

УДК 534.7

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЗОНЫ ТЕРМИЧЕСКОГО РАЗРУШЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ КАТЕТЕРНЫМ МЕТОДОМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АБЛЯЦИИ

© 2009 г. Е. Д. Синельников, Т. Филд*, О. А. Сапожников**.* **

ProRhythm, 105 Comac Street, Ronkonkoma, NY 11779, USA

E-mail: yegor@prorhythm.com

* *AdvanTx Consulting, Laguna Hills, CA 92653, USA*

E-mail: tfjfield@alum.mit.edu

** *119991 Москва, Ленинские горы, МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет*

*** *Applied Physics Laboratory, University of Washington, Seattle, WA 98105, USA*

E-mail: oleg@acs366.phys.msu.ru

Поступила в редакцию 9.12.08 г.

Приводятся результаты теоретических и экспериментальных исследований недавно разработанного метода лечения фибрилляции предсердий, основанного на подведении к сердечному устью легочной вены через нижнюю полую вену специального ультразвукового катетера. Основными компонентами указанного катетера являются цилиндрический пьезопреобразователь и надувной параболический рефлектор. Действие устройства основано на создании фокусированного пучка высокоинтенсивного ультразвука с фокальной областью в виде кольца, совмещенного со стенкой легочной вены в месте ее входа в сердце. В результате ультразвукового воздействия возникает тепловое разрушение стенки сосуда и, как следствие, устраняется паразитная электрическая проводимость ткани, благодаря чему достигается лечебный эффект. Успех процедуры существенным образом зависит от правильного выбора геометрических размеров и мощности ультразвукового источника. В работе построена теоретическая модель для описания ультразвукового поля, а также проведено теоретическое и экспериментальное исследование закономерностей формирования зоны термического разрушения при использовании катетера. Разработанные методы контроля акустического и температурного полей позволяют повысить эффективность и безопасность исследуемого терапевтического устройства.

Ключевые слова: ультразвуковая терапия, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук, фибрилляция предсердий.

PACS: 43.80.Sh, 43.80.Vj

1. ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП), являясь одной из разновидностей сердечной аритмии, несет в себе большой риск для здоровья человека. При наличии ФП отдельные группы волокон сердечной мышцы сокращаются разрозненно и нескоординированно, вследствие чего сердце теряет способность совершать согласованные сокращения, что приводит к неэффективной работе этого органа. Особенно велик процент заболевания у пожилых людей. С увеличением средней продолжительности жизни в развитых странах увеличивается количество страдающих ФП. Кроме большого дискомфорта, у людей с ФП в несколько раз увеличивается вероятность возникновения инсультов, т.е. заболевание несет в себе большую опасность для здоровья. Создание эффективных

и простых методов лечения ФП является чрезвычайно актуальным.

Было показано, что ФП инициируется паразитными электрическими импульсами, возникающими в стенке легочной вены [1]. Раньше лечение ФП проводилось путем нанесения множественных разрезов (операция типа “лабиринт”) [2] для пресечения паразитных электрических каналов. Ввиду сложности такая операция обычно проводилась лишь как дополнительная при открытой операции на сердце – например, при замене сердечного клапана. Поэтому в последнее время стали разрабатываться менее инвазивные процедуры. Среди них наиболее успешной стала катетерная радиочастотная абляция тканей левого предсердия. С тех пор как катетерный метод лечения ФП стал основным для электрофизиоло-

гов во всем мире, появились многочисленные разновидности катетерной абляции, от выжигания ткани [3] до ее замораживания [4]. Авторы работы [5] разработали метод лечения ФП, в котором операция типа “лабиринт” совмещается с процедурой изоляции легочной вены, и применили этот метод как для пароксизмальной, так и хронической фибрилляции.

Хотя катетерная радиочастотная абляция позволяет успешно лечить ФП, эта процедура является довольно продолжительной (4–8 часов) и, как любая длительная операция на сердце, потенциально опасной для жизни пациента. Кроме того, при проведении указанной процедуры требуется задействовать разнообразные навигационные технические средства для точной ориентации катетера в сердце. Одним из наиболее опасных осложнений при радиочастотной абляции является стеноз легочной вены из-за термического воздействия, что в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности и инсульту. По этим причинам радиочастотная абляция как пароксизмальной, так и хронической фибрилляции в наши дни проводится лишь в ограниченном числе ведущих клиник США и других развитых стран.

Опыт использования радиочастотной абляции вызвал растущий интерес к другим механизмам воздействия на ткань для ее разрушения. Среди них перспективным является механизм, основанный на использовании высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (в англоязычной литературе обычно обозначаемого аббревиатурой HIFU) [6]. При поглощении ультразвука за короткое время в фокальной области HIFU-источника происходит выделение значительного количества энергии, что приводит к сильному повышению температуры и, как следствие, денатурации белка биологической ткани. В отличие от радиочастотного электромагнитного излучения, ультразвук слабо поглощается в крови. Это обстоятельство позволяет осуществить термическую коагуляцию в ткани без непосредственного контакта между катетером и разрушаемым участком, в отличие от процедуры радиочастотной абляции, когда нужно специально следить за тем, чтобы рабочий наконечник катетера находился в плотном контакте с сердечной тканью. Ультразвук может быть сфокусирован так, чтобы фокальная область имела вид кольца, окружающего легочную вену. При таком подходе нет необходимости в длительной процедуре поточечного разрушения ткани, как это приходится делать при радиочастотной абляции [7]. Кроме того, путем подбора частоты и мощности ультразвука можно добиться быстрого и пространственно локализованного нагрева нужного участка ткани на различных расстояниях от источника, без вредных побочных эффектов типа взрывного вскипания, ожогов, стеноза и формирования тромбов [8]. Возможность бескон-

тактного дистанционного разрушения ткани в заданной области сердца делает высокоинтенсивный фокусированный ультразвук потенциально безопасным и эффективным инструментом для использования в кардиологии.

Исследователями компании ProRhythm Inc. (PRI) несколько лет назад был предложен и разработан катетер для внутрисосудистого лечения ФП с использованием ультразвуковой абляции [9]. Ключевыми элементами устройства является цилиндрический пьезокерамический преобразователь и сопряженный с ним надувной параболический рефлектор. За прошедшие после изготовления катетера годы была продемонстрирована его способность производить термическое разрушение ткани в требуемой кольцевой области. Однако теоретическое моделирование и подробное экспериментальное исследование ультразвукового поля и соответствующих характеристик термического воздействия до сих пор не были проведены. Настоящая статья представляет результаты таких исследований. В работе рассматривается метод расчета и контроля создаваемой катетером зоны фокусировки акустического поля, а также обсуждаются аспекты термоакустической дозиметрии с использованием фантомов биоткани для выработки рекомендаций для клинических исследований.

