

УДК 534.2

## О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОЭЛЕМЕНТНЫХ ФАЗИРОВАННЫХ РЕШЕТОК ДЛЯ УДАРНО-ВОЛНОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ГЛУБОКИЕ СТРУКТУРЫ МОЗГА

© 2017 г. П. Б. Росницкий<sup>а, \*</sup>, Л. Р. Гаврилов<sup>б, \*\*</sup>, П. В. Юлдашев<sup>а</sup>,  
О. А. Сапожников<sup>а</sup>, В. А. Хохлова<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
119991 ГСП-1, Москва, Ленинские горы

<sup>б</sup>АО “Акустический институт им. акад. Н.Н. Андреева”  
117036 Москва, ул. Шверника 4

\*e-mail: pavrosni@yandex.ru

\*\*e-mail: gavrilov@akin.ru

Поступила в редакцию 21.10.2016 г.

Метод неинвазивной ультразвуковой хирургии с использованием многоэлементных фокусирующих фазированных решеток уже успешно применяется для разрушения опухолей и проведения нейрохирургических операций в глубоких структурах мозга человека. В то же время был выявлен ряд недостатков существующих систем, ограничивающих возможности их клинического использования: большие размеры решетки полусферической формы, невозможность ее механического перемещения относительно головы пациента, ограниченная область динамической фокусировки в области центра кривизны решетки и опасность перегрева черепа при тепловом воздействии. В работе исследуется возможность использования решеток с меньшими геометрическими размерами и меньшим углом раскрытия для реализации ударно-волновых режимов теплового и механического (гистотрипсия) воздействия на ткани мозга, что потенциально позволит преодолеть указанные недостатки и расширить возможности транскраниальной ультразвуковой хирургии. Задача рассматривается с учетом существующих на сегодняшний день технических ограничений по интенсивности на элементах решетки.

*Ключевые слова:* медицинская акустика, фокусированный ультразвук высокой интенсивности, HIFU, ударный фронт, ультразвуковая хирургия, многоэлементные терапевтические решетки, уравнение ХЗК.

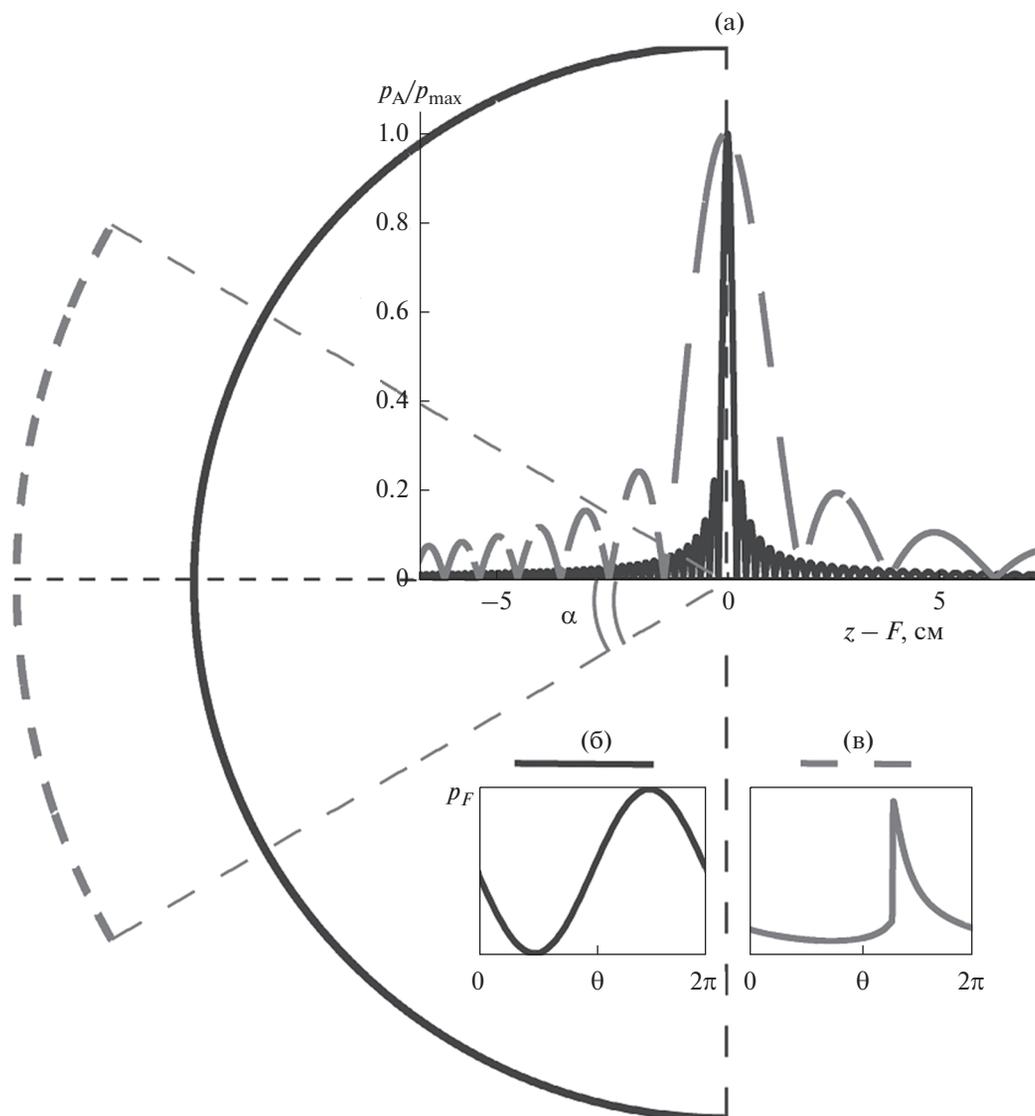
DOI: 10.7868/S0320791917050100

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы существенное развитие получили методы неинвазивного (т.е. без хирургического вмешательства) воздействия на глубокие структуры мозга через интактный череп с помощью фокусированного ультразвука высокой интенсивности (часто для сокращения последнего словосочетания используют термин HIFU – аббревиатуру выражения High Intensity Focused Ultrasound) [1]. В транскраниальной HIFU-хирургии ультразвуковой пучок фокусируется через кости черепа в заданные участки мозга и, в зависимости от выбранной дозы, обеспечивает их локальный нагрев и последующее тепловое разрушение [1–5]. Такой метод уже успешно применяется для проведения нейрохирургических операций для лечения эссенциального тремора [2], разрушения внутримозговых опухолей [3], лечения невралгии трой-

ничного нерва [4] и хронических невропатических болей [5].

Известно, что череп представляет собой крайне неблагоприятную среду для прохождения ультразвука. Толщина черепа и затухание звука в его разных участках существенно неоднородны, а скорость звука резко отличается от таковой в воде и в мягких тканях. Проблемой фокусировки ультразвука через череп с учетом возможных aberrаций за счет различия толщины и акустических параметров в его разных участках занимались с середины прошлого века несколько исследовательских групп [6, 7]. Решение этой проблемы стало возможным, когда были созданы многоэлементные фокусированные решетки с индивидуальным контролем фазы и амплитуды сигнала на каждом из ее элементов для коррекции aberrаций и неинвазивные методы магнитно-резонансной томографии



**Рис. 1.** (а) Распределения амплитуды давления на оси пучка, нормированной на максимальное значение,  $p_A/p_{\max}$ , для излучателя полусферической формы (сплошная линия, частота  $f = 650$  кГц, фокусное расстояние  $F = D/2 = 15$  см, угол раскрытия  $2\alpha = 180^\circ$ , где  $D$  – апертура излучателя) и излучателя в форме сферического сегмента (пунктирная линия,  $f = 650$  кГц,  $F = D = 20$  см, угол раскрытия  $2\alpha = 60^\circ$ ). (б) Линейный профиль волны в фокусе  $p_F(\theta)$ , характерный для теплового разрушения ткани в фокусе излучателя полусферической формы. (в) Нелинейный профиль волны с развитым разрывом в фокусе  $p_F(\theta)$ , характерный для механического разрушения ткани в фокусе излучателя в форме сферического сегмента.

