



Evaluation of a Novel High-Intensity Focused Ultrasound Device for Ablating Subcutaneous Adipose Tissue for Noninvasive Body Contouring: Safety Studies in Human Volunteers

Aesthetic Surgery Journal
31(4) 401–410
© 2011 The American Society for
Aesthetic Plastic Surgery, Inc.
Reprints and permission:
[http://www.sagepub.com/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav)
DOI: 10.1177/1090820X11405027
www.aestheticsurgeryjournal.com
SAGE

Ernesto Gadsden, MD; María Teresa Aguilar, MD; Bruce R. Smoller, MD;
and Mark L. Jewell, MD

Abstract

Background: High-intensity focused ultrasound (HIFU) is an energy-based medical technology with many clinical applications. A device under clinical investigation in the United States (LipoSonix; Medicis Technologies Corporation, Bothell, Washington) uses HIFU to reduce localized deposits of abdominal adipose tissue.

Objectives: The authors describe the results from their clinical trial investigating the safety of this HIFU device in human patients.

Methods: Over the course of three studies evaluating the safety of the HIFU device for ablating human subcutaneous adipose tissue (SAT), 152 healthy patients were treated with total HIFU energy doses of 47 to 331 J/cm², including patients who presented for elective abdominoplasty and underwent treatment to areas identified for subsequent excision. The safety of each treatment regimen was confirmed before the energy levels were raised. Abdominoplasty was performed up to 14 weeks following the HIFU procedure, and a pathologist performed histopathological analyses of excised tissues. Safety evaluations included an assessment of clinical chemistry and hematology profiles, physical examinations, and adverse events.

Results: Posttreatment ultrasound confirmed that the HIFU effects were limited to targeted SAT layers. Histopathology revealed well-demarcated disruption of adipocytes within the targeted SAT. Phagocytosis of released lipids and cellular debris occurred after 14 to 28 days. Phagocytized lipids underwent normal hepatic metabolism. Healing progressed normally and was 95% complete after eight to 14 weeks. Adverse events consisted primarily of temporary treatment discomfort, edema, erythema, dysesthesia, and ecchymosis. There were no changes in clinical laboratory parameters, and no serious device-related adverse events occurred. Optimal clinical outcomes were achieved with lower energy levels, which provided beneficial effects with the least amount of discomfort.

Conclusions: HIFU appears to provide a safe means for removing and remodeling unwanted deposits of abdominal SAT.

Keywords

high-intensity focused ultrasound, HIFU, body contouring, histopathology, safety

Accepted for publication October 29, 2010.

Editor's Note: The product discussed in this article is not yet FDA-approved for use in the United States.

High-intensity focused ultrasound (HIFU) is an energy-based medical technology with many potential clinical applications. By way of an external transducer, HIFU energy precisely ablates targeted adipose tissue through intact skin without affecting surrounding tissues or producing collateral damage above or below the focused energy zone. The predictable and reproducible effects of HIFU have made it a promising tool for treating a variety of diseases and medical conditions. Current therapeutic applications of HIFU in human medicine include the

Dr. Aguilar is from the Plastic Surgery Division and Dr. Gadsden is Chief of Plastic Surgery Division, Hospital Torre Médica, México DF, México. Dr. Smoller is a Professor of Pathology and Dermatology at the University of Arkansas Center for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas. Dr. Jewell is an Assistant Clinical Professor of Plastic Surgery at Oregon Health Sciences University, Eugene, Oregon.

Corresponding Author:

Dr. Mark L. Jewell, 10 Coburg Road, Suite 300, Eugene, OR 97401 USA.
E-mail: mjewell@teleport.com

treatment of cancer and solid tumors,¹⁻⁵ leiomyomas,^{6,7} and atrial fibrillation.⁸

The administration of HIFU to ablate living tissue has been described as a controlled thermomechanical process. Focused ultrasound causes rapid increases in temperature within a predesignated focal area³ where tissue temperatures approaching 70°C (133°F) are achieved in one to two seconds. This results in almost-instantaneous coagulative necrosis and cell death within the targeted tissue, while surrounding areas remain unaffected.⁹ These targeted areas have been referred to as “trackless” lesions.¹⁰ Microscopic shear forces generate additional frictional heating.¹¹ In this way, HIFU can be used to ablate tissue with a high degree of precision.

A high-energy HIFU device currently under clinical investigation in the United States (LipoSonic; Medicis Technologies Corporation, Bothell, Washington) is capable of ablating subcutaneous adipose tissue (SAT) as a noninvasive approach to body sculpting. Preclinical studies showed that the application of HIFU to SAT in swine produced tissue ablation without affecting the skin or tissue surrounding the focal area.¹² Following treatment in the preclinical study, no biochemical or metabolic abnormalities were observed, including plasma lipids. The controlled thermal effect of HIFU in swine appeared to provide a safe means for the removal of SAT.

Subsequently, three clinical feasibility and pilot studies were conducted to evaluate the safety of HIFU for ablating human abdominal adipose tissue. These studies relied on three prototype devices, as well as the model currently approved for use in the European Union and Canada. Here, we report the results of these nonrandomized, non-blinded studies, the objective of which was to evaluate histopathological changes in HIFU-treated tissue, blood test results, physical exam findings, and reports of adverse events (AE).

METHODS

Patients

All three studies enrolled healthy adult men and women who had a body mass index less than 30 and at least 2.0 cm of fat at each intended treatment site. Study 1 enrolled patients who were candidates for previously-scheduled abdominoplasty, for the purpose of tissue harvest following HIFU treatment. Screening visits took place seven to 14 days before treatment. Patients were ineligible to participate in any study if they met any of the following criteria at screening: significant systemic illness or condition, pregnancy, skin disease, hernia, redundant skin folds, sensory loss or dysesthesia, poor skin elasticity, abdominal striae, thin dermis, tattoos or scars in the areas to be treated, implanted cardiac pacemaker or other metal implants, anticoagulant or immunosuppressive therapy, tobacco use, prior abdominal procedures (including lipoplasty or open or laparoscopic abdominal or pelvic surgery), or prior ablative or nonablative laser, radiofrequency, or light therapy procedures in the areas to be treated.

After informed consent was obtained and eligibility was confirmed, patients received a thorough physical examination, including vital signs. The thickness of the SAT in the area to be treated was determined by a manual pinch test during physical examination. If the investigator determined that at least 2.0 cm of SAT was present, the patient was further assessed by diagnostic ultrasound. Baseline blood tests were obtained on all patients. All patients agreed to not change their diet or exercise activity during their participation in the trial. On the treatment day, a negative urine pregnancy test was required from women with childbearing potential.

Ethics

These studies were conducted in compliance with guidelines established by the International Organization for Standardization, US Food and Drug Administration (FDA) regulations, and Good Clinical Practices. Additionally, approval was obtained from the Mexico Ministry of Health (COFEPRIS) and the Ethics Committees of the Hospital Torre Medica and the Hospital Santa Monica, Mexico City, Mexico. Patients enrolled in these studies provided informed written consent before undergoing any study-related procedures.

Investigational HIFU Devices

The transducer that generates HIFU energy is a single hemispherically-formed piezoelectric ceramic element with a mechanically-adjustable focal depth of 1.1 to 1.8 cm. The frequency of the transducer was fixed at 2 MHz. The process of focusing HIFU in subcutaneous tissue with the hemispherical transducer is illustrated in Figure 1. The amount of HIFU energy delivered was controlled by adjusting the peak power and duration of emitted energy. The energy generated at 2 MHz exceeded 1000 W/cm² at the focal point of the transducer. Water acted as a coupling agent between the transducer and the skin.

A programmable pattern generator automatically scanned the transducer head over the treatment area, ensuring accurate delivery of ultrasonic energy at a mechanically-adjusted, predetermined depth while preventing excessive overlap of treatment locations. This process continued until the entire target area was treated. HIFU energy was applied to the treatment area with a single pass or with multiple passes.

Procedures

The HIFU treatment parameters used in these studies included early development work for proof of concept using energy levels of 109 to 271 J/cm², a single pass using energy levels of 166 to 210 J/cm², two passes with 59 to 74 J/cm² (118-148 J/cm² total energy), or three passes with 47 J/cm² (141 J/cm² total energy). The safety of each energy level was confirmed before the next-highest energy level was used. A variety of energy levels were evaluated to establish

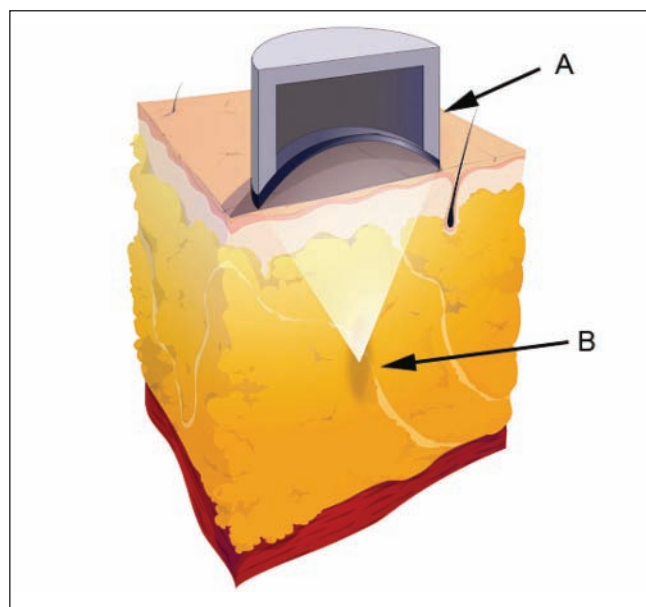


Figure 1. HIFU is tightly focused within subcutaneous tissue. The beam of HIFU energy is emitted by the transducer (A). Although thermal tissue damage occurs at the focal point (B), the beam of HIFU energy passes through overlying epidermis and dermis without causing injury and does not extend into tissue beyond the treatment zone. Image is reprinted courtesy of Medicis Technologies Corporation, Bothell, Washington.

the optimal level for tissue ablation and to understand the HIFU dosimetry within human adipose tissue.

Study 1. Before each HIFU treatment, the area scheduled to be removed by abdominoplasty was identified for subsequent excision. Within this area, a template was used to mark the sites where HIFU was to be applied. Patients were treated with the HIFU device at predetermined energy levels by the surgeon who later performed the abdominoplasty.

Following HIFU treatment, abdominoplasty was performed after a period of time ranging from a few hours to 14 weeks. All patients were then followed according to standard postoperative procedures. Patients were exited from the study at the time of discharge from the hospital but were followed for recovery from the surgical procedure. The time between treatment with the HIFU device and abdominoplasty was based on a predetermined protocol dosimetry schedule to maximize patient safety throughout the trial. Initially, the tissue was removed immediately after the HIFU treatment. Subsequent treatments progressed to increased dosages and longer in situ residence times before abdominoplasty based on the absence of clinically significant AE.

Studies 2 and 3. In these studies, treatment with HIFU was primarily limited to the anterior abdomen. The boundaries of the abdomen were defined as the xyphoid process and costal margins (superior), anterior axillary line down

to the iliac crest (lateral), and iliac crest–inguinal ligament–pubic symphysis (inferior). In a subset of patients, the treatment area included the anterior abdomen and also extended laterally to include the flanks (midaxillary line to midaxillary line).

Pain management. During treatment, pain management was given at the discretion of the investigator. The first 120 patients enrolled in Studies 1 and 2 received an intravenous analgesic before treatment, and the remaining 32 patients were administered an oral analgesic before treatment.

Safety Assessments

Histology studies. After each patient in Study 1 underwent scheduled abdominoplasty, all excised tissue was prepared and fixed according to standard histology procedures and shipped to a board-certified pathologist for gross pathology and histology evaluation.

