидетельствуют о принципиальной возможности применения предложенного метода в клинической практике для разрушения тканей, расположенных за костями грудной клетки, без перегрева костей и вышележащих тканей. Показана возможность перемещать одиночный фокус или несколько фокусов за фантомом ребер и костями грудной клетки in vitro в пределах, как минимум, ±10 мм в сторону от оси и ±20 мм вдоль оси решетки.

Обсуждается предсказанный в теории и наблюдаемый в эксперименте эффект расщепления основного фокуса (или нескольких фокусов) после прохождения HIFU через периодическую структуру ребер. Механизм этого эффекта обусловлен интерференцией волн от двух и более пространственно разделенных источников, которыми являются межреберные промежутки. Параметры расщепления, т.е. число фокусов, их диаметр и интервал между ними могут быть оценены аналитически с учетом размеров грудной клетки и положения ребер относительно излучателя, а также исходя из параметров преобразователя.

Эффект расщепления фокуса и сопутствующее этому явлению уменьшение интенсивности и энергии в основном фокусе необходимо учитывать при планировании хирургической процедуры при облучении через ребра. Поскольку основной целью ультразвуковой хирургии является обычно разрушение относительно больших объемов тканей, описанный выше эффект расщепления фокусов едва ли станет фактором, существенно ограничивающим применение этого метода. Однако в некоторых случаях, например, когда размеры облучаемого объема малы по сравнению с расстоянием между вторичными фокусами, это явление может стать ограничивающим фактором.

Авторы благодарны О.А. Сапожникову за полезное обсуждение результатов. Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ 09-02-00066, 09-02-01530, 10-02-91062-НЦНИ, NIH R01EB007643 и НШ-4590.2010.2.

Список литературы

- Хилл К., Бэмбер Дж., тер Хаар Г. Ультразвук в медицине. Физические основы применения. Пер. с англ., – М.: Физматлит, 2008, 544 с.
- Бэйли М.Р., Хохлова В.А., Сапожников О.А. и соавт. Физические механизмы воздействия терапевтического ультразвука на биологическую ткань (Обзор). // Акустич. журн., 2003, 49, № 4, С. 437–464.
- Wu F., Chen W.Z., Bai J. Et al. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound. // Ultrasound Med. Biol., 2001, 27, No. 8, P. 1099–1106.
- Kennedy J.E., ter Haar G.R., Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? // Brit. J. Radiol., 2003, 76, P. 590–599.
- Sanghvi N.T., Foster R.S., Bihrle R. et al. Noninvasive surgery of prostate tissue by high intensity focused ultrasound: an updated report. // Eur. J. Ultrasound, 1999, 9, P. 19–29.
- Gelet A., Chapelon J.Y., Bouvier R. et al. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. // J. Urol., 1999, 161, P. 156–162.
- Mueller G.J., Roggan A, editors. Laser-induced interstitial thermotherapy. – Bellingham, Washington: SPIE- The international Society for Optical Engineering, 1995, 549 p.
- Оптическая биомедицинская диагностика. Под ред. В.В. Тучина. Пер. с англ. – М.: Физматлит, 2007, т. 2, 368 с.
- Li F., Gong X., Hu K. et al. Effect of ribs in HIFU beam path on formation of coagulative necrosis in goat liver. // Therapeutic Ultrasound: 5th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2006, AIP Proc., P. 477–480.
- Wu F., Zhi-Biao W., Wen-Zhi C. et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. // Ann. Surg. Oncol., 2004, **11**, P. 1061–1069.
- Botros Y.Y., Ebbini E.S., Volakis J.L. Two-step hybrid virtual array-ray (VAR) technique for focusing through the rib cage. // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Ctrl., 1998, 45, No. 4, P. 989–999.
- 12. Civale J., Clarke R., Rivens I., ter Haar G. The use of a segmented transducer for rib sparing

in HIFU treatments. // Ultrasound Med. Biol., 2006, **32**, No. 11, P. 1753–1761.

