

Publikálva:

Lőrincz, A. (2004): Application of the Ultrasound Hyperthermia Model for a Multi-layered Tissue System. Advanced Metrology for Ultrasound in Medicine, 27-28 April 2004, Teddington, UK. (előadás)

Ultrahang hipertermia (UH HT) modell alkalmazása többrétegű szövetrendszerek kezelésére

Két hipertermia típus van. Az egyik denaturáción (pl. HIFU), a másik pedig a túlzott respiráció kiváltásán alapul. A kifejlesztett modell különálló sík transzducerek hőhatásának meghatározását végzi, kerámia-csatolás-hámizom-tumor rendszerben. A modell legfontosabb input paraméterei az alkalmazott elektromos energia, (J/s); mechanikai hatékonyság, (%); transzducér szám, (db); és felület, (m^2); hűtő felület (m^2) és hőmérséklet (K), csillapítási koeficiens, (Np/cm MHz); fajlagos hőkapacitás, (J/gK); sűrűség, (g/cm^3); hővezető képesség, (J/msK); hangsebesség (m/s), és szöveti véráram értékek, ($ml/g_{tissue}/min$); szöveti hangsugár hossz és elméleti véroszlop magasság (m) voltak. Az input paraméterekből köztes adatokat számol a modell. Ilyenek a besugárzott testek geometriája, azoké, melyeken a sugár áthalad, az akusztikai keménység, (Pa s/m); a határfelületi reflexió és átbocsátás, (Np); a hőcserélő rétegek falvastagsága, (m); hő disszipáció és hőcserélő felületek, (m^2); az ultrahangsugár útjába eső szövetek vérárama, ($ml/szövegtömeg, g/min$); és a szövetek hang csillapítása, (Np). A képződött (K/s) hőmennyiség a környező szövetek és a hűtőfelület felé történő hőtranszport, illetve a véráram miatt csökken, így a modell a szövet hőmérsékletét (K) ezek korrekciójával számolja. Az eredmények a hőmérséklet-idő függvényében jelennek meg az egyes szövetekre, illetve alapparaméterekre. A célterület elvárt hőmérséklete (K) denaturációs és respirációs értékre is beállítható a környező szövetek károsodása nélkül a kicsatolt elektromos energia, (W); transzducérszám (db) és felület (m^2), illetve a hűtőfelület (m^2) és hőmérséklet (K) beállításával.

