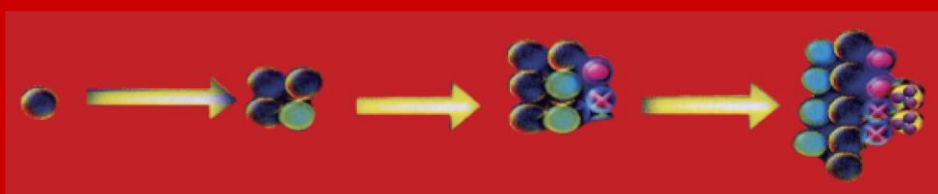


# ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- **ΕΠΙΣΗΜΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ – Ε.Ε.Π.Ο.**
- **OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF PREVENTIVE ONCOLOGY – HE.SO.P.O.**



Ε.Ε.Π.Ο.

## ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΑ

### ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΕΣΤΙΑΣΜΕΝΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΣ (HIFU): ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

**Κ. Θεοδωροπούλου**  
Φυσικός  
MSc Ιατρικής Φυσικής – Ακτινοφυσικής  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

**ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ**  
Επίσημο περιοδικό της  
Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας – Ε.Ε.Π.Ο.

**Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο.**

**Πρόεδρος:** Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος  
**Αντιπρόεδρος:** Βασίλειος Β. Γκινόπουλος  
**Ταμίας:** Αφροδίτη Γκινόπουλου  
**Μέλη:** Καρβελάς Φώτιος  
Κουρούνης Γεώργιος

**Εκδότης:** Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας  
**Διευθυντής Σύνταξης:** Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος  
**Αναπληρωτής:** Νικόλαος Μπακάλης  
**Γενικός Γραμματέας:** Βασίλειος Αλιβιζάτος  
**Σύμβουλος Έκδοσης:** Ανδρέας Μαζαράκης  
**Καλλιτεχνική Διεύθυνση, Γραμματειακή υποστήριξη & Marketing:** Τσαγρή Χαραλαμπία  
**Επιμέλεια Άρθρων:** Τσαγρή Χαραλαμπία

**Συντακτική Επιτροπή**

Αγγελάκης Χρήστος  
Αλιβιζάτος Βασίλειος  
Αλμπάνη Ελένη  
Βήχα Άννα  
Γιαννιός Ιωάννης  
Γώγος Χαράλαμπος  
Δημόπουλος Μελέτιος – Αθανάσιος  
Καρβελάς Φώτιος  
Κουρέλης Θεόδωρος  
Λέντζας Ιωάννης  
Μιχαλοπούλου Έλενα  
Μπακάλης Νικόλαος  
Μπαφαλούκος Δημήτριος  
Μπόννας Απόστολος  
Παπαγεωργίου Δημήτριος  
Παπακωνσταντίνου Χρήστος  
Παπαπολυχρονιάδης Κωνσταντίνος  
Σαρίδη Μαρία  
Σκρουμπής Γεώργιος  
Σταράκης Ιωάννης  
Τζεναλής Αναστάσιος  
Φιλώτης Νικόλαος  
Sacco Rosario  
Sammarco Giuseppe  
Teodossiu Giovanni

**Επιστημονική – Συμβουλευτική Επιτροπή**

**Πρόεδρος:** Μπακάλης Νικόλαος  
**Αντιπρόεδρος:** Γκινόπουλος Παναγιώτης  
Κουρέλης Θεόδωρος  
Τζεναλής Αναστάσιος  
Μιχαλοπούλου Έλενα  
Καρβελάς Φώτιος  
Κοκκινόπουλος Παντελής  
Triggiani Edoardo

**Διεύθυνση για αλληλογραφία – Γραμματεία**

Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, Τ.Κ. 26442  
Τηλ. Επικοινωνίας: 2610-431465, 6977-559518  
email: drginop@otenet.gr, site: www.cancerprevention.gr  
Επιμέλεια έκδοσης: Ε.Ε.Π.Ο.

**CANCER PREVENTION**  
Official Journal of the  
Hellenic Society of Preventive Oncology – HE.SO.P.O.

**Board of the HE.SO.P.O.**

**President:** Panagiotis V. Ginopoulos  
**Vice President:** Vasileios P. Ginopoulos  
**Treasurer:** Afroditi Ginopoulou  
**Members:** Karvelas Fotios  
Kourounis Georgios

**Publisher:** Hellenic Society of Preventive Oncology  
**Editor in Chief:** Panagiotis V. Ginopoulos  
**Associate Editor:** Nikolaos Bakalis  
**Secretary:** Vasileios Alivizatos  
**Editor Consultant:** Andreas Mazarakis  
**Art Director, Secretary & Marketing:** Tsagri Charalampia  
**Editing of articles:** Tsagri Charalampia

**Editorial Board**

Agelakis Christos  
Alivizatos Vasileios  
Almpani Eleni  
Vicha Anna  
Giannios Ioannis  
Gogos Charalambos  
Dimpoulos Meletios – Athanasios  
Karvelas Fotios  
Kourelis Theodoros  
Lentzas Ioannis  
Michalopoulou Elena  
Bakalis Nick  
Bafaloukos Dimitrios  
Bonas Apostolos  
Papageorgiou Dimitris  
Papakonstantinou Christos  
Papapolychroniadis Konstantinos  
Saridi Maria  
Skroubis Georgios  
Starakis Ioannis  
Tzenalis Anastasios  
Filiotis Nikolaos  
Sacco Rosario  
Sammarco Gueseppe  
Teodossiu Giovanni

**Scientific – Consultative Committee**

**President:** Bakalis Nick  
**Vice President:** Ginopoulos Panagiotis  
Kourelis Theodoros  
Tzenalis Anastasios  
Michalopoulou Elena  
Karvelas Fotios  
Kokkinopoulos Pantelis  
Triggiani Edoardo

**Διαχείριση καταχωρήσεων:**

**E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.,**  
Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη,  
Τηλ.: 210 98 80 032, Fax: 210 98 81 303  
E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr, site: www.events.gr

**ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Πέρα από τους μεγάλους πυλώνες της αντι-νεοπλασματικής προσέγγισης – θεραπείας όπως :

A) Πρόληψη – πρώιμη διάγνωση,

B) Χειρουργική επέμβαση,

Γ) Χημειοθεραπεία (ΧΜΘ), στοχευμένη θεραπεία, γονιδιακή θεραπεία, ανοσοθεραπεία,

Δ) Ακτινοβολία,

ένας άλλος πυλώνας που είναι ενεργοποιημένος παγκόσμια αλλά ελλείπει παντελώς από την ελληνική πραγματικότητα είναι η υπερθερμία. Εγώ, ως Παθολόγος - Ογκολόγος και Διευθυντής του Ογκολογικού τμήματος του ΓΝΠ την περασμένη δεκαετία είχα κάνει πολλαπλές προσπάθειες για την ενεργοποίηση και στην πατρίδα μας της υπερθερμίας έναντι του καρκίνου δεδομένου ότι η υπερθερμία, μπορεί να μην πρόσφερε η τότε τεχνολογία θεαματικά αποτελέσματα, όμως ακόμα και η τότε τεχνολογία προσέφερε πολύ πιο περισσότερα από ότι θα προσέφερε η είσοδος π.χ. ενός σοβαρού χημειοθεραπευτικού φαρμάκου όπως είναι η πλατίνα (CDDP). Με το πρόσθετο όφελος ότι δεν είχε και δεν έχει καμία παρενέργεια για τον υπό θεραπεία ασθενή μας. Το HIFU που διαπραγματεύεται στη Μεταπτυχιακή Διπλωματική η κ. Θεοδωροπούλου Κωνσταντίνα δεν είναι τίποτε άλλο από μια περαιτέρω εξέλιξη της υπερθερμίας αυτής καθαυτής κάνοντας χρήση υψηλής συχνότητας υπερήχων και μάλιστα στοχευμένων έναντι δεδομένης βλάβης πρωτογενούς ή μεταστατικής σε όποιο σημείο του σώματος. Ενθυμούμαι την κ. Θεοδωροπούλου όταν στις τότε προσπάθειες μου, οι οποίες και συνεχίζονται, στα πλαίσια του 10ου Συνεδρίου κλινικής ογκολογίας που διοργάνωσε η Ελληνική Εταιρία Προληπτικής Ογκολογίας (Ε.Ε.Π.Ο.) είχε αναλάβει με κύρια ομιλία της τη διαπραγμάτευση της υπερθερμίας και των διάφορων μορφών της και εξελίξεων της στο χρόνο. Από τότε φαινόταν η κ. Θεοδωροπούλου ότι είχε θέληση και ακλόνητη βούληση να βοηθήσει στην καταπολέμηση του καρκίνου με την εισαγωγή και στην Ελλάδα νέων μορφών αντιμετώπισης με λιγότερο κόστος για τον ασθενή τον ίδιο και των παρενεργειών του. Όντως αναγνωρίζω τη διάθεση της και τη βούλησή της να βοηθήσει την εισαγωγή και στην Ελλάδα αυτού του πυλώνα θεραπείας. Την αναγνωρίζω καθότι και εγώ ο ίδιος την απέτρεπα από το θέμα δεδομένου ότι έβλεπα στην καθημερινότητα της δικιάς μου προσπάθειας, τις αντιξοότητες που αντιμετώπιζα για την υλοποίηση, έστω και σε πιλοτικό στάδιο, μιας μονάδας υπερθερμίας στα πλαίσια του ΕΣΥ. Παρόλα αυτά, η ίδια συνέχισε τη μετεκπαίδευση της και υιοθέτησε την υπερθερμία, και ιδιαίτερα το HIFU, που όντως είναι από τις πιο μοντέρνες και απόλυτα στοχευμένες υπερθερμίες μέσω προγραμμάτων υπερήχων ή μαγνητικής τομογραφίας που στοχεύουν απόλυτα σε επίπεδο ολίγων χιλιοστών μόνο το νεοπλασματικό ιστό χωρίς να επεμβαίνουν στους υγιείς. Της εύχομαι το καλύτερο στον αγώνα που ξεκίνησε και πιστεύω να είναι πιο τυχερή από εμένα στις αντιξοότητες χωρίς να σημαίνει ότι δεν τη θέλω συνεργάτη μου στον συνεχή μου αγώνα για να καταφέρουμε μαζί περισσότερα από ότι κατάφερα μόνος μου.

Σας παραθέτω την εργασία που έκανε στα πλαίσια των μεταπτυχιακών της σπουδών, η οποία πράγματι περιγράφεται με γλαφυρό και επιστημονικό τρόπο, και πιστεύω να σας καταφέρει όχι μόνο να την απολαύσετε αλλά και να την υιοθετήσετε στη συνείδησή σας σαν αντι-νεοπλασματική θεραπεία πολλαπλών όγκων και θέσεων ούτως ώστε και εγώ και η ίδια κ. Θεοδωροπούλου Κωνσταντίνα να σας έχουμε αρωγούς στη συνεχιζόμενη προσπάθεια τη δική μου αλλά από ότι φαίνεται και τη δική της για να γίνει πράξη η είσοδος στο δημόσιο ή ιδιωτικό φορέα μια μονάδας υπερθερμίας γιατί όχι αυτής του HIFU που περιγράφεται στη Μεταπτυχιακή της Διπλωματική.

***Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος***

*Παθολόγος – Ογκολόγος*

*Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρία Προληπτικής Ογκολογίας (Ε.Ε.Π.Ο)*

## ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΕΣΤΙΑΣΜΕΝΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΣ (HIFU): ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Κ. Θεοδωροπούλου

Φυσικός, MSc Ιατρικής Φυσικής –  
Ακτινοφυσικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου  
Πατρών

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο υψηλής έντασης εστιασμένος υπέρηχος είναι μια μη επεμβατική προσέγγιση που χρησιμοποιεί την ενέργεια υπερήχων προς νέκρωση των καρκινικών κυττάρων χωρίς ακτινοβολία ή χειρουργική εκτομή. Ο εστιασμένος υπέρηχος εναποθέτει την ενέργεια του στον ιστό-στόχο, χωρίς να επηρεάζει τους γύρω υγιείς ιστούς. Η HIFU θεραπεία, η οποία αποτελεί είδος υπερθερμίας, εκτελείται με απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο μέσω υπερήχων ή μαγνητικής τομογραφίας για τη διευκόλυνση της στόχευσης και την παρακολούθηση της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της θερμικής παρακολούθησης με μαγνητική τομογραφία). Στη σύγχρονη ογκολογία, το HIFU χρησιμοποιείται κλινικά στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη και των ινομυωμάτων της μήτρας, ενώ βρίσκεται υπό πειραματική διερεύνηση για θεραπευτική χρήση σε πολλαπλές κακοήθειες. Παράλληλα, χρησιμοποιείται για τη μεταφορά φαρμάκων, μέσω θερμοευαίσθητων λιποσωμάτων, σε συμπαγείς όγκους. Τέλος, εκτενής είναι η χρήση της HIFU τεχνικής στην θεραπεία του τρόμου (αταξία) στον τομέα της νευροχειρουργικής. Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η συγκέντρωση και η καταγραφή υλικού σχετικά με τη δράση και την αποτελεσματικότητα της δεδομένης τεχνικής, όπως αυτό προκύπτει από επιστημονικές μελέτες σε παγκόσμιο επίπεδο.

**Λέξεις κλειδιά:** υψηλής έντασης εστιασμένος υπέρηχος, υπερθερμία, ογκολογία, ινομυώματα μήτρας, νευροχειρουργική, μεταφορά φαρμάκων, ποιοτικός έλεγχος διαθέσιμων μηχανημάτων.

## HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU): CONTROL AND MEDICAL APPLICATIONS

K. Theodoropoulou

Physicist, MSc in Medical Physics - Radiophysics,  
Medical School University of Patras

### ABSTRACT

HIFU is a non-invasive approach that uses ultrasound energy to cause cancer cells necrosis without irradiation or surgical excision. Focused ultrasound puts its energy on the target without affecting the surrounding healthy tissues. HIFU therapy, which is a type of hyperthermia, is performed by real-time imaging by ultrasound or magnetic resonance imaging to facilitate targeting and treatment monitoring (including MRI scanning).

In modern urological oncology, HIFU is used clinically in the treatment of prostate cancer and uterine fibroids while undergoing experimental investigations for therapeutic use in multiple malignancies. At the same time, it is used to transport drugs, via temperature-sensitive liposomes, into solid tumors. Finally, the use of HIFU in the treatment of tremor (ataxia) in neurosurgery is extensive.

The aim of this study is to collect and record information about the action and effectiveness of HIFU, as it results from scientific studies at a global level.

**Key words:** high intensity focused ultrasound, hyperthermia, oncology, uterine fibroids, neurosurgery, drug delivery, available devices quality control.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Υπέρηχοι

### 1.1 Γενικά

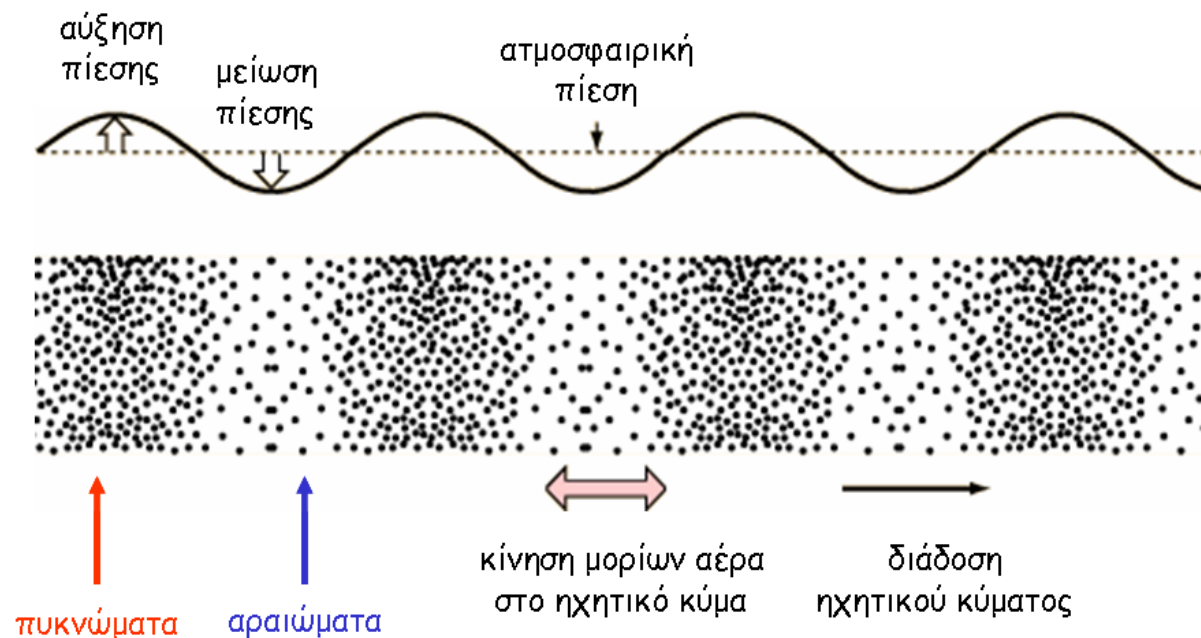
**Υ**πέρηχοι είναι ακουστικά κύματα δηλαδή μηχανικές ταλαντώσεις / δονήσεις της ύλης με συχνότητα πάνω από το ακουστικό όριο (audible range) (20 kHz). Το 1883 κατασκευάστηκε η πρώτη υπερηχητική σειρήνα από τον Francis Galton. Οι υπέρηχοι σήμερα χρησιμοποιούνται ευρέως σε εφαρμογές μηχανικής, στην ιατρική και σε πολλούς άλλους τομείς.

Το κύμα διαδίδεται σαν μια διαταραχή των σωματιδίων του μέσου που συντηρεί τη διάδοση του κύματος. Η διάδοση ενός επιπέδου κύματος απεικονίζεται στο Σχήμα 1. Τα σωματίδια του μέσου βρίσκονται αρχικά σε ηρεμία και βρίσκονται τοποθετημένα ομοιόμορφα εάν δεν υφίσταται κυματική διαταραχή. Εξαιτίας της παρουσίας υπερηχητικού κύματος τα σωματίδια θα ταλαντωθούν γύρω από τη μέση θέση τους. Η ταλάντωση πραγματοποιείται κατά μήκος της διεύθυνσης διάδοσης του κύματος, καθιστώντας το ένα διαμήκες κύμα (longitudinal wave). Δεν υφίστανται

ουσιαστικά συνολική μετατόπιση των σωματιδίων και μεταφορά μάζας. Το υπερηχητικό κύμα επιδρά ως απλή διαταραχή στο μέσο.

Συγκεκριμένα, η απόσταση που διανύεται από τα σωματίδια κατά την διάδοση του ήχου καλείται «σωματιδιακή» μετατόπιση και συνήθως είναι της τάξης του 1 nm. Συνεπώς, η ταχύτητα των σωματιδίων που ταλαντώνονται καλείται «σωματιδιακή ταχύτητα». Θα πρέπει να τονιστεί ότι, η ταχύτητα αυτή διαφέρει από τον ρυθμό διάδοσης της ενέργειας σ' ένα μέσο, η οποία στην πραγματικότητα ορίζεται σαν «φασική ταχύτητα» και η οποία παίρνει αρκετά μεγαλύτερες τιμές σε σχέση με την «σωματιδιακή ταχύτητα». Τελικά, παρά το γεγονός ότι τα σωματίδια κινούνται μερικά nm, η διαταραχή που προκαλούν μεταδίδεται σε άλλα σωματίδια του μέσου σε πολύ μεγαλύτερη απόσταση.

Στην ανάλυση που ακολουθεί για την περιγραφή των ηχητικών κυμάτων χρησιμοποιούμε την ακουστική πίεση ( $p$ ). Με τον όρο ακουστική πίεση εννοούμε τη δημιουργούμενη υπερπίεση ή υποπίεση (σε



**Σχήμα 1 :** Μετατόπιση των σωματιδίων για ένα διαδιδόμενο υπερηχητικό κύμα

σχέση με την ατμοσφαιρική πίεση) που δημιουργεί το υπερηχητικό κύμα, κατά τη διάδοση του. Σε αντίθεση με την ακουστική πίεση με τον όρο στατική πίεση ( $P$ ) εννοούμε την στατική πίεση του μέσου διάδοσης, που

για την περίπτωση διάδοσης του ήχου στον αέρα είναι η ατμοσφαιρική πίεση.

Άλλες ποσότητες που χρησιμοποιούμε είναι:

- Το μήκος κύματος ( $\lambda$ ) που είναι η

απόσταση μεταξύ δύο μέγιστων ή ελάχιστων της πίεσης.

► Τον γωνιακό ή κυκλικό κυματάριθμο ( $k$ ) που ισούται με  $2\pi/\lambda$ .

► Την συχνότητα τον ήχου ( $f$ ) που είναι η συχνότητα ταλάντωσης των σωματιδίων του ελαστικού μέσου λόγω της διάδοσης του υπερηχητικού κύματος.

► Την ταχύτητα των σωματιδίων ( $u$ ) που είναι η ταχύτητα ταλάντωσης των σωματιδίων του μέσου διάδοσης.

► Την ταχύτητα του ήχου ( $c$ ) που είναι η ταχύτητα διάδοσης της διαταραχής (ταχύτητα του κύματος) στο υλικό μέσο.

Οι υπέρηχοι, όπως και οι ακτίνες  $X$ , είναι κύματα που μεταφέρουν ενέργεια (όχι ύλη) στο χώρο. Ένα κύμα είναι μια μεταβολή σε κάποιες ποσότητες, γνωστές σαν κυματικές μεταβλητές, που διαδίδεται στο χώρο με μια χαρακτηριστική ταχύτητα. Στην περίπτωση των ακτίνων  $X$ , οι οποίες μεταφέρουν ηλεκτρομαγνητική ενέργεια και μέσα στο κενό, η ταχύτητα διάδοσης είναι η γνωστή ταχύτητα του φωτός ( $c = 3 \times 10^8$  m/sec). Οι υπέρηχοι, που δεν είναι τίποτε άλλο παρά ακουστικά κύματα με συχνότητες μεγαλύτερες από εκείνες στις οποίες είναι ευαίσθητο το ανθρώπινο αυτί (συχνότητες μεγαλύτερες των 20 kHz), διαφέρουν από τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα στο ότι για τη μεταφορά ενέργειας στο χώρο απαιτείται κάποιο μέσο διάδοσης. Η ταχύτητα διάδοσης των υπερήχων ( $c$ ), και του ήχου γενικότερα, είναι συνάρτηση της πυκνότητας ( $\rho$ ) και της ελαστικότητας όγκου ( $K$ ) του μέσου διάδοσης. Συγκεκριμένα:  $c = (K/\rho)^{1/2}$ .

