

Učinak ultrazvuka visoke energije na tkivo intervertebralnog diska

Mrak, Goran

Doctoral thesis / Disertacija

2010

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:437562>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





Središnja medicinska knjižnica

Mrak, Goran (2010) *Učinak ultrazvuka visoke energije na tkivo intervertebralnog diska [The application of the high energy ultrasound on intervertebral disc tissue]. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.*

<http://medlib.mef.hr/1677>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Goran Mrak

**Učinak ultrazvuka visoke energije na
tkivo intervertebralnog diska**

DISERTACIJA



Zagreb, 2010.

Disertacija je izrađena u Klinici za neurokirurgiju KBC Zagreb, Zavodu za neuropatologiju Kliničkog zavoda za patologiju KBC Zagreb, te Brodarskom institutu u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. *Josip Paladino*

Zamisao istraživanja i tehnoloških preduvjeta za ostvarenje istraživanja djelo je mojih učitelja prof. dr. sc. *Josipa Paladina* i prof. dr. sc. *Tihomira Štimca*, a bez njihove hvale vrijedne stručne i nesebične prijateljske pomoći nastajanje disertacije bilo bi zasigurno teže i dugotrajnije.

Prof. dr. sc. *Tihomir Štimac* je zajedno sa svojim suradnicima osmislio je i unaprijedio ultrazvučni uređaj i pomogao mi je u razumijevanju akustike i tehničkih karakteristika ultrazvučnih uređaja velike snage.

Riječi zahvalnosti istodobno upućujem prof. dr. sc. *Kameliji Žarković*, koja me uvela u svijet histologije i patologije, a svojim me znanjem i iskustvom upućivala sve ove godine.

Posebnu i iskrenu zahvalnost dužan sam iskazati mentoru prof. dr. sc. *Josipu Paladinu* na stručnom vođenju i savjetima, te na iskazanoj potpori koja nikad nije izostala tijekom dosadašnjeg rada i izradbe disertacije.

Prof. dr. sc. *Predrag Keros* umnogome mi je pomogao u početku pisanja disertacije, tijekom izrade čitajući i lektorirajući pojedine dijelove rukopisa, na stručnim savjetima i prikupljanju literature. Od srca mu zahvaljujem na strpljenju i dobrodošlim savjetima, koji su uvelike pridonijeli valjanosti rada.

Zahvaljujem gospođi *Gordani Strunjak* na neizmjernoj pomoći u tijeku izrade i provođenja pokusa, te svim djelatnicima Zavoda za patologiju za pomoć u tijeku izuzimanja uzoraka i njihove daljnje obrade.

Velika hvala dr. sc. *Milanu Miloševiću* na pomoći u statističkoj obradi podataka.

Najveća hvala mojoj obitelji koja me svakodnevno bodri, ima stpljenja i razumijevanja, te svima koji su mi u radu pomogli.

KAZALO

1. UVOD	1
1.1. Uvodno izlaganje	2
1.2. Kratak povijesni pregled	4
1.2.1. Egipatsko-Hebrejsko razdoblje	4
1.2.2. Grčko-Rimsko razdoblje	5
1.2.3. Bizantsko-Islamska civilizacija.....	6
1.2.4. Srednji vijek i renesansa	6
1.2.5. Devetnaesto stoljeće	7
1.2.6. Dvadeseto stoljeće	8
1.3. Minimalno invazivna kirurgija u području lumbosakralne kralješnice	9
1.3.1. Kemonukleoliza	10
1.3.2. Perkutana diskektomija	11
1.3.3. Perkutana laserska diskektomija	12
1.3.4. Pregled ostalih perkutanih diskalnih postupaka	13
1.3.5. Ultrazvučna energija u intradiskalnoj termalnoj terapiji.....	14
1.4. Ustrojstvo i dobne promjene intervertebralnoga diska	15
1.4.1. Degeneracijske promjene u intervertebralnome disku	17
1.5. Primjena ultrazvuka u medicini	19
1.5.1. Fizikalne značajke ultrazvuka.....	19
1.5.2. Povijesni pregled primjene u medicini ultrazvuka velike snage	21
1.5.3. Kirurške primjene ultrazvuka velike snage.....	24
1.5.4. Definiranje i obilježja ultrazvučnog polja	27
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	29
2.1. Poticaj istraživanju	30
2.2. Ciljevi istraživanja	30
3. MATERIJALI I METODE	32
3.1. Ultrazvučna kontaktna sonda i generator ultrazvučne energije	33
3.2. Ultrazvučni generator	35
3.3. Ultrazvučni pretvarač	36
3.4. Kalibracija ultrazvučnog uređaja	39
3.5. Materijali i postupak	45
3.6. Mikroskopska analiza načinjenih uzoraka	49
3.7. Statističke metode	50

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	51
4.1. Rezultati kalibracije ultrazvučnog uređaja	52
4.1.1. Izlazna akustička snaga.....	52
4.2. Učinak kontaktne ultrazvučne sonde u tkivima intervertebralnog diska na razini svjetlosne mikroskopije	63
4.3. Statistička obrada	76
5. RASPRAVA	85
6. ZAKLJUČCI	100
7. SAŽETAK	104
8. SUMMARY	107
9. LITERATURA	110
10. ŽIVOTOPIS	123

1. UVOD

1.1. Uvodno izlaganje

Bol u slabinskom dijelu kralješnice među četiri je najučestalija razloga posjeta liječniku, te najčešći razlog odštetnih zahtjeva. Većina bolesnika može se uspješno liječiti lijekovima ili fizikalnom terapijom, ali je znatnom broju bolesnika ipak najprimjerenije kirurško liječenje.

Nachemson (1) procjenjuje da 80% ljudi barem jedamput tijekom života osjeća bol u slabinskom dijelu kralješnice. Za razliku od razmjerno niske prevalencije lumboishialgija, bol u slabinskom dijelu kralješnice ima 15 do 20% žitelja Sjedinjenih Američkih Država, i 25 do 50% stanovnika europskih zemalja (2).

Pri tome se bol uzduž cijele noge – lumboishialgija češće pojavljuje u muškaraca (4,8%), nego u žena (2,5%) nakon 35 godine života. Većina je tih bolesnika prije lumboishialgijskih tegoba nekoliko godina osjećala povremenu bol u križima (1).

Učestalost lumboishialgije uzrokovane hernijacijom intervertebralnog diska je 1% do 3% i umnogome ovisi o spolu i životnoj dobi (2). Ne razlikuje se bitno u raznim zemljama, napose onim razvijenim. U Sjedinjenim Američkim Državama, primjerice, ta učestalost iznosi 1,6%, u Velikoj Britaniji 2,2%, a u Finskoj 1,2% , sukladno incidenciji hospitalizacija zbog tih tegoba (3,4) .

Hernijacija intervertebralnog diska najučestalija je u četvrtom i petom desetljeću života. Prevalencija varira od 3,6% u ljudi mlađih od 35 godina pa sve do 22% u onih između 45. i 54. godine života (5), a u dječjoj i adolescentnoj dobi točna prevalencija nije poznata premda adolescenti obuhvaćaju manje od 1% operiranih bolesnika. Danas je prosječna dob u kojoj su bolesnici operirani zbog hernijacije lumbalnog intervertebralnog diska 43 godine (3).

Izostanak s posla u bolesnika koji imaju lumboishialgiju dvostruko je duži nego u bolesnika s boli u slabinskom dijelu kralješnice (lumbalgijom). Stopa hospitalizacija zbog hernijacije diska iznosi 110 do 125/100000 stanovnika godišnje (6).

U 90% bolesnika hernijacija intervertebralnog diska nastaje u najniža dva segmenta slabinskog dijela kralješnice (L4/L5 i L5/S1). Pritome su danas najčešće operacije zbog hernijacije diska u razini između četvrtog i petog slabinskog kralješka, a u 6 do 19% bolesnika hernijacija nastaje u oba završna segmenta slabinske kralješnice istodobno (L4/L5 i L5/S1) (7).

U kirurškom liječenju prolapsa intervertebralnog diska nastale su brojne promjene otkad je *Virchow* 1857. godine prvi opisao traumatsku rupturu intervertebralnog diska (8).

S poboljšanjem kirurških postupaka i operacijskih pristupa prolapsi intervertebralnog diska sve se češće liječe operacijama. Tako su *Oppenheim i Krause* (9) opisali lumbalni središnji transduralni pristup radi resekcije "enhondroma". Ubrzo nakon toga *Elsberg* (10) je opisao "rupturu žutog ligamenta" koji je uklještio četvrti slabinski živčani korijen.

Najveće dvojbe postojale su o podrijetlu prolabilanog diskalnog tkiva. Sve do 1930-ih godina *Bucy i sur.*(11) su hernijaciju intervertebralnog diska smatrali "tipičnom hrskavičnom neoplazmom". Tek su *Mixter i Barr* (12) 1934. godine ustvrdili traumatsko i degenerativno podrijetlo hernijacije intervertebralnog diska i povezali je s kompresijom na spinalni korijen.

Nakon toga se dijagnostička i operacijska tehnika postupno razvijala do odmaklih 1960-ih godina kada su *Yasargil i Caspar*, primjenom operacijskog mikroskopa, bitno unaprijedili operacijski postupak, te je započelo razdoblje mikroneurokirurgije (13,14).

Kako bi se dodatno smanjio operacijski pristup u kirurškom liječenju prolapsa intervertebralnog diska, *Hijikata* je 1975. godine opisao perkutanu lumbalnu disektomiju (15), a njegov su postupak potom razradili mnogobrojni autori primjenom posebnih automatiziranih uređaja za uklanjanje diskalnog tkiva, te endoskopa (16,17).

Razvojem laserskih uređaja započela je i primjena lasera u operacijama diskalnih hernijacija budući da se laserom, zbog razvijanja visoke temperature, može postići uklanjanje diskalnog tkiva isušivanjem, koagulacijom, karbonizacijom i isparavanjem (18).

Usporedno s razvojem kirurških tehnika u liječenju intervertebralnog diska, razvijaju se i biokemijske metode kojima se diskalno tkivo nastoji otopiti.

Smith i suradnici još su 1963. godine opisali perkutano enzimatsko otapanje nukleusa pulpozusa, koje je ubrzo prvi puta primjenjeno i u čovjeka (19,20). Metoda se doimala vrlo praktičnom, te se i dalje primjenjuje, ali zbog mogućih komplikacija o njezinoj primjeni postoje brojna nesuglasja (21).

Hondroitinaza ABC i temeljni fibroblastni faktor rasta novootkrivena su tvoriva, koja se danas ispituju i mogle bi činiti novu generaciju tvoriva za perkutano biološko otapanje diskalnog tkiva (22,23). Oba ova tvoriva, izgleda, pojačano otapaju diskalno tkivo u animalnih modela i mogli bi imati biološki veći učinak uz manje nuspojave negoli tvari koje se danas rabe.

Posljednjih nekoliko desetljeća i široko se primjenjuje umjetni intervertebralni disk. Teorijski bi umjetni disk bio koristan u sprječavanju izvora upale i mogućeg instabiliteta udruženog s degeneriranim diskom, te u uspostavi dinamičkih i statičkih značajki prirodnog intervertebralnog diska. Umjetni disk bi otklonio sadašnji problem fuzije zahvaćenoga seg-

menta kralješnice. Umjesto postojećih umjetnih diskova danas se ubrzano testiraju različiti implantati, primjerice gumirani disk, mehanički zglobovi, implantati hidrogela.

Kako bi se dodatno umanjili neželjeni učinci postojećih neurokirurških pristupa, te poboljšali poslijeoperacijski rezultati, očekujemo da će se i dalje pronalaziti nove minimalno invazivne metode liječenja. Stoga će u 21. stoljeću tehnologijski napredak vjerojatno ostvariti i nove mogućnosti neurokirurzima koji se bave operacijama hernijacija intervertebralnog diska. Buduće će liječenje prolapsa intervertebralnog diska najvjerojatnije biti usmjereno biologijskim postupcima liječenja, a manje mehaničkim, kao što je umjetni disk i ostale klasične neurokirurške metode.

Prve biologijske postupke uvode *Nishimura i Mochida* (24) 1988. godine. Oni su u modelu na štakoru umjetno uzrokovali degeneraciju intervertebralnog diska, a perkutanom primjenom autogenog nukleusa pulpozusa zaustavili su daljnju degeneraciju diskalnog tkiva.

Annunen i suradnici (25) su, štoviše, otkrili i genetski poremećaj u bolesnika s hernijacijom intervertebralnog diska.

1.2. Kratak povijesni pregled

Povijesni podaci upućuju na postupan razvoj kirurgije kralješnice još od Hipokratova doba. Međutim tek u dvadesetome stoljeću nove znanstvene spoznaje i ubrzani razvoj tehnologije omogućuju bolje rezultate kirurškog liječenja bolesti i oštećenja intervertebralnog diska.

1.2.1. Egipatsko-hebrejsko razdoblje

Pradavna je egipatska medicina bila pod prevladavajućim utjecajem religijskih i magijskih obreda. Egipatski su liječnici na papirusima bilježili svoja anatomska, patologijska i klinička opažanja, te su, primjerice, na papirusu Edwina Smitha zabilježeni podaci o brojnim zdravstvenim poremećajima, među kojima nekoliko i o bolestima kralješnice. Pronađeni papirusi nisu potpuni i opisuju promjene u vratnom i torakalnom segmentu kralješnice, a opisani simptomi odgovaraju traumatskim promjenama sa slabošću gornjih i donjih udova (26). No istodobno postoje i zapisi o pojedinim simptomima koji bi odgovarali radikularnoj iritaciji, premda nije jasno jesu li tadašnji liječnici stvarno poznavali problem lumboishialgije.

Prvi opis radikularnih boli nalazimo u Bibliji. U knjizi Postanka (32, 23-33) opisana je borba između Jakoba i anđela tijekom koje je anđeo Jakoba dotaknuo u područje kuka, te je

pobudio žestoku, oštru bol uzduž "velikoga živca". Pretpostavlja se da bi takva radikularna bol mogla biti uzrokovana hernijacijom intervertebralnog diska, budući da je Jakob prije borbe s anđelom preko rijeke prenio dvije žene, dvoje slugu i jedanaestero djece (27).

1.2.2. Grčko-Rimsko razdoblje

Hipokrat je prvi uporabio naziv "išijas", a termin ima podrijetlo u grčkoj riječi "ischio-su", što znači kuk. U liječenju akutne faze bolesti Hipokrat je preporučio polijevanje vruće vode na bolno područje uz primjenu obloga, a u kroničnoj fazi je preporučio davanje laksativa, i kuhano majmunsko mlijeko. Pri procjeni prirodne prognoze Hipokrat navodi da u starih bolesnika s grčevima i hladnoćom uzduž noge, bolest traje najmanje godinu dana, a mlađi se bolesnici oporavljaju tijekom 40 dana (27).

Boëthius u djelu "Cronito" navodi da je bol u ekstremitetima moguće otkloniti zvukom frule, koji uzrokuje mišićne kontrakcije koje mogu ukloniti "inficiranu tvar" iz donjeg ekstremiteta (27).

Cato Censor (234.-149. prije n.e.) u djelu "De re rustica" za liječenje boli u nogama preporučuje pijenje ohlađenog, prethodno skuhanog vina s grančicama juniperusa (27).

Plutarh je u prvome stoljeću prije Krista izvjestio o izlječenju "naglo nastale grčevite boli u nozi", koje je vojni liječnik postigao incizijom vene iznad maleola i krvarenjem.

Prema rimskim zapisima prvi je Plinije stariji (23.-79. prije n.e.) rabio riječ "ishialgija". Dioscorides (40.-90. prije n.e.), liječnik Neronove vojske, preporučio je umatanje bolesnikova kuka u vruću nauljenu kozju kožu, a povoj se morao često mijenjati sve do pojave ulceracija na obloženom području (27).

Galen (131.-201. prije n. e.) je u liječenju ishialgije reafirmirao iskrvarenje i opisao je vojnika u kojega je lumboishialgija prošla nakon što je iskrvario iz rane na gležnju. Štoviše Galen je u liječenju bolesnika s bolnim križima rabio i trakciju (27). Grčki i latinski liječnici potanko su opisali bol u križima i lumboishialgiju, ali su dakako bili daleko od prave etiologije lumboishialgije.

1.2.3. Bizantsko-Islamska civilizacija

Nakon propasti Zapadnoga rimskog carstva 476. godine, Konstantinopol je postao novi glavni grad u kojemu se tradicionalna Hipokratova i Galenska medicinska tradicija miješala s istočnjačkom i Afričkom filozofijom.

Arapski su liječnici, Albukasis i Avicena predložili nekoliko novih pristupa u liječenju lumboishialgije.

Avicena je vjerovao da je za izlječenje lumboishialgije potrebno ukloniti iritirajuću tvar s bolnog mjesta. Stoga je u liječenju preporučio primjenu krvarenja, diuretika i žive, te tvori-va koja su uzrokovala povraćanje (27).

Albucasis je glavnim načinom liječenja ishialgije smatrao uporabu kauterizacije i izbjegavao je puštanje krvi, vjerojatno zbog toga što je to Islam branio, pa i u svrhu liječenja. Albucasis je preporučivo tri tipa liječenja: kauterizaciju u područja kuka i uzduž bolnog područja cijele noge, zatim uporabu užarenog željeza na trima mjestima u području kuka, te polije-jevanje tvarima koje su uzrokovale nekrozu kože iznad bolnoga mjesta (27).

1.2.4. Srednji vijek i renesansa

Tijekom srednjeg vijeka u medicinskom znanju prednjači Salernska škola, u kojoj su se njegovale zasade Hipokratova i Galenova liječenja, te se lumboishialgija i nadalje liječila kauterizacijom ili venepunkcijom.

U petnaestome i šesnaestome stoljeću ponovno su otkriveni prirodni postupci u liječenju mnogih poremećaja, a pojedini su se liječnici bavili i istraživanjem, te klasifikacijom biljnih pripravaka.

U sedamnaestom stoljeću još uvijek postoje nesuglasja glede uzroka nastanka i kliničke slike radikulopatija, a o njima su pisali Bellini i Borelli (27). Među njima su Morgagni i Boerhave bili najbliži pravom razjašnjenju uzroka bolesti. Boerhave je štoviše u djelu "Aphorizm" ustvrdio da bol nastaje kad je živac koji polazi iz mozga rastegnut preko točke pritiska (27).

Domenico Cotugno je 1764. godine u djelu "De Ischiade Nervosa Commentarius" opisao ishialgiju prouzročenu pritiskom na ishijadični živac. On je prvi razlučio "arthritis sciatica", koji je bio uzrok boli u kuku, od boli koju je nazvao "nervous sciatica" i jasno je opisao kliničke znakove ishialgijske boli. Pri tome je razlikovao kontinuirane, intermitentne i grčevite boli, te ih je opisao kao simptome koji se mogu dobro razlučiti prema bolesnikovu opisu. Također je opisao parezu i mišićnu slabost koja je katkad mogla biti udružena s boli. Međutim uzrokom je boli smatrao poremećaje u mozgu koji su nastali u krvnim žilama ili kranijalnim živcima. Ustvrdio je da je ishiadični živac češće zahvaćen bolešću nego drugi živci koji nisu u toliko bliskoj vezi s okolnim mišićjem. U terapijskome se smislu stajališta nisu promijenila, pa je i Cotugno u liječenju ishialgije predlagao otpuštanje krvi na boli zah-

vaćenoj strani, pobuđivanje povraćanja, te masažu hladnim uljem i zagrijavanje oboljele strane. Ustvrдио je također da elektricitet uzrokuje grčenje mišićja koje okružuje živac i tako djeluje na smanjenje otekline, pa je u liječenju ishialgije preporučio i primjenu elektriciteta (27).

Nakon Cotugna simptomatologiju i načine liječenja opisivali su Petrini, Frank i Rousset (27,28).

1.2.5. Devetnaesto stoljeće

U drugoj polovici devetnaestoga stoljeća naglo je povećan interes za etiopatogenezu i liječenje lumboishialgije.

Bell, Key i Virchow su izvjestili o povezanosti ozljede kralješnice s ozljedom diska i posljedične paraplegije. Valleix je potanko opisao topografiju radikularnih bolnih točaka, a lumboishialgiju je, kao i Romberg, smatrao "funkcijskom neuralgijom". Također je proučavao makroskopsku i mikroskopsku anatomiju intervertebralnoga diska, te je opisao "frakturirani disk" u bolesnika preminulog zbog ozljede. Za liječenje ishialgije Valleix je preporučivao uzimanje opijata i terpentina uz tople kupke i umjerenu prehranu (27).

Luschka je prvi otkrio tijekom obdukcije u dvaju bolesnika hernijaciju nukleusa pulpozusa kroz rupturirane stražnje longitudinalne sveze, ali taj nalaz nije povezao s kliničkom slikom lumboishialgije (27).

U kliničkoj se procjeni lumboishialgija danas redovito rabi Lassegov znak, kojeg je prvi opisao Lazarević (29), te je anatomskom razudbom prikazao da bol nastaje zbog rastezanja ishiadičkog živca prigodom pregibanja ispružene noge u kuku. Taj je znak 1881. godine u svojoj disertaciji opisao Forst (30) i nazvao ga prema svojem učitelju Lassegueu, pa je taj naziv uvriježen u medicinskoj literaturi.

U istome su razdoblju i brojni drugi autori: Babinsky, Fernet, Nonne i Phulpin, Landouzy, Vulpian i Kocher, istražili neuritis kao razlog nastanka lumboishialgijskih poremećaja (27).

1.2.6. Dvadeseto stoljeće

Viktor Horsley je 1904. godine ustvrдио da stražnje dislokacije intervertebralnoga diska uzrokuju uklještenje živčanih korijenja i duralne vreće. Lampasi i Lund su iste godine tijekom razudbi također registrirali hernijacije intervertebralnoga diska, ali su ih proglasili traumatskim događajem (27).

Prvu diskektomiju je 1908. godine načinio Krause na nagovor neuropatologa Oppenheima. Uklanjanje diska načinjeno je transduralnim pristupom, a neposredno nakon operacije u bolesnika je prestala bol. Međutim diskalno tkivo koje je bilo uzrokom bolesnikovih tegoba, proglašeno je tumorom – enhondromom (31).

Etiološko i patologijsko znanje upotpunjeno je novim spoznajama Middeltona i Teachera. Oni su 1911. godine opisali nalaze rupture intervertebralnog diska prigodom obdukcije bolesnika nakon pada s visine, te u drugog bolesnika nakon dizanja teškog tereta. Oba su bolesnika preminula zbog komplikacija paraplegije koja je nastala hernijacijom intervertebralnog diska. Potaknuti tim opažanjima, načinili su diskalnu hernijaciju u pokusnom modelu opteretivši segment kralješnice kadavera teretom. Iste godine je Cushing operirao bolesnika s klijenuti donjih udova i poremećajem funkcije sfinktera. Intraoperacijski je, nakon laminektomije, pronađen prolaps intervertebralnoga diska i stenoza spinalnog kanala u lumbosakralnom prijelazu (27).

Prikaz kralješnice rentgenskim zrakama otkrivenim početkom stoljeća, olakšao je postavljanje ispravne dijagnoze. Većina lumbalnih radikulopatija pripisana je lumbosakralnim anomalijama, degeneracijskim promjenama zigapofiznih zglobova, bolestima sakroilijakalnih zglobova ili lumbalnoj sakralizaciji (27).

Forestier je tako početkom dvadesetoga stoljeća prepoznao suodnošaj između križobolje i lumboishialgije i ustvrdio je da bolest nastaje iritacijom spinalnih korijenova. Arnone je potom 1918. godine opisao kriterije za razlikovanje simptoma prave lumboishialgije od sličnih simptoma drugih uzroka. Također je prikupio dotadašnja klinička zapažanja, znakove i testove koji su se rabili u dijagnostici lumboishialgije. Sve do 1930-ih godina većina je autora prolaps intervertebralnoga diska smatrala benignim tumorom hrskavičnoga podrijetla – fibrochondroma, myxochondroma (27).

Tek su Alajouanine i Petit-Dutaillis 1930. godine posumnjali da kod hernijacija nije riječ o tumorskom tkivu, nego je to tkivo nukleusa pulpozusa. William Jason Mixter i Joseph Barr su 1934. godine u Bostonu analizirali usporedne histološke preparate intervertebralnih diskova zdravih ljudi i bolesnika operiranih zbog lumboishialgije. Ustvrdili su da je kod većine preparata riječ o normalnom intervertebralnom disku, a ne o hondromu (32).

Prvi bolesnik u kojeg je postavljena dijagnoza "rupturiranog intervertebralnog diska" operiran je 19. prosinca 1934. godine u Massachusetts General Hospital, a iste su godine Mixter i Barr objavili svoje spoznaje u New England Journal of Medicine i prikazali suodnošaje prolapsa diska i neuroloških poremećaja, a posebice su istaknuli vrijednost kirurškog liječenja navedenih promjena (12).

Daljnja su istraživanja nastavljena ka boljem razjašnjenju patofiziologije spinalnih poremećaja, a uporaba novih uređaja za bolju vizualizaciju unaprijedila je sam operacijski postupak.

Pool (33,34) je modificirani otoskop s poboljšanim osvjetljenjem primijenio za endoskopski pregled stražnjih korijenova u bolesnika s hernijacijom intervertebralnog diska, hipertrofiranim ligamentom flava, adhezivnim arahnoiditisom, benignom neoplazmom i metastatskim karcinomom.

Godine 1955. Malis (35) je radi unapređenja operacijskog postupka uporabio intraoperacijski binokularni mikroskop i bipolarnu koagulaciju.

Yasargil (13) je uporabom operacijskog mikroskopa u liječenju hernijacija intervertebralnog diska utro put minimalno invazivnom postupku mikrodiskektomije.

Tijekom posljednjih desetljeća daljnje su nove spoznaje o spinalnim poremećajima, pridonijele današnjim etiopatogenetskim teorijama o hernijaciji intervertebralnoga diska, a istodobno je i niz novih postupaka uveden u kirurško liječenje bolesti intervertebralnog diska.

1.3. Minimalno invazivna kirurgija u području lumbosakralne kralješnice

Uspjeh minimalno invazivnih kirurških postupaka u općoj kirurgiji pridonio je nastojanjima za uvođenjem sličnih postupaka i u neurokirurgiji. Tako su razvijeni postupci kojima je svrha minimalno oštećenje okolnih tkiva, brži oporavak, te povećana uspješnost operacijskog liječenja.

1.3.1. Kemonukleoliza

Kemonukleoliza se smatra začetkom minimalno invazivnih postupaka u kirurškome liječenju bolesti lumbosakralne kralješnice.

Eugene Jansen i Arnold Balls (36) su 1941. godine izolirali proteinski enzim kimopapain iz sirovog papaina – lateksa dobivenog iz voćke *Carica papaya*.

Lewis Thomas (37) je 1956. godine tijekom pokusa u kojem je zecu intravenski inicirao sirovi papain, uočio da je uška pokusne životinje izgubila čvrstoću.

Lyman Smith je, zainteresiran tim člankom, pretpostavio da bi se papain mogao rabiti u liječenju hondroblastičkih tumora, što se međutim pokazalo pogrešnim. Zatim je pretpostavio da bi se ta tvar mogla rabiti u liječenju diskalnih hernijacija i nakon što je zecu papain

injecirao intradiskalno, uočio je otapanje nukleusa pulpozusa uz očuvanje fibroznog anulusa. Stoga je 1963. godine kimopapain injicirao u prolabirani lumbalni disk bolesnika radi liječenja lumboishialgije (19).

Kemonukleoliza se u liječenju diskalnih hernijacija primjenjivala tijekom slijedećih triju desetljeća, no njezina je uporaba i nadalje predmetom kontroverzi, a uspješnost se te metode procjenjuje od 74 do 77%, a u mlađih od 20 godina i 80 do 90% (38-40).

Kimopapain u pulpoznoj jezgri intervertebralnog diska depolimerizira makromolekule proteoglikana i glikoproteina te se u ekstracelularnom matriksu smanjuje sadržaj tekućine, pa se visina i ispupčenost diska smanjuju. Smatra se također da kimopapain smanjuje upalni odgovor u aficiranome živčanom korijenu ili neposrednim učinkom na sam živac, a Watts je pretpostavio da djeluje na senzorna vlakna fibroznog prstena, te uzrokuje djelomičnu ili potpunu neurektomiju (41).

Kemonukleoliza je postupak preporučljiv za bolesnike s radikularnim simptomima, u kojih je neuroradiološkim pretragama dijagnosticirana hernijacija intervertebralnog diska, a izostao je povoljan učinak konzervativnim metodama liječenja. Životna dob bolesnika je, čini se, ograničavajući čimbenik, budući da u starih bolesnika može biti nedovoljan sadržaj mukoproteina za hidrolizu herniranog diska (41).

Uobičajene kontraindikacije za kemonukleolizu jesu alergija na papain, slobodni diskalni partikle u spinalnom kanalu, sindrom kaude ekvine, trudnoća, arahnoiditis, discitis, tumori kralješnične moždine, stenoza spinalnoga kanala i lateralnoga recesusa, ali također i dijabetes melitus s perifernom neuropatijom te spondilolisteza.

Postupak kemonukleolize obuhvaća uvođenje igle u središte intervertebralnoga diska, uz radiološku kontrolu položaja igle. Danas se u liječenju preporučuje doza od 1000 do 2000 jedinica kimopapaina za pojedini disk.

Nordby (42) je 1993. godine sakupio i objavio sve nuspojave primjene kimopapaina među kojima su najteže infekcije, hemoragije u središnjem živčanom sustavu, neurološki poremećaji i anafilaktička reakcija. Uz prethodno alergijsko testiranje i primjenu antihistaminika moguće je smanjiti anafilaktičke reakcije na 0,25% od ukupnog broja alergijskih reakcija.

Većina komplikacija dogodila se prije 1984. godine, a znatnija anafilaktička komplikacija registrirana je 1987. godine u Sjedinjenim Američkim Državama.

U SAD i Kanadi je do 1975. godine tijekom kliničkih pokusa primijenjen kimopapain u preko 17000 bolesnika, a i danas, unatoč kontroverzama, učestalo se rabi u pojedinim ustanovama.

1.3.2. Perkutana diskektomija

Kambin i Gallman (43) su 1983. godine načinili diskektomiju uvođenjem Craigove kanule i malog hvatača u prostor diska, nakon laminektomije.

Prvi pokušaj perkutanog uklanjanja diskalnoga tkiva načinio je Hijikata (44) 1975. godine. Nakon diskografije, uporabom Evansovog plavila kroz kanilu promjera 5 milimetara, uveo je posebno konstruirane instrumente, pa je načinio kružni otvor na fibroznom anulusu i kroz otvor je hvatačima uklonio obojeno diskalno tkivo.

Onik (45) je 1985. godine osuvremenio metodu primjenom posebnog uređaja kojim je komadao i aspirirao diskalno tkivo također kroz perkutano postavljenu kanilu. Sam postupak je nazvao automatska perkutana diskektomija. Pripominjemo da je zamisao o novom uređaju Onik dobio promatrajući sličan uređaj kojim su oftalmolozi uklanjali staklasto tijelo. Prvi uređaji mogli su se rabiti za uklanjanje diskalnih tkiva iznad razine L4/L5, a poslije je poboljšanjem uređaja omogućena njegova uporaba i u razini L5/S1.

Zahvat se obavlja uvođenjem kanile duljine 25 cm kroz kožu postrano do stražnjega ruba intervertebralnog diska, a zadovoljavajuća se razina postiže kontrolom s pomoću rendgenskog uređaja. Kroz kanilu se uvodi nukleotom, kojim se načini otvor na fibroznom anulusu i uklanja diskalno tkivo. Pri tome se intervertebralni prostor neprekidno ispire vodom, koja se aspirira zajedno s razmravljenim diskalnim tkivima.

Minimalno invazivne operacije lumbalnih diskalnih hernijacija uspješno se mogu načiniti perkutanom pristupom i traju samo 15 do 20 minuta, a uspješnost je perkutane i automatske diskektomije do 75%, uz stopu komplikacija od 1%.

Automatska perkutana diskektomija primjeren je zahvat za bolesnike s hernijacijom intervertebralnoga diska u jednoj razini, a kontraindikacije su istovjetne onima pri uporabi kimopapaina. Glavni nedostatak postupka je što nema vizualne kontrole diskalnog prostora, ali bi se to moglo otkloniti uporabom endoskopa, čime bi se mogla povećati i količina uklonjenoga diskalnog tkiva.

1.3.3. Perkutana laserska diskektomija

Razvojem laserskih uređaja započela je i njihova primjena neurokirurškim zahvatima. Laserom se zbog razvijanja visoke temperature postižu različiti učinci: isušivanje, koagulacija, karbonizacija, isparavanje te ablacija. Tim se učincima smanjuje količina diskalnih tkiva u intervertebralnom prostoru, te se smanjuje intradiskalni tlak i posljedično pritisak na živčane korijene.

Njemački liječnici Ascher i Heppner prvi su započeli liječiti hernijacije intervertebralnog diska laserskim zrakama i mjerenjem su intradiskalnog tlaka prije i nakon laserske diskektomije ustvrdili da se čak i uklanjanjem male količine diskalnih tkiva ostvaruje znatno smanjenje intradiskalnog tlaka (46).

Perkutana laserska diskektomija ambulantni je zahvat, u kojemu se laserska energija primjenjuje u kratkim intervalima kako bi se spriječilo značajno zagrijavanje okolnih tvorbi, ali je to i glavni nedostatak postupka kad je posrijedi hernijacija intervertebralnog diska.

Prvo se vrijeme rabio CO₂ laser, a Yonezava je započeo primjenu neodimium:YAG lasera kroz fiberoptičko vlakno (47). Potom je Davis (48) 1992. godine uporabio Potassium-Tytinal-Phosphate (KTP) laser.

Današnja tehnološka dostignuća omogućuju primjenu laserskog zračenja na bočnoj strani fiberoptičkog vlakna čime se osigurava bolja kontrola laserske zrake i smanjuje rizik ozljede anatomskih struktura s prednje strane diska: vene kave, aorte i ilijačnih vena.

Perkutana laserska diskektomija je bitan doprinos u razvoju sigurnijih postupaka u kirurškom liječenju hernijacija intervertebralnog diska. U tu su svrhu primijenjene različite valne duljine laserskih zraka, ali o uspješnosti zahvata promišljanja još uvijek nisu usuglašena. Podaci objavljeni u literaturi govore o uspješnosti u 70 do 80% operiranih bolesnika, a to je manje vrijedan rezultat u usporedbi s perkutanom ili mikroneurokirurškom diskektomijom (49).

1.3.4. Pregled ostalih perkutanih diskalnih postupaka

Crock (50) je za bol uzrokovanu mehaničkim ili kemijskim podražajima nociceptora unutar fibroznog anulusa uveo naziv: „sindrom unutrašnjeg puknuća diska“. Te degeneracijske promjene mogu prouzročiti žestoke neradikularne križobolje (51,52).

Liječenje je takvih poremećaja dosad bilo ograničeno na konzervativne postupke ili fuziju kralješaka, a poticajem je daljnjih istraživanja novih metoda liječenja.

U literaturi su prije svega predloženi postupci *intradiskalne termičke destrukcije* nociceptora i denaturacije kolagenskih vlakana fibroznoga prstena intervertebralnog diska.

Fleksibilni kateter kojem se može regulirati temperatura na vršku, uvodi se perkutanom pristupom do pulpozne jezgre, gdje elektroda dolazi u doticaj s unutrašnjom stranom fibroznoga prstena i svija se u kontakt s većom površinom fibroznoga prstena (53).

Kako bi se oštetili nociceptori temperatura se mora povećati na najmanje 42 do 45 °C (54). Postupak se obavlja uvođenjem katetera u diskalni prostor pod nadzorom rentgenskog uređaja, a vršak se katetera u duljini od 5cm tijekom 16 do 17 minuta zagrijava na 90 °C.

Kleinstueck i suradnici (55) su ustvrdili da se temperatura pri takvim perkutanim zahvatima povećava poglavito oko samog vrška uvedenoga katetera, uz ograničeni učinak na strukturu kolagena.

Shah (56) je istodobno opisao značajnu denaturaciju kolagena u stražnjem dijelu fibroznog prstena intervertebralnog diska.

U dosadašnjoj literaturi ipak nema suglasja glede sigurnih učinaka termičkog utjecaja narečenog postupka na nociceptore, te na promjene kolagena i stabilnost tretiranih dinamičkih segmenata kralješnice, pa i posljedičnih kliničkih učinaka (57,58).

U medicini se danas često primjenjuje zagrijavanje radiofrekventnom strujom kad je potrebno terapijski načiniti oštećenje živčanih tkiva.

Van Kleef (59) je prvi zagrijavao intervertebralni disk radiofrekventnom strujom. Pri tome je iglasta radiofrekventna elektroda uvedena u pulpoznu jezgru, a poboljšanje je nastupilo u 50% bolesnika. Kasnije se nastojalo elektrodu postaviti uz stražnji dio fibroznog prstena i između njihovih lamela.

Krioterapija je sljedeći minimalno invazivni pokušaj liječenja kronične diskogene boli, budući da se liječenje niskom temperaturom uspješno primjenjivalo u različitim drugim organskim sustavima. No čitav je niz različitih učinaka o kojima ovisi stvarna uspješnost krioterapije na tkiva, uključujući temperaturu, trajanje ohlađivanja, veličinu instrumenta kojim se krioterapija obavlja i prokrvljenost tkiva. Početni rezultati pokazuju da krioterapija utječe na morfološke promjene krvnih žila i tkivnih stanica više negoli na strukturu kolagena, pa je krioterapija u diskogenog bolnog sindroma neizvjesnog uspjeha (60).

1.3.5. Ultrazvučna energija u intradiskalnoj termalnoj terapiji

Primjena ultrazvučne energije razvila se u kombiniranu primjenu radijacijske terapije i hipertermije (41 do 45 °C) (61,62), te i primjene visoke temperature (50 do 55 °C) za uklanjanje mekog tkiva tijekom liječenja karcinoma i benignih tumora prostate (63), jetre (64) i mozga (65).

Intersticijska primjena ultrazvučne energije ima znatne prednosti naspram termalne primjene laserske energije, mikrovalova ili radiofrekventne struje. U nekih kliničkih primjena prednosti su pojačano prodiranje energije u mnoga meka tkiva (66), mogućnost prostorne

kontrole zagrijavanja tkiva (67) i mogućnost kontrole zagrijavanja te brži porast temperature uzduž primjenjene sonde (68). Uski ultrazvučni snop i dobra kontrola rasapa ultrazvučne energije omogućuje fokusiranje energije samo na ciljno tkivo, a smanjuje mogućnost zagrijavanja osjetljivih tkiva: živčanih korijena, kralješnične moždine ili završnih ploča kralješaka (69).

Osnova uređaja za intersticijsku primjenu ultrazvuka je cilindrični pretvarač načinjen od piezo-keramičkog kristala (Boston Piezo-Optics, Boston, MA) promjera 1,5 mm i duljine 10 mm. Frekvencija djelovanja sonde je 7 do 8 MHz. Aplikator se postavlja unutar diskalnoga tkiva ili se provlači kroz kateter za brahiterapiju (Best industries, Springfield, VA), budući da je na isti kateter priključen sustav za optok degazirane vode.

Uvođenje intersticijske ultrazvučne sonde ipak je invazivni postupak, pa je to bio razlogom istraživanja mogućnosti primjene ultrazvučne energije izvanjskom primjenom na tkiva intervertebralnog diska.

Fokusirani ultrazvuk visoke energije rabi se za oštećivanje tkiva od 1950-ih godina (70). Primjena ultrazvuka visoke energije može se usmjeriti iz više izvora i fokusirati na željeni volumen tkiva navigacijom primjenom: optičkoga sustava za određivanje položaja, kompjuterizirane tomografije, dijagnostičkog ultrazvuka ili laserske zrake.

Apsorpcija ultrazvučne energije u muskuloskeletnome sustavu povećava se u tkivima s velikim sadržajem proteina ili hidroksiapatita (71). Stoga se veća apsorpcija ultrazvučne energije očekuje u fibroznom anulusu, koji ima veći sadržaj kolagena, nego u pulpoznoj jezgri intervertebralnog diska, koji sadrži veću koncentraciju vode. Kako bi se spriječilo povećanje temperature u fibroznom anulusu iznad opasnih vrijednosti, a u pulpoznoj jezgri osigurala dovoljna razina temperature, ultrazvučna se energija primjenjuje iz nekoliko ultrazvučnih pretvarača. Pri tome se pojedinačna ultrazvučna polja preklapaju i u području preklapanja ostvaruju najveću razinu ultrazvučne energije.

Tijekom postupka *in vivo* fokusirani ultrazvuk prolazi kroz različita tkiva.

Barkman i sur. (72,73) su pokazali da je ultrazvučno oštećenje tkiva u dubini moguće postići unatoč prolasku ultrazvučne energije kroz različita tkiva. Oni su rabili leziju u mišićnom tkivu svinje jednostrukim ultrazvučnim pretvaračem (žarišna duljina 50 mm, frekvencija 1MHz), i sedmerostrukim ultrazvučnim pretvaračem (žarišna duljina 100 mm, frekvencije 0,5 MHz). Visoka temperatura na površini perkutane sonde izbjegava se hlađenjem koje se postiže cirkuliranjem fiziološke otopine, a ograničenjem temperature unutar diska na 44 °C umanjuje se oštećenje živčanog tkiva. Toplina unutar intervertebralnog diska širit će se kondukcijom, pa kada dosegne fibrozni anulus, fisure unutar anulusa će se zalijepiti (74).