Keywords: *Ultrahang hipertermia, szövet rétegek, veszteségek, hőképződés*

1. Irodalmi áttekintés

Mátay (2002) szerint hipertermia alkalmazásával bizonyos esetekben megállítható a rákos sejtburjánzás, illetve operálhatatlan méretű tumorok operálható méretűvé csökkenthetőek. A rákos szövetek elégtelen vérellátásuk miatt ugyanolyan mértékű besugárzás hatására erőteljesebben felmelegsznek, mint az egészséges szövetek. A tumor hőérzékenysége az oka a szerkezeti inhomogenitása, miszerint a tumor külsején lévő burjánzó sejteket a környező egészséges szövetek vérrendszere látja el vérrel, a tumor belseje oxigénhiány miatt elhalt, a közbenső zónában a sejtek pedig anoxikusak a rossz vérellátottság miatt. A hőmérséklet sugárzás általi növelésével a sejtek légzése fokozódik, azonban mivel a tumor vérellátása elégtelen, ezért a besugárzás hatására a rákos sejtek oxigénhiány folytán elölhetők (respiratív hipertermia). A hő akkor érhet el terápiás hatást, ha a tumor hőmérsékletét a kezelési időszak alatt $43-45^\circ C$ közé állítjuk be. A $37-42^\circ C$ közötti tartományban a tumor sejteinek burjánzása fokozódik, $43^\circ C$ esetén 1 óra kezelés szükséges, míg e felett $46^\circ C$ -ig minden $^\circ C$ hőmérsékletemelkedés felezi a szükséges kezelési időintervallumot, azonban $45-46^\circ C$ tartományban már a környező egészséges szövetek denaturációjának veszélye lép fel, emiatt általában $42-43,5^\circ C$ ($315-316,5K$) hőmérséklettartományt alkalmaznak 1 órán keresztül. Mise et. al., (1990) tumor sejteket kezeltek in vitro módon $42^\circ C$ -os vízfürdőben, melynek hatására a sejtek burjánzása 30 percig fokozódott, utána pedig elpusztultak. A kezelések eredményei azt mutatták, hogy a hipertermiás kezelés megnöveli az IM-FSC antitumor hatását, vagyis fokozódik az immunterápia hatékonysága. Lai et. al., (2002) prosztata hipertermiás kezelését végezték el self-tuning regulátor által intenzitásvezérelt berendezés segítségével $43-45^\circ C$ -on. A módszer előnye, hogy nem igényli a kezelő szövetek mechanikai és termikus tulajdonságainak ismeretét, az intenzitás szabályozása a kialakult hőmérséklet alapján történik. Jelenleg azonban rendelkezésre állnak, illetve megmérhetőek a szövetek termodinamikai és akusztikai tulajdonságai, emiatt az ultrahang besugárzás előtt modellezhető a kezelés termikus hatása. Hurwitz et. al., (2001) szerint a rákos prosztata szövetek gyógyítására leginkább a $43-45^\circ C$ hőmérséklettartomány alkalmas, amely 30-60 min diszpozíciós intervallummal alkalmazható hatékonyan. Fosmire et. al., (1993) szerint az ultrahang hipertermia leginkább akkor alkalmazható, ha a kezelendő betegségen kívül egyéb egészségügyi problémája is van, főleg az idősebb páciensnek, ami lehetetlenné teszi a konvencionális sebészeti eljárások alkalmazását. Wojcik et. al., (1995) véges elemes modellezés segítségével vizsgálták a szövetek módosulását fókuszált ultrahang hatására. A számítások alapja egy véges elemes algoritmus, mely a nemlineáris akusztikai jelenségeket is modellezi és megoldja az elektromechanikus és bioheat egyenleteket 2D/3D inhomogén elasztikus és akusztikus közegekben. Fry et. al., (1954) vizsgálták az ultrahang hőhatását lágy szövetekben. Heimburger (1985) mély emlő tumorok, Sanghvi et. al., (1984) máj Purnell et. al.,

(1964) és Lizzi et. al., (1994) szem terápiaiban, illetve Foster et. al., (1990) prosztatata hipertrófia esetében alkalmazta. A fókuszált ultrahang magas intenzitás értékei Fry (1993) leírása alapján két típusú hatást váltanak ki. Az egyik az, hogy a lézió, vagy a vágás szabályosan terjed a hőkoaguláció által a fókuszban. A másik, hogy a fókuszban gőz képződik és hirtelen kiterjed a forrás irányába. Lizzi (1987) bebizonyította, hogy párolgás miatt gáz test, illetve kavitáció is kialakulhat a fókuszpontban lévő szövettartományban, ami Lizzi (1993) szerint a fókuszált koagulatív ultrahang hipertermia intenzitásának a limitáló faktora lehet. A fókuszált ultrahang sugár a szövetek tulajdonságait megváltoztatja, így módosul pl. az abszorpció, szóródás és a fókusz pont is. Az elkészített modell a koagulatív hipertermiakor alkalmazott hőmérsékleti tartományt is kezeli, több fókuszált transzdúcerek esetén, azonban használhatóságának variabilitása leginkább a respiratív hipertermiát célozza. Damianou, et. al., (1995) lineáris modelleket használtak az ultrahang szöveti hőhatásának tanulmányozására, azonban ezzel nem tudták tökéletesen reprodukálni a kezelések hőhatását. A nem lineáris modellek alkalmazása (Christopher and Parker 1991) melyek pl. a KZK egyenleteken alapulnak (Aanonsen 1983), és amelyek a lökéshullámok terjedési tulajdonságok számításánál voltak alkalmazva a test szövezeiben, viszont ezek az egyenletek csak elméletileg tudták kezelni a szóródás és gáztest aktiválódás problémáját a fókuszpontban.

1. táblázat. Különböző hipertermia rendszerek hatékony hőmérsékleti intervallumai

<i>Ultrahang (UH) típus</i>	<i>Szerző</i>	<i>Hatékony hőmérsékleti intervallum</i>
<i>Scanning</i>	Harai et. al., (1991)	40-44.4°C
	Hand et. al., (1992)	39.9-43.1°C
<i>Multielemes</i>	Samuski et. al., (1990)	38.5-42.7°C
<i>Transrectal</i>	Fosmire et. al., (1993)	40.5-43.2°C

1.1. A hipertermia modell elkészítésének céljai

Olyan interaktív, továbbfejleszhető respiratív és denaturációs ultrahang hipertermia modellprogram kifejlesztése volt a cél, mellyel a szövetrétegeken áthaladó több ultrahangszugár hőhatását lehet előre jelezni.

