

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М. В. ЛОМОНОСОВА**

ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи
УДК 534.2

БЕССОНОВА Ольга Владимировна

**НЕЛИНЕЙНЫЕ ЭФФЕКТЫ В МОЩНЫХ ФОКУСИРОВАННЫХ
УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПУЧКАХ: МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ
В НЕИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ**

Специальность: 01.04.06 – акустика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

МОСКВА – 2010

Работа выполнена на кафедре акустики физического факультета
Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель: кандидат физико-математических наук,
доцент Хохлова Вера Александровна

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,
Карабутов Александр Алексеевич

кандидат физико-математических наук,
Демин Игорь Юрьевич

Ведущая организация: Акустический институт
имени академика Н.Н. Андреева

Защита диссертации состоится “ 17 ” июня 2010 года в 16.00 на заседании
Диссертационного Совета Д 501.001.67 при Московском государственном
университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, ГСП-1, Москва,
Ленинские горы, МГУ, физический факультет, физическая аудитория
имени Р.В.Хохлова.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке физического
факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан “ 11 ” мая 2010 года.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д 501.001.67

кандидат физико-математических наук,

А.Ф. Королев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Изучение проблем, связанных с распространением высокоинтенсивных фокусированных ультразвуковых пучков, является одним из активно развивающихся современных направлений нелинейной акустики. Возросший в последнее время интерес к этим задачам во многом обусловлен созданием медицинских приборов нового поколения, в которых фокусированный ультразвук высокой интенсивности (или сокращенно HIFU от словосочетания High Intensity Focused Ultrasound) используется для неинвазивного разрушения опухолей, остановки внутренних кровотечений при травмах, ультразвуковой коррекции фигуры, направленной доставки лекарств.

При использовании любого медицинского оборудования необходимо полное понимание всего спектра его возможного влияния на организм человека, как благоприятного, так и, в особенности, неблагоприятного. Разработка подходов для измерений и расчетов параметров волновых полей, создаваемых устройствами для ультразвуковой диагностики и терапии, является необходимым условием их использования. В области HIFU этот вопрос остаётся до сих пор не решенным. Несмотря на то, что HIFU системы уже используются в клиниках, до сих пор не существует общепринятых международных стандартов для описания создаваемых ими полей и их сертификации. Физические механизмы воздействия мощного ультразвука на ткань и соответствующие биоэффекты также требуют дальнейших исследований. Существует проблема выбора наиболее важных параметров акустического поля, которые определяют те или иные биологические эффекты в тканях. Одним из основных осложняющих факторов при описании полей HIFU является сильное проявление нелинейных эффектов, которые приводят к генерации высших гармоник в спектре распространяющейся волны, асимметричному искажению профиля волны, формированию ударных фронтов и дополнительному поглощению энергии волны на разрывах.

На сегодняшний день режимы работы систем ультразвуковой хирургии характеризуются значениями усреднённой по времени и/или по области фокального пятна интенсивности, рассчитанными в приближении линейного распространения гармонической волны. Временной профиль волны при этом остается гармоническим, и величина интенсивности однозначно определяет пиковые значения и пространственные распределения акустического давления. По известному распределению интенсивности линейной волны можно

рассчитать ожидаемый нагрев ткани, а максимальная величина отрицательной фазы давления позволяет оценить вероятность кавитационных эффектов. Однако ясно, что в нелинейном поле знания только интенсивности недостаточно. В нелинейном пучке тепловые эффекты усиливаются за счёт генерации высших гармоник, а при образовании разрывов в профиле волны мощность тепловыделения может возрасти в несколько десятков раз. Максимальное отрицательное давление в асимметрично искаженном нелинейном профиле волны, напротив, всегда меньше, чем в линейном пучке. По мере усиления нелинейных эффектов пространственная структура различных параметров поля, таких, как амплитуда высших гармоник, пиковые положительное и отрицательное давления, полная интенсивность и эффективная мощность тепловыделения волны, будет изменяться различным образом.

Информация о пространственной локализации параметров нелинейных полей, создаваемых медицинскими ультразвуковыми преобразователями, необходима для планирования и предсказания результатов ожидаемого терапевтического воздействия. Измерение нелинейных полей ультразвуковых преобразователей в широком диапазоне используемых мощностей даже в воде является сложной дорогостоящей процедурой, требующей использования миниатюрных широкополосных гидрофонов, и практически невозможно в биологической ткани. Детальное измерение поля в воде обычно проводится лишь при малых интенсивностях, а затем полученные результаты переносятся на большие интенсивности путем линейной экстраполяции. Ясно, что при этом теряются нелинейные эффекты, проявляющиеся различным образом при различных уровнях интенсивности и по-разному изменяющие различные параметры акустического поля. При характерных используемых в HIFU интенсивностях нелинейные эффекты могут даже привести к эффекту насыщения, когда параметры поля в фокусе за счет поглощения энергии волны на разрывах перестают зависеть от мощности излучателя.

Еще более сложной оказывается проблема перенесения полученных в воде результатов на биологическую ткань, что необходимо при планировании хирургической процедуры. В настоящее время это делается путем уменьшения полученного значения интенсивности в воде с учётом поглощения в ткани $0.05 \div 0.15 \text{ Нп см}^{-1} \text{ МГц}^{-1}$. Такой упрощенный метод расчета приводит сразу к нескольким ошибкам, связанным с игнорированием или с неправильным учетом нелинейных эффектов, и потому, в любом случае, может дать сильно отличающийся от реальности результат. Дело в том, что даже если нелинейные

поля достаточно точно измерены в воде, эти данные невозможно прямым образом перенести на ткань, в которой поглощение гораздо больше. Соответственно, и накапливающиеся нелинейные эффекты при распространении волны в воде либо ткани будут проявляться различным образом. Чем ближе режим фокусировки в воде к разрывному и, тем более, к насыщению, тем больше будет ошибка при оценке параметров поля в ткани.

Проведение количественных расчётов уровней давления и интенсивности нелинейного фокусированного ультразвука в средах с различным поглощением, подтвержденных данными измерений, является поэтому, несомненно, важным как для определения эффективности воздействия, так и для оценки его безопасности. Исследование влияния нелинейных эффектов на изменение коэффициентов концентрации фокусирующих систем и достижение предельных значений акустических полей при фокусировке в средах с различным поглощением представляет интерес и с фундаментальной физической точки зрения. Количественное определение значений параметров нелинейных фокусированных полей стало возможным с использованием методов численного моделирования, которое может служить мощным дополняющим, а часто и заменяющим реальный эксперимент инструментом для калибровки полей преобразователей, использующихся в ультразвуковой хирургии, перенесения полученных в воде данных на ткань, предсказания возможных биологических эффектов в ткани и разработки стандартов использования HIFU.

До настоящего времени подробное исследование мощных фокусированных ультразвуковых пучков в широком диапазоне мощностей излучателей, применяемых в HIFU-хирургии, провести не удавалось. Большое количество работ посвящено исследованиям акустического поля нефокусирующих или слабо фокусирующих излучателей диагностического ультразвука; часто использовались идеализированные модели гауссовских излучателей, поле которых имеет гладкую структуру, удобную для моделирования, но далекую от реальности; либо исследовались режимы слабой нелинейности в фокусированных пучках. Расчёты и измерения нелинейных сильно фокусированных HIFU полей с учетом образования разрывов проведены лишь для нескольких преобразователей и выбранных конкретных режимов их работы.

В современных приборах, применяемых в ультразвуковой хирургии, уровень интенсивности в фокальной области достигает 25 кВт/см^2 , что приводит к образованию разрывов большой амплитуды (до 80 МПа). При этом

возможен локальный сверхбыстрый, за несколько миллисекунд, нагрев ткани до температур выше 100°C и возникновение кипения. До последнего времени эти эффекты сверхбыстрого нагрева до температур кипения в ткани, связанные с образованием разрывов, не исследовались. Однако они являются чрезвычайно важными с точки зрения решения практических медицинских задач, поскольку образование пузырьков пара при кипении в ткани кардинальным образом меняет процесс воздействия ультразвука на ткань.