(МРТ) для контроля воздействия и получаемого биоэффекта [1, 8].

В современной медицинской практике транскраниальной хирургии используются решетки клинической системы ExAblate, разработанные израильской компанией InSightech Ltd. Они содержат 1024 элемента и имеют форму полусферы с диаметром 30 см, внутри которой находится голова пациента [8]. Тепловое воздействие HIFU на определенные участки мозга производится через не вскрытый череп под МРТ-контролем темпера-

турных распределений в области облучения. В наиболее часто используемой модификации системы рабочая частота решетки составляет 650–720 кГц, а ее акустическая мощность при клиническом использовании не превышает 800 Вт. Было показано, что при такой мощности решетки нелинейными акустическими эффектами практически можно пренебречь, и в фокусе реализуется режим облучения гармоническими волнами [9].

Несмотря на несомненные достоинства упомянутой клинической системы, основанной на

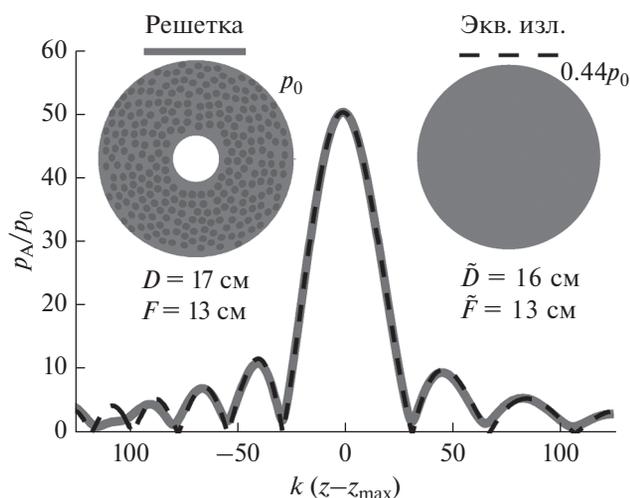
использовании полусферической решетки большого диаметра (30 см), подобные излучатели имеют ряд существенных недостатков. Эти недостатки обусловлены в основном опасностью перегрева и повреждения костей черепа [8, 10]. Так, существующая конструкция не позволяет механически изменять местоположение фокуса. Решетка располагается вокруг головы пациента таким образом, чтобы ее центр кривизны находился в центре черепа, а направление лучей, соединяющих элементы решетки с фокусом, было максимально близким к перпендикулярному относительно поверхности черепа. В противном случае при наклонном падении коэффициент прохождения ультразвука через кости черепа и интенсивность в фокусе резко уменьшаются. Электронное перемещение фокуса путем изменения фаз на элементах решетки при такой геометрии системы дает удовлетворительное качество фокусировки на частоте 650 кГц, используемой в клиниках, лишь в относительной близости от геометрического центра решетки. Выполненные нами оценочные расчеты показали, что при фокусировке в свободном поле, без учета aberrаций, радиус области электронного перемещения фокуса решетки до уровня 0.5 от максимальной интенсивности составляет 2.1 см [11]. Увеличение мощности решетки с целью компенсировать потери интенсивности в фокусе при его механическом или электронном перемещении вызывает нежелательные эффекты перегрева костей. Перечисленные факторы приводят к ограничению области практического применения существующих решеток и возможности воздействия лишь на небольшие объемы мозга радиусом около 2.5 см в его центральной части.

Для преодоления указанных ограничений перспективной является разработка нелинейных импульсно-периодических режимов облучения, когда в фокусе излучателя в профиле ультразвуковой волны формируются высокоамплитудные ударные фронты. Использование таких режимов расширяет возможности HIFU, позволяя повысить быстроту и локальность теплового воздействия [12], а также осуществлять механическое разрушение тканей [13–15]. Так, недавно был предложен метод, в котором используется облучение повторяющимися ударно-волновыми импульсами миллисекундной длительности с малым коэффициентом заполнения (<1%) и амплитудой ударного фронта в фокусе 60–120 МПа [15]. Было показано, что при таких режимах облучения происходит механическое разрушение ткани в фокальной области ультразвукового пучка на фрагменты субклеточных размеров практически без тепловой денатурации и без побочных эффектов, связанных с перегревом тканей в ближнем поле излучателя (гистотрипсия с кипением). При изменении длительности импульсов и частоты их

повторения можно добиться ускорения тепловой абляции, а также комбинированного механического и теплового разрушения ткани без повреждения окружающих тканей [15]. Уже были получены первые успешные результаты по созданию механических разрушений в ткани мозга на живой модели (открытом мозге поросят) методом гистотрипсии с кипением [16]. Использовалась решетка клинической системы Sonalleve V1 3.0T MR-HIFU (Philips Healthcare, Cleveland, OH) с апертурой 12.8 см и фокусным расстоянием 12 см, т.е. углом раскрытия около 60°. Отметим, что степень фокусировки ультразвуковых излучателей часто характеризуют величиной диафрагменного числа  $F_{\#}$ , которое равно отношению фокусного расстояния к апертуре источника  $F_{\#} = F/D$  и называется в зарубежной литературе  $F$ -number. Для излучателей с углом раскрытия 60° величина  $F_{\#} = 1$  (см. рис. 1а, пунктирная линия, где  $\alpha$  – половина угла раскрытия). Характерная амплитуда ударного фронта в фокусе системы Sonalleve составляла 80 МПа, при этом величина пикового отрицательного давления была равна 14 МПа [17].

К сожалению, реализовать технически механизм ударно-волнового воздействия при использовании полусферических решеток типа системы ExAblate практически невозможно. Так, на рис. 1а представлены распределения амплитуды давления, рассчитанные в приближении линейной фокусировки с помощью интеграла Рэля [18] на оси излучателя полусферической формы с геометрическими параметрами, аналогичными системе ExAblate ( $F_{\#} = 0.5$ , рис. 1а, сплошная линия), и на оси излучателя с углом раскрытия 60° ( $F = D = 20$  см,  $F_{\#} = 1$ ) (рис. 1а, пунктирная линия). Видно, что длина фокальной области для полусферической решетки мала по сравнению с длиной фокальной области, создаваемой излучателем в форме менее сфокусированного сегмента сферы. Поскольку основное накопление нелинейных эффектов происходит в высокоамплитудной фокальной области пучка, для узкого фокального пика решеток типа ExAblate ударные фронты будут образовываться при крайне высоких уровнях давления в фокусе [19]. Это потребует использования больших мощностей и небезопасно для операций на человеке из-за возможности повреждения костей черепа и развития кавитации в предфокальной области.

Таким образом, реализуемая на сегодняшний день область применения полусферических систем ExAblate ограничена линейной фокусировкой гармонических волн (рис. 1б) для создания тепловых разрушений вблизи центра решетки. В то же время использование решетки в форме сферического сегмента с углом раскрытия около 60°, позволяет получить в фокусе нелинейную форму волны (рис. 1в) с амплитудой разрыва око-



**Рис. 2.** (а) Распределения амплитуды давления на оси пучка, нормированной на амплитуду давления на элементе решетки,  $p_A/p_0$ , для 256-элементной решетки (сплошная линия,  $D$  – апертура решетки,  $F$  – фокусное расстояние,  $\Psi = 0.44$  – коэффициент заполнения поверхности решетки элементами) и эквивалентного ей излучателя сферической формы (пунктирная линия). Слева и справа приведены схемы решетки и эквивалентного излучателя (вид спереди), а также геометрические параметры решетки и эквивалентного излучателя с указанием связи начальных амплитуд на элементе решетки ( $p_0$ ) и на эквивалентном излучателе ( $0.44p_0$ ).