Persson i suradnici (75) su ispitivali primjenu fokusiranog ultrazvuka na intervertebralni disk goveda i dokazali su da je unutar diska moguće postići temperaturu od 44°C. Kad je rabljen jedan ultrazvučni pretvarač, zagrijavanje je bilo najveće u području fibroznog anulusa, ali se temperatura značajno smanjila kada su istodobno rabili dva ultrazvučna pretvarača. Točnijim pozicioniranjem ultrazvučnih pretvarača i usmjeravanjem ultrazvučne energije iz nekoliko ultrazvučnih pretvarača istodobno, te uporabom pulsog ultrazvučnog načina rada temperatura će unutar pulpozne jezgre biti viša, a oštećenja okolnih tkiva će biti manja.

1.4. Ustrojstvo i dobne promjene intervertebralnog diska

Međukralješčani kolat (intervertebralni disk) je bikonveksna vezivnohrskavična (fibrokartilaginozna) ploča, a tvore je rubni vezivni prsten i mekana jezgra. U odraslih je ljudi avaskularna tvorba s rijetkim fibrocitima i hondrocitima u obilnom ekstracelularnom matriksu (76,77).

Vezivni prsten (*anulus fibrosus*) čvrst je i elastičan sklop vezivnih snopova koji i obliku prstenaste koncentrične slojeve. Gornji i donji krajevi vezivnih snopova vežu se za rubno područje terminalnih površina kralješčanih tijela i srašteni su s tankim hrskavičnim slojem koji oblaže koštanu podlogu. Pri tome su vezivni snopovi djelomice postavljeni okomito te priječe razmicanja kralješaka, a većim su dijelom razapeti ukoso i ukrižuju se te zaustavljaju rotacije u oba smjera. Stoga je vezivni prsten izrazito čvrsta, ali elastična sveza, a njegovi vezivni snopovi napinjanjem priječe prekomjerna gibanja kralješaka u svim smjerovima.

Mekana jezgra (*nucleus pulposus*) ostatak je hrptena tračka (*chorda dorsalis*) i tvore je polutekuće mukoidno tkivo koje sadrži rijetke okrugle stanice, te nježne ukrižene snopiće vlakana uloženi u amorfnu viskoznu tvar. Mekana jezgra je smještena između središnjih dijelova terminalnih površina tijela kralješaka, a vezivna se vlakna vežu za hrskavicu koja te ploštine oblaže.

Stanice u intervertebralnom disku razmjerno su malobrojne ($6000/\text{mm}^3$), a nalaze se posebice uz *anulus fibrosus* i u područjima završnih (terminalnih) ploča.

Fibrociti su smješteni poglavito u izvanjskom dijelu *anulus fibrosusa*, a hondrociti se nalaze u ostalom diskalnom tkivu i smatra se da je njihova prevlast u području *nucleus pulposusa* rezultat boljeg podnošenja avaskularne okoline. Pri tome hondrociti proizvode diskalni matriks u kojem su smješteni, te ga održavaju i obnavljaju.

Intercelularni matriks u intervertebralnom disku čini 10 do 30 % pulpozne jezgre, a oblikuje ga mreža vodom ispunjenih makromolekula. Glavne makromolekule intercelularnog matriksa jesu kolagen i proteoglikani (78).

Kolagenska vlakna prenose opterećenja pa čine najveći dio fibroznog anulusa (70%), te samo 20% strukture nukleusa pulpozusa (79), a uklopljena su u gel proteoglikana i vode. Proteoglikani se nalaze između lamela kolagenskih vlakana i najzastupljeniji su u području nukleusa pulpozusa, gdje čine 50% suhe tvari (77,78). Interakcija između proteoglikana i vode omogućuje difuziju hranjivih i otpadnih tvari, koja ima prehrambenu važnost, jer tijekom odrastanja intervertebralni disk postaje gotovo avaskularan, pa stanice ovise o difuziji tvari kroz matriks. Pri tome je primjerice difuzija glukoze (koeficijent $2,5 \text{ cm}^2/\text{sek}$) poput one u ostalih hrskavica u tijelu.

Voda je glavni sastojak intervertebralnoga diska i u mladih ljudi čini oko 85% do 92%, a u poodmakloj životnoj dobi samo 70% nukleusa pulpozusa (79). Ta je voda većinom izvanstanična, pa opskrba diska vodom poglavito ovisi o povratnoj perfuziji između diskalnog tkiva i hrskavične površine. Sadržaj je vode u intervertebralnom disku djelomice podložan i izvanjskim opterećenjima (tjelesna masa, položaji kralješnice i mišićna djelatnost) koja vodu istiskuju, a kad opterećenja prestanu, voda se vraća u disk (80,81).

Tkiva intervertebralnoga diska mogu se podijeliti na četiri koncentrična područja:

- izvanjski sloj fibroznoga prstena,
- unutrašnji sloj fibroznog prstena,
- prijelazno područje,
- mekana jezgra (82).

Tomu valja pridodati i tanke hrskavične ploče koje pokrivaju završne terminalne površine kralješćanih tijela.

Izvanjski (fibrozni) sloj anulus fibrozusa oblikuje uski prsten gusta vezivna tkiva s pravilno raspoređenim i čvrsto zbijenih kolagenskim vlaknima unutar usporedno poredanih lamela, a opisana su i elastična vlakna. U njemu je dvostruko više vezivnih vlakana nego u nukleusu pulpozusa i većina njih je kolagen tipa I, a mnogo manje je kolagena tipa II, III, IV i XI (82).

Unutrašnji (fibroartilaginozni) sloj anulus fibrozusa je deblji prsten koji uz kolagenska vlakna sadrži i hondrocite, a u njemu je znatno više kolagena tipa II (82). **Prijelazno područje** je tanki sloj veziva koji poglavito sadrži hondrocite.

Nukleus pulpozus najvećim dijelom oblikuje kolagen tipa II (85%), premda ima i kolagena tipa VI i XI, a amorfna tvar obiluje hijaluronskom kiselinom (82).

Završne (terminalne) ploče čine donju i gornju granicu intervertebralnog diska, a tvori ih koštana osnova prekrivena prozirnóm (hijalinóm) hrskavicóm, koju izlučuju hondrociti (82).

U djeteta u intervertebralnome disku postoje sićušne arterijice i njihov je nestanak prvi znak dobniĥ promjena. U tijeku prvoga desetljeća života gubi se i mukoidno tkivo, a postupno ga nadomješta vezivno hrskavično tkivo, koje se izdvaja uglavnom od anulus fibrosusa i hrskavičnih završnih ploča, pa nukleus pulposus postaje sve sličniji ostalim dijelovima diska.

1.4.1. Degeneracijske promjene u intervertebralnome disku

Degeneracijski procesi uzrokuju različite promjene morfologije intervertebralnoga diska, a o njihovoj etiologiji, unatoč opseĥnim istraĥivanjima, još uvijek nema potpune spoznaje. Histokemijske promjene se u pulpoznoj jezgri mogu zamijetiti već u drugome desetljeću života, a potom započinju i makroskopske promjene, te u fibroznom anulusu nastaju pukotine uz dehidraciju nukleus pulposusa i nastanak fisura u području fibroartilaginoznih terminalnih ploča (83).

U intercelularnome se matriksu unutar anulus fibrosusa razvija miksomatozna degeneracija uz gubitak organizacije kolagenskih vlakana. Broj se slojeva unutar anulusa smanjuje i prostori se među kolagenskim vlaknima proširuju, a vlakna postupno propadaju te u anulusu nastaju napukline (84,85).

U nukleusu pulposusa se smanjuje količina tekućine pa se umanjuju njegov obujam i visina. Broj se stanica unutar mekane jezgre također smanjuje, a uvećavaju se broj i promjer kolagenskih vlakana, te u središtu diska nastaju pukotine koje se šire prema završnim pločama, pa unutar nukleusa pulposusa kadšto nastaju i šupljine (85). Tijekom života se nukleus pulposus uz postupno smanjivanje djelomično nadomještava vezivnom hrskavicóm.

U terminalnim pločama prva je promjena subhondralna skleroza. U hijalinu se hrskavicu ulaĥu kalcijeve soli, a nastanak pukotina uzrokuje strukturnu dezorganizaciju, što istodobno smanjuje poroznost završnih ploča i remeti difuziju hranjiva u diskalna tkiva.

Danas je općeprihvaćeno motrište da je u degeneraciji intervertebralnoga diska najvaĥniji poremećaj promijenjena difuzija hraniva, kisika i otpadnih proizvoda metabolizma u diskalnom prostoru (78).

U najmlađoj životnoj dobi intervertebralni disk ima vaskularnu opskrbu, ali već u drugoj godini života ta krvna opskrba regredira, te do adolescentne dobi postaje ovisna o difuziji iz krvnih ťila razgranatih u tijelima kralješka iznad i ispod intervertebralnoga diska.

Poremećaji difuzije tvari iz krvnih žila također mogu biti uzrokovani dijabetičkim promjenama, vaskularnim bolestima, te drugim utjecajima na krvnu opskrbu područja. Na krvne žile u kralješcima mogu utjecati i različiti neurotransmiteri, primjerice noradrenalin i acetilkolin, koji također uzrokuju smanjenje krvne opskrbe (86). Difuzija pak može biti poremećena i promjenama u samim diskalnim tkivima zbog smanjenja sadržaja tekućine.

Naposljetku, i same terminalne ploče mogu biti zapreka prolazu tvari, jer progresivno postaju sklerotične i kalcificirane te se smanjuju pore lamine kribroze.

Posljedica loše difuzije kisika, hranjivih i otpadnih tvari jest smanjena koncentracija kisika u diskalnim tkivima, pa se aktivira anaerobni metabolizam i raste razina laktata. Laktati se pak ne mogu ukloniti difuzijom, pa se smanjuje pH i još se dodatno remete stanični metabolizam i biosintetske funkcije. Sve je rečeno razlogom daljnjih oštećenja intercelularnoga matriksa i degeneracije diska, te nastaje “opaki krug” poremećaja.

Stoga stanje prehrane može biti ugroženo, a posebice u velikim intervertebralnim diskovima. Nukleus pulpozus postaje amorfan pa često i diskoloriran, a smanjuju se njegova sposobnost vezanja vode za što su odgovorne monopolisaharidne i bjelančevinske sastavnice. Isušivanje, pak, nakon drugog desetljeća života razlogom je smanjenja elastičnosti nukleusa pulpozusa, te njegove sekvestracije, odlaganja vapnenih soli i nekroza uz omekšanje i slabljenje anulusa fibrozusa.

1.5. Primjena ultrazvuka u medicini

Ultrazvuk se u suvremenoj medicini rabi u dijagnostičke i u terapijske svrhe.

Pri tome se ultrazvuk niskog intenziteta primjenjuje u dijagnostici za prikaze tkiva i organa, a ultrazvukom visokog intenziteta tkiva se zagrijavaju i destruiraju u svrhu liječenja.

1.5.1. Fizikalne značajke ultrazvuka

Širenjem mehaničkih valova kroz medij, ovisno o frekvenciji, mogu nastati zvuk ili ultrazvuk, koji je prema fizikalnim svojstvima jednak zvuku a od njega se razlikuje frekvencijom višom od zamjetljive ljudskom uhu (87,88).

Pojedini se ultrazvučni valovi razlikuju valnom duljinom. Ultrazvučni se val u vodi širi brzinom od približno 1500 metara u sekundi, što je sukladno brzini širenja ultrazvuka u tkivima, a pri toj je brzini i uz frekvenciju od 1 MHz, valna duljina ultrazvuka 1,5 mm (89,90).

Kad ultrazvukom nastojimo razgraničiti dva objekta, najbolja se rezolucija postiže kod objekata kojih je veličina jednaka valnoj duljini. Ako pak želimo uporabiti fokusiranu ultrazvučnu energiju, tada je najmanji promjer u koji se energija može usredotočiti veličine valne duljine toga vala.

U medicini se najčešće primjenjuju frekvencije ultrazvučnog vala reda megaherza (MHz), jer je uz tu frekvenciju valna duljina manja od većine vidljivih struktura u tijelu, te je prikladna za demarkaciju i delineaciju organa i fokusiranje ultrazvučne energije u terapijske svrhe (91,92).

Osnovno svojstvo ultrazvučnog vala je u tome što energijskim djelovanjem u tijelu uzrokuje mehaničke promjene ili zagrijavanje u tkivima, a stupanj djelovanja ovisi o količini primljene energije (93-97).

Zagrijavanje tkiva nastaje apsorpcijom ultrazvučnog vala pri prolasku kroz tijelo (98). Pri tome već blago povećanje temperature u tijelu uzrokuje ireverzibilne promjene, a na temperaturi većoj od 43 °C nastupa termičko uništenje stanica (99,100).

Svako tkivo ima vlastiti koeficijent apsorpcije, te se tkiva s visokim koeficijentima znatno zagrijavaju. Tako kost i hrskavica, primjerice, imaju znatno više koeficijente apsorpcije te se znatno više zagrijavaju nego okolina. Stvarna pak oštećenja tkiva, prouzročena toplinskim zagrijavanjem tijekom primjene terapijskog ultrazvuka, u praksi mogu nastati isključivo zbog nestručnog rada i/ili pri primjeni prekomjerne energije (99,101,102).

Mehaničko djelovanje ultrazvuka na tkiva posljedica je kavitacije, koja može uzrokovati odumiranje stanica, napose u vrijeme rasta stanice kada su stanične membrane najosjetljivije (103-5).

Primjena kavitacijskog učinka u terapijskoj medicini potječe iz odontologije, gdje se već dugo vremena zubne naslage uklanjaju ultrazvučnim vibracijama kroz vodu kao medij (106).

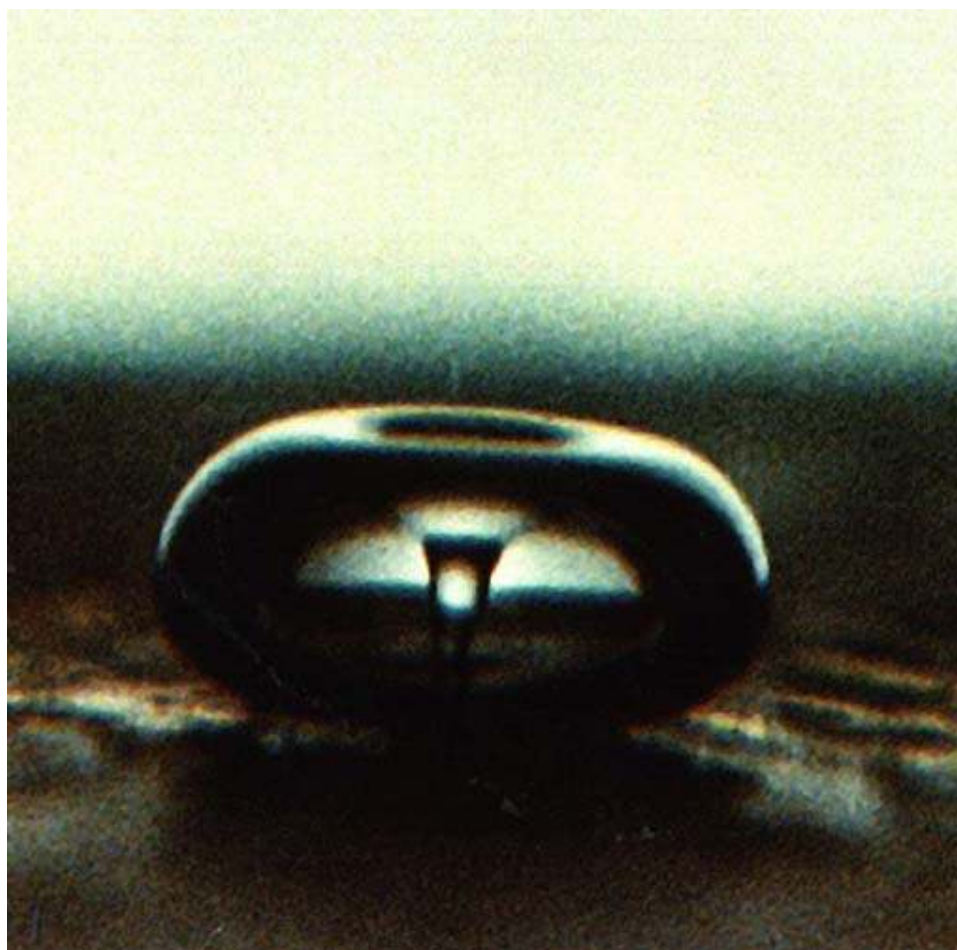
Kavitacija u tekućinama je pojava stvaranja mjehurića ispunjenih parom, plinom ili njihovim smjesama. Dva su osnovna oblika kavitacije u tekućinama: akustička kavitacija i hidrodinamička kavitacija.

Stvaranje mjehurića može biti stabilno ili nestabilno. Stabilna kavitacija je pojava rezonancije novonastalih mjehurića koji u okolnoj tekućini stvaraju vrtloge, što uzrokuje mehanički pritisak i deformiranje okolnih staničnih membrana i makromolekula (107,108).

Nestabilnom kavitacijom stvaraju se vrlo velike energije pri čemu nastaju slobodni radikali s učinkom poput ionizacijskoga zračenja (109).

Mjehurići mogu prouzročiti mehanička oštećenja tkiva a kolaps mjehurića može razviti lokalni termalni učinak i pritisak. Takvom se implozijom mjehurića u tekućini stvara hidro-

dinamičko strujanje uz intenzivno stvaranje snažnih lokalnih ultrazvučnih valova (mikroundularnih valova) do 1000 atmosfera, te lokalno povećanje temperature do 8000 °C, pojavu luminiscencije, ionizacije i drugih kemijskih i strukturnih promjena. Hidrodinamičkim strujanjem u tekućini se gibaju i druge čestice pa nastaje hidroabrazivno razaranje površinskih struktura (kavitacijska erozija). Čak i najtvrdi materijali mogu erodirati postupkom implozije kavitacijskih mjehurića (npr. kvarc, čelik) (110,111).

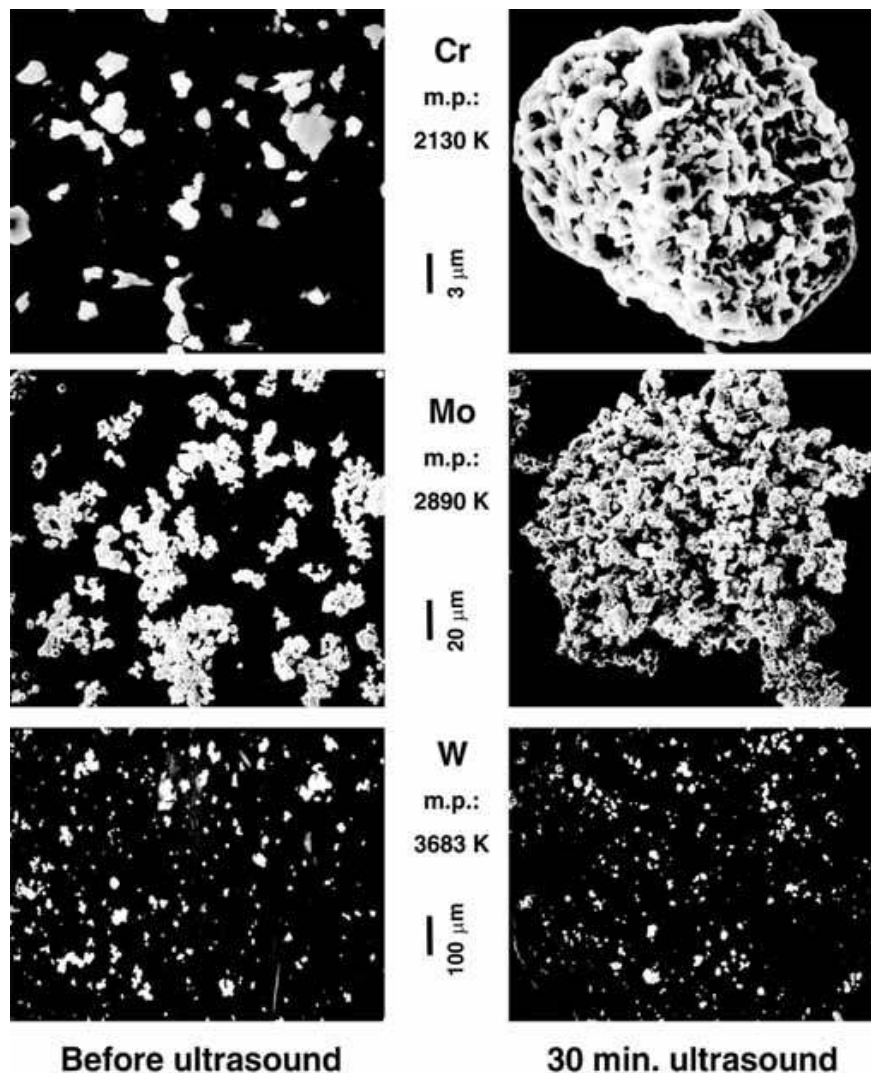


Slika 1.1. Mjehurić nastao pri pojavi kavitacije. U sredini je vidljiv vrtlog koji nastaje u trenutku urušavanja mjehurića. (Lawrence Crum Ph.D., University of Washington, Applied Physics Laboratory)

1.5.2. Povijesni pregled primjene u medicini ultrazvuka velike snage

Francuski znanstvenik *Paul Langevin* je nakon otkrića magnetostriktivnog i piezoelektričnog učinka na stvaranje ultrazvučnih valova ustvrdio štetan utjecaj ultrazvuka na tkiva. Slijedom te spoznaje su *Wood i Loomis* 1927. godine obavili prve eksperimentalne radove primjene ultrazvučnih valova na biološke medije. Zamijetili su da utjecajem ultrazvuka nastaju aglomeracija čestica, emulzifikacija, disperzija koloida, razaranje eritrocita, trganje osje-

tljivih tkiva, te zagrijavanje. Djelovanjem ultrazvuka u biološkom mediju dovelo je do puca-
nja spirogira i paramecija, što je u pokusima uzrokovalo ugibanje manjih riba i žaba (112).



Slika 1.2. Aglomeracija čestica metalne prašine kroma, molibdena i tungstena primjenom ultrazvuka (Kenneth S. Suslick The Chemistry of ultrasound, Encyclopedia Britannica: Chicago 1994:138-155)

Nakon prvih eksperimentalnih radova učinak je zagrijavanja i mikromasaže uporabljen za zagrijavanje tkiva i u prvoj kliničkoj primjeni tijekom fizikalne terapije.

Raimar Pohlman je u Berlinu 1938. godine uveo ultrazvučnu fizikalnu terapiju u kliničku primjenu. Uz preporuku da snaga ultrazvučnog snopa ne treba biti veća od $5\text{W}/\text{cm}^2$, a ultrazvučni aplikator valja stalno pokretati te izbjegavati insonizaciju kosti.

Danas se u fizikalnoj terapiji rabi ultrazvučna energija srednjeg intenziteta, apsorpcijom koje se postiže zagrijavanje i time se poboljšava krvni optjecaj u tkivima. Takav je intenzitet dostatan za zagrijavanje tkiva, ali ne i prevelik da bi prouzročio ireverzibilna oštećenja. Većina suvremenih ultrazvučnih pretvarača u fizikalnoj medicini djeluje u frekvencijskom pod-

ručju od 800 kHz do 1 MHz. Takva ultrazvučna polja pri širenju kroz tkiva imaju mehaničke učinke zbog ultrazvučne masaže i poboljšanju protjecanja krvi u krvnim žilama i kroz mišićna tkiva i to toplinski učinak poradi apsorpcije ultrazvučne energije u tkivima.

U terapijskoj primjeni ultrazvuka u fizikalnoj se medicini danas rabe akustički intenziteti od 0,1 do 5 W/cm². Tom se razinom energije u fizikalnoj terapiji smanjuje bol u mišićima i liječe reumatske bolesti; ubrzava se cijeljenje rana; uklanjaju se naslage celulita neinvazivnim postupkom; liječe upale desni u stomatologiji, i sl.

Boyle (113) je 1927. godine prikazao da se utjecajem ultrazvuka u tekućini oblikuju mjehurići plina, čime se ostvaruje mogućnost primjene ultrazvuka velike snage u medicini.

U to su vrijeme mogućnosti provjere učinka ultrazvučne energije u tkivima bile ograničene, ali veliki broj autora ističe činjenicu da ultrazvuk dostatno velike energije ima značajne učinke na tkivo, te su predložili uporabu ultrazvuka u kirurgiji za fokusirano „spaljivanje“ tkiva (114).

Lynn i Putnam su 1941. godine prvi ultrazvučnim valovima uzrokovali oštećenje mozga u pokusnih životinja i pokazali su da jedino tkivo koje je uz kost može biti oštećeno, dok su oštećenja dubljih struktura moguća samo uz uklanjanje koštanog dijela lubanje (114).

Unatoč pak svim navedenim nastojanjima, smatralo se da će ultrazvuk velike snage imati primjenu samo u laboratorijske i istraživačke svrhe.

Prvi eksperimentalni uređaj za uklanjanje zubnih naslaga s pomoću ultrazvučnoga "skalpela" uz fizikalni mehanizam zagrijavanja i kavitacije, načinjen je 1947. godine.

Naime pokazalo se da uporaba ultrazvučnih uređaja u stomatologiji ima bitne prednosti u usporedbi s dotadašnjim hidrauličkim rotacijskim uređajima.

Postupno se potom uvode i novokonstruirani uređaji za primjenu ultrazvučne energije kojima je povećana preciznost u radu i pojednostavljeno rukovanje. Prvi takav uređaj konstruirao je oftalmolog *Kelman* 1967. godine, za postupak „fakoemulzifikacija“, odnosno uklanjanja zamućene očne leće ultrazvučnim instrumentom. Uspješna primjena takvog postupka pokazala je da se niska razina ultrazvučne energije može primijeniti prigodom operacija u malom i osjetljivom volumenu biološkog tkiva kakvo je ljudsko oko (115).

Primjena fakoemulzifikacije vrlo je brzo zainteresirala i mnogobrojne neurokirurge, koji su pretpostavili mogućnost primjena istovjetnog uređaja u uklanjanju mozgovnih tumora (116,117).

U razdoblju od 1968. do 1974. godine skupina je ruskih ortopeda intenzivno istraživala mogućnosti primjene ultrazvučnih kirurških sustava u postupcima rezanja koštana tkiva i osteosinteze u kirurgiji (118).

Istodobno se razvijao i poseban uređaj nazvan ultrazvučni aspirator, koji je tijekom godina dobio široku primjenu u kardijalnoj kirurgiji, abdominalnoj kirurgiji, neurokirurgiji, ginekologiji i oftalmologiji (119).

Stumpff je 1975. godine predložio primjenu kirurških ultrazvučnih uređaja u kardiokirurgiji za rekanalizaciju koronarnih arterija (120), dok su također za slične postupke znatan doprinos dali i *AS Hong* 1990. godine i *Ernst* 1994. godine (121,122).

Fry (123) je sa suradnicima 1950. godine istraživao učinak visokoenergijskog ultrazvuka na mozak i kralješničnu moždinu pokusnih životinja (žaba, miševa, štakora, mačaka i majmuna). Zaključio je da ultrazvučna energija uzrokuje ireverzibilna oštećenja bijele tvari, ali ne i sive tvari. Najosjetljiviji dio bijele tvari su mijelinske ovojnice, aksijalni cilindri i glijalni elementi. U sivoj su tvari najosjetljivije mijelinske ovojnice, aksijalni cilindri i neurociti (124).

Fry je zajedno s *Meyersom* 1957. godine nakon kraniotomija rabio ultrazvuk za destrukciju dijelova bazalnih ganglija u bolesnika s Parkinsonovom bolesti, a *Peter Linstrom* je radio ultrazvučna oštećenja frontalnoga režnja u moribundnih bolesnika s malignim bolestima kako bi im ublažio bol. Istodobno se pokazalo da se zbog promjena smjera ultrazvučnog vala pri prolasku kroz različita tkiva predmnijevana lokacija oštećenja mozga razlikuje od stvarne (124).

Sredinom 1970-ih godina skupina je američkih neurokirurga, pretpostavivši mogućnosti primjene ultrazvuka velike snage u neurokirurgiji, obavila preliminarna istraživanja histoloških promjena u živčanom tkivu koje su bile uzrokovane ultrazvučnim aspiratorom (125). Tim su istraživanjem uspoređeni različiti dotada primjenjivani postupci u uklanjanju mozgovnih tumora s ultrazvučnim aspiratorom, te su dokazali da ultrazvučni aspirator ne stvara veće oštećenje od drugih uvriježenih postupaka i instrumenata. Stoga je danas nezamisliva neurokirurška ustanova bez ultrazvučnoga kirurškog sustava.

1.5.3. Kirurške primjene ultrazvuka velike snage

Posljednjih se desetljeća dvadesetoga stoljeća terapijski ultrazvuk sve više primjenjuje u mnogim granama medicine (97). (Tablica 1.1.)

Tablica 1.1. Primjena kontaktnih ultrazvučnih kirurških sustava

Opća kirurgija	Resekcije jetre, gušterače, slezene, crijeva, kolecistektomija
Neurokirurgija	Uklanjanje tumora mozga (meningeoma, glioma, adenoma hipofize, Schwannoma, i sl.)
Urologija	Parcijalna nefrektomija, prostatektomija
Ginekologija	Histerektomija, uklanjanje endometrioza, kondiloma, vulvarnih tumora)
Kardiokirurgija	Rekanalizacija koronarnih arterija, preparacija i mobilizacija pri liječenju perikarditisa, čišćenje prstenova kod zamjene zalistaka
Torakalna kirurgija	Resekcije pluća
Plastična i rekonstruktivna kirurgija	Disekcija malih krvnih žila i živaca, uklanjanje lipoma
Oftalmologija	Fakoemulzifikacija
Ortopedija	Rezanje i usitnjavanje koštanog tkiva
Onkologija	Uklanjanje tumora i limfnih čvorova

Kirurški ultrazvučni uređaji dijele se na dvije osnovne skupine ovisno o elektroakustičkim značajkama ultrazvučnih polja velike snage i položaju ultrazvučne sonde u odnosu na tretirano tkivo:

- neinvazivni postupci ultrazvučne kirurgije u kojih učinak ultrazvuka nastaje udaljeno od mjesta primjene: izvantjelesna litotripsija udarnim valovima – ESWL i fokusirani ultrazvuk velikog intenziteta.
- minimalno invazivni postupci ultrazvučne kirurgije u kojih se ultrazvučna energija izravno usmjerava u područje primjene: kontaktni ultrazvučni kirurški sustav – CUSA i ultrazvučni aplikatori za intersticijsku termalnu koagulaciju.

Izvantjelesna litotripsija udarnim valovima (eng. Extracorporeal shock wave lithotripsy – ESWL) podrazumijeva generiranje niza jediničnih impulsa ultrazvučne visoke pozitivne amplitude zvučnoga tlaka izvan ljudskoga tijela koji se fokusiraju na željeno mjesto unutar ljudskog tijela (žučni, bubrežni ili ureterski kamenac). Postupak je u kliničku primjenu uveden 1980. godine, a za izvođenje udarnih valova služi elektrohidraulički, elektromagnetski ili piezoelektrični izvor (126).

Fokusirani ultrazvuk (engl. *Focused ultrasound surgery* – FUS) je izvantjelesni kirurški postupak kojim je moguće selektivno uništiti dijelove tkiva duboko smještenih unutar ljudskoga tijela. Učinak fokusiranog ultrazvuka temelji se na stvaranju ultrazvučnog polja koje u fokusu ultrazvučnog pretvarača proizvodi dostatno visoke akustičke intenzitete i toplinsku energiju, što u tretiranim tkivima uzrokuje koagulacijsku nekrozu (127). Fokusirani ultrazvuk se od 1990-ih godina redovito rabi u oftalmologiji, urologiji, ginekologiji, a najviše u postupcima liječenja benigne hiperplazije prostate (128).

Ultrazvučni aplikatori za intersticijsku termalnu koagulaciju fokusirajući su uređaji koji se uvode kroz male kirurški načinjene ili postojeće otvore na tijelu (uretra, rektum) (129). Tkivo se izravno izlaže djelovanju ultrazvuka u trajanju 30 do 60 minuta, te se zagrije na temperaturu od 45°C. Za razliku od ESWL i FUS postupka, gdje se ultrazvučna energija fokusira iz više piezoelektričkih pretvarača, u intersticijskoj termalnoj koagulaciji se rabi jedan piezoelektrički prijetvornik. Novije pak generacije uređaja sadrže više jednakih piezoelektričkih prijetvornika koji formiraju uži ultrazvučni snop s visokim akustičkim intenzitetima u fokusu (129).

Kontaktne ultrazvučne kirurške uređaje uključuju ultrazvučne aspiratore i kontaktne ultrazvučne sonde.

Ultrazvučni aspirator potječe od prvog uređaja primijenjenog u kirurškom liječenju katarakte („Kavitronski fakoemulzifikatorski aspirator“ tvrtke Cavitron ultrasonic, Long Island, New York) da bi se poslije slični uređaji upotrijebili i u uklanjanju tumora središnjeg živčanog sustava.

Tvrtka Cooper Medical Corporation razvila je specifični ultrazvučni aspirator za neurokirurške zahvate koji je nazvan Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (kratica CUSA), što je danas ostao sinonim za sve ostale ultrazvučne kirurške aspiratore, neovisno o proizvođaču.

Ultrazvučni je aspirator disekcijski uređaj koji tkivo razara vibracijom i potom čestice uklanja ispiranjem i sukcijom. Ultrazvučni aspirator selektivno fragmentira i aspirira tkiva koje sadrže veliki postotak vode, a istodobno šteti tkiva s malim udjelom vode i velikim sadržajem kolagena i elastina. Longitudinalnim vibracijama vrška sonde razara tkivo efektom čekića. Brzim pokretima vrška sonde prema tkivu i od tkiva ($f:23000\text{Hz}$) u tkivima s velikim postotkom vode stvaraju se zračni mjehurići između površine tkiva i vrha sonde, što uzrokuje mikroeksplozije i mikroimplozije koje razaraju stanične membrane (130).

Koncentrirana mehanička ultrazvučna energija na vrhu ultrazvučne sonde akustičkog je intenziteta do $900\text{W}/\text{cm}^2$ uz vršne amplitude titranja vrha sonde $300\mu\text{m}$ i akceleraciju do 400000 m/s^2 . U operacijskim uvjetima rada, broj mehaničkih udara vrha sonde odgovara radnoj frekvenciji pretvarača iz kojih proizlaze lokalno inducirane sile u okolini vrha sonde, velike brzine titranja čestica, akustička mikrostrujanja, visoki dinamički tlakovi ($p=500\text{kPa}$). Većina uređaja radi u frekvencijskom području od 20kHz do 40kHz , dok jedino sustavi za primjenu u oftalmologiji rade u frekvencijskom pojasu od oko 60kHz .

Tablica 1.2. Frekvencijska područja i način primjene ultrazvuka velike snage u kirurgiji

Frekvencijsko područje rada uređaja	Neinvasivna kirurgija	Minimalno invazivna kirurgija
(20-60) kHz	Nema primjene	Kontaktni ultrazvučni kirurški sustavi (CUSA*)
(200-300) kHz	Litotriptori (izvantjelesna litotripsija udarnim valovima)	Nema primjene
(0.3-3) MHz	Fokusirani ultrazvuk visokog intenziteta (FUS)	Nema primjene
(0.9-15) MHz	Nema primjene	Ultrazvučni aspiratori za intersticijsku termalnu koagulaciju

*engleska kratica CUSA= "*Contact ultrasound surgical aspirator*".

Suradnjom Klinike za neurokirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu i stručnjaka iz Brodarskog instituta u Zagrebu, te s Elektrotehničkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu konstruirana je originalna kontaktna ultrazvučna mikrosonda (UKM). Prvi funkcionalni prototip sastojao se od ultrazvučnog generatora i pretvarača, mehaničkog koncentratora i endoskopskog nastavka u obliku titanske žice. Promjer ultrazvučne kontaktne mikrosonde od 1,6 mm omogućuje uvođenje sonde kroz radni kanal endoskopa, a radna frekvencija uređaja je 23 kHz.

Istražena je mogućnost prijenosa visokoenergijskog ultrazvuka kroz titansku žičanu sondu uređaja, te učinkovitost UKM u kontroliranoj punktfornnoj destrukciji mozgovnog tkiva štakora Wistar. Histološki preparati su pokazali zonu termičkog oštećenja od 100 do 200 μm oko sonde, i zonu ultrastrukturnih promjena od 200-300 μm čime je pokazana pošteditnost mikrosonde prema priležecim neurovaskularnim strukturama (131).

Ultrazvučna kontaktna mikrosonda oštećuje tkivo mehaničkim djelovanjem koje nastaje zbog longitudinalnih pomaka vrška titanske mikrosonde. Također uzrokuje zagrijavanje tkiva, te mikrotrganje uzrokovano velikim mehaničkim naprežanjima i makrotrganje zbog kavitacije. Budući da su navedene lezije malog promjera, nepoželjni učinak mikrosonde na okolna tkiva je zanemariv.

1.5.4. Definiranje i obilježja ultrazvučnog polja

Osnovni gradbeni elementi ultrazvučnih uređaja, pa tako i uređaja koji je primijenjen tijekom ovog eksperimentalnog rada jesu: generator snage i ultrazvučni pretvarač-sonda.

Električna energija frekvencije cca 25000 Hz (Herza) pretvara se u uređaju u mehaničku, odnosno kako se primijeni na eksperimentalni materijal na zvučnu ili akustičku energiju.

Količina energije E (J) ultrazvučnih titraja koja se dovodi u zonu djelovanja vrha ultrazvučne sonde (engl. probe tip) u vremenu ekspozicije polja t (s) potrebna za aplikaciju rezanja ili destrukcije je (relacija 1) (132,133):

$$E = P_a \cdot t \quad (1)$$

gdje je:

P_a = privedena akustička snaga [W]

t = vrijeme izloženosti ultrazvuku [s].

Isijana privedena akustička snaga P_a obično se karakterizira akustičkim intenzitetom I [W/m^2], koji je jednak protoku akustičke snage P_a po jedinici površine s [m^2] u smjeru širenja akustičkog vala (relacija 2):

$$I = \frac{P_a}{s} \quad (2)$$

Osim akustičke energije E , privedene akustičke snage P_a , primjenom ultrazvučnog uređaja formira se ultrazvučno polje koje karakteriziraju sljedeći parametri (134,135):

- zvučni tlak p [Pa],
- pomak ili elongacija čestice medija koji titra ζ [m],
- titrajna brzina v [m/s],
- karakteristična akustička impendancija R_s [Ws/m^3] ili [RAYL = $Pa \cdot s/m$],
- frekvencija titranja f [Hz] ili kružna frekvencija $\omega = 2\pi f$.

Gore naznačene fizikalne veličine koje karakteriziraju zvučno (akustičko) polje su povezane relacijom (3):

$$I = \frac{P_a}{s} = \frac{p^2}{\rho c} = pv = v^2 \rho c = \omega^2 \rho c \zeta^2 \quad (3)$$

gdje je

c [m/s]- brzina širenja zvuka u materijalu

ρ [kg/m^3]- gustoća materijala.

Vrijednosti veličina c i ρ za pojedine vrste materijala dane su u Tablici 1.3.

Tablica 1.3. Vrijednosti brzine širenja zvuka i karakteristične impedancije za pojedine tvari

Tvar ili tkivo	Temperatura °C	Brzina širenja zvuka c (m/s)	Karakteristična impedancija ρc (Pa·s/m)·10 ⁶
Zrak	20	343	415
Kisik	0	317,2	453
Voda (svježa)	20	1481	1,48
Alkohol (etilni)	20	1150	0,91
Glicerin	20	1980	2,5
Jetra	37	1560	1,65
Krv	37	1530	1,62
Mozak	25	1538	1,59
Mišić	24	1568	1,66
Masno tkivo	25	1467	1,32
Očna leća	20	1531	1,52
Bubreg	25	1559	1,69
Kost	37	2700-4100	3,2-7,4
Kost lubanje	-	3660	6,22
Aluminij	37	6420	17,3
Željezo	37	5800	45,8

Pri širenju zvučnog vala na granici dvaju medija različitih valnih impedancija $Z_1=\rho_1c_1$ i $Z_2=\rho_2c_2$ dio ultrazvučne energije će se reflektirati od granice, a drugi će prijeći u drugi medij. Zbog diskontinuiteta medija, a kontinuiteta akustičkog tlaka i titrajne brzine može se dobiti koeficijent refleksije po tlaku R (relacija 4) (137,138):

$$R = \frac{p_r}{p_i} = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_1 + Z_2} = \frac{\rho_2 c_2 - \rho_1 c_1}{\rho_1 c_1 + \rho_2 c_2} \quad (4)$$

i koeficijent prijelaza energije T iz medija 1 u medij 2 prikazan je relacijom (5):

$$T = \frac{p_t}{p_i} = \frac{2 \cdot Z_2}{Z_1 + Z_2} \quad (5)$$

gdje su p_i , p_r i p_t amplitude upadnog, reflektiranog i prenesenog vala.

Iz relacije (4) i (5) uočava se da prolaz ultrazvučne energije na granici dvaju medija ovisi o odnosu karakterističnih impedancija i, ako su karakteristične impedancije dvaju sredina (medija) jednake, neće biti refleksije i prolaz ultrazvuka je potpun (totalan) (138,139).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Poticaj istraživanju

Zamisao o primjeni ultrazvučnog aspiratora na diskalna tkiva nije nova, pa se pretpostavilo da bi se ultrazvučni aspirator mogao uporabiti za emulzifikaciju i aspiraciju pulpozne jezgre intervertebralnog diska u cervikalnom i lumbalnom području. Unatoč toj spoznaji, primjena visokoenergijskog ultrazvuka u liječenju hernijacije intervertebralnog diska dosad nije zaživjela. Razlog tome su tehnička i ergonomska ograničenja uporabe tih uređaja u kirurgiji intervertebralnog diska, a istodobno još uvijek nisu potanje provjereni učinci visokoenergetskog ultrazvuka na tkiva intervertebralnog diska.