Laboratory studies. In all studies, a lipid panel, liver enzymes, clinical chemistry, hematology and coagulation profiles, and creatine phosphokinase with isoenzymes were obtained from all patients before treatment and during follow-up visits. In Study 1, blood samples were obtained from the first 21 patients before treatment and then at one, two, three, four, seven, 28, and 56 days after treatment. Blood samples were obtained from the remaining patients before treatment and at one and three months following treatment. A high-sensitivity C-reactive protein test was performed in 16 patients. Leptin levels and dsDNA, SM, and RNP antibodies were analyzed in 12 other patients in an effort to detect any treatment-related damage to the epidermis. In Studies 2 and 3, blood samples were obtained before treatment and during monthly follow-up visits. Clinically-significant deviations from normal laboratory values that were not present at baseline were recorded as AE.

Physical examinations. A comprehensive physical examination was performed at the screening and exit visits. All follow-up visits included an examination of the HIFU-treated areas only.

Adverse events. Safety was also monitored by cataloging and assessing any AE that occurred during treatment and at all follow-up visits.

Statistical Analysis

These three studies were designed as feasibility and pilot studies, so there were no planned statistical analyses. Safety data were pooled from all three studies (N = 152).

RESULTS

The patients in all three studies were treated using initial (n = 33), intermediate (n = 50), and final prototypes (n = 43) of the HIFU device and also the model that is

Table 1. HIFU Devices and Treatment Parameters Used

HIFU System	Clinical Study (n)	HIFU Parameters, J/cm ² (n)
Initial prototype	Study 1 (33) ^a	109-271 (33)
Interim prototype	Study 2 (50)	1 × 166 (5)
		1 × 210 (5)
		1 × 166 (30)
Final prototype	Study 2 (37)	1 × 33-108 (10)
		2 × 74 (37)
		Study 3 (6)
Model 1	Study 2 (26)	3 × 47 (2)
		2 × 59 (2)
		2 × 74 (2)
Model 1	Study 2 (26)	3 × 47 (11)
		2 × 59 (10)
		1 × 33-108 (5)

^aThese patients were previously scheduled for abdominoplasty before undergoing HIFU treatment.

currently approved for use in Europe and Canada (n = 26) (Table 1). Extensive testing was performed to ensure that the HIFU beam profile and acoustic parameters were consistent for all prototype treatment heads (Figure 2).

Demographics

Patient demographics are provided in Table 2. As Studies 1 and 2 were performed in Mexico, the majority of treated patients were of Hispanic ethnicity.

Laboratory Analyses

No significant changes in laboratory values were observed in any studies, including clinical chemistry and hematology parameters, serum lipids (Figure 3), and liver function tests. None of these tests showed any clinically-significant posttreatment changes from baseline. No clinically-significant changes occurred in baseline C-reactive protein or leptin levels or in the presence of dsDNA, SM, or RNP antibodies.

Histology Studies

The patients in Study 1 were treated with total energy levels ranging from 47 to 331 J/cm². Microscopic evaluation of treated SAT obtained from four patients following abdominoplasties performed less than two hours after HIFU treatment revealed disrupted adipocytes, interstitial edema, and hemorrhage from small intercellular capillaries together with coagulated cell membranes, cytoplasm, and intercellular collagen in the connective tissue septa. Gross examination of tissue demonstrated that lesions were of consistent size and characterization, were at the expected depth of the focal zone, and did not extend into the skin or fascia. A gross pathology section from a HIFU-treated abdominoplasty flap is shown in Figure 4.

Abdominoplasty was performed after one week in five patients treated with energy levels of 47 and 59 J/cm². This time frame was determined to permit optimal assessment of lesion size and location during gross pathology. Examination of treated tissue demonstrated that lesions were of consistent size and character, located at the predetermined focal depth, and did not extend into the skin or fascia (Figure 5). These findings were replicated in 11 patients treated with 74 J/cm².



Figure 2. Evolution of the HIFU treatment head. The initial prototype is shown on the left. A subsequent prototype is shown in the middle. The current treatment head is shown on the right. Images are not to scale. Image is reprinted courtesy of Medics Technologies Corporation, Bothell, Washington.

Table 2. Patient Demographics

Demographic Characteristics	Value
Mean age, y (range)	36 (18-60)
Sex, n (%)	
Female	126 (83)
Male	26 (17)
Race/ethnicity, n (%)	
Hispanic	146 (96)
Caucasian	5 (3)
Other	1 (< 1)

Seventeen patients underwent abdominoplasty one week after treatment with three passes with 47 J/cm² (total dose of 141 J/cm²). Evaluation of excised tissue revealed histologic changes representing normal healing processes following ablation of SAT. Lesions were limited to the targeted area, with no evidence of thermal injury to the dermis or epidermis (Figure 6). In three patients, abdominoplasties were performed eight weeks following a single treatment with 166 J/cm². Lesions were still visible in the treated tissue upon gross examination.

The histological evaluation of treated tissue demonstrated that the transport of lipids from disrupted adipocytes occurred via macrophages. It is important to note that the removal process for lipids and cellular debris is not acute. The resolution and absorption is a gradual process that takes place over a matter of weeks. This was shown in the histology of tissue harvested from patients up to 14 weeks posttreatment. The presence of macrophages engorged with lipid droplets was still evident at eight weeks posttreatment (Figure 7). Thickened collagen consistent with the thermal effects of HIFU was also observed (Figure 7). There was no evidence of calcification, fat necrosis, or infection. The resolution of lesions produced by HIFU treatment (including the removal of lipid-containing extracellular vacuoles) was consistent with normal healing processes. Tissue that was excised at one and two months posttreatment with one pass of 165.5 J/cm² is shown in Figures 8 and 9, respectively. An additional three patients underwent abdominoplasty at 14 weeks following a single treatment with 211 J/cm². Examination of excised tissues after longer posttreatment periods showed lesions resolved via the normal healing process, which were 95% healed after eight to 14 weeks.

Physical Examinations

The pre- and posttreatment physical exam findings were unremarkable across all treatment groups. There were no reports of increased/worsening skin laxity or dimpling associated with HIFU treatment.

During early feasibility testing of the original device prototype, eight patients received superficial first-degree (n = two)

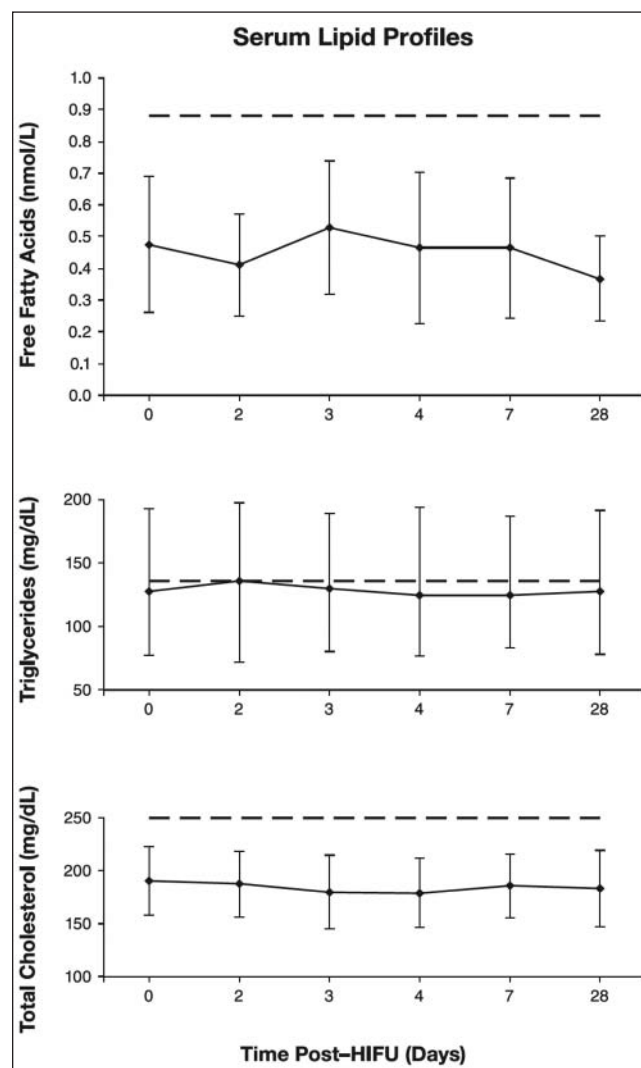


Figure 3. Mean lipid profiles are shown. No significant changes in mean lipid profiles were observed for 21 HIFU-treated patients during the initial 28 days following HIFU treatment. Dotted lines represent the upper limit of normal values.

or second-degree (n = six) skin burns at a clinical study site located at an altitude of 2100 m (7000 ft) above sea level and with the use of a very high-intensity treatment regimen (275 J/cm²). The decreased atmospheric pressure at the higher altitude allowed air dissolved in the transducer fluid to form into bubbles in the treatment path, causing energy to be delivered at the skin line. Accordingly, the system design was subsequently improved to prevent such injury. Since the implementation of the new design and the use of lower-power settings, no additional skin burns have been reported.

Adverse Events

A total of 703 AE were reported by 152 HIFU-treated patients. All AE were temporary, and all resolved spontaneously. A list of all reported AE is provided in Table 3. Three reported

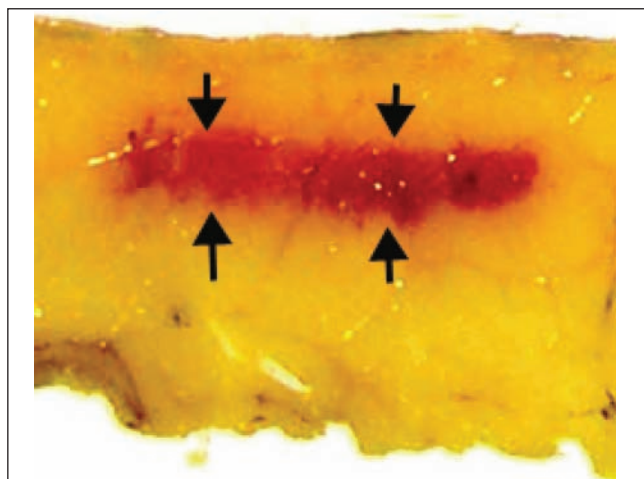


Figure 4. A gross pathology section taken from an abdominoplasty flap immediately following treatment shows a typical HIFU lesion pattern of tissue hemorrhage. Treated tissue is indicated by arrows. The skin is seen at the top of the image.

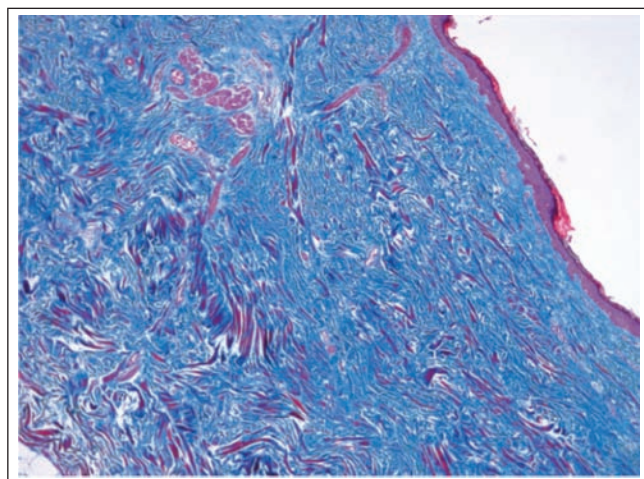


Figure 6. Tissue outside the focal zone—but in the path of HIFU energy (total dose of 141 J/cm^2)—shows an unremarkable epidermis and dermis. This is a hematoxylin and eosin stain.

serious AE occurrences (anemia, appendicitis, and pulmonary thromboembolism) were determined by the investigator to be unrelated to treatment with the HIFU device. The severity of the most common AE is summarized in Table 4 and described in greater detail below.