до 80 МПа, что применимо для механического и теплового воздействия в фокусе без опасности повреждения окружающих тканей [13, 15, 16]. Однако остается неясным, возможно ли осуществить такой режим с учетом aberrаций и потерь на отражение и поглощение ультразвука при прохождении костей черепа и тканей мозга, а также существующих ограничений на начальную интенсивность на элементах решетки.

В данной работе исследуется возможность создания решеток в форме сферического сегмента с углом раскрытия около  $60^\circ$  для достижения ударно-волнового режима воздействия с амплитудой разрыва 80–115 МПа при фокусировке через intactный череп. В теоретической модели учитываются некомпенсируемые потери энергии ультразвукового пучка: частотно-зависимое поглощение при прохождении через кости черепа, отражения на его внутренней и внешней поверхностях, а также поглощение в тканях мозга. Предполагается, что aberrации, возникающие за счет разности скорости звука между черепом и тканью, могут быть компенсированы быстро развивающимися на сегодняшний день методами [6–8, 20]. Варьируются частота ультразвука в диапазоне 650 кГц–1.2 МГц, углы раскрытия и размеры решетки, а также плотность ее заполнения элемен-

тами. Последнее особенно важно, поскольку довольно разреженное заполнение (55–65% от площади решетки) дает возможность использования квазислучайного или спирального [21, 22] расположения элементов, что расширяет возможности динамической фокусировки [23], но в то же время ограничивает максимально достигаемую мощность решетки. Задачей является определить, в каком интервале значений рассматриваемых параметров возможно реализовать формирование ударного фронта в фокусе на глубине до 10 см в ткани мозга при начальных интенсивностях на элементах решетки менее  $40 \text{ Вт/см}^2$ , что обусловлено существующими техническими ограничениями [22]. Кроме преимуществ реализации эффективного теплового и механического воздействия и расширения области динамической фокусировки, предлагаемые решетки будут иметь форму сегмента сферы с углом фокусировки около  $60^\circ$ , в отличие от полусферических решеток систем ExAblate, что позволит осуществлять механическое перемещение решетки относительно головы пациента, приближая ее к черепу, отдаляя, а также поворачивая вокруг его центра, сохраняя близкое к перпендикулярному прохождению лучей от всех элементов через кости черепа.

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

В общей постановке необходимо было решить нелинейную обратную задачу определения параметров многоэлементной решетки для создания ударного фронта определенной величины в фокусе после прохождения костей черепа и ткани мозга. Такая постановка предполагает проведение многопараметрического моделирования трехмерного уравнения Вестервелта с учетом aberrаций и затухания ультразвукового пучка на пути к фокусу [12, 17]. Ясно, что такой подход является очень трудоемким, а анализ результатов дополнительно осложняется большим количеством геометрических параметров решетки, таких как, например, координаты элементов, их форма и размер. Поэтому для решения поставленной задачи использовался ряд упрощающих предположений. Прежде всего, предполагалось, что искажения структуры поля, связанные с неоднородностями черепа, скомпенсированы, и в данной работе их влияние не учитывалось. Кроме того, в качестве граничного условия рассматривался более простой по сравнению с решеткой “эквивалентный” излучатель, а для расчета нелинейного акустического поля использовалось параболическое уравнение Хохлова–Заболотской. Предполагалось также, что степень искажения профиля волны в фокусе решетки определяется в основном нелинейными эффектами в высокоамплитудной фокальной области пучка [19, 26]. Опишем указанные упрощающие предположения более подробно.

При фокусировке в воде для каждой решетки можно подобрать более простой “эквивалентный излучатель”, поле которого близко аппроксимирует поле решетки вблизи фокуса [26]. Рассмотрим, например, линейное поле, создаваемое в воде решеткой с рабочей частотой 1 МГц, состоящей из  $N = 256$  круглых поршневых элементов с радиусом  $a = 0.35$  см, фокусным расстоянием  $F = 13$  см и диаметром  $D = 17$  см (рис. 2) [24]. Выберем эквивалентный сферический излучатель с той же рабочей частотой и фокусным расстоянием  $\tilde{F} = F$ , а апертуру  $\tilde{D}$  и начальную амплитуду  $\tilde{p}_0$  на эквивалентном излучателе будем варьировать таким образом, чтобы обеспечить наилучшее совпадение амплитуд давления  $p_A/p_0$  на оси решетки (рис. 2, сплошная линия) и на оси эквивалентного излучателя (рис. 2, пунктирная линия). Для этого необходима минимизация функционала  $\Delta(\tilde{D}, \tilde{p}_0)$  невязки между линейным полем решетки  $p_A(z_i)$  и эквивалентного излучателя  $\tilde{p}_A(z_i)$ , каждое из которых является решением линейризованного уравнения Вестервельта

$$\Delta(\tilde{D}, \tilde{p}_0) = \sum_{z_i \in [A, B]} (p_A(z_i) - \tilde{p}_A(z_i))^2. \quad (1)$$

Здесь  $A$  и  $B$  — границы той области на оси, в которой проводится сопоставление распределений  $p_A(z_i)$  и  $\tilde{p}_A(z_i)$ ,  $z_i$  — некоторые точки на оси решетки. В случае многоэлементных решеток удобно выбрать границы  $A$  и  $B$  по полувысоте главного дифракционного максимума. Расчет поля решетки может проводиться на основе приближенного аналитического решения для дальнего поля каждого из элементов решетки или с помощью прямого численного расчета интеграла Рэля [23]. При помощи численной минимизации функционала (1) получаются следующие параметры эквивалентного сферического излучателя:  $\tilde{D} = 16$  см,  $\tilde{p}_0 = 0.44p_0$ . Видно, что поле эквивалентного излучателя и решетки действительно практически совпадают в пределах интервала  $[A, B]$ . При этом геометрические параметры эквивалентного излучателя и решетки близки друг к другу:  $\tilde{F} = F = 13$  см, а разница апертур (диаметров)  $|\tilde{D} - D|$  составляет всего 6%. Кроме того, коэффициент связи между начальными амплитудами на элементах решетки и поверхности эквивалентного излучателя  $\tilde{p}_0/p_0 = 0.44$  близок к значению коэффициента заполнения поверхности решетки элементами  $\Psi = 0.4$ . Здесь  $\Psi = S_{\text{излуч}}/S_{\text{полн}}$ ,  $S_{\text{излуч}} = N\pi a^2$  — суммарная площадь всех элементов решетки,  $S_{\text{полн}}$  — площадь полной поверхности решетки. Действительно, полная поверхность решетки и эквивалентного излучателя близки по площади, но при этом только  $\Psi = 0.4$  поверхности решетки заполнено излучающими элементами с

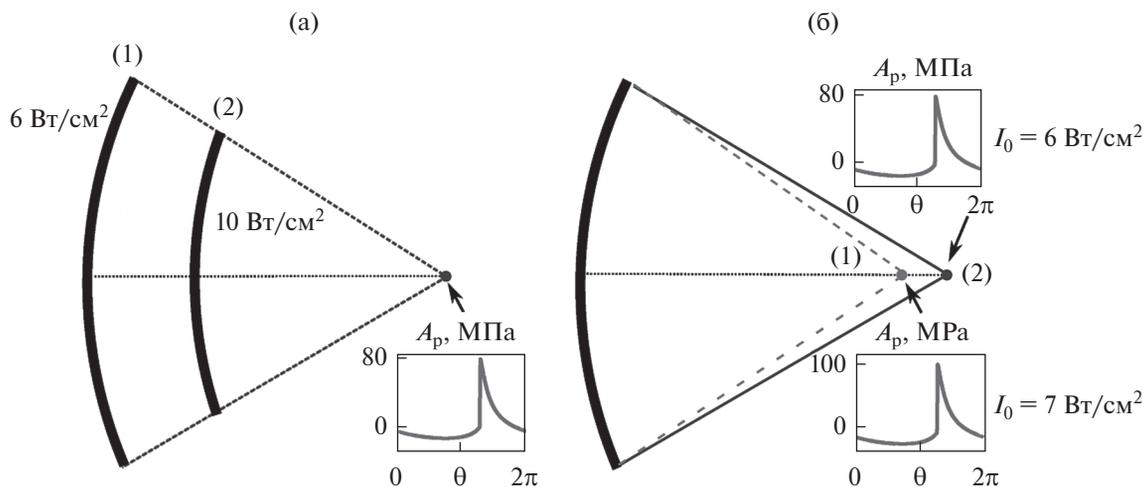
характерной амплитудой давления на каждом элементе  $p_0$ , по сравнению с излучением с полной поверхности эквивалентного источника с характерной амплитудой давления  $\tilde{p}_0$ . Очевидно, что для того чтобы давления линейного поля решетки и эквивалентного излучателя совпадали вблизи фокуса, необходимо, чтобы полностью излучающий сферический источник имел начальную амплитуду

