

Infrared Thermal Imaging for Quantification of HIFU-induced Tissue Coagulation

Hanjae Pyo¹, Suhyun Park², and Hyun Wook Kang^{1†}

¹Department of Biomedical Engineering, Pukyong National University, Busan 48513, Korea

²School of Electrical and Electronics Engineering, Chung-Ang University, Seoul 06974, Korea

(Received July 31, 2017; Revised September 5, 2017; Accepted September 5, 2017)

In this paper, we investigate the thermal response of skin tissue to high-intensity focused ultrasound (HIFU) by means of infrared (IR) thermal imaging. For skin tightening, a 7-MHz ultrasound transducer is used to induce irreversible tissue coagulation in porcine skin. An IR camera is employed to monitor spatiotemporal changes of the temperature in the tissue. The maximum temperature in the tissue increased linearly with applied energy, up to 90°C. The extent of irreversible tissue coagulation (up to 3.2 mm in width) corresponds well to the spatial distribution of the temperature during HIFU sonication. Histological analysis confirms that the temperature beyond the coagulation threshold (~65°C) delineates the margin of collagen denaturation in the tissue. IR thermal imaging can be a feasible method for quantifying the degree of thermal coagulation in HIFU-induced skin treatment.

Keywords: High intensity focused ultrasound, Infrared thermal imaging, Tissue coagulation

OCIS codes: (170.7170) Ultrasound; (040.2480) FLIR, forward-looking infrared; (120.6810) Thermal effects

적외선 이미징 기반 HIFU 응용 조직 응고 정량화 연구

표한재¹ · 박수현² · 강현욱^{1†}

¹부경대학교 의공학과

☎ 48513 부산광역시 남구 용소로 45

²중앙대학교 전자전기공학부

☎ 06974 서울특별시 동작구 흑석로 84

(2017년 7월 31일 받음, 2017년 9월 5일 수정본 받음, 2017년 9월 5일 게재 확정)

본 논문에서는 적외선 카메라를 이용하여 집속형 초음파 치료장비인 HIFU (High intensity focused ultrasound)가 발생시키는 물리적인 변화를 연구하였다. HIFU는 비 침습적으로 음향 에너지를 피하조직에 전달할 수 있기 때문에 피부과에서 안면 윤곽 형성 및 피부탄력 개선을 위해 사용되고 있다. 피부 리프팅을 목적으로 사용하는 7 MHz HIFU의 사용 효과에 대한 정량적인 정보를 제공하기 위해 온도 분포 및 비가역적 조직 변화에 대한 연구를 실시하였다. HIFU에서 발생한 초음파 에너지로 인해 피하조직 수 밀리미터 크기의 부위에서 발생하는 온도의 변화를 적외선 이미징을 통해 측정하였다. 각 초음파 에너지 조건에서 생긴 열 응고점의 길이를 측정하였고 통계 처리를 통해 정량화 하였다. 온도의 증가가 발생한 부위에 대해서는 조직 검사에서 조직의 비가역적인 변화를 확인하였다. 실험을 통해 확인한 결과 집속된 초음파 에너지 (0.4, 1.2, 2 J)에 비례해서 조직에서 발생하는 온도가 증가하였다. 초음파가 치료하는 초점 부위에 대해 69~90°C 이상의 최고 온도가 발생하였고, 고온이 발생한 지점에서 조직적인 변화가 일어남을 확인할 수 있었다. 조직 검사를 통해 조직 내부 콜라겐의 응고를 통한 조직 변화를 확인하였다. 본 논문의 ex-vivo 실험 결과를 근거로 HIFU를 이용한 조직 응고의 강도를 조절하기 위해 적외선 이미징을 이용하여 얻은 정량적 데이터를 이용할 수 있음을 확인하였다.

Keywords: 적외선 이미징, 고강도 집속 초음파, 조직 응고

OCIS codes: (170.7170) Ultrasound; (040.2480) FLIR, forward-looking infrared; (120.6810) Thermal effects

†E-mail: wkang@pukyong.ac.kr

Color versions of one or more of the figures in this paper are available online.