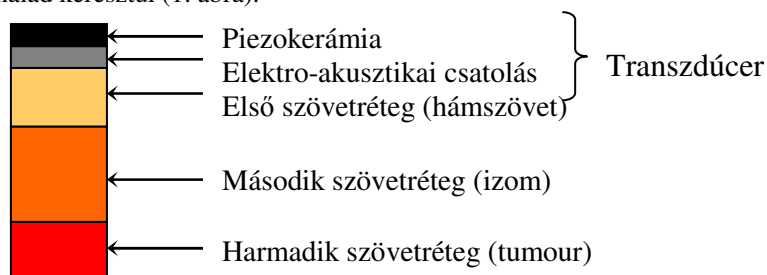
A modellezés során cél, hogy módosíthatóak legyenek a független változók, az alkalmazott függvények kompatibilisek legyenek az egyes szövetek mellett.

A modell számítsa ki a hangszugár intenzitásváltozását, a fellépő veszteségek mértékét, amely maradék intenzitásból történjen a hőhatás számítása.

2. Anyagok és módszerek

2.1. Irányelvek

A modell azt vizsgálja, hogy milyen hőhatása van egy adott térfogatelemre, az arra irányított meghatározott számú téglalap alakú piezoelemből álló transzdúcerek, miközben a hangszugár adott számú és tulajdonságú szövetrétegen halad keresztül (1. ábra).



1. Ábra: A vizsgált rétegek sémája

A modell figyelembe veszi az egyes body tissue layers sugárintenzitást módosító hatását. A transzmitter szövettérfogatokban keletkező hőt a modell a vér, a hűtött transzdúcercik és a környező szövetek által elvont hőenergiával történt korrekció után határozza meg. A modell sajátossága, hogy az UH HT kezelés megkezdése előtt 10 perces előhűtés lehetőségének hőelvonó hatását is modellezi a vizsgált szöveteken, ezáltal nagyobb mozgásteret enged az ultrahang intenzitás és az alkalmazott transzdúcercik számában, az egészséges szövetek hődenaturációjának elkerülésével. Természetesen a hűtés a kezelés során is folyamatosan érvényesíthető. A szövetréteg típusa annak akusztikai és termikus tulajdonságain keresztül szerepel a modellben. Ilyen determináns tulajdonság az egyes szövetek hangterjedési sebessége, fajhője, sűrűsége, csillapítási koefficiense, hővezető képessége, illetve a szöveti véráram. Az anyagtulajdonságok által determinált hőképződés a besugárzott

szövettestek geometriáján, a sugárzás tulajdonságain (intenzitás, frekvencia, hullám alak, mód, fókuszáltság) és a veszteségek mértékén keresztül érvényesül.

2.2. Szövet geometria

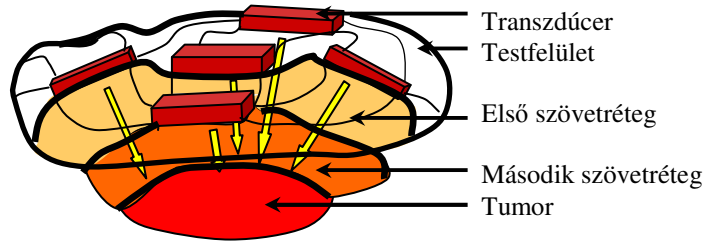
A számítások során a sugár beesése a szövetrétegekre egyezményesen merőleges, az 1. ábra szerint. A sugárátbocsátó közeg felülete $S=ab$ (cm^2), ahol transzducér szélessége a , cm és hossz mérete b , cm, míg a $V=Sh$, cm^3 kezelt szövet térfogat az S felület és a szövet vastagság h , cm függvénye. Az $M=V\rho$ alapján pedig a kezelt szövet tömeg kapható g -ban. A kezelt szövet tömeg és a szövet C , J/gK fajhő szorzatából az adott szövet térfogat 1K-el való felmelegítéséhez szükséges energia következik J/K mértékegységben.