$$\tilde{p}_0 \approx \Psi p_0. \quad (2)$$

Таким образом, произвольная решетка с фокусным расстоянием  $F$ , апертурой  $D$ , коэффициентом заполнения  $\Psi$  и амплитудой давления на элементе  $p_0$  в нулевом приближении заменяется сферическим излучателем с теми же геометрическими параметрами  $\tilde{F} = F$  и  $\tilde{D} = D$ , и амплитудой  $\tilde{p}_0 = \Psi p_0$  на поверхности. Это позволяет уменьшить количество параметров, характеризующих поле многоэлементных решеток, что значительно упрощает решение нелинейной обратной задачи определения параметров сферического фокусирующего излучателя, создающего разрыв определенной амплитуды в фокусе. Тем не менее, даже в такой упрощенной постановке граничного условия решение этой задачи по-прежнему требует многократного решения уравнения Вестервельта, что достаточно трудно реализовать для ударно-волновых режимов фокусировки.

Следующее упрощение теоретической модели связано с заменой излучателя сферической формы и описания акустического поля с помощью уравнения Вестервельта излучателем плоской формы с параболическим изменением фазы вдоль поперечной координаты и описанием поля на основе параболического уравнения Хохлова—Заболотской (ХЗ). В недавней работе [25] были получены аналитические решения, связывающие диаметр, фокусное расстояние и амплитуду таких излучателей, и показано, что создаваемые ими поля, описываемые соответствующими линейризованными уравнениями, практически совпадают как в области основного дифракционного максимума, так и в нескольких вторичных дифракционных максимумах до и после фокуса. Как и в случае первого упрощающего предположения, в этом случае нелинейные поля в фокальной области пучка, описываемые данными моделями, будут также близки [26].

Таким образом, задача многопараметрического решения трехмерного уравнения Вестервельта для решетки свелась к решению аксиально-симметричного уравнения ХЗ, т.е. к более простой хорошо изученной задаче для численного моделирования [19, 27]. При рассмотрении фокусировки в воде уравнение ХЗ содержит всего два независимых параметра, что позволяет решить нелинейную



**Рис. 3.** (а) Профиль волны  $p_F(\theta)$  с развитым разрывом в фокусе для случая двух излучателей с одинаковым диафрагменным числом  $F_{\#} = 1$  и различной апертурой (1):  $D = 10$  см, (2):  $D = 8$  см. Рядом с поверхностями излучателей указана начальная интенсивность, необходимая для формирования развитого разрыва в фокусе. (б) Профили волны  $p_F(\theta)$  с развитым разрывом в фокусе для случаев двух излучателей с разным диафрагменным числом: пунктирная линия (1) —  $F_{\#} = 0.9$ , сплошная линия (2) —  $F_{\#} = 1$ . На рисунке указаны начальные интенсивности, необходимые для формирования развитого разрыва в фокусе

обратную задачу путем прямого численного моделирования в широком интервале этих параметров и корреляции параметров поля в фокусе с параметрами излучателя. Такое решение уравнения ХЗ с граничным условием, задаваемым на плоскости в виде круглого диска, и параболическим распределением фазы вдоль радиальной координаты, обеспечивающим фокусировку, было получено в работе [19]. Полученные результаты были обобщены в работе [26] для случая круглого одиночного излучателя сферической формы и полной дифракционной модели.

Рассмотрим более подробно особенности нелинейного поля в фокусе сферического излучателя, используя результаты предшествующих работ [19, 26]. Для выбранного излучателя по мере увеличения его мощности профиль волны в фокусе искажается, образуется ударный фронт, его амплитуда увеличивается, постепенно выходя на насыщение. В работе [19] было введено понятие развитого разрыва в фокусе, когда его амплитуда  $A_p$  максимальна по сравнению с начальным давлением  $p_0$  на поверхности излучателя ( $A_p/p_0 = \max$ ). Было показано, что в эксперименте развитый разрыв можно определить визуально по попаданию его нижней границы на ноль давления (рис. 3а). Было также установлено, что амплитуда развитого разрыва в фокусе определяется углом раскрытия излучателя (или величиной диафрагменного числа  $F_{\#}$ ) и практически не зависит от его разме-

ра. Это проиллюстрировано на рис. 3а, из которого следует, что для двух источников в виде сферического сегмента с одинаковым диафрагменным числом  $F_{\#} = 1$ , но различными размерами, в фокусе получается одинаковая амплитуда развитого разрыва  $A_p \approx 80$  МПа. Для излучателей с разными диафрагменными числами амплитуды развитого разрыва в фокусе различны:  $A_p \approx 80$  МПа для  $F_{\#} = 1$  и  $A_p \approx 100$  МПа для  $F_{\#} = 0.9$ . При этом начальная интенсивность  $I_0$  на поверхности излучателя, необходимая для образования в фокусе развитого разрыва, зависит от двух параметров: диафрагменного числа  $F_{\#}$  и безразмерной апертуры излучателя  $kD$ , где  $k$  — волновое число. Действительно, на рис. 3 начальная интенсивность различна как для случая различных апертур и одинаковых диафрагменных чисел (рис. 3а), так и для различных диафрагменных чисел и одинаковых апертур (рис. 3б).

Поскольку с использованием описанных выше моделей можно рассчитать амплитуду развитого разрыва в фокусе  $A_p$ , а также соответствующую ей начальную интенсивность  $I_0$  на поверхности такого сферического излучателя, то для вычисления нелинейного поля в фокусе остается только учесть потери на прохождение ультразвука через череп и в ткани мозга. Уменьшение уровня давления в фокусе за счет прохождения ультразвука через кости черепа определяется тремя факторами: расфокусировкой пучка из-за наличия

аббераций, поглощением ультразвуковой волны при прохождении черепа и отражением на его границах. Существующие методы обращения во времени и фазового сопряжения позволяют путем варьирования амплитуд и фаз сигналов на элементах решетки компенсировать абберации и заметно уменьшить влияние потерь первого типа [8]. В предположении, что абберации, возникающие при прохождении костей черепа, скорректированы, оставшиеся потери за счет поглощения и отражений были аппроксимированы в данной работе зависимостью  $\alpha_n = 5 + 7f$  дБ, где  $f$  – частота в мегагерцах, на основе данных, полученных в измерениях решетки InSightec, а также подтвержденных независимыми измерениями других авторов в рассматриваемом диапазоне частот 0.65–1 МГц [28]. Это соответствует некомпенсируемым потерям при прохождении черепа в

$$S(f) = 10^{(0.5+0.7f)} \quad (3)$$

раз по интенсивности. Для учета поглощения в ткани мозга вводилась компенсирующая добавка 2.1 дБ для начальной интенсивности, учитывающая поглощение на частоте 1 МГц на глубине 10 см [29].