I. 서 론

HIFU (High intensity focused ultrasound)는 고강도 집속 초음파 장비로 체내의 특정 부위에 음향 에너지를 전달해 선택적인 치료를 할 수 있는 장비이다¹⁾. 음향 렌즈를 이용해 초음파를 집속시켜 초점 부위에만 국부적으로 물리적인 열을 발생시키기 때문에 시술 부위를 따로 절개할 필요가 없다는 장점이 있다. HIFU는 체내 종양 제거, 지방 제거, 피부 리프팅 시술 등 다양한 치료에 적용 되어 의료기기 시장에서 수요를 꾸준히 증가하는 추세를 보인다^{2,3)}. 피부과에서 사용하는 HIFU는 얼굴 윤곽 형성 및 탄력 재생을 목적으로 표층근근막계(Superficial musculo-aponeurotic system, SMAS)에 초음파를 집중시켜 열에 의한 응고점을 발생시키며, 이 때 일반적으로 조직 열 응고가 시작되는 온도는 60°C 이상이다⁴⁾. HIFU를 이용한 열 응고 기반 리프팅 시술 효과를 얻기 위하여, 현재 피부과에서는 4 MHz (초점 거리 4.5 mm/ 에너지 밀도 = 0.9 J/mm²)와 7 MHz (초점거리 = 3 mm 초점거리/ 에너지 밀도 = 0.8 J/mm²)를 사용하고 있으며, 시술 시간은 15~20분이 소요되고 있다⁴⁾. 그러나 다양한 임상 단계의 실험 결과를 통해 HIFU 시술의 안전성과 유효성은 검증되었지만 초음파에 의해 조직에서 물리적으로 발생하는 온도 변화에 대한 연구 및 조직적 변화에 대한 정량화 연구가 부족한 실정이다^{4~6)}. 특히 시술에 사용되는 HIFU 파라미터들(주파수, 초점거리, 에너지, 트랜스듀서 속도 등)은 임상적 경험에 따라 결정 및 사용되고 있어, 시술 조건 별 조직의 온도 반응에 대한 이해가 매우 부족하다. 또한 환자에 대한 과도한 HIFU 안면 리프팅 치료는 심한 통증 유발 및 화상과 같은 부작용으로 이어질 수 있다. 따라서 환자에게 최적의 시술을 제공하기 위해 HIFU에 대한 정량화 연구가 필요하다^{7,8)}.

Thermochromic film 등을 이용하여 HIFU 조사 시 발생하는 온도 변화 및 공간적 분포에 대한 연구가 이전에 실시되었다⁹⁾. 그러나 film의 특성상 에너지 조사 후의 열변화만을 측정할 수 있었으며, 특히 조직이 아닌 팬텀에서 이루어져 한정된 조건에서만 HIFU 실험이 진행되었다. 피부 리프팅 치료 효과 개선과 치료 효율의 최적 조건을 확보하기 위해 초음파 에너지 조사에 따른 조직 내 실시간 온도 변화 및 조직 응고 범위에 대한 정량적 연구가 필요한 실정이다. 따라서 본 연구의 목표는 적외선 이미징 기법을 이용하여 7 MHz HIFU의 음향 에너지가 피부 조직에 발생시키는 온도를 정량화하고 그에 따른 조직 구조의 열변화를 측정하는 것이다. HIFU 시스템을 조절하여 세 가지의 음향 에너지 조건(0.4, 1.2, 2 J)을 사용하였으며, 각각의 조건에 대해 온도 상승 및 분포를 비교 관찰 하였다. 특히 열변화에 대한 정량화를 위해 적외선 이미징 기법을 응용하였으며, 피부 조직에 조사된 초음파가 발생시키는 온도를 모니터링 하였다. 조직에서 발생한 열로 유도된 열 응고 부위를 절개하여 조직 내부를 확인하였으며, 조직 병리 분석을 통해 열에 의해 응고된 조직의 변화나 손상 여부를 검증하였다.