2. УСТРОЙСТВО И ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ КАТЕТЕРА

Аналогично тому как это делается при других операциях на сердце, катетер вводится внутрь сердца через нижнюю полую вену. Расположение терапевтического устройства в сердце пояснено на рис. 1. В процессе подготовки терапевтической процедуры ультразвуковой катетер по направляющему катетеру сначала вводится в правое предсердие, откуда сквозь отверстие в межпредсердной перегородке продвигается в левое предсердие. В левом предсердии ультразвуковой аппликатор устанавливается напротив устья одной из легочных вен и приводится в рабочее состояние. Затем окружающая вену стенка предсердия облучается фокусированным ультразвуком. Облучаемая в результате зона термокоагуляции проникает на всю толщину стенки предсердия (3–15 мм) и полностью окружает устье легочной вены, благодаря чему и возникает желаемый эффект отсечки паразитных каналов электропроводности и происходит восстановление координированной электрической активности предсердий с последующей нормализацией их сократительной функции и восстановлением ритмичности работы всего сердца. Описанная терапевтическая процедура далее повторяется для всех остальных легочных вен. Отметим, что происходящее омертвление тканей стенки предсер-

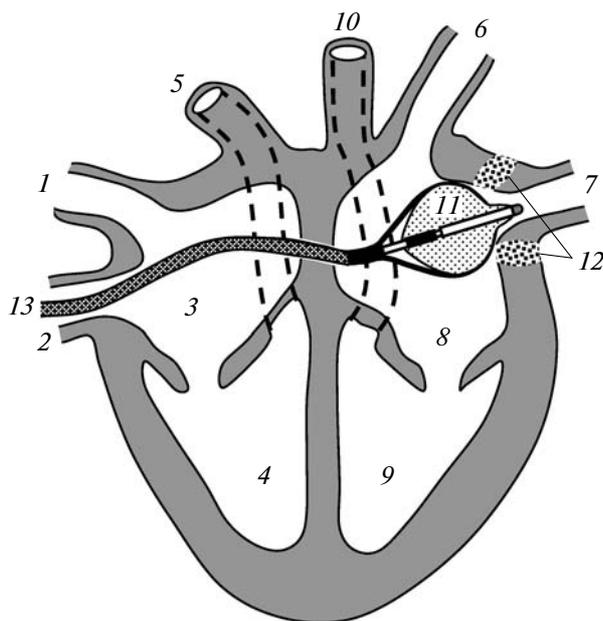


Рис. 1. Размещение катетера в сердце. 1 – верхняя полая вена, 2 – нижняя полая вена, 3 – правое предсердие, 4 – правый желудочек, 5 – легочные артерии, 6, 7 – легочные вены, 8 – левое предсердие, 9 – левый желудочек, 10 – аорта, 11 – катетер, 12 – область термического разрушения в устье легочной вены, 13 – направляющий трансептальный катетер.

дия, вызванное термическим воздействием, не вызывает необратимых изменений в сопредельных органах и не нарушает нормального функционирования сердца. Практически полностью поглощаясь в стенке предсердия, ультразвук оставляет незатронутыми чувствительные ткани легочных вен, благодаря чему исключается постпроцедурный стеноз (сужение легочных вен), ча-

сто возникающий, например, при лечении ФП радиочастотным методом. Окружающие зону воздействия неповрежденные ткани продолжают нормально снабжаться кровью, поддерживают процесс вывода омертвевших клеток и в длительной перспективе способствуют восстановлению здоровой мышечной активности миокардиального слоя.

Катетер вводится в сердце через нижнюю полую вену путем пункции в районе бедер. Процесс ввода является двухступенчатым. Сначала в бедренную вену вводят трансептальный направляющий (полый) катетер и продвигают его в направлении сердца. Когда катетер достигает правого предсердия, через него вводят длинную дилатационную иглу и пунктируют ею межпредсердную перегородку. После этого направляющий катетер вводится по игле в левое предсердие. Затем игла вынимается и по освободившейся внутренней полости направляющего катетера в левое предсердие вводится ультразвуковой катетер, и производится описанное выше терапевтическое воздействие. Отметим, что пункция в межпредсердной перегородке, создаваемая при введении катетера из правого в левое предсердие, хоть и травматична, не мешает работе сердца, а отверстие впоследствии быстро закрывается [10].

Чтобы обеспечить указанный полуинвазивный способ ввода, катетер делается достаточно длинным (рабочая длина 110 см). Общее устройство ультразвукового катетера для лечения ФП пояснено на рис. 2. В силу относительно небольшого диаметра нижней полой вены, диаметр катетера не превышает нескольких миллиметров. В то же время для обеспечения эффективной фокусировки ультразвука требуется источник большого волнового размера, порядка нескольких санти-

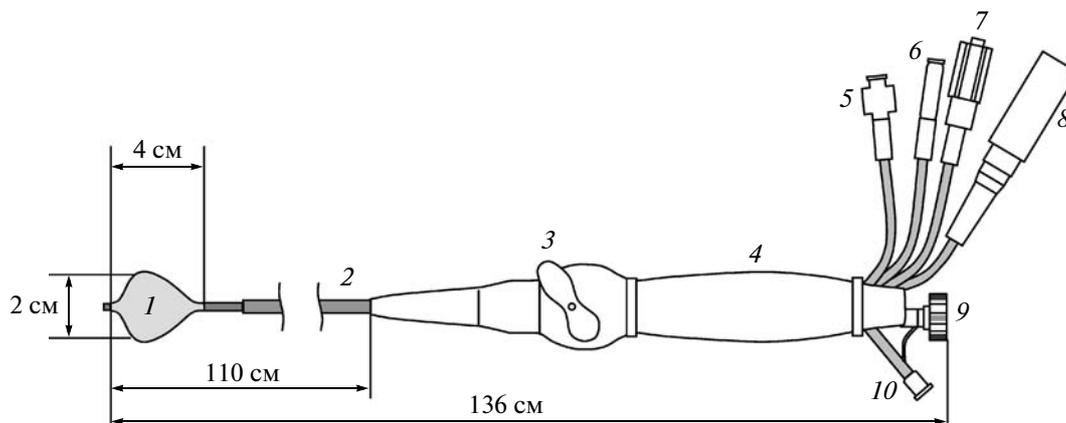


Рис. 2. Общее устройство катетера. 1 – баллон ультразвукового аппликатора, 2 – гибкая трубка, внутри которой находятся управляющие каналы, 3 – ручка для фиксации положения аппликатора, 4 – рукоятка, 5 – подвод газа, 6 – подвод воды для заполнения баллона, 7 – отвод циркулирующей воды из баллона для охлаждения преобразователя, 8 – подвод электрической мощности, 9 – зажим для введения транслюминального электросенсорного катетера, 10 – дополнительный порт для ангиографических инъекций.

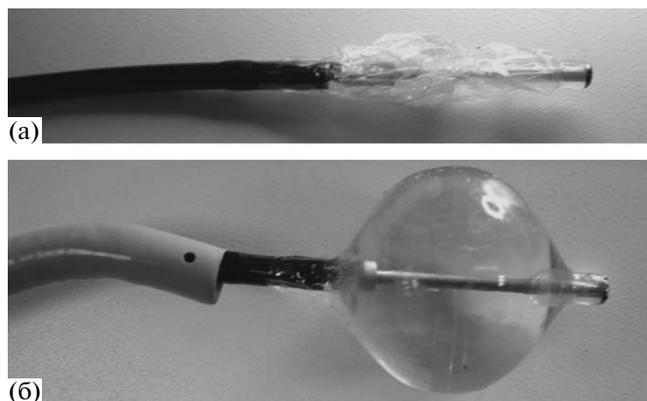


Рис. 3. Баллон ультразвукового аппликатора до и после ввода в сердце. а) В свернутом состоянии перед вводом в направляющий катетер, б) В надутом состоянии после ввода. Транссептальный направляющий катетер виден слева.