Dysesthesia. Reports of dysesthesia included hypoesthesia, hyperesthesia, sensations of burning, numbness, prickling, itching, and loose skin sensation. One report of severe dysesthesia occurred following a single treatment with an energy dose of 166 J/cm^2 ; however, other reported AE at this energy level were mild or moderate in severity.

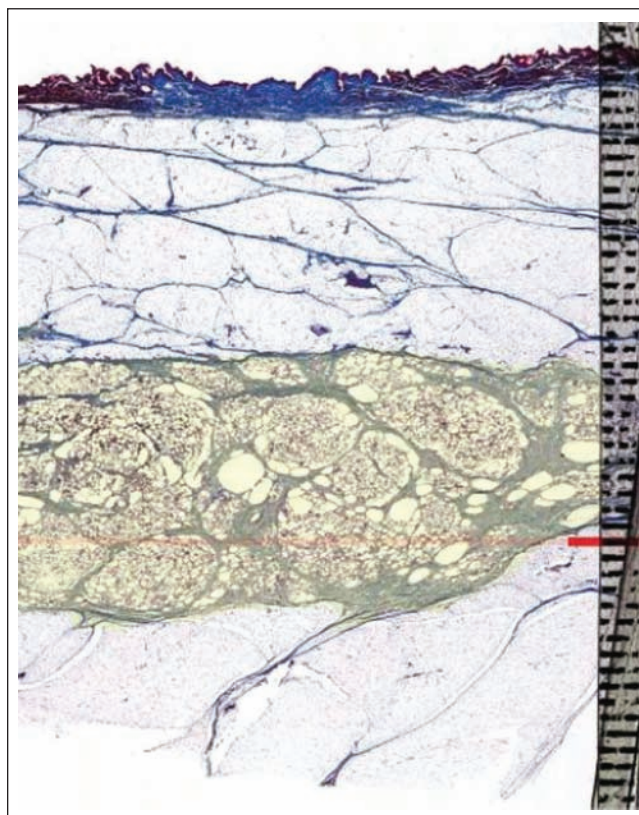


Figure 5. Treated and untreated adipose tissue is shown in a low-magnification histology slide, with skin visible at the top of the image. The well-demarcated thermal lesion can be clearly identified in the middle of the slide.

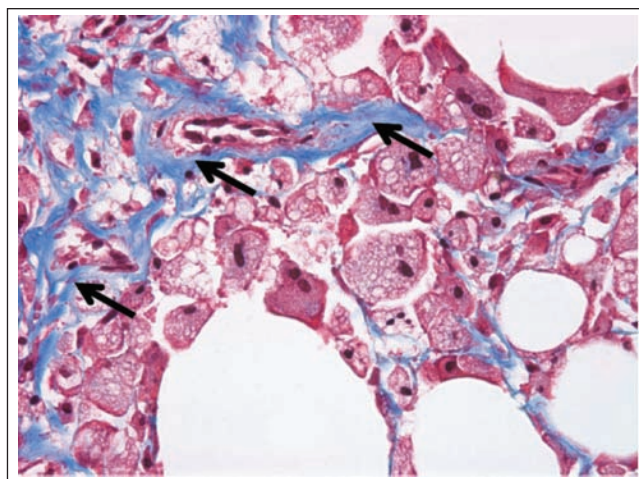


Figure 7. Tissue harvested eight weeks following HIFU treatment is shown. Lipid-filled vacuoles consistent with the release of intracellular lipids are evident, as well as foamy macrophages engorged with individual lipid droplets from ablated adipocytes. There is minimal inflammation and no evidence of adipose necrosis. Thickened collagen fibers are seen as wavy lines (arrows), consistent with contraction due to thermal exposure.

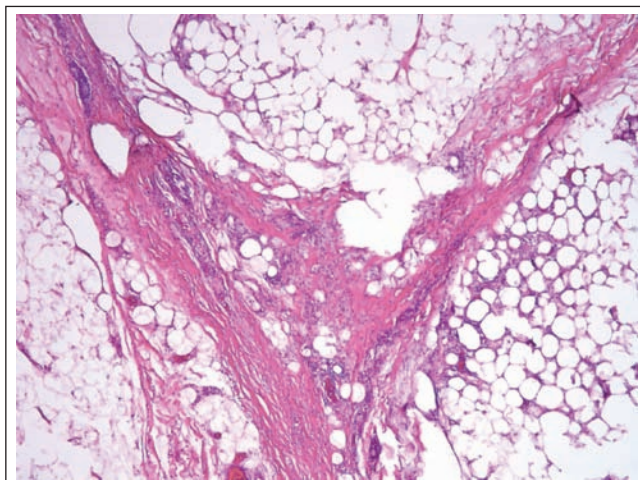


Figure 8. Tissue harvested from the anterior abdomen one month after treatment with 165.5 J/cm² shows collagen remodeling and resorption of extracellular lipids.

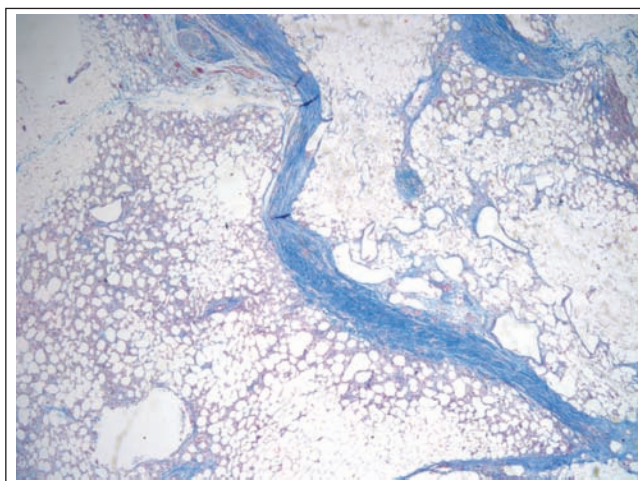


Figure 9. Tissue harvested from the anterior abdomen two months after treatment with 165.5 J/cm² shows evidence of vacuole resorption and collapse of treated tissue.

Most events had resolved by four weeks and all had resolved at 12 weeks.

Ecchymosis. Reports of ecchymosis also included the term *bruising*. There was no relationship between energy levels administered and the severity of ecchymosis. Two reports of serious ecchymosis occurred at 166 J/cm²; however, other reports of ecchymosis at this energy level were mild or moderate. Ecchymosis in five patients treated with 211 J/cm² was reported to be mild. All cases of ecchymosis had resolved by the one-month follow-up visit.

Table 3. Reported Adverse Events

Event	n (%)
Pain after HIFU	116 (76)
Edema	110 (72)
Ecchymosis	104 (68)
Pain during HIFU	98 (64)
Dysesthesia	90 (59)
Erythema	69 (45)
Headache	18 (12)
Induration	16 (11)
Gastritis	11 (7)
Nausea	10 (7)
Sinus infection	8 (5)
Skin burns ^a	8 (5)
Pharyngitis	7 (5)
Dizziness	5 (3)
Flu	5 (3)
Polytraumatism ^b	5 (3)
Bradypnea	3 (2)
Menstrual pain	3 (2)
Rash	3 (2)
Allergic reaction	2 (1)
Bradycardia	2 (1)
Folliculitis	2 (1)
Urinary tract infection	2 (1)
Dental infection	1 (< 1)
Finger infection	1 (< 1)
Herpes zoster	1 (< 1)
Hypertriglyceridemia	1 (< 1)
Parasitosis	1 (< 1)
Phlebitis	1 (< 1)
Total	703

^aOriginal prototype in initial trial.

^bIncludes lumbar, knee and arm pain, twisted ankle, cervical strain, muscle ache.

Edema. There was no apparent relationship between the energy level used and the severity of edema. There was a single report of severe edema at 166 J/cm²; however, other

Table 4. Severity of Common Adverse Events, n (%)

	Mild	Moderate	Severe
Dysesthesia	77 (85.5)	12 (13.3)	1 (1.1)
Ecchymosis	88 (84.6)	14 (13.4)	2 (1.9)
Edema	79 (71.8)	30 (27.2)	2 (1.8)
Erythema	57 (82.6)	12 (17.3)	0 (0.0)
Pain after treatment	98 (84.4)	14 (12.0)	4 (3.4)
Pain during treatment	60 (61.2)	19 (19.3)	19 (19.3)

Table 5. Number of Reports of Pain During and After HIFU Treatment by Total Energy Used

J/cm ² (n)	During	After
47 (39)	12	8
59 (16)	11	18
74 (39)	25	41
108 (36)	1	2
166 (36)	10	29
172 (7)	6	9
211 (5)	5	4
331 (1)	0	0

reports of edema at this energy level were mild or moderate. One report of edema in a patient treated with 211 J/cm² was graded as mild.

Erythema. Reports of erythema also included hyperemia. There was no apparent relationship between the energy level used and the severity of erythema. All reports of moderate erythema occurred with 74 J/cm²; however, other reports of erythema at higher energy levels were mild. This included one report from a patient treated with 331 J/cm². Erythema generally resolved within 15 to 90 minutes following HIFU treatment.

Pain during and after treatment. Reports of pain after treatment included tenderness, abdominal pain, and muscle spasm sensation (Table 5). Two reports of severe pain were associated with treatment at 166 J/cm²; five reports of pain in patients treated with 211 J/cm² were mild. Pain or discomfort during the procedure resolved immediately upon cessation. Posttreatment discomfort had resolved by the one- or two-month clinic visit.

Phlebitis. A single report of phlebitis occurred approximately two weeks after treatment, when a vein in one patient's left

arm was perforated while obtaining a routine blood sample during a clinical visit. This event was determined to be mild in severity and resolved in approximately one month.

Repeat treatments. Fourteen patients in Study 1 received two treatments with the HIFU device. Three received a second treatment one month after the initial treatment, with abdominoplasty performed 14 weeks later. Eleven received a second treatment two months after the initial treatment, with abdominoplasties performed eight weeks following the second treatment. No unexpected AE were reported by any of these patients. Consistent with patients receiving a single treatment, gross pathology and histology revealed tissue damage at the expected depth and location without extending into the skin or fascia. There was no overall difference in the safety profile for this group compared to other patients, except that three patients receiving two treatments with 210 J/cm² reported significant pain during the second treatment.

DISCUSSION

Results from the safety studies reported here suggest that thermal HIFU technology may offer patients a noninvasive option for the removal of SAT. Within the range of energy levels used, HIFU produced thermal necrosis of the targeted SAT. These results are consistent with preclinical studies in swine that demonstrated that the application of HIFU produced thermal lesions at the focal point in SAT without injury to the skin and surrounding tissue and with no biochemical or metabolic abnormalities.¹² These results are also consistent with published reports describing the thermal effects of HIFU in therapeutic uses.¹³

HIFU was found to produce a predictable thermal necrosis within the midlamellar matrix, composed of adipocytes and collagen. Precise zones of thermal necrosis result from the treatment; they are surrounded by normal tissue with intact blood and lymphatic vessels. The controlled rise in temperature to nearly 70°C at the HIFU focal zone disrupts and destroys fat cells, while raising the temperature of collagen fibers causes them to thicken and contract.^{14,15} This dual-tissue effect of heat in the treatment area has been confirmed with HIFU in preclinical studies in swine.¹² Collagen thickening and contraction, as well as fat cell disruption, are evident in the HIFU-treated tissues shown in Figure 7; microscopic evidence of new collagen formation in HIFU-treated tissue layers is shown in Figure 8. Inflammation previously reported in laser-irradiated tissue^{16,17} did not occur in the present studies. At higher energy levels, HIFU can affect lipids within sensory nerves, resulting in transient, self-limiting dysesthesias similar to those reported following internal ultrasonic lipoplasty procedures.¹⁸

Thermal HIFU disrupts adipocytes, resulting in release of lipids into the extracellular space. Macrophages are responsible for removal of cellular debris and released lipid vacuoles. Following treatment, damaged tissue was quickly phagocytized and resorbed and had resolved by week 12, according to microscopic pathology. Consequently, the best estimate of lesion size in areas of treated SAT was obtained one week

following HIFU treatment. Histopathology results and observed outcomes demonstrated several important points:

- Histopathological data established the mechanism of action for lesion creation and resolution.
- Thermal HIFU reliably ablated SAT, resulting in degeneration of adipocytes and disruption of targeted tissue architecture without injury to the overlying epidermis, dermis, or deep fascial plane.
- Within the treated area, there was a uniform mild hemorrhagic effect and adipocyte destruction consistent with the known thermomechanical changes associated with the application of HIFU.
- Raising the local temperature to approximately 70°C by the application of thermal HIFU heat caused collagen fibers in the tissue matrix to thicken and contract.
- HIFU-treated areas healed normally. After four weeks, only a slight increase in the number of local macrophages was observed, with no evidence of dystrophic calcification or chronic inflammation.
- HIFU did not produce collateral damage to vascular structures, as reported with laser energy in the range of 1064 to 1400 nm.
- Dysesthesias noted in the higher energy levels were consistent with other reports of ultrasonic lipoplasty, and they resolved spontaneously.
- Patients achieved satisfactory improvement in abdominal contour following thermal HIFU treatments without residual symptoms reported following liposuction.¹⁹
- Energy levels of 47 to 59 J/cm² were well tolerated and produced acceptable improvements in the reduction of areas of localized abdominal fat deposits, while higher energy levels generally resulted in a greater incidence of AE, including patient discomfort.