Dosadašnja su iskustva u primjeni visokoenergijskog ultrazvuka putem ultrazvučne kontaktne mikrosonde u neurokirurgiji pokazala povoljan učinak, a istražen je samo učinak ultrazvuka velike energije na mozgovna tkiva. Predloženim istraživanjem želi se provjeriti opravdanost primjene visokoenergijskog ultrazvuka na tkiva intervertebralnog diska i prosuditi izglednost njegove moguće primjene za kirurško liječenje diskalnih hernijacija u području slabinskog dijela kralješnice.

Udarni val kontaktne ultrazvučne sonde trebao bi ostvariti energiju dostatnu i za emulzifikaciju tkiva intervertebralnog diska. Budući da su operacije intervertebralnog diska među najučestalijim zahvatima u neurokirurgiji, uporaba visokoenergijskog ultrazvuka mogla bi unaprijediti dosad postojeće operacijske postupke. Smanjenjem opsega pokreta pri uporabi ultrazvučne kontaktne mikrosonde u odnosu na uklanjanje diskalnih tkiva hvatačima, smanjuje se i pritisak na živčane korijene i duralnu vreću, te izostaje ugroza od oštećenja tvrde moždinske ovojnice i posljedične postoperacijske likvoreje.

2.2. Ciljevi istraživanja

Radna hipoteza je da bi uporaba ultrazvučne kontaktne mikrosonde mogla uspješno emulzificirati tkiva intervertebralnog diska i time omogućiti radikalno uklanjanje diskalnog tkiva, te umanjiti mogućnost postoperacijskih komplikacija.

Ultrazvuk velikih intenziteta uzrokuje zagrijavanje i destrukciju tkiva, te unutar tkiva potiče difuziju i kemijske promjene. Izraženost pojedinih učinaka ovisi o obliku i intenzitetu ultrazvučnog polja, trajanju izloženosti, količini ultrazvučne energije i brzini njezinog postizanja, te o vrsti tkiva u kojemu se ultrazvučna energija primjenjuje.

Stoga je najprije potrebno odrediti razine energije pri kojima se razaraju promijenjena hrskavična tkiva intervertebralnog diska, uz poštedu okolnih zdravih tkiva. Istodobno je potrebno provjeriti izgled ultrazvučnog polja pri uporabi različitih oblika završnih instrumenata kojima se ultrazvučna enerija aplicira u tkivo. U istraživanju će se nastojati odrediti način rasapa i vrste energije (toplinska, mehanička) u području aplikacije ultrazvuka. To bi omogućilo odabir oblika završnog alata, te razine ultrazvučne energije koja omogućuje klinički učinkovitu destrukciju tkiva intervertebralnog diska.

Sukladno dobivenim eksperimentalnim rezultatima valjalo je provjeriti može li se kontaktna ultrazvučna sonda uspješno primijeniti u mikrokirurškoj tehnici i u endoskopskim zahvatima uklanjanja diskalnog tkiva.

Razvoj takvog neurokirurškog zahvata omogućio bi minimalno invazivni postupak endoskopskom aplikacijom ultrazvuka, uz stvaranje strogo ograničene kontrolirane lezije, te potpuno očuvanje okolnih krvnih žila i zdravih tkiva.

Očekujemo da će istraživanje pokazati način djelovanja visokoenergijskog ultrazvuka na diskalna tkiva, te parametre ultrazvučnog polja u kojih će učinak na tkivo pulpozne jezgre diska biti najuspješniji.

Rezultati istraživanja o učinkovitosti primjene ultrazvučne kontaktne mikrosone na diskalna tkiva imat će praktičnu vrijednost u kliničkome radu, a poslužiti će i kao osnova daljnjih istraživanja.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ultrazvučna kontaktna sonda i generator ultrazvučne energije

Tijekom posljednjih petnaestak godina radom na nekoliko znanstvenih projekata iz područja ultrazvuka i medicine, odobrenih od Ministarstva znanosti Republike Hrvatske, uspostavljena je bliska suradnja između stručnjaka različitih institucija (Klinika za neurokirurgiju KBC Zagreb, Elektrotehnički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za istraživanje mozga Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Brodarski institut) u istraživanju visokoenergetskog ultrazvuka i njegove primjene u neurokirurgiji.

Prva istraživanja rezultirala su izradom prvog funkcijskog prototipa NECUP-1 (Neurosurgical Endoscopic Contact Ultrasonic Probe, Version-1), generatora velike ultrazvučne energije za primjenu kontaktnog ultrazvuka u neurokirurgiji. Prototip je konstruiran za endoskopsku primjenu u postupku liječenja hidrocefalusa postupkom treće ventrikulocisternostomije, ali se njegov učinak može iskoristiti i u drugim kirurškim granama: uklanjanje tumora ili cisti u jetri, u kirurgiji srca i krvnih žila, stomatologiji, traumatologiji, oftalmologiji, ginekologiji i sl.

Nakon izrade prototipa NECUP-1 2001. godine, eksperimentalnim se radom pristupilo tehničkom unapređenju uređaja, te je 2004. načinjen novi uređaj NECUP-2 (Neurosurgical Endoscopic Contact Ultrasonic Probe), koji se rabi u svakodnevnoj kliničkoj praksi liječenja hidrocefalusa.

Uređaj NECUP-2, kao što se uočava na slici 3.1., sastoji se od ultrazvučnog generatora snage, piezoelektričnog pretvarača, nekoliko tipova univerzalnih ultrazvučnih kontaktnih sonotroda načinjenih od titana sa završetkom M5, M6 i M8. Na slici 3.2. prikazan je dio ultrazvučnog pretvarača s mehaničkim koncentradorom i nastavkom ultrazvučne kontaktne probe – sonotrode načinjene od titana promjera 1,6 mm izrađenu za prolaz kroz radni kanal endoskopa.



Slika 3.1. NECUP 2



Slika 3.2. Ultrazvučni pretvarač s mehaničkim koncentradorom i sonotrodom od titana promjera 1,6 mm za endoskopsku primjenu; ventrikuloskop

Ultrazvučni uređaj UP 200 S (Slika 3.3) ima integrirani ultrazvučni pretvarač bez fleksibilnog kabela, s mogućnošću učvršćenja s pomoću vijčane veze M8 više tipova sonotroda. Za rad su dostupne sonotrode promjera 1,2,3,7 mm ($\varnothing = 1,2,3,7$ mm).

Budući da ultrazvučni generator snage ima ulaznu električnu snagu od 200W (Watta), ovim se uređajem može postići snažan akustički intenzitet rada do 600 W/cm^2 .

S druge strane uređaj NECUP-2 omogućuje fino podešavanje snage i u subkavitacijskom području intenziteta, tako da je primjenom tih dvaju uređaja zastupljeno široko područje primjene ultrazvučne energije na eksperimentalnom uzorku.



Slika 3.3. Ultrazvučni uređaj velike snage UP 200s s integriranim UZ pretvaračem bez fleksibilnog kabela.

3.2. Ultrazvučni generator

Kod uređaja NECUP-2, a također i uređaja UP 200s iskorišten je princip samopobudnog oscilatora snage, čija rezonantna frekvencija, ako oscilator ispravno radi, odgovara rezonantnoj frekvenciji ultrazvučnog pretvarača. Na taj je način postignuto da se rezonantna frekvencija titraja ultrazvučne glave nalazi unutar titrajne frekvencije od ± 1 Hz mehaničke rezonantne frekvencije ultrazvučnog pretvarača. Postignuto je da je rezonantna frekvencija obaju uređaja $f \approx 25000\text{Hz} \pm 1$ Hz uz raspoloživu električnu snagu na ulazu oba uređaja.

3.3. Ultrazvučni pretvarač

Ultrazvučni pretvarač titranjem ostvaruje longitudinalne kretnje vrha sonde. Kod ovih uređaja kao prijetvornici električne energije u mehaničku energiju mogu poslužiti magnetostriksijski i piezoelektrički ultrazvučni pretvarači.

Magnetostriksijski pretvarač radi na principu magnetostriksijskog ili Jouleovog učinka. Engleski Znanstvenik J. Joule je 1847. godine primijetio da, ako se uzorak nekog feromagnetičkog materijala u obliku štapa dužine l postavi u smjer magnetskog polja jačine H , može se primijetiti promjena dužine za vrijednost Δl . Pojava magnetostriksije vezana je uz nastanak mehaničkih sila pri magnetiziranju feromagnetskih materijala. Svaki feromagnetski materijal sastoji se od spontanih područja magnetizacije (domena) veličine 10^{-8} do 10^{-9} cm^3 .

Procesom vanjske magnetizacije te domene svrstavaju se u pravcu magnetizacije i tako dolazi do promjena dimenzija kristalita. Magnetostriksijski učinak uočen je kod čistih feromagnetskih materijala (željezo, nikal, kobalt) i kod legura (permedur, permaloj, kobaltnikal), a i nekih nemagnetskih materijala. Veličina deformacije za neki magnetostriksijski materijal ne ovisi samo o jakosti magnetskog polja nego i o načinu obrade, obliku ispitnog uzorka i temperaturi. Povećavanjem temperature magnetostriksijski efekt slabi i kod određene temperature, koja se naziva Curieva temperatura, potpuno nestaje.

Feromagnetski i mehanički gubici energije kod ovih su pretvarača veći nego kod piezomaterijala, i koeficijent iskoristivosti je 40-50%. Zbog većeg toplinskog zagrijavanja kod ovih pretvarača u terapijskoj primjeni dolazi do problema odvođenja topline, te se stoga u kliničkoj praksi češće rabe piezoelektrički pretvarači. Magnetostriksijski pretvarači rabe se za generiranje i prijam ultrazvučnih valova u području od nekoliko desetaka Hz (Herza) do nekoliko stotina kHz (kiloHerza), što su manje frekvencije nego što je moguće postići piezoelektričkim pretvaračima.

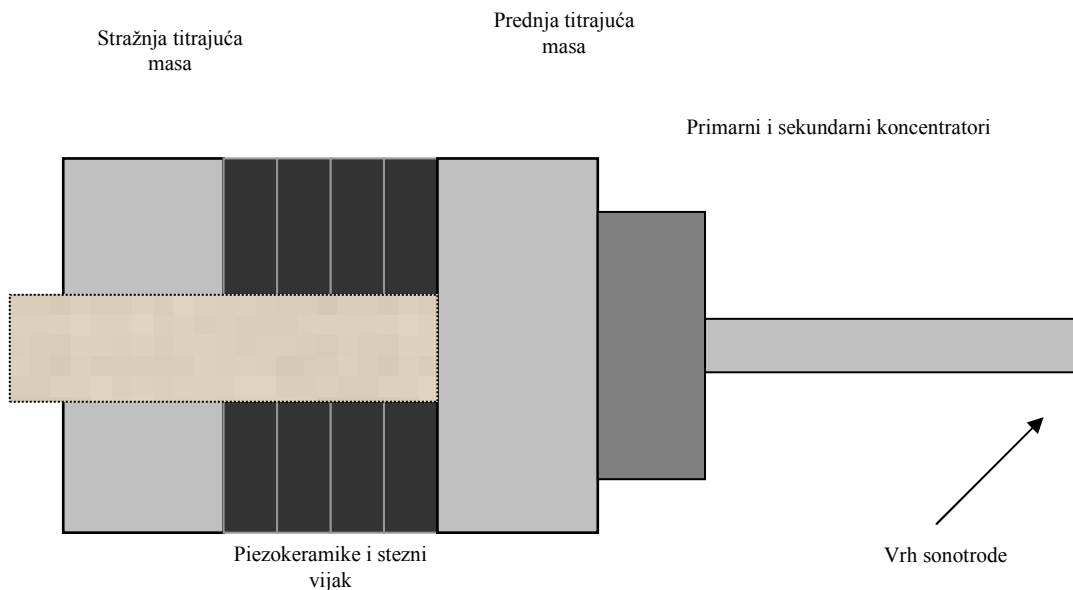
Osim uporabe magnetostriksijskih materijala, osnovne zahtjeve koje ultrazvučni pretvarači moraju ispuniti za učinkovitu primjenu u kontaktnim ultrazvučnim kirurškim sustavima, moguće je ispuniti i primjenom piezoelektrične keramike kao izvora mehaničkih titraja.

Osnovna je prednost piezoelektričnih pretvarača u tome što omogućuju stvaranje mehaničkih titraja u širokom rasponu frekvencija.

Piezoelektrički učinak ostvaruju pojedini kristali a posljedica je deformacija kristala prolaskom električne struje kroz kristal. U konstrukcijama složenih piezoelektričnih pretvarača, piezoelektrični materijal posebnog oblika (disk, prsten, kvadar, itd.) smješten je između prednjeg i stražnjeg metalnog nastavka. Takva konstrukcija je poznata kao Langevinov ultrazvučni pretvarač i u praksi se obično rabi u različitim primjenama ultrazvuka velike snage (Slika 3.4.).

Dovođenjem električne struje na takvu konstrukciju piezoelektričnih kristala, zbog njegove deformacije dolazi do longitudinalnih titraja metalnog nastavka koji proizvodi ultrazvučnu energiju.

U praksi se prednji metalni nastavci i dodatni koncentratori mehaničke energije izrađuju od lakših materijala koji su obično na bazi titanskih ili aluminijskih legura, dok se stražnji metalni nastavci u pravilu izrađuju na osnovi alatnih nehrđajućih čelika.



Slika 3.4. Prikaz piezoelektričnog pretvarača

U uređajima NECUP-2 i UP 200s rabi se također složeni piezoelektrički pretvarač Langevinovog tipa (Slika 3.5). Složeni piezoelektrički pretvarač sastavljen je od piezoelektričnih prstenova okomitih na uzdužnu osovinu, načinjenih na osnovi barij cirkonat titanata, koji zajedno s prednjim i stražnjim metalnim nastavkom čine jedan rezonantni longitudinalni sistem. Prednji metalni nastavak načinjen je od legiranog titana karakteristične impedancije, a stražnji metalni nastavak načinjen je od legiranog nehrđajućeg čelika s povećanom specifičnom gustoćom materijala. S pomoću vijka povećane čvrstoće cijela složena konstrukcija pretvarača dovedena je u stanje statičkog mehaničkog predtlaka, tako da je postignut optimalan koeficijent elektromehaničke pretvorbe pretvarača. Za vlastitu rezonantnu frekvenciju odabrana je frekvencija titranja sistema od 25000 Hz (25kHz), što je postignuto optimizacijom uređaja. Optimizacija je načinjena radi ostvarenja maksimalnog učinka ili efikasnosti, tj. dobivanja najveće akustičke snage u radu za postizanje mehaničkog učinka ultrazvučnog

pretvarača. Prelazak na neke više frekvencije rada doveo bi pak do povećanja opterećenja ultrazvučnog pretvarača a time i težine uređaja. Više frekvencije rada od npr. 50kHz dovele bi do smanjenja amplitude titranja i time do smanjenja potrebne količine energije titranja u zoni djelovanja vrha sonde ultrazvučnog uređaja. Na prednju se stranu pretvarača može navojem H10 spojiti sonotroda prikladnog oblika čija duljina mora odgovarati višekratniku polovine valne duljine ($l = x \cdot \lambda / 2$) složenog ultrazvučnog pretvarača radne rezonantne frekvencije.

Slika 3.5. Piezoelektrički pretvarači u obliku sendviča (prsteni barij cirkonat titanata) s različitim s prednjim i stražnjim metalnim nastavkom u NECUP-UPROMS ultrazvučnom uređaju (UZP-ultrazvučni pretvarač)

Mehanički su gubici zbog titranja kod piezoelektričnog pretvarača manji nego magnetos-



trikijskih, pa je koeficijent elektroakustičkog iskorištenja do 75%. Frekvencijsko područje uporabe piezoelektričnih pretvarača je do GHz-a (gigaHerza) i rabe se za generiranje i prijam ultrazvučnih valova.

Zbog primjene u medicini, izvori kontaktnog ultrazvuka velike snage za kirurške svrhe obično imaju barem dva stupnja pretvorbe i prijenosa energije. Prvi stupanj čini složeni ultrazvučni pretvarač koji omogućuje pretvorbu električne energije u mehaničku energiju, dok drugi stupanj omogućuje prijenos stvorenih elastičnih titraja i emisiju u tretirani medij. Najčešće se drugim stupnjem osigurava koncentracija mehaničke energije na radnom dijelu elektromehaničkog sklopa, što zahtijeva vrlo točne mehaničke dimenzije ovoga stupnja.

Koncentratori mehaničke energije često se nazivaju sonotrode, busteri ili trube. U radu najčešće objedinjuju funkciju izvora ultrazvučnih valova i valovoda pa samim time omogućuju sljedeće:

- prijenos, transformaciju i koncentraciju mehaničke energije titraja,
- pravilnu prilagodbu akustičke impendancije opterećenja medija na mehaničku impendanciju ultrazvučnog pretvarača,
- povećanje titrajne brzine, odnosno amplitude titraja izvršnog dijela složenog ultrazvučnog pretvarača.

Za primjenu kontaktnog ultrazvuka velike snage u kirurške svrhe rabe se uglavnom koncentratori kružnog presjeka, čije se dimenzije mijenjaju uzduž osi koncentratora po određenoj zakonitosti. Oblik i mehanička dimenzija koncentratora moraju biti utemeljeni i izvedeni tako da frekvencija mehaničke rezonance osnovnog dužinskog moda titranja koncentratora bude jednaka pobudnoj frekvenciji složenog ultrazvučnog pretvarača. U navedenom slučaju na izvršnom dijelu koncentratora dobije se maksimalni akustički intenzitet, uz optimalni elektroakustički stupanj iskorištenja cijelog sustava. Ovisno o primjeni koja proizlazi iz tehničkog zahtjeva u minimalno invazivnoj kirurgiji, konstrukcija koncentratora se razlikuje ponajprije po obliku a potom po dobivenim elektroakustičkim značajkama.

3.4. Kalibracija ultrazvučnog uređaja

Uređaj NECUP-2 i UP 200s su točkasti izvori ultrazvuka velike energije koji stvara sferičke valove nultog reda u neograničenom homogenom polju. U blizini vrška ultrazvučne sonde brzina čestica i ultrazvučni val imaju pomak u fazi (oko 90°), a intenzitet ultrazvučnog vala značajno pada udaljavanjem od ultrazvučne sonde.

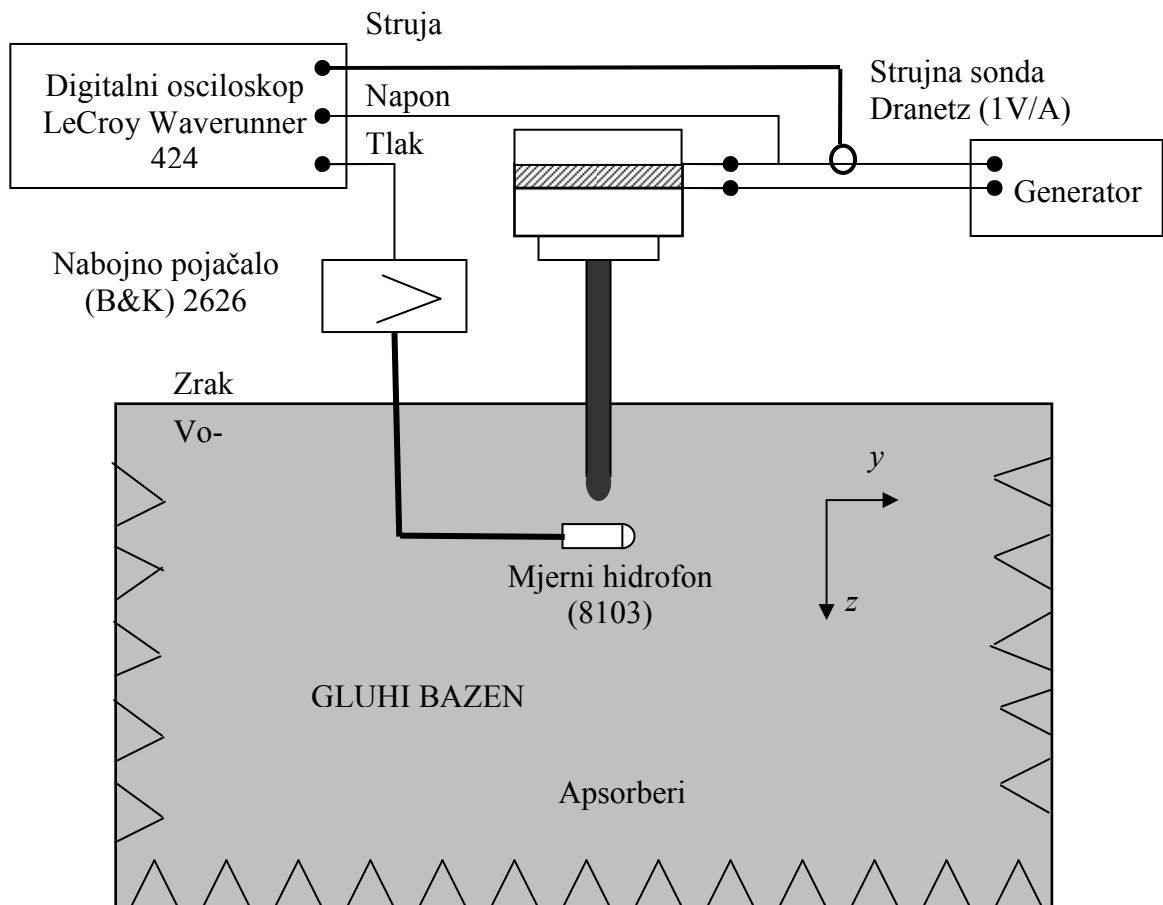
S oba uređaja moguća je promjena amplitude pomicanja od 20-100% što znači nominalnu snagu od 100W i omogućuju rad u ciklusima, ili kontinuirano.

Kako vrijednosti na potencijometru generatora ne odgovaraju stvarnim vrijednostima ultrazvučne energije na samo tkivo načinjena je kalibracija uređaja uz istraživanje električke impedancije i akustičke učinkovitosti, odnosno istražili smo oblik distribucije akustičke energije. Akustičku učinkovitost titanskog nastavka odredio je prof.dr.sc. Tihomir Štimac u Brodarskom institutu u Zagrebu.

Kalibracija uređaja i određivanje akustičke snage UZ izvora može se izvesti na nekoliko načina: metodom kalorimetrije, mjerenjem isijane akustičke snage u slobodnom polju - mjerenjem isporučene snage metodom impedance, i metodom pomaka vrha sonotrode.

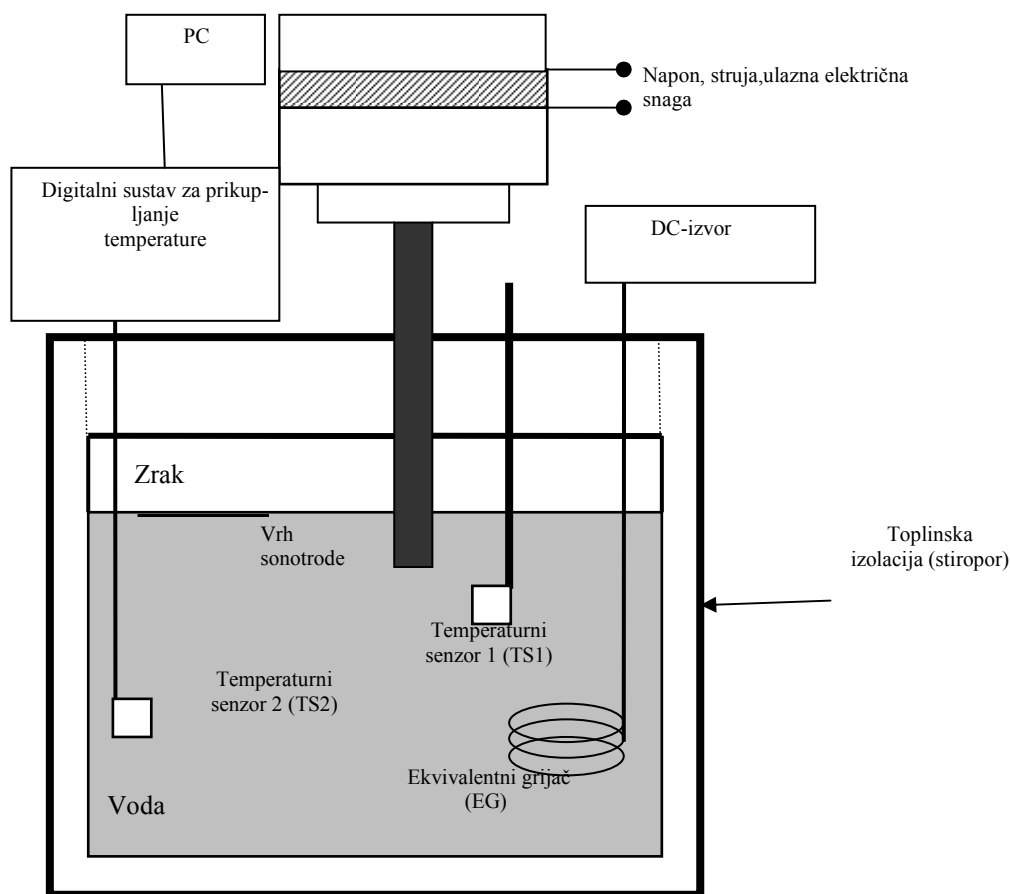
Mjerenje isijanja akustičke snage u slobodnom polju obavljeno je u anehogenom bazenu dimenzija (6x4x4 m) obloženom absorbirajućim materijalom (spužvama) na postraničnim stijenkama i dnu bazena.

Bazen je bio ispunjen tehničkom vodom na temperaturi od $T = 19^\circ \text{C}$. U svrhu mjerenja navedeni uređaj je postavljen na čelični okvir kojim se pod kontrolom računala omogućuje pomicanje u x i y smjeru lateralno u odnosu na akustičku os. Mjerenje u smjeru osi z koja čini smjer akustičke osi izvedeno je mjernom skalom koja je prikazala točnu udaljenost između vrška sonde i mjernog hidrofona. Upotrebljeni hidrofon je model B&K 8103 s nabojnim pojačalom B&K 2626 preko kojega se signal tlaka dovodi na digitalni osciloskop, s stalnom osjetljivošću i omnidirekcijskom obrazcu za frekvenciju od interesa, kojim je mjerena akustička snaga (slika 3.6.).



Slika 3.6. Sustav za mjerenje isijane akustičke snage u slobodnom akustičkom polju

Prikaz kalorimetrijske metode mjerenja isijanje akustičke snage pokazuje slika 3.7.



Slika 3.7. Shema kalorimetrijskog sustava primijenjenog u mjerenjima

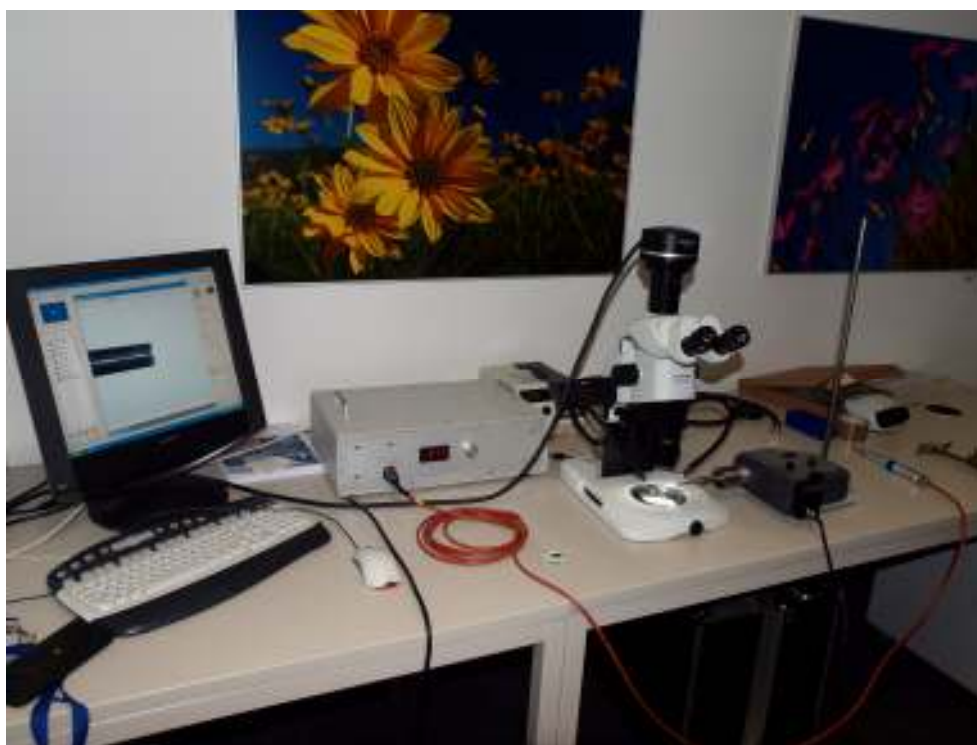
U kalorimetrijske sustave su postavljena dva temperaturna senzora zbog mogućnosti mjerenja promjene temperature s različitom vremenskom i temperaturnom rezolucijom. Senzori ne pokazuju apsolutno istu temperaturu, međutim razlika u njihovom relativnom pokazivanju je zanemariva. To odgovara eksperimentu jer se mjeri relativna promjena temperature pri proračunu izlazne akustičke snage. Temperaturni senzor 1 je u obliku duguljaste aluminijske cijevi te se na njezinu vrhu nalazi senzor. Njegova točnost je $0,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ te je s pomoću njega temperatura očitavana svake minute paralelno sa RMS naponom i RMS strujom dovedenom na UZ izvor digitalnim osciloskopom LeCroy Waverunner 472. Na taj način je kontrolirana prividna RMS snaga i RMS impedancija na pretvaraču tijekom mjerenja.

Temperaturni senzor 2 realiziran je pretvaračem DS1820 koji je povezan s mikrokontrolerom ATMEL. Točnost digitalnog sustava za prikupljanje temperature je $\pm 0,06\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mikrokontroler je preko serijskog protokola povezan s računalom. U svrhu prikupljanja temperature u digitalnom obliku napravljena je aplikacija u programskom paketu LABVIEW 7.1 u ko-

joj se podaci sa serijskog porta primaju svake dvije sekunde i spremaju se u tekstualne datoteke za daljnju obradu.

Iz relacije 2 vidi se da akustička snaga P_a i intenzitet zvuka I ovisi o kvadratu veličine dinamičkog pomaka vrha sonotrode. Također iz relacije 2 može se zaključiti da je isijani akustički tlak proporcionalan dinamičkom pomaku vrha sonotrode. Ovaj pomak ovisi o veličini narinute električne snage na ultrazvučnu sondu-pretvarač. Zbog svega navedenog iz mjerenja dinamičkog pomaka vrha sonotrode mogu se donositi zaključci i o kompletnom radu uređaja. Kod suvremenih uređaja ti pomaci maksimalno iznose do $400\mu\text{m}$ i zbog toga što su povezani s mjerenjem mehaničkih dimenzija na određenim frekvencijama titranja, omogućuju apsolutno mjerenje akustičke snage.

Mjerenje dinamičkog pomaka sonotrode rađeno je posebnom opremom s ultrabrzom kamerom i posebnim kompjutorskim programom koji je omogućio mjerenje amplitude vrha sonotrode (Slika 3.8.), a prikaz blok sheme mjerenja pomaka vrha sonotrode metodom optičkog mikroskopa prema međunarodnom standardu IEC 61478 dan je na slici 3.9.

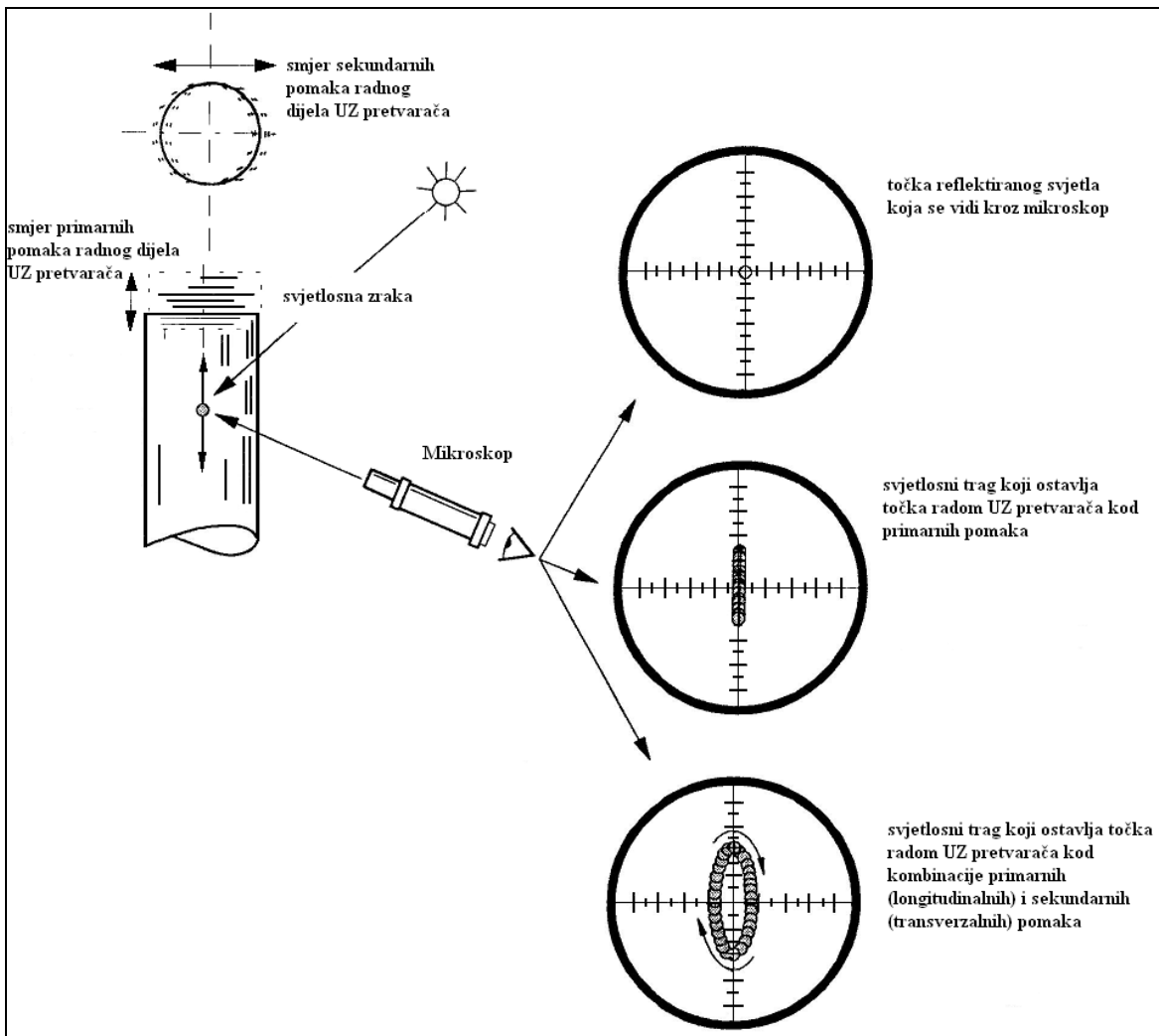


Slika 3.8. Prikaz aparature za mjerenje dinamičkog pomaka sonotrode u ovisnosti o dovedenoj električnoj snazi (Olympus, stereo ZOOM lupa SZX16, Adapter za kameru 063, objektiv 1x0,5 SDF PLAPO 0,5xPF i SDF PLAPO 1xPF kamera DP 71, kompjuterski program Cell-F)

Ova se metoda zasniva na tome da treba fokusirati neku odabranu svjetlosnu mrlju na udaljenosti ne većoj od 1 mm od kraja vrha sonotrode. Kada se uključi u rad ultrazvučni generator i sonotroda, dobije se linija koja odgovara pomaku vrha sonotrode «na prazno». Na-

kon toga se obradi snimljena linija s pomoću mikrometarskog vijka i odabranog programa CELL-F te se odredi točna duljina titrajne linije. Ako se pojavljuje transverzalno gibanje, točka na vrhu sonotrode opisuje elipsu i tada se mjeri duljina glavne osi elipse. Za kvalitetno mjerenje dovoljno je koristiti se 30-50x povećanjem mikroskopa. Mjerenje je moguće pri neopterećenom stanju ultrazvučne sonde kako to predviđa navedeni međunarodni standard. Međutim usavršavanjem ove metode u nas je razvijena metoda mjerenja i u opterećenom stanju vrha sonotrode (u tekućini).

Sistem mjerenja certificirao je Laboratorij za precizna mjerenja dužina (nositelj državnog etalona dužine FESB Zagreb, I. Lučića 1) Predmet umjeravanja od 0 do 20 mm/0,01mm, mjerna nesigurnost 1,5µm.



Slika 3.9. Blok shema mjerenja dinamičkog pomaka prema međunarodnom standardu IEC 61 847 koji je upotrijebljen u ovom pokusu

3.5. Materijali i postupak

U literaturi nema podataka o učinku ultrazvučne energije na destrukciju tkiva intervertebralnog diska. Oštećenja pri pojedinoj stalnoj frekvenciji trebala bi ovisiti o intenzitetu ultrazvuka, dozi, brzini akumuliranja doze, te o omjeru signal/stanka pri impulsnom radu ultrazvučnog izvora. Mijenjanjem pak parametara ultrazvučnog polja nastojat će se odrediti opsežnost oštećenja i mehanizmi koji ih uzrokuju.

Materijal za istraživanje bilo je tkivo pulpozne jezgre slabinskog intervertebralnog diska uzetog s kadavera pri razudbi u Zavodu za neuropatologiju Kliničkog zavoda za patologiju KBC Zagreb. Istraživanje je obavljeno na šezdeset i tri kadavera, te sto i osamdeset devet uzoraka tkiva intervertebralnog diska. Tijekom razudbe uzeli smo odsječak lumbalne kralješnice u cijelosti s tri intervertebralna diska. Uzorci su se podijelili na pojedinačne s intervertebralnim diskom i pripadajućim dijelom lumbalnog kralješka, i svaki od njih je tretiran različitom razinom ultrazvučne energije, pri čemu je nastalo ograničeno oštećenje pulpozne jezgre.



Slika 3.10. Titanski nastavak kojim je aplicirana ultrazvučna energija na diskalno tkivo s ostacima diskalnog koaguliranog tkiva na vršku sonde uslijed termalnog učinka

Za postojeći je generator ultrazvučne energije načinjen titanski nastavak i temeljem debljine lumbalnog intervertebralnog diska upotrijebljen je titanski nastavak promjera 2,2 mm, duljine 5 cm (Slika 3.10.).

Generator ultrazvučne energije postavljen je na nosač koji se inače rabi za postavljanje električne bušilice koji je omogućivao pomicanje generatora zajedno s titanskim nastavkom u dubinu intervertebralnog diska od 1,5 cm. Budući da je od interesa prvenstveno utjecaj ultrazvučne energije na pulpoznu jezgru intervertebralnog diska koja se uklanja i dosadašnjim metodama kirurškog liječenja, nije promatran utjecaj ultrazvuka na samu površinu fibroznog prstena diska. Stoga je električnom bušilicom i svrdlom promjera 2,5 mm načinjen otvor na fibroznom prstenu diska do dubine od 1,5 cm, i kroz taj otvor je doveden titanski nastavak ultrazvučne kontaktne sonde (Slika 3.11.).



Slika 3.11. Postupak formiranja otvora na fibroznom prstenu prije izvođenja pokusa ultrazvučnom sondom.

Destrukcija tkiva nastaje direktnim mehaničkim djelovanjem primjenom "čekić efekta" i učinkom kavitacije i topline, pa je mijenjanjem električnih parametara ultrazvučnog uređaja (od 50%, 75% i 100% položaja prijeklopnika na ultrazvučnom uređaju), u trajanju od 20 sekundi, načinjena serija točkastih lezija u tkivima intervertebralnog diska (Slike 3.12. i 3.13.). Tijekom tretiranja diska ultrazvučnom energijom diskalno tkivo je bilo potopljeno u degazi-

ranoj vodi radi boljeg kontakta tkiva i vrha ultrazvučne sonde. U istraživanju su analizirani veličina lezije, te histološki nalaz u zoni strukturnih promjena diskalnog tkiva na mjestu doticaja ultrazvučne kontaktne sonde i u njezinoj okolici.



Slika 3.12. Nosač bušilice (Wolfcraft GmbH, D-56746 Kempenich, Germany) koji je ovom prilikom poslužio kao držač ultrazvučnog generatora UP 200s, dr. Hielscher, GmbH.



Slika 3.13. Odsječak intervertebralnog diska s dijelovima priležećih kralješaka nakon tretiranja diska ultrazvučnom energijom.

Pregledom materijala u okolici djelovanja ultrazvučne sonde procijenjene su promjene na tkivu intervertebralnog diska kao posljedica porasta temperature i rasapa ultrazvučne energije i posljedične denaturacije kolagenih vlakana.

3.6. Mikroskopska analiza načinjenih uzoraka

Diskalno je tkivo priređeno za svjetlosnomikroskopsku pretragu. Nakon tretiranja ultrazvučnom energijom, intervertebralni diskovi su fiksirani u 10% puferiranom formalinu u trajanju od dva dana (Slike 3.14., 3.15. i 3.16.).



Slika 3.14. Isječak čitava diska nakon ultrazvučne primjene odvajanjem diska od pokrovnih ploha kralješaka



Slika 3.15. Iz čitavog uzorka diska izdvoji se konusni odsječak u kojem postoje makroskopski znakovi promjena načinjenih ultrazvučnom sondom.



Slika 3.16. Odsječak diskalnog tkiva pripremljen za uklopaje u formalin radi fiksacije tkiva, nakon čega se uklapa u parafin radi daljnje histološke analize.

Potom su diskovi biti pregledani i opisani nakon makroskopske inspekcije i preuzeti da daljnju patohistološku obradu. Tkivo diskusa je dehidrirano u etanolnom nizu otopina rastućih koncentracija (50%,70%,2x96%,2x100%), te potom izloženo djelovanju ksilena i tekućeg parafina. Ovaj proces odvijao se u tkivnom procesoru-histokinetu. Tkivo diskusa potom se uklopilo u parafinsku smjesu visokog tališta (57° C).