Η ελαστικότητα όγκου είναι το μέτρο της μεταβολής του όγκου ενός υλικού κάτω από μια ορισμένη πίεση, δηλαδή το μέτρο της αντίστασης του υλικού στη συμπίεση. Τυπικές ταχύτητες υπερήχων σε διάφορα βιολογικά και άλλα υλικά δίνονται στον Πίνακα 1.

ΥΛΙΚΟ	TACHYTHTA (m/sec)
Αέρας	331
Νερό	1540
Μαλακοί ιστοί	1540
Μυς	1585
Οστά	4080
Αίμα	1570
Ήπαρ	1550

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Μια άλλη βασική διαφορά μεταξύ ήχου και διαφόρων μορφών ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας είναι ότι τα ακουστικά κύματα είναι διαμήκη (longitudinal), ενώ τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα είναι εγκάρσια (transverse). Διαμήκη ονομάζονται τα κύματα, στα οποία οι μεταβολές των κυματικών μεταβλητών είναι στην ίδια κατεύθυνση με την κατεύθυνση διάδοσης του κύματος. Αντίθετα, εγκάρσια ονομάζονται τα κύματα, στα οποία οι κυματικές μεταβλητές μεταβάλλονται κάθετα προς την κατεύθυνση διάδοσης τους. Έτσι, στα ηλεκτρομαγνητικά κύματα, η ένταση του ηλεκτρικού και του μαγνητικού πεδίου μεταβάλλεται κάθετα προς την κατεύθυνση διάδοσης τους.

Στο σχήμα 1 φαίνονται διαγραμματικά η στιγμιαία θέση των σωματιδίων του μέσου διάδοσης στο χώρο και η αντίστοιχη πίεση σαν συνάρτηση της απόστασης, καθώς διαδίδεται ένα συνεχές κύμα (Continuous Wave ή CW) υπερήχων. Συνεχές (μη παλμικό) ονομάζεται ένα κύμα μεγάλης διάρκειας, του οποίου οι κυματικές μεταβλητές είναι ημιτονοειδείς συναρτήσεις του χρόνου. Η περιοδική αυτή αλλαγή στην τιμή μιας κυματικής μεταβλητής, ξεκινώντας από την τιμή της σε κάποια κατάσταση ηρεμίας, φθάνοντας σε μια μέγιστη τιμή, περνώντας από τη μέση τιμή ηρεμίας, κατεβαίνοντας σε μια ελάχιστη τιμή και επιστρέφοντας ξανά στη μέση τιμή ηρεμίας, επαναλαμβάνεται συνεχώς και η κάθε επανάληψη ονομάζεται κύκλος. Όταν ο ηχοβολέας σταματήσει να εκπέμπει το συνεχές αυτό κύμα, τα σωματίδια του μέσου διάδοσης επανέρχονται στην αρχική θέση ηρεμίας. Η συχνότητα, η περίοδος, το πλάτος κύματος και η ένταση εξαρτώνται από την πηγή των υπερήχων, η ταχύτητα είναι χαρακτηριστική του μέσου διάδοσης και το μήκος κύματος εξαρτάται τόσο από την πηγή των υπερήχων όσο και από το μέσο διάδοσης. Στη διαγνωστική υπερηχοτομογραφία χρησιμοποιούνται συχνότητες 1-10 MHz, με αντίστοιχες περιόδους 1,00-0,10 msec (1 msec =  $10^{-6}$  sec). Η ένταση ( $I$ ) μιας δέσμης υπερήχων εκφράζεται σε Watts/cm<sup>2</sup>. Στη διαγνωστική υπερηχοτομογραφία, η μέγιστη ένταση ενός παλμού υπερήχων είναι δυνατό να φθάσει τα 100 W/cm<sup>2</sup>, παρόλο που εντάσεις γύρω στο 1 W/cm<sup>2</sup> είναι πολύ πιο συνηθισμένες. Επειδή η δέσμη υπερήχων είναι ενεργοποιημένη μόνο κατά 0,1 % του ολικού

χρόνου παραγωγής εικόνων, η μέση ένταση μιας διαγνωστικής δέσμης υπερήχων είναι της τάξης των  $mW/cm^2$ . Η διαφορά μεταξύ μέγιστης έντασης και μέσης έντασης μέσα σε κάποιο χρονικό διάστημα ενεργοποίησης της δέσμης υπερήχων, καθώς και το γεγονός ότι η ένταση δεν είναι σταθερή αλλά μεταβάλλεται μέσα στο χώρο που καλύπτει η ενεργοποιημένη δέσμη (σαν συνάρτηση της απόστασης από το μετατροπέα ενέργειας και της κάθετης απόστασης από τον άξονα της δέσμης), είναι σημαντικοί παράγοντες σε κάθε προσπάθεια εκτίμησης των βιολογικών επιδράσεων των υπερήχων στον ανθρώπινο οργανισμό. Συγκεκριμένα, υπάρχουν τέσσερις τρόποι υπολογισμού της έντασης μιας δέσμης παλμικών υπερήχων.

### 1.2 Βασικές αρχές διάδοσης υπερήχων

Ένα κύμα που διαδίδεται μόνο κατά μια διεύθυνση π.χ. τη διεύθυνση του άξονα  $x$  θεωρείται επίπεδο. Επίπεδο μπορεί να θεωρηθεί ένα κύμα όταν αυτό παράγεται από πηγή της οποίας η επιφάνεια εκπομπής είναι ένα επίπεδο για μικρές αποστάσεις, ή πρακτικά από μια σημειακή πηγή που βρίσκεται σε πολύ μεγάλη (άπειρη θεωρητικά) απόσταση, όπου οι σφαιρικές επιφάνειες εκφυλίζονται σε επίπεδες. Αποδεικνύεται ότι για επίπεδα κύματα που διαδίδονται σε μέσο χωρίς απώλειες η πίεση του ήχου ικανοποιεί τη σχέση:

$$\frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = c^2 \frac{\partial^2 p}{\partial x^2}$$

### 1.3 Η ταχύτητα του ήχου

Η ταχύτητα του ήχου που εξαρτάται από το μέσο διάδοσης για την περίπτωση διαμηκών κυμάτων που διαδίδονται σε αέρια δίνεται από τη σχέση:

$$c = \sqrt{B/\rho} = \sqrt{\gamma RT/MB}$$

Όπου:

- $c$ , η ταχύτητα του ήχου
- $T$ , η απόλυτη θερμοκρασία του αερίου
- $R$ , σταθερά ( $R = 8317 \text{ m}^2/\text{s}^2/\text{K}$ )
- $\gamma$ , ο λόγος των ειδικών θερμοτήτων υπό σταθερά πίεση και υπό σταθερό

όγκο (για τον αέρα η τιμή  $\gamma = 1,4$  είναι ικανοποιητική)

- $MB$ , το μοριακό βάρος του μέσου διάδοσης (για τον αέρα η τιμή 29 είναι ικανοποιητική)
- $\rho$ , η πυκνότητα του μέσου διάδοσης
- $B$ , το μέτρο συμπίεστότητας των ρευστών

## 1.4 Ακουστική εμπέδηση και ένταση του ήχου

### 1.4.1 Ακουστική εμπέδηση

Σε κάθε σύστημα ως εμπέδηση ορίζεται το πηλίκο της διέγερσης που εφαρμόζεται σ' αυτό, προς το αποτέλεσμα της διέγερσης. Στα ηλεκτρικά κυκλώματα π.χ ως εμπέδηση ορίζεται το πηλίκο της τάσης που εφαρμόζεται σε ένα στοιχείο (διέγερση) προς την ένταση του ρεύματος που διαρρέει το στοιχείο (αποτέλεσμα). Σε ένα ακουστικό σύστημα, το ρόλο της διέγερσης τον παίζει η ακουστική πίεση, ενώ το αποτέλεσμα είναι η κίνηση των μορίων του μέσου διάδοσης. Για τον ήχο συνεπώς μπορούμε να δώσουμε τον παρακάτω ορισμό:

Ακουστική εμπέδηση ενός μέσου ονομάζεται ο λόγος της ακουστικής πίεσης προς την ταχύτητα των σωματιδίων ή πιο απλά η ακουστική εμπέδηση δίνεται από τη σχέση:

$$Z = \frac{p(r,t)}{u(r,t)}$$

Όπου  $p$  η πίεση και  $u$  η ταχύτητα των σωματιδίων. Μονάδα μέτρησης είναι το Rayl (προς τιμή του Rayleigh).

$$1 \text{ Rayl} = 1 \text{ kg} / \text{m}^2 / \text{sec}^2$$

Η ακουστική εμπέδηση στην περίπτωση των επίπεδων κυμάτων είναι πραγματικός αριθμός ενώ στην περίπτωση σφαιρικών, στάσιμων και γενικά κυμάτων που αποκλίνουν είναι μιγαδικός αριθμός.

Για τα επίπεδα κύματα λοιπόν αποδεικνύεται ότι η ακουστική εμπέδηση δίνεται από τη σχέση:

$$Z = \rho c$$

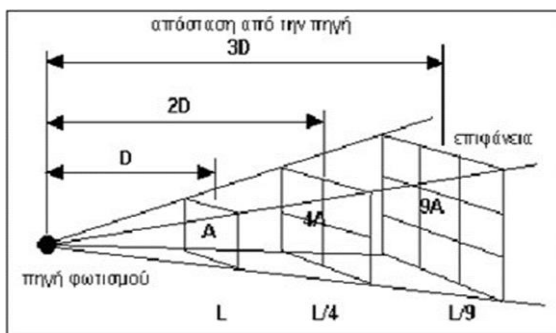
Η σχέση αυτή ονομάζεται χαρακτηριστική εμπέδηση ή απλά ακουστική αντίσταση του μέσου διάδοσης. Για τον αέρα σε συνθήκες δωματίου ( $P=1 \text{ atm}$ ,  $\theta=22^\circ\text{C}$ ) προκύπτει ότι  $Z = \rho c = 1,21 \text{ kg/m}^3 \cdot 343 \text{ m/s} = 415 \text{ Rayls}$ .

### 1.4.2 Ένταση του ήχου

Ένα ιδιαίτερα χρήσιμο μέγεθος στην ακουστική είναι η ένταση του ήχου. Η ένταση είναι διανυσματικό μέγεθος και εκφράζει τη ροή της ηχητικής ενέργειας. Ως διανυσματικό μέγεθος παρουσιάζει όμως δυσκολία στη μέτρηση του διότι ο πλήρης καθορισμός ενός διανύσματος απαιτεί εκτός του μέτρου, τη γνώση της διεύθυνσης και φοράς.

Ηχητική ένταση σε ένα σημείο του ηχητικού πεδίου και προς μια καθορισμένη διεύθυνση είναι το πηλίκο της μέσης ηχητικής ισχύος που διαπερνά κάθετα μία στοιχειώδη επιφάνεια δια του εμβαδού της επιφάνειας. Μονάδα μέτρησης της έντασης είναι το  $W/m^2$ .

$$I = \frac{W}{s} = pu$$



Σχήμα 2: Ορισμός έντασης ήχου

Το μέτρο της έντασης του ήχου σε κάποιο σημείο όταν είναι γνωστή η πίεση υπολογίζεται από την σχέση:

$$I = \frac{p^2_{rms}(r)}{\rho c}$$

Ο τύπος αυτός ισχύει τόσο για επίπεδα ηχητικά κύματα όσο και για σφαιρικά κύματα (σε μεγάλη απόσταση  $r$  από την πηγή) και μόνο στην περίπτωση που έχουμε ελεύθερη διάδοση του ήχου.

### 1.5 Παραγωγή υπερήχων

Οι υπέρηχοι παράγονται από ειδικούς μεταλλάκτες (transducers). Γενικά μεταλλάκτης είναι κάθε συσκευή που μετατρέπει την ενέργεια από μια μορφή σε

μια άλλη. Εδώ η ηλεκτρική ενέργεια μετατρέπεται σε υπερηχητικά κύματα (μηχανική ενέργεια). Οι μεταλλάκτες υπερήχων αποτελούνται κυρίως από πιεζοηλεκτρικά στοιχεία, τα οποία κατασκευάζονται από ειδικό υλικό- φυσικοί κρύσταλλοι όπως ο χαλαζίας ή κατάλληλα κεραμικά όπως το τιτανιούχο βάριο- ώστε όταν εφαρμοστούν σ' αυτά ηλεκτρικά σήματα να παράγονται μηχανικές δονήσεις (υπέρηχοι), ενώ όταν εφαρμοστούν μηχανικές δονήσεις να παράγονται ηλεκτρικά σήματα. Έτσι αν τα υλικά αυτά βρίσκονται μέσα σε ελαστικό μέσο και τους εφαρμοστεί εναλλασσόμενη τάση με συχνότητα μεγαλύτερη των 20kHz θα έχουμε παραγωγή και διάδοση υπερηχητικών κυμάτων. Αν αντίθετα υπερηχητικό κύμα που διαδίδεται σε υλικό μέσο συναντήσει την επιφάνεια πιεζοηλεκτρικού κρυστάλλου (μεταλλάκτης) θα την θέσει σε ταλάντωση με αποτέλεσμα την εμφάνιση αντίστοιχης διαφοράς δυναμικού, δηλαδή ηλεκτρικού σήματος σ' αυτόν. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο.

### 1.6 Εστίαση υπερήχων

Εστίαση της δέσμης γίνεται μετά την κύρτωση της επιφάνειας παραγωγής των υπερήχων.

Οι εστιασμοί διακρίνονται σε:

- Ελαφρά εστίαση- παράγει μία δέσμη που έχει καλή πλάγια ικανότητα σε μεγάλο βάθος
- Μέτρια εστίαση- παράγει μία δέσμη που έχει καλύτερη πλάγια ικανότητα σε ένα περιορισμένο βάθος
- Έντονη εστίαση- ακόμα καλύτερη διακριτική ικανότητα σε πολύ μικρό βάθος

Ο πρώτος και ο δεύτερος τύπος είναι αυτοί που χρησιμοποιούνται συνήθως για διαγνωστικούς σκοπούς.

Με την ανάκλαση της δέσμης στους διάφορους ιστούς σε διάφορα βάθη, επιστρέφει στον κρύσταλλο μία ασθενής δέσμη, τον διεγείρει και παράγει μία διαφορά δυναμικού που παραλαμβάνεται από έναν δέκτη, ο οποίος την ενισχύει και την κατευθύνει για αποθήκευση και απεικόνιση. Αυτή η ενίσχυση ονομάζεται Gain και μετράται σε Db. Ο δέκτης ενισχύει ειδικά τις τελείως εξασθενημένες ανακλάσεις (αυτές από βαθύτερους ιστούς που αργούν να επιστρέψουν), ενώ μπορεί να ενισχύει

λιγότερο τις ανακλάσεις από την επιφάνεια, ώστε να υπάρχει ομοιογένεια στην απεικόνιση των ανακλάσεων. Αυτή η λειτουργία ονομάζεται Time Gain Compensation ή TGC.

Μετά τη γενική ενίσχυση (Total Gain) και την επιμέρους ενίσχυση (Near Gain-Far Gain) της διαφοράς δυναμικού που δημιουργείται στον κρύσταλλο από την ανάκλαση των υπερήχων, αυτή μετατρέπεται σε αριθμούς και αποθηκεύεται στη μνήμη ενός ψηφιακού συστήματος. Οι αριθμοί σχηματίζουν εικόνα σε μία οθόνη.

### 1.7 Διακριτική ικανότητα υπερήχων

Η διακριτική ικανότητα των υπερήχων χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες.

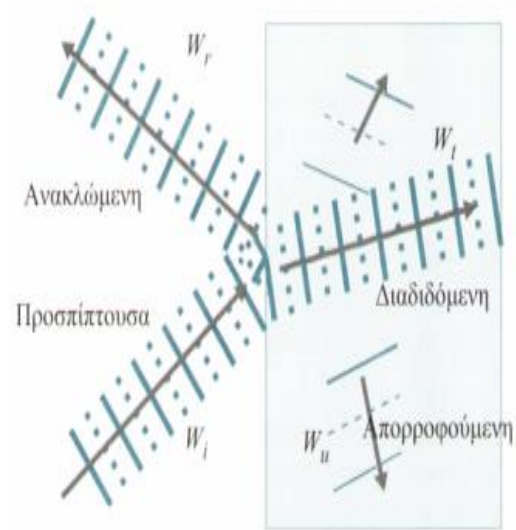
- Αξονική διακριτική ικανότητα είναι η μικρότερη απόσταση δύο επιφανειών κατά μήκος του άξονα διάδοσης των υπερήχων από τις οποίες ενδεχόμενες ανακλάσεις μπορούν να ανιχνευτούν από τον μεταλλάκτη ως 162 ξεχωριστοί παλμοί. Απαραίτητη προϋπόθεση για αυτό είναι οι δύο ανακλώμενοι παλμοί να μην επικαλύπτονται από το μήκος κύματος  $\lambda$ . Θεωρητικά η ιδανικότερη συχνότητα για καλύτερα απεικονιστικά αποτελέσματα είναι αυτή κατά την οποία οι υπέρηχοι όταν προσπίπτουν στο υπό εξέταση όργανο έχουν διανύσει απόσταση μικρότερη από 200 μήκη κύματος.
- Η πλευρική διακριτική ικανότητα σχετίζεται άμεσα με το πλάτος της υπερηχητικής ακτίνας και εκφράζει την ικανότητα διάκρισης δύο παρακείμενων σημείων.
- Η διακριτική ικανότητα όγκου είναι ο μικρότερος όγκος υλικού μέσα στον οποίο όταν προσπέσουν υπέρηχοι, αλληλεπιδρούν με την ύλη και παράγουν σήμα.

### 1.8 Ανάκλαση, διάδοση, απορρόφηση και εξασθένιση υπερήχων

#### 1.8.1 Ορισμοί

Όταν ένα υπερηχητικό κύμα πέσει επάνω σε ένα τοίχο ή γενικά σε κάποια επιφάνεια διαχωρισμού δύο μέσων, ένα μέρος από την ενέργεια που μεταφέρει ανακλάται, ενώ ένα άλλο μέρος απορροφάται ή διαδίδεται μέσω του τοίχου από την άλλη πλευρά.

Για τη μελέτη της ανάκλασης και της διάδοσης του υπερήχου ορίζονται οι παρακάτω συντελεστές:



Σχήμα 3 : Ανάκλαση, απορρόφηση και διάδοση του υπερήχου

#### α) Συντελεστής ανάκλασης $a_r$

Αντιπροσωπεύει το λόγο της ανακλώμενης από την επιφάνεια υπερηχητικής ενέργειας ( $W_r$ ) προς την προσπίπτουσα ( $W_i$ ):

$$a_r = \frac{W_r}{W_i} = \frac{I_r}{I_i}$$

#### β) Συντελεστής διάδοσης $\tau$

Αντιπροσωπεύει το λόγο της ενέργειας που διαδίδεται από την επιφάνεια διαχωρισμού των δύο μέσων ( $W_t$ ), προς την προσπίπτουσα ( $W_i$ ):

$$\tau = \frac{W_t}{W_i} = \frac{I_t}{I_i}$$

#### γ) Συντελεστής απορρόφησης $\alpha$

Αντιπροσωπεύει το λόγο της ενέργειας που απορροφάται ( $W_a$ ) από μια επιφάνεια προς την προσπίπτουσα ( $W_i$ ):

$$\alpha = \frac{W_a}{W_i} = \frac{I_a}{I_i}$$

### 1.8.2 Απορρόφηση από υλικά

Η απορρόφηση των υπερήχων από διάφορα υλικά οφείλεται κυρίως σε δύο φαινόμενα:

- ❖ Καθώς το υπερηχητικό κύμα εισχωρεί στο υλικό που είναι συνήθως πορώδες, το μέσο διάδοσης (συνήθως ο αέρας) κατά την εκτέλεση των ταλαντώσεων λόγω τριβών με το υλικό χάνει ενέργεια. Έχουμε δηλαδή μετατροπή ηχητικής ενέργειας σε θερμική.
- ❖ Το υπερηχητικό κύμα διεγείρει προς ταλάντωση (και συνεπώς προσφέρει ενέργεια) τα μόρια του απορροφητικού υλικού, οπότε η ενέργεια του υπερηχητικού κύματος μειώνεται.

Ο συντελεστής απορρόφησης που εκφράζει την απορρόφηση, εξαρτάται από τη γωνία πρόσπτωσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις η γωνία πρόσπτωσης είναι άγνωστη ή μπορεί να μεταβάλλεται. Για το λόγο αυτό στην πράξη χρησιμοποιείται ο συντελεστής απορρόφησης κατά Sabine (as). Ο συντελεστής αυτός συνήθως δίδεται στη βιβλιογραφία.

Ως απορρόφηση μιας επιφάνειας (A) ορίζουμε το γινόμενο του εμβαδού της επιφάνειας επί τον συντελεστή απορρόφησης της  $A = s \cdot a$

Την απορρόφηση των επιφανειών τη μετράμε σε Sabine. Μια επιφάνεια με εμβαδόν  $1\text{m}^2$  έχει απορροφητική ικανότητα 1 Sabine αν ο συντελεστής απορρόφησης είναι 1.

Τα απορροφητικά υλικά μπορούν να χωριστούν σε τρεις βασικές κατηγορίες: τα πορώδη, τα απορροφητικά τύπου μεμβράνης και οι συντονιστές.