метров. Для удовлетворения этим двум противоречивым требованиям в катетере используется ультразвуковой цилиндрический пьезокерамический преобразователь малого диаметра (2,6 мм) и расположенный поверх него двухсекционный баллон, оболочкой которого является тонкая нейлоновая пленка (толщиной от 8 до 30 мкм). В процессе ввода катетера баллон находится в сложенном состоянии (рис. 3а). Когда рабочий конец катетера достигает сердца и устанавливается в предсердии напротив устья легочной вены, центральная секция баллона (внутри которой находится пьезопреобразователь) наполняется жидкостью, а внешняя секция – газом (рис. 3б). Диаметр аппликатора при этом увеличивается и достигает около 2–3 см, а его длина 4 см. Объем иммерсионной жидкости в наполненном состоянии составляет около 10–20 мл. Форма баллона изготавливается такой, чтобы в рабочем состоянии тонкая пленка, отделяющая секцию с газом от секции с жидкостью, в области напротив ультразвукового источника имела вид поверхности вращения с параболической образующей. В наполненном состоянии газонаполненная секция баллона играет роль акустического рефлектора, который позволяет добиться фокусировки цилиндрически расходящейся волны (см. ниже). После отражения от рефлектора ультразвуковая волна, проходя через тонкую нейлоновую оболочку баллона, покидает катетер и далее распространяется в тканях сердца. Из описанных особенностей конструкции ясно, что для управления катетером и приведения его в рабочее состояние к аппликатору необходимо не только подать электрическое напряжение для возбуждения пьезоэлемента, но и подвести иммерсионную жидкость для наполнения центральной секции баллона, циркулирующую жидкость для охлажде-

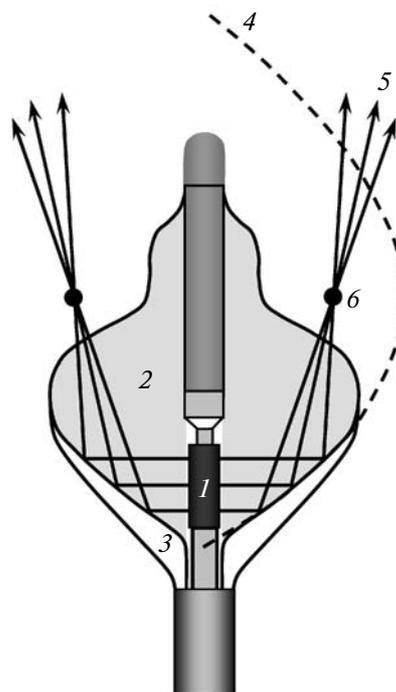


Рис. 4. Устройство ультразвукового аппликатора: 1 – цилиндрический пьезокерамический источник; 2 – отсек с водой; 3 – отсек с газом; 4 – параболическая образующая границы раздела “вода – газ”; 5 – акустические лучи; 6 – фокус параболической образующей.

ния пьезоисточника, а также газ для наполнения внешней секции баллона. Кроме того, необходимо иметь возможность изгибать катетер нужным образом и возвращать баллон в сложенное состояние (для вывода из тела в конце процедуры). Для достижения указанных функций внутри катетера находятся соответствующие каналы, к которым есть доступ на управляющей рукоятке устройства (см. на рис. 2 справа).

Рассмотрим более подробно устройство ультразвукового аппликатора. Его составные части изображены на рис. 4. Цилиндрический пьезопреобразователь 1 служит источником мощной ультразвуковой волны. Излучение производится в жидкость, накачиваемую во внутреннюю секцию 2 баллона аппликатора. Чтобы можно было осуществлять рентгенографический контроль положения катетера, в качестве указанной жидкости используется слабый водный раствор рентгеноконтрастного вещества. Как отмечалось выше, имеется также внешняя секция баллона 3, заполняемая газом, причем граница между секциями является поверхностью вращения с параболической образующей 4 (она показана на рис. 3 штриховой линией). Граница раздела “жидкость – газ” является акустически мягкой и поэтому полностью отражает падающую на нее волну. Благодаря параболической форме образующей, в каждой ра-

диальной плоскости исходно параллельные акустические лучи 5 после отражения собираются в фокусе 6 параболы 4. Таким образом, волна в целом фокусируется на кольце, состоящем из указанных фокусов, т.е. выбранная конструкция позволяет создавать кольцеобразную фокальную область диаметром 2–3 см, необходимую для одновременной абляции всего устья легочной вены. Как видно, главной особенностью ультразвукового источника является сочетание цилиндрического источника и рефлектора с параболической образующей [9]. Подобная идея используется в конструкции электромагнитного литотриптера [11], но там фокус параболы располагается на оси симметрии, за счет чего все акустические лучи сходятся не на кольце, а в одном общем фокусе, который и наводится на почечный камень для его разрушения.

Ультразвуковой источник 1 изготовлен из пьезокерамики PZT8. Он имеет вид полого цилиндра следующих размеров: высота 6–10 мм, внешний диаметр 2.70 мм, внутренний диаметр 2.43 мм. Благодаря своей форме преобразователь излучает в окружающую среду цилиндрически расходящуюся ультразвуковую волну. Возбуждение источника осуществляется на толщинной моде колебаний пьезокерамического слоя. Толщина слоя была выбрана равной 270 ± 25 мкм, исходя из требования близости резонансной частоты к рабочей частоте 9 МГц. Для улучшения частотного отклика и охлаждения преобразователя во внутреннюю область пьезокерамического цилиндра помещен полый цилиндр меньшего диаметра, из латуни; при этом между керамическим и латунным цилиндрами обеспечен тонкий зазор, заполненный водой. Толщина этого зазора оптимизирована с целью достижения максимальной акустической мощности. Расчет, проведенный на основе KLM-модели [12], показал, что толщина слоя воды должна лежать в интервале от 0.3 до 0.5 длин ультразвуковой волны. Слой воды в зазоре между двумя цилиндрами выполняет и вторую функцию – эффективное охлаждение пьезокерамики. Выходная акустическая мощность ультразвукового источника определялась путем измерения радиационной силы, которую оказывает акустический пучок на поглощающую мишень [13]. Номинальное значение мощности составило около 40 Вт. Эксперименты на животных показали, что для обеспечения необходимого уровня абляции катетер следует включать на 40–90 с. Оценки показывают, что при этом в фокальной области выделяется несколько кДж энергии, достаточных для термического разрушения тканей.

Отметим некоторые другие особенности функционирования катетера. В рабочем состоянии вода во внутренней секции баллона находится под давлением около 0.3 бар, благодаря чему пленочная оболочка баллона натягивается, и бал-

лон принимает сравнительно жесткую неизменяемую форму. Жидкость в баллоне дегазируют, чтобы избежать кавитации и уменьшить акустические потери. Внешняя секция наполняется углекислым газом под небольшим избыточным давлением, не превышающим 0.1 бар. Углекислый газ выбран из соображений безопасности: по сравнению с воздухом CO_2 гораздо лучше растворяется в крови, и поэтому в случае его утечки риск для пациента оказывается минимальным.

3. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ АКУСТИЧЕСКОГО ПОЛЯ

Качественное представление о структуре акустического поля (в частности, о положении фокуса) дает картина лучей, приведенная на рис. 4. Однако такое построение не позволяет учесть эффекты дифракции, которые определяют и размер фокальной области, и достигаемые там уровни интенсивности ультразвука. Корректный расчет должен проводиться с учетом волнового характера ультразвукового поля. Удобно разбить общую задачу на две более простые задачи, рассматривая последовательно акустическое излучение цилиндрического источника и волновой пучок, возникающий в результате отражения цилиндрически расходящейся волны от акустически мягкого параболического рефлектора.