Na kliznom mikrotomu parafinski blokovi su rezani u rezove debljine 5 mikrona. Histološki rezovi su potom deparafinirani u xylenu i rehidrirani u etanolnim otopinama opadajućih koncentracija (100%, 96%, 70%, 50%). Potom je po jedan rez od svakog parafinskog bloka bojen hematoksilin eozinom, a drugi trikromnom metodom po Malloryju. Histološki su preparati analizirani pod svjetlosnim mikroskopom. Oštećenja intervertebralnih diskova analizirana su semikvantitativno i kvantitativno. Semikvantitativna analiza uključuje kakvoću promjena, dok se veličina oštećenja kvantitativno analizirala analizatorom slike ISSA Vamstec, Zagreb (Slika 3.17.).



3.17. ISSA program za analizu slike i mjerenje dubine oštećenja diska kontaktnom ultrazvučnom sondom.

Kvantitativna analiza obuhvaćala je mjerenje dubine oštećenja ovisno o vrsti oštećenja (područja mehaničkih i termičkih oštećenja, promjene kolagena u zoni djelovanja ultrazvučne energije). Od vrha djelovanja sonde analizirana su tri cilindra svaki dužine 0,5cm, što zajedno čini 1,5 cm od vrha sonde. U svakog kadavera po jedan disk povrhnjice analiziranih je kontrolna skupina. Preparati su pregledavani u Zavodu za neuropatologiju Kliničkog zavoda za patologiju Kliničkog Bolničkog centra Zagreb.

3.7. Statističke metode

Distribucija vrijednosti ispitivanih varijabli analizirana je Smirnov-Kolmogorovljevim testom. S obzirom na normalnu distribuciju, zavisnim t-testom utvrđene su razlike u kvantitativnim vrijednostima destrukcije tkiva između ispitivanih skupina prema jakosti upotrijebljenog UZV-a. Statistički značajnim su se smatrale P-vrijednosti ispod 0,05. U analizi i grafičkom prikazu rabila se programska podrška «SPSS 15.0 for Windows».

Raščlambom nalaza prosuđena je učinkovitost i način djelovanja ultrazvuka visoke energije prenesene kontaktnom ultrazvučnom sondom na diskalna tkiva, te odredila najprimjerenije značajke ultrazvučne energije potrebne za postizanje očekivanih učinaka u tkivima.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1. Rezultati kalibracije ultrazvučnog uređaja

Kalibracija ultrazvučnog kirurškog uređaja važna je kako bi se znalo s kojom energijom raspolažemo tijekom primjene, budući da se tijekom kliničke primjene uređaja nalazimo u blizini osjetljivih živčanih struktura koje se ne smiju oštetiti.

U određivanju akustičke snage ultrazvučnog izvora potrebno je poznavati osnovne karakteristike elektromehaničkog dijela pretvarača u području rezonantne frekvencije titranja kontaktne ultrazvučne sonde. Emitirana akustička snaga na vrhu sonde razlikuje se na opterećenom i neopterećenom ultrazvučnom pretvaraču.

Budući da je u praktičnim uvjetima potrebno poznavati realnu snagu na vrhu ultrazvučne sonde koja je dostupna neurokirurgu u izvođenju operacije, načinjena je detaljna analiza akustičkih značajki uređaja upotrijebljenog u eksperimentu.

Ultrazvučni uređaj ima nekoliko pokazatelja koji ocjenjuju njegove električne značajke: Ulazna električna impedanca Z i admitanca uređaja Y , maksimalna električna snaga (P_{\max}) koja dolazi na ultrazvučni pretvarač, koeficijent iskorištenja pretvorene električne energije u ultrazvučnu akustičku energiju η_{ae} , frekvencija rada f , napon U i jakost struje I . Za akustičke značajke bitni su oblik vrha sonotrode koja titra, uz izlaznu akustičku snagu uz ostale karakteristike ultrazvučnog polja definirane u uvodnom dijelu disertacije (Poglavlje 1.5.4.).

Postupci kalibracije i mjerenja ultrazvučnog uređaja načinjeni su u Brodarskom institutu u Zagrebu.

4.1.1. Izlazna akustička snaga

Mjerenje izlazne akustičke snage P_a može se napraviti na nekoliko načina:

- a) kalorimetrijskom metodom mjerenja izlazne akustičke snage;
- b) mjerenjem prostorne raspodjele dinamičkog tlaka u slobodnom akustičkom polju;
- c) metodom pomaka vrha sonotrode koji je općenito superpozicija longitudinalnog i transverzalnog titranja (vrh sonotrode općenito opisuje elipsoidnu krivulju u prostoru);

Kalorimetrijska metoda temelji se na apsorpciji ultrazvučne energije u tekućini i njenom zagrijavanju. Kalorimetrijska metoda je najopćenitija metoda za mjerenje akustičke snage ultrazvučnog izvora zbog toga što obuhvaća i akustičku i toplinsku energiju koja se oslobađa prilikom djelovanja kontaktne ultrazvučne sonde. Naime dio energije nastaje linearnim radom a dio nelinearnim radom i to većim dijelom učinkom kavitacije.

Za rad pri manjim pobudnim snagama prikladnije su metode mjerenja u slobodnom polju ili metoda pomaka vrha sonotrode.

Kalorimetrijsku metodu moguće je primijeniti i u slučaju manjih privedenih snaga na ultrazvučnom izvoru. Potrebno je paziti da porast temperature nije premali, tj. da ga mjerni sustav može dovoljno dobro detektirati, da je prisutno miješanje tekućine u kalorimetrijskom sustavu, te da mjerenje ne traje predugo.

Napravljena je kalibracija kalorimetrijskog sustava primjenom referentnog toplinskog izvora poznate snage. Usporedba početnog nagiba krivulje mjerene temperature s nagibom dobivenim nepoznatim akustičkim izvorom, omogućuje proračun korekcije izlazne akustičke snage zbog nesavršenih kalorimetrijskih sustava.

Pri proučavanju toplinskih promjena nekog sustava mjeri se promjena unutrašnje energije kalorimetrijskog sustava. Unutrašnja energija predstavlja ukupnu kinetičku i potencijalnu energiju atoma ili molekula koji čine tvar koju zagrijavamo ili hladimo. Unutrašnja energija se može promijeniti dovođenjem ili odvođenjem topline iz sustava i obavljanjem rada na sustavu ili kad sustav sam radi.

U kalorimetrijskim sustavima s posudom, mjereći ukupnu promjenu temperature i dobro poznavajući parametre sustava s točno definiranim vremenom djelovanja Δt , izlazna akustička snaga se lako računa prema izrazu (relacija 4.7.):

$$P_a = \frac{\Delta Q}{\Delta t} = \sum_{i=1}^N m_i \cdot c_i \cdot \frac{\Delta T}{\Delta t} \quad (4.7.)$$

P_a [W] – izlazna akustička snaga;

ΔQ (W) – promjena topline u sustavu;

Δt [s] – vrijeme trajanja mjerenja;

m_i [kg] – masa svakog pojedinačnog dijela kalorimetrijskog sustava;

c_i [J/kg °C] – specifični toplinski kapacitet pojedinog dijela kalorimetrijskog sustava;

ΔT [°C] – ukupna promjena temperature u sustavu;

N – broj elemenata korištenih u sustavu.

Specifični toplinski kapaciteti i gustoće materijala prikazani su u Tablici 4.1.

U eksperimentalnim sustavima primijenjenim u mjerenjima rabi se voda kao medij u kojemu se većina ultrazvučne energije apsorbira (najveći ukupni toplinski kapacitet) (Tablica 4.1.). Osim vode kao medija s dominantnim specifičnim toplinskim kapacitetom rabi se posuda od plastike (PVC) s određenim volumenom vode.

Tablica 4.1. Specifični toplinski kapaciteti i gustoće materijala uz $t = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$

Materijal	c [J/(kg $^{\circ}$ C)]	δ [kg/m 3]
Voda	4190,2	998,27
PVC plastika	880,2	880
Titan	218,0	4507
Aluminij	336,3	2700
Staklo	840,2	2600
Keramika	950,3	1800

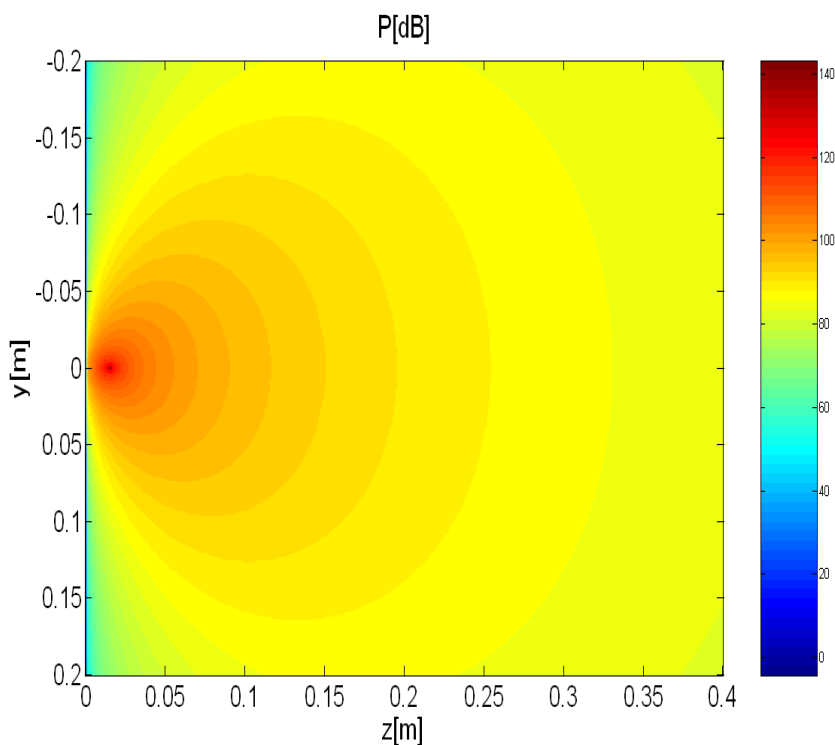
c [J/kg $^{\circ}$ C] – specifični toplinski kapacitet materijala;

ρ [kg/m 3] – gustoća materijala.

Proces mjerenja izlazne akustičke snage ne ovisi samo o snazi ultrazvučnog izvora nego i o termodinamičkim svojstvima nesavršenog kalorimetrijskog sustava.

Mjerenje prostorne raspodjele dinamičkog tlaka u slobodnom akustičkom polju rađena je s eksperimentalnim mjernim sustavom postavljenim u gluhom bazenu Brodarskog instituta.

Na osnovi mjerenih rezultata prostorne raspodjele magnitude tlaka u dalekom polju mogu se odrediti amplituda pomaka, titrajne brzine, volumne snage izvora i njegova isijana akustička snaga.

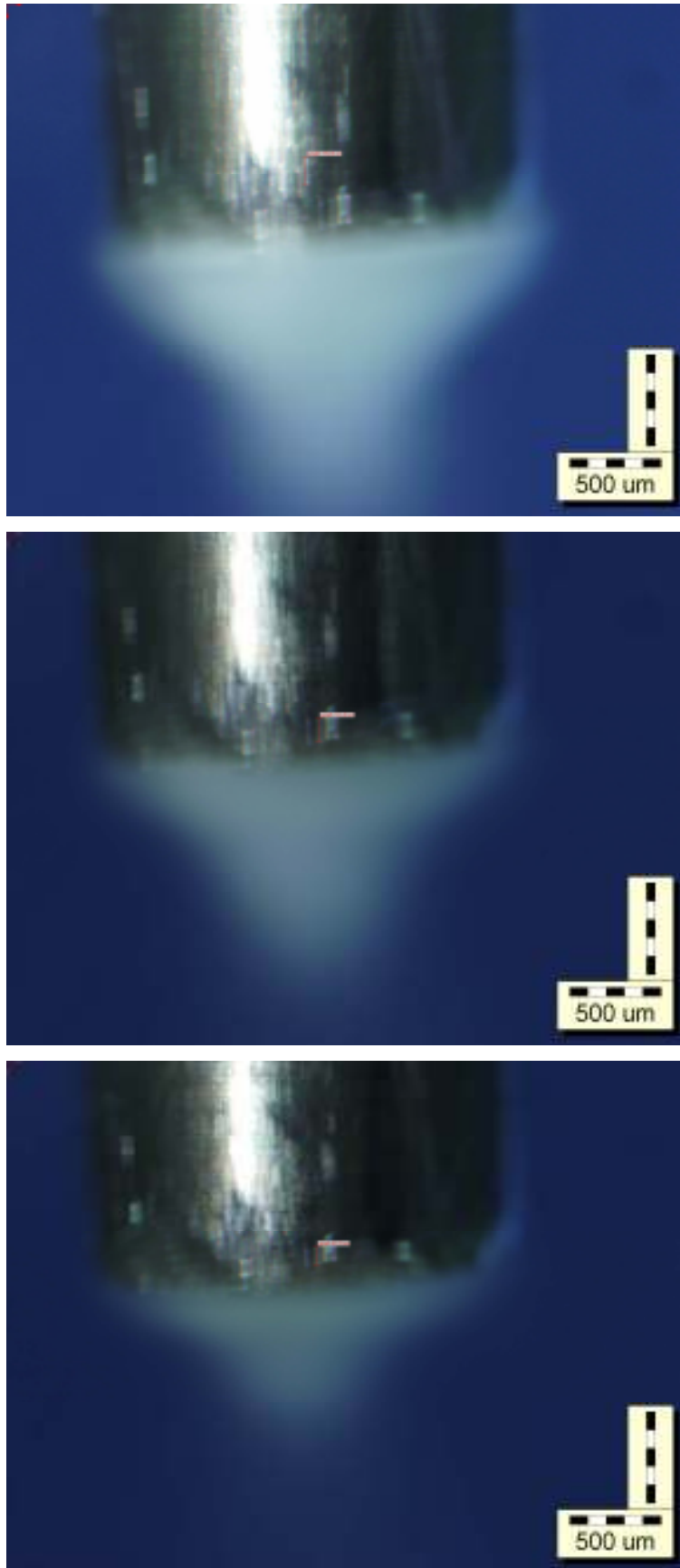


Slika 4.1. Tlačno polje ultrazvučne sonde u slobodnom polju

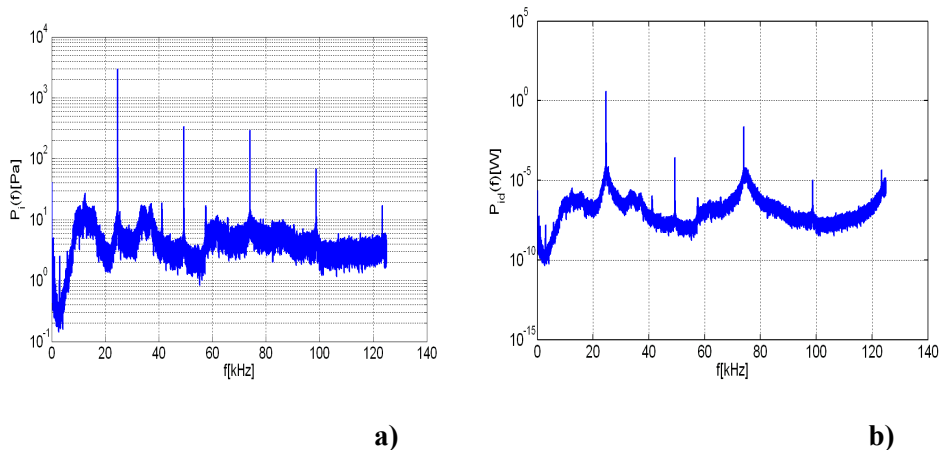
U nelinearnom načinu rada kod većih intenziteta ultrazvučne energije, kad je prisutna kavitacija u blizini vrha sonotrode dolazi i do sekundarnih efekata. Oni se očituju akustičkim strujanjem (povećanjem istosmjerne komponente tlaka), emitiranjem harmonika, subharmonika i ultraharmonika pobudne frekvencije u signalu tlaka. Iz pravilne prostorne raspodjele magnitude tlaka harmonika, subharmonika i ultraharmonika može se proračunati njihov doprinos ukupnoj isijanoj akustičkoj snazi.

Oblik ultrazvučnog polja dobiven je i snimanjem vrška sonde pri promjenama položaja sklopke ultrazvučnog uređaja na 50%, 75% i 100%. Slika prikazuje oblik akustičkog polja u vodi tijekom rada ultrazvučnom kontaktnom sondom po redu sa 100%, 75% i 50% položaja sklopke uređaja (Slika 4.2.).

Povećanjem privedene električne snage na ultrazvučni izvor, a time i amplitude pomaka i tlaka u mediju potiču se na oscilacije mjehurići zraka u okolini vrha sonotrode. Oni se ponašaju kao sekundarni izvori ultrazvuka koji emitiraju valove u širem frekvencijskom području, od frekvencije 0 Hz-a pa do 20 harmonika pobudne frekvencije f_0 (Slika 4.3.a i b).



Slika 4.2. Oblik akustičkog polja koje stvara vrh titanske sonde promjera 2,2mm pri radu sa 100%, 75% i 50% položaja sklopke ultrazvučnog uređaja.



Slika 4.3. Magnitude tlaka a) i isijane akustičke snage b) izvora na frekvijskim komponentama od interesa

Dominantna isijana akustička snaga je na pobudnoj frekvenciji ($P_d = 3,03 \text{ W}$) dok se druge frekvijske komponente mogu zanemariti u odnosu prema magnitudi snage na osnovnoj frekvenciji. U eksperimentalnom radu uzeta je u obzir samo isijana akustička snaga na osnovnoj frekvenciji prilikom proračuna elektroakustičkog koeficijenta iskorištenja.

Za računanje izlaznog akustičkog intenziteta (I_a) bitna je površina vrha sonotrode ako je poznata izlazna akustička snaga. Intenzitet se može izračunati prema relaciji 4.8.:

$$I_a = \frac{P_a}{s} = \frac{P_a}{\pi a^2} \quad (4.8.)$$

P_a - izlazna akustička snaga proračunata kalorimetrijskom metodom (W)

a - polumjer vrha sonotrode (m)

d - promjer vrha sonotrode (m)

Promjer vrha sonotrode kojim smo vršili pokus je $d = 2,2 \text{ mm}$, znači polumjer je $a = 1,1 \text{ mm}$.

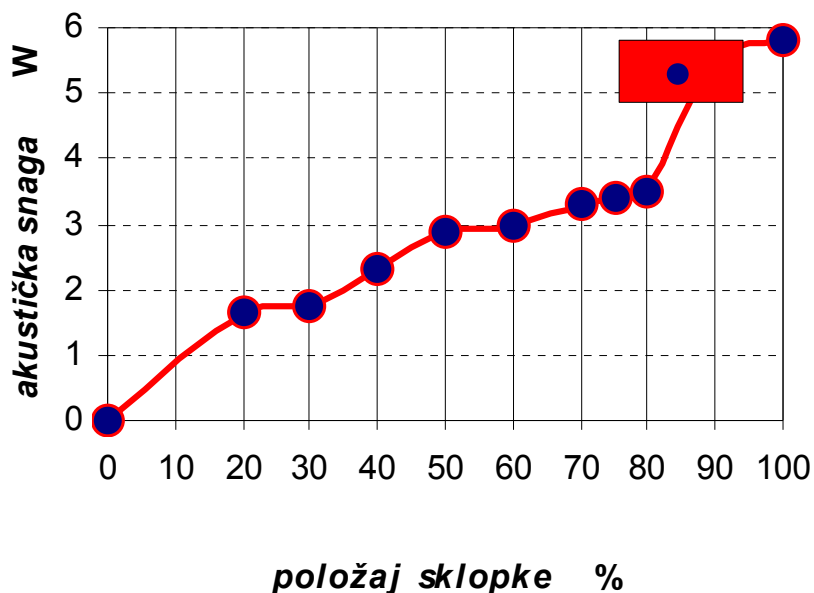
$$s = a^2 \pi = 3,14 \text{ mm}^2 = 0,038 \text{ cm}^2$$

Opisana mjerenja se mogu načiniti samo u standardnim uvjetima zvučnog polja, koji se bitno mijenjaju u operacijskim uvjetima.

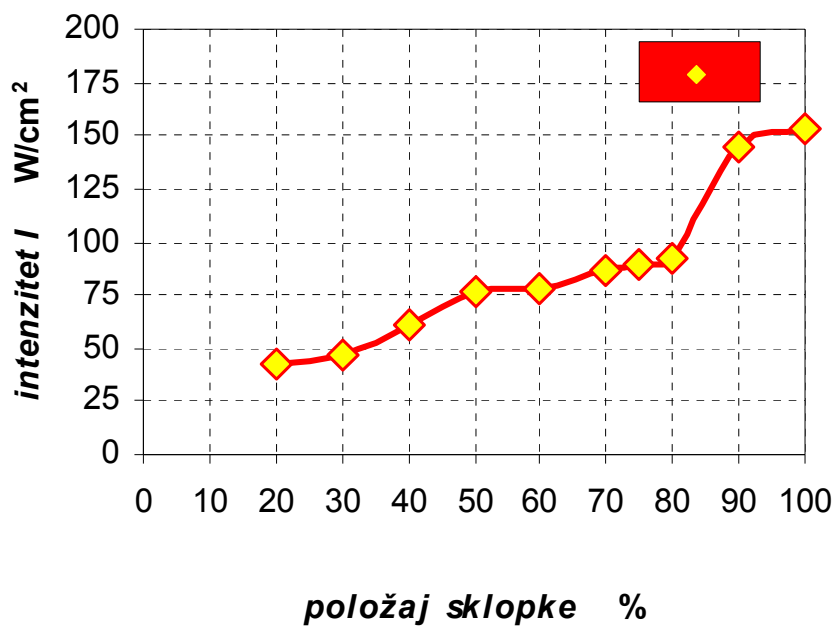
Tablica 4.2. Osnovni podaci dobiveni mjerenjima na ultrazvučnom uređaju UP 200 S

Položaj sklopke električne snaga	Akustička snaga P_a (W)	Intenzitet I (W/cm^2) $\times 10^4$ (W/mm^2)	Tlak $p^2 = I \cdot \zeta c$ (Pa) (cca at)	Tlak L dB/ve 1 Pa	NORM (Pa)	Dinamički pomak (μm)
20%	1,63	42,9	$7,9 \times 10^5$	117,9		40
30%	1,77	46,6	$8,2 \times 10^5$	118,3		66
40%	2,3	60,5	$9,36 \times 10^5$	119,4		88
50%	2,89	76	$10,5 \times 10^5$	120,4	0,497	102
60%	2,98	78,4	$10,7 \times 10^5$	120,6		110
70%	3,31	87,1	$11,24 \times 10^5$	121		124
75%	3,4	89,5	$11,39 \times 10^5$	121,13	0,585	135
80%	3,48	91,6	$11,52 \times 10^5$	121,2		146
90%	5,49	144,5	$14,47 \times 10^5$	123,2		160
100%	5,81	152,9	$14,9 \times 10^5$	123,4	1	168

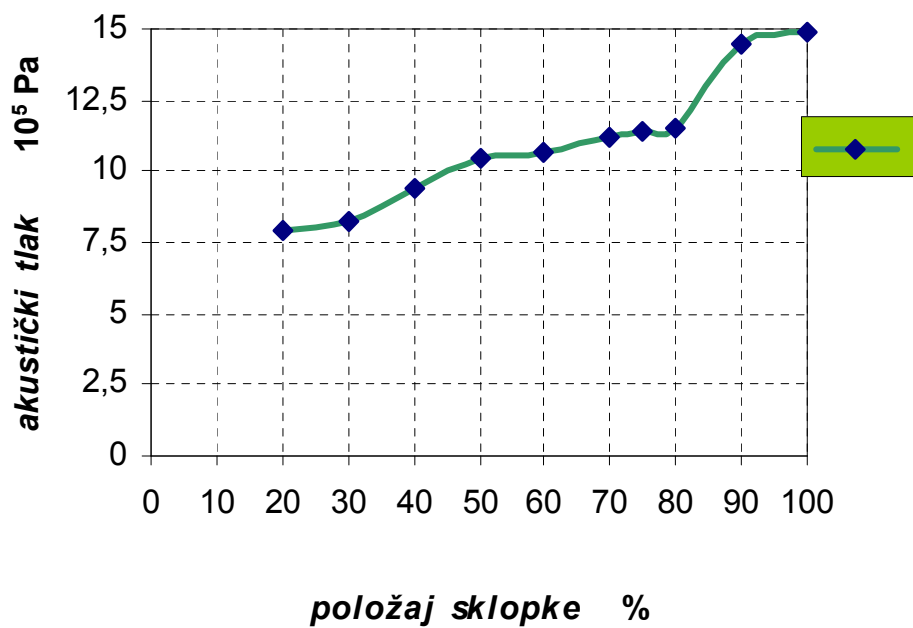
Slike 4.4. do 4.7. pokazuju osnovne karakteristike ultrazvučnog polja ovisno o položaju sklopke ultrazvučnog uređaja (UP 200s).



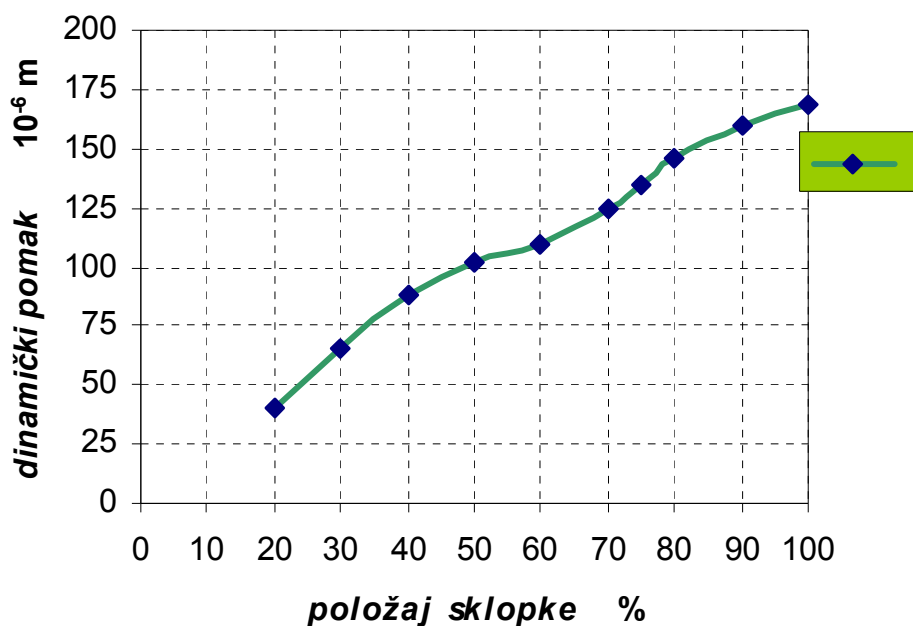
Slika 4.4. Prikaz akustičke snage prema položaju sklopke ultrazvučnog uređaja



Slika 4.5. Prikaz akustičkog intenziteta prema položaju sklopke ultrazvučnog uređaja



Slika 4.6. Prikaz akustičkog tlaka prema položaju sklopke ultrazvučnog uređaja



Slika 4.7. Prikaz dinamičkog pomaka sonde prema položaju sklopke ultrazvučnog uređaja

Tablica 4.3. Osnovni podaci dobiveni mjerenjima na ultrazvučnom uređaju NECUP-2

Položaj sklopke el. snage	P_a W	I_1 W/cm ²	I_2 W/cm ²	$p_1 \times 10^5$ Pa	$P_2 \times 10^5$ Pa	dinamički pomak μ m	zagrijavanje 50ml vode u 10min ΔT °C
„min“ 1 - 2	2,45	52	12,15	8,83	4,29	24	20,9 – 28,0 7,1
„1/4“ snage 2 - 3	3,675	78	18,4	10,8	5,25	37	22,1 – 32,4 10,3
„1/2“ snage 5	5,0	106	25	12,61	6,12	52	22,9 – 37,2 14,3
„3/4“ snage 7 - 8	7,73	164	38,65	15,69	7,61	77	22,2 – 44,3 22,1
„max“ 10	9,56	203	47,8	17,45	8,46	98	22,9 – 50,2 27,3

$$S_1 = \frac{d_1^2 - d_2^2}{4} \pi$$

$$= 0,0471 \text{ cm}^2$$

$$S_2 = d^2 \pi / 4 = 0,2 \text{ cm}^2$$

$$d_1 = 3,1 \text{ mm}$$

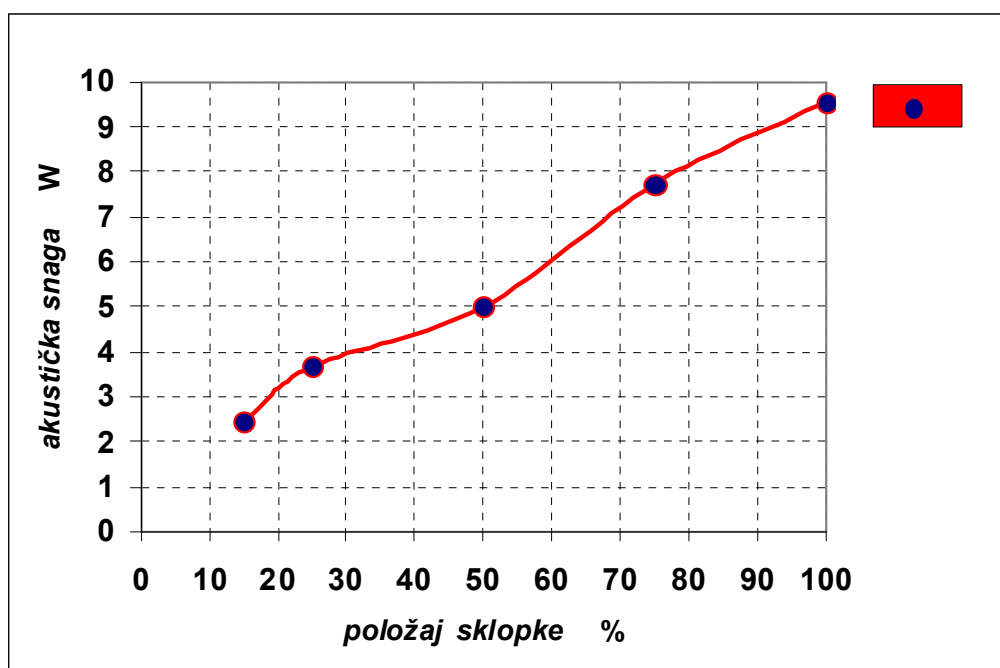
$$d = 5,0 \text{ mm}$$

$$d_2 = 1,9 \text{ mm}$$

$$S_1 = 0,0471 \text{ cm}^2$$

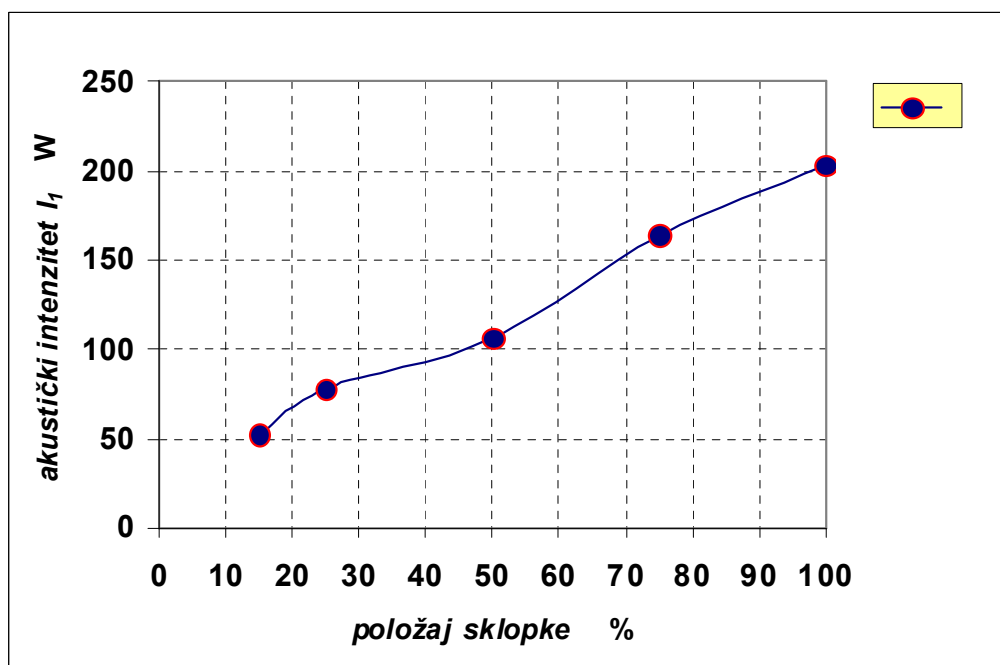
$$S_2 = 0,2 \text{ cm}^2$$

Slike 4.8. do 4.12. pokazuju osnovne karakteristike ultrazvučnog polja ovisno o položaju sklopke ultrazvučnog uređaja NECUP-2.



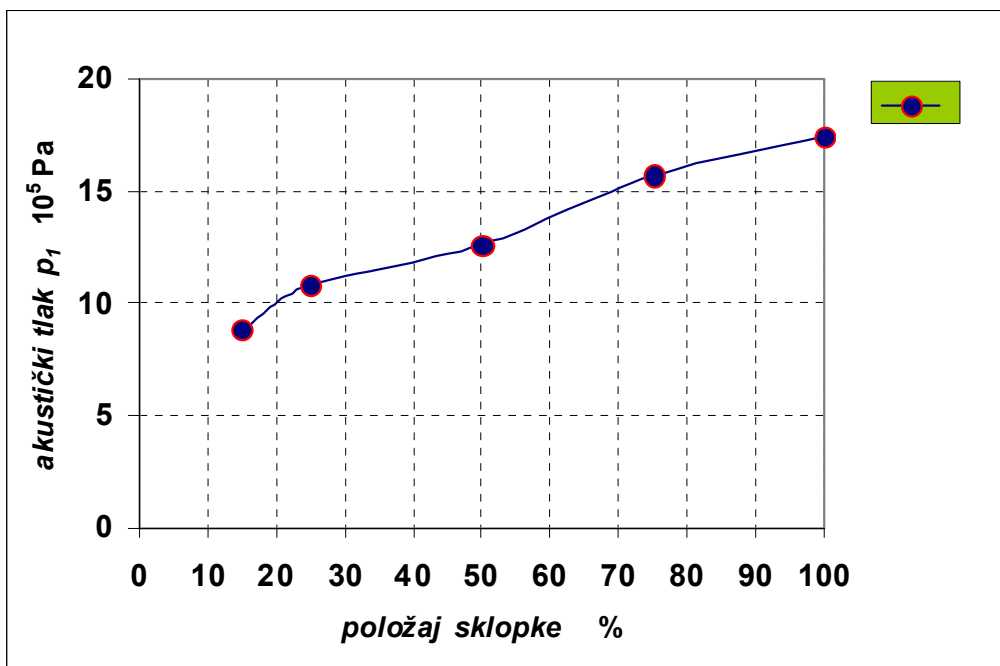
NECUP-2

Slika 4.8. Prikaz akustičke snage ovisno o položaju sklopke ultrazvučnog uređaja



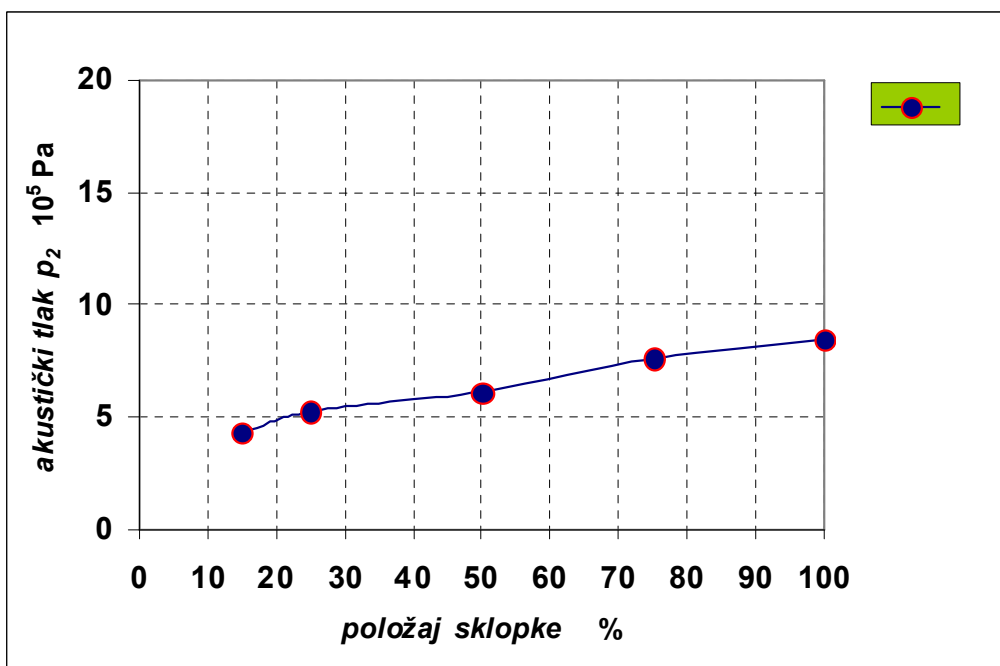
NECUP-2

Slika 4.9. Prikaz akustičkog intenziteta ovisno o položaju sklopke ultrazvučnog uređaja



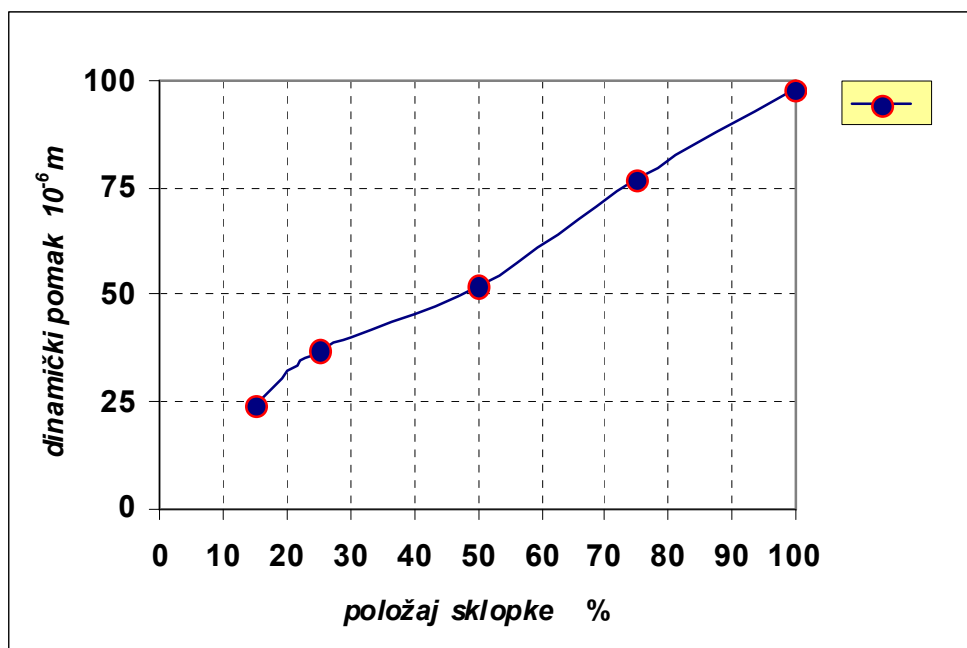
NECUP-2

Slika 4.10. Prikaz akustičkog tlaka P1 ovisno o položaju akustičke snage ultrazvučnog uređaja



NECUP-2

Slika 4.11. Prikaz akustičkog tlaka P2 ovisno o položaju sklopke ultrazvučnog uređaja



NECUP-2

Slika 4.12. Prikaz dinamičkog pomaka vrška ultrazvučne sonde ovisno o položaju sklopke ultrazvučnog uređaja.

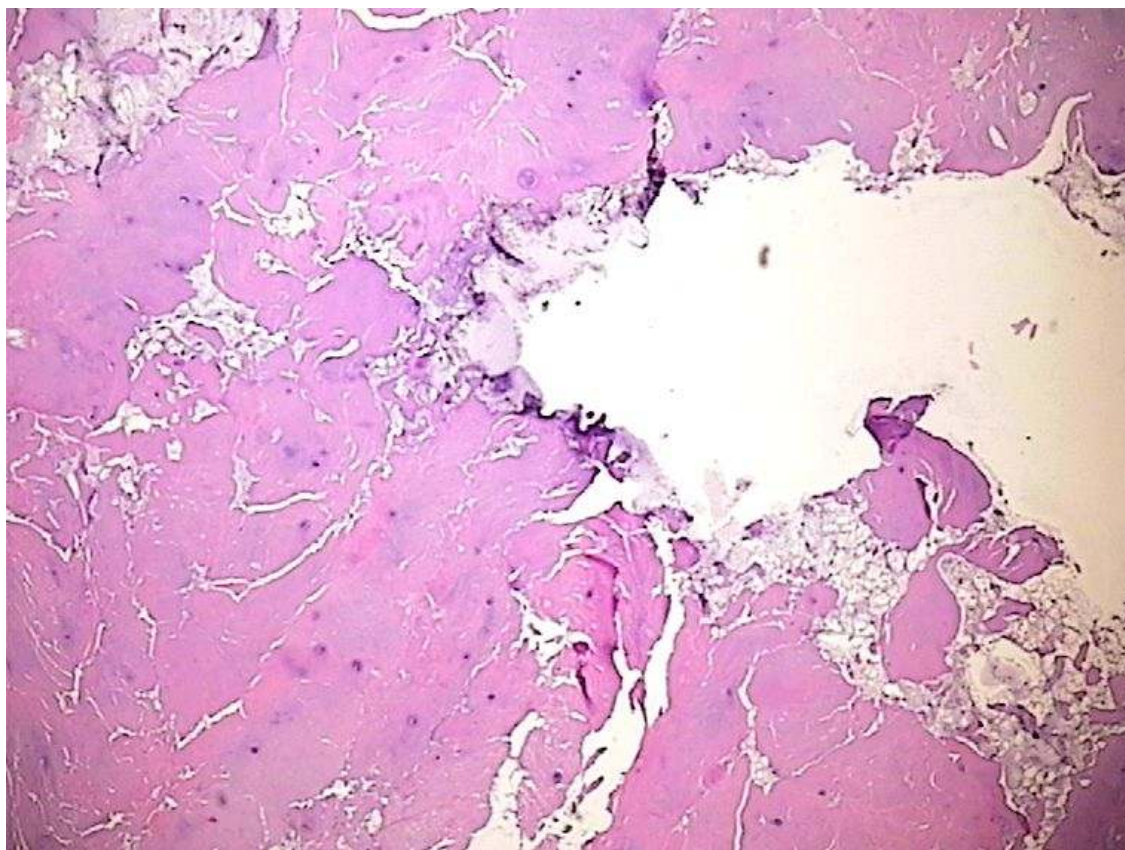
4.2. Učinak kontaktne ultrazvučne sonde u tkivima intervertebralnog diska na razini svjetlosne mikroskopije

Svjetlosni mikroskop kojim je načinjena analiza histoloških uzoraka spojen je na kompjuter uz ISSA program za analizu slike (VAMSTEC Hrvatska) koji je baždaren za kvantitativno mjerenje duljine u mikrometrima uz povećanja na svjetlosnom mikroskopu od 40x, 100x i 200x. (Slika 4.13.)