II. 실험장치 및 방법

피부과에서 시행되는 초음파 리프팅 시술과 유사한 환경을 조성하기 위해 돼지 피부 조직을 사용하였다. 돼지의 피부 조직은 이미 사람의 피부와 물리적인 성질이 유사함이 보고 되어 ex vivo 모델로 많이 사용되고 있다⁷⁾. 실험 모델에 사용된 돼지 조직은 표피로부터 350.5 cm³ 크기로 잘라내고, 균일한 온도를 유지하기 위해 30°C의 항온 수조에서 한 시간 동안 보온 처리 되었다. 먼저 온도 분포 이미징 실험을 위해 준비된 돼지 조직을 2 mm 두께로 다시 자른 후, 마이크로스코프 슬라이드에 위치시켰다(그림 1). 음향 에너지를 이용하여 조직 내 온도 상승을 유도하기 위해 7 MHz HIFU 트랜스듀서(초점거리 = 3 mm; Lasya, Bluecore Company, Busan, Korea)를 사용하였다. 트랜스듀서의 위치는 마이크로스코프 슬라이드 표면으로부터 3 mm 떨어진 곳으로 위치시켰으며, 음향 에너지 조사시 초점이 조직 밀면과 슬라이드 위 표면 사이에 발생하도록 하였다(그림 1). 음향 에너지 전달 시 임피던스 매칭을 위해 초음파 젤을 조직 표면과 트랜스듀서 표면 사이에 충분히 주입하였다. HIFU 트랜스듀서로 유도되는 조직 열변화를 알아보기 위해 본 실험에서는 세 가지 에너지를 선택하였다(0.4, 1.2, 2.0 J). Hydrophone을 이용한 예비실험에서 각 에너지에서의 펄스 길이를 30, 39, 49 ms 임을 확인 하였고, 빔 크기는 초점에서 폭과 길이가 각각 0.3 과 1.3 mm 임을 측정하였다(사용된 HIFU 트랜스듀서의 주파수는 7 MHz 이고 F-number 는 1.0 일 때 빔 크기의 계산 값은 폭과 길이가 각각 0.2 와 0.9 mm 이었음). HIFU 트랜스듀서의 경우 hand-held 장치 내부 모터에 연결되어 내장되어 있으며, 에너지 조사시 트랜스듀서가 횡축으로 이동하게(3 cm/s) 되어 있다. 그러나 본 실험에서 조직 응고 변화를 촉진하기 위하여 한 초점 지점에 5번의 펄스를 전달하도록 하였다. 이를 위해 장치 내부 모터 연결을 끊어 트랜스듀서가 움직이지 않고 고정된 위치에서 5번의 펄스를 조직에 가할 수 있도록 만들었다. 각 펄스간의 시간 간격(인터펄스 시간)은 0.2 초였으며, 총 에너지 전달 시간은 1초였다. 5번의 펄스가 전달된 후의 조직의 온도 변화를 모니터링 하기 위해 조직이 위치한 슬라이드로부터 80 mm 밑에 적외선 카메라(4lens, 320240 pixels, spectral range = 7.5~13.0 μm, and acquisition rate =

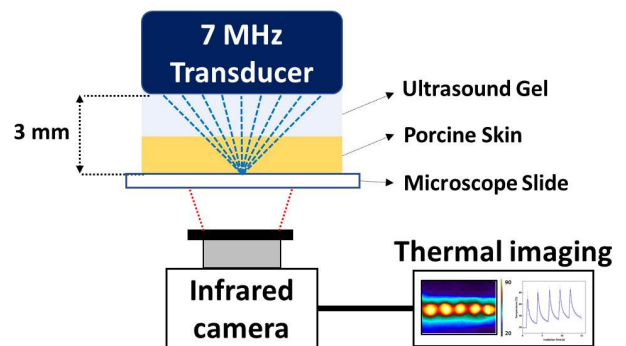


Fig. 1. Experimental set-up for thermal imaging for HIFU sonication.