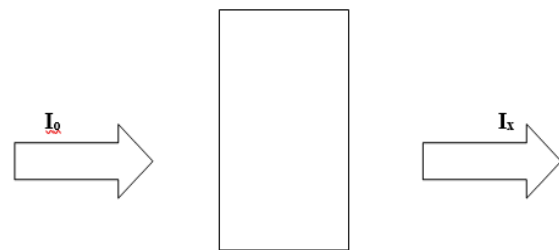
### 1.8.3 Εξασθένηση υπερήχων λόγω απορρόφησης από το μέσο διάδοσης και εύρους δέσμης.

#### Εξασθένηση λόγω απορρόφησης από το μέσο διάδοσης

Εξασθένηση του υπερήχου ονομάζουμε την απώλεια της ηχητικής ενέργειας του υπερήχου όταν αυτός διαδίδεται σε κάποιο μέσο. Η εξασθένηση αυτή οφείλεται σε δύο κυρίως μηχανισμούς:

- ❖ Εξασθένηση λόγω κλασικής απορρόφησης.

- ❖ Εξασθένηση λόγω του φαινομένου της θερμικής μοριακής αποκατάστασης.



Σχήμα 4 : Εξασθένηση τον ήχου από το μέσο διάδοσης

Οπότε για την ένταση που είναι ανάλογη με το τετράγωνο της rms πίεσης, μπορούμε να γράψουμε:

$$I_x = I_0 e^{-2ax}$$

Όπου:

$I_x$ , η ένταση του υπερήχου μετά την διέλευση του από στρώμα πάχους  $x$

$I_0$ , η ένταση του υπερήχου στην είσοδο του στρώματος

$a$ , συντελεστής που ονομάζεται συντελεστής απορρόφησης του υλικού.

#### Εξασθένηση υπερήχων λόγω εύρους δέσμης

Η ένταση μίας ηχητικής δέσμης που διαδίδεται σε ελεύθερο χώρο μειώνεται λόγω της γωνίας απόκλισης της δέσμης δηλαδή το σχέδιο της δέσμης (beam pattern) γίνεται ευρύτερο και η ηχητική ενέργεια κατανέμεται σε μια μεγαλύτερη περιοχή με αποτέλεσμα την μείωση της έντασης της δέσμης.

Η ένταση του ήχου σε ελεύθερη διάδοση είναι αντιστρόφως ανάλογη με το τετράγωνο της απόστασης για σφαιρικά κύματα. Στην περίπτωση σφαιρικής διάδοσης από ισότροπη πηγή σύμφωνα με τον ορισμό της έντασης μπορούμε να γράψουμε:

$$I = \frac{w}{4\pi r^2}$$

Όπου  $w$  η ακουστική ισχύς της πηγής.

Ενώ στην περίπτωση που η πηγή δεν είναι ισότροπη αλλά έχει κατευθυντικότητα  $Q$  τότε η σχέση γίνεται:

$$I = \frac{Qw}{4\pi r^2}$$

### 1.8.5 Αλληλεπίδραση υπερήχων και βιολογικών ιστών

Η κατανόηση των φυσικών αρχών αλληλεπίδρασης ενέργειας και ύλης είναι σημαντική τόσο για το σχεδιασμό συστημάτων ιατρικής διαγνωστικής απεικόνισης όσο και για την ερμηνεία του διαγνωστικού περιεχομένου των εικόνων που αυτά παράγουν. Τα φαινόμενα αλληλεπίδρασης υπερήχων και διαλογικών ιστών, που επιδρούν στην υπερηχοτομογραφία και εξετάζονται παρακάτω, είναι η ανάκλαση, η διάθλαση και η απορρόφηση της δέσμης υπερήχων.

Αντίθετα προς τις ακτινογραφικές μεθόδους, όπου η απεικόνιση της ανατομίας βασίζεται στη μερική απορρόφηση των ακτίνων Χ από τους βιολογικούς ιστούς, στην υπερηχοτομογραφία η δυνατότητα απεικόνισης της ανατομίας βασίζεται στο φαινόμενο της ανάκλασης. Τα φαινόμενα διάθλασης και απορρόφησης της δέσμης υπερήχων επιδρούν κυρίως αρνητικά στις μεθόδους υπερηχοτομογραφίας, επηρεάζοντας τη σχετική ένταση των ανακλάσεων και την ακρίβεια, με την οποία οι στοιχειώδεις όγκοι βιολογικών ιστών, από τους οποίους προέρχονται αυτές οι ανακλάσεις, εντοπίζονται στο χώρο.

Έτσι, εκτός από σφάλματα στη σχετική ένταση διαφόρων περιοχών μιας υπερηχοτομογραφίας, είναι δυνατό να εμφανισθούν και τεχνικά σφάλματα γεωμετρικής φύσης, που συχνά παραμορφώνουν το σχήμα διαφόρων ανατομικών οργάνων ή έχουν σαν αποτέλεσμα την απεικόνιση τους σε λάθος θέση. Αυτός είναι και ο λόγος, που η σωστή κλινική εφαρμογή της υπερηχοτομογραφίας, απαιτεί και τεχνικές γνώσεις, περισσότερο ίσως από άλλες μεθόδους διαγνωστικής απεικόνισης. Στην υπερηχοτομογραφία, η κατασκευή της εικόνας βασίζεται στη μερική ανάκλαση της δέσμης υπερήχων, καθώς αυτή προσπίπτει διαδοχικά σε διαχωριστικές επιφάνειες μεταξύ ιστών με διαφορετική ειδική ακουστική αντίσταση, όπως αυτή ορίζεται παρακάτω. Το ποσοστό της ενέργειας που δεν ανακλάται, αλλά διαπερνά τα διάφορα στρώματα βιολογικών ιστών του ανθρώπινου σώματος ή απορροφάται από αυτά, δεν χρησιμεύει άμεσα στην κατασκευή του υπερηχοτομογραφήματος· ένα μέρος, όμως, της ενέργειας αυτής ανακλάται, στη

συνέχεια από άλλα στρώματα ιστών επιτρέποντας την απεικόνιση της ανατομίας σε μεγαλύτερο βάθος. Είναι προφανές ότι δεν είναι δυνατό να ληφθεί εικόνα της ανατομίας πέρα από κάποια απόσταση από τον πομπό υπερήχων, αν έχει προηγηθεί ολική ανάκλαση της δέσμης ή αν αυτή, λόγω σταδιακής απορρόφησης της ενέργειας της από το μέσο διάδοσης, δεν έχει αρκετή ένταση.

Παράλληλα με την ανάπτυξη μεθόδων υπολογιστικής τομογραφίας με δέσμες ακτίνων Χ, άρχισαν να αναπτύσσονται και μέθοδοι υπολογιστικής τομογραφίας από προβολές της ανατομίας με δέσμες υπερήχων, που όμως μέχρι σήμερα δεν έχουν αποδώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Έτσι, στο κεφάλαιο αυτό δεν εξετάζονται μέθοδοι μαθηματικής ανακατασκευής υπερηχοτομογραφημάτων από προβολές, ούτε και μέθοδοι ακουστικής ολογραφίας, που επίσης βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο και δεν έχουν βρει μέχρι σήμερα άμεση κλινική εφαρμογή.

Στις επιφάνειες που διαχωρίζουν δύο μέσα διάδοσης με διαφορετική *ειδική ακουστική αντίσταση* ( $Z$ ), παρατηρείται μερική ως σχεδόν ολική ανάκλαση της δέσμης υπερήχων. Η ειδική ακουστική αντίσταση είναι μια στοιχειώδης ιδιότητα της ύλης και δίνεται από το γινόμενο της πυκνότητας επί την ταχύτητα του ήχου στο συγκεκριμένο υλικό:

$$Z = \rho c$$

Όπου:

$\rho$  είναι η πυκνότητα σε  $\text{g/cm}^3$

$c$  η ταχύτητα του ήχου σε  $\text{cm/sec}$ .

Έτσι, η ειδική ακουστική αντίσταση διαφόρων μέσων διάδοσης δίνεται σε μονάδες  $\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{sec})$  ενώ, αν οι τιμές της ακουστικής αντίστασης πολλαπλασιασθούν επί  $10^{-5}$ , η ειδική ακουστική αντίσταση εκφράζεται σε Rayls, δηλαδή  $1 \text{ Rayl} = 1 \text{ g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{sec}) \times 10^{-5}$ . Τυπικές τιμές ειδικής ακουστικής αντίστασης διαφόρων βιολογικών ιστών, πιεζοηλεκτρικών κρυστάλλων και άλλων υλικών δίνονται στον Πίνακα 2.

Υλικό	Z (Rayls)
Αέρας	0,0004
Λίπος	1,38
Εγκέφαλος	1,58
Αίμα	1,61
Νεφρός	1,62
Ήπαρ	1,65
Εγκέφαλος (οστά)	7,8

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2 :** Ειδική ακουστική αντίσταση διαφόρων υλικών

### 1.8.6 Τεχνικά σφάλματα

Η παρακάτω περιγραφή και ανάλυση των τεχνικών σφαλμάτων (artifacts) της διαγνωστικής υπερηχοτομογραφίας περιορίζεται στα σφάλματα που οφείλονται σε φαινόμενα ακουστικής και οδηγούν σε ουσιαστικά σφάλματα παρουσίασης των ανακλάσεων στην τελική εικόνα. Άλλες πηγές σφαλμάτων είναι οι οπτικές απάτες (σφάλματα αντίληψης), ο ανθρώπινος παράγοντας (σφάλματα ερμηνείας), τα διάφορα είδη θορύβου κ.λπ.

Τα τεχνικά σφάλματα της διαγνωστικής υπερηχοτομογραφίας μπορούν να καταταγούν σε διάφορες γενικές ομάδες, με βάση τα φυσικά φαινόμενα και τις ιδιότητες απεικόνισης. Πολλά από τα σφάλματα αυτά είναι προφανή και δεν δημιουργούν ουσιαστικά προβλήματα στη διαγνωστική ερμηνεία των εικόνων. Άλλα είναι λιγότερο προφανή και είναι δυνατό να οδηγήσουν σε παρερμηνεία του διαγνωστικού περιεχομένου των εικόνων, ενώ ορισμένα τεχνικά σφάλματα συχνά υποδεικνύουν με έμμεσο τρόπο τη σωστή ερμηνεία.

Επομένως, είναι σημαντικό, ο χρήστης των συστημάτων διαγνωστικής υπερηχοτομογραφίας, πέρα από τις ιατρικές γνώσεις και τις γενικές γνώσεις των βασικών αρχών λειτουργίας, να έχει και σαφή αντίληψη των πιθανών τεχνικών σφαλμάτων, για να μπορεί να αποφεύγει παγίδες ή να τα χρησιμοποιεί σαν πρόσθετες πληροφορίες που υποστηρίζουν τη διαγνωστική διαδικασία.

Στη συνέχεια περιγράφονται τα κυριότερα από τα ακουστικά σφάλματα ή σφάλματα παρουσίασης των ανακλάσεων πληροφοριών που περιέχουν οι ανακλάσεις. Τα τεχνικά

σφάλματα της διαγνωστικής υπερηχοτομογραφίας ανήκουν σε διάφορες ομάδες ανάλογα με την προέλευση τους. Έτσι, είναι δυνατό να προκύψουν σφάλματα διακριτικής ικανότητας, κατεύθυνσης της δέσμης υπερήχων, εξασθένησης και άλλης προέλευσης.

#### Σφάλματα διακριτικής ικανότητας

Τα σφάλματα αυτά προέρχονται από την περιορισμένη αξονική και πλάγια διακριτική ικανότητα των συστημάτων υπερηχοτομογραφίας, καθώς και από το πάχος της τομής, όπως ορίζεται από τη διάσταση της δέσμης κάθετα προς το επίπεδο σάρωσης. Η έλλειψη διακριτικής ικανότητας έχει σαν αποτέλεσμα την απεικόνιση δύο ανακλαστών σαν ένα ή τη λάθος απεικόνιση του μεγέθους πολύ μικρών ανακλαστών, λόγω του ότι οι ελάχιστες διαστάσεις αντικειμένων στην οθόνη καθορίζονται από τη διάμετρο της δέσμης υπερήχων και το μισό του χωρικού μήκους του παλμού υπερήχων. Και τα δύο αυτά φαινόμενα αποτελούν τεχνικά σφάλματα που επηρεάζουν την πιστότητα απεικόνισης της υφής των μαλακών ιστών. Πρέπει δε να σημειωθεί ότι η υφή των ιστών αποτελεί χρήσιμο στοιχείο στη διάγνωση πολλών παθήσεων. Το πεπερασμένο πάχος της τομής επιτρέπει ανακλάσεις από στρώματα ιστών με διαφορετικές ακουστικές ιδιότητες να συμβάλουν στο μετατροπέα ενέργειας και να παράγουν ολικές εντάσεις που δεν αντιπροσωπεύουν πιστά τις ανακλαστικές ιδιότητες των ιστών της συγκεκριμένης τομής.

#### Σφάλματα κατεύθυνσης

Τα τεχνικά σφάλματα, που έχουν σχέση με την κατεύθυνση προώθησης, είναι γεωμετρικής φύσης και μπορούν εύκολα να εξηγηθούν λαμβάνοντας υπόψη την πραγματική και τη φαινομενική κατεύθυνση της δέσμης υπερήχων στους ιστούς, μετά από πολλαπλές ανακλάσεις και διαθλάσεις στις διάφορες ανακλαστικές επιφάνειες. Η πραγματική κατεύθυνση αλλάζει μετά από κάθε ανάκλαση ή και διάθλαση (εκτός από τις ανακλάσεις από επιφάνειες που είναι κάθετες στη δέσμη), ενώ φαινομενική κατεύθυνση είναι εκείνη που υποθέτει το σύστημα με βάση την κατεύθυνση του μετατροπέα ενέργειας τη στιγμή που εκπέμπει έναν ακουστικό παλμό.

### Σφάλματα εξασθένησης

Η ομάδα αυτή των τεχνικών σφαλμάτων προκαλείται κυρίως από φαινόμενα τεχνητής εξασθένησης ή ενίσχυσης της έντασης των ανακλάσεων και περιλαμβάνει τα σφάλματα σκίασης λόγω εξασθένησης και σκίασης λόγω διάθλασης (edge shadowing), ενίσχυσης και εστιακής ενίσχυσης.

Σφάλματα σκίασης εμφανίζονται σε περιπτώσεις που κάποιοι ανακλαστήρες βρίσκονται πίσω από ανακλαστικές επιφάνειες με μεγάλο συντελεστή ανάκλασης ή ιστούς με μεγάλο συντελεστή εξασθένησης. Ακόμη, είναι δυνατό να παρατηρηθεί σκίαση ανακλαστήρων, όταν αυτοί βρίσκονται πίσω από αιχμές αντικειμένων που αποεστιάζουν τη δέσμη υπερήχων, λόγω διάθλασης διαφόρων τμημάτων της δέσμης υπό διαφορετικές γωνίες.

Αντίθετα, τα σφάλματα ενίσχυσης παρατηρούνται πίσω από ανακλαστικές επιφάνειες ή στρώματα ιστών με μικρό συντελεστή ανάκλασης και εξασθένησης αντίστοιχα, καθώς και πίσω από αιχμές αντικειμένων που εστιάζουν τη δέσμη υπερήχων. Το σφάλμα εστιακής ενίσχυσης αναφέρεται στη διαφορά στις εντάσεις ανακλάσεων από ανακλαστήρες με ίδιες ανακλαστικές ιδιότητες, που όμως βρίσκονται σε διάφορα σημεία κατά μήκος του άξονα της δέσμης υπερήχων. Συγκεκριμένα, ανακλαστήρες των οποίων το μέγεθος είναι περίπου ίσο με τη διάμετρο της δέσμης υπερήχων στην εστιακή απόσταση του μετατροπέα ενέργειας, θα δώσουν εντονότερες ανακλάσεις στην εστιακή ζώνη από εκείνες που θα έδιναν αν ήταν στην κοντινή ή μακρινή ζώνη.

#### **1.8.7 Βιολογικές επιδράσεις**

Στη μέχρι τώρα περιγραφή φαινομένων αλληλεπίδρασης υπερήχων και βιολογικών ιστών, δόθηκε έμφαση στον τρόπο, με τον οποίο οι ιστοί επιδρούν πάνω στη δέσμη υπερήχων, για να παράγουν τις ανατομικές πληροφορίες, που αποτελούν τη βάση της διαγνωστικής υπερηχοτομογραφίας. Η χρήση, όμως, κάθε μορφής ενέργειας στη διαγνωστική απεικόνιση κρύβει και ορισμένους κινδύνους για τον ανθρώπινο οργανισμό.

Οι κίνδυνοι αυτοί προέρχονται από τις βιολογικές επιδράσεις του ποσοστού ενέργειας που απορροφάται από τους ιστούς

του ανθρώπινου σώματος και βάζουν περιορισμούς στην ασφαλή χρήση κάθε μεθόδου διαγνωστικής απεικόνισης. Επομένως, όλοι όσοι ασχολούνται τόσο με το σχεδιασμό και την κατασκευή οργάνων διαγνωστικής υπερηχοτομογραφίας και υπερήχων Doppler όσο και με την κλινική τους εφαρμογή πρέπει να γνωρίζουν τους σχετικούς κινδύνους εφαρμογής των μεθόδων αυτών (risk) και να τους ζυγίζουν πάντα με μέτρο τη διαγνωστική τους χρησιμότητα (benefit). Αξίζει, πάντως, να σημειωθεί ότι οι βιολογικές επιδράσεις των υπερήχων και των άλλων μορφών ενέργειας αποτελούν τη βάση πολλών θεραπευτικών μεθόδων (ακτινοθεραπεία, υπερθερμία κ.λπ.).

Οι βιολογικές επιδράσεις των υπερήχων στον ανθρώπινο οργανισμό δεν μας είναι απόλυτα γνωστές. Υπάρχουν αρκετές αντικρουόμενες απόψεις και πειραματικά δεδομένα, που όμως αφήνουν πολλά ερωτήματα αναπάντητα. Η Επιτροπή Βιολογικών Επιδράσεων του American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM), έχοντας αξιολογήσει τα μέχρι τώρα δημοσιευμένα αποτελέσματα, έχει βγάλει την εξής ανακοίνωση:

Statement on Mammalian In Vivo Ultrasonic Biological Effects

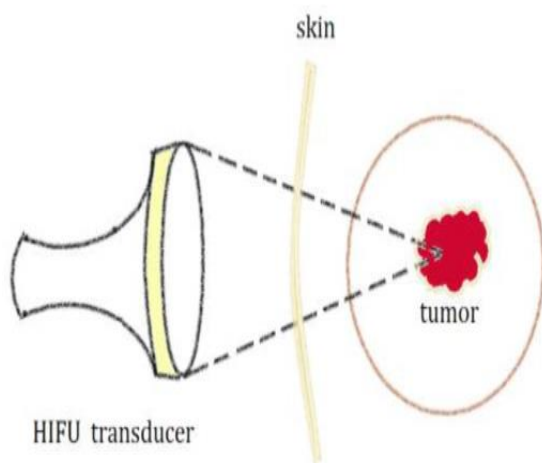
In the *low megahertz frequency range* there have been no independently confirmed significant biological effects in mammalian tissues exposed to *intensities* below 100 mW/cm<sup>2</sup>. Furthermore, for ultrasonic *exposure times* less than 500 seconds and greater than 1 second, such effects have not been demonstrated even at higher intensities, when the *product of intensity and exposure time* is less than 50 joules/cm<sup>2</sup>. (Reaffirmed October 1982).

## **Κεφάλαιο 2: Υψηλής έντασης εστιασμένος υπέρηχος (HIFU)**

### **2.1 Γενικά**

Η θεραπεία του καρκίνου είναι ένα εξαιρετικά σημαντικό ζήτημα. Η κλινική χρήση των υπερήχων στον καρκίνο δεν είναι μόνο για τη διάγνωση αλλά και για τη θεραπεία. Η χρήση των εστιασμένων υπερήχων στην πειραματική βιολογία και η πρώτη θεραπευτική δοκιμή διεξήχθη το 1942. Η χρήση των θεραπευτικών υπερήχων για τη θεραπεία του καρκίνου καθιερώθηκε από τη δεκαετία του 1970. Η

εστιασμένη χειρουργική επέμβαση υπερήχου (FUS) είναι μια μη επεμβατική τεχνική. Με τη χρήση του συνδυασμού υψηλής έντασης εστιασμένου υπερήχου (HIFU) και μεθόδου απεικόνισης, η FUS έχει τη δυνατότητα να αφαιρέσει καρκινικές βλάβες με ακρίβεια. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία HIFU έχουν αυξήσει τη δημοτικότητά της. Η μέθοδος HIFU χρησιμοποιείται για τη διαχείριση μιας ποικιλίας όγκων καθώς και της παρηγορητικής αντιμετώπισης αυτών.



**Σχήμα 5 :** Διάγραμμα της αρχής δράσης της μεθόδου HIFU στη θεραπεία των όγκων

Υψηλότερη ενέργεια και ένταση χρησιμοποιούνται για θεραπευτικό σκοπό απ' ότι στον διαγνωστικό υπέρηχο (US), αν και οι αρχές της μεθόδου HIFU είναι ίδιες όπως στον συμβατικό US.

Η θεραπεία με την χρήση υπερήχου υψηλής συχνότητας είναι μια από τις ελάχιστα επεμβατικές σύγχρονες θεραπευτικές μεθόδους. Πρόκειται για μία τεχνική όπου εστιασμένοι υπέρηχοι υψηλής έντασης προκαλούν αύξηση της θερμοκρασίας στους ιστούς καταστρέφοντας τις κυτταρικές δομές, λόγω αποδόμησης των πρωτεϊνών τους και πηκτικής νέκρωσης.