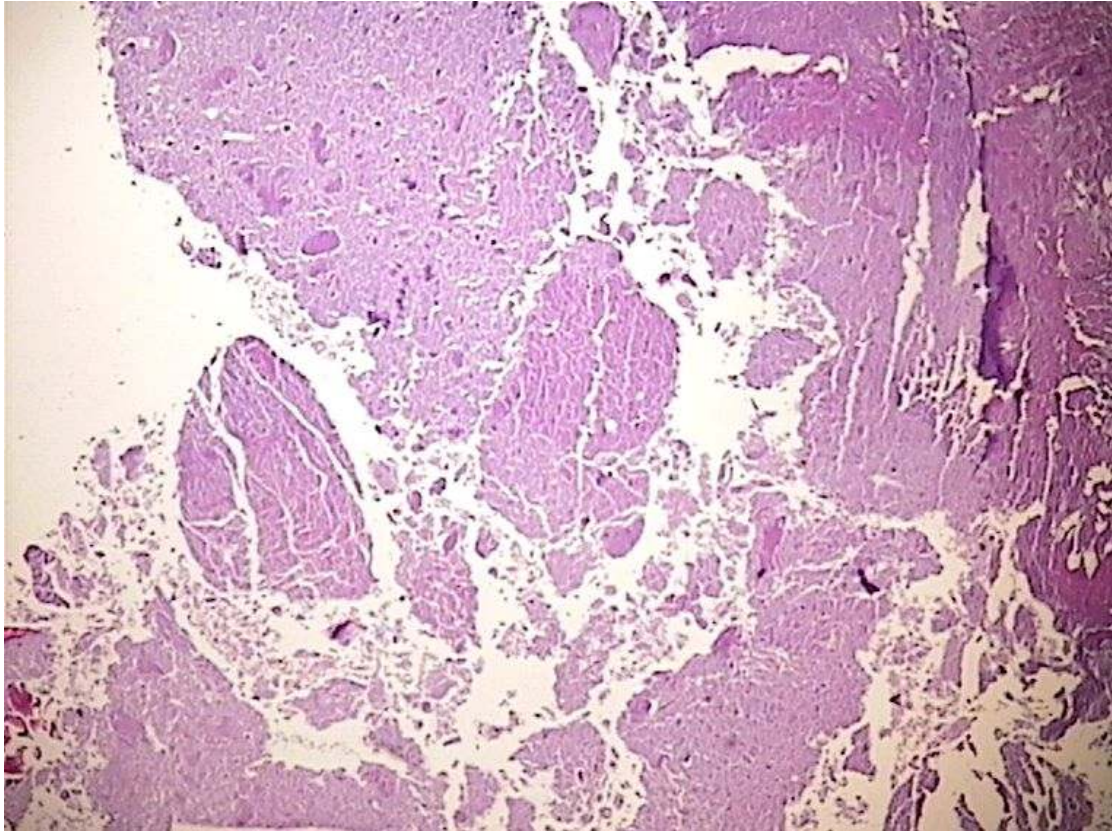
Slika 4.13. ISSA program uz mjerenje parametara slike sukladno povećanju na svjetlosnom mikroskopu.

Učinak kontaktne ultrazvučne sonde jasno je vidljiv na razini svjetlosne mikroskopije. Preparati prethodno obojeni i uklopljeni u parafinske blokove, izrezani su tangencijalno kroz sam kanal diska kojim je uvedena sonda. Većina preparata analizirana je uz povećanje od 40 puta, a pojedini su preparati dodatno analizirani uz povećanje do 200 puta. Jasno su uočljiva područja nekroze nastala djelovanjem ultrazvučne energije. Primjenom manje energije (50% položaj sklopke uređaja) vidljiva su mala područja nekroze pulpozne jezgre uz sam rub i na dnu kanala kroz koji je uvedena ultrazvučna sonda. Širina nekrotičnog područja ovisna je o jačini ultrazvučne energije (Slika 4.14.).



Slika 4.14. Uz primjenu ultrazvučne energije na položaju sklopke uređaja od 50% na dnu kanala nastaje uska zona rahlog matriksa i nekroze gotovo oštro ograničene od okolnog normalnog diskalnog tkiva (povećanje od 40 puta).

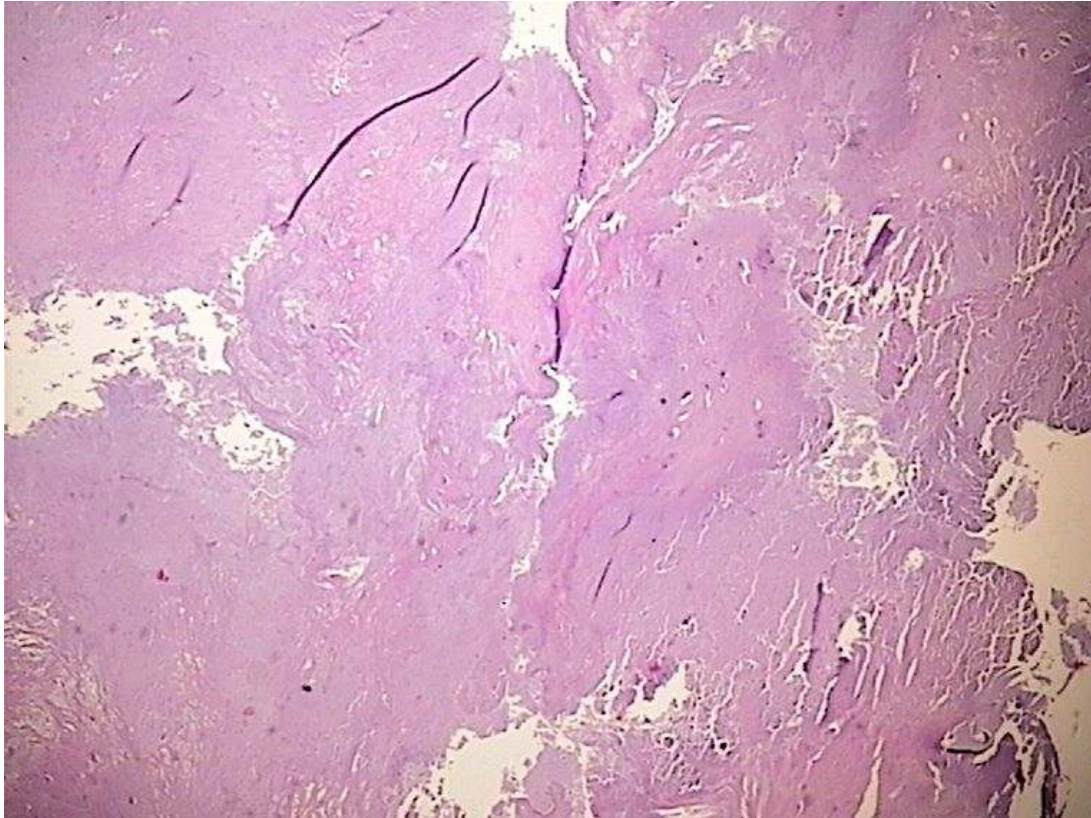
Povećanjem ultrazvučne energije uočljiva je bitna razlika pri čemu je čitavo dno kanala destruirano. Područje koagulacijske nekroze nastaje najvjerojatnije zbog termičkog oštećenja, budući da se dio ultrazvučne energije na vrhu sonde pretvara u toplinu (Slika 4.15.).



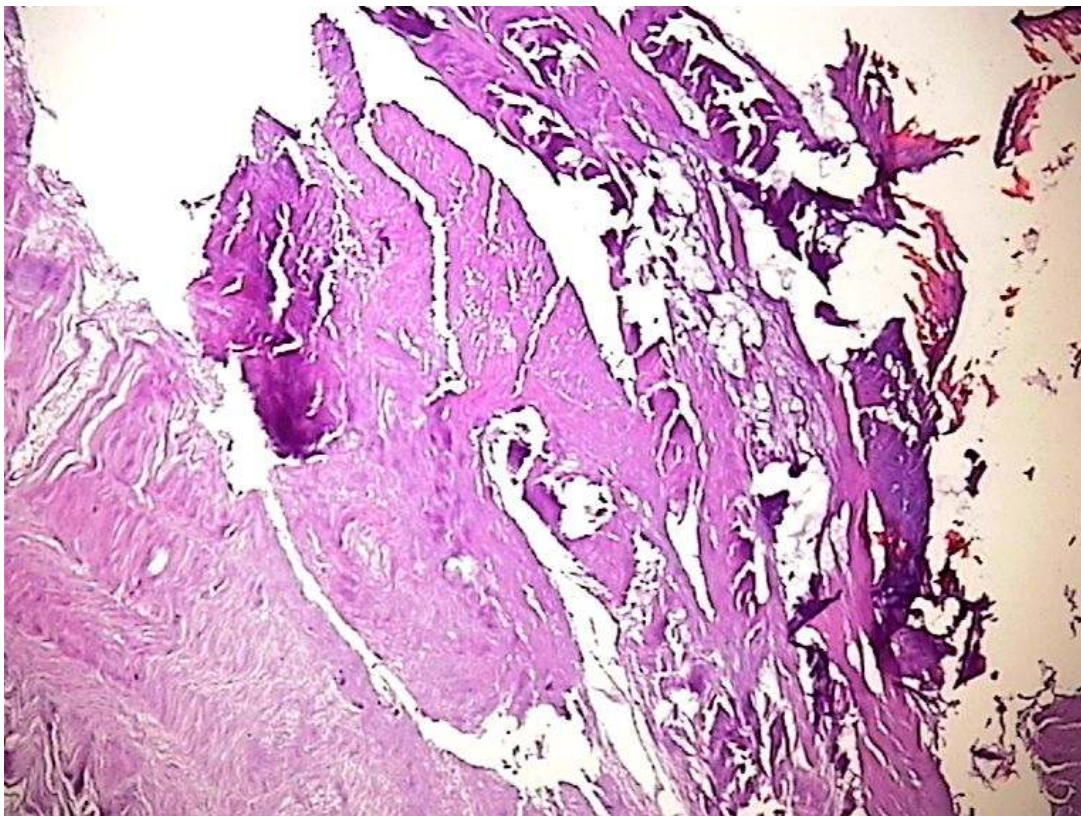
Slika 4.15. Uz primjenu povećane ultrazvučne energije uz položaj sklopke ultrazvučnog uređaja od 75% uočava se šira zona koagulacijske nekroze, a čitavo je dno kanala destruirano (povećanje 40 puta).

Djelovanjem maksimalne snage ultrazvučne energije značajno se povećava zona destrukcije diskalnoga tkiva. U dnu kanala nalazi se masivna koagulacijska nekroza s još očuvanim otočićima hrskavičnoga tkiva. Područje nekroze može biti amorfno s obrisima pojedinih pinotičkih hondrocita sa skvrčenim jezgrama i citoplazmama (Slika 4.16). Na početku je područje nekroze homogeno, na koje se nastavlja mozaično područje koje naposljetku nestaje. U području mozaične zone vidljivi su dijelom očuvani otočići hrskavičnog tkiva.

U dijelu preparata mogu se zamijetiti pseudocistične šupljine koje najvjerojatnije nastaju utjecajem kavitacije. (Slika 4.17.).

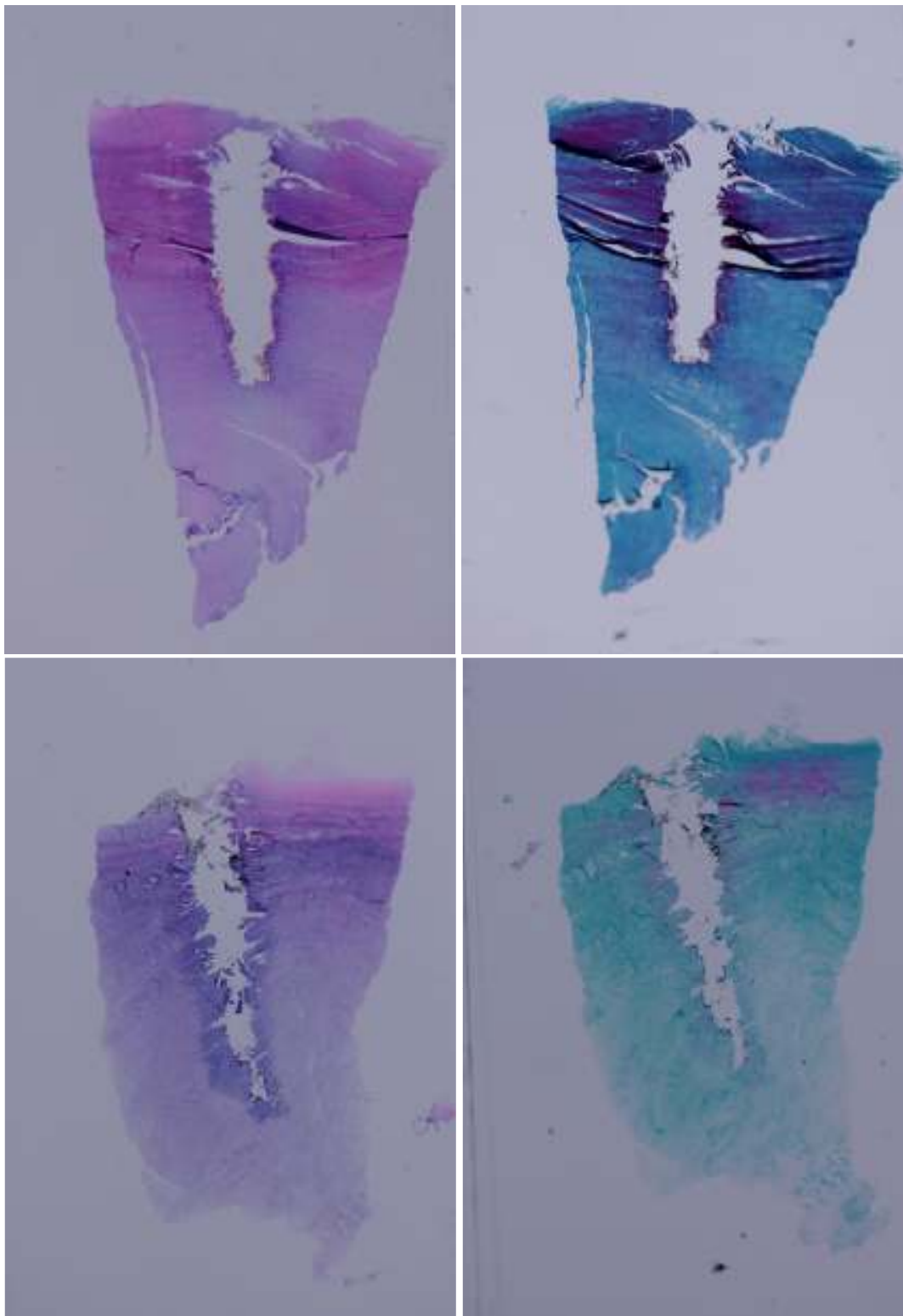


Slika 4.16. Homogeno područje nekroze na dnu kanala, s otočićima očuvanog hrskavičnog tkiva.

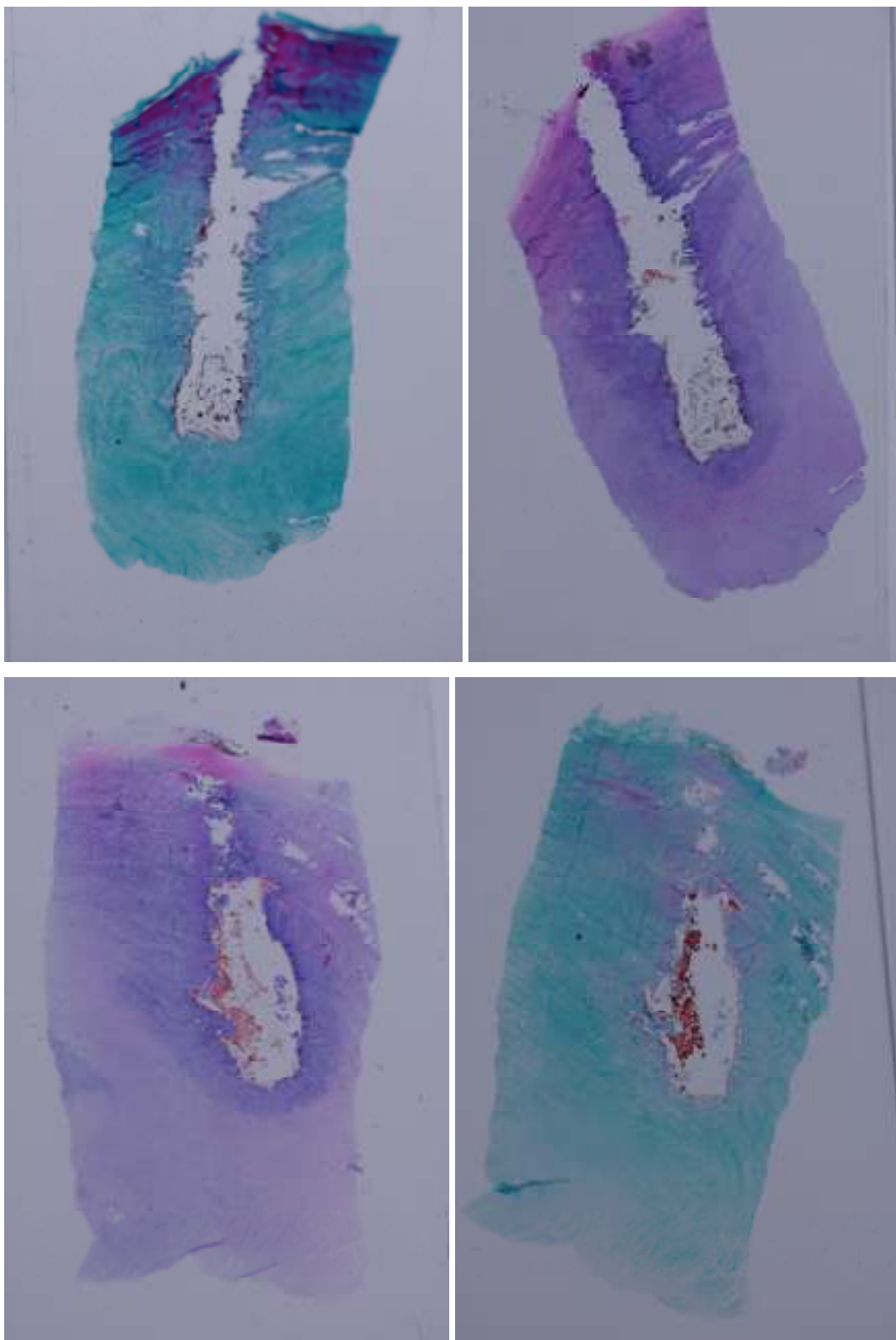


Slika 4.17. Pseudocistične šupljine najvjerojatnije nastale kavitacijskim djelovanjem ultrazvuka velike energije.

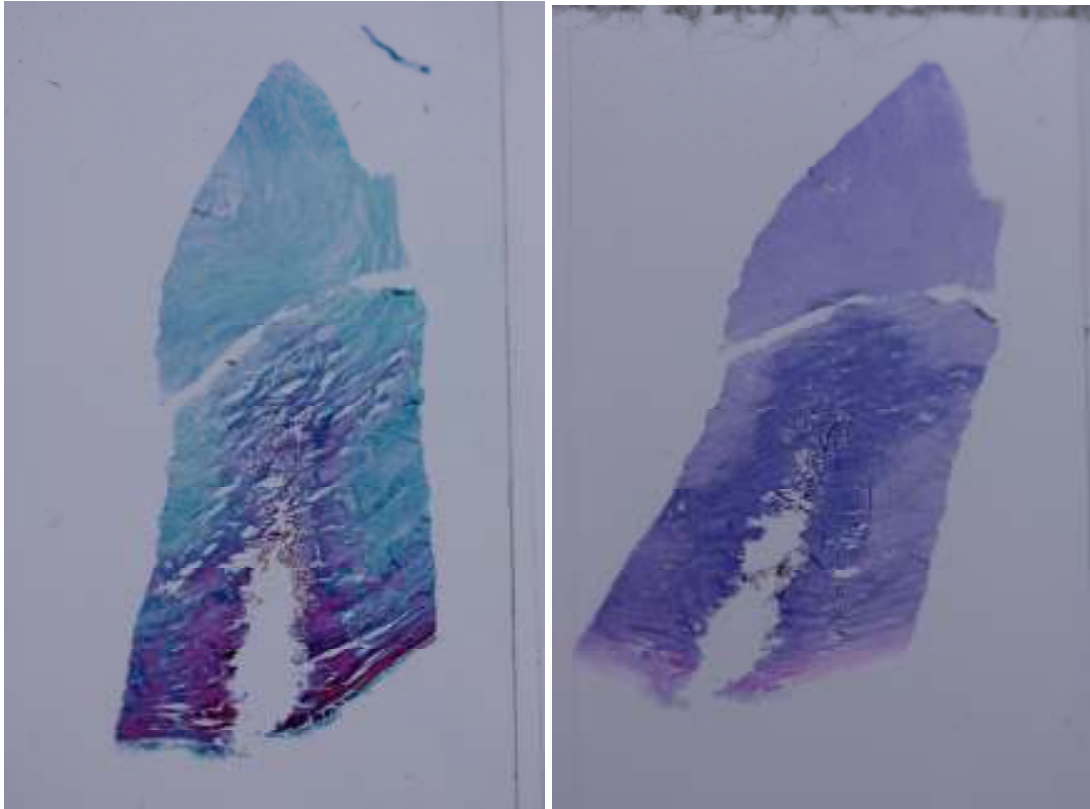
U istraživanju su pretraženi uzorci dobiveni od 63 kadavera. Prva analiza je uključivala makroskopski pregled preparata radi orijentacije i definiranja polja od interesa. Slike 4.18., 4.19., 4.20. prikazuju makroskopske uzorke nakon primjene kontaktne ultrazvučne sonde različitih snaga ultrazvučne energije uz bojenje preparata hemalaun-eozinom i Mallory bojenjem.



Slika 4.18. Makroskopski uzorci diska nakon ultrazvučne energije uz položaj sklopke na 50% ultrazvučnog uređaja.

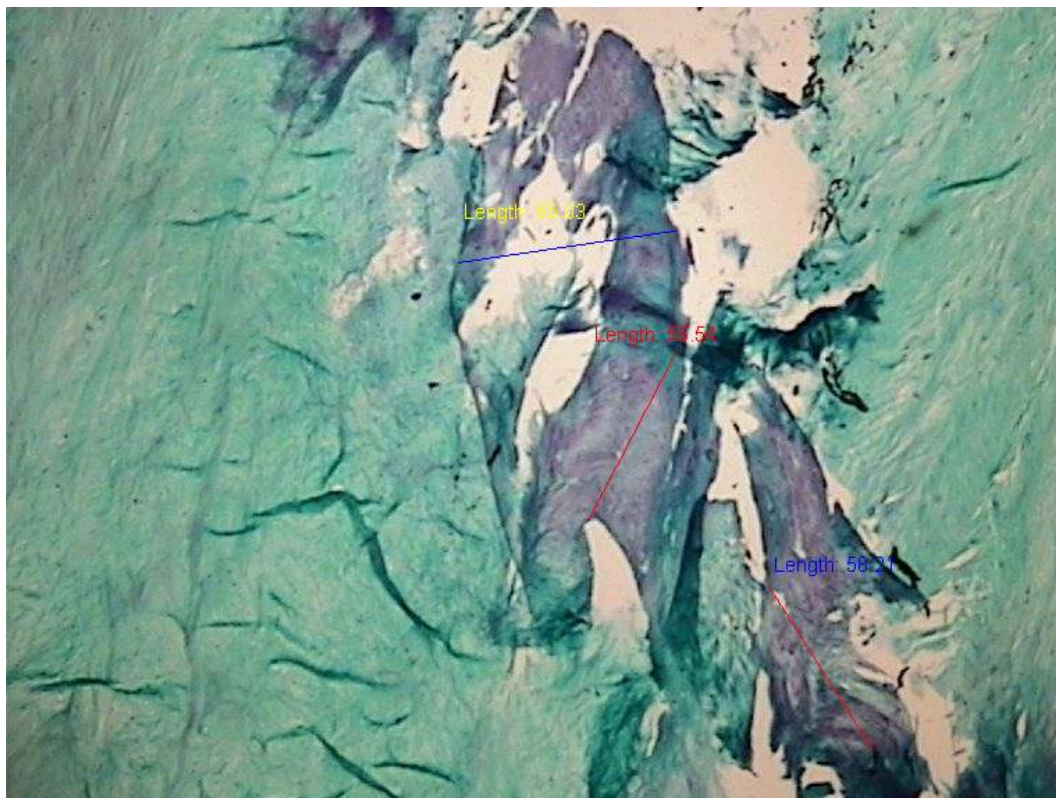
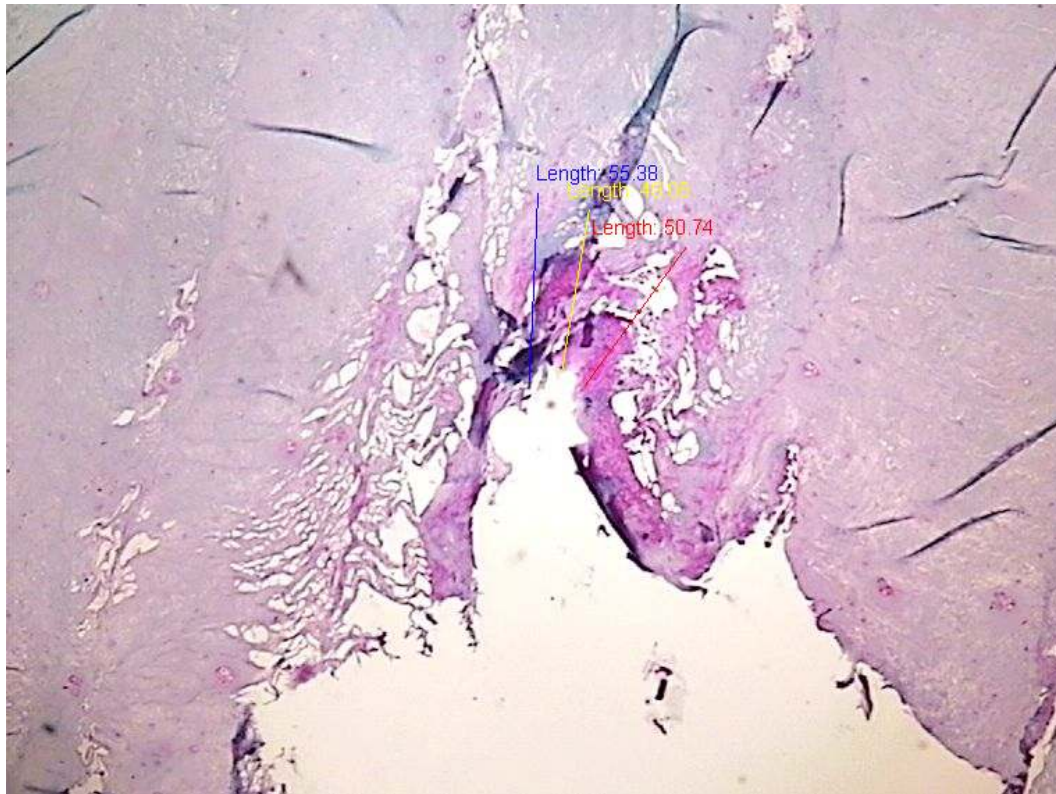


Slika 4.19. Makroskopski uzorci intervertebralnog tkiva diska nakon primjene ultrazvučne energije uz položaj sklopke na 75% ultrazvučnog uređaja.

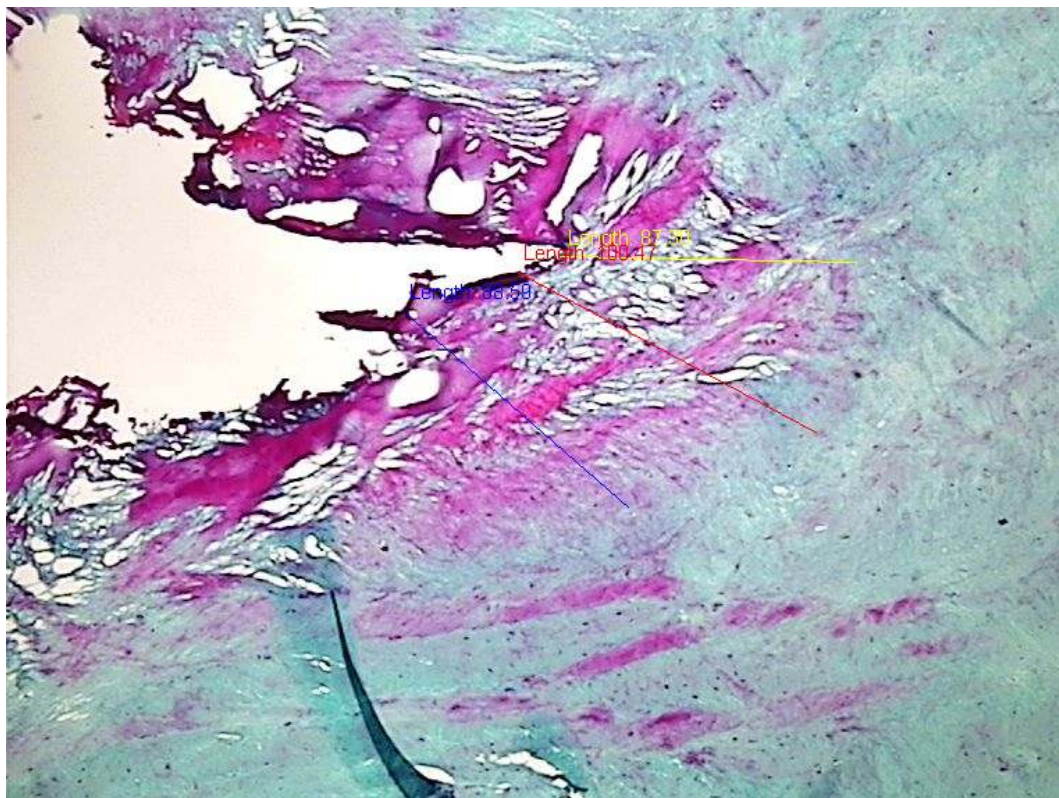
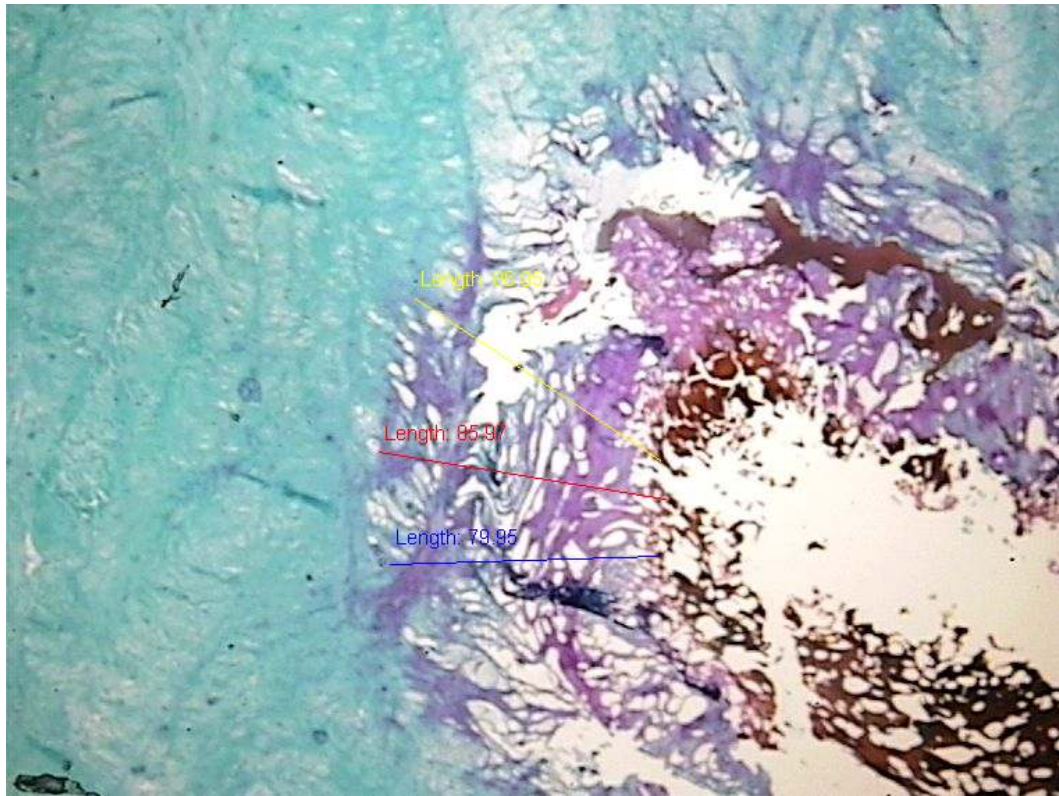


Slika 4.20. Makroskopski uzorci intervertebralnog diska nakon primjene ultrazvučne energije uz položaj sklopke na 100% ultrazvučnog uređaja.

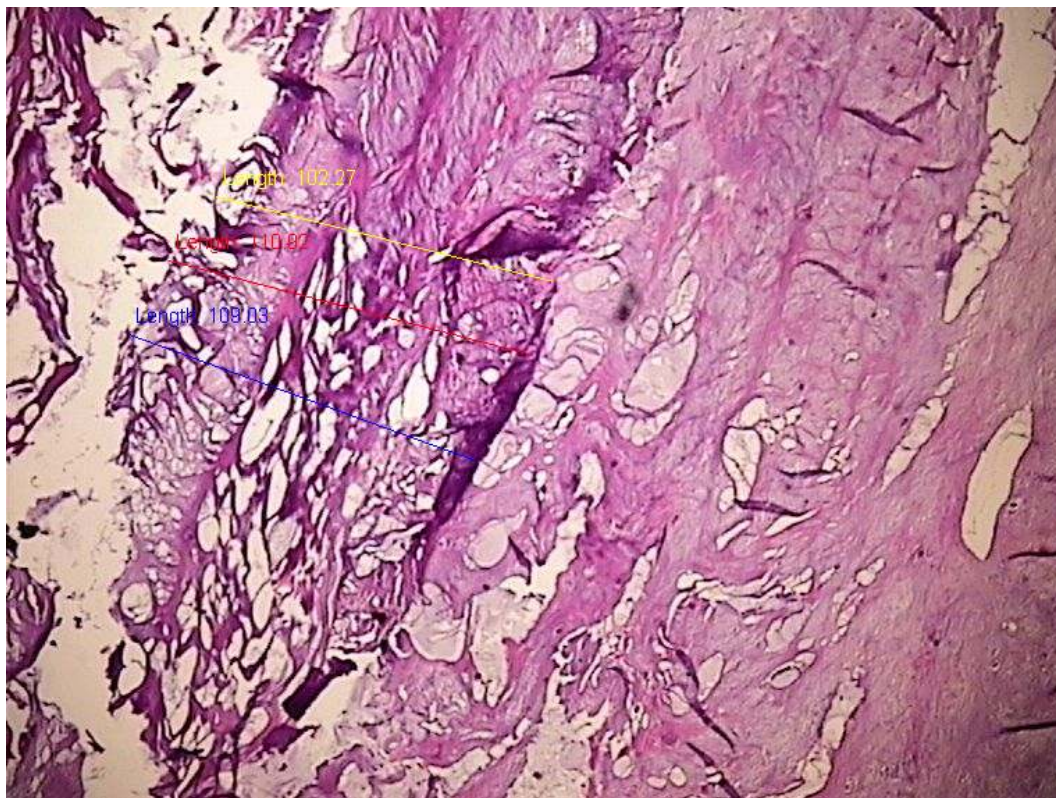
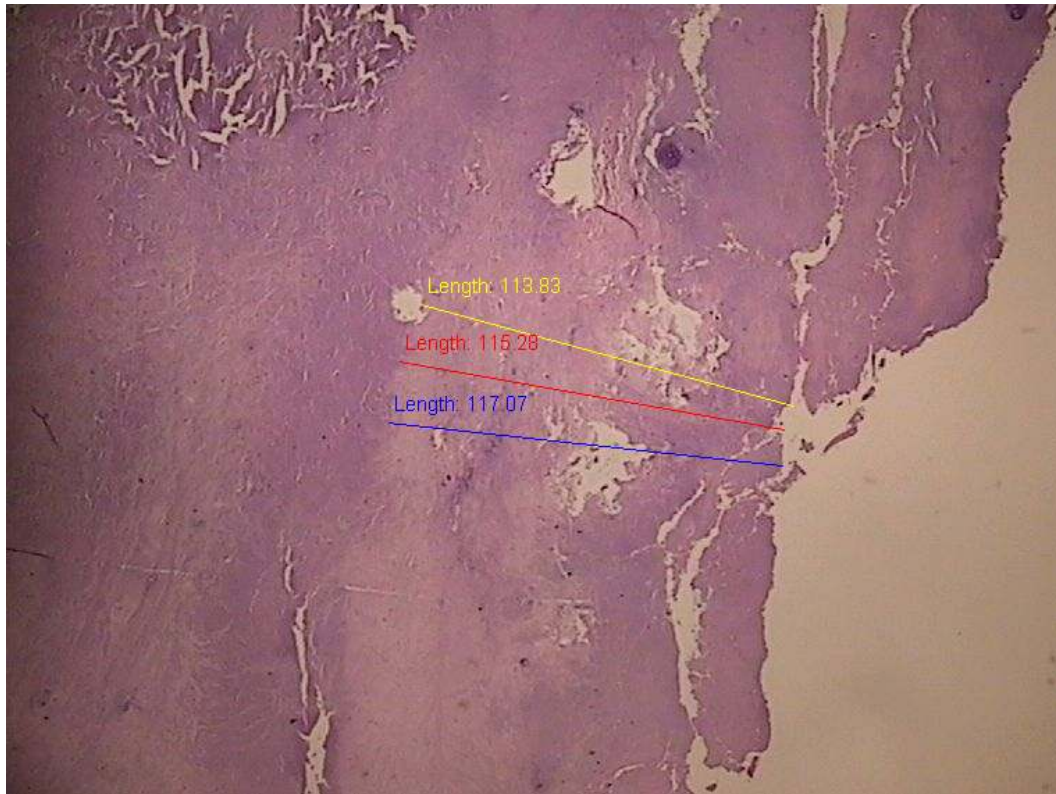
Svi uzorci su analizirani uz pregled i mjerenje najveće dubine nekrotičkih promjena u diskalnim tkivima. Za svaki preparat su načinjena po tri mjerenja. Slike 4.21., 4.22., 4.23., 4.24., 4.25., pokazuju rezultate mjerenja a slika 4.26. prikazuje vidljive promjene u kontrolnoj skupini, gdje je načinjen samo otvor na fibroznom anulusu.