В данной диссертационной работе численно исследованы нелинейные эффекты при фокусировке мощных ультразвуковых пучков в воде и в биологической ткани в широком диапазоне характерных для HIFU параметров излучателей различной геометрии и излучаемой мощности. Предложен и обоснован новый метод определения параметров нелинейного акустического поля в ткани, основанный на полученных в воде результатах. Последняя часть работы посвящена исследованию нагрева биологической ткани за счет поглощения на разрывах, что необходимо для разработки эффективных и безопасных протоколов неинвазивного хирургического воздействия ультразвука на ткань. Исследованы температурные поля в гелевом фантоме ткани и в реальной биологической ткани, рассчитаны и измерены времена нагрева среды до 100°C для различных амплитуд разрывов в фокусе. Исследовано влияние диффузии тепла; показано, для каких интенсивностей она начинает играть существенную роль при расчете времени достижения температуры кипения.

Цели и задачи диссертационной работы

Основной целью настоящей работы стало развитие физических подходов, позволяющих исследовать структуру акустического поля и определить уровни давления в мощных фокусированных пучках, используемых в современных устройствах для ультразвуковой хирургии, а также получить новые сведения о связи между волновым полем и физическими механизмами возникающих при этом биологических эффектов. В рамках указанной цели решались следующие конкретные задачи:

1. Разработка численного алгоритма, позволяющего моделировать задачи распространения мощных фокусированных нелинейных акустических волн в воде и биологической ткани с учетом образования узких ударных фронтов большой амплитуды и сильной пространственной локализации поля в области фокуса.

2. Численное исследование влияния нелинейно-дифракционных эффектов и аподизации поля на источнике на изменение пиковых значений и пространственной структуры различных характеристик нелинейных фокусированных полей, создаваемых источниками ультразвуковой хирургии в воде в широком диапазоне параметров таких источников и излучаемой мощности.
3. Исследование возможности перенесения результатов численного моделирования или измерений нелинейных волновых полей в воде на поглощающие среды. Разработка метода определения параметров нелинейных фокусированных ультразвуковых пучков в биологической ткани, основанного на измерениях или моделировании поля в воде.
4. Количественное исследование явления усиления теплового воздействия ультразвука на ткань за счет нелинейных эффектов в режимах, характерных для приборов, применяемых в неинвазивной хирургии. Исследование эффекта сверхбыстрого нагрева и возникновения локального кипения в биологической ткани в фокусе излучателя при воздействии разрывной волны.

Научная новизна работы

1. Впервые задача фокусировки мощных ультразвуковых пучков разрывных волн исследована в широком диапазоне параметров, характерных для устройств ультразвуковой хирургии. Построены калибровочные кривые, позволяющие рассчитать значения пиковых давлений и интенсивности в фокусе для различных режимов работы поршневых преобразователей в воде и поглощающей биологической ткани.
2. Показаны особенности изменения пространственной структуры различных характеристик ультразвуковых полей, связанные с образованием разрывов. Обнаружен эффект формирования двух разрывов на одном периоде волны в фокальной области пучка за счет интерференции прямой и краевой волн.
3. Предложен, обоснован и подтвержден в численном и физическом экспериментах новый метод определения параметров нелинейной сильно фокусированной акустической волны в биологической ткани на основе полученных в воде результатов моделирования или измерений.
4. Показано, что в условиях, характерных для современной клинической практики, образование разрывов и поглощение энергии волны на ударных фронтах могут приводить к локальному нагреву биологической ткани до

температур выше 100°C и возникновению кипения в течение нескольких миллисекунд.

Достоверность полученных в работе результатов подтверждается данными экспериментов, проведенных при совместных исследованиях с Центром промышленного и медицинского ультразвука лаборатории прикладной физики университета шт. Вашингтон (Сиэтл, США), а также соответствием результатов теоретическим оценкам и данным численных расчетов, полученным в работах других авторов.

Практическая ценность

1. Предлагаемая работа, помимо результатов фундаментального характера, представляет собой основу для разработки новых стандартов описания полей, создаваемых устройствами неинвазивной хирургии, методов повышения безопасности и эффективности воздействия ультразвука на ткань, и, таким образом, будет способствовать дальнейшему внедрению этого метода для лечения больных.
2. Полученные калибровочные кривые по изменению коэффициентов концентрации поля в нелинейном пучке позволяют рассчитать величины пиковых давлений и интенсивности в фокусе произвольного поршневого ультразвукового преобразователя при любом уровне его возбуждения. Данные результаты представляют несомненную практическую важность и могут использоваться для определения величин акустических параметров нелинейного поля в фокусе и выбора оптимальных уровней облучения.
3. Представленный новый метод определения параметров нелинейного поля в фокусе ультразвукового преобразователя в ткани на основе данных, полученных в воде, чрезвычайно важен для планирования хирургической процедуры. Результаты моделирования могут быть использованы как альтернатива физическим измерениям и совместно с предложенным методом могут применяться для определения значений параметров поля в фокусе с высокой точностью даже при наличии ударных фронтов в профиле волны.
4. Предсказанный в численном моделировании и получивший подтверждение в эксперименте эффект сверхбыстрого нагревания ткани до температур выше 100°C и возникновения кипения за несколько миллисекунд после начала воздействия ультразвуком позволяет использовать возможности диагностического ультразвука для визуализации области воздействия

HIFU при разработке клинических протоколов облучения, прицеливании, мониторинге воздействия в режиме реального времени.

Положения, выносимые на защиту:

1. Полученные количественные данные для коррекции коэффициентов концентрации и насыщения ультразвукового поля в фокусе нелинейного пучка позволяют рассчитать различные характеристики нелинейно-искаженных профилей волны в широком интервале параметров и мощностей фокусированных поршневых преобразователей, использующихся в устройствах ультразвуковой хирургии.
2. Интерференция прямой и краевой волн в фокусированных пучках, создаваемых поршневыми источниками, может приводить к формированию двух ударных фронтов на одном периоде волны при её распространении в режиме развитых разрывов.
3. Разработанный новый алгоритм перенесения результатов измерений акустического поля в воде на поглощающие среды, основанный на масштабировании амплитуды волны на излучателе, позволяет определять значения различных параметров акустического поля, таких как пиковые давления, интенсивность и мощность тепловыделения, в фокальной области излучателей для ультразвуковой хирургии.
4. Образование ударного фронта в профиле волны в фокальной области пучка в биологической ткани может приводить к локальному сверхбыстрому нагреванию ткани до температуры кипения и формированию паровых пузырьков в течение нескольких миллисекунд. Аналитические оценки тепловыделения, основанные на теории слабых ударных волн, позволяют предсказать время возникновения кипения в ткани с точностью 10%.
5. При измерении (с 10% точностью) в воде параметров разрывных профилей волн с интенсивностью до 25 кВт/см^2 необходимы следующие требования к ширине полосы пропускания ультразвуковых приемников: 15 гармоник основной частоты для определения пикового отрицательного давления и средней интенсивности, более 40 гармоник – для пикового положительного давления, более 100 гармоник – для мощности тепловыделения.