Το ενδιαφέρον στους **υπερήχους υψηλής έντασης (HIFU)** συνίσταται στο ότι πρόκειται για μια μη επεμβατική μέθοδο η οποία χαρακτηρίζεται αφ' ενός από την ικανότητα ακριβούς «στόχευσης» της ενέργειας σε συγκεκριμένο όγκο ιστού, έτσι ώστε να μην προκαλείται θερμική βλάβη στους γειτονικούς ιστούς και αφετέρου από την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, χωρίς τη χρήση ακτινοβολίας ή χειρουργικών τομών.

Από τη δεκαετία του '30 ήταν γνωστό ότι ο ιστός μπορεί να καταστραφεί από απόσταση, με την χρήση υπερήχων υψηλής συχνότητας, ενώ από τη δεκαετία του '90 ξεκίνησε να ερευνείται, η χρήση του HIFU στην θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη, για να φτάσουμε σήμερα σε πληθώρα δημοσιευμένων μελετών από την κλινική εφαρμογή αυτής της μεθόδου. Σήμερα περισσότεροι από 30.000 ασθενείς έχουν αντιμετωπιστεί με HIFU σε πάνω από 176 κέντρα παγκοσμίως.

Ο μηχανισμός δράσης του HIFU περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση των υπερηχητικών κυμάτων με τους ιστούς κατά την οποία παράγεται θερμότητα ( $>65^{\circ}\text{C}$ ), δημιουργία κοιλότητας με φυσαλίδες, με τελικό αποτέλεσμα την πηκτική ιστική νέκρωση.

Υπάρχουν τρεις κύριες κατηγορίες συσκευών HIFU για κλινική χρήση, συμπεριλαμβανομένης της εξωσωματικής (extracorporeal), διάμεσης (interstitial) και διορθικού (trans-rectal). Οι extracorporeal ανιχνευτές χρησιμοποιούνται για στόχευση καρκινικών βλαβών μέσω του δέρματος, οι trans-rectal συσκευές έχουν σχεδιαστεί για τη θεραπεία όγκων του προστάτη και οι interstitial συσκευές χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των όγκων του οισοφάγου και του χοληφόρου αγωγού.

Η κλινική χρήση της μεθόδου HIFU συνδυάζεται γενικά με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound (MRgFUS)) ή υπερήχων (Ultrasound-guided High- Intensity Focused Ultrasound (USgHIFU or USgFUS)) ως απεικονιστική καθοδήγηση και παρακολούθηση της θεραπείας.

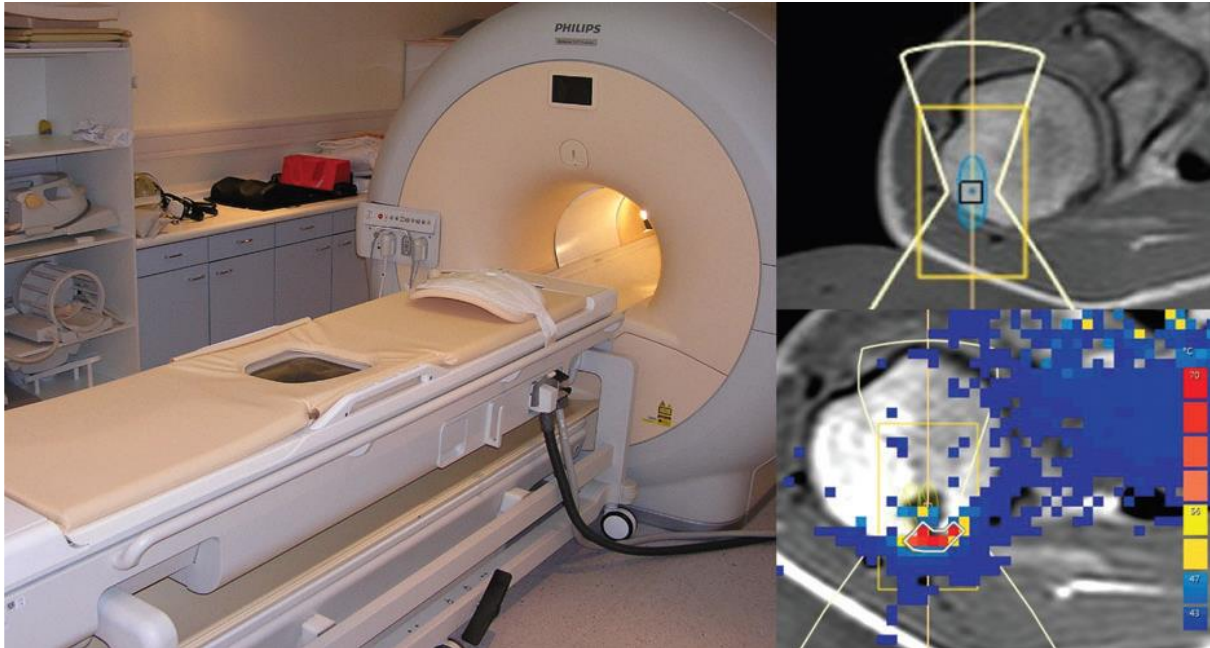
Η τεχνολογία MRgFUS συνδυάζει Σύστημα Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (MRI), το οποίο παρέχει τρισδιάστατη ανατομία για ακριβή στόχευση των όγκων, συνεχή παρακολούθηση της επίδρασης στον ιστό για την ελεγχόμενη αγωγή και μετά την αγωγή απεικόνιση αντίθεσης για ακριβή επικύρωση της συμπεριφοράς και μια δέσμη HIFU που καταστρέφει το προσβεβλημένο ιστό με μια διαδικασία μη επεμβατική.

Η τεχνική MRgFUS χρησιμοποιήθηκε κλινικά για τη θεραπεία του συμπτωματικού καλοήθους όγκου της μήτρας και ως παρηγορητική θεραπεία για ασθενείς με επώδυνες οστικές μεταστάσεις.

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνική HIFU έχουν αυξήσει τη δημοτικότητά του. Μερικά ελπιδοφόρα αποτελέσματα επιτεύχθηκαν στη διαχείριση διαφόρων κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου του παγκρέατος, του προστάτη, του ήπατος, του νεφρού, του μαστού και των οστών. Άλλες εφαρμογές

περιλαμβάνουν την εκτομή όγκου του εγκεφάλου και τη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Στόχος μας είναι εν συντομία περιγραφή της κλινικής χρησιμότητας της HIFU ως μη επεμβατικής τεχνικής ογκοθεραπείας.



**Σχήμα 6 :** (A) MRI σαρωτής με μετατροπέα HIFU τοποθετημένο στην τράπεζα ασθενούς, (B) Ακριβής στόχευση πριν την έναρξη της θεραπείας, (C) MRI θερμομέτρηση των ιστών σε πραγματικό χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HIFU ,δεν προκαλείται βλάβη στους γύρω υγιείς ιστούς δεδομένου ότι το κύμα υπερήχου που διαδίδεται είναι χαμηλότερης ακουστικής ενέργειας και δεν προκαλεί, υπό κανονικές συνθήκες, την παραγωγή ούτε θερμικών ούτε μηχανικών επιδράσεων. Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες που σχετίζονται με την τεχνική θεραπείας HIFU είναι σπάνιες. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί παροδικές παρενέργειες, όπως πυρετός, αυξημένος πόνος και τοπικές δερματικές αντιδράσεις, όπως οίδημα και ερύθημα. Η πιο σημαντική παρενέργεια είναι το έγκαυμα του δέρματος, που εμφανίζεται όταν η ακουστική σύζευξη μεταξύ του αισθητήρα και του δέρματος είναι ανεπαρκής, λόγω της παγίδευσης αέρα, που οδηγεί σε αλλοίωση της εστίασης της δέσμης και εναπόθεση ενέργειας στην επιφάνεια του δέρματος. Η φύση και η επίπτωση των ανεπιθύμητων παρενεργειών επηρεάζεται από την φύση του στόχου και τον τύπο της HIFU συσκευής που χρησιμοποιείται.

Οι τυπικές θεραπείες πραγματοποιούνται μέσα σε μια ημέρα. Οι ασθενείς κάνουν εισαγωγή το πρωί και παίρνουν εξιτήριο την ίδια ή την επόμενη ημέρα. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 1-2 ώρες.

Οι αναισθητικές απαιτήσεις διαφέρουν μεταξύ των ασθενών και επηρεάζονται από την ανατομική θέση του στόχου που υφίσταται κατεργασία με υπερήχους.

## 2.2 Κλινική εφαρμογή του HIFU στη θεραπεία του καρκίνου.

### 2.2.1 Καρκίνος του προστάτη

Η θεραπεία του καρκίνου του προστάτη εξαρτάται από το στάδιο, την παθολογοανατομική βαθμονόμηση κατά Gleason, την τιμή του PSA και την ηλικία του ασθενούς. Εκτός από ριζική προστατεκτομή (RP), υπάρχουν πολλές εναλλακτικές επιλογές τοπικής θεραπείας όπως ακτινοθεραπεία (EBRT), και / ή βραχυθεραπεία, κρυσταλλοχειρουργική κατάλυση και η τεχνολογία HIFU.



Εικόνα 1 : Ablatherm Robotic HIFU

Υπάρχουν δύο διαθέσιμα συστήματα HIFU που έχουν κατασκευαστεί και σχεδιαστεί για την θεραπεία του καρκίνου του προστάτη με μικρές διαφορές μεταξύ τους. Τα πρώτα θεραπευτικά αποτελέσματα ήταν αρχικά

διαθέσιμα από το **Sonablate**<sup>®</sup> (το 2002, κυρίως στην Ασία) και μετέπειτα από το **Ablatherm**<sup>®</sup> (το 2005, κυρίως στην Ευρώπη). Η θεραπεία εκτελείται υπό γενική ή ραχιαία αναισθησία και διαρκεί 1 ως 2 1/2 ώρες,



Εικόνα 2 : Ablatherm Robotic HIFU

ανάλογα με τον όγκο του προστάτη. Πριν την εφαρμογή της θεραπείας εκτελείται συχνά μια περιορισμένης έκτασης *διουρηθρική αφαίρεση του προστατικού αδενώματος (TURP)* για να μειωθεί ο συνολικός όγκος του προστάτη αλλά και ο κίνδυνος της μετεγχειρητικής επίσχεσης ούρων. Στους περισσότερους ασθενείς απαιτείται η τοποθέτηση ενός ουρηθρικού ή υπερηβικού καθετήρα για μερικές ημέρες. Στη συνέχεια εισάγεται το διορθικό probe το οποίο λειτουργεί τόσο ως κλασικός

απεικονιστικός υπέρηχος (ηχοβολέας 7,5 MHz) όσο και ως θεραπευτικός υπέρηχος (ηχοβολέας 3 MHz). Οι κινήσεις του διορθικού probe γίνονται σε 3 διαστάσεις και ελέγχονται από ρομποτικό σύστημα το οποίο ανιχνεύει συνεχώς την απόσταση του ηχοβολέα από το τοίχωμα του ορθού για την αποφυγή κακώσεων. Ακόμη το σύστημα διαθέτει ανιχνευτή κίνησης ώστε η θεραπεία να διακόπτεται αμέσως μόλις ανιχνευθεί η παραμικρή κίνηση του ασθενούς.

## **ABLATHERM vs SONABLATE-ΣΥΓΚΡΙΣΗ HIFU ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ**

### **ABLATHERM**

- Λιγότεροι από 2% των ασθενών χρειάστηκαν TURP πριν από την Ablatherm HIFU εφαρμογή.
- Οι διπλοί μετασχηματιστές υπερήχων στον ανιχνευτή επεξεργασίας παρέχουν ανώτερη απεικόνιση 7,5 MHz ενώ παράλληλα επιτρέπουν τη βέλτιστη παραγωγή υπερήχων υψηλής έντασης με ξεχωριστό κρύσταλλο 3 MHz.
- Η ανώτερη απεικόνιση επιτρέπει την ακριβή απεικόνιση και τον εντοπισμό του αγγειονευρώδους δεματίου που επιτρέπει τη βελτιωμένη προστασία των νεύρων.
- Τοποθετημένος από τον ιατρό, ο καθετήρας ελέγχεται ρομποτικά.
- Ακριβές λογισμικό. Επιτρέπει πολύ ακριβή παροχή ενέργειας σε ανοχή 0,1 mm. Πλήρως αυτοματοποιημένο.
- Τρία επιστημονικά δοκιμασμένα και βέλτιστα επίπεδα ενέργειας.
- Το μεταβλητό ύψος βλάβης σε έναν μοναδικό καθετήρα επιτρέπει την παροχή ενέργειας σε σχήμα προσαρμοσμένο στην ανατομία του προστάτη.
- Τέσσερις λειτουργίες ασφαλείας, συμπεριλαμβανομένου του εξωτερικού ανιχνευτή κίνησης, παρακολούθησης της θερμοκρασίας του τοιχώματος του ορθού και του πάχους του τοιχώματος. Αυτά οδηγούν σε αποφυγή τραυματισμού του ιστού. Αυτόματη απενεργοποίηση της συσκευής, εάν παραβιάζονται οι παράμετροι.
- Η ενσωματωμένη απεικόνιση με έναν καθετήρα και αυτοματοποιημένο έλεγχο διατηρούν το χρόνο θεραπείας κάτω από 2 ½ ώρες.

### **SONABLATE**

- Δυνατότητα θεραπείας μεγαλύτερων όγκων του προστάτη, αλλά συχνά χρειάζονται TURP μετά τη θεραπεία ή παρατεταμένο καθετηριασμό.
- Μεμονωμένος μετατροπέας 4.0 MHz συμβιβάζει την ποιότητα της εικόνας και τα αποτελέσματα της επεξεργασίας.

- Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη διατήρηση της στυτικής λειτουργίας με υποβέλτιστη απεικόνιση καθετήρα 4.0 MHz.
- Πολλές κεφαλές ανιχνευτών χρειάζονται για να ολοκληρωθεί η θεραπεία. Ο καθένας πρέπει να τοποθετείται και να χειρίζεται χειροκίνητα. Πολύ εξαρτώμενο από τον χειριστή.
- Πρέπει να μεταβάλλει την ενέργεια με βάση τις οπτικές ενδείξεις για να αποφευχθεί ο τραυματισμός του ιστού. Σημαντικός κίνδυνος τραυματισμού του ορθού.
- Η σύντομη εστιακή απόσταση απαιτεί τη χρήση πολλαπλών ανιχνευτών για την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η γεωμετρία του ανιχνευτή δεν ρυθμίζεται καλά στην ανατομία του προστάτη.
- Οι συσκευές ασφαλείας απαιτούν συνεχή προσοχή από τον χειριστή για την παρακολούθηση περιορισμένων παραμέτρων ασφαλείας και τη ρύθμιση της ενεργειακής απόδοσης της συσκευής για την πρόληψη του τραυματισμού του ορθού (συρίγγιο) ή τραυματισμού στον περιβάλλοντα ιστό.
- Η χειρωνακτική απαίτηση για αλλαγές στον αισθητήρα, η κακή ποιότητα εικόνας και το πεδίο θεραπείας επεκτείνουν το χρόνο θεραπείας από 3 ½ έως 5 ώρες.



**Εικόνα 3 :** Sonablate 500 HIFU

Η τεχνική HIFU θα μπορούσε να είναι μια εναλλακτική λύση έναντι του χειρουργείου ειδικά για ασθενείς με συνοσηρότητα. Η προσεκτική επιλογή των ασθενών είναι σημαντική για την πρόγνωση. Οι ασθενείς με ευνοϊκά παθολογική τιμή Gleason και χαμηλότερη τιμή του δείκτη PSA πριν την εφαρμογή της τεχνικής HIFU, φαίνεται να παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα. Ο Warmuth και η ομάδα του διεξήγαγαν μια έρευνα για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη με συστήματα HIFU. Το συνολικό ποσοστό επιβίωσης ήταν 83% και το ποσοστό επιβίωσης από τον καρκίνο ήταν 98% μέσα σε 8 χρόνια. Μια πρόσφατη κλινική μελέτη συμπεριέλαβε 918 ασθενείς για τους οποίους χρησιμοποιήθηκαν Sonablate® συσκευές (SB) για την θεραπεία εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό επιβίωσης από τον καρκίνο ήταν 97,4% και το ποσοστό της δεκαετούς συνολικής επιβίωσης ήταν 89,6%. Οι επιστήμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι τεχνικές και τεχνολογικές εξελίξεις, καθώς και η περαιτέρω ανάπτυξη των μεθόδων απεικόνισης, βελτίωσαν τα κλινικά αποτελέσματα ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την τεχνική HIFU. Στη μελέτη τους παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της ουρήθρας (19,7%), της επιδιδυμίτιδας (6,2%), της ακράτειας ούρων (2,3%) και του ορθοουρηθρικού συρίγγιου (0,1%). Ωστόσο, τα τρέχοντα δεδομένα είναι χαμηλής ποιότητας για να αποδείξουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του καρκίνου του προστάτη με τη χρήση συστημάτων HIFU. Απαιτείται περισσότερη έρευνα της κλινικής χρησιμότητας της τεχνικής HIFU στη θεραπεία του καρκίνου προκρινόμενου να γίνει ευρεία η χρήση της.

### 2.2.2 Καρκίνος του μαστού

Η τρέχουσα κλινική διαχείριση του εντοπισμένου καρκίνου του μαστού είναι η θεραπεία διατήρησης του μαστού. Εξαιτίας της προόδου της τεχνολογίας, των μεθόδων απεικόνισης και της βελτίωσης της επικουρικής θεραπείας, η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού έχει προχωρήσει. Η μη επεμβατική κατάλυση του καρκίνου του μαστού θα μπορούσε να είναι μια εναλλακτική λύση για τους μικρούς

όγκους του μαστού. Ωστόσο, πολλά ερωτήματα προκύπτουν για την κλινική εφαρμογή της διαδερμικής εκτομής του καρκίνου του μαστού μέσω καθοδηγούμενης απεικόνισης. Αυτά τα ερωτήματα πρέπει να απαντηθούν πριν η μη επεμβατική διαδερμική εκτομή υιοθετηθεί ως εναλλακτική λύση στη θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού.

Οι MR-guided υψηλής έντασης εστιασμένοι υπέρηχοι, οι οποίοι προσφέρουν ακρίβεια στην ανατομία και στη θερμοκρασία για την εκτομή ενός ιστού στόχου χωρίς να προκληθεί διάσπαση ιστού του δέρματος ή του υποδόριου στη διαδρομή της εστιασμένης δέσμης υπερήχων, είναι εντελώς μη επεμβατική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, πρέπει να διασαφηνιστούν τόσο οι κλινικές όσο και οι τεχνικές προκλήσεις πριν από την υιοθέτηση της MRgFUS τεχνικής ως συνήθους κλινικής διαδικασίας.

Στην Εικ.2 φαίνεται η συσκευή θεραπείας Haifu και τα εξαρτήματα της σχεδιασμένη και κατασκευασμένη από το Haifu Medical Technology co., LTD, Chongqing, Κίνα. Το θεραπευτικό σύστημα που χρησιμοποιείται για την HIFU θεραπεία του καρκίνου του μαστού αποτελείται κυρίως από μια διαγνωστική συσκευή υπερήχων, μονάδες για τον υπολογιστικό αυτόματο έλεγχο, κίνηση έξι-κατευθύνσεων, ένα θεραπευτικό σύστημα σχεδιασμού, μια γεννήτρια υπερήχων, ολοκληρωμένους μετατροπείς θεραπείας με υπερήχους και μια μονάδα κυκλοφορίας απαεριωμένου νερού. Η θεραπευτική ενέργεια υπερήχων παράγεται από έναν PZT - 4 πιεζοηλεκτρικό κεραμικό μετατροπέα διαμέτρου 12cm (Beijing Cheng-Cheng Weiye Science and Technology Co., Ltd, Beijing, China). Για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού οι κύριες παράμετροι διαμορφώνονται από τους κατασκευαστές ως εξής: συχνότητα 1.6 MHz, εστιακά μήκη 90 mm, εστιακή ζώνη (εγκάρσια x αξονική) 3.3 x 1,1 mm και 200 mm διάμετρο της επιφάνειας μετατροπέα. Η ένταση του ήχου ήταν 5000 ~ 20.000 W / cm<sup>2</sup>, μια θεραπευτική ισχύ των 300-400 W.

Πολλές κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού με τη χρήση της τεχνικής HIFU. Μια ομάδα ερευνητών έδειξαν ότι προκαλείται πλήρης



**Εικόνα 4:** *The high-intensity ultrasonic JC tumor treatment system*

νέκρωση των καρκινικών κυττάρων μέσω της τεχνική HIFU και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τεχνική HIFU θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του μαστού. Οι επιστήμονες πρότειναν ότι θα πρέπει να διεξάγονται περισσότερες κλινικές δοκιμές για τον καθορισμό του μελλοντικού ρόλου του συστήματος HIFU. Υπάρχουν διάφορα πλεονεκτήματα της χρήσης του HIFU για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, συμπεριλαμβανομένων της διατήρησης της δομής και της λειτουργίας του μαστού, απουσία αιμορραγίας και ακτινοβολίας. Ωστόσο, υπάρχουν μειονεκτήματα (περιορισμοί) της θεραπείας HIFU για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η ίδια ομάδα ερευνητών πρόβαλλε τρία μεγάλα προβλήματα για τη θεραπεία HIFU:

1. Είναι δύσκολο να επιβεβαιώσουν εάν είναι δυνατή η ύπαρξη περιθωρίου εκτομής.
2. Υπάρχει ανησυχία υποτροπής σε περιπτώσεις πολυεστιακών ή πολυκεντρικών καρκίνων του μαστού μετά από θεραπεία HIFU.
3. Η παραμονή νεκρωτικών μαζών στο στήθος μετά από θεραπεία HIFU θα μπορούσε να προκαλέσει πρόσθετη ψυχολογική επιβάρυνση στον ασθενή.

Μια πρόσφατη μελέτη της συστηματικής επανεξέτασης της HIFU εκτομής για τη

θεραπεία του καρκίνου του μαστού έδειξε το σοβαρό μειονέκτημα της έλλειψης ιστοπαθολογικής εξέτασης. Η χρήση της HIFU τεχνικής για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού δεν είναι ευρέως διαδεδομένη προς το παρόν, και πολλαπλασιάζονται οι προσπάθειες για την προώθηση της ευρύτερης εφαρμογής της HIFU τεχνικής στο μέλλον.