The use of HIFU for the reduction of SAT demonstrated a satisfactory safety profile. Measurement of serum lipids over a four-week period did not demonstrate any clinically-significant changes in the serum levels of free fatty acids, cholesterol, or triglycerides. These data support preclinical observations that phagocytized lipids are transported to the liver, where they are metabolized without affecting serum lipid profile.²⁰

In addition to treating the anterior abdomen, the HIFU device was used to treat the flanks of 27 patients in Study 2 with a single treatment of 166 J/cm². The safety profile for these patients was comparable to those who received treatment to the anterior abdomen only. This subgroup did not experience any unexpected AE or clinically-significant changes from baseline laboratory parameters. Although eight patients experienced skin burns during treatment with the first prototype HIFU device, this issue was immediately corrected by a system design change to its current configuration to prevent such injury. There were no reports of skin burns

during subsequent clinical studies, and no postmarketing reports of skin burns have occurred in the European Union or Canada.

Given the data presented here, we believe that this device should be investigated in large randomized, controlled clinical studies designed to further evaluate the safety of the procedure and establish the efficacy of HIFU with respect to changes in waist circumference and abdominal contour following treatment. As the tissue destruction caused by high levels of HIFU energy was not significantly greater than that associated with lower energy levels, the use of lower energy levels is expected to remain optimal, offering a beneficial clinical effect with the least possible amount of discomfort.

CONCLUSIONS

Based on data from three clinical trials in human patients, the use of HIFU technology to ablate SAT in human patients appears to be safe, with no injury to tissue outside the targeted area. The consistency of gross pathology and histology demonstrated the reproducibility of the effects with HIFU treatment. HIFU-treated SAT was efficiently removed by normal cellular and tissue response mechanisms and did not produce any acute, long-term, local, or systemic metabolic adverse effects, including changes in serum lipids. These promising results need to be confirmed through additional studies to further evaluate and establish safe and efficacious HIFU energy levels that will result in optimal aesthetic results.

Acknowledgements

The authors express their gratitude for the technical assistance provided by Patrick J. Martin, Director of Clinical Affairs and Adam Callahan, Manager of Clinical Program, Medicis Technologies Corporation, Bothell, WA, and also to Dr. Adrian Carbajal Ramos and the staff of Hospital Torre Médica, México DF, México. They also thank Dr. Carl S. Hornfeldt for his assistance during the preparation of this manuscript.

Disclosures

Drs. Gadsden, Aguilar, Smoller and Jewell are paid clinical investigators for Medicis Technologies Corporation, Bothell, WA. Dr. Jewell is also a paid consultant for Allergan, Inc., Irvine, CA; an unpaid consultant for Sound Surgical Technologies LLC, Louisville, CO, Keller Medical, Inc., Stuart, FL, AorTech Medical Devices, USA, Salt Lake City, UT, *New Beauty Magazine*, Sandow Media, New York, NY, and receives financial support as a clinical investigator for Mentor Worldwide LLC, Santa Barbara, CA, Allergan, Inc., Irvine, CA, Kythera Biopharmaceuticals, Inc., Calabasas, CA, and Excaliard Pharmaceuticals, Inc., Carlsbad, CA.

Funding

Funding for this research and editorial support was provided by Medicis Technologies Corporation, Bothell, Washington.

REFERENCES

1. Gelet A, Chapelon J, Bouvier R, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;14:519-528.
2. Madersbacher S, Kratzik C, Susani M, Pedevilla M, Marberger M. Transcutaneous high-intensity focused ultrasound and irradiation: an organ-preserving treatment of cancer in a solitary testis. *Eur Urol* 1998;33:195-201.
3. Kennedy J, ter Haar G, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *Br J Radiol* 2003;76:590-599.
4. Illing R, Kennedy J, Wu F, et al. The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population. *Br J Cancer* 2005;93:890-895.
5. Wu F. Extracorporeal high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with solid malignancy. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2006;15:26-35.
6. Chan A, Fujimoto V, Moore D, Martin R, Vaezy S. An image-guided high intensity focused ultrasound device for uterine fibroids treatment. *Med Phys* 2002;29:2611-2620.
7. Chapman A, ter Haar G. Thermal ablation of uterine fibroids using MR-guided focused ultrasound: a truly non-invasive treatment modality. *Eur Radiol* 2007;17:2505-2511.
8. Ninet J, Roques X, Seitelberger R, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:803-809.
9. ter Haar G. Therapeutic applications of ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol* 2007;93:111-129.
10. ter Haar G, Coussios C. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *Int J Hyperthermia* 2007;23:89-104.
11. Duck F. *Physical Properties of Tissue*. London, UK: Academic Press; 1990.
12. Jewell ML, Desilets C, Smoller BR. Evaluation of a novel high-intensity focused ultrasound device: preclinical studies in a porcine model. *Aesthet Surg J* 2011:429-434.
13. Ferraro G, De Francesco F, Nicoletti G, Rossano F, D'Andrea F. Histologic effects of external ultrasound-assisted lipectomy on adipose tissue. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32:111-115.
14. Wall M, Deng X, Torzilli P, Doty S, O'Brien S, Warren R. Thermal modification of collagen. *J Shoulder Elbow Surg* 1999;8:339-344.
15. Arnoczky S, Alptek A. Thermal modification of connective tissues: basic science implications and clinical considerations. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8:305-313.
16. Thomsen S. Pathologic analysis of photothermal and photomechanical effects of laser-tissue interactions. *Photochem Photobiol* 1991;53:825-835.
17. Sasaki G, Tevez A, Gonzales M. *Histological Changes After 144 nm, 1320 nm and 1064 nm Wavelength Exposures in the Deep and Superficial Layers of Human Abdominal Tissue: Acute and Delayed Findings*. Westford, MA: Cynosure, Inc.; 2010.
18. Trott S, Rohrich R, Beran S, Kenkel J, Adams WP Jr, Robinson JB Jr. Sensory changes after traditional and ultrasound-assisted liposuction using computer-assisted analysis. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:2016-2225.
19. Dillerud E, Håheim L. Long-term results of blunt suction lipectomy assessed by a patient questionnaire survey. *Plast Reconstr Surg* 1993;92:35-42.
20. Fodor P, Smoller B, Stecco K, Desilets C. Biochemical changes in adipocytes and lipid metabolism secondary to the use of high-intensity focused ultrasound for non-invasive body sculpting. Paper presented at the annual meeting of the American Society of Aesthetic Plastic Surgery, April 2006, Orlando, FL.



Оценка нового аппарата высокоинтенсивного фокусированного ультразвука для абляции подкожной жировой ткани с целью неинвазивного улучшения контуров тела: исследование безопасности на добровольцах.

Aesthetic Surgery Journal
31(4) 401–410
© 2011 The American Society for
Aesthetic Plastic Surgery, Inc.
Reprints and permission:
[http://www.sagepub.com/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav)
DOI: 10.1177/1090820X11405027
www.aestheticsurgeryjournal.com

Ernesto Gadsden, MD; María Teresa Aguilar, MD; Bruce R. Smoller, MD; и Mark L. Jewell, MD*

Резюме

История вопроса: Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (ВИФУ) – это энергетическая медицинская технология, имеющая широкий спектр клинического применения. Один из аппаратов ВИФУ (LipoSonix; Medicis Technologies Corporation, Ботелл, Вашингтон), который проходит стадию клинических испытаний, использует ультразвук для удаления жировых отложений, локализованных в абдоминальной области.

Цели исследования: Авторы описывают результаты клинических испытаний, предназначенных для изучения безопасности этого ВИФУ аппарата для людей.

Методы: В течение серии из трех исследований, оценивающих безопасность ВИФУ аппарата для абляции подкожной жировой ткани (ПЖТ) у людей, 152 здоровых пациента проходили процедуры обработки ВИФУ с суммарной дозой энергии от 47 до 331 Дж/см². Среди них были пациенты, которые собирались выполнять избирательную абдоминопластику. У таких пациентов обработке подвергались только те области живота, которые были предназначены для дальнейшего удаления. Абдоминопластика была выполнена в пределах 14-ти недель после ВИФУ процедуры. Патоморфолог выполнил гистопатологический анализ вырезанных тканей. Оценка безопасности включала анализ биохимических и гематологических показателей, побочных эффектов, а также результаты медицинского осмотра.

Результаты: УЗИ, выполненное, после обработки, подтвердило, что эффекты ВИФУ ограничиваются только намеченными ПЖТ слоями. Гистопатологический анализ выявил четко ограниченную область разрушения адипоцитов в пределах ПЖТ. Фагоцитоз высвобождаемых липидов и клеточного дебриса происходил через 14 - 28 дней. Фагоцитированные липиды подвергались обычному печеночному метаболизму. Заживление протекало нормально и завершалось в 95 % случаев через 8-14 недель. Побочные эффекты заключались, прежде всего, во временном дискомфорте во время лечения, в появлении отека, эритемы, кровоизлияний и в дизестезии. Никаких изменений в клинико-лабораторных показателях не возникло, так же как не проявлялись никакие серьезные побочные эффекты, связанные с работой аппарата. Оптимальные результаты лечения достигались при более низких значениях энергии, которые обеспечивали положительные эффекты при минимальном дискомфорте.

Заключение: По всей видимости, ВИФУ является безопасным средством для удаления и ремоделирования накоплений ПЖТ в абдоминальной области.

Ключевые слова

высокоинтенсивный фокусированный ультразвук, ВИФУ, улучшение контуров тела, гистопатология, безопасность

Принято к публикации 29 октября 2010 года.

*Доктор Aguilar – сотрудник Отделения Пластической хирургии, Доктор Gadsden – Заведующий Отделением Пластической хирургии Больницы Торе Медика, Мехико, Мексика. Доктор Smoller является профессором патологии и дерматологии Арканзасского университета медицинских наук, Литл-Рок, Арканзас. Доктор Deslets является Техническим директором Medicis Technologies Corporation, Ботелл, Вашингтон.
Адрес для переписки: Dr. Mark L. Jewell, 10 Coburg Road, Suite 300, Eugene, OR 97401 USA.
E-mail: mjewell@teleport.com

Примечание редактора: Инструмент, обсуждаемый в статье, пока что не утвержден FDA для использования в США.