Апробация работы

Вошедшие в диссертацию результаты докладывались на основных профильных российских и международных конференциях последних лет: международной конференции “Актуальные проблемы нелинейной волновой физики” (Нижний Новгород, 2005), 4-й совместной конференции акустического общества Америки и акустического общества Японии (Гавайи, Гонолулу, 2006), на X и XI Всероссийских школах - семинарах “Волновые явления в неоднородных средах” (Звенигород, 2006 и 2008), на XVIII, XIX и XX сессиях Российского акустического общества (Таганрог, 2006, Нижний Новгород, 2007, и Москва, 2008), на научной школе Therapeutic ultrasound (Франция, Каржез, 2007), на 14-ом «Международном конгрессе по звуку и колебаниям» (Австралия, Кернс, 2007), на 7-ом Международном симпозиуме по терапевтическому ультразвуку – ISTU7 (Корея, Сеул, 2007), на 19-ом Международном конгрессе по акустике – ICA2007 (Испания, Мадрид, 2007), на совместной конференции Американского акустического общества и Европейской ассоциации акустиков «Акустика-08» (Франция, Париж, 2008), на 18-ом Международном симпозиуме по нелинейной акустике - ISNA18 (Швеция, Стокгольм, 2008), на 156й, 157й и 158й сессиях Американского акустического общества (Майами, октябрь 2008; Портленд, апрель 2009, и Сан-Антонио, октябрь 2009), на конкурсе студенческих и аспирантских работ при содействии центра энергосберегающих технологий (Москва, 2009), на Международном симпозиуме по акустике IEEE IUS (Италия, Рим, 2009), 9-ом Международном симпозиуме по терапевтическому ультразвуку – ISTU9 (Франция, Экс-ан-Прованс, 2009), на конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты инновационных проектов физического факультета МГУ», а также обсуждались на научных семинарах Акустического института им. Н.Н. Андреева, кафедры акустики и лаборатории лазерной оптоакустики кафедры общей физики и волновых процессов физического факультета МГУ.

Публикации

По результатам исследований, представленных в диссертации, опубликовано 23 научные работы, список которых приведен в конце автореферата, в том числе 4 статьи в реферируемых журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти глав, в первой из которых представлен обзор терапевтических применений мощного фокусированного

ультразвука, а следующие четыре являются оригинальными, заключения и списка литературы. Общий объем работы 142 страницы текста, включающего 56 рисунков и список цитируемой литературы из 160 наименований.

Личный вклад автора

Все изложенные в диссертационной работе оригинальные результаты получены автором лично, либо при его непосредственном участии.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **Введении** обоснована актуальность исследуемой проблемы, сформулированы цели работы, описано краткое содержание работы по главам.

В первой главе представлен обзор литературы по применениям мощного фокусированного ультразвука в терапевтических медицинских приложениях. Отмечены важные этапы развития, основные экспериментальные результаты и теоретические идеи, сформировавшие фундамент данной области.

Вторая глава посвящена построению численной модели для расчета акустических полей фокусированных поршневых преобразователей с учетом образования разрывов большой амплитуды и сильной пространственной локализации поля при фокусировке. Проводится сравнение эффективности и точности численных схем, применяющихся при моделировании нелинейных акустических волн с узким ударным фронтом, с целью определения наиболее оптимальной. Также проводится исследование влияния полосы пропускания гидрофона и количества гармоник, полученных в численном эксперименте, на определение с высокой точностью акустических параметров поля при фокусировке в режиме развитых разрывов.

В § 2.1 описываются существующие спектральные и временные подходы к решению задачи, а также проблемы, связанные с моделированием и измерением дифрагирующих разрывных волн высокой амплитуды.

В § 2.2 рассматриваются основные особенности распространения разрывных волн на примере плоской волны. Численно моделируется уравнение типа Бюргерса в среде, поглощение в которой представляет сумму квадратичного и линейного по частоте законов поглощения:

$$\frac{\partial P}{\partial z} - P \frac{\partial P}{\partial \theta} - A_b \frac{\partial^2 P}{\partial \theta^2} - A_l L(P) = 0. \quad (1)$$

Здесь $P = p/p_0$ – акустическое давление, нормированное на исходную амплитуду p_0 на источнике; $z = x/x_p$ – координата распространения,

нормированная на длину образования разрыва в плоской волне $x_p = c_0^3 \rho_0 / \epsilon p_0 \omega_0$, $\theta = \omega_0 \tau$ – безразмерное время; $L(P)$ – оператор поглощения; параметр $A = x_p / x_n$ учитывает относительный вклад нелинейных и диссипативных эффектов: $A_b = b \omega_0 / \epsilon p_0$ (в воде), $A_t = c_0^3 \rho_0 \alpha_t / \epsilon p_0 \omega_0$ (в ткани). В качестве граничного условия задается гармоническая волна: $P(z = 0, \theta) = -\sin \theta$. Показано, что при использовании спектрального алгоритма для моделирования разрывной волны (схема Рунге-Кутты) необходимо иметь около 7 точек на разрыв, иначе в восстановленном профиле волны присутствуют осцилляции Гиббса. При величине амплитуды разрыва 100 МПа и частоте 2 МГц, что является характерными величинами в эксперименте, с которым сравниваются результаты данной работы, это дает оценку в 10 тысяч гармоник для прямого моделирования задачи. Уменьшить количество гармоник при численном решении возможно с помощью введения искусственного поглощения. Приводятся максимальные значения коэффициента искусственной вязкости, при которых численное решение с использованием спектрального подхода не отличается от точного более чем на 5%. Показано, что при использовании удароулавливающих схем типа Годунова происходит автоматическое уширение фронта волны за счет собственной схемной вязкости до 5 точек на разрыв, а для достижения той же точности численного решения можно использовать гораздо меньше гармоник (256 для рассмотренного выше случая). Показано, что присутствие схемной вязкости в схемах типа Годунова делает неправильным расчет мощности тепловыделения в среде по обычно используемой формуле затухания каждой из гармоник

численного решения: $q = 2 \sum_{n=1}^{N_{\max}} \alpha_n I_n$. Такой расчет дает заниженные результаты, так как в этом случае не учитывается собственная вязкость схемы на этапе выполнения нелинейного оператора. Необходимо использовать прямое вычисление мощности тепловыделения как градиента полной интенсивности поля $q = -dI / dx$.

В § 2.3 описывается численный алгоритм решения задачи о фокусировке мощного ультразвукового пучка на основе решения уравнения типа Хохлова-Заболотской-Кузнецова (ХЗК):

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \left[\frac{\partial P}{\partial z} - NP \frac{\partial P}{\partial \theta} - A_b \frac{\partial^2 P}{\partial \theta^2} - A_t L(P) \right] = \frac{1}{4G} \Delta_{\perp} P. \quad (2)$$

Здесь $z = x/F$ – координата распространения, нормированная на фокальную длину F , $R = r/a_0$ – поперечная координата, нормированная на радиус излучателя a_0 , $N = F/x_p$ – параметр нелинейности; $G = x_d/F$ – параметр дифракции, где $x_d = \omega_0 a_0^2 / 2c_0$ – дифракционная длина; $A_b = \alpha_b F$ – параметр поглощения в воде и $A_t = \alpha_t F$ – параметр поглощения в ткани. В качестве граничного условия также задается гармоническая волна на фокусированном поршневом излучателе. Особенностью моделирования сильнофокусированных NIFU полей является наличие высокоамплитудных ударных фронтов в профиле волны, что приводит к большим градиентам поля не только по времени, но и в пространстве. Расчеты показали, что при описании таких полей даже с использованием удароуправляющих схем типа Годунова на ударный фронт должно попадать не менее 7 точек, что необходимо обеспечивать с помощью введения дополнительного поглощения.