### **2.2.3 Πρωτογενής και δευτερογενής κακοήθεια των οστών**

Οι πρωτογενείς κακοήθειες των οστών είναι σπάνιες και συμβαίνουν πιο συχνά σε νεαρούς ενήλικες και παιδιά. Η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοβολία είναι κοινές επιλογές για τη διαχείριση όγκων των οστών. Το τοπικά ανεγχείρητο υποτροπιάζον οστεοσάρκωμα είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί. Η τεχνολογία HIFU έχει τη δυνατότητα να αφαιρέσει όγκους.

Διεξήχθη μια κλινική μελέτη της θεραπείας HIFU σε 27 ασθενείς με τοπικές ανεγχείρητες κακοήθειες οστών. Τα αποτελέσματα έδειξαν: 4 περιστατικά υπό εξέλιξη, 9 έμειναν σταθερά, 2 είχαν πλήρη ανταπόκριση και 12 είχαν μερική ανταπόκριση μετά τη θεραπεία HIFU. Η HIFU τεχνική είναι ασφαλής για τη διαχείριση των τοπικών ανεγχείρητων υπό υποτροπή όγκων των οστών.

Μια μελέτη έδειξε την αποτελεσματικότητα της HIFU σε κλινική εφαρμογή 25 ασθενών με κακοήθειες όγκους των οστών, οι οποίοι

αξιολογήθηκαν με βιοχημικούς δείκτες και συστήματα απεικόνισης (απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ή τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων-αξονική τομογραφία) πριν και μετά τη θεραπεία HIFU. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι βιοχημικοί δείκτες βελτιώθηκαν και δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές επιπλοκές. Για τους ασθενείς με πρώτου σταδίου όγκους των οστών, το ποσοστό ανταπόκρισης ανέρχεται σε 84,6%, για ασθενείς με μεταστατικούς όγκους των οστών το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 75,0%. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η HIFU εκτομή φαίνεται να είναι επιτυχή στη διαχείριση πρωτογενών κακοηθειών των οστών. Ωστόσο, μια διαφορετική γνώμη, εκφράζοντας την ανησυχία της επιβίωσης, επιμένει ότι η τεχνική HIFU δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία των πρωτογενών σαρκωμάτων των οστών.

#### 2.2.4 Καρκίνος του νεφρού

Η χειρουργική επέμβαση παραμένει η τυπική θεραπεία για τον τοπικό καρκίνο του νεφρού κατά την παρούσα στιγμή. Η ελάχιστα επεμβατική θεραπεία κατάλυσης είναι μια εναλλακτική κλινική διαχείριση του καρκίνου του νεφρού.

Η εξωσωματική θεραπεία HIFU για νεφρικούς όγκους είναι καλά ανεκτή, αλλά πρέπει να θεωρείται μια πειραματική προσέγγιση ακόμα. Μια πρόσφατη κλινική μελέτη η οποία περιελάμβανε 17 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική HIFU εκτομή και παρακολούθηθηκαν από διαγνωστικό υπερηχογράφημα σε πραγματικό χρόνο, έδειξε σταθερές αλλοιώσεις στα δύο τρίτα των ασθενών. Η HIFU εκτομή θα μπορούσε να είναι μια θεραπευτική επιλογή για επιλεγμένες περιπτώσεις.

Μία άλλη κλινική μελέτη έδειξε ότι η λαπαροσκοπική HIFU τεχνική για νεφρικούς όγκους θα μπορούσε να είναι εφικτή, και να επιτευχθεί έτσι ομογενής κατάλυση που σχετίζεται με χαμηλή νοσηρότητα. Η θεραπεία HIFU για τους ασθενείς με καρκίνο του νεφρού παρουσιάστηκε από μια ομάδα ερευνητών, όπου συμπεριλήφθηκαν 12 περιπτώσεις καρκίνου του νεφρού προχωρημένου σταδίου και 1 περίπτωση καρκίνου του παχέος εντέρου με μετάσταση στους νεφρούς. Μεταξύ των 13 ασθενών, 7 έχασαν τη ζωή τους (μέση επιβίωση 14,1

μήνες) και 6 είναι ακόμα ζωντανοί (διάμεση παρακολούθηση 18,5 μήνες).

#### 2.2.5 Καρκίνος του παγκρέατος

Περισσότερο από το 80% των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος παρουσιάζουν προχωρημένη νόσο, και είναι ακατάλληλοι για χειρουργική θεραπεία. Οι βασικές διαθέσιμες επιλογές θεραπείας για τον ανεγχείρητο καρκίνο του παγκρέατος περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή έναν συνδυασμό των δύο. Η πρόγνωση του καρκίνου του παγκρέατος είναι εξαιρετικά φτωχή. Η ανακούφιση του πόνου και η παρηγορητική θεραπεία για τον τοπικό έλεγχο του όγκου είναι οι στόχοι της θεραπείας για τους ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο του παγκρέατος. Η HIFU εκτομή έχει χρησιμοποιηθεί ως κύρια και παρηγορητική θεραπεία για τον καρκίνο του παγκρέατος.

Τα πλεονεκτήματα της HIFU κατάλυσης περιλαμβάνουν λιγότερο πόνο και μικρό χρόνο ανάκαμψης. Μια κλινική μελέτη του HIFU περιελάμβανε 89 ασθενείς με προχωρημένου σταδίου καρκίνο του παγκρέατος οι οποίοι υποβλήθηκαν σε HIFU θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν μέση επιβίωση 26,0 μήνες για τη φάση II, 11,2 μήνες για το στάδιο III και 5,4 μήνες για τους ασθενείς με καρκίνο σταδίου IV. Ανακούφιση από τον πόνο επιτεύχθηκε σε 80,6% των ασθενών. Η κλινική εφαρμογή της HIFU είναι πολλά υποσχόμενη για την ανακούφιση του πόνου που σχετίζεται με τον καρκίνο του παγκρέατος. Μια ομάδα ερευνητών από τις Η.Π.Α απέδειξαν ότι μετά τη θεραπεία με HIFU, ο προϋπάρχων έντονος πόνος στην πλάτη σε 8 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος εξαφανίστηκε.

#### 2.2.6 Μη επεμβατική θεραπεία βασικού τρόμου

Ο βασικός τρόμος (Essential Tremor-ET) είναι μια νευρολογική κατάσταση η οποία μπορεί να προκαλέσει τρόμο στα χέρια, τα πόδια, τη φωνή, το κεφάλι και τον κορμό. Ορισμένοι άνθρωποι έχουν επίσης το αίσθημα του εσωτερικού τρόμου. Ο βασικός τρόμος είναι η πιο κοινή διαταραχή κίνησης που επηρεάζει 1 στους 5 ηλικίας άνω των 65 ετών.

Η αιτία του βασικού τρόμου δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή, αλλά ύστερα από χρόνια χειρουργική δουλειά επί του αντικειμένου έχει ταυτοποιηθεί ο Vim πυρήνας του

θαλάμου στον εγκέφαλο, ο οποίος μπορεί να θεραπευτεί προς αντιμετώπιση του τρόμου. Ο θάλαμος είναι μια δομή βαθιά στον εγκέφαλο που συντονίζει και ελέγχει την κίνηση των μυών.

Η Neuravive είναι μια μη επεμβατική θεραπεία που περιορίζει τον τρόπο στο κυρίαρχο χέρι. Βασίζεται στην τεχνολογία MRgFUS που περιλαμβάνει υψηλής έντασης εστιασμένο υπέρηχο που καθοδηγείται από MRI. Η ενέργεια του υπερήχου είναι μη ιοντίζουσα που σημαίνει ότι ο ασθενής δεν εκτίθεται σε ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της εφαρμογής. Η ενέργεια υψηλής έντασης εστιασμένου υπερήχου, όταν εστιάζεται σε μικρού όγκου στόχο, αυξάνει αρκετά τη θερμοκρασία των ιστών του στόχου με αποτέλεσμα να τον καταστρέφει. Έτσι, έχει θεραπευτική δράση.

Κατά τη διάρκεια της Neuravive εφαρμογής, υπερηχητικά κύματα περνούν στον εγκέφαλο χωρίς να απαιτείται τομή. Αυτά τα υπερηχητικά κύματα εστιάζονται σε συγκεκριμένο σημείο του εγκεφάλου (Vim του θαλάμου) για να πραγματοποιηθεί μια μικροσκοπική αφαίρεση ή καύση.

Η όλη εφαρμογή διεξάγεται μέσα στον σαρωτή απεικόνισης. Το MRI είναι «τα μάτια» της θεραπείας αυτής, δίνοντας τη δυνατότητα στον επιστήμονα να σχεδιάσει και να στοχεύσει την περιοχή εύκολα. Επίσης, του παρέχει τη δυνατότητα ακριβούς μέτρησης της θερμοκρασίας ώστε να είναι σίγουρος πως μόνο ο ιστός-στόχος καταστρέφεται και όχι οι γύρω υγιείς ιστοί.



Εικόνα 5 : INSIGHTEC Therapy in Focus



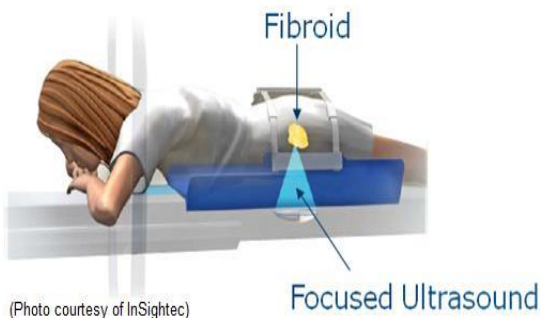
Εικόνα 6 : INSIGHTEC Therapy in Focus

### 2.2.7 Μη επεμβατική θεραπεία ινομυωμάτων μήτρας και αδενομύωσης

Η επιλογή θεραπείας με την τεχνολογία INSIGHTEC παρέχει μια μη επεμβατική λύση για την αντιμετώπιση των ινομυωμάτων της μήτρας και της αδενομύωσης. Αυτή η μη επεμβατική επιλογή προστατεύει τη μήτρα, επιτρέποντας τη μελλοντική γονιμότητα. Τα εστιασμένα κύματα υπερήχων, υπό την καθοδήγηση με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, χρησιμοποιούνται για την ασφαλή απομάκρυνση του ιστού του όγκου, εξασφαλίζοντας ένα υψηλό ποσοστό αποτελεσματικότητας με ελάχιστες παρενέργειες. Οι ασθενείς μπορούν να επιστρέψουν στην εργασία τους και να κάνουν κανονική δραστηριότητα μέσα σε λίγες μέρες. Ο επιπλοασμός των ινομυωμάτων της μήτρας αυξάνεται με την ηλικία.



Εικόνα 7 : INSIGHTEC Therapy in Focus



(Photo courtesy of InSightec)

Εικόνα 8 : INSIGHTEC Therapy in Focus

Στις ΗΠΑ, το 40% των γυναικών ηλικίας 35 ετών πάσχουν από ινομυώματα της μήτρας, ενώ σχεδόν το 70% από την ηλικία των 50 ετών. Πολλοί ασθενείς τείνουν να περιμένουν περισσότερο από 3 χρόνια από την ανακάλυψη της νόσου ως τη θεραπεία, ενώ εν τω μεταξύ τα ινομυώματα αυξάνονται. Η σημερινή πιο συνηθισμένη διαδικασία για τη θεραπεία συμπτωματικών, μεγάλων μητρικών ινομυωμάτων είναι η υστερεκτομή. Αυτή η επιλογή θεραπείας αφήνει τις γυναίκες χωρίς μήτρα και καμία επιλογή να έχουν παιδιά στο μέλλον. Η υστερεκτομή είναι επίσης γνωστό ότι έχει μερικές χρόνιες παρενέργειες, όπως μεταβολές στην ορμονική ισορροπία, καρδιακά προβλήματα και άλλα. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η επιλογή κατάλληλης θεραπείας με παράλληλη διατήρηση της

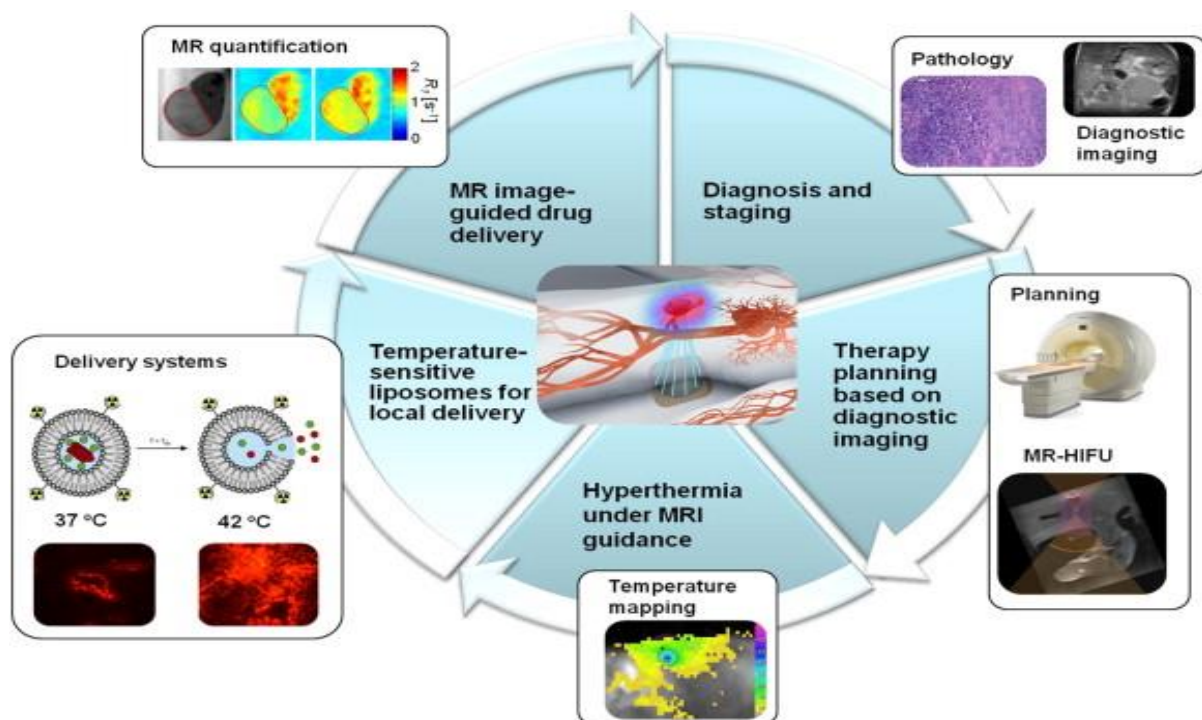
μήτρας, όπως η MRgFUS τεχνική, είναι τόσο κρίσιμη.

### 2.2.8 Χορήγηση φαρμάκων μέσω HIFU

Τα τρέχοντα σχήματα χημειοθεραπείας στην κλινική πράξη περιορίζονται εξαιτίας της σοβαρής συστηματικής τοξικότητας που προκαλούν. Για τη μείωση της τοξικότητας και τη βελτίωση της χορήγησης φαρμάκων στον όγκο αναπτύχθηκαν πολυάριθμα συστήματα χορήγησης φαρμάκων (DDS). Τα λιποσώματα είναι ένα από τα λίγα DDS που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη και μπορούν να στοχεύσουν στον όγκο τόσο παθητικά και όσο και ενεργητικά. Η παθητική στόχευση όγκων από τα λιποσώματα περιλαμβάνει τη συσσώρευσή τους στον καρκινικό ιστό μέσω διαστολής των αγγείων του όγκου λόγω της αυξημένης διαπερατότητας και κατακράτησης (EPR) που παρουσιάζουν.

Ενεργητική στόχευση ενός όγκου με λιποσώματα μπορεί να επιτευχθεί με διάφορα μέσα, ένα από τα οποία είναι η πρόκληση ενδοαγγειακής απελευθέρωσης. Ένα παράδειγμα είναι η χρήση λιποσωμικών φορέων ευαίσθητων στη θερμοκρασία, στους οποίους έχει επικεντρωθεί το ενδιαφέρον και οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν σε αρκετές κλινικές δοκιμές.

Τα λιποσώματα που είναι ευαίσθητα στη



Εικόνα 9 : Drug delivery through TSLs

θερμοκρασία (TSL) είναι τα DDS που απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους (συνήθως ένας χημειοθεραπευτικός παράγοντας) πάνω από μια κατώτατη θερμοκρασία, τυπικά 40 C. Ήπια υπερθερμία (40-45C) σε συνδυασμό με λιποσώματα μπορεί να αυξήσει την παθητική συσσώρευση των λιποσωμάτων στον όγκο, πιθανόν μέσω ενίσχυσης του EPR. Ωστόσο, η συσσώρευση λόγω του EPR απαιτεί πολύ περισσότερο χρόνο αναλογικά με τη σχετικά γρήγορη εκκαθάριση του TSL (απελευθέρωση μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα μετά τη διέλευση στο αγγειακό δίκτυο του όγκου).

Τοπική υπερθερμία, όπως απαιτείται για την ενεργοποίηση της απελευθέρωσης του φαρμάκου από TSL, μπορεί να επιτευχθεί με μια ποικιλία μεθόδων συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτρικής ραδιοσυχνότητας, των μικροκυμάτων, των λέιζερ, καθώς και μέσω υψηλής έντασης εστιασμένο υπέρηχο (HIFU). Από αυτές τις μεθόδους θέρμανσης, το HIFU είναι ανώτερο από άποψη ελεγχόμενης, μη επεμβατικής θέρμανσης στοχευμένων ιστών.

### Κεφάλαιο 3: Υπερθερμία και HIFU

#### 3.1 Η υπερθερμία και ο ρόλος της στη θεραπεία του καρκίνου

Ο όρος υπερθερμία (hyperthermia) περιγράφει τη διαδικασία κατά την οποία αυξάνεται η θερμοκρασία σε μία περιοχή του σώματος με εκδηλωμένο όγκο ή συνολικά, με σκοπό τον έλεγχο ή την ολική του εξουδετέρωση.

Η λογική της εφαρμογής της έγκειται στο γεγονός ότι τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν μικρή ανοχή σε υψηλές θερμοκρασίες.



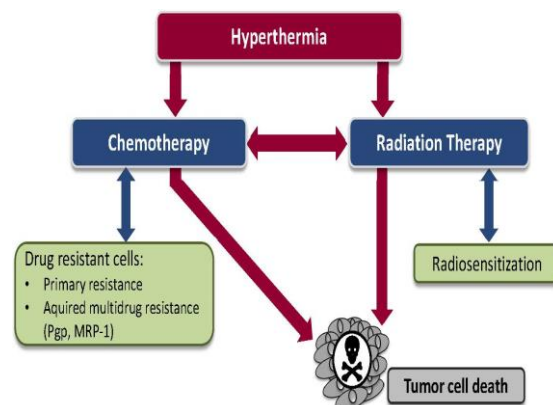
Εικόνα 10 : Hyperthermia

Στην σημερινή κλινική ιατρική η υπερθερμία δεν έχει κερδίσει τη θέση της ως μια ξεχωριστή θεραπευτική μέθοδος εξαιτίας:

- της ανομοιογένειας της θερμοκρασίας

- του περιορισμένου εύρους διείσδυσης των θερμαντικών συστημάτων

Αποτέλεσμα αυτών είναι να μην εφαρμόζεται ποτέ ως ενιαία μορφή θεραπείας, αλλά ως συμπληρωματική θεραπεία με τη ραδιοθεραπεία ή τη χημειοθεραπεία.



Εικόνα 11 : Η υπερθερμία ως συνδυαστική θεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου

#### 3.2 Η επίδραση της υπερθερμίας στα κύτταρα

Η κανονική θερμοκρασία περιβάλλοντος των κυττάρων είναι 37 °C. Ωστόσο ένα μεγάλο ποσοστό αυτών επιβιώνει και σε υψηλότερες θερμοκρασίες (θερμική αντοχή).

Η θερμική αντοχή:

- δεν κληρονομείται από κύτταρο σε κύτταρο
- βασίζεται σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες (heat shock proteins)
- μπορεί να αυξηθεί με τη λήψη φαρμάκων
- επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος του κυττάρου (π.χ. pH)

**ΣΧΟΛΙΟ:** Καθώς οι θερμοκρασίες που επιτυγχάνονται με την υπερθερμία είναι μικρότερες των 43°C, το φαινόμενο της θερμικής αντοχής επιδρά στην αποτελεσματικότητα της υπερθερμίας, μ' αποτέλεσμα η τελευταία να χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με τη ραδιοθεραπεία.

#### 3.3 Μαθηματικές παράμετροι που χρησιμοποιούνται στην υπερθερμία.

##### Ειδικός ρυθμός απορρόφησης (EPA)

Ορίζεται ως :  $SAR = \sigma E^2 / 2\rho$  (W/kg)

Όπου :

- $\sigma$ : η αγωγιμότητα του ιστού (S/m)
- E: η ένταση του ηλεκτρικού πεδίου (V/m)
- $\rho$ : η πυκνότητα του ιστού ( $\text{kg/m}^3$ )

Εκφράζει την ισχύ (W) της ακτινοβολίας που απορροφάται από δεδομένο κλάσμα ιστού που αντιστοιχεί σε μάζα ενός κιλού (kg). Μία περιοχή με μεγαλύτερο EPA αντιστοιχεί σε περιοχή με μεγαλύτερη θερμοκρασία.

### Λόγος θερμικής επαύξησης (ΛΘΕ)

Ορίζεται ως το λόγο της ακτινοβολούσας και της θερμικής δόσης προς την ακτινοβολούσα δόση.

$TER = (\text{radiation} + \text{thermal dose}) / \text{radiation dose}$

Χρησιμοποιείται όταν η υπερθερμία εφαρμόζεται σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές μεθόδους.