2.3. Véráram

A véráram miatt is fontos a kezelt szövet térfogat ismerete, mivel az irodalmi $\text{ml/g}_{\text{szövet}}/\text{min}$ (B_1) ismerete mellett meg kell tudni határozni $\text{g}_{\text{vér}}/\text{g}_{\text{szövet tömeg}}/\text{min}$ (B_2) értéket, amihez a vér és a szövet sűrűség és a kezelt szövet térfogat ismerete kell. Egyezményesen úgy kezeli a modellt a percenként adott szövetben lévő véráram értéket, mintha egyszerre a szövet ennyi vért tartalmazna. Természetesen a valós érték ettől különbözhet, ami a besugárzás során tovább módosul a fokozódó véráram és pulzusszám miatt. Emiatt ezt az értéket eredendően input paraméterként kezeli a modell, vagyis megváltoztatható az egyes szövetek esetén. A hang sugár út hossza a kezelt szöveti vérben alapvető determináns faktor. Ez azt jelenti, hogy a sugárzó S , cm^2 felület és az adott szövet réteg vastagsága által meghatározott besugárzott szövet térfogatban lévő vér magasságát meg kell határozni. Ez annak a filozófiának felel meg, hogy a szövetek véredény rendszere általában olyan dús és a véredények falvastagsága olyan elenyésző, hogy a szövet és a vér közötti hőcsere pillanatszerűnek tekinthető. Emiatt elegendő a kezelt meghatározott felületű szövet térfogatban lévő vér mennyiségét és ebből adódóan szövetbeli vértest h_b , cm magasságát meghatározni $h_b=(B_2/\rho_b)/S$ képlet szerint ahhoz, hogy a szöveti vérben képződött hőenergiát a bejutó akusztikai energia által ki lehessen számítani, illetve a hőképződést az adott véráram által, a kezelt szövet térfogatba be és kiszállított J/s hőenergia alapján korrigálni lehessen.

2.4. Intenzitás függvények

A hangintenzitás számítása W/cm^2 , dB és Np-ben is megtörténik a különböző intenzitás módosulások meghatározása érdekében. A kibocsátott $I_{\text{elektromos}}$, $\text{W}=\text{J}/\text{s}$ összes elektromos intenzitásból az $I_{\text{kiinduló}}$ kiinduló akusztikai intenzitás, W a sugárzó η elektro-akusztikai hatásfokából adódik $I_{\text{kiinduló}}=I_{\text{elektromos}}\eta$ egyenlet szerint. A felületegységre eső akusztikai intenzitás $I_s=I_{\text{kiinduló}}/S$ képletből következik W/cm^2 mértékegységben. A dB-re való átszámítás konvencionálisan az $I_{\text{dB}}=10\log(I_s/I_0)$ egyenletből következik, ahol $I_0=10^{-16}\text{W}/\text{cm}^2$. I_{Np} átszámítás innen $I_{\text{Np}}=I_{\text{dB}}/8,686$. Természetesen a mértékegységek visszaszámítása egymásba is ezen egyenletek inverzióján keresztül történik. Az adott szövet térfogat általi csillapítás az $I=I_0e^{-2\alpha h}$ szerint számítható, ahol I_{Np} az aktuális Np intenzitás, I_0 a kiinduló intenzitás Np-ben, α a csillapítási koefficiens (Np/cmMHz), h pedig a hang által adott közegben megtett út, cm. Innen a modell közegenként visszaszámol I_{dB} -n keresztül W/cm^2 intenzitás értékre, amely után a közeget határon való R reflexió és ebből adódóan a T átbocsátott intenzitás meghatározása történik. Az alapkitételnek megfelelően a közeget határra merőleges beesés esetén a reflexió mértéke $R=(Z_2-Z_1)/(Z_1+Z_2)$ ami a közegek közötti $Z=c\rho$ akusztikai keménység (Pas/m) különbség függvénye, ahol c , m/s a hangsebesség, ρ , g/cm^3 a sűrűség, Z_1 az eredő közeg, Z_2 pedig az átvevő közeg akusztikai keménysége. Innen $T=1-R$ a közeg határfelületen átbocsátott relatív hangintenzitás mértéke akkor, ha $l=100\%$, vagyis abszolút akusztikai intenzitásban $I_T=IT$ in W/cm^2 a közeget határon átlépő akusztikai intenzitás. A képződött hőenergia a kezelt vizsgált szövet térfogatban $dT/dt=2\alpha I/C\rho$, K/s egyenlet szerint számítható ter Haar (1988) alapján, azzal a kitételrel, hogy a számlálóban a megtett úttal és a nevezőben a kezelt szövet térfogattal is korrigálva lett a képlet. Az egyenletet sec -ra megoldva K kapható, vagyis megmutatja, hogy adott idő alatt mekkora hőmérsékletváltozás történik a rendszerben, ahol C , J/gK a vizsgált szövet fajlagos hőkapacitása. Azért nem a Rayleigh-Sonnerfeld (Goodman, 1968), illetve xyz koordinátákat kezelő egyenlet alkalmazása történt, mert a kezelendő szövet térfogat térbeli átlaghőmérsékletének a kiszámítása történt és a modell ismertnek tekinti a kezelt szövet térfogat helyzetét, amire előzetesen a transzducerek fókuszálása megtörténik. Amennyiben xyz koordináták szerinti számítás történne úgy Pennes' (Pennes, 1948 and Sapareto & Dewey, 1984) biohő transzfer egyenlet (BHTE) alkalmazása válna szükségessé, bár az egyenlet nem kezeli a vérerek jelenlétét, a véráram módosulást besugárzás során. A modellben alkalmazott egyenletrendszerek megfelelnek a BHTE rendszernek térkoordináták nélkül, az input (bejutó energia) és output (veszteségek) energiaoldal figyelembe vételével. A tumorba jutó akusztikai intenzitás a tumorra irányított összes transzducér maradék intenzitásának az összegeként kapható, az interferencia figyelembe vétele nélkül, ebből történik a hőképződés meghatározása időegységenként. A HT felépítmény elvi sémáját a 2. ábra mutatja.