В § 2.4 описывается экспериментальная установка, созданная в Центре промышленного и медицинского ультразвука лаборатории прикладной физики университета шт. Вашингтон (Сиэтл, США). Автор диссертационной работы участвовал в подготовке эксперимента, при анализе и обсуждении полученных данных. Схема экспериментальной установки, позволяющей измерять профили волны с помощью миниатюрного оптоволоконного гидрофона, показана на рис. 1. Использовался излучатель частотой 2 МГц, диаметром и фокусным расстоянием 44 мм. При моделировании размер излучателя ($2a_0 = 44.8$ мм) и пространственная аподизация амплитуды давления на нем в граничном условии модифицированы таким образом, чтобы численное решение в фокальной области пучка при линейной фокусировке наиболее точно соответствовало данным измерений:

$$p(x=0) = \begin{cases} -\frac{p_0}{\sqrt{1+r^2/F^2}} \sin[\omega_0(\tau + r^2/2c_0F)] & r \leq a_0 \\ 0, & r > a_0 \end{cases} \quad (3)$$

Результаты численного моделирования использовались для анализа инструментальных ограничений в эксперименте. Показано, что одним из наиболее существенных ограничений при измерениях разрывных профилей давления является ограниченность и неточность определения частотной

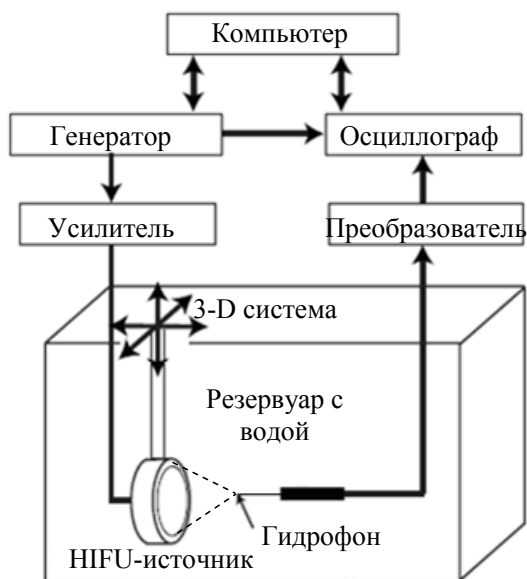


Рис. 1. Диаграмма экспериментальной установки для измерения профиля волны в воде.

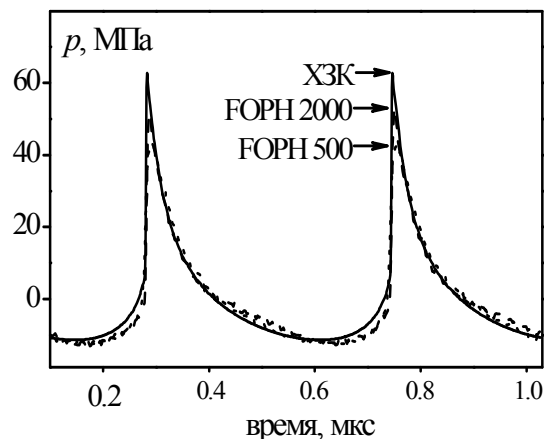


Рис. 2. Ударные профили волны, промоделированные (сплошная линия) и измеренные (штрих и пунктир) в фокусе пучка в воде.

характеристики гидрофона. Рисунок 2 показывает сравнение профилей волны давления в фокусе, промоделированных (сплошная линия) и измеренных двумя различными гидрофонами: FOPH 500 (штриховая линия, полоса пропускания 30 МГц) и FOPH 2000 (пунктирная линия, полоса пропускания 100 МГц). Для излучателя с частотой 2 МГц с помощью гидрофона FOPH 500 может быть измерено только 15 гармоник, с помощью гидрофона FOPH 2000 – 50 гармоник. Как видно из рис. 2, данные измерений при увеличенной полосе пропускания гидрофона FOPH 2000 гораздо лучше соответствуют результатам моделирования в фокусе NIFU излучателя (500 гармоник в расчетах), однако величина пикового положительного давления, определяющая амплитуду ударного фронта, всё же несколько меньше, чем у численно рассчитанного. Анализ результатов численного эксперимента показал, что в условиях проведенного эксперимента (амплитуда разрыва 60 МПа) для восстановления пикового положительного давления с 10%-й точностью необходимо не менее 45 гармоник, а для пикового отрицательного давления и интенсивности – менее 10. Мощность тепловыделения – самый чувствительный параметр к условиям измерения или моделирования; для её определения с той же точностью необходимо знать более ста гармоник, что в настоящее время невозможно обеспечить в измерениях. В § 2.5 представлены выводы Главы 2.

Третья глава посвящена исследованию влияния нелинейно-дифракционных эффектов на различные параметры акустического поля при

фокусировке в воде. Особое внимание уделено изучению эффекта нелинейного изменения коэффициента концентрации фокусирующих систем, а также эффекта насыщения величины различных параметров акустической волны. Численно моделируется процесс распространения акустической волны на основе решения уравнения ХЗК в широком диапазоне параметров, характерных для медицинских ультразвуковых преобразователей. Моделирование проводится в слабопоглощающей среде (воде) для пучков исходно гармонических волн с равномерным распределением амплитуды давления на источнике.

В § 3.1 представлен обзор литературы по аналитическим, экспериментальным и численным исследованиям эффектов нелинейного изменения коэффициентов концентрации фокусирующих систем и насыщения различных параметров волны. Отмечено, что количественных результатов для описания нелинейно-дифракционных эффектов в мощных фокусированных ультразвуковых полях в широком диапазоне параметров излучателей ранее получено не было.

В § 3.2 получены количественные данные для нелинейной коррекции коэффициентов концентрации $K = G_{\text{нелин}}/G$ и насыщения поля в фокусе, позволяющие рассчитать различные характеристики нелинейно-искаженных профилей волны в широком интервале параметров поршневых преобразователей. На рис. 3(а) приведены зависимости поправочных индексов $K_p = p_{\text{нелин}}/p_{\text{лин}}$ для нелинейной корректировки величины пиковых значений давления в фокусе от значения параметра нелинейности N . С увеличением амплитуды давления на излучателе (увеличение N) коэффициенты концентрации поля в фокусе для пикового положительного давления p_+ и интенсивности I изменяются немонотонно: сначала возрастают (до 3.5 раз для p_+ и 1.4 раза для I), затем уменьшаются. Максимумы кривых усиления соответствуют такой начальной амплитуде давления, при которой ударный фронт в профиле волны формируется вблизи фокуса. Для пикового отрицательного давления коэффициент концентрации монотонно убывает при увеличении исходной амплитуды волны и составляет в области максимумов кривых усиления для p_+ около 50% от его линейного значения.

На рис. 3(б) приведены рассчитанные кривые насыщения для пиковых значений давления. Справа на графиках горизонтальными отрезками отмечены уровни насыщения, соответствующие аналитическому выражению

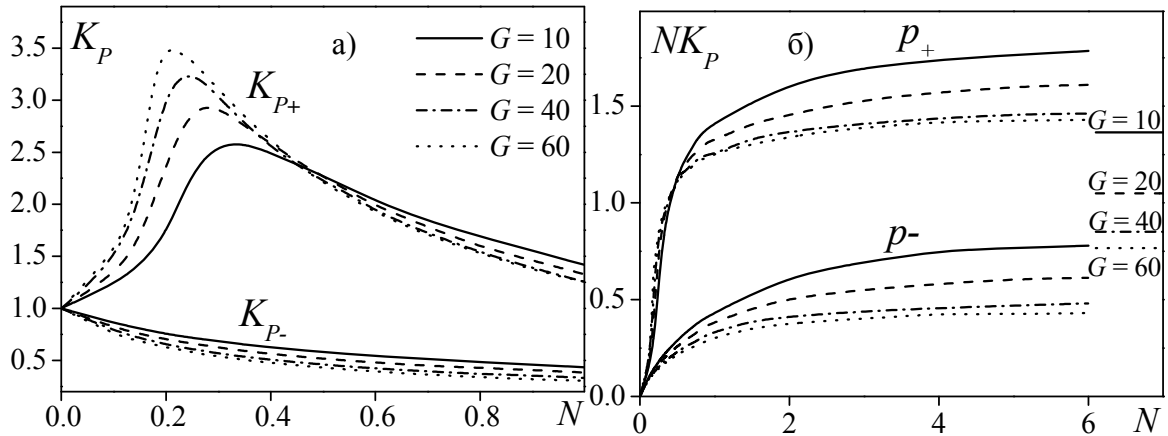


Рис. 3. (а) Зависимости поправочных индексов для коррекции коэффициентов концентрации поля в фокусе нелинейного пучка для пиковых давлений от параметра нелинейности N . (б) Кривые насыщения поля в фокусе для пиковых значений давления ($NK_{P_{\pm}} \sim p_{\pm}^F$) от параметра нелинейности N для различных значений линейного коэффициента усиления поля в фокусе G .

$$p_{нас} = \frac{\rho_0 c_0^3}{2\varepsilon f_0 F} \frac{G}{\ln G} \quad (\text{Наугольных, Романенко, 1959}).$$

Установлено, что данная аналитическая оценка для предельных величин давления в фокусе дает заниженные значения для пикового положительного давления и, напротив, завышенные – для пикового отрицательного (примерно в 2 раза), но в то же время достаточно близка к рассчитанным численно предельным значениям интенсивности и полусумме пиковых давлений.