### Μηχανισμοί θέρμανσης

Όλες οι συσκευές και τεχνικές θέρμανσης των ιστών βασίζονται σε τρεις μηχανισμούς για τη μεταφορά της θερμότητας.

- ❖ Επαγωγή της θερμότητας από την υψηλότερη στη χαμηλότερη θερμοκρασία με ρυθμό που εξαρτάται από τις ιδιότητες των ιστών και των υλικών των επαφών.
- ❖ Ωμικές ή διηλεκτρικές απώλειες κατά την εφαρμογή ενός Η/Μ πεδίου.
  - ✓ Μέσω ραδιοσυχνοτήτων (<20MHz), η ακτινοβολία διαπερνά το ανθρώπινο σώμα και η ενέργεια δεν εστιάζεται σε κάποιο συγκεκριμένο σημείο μέσα σε αυτό.
  - ✓ Μικροκυματικές συχνότητες (>100MHz) χρησιμοποιούνται για την εστίαση της ενέργειας σε ένα σημείο, αλλά η διείσδυση της ακτινοβολίας περιορίζεται από τις πολύ μεγαλύτερες απώλειες.
- ❖ Μηχανικές απώλειες λόγω μοριακών συγκρούσεων κατά την εφαρμογή ενός υπερήχου.

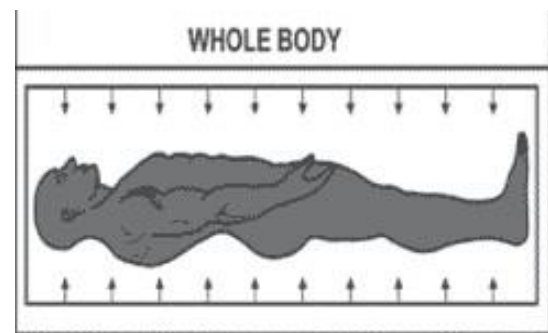
Η πυκνότητα ενός υπερήχου μειώνεται εκθετικά με το βάθος στον ιστό. Το μικρό μήκος κύματος και οι μικρές απώλειες,

καθιστούν τα υπερηχητικά κύματα κατάλληλα για βαθιά διείσδυση μέσα στο σώμα και καλύτερη εστίαση σε μικρούς όγκους.

### **3.4 Συσκευές και τεχνικές για τη θέρμανση των ιστών**

#### **3.4.1 Γενική υπερθερμία (whole body hyperthermia)**

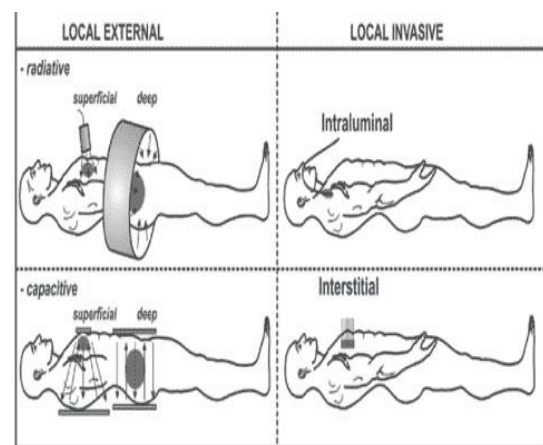
Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου και γίνεται χρήση υπέρυθρης ακτινοβολίας και ζεστού αέρα/νερού για την ταχεία αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος.



Εικόνα 12 : Whole body hyperthermia

#### **3.4.2 Τοπική υπερθερμία (local hyperthermia)**

Εφαρμόζεται κυρίως σε ιστούς που βρίσκονται βαθιά μέσα στο ανθρώπινο σώμα π.χ. κοιλιακή χώρα με συσκευές υπερήχων που σχεδιάστηκαν για το σκοπό αυτό.



Εικόνα 13 : Local hyperthermia

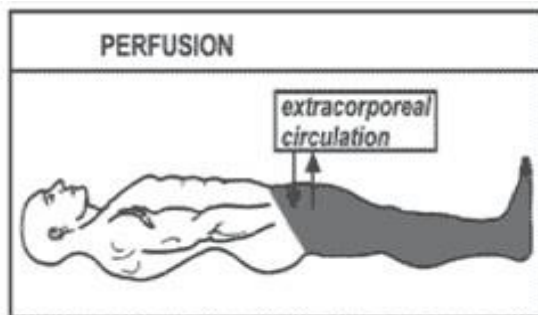
#### **3.4.3 Επιφανειακή υπερθερμία (superficial)**

Εφαρμόζεται σε όγκους που βρίσκονται πολύ κοντά στην επιφάνεια του σώματος.

Χρησιμοποιείται Η/Μ ακτινοβολία για όγκους που βρίσκονται σε βάθος μικρότερο των 3cm και υπέρηχοι για όγκους που βρίσκονται σε μεγαλύτερα βάθη (περίπου 4-6cm).

### 3.4.4 Περιφερειακή υπερθερμία (peripheral)

Διάφορες προσεγγίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θέρμανση μεγάλων περιοχών, όπως μιας κοιλότητας του σώματος, ενός οργάνου ή των άκρων, κάνοντας χρήση ραδιοσυχνοτήτων ή μικροκυμάτων.



Εικόνα 14 : Peripheral hyperthermia

### 3.5 Ο έλεγχος της θερμοκρασίας

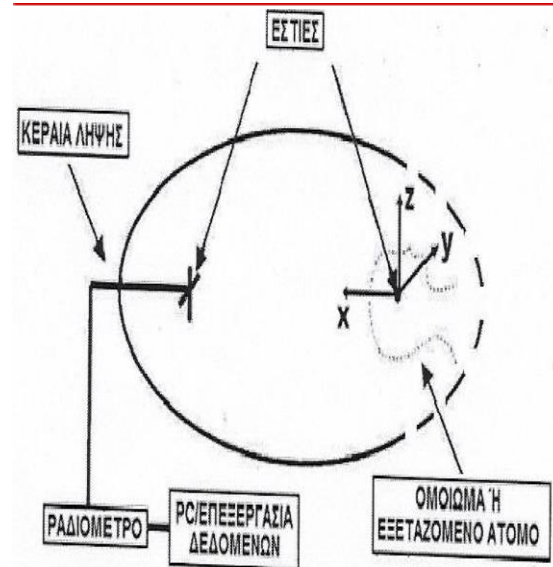
Στην **υπερθερμία** η θερμοκρασία που πρέπει να επιτευχθεί τοπικά είναι της τάξης των **43°C**, ενώ είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός μη επεμβατικού μηχανισμού ελέγχου της εσωτερικής θερμοκρασίας του σώματος στην περιοχή εφαρμογής της.

Μία μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό είναι η **μικροκυματική ραδιομετρία (microwave radiometry)**.

#### 3.5.1 Η μικροκυματική ραδιομετρία



Βασίζεται στη **Θεωρία Μέλανος Σώματος (Black Body Radiation)**- Max Planck και εφαρμόζεται όπως περιγράφεται στο παρακάτω σχήμα.



Εικόνα 15 : Μικροκυματική ραδιομετρία

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Έλεγχος ποιότητας της τεχνικής HIFU

### 4.1 Γενικά

Καθώς η χρήση της θεραπείας HIFU γίνεται πιο διαδεδομένη, υπάρχει μια ολοένα αυξανόμενη ανάγκη καθορισμού του τρόπου περιγραφής αυτής σε επιστημονικά άρθρα. Τα οφέλη αυτού του καθορισμού περιλαμβάνουν τη δημιουργία μεγαλύτερης εμπιστοσύνης σε συγκρίσεις μεταξύ μελετών, ευκολότερη κανονιστική έγκριση και πιο συνεπείς θεραπείες. Πρώτον, πρέπει να καθοριστεί ένα σύνολο παραμέτρων σχετικών με το μηχανισμό θεραπείας και, δεύτερον, πρέπει να επινοηθούν οι κατάλληλες μέθοδοι για τη μέτρηση τέτοιων παραμέτρων, προς δημιουργία των απαραίτητων πρωτοκόλλων μέτρησης.

### 4.2 HIFU μετατροπείς

Οι μετατροπείς HIFU υπάρχουν σε διάφορα σχήματα και μεγέθη. Η γεωμετρία και η συχνότητα μετάδοσης του μετατροπέα καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό από τις κλινικές ανάγκες, καθώς η θέση, το βάθος και η προσβασιμότητα στον στόχο παίζουν καθοριστικό ρόλο. Ένας σημαντικός παράγοντας είναι η ικανότητα να παράσχει επαρκή ισχύ στο απαιτούμενο βάθος, ώστε να παρέχεται αποτελεσματική θεραπεία. Όλοι

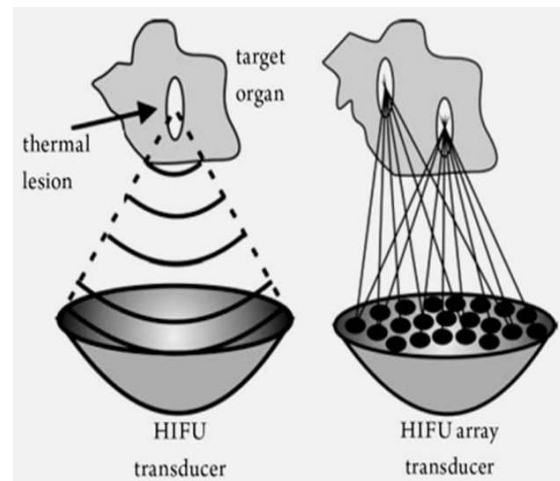
αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν το σχεδιασμό του μετατροπέα. Η εστιακή απόσταση που απαιτείται καθορίζεται κυρίως από το βάθος του στόχου και αυτό, με τη σειρά του, επηρεάζει επίσης την εξωτερική διάμετρο του μετατροπέα. Για παράδειγμα, για να φτάσουμε σε εν τω βάθι όγκους σε έναν ενήλικα, απαιτείται μεγάλο εστιακό μήκος (>15 cm) και για να επιτευχθεί επαρκής ένταση in situ θα χρειαστεί επίσης μεγάλη διάμετρος (>20 cm). Το απαιτούμενο βάθος διείσδυσης έχει επίσης αντίκτυπο στην συχνότητα του υπερήχου, καθώς πρέπει να υπάρχει ισορροπία μεταξύ της ελάχιστης δυνατής εξασθένησης κατά την υπερκείμενη διαδρομή (ευνοώντας μια χαμηλότερη συχνότητα) και της επίτευξης ικανοποιητικής απορρόφησης από το όργανο-στόχο (όπου μεγαλύτερη συχνότητα είναι επιθυμητή).

Οι μεγάλοι μετατροπέες μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα όσον αφορά την πρόσβαση στο όργανο-στόχο. Για παράδειγμα, σε ορισμένες περιπτώσεις, το διαθέσιμο εύρος κίνησης του μετατροπέα σε περιορισμένο χώρο μπορεί να περιορίζεται από τη διάμετρό του, καθιστώντας απαραίτητο το χειρισμό της θέσης του ασθενούς προς απόκτηση βέλτιστης πρόσβασης στο σημείο του στόχου. Ένας άλλος παράγοντας που περιπλέκει την κατάσταση είναι η σύζευξη μέσου μεταξύ του μετατροπέα και του ασθενούς. Αν ο ανιχνευτής τοποθετείται πάνω από τον ασθενή απαιτείται ένας σάκος νερού. Αυτό μπορεί να είναι δυσκίνητο. Μια κοινή λύση για έναν αριθμό υπερηχητικών ή MR-guided συστημάτων είναι η τοποθέτηση του μετατροπέα μέσα σε ένα κουτί με νερό ενσωματωμένο στο κρεβάτι, με τον ασθενή να τοποθετείται στην κορυφή. Στα συστήματα υπερήχων, ένας ανιχνευτής απεικόνισης υπερήχων είναι συχνά ενσωματωμένος στο κέντρο του μετατροπέα HIFU, επιτρέποντας την απεικόνιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.



Εικόνα 16 : HIFU transducers

Η χρήση συσκευών σταδιακής συστοιχίας παρέχει τη δυνατότητα γρήγορης και εύκολης μετατόπισης της εστίασης χωρίς μετακίνηση του μετατροπέα. Αυτό είναι χρήσιμο σε πιο σύνθετες θεραπείες μεγάλων όγκων καθώς μπορεί να 'σκουπιστεί' η εστίαση και να αντιμετωπιστεί μεγαλύτερο τμήμα του όγκου.



Εικόνα 17 : HIFU phased array transducers

Άλλο ένα πλεονέκτημα έγκειται στη δυνατότητα χειρισμού του σχήματος της δέσμης προς αποφυγή της έκθεσης δυνητικά ευαίσθητων δομών κατά την πορεία της δέσμης, όπως ο πνεύμονας, τα οστά, τα νεύρα και το έντερο.

#### 4.3 Ιδιότητες της δέσμης HIFU

Ο κύριος μηχανισμός της θεραπείας HIFU είναι η απορρόφηση της ενέργειας του υπερήχου που επέρχεται με την αύξηση της θερμοκρασίας. Οι διαφορετικοί ιστοί έχουν διαφορετικούς συντελεστές απορρόφησης, πράγμα που σημαίνει ότι θερμαίνονται με διαφορετικούς ρυθμούς. Μερικοί ιστοί ή δομές λειτουργούν ως εμπόδιο για την υπερηχητική δέσμη. Για παράδειγμα, τα οστά απορροφούν και ανακλούν περισσότερη

ενέργεια από τους μαλακούς ιστούς, οδηγώντας σε αυξημένη θέρμανση τα επιφανειακά στρώματα του ίδιου του οστού και στους περιβάλλοντες ιστούς, δημιουργώντας παράλληλα τον κίνδυνο θερμικής καταστροφής και σε ορισμένες περιπτώσεις καύσης του δέρματος. Τα οστά γενικά αποφεύγονται κατά το σχεδιασμό της θεραπείας HIFU σε μαλακά μόρια, αλλά στοχοποιούνται σκόπιμα στην ανακούφιση του μεταστατικού οστικού πόνου. Άλλες δομές που αποφεύγονται είναι εκείνες που περιέχουν αέρα, όπως οι πνεύμονες ή το έντερο, καθώς ο υπέρηχος δεν θα διαδοθεί μέσω αυτών και η δέσμη θα ανακλαστεί σε οποιαδήποτε διεπαφή ιστού / αέρα, προκαλώντας ενδεχομένως αυξημένη ανεπιθύμητη θέρμανση σε γειτονικά όργανα ή ιστούς.

Ο ιστός μπορεί επίσης να επηρεάσει τη δέσμη HIFU, αλλάζοντας την κατανομή από εκείνη που μετράται σε νερό. Για παράδειγμα, μπορεί να προκύψουν αλλαγές στην εστιακή θέση λόγω των μεταβολών της ταχύτητας του ήχου στους διαφορετικούς ιστούς. Η κατάσταση μπορεί να περιπλέκεται περαιτέρω από το γεγονός ότι οι ιδιότητες των ιστών (ταχύτητα ήχου, απορρόφηση και εξασθένιση) μπορεί επίσης να αλλάζουν κατά τη θέρμανση του ιστού από τη δέσμη υπερήχων, και αυτό μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Είναι γνωστό ότι η ταχύτητα του ήχου αυξάνεται στον μη λιπαρό ιστό, καθώς η θερμοκρασία αυξάνεται, μέχρι τη θερμοκρασία των 50 ° C, μετά την οποία η ταχύτητα του ήχου μειώνεται. Στην κλινική πράξη, χρησιμοποιούνται τεχνικές παρακολούθησης της δέσμης προς αποφυγή μετακίνησης του εστιακού σημείου λόγω των προαναφερθέντων παραμέτρων.

Για την απεικόνιση με υπερήχους, η παρουσία του «bright-up» (υπερηχητικές περιοχές) χρησιμοποιείται ως ένδειξη επιτυχούς θεραπείας. Μια εναλλακτική λύση είναι η χρήση θερμομέτρησης υπερήχων, αν και αυτό μπορεί να μην είναι αξιόπιστο σε ποσοτικό επίπεδο και πάσχει από θόρυβο λόγω κίνησης. Στο MR-guided HIFU, η θερμομετρία μετατόπισης συντονισμού πρωτονίων προσφέρει την ικανότητα παρακολούθησης της αλλαγής θερμοκρασίας σε μαλακό ιστό με καλό βαθμό ακρίβειας (~1 C), ωστόσο πάσχει από artefacts.

### Proton Resonance Frequency (PRF) shift technique

$$\Delta T = (\Phi - \Phi_0) / \gamma \cdot \alpha \cdot B \cdot TE$$

Όπου:

$\Phi_0$  = η αρχική φάση

$\gamma$  = ο γυρομαγνητικός λόγος

$\alpha$  = ο συντελεστής μεταβολής του PRF/°C

B = η ένταση του μαγνητικού πεδίου

TE = the echo time

### 4.4 Μέτρηση της ακουστικής ισχύος

Η μέτρηση της ακουστικής ισχύος παρέχει μια απλή αριθμητική περιγραφή της εξόδου ενός μετατροπέα. Αν και αυτή η ποσότητα δεν είναι κατ' ανάγκη ιδιαίτερα σημαντική, γίνεται χρήσιμη σε ένα πλαίσιο διασφάλισης ποιότητας και ασφάλειας. Η παρακολούθηση της ακουστικής ισχύος σε μεγάλες χρονικές περιόδους μπορεί να επισημάνει για παράδειγμα τη μείωση της απόδοσης του μετατροπέα Ανώμαλης ή χαμηλής ισχύος έξοδοι από τον μετατροπέα υποδεικνύουν κάποιο είδος σφάλματος στο σύστημα.

Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις για τη μέτρηση της ισχύος υπερήχων: η πρώτη εκμεταλλεύεται το φαινόμενο της δύναμης της ακτινοβολίας και το δεύτερο περιλαμβάνει θερμοδομετρικές τεχνικές. Η τεχνική της δύναμης ακτινοβολίας κάνει χρήση του γεγονότος ότι ένα διαδιδόμενο υπερηχητικό κύμα μεταφέρει ορμή. Εάν αυτή η ορμή απορροφηθεί ή ανακλαστεί, μια δύναμη F θα εφαρμοστεί σε ένα στόχο στη διαδρομή της δέσμης.

Οι θερμοδομετρικές μέθοδοι απαιτούν την πλήρη απορρόφηση της ενέργειας που μεταφέρεται από μια υπερηχητική δέσμη και τη μετατροπή της σε θερμότητα, αλλά αυτό είναι παραδοσιακά δύσκολο λόγω θερμικών απωλειών. Μια πρόσφατη εξέλιξη είναι η προσέγγιση πλευστότητας που συνδυάζει τη δύναμη ακτινοβολίας και τις μεθόδους θερμοδομετρίας σε ένα σύστημα.

### 4.5 Μέθοδοι δύναμης ακτινοβολίας

Παρά το γεγονός ότι η δύναμη ακτινοβολίας που παράγεται από τον υπέρηχο είναι σχετικά αδύναμη (ισοδύναμη με 0,67 mN / W για έναν απορροφητικό στόχο), η μέθοδος της δύναμης ακτινοβολίας είναι το αναγνωρισμένο πρωτεύον πρότυπο για τη μέτρηση της ακουστικής ισχύος, είναι δυνατό να μετρήσει ακουστική ισχύ της τάξης του 1

mW με ακρίβεια υπό τις κατάλληλες συνθήκες. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιείται ευρέως για τη μέτρηση της ισχύος εξόδου μιας μεγάλης ποικιλίας συσκευών υπερήχων τόσο για απεικόνιση όσο και για θεραπεία, με πολλά εμπορικά διαθέσιμα συστήματα μέτρησης.

Ένα ελκυστικό χαρακτηριστικό της τεχνικής της δύναμης ακτινοβολίας είναι η σχετική απλότητα με την οποία η μετρούμενη δύναμη μπορεί να μετατραπεί σε ισχύ πολλαπλασιαζόμενη με την ταχύτητα του ήχου. Οι μόνες εκτιμήσεις που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι το είδος του στόχου (απορροφητικός ή ανακλαστικός), η ευθυγράμμισή του σε σχέση με την ηχητική δέσμη και οι κατάλληλοι γεωμετρικοί συντελεστές διόρθωσης για τη σύγκλιση της δέσμης ή τη διάθλαση. Μία από τις δυσκολίες με τους ανακλαστικούς στόχους είναι ότι η ανακλώμενη δέσμη πρέπει να κατευθύνεται μακριά από το μετατροπέα έτσι ώστε να μην δημιουργούνται στάσιμα κύματα και να παρεμβαίνουν στη μέτρηση. Κωνικοί και γωνιακοί ανακλαστικοί στόχοι έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, υπάρχει το ενδεχόμενο σημαντικών σφαλμάτων στη χρήση αυτών των ειδών στόχων στη θεραπεία HIFU.

### **Radiation Force Balance (RFB)**

$$F = M \cdot g$$

όπου  $M = |m_{on} - m_{off}|$  η διαφορά μάζας όταν ο μετατροπέας είναι ανοικτός και κλειστός αντίστοιχα.

$$P = c \cdot F$$

Όπου  $c =$  η ταχύτητα διάδοσης του ήχου στο στόχο

Μια εναλλακτική λύση είναι η χρήση απορροφητικών στόχων στους οποίους, στην αρχή, η εισερχόμενη υπερηχητική ισχύς δεν ανακλάται, και ως εκ τούτου υπάρχει πολύ λιγότερη ανησυχία για την ευθυγράμμιση και τη γεωμετρία του υλικού στόχου, εφόσον ο στόχος είναι μεγάλος αρκετά για να ανακόψει ολόκληρη τη δέσμη και ο άξονας HIFU είναι σωστά ευθυγραμμισμένος.