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (ВИФУ) – это энергетическая медицинская технология, имеющая широкий спектр возможного клинического применения. Посредством внешнего передатчика ВИФУ вызывает абляцию жировой ткани-мишени через интактную кожу, не воздействуя на окружающие ткани и не вызывая сопутствующих повреждений тканей сверху или снизу зоны сфокусированной энергии. Предсказуемые и воспроизводимые эффекты ВИФУ делают его многообещающим инструментом для лечения ряда болезней и медицинских состояний. Используемые в настоящее время терапевтические приложения ВИФУ в медицине включает лечение рака и твердых опухолей¹⁻⁵, лейомиом^{6,7} и мерцательной аритмии⁸.

Применение ВИФУ для абляции живой ткани было охарактеризовано как контролируемый термомеханический процесс. Фокусированный ультразвук является причиной быстрого возрастания температуры в заранее определенной фокальной области³ до 70 °C (133 °F) за 1-2 секунды. Это приводит к почти мгновенному коагуляционному некрозу и клеточной гибели в ткани-мишени, в то время как окружение остается незатронутым⁹. Эти области-мишени получили название областей «непроторенных» повреждений¹⁰. Микроскопические силы сдвига обеспечивают дополнительное нагревание, обусловленное внутренним трением¹¹. Таким образом, ВИФУ может быть использовано для абляции ткани с высокой степенью точности.

Высокоэнергетический аппарат ВИФУ, который в настоящее время проходит клинические испытания в Соединенных Штатах Америки (LipoSonic; Medicis Technologies Corporation, Ботелл, Вашингтон), способен подвергать абляции подкожную жировую ткань (ПЖТ) в рамках неинвазивного улучшения контуров тела. Доклинические исследования показали, что обработка ВИФУ ПЖТ свиней вызывало абляцию ткани без воздействия на кожу или ткани, окружающие фокальную область¹².

В доклинических исследованиях также не происходило отклонение от нормы биохимических и метаболических показателей, включая уровень липидов в плазме крови. Доклинические исследования свиной модели показали, что контролируемый термальный эффект ВИФУ обеспечивает безопасный метод абляции ПЖТ.

Последовательно были проведены три экспериментальных клинических исследования с

целью оценки безопасности ВИФУ для абляции абдоминальной жировой ткани людей. В этих исследованиях использовались три прототипа аппарата, а также модель аппарата, которая в настоящее время одобрена к использованию в Европейском Союзе и Канаде. В данной статье мы сообщаем результаты этих не рандомизированных, не слепых исследований, целью которых была оценка гистопатологических изменений в тканях, обработанных ВИФУ, результатов анализов крови, медицинских осмотров и проявлений побочных эффектов (ПЭ).

МЕТОДЫ

Пациенты

Во всех трех исследованиях принимали участие здоровые взрослые мужчины и женщины, имевшие индекс массы тела меньше 30 и, как минимум, 2-х сантиметровую жировую прослойку в каждой области, предназначенной для обработки. В Исследование 1 были включены пациенты, которые заранее запланировали абдоминопластику и собирались провести удаление жировой ткани после обработки ВИФУ. Скрининговые визиты имели место за 7-14 дней до обработки. Пациент считался непригодным для исследования, если во время визита обнаруживались: серьезные системные заболевания или состояния, беременность, заболевания кожи, грыжи, избыточные кожные складки, потеря чувствительности или дизэстезия, плохая эластичность кожи, абдоминальные стрии, тонкая дерма, татуировки или рубцы в области, предназначенной для обработки, имплантированные кардиостимуляторы или другие металлические имплантанты, прохождение пациентом курса антикоагулянтной или иммуносупрессивной терапии, табакокурение, предшествующие абдоминальные процедуры (включая липосакцию, открытые или лапароскопические абдоминальные или тазовые хирургические вмешательства), предшествующие абляционные или неабляционные лазерные, радиоволновые или световые процедуры в области, предназначенной для обработки.

После установления пригодности к исследованию и получения информированного согласия, пациенты подвергались тщательному медицинскому осмотру, включая оценку основных показателей жизнедеятельности. Путем ручного зажима была определена толщина ПЖТ в намеченной области. Если обнаруживалось, что толщина ПЖТ составляла хотя бы 2 см, проводилась дальнейшая оценка при помощи диагностического УЗИ. Перед исследованием все пациенты сдали анализы крови. Они также выразили согласие не менять диету и физической активности во время участия в исследовании. В день исследования женщины детородного

возраста должны были сдать анализ мочи с целью подтверждения отсутствия беременности.

Этика

Исследования проводились в соответствии с руководством, утвержденным Международной организацией по стандартизации, с правилами Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и с требованиями Правил надлежащей лабораторной практики. Кроме того, исследования были утверждены Министерством здравоохранения Мексики (COFEPRIS) и Комиссиями по этике Больницы Торре Медика и Больницы Санта-Моники, Мехико, Мексика. Перед тем, как подвергнуть пациентов, принимавших участие в исследованиях, каким-либо процедурам, организаторы получали от них письменное информированное согласие.

Испытываемые аппараты ВИФУ

Передачик, генерирующий энергию ВИФУ, представляет собой отдельный полусферический пьезоэлектрический элемент, с механически настраиваемым фокусным расстоянием, которое может иметь значения от 1,1 до 1,8 см. Частота излучения имеет фиксированное значение и составляет 2 МГц. Процесс фокусировки ВИФУ в подкожной ткани посредством полусферического передатчика изображен на Рис. 1. Количество передаваемой энергии определяется установленными значениями максимальной мощности и продолжительности импульса. Интенсивность излучения, генерируемого на частоте 2 МГц, превышает 1000 Вт/см^2 в фокальной точке передатчика. В качестве связывающего агента между передатчиком и кожей выступает вода.

Программируемый генератор сигнала автоматически сканирует головку передатчика во время работы, убеждаясь в точной передаче энергии ультразвука на механически установленную, заранее определенную глубину и предотвращая чрезмерное перекрытие обрабатываемых областей. Этот процесс продолжается в течение всей обработки области-мишени. Энергия ВИФУ передается обрабатываемой области посредством единичного или многократных проходов.

Процедуры

Выбор для данного исследования параметров обработки ВИФУ опирался на ранние экспериментальные исследования, в которых применяемое излучение имело мощность от 109 до 271 Дж/см^2 : при однократном проходе значение мощности энергии составляло $166\text{-}210 \text{ Дж/см}^2$, при двукратном проходе – $59\text{-}74 \text{ Дж/см}^2$

(суммарная мощность $118\text{-}148 \text{ Дж/см}^2$), при трехкратном проходе – 47 Дж/см^2 (суммарная мощность 141 Дж/см^2). Перед использованием более высокой мощности, подтверждалась безопасность излучения, имеющего предыдущее значение мощности энергии. Различные значения мощности использовались с целью определения оптимального значения для абляции ткани, а также с целью разработки дозиметрии ВИФУ для жировой ткани людей.

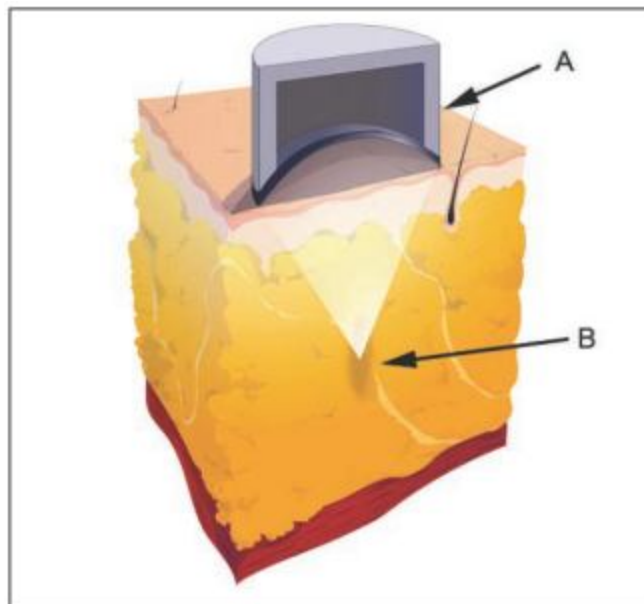


Рис. 1. ВИФУ фокусируется строго в подкожной ткани. Луч ВИФУ испускается передатчиком (А). Хотя термальное повреждение ткани происходит в фокальной точке (В), луч ВИФУ проходит через вышележащие эпидермис и дерму, не вызывая в них повреждения и не простираясь в ткани ниже обрабатываемой зоны. Рисунок любезно предоставлен для публикации корпорацией Medicis Technologies Corporation, Ботелл, Вашингтон.

Исследование 1. Перед каждой обработкой ВИФУ пациентов, запланировавших абдоминопластику, определялась область, предназначенная для последующего удаления. В рамках этой области был использован трафарет для отметки участков обработки ВИФУ. Процедуру обработки пациентов аппаратом ВИФУ на заранее определенном энергетическом уровне выполнял хирург, который в дальнейшем проводил абдоминопластику.

Абдоминопластика выполнялась в промежутки времени от нескольких часов до 14 недель после воздействия ВИФУ. После этого все пациенты подвергались стандартному послеоперационному уходу. Пациенты заканчивали участие в исследовании в момент выписки из больницы, но при этом за ними продолжали наблюдать до полного восстановления после хирургического вмешательства. При определении времени между обработкой ВИФУ и абдоминопластикой руководствовались протоколом дозиметрических

измерений, выполненных для максимальной безопасности пациентов во время исследования. Изначально ткань удалялась сразу же после обработки ВИФУ. Поскольку в дальнейшем исследования проходили в направлении увеличения дозы, то время между обработкой ВИФУ и абдоминопластикой также увеличивалось.

Исследование 2 и 3. В этих исследованиях обработка ВИФУ была изначально ограничена передней поверхностью живота. Границы живота определялись мечевидным отростком и реберной дугой (сверху), по передней подмышечной линии до подвздошного гребня (латерально), вдоль подвздошного гребня по паховой связке к лобковому симфизу (снизу). У подгруппы пациентов область обработки включала переднюю поверхность живота и бока (от одной средней подмышечной линии до другой).

Обезболивание. Право принимать решение об обезболивании во время обработки принадлежало исследователю. Первые 120 пациентов, вовлеченных в Исследования 1 и 2, перед обработкой получали внутривенные анальгезирующие средства, оставшиеся 32 пациента – пероральные анальгезирующие средства.

Оценка безопасности

Гистологические исследования. После абдоминопластики все вырезанные ткани каждого пациента Исследования 1 были обработаны и зафиксированы в соответствии со стандартными гистологическими методиками и доставлены сертифицированному патоморфологу для масштабной патологической и гистологической оценки.

Лабораторные исследования. В ходе всех исследований перед обработкой и во время последующих визитов каждый пациент сдавал анализ крови на липидную панель, ферменты печени, клиническую биохимию, гематологический и коагуляционный профиль, креатин фосфокиназу и изоферменты. В Исследовании 1 образцы крови у первых 21 пациентов были получены до обработки, а также через 1, 2, 3, 4, 7, 28 и 56 дней после обработки. Образцы крови у остальных пациентов были получены до обработки и через 1 и 3 месяца после обработки. Высоко чувствительный анализ на С-реактивный белок был выполнен у 16-ти пациентов. Уровень лептинов, а также антитела к дцДНК, Sm-антигену и ядерному нуклеопротеину были определены у 12 пациентов с целью обнаружения любых связанных с обработкой повреждений эпидермиса. В Исследованиях 2 и 3 образцы крови были брались перед обработкой и во время ежемесячных визитов. Любые

клинически значимые отклонения от нормальных лабораторных значений, которых не было в исходном анализе, регистрировались как ПЭ.

Медицинские осмотры. Полный медицинский осмотр проводился во время скринингового и последнего визитов. Все остальные визиты заключались в осмотре обработанной ВИФУ области.

Побочные эффекты. Безопасность также контролировалась путем записи и оценки всех ПЭ, проявляющихся во время обработки и последующих визитов.