60 Hz; A300, FLIR, Wilsonville, USA)를 위치시켰다(그림 1). 적외선 카메라의 공간해상도 및 정확도는 제조사를 통해 실험 전 검증하였다. HIFU 조사 시 열이 발생하는 3224 mm² 조직 표면을 적외선 카메라를 이용하여 에너지 조사 전부터 조사 후까지 연속적으로 실시간 촬영하였으며 분석하였다. 이를 통해 실험 설계에서 정의한 세 가지 음향 에너지 조건에서 발생한 최고 온도 및 공간적 온도 분포의 범위를 측정했다. 특히 5번의 펄스 전달 후 연속 촬영한 영상에서 에너지 별로 조직 내 최고 온도가 발생하는 순간의 이미지만을 선택하여 분석하였다. 또한 에너지 별 열 확산 범위를 이해하기 위하여 선택된 이미지에서 조직 온도가 초기 온도(즉 30°C) 보다 증가하는 영역에 대해 Image J (National Institute of Health, Bethesda, MD, USA)를 이용하여 Boundary Detection을 실시한 후, 해당되는 면적을 정량적으로 측정하였다. HIFU 조사에 따른 조직의 비가역적 변화를 확인하기 위하여, 온도 측정 시 사용된 조직보다 두꺼운 5 mm 두께의 돼지 조직을 사용하였다(그림 1). 세 가지 에너지 조건(0.4, 1.2, 2.0 J)에서 5번의 펄스를 조직에 전달하였으며, 각 조건을 5번 반복 테스트하였다(N = 5). HIFU 조사 후 각 조직의 중심을 기준으로 반으로 잘랐으며, 각 조직 측면을 디지털 카메라를 이용하여 촬영하였다. 획득한 측면 이미지를 기반으로 조직 응고 범위를 정량화하였다. 조직 응고 여부는 조직 색상 변화로 정의하였으며, 색상이 변화한 면적에서 응고 깊이(윗면과 아랫면 사이의 거리)와 응고 넓이(왼쪽과 오른쪽 사이의 거리)를 Image J를 이용하여 측정하였다. 또한 열 응고가 발생된 돼지 피부 조직의 횡단면을 포르말린에 1주일 동안 고정시키고 H&E (hematoxylin and eosin)으로 염색하였다. 조직 표본은 7 µm 절편으로 제작 되었으며, 염색된 슬라이드를 전자현미경(Panoramic 250 Flash III, Histech, Budapest, Hungary)을 통해 촬영하였다. Image J를 통해 가시적으로 확인한 열 응고 이미지와 조직의 슬라이드 이미지를 비교하여 열 변형에 의해 생긴 세포의 변화 범위를 비교 관찰하였다. 측정된 열 응고 데이터의 통계적 분석을 위해 Student's t-test

를 사용하였으며, p 값이 0.05 보다 작을 경우 통계적 의미를 가진 것으로 간주하였다.

III. 실험결과 및 고찰

그림 2는 테스트한 세 가지 에너지에 따른 조직 표면에서 발생한 온도 분포를 나타내고 있다. 위에 있는 이미지는 5번의 펄스 조사 후 조직에 발생한 온도의 2차원적 분포를 나타내고 있으며, 발생한 최고 온도(좌측 상단)와 온도가 발생한 면적(오른쪽 하단)을 보여주고 있다. 특히 에너지에 따라 펄스 길이가 다르기 때문에 HIFU 조사 동안 연속 촬영한 영상에서 에너지 별 최고 온도가 발생하는 순간의 이미지만을 각각 선택하였다. 음향 에너지 크기에 상관없이, 온도 분포는 원형 모습을 보여주고 있었으며, 음향 에너지 증가에 따라 최고 온도와 면적이 같이 증가함을 알 수 있었다. 특히 음향 에너지가 2.0 J 일 때 최고 온도(90°C)와 최고 면적(2.0 mm²)이 발생하였으며, 이는 0.4 J 조건과 비교할 때 각각 30%와 150% 더 크게 나타났다. 또한 음향 빔의 크기가 1.3 mm임을 감안할 경우 열전도에 따른 열에너지 확산으로 유도 온도 범위가 더 크게 발생하는 것을 확인하였다. 그림 2에서 밑에 있는 이미지는 적외선 이미징 기법으로 측정된 3차원적 온도 분포를 나타내고 있다. 2차원적 이미지와 유사하게 온도 상승이 음향 에너지 크기에 따라 증가함을 알 수 있었으며, 전체적 온도 분포는 원뿔 형태를 나타내고 있었다. 따라서 음향에너지 흡수 후 열에너지로 전환 시 음향 빔의 한 가운데에서 최고 온도가 일정하게 발생함을 확인하였으며, 중심에서 멀어질수록 온도가 급격하게 감소함을 알 수 있었다.