3.1. Расчет излучения цилиндрического источника

Поскольку источник имеет цилиндрическую форму, естественно проводить теоретический анализ излучаемого им акустического поля в цилиндрических координатах (r, θ, z) , где r – расстояние от оси источника, θ – полярный угол, z – расстояние вдоль оси источника. Будем считать, что источник возбуждается в непрерывном режиме на частоте $\omega/2\pi$. Оценки показывают, что для используемых при работе катетера уровнях мощности эффекты акустической нелинейности не проявляются, поэтому акустическую волну можно считать синусоидальной $\sim e^{-i\omega t}$. Описание акустического поля будем проводить с использованием потенциала скорости φ , т.е. считая $\mathbf{v}_i = \nabla\varphi$, $p_i = -\rho_0\partial\varphi/\partial t = i\omega\rho_0\varphi$, где \mathbf{v}_i – колебательная скорость, p_i – акустическое давление, ρ_0 – равновесная плотность среды. Индекс “ i ” в обозначении давления p_i и скорости \mathbf{v}_i отмечает, что соответствующая волна является падающей на рефлектор. После отражения возникнет рассеянная волна, параметры которой обозначим p_s и \mathbf{v}_s и рассмотрим позже.

Потенциал удовлетворяет уравнению Гельмгольца $\Delta\varphi + k^2\varphi = 0$, где $k = \omega/c_0$ – волновое число, c_0 – скорость звука. Допустим, что распреде-

ление колебательной скорости точек поверхности источника не зависит от полярного угла θ . Тогда акустическое поле является аксиально-симметричным, и уравнение Гельмгольца принимает вид:

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial \varphi}{\partial r} \right) + \frac{\partial^2 \varphi}{\partial z^2} + k^2 \varphi = 0. \quad (1)$$

В качестве граничного условия рассмотрим распределение нормальной компоненты скорости на поверхности цилиндра $r = a$, где a – внешний радиус пьезокерамического источника. В пределах источника колебание поверхности будем считать однородным, а вне его – отсутствующим:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial r} \Big|_{r=a} = \begin{cases} v_0, & 0 \leq z \leq h \\ 0, & z < 0 \text{ и } z > h, \end{cases} \quad (2)$$

где h – высота источника, v_0 – амплитуда нормальной компоненты колебательной скорости поверхности источника. Рассмотрим задачу (1)–(2), следуя работе [14]. Если использовать про-

странственный спектр $F(r, k_z) = \int_{-\infty}^{+\infty} \varphi(r, z) e^{-ik_z z} dz$, то уравнение (1) переходит в уравнение Бесселя $r^{-1} \partial / \partial r (r \partial F / \partial r) + (k^2 - k_z^2) F = 0$. С учетом отсутствия приходящих из бесконечности волн решение выражается через функцию Ханкеля:

$F(r, k_z) = \text{const} \times H_0^{(1)}(\sqrt{k^2 - k_z^2} r)$. Неизвестная константа находится из условия $(\partial F / \partial r) \Big|_{r=a} =$

$= v_0 h e^{-i \frac{k_z h}{2}} \sin(k_z h / 2) / (k_z h / 2)$, вытекающего из (2). Совершая обратное преобразование Фурье и пренебрегая нераспространяющимися компонентами пространственного спектра, получим выражение для решения задачи (1)–(2) в интегральном виде:

$$\begin{aligned} \varphi(r, z) &= \frac{-v_0 h}{2\pi} \int_{-k}^{+k} \frac{\sin(k_z h / 2)}{(k_z h / 2)} \times \\ &\times \frac{H_0^{(1)}(\sqrt{k^2 - k_z^2} r)}{\sqrt{k^2 - k_z^2} H_1^{(1)}(\sqrt{k^2 - k_z^2} a)} e^{ik_z(z - \frac{h}{2})} dk_z. \end{aligned} \quad (3)$$

Перепишем (3) для комплексной амплитуды акустического давления $p_i = i\omega \rho_0 \varphi$:

$$\begin{aligned} p_i(r, z) &= -i \frac{2\Omega \rho_0 c_0 v_0}{\pi} \int_0^{\Omega} \frac{\sin \xi}{\xi} \times \\ &\times \frac{H_0^{(1)}(\sqrt{\Omega^2 - \xi^2} 2r/h)}{\sqrt{\Omega^2 - \xi^2} H_1^{(1)}(\sqrt{\Omega^2 - \xi^2} 2r/h)} \times \\ &\times \cos \left[\left(\frac{2z}{h} - 1 \right) \xi \right] d\xi. \end{aligned} \quad (4)$$

Здесь безразмерный параметр $\Omega = \omega h / (2c_0)$ характеризует аксиальный волновой размер источника. Для рассматриваемого нами катетера при $h = 6$ мм волновой размер довольно велик: $\Omega \approx 114$, что указывает на малую расходимость акустического поля в аксиальном направлении. Аналитическое вычисление интеграла (4) получить не удастся, однако его численный расчет сложности не представляет.

Для вычисления абсолютного значения акустического давления требуется знать амплитуду скорости поверхности источника v_0 в формуле (4). Поскольку прямое экспериментальное измерение v_0 не представляется возможным, то следует базироваться либо на измерениях поля калиброванным гидрофоном, либо использовать тот факт, что может быть измерена полная акустическая мощность W . Имея в виду последнюю возможность, найдем связь между v_0 и W для рассматриваемого источника. Полная мощность источника выражается в виде интеграла по всей излучающей поверхности от нормальной компоненты вектора интенсивности $I = \langle p_i v_i \rangle$:

$W = \int I dS$, где v_i – нормальная компонента вектора колебательной скорости v_i , скобки $\langle \dots \rangle$ означают усреднение по периоду волны. При использовании комплексного представления для амплитуд скорости и давления следует писать $I = \text{Re}(p_i v_i^*) / 2$, где звезда означает комплексное сопряжение. Поскольку амплитуда скорости может считаться постоянной в пределах источника действительной величиной $v_i = v_0$, то для цилиндрического источника получим: $W = \int_0^h 2\pi a dz \text{Re}(p_i v_i^*) / 2 = \pi a v_0 \text{Re} \left(\int_0^h dz p_i \right)$. Подставляя p_i из (4) и проводя интегрирование по z , получим искомую связь между v_0 и W :

$$\begin{aligned} \frac{W}{v_0^2} &= \rho_0 \omega a h^2 \text{Im} \left[\int_0^{\Omega} \left(\frac{\sin \xi}{\xi} \right)^2 \times \right. \\ &\times \left. \frac{H_0^{(1)}(\sqrt{\Omega^2 - \xi^2} 2a/h)}{\sqrt{\Omega^2 - \xi^2} H_1^{(1)}(\sqrt{\Omega^2 - \xi^2} 2a/h)} d\xi \right]. \end{aligned} \quad (5)$$

Отметим, что при $\Omega \rightarrow \infty$ это выражение сводится к табличному интегралу $\int_0^{\infty} (\sin x/x)^2 dx = \pi/2$, что дает для полной мощности ожидаемый результат плосковолнового приближения $W = (\rho_0 c_0 v_0^2 / 2) \times 2\pi a h$, т.е. произведение интенсивности на полную площадь источника. Расчеты показывают, что при $\Omega \geq 100$ это приближение да-

ет ошибку, не превышающую 0.1% , т.е. им можно смело пользоваться.