В § 3.3 численно рассчитанные разрывные профили волны в фокусе сравниваются с результатами, полученными в эксперименте (рис. 2). Показана возможность практического использования калибровочных кривых и предельных значений давления для оценки величины поля в фокусе нескольких реальных клинических преобразователей.

В § 3.4 выявлены основные различия в пространственной структуре фокальной области для различных параметров нелинейного пучка: более высокая локализованность для положительного пикового давления, интенсивности и мощности тепловых источников и, напротив, расширение области отрицательного пикового давления и ее смещение в сторону излучателя. Поскольку отрицательная фаза профиля волны в основном определяет кавитационное воздействие ультразвука, а поглощение энергии волны на разрывах приводит к быстрому выделению тепла, то в мощных фокусированных полях кавитационные явления будут проявляться в более широкой области и ближе к излучателю по сравнению с тепловыми. Однако в области фокуса возможен сверхбыстрый локальный перегрев ткани;

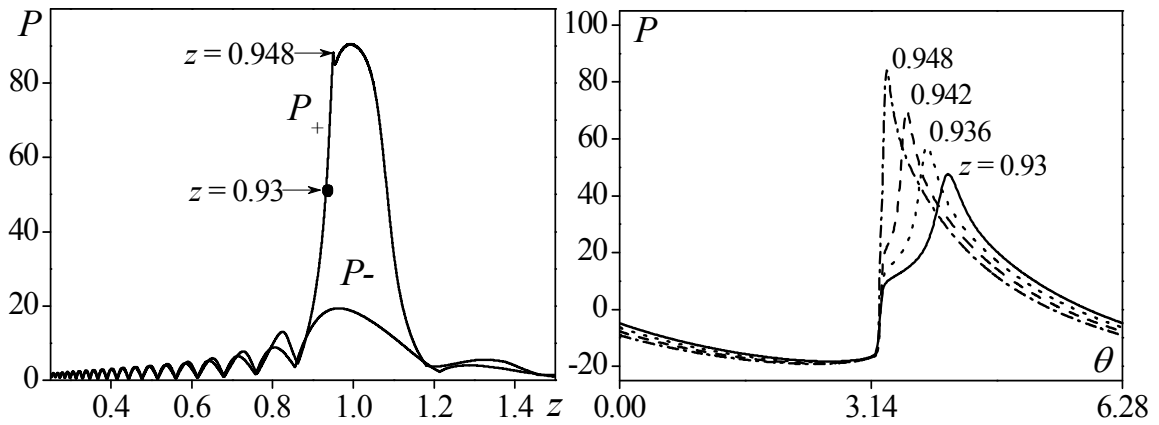


Рис. 4. (слева) Пиковое положительное P_+ и отрицательное P_- давления вдоль оси распространения волны z ; (справа) профили волны на оси пучка на разных расстояниях от излучателя вблизи максимума давления P_+ . $G = 40$, $N = 0.5$.

исследованию этого явления посвящена Глава 5. Предсказан и численно подтвержден эффект формирования двух ударных фронтов на одном периоде волны при её распространении в режиме развитых разрывов (рис. 4). Показано, что явление формирования двух разрывов на одном периоде волны вызвано влиянием дифракции, в частности, приходом краевых волн.

В § 3.5 производится сравнение пространственной структуры, а также коэффициентов усиления и максимальных значений параметров поля в фокусе для пикового положительного и отрицательного давлений в фокусированных акустических пучках с различной начальной аподизацией. Сравняются результаты, полученные при равномерном распределении амплитуды сигнала на излучателе (3) и при гауссовском распределении:

$$P(z = 0, R, \theta) = -\sin(\theta + GR^2)\exp(-R^2). \quad (4)$$

Показано, что для гауссовского пучка сохраняются те же самые тенденции в изменении пространственной структуры пучка за счет нелинейных эффектов, что и для поршневого излучателя: размер фокальной области для отрицательного пикового давления увеличивается, для положительного пикового давления – уменьшается до образования разрыва и увеличивается после. Однако для гауссовского излучателя указанные особенности проявляются в меньшей степени. То же самое можно сказать и об эффекте усиления коэффициента концентрации: для гауссовского излучателя с некоторым значением коэффициента линейного усиления в фокусе G максимум усиления коэффициента для p_+ заметно меньше по величине и достигается при большей амплитуде источника по сравнению с поршневым с тем же G . Эффект насыщения также проявляется по-разному для излучателей различной геометрии. Для поршневого излучателя уровень насыщения достигается при

меньшем давлении на источнике и выходит на значения в 2-4 раза ниже по сравнению с гауссовским излучателем. Таким образом, уровни предельных полей, получаемые для гауссовского источника, оказываются существенно большими (в 6 раз для p_+ и в 2 раза для p_-), чем дают аналитические оценки (Наугольных, Романенко, 1959). Такое различие в поведении кривых насыщения можно объяснить гораздо более короткой фокальной областью вдоль оси пучка для гауссовского излучателя, по сравнению с поршневым, при том же значении давления в фокусе. В результате расстояние, на котором происходит эффективное поглощение при образовании разрывов в поле поршневого излучателя гораздо длиннее, чем в поле гауссовского излучателя. Поэтому для гауссовского источника параметры акустического поля достигают уровня насыщения при большем давлении на излучателе. При этом сами уровни насыщения параметров поля в фокусе гауссовского излучателя выше, чем для поршневого. Это можно также объяснить наличием длинных плавно спадающих крыльев исходного распределения амплитуды, излучение от которых приходит к фокусу без образования разрывов и дополнительных потерь. В § 3.6 сделаны основные выводы Главы 3.

В четвертой главе предлагается новый метод оценки параметров нелинейных полей фокусированного ультразвука в ткани на основе значений, полученных в воде. Стандартные методы коррекции величин параметров поля в фокусе основаны на линейной экстраполяции результатов измерений в воде, I_b , при одинаковой амплитуде давления на излучателе, как в воде, так и в ткани:

$$I_t = I_b \exp(-2\alpha_t L). \quad (5)$$

В отличие от этого, предложенный метод учитывает нелинейное распространение волны и основан на масштабировании амплитуд давления на излучателе. Множитель масштабирования для учета потерь энергии при распространении волны в ткани до фокуса аппроксимируется коэффициентом линейного затухания в ткани на частоте излучателя. Для проверки метода проведено численное моделирование нелинейных фокусированных полей в воде и в ткани на основе уравнения типа ХЗК в широком диапазоне начальных давлений и линейных коэффициентов усиления излучателя. Результаты моделирования также подтверждаются в эксперименте.

В § 4.1 приведен обзор литературы по существующим методам перенесения значений параметров акустического поля, измеренных в воде, на биологическую ткань. Обсуждаются ошибки существующих методов,

связанные с нелинейным характером распространения ультразвука и ограничения предлагаемого метода применительно к слабо фокусированным полям излучателей диагностического ультразвука.