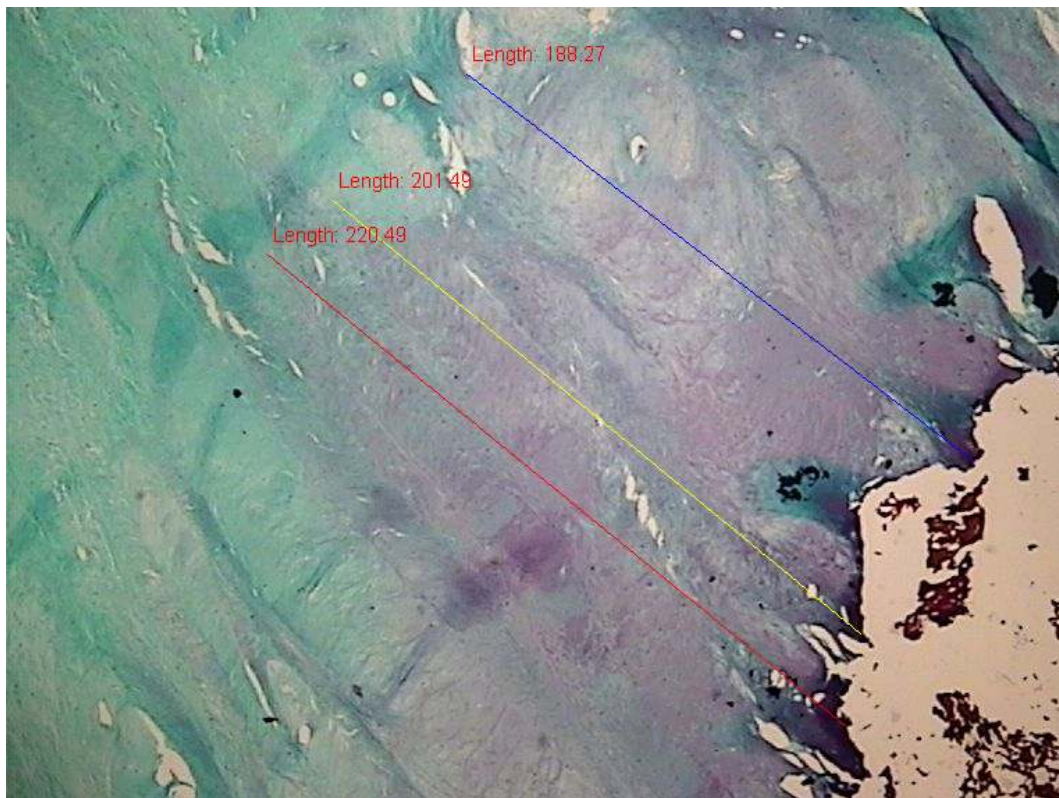
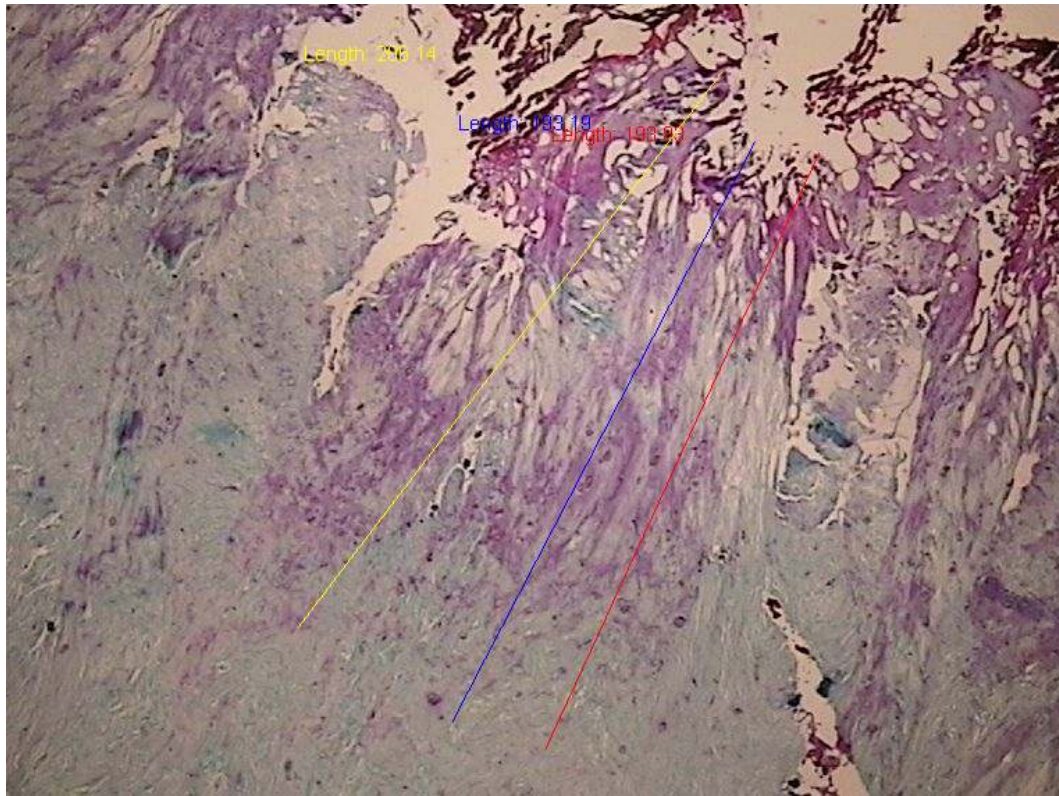
Slika 4.21. Uzorci diska nakon primjene ultrazvučne energije uz položaj sklopke na 50% ultrazvučnog uređaja uz izvršena mjerenja (bojenja hemalaun-eozin i Mallory).



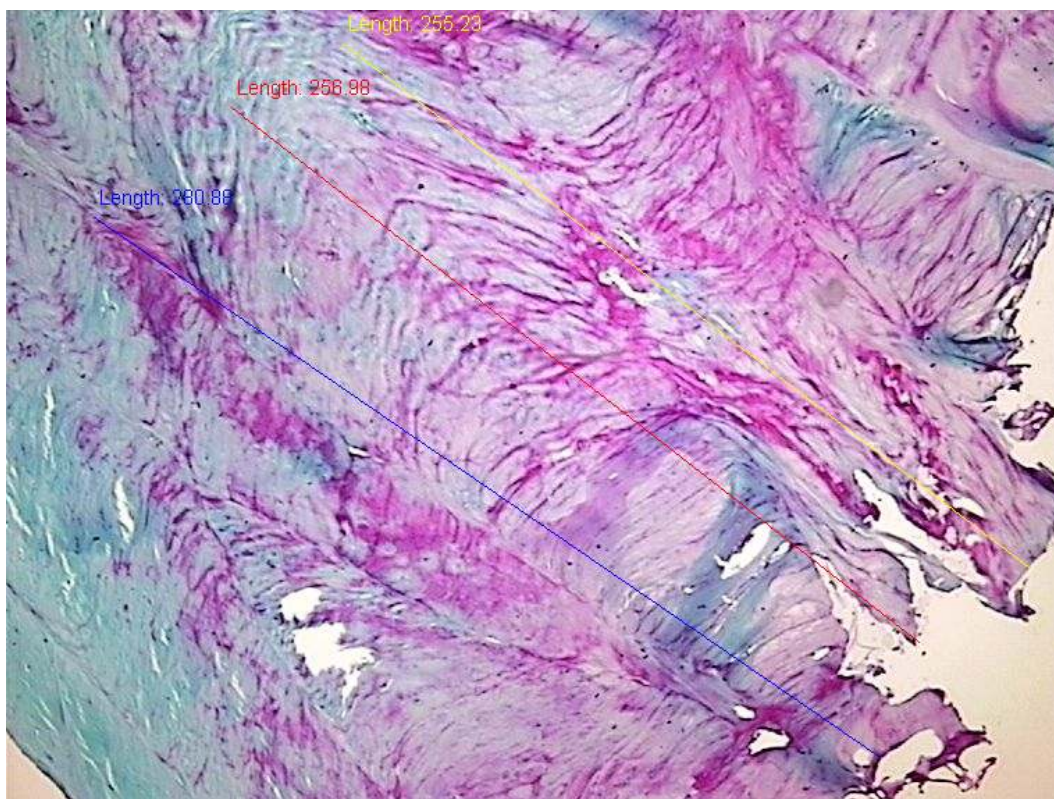
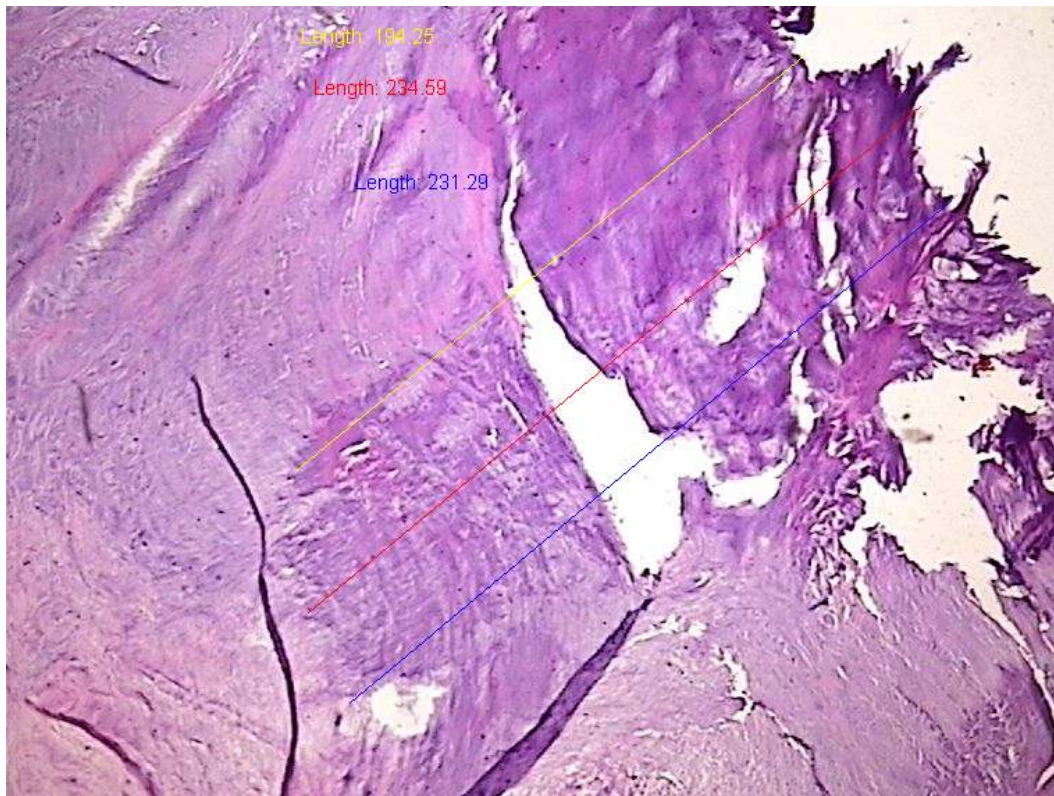
Slika 4.22. Uzorci diska nakon primjene ultrazvučne energije uz položaj sklopke na 50% ultrazvučnog uređaja uz izvršena mjerenja (bojenje prema Malloryju).



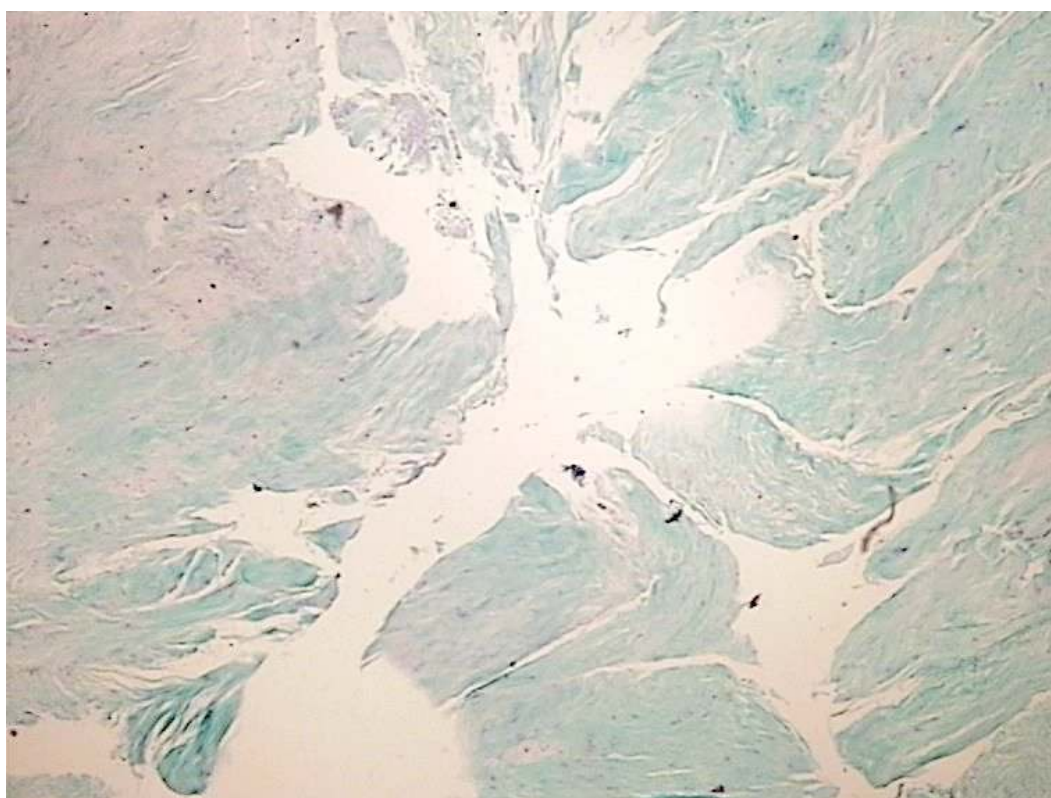
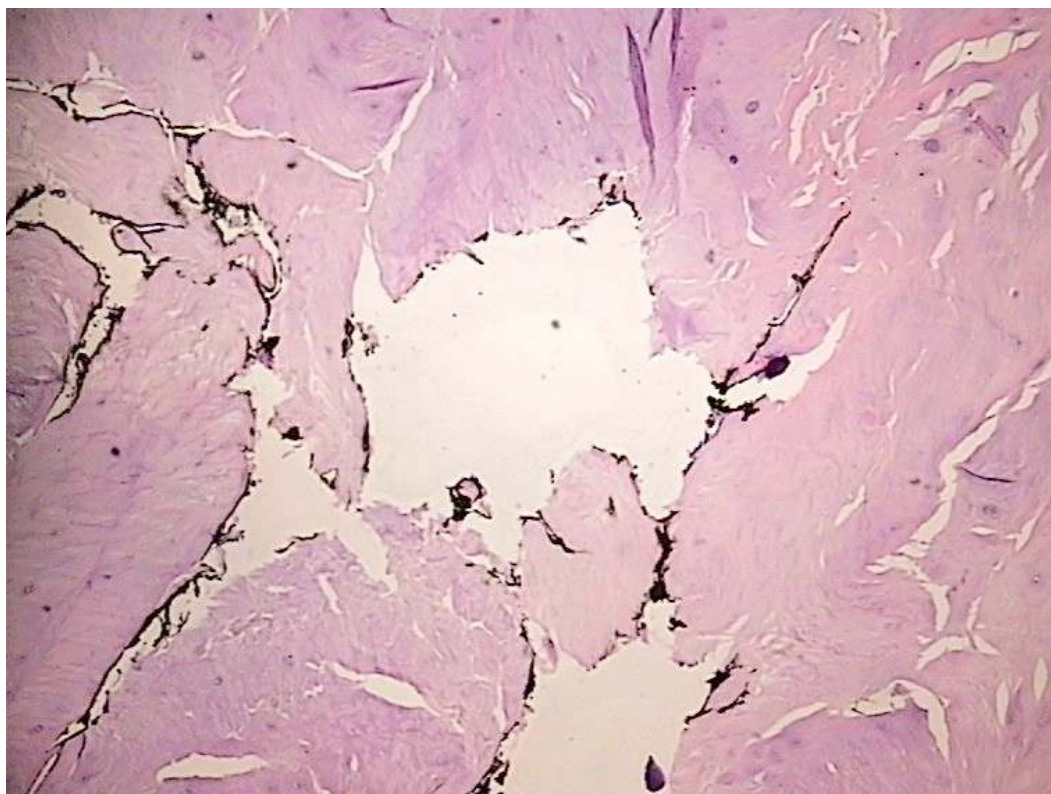
Slika 4.23. Uzorci diska nakon primjene ultrazvučne energije uz položaj sklopke na 75% ultrazvučnog uređaja uz izvršena mjerenja (bojenje hemalun-eozin).



Slika 4.24. Uzorci diska nakon primjene ultrazvučne energije uz položaj sklopke na 100% ultrazvučnog uređaja uz mjerenje (bojenje prema Malloryju).



Slika 4.25. Uzorci diska nakon primjene ultrazvučne energije uz položaj sklopke na 100% ultrazvučnog uređaja uz načinjeno mjerenje (bojenja hemalaun-eozin i Mallory).



Slika 4.26. Uzorci kontrolne skupine u kojih je načinjen otvor u fibroznom anulusu bez apliciranja ultrazvučne energije (bojenja hemalun-eosin i Mallory).

4.4. Statistička obrada

Tablica 4.4. Usporedba mjerenih parametara

Deskriptivna statistika						
Snaga UZV		N	Minimum (μm)	Maksimum (μm)	\bar{x} (μm)	SD
UZV 50%	Destrukcija tkiva prvo mjerenje	63	29,94	216,97	75,94	34,70
	Destrukcija tkiva drugo mjerenje	63	27,17	208,37	74,20	34,54
	Destrukcija tkiva treće mjerenje	63	28,17	207,11	72,70	34,81
	Prosječna destrukcija	63	29,49	210,82	74,28	34,09
UZV 75%	Destrukcija tkiva prvo mjerenje	63	70,16	307,35	150,98	48,92
	Destrukcija tkiva drugo mjerenje	63	70,49	263,41	153,42	49,82
	Destrukcija tkiva treće mjerenje	63	75,81	278,95	152,29	50,57
	Prosječna destrukcija	63	78,39	270,89	152,23	48,73
UZV 100%	Destrukcija tkiva prvo mjerenje	63	105,97	478,86	244,38	71,23
	Destrukcija tkiva drugo mjerenje	63	96,60	411,02	240,26	60,83
	Destrukcija tkiva treće mjerenje	63	109,75	407,67	241,32	61,65
	Prosječna destrukcija	63	104,11	432,52	241,99	63,36

UZV 50% – položaj sklopke na ultrazvučnom uređaju na 50% skale

UZV 75% – položaj sklopke na ultrazvučnom uređaju na 75% skale

UZV 100% – položaj sklopke na ultrazvučnom uređaju na 100% skale

N – broj uzoraka

Minimum (μm) – najmanje izmjereno oštećenje

Maksimum (μm) – najveće izmjereno oštećenje

\bar{x} – srednja vrijednost

SD – standardna devijacija

Tablica 4.5. Test parova uzoraka

Test parova uzoraka								
Razlike parova								
	Razlika u aritmetičkim sredinama	SD	SE Srednja	96% interval pouzdanosti		t	dt	P
				najmanja	najviša			
1. mjerenje 50% 1. mjerenje 75%	-75,05	45,65	5,75	-86,55	-63,55	-13,05	62,00	<0,001
1. mjerenje 75% 1. mjerenje 100%	-93,39	66,96	8,44	-110,26	-76,53	-11,07	62,00	<0,001
2. mjerenje 50% 2. mjerenje 75%	-79,22	42,04	5,30	-89,81	-68,64	-14,96	62,00	<0,001
2. mjerenje 75% 2. mjerenje 100%	-86,84	64,21	8,09	-103,01	-70,67	-10,74	62,00	<0,001
3. mjerenje 50% 3. mjerenje 75%	-79,59	43,79	5,52	-90,62	-68,56	-14,43	62,00	<0,001
3. mjerenje 75% 3. mjerenje 100%	-89,03	67,53	8,51	-106,03	-72,02	-10,46	62,00	<0,001
50%-75%	-77,95	41,96	5,29	-88,52	-67,39	-14,75	62,00	<0,001
75%-100%	-89,75	63,98	8,06	-105,87	-73,64	-11,13	62,00	<0,001

SD – standardna devijacija

SE srednja – srednja standardna pogreška

P – razina značajnosti

Mjerenjem dubine promjena u pulpoznom nukleusu intervertebralnog diska uz primjenu ultrazvučne energije na položaju sklopke uređaja na 50%, srednja dubina destrukcije tkiva bila je 74,28 μ m uz SD 34,09 μ m. Primjenom ultrazvučne energije uz položaj sklopke uređaja na 75% srednja dubina destrukcije je 152,23 μ m, uz SD 48,73, a pri uporabi ultrazvučne energije na položaju sklopke uređaja od 100% dubina destrukcije je bila prosječno 241,99 μ m uz SD 63,36 μ m.

Statističkom raščlambom među skupinama ustvrđena je statistički značajna razlika na razini $p < 0,005$.

Tablica 4.6. Izražene promjene nakon primjene ultrazvučne energije u muškarca

Snaga UZV	N	Min. (μ m)	Maks. (μ m)	\bar{x} (μ m)	SD (μ m)
UZV 50%, prosječno oštećenje	27	29	211	72,10	37,876
UZV 75%, prosječno oštećenje	27	78	271	143,77	49,694
UZV100%, prosječno oštećenje	27	130	433	244,86	58,982

N – broj uzoraka

Min. (μ m) – najmanje izmjereno oštećenje

Maks. (μ m) – najveće izmjereno oštećenje

\bar{x} – srednja vrijednost

SD – standardna devijacija

Tablica 4.7. Izražene promjene nakon primjene ultrazvučne energije u žena

Snaga UZV	N	Min. (μm)	Maks. (μm)	\bar{x} (μm)	SD (μm)
UZV 50%, prosječno oštećenje	36	33	140	75,92	31,407
UZV 75%, prosječno oštećenje	36	84	262	158,58	47,702
UZV 100%, prosječno oštećenje	36	104	380	239,83	67,193

N – broj uzoraka

Min. (μm) – najmanje izmjereno oštećenje

Maks. (μm) – najveće izmjereno oštećenje

\bar{x} – srednja vrijednost

SD – standardna devijacija

Tablica 4.8. Izražene promjene nakon primjene ultrazvučne energije u dobnoj skupini do 55 godina.

Snaga UZV	N	Min. (μm)	Maks. (μm)	\bar{x} (μm)	SD (μm)
UZV 50%, prosječno oštećenje	26	38	211	79,62	40,593
UZV 75%, prosječno oštećenje	26	92	245	162,87	49,548
UZV100%, prosječno oštećenje	26	196	433	265,02	59,981

N – broj uzoraka

Min. (μm) – najmanje izmjereno oštećenje

Maks. (μm) – najveće izmjereno oštećenje

\bar{x} – srednja vrijednost

SD – standardna devijacija

Tablica 4.9. Izražene promjene nakon primjene ultrazvučne energije u dobnoj skupini nakon 55 godina.

Snaga UZV	N	Min. (μm)	Maks. (μm)	\bar{x} (μm)	SD (μm)
UZV 50%, prosječno oštećenje	37	29	123	70,52	28,670
UZV 75%, prosječno oštećenje	37	78	271	144,76	47,389
UZV100%, prosječno oštećenje	37	104	380	225,80	61,336

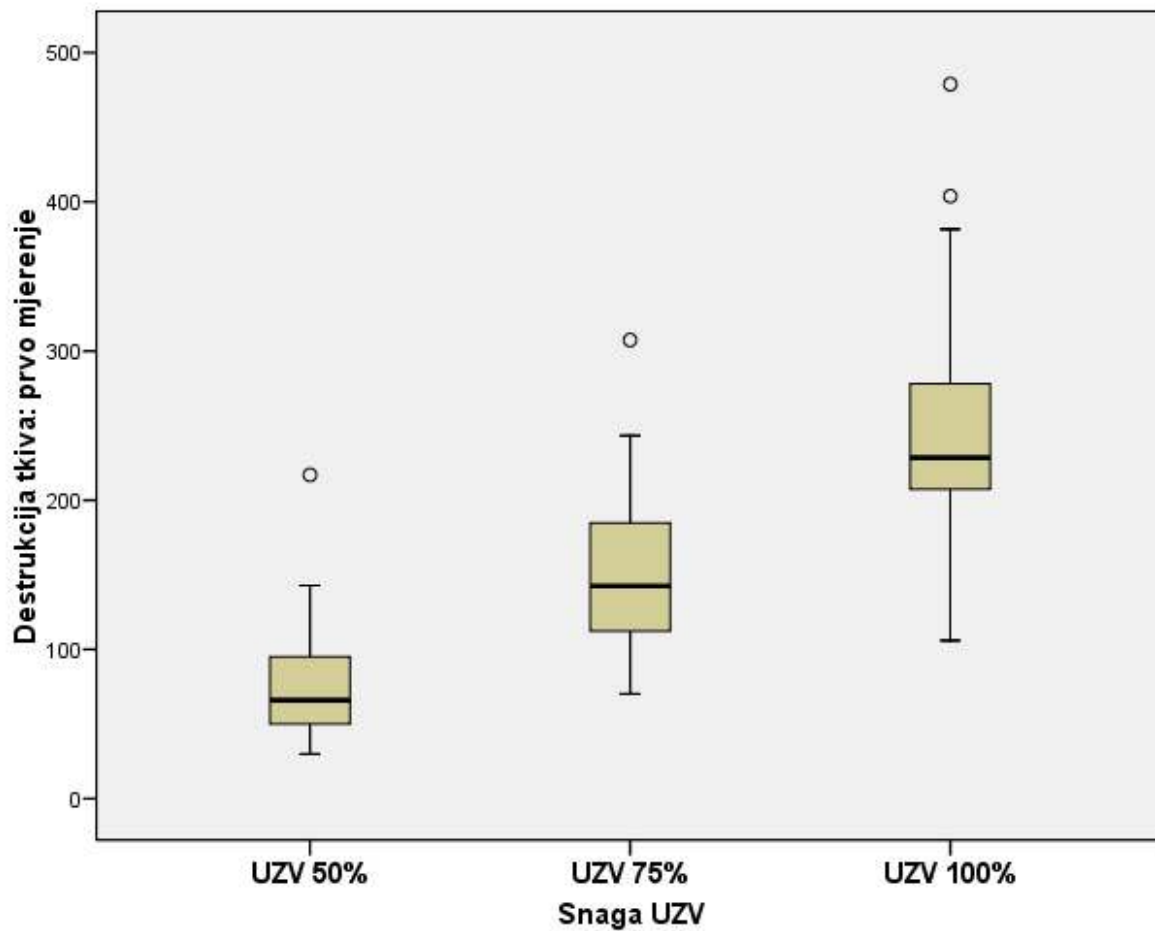
N - broj uzoraka

Min. (μm) - najmanje izmjereno oštećenje

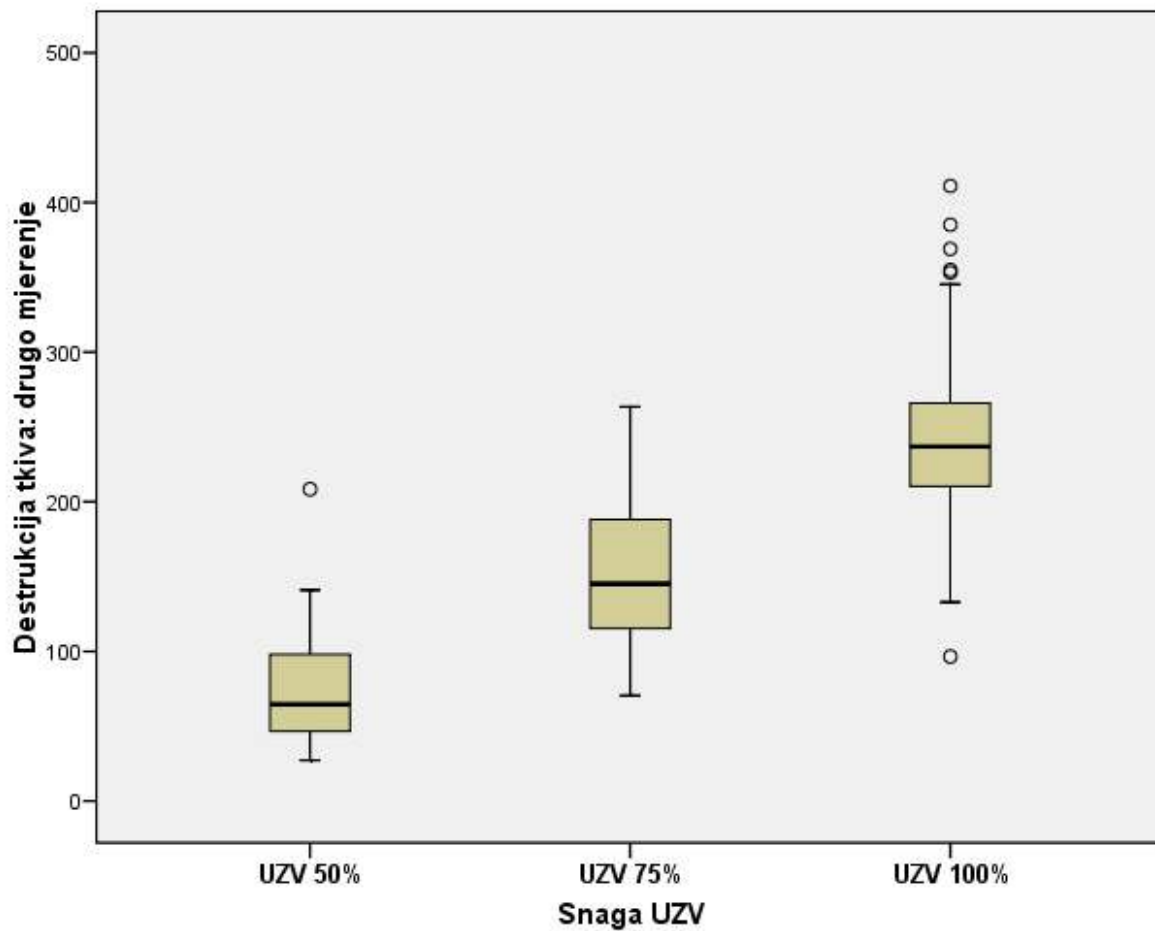
Maks. (μm) - najveće izmjereno oštećenje

\bar{x} - srednja vrijednost

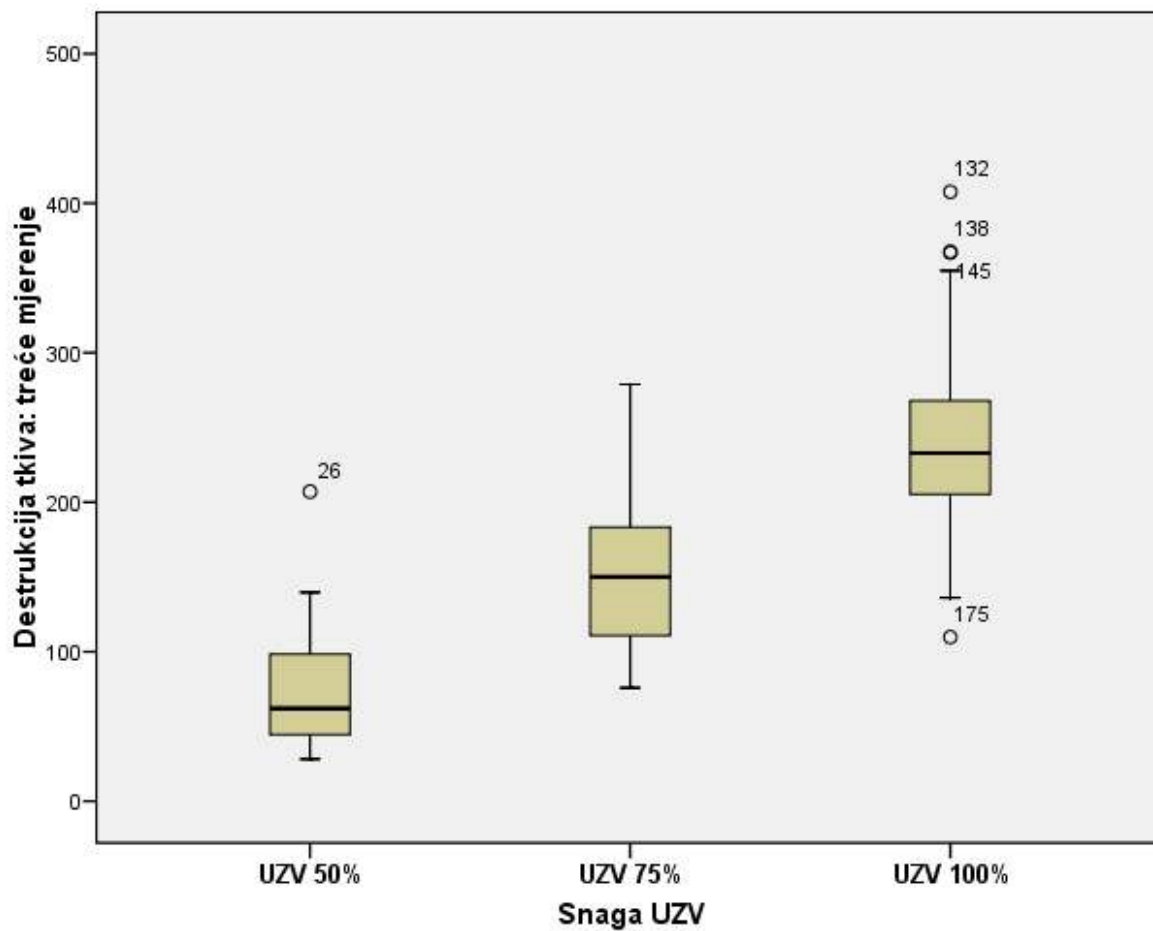
SD - standardna devijacija



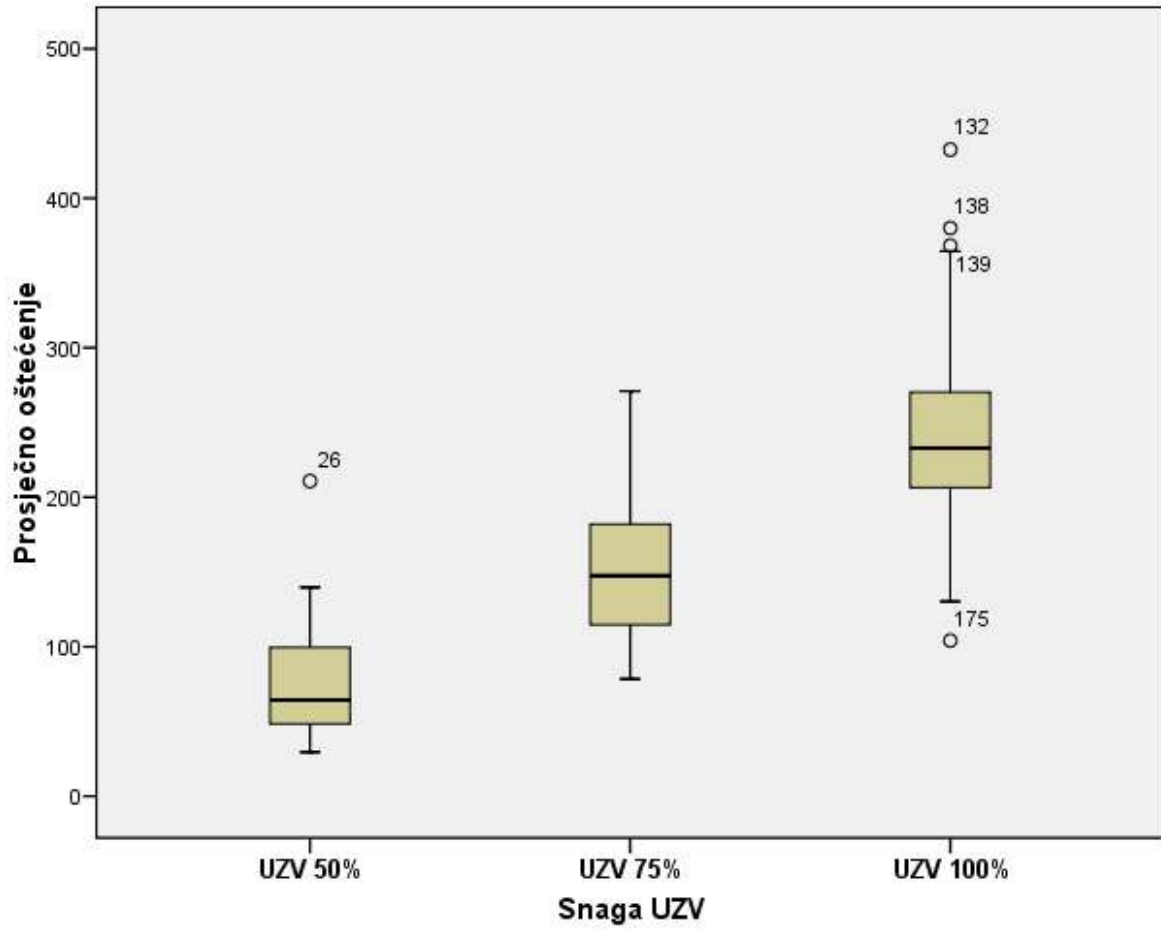
Grafikon 1. Prikaz opsega oštećenja diskalnog tkiva uz položaj sklopke uređaja od 50%, 75%, 100% (prvo mjerenje).



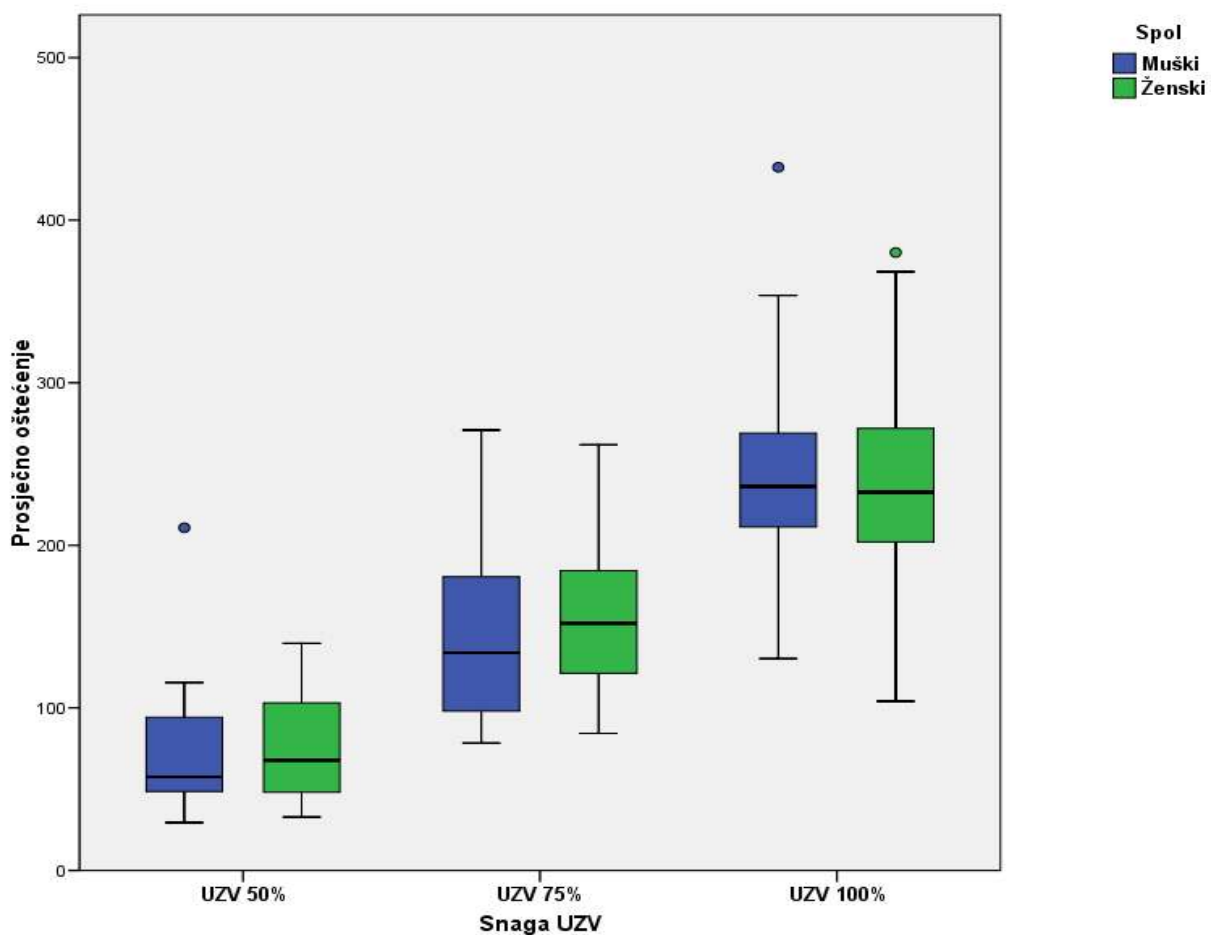
Grafikon 2. Prikaz opsega oštećenja diskalnog tkiva uz položaj sklopke uređaja od 50%, 75%, 100% (drugo mjerenje).



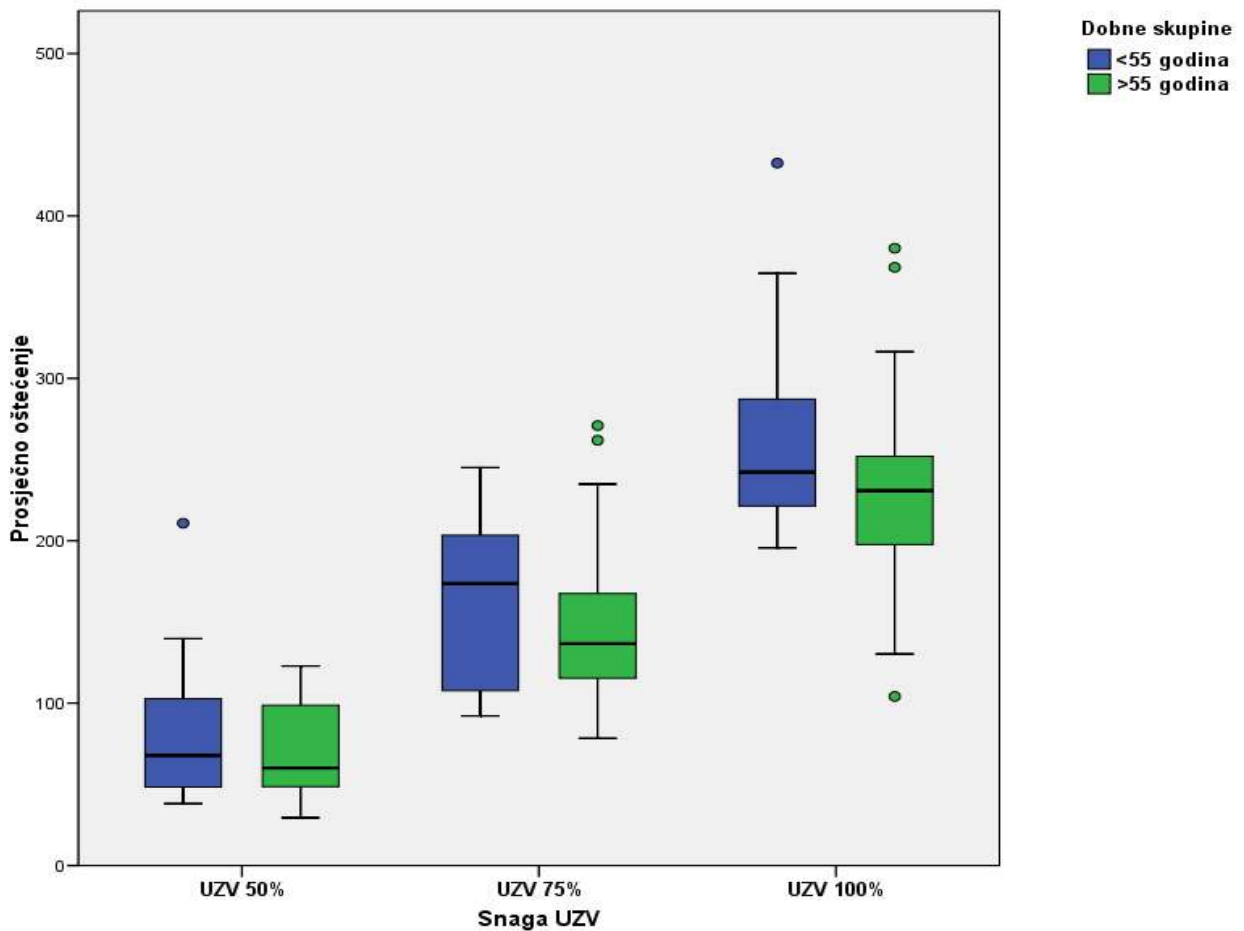
Grafikon 3. Prikaz opsega oštećenja diskalnog tkiva uz položaj sklopke uređaja od 50%, 75%, 100% (treće mjerenje).