3.2. Расчет отражения от параболического рефлектора

Представим полное акустическое поле в виде суперпозиции падающей и рассеянной (отраженной) волн: $p = p_i + p_s$. Падающая волна p_i задается формулой (4) и считается известной. На границе акустически мягкого рефлектора $p|_S = 0$, т.е. акустическое давление на границе рефлектора для рассеянной волны является известным: $p_s|_S = -p_i|_S$. Задача расчета отражения сводится, тем самым, к задаче излучения волны p_s поверхностью S , на которой заданы источники. Для строгого решения в дополнение к заданному давлению на поверхности $p_s|_S$ требуется задать и нормальную производную давления $\partial p_s / \partial n|_S$. Тогда, согласно теореме Кирхгофа-Гельмгольца, излучаемое поле выразится в виде поверхностного интеграла-свертки от $p_s|_S$ и $\partial p_s / \partial n|_S$ [15]. Проблема заключается в том, что величина $\partial p_s / \partial n|_S$ неизвестна. Из-за того, что поверхность рефлектора искривлена, расчет $\partial p_s / \partial n|_S$ является нетривиальной задачей. Ситуация упрощается тем, что размер рефлектора и радиус его кривизны намного превышают длину отражаемой волны. Задача в подобной постановке может быть решена в приближении Кирхгофа, развитого ранее для исследования рассеяния волн на поверхностях с крупномасштабными неровностями [16]. Согласно этому подходу, отражение от неплоской поверхности локально рассматривается как отражение от касательной плоскости. Тогда на свободной границе нормальная производная давления выражается довольно просто: $\partial p_s / \partial n|_S = -\partial p_i / \partial n|_S$. То же самое приближение можно записать и в другом виде, более удобном для численных расчетов. При квазиплоской поверхности источника интеграл Кирхгофа-Гельмгольца сводится к интегралу Рэлея, в который входит лишь одна из функций, $p_s|_S$ или $\partial p_s / \partial n|_S$. Для рассматриваемой задачи удобна форма интеграла Рэлея, в которую входит $p_s|_S$:

$$p_s(\mathbf{r}) = \frac{1}{2\pi} \int_S p_s(\mathbf{r}') \frac{\partial}{\partial n(\mathbf{r}')} \left(\frac{e^{ikR}}{R} \right) dS', \quad (6)$$

где \mathbf{r} – координата точки наблюдения, $R = |\mathbf{r} - \mathbf{r}'|$ – расстояние между точкой наблюдения и элементом поверхности интегрирования dS' . Поскольку для точек поверхности $\mathbf{r}' \in S$ выполняется связь $p_s(\mathbf{r}') = -p_i(\mathbf{r}')$, то расчет отраженной волны $p_s(\mathbf{r})$ свелся к простому интегрированию по поверхно-

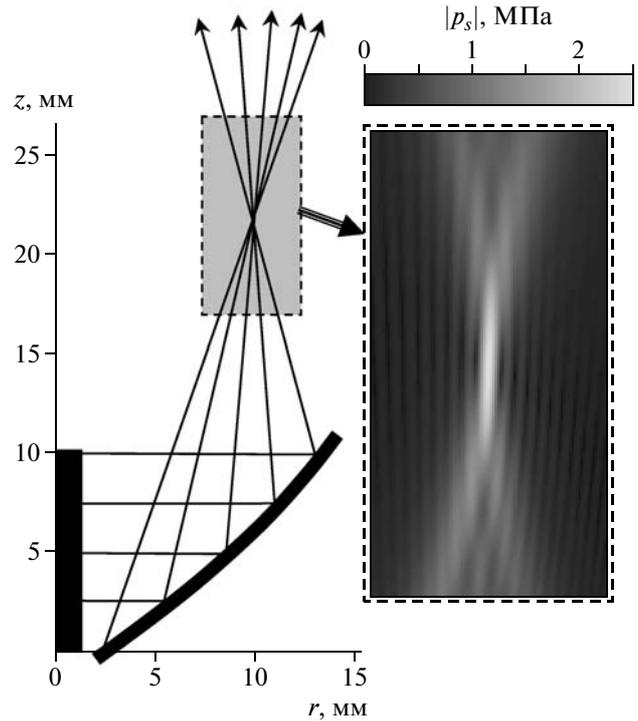


Рис. 5. Типичные результаты моделирования акустического поля. Слева показана геометрия исследуемого источника и ход акустических лучей. Область интереса (где проводился расчет) выделена серым прямоугольником. Справа в увеличенном виде показана рассчитанная структура амплитуды акустического давления. Шкала серого цвета является линейной, она приведена сверху. Мощность источника 40 Вт, высота 10 мм, диаметр 2.7 мм.

сти рефлектора от заданного на нем акустического давления падающей волны $p_i(\mathbf{r}')$.

3.3. Результаты моделирования

Совокупность формул (4) и (6) представляет собой решение рассматриваемой задачи. На их основе был создан численный алгоритм, позволяющий проводить расчет акустического поля в фокальной области ультразвукового аппликатора. Характерные результаты приведены на рис. 5. На вставке изображено распределение амплитуды акустического давления в плоскости (r, z) в прямоугольной области размером 5×10 мм. Как видно, благодаря фокусировке образуется довольно малая фокальная область, размер которой не превышает 0.5 мм в поперечном направлении и 2–3 мм в продольном направлении. Имеются боковые лепестки, но их относительный уровень невелик. Интенсивность волны в фокусе для параметров, указанных в подписи к рис. 5, составляет около 250 Вт/см^2 . Хотя на практике фокальная интенсивность будет ниже из-за неизбежных aberrаций и потерь на поглощение в ткани, рас-

считанный высокий уровень интенсивности указывает на то, что ультразвуковой катетер способен оказывать существенное термическое воздействие на ткань.

4. ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

4.1. Моделирование температурного поля

Действие катетера основано на нагреве тканей предсердия в устье легочной вены при поглощении в них ультразвука. Объемная плотность мощности тепловых источников Q определяется из закона сохранения энергии и составляет $Q = -\operatorname{div} \mathbf{I}$, где \mathbf{I} – вектор плотности потока энергии (интенсивность) волны. Она может быть выражена на основе рассчитанных параметров акустической волны, отраженной от рефлектора:

$\mathbf{I} = \operatorname{Re}(p_s \mathbf{v}_s^*)/2$. При этом сначала по формуле (6) следует провести расчет акустического давления на граничащей с тканью оболочке баллона катетера, а затем вычислить поле в ткани путем интегрирования по указанной границе с использованием той же формулы (6). При расчете поля в ткани следует учесть изменение скорости звука и наличие затухания, т.е. использовать $k = \omega/c + i\alpha$, где c – скорость звука, α – коэффициент поглощения в ткани предсердия. Возможен менее точный, но более простой метод расчета Q , основанный на часто используемом предположении о квазиплоском характере волны в ультразвуковом пучке. В этом приближении $Q = 2\alpha I$, где $I = |p_s|^2 / (2\rho_0 c_0)$ – модуль вектора интенсивности.