В § 4.2 излагается суть нового метода определения параметров акустического поля с учетом нелинейных эффектов. Основная идея метода заключается в том, что в сильно фокусированных полях излучателей для ультразвуковой хирургии нелинейное искажение профиля волны происходит преимущественно в высокоамплитудной фокальной области излучателя, а не на пути к фокусу, и поэтому нелинейные эффекты в основном определяются значениями параметров поля в фокусе *in situ*. Следуя данному предположению, акустические поля в воде и в ткани сравниваются при различном давлении на излучателе, создающем одинаковые давления в фокусе в линейном пучке (рис. 5). Для компенсации потерь энергии волны на пути к фокусу в ткани, начальное давление в ткани выбирается большим, чем в воде:

$$p_0(\text{ткань}) = p_0(\text{вода}) \exp(A_T), \quad (6)$$

а масштабирующий множитель определяется коэффициентом линейного поглощения в ткани и глубиной фокуса в ткани: $A_T = \alpha_T F$. При большом коэффициенте усиления ($G = 40$) фокальная область пучка мала, и, если значения параметров поля в фокусе в воде и в ткани одинаковы, то они будут близкими и во всей фокальной области (рис. 5). Это позволяет предположить,

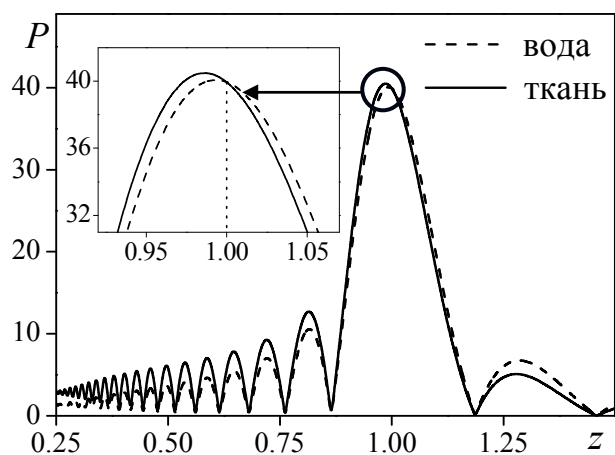


Рис. 5. Аксиальное распределение амплитуды давления в линейном фокусированном пучке в ткани и в воде. Давление на излучателе в ткани в $\exp(1) = 2.7$ раз выше, чем в воде, для компенсации поглощения волны при её распространении до фокуса. $G = 40$, $N = 0$.

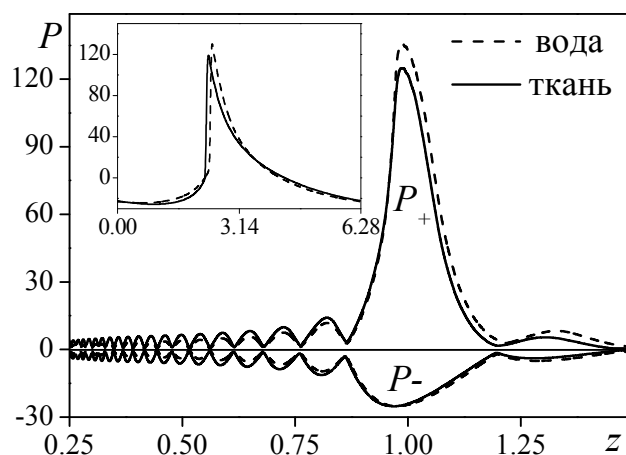


Рис. 6. Аксиальное распределение амплитуды давления в нелинейном фокусированном пучке в ткани и в воде. Давление на излучателе в ткани в $\exp(1) = 2.7$ раз выше, чем в воде. $G = 40$, $N = 0.25$, разрывный режим распространения волны.

что и в нелинейном пучке, при выборе начальной амплитуды давления (6), значения параметров поля в фокальной области в воде и в ткани будут близки.

В § 4.3 проводится проверка предложенного метода. Продемонстрировано хорошее согласие между пиковыми давлениями и профилями волны, полученными при прямом моделировании в воде и рассчитанными в ткани для более высоких выходных мощностей источника, выбранных в соответствии с множителем масштабирования (рис. 6). Показано, что метод хорошо работает как для слабо искаженных, так и для ударноволновых нелинейных полей. Точность метода для предсказания интенсивности и пикового положительного давления в фокусе возрастает от 35% для слабо фокусирующих диагностических преобразователей с линейным коэффициентом усиления 5-10 до 8% для сильно фокусирующих терапевтических излучателей с линейным коэффициентом усиления 40-60 (рис. 7). Пиковое отрицательное давление может быть получено с точностью 8% для излучателей, как с малым, так и большим коэффициентом усиления.

Обсуждается также применимость указанного метода для определения мощности тепловыделения. Показано, что разница между значениями мощности тепловыделения, промоделированной в ткани и вычисленной на

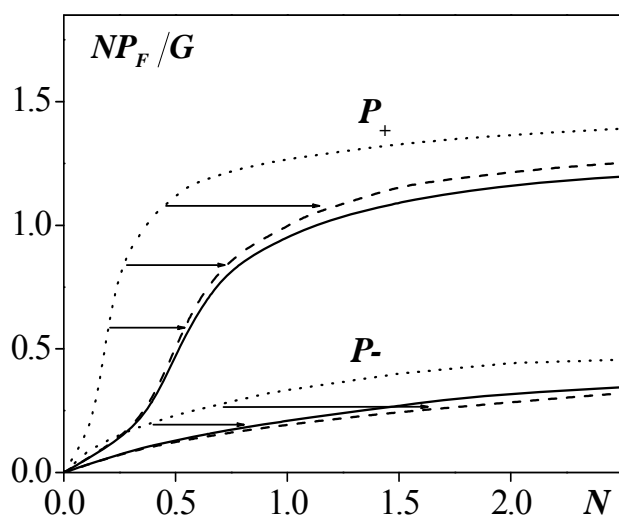


Рис. 7. Пиковые давления ($NP_F / G \sim p_F$) волны в зависимости от амплитуды давления ($N \sim p_0$) на излучателе. Сплошная и штриховая линии соответствуют результатам прямого моделирования распространения волны в ткани и в воде; пунктирная линия – результатам, перенесенным из воды в ткань, (6). $G = 40$.

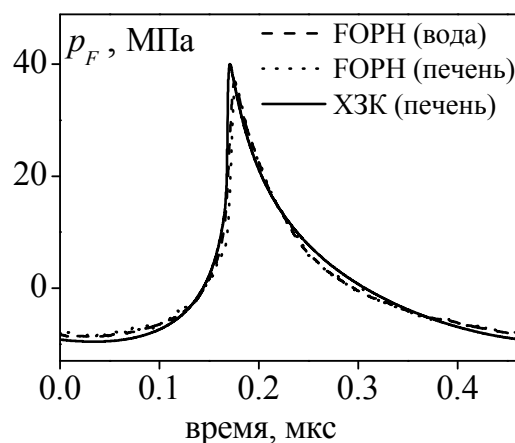


Рис. 8. Сравнение профилей волны, измеренных в фокусе излучателя в воде при амплитуде источника $p_0 = 0.3$ МПа (пунктир) и после прохождения образца печени при $p_0 = 0.48$ МПа (штрих). Начальное давление в ткани было выбрано в соответствии с поглощением в ткани ($\alpha_T = 0.085$ Нп/см на 1 МГц) и множителем масштабирования, (6). Случай фокусировки волны за образец ткани также численно рассчитан (сплошная линия).

основе полученных в воде данных (формула (6)), составляет порядка 15%. Экспериментальные данные находятся в хорошем согласии с результатами моделирования и демонстрируют применимость предложенного метода (рис. 8). Параграф § 4.4 содержит выводы Главы 4.