Как было показано ранее, основным геометрическим параметром, влияющим на амплитуду развитого разрыва в фокусе излучателя ультразвуковой хирургии, является диафрагменное число излучателя  $F_{\#}$  [19]. Учитывая, что ударно-волновые режимы с амплитудой около 80 МПа уже успешно используются в различных тканях в технологии гистотрипсии с кипением [15–17], при выборе параметров решеток наиболее разумным является выбор диафрагменного числа, близкого к  $F_{\#} = 1$  (рис. 3а). При таком выбранном угле раскрытия излучателя начальная интенсивность  $I_0$ , необходимая для получения в фокусе развитого разрыва, зависит от волнового размера излучателя  $kD$ . С увеличением частоты или геометрических размеров источника (то есть, с увеличением параметра  $kD$ ) интенсивность на элементе, требуемая для образования развитого разрыва, уменьшается.

Другим важным параметром является излучающая площадь решетки или коэффициент ее заполнения  $\Psi$ . На сегодняшний день в клинических NIFU-системах активно используются рандомизированные решетки с элементами круглой формы, плотность заполнения которых невелика: не более 55–65% [16, 17, 24]. Такие решетки имеют большие области динамической фокусировки. В то же время ведется разработка более плотных решеток [1, 21, 30]. Увеличение плотности заполнения и изменение формы элементов позволяют повысить мощность решетки при сохранении ее размеров, но могут вести к ухудшению возможностей электронного смещения фокуса. В данной

работе будет рассматриваться возможность реализации ударно-волнового воздействия для различных плотностей заполнения в интервале  $\Psi = 0.65–0.9$ . Отдельно выделим случаи  $\Psi = 0.65$  – “разреженная решетка” и  $\Psi = 0.8$  – “плотная решетка”.

Теперь для решетки с рабочей частотой  $f$ , фокусным расстоянием  $F$ , апертурой  $D$  и коэффициентом заполнения  $\Psi$  можно окончательно сформулировать алгоритм определения начальной интенсивности на элементах, необходимой для формирования развитого разрыва в фокусе излучателя после прохождения ультразвука через интактный череп и ткани мозга:

1) решетка заменяется сферическим излучателем той же частоты  $f$  и с теми же геометрическими параметрами  $\tilde{F} = F$  и  $\tilde{D} = D$ ;

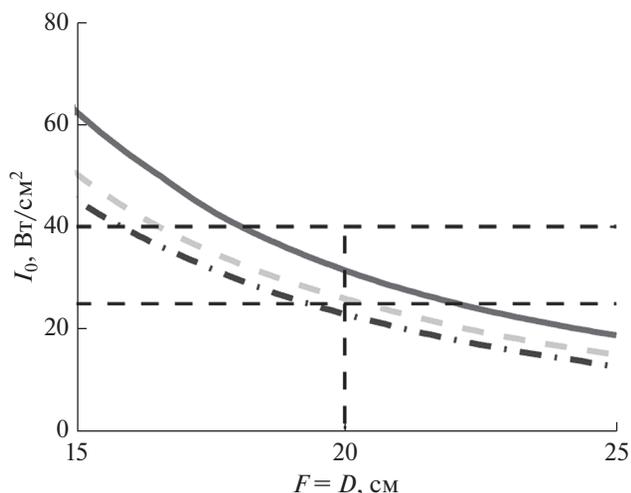
2) для сферического излучателя, используя результаты работ [19, 25, 26], определяется амплитуда развитого разрыва  $A_p$  в фокусе и начальная интенсивность  $\tilde{I}_0$ , при которой достигается развитый разрыв;

3) с учетом соотношения (2), а также потерь  $S(f)$  (3) на прохождение ультразвука через кости черепа, развитый разрыв амплитуды  $A_p$  будет достигаться при следующей интенсивности на элементе решетки:  $I_0 = \tilde{I}_0 \Psi^{-2} S^{-1}$ .

Расчеты начальной интенсивности  $I_0$  проводились для частот  $f = 0.65–1.2$  МГц, фокусных расстояний  $F = 15–21$  см, диафрагменных чисел  $F_{\#} = F/D = 0.85–1$  и плотностей заполнения решетки элементами  $\Psi = 0.65–0.9$ . Рассматривалась фокусировка через интактный череп в воде, далее делалась поправка на потери в тканях мозга, показывающая, что для того чтобы в ткани разрыв формировался при интенсивности 40 Вт/см<sup>2</sup>, в случае фокусировки в воде он должен образовываться при 25 Вт/см<sup>2</sup>. Соответственно, полученные значения  $I_0$  сравнивались с максимумом в 25 Вт/см<sup>2</sup> и исходя из этого делался вывод о возможности реализации ударно-волнового режима при данных параметрах и на данной глубине.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 4 представлены зависимости начальной интенсивности  $I_0$  на элементе “плотной” решетки ( $\Psi = 0.8$ ), необходимой для формирования в фокусе развитого разрыва при фокусировке через череп в воде, от фокусного расстояния  $F$  для диафрагменного числа  $F_{\#} = 1$  и частот  $f = 0.8, 1$  и 1.2 МГц. Горизонтальные штриховые линии показывают уровни максимально возможной интенсивности: 40 Вт/см<sup>2</sup>, если поглощением в ткани мозга пренебречь, и 25 Вт/см<sup>2</sup>, если компенсировать поглощение, соответствующее глубине

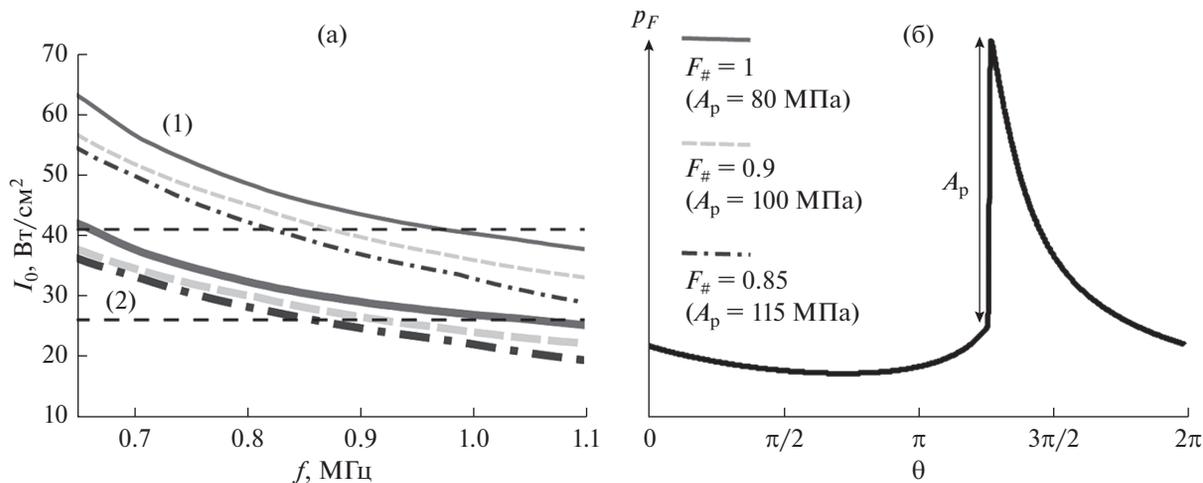


**Рис. 4.** Зависимость начальной интенсивности  $I_0$  на элементе решетки, необходимой для формирования в фокусе развитого разрыва при фокусировке через череп от фокусного расстояния  $F$ . Сплошная линия – частота  $f = 800$  кГц, пунктирная линия – частота  $f = 1$  МГц, штрих-пунктирная линия – частота  $f = 1.2$  МГц. Горизонтальными линиями отмечены технические максимумы интенсивности на элементе решетке с учетом потерь в тканях мозга ( $25 \text{ Вт/см}^2$ ) и без их учета ( $40 \text{ Вт/см}^2$ ). Рассмотрен случай решеток с диафрагменным числом  $F_{\#} = 1$  и коэффициентом заполнения  $\Psi = 0.8$ .