Распределение температуры в ткани при наличии источников тепловыделения описывается биотепловым уравнением переноса [17]:

$$\rho C_v \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \Delta T - w_b C_b (T - T_b) + Q. \quad (7)$$

Здесь ρ и C_v – плотность и удельная теплоемкость ткани, T – температура ткани, t – время, $\Delta = r^{-1} \partial / \partial r (r \partial / \partial r) + \partial^2 / \partial z^2$ – лапласиан с учетом аксиальной симметрии задачи, w_b – коэффициент перфузии, C_b – удельная теплоемкость крови, T_b – температура крови, κ – коэффициент теплопроводности, $Q \approx 2\alpha I$. Значения параметров, входящих в уравнение (7), выбирались следующими: $\rho = 1060$ кг/м³, $C_v = 3720$ Дж/(кг °С), $C_b = 3770$ Дж/(кг °С), $w_b = 13.5$ кг/(м³ с) [8], $T_b = 37^\circ\text{C}$, $\kappa = 0.5$ Вт/(м °С), $\alpha = 13$ Нп/(м МГц) [18]. Заметим, что на частоте 9 МГц характерная длина поглощения ультразвука в ткани составляет $\alpha^{-1} \approx 8.5$ мм, что примерно совпадает с типичной толщиной стенки предсердия. Это обстоятельство во многом обусловило выбор рабочей частоты катетера. Полезно также оценить харак-

терные времена процессов перфузии и диффузии тепла: $t_{\text{perf}} = \rho C_v / (w_b C_b)$ и $t_{\text{diff}} = L^2 \rho C_v / \kappa$, где L – толщина нагретой области. Подстановка параметров дает $t_{\text{perf}} \approx 80$ с и $t_{\text{diff}} \approx 8 \times L^2$ с, где масштаб L выражен в миллиметрах. Желаемая толщина области термического разрушения составляет от 1 до 4 мм, т.е. t_{diff} лежит в интервале от 8 до 130 с. Для сравнения, ультразвуковое воздействие производится в течение времени t_{HIFU} порядка 40–90 с. Как видно, $t_{\text{HIFU}} \leq t_{\text{diff}}, t_{\text{perf}}$, т.е. учет процессов теплоотвода является принципиальным.

Уравнение (7) решалось численно методом конечных разностей с использованием схемы Кранка-Николсона [19]. Поскольку конечно-разностное решение уравнения диффузии является стандартной процедурой, детали расчетного алгоритма здесь не приводятся. Для предсказания размеров области термокоагуляции на основе рассчитанного температурного поля использовалось понятие тепловой дозы [17, 20]:

$$D(\mathbf{r}, t) = \int_0^t R^{43-T(\mathbf{r}, t')} dt', \quad (8)$$

где температура T измеряется в градусах Цельсия, а параметр R задается кусочно-постоянным: $R = 0.25$ при $T < 43^\circ\text{C}$ и $R = 0.5$ при $T \geq 43^\circ\text{C}$. При расчетах считалось, что разрушение ткани происходит, если $D \geq D_{\text{damage}}$, где в качестве порогового значения тепловой дозы использовалось предложенное в работах по гипертермии значение $D_{\text{damage}} = 1.44 \times 10^4$ с [20].

Температура и соответствующая тепловая доза рассчитывались для различных значений акустической мощности источника W в диапазоне от 20 до 50 Вт. Расчеты проводились в двумерной прямоугольной области на плоскости (r, z) , расположенной перед баллоном, как показано на рис. 6. Нижняя граница области расчета считалась границей стенки предсердия. Учитывая, что стенка находится в контакте с циркулирующей в процессе работы сердца кровью, температура на указанной границе полагалась постоянной и равной 37°C . На остальных границах использовалось условие отсутствия теплотока. Чтобы минимизировать влияние адиабатических границ на температурное поле, центр области расчета совмещался с точкой геометрического фокуса. В качестве характеристики воздействия было выбрано время τ , необходимое для того, чтобы продольный размер зоны разрушения (где $D \geq D_{\text{damage}}$) достигал некоторого заданного значения L . Выбранная толщина кольцеобразной зоны абляции может условно считаться “желаемой” (например, $L = 4$ мм), т.е. время τ является временем необходимого воздействия. Анализ полученных данных показал, что зависимость τ от акустической мощ-

ности источника может быть приближенно аппроксимирована кривой регрессии вида:

$$\tau = \tau_0 (W/W_0)^{-\beta}, \quad (9)$$

где τ_0 – время необходимого воздействия при номинальной мощности $W_0 = 37$ Вт. Оказалось, что параметр τ_0 сильно изменяется не только в зависимости от желаемого L , но и от выбранного диаметра кольцевой фокальной области. В то же время показатель регрессии β оказался мало чувствительным к отмеченным факторам. Использование метода наименьших квадратов в исследованном диапазоне мощности $20 \text{ Вт} \leq W \leq 50 \text{ Вт}$ дало значение $\beta = 2.35 \pm 0.05$, что превышает значение $\beta > 1$, ожидаемое в отсутствие процессов теплоотвода в предположении, что разрушение ткани происходит при достижении некоторой критической температуры $T_{\text{threshold}} \sim W\tau$. Объяснением тому является то, что, во-первых, в качестве критерия термического воздействия использовалась не температура, а тепловая доза (8), и, во-вторых, в выбранном режиме имелся существенный отток тепла из-за теплопроводности и перфузии. Эмпирически полученная зависимость (9) учитывает эффекты теплоотвода в интересующем нас диапазоне мощностей для специфических параметров и режимов используемого устройства.

4.2. Эксперименты

по термоакустической дозиметрии

Эксперименты по наблюдению за процессом формирования зоны термокоагуляции были проведены с использованием полиакриламидного геля, который по своим физическим свойствам близок к живым тканям [21, 22]. Принципиальным отличием геля от ткани является лишь отсутствие в нем перфузии. Как отмечалось выше, характерное время перфузии в ткани составляет $t_{\text{perf}} \approx 80$ с, что в несколько раз превышает номинальное время ультразвукового воздействия. Поэтому эффект перфузии не дает заметного вклада в отвод тепла из обрабатываемой области. В то же время теплопроводность в геле сравнима с живыми тканями. Следовательно, в ограниченном диапазоне мощностей применима зависимость (9), позволяющая свести сравнительный анализ термоакустической эффективности катетеров различного типа посредством сравнения единственного параметра τ_0 – времени характерного воздействия при номинальной мощности. В отличие от трудоемких дозиметрических исследований на животных [23], дающих конечный результат только после длительных гистологических процедур и имеющих большой статистический разброс измеряемых характеристик, при использовании геля открывается возможность экспериментально получить детальную информацию о размерах и фор-

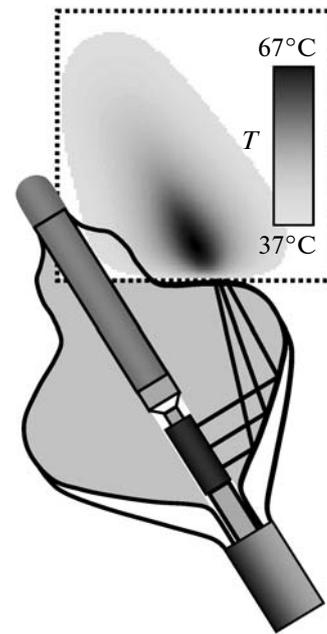


Рис. 6. Пример моделирования процесса ультразвукового нагрева ткани. Градациями серого цвета в квадратной области 20×20 мм (обведена пунктирной линией) показана температура ткани T через 23 с после начала излучения. Выходная акустическая мощность источника $W = 40$ Вт. При расчетах на нижней границе области задавалась постоянная температура 37°C .