В пятой главе диссертации изучается эффект сверхбыстрого (за несколько миллисекунд) нагревания биологической ткани до температуры 100°C, приводящий к кипению в фокусе мощного (с интенсивностью до 25 кВт/см²) ультразвукового пучка. Проводится моделирование акустического и температурного полей в гелевом фантоме ткани и в биологической ткани в широком диапазоне уровней воздействия для типичного HIFU-преобразователя с частотой 2 МГц, диаметром и фокальной длиной 44 мм (рис. 1). Рассчитываются времена нагрева гелевого фантома ткани и реальной биологической ткани до температуры 100°C при различных начальных амплитудах волны. Исследуется влияние диффузии тепла и показано, для каких амплитуд давлений на излучателе она начинает играть существенную роль при расчете времени достижения температуры кипения. Время нагревания среды до температуры 100°C было получено тремя разными способами: при численном моделировании, с помощью аналитической оценки на основе теории слабых ударных волн и из эксперимента. Экспериментальная регистрация начала кипения (появление паровых пузырьков в фокусе излучателя) производилась с помощью видеокамеры, по началу флуктуаций мощности на HIFU-излучателе или появлению шумового сигнала на дополнительном фокусированном преобразователе (пассивном детекторе кавитации).

В § 5.1 описывается роль акустической нелинейности в процессе нагревания ткани и обсуждается возможность формирования ударных волн с высокоамплитудными разрывами в реальной биологической ткани, которая обладает большим поглощением и является неоднородной средой. Обсуждается, к каким клинически важным эффектам может привести достижение температуры 100°C в области облучения в биологической ткани.

В § 5.2 представлены теоретические модели для описания процесса нагревания биологической ткани и определения времени до начала кипения в среде. Первая из них, наиболее полная, представляет собой численное решение уравнения ХЗК (2) и неоднородного уравнения теплопроводности:

$$\frac{\partial T(r, x)}{\partial t} = k\Delta T(r, x) + \frac{q(r, x)}{c_v}. \quad (7)$$

Две другие модели основаны на использовании аналитической оценки времени начала кипения в ткани $t_k = \Delta T \cdot c_v / q$, в которой мощность тепловыделения рассчитывается либо на основе линейного распространения акустической волны: $q_{lin} = 2\alpha_T I_{lin}$, либо по теории слабых ударных волн:

$$q_{shock} = \frac{\epsilon f_0 p_s^3}{6\rho_0^2 c_0^4}, \quad (8)$$

где p_s – амплитуда разрыва в численном решении либо в измеренном профиле волны. Показано, что максимальное отличие между линейным и нелинейным (8) значениями мощности тепловыделения достигает 80 раз в гелевом фантоме ткани и 16 раз в образце печени при линейно предсказанной амплитуде давления в фокусе 27 МПа.

В § 5.3 проводится численная и экспериментальная оценка времени достижения температуры 100°C в среде при облучении её мощным фокусированным ультразвуком. В качестве среды выбраны гелевый фантом биологической ткани и реальная биологическая ткань – говяжья печень. Преимуществом гелевого фантома является его прозрачность, таким образом, имеется возможность визуализации процесса вскипания геля с помощью высокоскоростной видеокамеры (рис. 9). Рассчитывается пиковая мощность



Рис. 9. Визуализация начала кипения в гелевом фантоме ткани с помощью скоростной видеокамеры. Кадр снят через 9 мс после начала облучения. Амплитуда давления на излучателе $p_0 = 0.46$ МПа.

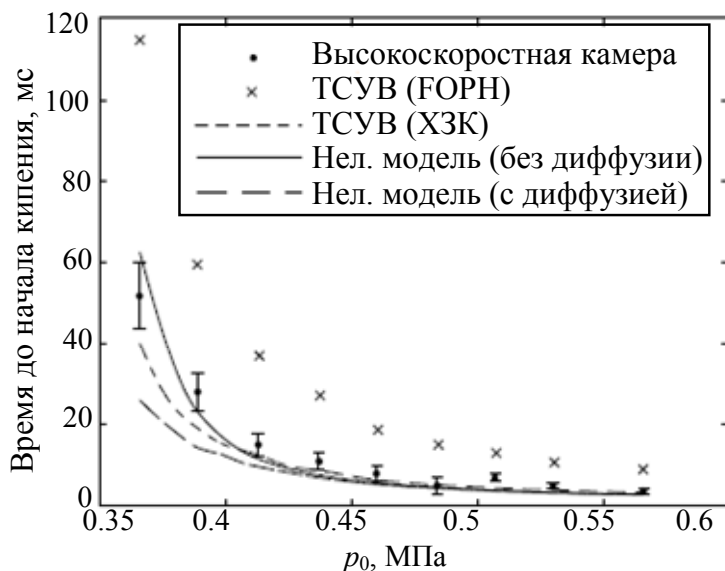


Рис. 10. Время до начала кипения в геле, полученное разными способами: 1) с помощью видеокамеры; 2,3) по теории слабых ударных волн (ТСУВ), рассчитывая (ХЗК) или измеряя (FORN) профили волны в фокусе; 4,5) моделируя уравнение ХЗК (2) и уравнение теплопроводности (7) с учетом и без учета диффузии тепла.

тепловых источников в фокусе пучка и времена до начала кипения в геле в зависимости от амплитуды давления на излучателе (рис. 10). Результаты полного моделирования уравнения ХЗК (2) и уравнения теплопроводности (7), а также полученные приближенно с помощью аналитического выражения (8), находятся в хорошем согласии с измеренным с помощью высокоскоростной камеры временем кипения. Показано, что кипение в гелевом фантоме ткани начинается уже через 5-50 миллисекунд после начала облучения.

В образце реальной биологической ткани регистрация времени начала кипения происходила по изменению амплитуды рассеянного сигнала на пассивном детекторе кавитации и флуктуаций мощности самого HIFU-излучателя, происходящих вследствие отражения волны от парового пузыря миллиметровых размеров. Сравнение численных и экспериментальных результатов демонстрирует, что и в реальной биологической ткани возможен сверхбыстрый нагрев и кипение (при самой высокой амплитуде на излучателе кипение наблюдается уже через 5 мс). В § 5.4 представлены основные выводы Главы 5.

В **Заключении** сформулированы основные результаты и выводы работы:

1. Разработана численная схема, позволяющая с высокой точностью моделировать сильно фокусированные пучки разрывных волн. Показано, что положение фронта волны может резко изменяться от точки к точке по поперечной координате, что приводит к появлению больших пространственных градиентов давления. При этом для корректного описания дифракционных эффектов возникает необходимость дополнительного увеличения разрешения ударного фронта в схемах типа Годунова (не менее 7 узлов численной сетки на ударный фронт), что не является необходимым условием при моделировании плоских волн.
2. Сформулированы требования к ширине полосы пропускания ультразвуковых датчиков для измерения с 10%-й точностью ударных профилей волны с интенсивностью в фокусе до 25 кВт/см²: 15 гармоник для определения пикового отрицательного давления и средней интенсивности, более 40 гармоник для пикового положительного давления, более 100 гармоник для мощности тепловыделения.
3. Получены количественные данные для нелинейной коррекции коэффициентов концентрации и насыщения параметров поля в фокусе, позволяющие рассчитать различные характеристики нелинейно-

искаженных профилей волны в широком интервале параметров поршневых преобразователей. Показано, что с увеличением амплитуды давления на излучателе коэффициенты концентрации поля в фокусе для пикового положительного давления p_+ и интенсивности I изменяются немонотонно: сначала заметно возрастают (до 3.5 раз для p_+ и 1.4 раза для I), затем уменьшаются. Максимумы кривых усиления соответствуют такой начальной амплитуде, когда в профиле волны вблизи фокуса формируется ударный фронт. Для пикового отрицательного давления коэффициент концентрации монотонно убывает при увеличении исходной амплитуды волны и составляет около 50% от его линейного значения в области максимумов кривых усиления p_+ .