2. Ábra: US HT felépítmény térbeli séma

2.5. Vesztések

A kezelt szövetrétegben US besugárzás során keletkező hő meghatározásához a folyamatos input akusztikai energiából képződő hőenergia mértékének ismerete mellett meg kell határozni a hővesztés mértékét. Az alkalmazott modell három fő energia veszteségforrást kezel. Az egyik a vér által elszállított energia, a másik a hűtött transzducser felület felé, a harmadik pedig a környező szövetekbe való hővezetéssel elszállított energia. Az utóbbi két veszteségforrás alapja a sík fal mellett q , J/s hőáram meghatározása $q = \lambda/w(S_q(t_1 - t_2))$ egyenlet szerint történhet, ahol λ , J/msK az adott szövet hővezető képessége, w , m a hőcserélő falvastagság, S_q , m^2 a hőleadó felület nagysága, t_1 , K az aktuális szövet hőmérséklet, vagy belső szövetréteg átlagos hőmérséklete. A t_2 pedig a hőcserélő falon lévő külső hőmérséklet, amit a modell általában 310K, azaz 37°C testhőmérsékletként kezel, a környező szövetek felé történő hővezetés számításánál. A hőleadó w falvastagság meghatározása téglalap esetében $((a/2) + (b/2) + (\sqrt{a^2 + b^2}))/3$ képlet alapján történik. A környező szövetek felé való q , J/s hőáram meghatározásánál a S_q , m^2 hőcsere felület a besugárzott szövetréteg palástfelületét jelenti, ami a $S_q = ((2ha) + (2hb))/10000$ képletből kapható, kivéve az utolsó tumor rétegnél, ahol ehhez még hozzáadódik a sugárbelépési határfelülettel szembeni hőcserélő felület is. A hűtött transzducser által elvitt J/s hőenergia esetén a falvastagság megegyezik a kezelt szövet mélységével m -ben, a hőcsere felület pedig a transzducser felülettel, vagyis a kezelt szövetréteg S felületével egyezik meg, azzal a kitétel, hogy a legfelső réteg esetében a hűtőfelület szükség esetén megváltoztatható a transzducser felülettől eltérő mértékűre is. A hűtött transzducserrel elvitt q hőáram esetén a t_1 hőmérséklet minden réteg esetében a felette lévő réteg kontaminációs határfelületének hőmérsékletével egyezik meg a számított előtti időpillanatra. A vér által elvitt I_b , J/s energia pedig a bevitt és az elszállított energia közötti különbségből ered a $I_b = ((t_1 B_2 C_b) - (310 B_2 C_b))$ képlet szerint, ahol C_b , J/gK a vér fajhője, t_1 pedig az aktuálisan kezelt szövetátlagos hőmérséklete.