ме создаваемых термокоагуляционных зон в зависимости от времени. Важным преимуществом при использовании геля в качестве среды для проведения термокоагуляционных экспериментов явились его оптические свойства, чувствительные к температуре. При нагревании гель остается прозрачным вплоть до 70°C , после чего возникает его помутнение, отчетливо видимое невооруженным глазом. При облучении ультразвуком помутнение происходит раньше всего в зонах, где интенсивность ультразвука наиболее велика. Таким образом, удается наблюдать *in situ* образование и рост зон теплообразной зоны разрушения в геле в результате облучения фокусированным ультразвуком рассматриваемого катетера показан на рис. 7.

В экспериментах исследовались три группы катетеров, по пять и более экземпляров в каждой группе. В пределах одной группы катетеры имели одинаковые размеры, и их отличия были вызваны лишь возможными погрешностями при их сборке, дефектами в ультразвуковом преобразователе и искажениями в форме рефлектора. Катетеры разных групп отличались диаметром фокальных колец (которые определяются размерами рефлектора). Диаметры колец в разных группах составляли 20, 25 и 30 мм.

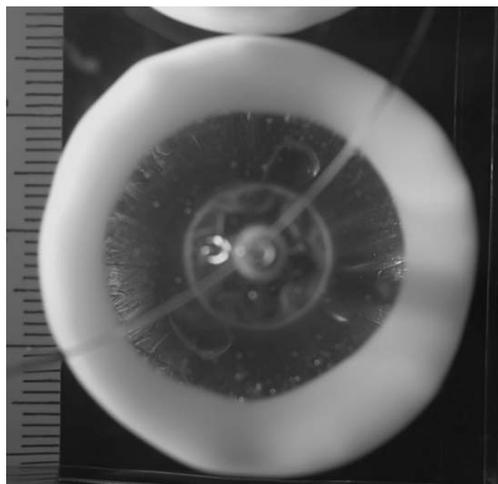


Рис. 7. Образование кольцеобразной зоны термокоагуляции в геле в результате воздействия фокусированного поля ультразвукового катетера с баллоном диаметром 30 мм. Вид сверху (при ориентации катетера как на рис. 4).

Эксперимент заключался в том, что в нагретую до 37°C ванночку с водой помещался гелевый образец, к нему вплотную подводился ультразвуковой аппликатор, включался режим облучения, затем проводилась видеосъемка зоны воздействия. Оказалось, что в силу неидеальности катетеров (по-видимому, из-за неоднородного характера колебаний поверхности пьезокерамического источника) кольцевая область разрушения часто получалась сильно неоднородной. При этом время $\tau^{(1)}$ образования первых участков термокоагуляции и время $\tau^{(2)}$ полного замыкания этих участков в желаемое кольцевую зону разрушения, как правило, не совпадали. При анализе результатов съемки с течением времени t анализировались следующие события: 1) появление первого помутнения в геле (при $t = \tau^{(1)}$); 2) возникновение полного кругового замыкания термокоагуляционной зоны вокруг баллона (при $t = \tau^{(2)}$); и 3) достижение значения глубины помутнения равного

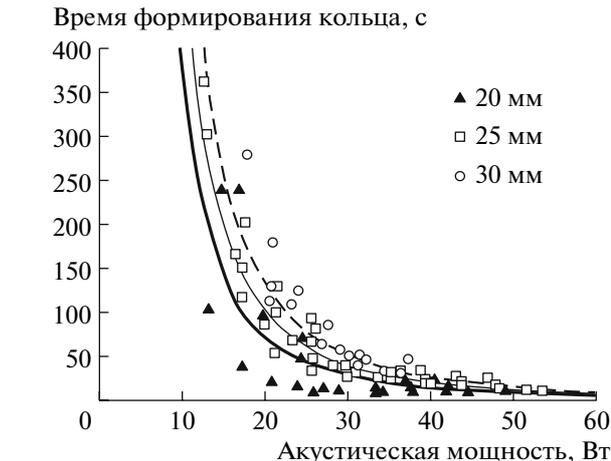


Рис. 8. Время формирования кольца термокоагуляции $\tau_0^{(2)}$ в зависимости от подаваемой акустической мощности катетера W для баллонов различных диаметров (помечены сверху).

$L = 4$ мм (при $t = \tau^{(3)}$). Выходная акустическая мощность катетеров W варьировалась в диапазоне от 10 до 60 Вт.

На рис. 8 показаны результаты измерений времени формирования кольца $\tau_0^{(2)}$ при различных значениях акустической мощности. Как и следовало ожидать, с ростом мощности время достижения эффекта уменьшается. На графике линии аппроксимируют результаты измерений зависимостями вида (9) при использовании значения $\beta = 2.35$, найденного при численном моделировании. Как видно, указанные зависимости неплохо соответствуют наблюдениям. С уменьшением диаметра баллона аппликатора время возникновения термического разрушения уменьшается.

Тот факт, что измерения при различных значениях акустической мощности W хорошо ложатся на кривую регрессии вида (9), позволяет повысить точность измерения времени наступления эффекта при номинальном уровне мощности $W = W_0$. Такое уточнение весьма желательно, т.к.

Время воздействия для достижения желаемого события при номинальной мощности $W_0 = 37$ Вт (см. описание в тексте)

Диаметр баллона аппликатора (мм)	Номинальное время воздействия (с)		
	$\tau_0^{(1)}$ Начало коагуляции	$\tau_0^{(2)}$ Замыкание кольца коагуляции	$\tau_0^{(3)}$ Толщина кольца $\Delta z = 4$ мм
20	5.2 ± 1.1	17.6 ± 3.7	27.6 ± 6.1
25	5.7 ± 1.8	24.7 ± 6.5	37.9 ± 8.5
30	6.2 ± 1.9	31.7 ± 10.0	49.5 ± 7.2
Среднее по всем катетерам	5.6 ± 1.8	23.6 ± 6.3	36.4 ± 7.4

количество экспериментальных катетеров ограничено. Поэтому при обработке данных для каждого события с использованием формулы (9) в предположении $\beta = 2.35$ методом наименьших квадратов рассчитывались значения характерного времени τ_0 . Напомним, что τ_0 — это время воздействия для достижения желаемого события при номинальной мощности $W_0 = 37$ Вт. Результаты обработки собраны в таблице. Видно, что характерное время появления первых участков разрушения составляет несколько секунд, а желаемый эффект возникновения кольцеобразной области термокоагуляции составляет несколько десятков секунд, вплоть до минуты. При этом кольца меньшего диаметра образуются быстрее, что закономерно, поскольку при этом акустическая энергия источника выделяется в меньшем объеме.

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Исследованный в настоящей работе ультразвуковой аппликатор является перспективным медицинским инструментом для лечения фибрилляции предсердий. Отличительной особенностью указанного устройства по сравнению с существующими терапевтическими системами, использующими мощный ультразвук, является наличие в нем складного (надувного) рефлектора из тонкой полимерной пленки, диаметр которого в рабочем состоянии составляет от 20 до 30 мм, а в сложенном состоянии — менее 3 мм. Такая особенность конструкции позволяет осуществлять катетерный ввод аппликатора в сердце пациента. Акустическое поле аппликатора также обладает особенностями по сравнению с традиционными терапевтическими источниками. Ультразвуковой преобразователь представляет собой миниатюрный цилиндр из пьезокерамики. Излучаемая волна сначала цилиндрически расходится, а затем отражается от акустически мягкого рефлектора с параболической образующей и, наконец, фокусируется. В отличие от классических фокусирующих устройств, в рассматриваемом катетере ультразвуковой пучок направляется не в точку (фокус), а в относительно тонкое фокальное кольцо диаметром 20–30 мм, вытянутое в направлении распространения ультразвукового пучка на 6–10 мм (см. рис. 5). Благодаря этому за несколько десятков секунд осуществляется одновременная термокоагуляция тканей во всей окружности устья легочной вены. При этом нет необходимости плотного контакта между баллоном и тканями предсердия, что является большим преимуществом по сравнению с аппликаторами, использующими другие принципы воздействия на ткань.