- Li J.-L., Liu X.-Zh., Zhang D., Gong X.-F. Influence of ribs on nonlinear sound field of therapeutic ultrasound. // Ultrasound Med. Biol., 2007, **33**, No. 9, P. 1413–1420.
- 14. Liu H.-Li., Chang H., Chen W.-S. et al. Feasibility of transrib focused ultrasound thermal ablation for liver tumors using a spherically curved 2D array: A numerical study. // Med. Phys., 2007, **34**, No. 9, P. 3436–3448.
- Tanter M., Pernot M., Aubry J.-F. et al. Compensating for bone interfaces and respiratory motion in high-intensity focused ultrasound. // Int. J. Hyperthermia, 2007, 23, No. 2, P. 141–151.
- 16. Aubry J.-F., Pernot M., Marquet F. et al. Transcostal high-intensity-focused ultrasound: ex vivo adaptive focusing feasibility study. // Phys. Med. Biol., 2008, 53, P. 2937–2951.
- Bobkova S., Shaw A., Gavrilov L., et al. Feasibility of HIFU tissue ablation in the presence of ribs using a 2D random phased array. // Proceedings of the 9-th International Symposium on Therapeutic Ultrasound- ISTU 2009. Ed. by K. Hynynen, J. Souquet, Amer. Inst. of Phys., 2010, P. 27–30.
- 18. Bobkova S., Gavrilov L., Khokhlova V. et al. Focusing of high intensity ultrasound through the rib cage using therapeutic random phased array. // Ultrasound Med Biol., 2010, **36** (in press).
- 19. Хохлова В.А., Бобкова С.М., Гаврилов Л.Р. Расщепление фокуса при прохождении фокуси-

рованного ультразвука сквозь грудную клетку. // Акустич. журн., 2010, **56** (в печати).

- 20. *Gavrilov L. R., Hand J. W.* A theoretical assessment of the relative performance of spherical phased arrays for ultrasound surgery and therapy. // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr., 2000, **41**, No. 1, P. 125–139.
- 21. Ebbini E.S., Cain C.A. Multiple-focus ultrasound phased array pattern synthesis: Optimal driving signal distributions for hyperthermia. // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Ctrl., 1989, **36**, No. 5, P. 540–548.
- 22. Hand J.W., Shaw A., Sadhoo N. et al. A random phased array device for delivery of high intensity focused ultrasound. // Phys. Med. Biol., 2009, **54**, P. 5675–5693.
- 23. *Hand J.W., Gavrilov L.R.* Ultrasound transducer arrays. Great Britain Patent No. GB2347043. (Publication data: 23 August 2000).
- 24. *Hand J.W., Gavrilov L.R.* Array of quasi-randomly distributed ultrasound transducers. US patent No 6488630 B1 (Date of patent: 03 December 2002).
- 25. Goss S.A., Frizzell L.A., Kouzmanoff J.T. et al. Sparse random ultrasound phased array for focal surgery. // IEEE Trans. Ultras. Ferroelec. Freq. Ctrl., 1996, 43, No. 6, P. 1111–1121.
- 26. Горелик Г.С. Колебания и волны: Введение в акустику, радиофизику и оптику. М.: Физматлит, 1959, 572 с.
- 27. Goodman J.W. Introduction to Fourier Optics.
 3rd Ed. Roberts & Company Publishers, 2004, P. 103.
- 28. Виноградова М.Б., Руденко О.В., Сухоруков А.П. Теория волн. – М.: Наука, 1990, 383 с.

NONIVASIVE ULTRASOUND SURGERY BEHIND THE RIB CAGE: IS IT FEASIBLE?

L.R. Gavrilov¹, V.A. Khokhlova^{2,3}, S.M. Bobkova², A. Shaw⁴, J. Hand⁵ ¹N.N. Andreev Acoustics Institute, Moscow, Russia

²Department of Acoustics, Physics Faculty, Moscow State University, Moscow, Russia

³ Center for Industrial and Medical Ultrasound, APL, University of Washington, Seattle, USA

⁴National Physical Laboratory, Teddington, UK

⁵ Imperial College London, London, UK

Application of high intensity focused ultrasound (HIFU) in noninvasive ultrasound surgery is discussed. It is shown that the method based on the use of HIFU and two dimensional random phased arrays can find useful practical application for ablation of tissues located behind the rib cage.

Keywords: noninvasive surgery, focused ultrasound, HIFU, phased array, modeling, bones of a rib cage

E-mail: <u>gavrilov@akin.ru</u>