Grafikon 4. Prikaz opsega oštećenja diskalnog tkiva uz položaj sklopke uređaja od 50%, 75%, 100% (prosječne vrijednosti).



Grafikon 5. Prikaz opsega oštećenja diskalnog tkiva prema spolu.



Grafikon 6. Prikaz opsega oštećenja diska prema dobi.

Raščlambom rezultata po spolu nisu nađene značajne razlike u veličini destruktivnih promjena među spolovima. U starijih bolesnika >55 godina zamijećene su nešto manje izražene destruktivne promjene nego u mlađih od 55 godina, iako bez statistički značajne razlike.

5. RASPRAVA

Hernijacija intervertebralnog diska izraziti je medicinski i društveno-gospodarski suvremeni problem unatoč dosadašnjim spoznajama o uzrocima patoloških promjena slabinske kralješnice, golemom napretku tehnologije i dosezima u istraživanju i liječenju.

Statistička istraživanja upućuju da gotovo 90% osoba barem jedanput u tijeku života doživi bol u lumbosakralnome dijelu kralješnice, što uzrokuje i funkcijske poremećaje koji umanjuju svekolike aktivnosti. Nakon respiratornih infekcija poremećaji su lumbosakralne kralješnice najčešći razlog izostajanja s posla, pa su u njihovo liječenje uključene i konzervativne i kirurške medicinske struke. Opsežna studija u Hrvatskoj na 5219 ispitanika pokazala je da učestalost bolesti lumbosakralne kralješnice doseže 10% u mlađoj populaciji, a više od 20% ljudi srednje najproduktivnije životne dobi imalo je križobolju. Pri tome je čak 5 do 7% bolesnika s izraženim simptomima bolesti trebalo i operirati (140).

Etiopatogeneza lumbosakralnog sindroma nije jednoznačna, te se nastojalo ustvrditi je li bolest učestalija u tjelesno vrlo aktivnih ljudi ili u ostalih osoba. Novija istraživanja nisu pokazala da veliki tjelesni napori uzrokuju hernijaciju diska, posebice u današnje vrijeme informatizacije i smanjene tjelesne aktivnosti. Stoga se danas kao čimbenik ugroze od nastanka slabinskoga bolnog sindroma najčešće navode prisilan, statični položaj tijela pri radu, te povremena prekomjerna tjelesna opterećenja zbog neprimjerenih tjelesnih aktivnosti ili izravne ozljede (141,142).

Psihologijski čimbenici također imaju utjecaja na nastanak bolnih sindroma pa i na uspješnost liječenja. Pri tome je u vrijeme oporavka često presudna motivacija, a istraživanje je pokazalo da se nakon operacije hernijacije intervertebralnog diska brže oporavljaju bolesnici zaposleni kod privatnog poslodavca. U prvih pet mjeseci na posao se vratilo 73% zaposlenika u privatnim tvrtkama, a samo 37% bolesnika zaposlenih u tada društvenim poduzećima (143).

Zbog složenog ustroja postoji mnoštvo različitih poremećaja lumbosakralne kralješnice, a među najtežim oblicima su hernijacije intervertebralnog diska koji kompresijskim učinkom na živčano tkivo mogu prouzročiti teške senzorne i motoričke poremećaje u donjim udovima. U tih je bolesti često indicirano kirurško liječenje usmjereno uklanjanju herniiranog diskalnog tkiva kojim se otklanjaju bol i drugi simptomi bolesti, te se sprječava daljnje oštećenje osjetne i motoričke funkcije uklještenoga živčanog korijena (144).

U suvremenoj se neurokirurgiji primjenjuje nekoliko vrsta operacijskih postupaka za uklanjanje herniiranog intervertebralnog diska, kojih je temeljna zadaća iz intervertebralnog prostora ukloniti diskalno tkivo kojega dio komprimira živčane strukture.

Mikrodiskektomija je danas uvriježen postupak, jer se povećanjem vidljivosti i osvijetljenosti operacijskog polja umanjuje mogućnost oštećenja susjednih zdravih tvorbi i jatrogenih oštećenja (145). Pri tome se smatra da rezultati ne ovise izravno o poduzetom operacijskom postupku, nego je najvažniji ispravan odabir bolesnika, a pojedini autori pače smatraju da nema bitne razlike u dugoročnim rezultatima između operiranih i konzervativno liječenih bolesnika (146-148).

Tijekom posljednjih se desetljeća nastojalo unaprijediti mogućnosti neurokirurškog liječenja prolapsa intervertebralnog diska i razrađeni su brojni novi postupci.

Prvi su neurokirurški zahvati bili invazivni i u spinalni se kanal pristupalo kroz peritonealnu šupljinu, a potom je uvriježen stražnji pristup uklanjanjem ligamenta flava i/ili lamina kralješaka.

Tijekom mikrodiskektomije diskalno se tkivo iz intervertebralnog prostora uklanja posebnim ravnim i zakrivljenim hvatačima, uz djelomice ograničenu vizualizaciju. Stoga zbog posebitosti operacijskog područja i otežane vizualizacije intervertebralnog prostora, kadšto nije moguće sigurno ukloniti diskalno tkivo, a napose u bolesnika u kojih je diskalno tkivo promijenjeno osteohondrotskim procesima. U pojedinih bolesnika, štoviše, zbog prekomjerno razvijenoga periduralnog venskog spleta nastaju obilata krvarenja koja mogu dodatno umanjiti vidljivost u dubini operacijskog područja, a uporabom hvatača moguće su i ozljede tvrde moždinske ovojnice, te živčanih korijena.

Sve izložene činjenice razlogom su da se danas sve više rabe endoskopski zahvati, poput perkutane endoskopske diskektomije, laparoskopske diskektomije, te stereotaktički navođene diskektomije, a u nas prije svega i endoskopski asistirane mikrokirurške diskektomije.

Neurokirurško pak liječenje hernijacije intervertebralnog diska ima i manjkavosti. Uklanjanjem intervertebralnog diska smanjuje se intervertebralni prostor, te nastaje fuzija dvaju susjednih kralješaka što umanjuje funkcijski kapacitet dijela slabinske kralješnice. Narušavaju se također i anatomske odnose zbog uklanjanja dijela koštanoga i ligamentarnoga sustava, a moguće su i druge opće kirurške komplikacije poput likvoreje, krvarenja, infekcija te oštećenja živčanih i vaskularnih struktura. Moguć je naposljetku i razvoj postoperacijskih priraslica koje kadkad uzrokuju simptome slične lumboradikularnom bolnom sindromu, pa gdjekad, štoviše, postoji i potreba za opetovanu operaciju (149,150).

U nekih bolesnika nakon kirurškog liječenja hernijacije intervertebralnog diska i nadalje postoje izražen bolni sindrom, te funkcijski i neurološki poremećaji. U tih bolesnika gdjekad umjesto poboljšanja uslijedi pogoršanje preoperacijskog stanja pa govorimo o «Failed back surgery syndrom». Taj je sindrom kronične i često progresivne naravi, te uzrokuje različite

teškoće u daljnjem liječenju i može znatno remetiti bolesnikove radne sposobnosti. Uzrok sindroma su intraoperacijske i postoperacijske komplikacije, postoperacijske priraslice, preopsežno oštećenje koštanih ili vezivnih tvorbi prigodom kirurškog pristupa oštećenom intervertebralnom disku, ostatno diskalno tkivo u kralješničnom kanalu ili u intervertebralnim otvorima zbog nedovoljno radikalnog uklanjanja diskalnog tkiva tijekom prve operacije. U prevenciji razvoja toga teško izlječivog poremećaja najveća se pozornost pridaje ispravnom odabiru bolesnika za prvu operaciju, poštenom operacijskom postupku, te pažljivoj izvedbi prvoga neurokirurškog zahvata (151,152).

U svakodnevnome smo se radu susretali s nezadovoljavajućim postoperacijskim rezultatima, to smo u našoj Klinici obavili istraživanje u 1580 bolesnika operiranih radi hernijacije intervertebralnog diska u petogodišnjem razdoblju od 1. siječnja 1995. do 31. prosinca 1999. godine. Rezultati tog istraživanja prikazani su na redovitom godišnjem sastanku Hrvatskog neurokirurškog društva, održanom svibnja 2000. godine u Splitu. Svi su bolesnici uključeni u istraživanje operirani mikrodiskektomijom, a najzastupljeniji su pristupi bili flavektomija i/ili interlaminektomija u 95% svih bolesnika. Unatoč mikrodiskektomijske radikalne operacije, u 155 (9,56%) bolesnika bila je indicirana ponovna operacija zbog *failed back surgery* sindroma, a intraoperacijski su nalazi pokazali da je u 42% reoperiranih bolesnika uzrok lošega postoperacijskog rezultata bila rezidualna diskalna hernijacija u području prijašnje hernijacije.

Unatoč odrednici koja se primjenjuje u našoj Klinici, da valja ukloniti što je moguće više diskalnog tkiva iz intervertebralnog prostora, nismo uspjeli doskočiti nastanku rezidualnih hernijacija. Prema nekim istraživanjima radikalno uklanjanje diskalnog tkiva ne sprječava sa sigurnošću nastanak rezidualne ili recidivne hernijacije intervertebralnog diska na istoj razini. Pojedine su studije pače pokazale da količina prosječno uklonjenog tkiva diska prilikom neurokirurškoga zahvata čini manje od 20% ukupne diskalne mase (153).

Postacchini (154) je 1992. u bolesnika s djelomičnim mikrodiskektomijama zabilježio 12%-tnu učestalost reoperacija zbog opetovanih diskalnih hernijacija, a u bolesnika s uklonjenim sveukupnim diskalnom tkivom uopće nije bilo opetovane hernijacije, što je u skladu s mišljenjem drugih autora da ostatno diskalno tkivo nakon djelomične mikrodiskektomije ponajčešće uzrokuje ponovljenu diskalnu hernijaciju (155).

Problem ostatnog diskalnog tkiva nastojalo se riješiti poboljšanom vizualizacijom diskalnog prostora tijekom klasične mikrodiskektomije.

Pirker (156) je u svojoj disertaciji prikazao istraživanje u kojem je ostatno diskalno tkivo u intervertebralnom prostoru provjeravao endoskopski tzv. «endoskopski potpomognu-

tom diskektomijom». Pri tome je dobar rezultat liječenja postignut u 80,6% bolesnika, a u bolesnika operiranih klasičnom mikrodiskektomijom dobar je rezultat ostvaren u svega 69,5% bolesnika. Podaci su također pokazali i značajno manji postotak reoperacija zbog rezidua intervertebralnog diska u bolesnika operiranih endoskopski potpomognutom mikrodiskektomijom.

Suprotno otvorenim mikrokirurškim postupcima, u perkutanih se zahvata ne uklanja čitavo diskalno tkivo nego njegov manji dio, što se smatra dostatnim za dekompresiju uklještenoga živčanog tkiva diskom. Autori podupiru mišljenje da djelomično uklanjanje diskalnog tkiva nije uzrokom nastanka opetovanja diskalnih hernijacija (157,158).

Unatoč današnjem nastojanju da se u liječenje hernijacija intervertebralnog diska uvedu minimalno invazivni postupci, još uvijek nema dovoljno studija koje bi radi procjene uspješnosti usporedile svaku pojedinu tehniku s mikrokirurškim postupkom. Udruga Cochrane je u meta-analizama randomiziranih studija pokazala da je kirurška mikrodiskektomija učinkovitija nego perkutana kemonukleoliza, koja je bolja samo od placebo učinka (159).

Razmjerno nezadovoljavajući rezultati neurokirurških operacija hernijacija intervertebralnog diska, te učestale potrebe za opetovanim operacijama bile su poticaj za iznalaženje novih kirurških postupaka i novih tehnoloških poboljšanja koji bi unaprijedili rezultate liječenja bolesnika s hernijacijama intervertebralnog diska.

Ultrazvučna energija koja se rabi u različitim kirurškim postupcima, nastaje pretvaranjem električne energije s pomoću ultrazvučnih pretvarača koji djeluju na principu magnetostriksijskog ili piezoelektričnog efekta. Ultrazvučni pretvarači, deformacijom ili mijenjanjem oblika pod utjecajem električnog polja, stvaraju mehaničkom vibracijom energiju koju posebni nastavci prenose na ciljno tkivo. Taj fenomen stvaranja snažnog kontinuiranog ultrazvuka već se više od trideset godina koristi, razvija i usavršava u kirurškim medicinskim strukama, stomatologiji, neurokirurgiji, kirurgiji jetre, te u oftalmološkoj kirurgiji postupkom ultrazvučne fakoemulzifikacije u katarakte oka. Instrumentima koji su nazvani «kavitroni», ultrazvučni aspiratori, ultrazvučni kirurški noževi (disektori) uz primjereni odabir ultrazvuka različite akustičke snage, mogu se operirati različita tkiva od mekanih parenhimskih do kalcificiranih. Pozornost u ovome radu usmjerena je primjeni tih instrumenata na tkiva intervertebralnog diska, a pri tome se može rabiti ultrazvuk niske frekvencije (20kHz do 60kHz) pa do nekoliko MHz, te snage do nekoliko desetaka W/cm^2 .

Ultrazvučna energija u tkiva djeluje na različite načine. Najčešće spominjani je termički učinak, koji nastaje apsorpcijom ultrazvučne energije u tkivima. Pri tome svako tkivo ima

specifični koeficijent apsorpcije koji određuje količinu topline što nastaje pri apliciranju ultrazvučne energije (Tablica 4.10.).

Ovisno o intenzitetu, ultrazvuk može prouzročiti oštećenje tkiva u kojem se rasprostire. U početnoj fazi istraživanja vjerovalo se da su ova oštećenja uzrokovana efektom zagrijavanja. Potonji pak razvoj istraživanja omogućio je spoznaju da je pojava kavitacije jednako važna, a možda i dominantna prigodom razaranja tkiva ultrazvukom visokog intenziteta. Veličina tkivnih oštećenja uzrokovanih ultrazvukom ovisi o trajanju primjene ultrazvučne energije, te o intenzitetu zračenja.

Dominantan efekt koji nastaje linearnom propagacijom ultrazvuka kroz medij jest uočljivije povećanje temperature medija zbog rasipanja energije prigodom propagacije vala. Taj je utjecaj najuočljiviji u ultrazvučnim uređajima za fizikalnu terapiju, gdje se povećanjem temperature insoniranog tkiva povećava i njegova prokrvljenost. Utjecaj gubitaka postaje veći pri višim frekvencijama na kojima koeficijent prigušenja (apsorpcije) vala raste s kvadratom radne frekvencije uređaja i veće su količine topline koja se oslobodi prilikom propagacije ultrazvuka u mediju. Nastala toplina se odvodi određenom brzinom koja nije beskonačna i zbog te konačne toplinske vodljivosti medija nastaje dodatno prigušenje vala u mediju (mijenjaju se svojstva medija) (160).

Propagacija ultrazvuka većih amplituda pomaka, titrajne brzine i tlaka nelinearan je proces a pojavljuju se i sekundarni efekti kojih se rezultati ne mogu predvidjeti linearnim modelima i samo efektom zagrijavanja zbog prigušenja. Nelinearni efekti se pojavljuju kao netermalni mehanizmi i uključuju radijacijske tlakove i sile, akustičko strujanje, te nastajanje i nestajanje mjehurića zraka ili otopljenih vodenih para u mediju (*kavitacijski učinak*). Zbog sekundarne naravi njihov se utjecaj u nekim situacijama može zanemariti u odnosu na efekte prouzrokovane linearnim širenjem (*toplinski učinci*). Kada se grijanje minimizira primjerenim odvođenjem topline, primjerice u živim biološkim materijalima (velika toplinska vodljivost), do izražaja dolaze rečeni sekundarni efekti. Sekundarni su efekti ponajprije povezani s magnitudom pomaka titranja na mjestu djelovanja u mediju, pa je njihov učinak povezan s gradijentom gustoće lokalne kinetičke energije ultrazvučnog vala (161).

Oštećenja tkiva ovise i o temperaturi na kojoj se tkivo nalazi prije izlaganja ultrazvuku, a oštećenja uopće nema ako je temperatura dovoljno niska. To upućuje na činjenicu da oštećenja tkiva mogu nastati kada tkivo prilikom zagrijavanja premaši određeni temperaturni prag. Mjerenja su pokazala da taj prag iznosi 85°C, a oštećenja nastaju samo u područjima gdje je temperatura tkiva veća od 85°C, dok u okolnom tkivu nema promjena (162).

Oštećenja tkiva nisu uzrokovana samo efektom zagrijavanja. Pri širenju ultrazvuka visokog intenziteta u tekućinama također nastaje učinak kavitacije, a budući da većinu mekih tkiva pa i nucleus pulposus intervertebralnoga diska najvećim dijelom čini voda, to kavitacije nastaju i u tome tkivu.

Akustička kavitacija je pojam koji označava stvaranje mjehurića plina u mediju i njegov adijabatski nestanak ili kolaps. Pri tome se stvara energija koja proizvodi slobodne radikale, sonoluminiscenciju, visoke tlakove i povećanu temperaturu na površini i u unutrašnjosti mjehurića, te u mediju u kojem nastaje (163).

U vodi se pod utjecajem ultrazvučne energije molekule raspadaju i stvaraju se $-H$ i $-OH$ radikali kao glavni primarni radikali. Stvaranje akustičke kavitacije je slučajan, nelinearan, kompliciran i multifaktorijalno uvjetovan fenomen. Među glavnim čimbenicima koji smanjuju akustičku kavitaciju je degaziranje vode, povećanje atmosferskoga tlaka i temperature, te rad s visokim ultrazvučnim frekvencijama (103,164,165).

Intenzitet ultrazvučne energije koji uzrokuje nastanak prolazne kavitacije u tekućem mediju na sobnoj temperaturi i pri frekvenciji od 20kHz mjeri svega nekoliko W/cm^2 , što je znatno manje od intenziteta koji se u kirurgiji redovito primjenjuju (164).

Djelovanjem ultrazvuka nastaje val koji u tkivu uzrokuje povećanje i smanjenje tlaka. Pri širenju ultrazvuka visokog intenziteta na mjestima izvanredno niskoga tlaka u tkivu ili u tekućini formiraju se mjehurići ili šupljina ispunjena plinom ili vakuumom. Na tim se mjestima u sljedećem trenutku zbog širenja vala znatno povećava tlak, a to uzrokuje urušavanje – imploziju mjehurića kavitacije. Rečene su promjene zbog visokih frekvencija uzrokom pojave vrlo velikih sila naprezanja, koje razaraju tkiva. Osim uništenja tkiva pojavljuju se i drugi učinci, poput erozije krutih materijala, sonoluminiscencije i sonokemijskih reakcija (162,165,166).

Pojava kavitacije može se lako detektirati prema karakterističnom spektru ultrazvučnih frekvencija. Povećanjem intenziteta ultrazvuka, nakon prelaska određenog praga u frekvencijskom spektru pojavljuju se osim glavne frekvencije i njezini harmonici, subharmonici i ultraharmonici.

Izračunate su spektralne gustoće signala tlaka uz različite razine privedene električne snage na UZ izvor. Različite pak razine pobudne električne snage rezultiraju i različitim stupnjevima kavitacije u mediju što se očituje novim frekvencijskim komponentama koje se pojavljuju u spektralnoj gustoći snage signala dinamičkog tlaka.

Za razliku od akustičke kavitacije koja nastaje zbog formiranja zvučnih valova visokog intenziteta, u tekućinama je moguće generirati i hidrodinamsku kavitaciju, kojoj je uzrok veliko lokalno smanjenje tlaka zbog visokih brzina protjecanja tekućine.

Kavitacijski efekti su najprije zapaženi kod brodskih vijaka, centrifugalnih pumpi i vodenih turbina, gdje uništavaju površinu tvrdih tijela koje oplakuje kavitacijska tekućina. Kod brodskih vijaka kavitacijski mjehurići se stvaraju u području nižeg tlaka turbine i umanjuju porivnu snagu koja se može postići (jer vijak radi u efektivnom tekućem mediju koji je obogaćen aktivnim mjehurićima). Urušavanjem se mjehurića oslobađa velika količina energije i troši se površina metala zbog intenzivnog grijanja nastalog implozijom mjehurića, u početku sporije, a potom sve brže i brže. Osim šupljina koje nastaju u vijku veliki je problem uništenja njegove površine, pa brod vrlo brzo može ostati bez broskog vijka ako nije anti-kavitacijski načinjen.

Kavitacija nastaje na mjestima u sistemu gdje negativni dinamički tlak nadvlada odgovarajući statički tlak u okolnoj tekućini. Vrijednost toga kritičkog tlaka za vodu je pri intenzitetu ultrazvuka 0.33 W/cm^2 , za kerozin 1.0 W/cm^2 , za maslinovo ulje 5.3 W/cm^2 , a za parenhimska tiva 3.0 W/cm^2 . Ovisno o tome tlaku nastajanje kavitacije u vodi može se predvidjeti u tri osnovne faze:

- pri tlaku od 0,2 do 0,3 atmosfera vidljivo je kretanje tekućine i degazacija;
- u rasponu od 1,0-1,5 atmosfera je plinska faza hladno isparavanje;
- nekoliko atmosfera uzrokuje eksplozivno kidanje i nastajanje kaverni, snažne eksplozije, te akustički šum.

Proces razvijanja kavitacije u tekućini vizualno se može prepoznati po stvaranju mjehurića i njihovom narastanju do određene razine, te dezintegracijom mjehurića i njihovim implozijama, nadjačavanjem dinamičkog tlaka nad statičkim, slabljenjem kohezionih sila tekućine, nastankom akustičkog mikrostrujanja. (Slika 4.2.)

Neki materijali s nepravilnijom kristalnom rešetkom poput gume, bolje podnose kavitaciju nego čvrsti materijali, primjerice staklo. Uzrok oštećenja što nastaje na materijalu općenito se može pripisati vanjskim naprezanjima induciranim kavitacijom koja su mnogo veća nego unutrašnje naprezanje materijala (Slika 5.1. i 5.2.). Pri tome sile koje uzrokuju destruktivne učinke nastaju zbog implozije mjehurića u tekućini.



Slika 5.1. Vrh upotrijebljene ultrazvučne kontaktne sonde načinjen od titansko-aluminijske legure, oštećen utjecajem kavitacije.

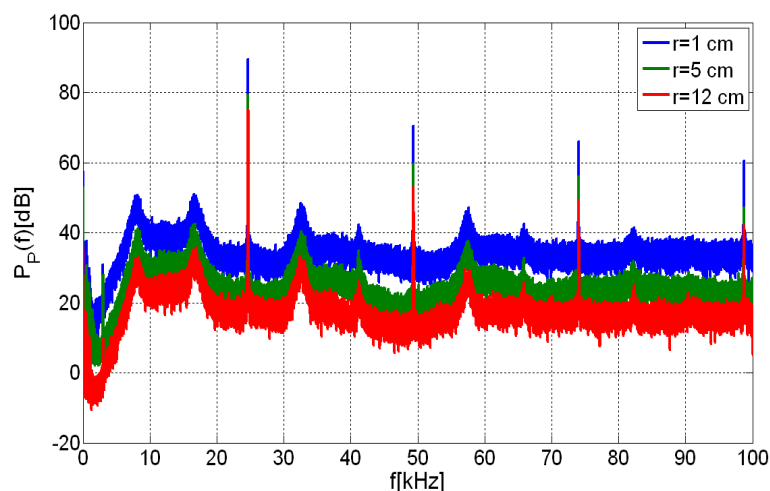


Slika 5.2. Oštećenje kavitacijom ultrazvučne kontaktne sonde.

U početku proučavanja ultrazvučno inducirane kavitacije osnovna zadaća je bila dobivanje bioloških rezultata (veličina lezije uništenih skupina stanica) ili stvaranje emulzifikacije u tekućinama. *Lord Rayleigh* (167) je uz relativno jednostavne pretpostavke izračunao tlakove koji se razvijaju prilikom urušavanja mjehurića zraka u tekućini. Ako se tijekom oscilacija početni polumjer mjehurića zraka smanji dvadeset puta pri atmosferskom tlaku, lokalni tlak u mjehuriću poraste 10.000 puta, a za mjehurić zraka promjera 0,1 mm vrijeme implozije je oko 5 μ s. Kada se ukloni zrak iz tekućine (obično vode), kavitaciju i emulzifikacijski

efekt teže je postići, što znači da prag kavitacije znatno ovisi o količini zraka otopljenog u mediju.

Mjehurići koji nastaju zbog izrazito velike negativne amplitude tlaka u mediju, osciliraju u ultrazvučnom polju te implodiraju i time uzrokuju pojavu tranzijentne kavitacije. Na mjehuriće djeluju *primarne Bjerknesove sile* koje ih potiskuju u smjeru većega vanjskog tlaka. Osim djelovanja sila vanjskog tlačnog polja istodobno postoje i međusobne interakcije mjehurića te sile koje mjehuriće međusobno privlače i odbijaju, a nazvane su *sekundarne Bjerknesove sile*. Te pak sile stvara sekundarno tlačno polje, a nastaju emitiranjem ultrazvučnih valova od oscilirajućih mjehurića zraka, koji se ponašaju kao točkasti izvori ultrazvuka. Pri malim razinama pobude gibanje mjehurića je linearno i zračenje proisteklo od osciliranja mjehurića je na pobudnoj frekvenciji. Povećavanjem pobudnog tlaka, postupno dolazi do pojavljivanja viših harmonika pobudne frekvencije koji potječu od nastanka stabilne kavitacije. Nakon određenog praga pobude nastaje tranzijentna kavitacija, koja uzrokuje nastanak prvog subharmonika i njegovih višekratnika koje nazivamo ultraharmonicima. Time se nastanak tranzijentne kavitacije lako otkriva jer se signali subharmonika pojavljuju u čujnom području frekvencija i očituju se svojstvenim vrlo glasnim šumom (168) (Slika 5.3.).



Slika 5.3. Magnituda tlaka pojedinih frekvencijskih komponenti na različitim udaljenostima od vrha sonotrode

Na slici 5.4. prikazano je rastavljanje subharmonika i ultraharmonika na dvije manje komponente s frekvencijom $f_0/3$ i $2 \cdot f_0/3$ kojih su magnitude tlaka znatno manje nego magnituda subharmonika.

U nelinearnom načinu rada pri velikim razinama pobude uz kavitaciju u blizini vrha sonotrode nastaju i sekundarni efekti. Zbog nastanka većeg broja aktivnih mjehurića zraka ispred vrha sonotrode ultrazvučni izvor je samo djelomično opterećen i nameće se pitanje ko-

liko dio energije uopće isijava u medij u takvoj snažnoj nelinearnoj aktivnosti ispred njegova vrha.

Osnovni parametri koji utječu na prag kavitacije jesu:

- značajke ultrazvučnog polja: akustički intenzitet, oblik završnog alata, radna frekvencija;
- fizikalne značajke tekućine: specifična gustoća ρ , viskozitet, specifična napetost površine tekućine σ , statički tlak p , otopljenost plina, koncentracija nečistoća, temperatura.

Ovih nabrojanih 10 parametara (3 parametra uređaja i 7 parametara medija) u različitim težinskim odnosima i međusobnom zavisnošću utječu na prag formiranja i veličinu kavitacije.

Pojavu stvaranja ultrazvučnog kavitacijskog polja istodobno redovito prate:

- snažno hidrodinamičko gibanje tekućine;
- isijavanje akustičkih valova – kavitacijski šum;
- stvaranje snažnih lokalnih udarnih valova;
- veličina tlaka u središtu mjehurića od 1 do 1000Mpa (1000 atm-10000 atm);
- lokalno povećanje temperature na mjestu nastajanja mjehurića (lokalna temperatura 8000-10000 °C);
- pojava akustičkog strujanja čestica;
- mikrostrujanje u fazi širenja kavitacijskog područja;
- pojava sonoluminiscencije i ionizacije;
- biološki i temperaturni učinci (disperzija, emulgiranje, koaguliranje);
- raspršenja, stvaranje aerosola određene veličine;
- temperaturni učinci.

Ovisno o veličini unesene akustičke snage, u mekim i tvrdim (kalcificiranim) tkivima koncentrira se snažna mehanička energija koja uz pojavu kavitacije uzrokuje fragmentaciju, dezintegraciju, trganje, rezanje tkiva ovisno o usklađenosti navedenih parametara uređaja i medija.

Povećanjem privedene električne snage povećavaju se radna mehanička snaga, veličina pomaka vrha sonotrode, titrajna brzina i tlak u mediju. Generirani negativni dinamički tlak nadvlada sile adhezije među molekulama vode te stvara paru tekućine u primarnom akustičkom polju, a nastalo titranje mjehurića uzrokuje stvaranje sekundarnog akustičkog polja nelinearnog karaktera. Generiranje oscilirajućih mjehurića smanjuje impedancu isijavanja ul-

trazvučnog pretvarača na radnoj frekvenciji i dovodi do vrlo kompleksne aktivnosti samoga vrha sonotrode. Područje kavitacijske aktivnosti ispred sonotrode zajedno s primarnim akustičkim poljem sonotrode isijava ukupnu akustičku snagu, koju je moguće analizirati putem spektralne gustoće tlaka u širokom frekvencijskom opsegu od nekoliko Hz do 500kHz. U tome frekvencijskom opsegu pojavljuju se izrazite frekvencijske komponente spektra tlaka (harmonici, subharmonici, ultraharmonici), a mjereći ih u slobodnom polju te analizom rezultata, može se prosuditi njihov doprinos ukupnoj isijanoj snazi.

Porast temperature medija zbog ultrazvučne apsorpcije može ubrzati kavitacijski efekt povećavanjem tlaka isparavanja i većom količinom para u mediju. Kada se pri tome dogodi transformacija jezgri u mediju u mjehuriće zraka koji rastu, osciliraju ili se razbijaju u nove mjehuriće, lančana reakcija dovodi do ispunjavanja cijelog kavitacijskog područja u blizini izvora s vrlo aktivnim mjehurićima koji su međusobno povezani.

Mjehurići su nelinearno aktivni objekti u mediju te snažno utječu na raspršenje i prigušenje primarnog ultrazvučnog vala u mediju. Područje prepunjeno velikim brojem mjehurića različitih veličina i različitih stupnjeva međusobnog djelovanja za ulazni ultrazvučni val predstavlja "šupljinu" s vrlo niskom karakterističnom akustičkom impedancijom. To pak područje diskontinuiteta raspršuje val i tok snage usmjerava ka mjehuriću (ultrazvučna energija se troši na titranje mjehurića), a ne ka daljnjem širenju u mediju. Osim snažnog raspršenja i prigušenja vala na mjehurićima mijenja se i brzina širenja ultrazvuka u mediju kojega se stanje stohastički mijenja u vremenu i prostoru.

Dijagnostički ultrazvučni uređaji ne proizvode kavitacijske učinke na tkiva, glavni negativni učinci koji se mogu predvidjeti i koji su opisani jesu mehanički i toplinski. Poznato je teratogeno djelovanje hipertermije u ljudi, napose tijekom embriogeneze i fetogeneze, a drugi poznati neželjeni biološki učinak ultrazvuka jesu kapilarna krvarenja.

Ultrazvuk visoke energije primijenjen u tkivima može se dijelom apsorbirati, dijelom rasipati ili reflektirati. Primjenom ultrazvuka putem kontaktne ultrazvučne sonde na tkiva stvara se tzv. «činak čekića», sile razdvajanja i trenja, koje dovode do porasta temperature. Dodavanjem tekućine tkivu, smanjuju se sile smicanja na rubovima sonde i učinak čekića na vrhu sonde, pa se smanjuje proizvodnja topline, ali se omogućuje razvoj kavitacije. Kavitacija je pojava kojom se akustička energija transformira u kombinaciju kemijske, elektromagnetske, mehaničke i toplinske energije. Pri tome stvaranje slobodnih radikala, i ultraljubičasta svjetla uz lokalno povećanje temperature može samo pojačati njezin biološki utjecaj na tkiva. Stoga ultrazvučna energija svojim složenim mehanizmom djelovanja na tkiva može prouzročiti oštećenja, pa i smrt stanice, odnosno apoptozu (169).

Akustička kavitacija tijekom kliničke primjene ultrazvuka najvjerojatnije je ekstracelularni fenomen, i uglavnom se očituje u ekstracelularnom prostoru koji je ispunjenom tekućinom. Oštećenja stanica nastaju u blizini kavitacijskih mjehurića zbog «microstreaminga», čime se postiže izravni mehanički učinak na staničnu membranu uz visok tlak i sile smicanja koje su generirane tzv. *Shock* valovima (103).

Mehanička svojstva tkiva na koje se primjenjuje ultrazvučna energija, količina i organizacija kolagena i elastina intrinzički su čimbenici koji uvjetuju kakvoću mehaničkog oštećenja.

Ekstrinzički čimbenici o kojima ovisi pojava kavitacije jesu: akustički intenzitet i frekvencija, temperatura okoline, topivost plinova u otopini, saturacija tekućine plinom, toplinska vodljivost otopljenog plina, tlak i viskoznost tekućine. Pri tome akustički intenzitet, temperatura okoline i sadržaj plina u tekućini imaju snažan učinak na maksimalnu temperaturu u jezgri kavitacijskog mjehurića. Manipulacija ekstrinzičkim čimbenicima stoga može utjecati na stvaranje slobodnih radikala i sonoluminiscenciju, a smanjena količina plinova u degaziranoj vodi zahtijeva dvostruko veći akustički intenzitet da bi se postigla kavitacija u odnosu na tekućinu u kojoj je plin otopljen (170).

U liječenju poremećaja lokomotornog sustava posljednjih se godina nastojalo postići poboljšanja denaturacijom kolagenih vlakana. Pri tome je dokazano da zagrijavanje kolagena na temperaturu od 60 do 65 °C denaturira trostruku zavojnicu (helix) na jednostavne zavojnice s varijabilnim međusobnim spojevima i uz skraćivanje vlakana (171,172).

Hayashi i suradnici (173) su pokazali da se kolagen skraćuje denaturacijom, što može pridonijeti stabilizaciji zgloba, a uslijedio je i prvi ortopedski zahvat u kojem je iskorišten učinak grijanja kolagena u liječenju istabiliteta ramenoga zgloba (174).

U svim istovrsnim studijama pokazalo se da se značajna denaturacija i skvrčavanje kolagena zbiva u tkivima pri temperaturi većoj od 65 °C u trajanju do pet minuta.

Rečene spoznaje dovele su do pretpostavke da bi djelovanjem topline i skraćivanjem kolagena bilo moguće stabilizirati i pojedini dinamički segment kralješnice te otkloniti diskogenu bol (175,176).

Haupt i suradnici (177) su bilježili raspodjelu temperature tijekom zagrijavanja diskalnih tkiva *in vitro* radiofrekventnom sondom. Zaključili su da se raspodjela temperature unutar diska značajno razlikuje ovisno o bolesnikovoj životnoj dobi i razlici u sadržaju tekućine unutar diska.

Troussier i sur (178) su u sličnom pokusu otkrili homogenu koagulaciju pulpozno tkiva uz pojedina područja razaranja uzrokovana eksplozivnom evaporacijom tekućine, dezorgani-

zaciju arhitekture stromalnih stanica unutar pulpozne jezgre, edem i disocijaciju vezivnog tkiva s likvefakcijskom nekrozom. Zaključili su da je termokoagulacija radiofrekventnom strujom učinkovita te da izvan diskalnog tkiva nema toplinskih oštećenja.

Kleinstueck i sur (179) su proučavali toplinske i histološke promjene tijekom intradiskalne elektrotermalne terapije (IDET) postupaka i zaključili su da je porast temperature nedostatan za promjene kolagena unutar pulpozne jezgre, osim u neposrednoj blizini katetera kojim je mijenjana temperatura.

Pojedini su autori povoljan učinak IDET postupka pripisali toplinskom uništenju živčanih završetaka (nociceptora) uokolo fibroznog anulusa intervertebralnog diska (180-183).

Haupt (177) pak nije uočio promjene temperature izvan samog anulusa dovoljne za pobuđivanje denervacije sve do 11mm udaljenosti od vrha katetera, pa je zaključio da ta metoda nije prikladna za uništenje živčanih završetaka na vanjskoj strani anulusa. Moguće je ipak da se toplinski učinak postigne drukčijim terapijskim postupcima uz dugotrajniju primjenu više temperature (179).

Unatoč obećavajućim rezultatima prvih istraživanja, nedostaju prospektivne studije s placebom, te pravi terapijski učinak termalne terapije još uvijek nije potpuno istražen (184,185).

Bass i sur. (186) su istraživali utjecaj topline na promjenu strukture kolagenskih vlakna fibroznog anulusa i biomehaniku diska u svinja. Istraživanje je pokazalo da anulus nije denaturiran primjenom temperature. Temperatura preko 60 °C dovela je do 9%-tnog povećanja otpornosti na kompresiju diska, uz povećanje na 14% pri temperaturi iznad 70 °C. Jedino su temperature veće od 70 °C dovele do znatnog skvrčenja anulusa (5-10%), a tek pri temperaturi većoj od 75 °C zabilježena je povećana otpornost na blagu kompresiju diska. Stoga je zaključak da samo zagrijavanje iznad 75 °C može smanjiti labavost diskalnog spoja.

Zamijećeno je istodobno da se uz takvu temperaturu smanjuje otpornost anulusa na veća opterećenja, pa postoji bojazan da u tako akutno tretiranog diska može uslijediti povećani rizik dodatnih oštećenja ako se disk izloži velikom opterećenju.

Rečeni su rezultati doduše slični rezultatima zagrijavanja ostalih kolagenskih tkiva, ali je utjecaj topline na tkivo diska bio značajno manji. Tako se primjerice zglobova ramena uz temperaturu od 80 °C skvrči za 60%, dok se u ovom istraživanju registira skraćivanje od samo 7,5% kod 85°C. Te promjene bi mogle biti posljedica jedinstvene strukture diskalnog kolagena i orijentacije kolagenskih fibrila. Kolagenska vlakna anulusa su, za razliku od kolagena ramenoga zgloba, postavljena pod kutom od 65° u dva smjera u odnosu

na uzdužnu spinalnu os i učvršćena su pripadajućim kralješcima i cirkumferentnom strukturom anulusa. Kada se anulus odvoji od kralješkaka, tada se uz primjenu topline cirkumferentno skvrči za 45% (173).

Domećemo da i neke druge studije prisnažuju navedeno istraživanje da se skvrčavanje kolagena pod utjecajem topline zbiva ovisno o njegovoj učvršćenosti prema okolnim strukturama.

6. ZAKLJUČCI

Sam mehanizam djelovanja ultrazvuka velike energije na pojedina tkiva još uvijek nije potpuno istražen, ali je dokazano da dio oštećenja nastaje mehaničkim valovima, dio čekić efektom, dio toplinskim učinkom, a dio kavitacijom.

U našem je istraživanju pokus rađen na preparatima tkiva lumbalnog intervertebralnog diska, koji su nakon toga priređeni za histološku obradu.

Isijana akustička snaga uređaja provjerena je primjenom triju metoda: mjerenjem isijane energije u slobodnom polju, kalorimetrijskom metodom i mjerenjem pomaka vrha sonde.

Isijana akustička snaga i intenzitet uzima se u obzir samo na rezonantnoj frekvenciji. S povećanjem magnitude snage pojavljuju se druge frekvencijske komponente.

U istraživanju smo najprije analizirali učinke promjena akustičke snage na intenzitet i pomak vrha sonde:

- pri položaju preklopnika uređaja na 50% isijana akustička snaga je iznosila 2,89 W, uz intenzitet od 76 W/cm^2 i pomak vrha sonde od $102 \mu\text{m}$,
- pri položaju preklopnika od 75% akustička snaga je bila 3,4W, uz intenzitet od $89,5 \text{ Wcm}^2$ i pomak vrha sonde od $135\mu\text{m}$.
- pri maksimalnom položaju preklopnika akustička snaga je bila 5,81W, akustički intenzitet $152,9 \text{ Wcm}^2$, a pomak vrha sonde od $168 \mu\text{m}$.