В работе создан алгоритм расчета ультразвукового поля и соответствующей тепловой дозы. Численная модель позволяет описать все особенности работы катетера и провести оптимизацию

размеров и других параметров устройства. На основе моделирования предложена эмпирическая зависимость времени возникновения термического разрушения от приложенной акустической мощности с учетом теплопроводности. Эта зависимость использована при анализе экспериментальных данных. В эксперименте взаимосвязь между размерами области термокоагуляции и подаваемой акустической мощностью катетера была изучена с использованием фантома биоткани, изготовленного из полиакриламидного геля. Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанный ультразвуковой катетер способен производить кольцевые зоны поражения, требуемые для лечения фибрилляции предсердий. Диаметр указанной кольцевой зоны и время наступления разрушения зависят от геометрических размеров и акустической мощности используемых катетеров. Найденные закономерности позволяют выработать практические рекомендации для выбора акустической мощности и времени прогрева в процессе создания кольцеобразных зон разрушений в живой ткани с использованием катетеров различных размеров и конфигураций и, тем самым, повысить эффективность и безопасность исследованного терапевтического устройства.

Проведенные эксперименты с использованием гелевых фантомов биоткани выявили и некоторые особенности области термического разрушения, не предсказываемые аксиально-симметричной моделью аппликатора. Оказалось, что в ряде случаев кольцевая область разрушений является неоднородной, некоторые участки возникают раньше и вырастают до больших размеров, а в некоторых местах разрушение начинается с задержкой или не наступает вовсе. Эти особенности вызваны наличием угловой зависимости интенсивности ультразвука в пределах кольца. Причиной тому могут быть неидеальность формы рефлектора и неравномерный характер колебаний поверхности пьезокерамического источника. Теоретический анализ указанных особенностей возможен с использованием предложенных моделей акустического и температурного полей.

Работа финансировалась компанией Pro-Rhythm, Inc. Исследования одного из авторов (ОАС) поддержаны грантами РФФИ 08-02-00368, МНТЦ 3691 и NIN R01EB007643. Авторы благодарны П. Качковскому за консультации по использованию полиакриламидного геля, а также В.А. Хохловой за полезное обсуждение возможности возникновения нелинейных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C. et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats

- originating in the pulmonary veins // *N. Engl. J. Med.* 1998. V. 339. P. 659–666.
2. Cox J., Canavan T., Schussler R. The surgical treatment of atrial fibrillation II: Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation // *Thorac. Cardiovascular Surg.* 1991. V. 101. P. 406–426.
 3. Keane D., Reddy V., Ruskin J. Emerging concepts on catheter ablation of atrial fibrillation from the Tenth Annual Boston atrial fibrillation symposium // *J. of Cardiovascular Electrophysiology.* 2005. V. 16. № 9. P. 1025–1028.
 4. Tse H.-F., Sin P.-Y., Siu C.-W., Tsang V., Lam C.L.K., Lau C.-P. Successful pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation improves quality-of-life in patients with atrial fibrillation // *PACE.* 2005. V. 28. P. 421–424.
 5. Pappone C., Oreto G., Rosanio S. et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation // *Circulation.* 2001. V. 104. P. 2539–2544.
 6. Бэйли М.Р., Хохлова В.А., Сапожников О.А., Карел С.Г., Крам Л.А. Физические механизмы воздействия терапевтического ультразвука на биологическую ткань (обзор) // *Акуст. журн.* 2003. Т. 49. № 4. С. 437–464.
 7. Diederich C.J., Nau W.H., Taylor K., Maguire M.A., Picazo G., Gangu M., Lesh M.D. Ultrasound catheters for circumferential cardiac ablation // *Proc. SPIE Conf. Thermal Treatment of Tissue with Image Guidance (SPIE, San Jose, CA).* 1999. V. 3594. P. 26.
 8. Zimmer J.E., Hynynen K., He S., Marcus F. The feasibility of using ultrasound for cardiac ablation // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 1995. V. 42. № 9. P. 891–897.
 9. Fjield T., Harhen E.P., Acker D.E., Lopath P.D. Thermal treatment methods and apparatus with focused energy application // *United States Patent 7326201, Issued Feb. 5, 2008.*
 10. Brockenbrough E., Braunwald E. A new technique for left ventricular angiography and transseptal left heart catheterization // *Am. J. Cardiol.* 1960. V. 6. P. 219–231.
 11. Lingeman J.E., Zafar F.S. Lithotripsy systems // In: Smith A.D., Badlani G.H., Bagley D.H., et al. *Smith's Textbook of Endourology.* St Louis, Mo: Quality Medical Publishing. 1996. P. 553–589.
 12. Krimholtz R., Leedom D.A., Matthaiei G.L. New equivalent circuits for elementary piezoelectric transducers // *Electronics Letters.* 1970. V. 6. № 12. P. 398–399.
 13. Beissner K. Ultrasonic power measurement using sound radiation force // *Acustica.* 1985. V. 58. № 1. P. 17–26.
 14. Алексеев В.К., Лепендин Л.Ф. Акустическое поле пульсирующего кольца на цилиндре // *Акуст. журн.* 1967. Т. 14. № 4. С. 126.
 15. Pierce A.D. *Acoustics: An introduction to its physical principles and applications.* NY: Acoust. Soc. Amer. 1991. 678 p.
 16. Бреховских Л.М. Дифракция волн на неровной поверхности // *Журн. exper. и теор. физ.* 1952. Т. 23. № 3. С. 275–288.
 17. Pennes H.H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm // *J. Appl. Physiol.* 1948. V. 1. P. 93–122.
 18. Goss S.A., Johnson R.L., Dunn F. Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues // *J. Acoust. Soc. Am.* 1978. V. 64. № 2. P. 423–458.
 19. Crank J., Nicolson P. A practical method for numerical evaluation of solutions of partial differential equations of the heat conduction type // *Proc. Camb. Phil. Soc.* 1947. V. 43. P. 50–67.
 20. Sapareto S.A., Dewey W.C. Thermal dose determination in cancer therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984. V. 10. № 6. P. 787–800.
 21. Howard S., Yuen J., Wegner P., Zanelli C.I. Characterization and FEA simulation for a HIFU phantom material // *Proc. of IEEE Ultrasonic Symposium.* 2003. P. 1270–1273.
 22. Lafon C., Zderic V., Noble M.L., Yuen J.C., Kaczkowski P.G., Sapozhnikov O.A., Chavier F., Crum L.A., Vaezy S. Gel phantom for use in high-intensity focused ultrasound dosimetry // *Ultrasound in Medicine and Biology.* 2005. V. 31. № 10. P. 1383–1389.
 23. Nakagawa H., Yamanashi W.S., Pitha J.V., Arruda M., Wang X., Otomo K., Beckman K.J., McClelland J.H., Lazzara R., Jackman W.M. Comparison of *in vivo* tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation // *Circulation.* 1995. V. 91. P. 2264–2273.