Статистический анализ

Все три исследования планировались как экспериментальные исследования, оценивающие возможность применения аппарата, поэтому статистический анализ не входил в планы исследователей. Данные по безопасности, полученные в ходе трех исследований, были объединены (N = 152).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты во всех трех исследованиях подвергались обработке начальным (n = 33), промежуточным (n = 50) и конечным (n = 43) прототипом аппарата ВИФУ, а также моделью, которая в настоящее время одобрена к использованию в Европейском Союзе и Канаде (n = 26) (Таблица 1). Для того чтобы убедиться, что форма луча и акустические параметры согласованы между головками передатчиков прототипов, было выполнено тщательное тестирование (Рис. 2).

Демографические данные

Демографические данные пациентов представлены в Таблице 2. Поскольку исследования 1 и 2 были выполнены в Мексике, то большинство пациентов были латиноамериканцами.

Таблица 1. Аппараты ВИФУ и используемые параметры обработки

ВИФУ система	Клиническое исследование (объем выборки n)	Параметры ВИФУ, Дж/см ² (n)
Начальный прототип	Исследование 1 (33) ^a	109-271 (33)
Промежуточный прототип	Исследование 2 (50)	1 × 166 (5)
		1 × 210 (5)
		1 × 166 (30)
Конечный прототип	Исследование 2 (37)	1 × 33-108 (10)
	Исследование 3 (6)	2 × 74 (37)
		3 × 47 (2)
Модель 1		2 × 59 (2)
		2 × 74 (2)
	Исследование 2 (26)	3 × 47 (11)
		2 × 59 (10)
		1 × 33-108 (5)

^a После обработки ВИФУ у этих пациентов была выполнена абдоминопластика.



Рис. 2. Усовершенствование головок передатчика ВИФУ. Слева изображен начальный прототип, в центре - промежуточный прототип, справа - головка современного передатчика. Масштаб не соблюден. Рисунок любезно предоставлен для публикации корпорацией Mediscis Technologies Corporation, Ботелл, Вашингтон.

Лабораторные анализы

Никаких значимых изменений в значениях лабораторных показателей, включая биохимические и гематологические параметры, уровень липидов сыворотки (Рис. 3) и анализах функций печени, не было обнаружено в ходе всех трех исследований. Ни один из этих показателей не претерпел клинически значимых отклонений от исходного уровня после обработки. Никаких клинически значимых изменений не произошло и с уровнем С-реактивного белка, лептинов, а также антител к дцДНК, Sm-антигену и ядерному нуклеопротеину.

Гистологические исследования

Пациенты в ходе Исследования 1 подвергались обработке ВИФУ мощностью от 47 до 331 Дж/см². Микроскопия образцов ПЖТ, полученных от четырех пациентов, подвергшихся абдоминопластике менее чем через 2 часа после обработки ВИФУ, выявила разрушенные адипоциты, интерстициальную эдему, кровотечение малых межклеточных капилляров, коагуляцию клеточных мембран, цитоплазмы и межклеточного коллагена в соединительной ткани. Масштабное исследование ткани показало, что повреждения имеют ожидаемый размер и характер, находятся на предполагаемой глубине фокальной зоны и не затрагивают кожу или фасцию. Толстый срез лоскута, полученного в ходе абдоминопластики, показан на Рис. 4.

У пяти пациентов абдоминопластика была выполнена через одну неделю после обработки ВИФУ мощностью от 47 до 50 Дж/см². Такая отсрочка позволила выполнить более полную оценку размера и локализации повреждений, развившихся вследствие действия ультразвука. Исследование обработанной ткани показало, что

повреждения имеют ожидаемый размер и характер, локализованы на заранее определенной глубине и не затрагивают кожу или фасцию (Рис. 5). Эти же результаты были получены для 11 пациентов, обработанных ВИФУ мощностью 74 Дж/см².

Семнадцать пациентов подверглись абдоминопластике через одну неделю после трехкратной обработки ВИФУ мощностью 47 Дж/см² (суммарная доза энергии 141 Дж/см²). Исследование образца удаленной ткани выявило гистологические изменения, соответствующие нормальному процессу заживления после абляции ПЖТ. Повреждения были ограничены целевой областью, и не было обнаружено ни каких доказательств термальных повреждений дермы или эпидермиса (Рис. 6). У трех пациентов абдоминопластика была выполнена через 8 недель после однократной обработки ВИФУ мощностью 166 Дж/см². Даже в этом случае повреждения все еще были видны при исследовании ткани.

Гистологическая оценка обработанных тканей показала, что транспорт липидов из разрушенных адипоцитов осуществляется макрофагами. Необходимо отметить, что процесс удаления липидов и клеточного дебриса не является острым. Расщепление и абсорбция – это постепенные процессы, которые требуют нескольких недель. Это доказывает гистологический анализ образцов ткани, взятых у пациентов через 14 недель после обработки. Через 8 недель после обработки в ткани все еще присутствуют макрофаги, заполненных липидными каплями. Также в это время в ткани наблюдаются утолщенные коллагеновые волокна, что является одним из термальных эффектов ВИФУ. Признаки кальцификации, жирового

некроза или инфекции не обнаруживаются. Восстановление повреждений, вызванных ВИФУ (включая удаление липид-содержащих внеклеточных вакуолей), соответствует нормальному процессу заживления. Образцы ткани, полученные через 1 и 2 месяца после однократной обработки ВИФУ мощностью 165,5 Дж/см², показаны на Рис. 8 и 9, соответственно. Еще три пациента подверглись абдоминопластике через 14 недель после однократной обработки ВИФУ мощностью 211 Дж/см². Анализ их тканей показал нормальный процесс заживления, который уже был выполнен на 95 %.

Таблица 2. Демографические данные пациентов

Демографические характеристики	Значение
Средний возраст, в годах (диапазон)	36 (18-60)
Пол, объем выборки (%)	
Женщины	126 (83)
Мужчины	26 (17)
Расовая/этническая группа, объем выборки (%)	
Латиноамериканцы	146 (96)
Европейцы	5 (3)
Другие	1 (<1)

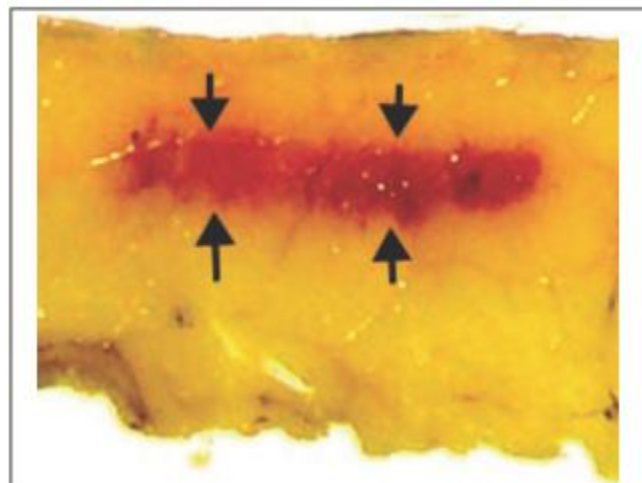


Рис. 4. Толстый срез лоскута, полученного в ходе абдоминопластики, выполненной сразу после обработки, демонстрирует типичную картину кровоизлияния, вызванного ВИФУ. Обработанная ткань указана стрелками. Поверхность кожи находится сверху рисунка.

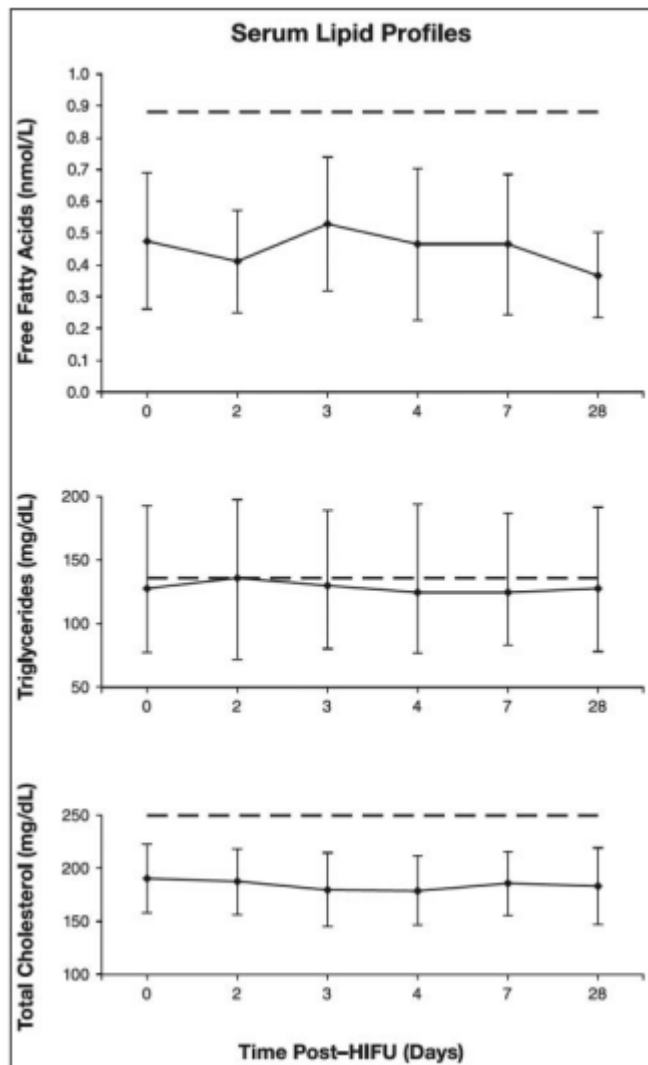


Рис. 3. Средние значения липидных профилей. Никаких существенных изменений в значениях липидных профилей не было обнаружено у 21 пациента в течение 28 дней после обработки. Штриховая линия соответствует верхней границе нормальных значений.

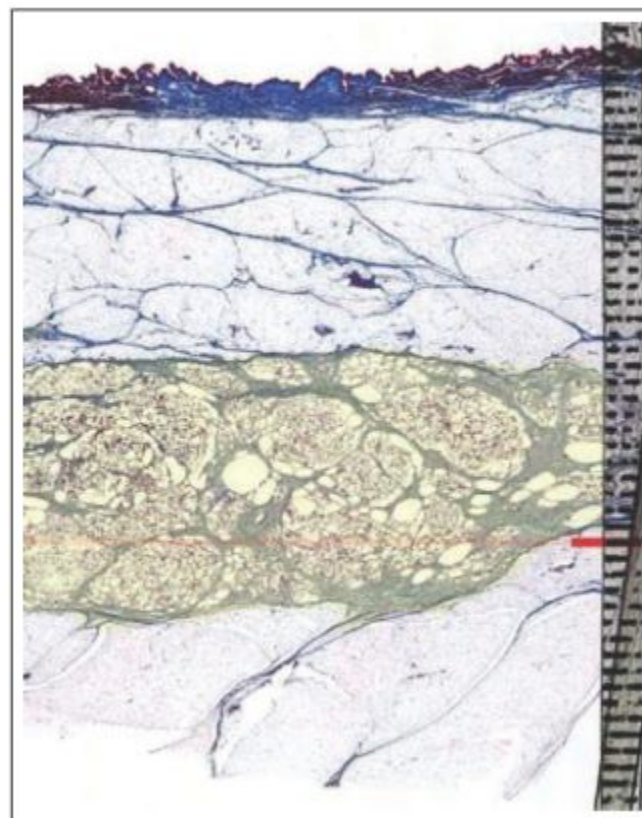


Рис. 5. Обработанная и необработанная жировая ткань показана на гистологическом срезе с низким разрешением. Поверхность кожи находится сверху рисунка. Четко ограниченные термальные повреждения хорошо просматриваются в центре среза.

Медицинские осмотры

Никаких особенностей при медицинских осмотрах всех трех групп пациентов, выполненных до и после обработки, выявлено не было. Сообщений об увеличенной/усугубляющейся дряблости кожи или об образовании ямочек на теле, связанных с воздействием ВИФУ, не поступало.