2.6. Komplex egyenlet

Az eddigiek figyelembevételével az ultrahangszugárzás miatti hőhatás az egyes szövetrétegekben a következő egyenletrendszer alapján adódik, ahol b index a vér, t pedig a szövet adatait mutatja:

$$dT/dt = (((2\alpha_t h_t ((I_{input} S) - (I_t + I_{hűtés}))) / (C_t \rho_t V_t)) + (2\alpha_b h_b ((I_{input} S) - I_b) / (C_b \rho_b V_b))) \text{ [K/s]}$$

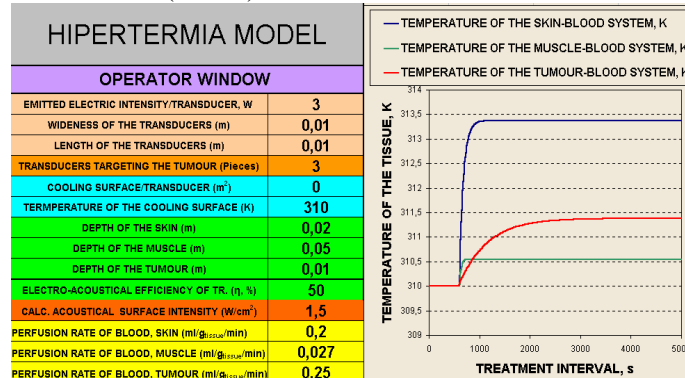
szerint, ahol I_{input} , W/cm² a szövet határfelületére érkező akusztikai intenzitás értéke, amit, hogy a térfogatelembe érkező összes intenzitással számoljon a modell S , cm² sugárzási felülettel szorozni kell. Az I_t , J/s a környező szövetek felé irányuló hőáram, az $I_{hűtés}$, J/s a hűtött transzducser felület, illetve az aktuális szövetréteg feletti szövet határfelület felé történő hőáram, I_b , J/s a vér által elszállított hőenergia. A kezeléseket szinuszos hullámokkal 1MHz frekvencián végzi a modell, de a frekvencia módosítható, így α , Np/cmMHz csillapítási koefficiens módosul.

2.7. Alapadatok

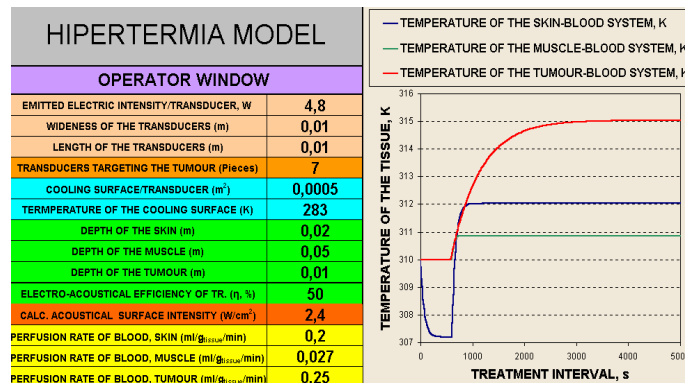
Az egyenletrendszerekben szereplő legfőbb független változók és értékeik a következőképpen alakultak, az indexek alapján: c , kerámia; co , elektro-akusztikai csatolás; s , hámszövet; m , izom; t , tumor; b , vér szerint. Csillapítási koefficiens: $\alpha_s = 0,24$; $\alpha_m = 0,15$; $\alpha_t = 0,085$; $\alpha_b = 0,019$ Np/cmMHz; hangsebesség értékek: $c_c = 2220$; $c_{co} = 6320$; $c_s = 1720$; $c_m = 1566$; $c_t = 1549$; $c_b = 1566$ m/s; fajhő értékek: $C_s = 3,66$; $C_m = 3,639$; $C_t = 3,9$; $C_b = 3,89$ J/gK; hővezető képesség értékek: $\lambda_s = 0,37$; $\lambda_m = 0,55$; $\lambda_t = 0,545$ J/msK; sűrűség értékek: $\rho_c = 7,6$; $\rho_{co} = 2,7$; $\rho_s = 1,01$; $\rho_m = 1,04$; $\rho_t = 1,04$; $\rho_b = 1,06$ g/cm³, $B_{ts} = 0,2$; $B_{tm} = 0,027$; $B_{tt} = 0,25$ ml/g_{szövet}/min. A kezelés hőhatását befolyásoló paraméterek a kicsatolt összes elektromos intenzitás, W; transzducser szélesség és hossz, m; tumorra irányított transzducser száma; egy transzducser hűtőfelülete, m²; hűtőfelület hőmérséklete, K; bőr, izom, tumor rétegvastagságai, m; transzducser akusztikai határfoka, % voltak.