HIFU 조사에 따라 온도의 정량적 변화를 이해하기 위하여 최고온도를 에너지에 대한 함수로 나타내었다(N = 5; 그림 3(a)). 최고온도의 경우 에너지 증가에 따라 선형적으로 증가하였다(R² = 0.99). 그림2와 같이 2.0 J 에너지가 사용되었을 경우 최고 온도가 발생하였으며(96.3 ± 11.7°C), 이는 0.4 J 에

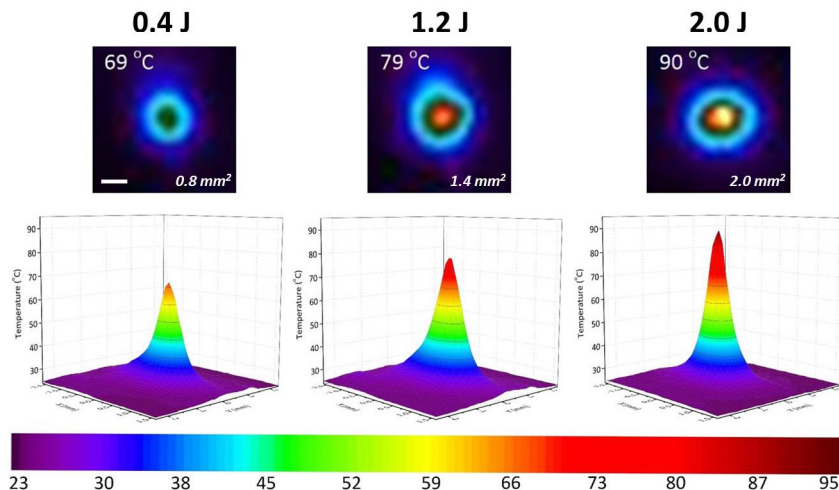


Fig. 2. 2D and 3D thermal images of coagulation point during HIFU sonication.

너지가 사용되었을 때보다 40% 더 높게 발생하였다($68.7 \pm 9.7^\circ\text{C}$). 공간적 온도 분포의 경우(그림 3(b)), 에너지가 증가함에 따라 빔의 중심에서 최고 온도가 발생하였으며, 중심에서 멀어질수록 온도가 지수함수 형태로 급격히 감소함을 알 수 있었다. 또한 에너지 증가에 따라 측면으로의 온도 분포가 조금씩 증가함을 알 수 있었다. 음향 빔의 3차원적 모양이 타원형인 관계로 공간적 온도도 똑같이 따라감을 확인할 수 있었다. 조직의 초기 온도는 25°C 로 일정하게 유지되었으며, 빔의 중심에서 온도가 모두 60°C 이상 발열하였다. 따라서 음향에너지가 열에너지로 전환되면서 빔 분포에 따라 온도 분포가 형성되었으며, 에너지 증가에 따른 측면으로 열 전달이 같이 발생하기 때문에 열 응고 온도보다 온도가 높을 경우 조직 변화 범위를 확대할 수 있을 것으로 예상되었다. 또한 과도한 피부 리프팅 시술을 할 경우 HIFU에 의해 화상과 같은 부작용이 발생할 수 있다. 그러나 본 실험의 조건 하에서 온도가 100 이하로 유지되었으며, 이는 과도한 리프팅 시술을 방지하고 효율적으로 국부적인 초음파 시술을 시행이 가능함을 알 수 있었다. 따라서 적외선 이미징 기법으로 측정된 온도 데이터를 근거로 HIFU 조건이 피부 리프팅 시술에 적합할 것으로 예상되었다.