Εικόνα 18 : Απορροφητικός στόχος

Το κύριο πρόβλημα με τους απορροφητικούς στόχους κατά τη μέτρηση υπερήχων υψηλής ισχύος, όπως στο HIFU, είναι η δυνατότητα σημαντικής θέρμανσης του στόχου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θερμική επέκταση, αλλαγή των ιδιοτήτων του στόχου ή ακόμη και την υλική απώλεια λόγω βλάβης, πράγματα τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε ασταθή αποτελέσματα. Ένας brush-type απορροφητής έχει προταθεί για χρήση σε δέσμες HIFU, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας παλμικές εκθέσεις. Έχει προταθεί μια άλλη μέθοδος η οποία αποτελείται από έναν μεγάλο κύλινδρο γεμάτο με καστορέλαιο που λειτουργεί ως απορροφητής του υπερήχου. Αυτό συνδυάζει τη δύναμη ακτινοβολίας και τη θερμοδομετρία. Ο κύλινδρος βυθίζεται σε δεξαμενή νερού και υποστηρίζεται από πάνω με καλώδιο. Ο κύλινδρος έχει μεμβράνη στο ένα άκρο που λειτουργεί ως ακουστικό παράθυρο και είναι ευέλικτο. Η δέσμη HIFU διαδίδεται μέσω της εύκαμπτης μεμβράνης, στο λάδι. Το καστορέλαιο διαθέτει μερικά ελκυστικά χαρακτηριστικά ως απορροφητικό υλικό. Έχει σχετικά χαμηλό συντελεστή εξασθένησης, πράγμα που σημαίνει ότι η θερμική ενέργεια κατανέμεται σε μεγαλύτερο όγκο. Μια δεύτερη επίδραση είναι η εξάπλωση-διαστολή του καστορέλαιο καθώς θερμαίνεται, με αποτέλεσμα την αλλαγή της δύναμης πλευστότητας που επενεργεί επί του στόχου, η οποία ανιχνεύεται επίσης από την ισορροπία.



Εικόνα 19 : Radiation Force Balance

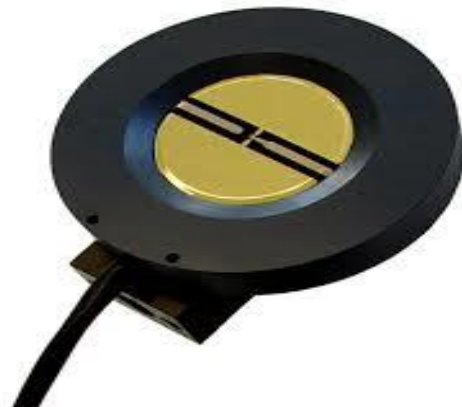
Η δύναμη ακτινοβολίας μπορεί ως εκ τούτου να χρησιμοποιηθεί για να υπολογίσουμε την ακουστική ισχύ σε κάθε μετάβαση, ενώ η μεταβολή του μετρούμενου βάρους λόγω αλλαγής πλευστότητας είναι ένα σωρευτικό αποτέλεσμα που εξαρτάται από τη συνολική ποσότητα ενέργειας που απορροφάται κατά τη διάρκεια της περιόδου "on", και έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί προς καθορισμό της μέσης ισχύος εξόδου. Η μέθοδος της πλευστότητας έχει το πλεονέκτημα ότι δεν απαιτεί καμία διόρθωση της δέσμης HIFU, και είναι ανεξάρτητη από την ευθυγράμμιση του στόχου και της δέσμης HIFU για όσο το σύνολο της δέσμης απορροφάται από το καστορέλαιο. Το σύστημα πλευστότητας του καστορέλαιου είναι επομένως κατάλληλο για μετρήσεις ισχύος αρκετών εκατοντάδων Watts, προσφέροντας έτσι ένα εξαιρετικό εργαλείο για τη διασφάλιση της ποιότητας του μετατροπέα.

#### 4.6 Ομοιώματα και έλεγχος των συσκευών

Το ακουστικό πεδίο του υδροφώνου και οι μετρήσεις της ισχύος εξόδου παρέχουν ανεκτίμητες πληροφορίες σχετικά με την απόδοση ενός HIFU μετατροπέα αλλά μια πλήρης διασφάλιση της ποιότητας απαιτεί ένα μέσο επαλήθευσης της αποτελεσματικότητας ολόκληρου του HIFU συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των δυνατοτήτων στοχοθέτησης, καθοδήγησης και παρακολούθησης. Ένα μέσο παρακολούθησης της σωστής θέσης εστίασης και της αύξησης της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας παίζει καθοριστικό ρόλο στην εξακρίβωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Σε αυτόν τον τομέα, τα

ομοιώματα ή τα αντικείμενα δοκιμής διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στην ποιότητα ελέγχου. Τα αντικείμενα δοκιμής HIFU πρέπει να προσφέρουν τη δυνατότητα ελέγχου εσφαλμένης ευθυγράμμισης της κεφαλής θεραπείας του HIFU σε σχέση με το σύστημα τοποθέτησης και / ή απεικόνισης και, ιδανικά, κάποια μέσα για τον ποσοτικό προσδιορισμό της έντασης ή της αύξησης της θερμοκρασίας που προκαλείται σε ένα υλικό αναφοράς. Η φύση των αντικειμένων δοκιμής είναι πιθανόν να εξαρτώνται από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο απεικόνισης.

Για συστήματα καθοδηγούμενα από υπερήχους, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα ομοίωμα ή δοκιμαστικό αντικείμενο το οποίο περιλαμβάνει ενσωματωμένο ανακλαστήρα ή ακουστικό ή θερμικό ανιχνευτή. Η αρχή είναι να εντοπίσει, με τη σειρά του, τις δέσμες HIFU και τις δέσμες απεικόνισης στο στόχο, για να υπολογιστεί οποιαδήποτε κακή ευθυγράμμιση μεταξύ των δύο αξόνων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν υδρόφωνα για το σκοπό αυτό, όπως και ένας ακουστικός ανακλαστήρας (για παράδειγμα το τέλος ενός σύρματος). Για το τελευταίο, μια μικρή έκρηξη HIFU που θα συνίσταται σε περιορισμένο αριθμό κύκλων, και υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει πρόσβαση στην τάση κίνησης του μετατροπέα η ανακλώμενη ηχώ μπορεί να ανιχνευθεί από τον μετατροπέα δρώντας ως πομπός-δέκτης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα ενσωματωμένο θερμοστοιχείο, που έχει το πλεονέκτημα ότι επιτρέπει τη μέτρηση της θερμοκρασίας, ή ένα Fabry-Perot υδρόφωνο οπτικών ινών, το οποίο μπορεί να παρακολουθεί τόσο την ακουστική πίεση όσο και την αλλαγή θερμοκρασίας ταυτόχρονα.



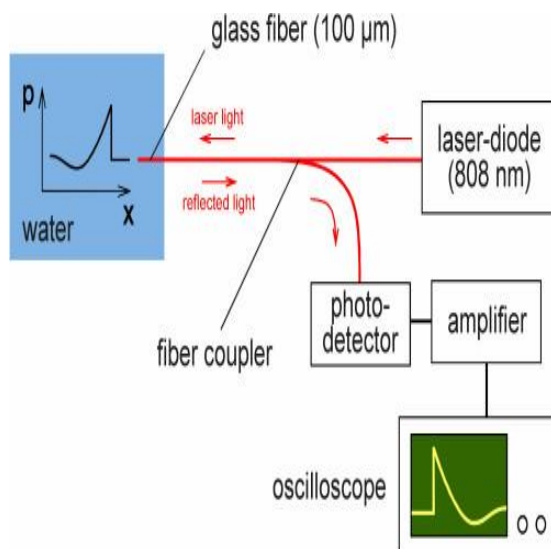
Εικόνα 20 : Membrane hyd. ONDA corp. <http://www.ondacorp.com>



Εικόνα 21 : Needle hyd. Precision Acoustics (PA)  
<http://www.acoustics.co.uk/>



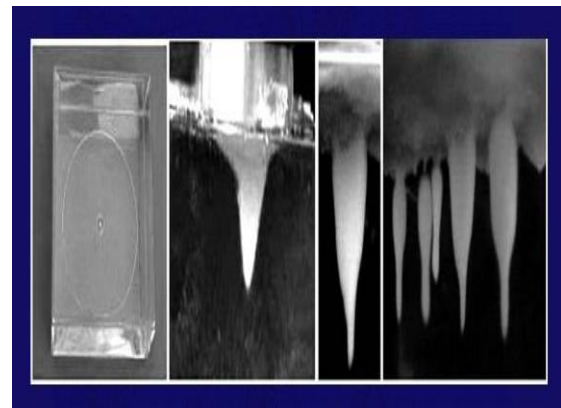
Εικόνα 22 : Fiber Optic hyd. RP.acoustics  
<https://www.rp-acoustics.de>



Εικόνα 23 : Fiber Optic Hydrophone (Αρχή λειτουργίας)

Σε ένα MR-guided σύστημα μια περισσότερο κατάλληλη προσέγγιση μπορεί να είναι η

χρήση ενός καθαρά θερμικού ομοιώματος. Ιδανικά ένα τέτοιο ομοίωμα πρέπει να είναι ομοιογενές και να παρέχει ένα ισχυρό σήμα MR με ελάχιστα artefacts, να έχει υπερηχητικές ιδιότητες όμοιες με τους ιστούς (απορρόφηση, εξασθένηση, ταχύτητα ήχου,) και να παραμένουν σταθερές με την πάροδο του χρόνου. Το σύστημα MRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επαλήθευση της θέσης της θέρμανσης σε σχέση με την περιοχή προορισμού, καθώς και για την παροχή μιας ποσοτικής μέτρησης της επαγόμενης αύξησης της θερμοκρασίας.



Εικόνα 24 : Ημιδιαφανής γέλη πολυακρυλαμιδίου

Ενώ οι τεχνικές χαρακτηρισμού του HIFU που παρέχουν απόλυτες τιμές για τις παραμέτρους είναι απαραίτητες για τη σύγκριση τόσο των κλινικά, όσο και των εργαστηριακά αναφερόμενων δεδομένων, πολύτιμο ρόλο διαδραματίζουν οι ποιοτικές ή ποσοτικές τεχνικές, ιδιαίτερα για την οπτικοποίηση των ακουστικών ή θερμικών προφίλ. Μια σχετικά απλή αλλά όχι ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική περιλαμβάνει θερμοχρωμικές χρωστικές. Αυτές χρησιμοποιήθηκαν ως ένα φιλμ που συνδέεται με ένα ομοίωμα οστών για να καταδεικνύει την αποφυγή της θέρμανσης των νευρώσεων κατά τη χρήση μετατροπέα. Το αποτέλεσμα είναι αντιστρέψιμο με το χρόνο για όσο αποφεύγεται η βλάβη της ταινίας. Πιο πρόσφατα, έγινε αναφορά σε μια μπλε χρωστική που χάνει το χρώμα της μέσα σε ένα ημιδιαφανές ομοίωμα πάνω από ένα κατώφλι θερμοκρασίας  $50\text{ C} \pm 3\text{ C}$ . Αυτό επιτρέπει την απεικόνιση του μεγέθους και της θέσης της θερμαινόμενης περιοχής. Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν σε ημιδιαφανή γέλη πολυακρυλαμιδίου που

περιέχουν πρωτεΐνη, είτε λευκωματίνη ορού βοοειδών είτε ασπράδι αυγού, όπου η μετουσίωση της πρωτεΐνης λόγω θέρμανσης, κατέληξε σε μόνιμη αδιαφάνεια. Παρόμοια γέλη πολυακρυλαμιδίου αναμεμιγμένα με σιρόπι αραβοσίτου και ενισχυμένα με μη ιονικό επιφανειοδραστικό παράγοντα (NiSAA), παρέχουν μια θολότητα εξαρτώμενη από τη θερμοκρασία. Αυτή η τεχνική έχει το πλεονέκτημα ότι μπορούν να επιλεγούν διαφορετικές θερμοκρασίες θολότητας, ενώ το εύρος που ερευνάται είναι 66-80 ° C.

Έχει αναπτυχθεί μια άλλη μέθοδος απεικόνισης της δέσμης που μεταφέρει θερμότητα, στην οποία ο υπέρηχος απορροφάται κατά τη διάδοση στη διεπιφάνεια μέσου/αέρα, στην οποία έχει τοποθετηθεί ένα φύλλο οξικού άλατος πάχους 0.2mm. Η υπέρυθη απεικόνιση (IR) χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση και την οπτικοποίηση της θερμικής κατανομής σε διαδοχικά 2D τμήματα με καλές χωρικές και θερμικές αναλύσεις (0,044 mm και 0,05 °C) για να κατασκευαστεί μια τρισδιάστατη εικόνα, και έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να καλύπτει ευρύτερες περιοχές θερμοκρασίας και είναι ανεξάρτητη της θερμοκρασίας εκκίνησης. Το υπέρυθρο έχει χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση της εξόδου των συστοιχιών HIFU και οι εικόνες υπέρυθρου συγκρίθηκαν με τις σαρώσεις υδροφώνων, δείχνοντας καλή αντιστοιχία μεταξύ των εικόνων υπέρυθρου και της έντασης στα εστιασμένα και μη εστιασμένα πεδία.

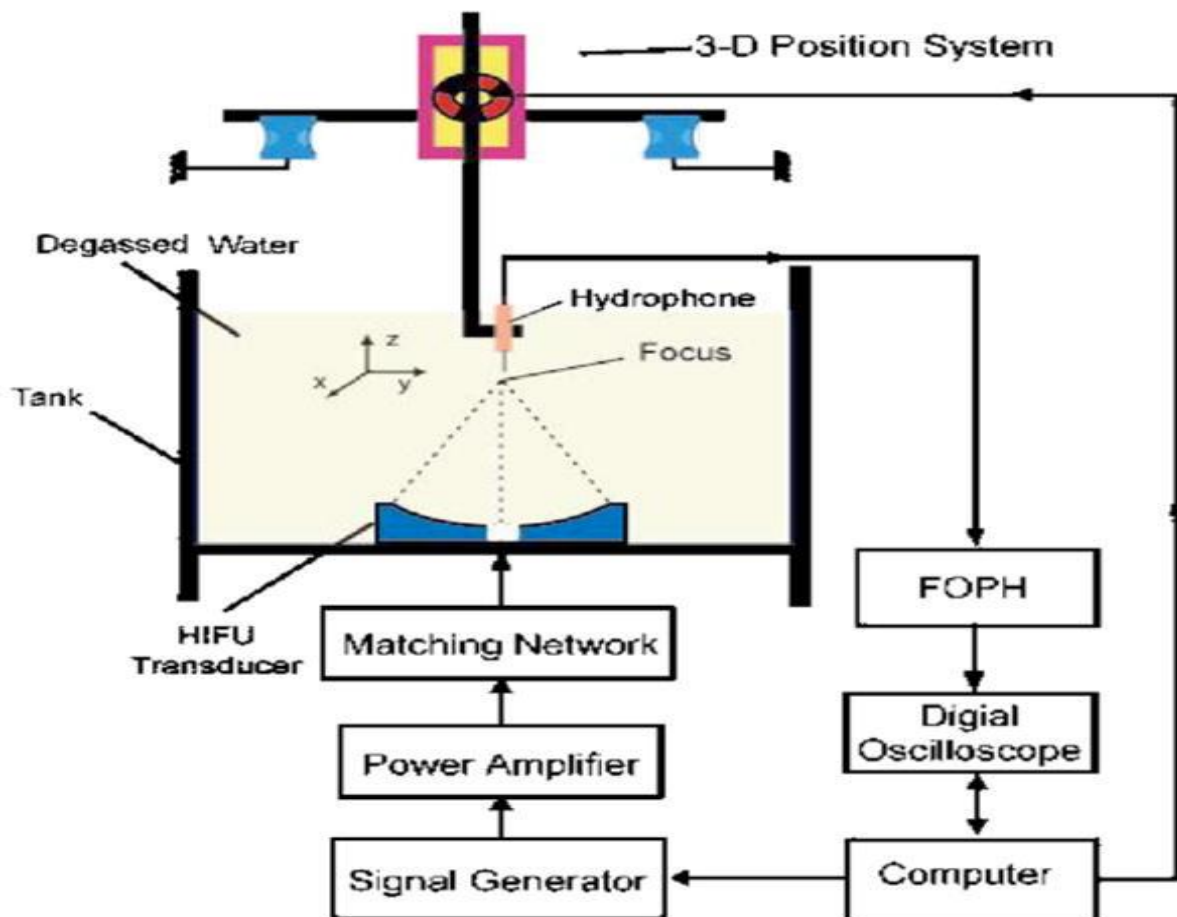
Μια παρόμοια ιδέα, αλλά χρησιμοποιώντας ένα ακουστικά απορροφητικό πλακίδιο εμποτισμένο με θερμοχρωμική χρωστική, έχει επίσης αναπτυχθεί για την ταχεία απεικόνιση του χρονικού περιορισμού κατανομής έντασης, αλλά έχει εκτιμηθεί μόνο σε σχετικά χαμηλή ισχύ για εξοπλισμό με υπέρηχους του τομέα της φυσικοθεραπείας. Μια άλλη προσέγγιση που επιτρέπει την απεικόνιση της δέσμης HIFU είναι η απεικόνιση του Schlieren, η οποία εκμεταλλεύεται τις μεταβολές του δείκτη διάθλασης στο μέσο διάδοσης που προκαλούνται από την κυματομορφή της ακουστικής πίεσης. Αυτή η τεχνική είναι καλή για εύκολη απεικόνιση του προφίλ μιας δέσμης HIFU, αλλά η άντληση ποσοτικών πληροφοριών από αυτές τις εικόνες δεν είναι απλή.

#### 4.7 Μέτρηση των πεδίων HIFU με τη χρήση υδροφώνου

Διάφορες τεχνικές έχουν αναπτυχθεί για τη μέτρηση της ακουστικής εξόδου των μετατροπέων HIFU. Για παράδειγμα, οι μετρήσεις θερμοδομετρίας και δύναμης ακτινοβολίας έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της ολικής ακουστικής ισχύος που παράγεται από έναν μετατροπέα HIFU. Αν και είναι εύχρηστες, αυτές οι τεχνικές δεν μπορούν να επιλύσουν την διακύμανση και την κατανομή της πίεσης εντός του εστιακού σημείου. Επί του παρόντος, συχνά χρησιμοποιούνται μεμβράνες πολυβινυλιδενοφθοριδίου (PVDF) ή βελόνες (με στοιχείο ανίχνευσης 0,5-1,0 mm) για χαρτογράφηση του ακουστικού πεδίου ενός μετατροπέα HIFU. Ωστόσο, για να αποφευχθεί η βλάβη σπηλαίωσης στο υδροφώνου, οι μετρήσεις έγιναν τυπικά πρώτα σε χαμηλή στάθμη εξόδου και στη συνέχεια τα πλάτη πίεσης και τα υψηλά επίπεδα κατανομής υπολογίστηκαν με βάση το μοντέλο γραμμικής διάδοσης. Δεδομένου ότι η παραμόρφωση της κυματομορφής που οφείλεται σε μη γραμμική διάδοση και σπηλαίωση που παράγεται σε υψηλά επίπεδα παραγωγής θα μεταβάλει σημαντικά το μέγεθος και το σχήμα της σχηματιζόμενης αλλοίωσης η μέθοδος extrapolation δεν μπορεί να παράσχει ακριβή και ικανοποιητικά αποτελέσματα. Επιπλέον, μόλις δημιουργηθεί βλάβη σπηλαίωσης στην επιφάνεια του αισθητήριου στοιχείου του υδροφώνου, ο ανιχνευτής πρέπει να επισκευαστεί και να επανα-βαθμονομηθεί πριν από την περαιτέρω χρήση. Συνολικά, οι τρέχουσες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της ισχύος εξόδου HIFU είτε περιορίζονται από τις χωρικές ή χρονικές αναλύσεις τους είτε από την αναξιοπιστία τους στον προσδιορισμό του πεδίου HIFU σε κλινικά σχετικά υψηλές στάθμες εξόδου. Σε αυτό το έργο χρησιμοποιήθηκε ένα αυτο-βαθμονομημένο υδροφώνου οπτικής ίνας (FOPH). Λόγω του μικρού μεγέθους (στοιχείο ανίχνευσης 0,1 mm), ευρέως εύρους ζώνης (50 MHz), βελτιωμένης ευρωστίας στο πεδίο υψηλής πίεσης και μακροζωίας, μια άκρη ανιχνευτή μπορεί εύκολα να παρασκευαστεί μετά από βλάβη σπηλαίωσης, μπορεί να παρέχει ένα αξιόπιστο και ακριβές μέσο για τη μέτρηση της ισχύος εξόδου. Χρησιμοποιώντας το FOPH, μετρήσαμε τις

μορφές κύματος πίεσης που παράγονται στον εστιακό όγκο από έναν HIFU μετατροπέα, που λειτουργεί είτε στη θεμελιώδη συχνότητα (1,1 MHz) είτε στην τρίτη αρμονική (3,3 MHz). Διαπιστώθηκε ότι η παραμόρφωση της μορφής κύματος πίεσης εμφανίστηκε σε μέτρια επίπεδα εξόδου και αυξήθηκε σημαντικά σε υψηλά επίπεδα εξόδου του

μετατροπέα HIFU. Με βάση τις μετρούμενες μορφές πίεσης, υπολογίστηκε το μέγεθος της δέσμης, η ένταση και η ακουστική ισχύς των μετατροπέων HIFU και προσδιορίστηκαν ποσοτικά τα κύρια χαρακτηριστικά της μη γραμμικής διάδοσης και της συσχετισμένης ενίσχυσης ενεργειακής απορρόφησης.



Εικόνα 25 : Τρόπος λειτουργίας υδροφώνου

#### 4.8 Real-time MR-Thermometry

Η MR-θερμομετρία που βασίζεται στη συχνότητα συντονισμού πρωτονίων νερού (PRF) αποκτά μεγαλύτερη σημασία στην παρακολούθηση και καθοδήγηση θερμικών θεραπειών όπως στη ραδιοσυχνότητα, στα λέιζερ ή στη θεραπεία με HIFU. Τυπικά, η βασισμένη σε PRF MR-θερμομετρία βασίζεται στη voxel-wise αξιολόγηση των διαφορών φάσης μεταξύ των διαδοχικά αποκτημένων εικόνων. Ωστόσο, για τη χρήση σε κοιλιακά όργανα, αυτό καθιστά τη μέθοδο πολύ ευαίσθητη στα artifacts λόγω κίνησης και αλλαγών του μαγνητικού πεδίου. Αυτά τα artifacts λόγω κίνησης μπορούν να

ταξινομηθούν στις δύο ακόλουθες κατηγορίες:

- A. artifacts κίνησης εσωτερικής σάρωσης και
- B. artifacts κίνησης δια-σάρωσης.