3. Eredmények és értékelésük

Legtöbbször a vér-tumor rendszerben 315K körüli hőmérséklet elérése és tartása a cél, az UH HT során. Amennyiben magas felületegységre eső intenzitás alkalmazása történik, felületi hűtés nélkül, akkor látható, hogy a bőr-vér, sőt esetenként az izom-vér rendszer is rendellenesen túlmelegedik, melynek hatására hődenaturáció alakulhat ki (3. ábra). A denaturáció elkerülésére különböző mértékű előhűtés alkalmazható a szövetrendszerekben, különböző nagyságú hűtőfelületekkel, illetve nagyobb számú tumorra irányított, alacsonyabb intenzitású transzducérral (4. ábra).

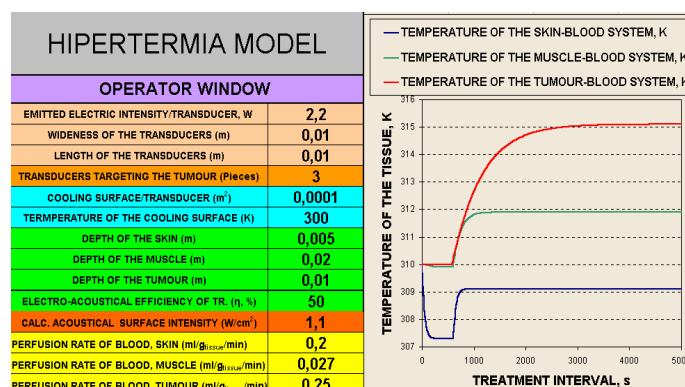


3. Ábra: Hődenaturáció a bőr-vér rendszerben US HT során



4. Ábra: Több hűtött transzducér ideális HT hatása

Látható, hogy nagyobb transzducérszám, hűtőfelület és 283K hűtőhőmérséklet hatására pozitív eredmény érhető el a fenti céllal. Továbbá megfigyelhető, hogy vastagok a modell szövetrétegek. Amennyiben ideális esetet tekintünk a szövetréteg vastagság tekintetében, úgy kisebb hűtőfelületek, magasabb hűtőhőmérséklet, alacsonyabb transzducérszám és intenzitás szintek is elegendők a kívánt időintervallumú HT kezelésre (5. ábra).