HIFU 조사에 따른 조직 내부 열 응고 변화를 확인하기 위하여 조사 후 조직의 단면도를 확인하였다(그림 4). 에너

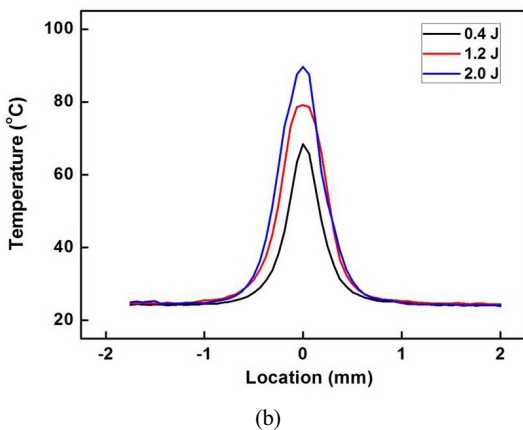
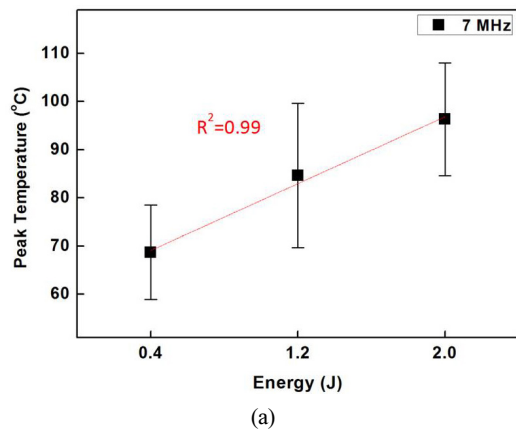


Fig. 3. Quantification of temperature elevation: (a) peak temperature as function of energy and (b) spatial distribution of temperature.

지 크기에 상관없이 비가역적 열 응고(빨간색 점선 표시)는 조직 표면(검정색 선 표시)에서 3 mm 떨어진 곳에서 발생하였다. 이는 트랜스듀서의 초점 거리와 일치함을 알 수 있었다. 또한 초점 부위 이외 부분에서는 조직 변화가 나타나지 않았음을 확인하였으며, 이는 음향 에너지를 이용하여 선택적 조직 응고가 가능함을 나타내었다. 에너지가 증가함에 따라 열 응고 범위는 증가하였으며, 응고 깊이(상하 거리)와 넓이(좌우 거리)가 동시에 증가함을 알 수 있었다. HIFU 빔의 형태가 타원형임을 고려할 때 비가역적 조직 변화는 상대적으로 원형에 더 가까웠으며, 이는 음향에너지가 흡수되면서 열이 발생할 때 측면으로의 열 전달이 많이 발생하였음을 예상할 수 있었다. 그러나 이를 확인하기 위하여 측면과 깊이 방향으로의 열 전달을 비교에 대한 추가 실험을 열전대를 이용하여 실시할 예정이다.

조직 단면도 이미지를 이용하여 HIFU 조사에 따른 열 응고 범위를 에너지 크기에 따라 비교 분석하기 위해 정량화하였다(그림 5). 응고 깊이와 넓이는 에너지 증가에 따라 선형적으로 증가함을 보였다. 2.0 J 에너지에서 최고의 깊이와 넓이를 보였으며, 이는 0.4 J 에너지에서 보다 각각 60%와 50% 이상 큰 것으로 나타났다(응고 깊이: 2.7 ± 0.1 mm for 2.0 J vs. 1.6 ± 0.2 mm for 0.4 J; 응고 넓이: 3.2 ± 0.1 mm for 2.0 J vs. 2.2 ± 0.2 mm for 0.4 J). HIFU 조사에 따라 발생하는 조직 응고의 공간적 변화를 확인하기 위하여 측정된 응고 깊이와 넓이를 이용하여 aspect ratio (AR)을 평가하였다(빨간색 선; 그림 5). 음향 에너지가 증가함에 따라 AR이 거의 변화하지 않음을 확인하였다($p = 0.04-0.30$). 이 결과는 에너지 증가에 따라 측면 및 깊이 방향으로 열 전달이 지속적

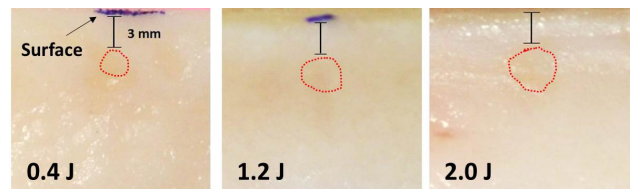


Fig. 4. Cross-sectional image of coagulated tissue after HIFU sonication.