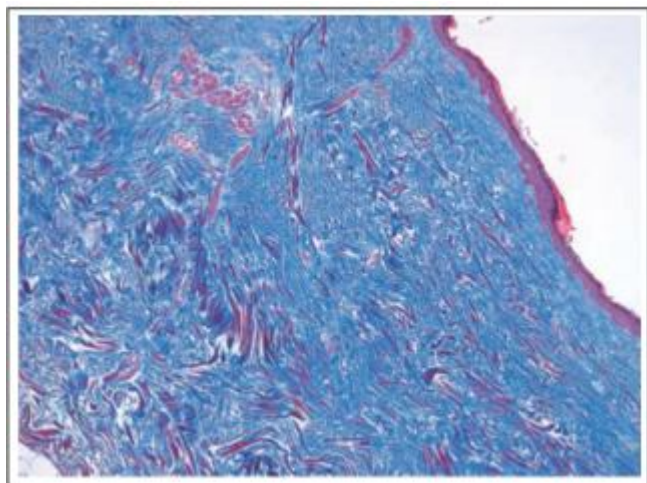


Рис. 6. Образец ткани, расположенной вне фокальной области, но на пути луча ВИФУ (суммарная доза энергии 141 Дж/см²), не имеет особенностей эпидермиса и дермы. Окраска гематоксилин-эозином.

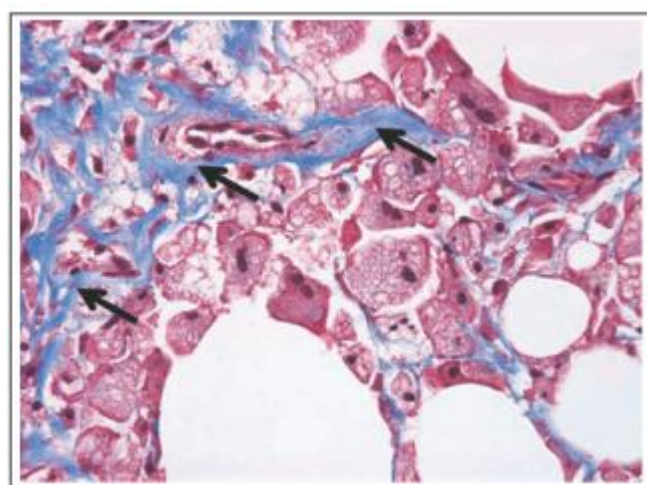


Рис. 7. Образец ткани, полученный через 8 недель после обработки ВИФУ. Видны жировые вакуоли, появляющиеся вследствие высвобождения внутриклеточных липидов, а также пузырьчатые макрофаги, наполненные капельками липидов из адипоцитов, подвергшихся абляции. Наблюдаются минимальные признаки воспаления, и нет никаких доказательств жирового некроза. Утолщенные коллагеновые волокна, появляющиеся вследствие укорочения при термальном воздействии, выглядят как волнистые линии (указаны стрелками).

В ходе испытания начального прототипа аппарата на его техническую применимость, выполненного в пункте клинических исследований, расположенном на высоте 2100 м (7000 фут) над уровнем моря, восемь пациентов получили поверхностные ожоги первой ($n = 2$) или второй ($n = 6$) степени при использовании высокого значения мощности излучения (275 Дж/см²). Пониженное атмосферное давление на большой высоте позволяет воздуху растворяться в связующей жидкости и образовывать пузырьки на пути луча ультразвука, что приводит к передаче энергии непосредственно коже. С учетом этого, в дальнейшем система была усовершенствована, что позволило предотвращать такие повреждения. Со времени внедрения нового прототипа и использования

более низких значений энергии не поступало ни одного сообщения об ожогах.

Побочные эффекты

Суммарно поступило 703 сообщения о ПЭ от 152 пациентов, подвергшихся обработке ВИФУ. Все ПЭ были временными и проходили самопроизвольно. Список всех побочных эффектов представлен в Таблице 3. Три сообщения о случаях серьезных ПЭ (анемия, аппендицит и легочная тромбоэмболия) были определены исследователями как несвязанные с проведенной обработкой ВИФУ. Данные о тяжести большинства ПЭ сведены в Таблицу 4 и ниже описаны подробнее.

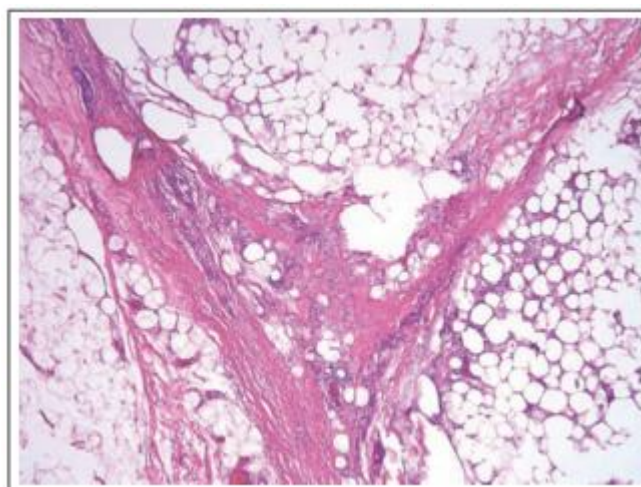


Рис. 8. Образец ткани передней поверхности живота, полученный через 1 месяц после обработки ВИФУ мощностью 165,5 Дж/см². Виден процесс ремоделирования коллагена и резорбции внеклеточных липидов.

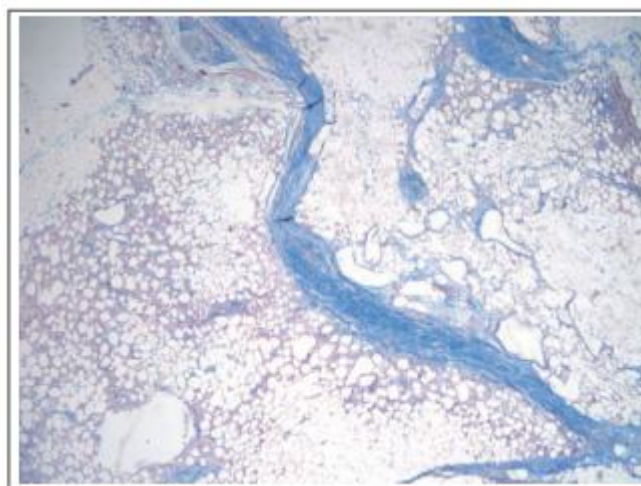


Рис. 9. Образец ткани передней поверхности живота, полученный через 2 месяца после обработки ВИФУ мощностью 165,5 Дж/см². Видна резорбция вакуолей и спадение обработанных тканей.

Дизэстезия. Сообщения о дизэстезии включали жалобы на гипозэстезию, гиперэстезию, ощущения жжения, онемение, пощипывания, зуд и потерю кожной чувствительности. Одно сообщение о тяжелой дизэстезии поступило от пациента, подвергшегося однократно обработке

мощностью 166 Дж/см²; однако другие ПЭ, проявившиеся при таком значении мощности, были легкими или умеренными. Большинство таких ПЭ проходило через 4 недели, все оставшиеся – к 12-й неделе.

Таблица 3. Побочные эффекты

Эффект	n (%)
Боль после обработки ВИФУ	116 (76)
Эдема	110 (72)
Кровоизлияния	104 (68)
Боль во время обработки ВИФУ	98 (64)
Дизестезия	90 (59)
Эритема	69 (45)
Головная боль	18 (12)
Уплотнение	16 (11)
Желудочные расстройства	11 (7)
Тошнота	10 (7)
Пазуховые инфекции	8 (5)
Кожные ожоги ^a	8 (5)
Фарингиты	7 (5)
Головокружение	5 (3)
Инфлюэнца	5 (3)
Политравма ^b	5 (3)
Брадикардия	3 (2)
Менструальные боли	3 (2)
Сыпь	3 (2)
Аллергическая реакция	2 (1)
Брадикардия	2 (1)
Фолликулит	2 (1)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (1)
Зубная инфекция	1 (< 1)
Инфекции пальцев	1 (< 1)
Опоясывающий герпес	1 (< 1)
Гипертриглицеридемия	1 (< 1)
Паразитозы	1 (< 1)
Флебиты	1 (< 1)
Итого	703

^aНачальный прототип

^bВключала боль в пояснице, коленях и плечах, напряжение шеи и мышечную боль.

Кровоизлияния. Сообщения о кровоизлияниях включали жалобы на синяки. Никакой зависимости между уровнем энергии и тяжестью кровоизлияний не наблюдалось. Два сообщения о серьезных кровоизлияниях относились к мощности 166 Дж/см², в других же сообщениях говорилось о легких или умеренных кровоизлияниях при этом уровне мощности. Например, пять пациентов, обработанных ВИФУ мощностью 211 Дж/см² сообщали о легких кровоизлияниях. Все кровоизлияния проходили ко времени визита через 1 месяц после обработки.

Таблица 4. Тяжесть общих побочных эффектов, n (%)

	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Дизестезия	77 (85.5)	12 (13.3)	1 (1.1)
Кровоизлияния	88 (84.6)	14 (13.4)	2 (1.9)
Эдема	79 (71.8)	30 (27.2)	2 (1.8)
Эритема	57 (82.6)	12 (17.3)	0 (0.0)
Боль после обработки ВИФУ	98 (84.4)	14 (12.0)	4 (3.4)
Боль во время обработки ВИФУ	60 (61.2)	19 (19.3)	19 (19.3)

Эдема. Никакой явной зависимости между уровнем энергии и тяжестью эдемы не наблюдалось. Поступило одно сообщение о

тяжелой эдеме при мощности 166 Дж/см², в других же сообщениях говорилось о легкой или умеренной эдеме при этом уровне мощности. Один случай эдемы у пациента, обработанного ВИФУ мощностью 211 Дж/см², расценивался как умеренный.

Таблица 5. Число сообщений о боли во время и после обработки ВИФУ в зависимости от используемой суммарной энергии

Дж/см ²	Во время обработки	После обработки
47 (39)	12	8
59 (16)	11	18
74 (39)	25	41
108 (36)	1	2
166 (36)	10	29
172 (7)	6	9
211 (5)	5	4
331 (1)	0	0

Эритема. Сообщения об эритеме включали жалобы на гиперэмию. Никакой явной зависимости между уровнем энергии и тяжестью эритемы не наблюдалось. Все случаи умеренной эритемы происходили при мощности 74 Дж/см². В то же время при более высоких значениях энергии наблюдались случаи легкой эритемы. В частности, к ним относится случай одного пациента, подвергшегося обработке ВИФУ мощностью 331 Дж/см². Как правило, эритема проходила через 15 – 90 минут после обработки.

Боль во время и после лечения. Сообщения о боли после лечения включали жалобы на болезненность, абдоминальную боль и ощущения мышечных спазмов (Таблица 5). Два сообщения о сильной боли связаны с обработкой ВИФУ мощностью 166 Дж/см², в то же время пять сообщений о слабой боли поступили от пациентов, подвергшихся обработке ВИФУ мощностью 221 Дж/см². Боль или дискомфорт, испытываемые во время процедуры, прекращались сразу после остановки. Дискомфорт, испытываемый после лечения, исчезал ко времени визитов через 1 или 2 месяца после обработки.

Флебит. Одно сообщение о флебите поступило примерно через 2 недели после обработки, когда вена на левом плече одного из пациентов была проколота в ходе обычного забора крови при посещении клиники. Это событие было отнесено к легким по своей тяжести. Флебит прошел примерно через 1 месяц.