4. Установлено, что существующие аналитические оценки для предельных полей, достигаемых при фокусировке, дают заниженные значения для пикового положительного давления и, напротив, завышенные – для пикового отрицательного (примерно в 2 раза), но в то же время достаточно близки к рассчитанным численно величинам интенсивности и полусумме пиковых значений давления.
5. Предсказан и численно подтвержден эффект формирования двух ударных фронтов на одном периоде волны при её фокусировке в режиме развитых разрывов.
6. Предложен и подтвержден в численном и физическом экспериментах новый метод определения параметров акустического поля в биологической ткани для мощных фокусированных ультразвуковых полей. Показано, что для HIFU излучателей с большими коэффициентами линейного усиления в фокусе параметры акустического поля могут быть получены из результатов моделирования или измерений в воде с точностью 10%. Метод дает хорошие результаты, как в режиме формирования разрывов, так и в режиме развитых разрывов.
7. Численно подтвержден эффект сверхбыстрого нагревания ткани в фокальной области пучка до температуры 100°C в течение нескольких миллисекунд при воздействии мощным фокусированным ультразвуком в режиме развитых ударных фронтов большой амплитуды. Показано, что поскольку эффективность поглощения на разрывах существенно превышает линейное поглощение в ткани, время вскипания в ткани может быть определено с помощью простых аналитических оценок на основе теории слабых ударных волн.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Bessonova O.V., Khokhlova V.A. Spatial structure of high intensity focused ultrasound beams of various geometry // *Physics of Wave Phenomena*, 2009, Vol. 17, № 1, pp. 45-49.
2. 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.
3. Бессонова О.В., Хохлова В.А., Бэйли М.Р., Кэнни М.С., Крам Л.А. Метод определения параметров акустического поля в биологической ткани для терапевтических применений мощного фокусированного ультразвука // *Акуст. журн.*, 2010, т. 56, № 3, с. 380-390.
4. Canney M.S., Khokhlova V.A., Bessonova O.V., Bailey M.R., and Crum L.A. Shock-induced heating and millisecond boiling in gels and tissue due to high intensity focused ultrasound // *Ultrasound in Med. & Biol.*, 2010, Vol. 36, № 2, pp. 250-267.
5. Khokhlova V.A., Basova M.S., Bessonova O.V., Bailey M.R., and Crum L.A. Nonlinear enhancement and saturation phenomena in focused ultrasound beams of various geometry // In: Proc. Int. Symp. "Topical Problems of Nonlinear Wave Physics" (2005, Nizhniy Novgorod), pp. 44-45.
6. Бессонова О.В., Хохлова В.А. Влияние начальной аподизации ультразвукового поля на нелинейно-дифракционные эффекты в мощных сфокусированных пучках // *Сборник трудов X всероссийской школы-семинара "Волновые явления в неоднородных средах"* (2006, Звенигород).
7. Бессонова О.В., Хохлова В.А. Пространственные распределения различных параметров акустического поля в мощных сфокусированных пучках // *Сборник трудов XVIII сессии РАО* (2006, Таганрог), Москва, ГЕОС, т. 3, с. 94-97.
8. Khokhlova V.A., Bailey M.R., Canney M.S., Bessonova O.V. and Crum L.A. Therapeutic high intensity focused ultrasound fields (HIFU): acoustic characterization and nonlinear mechanisms of heating // In: Proc. 14th International Congress on Sound and Vibration (2007, Cairns, Australia), pp.1-8 (on CD).
9. Bessonova O.V., Khokhlova V.A. Nonlinear and diffraction effects in high intensity focused ultrasound beams of various geometry // In: Proc. 19th International Congress on Acoustics (2009, Madrid, Spain), *Revista de Acustica*, Vol. 38, №3/4, pp. 1-5 (on CD).
10. Бессонова О.В., Хохлова В.А. Мощный фокусированный ультразвук в неинвазивной хирургии: нелинейные эффекты при калибровке излучателей в воде и перенесении результатов на ткань // *Сборник трудов XIX сессии РАО* (2007, Нижний Новгород), Москва, ГЕОС, т. 3, с. 100-104.
11. Бессонова О.В., Хохлова В.А. Пространственная структура мощных фокусированных ультразвуковых пучков различной геометрии // *Сборник трудов XI всероссийской школы-семинара "Волновые явления в неоднородных средах"*, (2008, Звенигород), с. 21-23 (на CD диске).

12. Bessonova O.V., Khokhlova V.A. Spatial distributions of acoustic parameters in nonlinear focused beams of various geometry // In: Proc.18th International Symposium on Nonlinear Acoustics (2008, Stockholm, Sweden), p. 34-37.
13. Bessonova O.V., Khokhlova V.A., Canney M.S., Bailey M.R., Crum L.A. Nonlinear derating method for high intensity focused ultrasound (HIFU) fields // In: Proc. IEEE International Ultrasonics Symposium (2009, Rome, Italy), pp.216-219.
14. Khokhlova V.A., Bessonova O.V., Canney M.S., Bailey M.R., Soneson J.E., Crum L.A. Bandwidth limitations in the characterization of high intensity focused ultrasound fields in the presence of shocks // In: Proc. 9th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (2009, Aix-En-Provence, France), pp.1-4 (in press).
15. Khokhlova V.A., Bessonova O.V., Canney M.S., Bailey M.R. and Crum L.A. Spatial distributions of acoustic parameters in high-intensity focused ultrasound fields // J. Acoust. Soc. Am., 2006, Vol. 120, № 5, p. 3194 (4th Joint Meeting of Acoustical Societies of America and Japan, 2006, Honolulu, USA).
16. Khokhlova V.A., Bessonova O.V., Canney M.S., Bailey M.R., Sapozhnikov O.A. and Crum L.A. Modeling and measurements of nonlinear focused beams for HIFU calibration in water and derating to tissue // In: Proc.7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (2007, Seoul, Korea), Book of Abstracts, p. 42.
17. Khokhlova V.A., Canney M.S., Bailey M.R., Bessonova O.V., Sapozhnikov O.A. and Crum L.A. A method of HIFU field characterization in water and deration to tissue // J. Acoust. Soc. Am., 2008, Vol. 123, № 2, p. 3003 (155th Meeting: Acoust. Society of America, 2nd ASA-EAA Joint Conf. Acoustics 08, 2008, Paris, France).
18. Khokhlova V.A., Bessonova O.V., Canney M.S., Bailey M.R. and Crum L.A. Focusing gains of high intensity focused ultrasound beams // In: Proc.18th ISNA (2008, Stockholm, Sweden), p. 33.
19. Бессонова О.В., Хохлова В.А. Эффекты кипения в биологической ткани при воздействии мощного фокусированного ультразвука // Сборник трудов XX сессии РАО (2008, Москва), Москва, ГЕОС, т. 3, с. 124.
20. Canney M.S., Bessonova O.V., Khokhlova V.A., Bailey M.R., and Crum L.A. Derating of nonlinear high intensity focused ultrasound fields to predict millisecond boiling in tissue // J. Acoust. Soc. Am., 2008, Vol. 124, № 4, p. 2445.
21. Khokhlova V.A., Bessonova O.V., Canney M.S., Bailey M.R., Soneson J.E. and Crum L.A. Modeling weak shocks produced by high-intensity focused ultrasound // J. Acoust. Soc. Am., 2009, Vol. 125, № 4, p. 2600.
22. Crum L.A., Canney M.S., Bailey M.R., Bessonova O.V. and Khokhlova V.A. Toward a better understanding of high intensity focused ultrasound therapy using the Khokhlov-Zabolotskaya-Kuznetsov equation // J. Acoust. Soc. Am., 2009, Vol. 126, № 4, p. 2201.
23. Бессонова О.В., Хохлова В.А. Новый механизм разрушения мягких биологических тканей при импульсно-периодическом воздействии фокусированными ударными волнами // Тезисы конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты инновационных проектов физического факультета МГУ», 2009, с. 71-72.