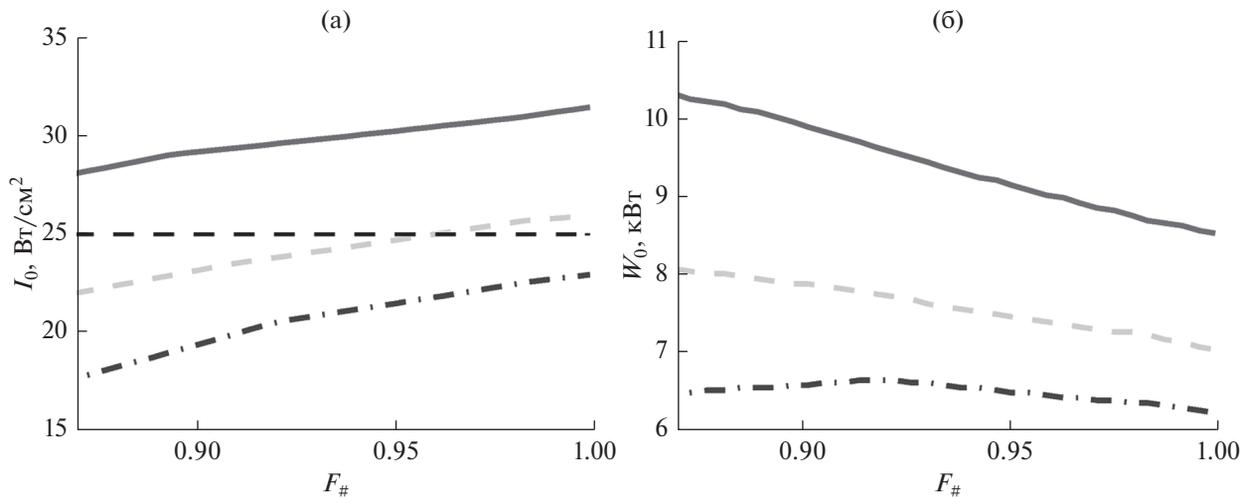
10 см и частоте 1 МГц. Видно, что в случае “плотного” расположения элементов, для реализации режима развитого разрыва на всех глубинах ( $I_0 < 25 \text{ Вт/см}^2$ ) при частоте  $f = 0.8$  МГц, диаметр ре-

шетки должны быть больше 22.5 см, при частоте 1 МГц достаточно апертуры 20 см, при 1.2 МГц – 19 см.

Рассмотрим теперь решетку с фокусным расстоянием  $F = 20$  см и диафрагменными числами  $F_{\#} = 0.9$  и 1. Исследуем зависимость начальной интенсивности  $I_0$  на элементе решетки, необходимой для формирования в фокусе развитого разрыва при фокусировке через череп, от рабочей частоты  $f$  в диапазоне  $0.65 \text{ МГц} \leq f \leq 1.1 \text{ МГц}$ . На рис. 5а видно, что в случае “плотной решетки” с  $F_{\#} = 1$  (толстая сплошная линия) реализация ударно-волнового режима в фокусе возможна для частот, больших 1 МГц, а для сильно сфокусированной решетки с  $F_{\#} = 0.85$  (толстая штрих-пунктирная линия) – начиная с частоты 0.85 МГц. Для “разреженной решетки” (тонкие линии) реализация данного режима без превышения выбранного порогового уровня интенсивности практически невозможна. Таким образом, повышение плотности заполнения решетки элементами является важным фактором, позволяющим уменьшить начальную интенсивность, необходимую для формирования в фокусе развитого разрыва. Кроме того, более сфокусированные излучатели, т.е. с большей апертурой при сохранении фокусного расстояния, предпочтительнее. На рис. 5а эти случаи уменьшения  $F_{\#}$  показаны пунктирной ( $F_{\#} = 0.9$ ) и штрих-пунктирной ( $F_{\#} = 0.85$ ) линиями как для “плотной”, так и для “разреженной” решеток. Стоит, однако, принять во внимание, что уменьшение диафрагменного числа  $F_{\#}$  ведет к



**Рис. 5.** (а) Зависимость начальной интенсивности  $I_0$  на элементе решетки, необходимой для формирования в фокусе развитого разрыва при фокусировке через череп, от частоты  $f$ . Тонкие линии (1) – “разреженная решетка” с коэффициентом заполнения  $\Psi = 0.65$ , толстые линии (2) – “плотная решетка”  $\Psi = 0.8$ . Для сплошных линий  $F_{\#} = F/D = 1$ , для пунктирных  $F_{\#} = 0.9$ , для штрих-пунктирных  $F_{\#} = 0.85$ . Горизонтальными линиями отмечены технические максимумы интенсивности на элементе решетке с учетом ( $25 \text{ Вт/см}^2$ ) и без учета ( $40 \text{ Вт/см}^2$ ) потерь в тканях мозга. Рассмотрен случай решеток с фокусным расстоянием  $F = 20$  см. (б) Профиль волны в фокусе с развитым разрывом амплитуды  $A_p$ . На рисунке (б) указаны значения амплитуд разрыва  $A_p$  для случаев, рассмотренных на графике (а).

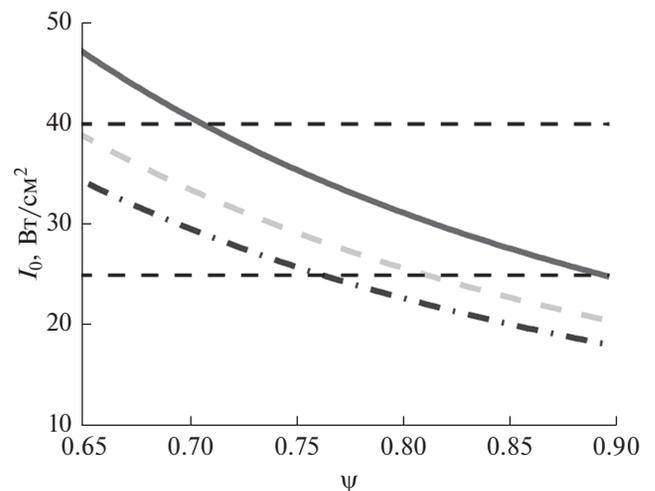


**Рис. 6.** Зависимость начальной интенсивности  $I_0$  на элементе решетки (а) и ее полной мощности  $W_0$  (б), необходимой для формирования в фокусе развитого разрыва при фокусировке через череп, от диафрагменного числа решетки  $F_{\#}$ . Сплошная линия – частота  $f = 800$  кГц, пунктирная линия –  $f = 1$  МГц, штрих-пунктирная линия –  $f = 1.2$  МГц. Горизонтальной линией отмечен технический максимум интенсивности на элементе решетки с учетом потерь в тканях мозга:  $25 \text{ Вт/см}^2$ . Рассмотрен случай решеток с фокусным расстоянием  $F = 20$  см и коэффициентом заполнения  $\Psi = 0.8$ .

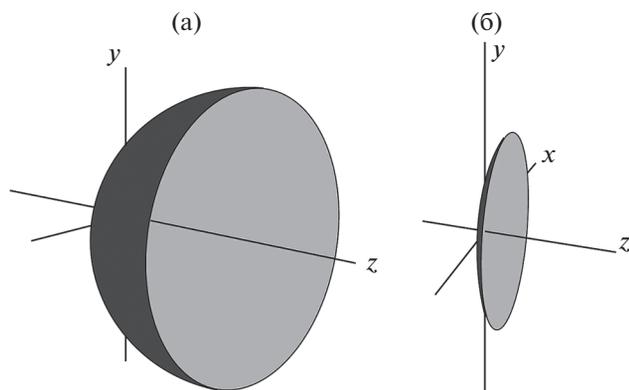
увеличению амплитуды разрыва в фокусе (рис. 5б). Например, для  $F_{\#} = 0.9$  амплитуда развитого разрыва увеличивается до  $A_p = 100$  МПа, а для  $F_{\#} = 0.85$  – уже до  $A_p = 115$  МПа. В последнем случае интенсивность  $I_0$  может уменьшиться до  $20 \text{ Вт/см}^2$  (толстая штрих-пунктирная линия) на частоте  $1.1$  МГц. Влияние угла раскрытия более детально проиллюстрировано на рис. 6, где показаны зависимости начальной интенсивности  $I_0$  (рис. 6а) и полной мощности  $W_0$  (рис. 6б) для решетки с фиксированным фокусным расстоянием  $20$  см, необходимой для формирования в фокусе развитого разрыва, от диафрагменного числа решетки  $F_{\#}$  для трех частот.