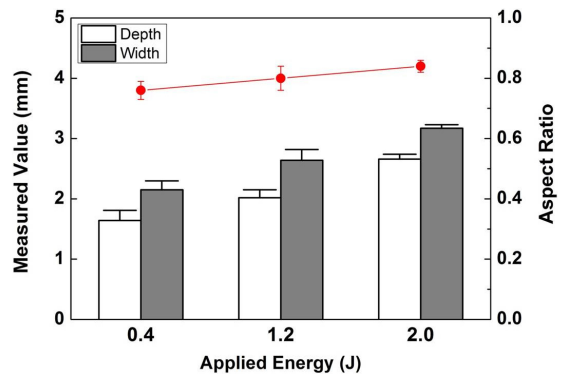


Fig. 5. Comparison of thermal coagulation in tissue in terms of coagulation depth, width, and aspect ratio (AR).

로 일정하게 발생하였음을 예상할 수 있었다. 따라서 전달하는 음향 에너지 크기에 따라 조직 내 열 응고 변화 범위를 결정할 수 있을 것으로 평가하였다.

그림 6은 2.0 J에서 5 펄스를 전달하여 HIFU 치료를 한 조직을 절개하고 얻은 열 응고의 절단면을 박리하여 슬라이드로 만든 것이다. H&E 염색한 피부 조직 슬라이드를 확인한 결과 절개된 조직의 단면에 발생했던 열 응고의 위치에 세포간의 결합이 끊어진 것을 확인하였다. 특히 10배 이미지(왼쪽)에서 진피층과 지방층 사이에서 발생한 조직 배열 변화로 열 응고 전반적 위치를 확인할 수 있었다. 또한 40배 이미지(오른쪽)의 경우 열 응고에 필요한 threshold 이상의 온도 발생으로 인해 영구적 조직 재배열이 생성되었음을 보여주었다. 이 연구를 통해 적외선 이미징으로 얻은 온도 분포값을 이용하여 조직 내 열 응고의 공간적 분포도를 예상할 수 있었다. 또한 음향 에너지 크기에 따라 조직 내 온도가 선형적으로 상승함을 확인하였으며, 이는 결국 조직 내부에서 열 응고 threshold 온도를 초과할 경우에 비가역적 변화로 나타날 수 있음을 확인하였다. 또한 열 응고 범위를 응고 깊이와 넓이로 정량화함으로써 에너지에 따른 조직 변화를 예측할 수 있었으며, HIFU를 이용하여 피부 리프팅을 시술할 경우 치료 범위에 대한 예상이 가능할 것으로 보인다. 본 연구의 경우 ex vivo 조직을 이용하였기 때문에 실험에서 한계가 존재한다. 특히 온도 측정용 조직 샘플의 두께와 조직 검사용 샘플의 두께에 차이가 있어 조직 내에서 HIFU 초점 영역의 위치에 따른 온도 분포가 달라질 것으로 예상된다. 또한 트랜스듀서 초점 거리에서 조직의 반을 절개하여 온도 반응을 확인하였기 때문에 열 전달 측면에서 경계 조건의 차이(즉 마이크로스코프 슬라이드 접촉면에서의 단열효과)가 발생하기 때문에 3차원적 온도 분포에 영향을 미칠 수 있었을 것으로 보인다. 따라서 3D 시뮬레이션을 통한 온도 분포 계산 및 비교 분석이 필요하며, 기니피그를 이용한 HIFU 응용 피부 변화 연구를 계획 중에 있다. 또한, 정밀한 실시간 온도 상승을 모니터링하기 위하여 hypothermic 열전대나 Fiber Bragg Grating (FBG)를 이용하여 음향 에너지 전달 시 발생하는 열 반응을 in vivo 환경에서 측정할 계획이다. 또한 비침습적 방식으로 HIFU가 사용되고 있으나 피부 표면에서의 온도가 에너지 밀도에 따라 여전히 발생하기 때문에 적외선 이미징을 이용하여 표피에서의 화상 여부에 대한 연구도 같이 진행