Vrijednosti akustičke snage, akustičkog intenziteta i drugih karakteristika uređaja UP 200S i uređaja NECUP-2 pokazale su gotovo istovjetne karakteristike, te se i tijekom kliničke primjene uređaja NECUP-2 mogu očekivati rezultati istovjetni onima u provedenom pokusu.

Primjenom manje energije (položaj sklopke uređaja na 50%) vidljiva su mala područja nekroze pulpozne jezgre uza sam rub i na dnu kanala kroz koji je ultrazvučna sonda uvedena. Dubina nekroze nastala ultrazvučnom energijom prosječno je mjerila od 29,49 do $210,82 \mu\text{m}$.

Povećanjem ultrazvučne energije (položaj sklopke uređaja na 75%) uočljiva je razlika, pri čemu je čitavo dno kanala destruirano, a dubina nekroze nastala ultrazvučnom energijom, prosječno je iznosila od 78,39 do $270,89 \mu\text{m}$.

Djelovanjem maksimalne ultrazvučne energije (položaj sklopke na 100%) značajno se povećava zona destrukcije diskalnoga tkiva. Dubina nekroze prosječno je iznosila od 104,11 do $432,52 \mu\text{m}$. U dnu kanala nalazila se masivna koagulacijska nekroza s još ponekim očuvanim otočićima hrskavičnoga tkiva. Područje koagulacijske nekroze nastaje najvjerojatnije zbog termičkog oštećenja budući da se dio ultrazvučne energije na vrhu sonde pretvara u toplinu. Područje nekroze može biti amorfnu s obrisima pojedinih pinotičkih hondrocita sa

skvrčenim jezgrama i citoplazmama. Na početku je područje nekroze homogeno, a na to se nastavlja mozaično područje koje naposljetku nestaje. U dijelu preparata mogle su se zamijetiti i pseudocistične šupljine za koje pretpostavljamo da nastaju utjecajem kavitacije.

Prigodom operacije intervertebralnog diska u blizini primijenjene ultrazvučne energije nalaze se važne živčane strukture. Važno je pak da energija ne prelazi granice samoga diskalnoga tkiva. Dubina nekroze ispred ultrazvučne sonde i uz maksimalnu energiju nije prelazila rubne granice tretiranog diska. Pri tome se toplinska energija kondukcijom prenosi i šire od zone nekroze a kost kralješka je dobar toplinski izolator, što dodatno može zaštititi okolno živčano tkivo. U realnim uvjetima na živom tkivu tijekom operacije vaskularni sklop u okolici intervertebralnog diska može omogućiti dodatno hlađenje.

Naša provjera u pojedinim skupinama pokazala je da opseg nekroze ovisi o akustičkoj snazi ili akustičkom intenzitetu. Što je ona veća, područje oštećenja nukleusa pulpozusa je izrazitije.

Stanovita razlika postoji u diskova kojih su donatori bili ljudi stariji od 55 godina u odnosu na diskove mlađih donatora, što može biti posljedica promjene sadržaja vode u diskovima u starije populacije. Također je moguće zaključiti da je učinkovitost fragmentacije tkiva ultrazvukom značajno veća u koštanom tkivu.

Već su prijašnja istraživanja pokazala da je fragmentacija kavitronskim ultrazvučnim aspiratorom najučinkovitija za parenhimska i koštana tkiva, ali nije bilo istraživanja koje bi pokazalo je li moguće i fragmentiranje hrskavičnog tkiva. Ovo istraživanje pokazuje da osim mikrostrukturnih promjena i nekroze kolagenog diskalnog tkiva nema značajne fragmentacije diskalnog tkiva, što bi bilo potrebno pri postupku operacijskog uklanjanja diska. No njezin toplinski učinak mogao bi imati primjenu u termalnoj terapiji prolapsa intervertebralnog diska poput postojećih perkutanih termalnih operacijskih tehnika.

Domećemo da su svi rečeni rezultati isijane akustičke snage i intenziteta dobiveni u slobodnom polju bez opterećenja, te se u realnim uvjetima navedene vrijednosti mijenjaju.

Promjene u parametrima akustičkog polja također se mijenjaju s obzirom na znatno oštećenje vrha kontaktne ultrazvučne sonde, pa akustičko polje i oblik kavitacije uz vrh sonde ima sasvim drukčiji oblik nego u potpuno ravne sonde.

Do sada potvrđene spoznaje o djelovanju visokoenergijskog ultrazvuka na različite medije, pa i u tkivima, te rezultati našeg istraživanja uporabne vrijednosti kontaktne ultrazvučne sonde upućuju da je riječ o novom, neupitno vrijednom instrumentu. Ističemo pak da je primjena kontaktne ultrazvučne sonde u neurokirurškim zahvatima na intervertebralnom disku vrlo slojevit postupak na učinkovitost kojega utječu različiti fizikalni i biološki čimbenici

budući da su posrijedi izvanredno kompleksno ustrojena tkiva. Stoga držimo da je naše istraživanje doprinos spoznajama o kavitacijskim učincima na diskalna tkiva, te može biti okosnicom daljnjih proučavanja. No prije uvođenja kontaktne ultrazvučne sonde u kliničku primjenu, odnosno njezinu uporabu u operacijama intervertebralnog diska, potrebne su dakako dodatne provjere (analize), što će biti područjem naših daljnjih istraživanja.

7. SAŽETAK

Hernijacija intervertebralnog diska među najčešćim je neurokirurškim operacijama. Tijekom posljednjih se desetljeća nastojalo unaprijediti mogućnosti neurokirurškog liječenja prolapsa intervertebralnog diska i razrađeni su mnogobrojni novi postupci. Danas se sve više rabe endoskopski zahvati, poput perkutane endoskopske diskektomije, laparoskopske diskektomije, te stereotaktički navođene diskektomije, a u nas prije svega i endoskopski asistirana mikrokirurška diskektomija.

Zamisao o primjeni ultrazvučnog aspiratora na diskalna tkiva nije nova, pa se pretpostavilo da bi se ultrazvučni aspirator mogao uporabiti za emulzifikaciju i aspiraciju pulpozne jezgre intervertebralnoga diska u cervikalnom i lumbalnom području. Dosadašnja su iskustva u primjeni visokoenergijskog ultrazvuka putem ultrazvučne kontaktne mikrosonde u neurokirurgiji pokazala povoljan učinak, a istražen je samo učinak ultrazvuka velike energije na mozgovna tkiva. Primjena pak visokoenergijskog ultrazvuka u liječenju hernijacije intervertebralnog diska dosad nije istražena.

Ovim istraživanjem željelo se provjeriti opravdanost primjene visokoenergijskog ultrazvuka na tkiva intervertebralnoga diska i prosuditi izglednost njegove moguće primjene u kirurškom liječenju diskalnih hernijacija u području slabinskoga dijela kralješnice.

Izraženost pojedinih učinaka visokoenergijskog ultrazvuka ovisi o obliku i intenzitetu ultrazvučnog polja, trajanju izloženosti, količini ultrazvučne energije i brzini njezina postizanja, te o vrsti tkiva u kojemu se ultrazvučna energija primjenjuje. U ovom je radu obavljeno opsežno ispitivanje akustičkih karakteristika uređaja kontaktne ultrazvučne sonde u primjeni na tkiva intervertebralnog diska. Parametri uređaja i akustičke snage provedeni su kalorimetrijskom metodom, metodom isijane akustičke snage u slobodnom polju, te mjerenjem pomaka vrha sonde.

Sam mehanizam djelovanja ultrazvuka velike energije nije potpuno razumljiv budući da dio oštećenja nastaje mehaničkim valovima, dio čekić efektom, dio toplinskim učinkom, a dio kavitacijom. Isto tako svi dobiveni rezultati isijane akustičke snage i intenziteta su dobiveni u slobodnom polju bez opterećenja, te se u realnim uvjetima navedene vrijednosti mijenjaju.

Promjene u parametrima akustičkog polja također se mijenjaju s obzirom na znatno oštećenje vrha kontaktne ultrazvučne sonde, pa akustičko polje i oblik kavitacije uz vrh sonde ima sasvim drugi oblik nego kod potpuno ravne sonde.

Istraživanje je obavljeno na šezdeset i tri kadavera, te sto i osamdeset devet uzoraka tkiva intervertebralnog diska. Sondom promjera 2,2 mm uz mijenjanje električne snage ultraz-

vučnog uređaja (od 50%, 75% i 100% položaja prijeklopnika na ultrazvučnom uređaju), u trajanju od 20 sekundi, načinili smo seriju točkastih lezija u tkivima intervertebralnog diska.

Rezultati istraživanja nedvojbeno pokazuju da opseg nekroze ovisi o akustičkoj snazi ili akustičkom intenzitetu. Što je ta snaga veća, opsežnije je i područje oštećenja nukleusa pulpozusa.

Zabilježene su razlike oštećenja diskova u skupinama diskova uzoraka dobivenih od ljudi starijih od 55 godina naspram onih u mlađim skupinama, što može biti posljedica promjene sadržaja tekućine u diskovima starije populacije.

Također se može zaključiti da je učinkovitost fragmentacije tkiva ultrazvučnom energijom značajno veća u koštanog tkiva.

8. SUMMARY

THE APPLICATION OF THE HIGH ENERGY ULTRASOUND ON INTERVERTEBRAL DISC TISSUE

Surgical treatment of the herniated lumbar disc is one of the most common neurosurgical procedures. In the last few decades there has been a vast improvement in neurosurgical treatment of the lumbar disc herniation, and a lot of new treatment options have been developed. There has been an expansion of endoscopic procedures like percutaneous endoscopic discectomy, laparoscopic discectomy, stereotactic guided discectomy, and an endoscope assisted discectomy, all of which are often used in our Department.

The idea of using an ultrasonic aspirator for emulsification and aspiration of the lumbar and cervical intervertebral disc is not new. Current experiences in high energy ultrasound application yielded good results in neurosurgery, but so far only its application on the brain tissue was analyzed. The application of the high energy ultrasound on intervertebral disc tissue remains to be explored.

The aim of this research is to display the effect of the high energy ultrasound application on the intervertebral disc tissue, and to analyze its application in lumbar disc herniation treatment.

The final ultrasonic effect depends on the shape and intensity of the ultrasonic field, duration of its application and the amount of the ultrasonic energy as well as the characteristics of the tissue on which the ultrasound is applied.

This research initially determined the acoustic characteristics of the contact ultrasound probe during its application on the intervertebral disc tissue. The acoustic power output measurement was analyzed using three types of experiments: calorimetric measurements, acoustic power deployment in the free acoustic field, and tip-displacement amplitude of the probe.

The mechanism of high-intensity ultrasound effects on the tissue is still poorly understood, but the potential mechanisms include acoustic cavitation, shock-wave induced stresses, acoustic microstreaming, direct jackhammer effect, and thermal lesion. All results measured in free acoustic field are expected to vary in real situations.

Acoustic parameters like the acoustic power and the acoustic cavitation shape are modified during ultrasound application because of the damaging cavitational effects upon the flat surface of the contact probe tip.

The investigation was carried out on 189 intervertebral discs extracted during autopsy on 63 cadavers. An ultrasonic contact probe with 2.2 mm diameter was used to perform point

lesions in the disc tissue with modifying the electric power of the ultrasonic generator (The tuning button of the generator was 50%, 75% and 100% of the electric power level respectively) with the insonification duration of 20 seconds.

The results showed that the size of necrotic area depends on the level of the acoustic power and intensity. The higher the acoustic power the wider the area of the necrotic nucleus pulposus tissue.

The difference in the level of destruction between discs in younger cadavers (younger than 55 years) and in older ones was observed which was attributed to different amount of water in the tissue.

Finally the efficacy of the tissue fragmentation caused by high energy ultrasound is higher in calcified tissue comparing to cartilage tissue.

9. LITERATURA

1. Nachemson AL. The lumbar spine:an orthopedic challenge. *Spine* 1976;1:59-71.
2. Andersson GBJ. The Epidemiology od spinal dysorders. In: The adult spine. Principles and Practice. Frymoyer JW ed-in chief, Raven Press, New York, 1991.
3. Deyo RA, Tsui-Wu YJ. Descriptive epidemiology of low back pain and its related medical care in United States. *Spine* 1987;12:264-8.
4. Lawrence JS. Rheumatism in populations. Heinemann ed., London, 1977.
5. Hirsh C, Jonsson B, Lewin T. Low back symptoms in a Swedish female population. *Clin Orthop* 1969;63:171-6.
6. Wood PHN, Badley EM. Epidemiology of back pain. In: The lumbar spine and back pain. Jayson MIV ed., Churchill Livingstone, London 1987:1-15.
7. Ostgaard HC, Andersson GB. Previous back pain and risk of developing back pain in future pregnancy. *Spine* 1991;16:432-6.
8. Virchow RLK. Untersuchungen uber die entwicklung des Schadelgrundes im Gesunden und krankhafen Zu stande. Berlin, Reimber, 1857.
9. Oppenheim H, Krause F. Uber Einklemung bzw Strangulation der Cauda Equina. *Dtsch Med Wochenschr* 1909;35:697-700.
10. Elsberg CA. Tumors of the spinal cord and the symptoms of irritation and compression of the spinal cord and nerve roots:Pathology, symptomatology, Diagnosis and treatment. New York, Hoeber, 1925:195-198.
11. Bucy PC. Chondroma of intervertebral disk. *JAMA* 1930;94:1552-4.
12. Mixter WJ, Barr JS. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Engl J Med* 1934;211:210-4.
13. Yasargil MG. Microsurgical operation of herniated lumbar disc. *Adv Neurosurg* 1977;4:81
14. Caspar W. A new surgical procedure for lumbar disc herniation causing less tissue damage through a microsurgical approach. *Adv neurosurg* 1977;4:74-80.
15. Hijikata S. Percutaneous nucleotomy: A new concept technique and 12 years experience. *Clin Ortop* 1989;238:9-23.
16. Maroon JC, Onik G. Percutaneous automated discectomy: A new method for lumbar disc removal- Technical Note. *J Neurosurg* 1987;66:143-6.
17. Suezawa Y, Ruttiman B. Indikation, Methodik und Ergebnisse der Perkutannen Nukleotomie bei Lumbaler Diskushernie. *Z Orthop* 1983;121:25-9.
18. Choy DSC, Case RB, Fielding W et al. Percutaneous laser nucleolysis of lumbar discs. *N Engl J Med* 1987;317:771-2.

19. Smith L, Garvin PJ, Jennings RB, Gesler RM. Enzyme dissolution of the nucleus pulposus. *Nature* 1963;198:1311-12.
20. Smith L. Chemonucleolysis. *Clin Orthop* 1969;67:72-80.
21. Artigas J, Brock M, Mayer HM. Complications following chemonucleolysis with collagenase. *J Neurosurg* 1984;61:679-685.
22. Ishikawa H, Hohara Y, Miyauti S. Action of chondroitinase ABC on epidurally transplanted nucleus polposus in the rabbit. *Spine* 1999;24:1071-6.
23. Minamide A, Hashizume H, Yoshida M, Kawakami M, Hayashi N, Tamaki T. Effects of basic fibroblast growth factor on spontaneous resorption of herniated intervertebral disc:An experimental study in the rabbit. *Spine* 1999;24:940-945.
24. Nishimura K, Mochida J. Percutaneous reinsertion of the nucleus pulposus: An experimental study. *Spine* 1988; 23:1531-9.
25. Annunen S, Paassilta P, Lohiniva J, et al. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease. *Science* 1999;285:409-12.
26. Gonzales J.D. Il papiro chirurgico di Edwin Smith. *Giorn Med Milit* 1946;6:1-13.
27. Postacchini F. Lumbar disc herniation. Wien-New York: Springer 1999.
28. Brunori A, DeCaro GM, Guiffre R. Surgery of lumbar disc hernia:historical perspective. *Ann Ital Chir* 1998;69(3):285-93.
29. Lazarević L.K. Ischias postica Cotunni. Ein beitrage zu deren Differential Diagnose. *Allg Wien Med Ztg* 1884;29:425-429.
30. Forst J.J. Contribution a l'etude clinique de la sciatique. These No 33, Faculte de Medicine, Paris, 1881.
31. Oppenheim H, Krause F. Ueber Einklemmung bzw. Strangulation der cauda equina. *Dtsch Med Wochenschr* 1909;35:697-700.
32. Parisien RC, Ball PA. William Jason Mixter (1880-1958). Ushering in the "dynasty of the disc". *Spine* 1998;23(21):2363-6.
33. Pool JL. Direct visualisation of dorsal nerve roots of the cauda equina by means of a myeloscope. *Arch Neurol Psychiatr* 1938;39:1308-1312.
34. Pool JL. Myeloscopy:Intraspinal endoscopy. *Surgery* 1942;11:169-182.
35. Malis LI. Instrumentation and techniques in microsurgery.*Clin Neurosurg* 1979;26:626-636.
36. Jansen EF, Balls AK. Chymopapain: A new crystalline proteinase from papaya latex. *J Biol Chem* 1941;137:459-460.

37. Thomas L. Reversible collapse of rabbit ears after intravenous papain and prevention of recovery by cortisone. *J Exp Med* 1956;104:245-252.
38. Dabezies EJ, Langford K, Morris J, Shields CB, Wilkinson HA. Safety and efficacy of chymopapain (Discase) in the treatment of sciatica due to a herniated nucleus pulposus: Results of a randomized, double-blind study. *Spine* 1988;13:561-565.
39. Fraser RD. Chymopapain for the treatment of intervertebral disc herniation: A preliminary report of a double blind study. *Spine* 1982;7:608-612.
40. Lorenz M, McCulloch J. Chemonucleolysis for herniated nucleus pulposus in adolescents. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67A:1402-4.
41. Watts C. Use of chymopapain in children. *J Neurosurg* 1983;59:1108, letter.
42. Nordby EJ, Wright PH, Schofield SR. Safety of chemonucleolysis: Adverse effects reported in the United States, 1982-1991. *Clin Orthop* 1993;293:122-134.
43. Kambin P, Gellman H. Percutaneous lateral discectomy of the lumbar spine: A preliminary report. *Clin Orthop* 1983;174:127-132.
44. Hijikata S, Yamagishi M, Nakayama T, Oomori K. Percutaneous discectomy: A new treatment method for lumbar disc herniation. *J Toden Hosp* 1975;39:5-13.
45. Onik G, Helms CA, Ginsberg L, Hoaglund FT, Morris J: Percutaneous lumbar discectomy using a new aspiration probe: Porcine and cadaver model. *Radiology* 1985;155:251-252.
46. Ascher PW, Heppner F. CO₂- laser in neurosurgery. *Neurosurg Rev* 1984;7:123-133.
47. Yonezawa T, Onomura T, Kosaka R, et al. The system and procedures of percutaneous intradiscal laser nucleotomy. *Spine* 1990;15:1175-1185.
48. Davis JK. Percutaneous discectomy improved with KTP laser. *Clin Laser Mon* 1990;8:105-106.
49. Choy DS. Percutaneous laser disc decompression. *J Clin Laser Med Surg* 1995;13:125-6.
50. Crock HV, Internal disc disruption: a challenge to disc prolapse fifty years on. *Spine* 1986; 11:650-3.
51. Hildebrandt J. Relevance of nerve blocks in treating and diagnosing low back pain: is the quality decisive? *Schmerz* 2001;15:474-83.
52. O'Neill CW, et. al..Disc stimulation and patterns of referred pain. *Spine* 2002;27:2776-81.

53. Barendse GA, et al. Randomized controlled trial of percutaneous intradiscal radiofrequency thermocoagulation for chronic discogenic back pain: lack of effect from a 90-second 70 C lesion. *Spine* 2001;26:287-92.
54. Pauza KJ, et al. A randomized, placebo-controlled trial of intradiscal electrothermal therapy for the treatment of discogenic low back pain. *Spine J* 2004;4:27-35.
55. Kleinstueck FS, et al. Temperature and thermal dose distributions during intradiscal electrothermal therapy in the cadaveric lumbar spine. *Spine* 2003;28:1700-8; discussion 1709.
56. Shah RV, et al. Intradiscal electrothermal therapy: a preliminary histologic study. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1230-7.
57. Wetzel FT, McNally TA, Phillips FM. Intradiscal electrothermal therapy used to manage chronic discogenic low back pain: new directions and interventions. *Spine* 2002;27:2621-6.
58. Wong W. Intradiscal electrothermal therapy (IDET). *J Bone Joint Surg Br* 2003;86:297-9.
59. van Kleef M, et al. Randomized trial of radiofrequency lumbar facet denervation for chronic low back pain. *Spine* 1996;21:1808-12.
60. Carl AL, et al. Discal Cryotherapy: Morphologic Assessment of a Possible Therapeutic Modality. Albany, NY: Albany Medical College, 2005.
61. Hynynen K. The feasibility of interstitial ultrasound hyperthermia. *Med Phys* 1992;19:979-87.
62. Lee RJ, Buchanan M, Kleine LJ and Hynynen K. Arrays of multielement ultrasound applicators for interstitial hyperthermia *IEEE Trans Biomed Eng* 1999;46:880-90.
63. Nau WH et al. MR-guided interstitial ultrasound thermal therapy of the prostate: A feasibility study in the canine model. *Med Phys* 2005;32:733-43.
64. Lafon C et al. Design and preliminary results of an ultrasound applicator for interstitial thermal coagulation. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:113-22.
65. Kangasniemi M et al. Multiplanar MR temperature-sensitive imaging of cerebral thermal treatment using interstitial ultrasound applicators in a canine model. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:522-31.
66. Diedrich CJ, Nau WH and Stauffer PR. Ultrasound applicators for interstitial thermal coagulation *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Frequency Control* 1999;46:1218-28.

67. Nau WH, Diederich CJ, Stauffer PR. Directional power deposition from direct-coupled and catheter-cooled interstitial ultrasound applicators *Int J Hyperthermia* 2000;16:129-44.
68. Dearnorff DL, Diederich CJ. Axial control of thermal coagulation using a multi-element interstitial ultrasound applicator with internal cooling *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Frequency Control* 2000;47:170-8.
69. Nau WH, Diederich CJ, Shu R. Feasibility of using interstitial ultrasound for intradiscal thermal therapy: a study in human cadaver lumbar discs. *Phys Med Biol* 2005;50:2807-21.
70. Fry JF, Mosberg MS, Barnard JW, Fry FJ. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg* 1954;11:471-8.
71. Barnett SB, Rott HD, ter Haar GR, Ziskin MC, Maeda K. The sensitivity of biological tissue to ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:805-12.
72. Barkman CA, Almquist LO, Kirkhorn T, Holmer NG. Thermotherapy: Feasibility study using a single focussed ultrasound transducer. *Int J Hyperthermia* 1999;15:63-76.
73. Barkman CA, Kirkhorn T, Almquist LO, Holmer NG. Measurements of the thermal focus of an experimental focused ultrasound thermotherapy system. *Int J Hyperthermia* 1998;14:383-393.
74. Saal JS, Saal JA. Management of chronic discogenic low back pain with a thermal intradiscal catheter. A preliminary report. *Spine* 2000;25:382-8.
75. Persson J, Stromquist B, Zanoli G, et al. Ultrasound nucleolysis: an in vitro study. *Ultrasound in Med & Biol* 2002;28:1189-97.
76. Meachim G, Cornah MS. Fine structure of juvenile human nucleus pulposus. *J Anat* 1997;107:337-350.
77. Sylvest J, Hentzer B, Kobayasi T. Ultrastructure of prolapsed disc. *Acta Orthop Scand* 1977;48:32-40.
78. Eyre DBP, Buckwalter J, Caterson B, et al.: Basic Science Perspectives: Part B- Intervertebral Discs. Park Ridge, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1989:147-207.
79. Eyre DR. Biochemistry of the intervertebral disc. *Int Rev Conn Tissue Res* 1979;8:227-91.
80. Nachemson A. Lumbar intradiscal pressure. *Acta Orthop Scand* 1960;43(1):1-110.

81. Kraemer J, Kolditz D, Gowin R. Water and electrolyte content of human intervertebral discs under variable load. *Spine* 1984;9:69-71.
82. Nerlich AG, Boos N, Wiest I, Aebi M. Immunolocalization of major interstitial collagen types in human lumbar intervertebral discs of various ages. *Virchows Arch* 1998;432:67-76.
83. Thompson JP, Oegema Tr Jr, Bradford DS. Stimulation of mature canine intervertebral disc by growth factors. *Spine* 1991;16:253-260.
84. Bernick S, Walker JM, Paule WJ. Age changes to the anulus fibrosus in human intervertebral discs. *Spine* 1991;16:520-524.
85. Natarajan RN, Ke JH, Andersson GB. A model to study the disc degeneration process. *Spine* 1994;19:259-265.
86. Wallace AL, Wyatt BC, McCarthy ID, Hughes SP. Humoral regulation of blood flow in the vertebral endplate. *Spine* 1994;19:1324-1328.
87. Newell JA, Phil D. Ultrasonics in medicine. *Phys Med Biol* 1963;8(3):241-64.
88. Shoh A. Industrial applications of ultrasound. U: Suslick KS, ur. *Ultrasound, its chemical, physical, and biological effects*. New York: VCH Publishers, 1988; 97-122.
89. Van Venrooij GE. Measurement of ultrasound velocity in human tissue. *Ultrasonics* 1971;9(4):240-2.
90. Crum LA. Sonoluminescence, sonochemistry, and sonophysics. *J Acoust Soc Am* 1994;95:559-62.
91. Morse PM. *Vibration and sound*. New York: Acoustical Society of America, American Institute of Physics, 1981:311-26.
92. Kuttruff H. *Ultrasonic fundamental and application*. London: Elsevier, 1991: 93-157.
93. Suslick KS. *Ultrasound, its chemical, physiological and biological effects*. New York: VCH Publishers, 1988.
94. Williams AR. *Ultrasound: biological effects and potential hazards*. 1. izd. London: Academic Press, 1983.
95. Breyer B. *Ultrazvuk-fizika i tehnika*, U: *Medicinska enciklopedija*, 2. dopunska knjiga. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod, 1986:704-6.
96. Breyer B. *Fizika ultrazvuka*. U: Kurjak A, ur. *Ultrazvuk u kliničkoj medicini*. Zagreb: Naprijed, 1989:1-15.
97. Breyer B. *Medicinski dijagnostički ultrazvuk-uvod u fiziku i tehniku*. 2. izd. Zagreb: Školska knjiga, 1991.

98. Štimac T. Zagrijavanje tkiva mozga uslijed djelovanja ultrazvučnog aspiratora. Izvještaj Brodarskog instituta u Zagrebu o ispitivanju elektroakustičkih karakteristika uređaja SONOCA. Zagreb, 1998.
99. Fry WJ, Fry RB. Temperature changes produced in tissue during ultrasonic irradiation. *J Acoust Soc Am* 1953;25:6-11.
100. Goss SA, Frizzell LA, Dunn F. Ultrasonic absorption and attenuation in mammalian tissues. *Ultrasound Med Biol* 1979;5:181-6.
101. Shutilov VA. *Fundamental physics of ultrasound*. New York: Gordon & Breach, 1988.
102. Duck FA. *Physical properties of tissue*. London: Academic Press, 1990:322.
103. Armour EP, Corry PM. Cytotoxic effects of ultrasound in vitro content, frequency, radical scavengers and attachment. *Radiat Res* 1982;89:369.
104. Church CC, Miller MW. The kinetics and mechanics of ultrasonically induced cell lysis. *Ultrasound Med Biol* 1983;9:385-93.
105. Kauffmann GE, Miller MW, Griffeths TD, i sur. Lysis and viability of cultured mammalian cells exposed to 1 MHz ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1977;3:21.
106. Balamuth L. Method and apparatus for ultrasonically removing tissue from a biological organism. United States Patent, 1973;3(526):219.
107. Bond Lj, Cimino WW. Physics of ultrasonic surgery using tissue fragmentation. *Ultrasonics* 1996;34:579-85
108. Bond Lj, Cimino WW. Physics of ultrasonic surgery using tissue fragmentation: Part II. *Ultrasound Med Biol* 1996;22(1):101-17.
109. Ayme EJ. Cavitation induced by asymmetric, distorted pulses of ultrasound: a biological test. *Ultrasound Med Biol* 1969;15:61-6.
110. Štimac T, Dorčić I. Primjena ultrazvučnog čišćenja u industriji. Izvještaj Brodarskog instituta u Zagrebu, 1996.
111. Shoh A. Industrial applications of ultrasound. U: Suslick KS, ur. *Ultrasound, its chemical, physical, and biological effects*. New York: VCH Publishers, 1988:97-122.
112. Wood RW, Loomis AL. The physical and biological effects of high frequency sound waves of great intensity. *Philos Mag* 1927; VII(4):417-38.
113. Boyle W. *Nature*, 1927;120:476.
114. Lynn JG, Zwemer RL, Chich AJ, Miller AE. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol* 1942;26:179-93.
115. Kelman C. Phacoemulsification and aspiration. *Am J Ophtal* 1967;64:23-5.

116. Epstein F. Ultrasonic dissection. U: Wilkins RH, Rengachary S (ur.) Neurosurgery. New York:McGraw-Hill; 1985:476-8.
117. Epstein F. The cavitron ultrasonic aspirator in tumor surgery. Clinical Neurosurgery 1983;31:497-505.
118. Volkov MV, Nicolaev GA et al. Osteosyntheses, welding of bones and cutting living biological tissues by means of ultrasonic waveguides, Moscow 1972.
119. Cuschieri A, Shimi S, Banting S et al. Endoscopic ultrasonic dissection for thoracoscopic and laparoscopic surgery. Surg Endosc 1993;7:197.
120. Stumpff Von U, Pohlman R, Trubestein G. A new method to cure thromby by ultrasonic cavitation. Proc Ultrasonics Int 1975:273-5.
121. Hong AS, Chae J, Dubin SB, et al. Ultrasonic clot disruption: an in vitro study. Am Heart Journal 1990;120:418-22.
122. Ernst A, Schenk EA, Woodlock TJ, et al. Feasibility of recanalisation of human coronary arteries using high intensity ultrasound. The American Journal of Cardiology 1994;73:126-32.
123. Fry WJ, Wulff VJ, Tucker D, et al. Phzysical factors involved in ultrasonically induced changes in living systems. J Acoust Soc Am 1950;22:867-76.
124. Fry WJ, Dunn F. Some aspects of the present status of ultrasound in fundamental biological research and in medicine. J Acoust Soc Am 1957;29(12):1374-5.
125. Flamm ES, Ransohoff J, Wuchinich D, Broadwin A. Preliminary experience with ultrasonic aspiration in neurosurgery 1978;2(3):240-45.
126. Coleman AJ, Saunders JE. A review of the phisical properties and biological effects of the high amplitude acoustic fields used in extracorporeal lithotripsy, Ultrasonics 1993;31(2):75-89.
127. Hill CR, Rivens I, Vaughan MG, Ter Haar GR. Lesion development in focused ultrasound surgery: A general model. UMB 1994;20(3):259-69.
128. Marchal C. Clinical experience with ultrasound thermotherapy. Ultrasonics 1992;30(2):139-41.
129. Lafon C, Chapelon JY, Prat F, et al.Design and preliminary results of an ultrasound applicator for interstitial thermal coagulation. UMB 1998;24(1):113-122.
130. Loo R, Hurwitz R, Tajkasugi J et al. Resection of advanced stage of neuroblastoma with the cavitron ultrasonic aspirator. J Ped Surg 1988;23(12):1135-8.
131. Štimac D.Učinak ultrazvučnog aspiratora na neuralno tkivo (Disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1999.

132. Pierce AD. U: Acustics- An introduction to its Physical Principles and Applications, American Institute of Physics, 1994.
133. Rayleigh JWS. U: Theory of ultrasound, 1945.
134. Leighton TG. What is ultrasound? Progress in Biophysics & Molecular Biology 2007;93(1-3):3-83.
135. Morse PM, Ingard K. u: Theoretical Acoustics, 1998.
136. Kingsler LE, Frey AF, Coppens AB, Sanders JV. U: Fundamentals of acoustics, John Wiley and sons, INC, 2000.
137. Finch D.R. An introduction of acoustics, Prentice Hall, 2005.
138. Cheek JDN. U: Fundamentals and application of ultrasonic waves, CRC Press 2004.
139. Herzfield JF, Lipovitz JK. The absorption and dispersion of ultrasonic waves, 1956.
140. Krapac L. Epidemiologija i socioekonomski aspekti hernije lumbalnog diska. U: Hernija lumbalnog diska-postupnik liječenja. Tečaj o liječenju hernije lumbalnog diska, Zagreb 2000:7-15.
141. Shah JP, Gerber LH. Evaluation of musculoskeletal disability: Current concepts and practice. Am J Phys Med Rehabil 1997; 76:344-7.
142. Kelsey JL, Golden AL, Mundt DJ. Low back pain/prolapsed lumbar intervertebral disc. Rheum Dis N Am 1990; 16:699-716.
143. Negovetić L, Matković A, Negovetić R, i sur. Lumbalna diskus hernija- analiza desetogodišnjeg rada. Lij Vjesn 1983;105:454-8.
144. Kovač D. Indikacije za operacijsko liječenje hernije lumbalnog diska i mogućnosti operacijskih postupaka liječenja. U: Hernija lumbalnog diska- postupnik liječenja. Tečaj o liječenju hernije lumbalnog diska, Zagreb: 40-7.
145. Kloc W. Results of the disk microsurgery of lumbar herniated nucleus pulposus. Chir Narz Ruchu Ortoped Pol 2000; 65(1):59-64.
146. Hoffman RM, Wheeler KJ, Deyo RA. Surgery for herniated lumbar discs: a literature synthesis. J Gen Int Med 1993;8(9):487-96.
147. Watters WC 3rd, McGirt MJ. An evidence based review of the literature on the consequences of conservative versus aggressive discectomy for the treatment of conservative versus aggressive discectomy for the treatment of primary disc herniation with radiculopathy. Spine 2008;9:240-57.
148. Malter AD, Larson EB, Urban N et al. Cost-effectiveness of lumbar discectomy for the treatment of herniated lumbar intervertebral disc. Spine 1996;21(9):1048-54.

149. Hanel A, Mandalozzo LE, Araujo JC et al. Common iliac artery false aneurysm as complication of lumbar disc hernia surgery. Case report. *Arq neuropsih* 1999;57(3B):890-4.
150. Keskimaki I, Seisalo S, Osterman H et al. Reoperations after lumbar disc surgery: a population based study of regional and interspecialty variations. *Spine* 2000; 25(12):1500-8.
151. Pearce JM. Aspects of the failed back surgery syndrome: role of litigation. *Spinal Cord* 2000;38(2):63-70.
152. Ozgen S, Naderi S, Ozek MM et al. Findings and outcome of revision lumbar disc surgery. *J Spinal Disord* 1999;12(4):287-92.
153. Shannon N, Paul EA. LIV-LV and LV-SI disc protrusions: analysis of 323 cases operated on over 12 years. *J Neurol Psychiatr* 1979;42:804-9.
154. Postacchini F, Cinotti G, Perugia D. Microdiscectomy in treatment of herniated lumbar disc. *Ital J Orthoped Traumatol* 1992;18(5):5-16.
155. Rogers LA. Experience with limited versus extensive disc removal in patients undergoing microsurgical operations for ruptured lumbar discs. *Neurosurgery* 1988;22:82-5.
156. Pirker N. Disertacija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2001.
157. Pappas CTE, Harrington T, Sonntag VKH. Outcome analysis in 654 surgically treated lumbar disc herniations. *Neurosurgery* 1992;30:862-6.
158. Rugierri F, Specchia L, Salabat S, et al. Lumbar disc herniation: diagnosis, surgical treatment recurrence- a review of 872 operated cases. *Ital J Orthop Traumatol* 1988;15:210-16.
159. Gibson JNA, Grant IC, Waddell G. Disc prolapse: Surgical treatment. *Surgery for lumbar disc prolapse. Cochrane Library* 1999; issue 1 (CD ROM).
160. Herzfeld JF, Lipovitz JK. The absorption and dispersion of ultrasonic waves, 1956.
161. Miller DL. A review of the Ultrasonic Bioeffects of Microsonation, Gas-Body Activation, and Related Cavitation-Like Phenomena, *Ultrasound in Medicine and Biology* 1987; 13(8):443-470.
162. Lele PP, Senapati N, HSU WL. Mechanisms of tissue-ultrasound interaction, U: Proc. Of the Second World Congress on Ultrasound in Medicine, Rotterdam, 1978.
163. Suslick KS. The chemical effects of ultrasound. *Sci Am* 1989;260(2):62-68.

164. Topaz M, Gedanken A, Kolytyn Y, Motiei M. Sonochemistry and sonoluminescence in simulated ultrasound-assisted lipoplasty environment. *Aesthet Surg J* 1999;19(3):205-12.
165. Verrall RE, Sehgal CM. Sonoluminescence. In: Suslick KL, ed. *Ultrasound, its chemical physical, and biological effects*. New York: VCH Publishers, 1988:227-86.
166. Miller DL. A review of the Ultrasonic Bioeffects of Microsonation, Gas-Body Activation, and Related Cavitation-Like Phenomena, *Ultrasound in Medicine and Biology* 1987; 13(8):443-470.
167. Rayleigh JWS. Bubble resonant frequency, *Philosophical Magazine* 1917.
168. Leighton T. *Acoustic bubble*, 1994, San Diego. Knjiga
169. Ashus H, Rozenszajn LA, Blass M, et al. Apoptosis induction of human myeloid leukemic cells by ultrasound exposure. *Cancer Res* 2000;60(4):1014-20.
170. Rosenberg MD. La generation et l etude des vibrations ultra-sonores de tres grande intensite. *Acustica* 1962;12:40-49.
171. Chen SS, Humphrey JD. Heat-induced changes in the mechanics of a collagenous tissue: pseudoelastic behavior at 37 degrees Celsius. *J Biomech* 1998;31:211-6.
172. Lee JM, Pereira CA, Abdulla D, et al. A multisample denaturation temperature tester for collagenous biomaterials. *Med Eng Phys* 1995;17:115-21.
173. Hayashi K, Thabit Gr, Massa KL, et al. The effect of thermal heating on the length and histologic properties of joint capsule: an in vivo histologic study using a sheep model. *Am J Sports Med* 1998;26:1808-13.
174. Hayashi K, Markel M.D. Thermal capsulorrhaphy treatment of shoulder instability: basic science. *Clinical Orthopaedics and related research* 2001:390:59-72.
175. Naseef GS III, Foster TE, Trauner K, et al. The thermal properties of bovine joint capsule: the basic science of laser- and radiofrequency-induced capsular shrinkage. *Am J Sports Med* 1997;25:670-4.
176. Obrzut SL, Hecht P, Hayashi K, et al. The effect of radiofrequency energy on the length and temperature properties of the glenohumeral joint capsule. *Arthroscopy* 1998;14:395-400.
177. Houpt JC, Conner ES, McFarland EW. Experimental study of temperature distributions and thermal transport during radiofrequency current therapy of the intervertebral disc. *Spine* 1996;21:1808-13.
178. Troussier B, Lebas JF, Chirossel JP, et al. Percutaneous intradiscal radiofrequency termocoagulation: a cadaveric study. *Spine* 1995;20:1713-8.

179. Kleinstueck FS, Diederich CJ, Nau WH, et al. Temperature and thermal dose distributions during intradiscal electrothermal (IDET) Therapy in the Cadaveric Lumbar Spine. *Spine* 2003;28:1700-9.
180. Coppes MH, Marani E, Thomeer RT, et al. Innervation of „painful“lumbar discs. *Spine* 1997;22:2342-50.
181. Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P, et al. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet* 1997;350:178-81.
182. Smith HP, McWhorter JM, Challa VR. Radiofrequency neurolysis in a clinical model: neuropathological correlation. *J Neurosurg* 1981;55:246-53.
183. Saal JA, Saal JS. Intradiscal electrothermal treatment for chronic discogenic low back pain:prospective outcome study with a minimum 2-year follow-up. *Spine* 2002;9:966-974.
184. Arnoczky SP, Aksan A. Thermal modification of connective tissues: basic science considerations and clinical implications. *Instructional Course Lectures* 50, 3-11.
185. Heary RF. Intradiscal electrothermal annuloplasty: the idet procedure. *Journal of Spinal Disorders* 2001;4:353-360.
186. Bass EC, Wistrom EV, Diederich CJ, Nau WH, Pellegrino R, Ruberti J, Lotz JC. Heat-induced changes in porcine annulus fibrosus biomechanics. *Journal of Biomechanics* 2004;37:233-240.

10. ŽIVOTOPIS

Goran Mrak rođen je 27. srpnja 1967. godine u Varaždinu. Osnovnu je školu i gimnaziju polazio također u Varaždinu i maturirao 1985. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao je 1986./87. godine. Tijekom studija bio je demonstrator na Zavodu za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta. Diplomirao je 1993. godine.

Po završetku studija obavio je pripravnički staž u Varaždinu te je isprva radio kao liječnik sekundarac na kirurškom odjelu Opće bolnice Varaždin. Godine 1994. postaje specijalizant neurokirurgije i veći dio specijalizacije provodi u Klinici za neurokirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Specijalistički ispit je položio 2000. godine. Nakon završetka specijalizacije zaposlen je od 2001. Godine u Klinici za neurokirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Godine 2002. stekao je zvanje Magistra znanosti iz biologije-biomedicine na Prirodoslovnom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu magistrarskim radom *Sindrom sapete kralješnične moždine*, nakon čega je 2004. godine izabran za asistenta na Katedri za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, te stječe nastavno iskustvo u diplomskoj i poslijediplomskoj nastavi.

Do sada se usavršavao tijekom nekoliko posjeta u Hannoveru u Njemačkoj, u Saint Louisu u SAD-u, te u Bonnu.

Objavio je preko dvadeset znanstvenih i stručnih radova i poglavlja u knjigama i također preko dvadeset sažetaka na domaćim i stranim skupovima.

Član je liječničke komore i Zbora liječnika Hrvatske, Hrvatskog neurokirurškog društva, Europska asocijacija neurokirurga (EANS), Svjetske federacija neurokirurga (WFNS).