Рассмотрим теперь влияние коэффициента заполнения решетки элементами  $\Psi$  на величину начальной интенсивности  $I_0$  на элементах решетки с фокусным расстоянием  $F = 20$  см и диафрагменным числом  $F_{\#} = 1$  (рис. 7). Излучатели с таким углом раскрытия наиболее часто используются для реализации режимов гистотрипсии с кипением [13, 15–17]. Увеличение плотности заполнения позволяет значительно понизить начальную интенсивность  $I_0$ : для случая низких частот  $f = 0.8$  МГц – до величин менее  $25 \text{ Вт/см}^2$  при очень плотном заполнении  $\Psi > 0.9$  (толстая сплошная линия), для  $f = 1$  МГц – начиная с  $\Psi > 0.82$  (штриховая линия), а для  $f = 1.2$  МГц – начиная с  $\Psi > 0.77$  (штрих-пунктирная линия). Несмотря на получаемые низкие уровни начальной интенсивности  $I_0$  при плотном заполнении решетки элементами ( $\Psi = 0.9$ ), следует отдельно проводить исследования возможностей динами-

ческой фокусировки, тогда как для менее плотных решеток  $\Psi = 0.6–0.65$  значительные возможности электронного смещения фокуса уже были продемонстрированы [22].



**Рис. 7.** (а) Зависимость начальной интенсивности  $I_0$  на элементе решетки, необходимой для формирования в фокусе развитого разрыва при фокусировке через череп от коэффициента заполнения решетки элементами  $\Psi$ . Сплошная линия – частота  $f = 800$  кГц, пунктирная линия –  $f = 1$  МГц, штрих-пунктирная линия –  $f = 1.2$  МГц. Горизонтальными линиями отмечены технические максимумы интенсивности на элементе решетки с учетом ( $25 \text{ Вт/см}^2$ ) и без учета ( $40 \text{ Вт/см}^2$ ) потерь в тканях мозга. Рассмотрен случай решеток с фокусным расстоянием  $F = 20$  см и диафрагменным числом  $F_{\#} = 1$ .



**Рис. 8.** (а) Полусферическая решетка в системах типа ExAblate ( $F = D/2 = 15$  см). Здесь  $F$  – фокусное расстояние,  $D$  – апертура излучателя. (б) Решетка в форме сферического сегмента с углом раскрытия  $60^\circ$ , предложенная в данной работе ( $F = D = 20$  см, рабочая частота 1 МГц, плотность заполнения  $\Psi = 0.8$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследована возможность использования многоэлементных фокусирующих излучателей для хирургического разрушения глубоких участков головного мозга через интактный череп, используя нелинейные импульсно-периодические режимы ударно-волнового воздействия. В отличие от метода теплового разрушения структур головного мозга в непрерывном режиме облучения, используемого в системах типа ExAblate, облучение мощными импульсами с ударными фронтами позволяет осуществлять механическое разрушение ткани (гистотрипсия с кипением) в фокальной области без существенного нагрева тканей, окружающих область воздействия, и без опасности перегрева костей черепа [15].

Для реализации транскраниальной гистотрипсии с кипением предложена модель решетки в форме сферического сегмента с углом раскрытия  $60^\circ$  ( $F = D = 20$  см,  $F_{\#} = 1$ ), апертура которой на треть меньше, а угол раскрытия втрое меньше, чем у полусферических решеток системы ExAblate с диаметром 30 см (рис. 8). По сравнению с решетками типа ExAblate (рис. 8а), предложенная компактная решетка (рис. 8б) за счет небольшого угла раскрытия позволяет увеличить область динамической фокусировки, а также дает возможность механического перемещения решетки в направлении ближе и дальше от черепа, а также поворота относительно головы пациента. Амплитуда развитого ударного фронта в фокусе предложенного излучателя составляет около 80 МПа, что уже успешно реализуется в технологии гистотрипсии с кипением для различных тканей, включая мозг [16]. Проведена оценка условий формирования в фокусе развитого ударного фронта, необходимого для гистотрипсии, с учетом частотно-за-

висимых потерь на отражение и поглощение в черепе, поглощения в ткани мозга и в предположении полной компенсации aberrаций. Расчеты показали, что реализация такого режима при условии, что начальная интенсивность на элементе решетки не превышает технологического максимума в  $40 \text{ Вт/см}^2$ , возможна лишь при достаточно плотном ее заполнении. Отметим, что результаты работы приведены для случая фокусировки в воде; при фокусировке на различной глубине в ткани необходимо дополнительное увеличение интенсивности, компенсирующее потери в ткани с учетом потерь, которые составляют, например,  $0.21 \text{ дБ/см/МГц}^{1.18}$  [1, 29]. К примеру, на максимальной глубине 10 см и частоте 1 МГц необходимо будет увеличить интенсивность на 60%, т.е. при фокусировке в воде режим образования развитого разрыва должен достигаться при интенсивности  $25 \text{ Вт/см}^2$ . Расчеты показали, что для решетки предложенной геометрии (рис. 8б) с коэффициентом заполнения  $\Psi = 0.8$  реализация ударно-волнового воздействия в тканях мозга технически возможна начиная с 1.05 МГц, а для существующих на сегодняшний день разреженных решеток с квазислучайным расположением элементов, обеспечивающим большие области электронного смещения фокуса, не реализуема до частот 1.2 МГц.

Выявлены возможности дополнительного уменьшения начальной интенсивности – это увеличение частоты, увеличение плотности заполнения решетки элементами и увеличение размера решетки с сохранением либо угла раскрытия, либо фокусного расстояния. При этом нужно иметь в виду, что на частотах выше 1.5 МГц происходит сильное увеличение поглощения, в том числе и потому, что длина волны становится сравнимой с размерами неоднородностей внутренней структуры костей черепа. В последнее время появляются новые решетки с квазислучайным заполнением элементами и плотностью заполнения, близкой к 100%, что может служить основным механизмом для понижения начальной интенсивности [30]. Использование решеток больших размеров ограничивается техническими особенностями проведения облучения в МРТ-установках. Увеличение угла раскрытия излучателя (или уменьшение параметра  $F_{\#}$ ) также позволяет уменьшить начальную интенсивность, однако при этом следует принимать во внимание увеличение амплитуды разрыва в фокусе.

Окончательно, с учетом этих факторов в работе была предложена модель решетки с  $F = D = 20$  см, рабочей частотой 1 МГц и коэффициентом заполнения  $\Psi = 0.8$ , позволяющей реализовать ударно-волновой режим фокусировки в воде через кости черепа при интенсивностях на элементах, не превышающих  $25 \text{ Вт/см}^2$  (рис. 8б). Это да-

ет существенный запас для компенсации дополнительных потерь на поглощение в тканях мозга [1, 29]. Отметим также, что полученные результаты дают оценочные зависимости амплитуды разрывного разрыва в фокусе и начальной интенсивности, необходимой для достижения такого разрыва, от параметров решетки. В случае решетки с конкретным расположением и формой излучающих элементов требуется дополнительное уточнение результатов путем построения для нее более точного эквивалентного излучателя, как это было описано в теоретической модели (рис. 2).