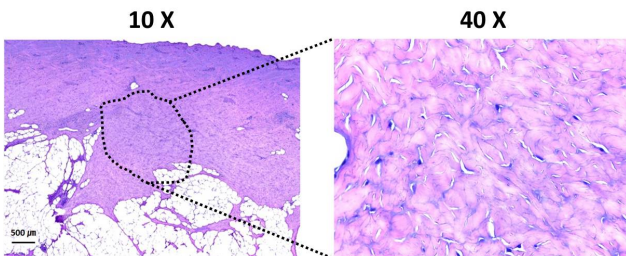


Fig. 6. Histology images of treated porcine tissue: 10 (left) and 40 (right).

할 예정이다. 이러한 온도 및 비가역적 조직 변화에 대한 정량적 연구 및 데이터를 통해 피부 리프팅을 목적으로 하는 7 MHz HIFU 시술 시 환자의 안면 지방층 두께 및 노화로 인한 피부 재생 능력의 저하를 고려한 적절한 처방에 대한 치료 프로토콜을 제공할 수 있을 것으로 예상된다.

IV. 결 론

실험의 결과를 통해 피부 리프팅 시술 효과를 유도할 수 있는 7 MHz HIFU가 조직에 충분한 열 응고를 발생시키는 지를 적외선 이미징을 이용한 온도의 변화 측정으로 확인하였다. 또한 환자에게 맞는 적합한 시술 조건(i.e., 음향 에너지) 선택할 경우, 본 논문의 ex vivo 실험에서 적외선 이미징을 이용하여 얻은 정량적 데이터를 이용하여 환자에 대한 복합적인 시술 환경을 고려한 피부 리프팅 임상 연구가 가능하다고 판단하였다.

감사의 글

이 논문은 부경대학교 자율창의학술연구비(2016년)에 의하여 연구되었음.

References

1. E. Maloney and J. H. Hwang, "Emerging HIFU applications in cancer therapy," *Int. J. Hyperthermia* **31**, 303-309 (2015).
2. S. Y. Choi, Y. A. No, S. Y. Kim, B. J. Kim, and M. N. Kim, "Tightening effects of high-intensity focused ultrasound on body skin and subdermal tissue: a pilot study," *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **30**, 1599-1602 (2016).
3. K. Fritz and C. Salavastru, "Ways of noninvasive facial skin tightening and fat reduction," *Facial Plast. Surg.* **32**, 276-282 (2016).
4. I. H. Lee, S. M. Nam, E. S. Park, and Y. B. Kim, "Evaluation of micro-focused ultrasound for lifting and tightening the face," *Arch. Aesthetic Plast. Surg.* **21**, 65-69 (2015).
5. R. Kong and R. Bhargava, "Characterization of porcine skin as a model for human skin studies using infrared spectroscopic imaging," *Analyst* **136**, 2359-2366 (2011).
6. K. A. Gutowski, "Microfocused ultrasound for skin tightening," *Clin. Plast. Surg.* **43**, 577-582 (2016).
7. J. H. Park, S. D. Lim, S. H. Oh, J. H. Lee, and U. C. Yeo, "High-intensity focused ultrasound treatment for skin: ex vivo evaluation," *Skin Res. Technol.* **23**, 384-391 (2016).
8. H. J. Laubach, I. R. S. Makin, P. G. Barthe, M. H. Slayton, and D. Manstein, "Intense focused ultrasound: Evaluation of a new treatment modality for precise microcoagulation within the skin," *Dermatol. Surg.* **34**, 727-734 (2008).
9. J. Kim, J. Jung, M. Kim, K. Ha, E. Lee, and I. Lee, "Distribution of temperature elevation caused by moving high-intensity focused ultrasound transducer," *Jpn. J. Appl. Phys.* **54**, 07HF13 (2015).