5. Ábra: Testfelszín-közeli tumorok ideális US HT kezelhetőségének bizonyítása

4. Irodalomjegyzék

- Aanonsen, S. I. (1983): Numerical computation of the nearfield of a finite amplitude sound beam. Rep. #73, Dept of Mathematics, University of Bergen.
- Christopher, P. T. – Parker, K. J. (1991): New approaches to nonlinear diffractive field propagation. *J. acoust. Soc. Am.* Vol. 90., pp. 488-499.
- Damianou, C. A. – Hynynen, K. – Fan, X. (1995): Evaluation of accuracy of a theoretical model for predicting the necrosed tissue volume during focused ultrasound surgery. *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect. And Freq.Control.* Vol. 42., pp. 182-187.
- Fosmire, H. – Hynynen, K. – Drach, G. W. – Stea, B. – Swift, P. – Cassady, J. R. (1993): Feasibility and toxicity of transrectal ultrasound hyperthermia in the treatment of locally advanced adenocarcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Vol. 26., pp. 253-259.
- Foster, R. S. – Bihrlé, R. – Sanghvi, N. T. – Fry, F. J. – Griffith, S. L. – Snoddy, A. M. – Franklin, T. D. (1990): Noninvasive ultrasound produced volume lesion in prostate. *Symp. ESWL*, Washington.
- Fry, W. J. – Mosberg, W. H. – Barnard, J. W. – Fry, F. J. (1954): Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J. Neurosurg.* Vol. 11., pp. 471-478.
- Fry, F. J. (1993): Intense focused ultrasound in medicine. *Eur. Urol.* Vol. 23., pp. 2-7.
- Goodman, J. W. (1968): *Introduction to Fourier Optics*. McGraw-Hill, New York.
- Hand, J. W. – Veron, C. C. – Prior, M. V. (1992): Early experience of a commercial scanned focused ultrasound hyperthermia system. *Int. J. Hyperthermia.* Vol. 8., pp.587-607.
- Harai, P. M. – Hynynen, K. H. – Roemer, R. B. – Anhalt, D. P. – Shimm, D. S. – Stea, B. – Cassady, J. R. (1991): Development of scanned focused ultrasound hyperthermia: clinical response evaluation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Vol. 21., pp. 831-840.
- Heimbürger, R. (1985): Ultrasound augmentation of central nervous system tumor therapy. *Indiana Med.* pp. 469-476.
- Hurwitz, M. D. – Kaplan, I. D. – Svensson, G. K. – Hanson, J. L. – Hynynen, K. (2001): Feasibility and patient tolerance of a novel transrectal ultrasound hyperthermia system for treatment of prostate cancer. *Int. J. Hyperthermia.* Vol. 17(1), pp. 31-37.
- Lei, S. – Schiano, J. – Smith, N. B. (2002): An adaptive control method for ultrasound prostate hyperthermia. *Proc. Of the IASTED International Conference*, November 4-6. Cambridge, MA, USA.
- Lizzi, F. L. – Coleman, D. J. – Driller, J. – Silverman, R. H. – Lucas, B. – Rosado, A. (1987): A therapeutic ultrasound system incorporating real-time ultrasonic scanning. In *Proc. of the 1986 Ultrasonics Symposium*, McAvoy, B. R. (ed.), IEEE, New York.
- Lizzi, F. L. (1993): High-precision thermotherapy for small lesions. *Eur. Urol.* Vol. 23., (suppl.), pp. 23-28.
- Lizzi, F. L. – Coleman, D. J. – Driller, J. – Ostromogilsky, M. – Chang, S. – Greenall, P. (1994): Ultrasonic hyperthermia for ophthalmic therapy. *IEEE Trans. Sonics Ultrasonics.* Vol. 31., pp. 473-481.
- Mátai, G. (2002): Medical applying of the radio frequency radiations. *Hungarian Science.* Vol. 8., pp. 1024-1042.
- Mise, K. – Kan, N. – Okino, T. – Nakanishi, M. – Satoh, K. – Teramura, Y. – Yamasaki, S. – Ohgaki, K. – Tobe, T. (1990): Effect of heat treatment on tumor cells and antitumor effector cells. *Cancer Research.* Vol. 50. Issue 19., pp. 6199-6202.
- Pennes, H. H. (1948): Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *Journal of Applied Physiology.* Vol. 1(2), pp. 93-122.
- Purnell, E. – Sokollu, A. – Torchia, R. – Taner, N. (1964): Focal chorioretinitis produced by ultrasound. *Invest. Ophthalmol.* Vol. 3., pp. 657-664.
- Samulski, T. V. – Grant, W. J. – Oleson, J. R. – Leopold, K. A. – Dewhirst, M. W. – Vallario, P. – Blivin, J. (1990): Clinical experience with multi-element ultrasonic hyperthermia system: analysis of treatment temperatures. *Int. J. Hyperthermia.* Vol. 6., pp. 909-922.
- Sanghvi, N. T. – Fry, F. J. – Huddleston, J. F. – Morris, R. F. – Goss, S. A. (1984): Ultrasound system for noninvasive focal lesioning in organs and tissue. *J. Ultrasound Med.* Vol. 3., p. 30.
- Sapareto, S. A. – Dewey, W. C. (1984): Thermal dose determination in cancer therapy. *International Journal of Radiation Oncology-Biology and Physics.* Vol. 10., pp. 787-800.
- ter Haar, G.R. (1988): *Biological Effects of Ultrasound in Clinical Applications*. In Suslick, S. K. (1988): *Ultrasound, Its Chemical, Physical, and Biological Effects*. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, pp. 305-319.
- Wojcik, G. – Mould, Jr. – Lizzy, F. – Abboud, N. – Ostromogilsky, M. – Vaughan, D. (1995): Nonlinear modelling of therapeutic Ultrasound. *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*. Pp. 1617-1622.