Таким образом, в работе показана принципиальная возможность осуществления ударно-волновых режимов облучения глубинных структур мозга через интактный череп с использованием многоэлементных фазированных решеток с повышенной плотностью заполнения элементами.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 15-02-00523, 16-02-00653 и гранта Президента РФ по программе поддержки ведущих научных школ № НШ-7062.2016.2.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаврилов Л.П. Фокусированный ультразвук высокой интенсивности в медицине. М.: Фазис, 2013.
2. Elias W.J., Huss D., Voss T., Loomba J., Khaled M., Zadicario E., Frysinger R.C., Sperling S.A., Wylie S., Monteith S.J., Druzgalm J., Shahm B.B., Harrison M., Wintermark M. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor // *The New England Journal of Medicine*. 2013. V. 369. № 7. P. 640–648.
3. McDannold N., Clement G., Black P., Jolesz F., Hynynen K. Transcranial MRI-guided focused ultrasound surgery of brain tumors: Initial findings in three patients // *Neurosurgery*. 2010. V. 66. № 2. P. 323–332.
4. Monteith S., Medel R., Kassell N.F., Wintermark W., Eames M., Snell J., Zadicario E., Grinfeld J., Sheehan J.P., Elias W.J. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for trigeminal neuralgia: a cadaveric and laboratory feasibility study // *Journal of Neurosurgery*. 2013. V. 118. № 2. P. 319–328.
5. Jeanmonod D., Werner B., Morel A., Michels L., Zadicario E., Schiff G., Martin E. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain // *Neurosurg. Focus*. 2012. V. 32. № 1. E1.
6. 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. V. 3. P. 1122–1129.
7. Hynynen K., Jolesz F.A. Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull // *Ultrasound in Med. and Biol.* 1998. V. 24. № 2. P. 275–283.
8. Hynynen K., Jones R.M. Image-guided ultrasound phased arrays are a disruptive technology for non-invasive therapy // *Phys. Med. Biol.* 2016. V. 61. P. 206–248.
9. Sapozhnikov O.A., Rosnitskiy P.B., Khokhlova V.A. Evaluation of nonlinear effects in acoustic field of a hemispherical focusing transducer for ultrasound applications in brain. 2016 // Program of 5<sup>th</sup> FUSF, 28 Aug.–2 Sept., 2016.
10. Odéen H., De Bever J., Almquist S., Farrer A., Todd N., Payne A., Snell J.W., Christensen D.A., Parker D.L. Treatment envelope evaluation in transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound utilizing 3D MR-thermometry // *Journal of Therapeutic Ultrasound*. 2014. 2:19.
11. Росницкий П.Б., Ильин С.А., Сапожников О.А., Хохлова В.А. Расчетный комплекс с интерактивным интерфейсом для исследования акустических полей многоэлементных решеток для ультразвуковой хирургии // *Ученые записки физического факультета МГУ*. 2013. Т. 4. С. 134301-1–134301-8.
12. Yuldashev P.V., Shmeleva S.M., Ilyin S.A., Sapozhnikov O.A., Gavrilov L.R., Khokhlova V.A. The role of acoustic nonlinearity in tissue heating behind a rib cage using high intensity focused ultrasound phased array // *Phys. Med. Biol.* 2013. V. 58(8). P. 2537–2559.
13. Khokhlova V.A., Fowlkes J.B., Wang Y.N., Cain C.A. Histotripsy methods in mechanical disintegration of tissue: Towards clinical applications // *Int. J. Hyperthermia*. 2015. V. 31 (2). P. 145–162.
14. Parsons J., Cain C., Abrams G., Fowlkes J. Pulse, cavitation ultrasound therapy for controlled tissue homogenization // *Ultrasound Med. Biol.* 2006. V. 32(1). P. 115–129.
15. Khokhlova T.D., Canney M.S., Khokhlova V.A., Sapozhnikov O.A., Crum L.A., Bailey M.R. Controlled tissue emulsification produced by high intensity focused ultrasound shock waves and millisecond boiling // *J. Acoust. Soc. Am.* 2011. V. 130. № 5. P. 3498–3510.
16. Looi T., Khokhlova V., Mougenot C., Hynynen K., Drake J. In vivo feasibility study of boiling histotripsy with clinical Sonalleve system in a neurological porcine model. 2016 // Program Booklet of the 16th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (March 14–16, 2016, Tel Aviv, Israel). P. 64–66.
17. Kreider W., Yuldashev P.V., Sapozhnikov O.A., Farr N., Partanen A., Bailey M.R., Khokhlova V.A. Characterization of a multi-element clinical HIFU system using acoustic holography and nonlinear modeling // *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* 2013. V. 60(8). P. 1683–1698.
18. O'Neil H.T. Theory of focusing radiators // *J. Acoust. Soc. Am.* 1949. V. 21. № 5. P. 516–526.
19. Росницкий П.Б., Юлдашев П.В., Хохлова В.А. Влияние угловой апертуры медицинских ультразвуковых излучателей на параметры нелинейного ударно-волнового поля в фокусе // *Акуст. журн.* 2015. Т. 61. № 3. С. 325–332.
20. Tsysar S.A., Khokhlova V.A., Svet V.D., Molotilov A.M., Kreider W., Sapozhnikov O.A. Transcranial ultrasonic imaging with a 2D synthetic array // *IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings*. (September 18–21, 2016, Tours, France). IEEE.
21. Гаврилов Л.П., Сапожников О.А., Хохлова В.А. Спиральное расположение элементов двумерных ультразвуковых терапевтических решеток как метод улуч-

- шения качества динамической фокусировки и повышения интенсивности в фокусе // Известия РАН. Сер. физическая. 2015. Т. 79. № 10. С. 1386–1392.
22. *Khokhlova V.A., Yuldashev P.V., Rosnitskiy P.B., Maxwell A.D., Kreider W., Bailey M.R., Sapozhnikov O.A.* Design of HIFU transducers to generate specific non-linear ultrasound fields // 45th Annual Symposium of the Ultrasonic Industry Association (April 4–6, 2016, Seattle, USA),
  23. *Ильин С.А., Юлдашев П.В., Хохлова В.А., Гаврилов Л.Р., Росницкий П.Б., Сапожников О.А.* Применение аналитического метода для оценки качества акустических полей при электронном перемещении фокуса многоэлементных терапевтических решеток // Акуст. журн. 2015. Т. 61. № 1. С. 57–64.
  24. *Hand J.W., Shaw A., Sathoo N., Rajagopal S., Dickinson R.J., Gavrilov L.R.* A random phased array device for delivery of high intensity focused ultrasound // *Phys. Med. Biol.* 2009. V. 54. P. 5675–5693.
  25. *Росницкий П.Б., Юлдашев П.В., Хохлова В.А.* Граничное условие для расчета полей сильно фокусирующих излучателей на основе уравнения Хохлова–Заболотской // *Акуст. журн.* 2016. Т. 62. № 2. С. 153–162.
  26. *Rosnitskiy P.B., Yuldashev P.V., Sapozhnikov O.A., Maxwell A.D., Kreider W., Bailey M.R., Khokhlova V.A.* Design of HIFU transducers for generating specified non-linear ultrasound fields // *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* 2017. V. 64. № 2. P. 374–390.
  27. *Бессонова О.В., Хохлова В.А., Бэйли М.Р., Кэнни М.С., Крам Л.А.* Фокусировка мощных ультразвуковых пучков и предельные значения параметров разрывных волн // *Акуст. журн.* 2009. Т. 55. № 4–5. С. 445–456.
  28. *Marsac L.* Focalisation ultrasonore adaptative et application à la thérapie du cerveau // Paris 7. PhD thesis. 2013.
  29. *Goss S.A., Frizzell L.A., Dunn F.* Ultrasonic absorption and attenuation in mammalian tissues // *Ultrasound Med. Biol.* 1979. V. 5. № 2. P. 181–186.
  30. *Ramaekers P., Ries M., Moonen C.T., De Greef M.* Improved intercostal HIFU ablation using a phased array transducer based on Fermat's spiral // Program of the 15th International Symposium for Therapeutic Ultrasound. 2015. P. 174.