Τα artifacts κίνησης εσωτερικής σάρωσης προκαλούνται από μετατόπιση κατά τη διαδικασία λήψης MR και οδηγούν σε θόλωμα της εικόνας. Συνήθως αυτό αντιμετωπίζεται με τη χρήση γρήγορης MR-λήψης σχεδίων.

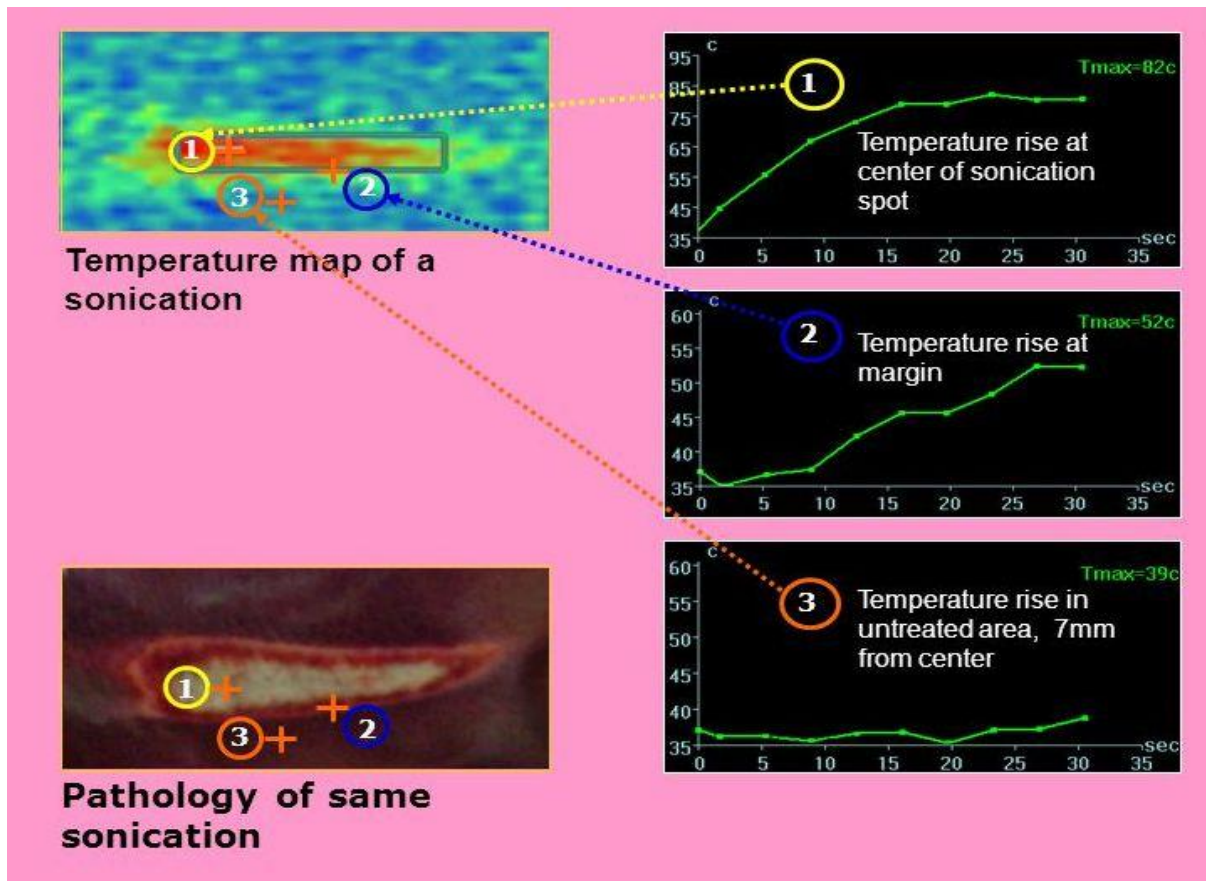
Τα artifacts κίνησης δια-σάρωσης οφείλονται σε μετατόπιση οργάνων μεταξύ των MR-λήψεων.

Επιπλέον, αν και η τοπική θερμοκρασία είναι ένας ακριβής δείκτης για την εναπόθεση ενέργειας, αυτό δεν επιτρέπει άμεσα την εκτίμηση της βλάβης του ιστού και, συνεπώς, τον προσδιορισμό του τελικού σημείου της θεραπείας. Για αυτό σκοπό, η έννοια της ισοδύναμης θερμικής δόσης εισήχθη για να αντικατοπτρίζει τις βιολογικές επιδράσεις της αύξησης της θερμοκρασίας σε ιστό από τους Saraveto et al. Η καταστροφή του ιστού επιτυγχάνεται όταν η ισοδύναμη θερμική δόση υπερβαίνει τη θανατηφόρα δόση (η οποία λαμβάνεται στους 43 °C). Επιπλέον, δεδομένου ότι η χρονική ολοκλήρωση πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μια voxel-by-voxel

βάση, η ακριβής καταγραφή της εικόνας είναι πρωταρχική για τον ακριβή υπολογισμό της θερμικής δόσης.

Παρόλο που τα απαιτούμενα προγράμματα διόρθωσης είναι υπολογιστικά, η MR-καθοδήγηση εικόνας των ημι-ή πλήρως αυτοματοποιημένων παρεμβάσεων, όπως οι υψηλής έντασης εστιασμένοι υπέρηχοι (HIFU) απαιτούν οι μετρήσεις θερμοκρασίας και θερμικής δόσης να είναι διαθέσιμες σε πραγματικό χρόνο με κατά προτίμηση σύντομες καθυστερήσεις υπολογισμού.

Εδώ, απαιτείται ένας υπολογιστικός αποδοτικός αγωγός για 2D κίνηση που αντισταθμίζει την PRF-thermometry και τις



Εικόνα 26 : Real-time MR-Thermometry

μετρήσεις θερμικής δόσης σε κινούμενα κοιλιακά όργανα. Η μέθοδος έχει σχεδιαστεί για να αντιμετωπίσει και τα δύο είδη artifacts, λαμβάνοντας πολλές εικόνες MRI ανά δευτερόλεπτο σε συνδυασμό με εγγραφή της εικόνας όλων των εισερχόμενων MR-εικόνων σε πραγματικό χρόνο.

Επιπλέον, το χρονικό φιλτράρισμα των χαρτών θερμοκρασίας επιτρέπει την επιλογή

ισορροπίας μεταξύ της χρονικής ανάλυσης και της ακρίβειας της MR-θερμομετρίας. Η δυνατότητα ανακατασκευής του αγωγού σε πραγματικό χρόνο για την αφαίρεση των artifacts στην MR-θερμομετρία αξιολογήθηκε in-vivo στην κοιλιακή χώρα 11 υγείων εθελοντών υπό ελεύθερη αναπνοή και σε νεφρό χοίρου κατά τη διάρκεια ενός πειράματος θέρμανσης με HIFU.

Η προτεινόμενη προσέγγιση για τις 2D κινήσεις αντιστάθμισε τις μετρήσεις MR-θερμομετρίας και δοσιμετρίας, τόσο για artifacts δια-σάρωσης και ενδο-σάρωσης, εφαρμόζοντας υψηλού frame-rate MRI σε συνδυασμό με πραγματικό χρόνο εγγραφή εικόνας και διόρθωση φάσης πολλαπλών γραμμών βάσης όλων των εισερχόμενων εικόνων MR. Τα artifacts της θερμοκρασίας που σχετίζονται με την περιοδική αναπνευστική κίνηση των κοιλιακών οργάνων βρέθηκαν να μειώνονται στα όρια που επιβάλλονται από το SNR. Πρόσθετο χρονικό φιλτράρισμα των χαρτών θερμοκρασίας επιτρέπει την ελεύθερη αναπροσαρμογή της ισορροπίας μεταξύ της χρονικής ανάλυσης και της πρόσθετης ακρίβειας της MR-Thermometry. Η μέθοδος βρέθηκε ανθεκτική και χωρίς τεχνητά artifacts σε όλες τις εξεταζόμενες περιπτώσεις και ήταν σε θέση να ακολουθήσει την εξέλιξη της θερμοκρασίας μιας in-vivo χρήσης HIFU. Αυτό καθιστά τη μέθοδο κατάλληλη για εφαρμογή υπερθερμίας στα κοιλιακά όργανα υπό συνθήκες ελεύθερης αναπνοής και ως βάση για πιο προηγμένους αυτόματους χωρικούς και χρονικούς αλγόριθμους ελέγχου θερμοκρασίας που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με δυναμικό σύστημα διεύθυνσης της δέσμης υπερήχων.

## REFERENCES

1. Nir Lipsman, Prof Michael L Schwartz, Yuexi Huang, Liesly Lee, Tejas Sankar, Martin Chapman, Prof Kullervo Hynynen, Prof Andres M Lozano. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):462-8.
2. Mohammad Rohani, Alfonso Fasano. Focused Ultrasound for Essential Tremor: Review of the Evidence and Discussion of Current Hurdles. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017 May 5;7:462.
3. Randy Polyanna Po, Aixingzi Aili. Current Perspective of High-Intensity Focused Ultrasound for Benign Gynecological Tumor: A Review. *Volume 5 Issue 2-June 01, 2017*.
4. Gasselhuber A, Dreher MR, Partanen A, Yarmolenko PS, Woods D, Wood BJ, Haemmerich D. Targeted drug delivery by high intensity focused ultrasound mediated hyperthermia combined with temperature-sensitive liposomes: Computational modelling and preliminary in vivo validation. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(4):337-48.
5. Shou-Jen Kuo, Horng-Der Tsai, Ming-Chih Chou, Guang-Perng Yeh, Yi-Hsuan Hsiao. Clinical Application of High-intensity Focused Ultrasound in Cancer Therapy. *J Cancer*. 2016; 7(3): 225–231.
6. Jae-Hyeok Jeong, Gil Pyo Hong, Yu-Ri Kim, Jae-Eun Ha, and Kyu-Sup Lee. Clinical Consideration of Treatment to Ablate Uterine Fibroids with Magnetic Resonance Imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound (MRgFUS): Sonalleve. *J Menopausal Med*. 2016 Aug;22(2):94-107.
7. John Civalo, Ian Rivens, & Gail ter Haar. Quality assurance for clinical high intensity focused ultrasound fields. *Int J Hyperthermia*. 2015 Mar;31(2):193-202.

## 4.8 Συμπεράσματα

Καθώς η επιστήμη και η τεχνολογία που στηρίζει τη θεραπεία HIFU συνεχίζει να εξελίσσεται, υπάρχει ένα συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη κατάλληλων μεθόδων βελτίωσης του χαρακτηρισμού των δυνατοτήτων των κλινικών συσκευών HIFU και εξασφάλισης της ασφάλειας της θεραπείας με HIFU. Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι η βαθμονόμηση των μετατροπέων HIFU, όπου τόσο η μέτρηση της ακουστικής ισχύος, όσο και ο χαρακτηρισμός του ηχητικού πεδίου παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο ποιότητας και στην παροχή έγκυρων συγκρίσεων μεταξύ των μελετών μεταξύ διαφορετικών κλινικών συστημάτων σε όλο τον κόσμο. Ενώ υπάρχουν σημαντικές προκλήσεις όσον αφορά τον χαρακτηρισμό της εξόδου των κλινικών μετατροπέων HIFU λόγω των μεγάλων δυνάμεων, των πιέσεων, και των εντάσεων που δημιουργούνται, έχει σημειωθεί πρόοδος, και βρίσκεται σε εξέλιξη, η ανάπτυξη συστημάτων ικανών να μετρήσουν αυτές τις παραμέτρους. Τα σχετικά πρότυπα (International Electrotechnical Committee-IEC) παρέχουν ένα καλό σημείο εκκίνησης, καθώς περιγράφουν λεπτομερώς τις κατάλληλες μεθόδους για τη μέτρηση της ισχύος εξόδου των μετατροπέων HIFU και τον χαρακτηρισμό των ακουστικών πεδίων.

8. Sébastien Roujol, Mario Ries, Bruno Quesson, Chrit Moonen, Baudouin Denis de Senneville. Real-time MR-thermometry and dosimetry for interventional guidance on abdominal organs. *Magn Reson Med*. 2010 Apr;63(4):1080-7.
9. Yunbo Liu, Keith A. Wear, and Gerald R. Harris. Uncertainty of High Intensity Therapeutic Ultrasound (HITU) Field Characterization with Hydrophones: Effects of Nonlinearity, Spatial Averaging, and Complex Sensitivity. *Ultrasound Med Biol*. 2017 Oct; 43(10): 2329–2342.
10. Yufeng Zhou, Liang Zhai, Rebecca Simmons, and Pei Zhong. Measurement of high intensity focused ultrasound fields by a fiber optic probe hydrophone. *J Acoust Soc Am*. 2006 Aug; 120(2): 676–685.
11. Yufeng Zhou. Acoustic power measurement of high-intensity focused ultrasound transducer using a pressure sensor. *Medical Engineering and Physics* 37 (2015) 335–340.
12. Vera A. Khokhlova, Svetlana M. Shmeleva, Leonid R. Gavrilov, Eleanor Martin, Neelaksh Sadhoo, and Adam Shaw. Infrared mapping of ultrasound fields generated by medical transducers: Feasibility of determining absolute intensity levels. *J Acoust Soc Am*. 2013 Aug; 134(2): 1586–1597.
13. Yunbo Liu, Keith A. Wear, and Gerald R. Harris. Uncertainty of High Intensity Therapeutic Ultrasound (HITU) Field Characterization with Hydrophones: Effects of Nonlinearity, Spatial Averaging, and Complex Sensitivity. *Ultrasound Med Biol*. 2017 Oct; 43(10): 2329–2342.
14. Anastasiia V. Nikolaeva, Maxim A. Kryzhanovsky, Sergey A. Tsysar, Wayne Kreider, and Oleg A. Sapozhnikov. Experimental Study of Acoustic Radiation Force of an Ultrasound Beam on Absorbing and Scattering Objects. *AIP Conf Proc*. 2015 Jun 29; 1685: 040009.
15. Choi MJ, Guntur SR, Lee KI, Paeng DG, Coleman A. A tissue mimicking polyacrylamide hydrogel phantom for visualizing thermal lesions generated by high intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2013 Mar;39(3):439-48.
16. <http://www.hifu.ca/ablatherm-sonablate-comparison-chart.htm>
17. <https://www.insightec.com/media/1081/ce-neurosurgery.pdf>
18. <https://www.insightec.com/media/31122/essential-tremor-patient-brochure-pub490000-na-rev-2-no-crops.pdf>

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

### Είδη εργασιών

Στο «Καρκίνου Πρόληψις - Cancer Prevention» γίνονται δεκτές εργασίες με θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό την εξής μορφή:

**Πρωτότυπων εργασιών** βασικής ή κλινικής έρευνας, ή επιδημιολογικού χαρακτήρα. Οι εργασίες δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

**Ανασκοπήσεων** σε έκταση που να μη ξεπερνά τις 6.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

**Ενδιαφερόντων περιστατικών** για σύντομη (1-3 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου, εκδήλωσης, ασυνήθους κλινικής πορείας ή περιπτώσεων με ενδιαφέρον από άποψη διαγνωστικής προσπέλασης.

**Ειδικά θέματα** γενικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, εργασίες που δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, έκτασης μέχρι 5.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

**Γράμματα αναγνωστών** έκτασης 500 λέξεων, με κρίσεις για δημοσιευμένη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία, κ.λ.π.

**Πρακτικά σεμιναρίων, συμποσίων, στρογγυλών τραπεζιών**, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται και μεταδημοσιεύει εργασίες υπό τη μορφή σύντομων αναφορών, έκτασης έως 2.500 λέξεων κυρίως κειμένου, με την ανάλογη δομή. Στη περίπτωση αυτή, αναφέρεται υποχρεωτικώς, στη σελίδα του τίτλου, το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.

### Υποβολή εργασίας

Οι εργασίες υποβάλλονται ηλεκτρονικά με e-mail σε αρχείο Word στην ηλεκτρονική διεύθυνση: drginop@otenet.gr. Σε συνοδευτική σελίδα, αναγράφεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα πλήρη στοιχεία του (δ/νση, τηλέφωνο, φαξ, email). Η υποβολή εργασίας δεν συνεπάγεται και δημοσίευσή της. Τα πλήρη στοιχεία επικοινωνίας για οποιαδήποτε ενημέρωση είναι: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας, Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, ΤΚ 26442, τηλ/φαξ: 2610-431465, www.cancerprevention.gr

### Δομή εργασίας

Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική, η Αγγλική και η Ιταλική. Το κείμενο της εργασίας θα πρέπει να είναι γραμμένο με γραμματοσειρά Times New Roman σε μέγεθος χαρακτήρων 12pt, σε διπλό διάστημα με αρίθμηση σελίδων.

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. **Σελίδα τίτλου**, η οποία περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων (το αρχικό γράμμα του ονόματος ακολουθούμενο από το επώνυμο) και την ιδιότητά τους, το τμήμα από το οποίο προέρχεται η εργασία (Τμήμα/κλινική/εργαστήριο, νοσοκομείο/ ίδρυμα, πόλη, χώρα), και ένα βραχύ τίτλο της εργασίας. Αν πρόκειται για περισσότερα του ενός τμήματα, σημειώνεται, με

αριθμητικές ενδείξεις, σε ποιο από αυτά ανήκει ο κάθε συγγραφέας. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

2. **Περίληψη και λέξεις κλειδιά** (keywords). Σύντομη παρουσίαση της εργασίας έως 250 λέξεις δομημένη σε διακριτά μέρη ανάλογα με το είδος της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης θα πρέπει να αναγράφονται 3-7 λέξεις-κλειδιά. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

3. **Κυρίως κείμενο**, ανάλογα με τον τύπο της εργασίας: πρωτότυπη εργασία: εισαγωγή, σκοπό, υλικό-μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση-συμπεράσματα, ενδιαφέρον περιστατικό: εισαγωγή, περιγραφή περιστατικού και συζήτηση. Σε περίπτωση ανασκόπησης, η εργασία θα χωρίζεται σε κεφάλαια με αντίστοιχους τίτλους ανάλογα με το θέμα και κατά την κρίση των συγγραφέων.

4. **Βιβλιογραφίες**, οι οποίες μέσα στο κείμενο αναγράφονται με διαδοχική σειρά με αραβική αρίθμηση υπό μορφή εκθέτη. Ο κατάλογος των βιβλιογραφιών συντάσσεται με αριθμητική σειρά σύμφωνα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο. Για άρθρα περιοδικών αναγράφονται τα επώνυμα των συγγραφέων ακολουθούμενα από τα αρχικά των ονομάτων χωρίς τελείες (Byrne TA), ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό (αναγραφή σύντμησης με βάση το Index Medicus), η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και οι σελίδες του άρθρου. Αναγράφονται όλοι συγγραφείς όταν είναι τρεις ή λιγότεροι. Σε αντίθετη περίπτωση, αναγράφονται οι τρεις πρώτοι ακολουθούμενοι από τις λέξεις «et al» ή «και συν».

5. **Πίνακες και εικόνες**, τα οποία αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα. Οι πίνακες αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς και έχουν βραχύ επεξηγηματικό τίτλο του περιεχομένου τους στο άνω μέρος. Όλα τα διαγράμματα, σχήματα, κ.λ.π. φέρονται στις εργασίες ως εικόνες και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς. Όλες οι εικόνες πρέπει να έχουν βραχύ τίτλο και τις απαραίτητες επεξηγήσεις. Το μέγεθος των εικόνων στη τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης.

### Άλλες πληροφορίες

- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται
- Οι προς δημοσίευση εργασίες υποβάλλονται σε κρίση από δύο κριτές.
- Οι εργασίες που δημοσιεύονται στο περιοδικό, αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση, μερική ή ολική, επιτρέπεται μόνον ύστερα από έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από πλευράς της ΕΕΠΟ, η οποία δεν ευθύνεται για το περιεχόμενο των δημοσιευμένων άρθρων.

Αριθμ. ΔΥ2α/Γ.Π. οικ. 37483 (3)  
Αναγνώριση επιστημονικού περιοδικού.

**Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ**

Έχοντας υπόψη:

1. Το π.δ. 95/2000 «Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας και Κοιν. Αλληλεγγύης» (Φ.Ε.Κ. 76/10.3.2000 τ.Α') όπως τροποποιήθηκε μεταγενέστερα.

2. Τις διατάξεις της παρ.2 του άρθρου 1 του ν. 2256/1994 «Συμβούλια κρίσης και επιλογής Ιατρικού και Οδοντιατρικού προσωπικού και άλλες διατάξεις» (Φ.Ε.Κ. 196/Α/1994) με τις οποίες επανήλθαν σε ισχύ οι διατάξεις των παραγράφων 4 (εκτός της περίπτωσης δ') και 5 του άρθρου 27 του ν. 1397/1983 «Εθνικό Σύστημα Υγείας» (Φ.Ε.Κ. 143/Α/1983).

3. Τη γνώμη του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας (ΚΕ.Σ.Υ.), όπως διατυπώνεται με την υπ' αριθμ. 664/10.2.2009.

4. Το γεγονός ότι, από τις διατάξεις αυτής της Απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Στα περιοδικά με Εθνική αναγνώριση στα οποία οι δημοσιευμένες εργασίες των γιατρών, αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου γιατρών Ε.Σ.Υ. προστίθεται και το περιοδικό «ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ», που εκδίδεται από την Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 16 Μαρτίου 2009

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ  
**ΔΗΜ. ΑΒΡΑΜΟΠΟΥΛΟΣ**