Повторные обработки. Четырнадцать пациентов в ходе Исследования I подверглись двукратной обработке ВИФУ. Трое из них прошли второй сеанс обработки через один месяц после первого, а абдоминопластика у них была выполнена через 14 недель после этого. Оставшиеся одиннадцать пациентов прошли второй сеанс обработки через два месяца после первого, а абдоминопластика у них была

выполнена через 8 недель после второго сеанса. Сообщений о случаях неожиданных ПЭ у этих пациентов не поступало. Так же как и у пациентов, прошедших однократную обработку, патологический и гистологический анализ определил, что повреждения происходили на ожидаемой глубине и в ожидаемом месте и не затрагивали кожу и фасции. В целом, никаких отличий в показателях безопасности для этой группы по сравнению с другими пациентами, не наблюдалось, за исключением случаев трех пациентов, подвергшихся обработке ВИФУ мощностью 210 Дж/см² и сообщавших во время второго сеанса о сильных болевых ощущениях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования безопасности, представленные в данной статье, свидетельствуют о том, что термальная ВИФУ-технология может предложить пациентам неинвазивное средство для удаления ПЖТ. ВИФУ обеспечивает термальный некроз подкожной жировой ткани-мишени в широком диапазоне значений энергии. Эти результаты согласуются с результатами доклинических исследований на свиной модели, которые показали, что воздействие ВИФУ приводит к термальным повреждениям в фокальной точке ПЖТ, не затрагивая кожу и окружающие ткани и не вызывая отклонение от нормы биохимических и метаболических показателей¹². Также полученные результаты согласуются с ранее полученными сообщениями о термальных эффектах ВИФУ, проявляющихся в ходе терапевтических процедур¹³.

Было обнаружено, что ВИФУ вызывает предсказуемый термальный некроз матрикса срединной пластинки, состоящего из адипоцитов и коллагена. Точная зона термального некроза зависит от области обработки. Эта зона окружена нормальной тканью с интактными кровеносными и лимфатическими сосудами. Контролируемое повышение температуры до 70 °С в фокальной зоне разрушает и выводит из строя жировые клетки, а нагрев коллагеновых волокон приводит к их сокращению и утолщению^{14,15}. Этот двойной эффект, оказываемый нагреванием на ткань, подтвержден доклиническими исследованиями ВИФУ на свиной модели¹². Утолщение и сокращение коллагена, так же как разрушение жировых клеток, хорошо видны на образце ткани, представленном на Рис. 7. Доказательства формирования новых коллагеновых волокон в обработанных ВИФУ слоях ткани, полученные при помощи световой микроскопии, показаны на Рис. 8. Воспаления, которое происходит в ткани, облученной лазером^{16,17}, в данном исследовании не наблюдалось. При высоких значениях энергии ВИФУ может воздействовать на липиды

чувствительных нервов, приводя ко временной дизэстезии, которая схожа с дизэстезией, которая возникает в следствие процедур ультразвуковой липосакции¹⁸.

Термальный ВИФУ разрушает адипоциты, что приводит к высвобождению липидов во внеклеточное пространство. Макрофаги отвечают за удаление клеточного дебриса и опустошение жировых вакуолей. Согласно микроскопическому исследованию, после обработки поврежденная ткань быстро фагоцитируется, резорбируется и полностью разлагается к 12-й неделе. Лучший образец для оценки размера повреждения в области, обработанной ПЖТ, был получен через 1 неделю после обработки. Результаты гистопатологического анализа и наблюдаемые эффекты позволяют выделить несколько основных пунктов:

- Результаты гистопатологического анализа позволили установить механизм возникновения и восстановления повреждений

- Термальный ВИФУ достоверно подвергает ПЖТ абляции, вызывая дегенерацию адипоцитов и разрушение архитектуры ткани-мишени, но не повреждая вышележащие эпидермис и дерму или более глубоко лежащую фасциальную пластинку.

- В пределах обработанной области наблюдались легкий геморрагический эффект и разрушение адипоцитов, согласующиеся с известными термомеханическими изменениями, возникающими под действием ВИФУ.

- Локальное нагревание до температуры 70 °С под воздействием ВИФУ приводит к утолщению и сокращению коллагеновых волокон в матриксе ткани.

- Ткань, обработанная ВИФУ, заживает нормально. Через 4 недели наблюдается всего лишь незначительное локальное увеличение числа макрофагов без признаков дистрофического обызвествления или хронического воспаления.

- ВИФУ не вызывает сопутствующих повреждений сосудистых структур, которые наблюдаются при действии лазерного излучения с длиной волны 1064 – 1400 нм.

- Дзэстезия, наблюдавшаяся при высоких значениях энергии ультразвука и проходившая самопроизвольно, согласуется с сообщениями о случаях дизэстезии, наблюдавшихся после ультразвуковой липосакции¹⁹.

- При помощи ВИФУ пациенты добивались удовлетворительных улучшений контуров живота, при этом отсутствовали остаточные симптомы, наблюдаемые после липосакции¹⁹.

- Излучение мощностью от 47 до 59 Дж/см² хорошо переносилось и вызывало

надлежащее сокращение локальных жировых отложений, в то время как излучение с более высокими значениями энергии приводило к частому возникновению ПЭ, включая дискомфорт.

Использование ВИФУ для сокращения ПЖТ наглядно продемонстрировало удовлетворительные показатели безопасности. Измерение сывороточных липидов в течение четырехнедельного периода не выявило клинически значимых изменений в уровне свободных жирных кислот, холестерина или триглицеридов. Эти данные подтверждают доклинические наблюдения о том, что фагоцитированные липиды доставляются в печень, где подвергаются метаболизму, не влияющему на липидный профиль²⁰.

В дополнение к обработке передней поверхности живота ВИФУ в ходе Исследования 2 аппарат был применен для обработки боков 27 пациентов излучением мощностью 166 Дж/см². Показатели безопасности были такими же, как в случае обработки только передней поверхности живота. Эта подгруппа пациентов не испытывала никаких неожиданных ПЭ, и показатели их лабораторных анализов не имели клинически значимых отклонений от исходных значений. После того как восемь пациентов получили ожоги при использовании первого прототипа аппарата, во избежание подобных повреждений в дальнейшем, было проведено усовершенствование модели до ее современной конструкции. В ходе дальнейших исследований и после одобрения к использованию в Европейском Союзе и Канаде не было получено ни одного сообщения об ожогах.

С учетом представленных здесь данных мы считаем, что аппарат должен быть испытан в масштабных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, предназначенных для дальнейшей оценки безопасности процедуры и эффективности обработки ВИФУ для уменьшения окружности талии и улучшения контуров живота. Поскольку разрушение ткани, вызванное высокими уровнями энергии ВИФУ, не было более значительным, чем разрушение, вызванное более низкими значениями энергии, использование более низких значений энергии мы считаем предпочтительным, поскольку благоприятный клинический эффект в этом случае сочетается с минимальным дискомфортом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на результатах трех клинических исследований, можно заключить, что использование ВИФУ-технологий для абляции ПЖТ людей безопасно и не вызывает повреждений вне ткани-мишени. Согласованность результатов патологических и гистологических исследований подтверждает воспроизводимость эффектов ВИФУ. Обработанная ВИФУ ПЖТ эффективно удаляется посредством обычных клеточных и тканевых механизмов, при этом не возникает никаких острых, долговременных, локальных или системных метаболических побочных эффектов, включая изменение уровня сывороточных липидов. Эти многообещающие результаты нуждаются в подтверждении в ходе дальнейших исследований для дальнейшей оценки безопасных и эффективных уровней энергии ВИФУ, которые будут приводить к оптимальному эстетическому результату.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают свою признательность Patrick J. Martin, Директору Клинической службы, и Adam Callahan, Менеджеру Клинических программ, Medicis Technologies Corporation, Ботелл, Вашингтон, а также Доктору Adrian Carbajal Ramos и сотрудникам Больницы Торре Медика, Мехико, Мексика за техническую поддержку. Они также благодарят Доктора Carl S. Hornfeldt за помощь при подготовке данной рукописи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Доктора Gadsden, Aguilar, Smoller и Jewell являются оплачиваемыми клиническими исследователями Medicis Technologies Corporation, Ботелл, Вашингтон. Доктор Jewell также является оплачиваемым консультантом Allergan, Inc., Ирвайн, Калифорния; неоплачиваемым консультантом Sound Surgical Technologies, Луисвилл, Колорадо, Keller Medical, Inc., Стьюарт, Флорида, AorTech Medical Devices, USA, Солт-Лейк-Сити, Юта, New Beauty Magazine, Sandow Media, Нью-Йорк, Нью-Йорк; и получает финансовую поддержку как клинический исследователь Mentor Worldwide LLC, Санта-Барбара, Калифорния, Allergan, Inc., Ирвайн, Калифорния, Kythera Biopharmaceuticals, Inc., Калабасас, Калифорния, и Excaliard Pharmaceuticals, Inc., Карлсбад, Калифорния.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Финансовую поддержку исследования и редакции обеспечила корпорация Medicis Technologies Corporation, Ботелл, Вашингтон.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gelet A, Chapelon J, Bouvier R, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;14:519-528.
2. Madersbacher S, Kratzik C, Susani M, Pedevilla M, Marberger M. Transcutaneous high-intensity focused ultrasound and irradiation: an organ-preserving treatment of cancer in a solitary testis. *Eur Urol* 1998;33:195-201.
3. Kennedy J, ter Haar G, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *Br J Radiol* 2003;76:590-599.
4. Illing R, Kennedy J, Wu F, et al. The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population. *Br J Cancer* 2005;93:890-895.
5. Wu F. Extracorporeal high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with solid malignancy. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2006;15:26-35.
6. Chan A, Fujimoto V, Moore D, Martin R, Vaezy S. An image-guided high intensity focused ultrasound device for uterine fibroids treatment. *Med Phys* 2002;29:2611-2620.
7. Chapman A, ter Haar G. Thermal ablation of uterine fibroids using MR-guided focused ultrasound: a truly non-invasive treatment modality. *Eur Radiol* 2007;17:2505-2511.
8. Ninet J, Roques X, Seitelberger R, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:803-809.
9. ter Haar G. Therapeutic applications of ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol* 2007;93:111-129.
10. ter Haar G, Coussios C. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *Int J Hyperthermia* 2007;23:89-104.
11. Duck F. *Physical Properties of Tissue*. London, UK: Academic Press; 1990.
12. Jewell ML, Desilets C, Smoller BR. Evaluation of a novel high-intensity focused ultrasound device: preclinical studies in a porcine model. *Aesthet Surg J* 2011:429-434.
13. Ferraro G, De Francesco F, Nicoletti G, Rossano F, D'Andrea F. Histologic effects of external ultrasound-assisted lipectomy on adipose tissue. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32:111-115.
14. Wall M, Deng X, Torzilli P, Doty S, O'Brien S, Warren R. Thermal modification of collagen. *J Shoulder Elbow Surg* 1999;8:339-344.
15. Arnoczky S, Alptek A. Thermal modification of connective tissues: basic science implications and clinical considerations. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8:305-313.
16. Thomsen S. Pathologic analysis of photothermal and photomechanical effects of laser-tissue interactions. *Photochem Photobiol* 1991;53:825-835.
17. Sasaki G, Tevez A, Gonzales M. Histological Changes After 144 nm, 1320 nm and 1064 nm Wavelength Exposures in the Deep and Superficial Layers of Human Abdominal Tissue: Acute and Delayed Findings. Westford, MA: Cynosure, Inc.; 2010.
18. Trott S, Rohrich R, Beran S, Kenkel J, Adams WP Jr, Robinson JB Jr. Sensory changes after traditional and ultrasound-assisted liposuction using computer-assisted analysis. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:2016-2225.
19. Dillerud E, Håheim L. Long-term results of blunt suction lipectomy assessed by a patient questionnaire survey. *Plast Reconstr Surg* 1993;92:35-42.
20. Fodor P, Smoller B, Stecco K, Desilets C. Biochemical changes in adipocytes and lipid metabolism secondary to the use of high-intensity focused ultrasound for non-invasive body sculpting. Paper presented at the annual meeting of the American Society of Aesthetic Plastic Surgery, April 2006, Orlando, FL.